



EACS

European AIDS Clinical Society

Smernice

Verzija 6.1 - novembar 2012



European AIDS Clinical Society (EACS) je neprofitno udruženje evropskih lekara, kliničara i naučnika u oblasti HIV-a i AIDS-a.

Njegov cilj je okupljanje naučnika iz čitave Evrope radi razmene najnovijih medicinskih i naučnih saznanja po pitanju kliničkih aspekata HIV/AIDS i njihovih komplikacija.

Članovi upravljačkog odbora

Manuel Battegay (Predsednik)	Bazel, <i>Švajcarska</i>
Fiona Mulcahy (Podpredsednik)	Dablin, <i>Irska</i>
Anna Maria Geretti (Sekretar)	Liverpul, <i>Velika Britanija</i>
Nathan Clumeck (Blagajnik)	Brisel, <i>Belgija</i>
Peter Reiss (Prethodni predsednik)	Amsterdam, <i>Holandija</i>

José Arribas	Madrid, <i>Španija</i>
Antonella d'Arminio Monforte	Milano, <i>Italija</i>
José Gatell	Barselona, <i>Španija</i>
Christine Katlama	Pariz, <i>Francuska</i>
Jens D. Lundgren	Kopenhagen, <i>Danska</i>
Anton Pozniak	London, <i>Velika Britanija</i>
Jürgen Rockstroh	Bon, <i>Nemačka</i>
Mike Youle	London, <i>Velika Britanija</i>

Sadržaj

▪ Članovi upravljačkog odbora.....	2	▪ Vakcinacija.....	44
▪ Članovi Panel grupe.....	4	- Antimalarijski lekovi i cART (Dodatak)	
▪ Skraćenice korišćene u ovom dokumentu.....	5	▪ Hiperlaktatemija: dijagnoza, prevencija i menadžment.....	45
		- Menadžment hiperlaktatemije i menadžment laktatne acidoze (Dodatak)	
Deo I Ocenjivanje pacijenata inficiranih HIV prilikom početne i kasnijih poseta.....	6	▪ Procena seksualne disfunkcije kod osoba koje žive sa HIV.....	46
		▪ Lečenje seksualne disfunkcije kod muškaraca koji žive sa HIV.....	47
Deo II Tretman pacijenata inficiranih HIV ARV terapijom.....	10	▪ Neurokognitivna oštećenja: dijagnoza i menadžment.....	48
▪ Ocenjivanje spremnosti pacijenata za ART.....	10	- Skala IADL (Instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života) (Dodatak)	
▪ Komentari o tabeli „Ocenjivanje spremnosti pacijenata za započinjanje ART”.....	11		
▪ Preporuke za započinjanje ART kod HIV pozitivnih osoba bez ranije ekspozicije ART.....	12	Deo IV Klinički menadžment i terapija hronične koinfekcije hepatitisom B i hepatitisom C kod odraslih inficiranih HIV.....	50
▪ Inicijalni kombinovani režimi za odrasle pacijente koji ranije nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima.....	13	▪ Opšte preporuke za pacijente sa koinfekcijom HIV i hepatitisom.....	50
▪ Akutna HIV infekcija.....	14	▪ Procena terapijskih indikacija za HBV infekciju kod HIV+ pacijenata.....	52
▪ Promena strategije za virološki suprimirane pacijente.....	15	▪ Terapija hronične HBV infekcije kod pacijenata sa HIV-om.....	53
▪ Virološki neuspeh.....	16	▪ Terapijske preporuke za lečenje infekcije hepatitisom C kod pacijenata sa HIV koinfekcijom.....	54
▪ Lečenje trudnica sa HIV.....	17	▪ Dijagnostičke procedure kod koinfekcije hepatitisom C i HIV.....	56
▪ ART kod koinfekcije TB/HIV.....	18	▪ Menadžment novo dijagnostikovanih pacijenata sa koinfekcijom HIV/HCV genotipom 1.....	57
▪ Profilaksa nakon ekspozicije.....	19	▪ Menadžment pacijenata koinficiranih HIV/HCV genotipom 1 u skladu sa stadijumom fibroze i ishodom ranijeg tretmana.....	57
▪ Antiretrovirusni lekovi i klase lekova: česti/teški neželjeni efekti.....	20	▪ Predloženo optimalno trajanje dvostruke terapije za HCV kod pacijenata sa koinfekcijom HCV/HIV koji nisu podobni za trostruku terapiju uključujući antiretrovirusne lekove direktnog dejstva protiv HCV.....	58
▪ Interakcije između lekova za lečenje HIV i onih koji nisu za lečenje HIV.....	22	▪ Definicije odgovora na terapiju na Peg-IFN i ribavirin.....	58
- Interakcije između antidepresiva i antiretrovirusnih agenasa (Dodatak)		▪ Upotrebite boceprevir ili telaprevir kod pojedinaca sa koinfekcijom HIV/HCV.....	59
- Preporuke za doziranje antiretrovirusnih lekova kod pacijenata sa insuficijencijom jetre (Dodatak)		▪ Klasifikacija i intervencije za pacijente sa HIV koinficirane HCV-om genotipovima 2, 3 ili 4 koji ne odgovaraju na terapiju ili koji imaju relaps nakon prethodnih terapija zasnovanih na interferonu.....	60
- Prilagođavanje doze antiretrovirusnih lekova kod oštećenja bubrežne funkcije (Dodatak)		▪ Algoritam za menadžment akutne HCV infekcije kod pojedinaca inficiranih HIV.....	61
Deo III Prevencija i menadžment neinfektivnih komorbiditeta kod HIV.....	24	Dodatak	
▪ HIV specifična stanja koja treba uzeti u razmatranje prilikom menadžmenta „neinfektivnih” komorbiditeta.....	24	▪ Promene u načinu života.....	I
- Psihička i psiho-fizička zavisnost od lekova (Dodatak)		▪ Interakcije između antidepresiva i antiretrovirusnih agenasa.....	II
▪ Rak - metode skrininga.....	25	▪ Prilagođavanje doze antiretrovirusnih lekova kod oštećenja bubrežne funkcije.....	III
- Promene u načinu života (Dodatak)		▪ Indikacije i testovi za proksimalnu renalnu tubulopatiju (PRT).....	V
▪ Prevencija CVD.....	26	▪ Preporuke za doziranje antiretrovirusnih lekova kod pacijenata sa insuficijencijom jetre.....	VI
▪ Hipertenzija: dijagnoza i menadžment.....	27	▪ Dijagnoza i menadžment hepatorenalnog sindroma (HRS).....	VIII
▪ Dijabetes tipa 2: dijagnoza i menadžment.....	29	▪ Antimalarijski lekovi i cART.....	IX
▪ Intervencije za lečenje dijabetesa.....	30	▪ Psihička i psiho-fizička zavisnost od lekova.....	X
▪ Dislipidemija: menadžment.....	31	▪ Menadžment hiperlaktatemije i menadžment laktatne acidoze.....	XI
▪ Depresija: dijagnoza i menadžment.....	32	▪ Skala IADL (Instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života).....	XII
▪ Klasifikacija, doze, bezbednost i sporedni efekti antidepresiva.....	34	▪ Lečenje pacijenata sa HIV i cirozom jetre.....	XIV
- Interakcije između antidepresiva i antiretrovirusnih agenasa (Dodatak)		▪ Reference.....	XVI
▪ Oboljenje kostiju: dijagnoza, prevencija i menadžment.....	35	▪ Sukob interesa.....	XVII
▪ Deficijencija vitamina D: dijagnoza i menadžment.....	36		
▪ Oboljenje bubrega: dijagnoza.....	37		
▪ ART: Nefrotoksičnost povezana s lekovima.....	38		
- Prilagođavanje doze antiretrovirusnih lekova kod oštećenja bubrežne funkcije (Dodatak)			
- Indikacije i testovi za proksimalnu renalnu tubulopatiju (PRT) (Dodatak)			
▪ Obrada i menadžment pacijenta sa HIV i sa povišenim ALT/AST.....	39		
▪ Menadžment HIV pozitivnih pacijenata sa cirozom.....	40		
- Preporuke za doziranje antiretrovirusnih lekova kod pacijenata sa insuficijencijom jetre (Dodatak)			
- Dijagnoza i menadžment hepatorenalnog sindroma (HRS) (Dodatak)			
▪ Lipodistrofija: prevencija i menadžment.....	42		
▪ Putovanje.....	43		

Članovi Panel grupe

Tretman HIV

Predsedavajući: Nathan Clumeck	Brisel, <i>Belgija</i>
Antonella d'Arminio Monforte	Milano, <i>Italija</i>
José Arribas	Madrid, <i>Španija</i>
Manuel Battegay	Bazel, <i>Švajcarska</i>
Nikos Dedes	Atina, <i>Grčka</i>
José Gatell	Barselona, <i>Španija</i>
Anna Maria Geretti	Liverpul, <i>Velika Britanija</i>
Christine Katlama	Pariz, <i>Francuska</i>
Jens D. Lundgren	Kopenhagen, <i>Danska</i>
Anton Pozniak	London, <i>Velika Britanija</i>
François Raffi	Nant, <i>Francuska</i>

Komorbiditeti

Predsedavajući: Jens D. Lundgren	Kopenhagen, <i>Danska</i>
Manuel Battegay	Bazel, <i>Švajcarska</i>
Georg Behrens	Hanover, <i>Nemačka</i>
Mark Bower	London, <i>Velika Britanija</i>
Paola Cinque	Milano, <i>Italija</i>
Simon Collins	London, <i>Velika Britanija</i>
Juliet Compston	Kembridž, <i>Velika Britanija</i>
Gilbert Deray	Pariz, <i>Francuska</i>
Stéphane De Wit	Brisel, <i>Belgija</i>
Christoph A. Fux	Bern, <i>Švajcarska</i>
Giovanni Guaraldi	Modena, <i>Italija</i>
Patrick Mallon	Dablin, <i>Irska</i>
Esteban Martinez	Barselona, <i>Španija</i>
Socrates Papapoulos	Lajden, <i>Holandija</i>
Renaud du Pasquier	Lozana, <i>Švajcarska</i>
Neil Poulter	London, <i>Velika Britanija</i>
Peter Reiss	Amsterdam, <i>Holandija</i>
Alessandra Vignano	Milano, <i>Italija</i>
Ian Williams	London, <i>Velika Britanija</i>
Alan Winston	London, <i>Velika Britanija</i>

Koinfekcije

Predsedavajući: Jürgen Rockstroh	Bon, <i>Nemačka</i>
Sanjay Bhagani	London, <i>Velika Britanija</i>
Raffaele Bruno	Pavia, <i>Italija</i>
Diego García	Alikante, <i>Španija</i>
Maxime Journiac	Pariz, <i>Francuska</i>
Karine Lacombe	Pariz, <i>Francuska</i>
Stefan Mauss	Dizeldorf, <i>Nemačka</i>
Lars Peters	Kopenhagen, <i>Danska</i>
Massimo Puoti	Milano, <i>Italija</i>
Vicente Soriano	Madrid, <i>Španija</i>
Cristina Tural	Barselona, <i>Španija</i>

Zahvalnost: Panel odbori EACS su dobili korisne komentare i sugestije od sledećih osoba: T. Brown, D. Burger i C. Marzolini

Skraćenice korišćene u ovom dokumentu

ARV SKRAĆENICE

- 3TC=lamivudin
- ABC=abakavir
- ATV=atazanavir
- d4T=stavudin
- ddI=didanozin
- DRV=darunavir
- EFV=efavirenz
- ENF=enfuvirtid
- ETV=etravirin
- FDC=kombinacija fiksnih doza
- FPV=fosamprenavir
- FTC=emtricitabin
- IDV=indinavir
- ITI=inhibitor transfera integraze
- LPV=lopinavir
- MVC=maravirok
- NFV=nelfinavir
- NRTI=inhibitori nukleoz(t)idne reverzne transkriptaze
- NNRTI=inhibitori nenukleozidne reverzne transkriptaze
- NVP=nevirapin
- PI=proteazni inhibitori
- PI/r=proteazni inhibitori sa buster dozom ritonavira
- RAL=raltegravir
- RPV=rilpivirin
- RTV=ritonavir
(kada se koristi kao buster= /r)
- SQV=sakvinavir
- TDF=tenofovir
- TPV=tipranavir
- ZDV=zidovudin

DRUGE SKRAĆENICE

- ACE=angiotenzin konvertujući enzim
- ALP=alkalna fosfataza
- ALT=alanin amionotransferaza
- aMDRD=forumla skraćene izmene režima ishrane kod oboljenja bubrega
- ART=antiretrovirusna terapija
- AST=aspartat aminotransferaza
- BMD=mineralna gustina kostiju
- BMI=indeks telesne mase
- CKD=hronično oboljenje bubrega
- CMV=citomegalovirus
- CNS=centralni nervni sistem
- COPD=hronična opstruktivna bolest pluća
- CSF=cerebrospinalna tečnost
- CVD=kardiovaskularno oboljenje
- CXR=rendgen grudnog koša
- DXA=rendgenska apsorpciometrija s dvostrukim energijama
- ECG=elektrokardiogram
- eGFR=procenjena brzina glomerularne filtracije
- FBC=ukupna krvna slika
- FRAX=alat za procenu rizika od frakture
- HBV=virus hepatitisa B
- HCV=virus hepatitisa C
- HDL-c=HDL-holesterol
- HIVAN=nefropatija povezana s HIV-om
- HPV=ljudski papilomavirus
- HSR=reakcija preosetljivosti
- IGRA=proba otpuštanja interferona gama
- IHD=ishemijska bolest srca
- IV=intravenski
- LDL-c=LDL-holesterol
- LGV=limfogranuloma venerum
- Mg=magnezijum
- MSM=muškarci koji imaju seksualne odnose s muškarcima
- PPD=prečišćeni derivat proteina
- PSA=antigen specifičan za prostatu
- PTH=paratiroidni hormon
- RBV=ribavirin
- STI=seksualno prenosiva infekcija
- TC=ukupni holesterol
- TDM=terapijsko praćenje leka
- TG=trigliceridi
- UA/C=odnos albumina i kreatinina u urinu
- UP/C=odnos proteina i kreatinina u urinu
- VL=broj virusnih partikula (viral load)
- WB=Western Blot
- Zn=cink

Deo I Ocenjivanje pacijenata inficiranih HIV prilikom početne i kasnijih poseta

ANAMNEZA	Procena	Prilikom postavljanja dijagnoze HIV	Pre započinjanja ART	Učestalost praćenja	Komentar	Videti stranu
Zdravstvena	Kompletna zdravstvena anamneza uključujući	+	+		Prilikom prelaska na drugu negu, ponoviti procenu	
	• Porodična anamneza (npr. preuranjeno CVD, dijabetes, hipertenzija, CKD)	+			Preuranjeno CVD: Kardiovaskularni događaji kod rođaka prvog stepena: muških <55, ženskih <65 godina	26
	• Istovremeno uzimani lekovi ⁽¹⁾	+	+	Prilikom svake posete		22
	• Raniji trenutni komorbiditet	+	+		Razmotriti CXR ukoliko postoji anamnestički podatak o oboljenju pluća	
Psihološka	• Anamneza vakcinacija	+			Izmeriti titre antitela i ponuditi vakcinacije kada postoji indikacija	44
	• Trenutni način života (upotreba alkohola, pušenje, režim ishrane, aerobne vežbe, upotreba droge)	+	+	6-12 m	Treba se češće usredsrediti na nepovoljne navike u načinu života	Dodatak: Promene u načinu života
	• Zaposlenje	+	+			
	• Socijalna i blagostanje	+	+	Prema indikacijama	Pružiti savet i podršku ako je potrebno	
Seksualno i reproduktivno zdravlje	• Psihološki morbiditet	+	+	Prilikom svake posete	Pružiti savetovanje ako je potrebno	
	• Partner i deca	+			Testirati partnera i decu ako su pod rizikom	
	• Seksualna anamneza	+		6-12 m	Osvrnuti se na probleme koji se tiču seksualne disfunkcije	46
	• Bezbedniji seks	+		Prema indikacijama	Treba se usredsrediti na rizik od seksualnog prenosa kada je indikovano	
	• Status partnera i obelodanjivanje informacija	+		Prema indikacijama		
	• Problemi sa začećem	+	+	Prema indikacijama		

Procena	Prilikom postavljanja dijagnoze HIV	Pre započinjanja ART	Učestalost praćenja	Komentar	Videti stranu
HIV OBOLJENJE					
Virologija	• Potvrda HIV Ab+ve testa	+	3-6 m	Češće praćenje HIV RNK priikom započinjanja ART	<u>12-21</u>
	• HIV RNK u plazmi	+	Prilikom virološkog neuspaha	Obaviti genotipski test rezistencije pre započinjanja ART ukoliko ranije nije obavljen ili ako postoji rizik od superinfekcije	
	• Genotipski test rezistencije i podtip	+		Obaviti skrining ako razmatrate antagonist R5 u okviru režima	
	• R5 tropizam (ukoliko je dostupno)	+/-			
Imunologija	• apsolutni broj CD4 i % (neobavezno: broj i % CD8)	+	3-6 m ⁽ⁱⁱ⁾	Razmotriti ređe praćenje kod stabilnih pacijenata na ART sa višim brojem CD4 ⁽ⁱⁱ⁾	<u>12-21</u>
	• HLA B5701 (ukoliko je dostupno)	+		Obaviti skrining pre započinjanja ART koja sadrži abakavir, ukoliko testiranje nije prethodno obavljeno	
KOINFEKCIJE					
STI	• Serologija na sifilis	+	Godišnje/ prema indikacijama	Razmotriti češći skrining ukoliko postoji rizik	
	• Skrining na STI	+	Godišnje/ prema indikacijama	Skrining ukoliko postoji rizik	
	• Serologija na Hep A	+		Obaviti skrining ukoliko postoji rizik, vakcinisati one koji nisu imuni	<u>44</u>
Virusni hepatitis	• Skrining na Hep C	+	Godišnje/ prema indikacijama	Godišnji skrining ukoliko postoji rizik Izmeriti HCV-RNK ukoliko HCV Ab+ve ili ukoliko se sumnja na akutnu infekciju Ukoliko postoji HCV-RNK +ve	<u>46</u>
	• Skrining na Hep B	+		Vakcinisati one koji nisu imuni Godišnji skrining kod podložnih pacijenata Ukoliko postoje Hep B sAg +ve	<u>52</u>
	• CXR	+		Razmotriti rutinski CXR kod pacijenata iz populacija sa visokom prevalencijom TB	
Tuberkuloza	• PPD ukoliko je broj CD4 >400	+	Ponoviti skrining ukoliko postoji ekspanzija		
	• IGRA kod odabranih populacija pod visokom rizikom (ukoliko je dostupno)	+			

Procena	Prilikom postavljanja dijagnoze HIV	Pre započinjanja ART	Učestalost praćenja	Komentar	Videti stranu
Ostali	• Serologija na varicella zoster	+		Ponuditi vakcinaciju kada je indikovano	44
	• Serologija na morbille/rubelu	+		Ponuditi vakcinaciju kada je indikovano	44
	• Serologija na toksoplazmu	+			
	• Serologija na CMV	+			
	• Serologija na lajšmaniju	+/-		Obaviti skrining u skladu s anamnezom putovanja ili poreklom	
	• Tropski paraziti: npr. serologija na šistozomijazu, strongiloides	+/-		Obaviti skrining u skladu s anamnezom putovanja ili poreklom	
NEINFektivNI KOMORBIDITETI					
Hematologija	• FBC	+	3-12 m		
	• Hemoglobinopatije	+		Obaviti skrining pacijenata pod rizikom	
	• G6PD	+		Obaviti skrining pacijenata pod rizikom	
Telesni sastav	• Indeks telesne mase	+	Godišnje		Dodatak: Promene u načinu života
Kardiovaskularno oboljenje	• Procena rizika (Framinghamov skor ⁽ⁱⁱⁱ⁾)	+	Godišnje	Treba obaviti kod svih muškaraca >40 i žena >50 godina bez CVD	26
	• ECG	+		Razmotriti početni EKG pre započinjanja PI koji su povezani sa potencijalnim problemima s provođenjem	
Hipertenzija	• Krvni pritisak	+	Godišnje		27
Lipidi	• TC, HDL-c, LDL-c, TG ^(iv)	+	Godišnje	Ponoviti u stanju gladovanja ukoliko se određuje u cilju primene medicinske intervencije (tj. ≥8 h bez kalorijskog unosa)	31
Glukoza	• Glukoza u plazmi	+	6-12 m	Razmotriti oralni test tolerancije glukoze/HbA1c ukoliko su koncentracije glukoze našte 5,7-6,9 mmol/l (100-125 mg/dL)	29
Oboljenje jetre	• Procena rizika ^(v)	+	Godišnje	Češće praćenje pre započinjanja i tokom tretmana hepatotoksičnim lekovima	39
	• ALT/AST, ALP, bilirubin	+	3-12 m		
Oboljenje bubrega	• Procena rizika ^(vi)	+	Godišnje		37
	• eGFR (amDRD) ^(vii)	+	3-12 m	Češći monitoring ukoliko su prisutni CKD faktori rizika i/ili pre započinjanja i tokom tretmana nefrotoksičnim lekovima ^(ix)	
	• Dipstik analiza urina (štapicem) ^(viii)	+	Godišnje	Svaki 6 meseci ako je eGFR <60 ml/min; ako je proteinurija ≥1+ i/ili eGFR <60 ml/min obaviti UP/C ili UA/C ^(viii)	

Procena	Prilikom postavljanja dijagnoze HIV	Pre započinjanja ART	Učestalost praćenja	Komentar	Videti stranu
Oboljenje kostiju	<ul style="list-style-type: none"> • Profil kostiju: kalcijum, PO4, ALP • Procena rizika ^(x) (FRAX[®]) kod pacijenata >40 godina) • 25 OH vitamin D 	+	6-12 m		<u>35</u>
Vitamin D	<ul style="list-style-type: none"> • Pitanja za skrining 	+	2 god.	Razmotriti DXA kod pacijenata pod rizikom	
Neurokognitivno oštećenje	<ul style="list-style-type: none"> • Pitanja za skrining 	+	2 god.	Obaviti skrining pacijenata pod rizikom	<u>36</u>
Depresija	<ul style="list-style-type: none"> • Pitanja za skrining • Mamografija • Cervikalni Papa test • Anoskopija i Papa (MSM) • Ultrazvuk i alfa-fetoprotein • Ostali 	+	1-2 god.	Obaviti skrining svih pacijenata sa visoko oštećujućim stanjima Ukoliko su rezultati abnormalni ili simptomatski, pogledajte stranicu sa algoritmom radi dalje procene	<u>48</u>
Rak			1-3 god.	Obaviti skrining pacijenata pod rizikom	<u>32</u>
			1-3 god.	Žene 50-70 god.	<u>25</u>
			1-3 god.	Seksualno aktivne žene	
			1-3 god.	Dokazi o koristi nisu sigurni	
			6 m	Osobe sa cirozom	<u>40</u>
				Kontraverzno	

- i Pregledati sve istovremeno uzimane lekove koji mogu potencijalno ulaziti u interakcije sa ART ili povećati komorbiditet.
- ii Ukoliko je pacijent stabilan na ART sa nedetektabilnim broj virusnih partikula i brojem CD4 >350/μl, razmotriti ređe praćenje broja CD4 na svakih 6-12 meseci.
- iii Formula za ocenu rizika dobijena na osnovu populacije s HIV-om je i dalje u razvoju (videti: www.cphiv.dk/tools.aspx). Treba imati u vidu, ukoliko pojedinačni pacijenti primaju lekove radi kontrole dislipidemije i/ili hipertenzije, interpretacija procene treba da se obavi uz oprez.
- iv Kalkulator za LDL-holesterol u slučajevima gde TG nisu visoki se može naći na www.cphiv.dk/tools.aspx.
- v Faktori rizika za hronično oboljenje jetre obuhvataju: alkohol, virusni hepatitis, gojaznost, dijabetes, rezistenciju na insulin, hipertenziju, hepatotoksične lekove.

- vi Faktori rizika za hronično oboljenje bubrega (GKD) obuhvataju: hipertenziju, dijabetes, CVD, porodičnu anamnezu, pripadnost crnoj afričkoj etničkoj grupi, virusni hepatitis, istovremenu upotrebu nefrotoksičnih lekova.
- vii eGFR: upotrebite skraćenu formulu za izmenu režima ishrane kod oboljenja bubrega (aMDRD) zasnovanu na kreatininu u serumu, polu, starosti i etničkoj pripadnosti (videti: www.cphiv.dk/tools.aspx).
- viii Neki eksperti preporučuju UA/C ili UP/C kao skrining test za proteinuriju kod svih pacijenata. UA/C: odnos albumina i kreatinina u urinu (mg/mmol) predominantno otkriva oboljenje glomerula. Koristiti kod pacijenata sa dijabetesom melitusom. UP/C: odnos ukupnih proteina i kreatinina u urinu (mg/mmol) otkriva ukupne proteine koji su posledica oboljenja glomerula i tubula.
- ix Kod pacijenata koji primaju tenofovir je potreban dodatni skrining (videti str. 38).

- x Klasični faktori rizika: starija životna dob, ženski pol, hipogonadizam, porodična anamneza frakture kuka, nizak BMI (≤ 19 kg/m²), deficiencija vitamina D, pušenje, fizička neaktivnost, anamnestički podatak o frakturi s minimalnom traumom, prekomerna upotreba alkohola (>3 doze dnevno), ekspanzija steroidima (minimalno 5 mg tokom >3 meseca).
- xi WHO alat za procenu fraktura (FRAX[®]): (www.shef.ac.uk/FRAX).

Deo II **Tretman pacijenata inficiranih HIV ARV terapijom**

Ocenjivanje spremnosti pacijenata za ART ⁽ⁱ⁾

Cilj: Olakšati donošenje odluke i započinjanje ART kod pacijenata koji ispunjavaju uslove u skladu s međunarodnim smernicama

Pre započinjanja ART, obaviti skrining po pitanju donošenja odluke i barijera za pridržavanje terapije:

Faktori povezani s pacijentom:

- A. Depresija ⁽ⁱⁱ⁾
- B. Štetna upotreba alkohola ili rekreativna upotreba droge ⁽ⁱⁱⁱ⁾
- C. Kognitivni problemi ^(iv)
- D. Slabo zdravstveno obrazovanje

Faktori povezani sa sistemom:

- E. Zdravstveno osiguranje i snabdevanje lekovima
- F. Kontinuitet snabdevanja lekovima
- G. Socijalna podrška i otkrivanje informacija

Prepoznajte, diskutujte i umanjite probleme kada je god moguće!

Procenite spremnost pacijenta i pružite podršku prilikom napredovanja između stadijuma: ^(v)

„Voleo(la) bih da pričam o anti-HIV lekovima.“ <wait> „Šta mislite o tome?“ ^(vi)

Zapamtite:

- Napravite plan pre svakog intervjua
- Upotrebite otvorena pitanja kada je god moguće
- Koristite WEMS tehniku ^(vii)

Predkontemplacija: „Nije mi potrebna terapija, osećam se dobro“. „Ne želim da o tome razmišljam“

Podrška: Pokazati poštovanje prema stavu pacijenta / Pokušati razumeti zdravlje i uverenja po pitanju terapije / Ustanoviti poverenje / Pružiti individualizovane kratke informacije / Zakazati sledeću posetu

Ponoviti određivanje stadijuma

Kontemplacija: „Vagam stvari i osećam se podeljenim po pitanju toga šta treba raditi“

Podrška: Dozvoliti ambivalenciju / Pružiti podršku vaganju između pozitivnih i negativnih aspekata zajedno s pacijentom / Proceniti potrebu za informacijama i pružiti podršku traženju informacija / Zakazati sledeći sastanak

 **NE**

Ponoviti određivanje stadijuma

Priprema: „Želim da počnem, mislim da će mi lekovi omogućiti da živim normalan život“

Podrška: Osnažiti odluku / Napraviti zajedničku odluku o najpogodnijem režimu / Pružiti edukaciju: pridržavanje terapije, rezistencija, sporedni efekti / Diskutovati o integraciji u svakodnevni život / Proceniti samoefikasnost

Pitati: Da li mislite da možete da upravljate uzimanjem cART konzistentno od trenutka kada započnete?

Koristite: VAS 0-10 ^(viii)

0 5 10

 **NE**

Pacijenti koji se javljaju na kliniku mogu biti u različitim stadijumima spremnosti: Predkontemplacija, kontemplacija ili priprema [Transtheoretic model; Prochaska JO. Am Psychol 47:1102-1114, 1992]. Prvi korak je procena stadijuma a potom podrška ili intervencija u skladu s time. Jedini izuzetak je ako se pacijent javi kasno ili veoma kasno, tj. <200 ili <50 CD4/μl. U ovakvom slučaju započinjanje ART ne treba odlagati. Lekar treba da pokuša da identifikuje najznačajnije barijere za adherenciju koje mogu biti prisutne i da pomogne pacijentu da bude spreman za neodložno započinjanje ART.

Razmotrite obuku veštinama:

- Obuka za uzimanje lekova, moguće MEMS (2-4 nedelje) ^(ix)
- Direktno opservirana terapija sa edukativnom podrškom
- Koristite pomagala: Kutije za lekove, alarm na mobilnom telefonu, uključite osobe za kontakt kada je to primereno

ZAPOČINJANJE I PRIDRŽAVANJE

Skrining: Za probleme s pridržavanjem prilikom svake posete ^(x)

Podrška: Diskutovati o neželjenim efektima, edukacija o surogatnim markerima, diskusija o integraciji rasporeda uzimanja leka

Osnažiti: Dajte pozitivnu povratnu informaciju

- i Ova tabela treba da olakša započinjanje ART. Stvari koje treba razmotriti, a koje su nabrojane u ovoj tabeli, kao što su donošenje odluka ili prepreke u adherenciji, moraju se proceniti u kliničkom kontekstu. Na primer, kliničar mora da proceni da li ART treba započeti odmah uprkos tome što su otkrivene specifične prepreke pridržavanju ili je odlaganje započinjanja opravdano. Razmotrite kulturološki profil pacijenta.
- ii Pitajte: „*Da li vam je tokom poslednjeg meseca smetalo to što ste se osećali potišteno, depresivno ili beznađežno?*” „*Da li vam je tokom poslednjeg meseca smetalo to što ste bili slabo zainteresovani ili uživali u obavljanju stvari?*” „*Da li to predstavlja nešto u vezi s čim biste voleli da dobijete pomoć?*” Ukoliko su odgovori pozitivni, onda je senzitivnost 96%, a specifičnost 89% (Arroll B et al. BMJ 327:1144-1146. 2003).
- iii Pitajte: „*Da li ste ikada razmišljali o tome da smanjite*”, „*Da li vam je ikada smetalo kada ljudi pričaju o tome da pijete?*”, „*Da li ste se ikada osećali krivim zbog pića?*”, „*Da li ste ikada uzeli piće kao prvu stvar ujutru (jutarnje piće)?*”. Pozitivan odgovor na više od dva CAGE pitanja znači senzitivnost i specifičnost za problematičnu upotrebu alkohola od više od 90% (Kitchens JM. JAMA 272(22): 1782-1787. 1994). Postavite slična pitanja o rekreativnoj upotrebi droge.
- iv Pitajte: „*Da li imate problema s koncentracijom u svakodnevnom životu?*”, „*Da li osećate kao da sporije mislite?*”, „*Da li osećate da imate problema s pamćenjem?*”, „*Da li su rođaci ili prijatelji izrazili da misle da imate probleme s pamćenjem ili teškoće s koncentracijom?*”
- v Pacijenti koji se javljaju na kliniku mogu biti u različitim stadijumima spremnosti: Predkontemplacija, kontemplacija ili priprema [Transtheoretic model; Prochaska JO. Am Psychol 47:1102-1114, 1992]. Prvi korak je procena stadijuma a potom podrška ili intervencija u skladu s time. Jedini izuzetak je ako se pacijent javi kasno ili veoma kasno, tj. <200 ili <50 CD4/μl. U ovakvom slučaju započinjanje ART ne treba odlagati. Lekar treba da pokuša da identifikuje najznačajnije barijere za adherenciju koje mogu biti prisutne i da pomogne pacijentu da bude spreman za neodložno započinjanje ART.
- vi Ovo je predloženo početno pitanje radi ocene stepena spremnosti kod pacijenta. Dalja diskusija će ukazivati na to koji od tri početna stadijuma je pacijent dostigao: on ili ona je možda već spremna za terapiju.
- vii WEMS: čekanje (Waiting) (>3 s), ponavljanje (echoing), odražavanje (mirroring), sažimanje (summarising) (Langewitz W et al. BMJ 325:682-683. 2002).
- viii VAS (= vizuelna analogna skala, opseg od 0 do 10 tj. 0 = Neću moći da upravljam, 10 = Siguran sam da ću moći da upravljam).
- ix Obuka za uzimanje lekova/MEMS se može obaviti vitaminima pre započinjanja ART.
- x Predložena pitanja o pridržavanju terapije: „*Tokom poslednje 4 nedelje, koliko često ste propustili dozu vašeg leka za HIV: svakog dana, više od jedanput nedeljno, jedanput nedeljno, jedanput u 2 nedelje, jedanput mesečno, nikada?*” „*Da li ste propustili više od jedne doze jednu za drugom?*” (Glass TR et al. Antiviral Therapy 13(1):77-85. 2008).

Adaptirano na osnovu: J. Fehr, D. Nicca, F. Raffi, R. Spirig, W. Langewitz, D. Haerry, M. Battegay, NEAT, 2008.

Preporuke za započinjanje ART kod HIV pozitivnih osoba bez ranije ekspozicije ART ⁽ⁱ⁾

Preporuke su gradirane uzimajući u obzir stepen progresije HIV oboljenja i prisustvo visokog rizika za razvoj različitih tipova stanja (komorbiditeta)

Stanje	Trenutni broj CD4+ limfocita ^(ii,iii)	
	350-500	>500
Asimptomatska HIV infekcija	C	D
Simptomatska HIV infekcija (CDC B ili C stanja) uključujući tuberkulozu	R	R
Primarna HIV infekcija	C	C
Trudnoća (pre trećeg trimestra)	R	R
Stanja koja su (verovatno ili moguće) povezana sa HIV-om, osim CDC oboljenja stadijuma B ili C:		
Oboljenje bubrega povezano s HIV-om	R	R
Neurokognitivno oštećenje povezano s HIV-om	R	R
Hodgkinov limfom	R	R
Maligniteti povezani s HIV-om	R	R
Drugi maligniteti koji ne definišu HIV koji zahtevaju hemoterapiju ili radioterapiju	C	C
Autoimuno oboljenje - drugačije neobjašnjeno	C	C
Rizik za CVD (procenjeni 10-godišnji rizik >20%) ili anamnestički podatak o CVD	C	C
Hronični virusni hepatitis		
HBV koji zahteva anti-HBV tretman	R	R
HBV koji ne zahteva anti-HBV tretman	C/R ^(iv)	D
HCV za koji se razmatra ili daje anti-HCV tretman	R ^(v)	D ^(vi)
HCV za koji anti-HCV tretman nije moguć	R	C

i Razmatranje započinjanja ART treba individualizovati bez obzira na broj CD4 limfocita i nivo HIV RNK u plazmi, naročito ako pacijent zahteva da započne ARV terapiju i ako je spreman na to i/ili iz nekih drugih ličnih razloga. **Kod partnera sa različitim seroprofilom, rano započinjanje ART kao jedan od aspekata ukupne strategije za smanjenje prenošenja HIV na seronegativnog partnera treba da se odlučno razmotri i da se aktivno o njemu razgovara.**

Treba da se odvoji vreme za pripremu pacijenta kako bi se optimizovalo pridržavanje terapije.

Pre započinjanja ART se preporučuje genotipsko testiranje rezistencije i određivanje podtipa, idealno u trenutku postavljanje dijagnoze HIV, a u suprotnom pre započinjanja ART. Ukoliko genotipsko testiranje nije dostupno, preporučuje se uključivanje PI sa busterom ritonavira u režim prve linije.

Pre započinjanja tretmana, treba ponoviti koncentraciju HIV RNK u krvi i broj CD4 kako bi se dobila početna vrednost radi procene kasnijeg odgovora.

ii **ART se uvek preporučuje kod bilo koje HIV pozitivne osobe sa trenutnim brojem CD4 ispod 350 ćelija/μL.**

iii **C**=upotrebu ART treba razmotriti. Kod pacijenata pod tim okolnostima, neki eksperti preporučuju započinjanje ART dok drugi preporučuju odlaganje ART; klinička ravnoteža oslikava da dok određeni dokazi pružaju podršku za započinjanje ART, ovo treba uravnotežiti naspram rizika od poznatih ili novo otkrivenih neželjenih reakcija na upotrebu ART, što znači da posledični odnos između rizika i koristi od upotrebe ART pod datim okolnostima još uvek nije dobro definisan.

D=odlaganje započinjanja ART.

R=upotreba ART se preporučuje.

iv Kod osoba koje su HBeAg-pozitivne, preporučuje se započinjanje ART.

v Započinjavanje ART se preporučuje radi optimizacije ishoda lečenja HCV.

vi Lečenje HCV radi pokušaja iskorenjivanja HCV treba da bude prioritet a ART treba odložiti.

Inicijalni kombinovani režimi za odrasle pacijente koji ranije nisu bili lečeni antiretrovirusnim lekovima

Preporučeni režimi (*)

Lek iz kolone A treba kombinovati s lekovima nabrojanim u koloni B (**)

A	B	Primedbe
NNRTI	NRTI	
• EFV (i) • RPV (ii)	ABC/3TC (vii) ili TDF/FTC	• TDF/FTC u zajedničkoj formuli • ABC/3TC u zajedničkoj formuli • EFV/TDF/FTC u zajedničkoj formuli • RPV/TDF/FTC u zajedničkoj formuli
• NVP (iii)	TDF/FTC	• TDF/FTC u zajedničkoj formuli
PI s busterom ritonavira		
• ATV/r (iv) • DRV/r (iv) • LPV/r (v)	ABC/3TC (vii) ili TDF/FTC	• ATV/r: 300/100 mg qd • DRV/r: 800/100 mg qd • LPV/r: 400/100 mg bid ili 800/200 mg qd
ITI		
• RAL	TDF/FTC	• RAL: 400 mg bid

Alternativne komponente režima

PI s busterom ritonavira	Primedbe
• SQV/r	1000/100 mg BID
• FPV/r	700/100 mg bid ili 1400/200 mg QD
NRTI	
• TDF-3TC • ZDV/3TC • ddl/3TC ili ddl/FTC (viii)	ZDV/3TC u zajedničkoj formuli
Inhibitor CCR5	
MVC (vi)	Isključivo u slučaju CCR5-tropnog HIV (viii)

* Uzeti su obzir isključivo lekovi koje je evropska EMA trenutno odobrila za započinjanje terapije.

** Generički lekovi za HIV postaju sve više i više dostupni i mogu se koristiti sve dok zamenjuju isti lek i dok nisu u suprotnosti sa preporučenim kombinacijama fiksne doze.

i EFV: ne preporučuje se kod trudnica i kod žena koje ne koriste pouzdanu i konzistentnu kontracepciju; ne deluje na HIV-2 i HIV-1 grupe O.

ii RPV: samo ako je broj virusnih partikula VL<100.000 kopija/ml; PPI su kontraindikovani, H2 antagonistu treba uzimati 12 h pre ili 4 h nakon RPV.

iii NVP: Koristiti s izuzetnim oprezom kod žena s brojem CD4 >250 i muškaraca s brojem CD4 >400/μl i samo ako korist premašuje rizike; ne deluje na HIV-2 i HIV-1 grupe O.

iv U studiji Castle (LPV/r naspram ATV/r) je pokazana bolja tolerabilnost ATV/r dok je u studiji Artemis (LPV/r naspram DRV/r) pokazana bolja efikasnost i veća tolerabilnost DRV/r.

v U randomizovanoj studiji ACTG 5142 je pokazana slabija virološka efikasnost LPV/r naspram EFV, dok PI mutacije nisu primećene u grupi LPV/r plus dva neuspeha nukleozida. Ipak, PI mutacije su primećene u grupi LPV/r + EFV.

vi U Evropi nije odobren za naivne pacijente.

vii ABC je kontraindikovan kod HLA B*5701 pozitivnih. Čak i ako je pacijent HLA B*5701 negativan, savetovanje o riziku od HSR je i dalje obavezno. ABC treba da se koristi uz oprez kod pacijenata sa visokim rizikom od CVD i/ili pacijenata sa brojem virusa >100.000 kopija/ml.

viii Isključivo ako drugi preporučeni NRTI nisu dostupni ili postoji intolerancija.

Akutna HIV infekcija

Definicija akutne primarne HIV infekcije

- Ekspozicija visokog rizika tokom prethodne 2-8 nedelja,
- i klinički simptomi,
- i detektabilni HIV u plazmi (p24 Ag i/ili HIV RNK >10.000 kopija/ml)
- i negativno ili neodređeno serološko testiranje (negativan ili slabo pozitivan nalaz ELISA testa i WB ≤1 opseg)
- Preporuka: potvrditi HIV infekciju testom na HIV antitela (WB) koja će se obaviti 2 nedelje kasnije.

Tretman:

- Tretman je indikovano ako:
 - Događaji koji definišu AIDS
 - Potvrđen broj CD4 <350 kopija/μl u 3. mesecu ili kasnije
- Tretman treba razmotriti ako:
 - Teško oboljenje ili produženi simptomi (pogotovo simptomi vezani za CNS)
- Ukoliko se razmatra tretman PHI, pacijenta je najbolje uključiti u kliničku studiju
- Lečenje je neobavezno, ukoliko je zasnovano isključivo na teoretskim razmatranjima. U najvećem broju slučajeva, sačekati do 6. meseca (s praćenjem broja CD4 limfocita i HIV RNK u plazmi) i pratiti kriterijume za započinjanje terapije u hroničnoj HIV infekciji. Neki eksperti preporučuju tretman kao metod prevencije prenošenja HIV.
- Trajanje tretmana treba da bude doživotno.
- Održavajte strožije praćenje u slučaju prekida tretmana

Testovi rezistencije:

- Preporučuju se u svim situacijama, odmah nakon postavljanja dijagnoze akutne HIV infekcije, čak i ako primena terapije nije započeta
- U slučaju da se ne može realizovati, sačuvati uzorak plazme radi testiranja.

Prenošenje:

- Prepoznati STI, uključujući sifilis, gonoreju, hlamidiju (uretritis i LGV), HPV, hepatitis B i C
- Savetovati novodijagnostikovanog pacijenta o visokom riziku od prenošenja i preventivnim merama (kondomima) uključujući obaveštavanje i testiranje partnera.

Strategije promene za virološki suprimirane pacijente (potvrđeni broj virusa u plazmi <50 kopija/ml)

Indikacija:

1. Promena zbog toksičnosti

- Dokumentovana toksičnost
- Menadžment potencijalnih interakcija lekova
- Sporedni efekti
- Planirana trudnoća

2. Promena radi prevencije dugoročne toksičnosti

- Prevencija dugoročne toksičnosti (preventivna promena)
- Starenje i/ili komorbiditet sa mogućim negativnim uticajem leka(ova) u trenutnom režimu, npr. na rizik po CVS, metaboličke parametre.

3. Promena radi pojednostavljenja

- Želja za pojednostavljenjem režima
- Trenutni režim se više ne preporučuje

Principi:

1. Na PI u busteru se može preći radi pojednostavljenja, prevencije ili poboljšanja metaboličkih poremećaja ili olakšavanja pridržavanja terapije atazanavirom bez bustera, NNRTI ili raltegravinom, samo ukoliko se može garantovati puna aktivnost 2 NRTI koji su ostali u režimu.
2. Pojednostavljenje kompleksnih režima sa više lekova kod pacijenata koji su imali iskustva sa antiretrovirusnim lekovima **1**) zamena lekova koje je teško primeniti (enfuvirtid) i/ili koji imaju slabu aktivnost (NRTI u slučaju multiple rezistencije na NRTI) i/ili koji se loše tolerišu, kao i **2**) dodavanje novih jednostavnijih i aktivnih agenasa koji se dobro tolerišu.
3. Prelazak sa NRTI dva puta dnevno na jednom dnevno radi pojednostavljenja, prevencije dugoročne toksičnosti.
4. Promena unutar klase ukoliko postoji neželjeni događaj koji je povezan s lekom.
5. Prelazak sa PI/r na NNRTI radi pojednostavljenja, prevencije ili poboljšanja metaboličkih poremećaja i olakšavanja pridržavanja. NVP ima prednost svog metaboličkog profila. EFV ima prednost moguće FDC od tri leka (Atripla).
6. Pregledajte kompletnu anamnezu uzimanja ARV i dostupne rezultate testova rezistencije.
7. Izbegavajte prelazak na lek sa niskom genetskom barjerom u prisustvu osnove terapije koja je kompromitovana mogućnošću arhivirane rezistencije na klasu lekova.

Strategije koje se ne preporučuju:

- a. Intermitentna terapija, sekvencijalni ili produženi prekidi terapije
- b. Kombinacija sa 2 leka, tj. 1 NRTI + 1 NNRTI ili 1 NRTI + 1 PI bez ritonavira ili 1 NRTI + RAL, ili 2 NRTI
- c. Kombinacije tri NRTI

Druge strategije:

Monoterapija PI/r sa LPV/r bid ili DRV/r qd može predstavljati mogućnost kod pacijenata sa intolerancijom na NRTI ili radi pojednostavljenja tretmana. Ovakva strategija se može primeniti samo kod onih pacijenata kod kojih nije zabeležen terapijski neuspeh sa prethodno primenjenim lekovima iz grupe PI i koji su imali broj virusa <50 kopija/ml tokom najmanje poslednjih 6 meseci.

Virološki neuspeh

Definicija	Potvrđen broj kopija HIV RNK u plazmi >50 kopija/ml 6 meseci nakon započinjanja terapije (inicijacije ili modifikacije terapije) kod pacijenata koji ostanu na ART ⁽ⁱ⁾
Opšte mere	<ul style="list-style-type: none"> • Razmotrite očekivanu moć režima • Procenite adherenciju, pridržavanje, tolerabilnost, interakcije među lekovima, interakcije lekova i hrane, psihosocijalne probleme • Obavite testiranje rezistencije na terapiju koja je neuspešna (obično rutinski dostupno za koncentracije virusa >350-500 kopija/ml i u specijalizovanim laboratorijama za niže viremije) i pribavite istorijsko testiranje rezistencije za arhivirane mutacije • Testiranje tropizma • Razmotrite TDM • Pregledajte anamnezu uzimanja antiretrovirusnih lekova • Identifikujte mogućnosti tretmana, aktivne i potencijalno aktivne lekove ili kombinacije lekova
Menadžment virološkog neuspeha (VF)	<p>Ukoliko je HIV RNK u plazmi >50 i <500-1000 kopija/ml</p> <ul style="list-style-type: none"> • Proverite adherenciju • Proverite HIV RNK u plazmi nakon 1 ili 2 meseca <p>Ukoliko genotipizacija nije moguća, razmotrite promenu režima zasnovanu na ranijem tretmanu i anamnezi rezistencije</p> <p>Ukoliko je HIV RNK u plazmi potvrđeno da je >500/1000 kopija/ml, promenite režim što je pre moguće. Šta promeniti će zavistiti od rezultata testiranja rezistencije:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bez otkrivenih mutacija za rezistenciju: ponovo proveriti i poboljšati adherenciju, uraditi TDM • Mutacije za rezistenciju su pronađene: pređite na supresivni režim na osnovu anamneze uzimanja lekova; savetuje se multidisciplinarna ekspertska diskusija <p>Cilj nove terapije: HIV RNK u plazmi <400 kopija/ml nakon 3 meseca, HIV RNA u plazmi < 50 kopija/ml nakon 6 meseci</p>
U slučaju pojave mutacija sa rezistencijom	<p>Opšte preporuke:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Priminiti najmanje 2, a poželjno 3 aktivna leka u novom režimu (uključujući aktivne lekove iz prethodno korišćenih klasa) • U bilo kom režimu uvek treba kombinovati najmanje 1 potpuno aktivan lek PI/r (npr. darunavir/r) plus 1 lek iz klase koja ranije nije bila korišćena, npr. antagonist fuzije, integraze ili CCR5 (ukoliko test tropizma pokaže samo R5 virus), ili 1 NNRTI (npr. etravirin), ocenjeno pomoću genotipskog testiranja • Odložiti promenu terapije ukoliko je dostupno manje od 2 aktivna leka na osnovu podataka o rezistenciji, izuzev kod pacijenata sa niskim vrednostima CD4 limfocita (<100 ćelija/μl) ili kod pacijenata sa visokim rizikom od kliničke deterioracije kod kojih je osnovni cilj očuvanje imunske funkcije kroz parcijalnu redukciju broja HIV RNK u plazmi (redukcija >1 log) putem recikliranja • Ukoliko su opcije ograničene, razmotriti primenu eksperimentalnih lekova i novih lekova, favorizujući učešće pacijenata u kliničkim studijama (ali izbeći funkcionalnu monoterapiju) • Prekidanje terapije se ne preporučuje • Razmotriti nastavak primene 3TC ili FTC u određenim situacijama, čak i kod dokumentovane mutacije za rezistenciju (M184V/I) <p>Ako je prisutan veći broj opcija, u kriterijume za prvi izbor uvrstiti još i: jednostavnost režima, procenu rizika za razvoj toksičnih efekata, interakcije među lekovima, buduću „salvage” terapiju</p>

i U zavisnosti od testa broja virusnih partikula, ova granica može biti viša ili niža.

Lečenje trudnica sa HIV

Trudnice treba pratiti svakog meseca i što je bliže moguće predviđenom danu porođaja.

Kriterijumi za započinjanje ART kod trudnica (videti različita scenarija)	Isti kao kod žena koje nisu u drugom stanju
Cilj lečenja kod trudnice	Puna supresija HIV RNK u plazmi najmanje do trećeg trimestra i posebno u vreme porođaja
Testovi rezistencije	Isto kao kod žena koje nisu trudne, tj. pre započinjanja ART i u slučaju virološkog neuspeha
SCENARIO 1. Žena koja zatrudni dok je već na ART 2. Žene koje ostanu u drugom stanju dok nikada nisu primale tretman bez obzira na to da li ispunjavaju kriterijume (CD4) za započinjanje ART 3. Žene čije praćenje započne posle 28. nedelje trudnoće	1. Održavati ART 2. Zapocinjanje ART na početku drugog trimestra se izričito preporučuje 3. Zapocinite ART odmah
Antiretrovirusni režim u trudnoći	Isto kao kod žena koje nisu u drugom stanju <ul style="list-style-type: none">• Ne treba započeti primenu NVP, međutim njihovu primenu je moguće nastaviti ukoliko je upotreba započeta pre trudnoće• Među PI/r, dajte prednost LPV/r, SQV/r ili ATV/r• RAL, DRV/r: koristite isključivo pod posebnim uslovima; malo podataka je dostupno za žene u drugom stanju
Lekovi koji su kontraindikovani u trudnoći	ddl + d4T, trostruke kombinacije NRTI
IV zidovudin tokom porođaja	Korist je nesigurna ukoliko je broj kopija HIV RNK u plazmi < 50 kopija/ml
Nevirapin u pojedinačnoj dozi tokom porođaja	Ne preporučuje se
Carski rez	Korist je nesigurna ukoliko je broj kopija HIV RNK u plazmi < 50 kopija/ml u vremenskom periodu od 34-36. nedelje U ovom slučaju, imajte u vidu isključivo vaginalni porođaj

ART kod koinfekcije TB/HIV

Preporučeno vreme započinjanja ART kod koinfekcije TB/HIV u skladu sa brojem CD4/ μ L

BROJ CD4, ĆELIJA/ μ L	KADA ZAPOĀETI ART
<100	Što je pre moguće, a idealno u okviru 2 nedelje ⁽ⁱ⁾
100-350	Što je pre izvodljivo, ali se može sačekati nakon isteka 2 meseca tretmana TB, pogotovo kada postoje teškoće sa interakcijama među lekovima, adherencijom i toksičnošću
>350	Po odluci lekara

Istovremena upotreba anti-TB i antiretrovirusnih lekova

- **NRTI:** nema značajnih interakcija sa rifampicinom niti rifabutinom
 - **NNRTI**
 - EFV i rifampicin: Bez promene doze za efavirenz kod osoba afričkog porekla. Kod belaca, razmotrite EFV 800 mg qd ako je telesna težina > 60 kg, 600 mg qd ako je < 60 kg; rifampicin u standardnoj dozi. U svakom slučaju, preporučuje se TDM nakon 2 nedelje
 - EFV i rifabutin: EFV u standardnoj dozi, rifabutin 450 mg dnevno
 - NVP: ne preporučuje se
 - Etravirin: ne preporučuje se
 - **PI:**
 - i rifampicin: ne preporučuje se
 - i rifabutin: rifabutin 150 mg x 3 nedeljeno sa ATV/r, DRV/r, LPV/r ili SQV/r; PI/r u standardnoj dozi; pratite testove enzima jetre, kada je god moguće, obavite TDM za PI
 - **Raltegravir:**
 - i rifampicin: koristite uz oprez (samo ukoliko ne postoji alternativa), ako se koristi: raltegravir 800 mg bid
 - i rifabutin: može se dati sa raltegravirom, oba u normalnim dozama
 - **Maravirok:**
 - i rifampicin: moguća primena uz oprez pri dvostrukojoj dozi od 600 mg bd maraviroka
 - i rifabutin: standardne doze
 - **Enfuvirtid:** nema značajnih interakcija sa rifampicinom niti rifabutinom
- Kada kombinacije lekova nisu preporučene treba konsultovati specijalistu za terapiju HIV. TDM za NNRTI i PI treba da se obavlja kada režimi lečenja sadrže jedan od ovih lekova. Koncentracije lekova protiv tuberkuloze treba da se mere kada postoji klinička bojazan po pitanju apsorpcije ili odgovora na terapiju za TB.

Preporučene kombinacije ARV prve linije kod pacijenata koji primaju anti-TB lekove

Među preporučenim režimima za pacijente koji nikada nisu primali antiretrovirusne lekove, prednost treba dati EFV/TDF/FTC uz prilagođavanje doze EFV po potrebi (videti gore).

Alternativa

- preporučuje se primena PI/r + TDF/FTC, sa upotrebom rifabutina umesto rifampicina
 - Koristite uz oprez
 1. Raltegravir 800 mg bid + TDF/FTC sa rifampicinom
 2. Ukoliko je broj virusnih partikula u plazmi <100.000 kopija/ml, fiksna kombinacija ZDV/ABC/3TC bid +/- tenofovir, takođe može predstavljati kratkoročnu alternativu sve dok se ne završi kompletna primena anti-TB terapije.
- Ukoliko nije moguće koristiti ove lekove zbog rezistencije ili intolerancije, potražite pomoć eksperta.

ⁱ Pazite se IRS reakcija kod pacijenata koji započinju ART pri niskim koncentracijama CD4 i prilikom ranog započinjanja. Kortikoide treba uzeti u obzir kao tretman za IRS pod određenim okolnostima

Profilaksa nakon ekspozicije

	POST-EKSPOZICIONA PROFILAKSA (PEP) SAVETUJE SE AKO	
	Priroda ekspozicije	Status pacijenta koji je izvor infekcije
Krv	Subkutana ili intramuskularna penetracija IV ili IM iglom ili intravaskularnim sredstvom	HIV + Ili serostatus nije poznat ali postoje faktori rizika za HIV
	<ul style="list-style-type: none"> Perkutana povreda oštrom instrumentom (lancetom), IM ili SC iglom, iglom za šivenje Kontakt >15 min sa sluzokožom ili kožom koja nije intaktna 	HIV +
Genitalni sekreti	Analni ili vaginalni seks	HIV + Ili serostatus nije poznat ali postoje faktori rizika za HIV
	Receptivni oralni odnos sa ejakulacijom	HIV +
Intravenska upotreba droge	Razmena šprica, igle, materijala za pripremu ili drugog materijala	HIV +

- Preporučuje se brzo testiranje izvornog pacijenta na HCV i HIV (ukoliko HIV status nije poznat)
- Ukoliko je izvorni pacijent koji je HIV+ na ARV terapiji, naručite test rezistencije ukoliko je broj virusnih partikula moguće detektovati
- Individualizujte PEP u skladu sa istorijom tretmana koji je primao izvorni pacijent (prenosilac) i sa ranijim testovima rezistencije
- PEP je idealno započeti <4 časa nakon ekspozicije, a ne kasnije od 48 časova
- Trajanje PEP: 4 nedelje
- Standardni režim PEP: TDF/FTC (alternativa: ZDV/3TC) + LPV/r tablete 400/100 mg bid
- Puni seksualni skrining u slučaju seksualne ekspozicije
- Praćenje:
 - HIV serologija + HBV i HCV, test na trudnoću (žene) u okviru 48 časova od ekspozicije
 - Reevaluacija indikacija za PEP od strane stručnjaka za HIV unutar prvih 48-72 časa
 - Proceniti tolerabilnost PEP režima
 - Transaminaze, HCV-PCR i HCV serologija nakon prvog meseca ukoliko je izvor ekspozicije bila HCV+ osoba (poznato ili se sumnja)
 - Ponoviti serologiju na HIV nakon 2 i 4 meseca, serologiju na sifilis nakon 1 meseca ako je ekspozicija bila usled seksualnog kontakta

Antiretrovirusni lekovi i klase lekova: **česti/teški** sporedni efekti ⁽¹⁾ 1/2

	Koža	Digestivni	Jetra	Kardiovaskularni	Muskuloskeletni	Genitourinarni	Nervni	Telesne masti	Metabolički	Drugo
NRTI										
ZDV	Pigmentacija nokta	Mučnina	Steatoza		Miopatija			Lipoatrofija	Dislipidemija Hiperlaktatemija	Anemija
d4T		Pankreatitis	Steatoza				Periferna neuropatija		Dislipidemija Hiperlaktatemija	
ddl		Pankreatitis	Steatoza, fibroza jetre	IHD					Hiperlaktatemija	
3TC										
FTC										
ABC	Raš *			IHD						*: Sistemska hipersenzitivnost (HLA B*57:01 zavisna)
TDF					↓ BMD, osteomalacija	Fanconijev sindrom				
NNRTI										
EFV	Raš		Hepatitis				Depresija, suicidalne ideje		Dislipidemija	Teratogeneza
NVP	Raš		Hepatitis				Vrtoglavica, poremećaji spavanja		Ginekomastija	Snižene koncentracije vitamina D
ETV	Raš									Sistemska hipersenzitivnost (zavisno od CD4, pola, iskustva sa ART)

Antiretrovirusni lekovi i klase lekova: česti/teški sporedni efekti ⁽ⁱ⁾ 2/2

	Koža	Digestivni	Jetra	Kardiovaskularni	Muskuloskeletni	Genitourinarni	Nervni	Telesne masti	Metabolički	Drugo
PI										
IDV	Suva koža		Ikterus	IHD		Nefrolitijaza		↑ abdominalne masti	Dislipidemija Dijabetes melitus	
	Distrofija nokatne ploče									
SQVI									Dislipidemija	
LPV		Mučnina i dijareja ⁽ⁱⁱ⁾		IHD					Dislipidemija	
FPV	Raš			IHD					Dislipidemija	
ATV			Ikterus			Nefrolitijaza		↑ abdominalne masti	Dislipidemija	
DRV	Raš								Dislipidemija	
TPV			Hepatitis				Intrakranijalno krvarenje		Dislipidemija	
Inhibitori fuzije										
ENF	Reakcije na mestu injekcije									Hipersenzitivna reakcija, ↑ rizika za razvoj pneumonije
Inhibitori integraze										
RAL		Mučnina			Miopatija		Glavobolja			
Inhibitori CCR5										
MVC			Hepatitis	IHD						↑ rizika od infekcija

i „Teški događaji” (događaji koji stavljaju život pacijenta pod rizik i predstavljaju medicinsko urgentno stanje) označeni su crvenim slovima. „Česti događaji” (događaji koji se očekuju kod najmanje 10% pacijenata) označeni su podebljanim kurzivom.

ii Učestalost i težina se razlikuje od zavisnosti od pojedinačnih agenasa.

Interakcije između lekova za lečenje HIV i onih koji nisu za lečenje HIV ⁽ⁱ⁾

	Lekovi koji nisu za HIV	ATV	DRV	LPV	RTV ⁽ⁱⁱ⁾	EFV	ETV	NVP	MVC	RAL
LEKVI ZA KARDIOVASKULARNA OBOLJENJA	atorvastatin	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓*	↔	↔
	fluvastatin	↔*	↔*	↔*	↔*		↑*		↔*	↔*
	pravastatin	↔*	↑	↔	↔	↓	↓*	↔*	↔	↔
	rosuvastatin	↑	↑*	↑	↑	↔	↑*	↔	↔	↔
	simvastatin	↑	↑	↑	↑	↓	↓*	↓*	↔	↔
	amlodipin	↑*(iii)	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	↔*	↔
	diltiazem	↑(iii)	↑*	↑	↑	↓	↓*	↓	E*	↔
	metoprolol	↑*	↑*	↑*	↑*	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	verapamil	↑*(iii)	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	E*	↔*
	varfarin	↑ ili ↓*	↓	↓	↓	↑ ili ↓*	↑*	↑ ili ↓*	↔*	↔*
LEKVI ZA CNS	diazepam	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↑*	↓*	↔*	↔*
	midazolam	↑	↑	↑	↑	↑			↔	↔
	triazolam	↑	↑	↑	↑	↑			↔*	↔*
	citalopram	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↑*	↓*	↔*	↔*
	mirtazapin	↑*	↑*	↑*	↑*	↓*	↓*	↓*	↔*	↔*
	paroksetin	↑*	↓	↑*	↑	↔	↔	↔*	↔*	↔*
	sertralin	↑*	↓	↑*	↑	↓	↓*	↓*	↔*	↔*
	pimozid	↑	↑	↑	↑	↑			↔*	↔*
	karbamazepin	↑D	↑	↑D	↑	↓D	D	↓D	D	D
	lamotrigin	↔**	↔*	↓	↓	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
fenitoin	D	D	D	↓	↓D	D	↓D	D	D	
ANTIBIOTICI	klaritromicin	↑E	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	↔*
	flukonazol	↔	↔*	↔	↔	↔	E	E	↔	↔
	itakonazol	↑E	↑E	↑E	↑	↓	↓E	↓	E	↔
	rifabutin	↑	↑E	↑	↑	↓	D			↔
	rifampicin	D	D	D	D	D	D	D	D	D
	vorikonazol	↓	↓	↓	↓	↓E	↓E	↓E	E	↔
RAZNO	antacidi	D	↔	↔		↔	↔*	↔	↔*	E
	PPI	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔*	E
	H2 blokatori	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔*	E
	alfuzosin	↑	↑	↑	↑	↓*	↓*	↓*	↔*	↔*
	buprenorfin	↑	↑	↔	↑	↓	↓*	↓*	↔	↔
	budezonid inhal.	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	derivati ražane glavice	↑	↑	↑	↑	↑	↑*		↔*	↔*
	etinilestradiol	↑**	↓	↓	↓		↔	↓	↔	↔
	flutikazon inhal.	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	metadon	↔	↓	↓	↓	↓	↔	↓	↔*	↔
	salmeterol inhal.	↑	↑	↑	↑	↔*	↔*	↔*	↔*	↔*
	sildenafil	↑*	↑	↑	↑	↓*	↓	↓*	↔*	↔
kantarion	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	

Komentari:

- i U ovoj tabeli je dat sažetak interakcija između lekova za HIV i nekih lekova koji se često propisuju, kao i interakcija lekova od posebnog kliničkog značaja. Ova tabela nije konačna. Za dodatne informacije o interakcijama među lekovima i za detaljnije podatke o farmakokinetičkim interakcijama i prilagođavanju doza, pogledajte www.hiv-druginteractions.org.
- ii Ritonavir koji se dozira kao farmakokinetički poboljšivač ili kao antiretrovirusni agens.
- iii Preporučuje se EKG praćenje.

Legenda:

- ↑ = povišena ekspozicija leku koji nije za HIV
↓ = snižena ekspozicija leku koji nije za HIV
↔ = nema značajnog efekta
E = povišena ekspozicija leku za HIV
D = snižena ekspozicija leku za HIV
* = predviđanje zasnovano na metaboličkim profilima isključivo lekova, nema kliničkih podataka iz studija interakcija, odsustvo * ukazuje na to da klinički podaci nisu dostupni
** = efekt ATV bez buster. ATV sa busterom ↓ lamotrigin i etinilestradiol

Legenda u boji:

- crveno = ove lekove ne treba primenjivati istovremeno
žuto = potencijalna interakcija koja može zahtevati pomno praćenje ili promenu doze leka ili vremena primene
zeleno = ne očekuje se klinički značajna interakcija

Napomena: „semafor” koji se koristi radi rangiranja kliničkog značaja interakcija među lekovima se odnosi na www.hiv-druginteractions.org

Deo III Prevencija i menadžment neinfektivnih komorbiditeta kod HIV

HIV specifična stanja koja treba uzeti u razmatranje prilikom menadžmenta „neinfektivnih” komorbiditeta

Neinfektivni komorbiditeti uključuju kardiovaskularna, renalna, hepatička, metabolička, neoplastična i koštana patološka stanja, poremećaje centralnog nervnog sistema i seksualnu disfunkciju. Iako HIV i druge infekcije mogu biti uključene u njihovu patogenezu, ovaj odeljak smernica EACS je usredsređen na druge principe prevencije i/ili menadžmenta osim upotrebe antiretrovirusnih lekova i drugih antiinfektivnih agenasa kod odraslih i adolescenata sa HIV infekcijom.

Ovi komorbiditeti postaju sve više zanimljivi za osobe inficirane HIV kao posledica povećanja očekivanog trajanja života koje je posledica efikasne ART. Pored toga, nekoliko dokazanih i predloženih faktora rizika koji su povezani sa HIV-om mogu doprinosti njihovom razvoju, uključujući imunsku aktivaciju, inflamaciju i koagulaciju koja je povezana sa (nekontrolisanom) replikacijom HIV, koinfekcije (npr. HCV), samu ART i perzistirajuću imunodeficijenciju.

Zdravstveni radnici koji su uključeni u negu osoba inficiranih HIV koji nisu upoznati sa upotrebom ART treba da konsultuju HIV specijalistu pre nego što započnu ili izmene bilo koji tip tretmana koji pacijen sa HIV prima.

Suprotno tome, mnogi lekari specijalizovani za HIV a koji nisu specijalizovani za lečenje neinfektivnih komorbiditeta treba da potraže savet stručnjaka kada je to neophodno u smislu prevencije i menadžmenta takvih stanja. Situacije kada se konsultacija generalno preporučuje su navedene u ovim smernicama.

Prevencija ili lečenje ovih bolesti kod HIV infekcije često zahteva polifarmakološki pristup, što povećava rizik od suboptimalne adherencije i posledično može da kompromituje korist od primenjene ART. Pored toga, mogućnost interakcija među lekovima sa ART treba pažljivo razmotriti pre uvođenja bilo koje terapije. Za ovo pogledajte www.hiv-druginteractions.org.

Ove smernice su namenjene da pruže najbolji vodič za klinički menadžment i poznato je da nivo dokaza koji je bio osnova za savete varira. Zaista, dokazi iz randomizovanih kontrolisani studija o najboljem menadžmentu neinfektivnih komorbiditeta kod HIV su ograničeni. Kao posledica ovoga, trenutni menadžment je uglavnom izveden iz opštih medicinskih smernica. Ove smernice zato predstavljaju kolektivno konsenzus mišljenje panela eksperata u oblasti HIV i respektivnog opsega komorbiditeta i nije se pokušavalo da se ocene postojeći dokazi i snaga preporuka panela.

U zavisnosti od budućih otkrića istraživanja, ove smernice će se redovno ažurirati po potrebi. Mrežna verzija smernica, koja je dostupna na www.europeanclinicalaidsociety.org, sadrži detaljnije informacije i linkove ka drugim relevantnim internet stranicama i takođe će se redovno ažurirati.

Trenutne smernice stavljaju akcenat na neinfektivne komorbiditete koji se često susreću u rutinskom lečenju osoba inficiranih HIV i na one kod kojih treba razmotriti specifične probleme. Druga srodna stanja u menadžmentu HIV oboljenja koja nisu detaljno diskutovana ali će možda biti uključena u buduće verzije su:

- Problemi zdravlja žene koja nisu do sada pokrivena
- Neuropatije koje mogu biti uzrokovane infekcijama (npr. HIV), nekim ARV (videti str. 20), ostalim neuropatičnim lekovima i metaboličkim poremećajima (npr. dijabetesom)

Rak - metode skrininga ⁽ⁱ⁾

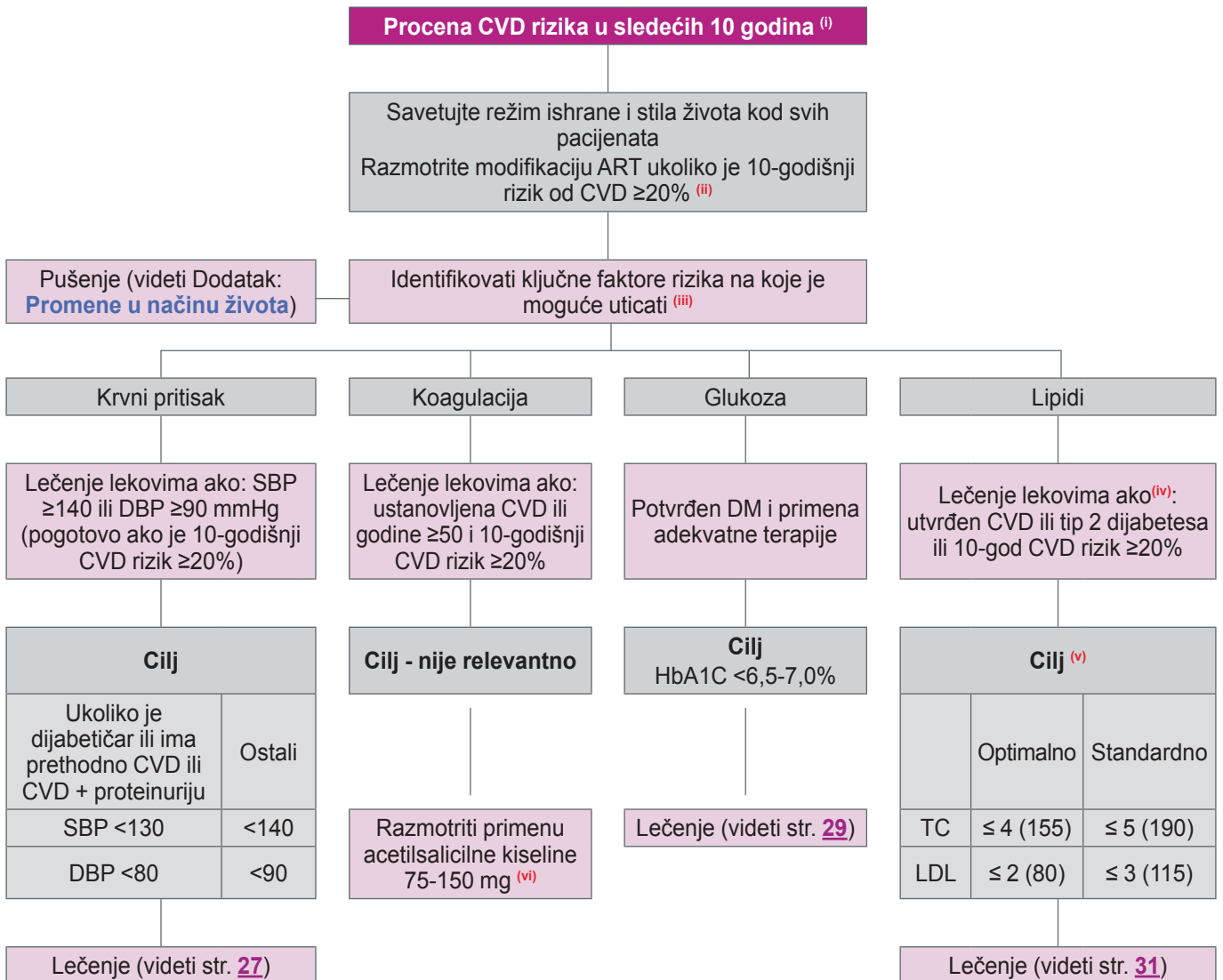
Problem	Pacijenti	Procedura	Dokazi o koristi	Interval skrininga	Dodatni komentari
Analni karcinom	Homoseksualni muškarci	Digitalni pregled rektuma ± Papanicolau test	Nepoznato, zastupaju neki eksperti	1-3 god.	Ukoliko je Papa test pozitivan, anoskopija
Karcinom dojke	Žene 50-70 god.	Mamografija	↓ mortaliteta od karcinoma dojke	1-3 god.	Ciljna starosna grupa treba da obuhvati najmanje opseg godina od 30 do 59. Duži intervali skrininga ako su raniji skrining testovi bili više puta negativni
Karcinom cerviksa	Seksualno aktivne žene	Papanicolau test	↓ mortaliteta od karcinoma cerviksa	1-3 god.	
Kolorektalni karcinom	Osobe 50-75 god.	Test okultne krvi u fecesu	↓ mortaliteta od kolorektalnog karcinoma	1-3 god.	Dobit je marginalna
Hepatocelularni karcinom	Osobe sa cirozom	Ultrazvuk i alfa-fetoprotein	Postavljanje dijagnoze ranije što omogućuje povećanu mogućnost hirurške eradikacije	Svaki 6 meseci	
Karcinom prostate	Muškarci >50 god.	Digitalni pregled rektuma ± specifični antigen prostate (PSA)	Upotreba PSA je kontradiktorna	1-3 god.	Za: ↑ rane dijagnoze Protiv: Prekomeran terapijski pristup, nema ↓ mortaliteta od karcinoma

i Preporuke za skrining su izvedene na osnovu opšte populacije. Ovi skriningi treba da se obavljaju kao deo opšteg nacionalnog programa skrininga populacije. Iako non-Hodgkinov limfom ima veću incidencu kod pacijenata inficiranih HIV nego u opštoj populaciji, trenutno nije poznato da li se na njega može primeniti skrining.

Redovno treba obavljati pažljivi pregled kože radi otkrivanja maligniteta kao što je Kaposijev sarkom, bazocelularni karcinom i maligni melanom.

Prevenција CVD

Principi: Intenzitet napora za prevenciju CVD zavisi od postojećeg rizika od CVD, koji se može proceniti ⁽ⁱ⁾. Preventivni napori su različiti po prirodi i zahtevaju uključivanje relevantnog specijaliste, pogotovo ukoliko je rizik od CVD visok i uvek kod pacijenata sa anamnestičkim podatkom o CVD.



i Upotreba Framinghamove formule; razvijena je formula za ocenu rizika dobijena na osnovu populacije s HIV-om (videti www.cphiv.dk/tools.aspx). Ove procene i posledična razmatranja predstavljena na ovoj slici treba ponavljati svake godine kod svih pacijenata koji primaju negu (videti str. 6) kako bi se obezbedilo da različite intervencije budu sprovedene na vreme.

ii Opcije za modifikovanje ART obuhvataju: (1) PI/r zameniti NNRTI, RAL ili drugim PI/r za koji je poznato da izaziva manje metaboličkih poremećaja (videti str. 20); (2) razmotriti zamenu d4T, ZDV ili ABC sa TDF ili upotrebiti režim štednje NRTI.

iii Od iznetih faktora rizika koje je moguće izmeniti, terapija lekovima je rezervisana za određene podgrupe kod kojih se smatra da korist prevazilazi potencijalnu štetu. Treba imati u vidu da postoji kombinovana korist od različitih intervencija kod raznih ciljnih grupa. Smanjenje sistolnog krvnog pritiska za 10 mmHg, smanjenje TC za 1 mmol/l (39 mg/dl) i upotrebom acetilsalicilne kiseline, sve od navedenog smanjuje rizik od IHD za po 20-25%; efekat je aditivni. Opservacione studije ukazuju na to da prestanak pušenja dovodi do najvećeg smanjenja rizika od IHD - 50% i ovo smanjenje je aditivno u odnosu na druge intervencije.

iv Videti diskusiju o lečenju lekovima za pacijente sa nižim CVD rizikom na www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm.

v Ciljne koncentracije treba da se koriste kao vodič i nisu definitivne - izražene u mmol/l sa mg/dl u zagradama. U slučaju kada LDL ne može biti izračunat zbog visokih nivoa triglicerida, treba koristiti ciljne ne-HDL-c (TC minus HDL-c) što je 0,8 mmol (30 mg/dl) više u odnosu na odgovarajuću ciljnu vrednost LDL-c. Ciljni nivoi za TG nisu navedeni zato što je nezavisni doprinos TG CVD riziku nesiguran i zato se ne zna da li ovo stanje treba lečiti (videti str. 31).

vi Dokazi o koristi od upotrebe kod osoba koje nemaju anamnestički podatak o CVD (uključujući dijabetičare) su manje ubedljivi.

Hipertenzija: dijagnoza i menadžment - 1/2

KRVNI PRITISAK (mmHg) ⁽ⁱ⁾ + DIJAGNOZA I PODELA HIPERTENZIJE

Drugi faktori rizika i anamneza bolesti	Normalno: SBP 120-129 ili DBP 80-84	Visoko normalno: SBP 130-139 ili DBP 85-89	Stepen 1: SBP 140-159 ili DBP 90-99	Stepen 2: SBP 160-179 ili DBP 100-109	Stepen 3: SBP >180 ili DBP >110
Nema drugih faktora rizika	Prosečan rizik	Prosečan rizik	Nizak dodatni rizik	Umereni dodatni rizik	Visoki dodatni rizik
	Bez intervencije po pitanju BP	Bez intervencije po pitanju BP	Promene u načinu života tokom nekoliko meseci ⁽ⁱⁱ⁾ , potom moguća terapija lekovima ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Promene u načinu života tokom nekoliko meseci ⁽ⁱⁱ⁾ , potom terapija lekovima ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Terapija lekovima odmah ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾
1-2 faktora rizika ^(iv)	Nizak dodatni rizik	Nizak dodatni rizik	Umereni dodatni rizik	Umereni dodatni rizik	Veoma visoki dodatni rizik
	Promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾	Promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾	Promene u načinu života tokom nekoliko meseci ⁽ⁱⁱ⁾ , potom terapija lekovima ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Promene u načinu života tokom nekoliko meseci ⁽ⁱⁱ⁾ , potom terapija lekovima ⁽ⁱⁱⁱ⁾	Terapija lekovima odmah ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾
3 ili više faktora rizika ^(iv) ili oboljenje ciljnog organa ^(v) ili dijabetes	Umereni dodatni rizik	Visoki dodatni rizik	Visoki dodatni rizik	Visoki dodatni rizik	Veoma visoki dodatni rizik
	Promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾	Terapija lekovima ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾	Terapija lekovima ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾	Terapija lekovima ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾	Terapija lekovima odmah ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾
Povezana klinička stanja ^(vi)	Visoki dodatni rizik	Veoma visoki dodatni rizik	Veoma visoki dodatni rizik	Veoma visoki dodatni rizik	Veoma visoki dodatni rizik
	Terapija lekovima ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾	Terapija lekovima odmah ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾	Terapija lekovima odmah ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾	Terapija lekovima odmah ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾	Terapija lekovima odmah ⁽ⁱⁱⁱ⁾ i promene u načinu života ⁽ⁱⁱ⁾

i SBP = sistolni krvni pritisak; DBP = dijastolni krvni pritisak. Za stratifikaciju treba koristiti ponovljena merenja krvnog pritiska.

ii Preporučene intervencije na polju načina života - videti Dodatak. **Promene u načinu života.** Tabela adaptirana iz J. Hypertension 2003; 21:1779-86.

iii **Videti sledeću stranu**

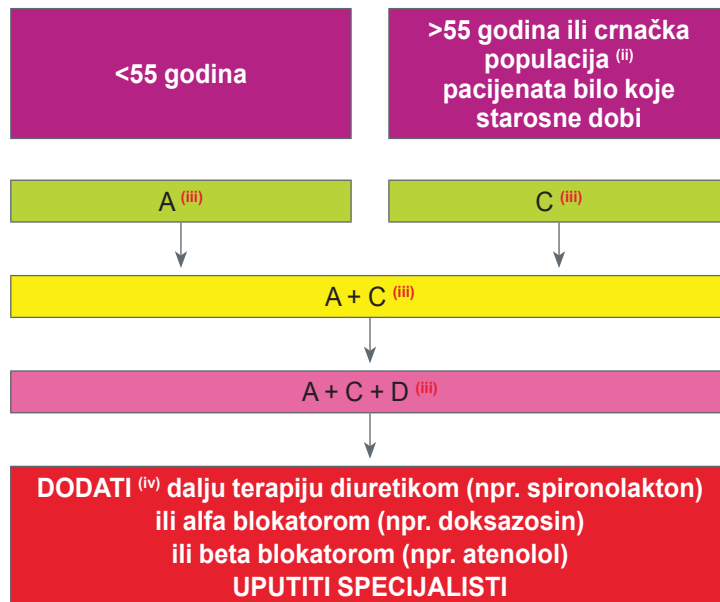
iv Faktori rizika uključuju starost (>45 godina za muškarce; >55 godina za žene), pušenje, porodična anamneza prevremenog CVD.

v Oboljenje ciljnog organa: hipertrofija leve komore, ultrazvučni dokaz o zadebljanju arterijskog zida, mikroalbuminurija.

vi Povezana klinička stanja: CVD, IHD, oboljenje bubrega, periferno vaskularno oboljenje, uznapredovala retinopatija.

Upozorenje: Oprez po pitanju interakcije među lekovima s antihipertenzivima i ART.

Odabir lekova ⁽ⁱ⁾ za pacijente kojima je nedavno postavljena dijagnoza hipertenzije



Skraćenice + detalji:

- A ACE inhibitor (npr. perindopril, lisinopril ili ramipiril) ili blokator receptora angiotenzina niske cene (ARB) (npr. losartan, kandesartan)
- C Dihidropiridinski blokator kalcijumovih kanala (npr. amlodipin) Ukoliko se loše podnosi, verapamil (napomena: oprezno dozirati sa PI koji mogu da povećaju koncentraciju u plazmi sve do pojave toksičnih efekata), takođe se može primeniti diltiazem
- D Tiazidni diuretik, npr. indapamid ili hlortalidon

i Nekoliko antihipertenziva ulazi u interakciju s farmakokinetikom ART. Uvek proverite interakcije među lekovima.

ii Crni pacijenti su afričkog ili karipskog porekla a ne mešovite rase, azijskog ili kineskog porekla

iii Sačekajte 2-6 nedelja kako biste utvrdili da li je cilj (str. 26) postignut; ukoliko nije, pređite na sledeći korak

iv Zahtev za upotrebom 4-5 lekova u menadžmentu hipertenzije zahteva specijalističku obuku

Dijabetes tipa 2: dijagnoza i menadžment

Dijagnostički kriterijumi ⁽ⁱ⁾

	Glukoza u plazmi našte mmol/l (mg/dl) ⁽ⁱⁱ⁾	Oralni test tolerancije glukoze (OGTT) 2-h vrednost mmol/l (mg/dl) ⁽ⁱⁱⁱ⁾	HbA1c ^(iv)
Dijabetes	≥7,0 (126) I/LI →	≥11,1 (200)	≥6,5%
Poremećaj tolerancije glukoze (IGT)	<7,0 (126) I →	7,8-11,0 (140-199)	Predijabetes
Poremećaj glukoze našte (IFG)	5,7-6,9 (100-125)	<7,8 (140)	5,7-6,4%

i Prema definiciji SZO i Međunarodne federacije za dijabetes (2005)

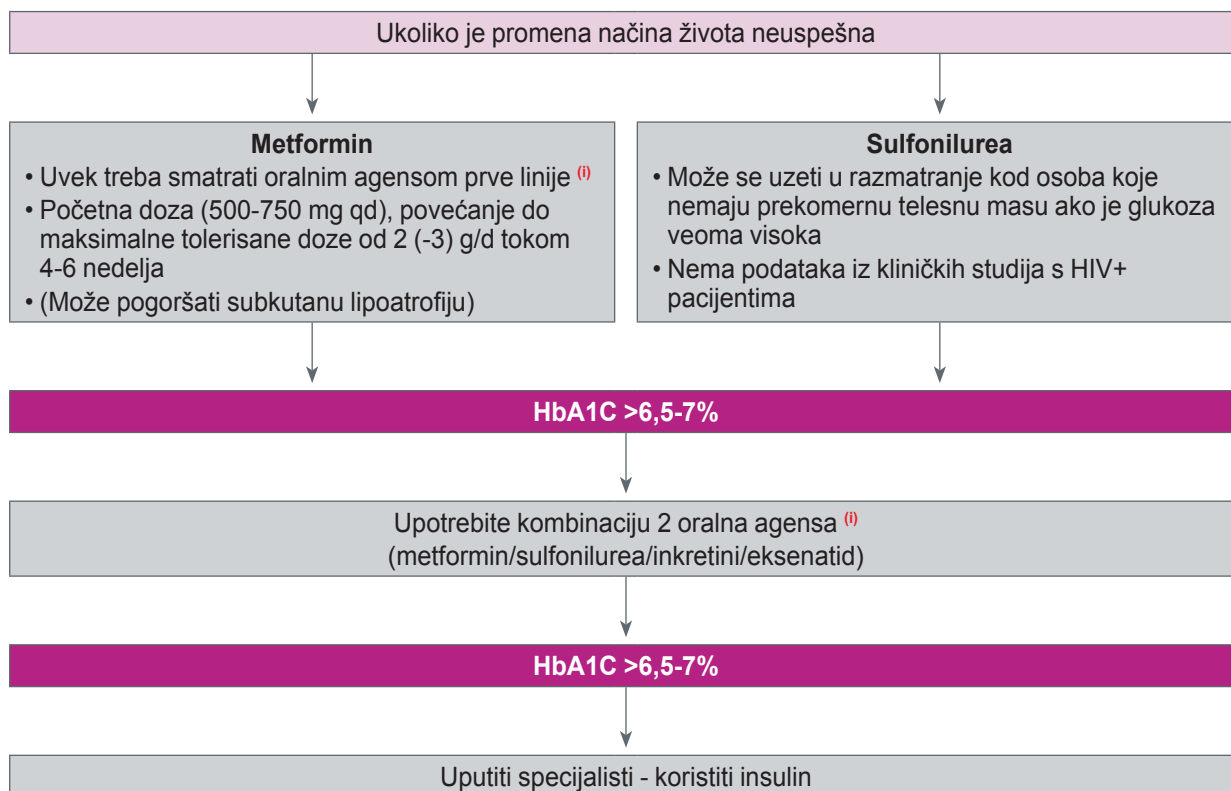
ii Neuobičajen nalaz treba ponoviti pre potvrde dijagnoze

iii Preporučuje se kod pacijenata s koncentracijom glukoze našte od 5,7-6,9 mmol/l (100-125 mg/dl) zato što se tako mogu identifikovati pacijenti s manifestnim dijabetesom

iv Nemojte koristiti HbA1c u prisustvu hemoglobinopatija, povećanog obrta eritrocita i teške disfunkcije jetre ili bubrega. Lažno visoke vrednosti se dobijaju kod nadoknade gvožđa, vitamina C i E, kao i u starijoj životnoj dobi (starost >70: HbA1c +0,4%)

Kako IGT, tako i IFG povećavaju rizik od CV morbiditeta i mortaliteta, kao i rizik za pojavu dijabetesa za 4-6 puta. Ovim pacijentima je potrebno sugerisati promenu životnog stila, dok se njihovi faktori CV rizika moraju evaluirati i lečiti.

Intervencije za lečenje dijabetesa



ⁱ Veoma ograničeni podaci za inkretine (npr. liraglutid, saksagliptin, sitagliptin, vildagliptin) i ekstenatid kod pacijenata sa HIV; ne očekuju se klinički značajne interakcije među lekovima; klinička upotreba pioglitazona je pod znakom pitanja zbog njegovih sporednih efekata

Menadžment pacijenata sa dijabetesom

Ciljevi terapije: kontrola glikemije (HbA1c <6,5-7% bez hipoglikemije, glikemija u plazmi našte 4-6 mmol/l (73-110 mg/dl)

- Normalni lipidi u krvi (videti str. [31](#)) i krvni pritisak <130/80 mmHg (videti str. [27](#))
- Acetilsalicilna kiselina (75-150 mg/d) razmatrana kod dijabetičara sa povišenim CVD rizikom (videti str. [26](#)).
- Skrining na nefropatiju, polineuropatiju i retinopatiju treba da se obavlja kao i kod dijabetičara bez HIV
- Preporučuju se konsultacije sa specijalistom na polju dijabetesa

Dislipidemija: menadžment

Principi:

Visoke vrednosti LDL-c povećavaju rizik od CVD i njihovo smanjenje umanjuje ovaj rizik (videti tabelu dole za lekove koji se koriste u ovu indikaciju). Suprotno važi za HDL-c. Uticaj povišenih vrednosti TG na CVD rizik je manje jasan, pošto TG ne predviđaju nezavisno rizik od CVD i pošto je klinička dobit od lečenja blago povišenih vrednosti hipertrigliceridemije nejasna. Veoma visoke vrednosti TG (>10 mmol/l ili >900 mg/dl) mogu da povećaju rizik od pojave pankreatitisa, iako i dalje postoji manjak direktnih dokaza za navedenu činjenicu.

Dijeta (više ribe), vežbanje, održavanje normalne telesne mase, smanjenje unosa alkohola i prestanak pušenja mogu da poprave dislipidemiju; ukoliko nisu efikasni, razmotriti promenu ART i tek onda primeniti lekove za lečenje vrednosti lipida kod pacijenata sa visokim rizikom (videti str. 26).

Lekovi koji se koriste radi smanjenja LDL-c

KLASA LEKOVA	LEK	DOZA	SPOREDNI EFEKTI	SAVETUJTE UPOTREBU STATINA ZAJEDNO SA ART	
				koristite sa PI/r	koristite sa NNRTI
Statin ⁽ⁱ⁾	Atorvastatin ⁽ⁱⁱⁱ⁾	10-80 mg qd	Gastrointestinalni simptomi, glavobolja, nesanica, rabdmioliza (retko) i toksični hepatitis	Početi sa malim dozama ^(v) (maks: 40 mg)	Razmotrite veću dozu ^(vi)
	Fluvastatin ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg qd		Razmotrite veću dozu ^(vi)	Razmotrite veću dozu ^(vi)
	Pravastatin ⁽ⁱⁱⁱ⁾	20-80 mg qd		Razmotrite veću dozu ^(vi,vii)	Razmotrite veću dozu ^(vi)
	Rosuvastatin ⁽ⁱⁱ⁾	5-40 mg qd		Početi sa malim dozama ^(v) (maks: 20 mg)	Početi sa malom dozom ^(v)
	Simvastatin ⁽ⁱⁱ⁾	10-40 mg qd		Kontraindikovano	Razmotrite veću dozu ^(vi)
Preuzimanje holesterola ↓ ⁽ⁱ⁾	Ezetimib ^(iv)	10 mg qd	Gastrointestinalni simptomi	Nema poznatih interakcija među lekovima sa ART	

i Statin je poželjna terapija prve linije. Različiti statini imaju varijabilnu intrinzičku sposobnost sniženja LDL-c **ii, iii, iv**. Ciljne koncentracije za LDL-c: videti str. 26. Kod osoba kod kojih je teško postići ciljne vrednosti LDL-c, konsultovati se/uputiti pacijenta specijalisti

ii, iii, iv Očekivani opseg redukcije LDL-c: **ii** 1,5-2,5 mmol/l (60-100 mg/dl), **iii** 0,8-1,5 mmol/l (35-60 mg/dl), **iv** 0,2-0,5 mmol/l (10-20 mg/dl)

v,vi ART lek može da **v** inhibira (toksičnost statina, ↓ doze) ili **vi** indukuje (=manji efekat statina, ↑ doze postepeno radi postizanja očekivane koristi **ii,iii**) ekskreciju statina

vii **Izuzetak:** Ukoliko se primeni sa **DRV/r**, očeti terapiju malim dozama pravastatina

Depresija: dijagnoza i menadžment

Značaj

- Visoka prevalencija depresije kod pacijenata inficiranih HIV (20-40% naspram 7% u opštoj populaciji) kao posledica stigme, seksualne disfunkcije, sporednih efekata cART, komorbiditeta
- Značajna nesposobnost usled depresije

Skrining i dijagnoza

Ko?	Kako obaviti skrining	Kako postaviti dijagnozu
Rizična populacija <ul style="list-style-type: none">• Pozitivna istorija depresije u porodičnoj anamnezi• Depresivna epizoda u ličnoj anamnezi• Starija dob• Adolescencija• Pacijenti s anamnestičkim podacima o zavisnosti od droge, psihijatrijskim, neurološkim ili teškim somatskim komorbiditetom• Upotreba EFV i drugih neurotropika, uklj. rekreativne droge	<ul style="list-style-type: none">• Skrining svakih 1-2 godine• Dva glavna pitanja:<ol style="list-style-type: none">1. Da li ste se često osećali depresivno, tužno i beznađežno u poslednjih nekoliko meseci?2. Da li ste izgubili zainteresovanost za aktivnosti u kojima ste ranije uživali?• Specifični simptomi kod muškaraca:<ul style="list-style-type: none">- Stres, osećaj iscrpljenosti, napadi besa, traženje utehe u radu ili u alkoholu• Isključiti organske faktore (hipotiroidizam, Addisonovu bolest, lekove koji nisu za HIV, deficit vitamina B12)	Simptomi - redovno ocenjivati <p>Najmanje 2 nedelje depresivnog raspoloženja ILI</p> <ol style="list-style-type: none">A. Gubitak interesovanja ORB. Smanjeni osećaj zadovoljstva PLUS 4 od 7 od sledećeg: <ol style="list-style-type: none">1. Promena telesne težine za $\geq 5\%$ tokom jednog meseca ili perzistentna promena apetita2. Insomnija ili hipersomnija u većini dana3. Promene brzine mišljenja i kretanja4. Zamor5. Osećaj krivice i beskorisnosti6. Nedostatak koncentracije i odlučnosti7. Suicidalne ideje ili pokušaj suicida

Stepen depresije	Broj simptoma (videti dijagnozu: A-C + 1-7)	Tretman	Uputiti stručnjaku
Ne	<4		
Blaga	4	Konsultacija sa fokusom na problem, razmotriti lečenje antidepresivima ⁽ⁱ⁾ , preporučiti fizičku aktivnost	<ul style="list-style-type: none"> • Teška depresija • Depresija koja ne reaguje na tretman • Suicidalne ideje
Srednja	5-6	Započeti lečenje antidepresivima ⁽ⁱ⁾ , razmotrite upućivanje	<ul style="list-style-type: none"> • Kompleksne situacije kao što su zavisnost od narkotika, anksiozni poremećaj, poremećaji ličnosti, demencija, akutne i teške životne situacije
Težak	>6	Uputiti stručnjaku	

i Maksimalna efikasnost se postiže nakon 10 nedelja, jedna epizoda obično 6 meseci lečenja. Optimizovati lečenje, tj. povećati dozu ili promeniti lek ukoliko ima sporednih efekata. Parcijalni odgovor ili odsustvo odgovora nakon 4-6 nedelja lečenja antidepresivima u adekvatnoj dozi: revidirati dijagnozu. Depresija kod osoba starosti ≥65 godina u načelu zahteva relativno niske doze antidepresiva. Preporučeni antidepresivi za pacijente inficirane HIV: sertralin, paroksetin, venlafaksin, citalopram, mirtazapin, mada se mogu dati i drugi antidepresivi. Citalopram je možda najbolji zbog malo interakcija. Za klasifikaciju, doze, bezbednost i sporedne efekte antidepresiva videti str. 34

Za interakcije sa antidepresivima, videti www.hiv-druginteractions.org i [Interakcije između antidepresiva i antiretrovirusnih agenasa](#)

Klasifikacija, doze, bezbednost i sporedni efekti antidepresiva

Mehanizam dejstva i klasifikacija	Početna doza	Standardna doza	Letalitet kod prekomerne doze	Insomnija i agitiranost	Sedacija	Mučnina i gastrointestinalni efekti	Seksualna disfunkcija	Dobitak na telesnoj masi
	mg/dan							
Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)								
Paroksetin	20	20-40	nizak	+	- ili +	+	+	+
Sertralin	50	50-150	nizak	+	- ili +	+	+	+
Citalopram	20	20-40	nizak	+	- ili +	+	+	+
Inhibitori preuzimanja mešanog ili dvostrukog dejstva								
Venlafaksin	37-75	75-225	umereno	+	- ili +	+	+	- ili +
Noviji agensi mešovito dejstva								
Mirtazapin (5-HT ₂ plus 5-HT ₃ plus α ₂ -adrenergički receptori)	30	30-60	nizak	- ili +	++	- ili +	- ili +	++

- = nema;

+ = umereno;

++ = teško

Oboljenje kostiju: dijagnoza, prevencija i menadžment

STANJE	KARAKTERISTIKE	FAKTORI RIZIKA	DIJAGNOSTIČKI TESTOVI									
<p>Osteopenija</p> <ul style="list-style-type: none"> Žene u postmenopauzi muškarci starosti ≥ 50 god. T-skor od -1 do $\geq -2,5$ <p>Osteoporoza</p> <ul style="list-style-type: none"> Žene u postmenopauzi i muškarci starosti ≥ 50 god. T-skor $< -2,5$ Žene u premenopauzi i muškarci starosti < 50 god. Z-skor ≤ -2 i prelomi nakon blage povrede 	<ul style="list-style-type: none"> Smanjena masa kostiju Povećani rizik od fraktura Asimptomatski dok se ne dogodi fraktura <p>Uobičajeno kod pacijenata sa HIV-om</p> <ul style="list-style-type: none"> Prevalencija osteopenije do 60% Prevalencija osteoporoze 10-15% Multifaktoriyelna etiologija Gubitak BMD je primećen kod započinjanja antiretrovirusne terapije 	<p>Razmotriti klasične faktore rizika ⁽ⁱ⁾</p> <p>Razmotriti DXA kod svakog pacijenta sa ≥ 1 među: ⁽ⁱⁱ⁾</p> <ol style="list-style-type: none"> Ženama u postmenopauzi Muškarcima ≥ 50 god. Istorija preloma nakon blagih padova ili visok rizik od padova ⁽ⁱⁱⁱ⁾ Klinički hipogonadizam (simptomatski - videti tabelu o seksualnoj disfunkciji, str. 47) Oralna primena glikokortikosteroida (minimum ekvivalentne količine 5 mg prednizona tokom >3 meseca) <p>Najbolje je obaviti DXA kod onih sa gore navedenim faktorima rizika pre započinjanja ART. Procenite efekte faktora rizika na rizik od frakture uključivanjem rezultata DXA u FRAX[®]</p> <ul style="list-style-type: none"> Koristite isključivo kod >40 god. Može potceniti rizik kod pacijenata sa HIV Razmotrite upotrebu HIV kao sekundarnog uzroka osteoporoze ^(iv) 	<p>DXA skeniranje</p> <p>Isključite sekundarne uzroke ukoliko je BMD nenormalan ^(v)</p> <p>Lateralni rendgenski snimak kičme (lumbalne ili torakalne) ukoliko BMD ukazuje na osteoporozu ili ako se razvije značajan gubitak visine ili kifoza</p>									
<p>Osteomalacija</p>	<ul style="list-style-type: none"> Poremećaj mineralizacije kostiju Povećava rizik od fraktura kostiju i bola u kostima Deficit vitamina D može uzrokovati proksimalnu mišićnu slabost Visoka prevalenca ($>80\%$) deficita vitamina D u nekim kohortama HIV pacijenata 	<ul style="list-style-type: none"> Deficijencija ishrane Nedovoljna izloženost sunčanim zracima Tamnija koža Malapsorpcija Gubitak fosfata preko bubrega 	<p>Merenje 25-OH vitamina D kod svih pacijenata prilikom prezentovanja</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ng/ml</th> <th>nmol/l</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Deficijencija</td> <td><10</td> <td><25</td> </tr> <tr> <td>Insuficijencija</td> <td><20</td> <td><50</td> </tr> </tbody> </table> <p>Ukoliko postoji deficijencija, proverite koncentraciju PTH</p> <p>Razmotrite nadoknadu vitamina D ukoliko je to klinički indikovano (videti tabelu za vitamin D, str. 36)</p>		ng/ml	nmol/l	Deficijencija	<10	<25	Insuficijencija	<20	<50
	ng/ml	nmol/l										
Deficijencija	<10	<25										
Insuficijencija	<20	<50										
<p>Osteonekroza</p>	<ul style="list-style-type: none"> Infarkt epifiznih ploča dugih kostiju što dovodi do akutnog bola u kostima Retko ali povećana prevalencija kod HIV 	<p>Faktori rizika:</p> <ul style="list-style-type: none"> Uznaredovalo HIV oboljenje (nizak broj CD4+ T limfocita) Ekspozicija glikokortikoidima Intravenska upotreba droge 	<p>MRI</p>									

- i Klasični faktori rizika: starija životna dob, ženski pol, hipogonadizam, porodična anamneza fraktura kuka, nizak BMI (≤ 19 kg/m²), deficijencija vitamina D, pušenje, fizička neaktivnost, anamnestički podatak o frakturi s minimalnom traumom, prekomerna upotreba alkohola (>3 doze dnevno), ekspozicija steroidima (minimalno prednizona 5 mg ili ekvivalentno tokom >3 meseca)
- ii Ukoliko je T-skor normalan, ponoviti nakon 3-5 godina u grupama 1 i 2, nema potrebe za ponovnim skriningom upotrebom DXA u grupama 3 i 4 osim ukoliko se faktori rizika ne promene, dok je u grupi 5 ponovni skrining potreban samo ukoliko se nastavi upotreba steroida
- iii Alat za procenu rizika od pada (Falls Risk Assessment Tool - FRAT) (www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf)
- iv Hiperparatiroidizam, hipoparatiroidizam, malapsorpcija, hipogonadizam/ amenoreja, autoimunsko oboljenje, dijabetes melitus, hronično oboljenje jetre

Deficijencija vitamina D: dijagnoza i menadžment

Vitamin D	Test	Terapija ⁽ⁱ⁾
<p>Deficijencija: < 10 ng/ml (< 25 nmol/l) ⁽ⁱⁱⁱ⁾</p> <p>Insuficijencija: < 20 ng/ml (< 50 nmol/l)</p>	<p>25-hidroksivitamin D (25[OH]D)</p> <p>Ukoliko postoji deficijencija, razmotrite proveru paratiroidnog hormona (PTH), kalcijuma, fosfata ⁽ⁱⁱⁱ⁾, alkalne fosfataze</p>	<p>Ukoliko je vitamin D u deficijenciji, preporučuje se nadoknada. Predloženi su različiti režimi ^(iv)</p> <p>Nakon nadoknade, održavanje pomoću 800-2000 IJ vitamina D dnevno</p>
<p>Faktori koji su povezani sa sniženim vitaminom D:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tamnija koža • Deficijencija ishrane • Izbegavanje izlaganja suncu • Malapsorpcija • Gojazost • Hronično oboljenje bubrega • Neki antiretrovirusni lekovi ^(v) 	<p>Proverite status vitamina D kod pacijenata s anamnestičkim podatkom o:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niskoj mineralnoj gustini kostiju i/ili prelomu • visokom riziku od preloma • hroničnom oboljenju bubrega <p>Razmotrite procenu statusa vitamina D kod pacijenta sa drugim faktorima koji su povezani s niskim koncentracijama vitamina D (videti levu kolonu)</p>	<p>Razmotrite nadoknadu kod pacijenata s insuficijencijom vitamina D ^(vi) i:</p> <ul style="list-style-type: none"> • osteoporozom • osteomalacijom • povišenim PTH (kada se otkrije uzrok) <p>Razmotrite ponovno testiranje nakon 6 meseci unosa vitamina D</p>

i Može se dati u skladu s nacionalnim preporukama/dostupnošću preparata (oralni i parenteralni oblici). Kombinovati s kalcijumom kada postoji insuficijentni unos kalcijuma kroz ishranu. Imati u vidu da se u nekim zemljama hrana veštački obogaćuje vitaminom D.

ii Neki eksperti smatraju vrednost ≤ 30 ng/ml deficijencijom vitamina D. Nizak vitamin D ima prevalenciju do 80% u HIV kohortama i povezan je s povišenim rizikom od osteoporoze, dijabetesa tipa 2, mortalitetom i AIDS događajima. Imajte u vidu sezonske razlike (tokom zime približno 20% manje nego tokom leta).

iii Imajte u vidu da hipofosfatemija može biti povezana s terapijom TDF. Ovaj gubitak fosfata preko proksimalne renalne tubulopatije može biti nezavistan od sniženog vitamina D (videti tabelu „**Nefrotoksičnost povezana s lekovima**”). Kombinacija sniženog kalcijuma + sniženih fosfata +/- povišene alkalne fosfataze može ukazivati na osteomalaciju i nedostatak vitamina D.

iv Očekujte da 100 IJ vitamina D dnevno dovodi do povećanja od 1 ng/ml. Neki eksperti zagovaraju početnu dozu od npr. 10.000 IJ vitamina D dnevno tokom 8-10 nedelja kod pacijenata s deficijencijom vitamina D. Osnovni cilj je postizanje koncentracije u serumu >20 ng/ml i održavanje normalnih koncentracija PTH u serumu. Terapijski cilj je održavanje zdravlja skeleta. Nije dokazano da nadoknada vitamina D sprečava druge komorbiditete kod pacijenata sa HIV.

v Uloga terapije za HIV ili pojedinih lekova i dalje je nejasna. Rezultati nekih studija ukazuju na to da postoji povezanost efavirenza sa smanjenjem vitamina D.

vi Implikacije koncentracije vitamina D koje su ispod referentnog fiziološkog opsega ali koje nisu značajno snižene i količina nadoknade nisu u potpunosti shvaćene.

Oboljenje bubrega: dijagnoza

		eGFR ⁽ⁱ⁾		
		≥60 ml/min	30-59 ml/min	<30 ml/min
Proteinurija ⁽ⁱⁱ⁾	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ <50	Redovno praćenje		<ul style="list-style-type: none"> • Proveriti faktore rizika za CKD i nefrotoksične lekove, uključujući ART ^(iv) • Obustava terapije ili prilagođavanje doze u situacijama kada je to moguće ^(v) • Uraditi ultrazvučni pregled bubrega • Kod prisustva hematurije sa bilo kojim oblikom proteinurije uputiti pacijenta nefrologu. • Uputiti nefrologu ukoliko postoji novo CKD ili progresivno smanjenje eGFR
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 50-100			
	UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ >100			

Menadžment oboljenja bubrega koje je povezano s HIV-om ^(vi)

Prevenција progresivnog oboljenja bubrega	Komentar
1. Antiretrovirusna terapija	Započeti ART odmah kada postoji nefropatija uzrokovana HIV (HIVAN) ^(vii) ili ukoliko se izrazito sumnja na oboljenje HIV imunskih kompleksa. Preporučuje se biopsija bubrega radi potvrde histološke dijagnoze
2. Započeti primenu ACE inhibitora ili blokatora angiotenzinskih-II receptora ukoliko je prisutna: a. Hipertenzija, i/ili b. Proteinurija	Pratiti eGFR i nivoe K+ na samom početku terapije ili pri povećanju doze a. Postići vrednosti krvnog pritiska: <130/80 mmHg
3. Opšte mere: a. Izbegavati nefrotoksične lekove b. Mere usmerene na stil života (pušenje, težina, režim ishrane) c. Lečiti dislipidemiju ^(viii) i dijabetes ^(ix) d. Prilagoditi doze lekova kada je neophodno	CKD i proteinurija su nezavisni faktori rizika za CVD

i eGFR: koristite aMDRD na osnovu serumskog kreatinina, pola, starosti i etničkog porekla. Ukoliko od ranije nije poznato da pacijent ima CKD, ponoviti procenu za 2 nedelje

ii Analiza urina: koristite dipstik test radi skrininga na proteinuriju. Da biste obavili skrining na proteinuriju, koristite dipstik i ako je rezultat ≥1+ proverite UP/C, ili obavite skrining pomoću UP/C. Proteinurija je definisana kao perzistirajuća ukoliko se potvrdi u ≥2 prilike s >2-3 nedelje razmaka. Ako UP/C nije dostupan, koristite UA/C (videti napomenu ⁱⁱⁱ)

iii UP/C u trenutnom urinu (mg/mmol) je bolji od UA/C jer detektuje ukupne proteine u urinu koji su posledica oboljenja glomerula i tubula. UA/C prevashodno detektuje oboljenje glomerula i može se koristiti radi skrininga na oboljenje bubrega koje je povezano sa HIV-om kada UP/C nije dostupan, ali nije primeren za skrining na tubularnu proteinuriju koja je posledica nefrotoksičnosti lekova (npr. tenofovira). Vrednosti za skrining za UA/C su: <30, 30-70 i >70. UA/C treba da se prati kod pacijenata sa dijabetesom melitusom. Odnos UPC se izračunava kao proteini u urinu (mg/l) / kreatininom u urinu (mmol/l), i takođe se može izraziti u mg/mg. Faktor konverzije za mg u mmol za kreatinin je x 0,000884.

iv Proveriti faktore rizika za CKD i ponoviti eGFR i analizu urina prema tabeli za skrining (videti str. **6**)

v Modifikacija doze ARV u slučaju oštećenja funkcije bubrega: videti Dodatak za „Indikacije i testove za proksimalnu renalnu tubulopatiju”

vi Zajednički menadžment sa nefrologom

vii Na HIVAN se sumnja ukoliko je pacijent crne etničke pripadnosti i UP/C >100 mg/mmol i nema hematurije

viii Videti str. **31**

ix Videti str. **29**

ART: Nefrotoksičnost povezana s lekovima

Renalni poremećaj	Antiretrovirusni lek	Menadžment
Proksimalna tubulopatija: <ol style="list-style-type: none"> 1. Proteinurija: urin dipstik >1, ili potvrđeno klinički značajno povećanje u UP/C ⁽ⁱ⁾ 2. Progresivno smanjenje eGFR i eGFR <90 ml/min ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 3. Fosfaturija ⁽ⁱⁱⁱ⁾: potvrđena hipofosfatemija koja je posledica povećanog gubljenja fosfata preko urina 	Tenofovir	Procena: <ul style="list-style-type: none"> • Test na proksimalnu renalnu tubulopatiju ili renalni Fankonijev sindrom ⁽ⁱⁱⁱ⁾ • DEXA skeniranje kostiju ukoliko postoji hipofosfatemija sa fosfaturijom Razmotriti prestanak tenofovira ako: <ul style="list-style-type: none"> • Progresivno smanjenje eGFR i nema drugog uzroka • Potvrđena značajna hipofosfatemija renalnog porekla i nema drugog uzroka • Značajna osteopenija u prisustvu fosfaturije ili renalne tubulopatije
Nefrolitijaza: <ol style="list-style-type: none"> 1. Kristalurija 2. Hematurija ^(iv) 3. Leukociturija 4. Bol u krstima 5. Akutna bubrežna insuficijencija 	Indinavir Atazanavir	Procena <ul style="list-style-type: none"> • Analiza urina na kristaluriju ili kamen • Isključiti druge uzroke nefrolitijaze • Snimanje renalnog trakta uključujući CT Razmotriti prestanak atazanavira ili indinavira ako: <ul style="list-style-type: none"> • Potvrđeni bubrežni kamenac. • Recidivantni bol u krstima +/- hematurija
Intersticijalni nefritis: <ol style="list-style-type: none"> 1. Progresivno smanjenje eGFR ⁽ⁱⁱⁱ⁾ 2. Proteinurija ili hematurija 3. Eozinofilurija (ukoliko je akutna) 	Indinavir (atazanavir) ^(v)	Procena: <ul style="list-style-type: none"> • Ultrazvuk buburega • Uputiti nefrologu Razmotriti prestanak indinavira ako: <ul style="list-style-type: none"> • Progresivno smanjenje eGFR i nema drugog uzroka

i UP/C u trenutnom urinu: odnos proteina i kreatinina u urinu u mg/mmol, otkriva ukupne proteine u urinu uključujući proteine glomerularnog ili tubularnog porekla. Dipstik analiza urina primarno otkriva albuminuriju kao marker oboljenja glomerula i nije adekvatna za oboljenje tubula.

ii eGFR: procenjena brzina glomerularne filtracije, prema skraćenoj MDRD formuli (Modifikacija režima ishrane kod oboljenja buburega)

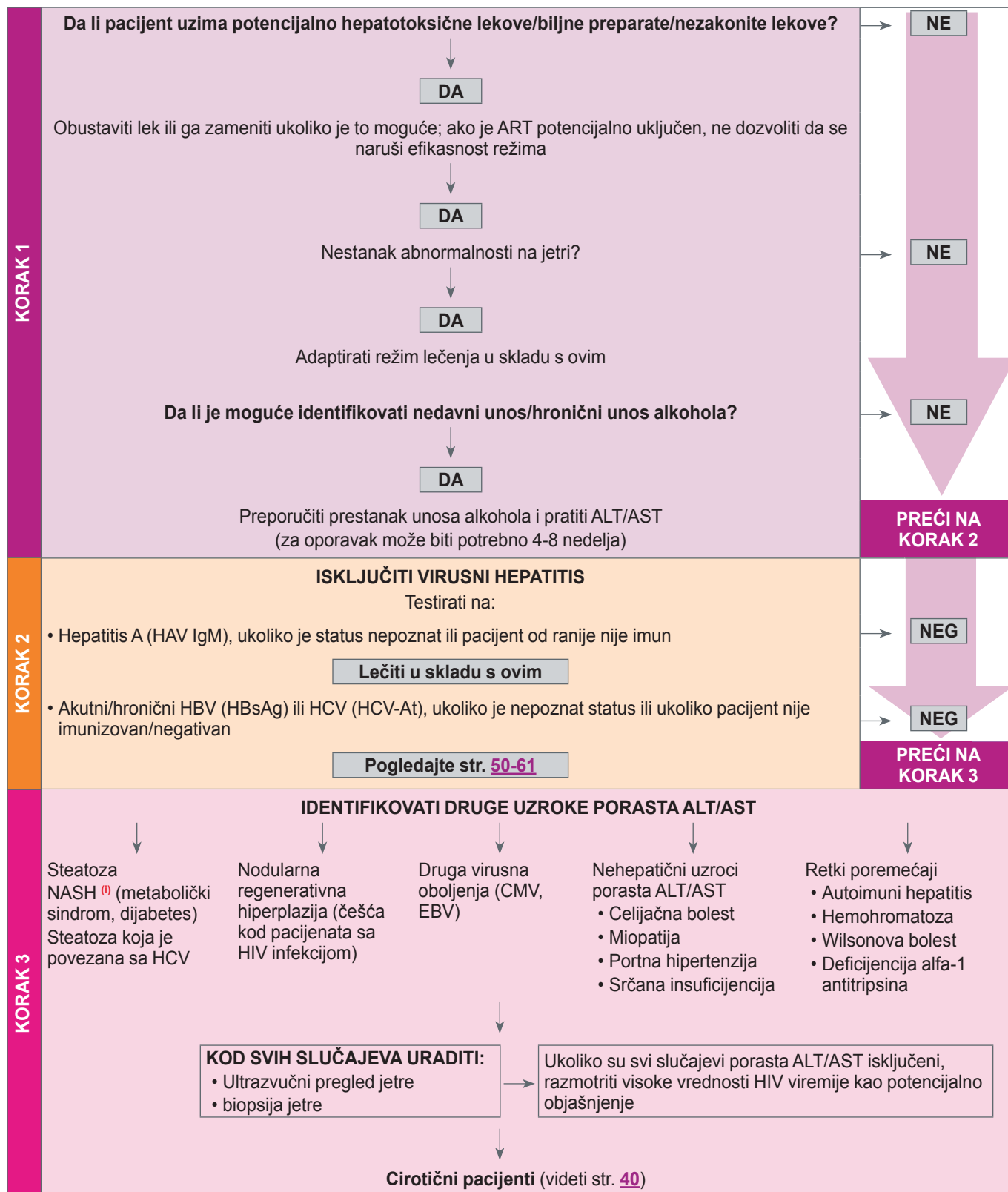
iii Videti Dodatak za „Indikacije i testove za proksimalnu renalnu tubulopatiju”

iv Obično je prisutna mikroskopska hematurija

v Atazanavir može dovesti do smanjenja eGFR - takođe bez klinički otkrivene nefrolitijaze - ali tačna patologija i klinički značaj su i dalje nejasni

Obrada i menadžment pacijenta sa HIV i sa povišenim ALT/AST

Identifikovati potencijalne uzroke porasta vrednosti enzima jetre primenom sledećih koraka:



i Nealkoholni steato-hepatitis

Menadžment HIV pozitivnih pacijenata sa cirozom

Menadžment pacijenta sa cirozom treba da se obavlja u saradnji s ekspertima za oboljenja jetre. Opštije smernice za menadžment su opisane u daljem tekstu - za menadžment ustanovljenih komplikacija ciroze, videti Dodatak: **Lečenje pacijenata sa HIV i cirozom jetre**

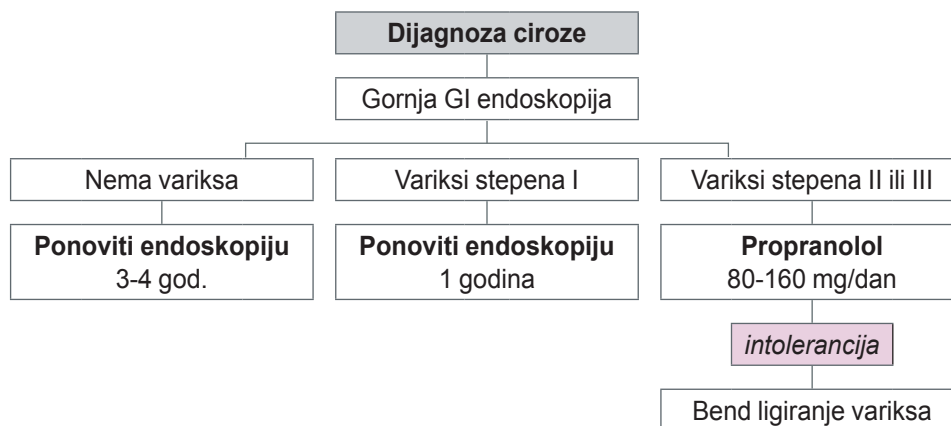
Određeni antiretrovirusni lekovi sa povišenim rizikom od hepatotoksičnosti kao što su tipranavir ili nevirapine je najbolje da se ne koriste kod ove specifične populacije pacijenata.

Kod ESLD, opisane su povišene koncentracije leka Efavirena i da mogu povećati rizik od toksičnosti po CNS. Uprkos tome, važno je naglasiti da je dokazano da nezavisno započinjanje ART kod cirotičnih pacijenata poboljšava ukupno preživljavanje i da se zato izričito preporučuje kod ovih pacijenata kada je indikovano

Child-Pughova klasifikacija težine ciroze			
	Poena (*)		
	1	2	3
Ukupni bilirubin, mg/dL ($\mu\text{mol/l}$)	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Albumini u serumu, g/l ($\mu\text{mol/l}$)	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
INR	<1,7	1,71-2,20	>2,20
Ascites	Nema	Blagi do umeren (reaguje na diuretike)	Težak (ne reaguje na diuretike)
Hepatična encefalopatija	Nema	Stepen I-II (ili suprimirana lekovima)	Stepen III-IV (ili refraktorna)

(*) 5-6 poena: Klasa A
7-9 poena: Klasa B
10-15 poena: Klasa C

Algoritam za praćenje variksa i primarna profilaksa



Ishrana cirotičnog pacijenta

Kalorijske potrebe

- 25-30 kcal/kg/dan normovolemijske mase tela

Zahtevi za proteinima

- Ograničenje proteina je kontraverzno ali se i dalje rutinski koristi (pogotovo kod pacijenata sa TIPSS) ⁽ⁱ⁾
- Količina: 40-60 g/dan ili 0,8 g/kg.dan (normovolemijske mase tela)

- Tip: bogati amino kiselinama sa razgranatim lancima (nearomatičnim)
- Neke studije podržavaju to da parenteralni unos proteina nosi manji rizik od encefalopatije pošto ih bakterije kolona ne konvertuju u NH₃

Mikronutritivni elementi

- Tiamin, folna kiselina, Mg, Zn

Analgezija kod pacijenata sa insuficijencijom jetre

- Iako se dobro zna da su visoke doze **acetaminofena** hepatotoksične, većina hepatologa dozvoljava upotrebu acetaminofena kod pacijenata sa cirozom u dozama do 2 g/d.
- Upotreba **NAIL** može predisponirati pacijenta sa cirozom za razvoj krvarenja iz GIT. Pacijenti sa dekompenzovanom cirozom su pod rizikom od renalne insuficijencije izazvane NAIL, zato što inhibicija prostaglandina pogoršava protok krvi kroz bubrege.
- **Analgetici iz grupe** opijata **nisu kontraindikovani ali se moraju koristiti uz oprez kod pacijenata s prethodno prisutnom hepatičnom encefalopatijom.**

Praćenje po pitanju hepatocelularnog karcinoma

- Ultrazvuk + alfa FP ⁽ⁱⁱ⁾ svakih 6 meseci
- U slučaju sumnjivih lezija na UZ, obaviti CT skeniranje (+arterijsku fazu) ili MR
- Potvrditi dijagnozu aspiracijom finom iglom ili biopsijom
- U slučaju da je alfa FP >400 mg/ml ⁽ⁱⁱ⁾ i da je lezija hipervaskularna, neophodna je biopsija

Kada uputiti na transplantaciju jetre ⁽ⁱⁱⁱ⁾

Najbolje je uputiti ranije jer bolest napreduje brzo = MELD ⁽ⁱⁱⁱ⁾ skor 10-12 (listiranje na 15)

- Dekompezovana ciroza
 - Ascites
 - Encefalopatija
 - Krvarenje iz variksa
- Rani hepatocelularni karcinom

i TIPSS = transjugularni intrahepatični portosistemski stent šant

ii Alfafetoprotein (alfa FP) se takođe može izraziti u µg/l (granična vrednost 400 je ista)

iii Jedinica za S-kreatinin i S-bilirubin je mg/dl (videti str. 40 za konverziju iz µmol/l). MELD skor = 10 {0,957 Ln (serumski kreatinin (mg/dl)) + 0,378 Ln (ukupni bilirubin (mg/dl)) + 1,12 Ln (INR) + 0,643}

Lipodistrofija: prevencija i menadžment

LIPOATROFIJA	LIPOHIPERTROFIJA
<p>Prevencija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Izbegavajte d4T i ZDV ili preventivno pređite na druge lekove • Režimi koji sadrže PI sa busterom ritonavira dovode do većeg dobitka masnog tkiva na udovima u poređenju sa režimima koji sadrže NNRTI • Režimi koji ne sadrže NRTI dovode do većeg dobitka masnog tkiva u poređenju sa režimima koji sadrže NNRTI • CCR5 i inhibitori integraze su u regresionim studijama bili povezani sa lipoatrofijom, iako to nije bio slučaj u formalnim komparativnim studijama <p>Menadžment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Modifikacija ART <ul style="list-style-type: none"> - Prelazak sa d4T ili ZDV na ABC ili TDF: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dokazano je da samo promena ART delimično dovodi do vraćanja subkutanih masti; ukupni porast masti na ekstremitetima je ~400-500 g/godišnje ▪ Rizik od pojave toksičnosti od primene novih lekova (videti str. 20) - Prelazak na režim koji ne sadrži NRTI <ul style="list-style-type: none"> ▪ Povećanje ukupne masti na udovima ~400-500 g/god. ▪ Moguć porast rizika za pojavu dislipidemija • Hirurška intervencija <ul style="list-style-type: none"> - Nudi se isključivo radi rešavanja lipoatrofije lica 	<p>Prevencija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nema dokazane strategije. • ATV/r je povezan sa više centralnog dobitka na masnom tkivu u poređenju sa EFV • Porast telesne težine koji se očekuje usled primene ART koji je pokazatelj odgovora tipa „povratka u zdravlje“ • Smanjenje mase ili izbegavanje porasta mase može smanjiti visceralno masno tkivo • Izbegavajte inhalacioni flutikazon (i potencijalno druge kortikosteroide) sa PI sa busterom ritonavira jer mogu izazvati Cushingov sindrom ili insuficijenciju nadbubrega <p>Menadžment</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dijeta i vežbanje mogu smanjiti visceralno masno tkivo - Ograničeni podaci, ali moguća redukcija visceralne masti i poboljšanje insulinske senzitivnosti i lipida u krvi, posebno kod gojaznih pacijenata sa lipohipertrofijom - Nema prospektivnih kliničkih studija sa HIV-inficiranim pacijentima koje bi definitivno ukazale na stepen odnosno nivo dijete i/ili vežbanja koji su neophodni kako bi se postigla redukcija visceralnih masti <ul style="list-style-type: none"> - Može pogoršati subkutanu lipoatrofiju • Farmakološka intervencija u cilju lečenja lipohipertrofije nije se pokazala efikasnom u smislu dugoročnih efekata, a mogla bi da ima i dodatne komplikacije <ul style="list-style-type: none"> - Hormon rasta <ul style="list-style-type: none"> ▪ Smanjuje visceralno masno tkivo ▪ Može pogoršati potkožnu lipoatrofiju i rezistenciju na insulin - Tesamorelin ⁽ⁱ⁾ <ul style="list-style-type: none"> - Metformin <ul style="list-style-type: none"> ▪ Smanjuje visceralno masno tkivo kod osoba rezistentnih na insulin ▪ Može pogoršati subkutanu lipoatrofiju - Hirurška intervencija se može razmatrati u slučaju lokalizovanih lipoma/buffalo torza <ul style="list-style-type: none"> ▪ Trajanje efekta je varijabilno

i Tesamorelin (oslobađajući faktor hormona rasta) se pokazao da smanjuje zapreminu visceralnog masnog tkiva ali ovaj efekt se gubi pri prestanku uzimanja. Lek trenutno nije registrovan u Evropi.

Putovanja

Opšte mere predostrožnosti	<ul style="list-style-type: none">• Odložiti putovanje do postizanja kliničke stabilnosti i uspostavljanja tretmana• Dati recepte za lekove i referentno pismo u hitnim slučajevima• Pružiti medicinsko uverenje za uvoz ličnih lekova ili špriceva• Nositi antiretrovirusne lekove u različitim torbama• Čuvati se lažnih lekova
Antiretrovirusni tretman	<ul style="list-style-type: none">• Održavati vreme uzimanja lekova (npr. 23:00) prilikom promene časovnih zona, skraćujući interval do sledeće doze kada putujete na istok
Objaviti povećanu susceptibilnost ⁽ⁱ⁾ HIV+	<ol style="list-style-type: none">1. Paziti na higijenu ishrane<ul style="list-style-type: none">• Bakterijski enterokolitis npr. salmonella, shigella, campylobacter• Intestinalni paraziti cyclospora, cryptosporidium, isospora, microsporidia2. Sprečiti ujede insekata<ul style="list-style-type: none">• Repelenti (DEET ≥30%, Permethrin)• Malaria hemoprofilaksa ili hitan tretman ⁽ⁱⁱ⁾• Žuta groznica <u>Prema tabeli vakcinacije</u>• Lajšmanijaza Pazite se komaraca roda Phlebotomus (papatači)

Saveti za ograničenje putovanja - videti: www.hivtravel.org

i Veća podložnost kao posledica uništenja GALT koje je posledica HIV i niskog broja CD4

ii Prema riziku od malarije na destinacijama putovanja i nacionalnim smernicama; pridržavanje saveta je posebno važno kod pacijenata koji posećuju prijatelje i rođake

Vakcinacija

- Vakcinisati prema nacionalnim smernicama za zdravu populaciju
- Kako odgovori na vakcine mogu biti značajno slabiji kod HIV+, titre antitela treba uzeti u razmatranje radi procene indikacija i efikasnosti vakcinacije
- Razmotriti ponavljanje vakcinacije koja je obavljena pri broju CD4 <200/μL (14%) nakon imunološke rekonstitucije
- Za atenuisane žive vakcine ⁽ⁱ⁾ (pored ograničenja kao za opštu populaciju):
 - **Varičela, morbili, parotitis, rubela, žuta groznica** su kontraindikovane kod br. CD4 <200/μL (14%) i/ili AIDS
 - **Oralna za tifusnu groznicu, oralna za polio (OPV)** su kontraindikovane jer su dostupne inaktivisane vakcine

	Obrazloženje za vakcinaciju kod HIV+	komentar
Varicella	Visoka stopa i težina boginja i zoster	Vakcinisati one koji su seronegativni
Streptococcus pneumoniae	Visoka stopa i težina invazivnog oboljenja	<ul style="list-style-type: none"> • Kod odraslih koristite PPV-23 polisaharidnu vakcinu ⁽ⁱⁱ⁾ • Razmotrite odlaganje vakcinacije do postizanja br. CD4 ≥200/μL • Razmotrite (jedan) buster nakon 5 godina ⁽ⁱⁱⁱ⁾
Influenza		Godišnje
Humani papillomavirus	Zajednički rizik sa HIV od dobijanja infekcije. Visoka stopa cevikalnog i analnog karcinoma	Vakcinacija žena i muškaraca prema nacionalnim smernicama
Hepatitis B	Zajednički rizik sa HIV od dobijanja infekcije. HIV ubrzava progresiju oboljenja jetre	Razmotrite dvostruku dozu (40 μg) i intradermalnu vakcinaciju kod pacijenata bez odgovora, pogotovo ako je broj CD4 nizak ili postoji visoka viremija. Ponovite doze sve dok HBs antitela ne budu ≥10 IJ/l / ≥100 IJ/l prema nacionalnim smernicama
Hepatitis A	Prema profilu rizika (putovanje, MSM, IVDU, aktivna infekcija hepatitisom B ili C)	Proverite titre antitela kod populacije pod visokim rizikom
Žuta groznica	Obavezno kod putovanja u određene zemlje (dajte pismo izuzeća ako ne postoji pravi rizik od ekspozicije)	<ul style="list-style-type: none"> • Kontraindikovano je ukoliko postoji ranija ili sadašnja hematološka neoplazija ili zahvaćenost timusa • Relativno kontraindikovana kod osoba starosti >60 god.

i Primenite žive vakcine istovremeno ili u intervalu od 4 nedelje

ii 13-valentna konjugovana vakcina može zameniti 23-valentnu polisaharidnu vakcinu kao više imunogenu

iii Ponavljanje bustera može atenuisati imunski odgovor

Hiperlaktatemija: dijagnoza, prevencija i menadžment ⁽ⁱ⁾

Faktori rizika	Prevencija/dijagnoza	Simptomi
<ul style="list-style-type: none">• Upotreba ddl > d4T > ZDV• HCV/HBV koinfekcija• Upotreba ribavirina• Oboljenje jetre• Nizak broj CD4 ćelija• Trudnoća• Ženski pol• Gojazost	<ul style="list-style-type: none">• Izbegavajte kombinaciju d4T + ddl• Rutinski monitoring serumskih laktata se ne preporučuje – ne predviđa rizik od nastanka laktatne acidoze.• Određivanje serumskih laktata, bikarbonata i arterijske gasne analize + pH su indikovani u slučaju simptoma koji ukazuju na hiperlaktatemiju• Ukoliko je prisutan >1 faktora rizika, neophodan je detaljan monitoring simptoma	<ul style="list-style-type: none">• Hiperlaktatemija: mučnina neobjašnjivog porekla, abdominalni bol, hepatomegalija, porast vrednosti ALT i/ili AST, gubitak telesne težine• Acidemija: astenija, dispneja, aritmije• Sindrom sličan Guillain-Barré-ovom sindromu

ⁱ Za menadžment laktatne acidoze, pogledajte Dodatak: [Menadžment hiperlaktatemije i menadžment laktatne acidoze](#).

Procena seksualne disfunkcije kod osoba koje žive sa HIV

Seksualna disfunkcija je prijavljivana kao uobičajeni problem kod HIV pozitivnih muškaraca (M) i žena (Ž). Sniženje kvaliteta života takođe je nedovoljno dijagnostikovano. Smernice za lečenje seksualne disfunkcije u opštoj populaciji su dostupne za muškarce ali ne i za žene.

Treba savetovati upućivanje endokrinologu, kliničkom psihologu, kardiologu ili kliničkom farmakologu, kada je to primereno.

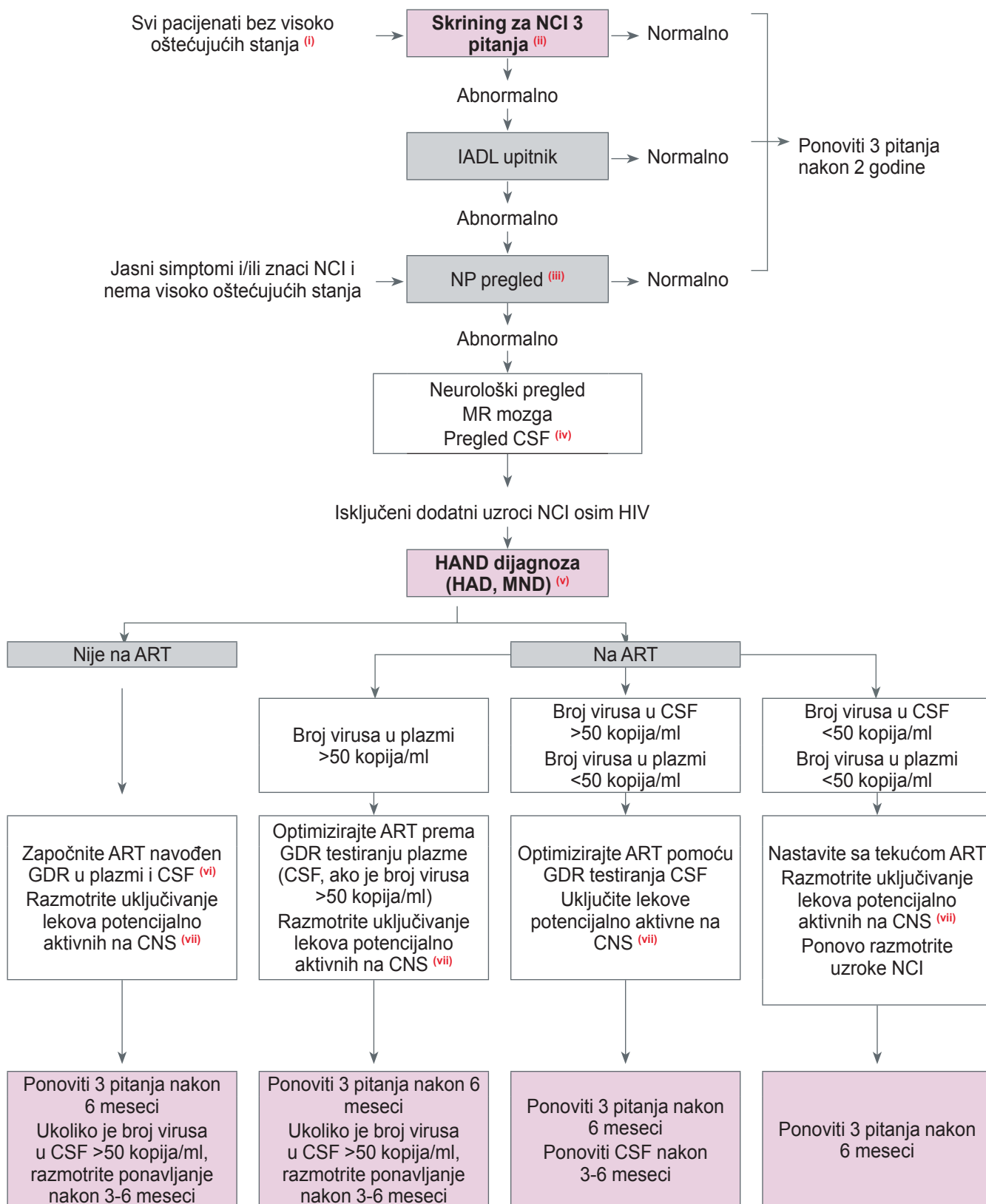
KORAK 1	Uzimanje opšte seksualne anamneze:	Skrining pitanja za sve HIV+ osobe:	<i>Koliko ste zadovoljni vašim seksualnim životom? Da li imate seksualnih teškoća koje zahtevaju pažnju? Da li imate potrebu za prevencijom STD? Kontracepcija? Nade u zasnivanje porodice?</i>	
KORAK 2	Kada postoje seksualne tegobe:	<i>Koja je tačno priroda problema? U kojim fazama ciklusa seksualnog odgovora se javlja problem?</i>	1. Želja (nedostatak seksualne želje ili libida, nesklad u želji u odnosu na partnera, averzija prema seksualnoj aktivnosti)	
			2. Uzbudjenje (teškoće sa fizičkim i/ili subjektivnim seksualnim uzbudjenjem, teškoće ili nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije ili nedovoljna erekcija za seksualni odnos (M)—tj. erektilna disfunkcija; izostanak ili poremećaj noćnih erekcija (M); teškoće sa lubrikacijom (Ž); teškoće s održavanjem uzbudjenja)	
			3. Orgazam (teškoće s postizanjem orgazma)	
			4. Bol (bol prilikom seksualne aktivnosti, teškoće sa vaginalnom ili analnom penetracijom—anksioznost, mišićna napetost, nedostatak seksualnog zadovoljstva)	
KORAK 3	Identifikovati uzroke:	<i>Psihološki ili sociološki problemi?</i>	Stigma, izmenjeno viđenje tela, depresija? Strah od prenosa infekcije na HIV negativnog partnera?	Uputiti kliničkom psihologu
		<i>Relevantni komorbiditet?</i>	Kardiovaskularno oboljenje (napomena: ukoliko je kompletan seksualni odgovor moguć, npr. s drugim partnerom, masturbacijom ili noću, onda ne postoje vodeći somatski faktori)	Uputiti urologu, andrologu, kardiologu
		<i>Relevantni lekovi, droga, faktori načina života?</i>	Lekovi povezani sa seksualnom disfunkcijom: (1) psihotropni lekovi (antidepresivi, antiepileptici, antipsihotici, benzodijazepini), (2) lekovi za sniženje lipida (statini, fibrati), (3) antihipertenzivi (ACE inhibitori, beta blokatori, alfa blokatori), (4) drugi (omeprazol, spironolakton, metoklopramid, finasterid, cimetidin); (5) doprinos antiretrovirusnih lekova je kontraverzan i korist od studija promene nije dokazan.	Uputiti kliničkom farmakologu
		<i>Znaci hipogonadizma kod muškaraca?</i>	Znaci insuficijencije testosterona (smanjena mogućnost seksualnog uzbudjenja i libido, snižena učestalost seksualnih misli i fantazija, proređene ili odsutne noćne erekcije, snižena osetljivost genitalija, smanjenje vitalnosti, umor, gubitak mišićne mase i mišićne snage i smanjenje telesne maljavosti)	Uputite endokrinologu

Lečenje seksualne disfunkcije kod muškaraca koji žive sa HIV

Lečenje erektilne disfunkcije	Lečenje preuranjene ejakulacije
<p>Primarno oralni PDE5-I (sildenafil, tadalafil, vardenafil).</p> <ul style="list-style-type: none">• Najmanje 30 minuta pre započinjanja seksualne aktivnosti• Upotrebite nižu dozu ukoliko je pacijent na PI/r<ul style="list-style-type: none">- sildenafil (25 mg svakih 48 časova)- tadalafil 5 mg početna doza sa maksimalnom dozom od 10 mg u 72 časa- vardenafil 2,5 mg maksimalna doza u 72 časa• Ukoliko je pacijent na EFV mogu biti potrebne više doze• Tadalafil je takođe odobren za upotrebu kao svakodnevna trajna terapija	<p>Razmotrite bihevioralne intervencije i/ili psihoseksualno savetovanje.</p> <p>SSRI, triciklični antidepresivi, klomipramin i lokalni anestetici.</p> <ul style="list-style-type: none">• Koristite niže doze klomipramina i drugih tricikličnih antidepresiva ukoliko je pacijent na PI/r• Dapoksetin, SSRI kratkog dejstva, jedini lek odobren u Evropi za lečenje preuranjene ejakulacije po potrebi• Lečenje se mora održavati jer je recidiv veoma verovatan nakon obustavljanja leka

Neurokognitivna oštećenja: dijagnoza i menadžment

Algoritam za dijagnozu i menadžment neurokognitivnog oštećenja (NCI) izazvanog HIV



- ANI=asimptomatsko neurokognitivno oštećenje
- CSF=cerebrospinalna tečnost
- GDR=genotipski test rezistencije na lek
- HAD=demencija povezana s HIV-om
- HAND=neurokognitivni poremećaj povezan s HIV-om
- IADL=Instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života
- MND=blagi neurokognitivni poremećaji
- MRI=magnetna rezonanca mozga
- NP=neuropsihološki

i Visoko oštećujuća stanja

1. Teška psihijatrijska stanja
2. Zloupotreba psihotropnih lekova
3. Zloupotreba alkohola
4. Posledica prethodnih CNS-OI ili drugih neuroloških oboljenja
5. Trenutna CNS-OI ili druga neurološka oboljenja

ii 3 pitanja (ref. Simioni et al., AIDS 2009)

1. Da li imate česte gubitke pamćenja (npr. da li zaboravljate posebne događaje ili skorije događaje, sastanke, itd.)?
2. Da li vam se čini da ste sporiji u rezonovanju, planiranju aktivnosti ili rešavanju problema?
3. Da li imate teškoća s usredsređivanjem pažnje (npr. na razgovor, knjigu ili film)?

Za svako od pitanja pacijent može odgovoriti: a) nikada, b) skoro nikada, ili c) da, definitivno.

Smatra se da pacijenti imaju „abnormalan” rezultat kada odgovore sa „da, definitivno” na najmanje jedno pitanje.

iii NP pregled će morati da obuhvati testove kojima se ispituju neurokognitivni domeni: spontanost, izvršne funkcije, brzina obrade informacija, pažnja/radna memorija, verbalno i vizuelno učenje, verbalna i vizuelna memorija, motorne sposobnosti (ref. Antinori et al., Neurology 2007).

iv MR mozga i pregled CSF

Ovo je neophodno radi daljeg isključivanja drugih patoloških stanja i dalje karakterizacije HAND, uključivanjem procene koncentracije HIV RNK u CSF i, kada je primereno, dokaza o genotipskoj rezistenciji na lekove (GDR) u uparenom uzorku CSF i plazme.

v Definicije HAD i MND (ref. Antinori et al., Neurology 2007).

- HAD se definiše kao prisustvo **1)** naznačenog **stečenog oštećenja kognitivnog funkcionisanja koje uključuje najmanje 2 kognitivna domena, kako je dokumentovano učinkom od najmanje 2 SD ispod srednjih normi na NP testu za datu starost-edukaciju; 2)** naznačenog upliva u svakodnevno funkcionisanje; **3)** nema dokaza o drugom ranije prisutnom uzroku demencije
- MND se definiše kao prisustvo **1)** **stečenog oštećenja kognitivnog funkcionisanja koje uključuje najmanje 2 kognitivna domena, kako je dokumentovano učinkom od najmanje 1 SD ispod srednjih normi na NP testu za datu starost-edukaciju; 2)** blagog upliva u svakodnevno funkcionisanje; **3)** nema dokaza o drugom ranije prisutnom uzroku demencije

vi Ukoliko GDR u CSF i/ili plazmi nije dostupno, sačuvajte uzorke za moguću buduću upotrebu

vii Definicija „lekova potencijalno aktivnih na CNS”

ARV lekovi kod kojih je pokazana jasna penetracija u CSF prilikom ispitivanjima na zdravoj populaciji inficiranoj HIV (koncentracije preko **C90** kod >90% ispitivanih pacijenata) ili koji imaju dokazanu kratkoročnu (3-6 meseci) efikasnost na kognitivnu funkciju ili smanjenje broja virusa u CSF kada se ocenjuju kao jedini agensi ili u kontrolisanim studijama u člancima sa stručnom lekturom.

- Agensi sa pokazanom jasnom penetracijom u CSF:
 - NRTI: ZDV, ABC
 - NNRTI: EFV, NVP
 - PI s busterom: IND/r, LPV/r, DRV/r
 - Druge klase: MAR
- Lekovi sa dokazanom „efikasnošću”:
 - NRTI: ZDV, d4T, ABC
 - PI s busterom: LPV/r

Deo IV Klinički menadžment i terapija hronične koinfekcije hepatitisom B i hepatitisom C kod odraslih inficiranih HIV

Ove evropske smernice su nastale na osnovu:

- Kratke izjave sa prve Evropske konsenzus konferencije o lečenju hroničnog hepatitisa B i C kod pacijenata inficiranih HIV (J Hepatol 2005; 42:615-624),
- Ažuriranih preporuka sa HCV-HIV međunarodnog panel sastanka (Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, Cargnel A, Benhamou Y, Peters M, Mauss S, Bräu N, Hatzakis A, Pol S, Rockstroh J: Care of patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. AIDS 2007; 21:1073-1089),
- Prethodnih preporuka hepatitis panela Evropskog Kliničkog Udruženja za AIDS (JK Rockstroh, S Bhagani, Y Benhamou, R Bruno, S Mauss, L Peters, M Puoti, V Soriano & C Tural) i Izvršnog Odbora EACS: Smernica Evropskog kliničkog udruženja za AIDS (EACS) za klinički menadžment i lečenje hronične hepatitis B i C koinfekcije kod odraslih inficiranih HIV. HIV Medicine 2008; 9, 82–88)
- Revidirane verzije internet stranice iz 2011.
- Diskusija sa Panelom za koinfekcije.

Opšte preporuke za pacijente sa koinfekcijom HIV i hepatitisom

SKRINING

1. Sve pacijente inficirane HIV treba podvrgnuti skriningu na hepatitis C prilikom postavljanja dijagnoze a potom svake godine. Skrining na HCV kod pacijenata inficiranih HIV treba da se obavlja testom na anti-HCV antitela. Pozitivan nalaz mora biti praćen ocenom na prisustvo HCV-RNK, pri čemu treba odrediti genotip HCV virusa. Pacijenti sa faktorima rizika (aktuelna intravenska upotreba droge, seksualni odnos traumatičan po sluzokožu, analni odnos bez zaštite, nedavna seksualno prenosiva infekcija) sa neobjašnjivim povišenjem hepatskih transaminaza i negativnim testom na HCV antitela treba da se testiraju na HCV-RNK radi ranog otkrivanja nedavne infekcije.
2. Pacijenti inficirani HIV-om treba da se podvrgnu skriningu na hepatitis A i B. Pacijenti koji su anti-HBc pozitivni i HBsAg negativni, a pogotovo oni sa povišenim hepatskim transaminazama, treba da se podvrgnu skriningu na HBV-DNK pored HBsAg kako bi se isključila okultna HBV infekcija.
3. Skrining na hepatitis delta antitela treba da se obavi kod svih pacijenata koji su HBsAg+.
4. Pacijenti sa cirozom jetre bi trebalo da se podvrgavaju skriningu na svakih 6 meseci sa određivanjem serumskog alfa-fetoproteina i ultrazvukom jetre zbog eventualne pojave hepatocelularnog karcinoma. Takođe se savetuje rutinski skrining na ezofagealne varikse u trenutku dijagnoze, uglavnom onda kada postoje dokazi o portnoj hipertenziji, i na 2 godine od tada nadalje, ako nisu prisutni u početku. Za necirotične pacijente sa koinfekcijom HBV, skrining na HCC putem 6-mesečnih UZ pregleda se može savetovati kod pacijenata afričkog porekla starijih od 20 godina, pacijenata azijskog porekla starijih od 40 godina, pacijenata sa porodičnom anamnezom o HCC i kod pacijenata sa povišenim koncentracijama HBV DNK (>200.000 IJ/l).

VAKINACIJA

5. Pacijentima bez anti-HAV IgG antitela i anti-HBs antitela treba ponuditi vakcinaciju protiv odgovarajućeg virusa kako bi se u budućnosti prevenirala moguća infekcija bez obzira na broj njihovih CD4 limfocita. Na odgovor na vakcinaciju utiče broj CD4-limfocita, kao i broj HIV-RNK. Kod pacijenata sa niskim vrednostima CD4-limfocita (<200/μl) i sa istovremeno prisutnom replikacijom HIV, treba započeti primenu ART pre vakcinacije. Zbog nedostatka podataka o uticaju imunizacije kod pacijenata s izolovanim anti-HBc At (HBs Ag negativni, anti-HBc pozitivni i anti HBs negativni profil), vakcinacija se trenutno ne preporučuje kod ove populacije. Ove smernice mogu biti revidirane kada još podataka iz tekućih studija postane dostupno. Okultni HBV (HBsAg negativni i HBV-DNK pozitivni) treba da se isključi u svim slučajevima.
6. Kod pojedinaca sa HIV koji su vakcinisani na HBV i koji imaju nedovoljan odgovor (anti-HBs <10 IU/l), treba razmotriti revakcinaciju. Dvostruka doza (40 μg) 3-4 puta (meseca 0, 1, 6 i 12) može pomoći kod poboljšanja stopa odgovora na HBV vakcinu. Pacijenti koji ne naprave serokonverziju nakon vakcinacije na hepatitis B i ostanu pod rizikom od infekcije HBV treba obavljaju godišnje serološke testove radi dokazivanja HBV infekcije.

7. U slučaju primene ART u ranim stadijumima bolesti kod pacijenata sa hepatitisom B i/ili C koinfekcijom, pacijenti imaju korist od lečenja jer se progresija fibroze jetre smanjuje usled imunske rekonstitucije i supresije replikacije HIV-RNK. Zbog toga, započinjanje ART sa režimom zasnovanom na tenofoviru se preporučuje kod svih pacijenata sa koinfekcijom HBV koji imaju potrebu za anti-HBV terapijom bez obzira na brojeve CD4, kao i kod svih HBs-Ag pozitivnih pacijenata sa manje od 500 CD4 ćelija bez obzira na status HBV oboljenja, kako bi se sprečio prelazak u stanje aktivnijeg HBV oboljenja zbog imunske supresije.
8. Kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C, započinjanje ART se preporučuje kada broj CD4 padne ispod 500/μl. Obustavljanje ART je povezano sa povećanim rizikom od događaja povezanih sa AIDS i onih koji nisu povezani sa AIDS; zaista, rizik od događaja koji nisu povezani sa AIDS je pogotovo povišen kod pacijenata sa koinfekcijom hepatitisom. Obustavljanje ART koja obuhvata anti-HBV treba da se izbegava kod HIV/HBV koinficiranih pacijenata zbog povišenog rizika od teških egzacerbacija hepatitisa i dekompenzacije nakon hepatitisa zbog reaktivacije HBV.

OBOLJENJE JETRE TERMINALNOG STADIJUMA (ESLD)

9. HIV pozitivni pacijenti zahtevaju iste mere za lečenje variksa jednjaka, hepatorenalnog sindroma, hepatičke encefalopatije ili ascita kao i HIV negativni pacijenti.
10. HIV koinficirani pacijenti koji imaju ESLD iziskuju posebnu pažnju u menadžmentu insuficijencije jetre. Pored razmatranja lečenja HBV ili HCV, neki antiretrovirusni lekovi koji se metabolišu u jetri možda će morati da se prilagođavaju po dozi, a u nekim pojedinačnim slučajevima, možda je uputno terapijski nadzirati respektivni lek. Određeni antiretrovirusni lekovi sa povišenim rizikom od hepatotoksičnosti kao što su tipranavir ili nevirapine je najbolje da se ne koriste kod ove specifične populacije pacijenata. Visoka ekspozicija efavirenzu se može javiti kod pacijenata sa oboljenjem jetre ranog stadijuma (ESLD), povećavajući rizik od toksičnosti po CNS. Bez obzira na to, važno je naglasiti da započinjanje ART kod cirotičnih pacijenata u principu povećava opšte preživljavanje i da se zato izričito preporučuje kod ovih pacijenata kada je indikovano.
11. Određivanje klirensa kreatinina korišćenjem Cockcroft Gault procene pod okolnostima uznapredovale ili dekompenzovane ciroze jetre precenjuje stvarnu brzinu glomerularne filtracije pa se preporučuje upotreba aritmetičke sredine za klirens uree i kreatinina. Kada oni nisu dostupni, treba favorizovati MDRD i CKD-EPI formule.
12. Pacijente sa HCC ili MELD skorom > 15* (model za ESLD), brojem CD4 ćelija > 100/μl i opcijama za efikasnu i dugotrajnu ART treba podvrgnuti evaluaciji za transplantaciju jetre (OLTJ). Ishodi transplantacije jetre kod pacijenata sa HIV/HBV koinfekcijom su naročito obećavajući, dok je posttransplantaciono preživljavanje kod pacijenata sa HIV/HCV koinfekcijom malo manje nego kod pacijenata koji imaju monoinfekciju sa HCV virusom, uglavnom zbog komplikovanog toka HCV reinfekcije nakon transplantacije.

13. Psihijatrijska, psihološka, socijalna i medicinska podrška bi trebalo da budu dostupne pacijentima sa unosom alkohola kako bi obustavili konzumiranje alkohola.
14. Treba ohrabriti supstitionu terapiju (terapiju zamene opioida) kod pacijenata sa aktivnom zloupotrebom supstanci kao korak ka prestanku aktivne zloupotrebe supstanci. Pružanje pomoći (npr. kroz programe zamene špriceva i igala) umanjuje rizik od koinfekcije, uključujući parentrealnu transmisiju virusa (strategija smanjenja štete).
15. Pošto se HBV i HIV, i povremeno HCV, prenose seksualnim putem, savetuje se adekvatno pružanje saveta uključujući ono o upotrebi kondoma. Treba obezbediti informacije i o riziku prenosa HCV infekcije tokom mukoznog traumatskog seksa koji je povezan sa velikom verovatnoćom od kontakta sa krvlju i treba diskutovati o smanjenju tog rizika.

DELTA VIRUS

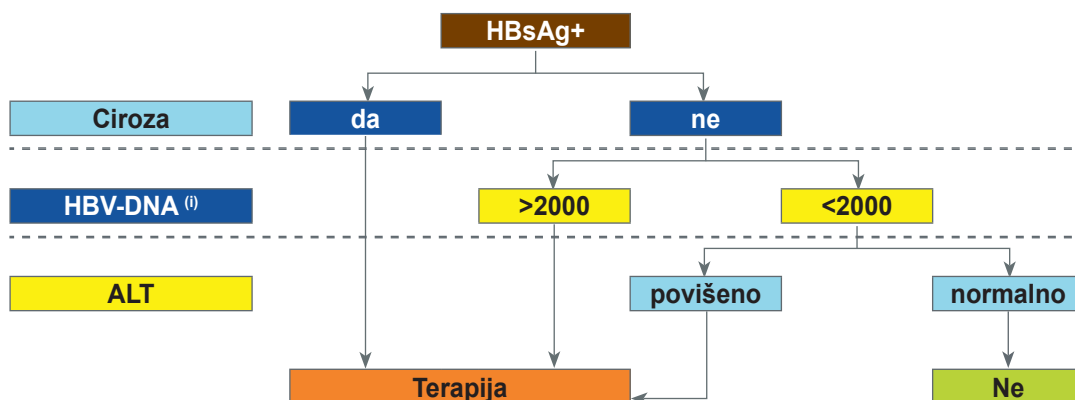
16. Kod pacijenata sa koinfekcijom Delta virusom i značajnom fibrozom jetre (≥ F2) može se razmotriti dugoročno (> 18 meseci) lečenje pegilovanim interferonom zajedno sa ART zasnovanoj na tenofoviru. Zbog svoje anti-HBV aktivnosti, TDF treba dodati pegilovanim interferonom kako bi se smanjila količina HBV-DNK. Efikasnost lečenja treba pratiti pomoću: merenje HBV DNK i HDV RNK, kada je dostupno, kao i kontrolne biohemijske analize i procene fibroze jetre.

Pacijentima sa anti-HCV At i detektabilnom HCV RNK treba ponuditi anti-HCV terapiju kako bi se indukovao postojani virusološki odgovor na HCV infekciju. Perzistentna negativnost na HDV RNK bez terapije i anti-HBs serokonverzija su idealni ciljevi antivirusnog tretmana za hepatitis delta, čak i kada se mogu postići samo kod malog broja pacijenata.

Histološka remisija oboljenja jetre je manje ambiciozan, ali realističniji cilj. Kod delta pacijenata sa ESLD ili HCC, ozbiljno treba razmotriti transplantaciju jetre, pogotovo u odsustvu aktivne koinfekcije HCV. Transplantacijom se leči HBV i delta infekcija.

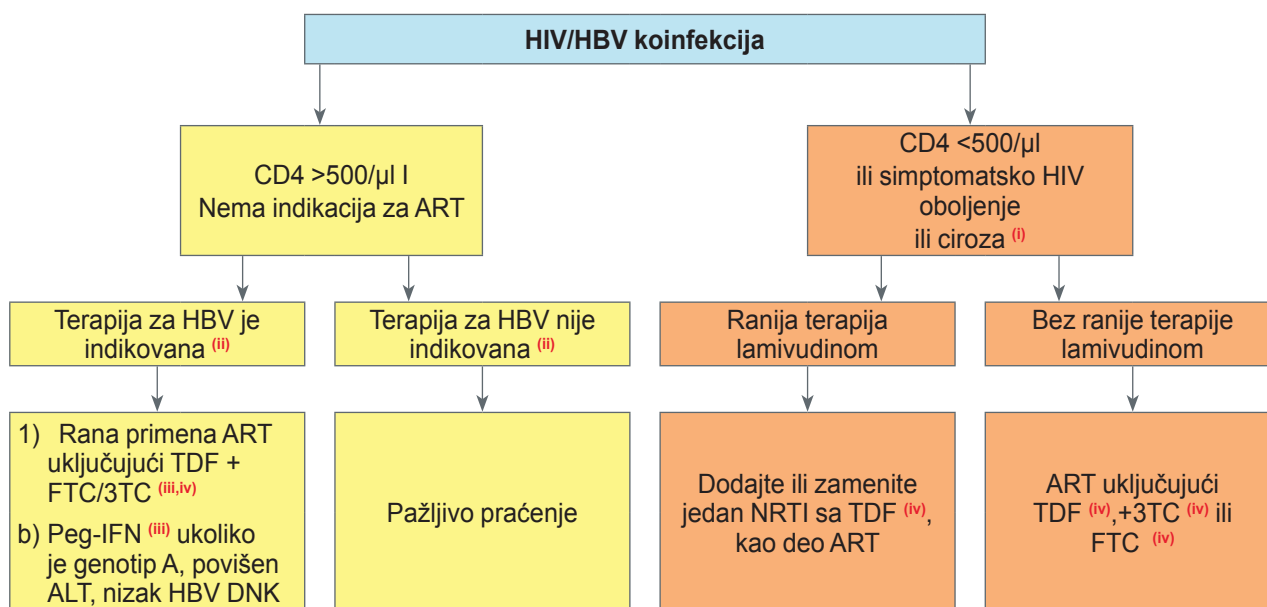
* Izračunavanje MELD (MELD skor = $(0,957 * \ln(\text{ser. kreat.}) + 0,378 * \ln(\text{ser. bil.}) + 1,120 * \ln(\text{INR}) + 0,643)$) * 10 (ako je pacijent na hemodijalizi, vrednost za kreatinin se automatski podešava na 4,0. Pristup na www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older)

Procena terapijskih indicacija za HBV infekciju kod HIV pozitivnih osoba



Napomena: Dok pacijenata sa značajnom fibrozom (F2-F3), anti-HBV terapija može se uzeti u obzir čak i kada je serumaska HBV DNK ispod 2000 IJ/ml i kada enzimi jetre nisu povišeni.

Terapija hronične HBV infekcije kod pacijenata sa HIV-om



- i Pacijentima sa cirozom bi trebalo utvrditi postojanje varikoziteta, uz stalan monitoring HCC i uputiti ih blagovremeno na ispitivanje mogućnosti transplantacije jetre. Pacijenti sa cirozom jetre i niskim vrednostima CD4 limfocita zahtevaju detaljno praćenje tokom prvih meseci nakon započinjanja ART kako se ne bi prevideo sindrom imunske rekonstitucije i posledična dekompenzacija zbog pojačane aktivnosti enzima jetre.
- ii Pogledajte sliku na str. 52 za procenu terapijskih indikacija za HBV infekciju. Pojedini eksperti čvrsto veruju da bilo koji HBV-inficirani pacijent koji zahteva primenu ART mora da primi kombinaciju TDF + 3TC ili FTC, osim u slučajevima netolerancije TDF, prvenstveno kod pacijenata sa HIV/HBV koinfekcijom i uznapredovalom fibrozom jetre (F3/F4). Primena TDF treba da se prilagodi klirensu kreatinina ako je neophodno. Kod pacijenata bez anamnestičkih podataka o terapiji lamivudinom i sa strogom kontraindikacijom za upotrebu TDF, može se koristiti entekavir, pod uslovom da pacijenti primaju optimalnu ART.
- iii Pacijenti azijskog porekla koji nikada nisu primali ART, koji su HBe-Ag+, HIV koinficirani pacijenti koji započinju ART sa TDF ili TDF+FTC postižu neočekivano visoke vrednosti HBe (i čak HBs) serokonverzije, što pruža racionalnu podršku ranom započinjanju primene ART. U slučaju da pacijent ne želi da započne rano lečenje primenom ART, kao alternativa se mogu primeniti samo adefovir i telbivudin u kontroli isključivo HBV infekcije. Do sada nisu prijavljeni dokazi za anti-HIV aktivnost telbivudina. Kod pacijenata sa HBV genotipom A, visokom ALT i niskom HBV DNK, Peg-IFN se mora koristiti tokom ukupno 48 nedelja. Nije se pokazalo da dodavanje anti-HBV režima zasnovanog na NRTI povećava efikasnost Peg-IFN, ali se iščekuju rezultati novih studija. Nedavno objavljeni podaci dobijeni od monoinficiranih pacijenata sa HBV ukazuju na to da kvantitativno određivanje HBsAg u toku terapije kod pacijenata sa HBeAg-negativnim hroničnim hepatitisom B lečenim Peg-IFN mogu pomoći da se identifikuju oni koji bi verovatno bili izlečeni ovom terapijom i da se optimizuju strategije lečenja. Ovo se za sada ne odnosi na strategije zasnovane na NRTI, zbog veoma niske stope HBs serokonverzije pod ovim okolnostima. Optimalna dužina trajanja

terapije nukleoz(t)idnim analogima sa anti-HBV aktivnošću još uvek nije utvrđena. Esperti savetuju doživotnu terapiju u slučaju da je anti-HBV nukleoz(t)idni analog propisan kao sastavni deo ART. Sa pacijentima kojima nije potrebna ART i koji su na tretmanu telbivudinom +/- adefovinom, ili kod onih kod kojih nukleozidna osnova terapije treba da se menja, anti-HBV terapija se može obustaviti uz oprez kod HBeAg+ pacijenata koji su postigli HBe serokonverziju u trajanju od najmanje 6 meseci ili nakon potvrđene HBs serokonverzije kod onih koji su HBeAg negativni. Kod pacijenata sa cirozom jetre, obustava efikasne anti-HBV terapije se ne savetuje kako bi se izbegla dekompenzacija jetre usled pojačane aktivnosti enzima jetre.

- iv U pojedinim slučajevima nepodnošenja TDF (tj. oboljenje bubrega), može da se savetuje primena TDF u dozama prilagođenim na osnovu renalnog klirensa, u kombinaciji sa efikasnim ART. Ukoliko je TDF izričito kontraindikovan, može se pokušati sa entekavirom + adefovinom. Ipak, efikasnost i bubrežna toksičnost moraju da se strogo nadgledaju zbog dokazane bubrežne toksičnosti adefovira. Kod pacijenata bez ranije ekspozicije lamivudinu, može se koristiti samo entekavir. Zamena NRTI se može izvršiti samo u slučaju da je moguće i primereno iz perspektive održavanja supresije HIV. Preporučuje se oprez kod prelaska s režima zasnovanog na tenofoviru na lekove sa nižom genetskom barijerom, npr. FTC/3TC, pogovoto kod cirotičnih pacijenata koji su prethodno lečeni lamivudinom, jer će verovatno doći do virusne ekspanzije kao posledica arhiviranih mutacija YMDD. Ovo je takođe opisano kod pojedinaca sa prethodnom rezistencijom HBV na 3TC koji su prešli sa TDF na entekavir. Nije statistički dokazano da je dodavanje entekavira TDF-u kod pacijenata sa perzistirajućom replikacijom HBV efikasno i zato to treba izbegavati. Rezultati studija se još uvek očekuju.

Terapijske preporuke za lečenje infekcije hepatitisom C kod pacijenata sa HIV koinfekcijom

1. HCV terapija nosi sa sobom mogućnost eradikacije HCV tokom definisanog perioda lečenja. Ovakav način lečenja ima potencijalne prednosti u daljem lečenju pacijenata sa HIV infekcijom, i zato kod svakog koinficiranog pacijenta treba razmotriti mogućnosti lečenja individualno ukoliko koristi ove terapije prevazilaze rizike. Ovo takođe mora da se sagleda u kontekstu brže progresije fibroze jetre kod koinfekcije HIV/HCV i sa boljim ishodima lečenja HCV kod upotrebe antivirusnih lekova sa direktnim dejstvom (DAA) kod ovih pacijenata.
2. Informacije o stadijumu na biopsiji jetre su važne za donošenje terapijskih odluka kod pacijenata sa koinfekcijom. Međutim, biopsija jetre više nije obavezna da bi se donela odluka o terapiji hronične HCV infekcije. Trenutna terapija se posebno preporučuje kod pacijenata sa visokom verovatnoćom postizanja održivog virološkog odgovora (SVR) kao što su pacijenti sa genotipovima 2 ili 3 ili genotipom 1 sa IL28B CC genotipom ili pacijenti sa GT 1 sa prethodnim relapsom pod dvostrukom terapijom koje je sada moguće ponovo lečiti trostrukom terapijom ⁽ⁱ⁾.
3. Nedavno je napravljen Prometheus indeks na osnovu 4 varijable (HCV RNK u serumu, genotip HCV, stadijum fibroze jetre dobijen elastometrijom i određivanje genotipa IL28B*) i može se koristiti neobavezno radi izračunavanja rizika za predviđanje verovatnoće SVR upotrebom terapije Peg-IFN-ribavirin kod pacijenata sa HIV-HCV koinfekcijom. Besplatno je dostupan na mreži na (www.fundacionies.com/prometheusindex.php).
4. Objavljeno je da je rezistencija na insulin (koja se može oceniti pomoću homeostatskog modela za procenu rezistencije na insulin HOMA IR) negativni prediktor postizanja SVR.
5. U slučaju dostupnosti rezultata biopsije jetre ili FibroScan testa koji pokazuju nedostatak ili minimalan stepen fibroze jetre (F0-1), bez obzira na HCV genotip, terapija se može odložiti. Ovo se takođe može odnositi i na pacijente sa malim šansama za SVR pod trenutnom terapijom za koje će poboljšane opcije lečenja postati dostupne u narednim godinama. Ovo se takođe odnosi na pacijente sa infekcijom genotipa 1 koje je potencijalno moguće lečiti terapijom zasnovanom na DAA ali kod kojih se očekuju problemi sa pridržavanjem, gde se može savetovati odlaganje tretmana HCV dok DAA koje je lakše uzimati i koji se bolje tolerišu ne postanu dostupni (videti sliku 1 na [str. 57](#)). U ovim slučajevima, procenu fibroze jetre treba vršiti periodično radi praćenja progresije fibroze.
6. Kombinacija Peg-IFN alfa i ribavirina (RBV) ostaje terapija izbora za lečenje HCV infekcije genotipa 2, 3 i 4. Standardna doza Peg-IFN 2a je 180 µg jednom nedeljno, a za Peg-IFN 2b je 1,5 µg/kg telesne težine jednom nedeljno. Početna doza RBV prilagođena telesnoj težini od 1000 mg/dan (težina ≤ 75 kg) do 1200 mg/dan (težina > 75 kg) (primenjena dva puta dnevno) preporučuje se za sve HCV genotipove kod pacijenata inficiranih HIV-om. Obrazac lečenja za dvostruku terapiju je prikazan na slici na [str. 58](#)).
7. Sa prvim pilot studijama kod ispitanika sa HIV/HCV koinfekcijom koje su prikazale značajno veće brzine postizanja SVR12 sa trostrukom u poređenju sa dvojnog terapijom, terapija zasnovana na inhibitoru HCV proteaze zajedno sa boceprevirom ili telaprevirom je sada novi standard lečenja kod osoba inficiranih HIV-om koji imaju i HCV infekciju genotipa 1, ako je terapija dostupna. Telaprevir se dodaje standardnoj terapiji Peg-IFN/RBV tokom 12 nedelja u dozi od 750 mg svakih 8 časova. U slučaju uspešnog odgovora na terapiju nakon nedelje 4 (HCV RNK <1000 IJ/ml), telaprevir treba nastaviti do nedelje 12 (pogledajte sliku na [str. 59](#)). Ukoliko je HCV-RNK nedelje 12 i dalje < 1000 IJ/ml, dvostruku terapiju Peg-IFN/RBV treba nastaviti do nedelje 24. Ukoliko je HCV RNK nedetektabilna u 24. nedelji, dvostruku terapiju Peg-IFN/RBV treba nastaviti još 24 nedelja što će rezultovati ukupnim trajanjem lečenja od 48 nedelja. Zbog interakcija među lekovima, telaprevir se trenutno može bezbedno kombinovati samo sa busterovanim atazanavirom, raltegravirom, rilpivirinom, etravirinom ili efavirenzom (sa EFV, doze telaprevira moraju da se povećavaju do 1125 mg svakih 8 časova) u kombinaciji sa tenofovirom ili abakavirom i FTC ili 3TC (takođe proverite i na www.hep-druginteractions.com). Boceprevir se može dodati Peg-IFN/RBV nakon uvodnog perioda od 4 nedelje dvostruke terapije sa Peg-IFN/RBV. Pravilo za ocenu neefikasnosti je ovde to da u slučaju da je HCV RNK >100 kopija/ml u nedelji 12 ili da postoji detektabilna HCV RNK u nedelji 24, treba obustaviti svu terapiju za HCV i tumačiti kao izostanak odgovora i visoki rizik za rezistenciju na boceprevir. Ukupno trajanje lečenja anti-HCV terapijom zasnovanom na bocepreviru je 48 nedelja. Lako je pokazano da je kraće trajanje lečenja trostrukom terapijom veoma efikasno kod ispitanika koji imaju HCV monoinfekciju sa brzim virusološkim odgovorom, ovi podaci za sada nisu dostupni za ispitanike koji imaju HIV/HCV koinfekciju. Zbog interakcija među lekovima, boceprevir se trenutno može bezbedno kombinovati samo sa raltegravirom ili

i Genetski polimorfizam bliskog gena IL28B koji kodira interferon-lambda-3 (IFN-lambda-3), nedavno je povezan s približno dvostrukom promenom u odgovoru na terapiju peginterferonom-ribavirinom. Pošto je CC genotip koji dovodi do boljeg odgovora značajno češći kod evropskih nego kod afričkih populacija, ovaj genetski polimorfizam takođe objašnjava razliku od približno jedne polovine u stopama odgovora između afro-američkih i pacijenata evropskog porekla.

- etravirinom u kombinaciji sa tenofovirom ili abakavirom i FTC ili 3TC. EMEA je takođe predložila da se razmotri primena boceprevira u kombinaciji sa busterovanim atazanavirom kod pacijenata bez ranijeg terapijskog neuspeha tretmana HIV i bez rezistencije na lekove koji imaju suprimiranu HIV RNK kada započinju terapiju za HCV infekciju, jer na izlaganje bocepreviru ne utiče istovremena primena busterovanog atazanavira pri čemu se AUC atazanavira značajno smanjuje ali minimalne koncentracije ostaju iznad preporučenih IC90 kod svih pacijenata. Imajući u vidu kompleksne probleme po pitanju terapije, a naročito interakcije među lekovima, trebalo bi dati prednost uključivanju u klinička ispitivanja a strogo se preporučuje pažljivi monitoring pacijenata koji se leče van kliničkih ispitivanja.
8. Upotreba novih inhibitora HCV proteaze je udružena sa nekim dodatnim toksičnostima, konkretno sa većim stopama anemije za oba leka, rašom i analnim pruritusom za telaprevir i disgeuzijom za boceprevir. Kontrolisanje anemije je stoga veoma važno i zahteva češće praćenje nivoa hemoglobina u toku prvih nedelja lečenja HCV infekcije. Pokazano je da su i rano smanjivanje ribavirina i primena EPO efikasni u menadžmentu anemije a da ne smanjuju ukupne stope SVR. Podaci dobijeni od monoinficiranih pacijenata sa cirozom jetre ukazuju na čak veće stope anemije, pa je jasno da kod takvih pacijenata vrednosti hemoglobina moraju da budu utvrđivane najmanje svake 2 nedelje nakon započinjanja HCV terapije. Pored toga, treba vršiti pažljiv nadzor za ozbiljne infektivne komplikacije i dekompenzaciju jetre koji su opaženi kod 3-8% monoinficiranih pacijenata sa cirozom jetre na trostrukoj terapiji u jednoj opservacionoj studiji u kojoj su dovele do stope mortaliteta veće od 1%. Još uvek nedostaju podaci o pacijentima sa HIV/HCV koinfekcijom.
 9. Primarni cilj anti-HCV terapije je da se postigne zadovoljavajući virusološki odgovor koji se definiše nedetektabilnom viremijom u serumu HCV-RNK 24 nedelje nakon završetka terapije, procenjeno primenom senzitivnih molekularnih testova. Rane vremenske tačke nakon završetka terapije, kao što je SVR12, još uvek moraju da se ispitaju kod pacijenata sa HIV-HCV koinfekcijom.
 10. Ukoliko je hronična hepatitis C infekcija otkrivena u ranom periodu HIV infekcije (pre nego što je započinjanje ART neophodno), savetuje se započinjanje lečenja hronične HCV infekcije. Za pacijente sa brojem CD4 < 500/μl, rano započinjanje ART se preporučuje radi optimizovanja ishoda lečenja HCV. Ipak, u slučaju da koinficirani pacijent ima tešku imunodeficijenciju (broj CD4 limfocita < 350 ćelija/μl), neophodno je povećati broj CD4 limfocita primenom ART pre započinjanja anti-HCV terapije. Pacijenti sa relativnim procentom CD4 limfocita > 25% imaju veće šanse da dostignu SVR u poređenju sa pacijentima sa nižim procentom CD4 limfocita.
 11. Ukoliko rani virusološki odgovor (smanjenje HCV RNK od najmanje 2 log10 u 12. nedelji terapije u odnosu na početnu vrednost) nije postignut kada se leči infekcija genotipom 2, 3 ili 4 (ili genotipom 1 kada DAA nisu dostupni), lečenje treba obustaviti (pogledajte sliku na [str. 58](#)). Drugačija pravila za prekid se primenjuju kada se DAA koriste i ona su sažeta u tački 7.
 12. Za vreme terapije Peg-IFN plus ribavirinom, primena didanozina kod pacijenata sa cirozom jetre je kontraindikovana i treba je izbegavati kod pacijenata sa manje teškim oboljenjem jetre. Takođe, ako je moguće, treba izbegavati primenu stavudina i zidovudina. Abakavir se može koristiti bezbedno sa istovremenom terapijom za HCV ukoliko se koriste odgovarajuće doze ribavirina (adaptirane na osnovu telesne mase, [videti tačku 6](#)).
 13. Identifikovanje pacijenata sa akutnim hepatitisom C je važno jer tretman u akutnoj fazi dovodi do većih stopa SVR u poređenju s lečenjem hronične HCV infekcije. Kod pacijenata sa akutnom HCV infekcijom, HCV RNK treba izmeriti pri inicijalnom prezentovanju i 4 nedelje kasnije. Tretman treba ponuditi pacijentima bez sniženja HCV RNK od 2 log10 nakon 4 nedelje u poređenju s početnom vrednošću HCV RNK i pacijentima s perzistirajućom HCV RNK u serumu 12 nedelja nakon dijagnoze akutne HCV. Trajanje lečenja treba odrediti na osnovu brzog virusološkog odgovora (RVR) bez obzira na genotip (pogledajte sliku na [str. 61](#)). Pacijenti koji ne postignu smanjenje koncentracije HCV RNK od ≥ 2 log10 nakon 12 nedelja treba da prekinu terapiju. Nažalost, u ovom trenutku još uvek nisu dostupni rezultati iz randomizovanih prospektivnih terapijskih studija koji bi omogućili precizniju preporuku po pitanju trajanja terapije ili uloge ribavirina u lečenju akutnog hepatitisa C. Takođe, još uvek nisu vršene studije sa DAA u akutnom HCV. Zato, imajući u vidu visoke stope izlečenja sa IFN/RBV primenjivanim samostalno kod akutne HCV infekcije, DAA se trenutno ne preporučuju sem u slučaju pacijenta sa genotipom 1 sa nedostatkom virusološkog odgovora (smanjenje HCV RNK za $2\log$ u nedelji 12), što je situacija u kojoj se intenziviranje lečenja mora razmotriti na individualnoj osnovi.

Dijagnostičke procedure kod koinfekcije hepatitisom C i HIV

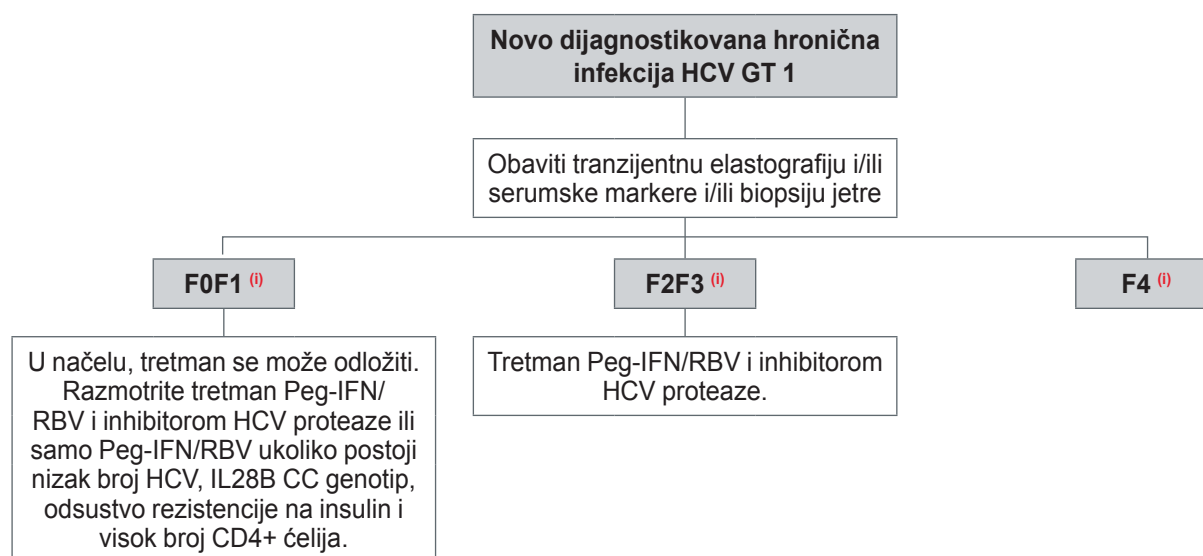
Dijagnoza hepatitisa C
HCV-At (pozitivna 1-5 meseci nakon infekcije, mogu se retko izgubiti imunosupresijom)
Koncentracija HCV-RNK ⁽ⁱ⁾ (pogotovo, važni za predviđanje odgovora na terapiju)
Nivo oštećenja jetre
Određivanje stadijuma fibroze (npr. FibroScan, biopsija jetre, markeri fibroze u serumu ⁽ⁱⁱ⁾)
Sintetska funkcija jetre (npr. koagulacija, albumini, CHE)
Ultrazvuk na svakih 6 meseci kod pacijenata sa cirozom jetre (gastroskopija nakon postavljanja dijagnoze ciroze jetre i na svake 1-2 godine nakon toga)
Pre lečenja HCV
HCV genotip i serumska HCV RNK
IL28B
Autoantitela (ANA, LKM1) ⁽ⁱⁱⁱ⁾
TSH, tiroidna autoantitela
Praćenje terapije HCV
Diferencijalna krvna slika i enzimi jetre svake 2-4 nedelje
HCV RNK nedelje 4 (radi ocene brzog virološkog odgovora) i nedelja 12, 24 i 48 (72 ako je relevantno) i 24 nedelja nakon prestanka terapije za HCV
Broj CD4 svakih 12 nedelja
TSH svakih 12 nedelja

i Nizak broj virusnih partikula definisan kao manje od 400.000 - 500.000 IJ/ml kada se koristi Peg-IFN+RBV. Ne postoji standardna formula za konverziju količine HCV-RNK dobijene u broju kopija po ml u količinu u IJ/ml. Faktor konverzije je u opsegu od oko jedan do pet HCV RNK kopija po IJ/ml.

ii Serumski markeri fibroze su: APRI, FIB-4, hijaluronska kiselina, Fibrometer, Fibrotest, Forns, Hepascore i drugi. Nedavno je dokazano da mnogi drugi testovi, kao što su Fibrometer, Fibrotest i Hepascore, mogu preciznije predvideti fibrozu jetre u poređenju s jednostavnim biohemijskim testovima kao što su APRI, FIB-4 ili Forns.

iii Pacijenti s pozitivnim anti LKM ili ANA sa homogenim rasporedom treba da budu podvrgnuti evaluaciji na istovremeno prisustvo autoimunog hepatitisa, pogotovo u prisustvu povišene ALT tokom lečenja.

Menadžment novo dijagnostikovanih pacijenata sa koinfekcijom HIV/HCV genotipom 1*



Menadžment pacijenata koinficiranih HIV/HCV genotipom 1 u skladu sa stadijumom fibroze i ishodom ranijeg tretmana*

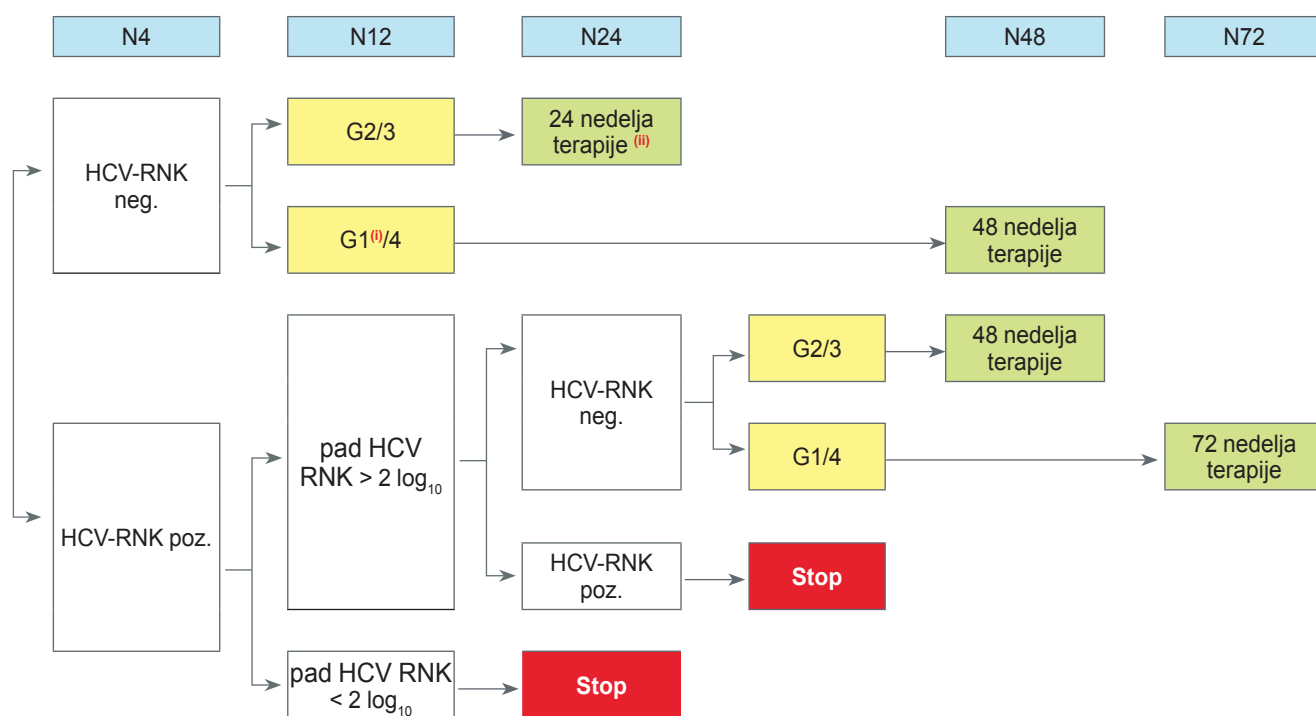
	Nisu ranije lečeni	Imali su relaps	Nisu reagovali
F0F1	Individualna odluka	Individualna odluka/ trostruka terapija	Odložiti
F2F3	Trostruka terapija	Trostruka terapija	Odložiti (ii)
F4	Trostruka terapija	Trostruka terapija	Trostruka terapija

* Adaptirano na osnovu: Ingiliz P, Rockstroh J. Liver International 2012;32(8):1194-9.

i Skor metavir fibroze: F0=nema fibroze, F1=portna fibroza bez septi, F2=portna fibroza sa malo septi, F3=fibroza s mostovima, F4=ciroza.

ii Pratite stadijum fibroze na godišnjem nivou, najbolje pomoću dva ustanovljena metoda. Lečite trostrukom terapijom, ako postoji brza progresija.

Predloženo optimalno trajanje dvostruke terapije za HCV kod pacijenata sa koinfekcijom HCV/HIV koji nisu podobni za trostruku terapiju uključujući antiretrovirusne lekove direktnog dejstva protiv HCV



Definicije odgovora na terapiju na Peg-IFN i ribavirin

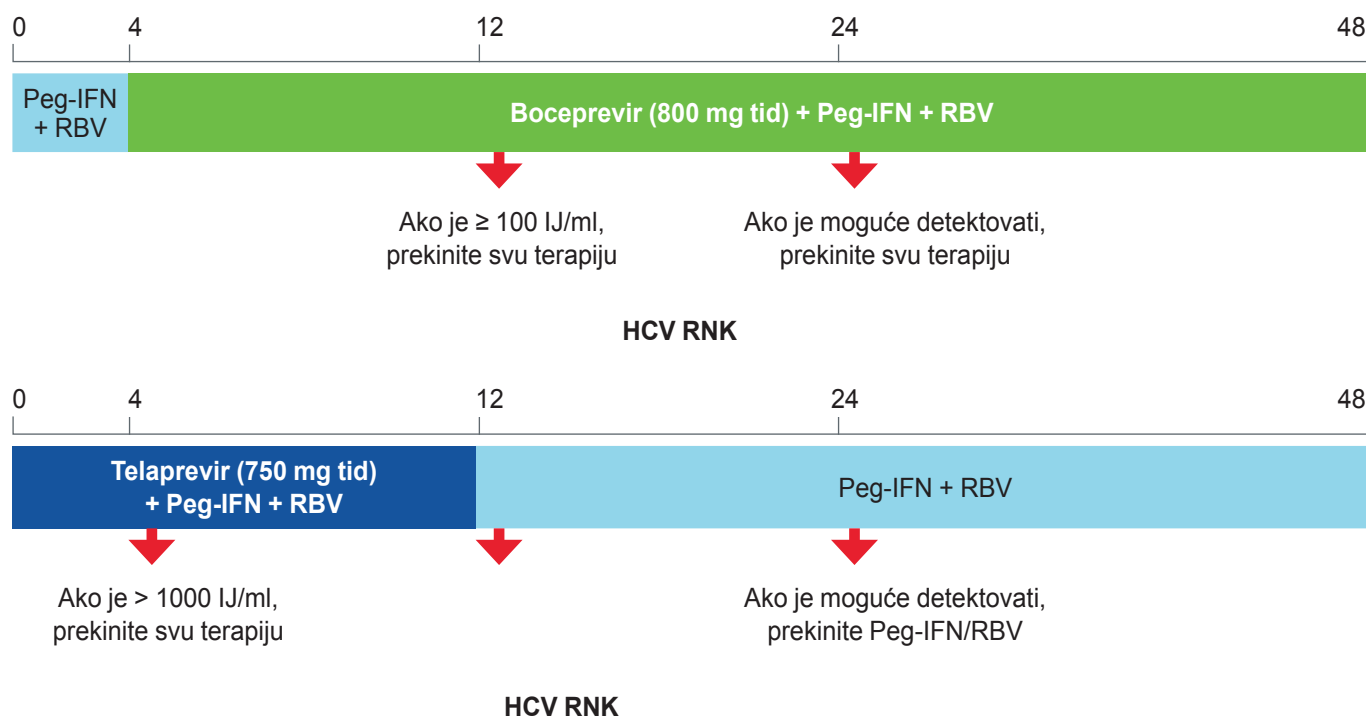
	Vreme	HCV RNK
Brzi virusološki odgovor (RVR)	Nedelja 4 na tretmanu	Nije moguće detektovati (<50 IJ/ml)
Rani virusološki odgovor (EVR)	Nedelja 12 na tretmanu	Nije moguće detektovati (<50 IJ/ml)
Odloženi virusološki odgovor (DVR)	Nedelja 12 na tretmanu	Smanjenje >2 log ₁₀ od početne vrednosti ali nije moguće detektovati
Nema odgovora (NR)	Nedelja 12 na tretmanu	Smanjenje <2 log ₁₀ od početne vrednosti
Parcijalno odsustvo odgovora (PR)	Nedelja 12 i nedelja 24 na tretmanu	Smanjenje >2 log ₁₀ nedelje 12 ali detektabilno nedelje 12 i 24
Produženi virološki odgovor (SVR)	24 nedelja nakon terapije	Nije moguće detektovati (<50 IJ/ml)
Prodor	U bilo kom trenutku tokom terapije	Ponovna pojava HCV RNK u bilo kom trenutku tokom tretmana nakon virološkog odgovora
Relaps (RR)	Kraj tretmana i nedelja 24 nakon tretmana	Nije moguće detektovati HCV RNK na kraju terapije, moguće detektovati 24 nedelja nakon terapije

Adaptirano iz EASL HCV CPG 2011 (www.easl.eu/assets/application/files/d0df9f948c85a72_file.pdf - pristupljeno 07.05.2011.)

i Kada nema pristupa DAA ili ako postoje velike šanse za izlečenje čak i s dvostrukom terapijom (povoljan IL28B genotip, nizak broj HCV virusnih partikula i odsustvo uznapredovale fibroze)

ii Kod pacijenata sa niskim inicijalnim brojem virusnih partikula (<600.000 IJ/l) i minimalnim stepenom fibroze jetre.

Upotrebite boceprevir ili telaprevir kod pojedinaca sa koinfekcijom HIV/HCV



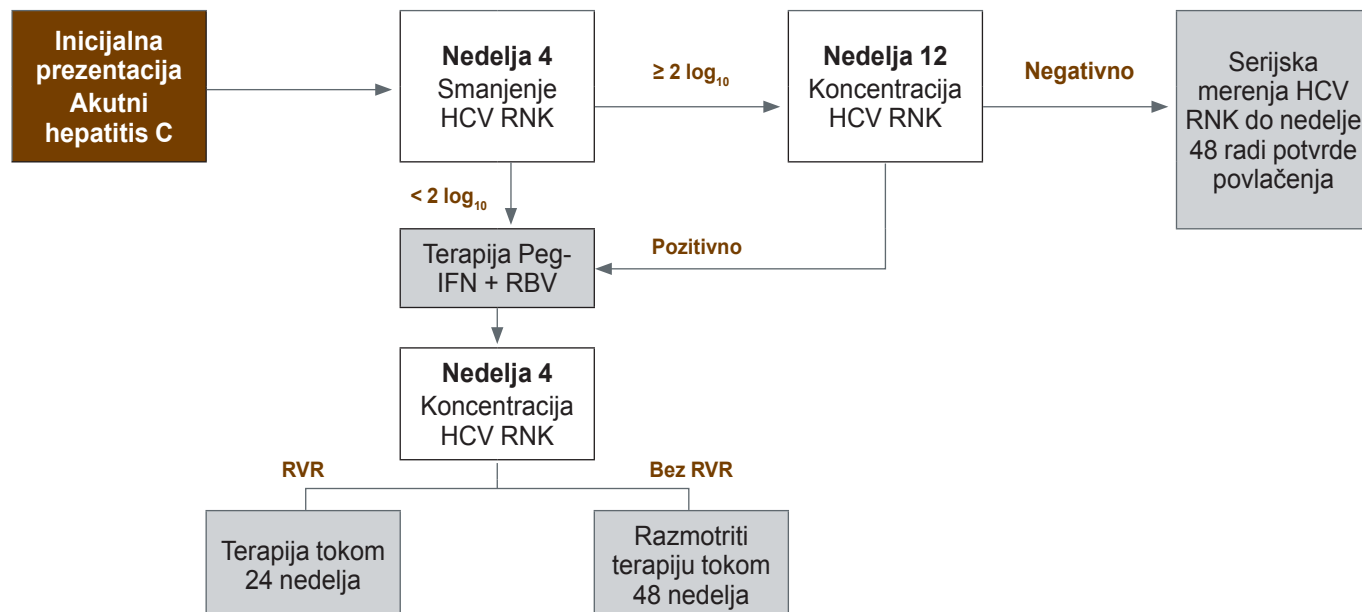
Terapija treba da se prekine ukoliko postoji potvrđeno povećanje HCV RNK za 1log nakon smanjenja u bilo kom stadijumu.

Klasifikacija i intervencije za pacijente sa HIV koinficirane HCV-om genotipovima 2, 3 ili 4 koji ne odgovaraju na terapiju ili koji imaju relaps nakon prethodnih terapija zasnovanih na interferonu

KATEGORIJA	PODGRUPA	PREDLOŽENA INTERVENCIJA
Suboptimalni tretman	<ul style="list-style-type: none"> • Suboptimalni raspored • Interferon (monoterapija ili sa ribavirinom) • Niska doza ribavirina • Kratko trajanje terapije 	Ponovna terapija kombinacijom Peg-IFN i dozom ribavirina prilagođenom telesnoj težini
	Limitirajuća toksičnost i loša aderenza	Optimalna podrška (SSRI, paracetamol/NAİL, podrška pridržavanju terapije, upotreba hematopoietskih faktora rasta ⁽ⁱ⁾)
Optimalni tretman sa virološkim neuspehom	Relaps (HCV RNK negativna na kraju lečenja)	<ul style="list-style-type: none"> • Za pacijente sa genotipom 1, sačekajte i pratite da li postoje niski stadijumi fibroze (F0/1) ili odsustvo ili slaba progresija, u suprotnom ponovo lečite trostrukom terapijom • Za genotipove 2, 3 i 4 za pacijente sa blagom fibrozom, sačekajte i pratite. Ukoliko postoji brza progresija ili > umerene fibroze, ponovni tretman korišćenjem kombinovane terapije Peg-IFN plus dozama ribavirina zasnovanim na telesnoj masi (razmotrite duže trajanje terapije)
	Nema odgovora (HCV-RNK je moguće detektovati tokom terapije)	<ul style="list-style-type: none"> • Za G1 pacijente sa F3/4 fibrozom ili za one sa drugim stadijumima fibroze i brzom progresijom, razmotrite tretman trostrukom terapijom koja sadrži telaprevir ili boceprevir • Kod pacijenata bez smanjenja HCV-RNK od 2 log, ili bez podataka o HCV-RNK, preporučuje se smanjenje u prethodnom ciklusu tretmana trostrukom terapijom ako postoji smanjenje u HCV-RNK od 1 log nakon faze uvođenja od 4 nedelje sa pegilovanim interferonom i ribavirinom • Za ostale, pažljivo pratite i sačekajte dok novi antivirusni lekovi ne postanu dostupni kroz kliničke studije ili dok ne budu odobreni.

i Podaci o upotrebi hematopoietskih faktora rasta kod koinfekcije HIV/ HCV su do danas ograničeni na poboljšanje kvaliteta života ali ne i antivirusnu efikasnost. Lečenje faktorima rasta je u Evropi trenutno svedeno na generičku upotrebu.

Algoritam za menadžment akutne HCV infekcije kod pojedinaца inficiranih HIV



Adaptirano na osnovu Konzensus panela za infekciju akutnim hepatitisom C Evropske mreže za lečenje AIDS (NEAT). Akutni hepatitis C kod osoba inficiranih HIV: preporuke sa konzensus konferencije Evropske mreže za lečenje AIDS (NEAT). AIDS. 2011 Feb 20;25(4):399-409.



Dodatak

EACS Smernice



Sadržaj

▪ Promene u načinu života	I
▪ Interakcije između antidepresiva i antiretrovirusnih agenasa	II
▪ Prilagođavanje doze antiretrovirusnih lekova kod oštećenja bubrežne funkcije	III
▪ Indikacije i testovi za proksimalnu renalnu tubulopatiju (PRT)	V
▪ Preporuke za doziranje antiretrovirusnih lekova kod pacijenata sa insuficijencijom jetre	VI
▪ Dijagnoza i menadžment hepatorealnog sindroma (HRS)	VIII
▪ Antimalarijski lekovi i cART	IX
▪ Psihička i psiho-fizička zavisnost od lekova	X
▪ Menadžment hiperlaktatemije i menadžment laktatne acidoze	XI
▪ Skala IADL (Instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života)	XII
▪ Lečenje pacijenata sa HIV i cirozom jetre	XIV
▪ Reference	XVI
▪ Sukob interesa	XVII

Promene u načinu života ⁽ⁱ⁾

Prestanak pušenja	<ul style="list-style-type: none">• Kratka nedvosmislena izjava o potrebi za prestankom pušenja• Ukoliko pacijent ne razmišlja o prekidu, pokušati sa motivacijom i naglasiti pozitivne kratkotrajne efekte (više novca za druge bolje stvari, bolji ukus hrane, bolji izgled kože, lakše disanje), kao i dugotrajne efekte (prevencija COPD, IHD, šloga, karcinoma pluća)• Ukoliko pacijent kontemplira, pokušati odrediti datum prestanka, ustanoviti sistem nagrade• Ukoliko je potrebno primeniti substituciju nikotina (flasteri, žvakače gume, sprej), vareniklin ili bupropion (napomena: oba leka mogu da dovedu do pojave neželjenih efekata od strane centralnog nervnog sistema uključujući suicid; bupropion može da interreaguje sa PI i NNRTI) u toku perioda odvikavanja, ukoliko je neophodno• Razmotrite slanje pacijenta na specijalizovanu kliniku za odvikavanje od pušenja• Anticipirati relaps, objasniti ga i smatrati ga sastavnim delom procesa odvikavanja do konačne apstinencije od nikotina
Savetovanje o ishrani	<ul style="list-style-type: none">• Režim ishrane ne bi trebalo da interferira sa hranjivim potrebama koje su neophodne za adekvatnu apsorbciju ART lekova• Održavati balans između kalorijskog unosa i potrošnje energije• Ograničiti unos zasićenih masti, holesterola i rafiniranih ugljenih hidrata• Redukovati ukupni unos masti na <30% i holesterola iz hrane na <300 mg/dan• Povećati unos povrća, voća, produkata od žitarica bogatih vlaknima• Povećati konzumiranje ribe, živinskog mesa (bez kože) i ostalih posnih mesa• Uputiti pacijenta kod nutricioniste, otkriti „skriveno” kalorije u jelu i piću vođenjem dnevnika unosa tokom perioda od nedelju dana• Izbegavati nekontrolisan unos hrane (izbegavati efekat „jo-jo” dijeta)• Kod pacijenata sa gubljenjem mase (wasting) povezanim s HIV-om i dislipidemijom, najpre se usredsredite na gubitak mase i razmotrite mogućnost upućivanju dijetologu• Kod pacijenata koji očigledno imaju prekomernu telesnu masu, motivisati pacijenta da redukuje telesnu masu. Izgladnjivanje se ne preporučuje (imunski odbrambeni sistem može da oslabi). Treba lečiti malnutriciju ukoliko postoji. Normalan opseg BMI: 18,5-24,9; Prekomerna telesna masa: 25,0-29,9; Gojaznost: >30,0 kg/m²• Unos alkohola treba ograničiti na <20-40 g/dan. Pogotovo, pacijente sa oboljenjem jetre, problemima s pridržavanjem terapije, neadekvatnim povećanjem CD4 T ćelija, tumorima, ranijom tuberkulozom, dijarejom i drugim stanjima koja su povezana s povišenim unosom alkohola, treba motivisati da smanje ili prestanu s unosom alkohola.
Promocija fizičke aktivnosti	<ul style="list-style-type: none">• Promovisati aktivan način života u prevenciji i lečenju gojaznosti, hipertenzije i dijabetesa• Podržati samo-kontrolisani umereni nivo fizičke aktivnosti (koristiti stepenice, vožnja biciklom ili hodanje do posla, plivanje, intenzivne šetnje po prirodi, itd.)• Uspostaviti redovno vežbanje umerenog intenziteta, izbegavati naporne i iscrpljujuće vežbe• Postići kardiovaskularnu kondiciju (npr. 30 minuta brzog hoda >5 dana u nedelji)• Raditi na održavanju mišićne snage i elastičnosti zglobova

i Na osnovu preporuka Akcione grupe Preventivne službe SAD

Interakcije između antidepresiva i antiretrovirusnih agenasa

Lek koji interreaguje	ARV	Efekt interakcije	Preporuka
Sertralin	EFV	AUC sertralina smanjena za 39%	titrirati do postizanja efekta
	DRV	AUC sertralina smanjena za 49%	
Paroksetin	FPV	AUC paroksetina smanjena za 50%	titrirati do postizanja efekta
	DRV	AUC paroksetina smanjena za 40%	
	RTV	može povećati koncentraciju paroksetina	
Venlafaksin	RTV	može povećati koncentraciju venlafaksina	titrirati do postizanja efekta
Citalopram	RTV	može povećati koncentraciju citaloprama	titrirati do postizanja efekta
Mirtazapin	PI	može povećati koncentraciju mirtazapina	titrirati do postizanja efekta

Metabolizam antidepresiva (glavni put): **Sertralin**: CYP **2B6**, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 (slabi inhibitor CYP 2D6, 3A4); **Paroksetin**: CYP **2D6** (inhibitor CYP 2D6); **Venlafaksin**: CYP **2D6**, 3A4 (slabi inhibitor CYP 2D6); **Citalopram**: CYP **2C19**, 2D6, **3A4** (slabi inhibitor CYP 2D6); **Mirtazapin**: CYP **2D6**, **3A4**, 1A2.

Antidepresivi ne menjaju koncentracije PI niti NNRTI. Antiretrovirusni agensi mogu izmeniti koncentracije antidepresiva kao što je navedeno. Ne očekuju se interakcije između antidepresiva i raltegravira. Venlafaksin (i u manjoj meri mirtazapin) su bili povezivani s produženim QT intervalom. Ovo može biti značajno kod pacijenata na PI i/ili metadonu kojima su potrebni antidepresivi.

Prilagođavanje doze antiretrovirusnih lekova kod oštećenja bubrežne funkcije

		eGFR ⁽ⁱ⁾ (ml/min)			Hemodijaliza
		≥50	30-49	10-29	<10
NRTI					
Didanozin EC ⁽ⁱⁱ⁾	≥60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	>60 kg: 100 mg/24h
	<60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	<60 kg: 75 mg/24h
Emtricitabin		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h
Tenofovir ^(vi)		300 mg q24h	300 mg q48h	Ne preporučuje se	Ne preporučuje se
		300 mg q24h	300 mg q48h	(300 mg q72-96h, ako ne postoji alternativa)	(300 mg q7d, ako ne postoji alternativa)
Lamivudin		300 mg q24h	150 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾	100 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾	50-25 mg q24h ⁽ⁱⁱⁱ⁾ AD ^(iv)
Zidovudin		300 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze	100 mg q8h	100 mg q8h
Stavudin <60 kg		30 mg q12h	15 mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h AD ^(iv)
Stavudin >60 kg		40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q 24h	20 mg q 24h AD ^(iv)
Abakavir		300 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze	Nije potrebno prilagođavanje doze	Nije potrebno prilagođavanje doze
Abakavir/lamivudin					
Zidovudin/lamivudin					
Zidovudin/lamivudin/abakavir					
Emtricitabin/tenofovir		q24h	q48h		Upotrebite pojedinačne lekove
NNRTI					
Nevirapin		200 mg q12h		Nije potrebno prilagođavanje doze	
Efavirenz		600 mg q24h		Nije potrebno prilagođavanje doze ^(v)	
Etravirin		200 mg q12h		Nije potrebno prilagođavanje doze ^(v)	

		eGFR ⁽ⁱ⁾ (ml/min)		Hemodijaliza
		≥50	30-49	10-29
				<10
PI				
Lopinavir/ritonavir	400/100 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze ^(v)		
Darunavir/ritonavir	800/100 mg q24h	Nije potrebno prilagođavanje doze ^(v)		
Atazanavir/ritonavir	300/100 mg q24h	Nije potrebno prilagođavanje doze ^(v,vi)		
Sakvinavir/ritonavir	1000/100 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze ^(v)		
Fosamprenavir/ritonavir	700/100 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze ^(v)		
Tipranavir/ritonavir	500/200 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze ^(v)		
Druga ART				
Raltegravir	400 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze ^(v) (doza AD ^(iv))		
Maravirok: primenjivan bez prisustva inhibitora CYP3A4 ^(vii)	300 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze		
Maravirok: primenjivan istovremeno sa inhibitorima CYP3A4 ^(viii)		ako je eGFR <80 ml/min, potrebno je sniženje doze ^(viii)		

- i eGFR: procenjena brzina glomerularne filtracije, prema skraćenoj MDRD formuli (Modifikacija režima ishrane kod oboljenja bubrega)
- ii Smanjenje doze ukoliko se kombinuje sa TDF
- iii 150 mg početne doze
- iv AD: nakon dijalize
- v Kod pacijenata s oštećenjem bubrega su dostupni ograničeni podaci, a farmakokinetička analiza ukazuje da prilagođavanje doze nije potrebno

- vi Povezano s nefrotoksičnošću, razmotrite alternativne PI ako od ranije postoji CKD
- vii Povezano s nefrotoksičnošću, razmotrite alternativnu ART ako od ranije postoji CKD
- viii Pogledajte sažetak karakteristika leka za specifične preporuke, koristite uz oprez ako je eGFR < 30 ml/min

Indikacije i testovi za proksimalnu renalnu tubulopatiju (PRT)

Indikacije za testove za proksimalnu renalnu tubulopatiju	Testovi za proksimalnu renalnu tubulopatiju ^(iv) , uključujući	Razmotriti prestanak tenofovira ako
<ul style="list-style-type: none"> • progresivno smanjenje eGFR ⁽ⁱ⁾ i eGFR <90 i nema drugog razloga, i/ili • potvrđena hipofosfatemija ⁽ⁱⁱ⁾ i/ili • potvrđeno povećanje UP/C ⁽ⁱⁱⁱ⁾ • renalna insuficijencija, čak i stabilna (eGFR <60) 	<ul style="list-style-type: none"> • tubularna proteinurija ^(v) • fosfati u krvi i lučenje fosfata preko urina ^(vi) • glukoza u krvi i glikozurija • bikarbonati u serumu i pH urina ^(vii) • koncentracija mokraćne kiseline u krvi i ekskrecija mokraćne kiseline ^(viii) • kalijum u serumu i ekskrecija kalijuma preko urina 	<ul style="list-style-type: none"> • potvrđena proksimalna renalna tubulopatija bez drugog uzroka

i eGFR: procenjena brzina glomerularne filtracije, prema skraćenoj MDRD formuli (Modifikacija režima ishrane kod oboljenja buburega)

ii Fosfati u serumu <0,8 mmol/l ili prema lokalnim pragovnim vrednostima; razmotrite renalno oboljenje bubrega, pogotovo ako je alkalna fosfataza povišena u odnosu na početnu vrednost: izmerite 25(OH) vitamin D, PTH

iii UP/C u trenutnom urinu: odnos proteina i kreatinina u urinu u mg/mmol, otkriva ukupne proteine u urinu uključujući proteine glomerularnog ili tubularnog porekla. Dipstik analiza urina primarno otkriva albuminuriju kao marker oboljenja glomerula i nije adekvatna za oboljenje tubula

iv Nije sigurno koji test je najbolji za otkrivanje renalne toksičnosti tenofovira. Proksimalna tubulopatija se karakteriše proteinurijom, hipofosfatemijom, hipokalemijom, hipourikemijom, renalnom acidozom, glikozurijom sa normalnom koncentracijom glukoze u krvi. Insuficijencija bubrega i poliurija mogu biti povezane. Najčešće se javljaju samo neke od abnormalnosti

v Testovi za tubularnu proteinuriju uključuju protein koji vezuje retinol, α 1-ili β 2 - mikroglobinuriju, cistatin C, aminoaciduriju

vi Kvantifikovano kao frakcionalna ekskrecija fosfata (FE_{Phos}): $(\text{PO}_4_{(\text{urin})} / \text{PO}_4_{(\text{serum})}) / (\text{Kreatinin}_{(\text{urin})} / \text{Kreatinin}_{(\text{serum})})$ u uzorku trenutnog urina sakupljenog ujutru našte. Abnormalno >0,2 (>0,1 sa serumskim fosfatima <0,8 mmol/L)

vii Bikarbonati u serumu <21 mmol/l i pH urina >5,5 ukazuju na renalnu tubularnu acidozu

viii Frakciona ekskrecija mokraćne kiseline ($FE_{\text{mokr.kis.}}$): $(\text{Mokr.kis}_{(\text{urin})} / \text{Mokr.kis}_{(\text{serum})}) / (\text{Kreatinin}_{(\text{urin})} / \text{Kreatinin}_{(\text{serum})})$ u uzorku trenutnog urina sakupljenog ujutru našte; abnormalno > 0,1

Preporuke za doziranje antiretrovirusnih lekova kod pacijenata sa insuficijencijom jetre

Nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

Abakavir	Child-Pugh skor 5-6: 200 mg BID (koristite oralni rastvor)
	Child-Pugh skor >6: Kontraindikovano
Didanozin	Kontraindikovano
	Ukoliko se koristi nema prilagođavanja doze
Emtricitabin	Nema prilagođavanja doze
Lamivudin	Nema prilagođavanja doze
Stavudin	Kontraindikovano
	Ukoliko se koristi nema prilagođavanja doze
Tenofovir	Nema prilagođavanja doze
Emtricitabin (FTC) + tenofovir (TDF)	Nema prilagođavanja doze
Zidovudin	Smanjite dozu za 50% ili udvostručite interval između doza

Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze

Delavirdin	Nema preporuka po pitanju doze; koristite uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem jetre
Efavirenz	Nema preporuka po pitanju doze; koristite uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem jetre
Efavirenz (EFV) + emtricitabin (FTC) + tenofovir (TDF)	
Etravirin	Child-Pugh skor <10: nema prilagođavanja doze
	Child-Pugh skor >9: nema preporuka po pitanju doze
Nevirapin	Child-Pugh skor >6: kontraindikovano

Inhibitori proteaze

Atazanavir	Child-Pugh skor 7-9: 300 mg jedanput dnevno
	Child-Pugh Score >9: ne preporučuje se
	Busterovanje RTV se ne preporučuje kod pacijenata s oštećenjem jetre (Child-Pugh skor >7)
Darunavir	Blago do umereno oštećenje jetre: nema prilagođavanja doze
	Teško oštećenje jetre: ne preporučuje se
Fosamprenavir	Isključivo pacijenti koji nikada nisu primali PI:
	Child-Pugh skor 5-9: 700 mg BID
	Child-Pugh skor 10-15: 350 mg BID
	Pacijenti koji imaju iskustva sa PI:
	Child-Pugh skor 5-6: 700 mg BID + RTV 100 mg QD
	Child-Pugh skor 7-9: 450 mg BID + RTV 100 mg QD
	Child-Pugh skor 10-15: 300 mg BID + RTV 100 mg QD
Indinavir	Blaga do umerena insuficijencija jetre: 600 mg q8h
Lopinavir/ritonavir	Nema preporuka po pitanju doze; koristite uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem jetre
Nelfinavir	Blago oštećenje jetre: nema prilagođavanja doze
	Umereno do teško oštećenje jetre: ne preporučuje se
Ritonavir	Pogledajte preporuke za primarni PI
Sakvinavir	Blago do umereno oštećenje jetre: koristite uz oprez
	Teško oštećenje jetre: kontraindikovano
Tipranavir	Child-Pugh skor <7: koristite uz oprez
	Child-Pugh skor >6: kontraindikovano

Inhibitori fuzije

Enfuvirtid	Nema prilagođavanja doze
-------------------	--------------------------

Antagonist CCR5

Maravirok	Nema preporuka po pitanju doze. Koncentracije će verovatno biti povišene kod pacijenata sa oštećenjem jetre
------------------	---

Inhibitor integraze

Raltegravir	Blago do umereno oštećenje jetre: nema prilagođavanja doze. Teška insuficijencija jetre: nema preporuka
--------------------	---

Napomena: Disfunkcija jetre je dobra indikacija za Terapijsko praćenje leka (TDM) jer je kliničko iskustvo sa ovim prilagođavanjima doze veoma ograničeno

Dijagnoza i menadžment hepatorenalnog sindroma (HRS)

Dijagnoza	<p>Imajte u vidu HRS kod pacijenta sa cirozom i ascitesom i sa koncentracijom kreatinina >1,5 mg/dl To je dijagnostika isključivanjem - pre postavljanja dijagnoze, sledeće treba isključiti i lečiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sepsa (pacijentu treba uraditi punkciju) • Gubitak volumena (krvarenje, dijareja, prekomerna diureza) • Vazodilatatori • Organska insuficijencija bubrega (sediment urina, UZ bubrega) <p>Potrebno je isključiti diuretike i proširiti intravaskularni volumen, npr. albuminima Ukoliko disfunkcija bubrega perzistira uprkos gore navedenom, postaviti dijagnozu HRS</p>		
Preporučena terapija	<p>Transplantacija jetre (prioritet u zavisnosti od MELD skora) Ukoliko je pacijent na listi za transplantaciju, MELD skor treba da se ažurira svakodnevno i da se prenosi centru za transplantaciju.</p>		
Alternativa (terapija premošćavanja)	Vazokonstriktori	Oktreotid	<p>100-200 mcg subkutano t.i.d → Cilj povećanja srednjeg arterijskog pritiska za 15 mmHg</p>
		+ Midodrin	5-15 mg oralno t.i.d
		ili Terlipresin ⁽¹⁾	0,5-2,0 mg intravenski svakih 4-6 h
	i intravenski albumin (oba tokom najmanje 7 dana)		50-100 g intravenski q.d.

Antimalarijski lekovi i cART

Strelice: ukazuju na efekt antiretrovirusnih lekova na antimalarijski lek ili ključni metabolit

Zeleno: ne očekuje se klinički značajna interakcija

Žuto: potencijalna interakcija (razmotrite tretman pre putovanja i terapijsko praćenje leka)

Crveno: klinički relevantna interakcija, nemojte koristiti ili koristite uz oprez

Antimalarik	Indikacija ⁽ⁱ⁾	NNRTI	PI
Meflokvin (M) CYP 3A4	P/T	↓	↑ M može sniziti PI (RTV ca 35%)
Artemisinini (A) ⁽ⁱⁱ⁾ CYP 2B6, 3A4, 2C19	T	↑↓ Povišenje A (EFV) ili ključnog metabolita (NVP)	↑ Povišenje A: pratiti toksičnost (jetra)
Lumefantrin (L) CYP 3A4	T	↓	↑ LPV povećava L 2-3x
Atovakvon (A) ⁽ⁱⁱⁱ⁾ Proguanil ^(iv) CYP 2C19	P/T	→	↓ RTV/ATV/LPV snižuju A: razmotrite povećanje doze
Doksiciklin	P	→	→
Hlorokvin CYP 3A4, 2D6	T	→	→
Kinin (Q) CYP 3A4, 2D6	T	↓ Razmotrite povećanje doze	↑ RTV povećava Q 4x: razmotrite sniženje doze, pratiti toksičnost (tinitus)
Primakvin CYP 1A2, 2D6, 3A4	(P)/T	nije relevantno	nije relevantno

i P: koristite kao profilaksu, T: koristite kao tretman

ii A i njegovi ključni metabolit dehidroartemisinin su aktivne supstance

iii A povećava koncentraciju AZT za 35%

iv Sinergizam sa A je povezan sa P, ne sa njegovim aktivnim metabolitom; zato verovatno nema ukupnog efekta indukcije/inhibicije

Psihička i psiho-fizička zavisnost od lekova

Karakteristike lekova koji se koriste kao supstituciona terapija za opioide (OST)

Stavka	Metadon	Buprenorfin
Doza koja je potrebna da spreči apstinencijalne simptome u skladu sa stepenom zavisnosti od opioida	Linearna povezanost (od 10-300 mg dnevno)	Linearna povezanost isključivo za osobe sa slabijom zavisnošću od opioida - efekt tavanice (maksimalna dnevna doza 24 mg)
Interakcije sa ARV	Koncentracije metadona u plazmi se smanjuju ukoliko se on koristi zajedno sa NNRTI ili PI: <ul style="list-style-type: none"> • NVP i EFV: ↓ 40-50% • ETV: ↓ <10% • LPV/r: ↓ 50% • SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 10-25% • ATV, IDV: ↓ < 10% 	Koncentracije buprenorfina (B) i aktivnog metabolita norbupenorfina (N) u plazmi se smanjuju ako se kombinuje sa NNRTI i povećavaju ako se kombinuju sa nekim PI <ul style="list-style-type: none"> • NVP i EFV: ↓ do 50% (B) i 70% (N) • ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (B i N) • DRV/r: ↑ 50% (N) • LPV/r: ↑ <10% (B i N) • CAVE: B smanjuje ATV, nemojte koristiti bez /r
	CAVE: apstinencijalnih simptoma ukoliko se kombinuje sa ARV koji smanjuju koncentraciju u plazmi i rizik od toksičnosti leka ukoliko se uzimanje ovih ARV prekine - obrnuto ako se konc. ARV u plazmi poveća	
Rizik od prekomerne doze	Da	Ne, ako se koristi u koformuli sa naloksonom
Izaziva produženje QT na EKG	Da (odnos između doze i odgovora) ⁽ⁱ⁾	Ne
Rizik od opstipacije	Visok	Visok
Način primene	Tableta ili tečno	Lingvaleta
Rizik od daljeg oštećenja kod osoba sa postojećim oštećenjem jetre	Da	Da

i EKG se preporučuje kada dnevne doze metadona prelaze 50 mg; poseban oprez kod istovremene primene drugih lekova za koje se zna da produžuju QT interval (npr. neki PI kao što je SQV/r, kao i albuterol (USAN) ili salbutamol (INN), amjodaron, amitriptilin, astemizol, horokvin, klomipramin i moksifloksacin).

Menadžment hiperlaktatemije i menadžment laktatne acidoze

Faktori rizika	Prevenција/dijagnoza	Simptomi
<ul style="list-style-type: none"> • Upotreba ddl > d4T > ZDV • HCV/HBV koinfekcija • Upotreba ribavirina • Oboljenje jetre • Nizak broj CD4 • Trudnoća • Ženski pol • Gojazost 	<ul style="list-style-type: none"> • Izbegavajte kombinaciju d4T + ddl • Rutinski monitoring serumskih laktata se ne preporučuje – ne predviđa rizik od nastanka laktatne acidoze. • Određivanje serumskih laktata, bikarbonata i arterijske gasne analize + pH su indikovani u slučaju simptoma koji ukazuju na hiperlaktatemiju • Ako >1 faktora rizika, detaljan monitoring simptoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Hiperlaktatemija: mučnina neobjašnjivog porekla, abdominalni bol, hepatomegalija, porast vrednosti ALT i/ili AST, gubitak telesne težine • Acidemija: astenija, dispneja, aritmije • Sindrom sličan Guillain-Barré-ovom sindromu

Menadžment

Serumski laktati (mmol/l)	Simptomi	Postupak
>5 ⁽ⁱ⁾	da/ne	<ul style="list-style-type: none"> • Ponovni testovi u standardizovanim uslovima radi potvrde i dobijanja arterijskog pH i bikarbonata⁽ⁱ⁾ • Ukoliko je potvrđena, isključiti ostale uzroke <ul style="list-style-type: none"> - Arterijski pH ↓ i/ili bikarbonati ↓⁽ⁱ⁾: Prekinite NRTI - Arterijski pH i/ili bikarbonati normalni: Razmotriti zamenu NRTI sa visokim rizikom sa lekovima sa niskim rizikom i pažljiv monitoring ILI obustava NRTI
2-5	Da	Isključiti ostale uzroke; ukoliko ih nema: pažljiv monitoring ILI razmotriti prebacivanje sa NRTI sa visokim na one sa niskim rizikom ILI obustaviti primenu NRTI
2-5	Ne	Ponoviti test U slučaju potvrde, pažljivo praćenje
<2		Nema

Menadžment laktatne acidoze (bez obzira na koncentraciju laktata u serumu)

Primiti pacijenta. Prekinite NRTI. Obezbediti intravensku nadoknadu tečnosti. Može se uključiti nadoknada vitamina (kompleks vitamina B forte 4 ml bid, riboflavin 20 mg bid, tiamin 100 mg bid; L-karnitin 1000 mg bid), iako korist nije dokazana

ⁱ Laktatna acidoza je retka situacija ali može ugroziti život i obično je povezana sa simptomima. Visok rizik ako su laktati u serumu >5, a pogotovo >10 mmol.

Skala IADL (Instrumentalne aktivnosti svakodnevnog života)

A. Sposobnost upotrebe telefona		
1.	Koristi telefon samoinicijativno, traži i okreće brojeve, itd.	1
2.	Okreće dobro poznate brojeve	1
3.	Odgovara na telefon ali ne zove	1
4.	Ne koristi telefon uopšte	0
B. Kupovina		
1.	Ispunjava sve obaveze kupovine samostalno	1
2.	Obavlja male kupovine samostalno	0
3.	Potrebna pratnja prilikom svake kupovine	0
4.	Potpuno nesposoban za kupovinu	0
C. Priprema hrane		
1.	Planira, priprema i servira adekvatne obroke samostalno	1
2.	Priprema adekvatne obroke ukoliko je snabdeven sastojcima	0
3.	Zagreva i servira pripremljena jela ili priprema jela ali ne održava adekvatnu ishranu	0
4.	Potrebno je da mu se obroci pripremaju i služe	0
D. Održavanje kuće		
1.	Održava kuću sam ili uz povremenu pomoć (npr. „pomoć pri teškim kućnim poslovima”)	1
2.	Obavlja lake svakodnevne poslove kao što je pranje sudova i nameštanje kreveta	1
3.	Obavlja lake svakodnevne poslove ali ne može da održi prihvatljivi nivo čistoće	1
4.	Potrebna mu je pomoć kod svih kućnih poslova	1
5.	Ne učestvuje ni u kakvim kućnim poslovima	0
E. Pranje veša		
1.	Pere sav svoj lični veš	1
2.	Pere manje odevne predmete, čarape, itd.	1
3.	Svo pranje moraju da mu obavljaju drugi	0
F. Način transporta		
1.	Putuje nezavisno javnim prevozom ili vozi sopstveni automobil	1
2.	Sam sebi uređuje prevoz taksijem, ali ne koristi drugi javni transport	1
3.	Putuje javnim transportom kada mu pomaže ili ga prati neko drugi	1
4.	Putovanje je ograničeno na taksi ili automobil uz pomoć drugih	0
5.	Ne putuje uopšte	0

G. Odgovornost za sopstvene lekove		
1.	Odgovoran je za uzimanje lekova u ispravnim dozama u tačno vreme	1
2.	Preuzima odgovornost ukoliko su lekovi unapred pripremljeni u posebnim dozama	0
3.	Nije u mogućnosti da sam sebi dodeljuje lekove	0
H. Sposobnost upravljanja finansijama		
1.	Sposoban je da upravlja finansijama nezavisno (budžet, piše čekove, plaća kiriju i račune, odlazi u banku), podiže i vodi evidenciju prihoda	1
2.	Upravlja svakodnevnim kupovinama ali mu je potrebna pomoć kod poslova s bankom, većih kupovina, itd.	1
3.	Nije sposoban da upravlja novcem	0

Izvor: Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9(3):179-186.

Dodatna pitanja o učinku na poslu

I.	Nije sposoban da obavlja iste aspekte prethodnog posla (ne kao posledica zdravstvenih simptoma)	0
L.	Snižena efikasnost ili produktivnost; ili više grešaka ili teškoća prilikom ispunjavanja očekivanja; ili veći napor za obavljanje istih aktivnosti	0

Ocenjivanje (UKUPNO): Ukoliko pacijent dobije ocenu 0 za najmanje dva pitanja od gore navedenih (A-L), onda se on smatra funkcionalno oštećenim

Izvor: Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. [Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders](#). Neurology. 2007 Oct 30;69(18):1789-99.

Lečenje pacijenata sa HIV i cirozom jetre

Menadžment hipervolemijske hiponatremije	Strategija menadžmenta za hepatičnu encefalopatiju (HE)
<ol style="list-style-type: none"> Ograničenje tečnosti 1000-1500 ml/dan Ukoliko ograničenje tečnosti ne daje rezultate, može se koristiti oralni tolvaptan. Treba ga započeti u bolnici u dozi od 15 mg/dan. Ova doza treba da se daje tokom prvih nekoliko dana a potom dozu treba titrirati do 30 i 60 mg/dan sve dok se ne postignu normalne vrednosti natrijuma u serumu Koncentracija natrijuma u serumu treba da se prati pažljivo, pogotovo tokom prvih nekoliko dana tretmana i kada god se doza leka poveća ili kada postoje promene u kliničkom statusu pacijenta Brza povećanja u koncentraciji natrijuma u serumu (veća od 8 mmol/dan) treba da se izbegavaju kako bi se sprečilo potencijalno javljanje osmotskog demijelizacionog sindroma Pacijente je moguće otpustiti nakon što koncentracije natrijuma u serumu postanu stabilne i kada više nije potrebno povećanje doze leka Treba izbegavati tretman lekovima koji su potencijalni inhibitori ili indukuju CYP3A Trajanje tretmana tolvapanom nije poznato jer su njegova efikasnost i bezbednost ustanovljeni samo u kratkotrajnim studijama (1 mesec) 	<p>Opšti menadžment</p> <p>Identifikujte i tretirajte predisponirajući faktor (GI krvarenje, infekciju, prerenalnu azotemiju, zatvor, sedative) Kratkoročno (<72 h) ograničenje unosa proteina se može uzeti u razmatranje kod teške HE</p> <p>Specifična terapija</p> <p>Klizme od laktuloze (300 cm³ u 1 l vode) kod pacijenata koji ne mogu da je uzimaju oralno Laktuloza 30 cm³ oralno svaka 1-2 časa sve do evakuacije sadržaja creva, potom prilagodite dozu tako da dovodi do 2-3 formirana peristaltička pokreta dnevno (obično 15-30 cm³ oralno b.i.d.) Laktuloza se može isključiti kada je predisponirajući faktor otklonjen</p>

Strategija menadžmenta kod nekomplikovanog ascitesa

Opšti menadžment	<ul style="list-style-type: none"> Lečite ascites kada su njegove komplikacije već lečene Izbegavajte NAIL Profilaksa norfloksacinom (400 mg oralno, q.d.) kod pacijenata sa 1) koncentracijom proteina u ascitu <1,5 g/dl, 2) poremećajem funkcije bubrega (koncentracija kreatinina u serumu = 1,2 mg/dl, urea = 25 mg/dl, 3) koncentracijom natrijuma u serumu = 130mE g/l, ili 4) teškom insuficijencijom jetre (Child Pugh skor = 9 poena sa koncentracijom bilirubina u serumu = 3 mg/dl)
Specifični menadžment	<ul style="list-style-type: none"> Ograničenje unosa soli 1-2 g/dan Liberalizujte ukoliko ograničenje dovodi do slabijeg unosa hrane Paracenteza velikih zapremina kao početna terapija samo kod pacijenata sa tenzionim ascitesom Primenite albumine intravenski (6-8 g/l uklonjenog ascita)
Praćenje i ciljevi	<ul style="list-style-type: none"> Prilagođavanje doze diuretika treba da se obavlja svakih 4-7 dana Pacijente treba meriti najmanje jedanput nedeljno a ureu, kreatinin i elektrolite treba meriti svake 1-2 nedelje dok se doza prilagođava Udvostručite dozu diuretika ukoliko: Gubitak mase <2 kg nedeljno a urea, kreatinin i elektroliti su stabilni Prepolovite dozu diuretika ili ih isključite ako: Gubitak mase ≥0,5 kg/dan ili ako postoje abnormalnosti uree, kreatinina ili elektrolita Maksimalna doza diuretika je za spironolakton (400 mg q.d.) i furosemid (160 mg q.d.)

Dijagnoza i menadžment spontanog bakterijskog peritonitisa (SBP)

Dijagnoza	Imajte u vidu SBP i obavite dijagnostičku paracentezu ako: <ul style="list-style-type: none">- Simptomi (abdominalni bol, groznica, jeza)- Pacijent je sobi za urgentne slučajeve ili primljen- Pogoršanje funkcije bubrega ili encefalopatije SBP je prisutan ako je broj PMN leukocita u ascitesu >250 ćelija/ μ l (ukoliko je tečnost krvava, oduzmite 1 PMN po 250 eritrocitu/ μ l)
Opšti menadžment	Izbegavajte terapijsku paracentezu tokom aktivne infekcije Intravenski albumini (1 g/kg telesne mase) ako je urea >30 mg/dl, kreatinin >1 mg/dl, bilirubin >4 mg/dl, Ponovite 3. dana ukoliko disfunkcija bubrega perzistira Izbegavajte aminoglikozide
Specifični menadžment	Cefotaksim (2 g i.v. svakih 12 h) ili Ceftriakson (2 g svaka 24 h) ili Ampicilin/sulbaktam (2 g/1 g i.v. svakih 6 h)
Praćenje	Nastavite terapiju 7 dana Ponovite dijagnostičku paracentezu 2. dana Ukoliko se broj PMN leukocita 2. dana smanji za najmanje 25%, intravenska terapija se može zameniti oralnom terapijom (hinolon kao što je ciprofloksacin ili levofloksacin 250 mg p.o. bid) kako bi se ispunilo 7 dana terapije

Reference

Ključne reference za dalje čitanje

Započinjanje ART

- The HIV-CAUSAL Collaboration Ann Intern Med. 2011;154:509-515
- Severe et al. N Engl J Med 2010;363:257-65

Skrining metodi za malignitete

- Chin-Hong PV et al. Clin Infect Dis 2002;35:1127-1134.
- Lam JM et al. AIDS 2011, 25 (5): 635-642
- Sigel K, et al. Curr HIV/AIDS Rep. 2011 Sep;8(3):142-52.

Promene u načinu života

- Odeljak Smernica Evropskog udruženja za kardiologiju: www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines
- U.S. Preventive Services Task Force. Counseling and interventions to prevent tobacco use and tobacco-caused disease in adults and pregnant women: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. Ann Intern Med. 2009 Apr 21;150(8):551-5.
- Graham I, et al. Evropsko udruženje za kardiologiju (ESC), Evropska asocijacija za prevenciju i rehabilitaciju kod kardiovaskularnih oboljenja (EACPR), Savet kardiovaskularne nege, Evropsko udruženje za ispitivanje dijabetesa (EASD), Međunarodna evropska fondacija za dijabetes (IDF-Europe), Evropska inicijativa za moždani udar (EUSI), Udruženje bihevioralne medicine (ISBM), Evropsko udruženje za hipertenziju (ESH), WONCA Europe (Evropsko udruženje za opštu praksu i porodičnu medicinu), Evropska mreža za srce (EHN), Evropsko udruženje za aterosklerozu (EAS). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: kompletan tekst. Četvrta zajednička radna grupa Evropskog udruženja za kardiologiju i drugih udruženja o prevenciji kardiovaskularnih oboljenja u kliničkoj praksi (sastoji se od predstavnika devet udruženja i eksperata po pozivu). Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2007 Sep;14 Suppl 2:S1-113.
- Fields-Gardner C and Campa A; J Am Diet Assoc. 2010 Jul;110(7):1105-19.
- Seagle HM et al. J Am Diet Assoc. 2009 Feb;109(2):330-46.

Prevenција CVD

- PILL Collaborative Group. PLoS ONE May 2011; 6(5):e19857
- Friis-Møller et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2010 Oct;17(5):491-501.
- Nilsson. N Engl J Med 2010 Apr 29;362(17):1628-30

Hipertenzija: dijagnoza i menadžment

- Sever P. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2006 Jun;7(2):61-3.
- Lima et al. Atherosclerosis. 2009 May;204(1):229-32.
- Worm et al. Diabetes Care. 2009 Mar;32(3):474-80
- NICE kliničke smernice 127 - Hipertenzija: klinički menadžment primarne hipertenzije kod odraslih. avgust 2011. www.nice.org.uk/guidance/CG127

Dijabetes tipa 2: dijagnoza i menadžment

- www.easd.org
- www.who.int/diabetes/publications

Dislipidemija: menadžment

- Aberg. Endocrinol Metab Clin North Am. 2009 Mar;38(1):207-22.
- Ray. Cardiol Rev. 2009 Jan-Feb;17(1):44-7.
- Kotler. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 Sep 1;49 Suppl 2:S79-85.
- ESC/EAS smernice za menadžment dislipidemija. Radna grupa za menadžment dislipidemija Evropskog udruženja za kardiologiju (ESC) i Evropskog udruženja za aterosklerozu (EAS). Autori: članovi Radne grupe. European Heart Journal (2011) 32, 1769-1818 (doi:10.1093/eurheart/ehr158).
- Menadžment osteoporoze i deficijencije vitamina D.
- Womack JA et al. PLoS One. 2011 Feb 16;6(2):e17217.
- Overton ET and Yin MT. Curr Infect Dis Rep. 2011 Feb;13(1):83-93.
- McComsey GA et al. Clin Infect Dis. 2010 Oct 15;51(8):937-46. Review.
- Arora S et al. J Curr Osteoporos Rep. 2010 Dec;8(4):219-26. Review.

Depresija: dijagnoza i menadžment

- Pence BW et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2007; 44:159.
- Mann JJ. N Engl J Med 2005; 353:1819.
- Mitchell AJ. Lancet 2006; 367:2041.
- NICE. Depression: management of depression in primary and secondary care. Clinical Guideline 23. London: National Institute for Clinical Excellence 2004.
- Thompson A et al. Clin Infect Dis 2006; 42:1305.

Oboljenje jetre

- Cárdenas and Ginès. Gut 2011;60:412-421
- Jelic & Sotiropoulos. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v59-v64, 2010
- Dong and Saab. Gastroenterology & Hepatology. March 2009; 5(3):191-197

Hiperlaktatemija: dijagnoza, prevencija i menadžment

- Van Griensven. Clin Inf Dis. 2007 Aug 15;45(4):514-7.
- Stead et al. Antivir Ther. 2008;13(7):937-43.
- Arenas-Pinto et al. Sex Transm Infect. 2003 Aug;79(4):340-3.

Skrining renalne toksičnosti tenofovira

- Alsaukas et al. Expert Opin. Pharmacother. 2011 12(5):691-704
- James et al. Lancet 2010; 375:1296-309
- Mocroft et al. AIDS 2010, Jul 17;24(11):1667-78

Lipodistrofija: prevencija i menadžment

- Calmy et al. Antivir Ther. 2009;14(2):165-79.
- Wohl et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2008 49 Suppl 2:S93-S100.
- Guaraldi et al. AIDS 2011, Jan 2;25(1):1-12

Neurokognitivna oštećenja: dijagnoza i menadžment

- Heaton et al. Neurology 2010; 75:2087
- Samioni et al. AIDS 2010, 24:1243-1250
- McArthur and Brew. AIDS 2010, 24:1367-1370
- Schouten et al. AIDS 2011, 25:561-575
- Letendre et al. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry, 2009, 8:169-183

Psihička i psiho-fizička zavisnost od lekova

- Strang et al. BMJ 2010;341:c4851
- Metha et al. J Infect Dis 2011 Mar 1;203(5):587-94
- Wedam et al. Arch Intern Med. 2007;167(22):2469-2475

Seksualna disfunkcija

- Hatzimouratidis K et al. European Association of Urology. Eur Urol. 2010;57:804–14. (Link za www.uroweb.org/fileadmin/tx_eauguidelines/2010/Trans/2010_Guidelines_on_Male_Sexual_Dysfunction.pdf)
- Montorsi F et al. J Sex Med. 2010;7:3572-3588. (Link za www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21040491)
- Fakoya A, Lamba H, Mackie N, et al. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. HIV Med. 2008;9:681-720. (Link za www.bhiva.org/documents/Guidelines/Sexual%20health/Sexual-reproductive-health.pdf)

Sukob interesa

Sledeći članovi panel grupe nemaju da prijave konflikt interesa:

- Sanjay Bhagani
- Mark Bower
- Raffaele Bruno
- Nathan Clumeck
- Simon Collins
- Juliet Compston
- Antonella d'Arminio Monforte
- Stéphane De Wit
- Nikos Dedes
- Christoph Fux
- José Gatell
- Giovanni Guaraldi
- Maxime Journiac
- Karine Lacombe
- Jens D. Lundgren
- Esteban Martinez
- Socrates Papapoulos
- Lars Peters
- Neil Poulter
- Anton Pozniak
- Massimo Puoti
- François Raffi
- Vicente Soriano
- Cristina Tural
- Alessandra Vigano
- Alan Winston

Sledeći članovi panel grupe su prijavili da su primali podršku:

- José Arribas
- Manuel Battegay
- Georg Behrens
- Paola Cinque
- Gilbert Deray
- Renaud du Pasquier
- Diego García
- Anna Maria Geretti
- Christine Katlama
- Patrick Mallon
- Stefan Mauss
- Peter Reiss
- Jürgen Rockstroh
- Ian Williams

Prijave konflikta interesa koje su dali članovi panel grupe su dostupne na zahtev preko sledeće adrese info@eacsparis.org



EACS

European AIDS Clinical Society

Hôpital Pitié-Salpêtrière
Pavillon Laveran
47, boulevard de l'hôpital
75651 - Paris Cedex 13
Tel: 33 1 44 24 17 96 - Faks: 33 1 53 61 13 97

E-pošta: info@eacsparis.org
www.europeanidsclinicalssociety.org

Smernice Evropskog kliničkog udruženja za
AIDS (EACS) su dostupne besplatno na adresi
www.europeanidsclinicalssociety.org.
Izjava o potencijalnom konfliktu interesa članova
Panel grupe može se pronaći na istoj adresi.

Verzija na srpskom

Prevodilac: Marko Bukurov
Lektor: Snežana Brkić i Daniela Svarc