



**EACS**  
European  
AIDS  
Clinical  
Society

# VODIČ

## VERZIJA 7.1

## NOVEMBAR 2014

*SRPSKI*

## Sadržaj

Članovi upravnog odbora	2
Članovi panel grupe	2
Skraćenice	3

## DEO I

<b>Procena HIV pozitivnih osoba prilikom prve i kasnijih poseta</b>	<b>4</b>
---	----------

## DEO II

<b>Primena ARV terapije kod HIV pozitivnih osoba</b>	<b>7</b>
Procena spremnosti HIV pozitivnih osoba da započnu i održavaju ART	7
Preporuke za započinjanje sa ART kod HIV pozitivnih osoba bez ranije ekspozicije ART	8
Inicijalni kombinovani režim za odrasle HIV pozitivne osobe koje nisu ranije lečene ART-om	9
Akutna HIV infekcija	10
Strategije promene kod virološki suprimiranih osoba	11
Virološki neuspeh	12
Lečenje HIV pozitivnih trudnica	13
ART kod TB/HIV koinfekcije	14
Postekspoziciona profilaksa	15
Neželjeni efekti ARV lekova i klase lekova	16
Interakcije između ARV lekova i onih koji nisu ARV	18
Interakcije između antidepresiva i ARV lekova	19
Interakcije između antihipertenziva i ARV lekova	20
Interakcije između analgetika i ARV lekova	21
Interakcije između lekova protiv malarije i ARV lekova	22
Prilagođavanje doze ARV lekova kod oslabljene hepatske funkcije	24
Prilagođavanje doze ARV lekova kod oslabljene renalne funkcije	25
Upotreba ARV lekova kod osoba sa teškoćama pri gutanju	26

## DEO III

<b>Prevenција i menadžment komorbiditeta kod HIV pozitivnih osoba</b>	<b>28</b>
Zavisnost od lekova i narkomanija	29
Rak: metode pregleda	30
Promene stila života	31
Prevenција KVB	32
Hipertenzija: Dijagnostika, gradiranje i menadžment	33
Hipertenzija: menadžment sekvenciranjem lekova	34
Interakcije između antihipertenziva i ARV lekova	35
Dijabetes tipa 2: Dijagnostika	36
Dijabetes tipa 2: Menadžment	37
Dislipidemija	38
Oboljenje kostiju: pregled i dijagnostika	39
Deficijencija vitamina D: dijagnostika i menadžment	40
Pristup smanjenju fraktura kod HIV pozitivnih osoba	41
Oboljenje bubrega: dijagnostika i menadžment	42
Nefrotoksičnost povezana sa ARV lekovima	43
Indikacije i testovi za proksimalnu renalnu tubulopatiju (PRT)	44
Prilagođavanje doze ARV lekova kod narušene renalne funkcije	45
Obrada i menadžment HIV pozitivnih osoba sa povećanim ALT/AST	46
Ciroza jetre: Klasifikacija i praćenje	47
Ciroza jetre: Menadžment	48
Dijagnostika i menadžment hepatorealnog sindroma (HRS)	49
Prilagođavanje doze ARV lekova kod narušene hepatske funkcije	50
Lipodistrofija: Prevenција i menadžment	51
Hiperlaktemija i laktička acidoza: Dijagnostika, prevenција i menadžment	52

Putovanja	53
Interakcije između lekova protiv malarije i ARV lekova	54
Vakcinacija	56
Seksualno i reproduktivno zdravlje kod HIV pozitivnih žena i muškaraca	57
Poremećaj seksualne funkcije	58
Lečenje poremećaja seksualne funkcije kod HIV pozitivnih muškaraca	59
Depresija: Pregled i dijagnostika	60
Depresija: Menadžment	61
Klasifikacija, doze, bezbednost i neželjeni efekti antidepresiva	62
Interakcije između antidepresiva i ARV lekova	63
Algoritam za dijagnozu i menadžment neurokognitivnih oboljenja (NCI) povezanih sa HIV-om kod osoba bez očiglednog stanja zbunjenosti	64

## DEO IV

<b>Klinički menadžment i lečenje HEP B i HEP C koinfekcija kod HIV pozitivnih osoba</b>	<b>65</b>
Opšte preporuke za osobe sa virusnim Hepatitis/HIV koinfekcijom	65
Procena terapijskih indikacija za HEP B kod osoba sa HEP B/HIV koinfekcijom	66
Lečenje hroničnog HEP B kod osoba sa HEP B/HIV koinfekcijom	67
Dijagnostička procedura za HEP C kod osoba sa HEP C/HIV koinfekcijom	68
Lečenje HEP C kod osoba sa HEP C/HIV koinfekcijom	69
Menadžment osoba sa hroničnom HEP C/HIV koinfekcijom	71
Mogućnosti lečenja HEP C kod osoba sa HEP C/HIV koinfekcijom	72
Interakcije između DAA lekova i ARV lekova	73
Preporučeno optimalno trajanje dualne HEP C terapije kod osoba sa hroničnom HEP C/HIV koinfekcijom koje nisu pogodne za trostruku terapiju koja uključuje DAA protiv HEP C	74
Upotreba Boceprevira i Telaprevira kod osoba sa HIV/HEP C koinfekcijom	75
Definicija reakcije na lečenje PEG-IFN i RBV	76

## DEO V

<b>Oportunističke infekcije</b>	<b>77</b>
Prevenција i lečenje oportunističkih infekcija kod HIV pozitivnih osoba	77
Dijagnoza i lečenje TB kod HIV pozitivnih osoba	83

## Reference

<b>Reference prema svim odeljcima</b>	<b>86</b>
---------------------------------------	-----------

EACS Vodič je dostupan na internetu na adresi [www.eacsociety.org](http://www.eacsociety.org) i preko EACS Guidelines App

### Imprint

Izdavač: European AIDS Clinical Society (EACS)  
Predsedavajući panela: Jens D. Lundgren (Kordinator Vodiča), Jose M Gatell, Hansjakob Furrer, Jürgen Rockstroh  
Pomoćnik kordinatora: Lene Riom  
Grafički dizajn: Notice Kommunikation & Design, Zurich  
Prevod: SEVT Ltd., London  
Verzija, datum: 7.1, Novembar 2014  
Prava zadržana: EACS, 2014

Ovaj Vodič je sačinjen od strane European AIDS Clinical Society (EACS), neprofitne organizacije, čija je misija da promoviše izvrsnost u standardima brige, istraživanja i edukaciju o HIV infekciji i povezanim koinfekcijama, i da se aktivno uključi u formulisanje politika javnog zdravlja, sa ciljem smanjenja HIV zaraze širom Evrope.

## Članovi panel grupe

### Sekretarijat za medicinu

EACS Sekretarijat za medicinu je odgovoran za koordinaciju i obnavljanje EACS vodiča zasnovano na preporukama od strane četiri EACS panela.

#### Predsedavajući i koordinator Vodiča:

**Jens D Lundgren** **Kopenhagen, Danska**  
**Pomoćnik koordinatora: Lene Ryom** **Kopenhagen, Danska**

### HIV terapija

**Predsedavajući: Jose M Gatell** **Barselona, Španija**  
**Potpredsednik: Anton Pozniak** **London, Ujedinjeno kraljevstvo**  
**Mlađi istraživač: Christian Manzardo** **Barselona, Španija**  
Antonella d'Arminio Monforte  
Jose Arribas  
Manuel Battegay  
Nathan Clumeck  
Nikos Dedes  
Anna Maria Geretti  
Anders Horban  
Christine Katlama  
Jens D. Lundgren  
Christina Mussini  
François Raffi  
Peter Reiss  
Hans Jürgen Stellbrink  
Milano, Italija  
Madrid, Španija  
Bazel, Švajcarska  
Brisel, Belgija  
Atina, Grčka  
Liverpool, Ujedinjeno kraljevstvo  
Varšava, Poljska  
Pariz, Francuska  
Kopenhagen, Danska  
Modena, Italija  
Nant, Francuska  
Amsterdam, Holandija  
Hamburg, Nemačka

### Komorbiditeti

**Predsedavajuć: Jens D Lundgren** **Kopenhagen, Danska**  
**Potpredsednik: Georg Behrens** **Hannover, Germany**  
**Mlađi istraživač: Lene Ryom** **Kopenhagen, Danska**  
Manuel Battegay  
Mark Bower  
Paola Cinque  
Simon Collins  
Juliet Compston  
Gilbert Deray  
Stéphane De Wit  
Christoph A. Fux  
Giovanni Guaraldi  
Patrick Mallon  
Esteban Martinez  
Catia Marzolini  
Socrates Papapoulos  
Renaud du Pasquier  
Neil Poulter  
Peter Reiss  
Alessandra Vigano  
Ian Williams  
Alan Winston  
Bazel, Švajcarska  
London, Ujedinjeno kraljevstvo  
Milano, Italija  
London, Ujedinjeno kraljevstvo  
Cambridge, United Kingdom  
Pariz, Francuska  
Brisel, Belgija  
Aarau, Švajcarska  
Modena, Italija  
Dablin, Irska  
Barselona, Španija  
Bazel, Švajcarska  
Leiden, Holandija  
Lausanne, Švajcarska  
London, Ujedinjeno kraljevstvo  
Amsterdam, Holandija  
Milano, Italija  
London, Ujedinjeno kraljevstvo  
London, Ujedinjeno kraljevstvo

### Koinfekcije

**Predsedavajući: Jürgen Rockstroh** **Bonn, Germani**  
**Potpredsednik: Massimo Puoti** **Milan, Itali**  
**Mlađi istraživač: Christoph Boesecke** **Bonn, Germani**  
Sanjay Bhagani  
Raffaele Bruno  
Diego García  
Maxime Journiac  
Karine Lacombe  
Stefan Mauss  
Lars Peters  
Andri Rauch  
Cristina Tural  
Chris Ward  
London, Ujedinjeno kraljevstvo  
Pavia, Italija  
Sevilja, Španija  
Pariz, Francuska  
Pariz, Francuska  
Duzeldorf, Nemačka  
Kopenhagen, Danska  
Bern, Švajcarska  
Barselona, Španija  
Kardif, Vels

### Opportunistic Infections

**Predsedavajući: Hansjakob Furrer** **Bern, Švajcarska**  
**Potpredsednik: Jose M Miro** **Barselona, Španija**  
**Mlađi istraživač: Valentin Gisler** **Bonn, Germani**  
Luigia Elzi  
Paola Cinque  
Gerd Fätkenheuer  
Ole Kirk  
Amanda Mocroft  
Philippe Morlat  
Anton Pozniak  
Alain Volny-Anne  
Bazel, Švajcarska  
Kel, Nemačka  
Kopenhagen, Danska  
London, Ujedinjeno kraljevstvo  
Bordo, Francuska  
London, Ujedinjeno kraljevstvo  
Pariz, Francuska

## Članovi upravnog odbora

Manuel Battegay (Predsednik)  
Fiona Mulcahy (Potpredsednik)  
Anna Maria Geretti (Sekretar)  
Nathan Clumeck (Blagajnik)  
Peter Reiss (prethodni Predsednik)  
Jose Arribas  
Antonella d'Arminio Monforte  
Jose Gatell  
Christine Katlama  
Jens D. Lundgren  
Anton Pozniak  
Jürgen Rockstroh  
Mike Youle  
Bazel, Švajcarska  
Dablin, Irska  
Liverpool, Ujedinjeno kraljevstvo  
Brisel, Belgija  
Amsterdam, Holandija  
Madrid, Španija  
Milan, Italija  
Barselona, Španija  
Pariz, Francuska  
Kopenhagen, Danska  
London, Ujedinjeno kraljevstvo  
Bon, Nemačka  
London, Ujedinjeno kraljevstvo

# Skraćenice

Skraćenice antiretrovirusnih lekova (ARV)		Druge skraćenice	
<b>3TC</b>	lamivudine	<b>NRTI</b>	inhibitori nukleoz(t)id reverzne transkriptaze
<b>ABC</b>	abacavir	<b>NNRTI</b>	inhibitori nenukleozidne reverzne transkriptaze
<b>ATV</b>	atazanavir	<b>NVP</b>	nevirapin
<b>COBI</b>	kobicistat	<b>PI</b>	inhibitori proteaze
<b>d4T</b>	stavudin	<b>PI/r</b>	inhibitori proteaze farmakološki pojačani sa ritonavinom
<b>ddl</b>	didanosin	<b>RAL</b>	raltegravir
<b>DLV</b>	delavirdin	<b>RPV</b>	rilpivirin
<b>DRV</b>	darunavir	<b>RTV</b>	ritonavir (kao pojačivač =/r)
<b>DTG</b>	dolutegravir	<b>SQV</b>	sakvinavir
<b>EFV</b>	efavirenc	<b>TDF</b>	tenofovir
<b>EVG</b>	elvitegravir	<b>TPV</b>	tipranavir
<b>ENF</b>	enfuvirtid	<b>ZDV</b>	zidovudine
<b>ETV</b>	etravirin		
<b>FI</b>	inhibitor fuzije		
<b>FPV</b>	fosamprenavir		
<b>FTC</b>	emtricitabin		
<b>IDV</b>	indinavir		
<b>INSTI</b>	inhibitori integraze		
<b>LPV</b>	lopinavir		
<b>MVC</b>	maravirok		
<b>ACE</b>	angiotenzin konvertujući enzim	<b>HEP B</b>	hepatitis B virus
<b>ALP</b>	alkalna fosfataza	<b>HEP C</b>	hepatitis C virus
<b>ALT</b>	alanin aminotransferaza	<b>HDL-c</b>	HDL-holesterol
<b>aMDRD</b>	formula skraćene izmene režima kod oboljenja bubrega	<b>HIVAN</b>	nefropatija povezana sa HIV-om
<b>ART</b>	antiretrovirusna terapija	<b>HPV</b>	ljudski papilomavirus
<b>AST</b>	aspartat	<b>HSR</b>	hipersenzitivna reakcija
<b>BMD</b>	aminotransferaza	<b>IGRA</b>	interferona gama
<b>ITM</b>	mineralna gustina kostiju	<b>IHD</b>	ishemijska bolest srca
<b>KP</b>	Indeks telesne mase	<b>IM</b>	intramišično
<b>cART</b>	krvni pritisak kombinovana antiretrovirusna terapija	<b>IV</b>	intravenozno
<b>HBB</b>	hronično oboljenje bubrega	<b>IVDU</b>	intravenozno korišćenje droga
<b>CMV</b>	citomegalovirus	<b>LDL-c</b>	LDL-holesterol
<b>CNS</b>	centralni nervni sistem	<b>LGV</b>	limfogranulom venereum
<b>COPD</b>	hronična opstruktivna plućna bolest	<b>Mg</b>	magnezijum
<b>CSF</b>	cerebrospinalna tečnost	<b>MMS</b>	muškarci koji imaju seks sa muškarcima
<b>KVB</b>	kardiovaskularna bolest	<b>PO</b>	oralno
<b>CKSR</b>	rentgen grudnog koša	<b>PAP</b>	papanikolau test
<b>DAA</b>	antivirusni lek sa direktnim dejstvom	<b>PEG-IFN</b>	pegilovani-interferon
<b>DKSA</b>	rengentska apsorpiometija sa dvostrukim energijama	<b>PPI</b>	inhibitor protonske pumpe
<b>EKG</b>	elektrokardiogram	<b>PPD</b>	derivate pročišćenog proteina
<b>eGFR</b>	procenjena brzina glomerularne filtracije	<b>PSA</b>	specifični antigen prostate
<b>FBC</b>	ukupna krvna slika	<b>PTH</b>	paratiroidni hormon
<b>FDC</b>	kombinacija fiksnih doza	<b>RBV</b>	ribavirin
<b>FRAKS</b>	alat za procenu rizika od frakture	<b>SC</b>	subkutano
<b>GT</b>	genotip	<b>SVR</b>	održivi virološki odgovor
<b>HAV</b>	hepatitis A virus	<b>PPI</b>	inhibitor protonske pumpe
		<b>TC</b>	ukupni holesterol
		<b>TDM</b>	terapijsko praćenje lekova
		<b>TG</b>	trigliceridi
		<b>UA/C</b>	odnos albumin/kreatinin u urinu
		<b>UP/C</b>	odnos protein/kreatinine u urinu
		<b>VL</b>	broj virusnih kopija HIV
		<b>WB</b>	western blot
		<b>Zn</b>	čink

# Deo I Procena HIV pozitivnih osoba prilikom prve i kasnijih poseta

	Procena	Prilikom postavljanja HIV dijagnoze	Pre započinjanja ART	Učestalost praćenja	Komentar	Videti stranu
<b>ANAMNEZA</b>						
<b>Zdravstvena</b>	Kompletna zdravstvena anamneza uključujući	+	+	Prva poseta	Prilikom prelaska na drugu negu ponoviti procenu	
	• Porodična anamneza (npr., preuranjeno KVB, dijabetes, hipertenzija, HBB)	+		Prva poseta	Preuranjeno KVB: kardiovaskularni događaji kod rođaka prvog stepena (muškarci < 55, žene < 65 godina)	32-34
	• Istovremeno uzimani lekovi <sup>(i)</sup>	+	+	Prilikom svake posete		
	• Istovremeno uzimani lekovi	+	+	Prilikom svake posete		
	• Anamneza vakcinacija	+		Prva poseta	Izmeriti titre antitela i ponuditi vakcinacije kada postoji potreba	
<b>Psihološka</b>	Trenutni način života (upotreba alkohola, pušenje, dijeta, vežbanje, upotreba narkotika)	+	+	6-12 meseci	Nepovoljne životne navike trebaju biti češće praćene	31
	Zaposlenje	+	+	Prema indikaciji Prilikom svake posete	Pružiti savet i podršku kada je potrebno Obezbediti savetovanje kada je potrebno	
	Socijalna zaštita	+	+			
	Psihološki morbiditet	+	+			
Partner i deca	+			Testirati partnera i decu ako su u riziku		
<b>Seksualno i reproduktivno zdravlje</b>	Anamneza seksualnih odnosa	+		6-12 meseci	Osvrnuti se na probleme koji se tiču seksualne disfunkcije	57-59
	Bezbedni seks	+			Rizik od prenošenja putem seksualnih odnosa treba ispitati kada je indikovano	
	Status partnera i obelodanjivanje informacija	+			Razmotriti započinjanje ART kod sero-različitih parova	
	Problemi sa začećem	+	+			
<b>HIV OBOLJENJE</b>						
<b>Virologija</b>	Potvrda HIV AB+ testa	+		3-6 meseci	Češće praćenje HIV RNK prilikom započinjanja ART Obaviti genotipski test rezistencije pre započinjanja ART ukoliko ranije nije obavljen ili ako postoji rizik od superinfekcije	8-12
	HIV RNK u plazmi	+	+			
	Genotipski test rezistencije I podtip	+	+/-	Kod virološkog neuspeha	Obaviti skrining ako se razmatra antagonist R5 u okviru režima	
	R5 tropizam (ukoliko je dostupno)		+/-			
<b>Imunologija</b>	CD4 apsolutna vrednost i % (opciono: CD8 broj and %)	+	+	3-6 meseci	Razmotriti ređe praćenje kod stabilnih pacijenata na ART sa višim brojem CD4 <sup>(ii)</sup>	8-12
	HLA B5701 (ukoliko je dostupno)	+	+/-		Obaviti skrining pre započinjanja ART ako testiranje nije ranije obavljeno	
<b>KOINFEKCIJE</b>						
<b>Polno prenosive infekcije</b>	Serologija na sifilis	+		Godišnje/ prema indikacijama	Razmotriti češći skrining ako postoji rizik	57
	PPI skrining	+		Godišnje/ prema indikacijama	Skrining ako postoji rizik	
<b>Virusni Hepatitis</b>	Serologija na Hep A	+		Godišnje/ prema indikacijama	Skrining ako postoji rizik; vakcinisati one koji nisu imuni	56-57,65
	Skrining na Hep C	+			Godišnji skrining ako rizik traje. <b>Izmeriti HEP C-RNK ukoliko HEP C Ab+ve ili ukoliko se sumnja na akutnu infekciju.</b>	
	Skrining na Hep B	+	+		Godišnji skrining ako rizik traje. Izmeriti HEP C-RNK ukoliko HEP C Ab+ve ili ukoliko se sumnja na akutnu infekciju.	
<b>Tuberkuloza</b>	CKSR	+		Ponoviti skrining ako postoji ekspozicija	Razmotriti rutinski CKSR kod pacijenata iz populacija sa visokom prevalencijom TB Videti <a href="#">Dijagnostika i lečenje TB kod HIV pozitivnih osoba</a>	83
	PPD ukoliko je CD4 broj >400	+				
	IGRA kod odabranih populacije u visokom riziku (ukoliko je dostupno)	+				

	Procena	Prilikom postavljanja HIV dijagnoze	Pre započinjanja ART	Učestalost praćenja	Komentar	Videti stranu
<b>Drugo</b>	Serologija na virus varicela zoster	+			Ponuditi vakcinaciju kada je indikovano	56
	Serologija na morbile/rubelu	+			Ponuditi vakcinaciju kada je indikovano	
	Serologija na toksoplazmozu	+				
	Serologija na CMV	+				
	Serologija na lajšmaniju	+/-			Obaviti skrining u skladu sa anamnezom putovanja/porekla	
	Skrining tropskih parazita (npr., serologija na šistozomijazu)	+/-			Obaviti skrining u skladu sa anamnezom putovanja/porekla	
<b>KOMORBIDITETI</b>						
<b>Hematologija</b>	FBC	+	+	3-12 meseci		
	Hemoglobinopatije	+			Obaviti skrining pacijenata pod rizikom	
	G6PD	+			Obaviti skrining pacijenata pod rizikom	
<b>Telesni sastav</b>	Indeks telesne mase	+	+	Godišnje		31
<b>Kardiovaskularna oboljenja</b>	Procena rizika (Framingamov broj <sup>(iii)</sup> )	+	+		Treba obaviti kod svih muškaraca > 40 godina i žena > 50 godina bez KVB	32
	EKG	+	+/-	Godišnje	Razmotriti početni EKG pre započinjanja sa ARV lekovima koji su povezani sa potencijalnim problemima sa provođenjem	
<b>Hipertenzija</b>	Krvni pritisak	+	+	Godišnje		33-34
<b>Lipidi</b>	TC, HDL-c, LDL-c, TG <sup>(iv)</sup>	+	+	Godišnje	Ponoviti u stanju gladovanja ukoliko se određuje u cilju primene medicinske intervencije (tj. ≥ 8h bez kalorijskog unosa)	38
<b>Glukoza</b>	Glukoza u plazmi	+	+	6-12 meseci	Ponoviti u stanju gladovanja ukoliko se određuje u cilju primene medicinske intervencije (tj. ≥ 8h bez kalorijskog unosa)	36-37
<b>Plućna oboljenja</b>	CKSR	+/-		Kada je indikovano	Razmotriti CKSR ako postoji istorija plućnih oboljenja	
	Spirometrija			Kada je indikovano	Obaviti skrining COPD kod osoba u riziku <sup>(xii)</sup>	
<b>Oboljenja jetre</b>	Procena rizika <sup>(v)</sup>	+	+	Godišnje		46-48
	ALT/AST, ALP, bilirubin	+	+	3-12 meseci	Češće praćenje pre započinjanja i tokom terapije hepatotoksičnim lekovima	
<b>Oboljenja jetre</b>	Procena rizika <sup>(vi)</sup>	+	+	Godišnje	Češće praćenje ukoliko su prisutni HBB faktori rizika i/ili pre započinjanja i tokom terapije nefrotoksičnim lekovima <sup>(ix)</sup>	42-43
	eGFR (aMDRD) <sup>(vii)</sup>	+	+	3-12 meseci		
	Dipstik analiza urina (štapićem) <sup>(viii)</sup>	+	+	Godišnje	Svakih 6 meseci ukoliko je eGFR < 60 mL/min, ukoliko je proteinurija ≥ 1+ i/ili eGFR < 60 mL/min obaviti UP/C or UA/C <sup>(vii)</sup>	
<b>Oboljenja kostiju</b>	Profil kostiju: kalcijum, PO4, ALP	+	+	6-12 meseci		39, 41
	Procena rizika <sup>(x)</sup> (FRAKS <sup>®</sup> <sup>(xi)</sup> kod osoba > 40 godina)	+	+	2 godine	Razmotriti DKSA ukoliko se primeti poseban rizik	
<b>Vitamin D</b>	25(OH) vitamin D	+		Kada je indikovano	Obaviti skrining kod osoba u riziku	40
<b>Neurokognitivno oštećenje</b>	Skrining putem upitnika	+	+	2 years	Obaviti skrining svih osoba sa visoko oštećujućim stanjima. Ukoliko su rezultati abnormalni ili simptomatski pogledajte algoritam na stranici 63 radi dalje procene.	64
<b>Depresija</b>	Upitnik	+	+	1-2 godine	Obaviti skrining osoba u riziku	60-62
<b>Rak</b>	Mamografija			1-3 godine	Žene 50-70 godina	30, 48
	Cervikalni PAP			1-3 godine	Seksualno aktivne žene	
	Anoskopija i PAP (MSM)			1-3 godine	Dokaz prednosti nepoznat	
	Ultrazvuk i alfafetoprotein			6 meseci	Kontroverzno/Osobe sa cirozom i osobe sa Hep B bez obzira na stepen fibroze	
	Drugo				Kontroverzno	

- i Pregledati sve istovremeno uzimane lekove koji mogu potencijalno ulaziti u interakcije sa ART ili povećati komorbiditet, videti [Interakcije između DAA lekova i ARV lekova](#)  
[Interakcije između antidepresanata i ARV lekova](#)  
[Interakcije između antihipertenzitiva i ARV lekova](#)  
[Interakcije između analgetika i ARV lekova](#)  
[Interakcije između lekova protiv malarije i ARV lekova](#) i [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)
- ii Ukoliko je pacijent stabilan na ART sa neprepoznatljivim brojem virusnih kopija i brojem CD4 ćelija > 350/μL, razmotriti ređe praćenje broja CD4 ćelija na svakih 6-12 meseci.
- iii Formula za ocenu rizika kod populacije sa HIV-om je dostupna, videti [www.cphiv.dk/tools.aspks](http://www.cphiv.dk/tools.aspks). Treba imati u vidu, ukoliko pojedinačni pacijenti primaju lekove radi kontrole dislipidemije i/ili hipertenzije, procenu bi trebalo obaviti uz oprez.
- iv Kalkulator za LDL-holesterol u slučajevima gde TG nisu visoki može se naći na [www.cphiv.dk/tools.aspks](http://www.cphiv.dk/tools.aspks).
- v Faktori rizika za hronično oboljenje jetre obuhvataju alkohol, virusni hepatitis, gojaznost, dijabetes, rezistenciju na insulin, hiperlipidemiju i hepatotoksične lekove.
- vi Faktori rizika za HBB: hipertenzija, dijabetes, KVB, porodična anamneza, pripadnost crnoj afričkoj etničkoj grupi, virusni hepatitis, trenutno nizak CD4 broj, pušenje, starije doba, istovremena upotreba nefrotoksičnih lekova.
- vii eGFR: upotrebite skraćenu formulu za izmenu režima ishrane kod oboljenja bubrega (aMDRD) zasnovanu na kreatinu u plazmi, polu, starosti i etničkoj pripadnosti; videti [www.cphiv.dk/tools.aspks](http://www.cphiv.dk/tools.aspks). Cockcroft-Gault (CG) formula može se koristiti kao alternativa.
- viii Neki stručnjaci preporučuju UA/C (odnos albumina i kreatinina u urinu) ili UP/C (odnos protein i kreatinina u urinu) kao skrining test za proteinuriju kod svih osoba. UA/C predominantno otkriva oboljenja glomerula. Koristiti kod osoba sa dijabetesom. UP/C otkriva ukupne proteine koji su posledica oboljenja glomerula i tubula.
- ix Dodatni skrining je potreban kod osoba koje primaju TDF i verovatno određene PI npr., ATV i LPV/r, videti [Nefrotoksičnost povezana sa ARV](#)
- x Klasični faktori rizika: starije životno doba, ženski pol, hipogonadizam, porodična anamneza frakture kuka, nizak ITM ( $\leq 19$  kg/m<sup>2</sup>), nedostatak vitamina D, pušenje, fizička neaktivnost, anamnestički podatak o frakturi sa minimalnom traumom, prekomerna upotreba alkohola (> 3 doze/dnevno), izloženost steroidima (minimum 5 mg tokom > 3 meseci)
- xi SZO oruđe za procenu rizika od frakture (FRAX®): [www.shef.ac.uk/FRAX](http://www.shef.ac.uk/FRAX)
- xii Dijagnostifikovanje COPD trebalo bi razmotriti kod osoba preko 35 godina starosti koje imaju rizične faktore (trenutni ili bivši pušači) i koji gube dah pri naporu, hronično kašlju, redovno iskašljavaju.

# Deo II Primena ARV terapije kod HIV pozitivnih osoba

## Procena spremnosti HIV pozitivnih osoba da započnu i održavaju ARV terapiju<sup>(x)</sup>

Cilj: olakšati započinjanje i/ili održavanje ARV terapije	
<p>Uspešna ARV terapija zahteva spremnost osobe da započne i bude posvećena lečenju tokom vremena. Putanja od prepoznavanja problema do posvećenog korišćenja ARV terapije može se podeliti na pet stadijuma. Poznavajući stanje u kome se pacijent nalazi, pružaoci zdravstvene zaštite mogu iskoristiti adekvatne tehnike kako bi mu pomogli da započne i održava ARV terapiju.</p>	<p>Identifikovati stanje spremnosti pacijenata korišćenjem WEMS<sup>(i)</sup> tehnike, i započeti razgovor sa otvorenim pitanjem/pozivom: "Želeo/la bih da razgovoramo o HIV lekovima." &lt;pauza&gt; "Šta mislite o tome?" Zavisno od odgovora pacijenata procenite njegovu/njenu spremnost i tome prilagodite dalje postupke<sup>(ii)</sup></p>
Stadijumi spremnosti da se započne sa ARV terapijom	
<p><b>Prethodno razmatranje:</b> "Nije mi potrebna terapija, osećam se dobro." "Ne želim da razmišljam o tome."</p>	<p><b>Podrška:</b> Pokažite poštovanje prema stavu pacijenta. / Probajte da razumete uverenja pacijenta o zdravlju i terapiji. / Uspostavite poverenje. / Pružite individualizovane sažete informacije. / Zakazati sledeću posetu.</p>
<p><b>Razmatranje:</b> "Vagam stvari i osećam se podeljenim po pitanju toga šta treba raditi"</p>	<p><b>Podrška:</b> Dozvoliti ambivalenciju. / Pružite podršku vaganju između pozitivnih i negativnih aspekata zajedno sa pacijentom. / Proceniti potrebu za informacijama i pružiti podršku u traženju informacija. / Zakazati sledeću posetu.</p>
<p><b>Priprema:</b> "Želim da počnem, mislim da će mi lekovi omogućiti da živim normalan život."</p>	<p><b>Podrška:</b> Osnažiti odluku pacijenta. / Donesite odluku zajedno sa pacijentom o tome koji je režim najpovoljniji. / Pružite edukaciju o pridržavanju terapije, rezistenciji i propratnim efektima. / Razgovarajte o tome kako će se terapija odraziti na svakodnevni život. / Odnositi se sa poštovanjem prema ličnoj proceni pacijenta. Pitati: Koliko ste sigurni da ćete uzimati lekove onako kako smo razgovarali (precizirati) nakon što započnete terapiju? Koristite VAS 0-10<sup>(iii)</sup></p> <p><b>Razmotrite obuku o veštinama:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obuka za uzimanje lekova, moguće MEMS</li> <li>• Direktni nadzor nad terapijom sa edukativnom podrškom</li> <li>• Korišćenje pomagala: alarm na mobilnom telefonu, kutijice za lekove</li> <li>• Uključite sredstva/osobe za podršku kada je to primereno</li> </ul>
<p><b>Akcija:</b> "Počeću sa terapijom."</p>	<p><b>'Poslednja provera':</b> Imajući u vidu pripremljen plan terapije, da li je pacijent sposoban da uzima ARV?</p>
<p><b>Održavanje:</b> "Nastaviću sa uzimanjem" ili "Imam poteškoća da nastavim tokom dužeg perioda"</p> <p>Suspenzija: Pacijent se može vratiti na neki raniji stadijum, čak sa "održavanja" na "prethodno razmatranje"</p>	<p><b>Proceniti:</b> Pridržavanje terapiji svakih 3-6 meseci<sup>(iv)</sup></p> <p><b>Evaluirati pridržavanje terapiji:</b> Osobe koje se dobro pridržavaju: pokazati poštovanje za njihov uspeh.</p> <p><b>Proceniti:</b> Percepciju pacijenata o sposobnosti da se pridržava i da nastavi sa terapijom.</p> <p><b>Pitati:</b> U poslednjih 3-6 meseci, koliko ste sigurni da možete uzimati svoje lekove? Koristiti VAS 0-10<sup>(iii)</sup></p> <p>Osobe koje se ne pridržavaju na zadovoljavajući način: koristite tehniku ogledala<sup>(v)</sup> o problemima, pitajte otvorena pitanja da bi identifikovali poremećaje u uverenjima.</p> <p><b>Proceniti:</b> Stadijum spremnosti i obezbediti podršku za svaki stadijum</p> <p><b>Proceniti:</b> Prepreke i vodilje<sup>(vi)</sup></p> <p>Zakazati sledeću posetu i ponoviti podršku</p>

### Obaviti skrining i razgovor o problemima i vodiljama

<p>Razmotriti sistematsku procenu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresija<sup>(vii)</sup>, videti na strani 60-61</li> <li>• Kognitivni problemi<sup>(viii)</sup>, Videti na strani 64</li> <li>• Štetna upotreba alkohola i rekreativno korišćenje droga<sup>(ix)</sup>. Videti na strani 29, 31</li> </ul>	<p>Razmotriti razgovor o:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Društvenoj podršci i obelodanjanju</li> <li>• Zdravstvenom osiguranju i održivom snabdevanju lekovima</li> <li>• Faktori vezani za terapiju</li> </ul>
--	---

Prepoznati, diskutovati i umanjiti probleme kada je to moguće preko multidisciplinarnog timskog pristupa.

- i WEMS: Čekanje (> 3 sec), ponavljanje, sagledavanje, sažimanje [1]
- ii Osobe koje se pojave na klinici mogu biti u različitim stadijumima spremnosti: prethodno razmatranje, razmatranje ili priprema. Prvi korak je da se proceni ovaj stadijum, i da se prema tome pruži podrška/interveniše. U slučaju kasne prezentacije (< 350 CD4 ćelija/μL), započinjanje sa ARV terapijom ne treba odlagati. Pacijent treba biti blisko praćen i optimalno podržan. Zakazati sledeću posetu u kratkom periodu npr., 1-2 nedelje.
- iii VAS (= Vizualno analogna skala); raspon od 0 do 10

Siguran sam da ću moći

Neću moći



- iv Preporučena pitanja za adherenciju: "Tokom proteklih 4 nedelja koliko često ste propustili dozu vaših HIV lekova: svaki dan, više nego jednom

- v nedeljno, jednom nedeljno, jednom svake 2 nedelje, jednom mesečno, nikada?" / "Da li ste ikada propustili više od jedne doze jednu za drugom?" [2].
- vi Ogledalo: refleksija na ono što osoba kaže ili neverbalno pokazivanje (npr., bes ili razočaranje) BEZ ubacivanja novog materijala tako što ćete postavljati pitanja ili davati informacije.
- vii Adherenca na dugoročnu terapiju [3].
- viii Pitati: "Tokom proteklih meseci da li ste se često osećali neraspoloženo, depresivno ili beznadežno?" / "Tokom proteklih meseci da li ste se često osećali nezainteresovano ili nezadovoljno radeći stvari?" / "Da li biste u ovome želeli pomoć?" / Ukoliko je odgovor potvrđan, onda je senziitivnost 96%, specifično 89% [4].
- ix Pitati: "Da li osećate da imate problema da se koncentrišete u svakodnevnom životu?" / "Da li se osećate usporeno dok razmišljate?" / "Da li imate problema sa memorijom?" / "Da li vam rođaci ili prijatelji govore da imaju osećaj da imate probleme sa memorijom i koncentracijom?" [5].
- x Preporučujemo AUDIT-Fast oruđe da se odredi štetna upotreba alkohola: "Koliko često ste popili 6 ili više doza (za žene), ili 8 ili više (za muškarce), tokom jedne prilike u prošloj godini?" Ukoliko je odgovor nedeljno ili dnevno, npr., pregled pozitivan, zaustavite se ovde. Ukoliko je odgovor nešto slabije od toga, pitajte još tri pitanja. Kada se vrši pregled na upotrebu štetnih supstanci, preskočite prvo kvantitativno pitanje i zamenite "piće" sa "rekreativna supstanca" [6].

Algoritam prilagođen sa [7]



## Preporuke za započinjanje ART kod HIV pozitivnih osoba bez ranije ekspozicije ART<sup>(i)</sup>

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

Trenutno stanje/okolnosti	Trenutni broj CD4 <sup>(ii,iii)</sup>	
	350-500	> 500
Asimptomatska HIV infekcija	C	C
Radi smanjenja prenosa HIV-a	C	C
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, osim CDC oboljenja stadijuma B ili C:	R	R
• Oboljenje bubrega povezano sa HIV	R	R
• Neurokognitivno oštećenje povezano sa HIV	R	R
• Hodgkinov limfom	R	R
• Maligniteti povezani sa HPV	R	R
• Drugi maligniteti koji ne definišu HIV koji zahtevaju hemoterapiju ili radioterapiju	C	C
• Autoimuno oboljenje - drugačije neobjašnjeno	C	C
• Rizik za KVB (procenjeni 10-godišnji rizik >20%) ili istorija KVB-a	C	C
Hronični virusni hepatitis:		
• HEP B koji zahteva anti-HEP B terapiju	R	R
• HEP B koji ne zahteva anti-HEP B terapiju	R <sup>(iv)</sup>	C
• HEP C za koji se razmatra ili daje anti-HEP C terapiju	R <sup>(v)</sup>	C
• HEP C za koji anti-HEP C terapija nije moguća	R	C

- i,ii ART se uvek preporučuje bilo kojoj HIV-pozitivnoj osobi sa trenutnim brojem CD4 ispod 350 ćelija/ $\mu$ L. Za osobe čiji je broj CD4 ispod ovog nivoa, odluka da se započne ART treba da bude individualizovana i promišljena, posebno ako osoba koja zahteva ART i koja je spremna za početak, ima bilo koje stanje pomenuto iznad i/ili iz bilo kojih ličnih razloga. Prioritet treba dati tretiranju osoba čiji je broj CD4 ispod 350 ćelija/ $\mu$ L i osobama sa većim brojem CD4 ukoliko pate od jednog od gore navedenih stanja pre određivanja resursa za terapiju kao prevenciju. Uvek treba odvojiti vreme za pripremu osobe, kako bi se optimiziralo slaganje i poverenje. Testiranje genotipske otpornosti se preporučuje pre započinjanja ART-a, idealno u trenutku dijagnoze HIV-a; ili u drugom slučaju pre započinjanja ART-a. Ako ART treba da se započne pre nego rezultati genotipskog testiranja postanu dostupni, preporučuje se uključivanje PI pojačanog ritonavirov u prvoj fazi režima. Pre početka terapije, HIV RNK u plazmi nivo i CD4 broj trebaju se ponovo odrediti kao osnova za procenu naknadne reakcije.
- iii **R** upotreba ART-a se preporučuje **C** upotrebu ART treba razmotriti i o tome razgovarati sa HIV pozitivnom osobom; pod ovim okolnostima neki stručnjaci preporučuju započinjanje ART-a dok drugi preporučuju odlaganje ART; ovakva klinička ravnoteža održava da, dok određeni podaci kao što su hipoteze o patopsihologiji i hroničnoj imunološkoj aktivaciji podržavaju započinjanje ART, treba napraviti balans između rizika od poznatih ili novootkrivenih 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.
- iv Videti sliku na strani 66 za indikacije HEP B terapije kod HEP B/HIV ko-inficiranih osoba.
- v Zapocinjanje ART-a se preporučuje za optimizaciju ishoda HEP C terapije.

# Inicijalni kombinovani režim za odrasle HIV-pozitivne osobe koje nisu ranije lečene ART-om

## Preporučeni režimi<sup>(\*)</sup>

Lek iz kolone A treba da se kombinuje sa lekovima navedenim u koloni B<sup>(\*\*)</sup>

A	B	Napomene
<b>NNRTI</b>	<b>NRTI</b>	
EFV <sup>(i)</sup> RPV <sup>(ii)</sup>	ABC/3TC <sup>(vii)</sup> or TDF/FTC	ABC/3TC ko-formulisani TDF/FTC ko-formulisani EFV/TDF/FTC ko-formulisani RPV/TDF/FTC ko-formulisani
<b>PI/r</b>		
ATV/r <sup>(iv)</sup> DRV/r <sup>(iv)</sup>	ABC/3TC <sup>(vii)</sup> ili TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg qd DRV/r: 800/100 mg qd
<b>INSTI</b>		
EVG + COBI	TDF/FTC	TDF/FTC/EVG/COBI ko-formulisani <sup>(ix)</sup>
DTG	ABC/3TC ili TDF/FTC	DTG 50 mg qd TDF/FTC ko-formulisani ABC/3TC/DTG ko-formulisani
RAL	ABC/3TC ili TDF/FTC	RAL: 400 mg bd

## Komponente alternativnog režima

NNRTI	Napomene
NVP <sup>(iii)</sup>	
<b>PI/r</b>	
LPV/r <sup>(v)</sup>	
<b>NRTI</b>	
TDF/3TC ZDV/3TC	ZDV/3TC ko-formulisani
<b>CCR5 inhibitor</b>	
MVC <sup>(vi)</sup>	Samo ako je CCR5 trojnog HIV <sup>(viii)</sup> Nije licenciran u Evropi za HIV pozitivne osobe koje nisu već lečene.
<b>Alternativne kombinacije</b>	
DRV/r + RAL	Samo ako je CD4 broj > 200 ćelija/μL i HIV RNK u plazmi < 100,000 kopija/mL
LPV/r + 3TC	Samo jedno randomizirano istraživanje je dostupno

- \* Samo lekovi koji su trenutno licencirani za započinjanje terapije od strane EMA uzimaju se u razmatranje (alfabetskim redosledom).
- \*\* Generički HIV lekovi postaju dostupniji i mogu se koristiti dok god menjaju isti lek i ne krše preporučene kombinacije fiksne doze.
- i EFV: ne preporučuje se primena kod trudnica ili žena bez pouzdane i konzistentne kontracepcije; nastavak je moguć ako je EFG započet pre trudnoće; nije aktivan protiv HIV-2 i HIV-1 grupe O vrste.
- ii RPV: samo ako je CD4 broj > 200 ćelija/μL i HIV RNK u plazmi <100,000 kopija/mL; PPI kontraindikovani, H2 antagonisti se uzimaju 12h pre ili 4h nakon RPV-a.  
NVP: koristi se sa ekstremnim oprezom kod žena sa CD4 brojem >250 ćelija/μL i muškaraca sa CD4 brojem >400 ćelija/μL i samo ako dobit premašuje rizik; nije aktivan protiv HIV-2 i HIV-1 grupe O vrste.
- iii Castle studija (LPVr vs. ATV/r) je pokazala bolju tolerabilnost ATV/r; [7]. Zajednička upotreba sa PPI je kontraindikovana za osobe sa iskustvom u lečenju. Ako se odluči da je zajednička upotreba neizbežna, blisko kliničko praćenje je preporučeno i doze PPI prema omeprazolu od 20mg ne trebaju biti premašene i moraju se uzimati oko 12h pre ATV/r. Artemis studija (LPVr vs. DRV/r) pokazala je bolju efikasnost i tolerabilnost DRV/r [8].  
ACTG 5142 studija pokazala je manju virološku efikasnost LPV/r vs. EFV. Broj PI mutacija nastalih sa LPV/r plus 2 NRTI nije primećen. PI mutacije su primećene kod LPV/r+EFG grupe. LPV se treba koristiti u slučajevima kada je oralna absorpcija jedina alternativa, posebno u intenzivnoj nezi [9].
- iv Nije licenciran u Evropi za osobe koje nisu već lečene.
- v ABC kontraindikovani ako je HLA B\*5701 pozitivan. Čak i ako je HLA B\*5701 negativan, savetovanje o HSR riziku je i dalje obavezno. ABC treba koristiti oprezno kod osoba sa visokim KVB rizikom i/ili osoba sa VL> od 100,000 kopija/mL.
- vi Samo ako je neizbežno ili ako postoji netolerancija na druge preporučene NRTI.
- vii Ne treba započinjati kod osoba sa eGFR<70 mL/min. Preporučuje se da EVG/COBI/TDF/FTC ne bude početna opcija kod osoba sa eGFR <90mL/min osim ako to nije preferirana terapija.

# Akutna HIV infekcija

## Definicija akutne primarne HIV infekcije

Ekspozicija visokog rizika tokom prethodne 2-8 nedelja, i

- Moguće je detektovati HIV RNK u plazmi (p24 Ag i/ili HIV RNK u plazmi >1000 kopija/mL) i/ili
- Negativno ili neodređeno serološko testiranje (negativna ili slabo pozitivna na ELISA; i WB ≤1 opseg) plus HIV RNK u plazmi
- Preporuka: potvrditi HIV infekciju testom na HIV antitela (WB) koji će se obaviti 2 nedelje kasnije.

## Terapija

- Terapiju treba razmotriti za sve osobe. Videti na strani 8.
- Ako se terapija razmatra, poželjno je da HIV pozitivna osoba bude uključena u kliničko istraživanje.
- Neki stručnjaci preporučuju terapiju kao instrument prevencije HIV prenosa.

## Testiranje rezistencije

- Preporučuje se u svim situacijama čim se dijagnostifikuje akutna HIV infekcija, čak i ako terapija nije započeta.
- U slučaju da ne može da se izvrši, sačuvati uzorak plazme radi testiranja.

## Prenošenje infekcija

- Prepoznati PPI, uključujući sifilis, gonoreju, hlamidiju (uretritis i LGV), HPV, Hepatitis B i C, videti na strani 57.
- Savetovati novodijagnostifikovanu osobu o visokom riziku prenosa i preventivnim merama (prezervativi), uključujući obaveštavanje i testiranje partnera.

# Strategije promene za virološki suprimirane pacijente

## Definicija virološke suprimacije

Potvrđeni HIV RNK u plazmi <50 kopija/mL

## Indikacije

### Promena zbog toksičnosti

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

### Promena radi prevencije dugoročne toksičnosti

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

### Promena radi pojednostavljenja

Želja za pojednostavljenjem režima  
Trenutni režim se više ne preporučuje

## Principi

1. Na PI/r se može preći radi pojednostavljenja, prevencije ili poboljšanja metaboličkih abnormalnosti ili olakšavanja pridržavanja terapije ATV bez pojačivača, NNRTI, RAL ili EVG+COBI samo ako se može garantovati potpuna aktivnost 2NRTIa koji su ostali u režimu.
2. Pojednostavljenje kompleksnih režima sa više lekova kod pacijenata koji su imali iskustva sa antiretrovirusnim lekovima 1) zamenom lekova teških za primenu (ENF) i/ili loše aktivnosti (NRTI u slučaju multiplerezistencije NRTI) i/ili koji se loše tolerišu i 2) dodavanje novih jednostavnijih i aktivnih agenasa koji se dobro tolerišu.
3. Prelazak na NRTI Bd na qd ili PI/r radi pojednostavljenja, prevencije dugoročne toksičnosti.
4. Promena unutar klase usled neželjenih događaja u vezi sa lekom.
5. Pregled cele ARV istorije i dostupnih rezultata testa rezistencije.
6. Izbegavanje prelaska na lek sa lošom generičkom barijerom u prisustvu osnovne 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 2 leka, odnosno, 1NRTI+1NNRTI ili 1NRTI+1PI bez RTV ili 1 NRTI + RAL, ili 2NRTI
- c. Kombinacije tri NRTI

## Druge strategije

PI/r monoterapija sa qd DRV/r ili bd LPV/r može predstavljati opciju kod osoba sa netolerancijom na NRTI ili radi pojednostavljenja terapije ili korisnika nedozvoljenih lekova sa dokumentovanim čestim prekidima ART-a. Takva strategija se koristi samo kod osoba bez istorije neuspeha tokom prethodne terapije na bazi PI i koje su imale HIV RNK u plazmi >50 kopija/mL barem u proteklih 6 meseci i koje nemaju hronični Hep B. LPV/r+3TC ili ATV/r + 3TC mogu biti bolje opcije.

## Virološki neuspeh

<b>Definicija</b>	Potvrđen broj kopija HIV RNK u plazmi >50kopija/ml 6 meseci nakon započinjanja terapije (inicijalne ili modifikovane) kod pacijenata koji ostanu na ART. Zavisno od testova broja virusnih kopija ova granica može biti veća ili manja.
<b>Opšte mere</b>	<p>Razmotrite očekivanu moć režima.</p> <p>Procenite adherenciju, pridržavanje, tolerabilnost, interakcije među lekovima, interakcije lekova i hrane, psihosocijalne problem.</p> <p>Obavite testiranje rezistencije na terapiju koja je neuspešna (obično rutinski dostupno za koncentracije virusa &gt;350-500 kopija/ml i u specijalizovanim laboratorijama za niže viremije) i pribavite istoriju testiranja rezistencije za arhivirane mutacije.</p> <p>Testiranje tropizma.</p> <p>Razmotrite TDM.</p> <p>Pregledajte istoriju uzimanja antiretrovirusnih lekova.</p> <p>Identifikujte mogućnosti terapije, aktivne i potencijalno aktivne lekove ili kombinacije lekova</p>
<b>Menadžment virološkog neuspeha(VF)</b>	<p>Ukoliko je HIV RNK u plazmi &gt;50 I &lt;500-1000kopija/ml Proverite adherenciju</p> <p>Proverite HIV RNK u plazmi nakon 1 ili 2 meseca</p> <p>Ukoliko genotipizacija nije moguća, razmotrite promenu režima zasnovanu na ranijoj terapiji i anamnezi rezistencije</p> <p>Ukoliko je broj virusnih kopija potvrđeno &gt;500/1000kopija/ml, promenite režim što je pre moguće. Šta treba promeniti zavisiće od rezultata testiranja rezistencije:</p> <p>Bez otkrivenih mutacija za rezistenciju: ponovo proveriti I poboljšati adherenciju, uraditi TDM</p> <p>Mutacije za rezistenciju su pronađene: pređite na supresivni režim na osnovu anamneze uzimanja lekova; savetuje se multidisciplinarna ekspertska diskusija</p> <p>Cilj nove terapije: HIV RNK u plazmi &lt;400kopija/ml nakon 3 meseca, HIV RNK u plazmi &lt;50 kopija/ml nakon 6 meseci</p>

<b>U slučaju pojave mutacija sa rezistencijom</b>	Opšte preporuke:
	Primeniti najmanje 2, a poželjno 3 aktivna leka u novom režimu (uključujući aktivne lekove iz prethodno korišćenih klasa).
	U bilo kom režimu treba koristiti barem 1 potpuno aktivni PI/r (npr., DRV/r) + 1 lek iz klase koja prethodno nije korišćena npr., fuzija, integraza ili CCR5 antagonist (ako test tropizma pokaže samo R5 virus), ili 1 NNRTI (npr., ETV), procenjeno testiranjem genotipa.
	Odložiti promenu terapije ukoliko je dostupno manje od 2 aktivna leka na osnovu podataka o rezistenciji, izuzev kod pacijenata sa niskim vrednostima CD4 limfocita (<100ćelija/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*log10) putem recikliranja.
	Ukoliko su opcije ograničene, razmotriti primenu eksperimentalnih lekova i novih lekova, favorizujući učešće pacijenata u kliničkim istraživanjima (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).
	Ako je moguć veći broj opcija, u kriterijume za prvi izbor uvrstiti još i: jednostavnost režima, procenu rizika za razvoj toksičnih efekata, interakcije među lekovima, i buduću "spasonosnu" (salvage) terapiju.

## Lečenje HIV pozitivnih trudnica

Trudnice treba pratiti svakog meseca i što je bliže moguće do predviđenog datuma 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 do trećeg trimestra i posebno u trenutku porođaja
Testovi rezistencije	Isto kao kod žena koje nisu trudne, tj. pre započinjanja ART i u slučaju virološkog neuspeha
<b>SCENARIO</b>	
1. Žena planira da zatrudni dok je već na ART	1. Ako je pod EFV-om, preći na drugi NNRTI ili pojačani PI zbog rizika od nuraloloških defekata
2. Žena zatrudni dok je već na ART	2. Održavati ART osim ako nije pod EFV: preći na drugi agens (NVP ili PI/r) pre 8. nedelje (zbog rizika od neurološkog defekta)
3. Žena zatrudni dok još nikada nije primala terapiju bez obzira da li ispunjava kriterijum (CD4) za započinjanje ART	3. Zapocinjanje ART-a na početku drugog trimestra se izrazito preporučuje
4. Žena čije praćenje počinje nakon 28. nedelje trudnoće	4. Zapocinjanje ART-a odmah i razmatranje dodavanja RAL-a za održavanje brzog pada HIV RNK u plazmi u slučaju visokog HIV RNK u plazmi
5. Žene čiji HIV RNK u plazmi nije nedetektabiln u trećem trimestru	5. Vršenje testa rezistencije i razmatranje dodavanja RAL za dobijanje brzog pada HIV RNK u plazmi
Antiretrovirusni režim u trudnoći	Isto kao kod žena koje nisu u drugom stanju NVP ne treba zapocinjati ali je nastavak moguć ako je zapocet pre trudnoće EFV treba izbegavati tokom prvog trimestra zbog povećanja neuroloških defekata* Među PI/r, preferira se LPV/r, SQV/r ili ATV/r U slučaju RAL, DRV/r: može se nastaviti
Lekovi koji su kontraindikovani u trudnoći	ddl+d4T, trostruke NRTI kombinacije
IV ZDV tokom porođaja	Korist je nesigurna ako je HIV RNK u plazmi <50 kopija/mL
NVP u pojedinačnoj dozi tokom porođaja	Ne preporučuje se
Carski rez	Korist je nesigurna ukoliko je HIV RNK u plazmi <50 kopija/mL u nedelji 34-36. U tom slučaju razmatrati samo porođaj prirodnim putem.

\* Prema prospektivnim studijama [10-11]

# ART kod koinfekcije TB/HIV

## Principi

Osobe sa TB trebaju započeti sa standardnom TB terapijom sa 2 meseca Rifampicina/ Isoniazida/ Pirazinamida +/- Etambutol praćenom sa 4 meseca Rifampicina/Isoniazida (izbor lekova i dužina terapije zavisi od osetljivosti na lek i mesta bolesti), videti [Dijagnostika i lečenje TB kod HIV pozitivnih osoba](#).

Sve osobe sa koinfekcijom TB/HIV treba da započnu sa ART-om bez obzira na broj CD4. Nadgledanje terapije i evaluacija pridržavanja su vrlo važni.

## Preporučeno vreme za započinjanje ART kod koinfekcije TB/HIV u skladu sa brojem CD4

< 100 ćelija/ $\mu$ L (\*) Čim se utvrdi tolerancija na TB terapiju i kada god je moguće tokom 2 nedelje

>100 ćelija/ $\mu$ L (\*\*) Može se odložiti do perioda između 8 i 12 nedelja TB terapije, posebno ako postoje poteškoće sa interakcijom među lekovima, pridržavanjem i toksičnošću

Iako je RCT pokazao da rani ART (u period od 2 nedelje) nije smanjio morbiditet u slučaju TB meningitisa, preporuke o započinjanju ART-a trebaju se bazirati na broju CD4 ćelija kod HIV pozitivnih osoba sa TB koinfekcijom.

\* Budite oprezni IRIS reakcije kod osoba koje započinju ART sa niskim CD4 nivoom i sa ranim započinjanjem ART-a. Kortikosteroide treba razmotriti za lečenje simptomatskog IRIS-a, sa dozama i trajanjem formiranim prema reakciji.

\*\* Iako podaci predlažu presek od 50 ćelija/ $\mu$ L, zbog dnevne varijabilnosti broja CD4, presek od 100 ćelija/ $\mu$ L može biti prikladan.

## Preporučena prva faza ARV kombinacije sa anti-TB lekovima

TDF/FTC/EFV, ABC/3TC/EFV ili TDF/FTC/RAL

## Alternative

1. Ako je HIV RNK U PLAZMI <100,000 kopija/mL, fiksno dozirana kombinacija ABC/3TC/ZDV bd +/- takođe može predstavljati kratkoročnu alternativu dok se ne završi anti-TB terapija
2. Rifampicin plus dupla doza LPV/r ili sa super pojačanim RTV-om (400 mg bd)+LPV

Tamo gde se kombinacije ne preporučuju ili se preporučuje upotreba sa oprezom ili usled rezistencije/netolerancije, treba potražiti savet specijaliste za HIV lečenje.

- PI/r+TDF/FTC, upotrebom rifabutina umesto Rifampicina
- Upotreba s oprezom

## Važne interakcije između ARV lekova i Rifampicina/Rifabutina

ARV klase lekova	Specifični ARV lekovi	Interakcije između lekova i preporučeno prilagođavanje doze jednog ili oba leka
NRTI		Rifampicin: standardna doza svih lekova Rifampicin: standardna doza svih lekova
	PI/r	Rifampicin: ne preporučuje se
NNRTI	ATV/r, DRV/r, LPV/r ili SQV/r	Rifabutin: doza od 150 mg x 3/nedeljno <sup>(i)</sup> . PI/r po standardnoj dozi
	Pratiti enzime jetre i, kad god je moguće, vršiti TDM za PI/r	
	EFV	Rifampicin: nije potrebna promena doze. EFV: standardna doza (neki preporučuju 800mg ako nije u pitanju osoba iz afričke etničke grupe); ARV TDM se preporučuje nakon 2 nedelje. Rifabutin: 450 mg dnevno. EFV: standardna doza
	NVP	Ne preporučuju se ni Rifampicin ni Rifabutin
INSTI	RPV	Rifampicin: ne preporučuje se Rifabutin: standardna doza. RPV doza treba da se poveća (upotreba sa oprezom)
	ETV	Rifampicin: ne preporučuje se Rifabutin: standardna doza oba leka (malo podataka – koristiti sa oprezom)
	EVG	Rifampicin: ne preporučuje se Rifabutin: 150mg x 3 nedelje. EVG: standardna doza
INSTI	RAL	Rifampicin: standardna doza. RAL 800mg bd i vršiti TDM za RAL (takođe može standardna doza) Rifabutin: standardna doza oba leka

<sup>i</sup> Inicijalne farmakokinetičke studije sa zdravim dobrovoljcima pokazale su da su koncentracije Rifabutina i njegovih aktivnih metabolita bile značajno povećane u kombinaciji sa PI/r. Stoga, smanjenje doze Rifabutina na 150mgx3/nedeljno se preporučuje za smanjenje rizika od toksičnosti usled Rifabutina. Međutim, noviji farmakokinetički podaci dobijeni od osoba koinficiranih HIV/TB-om su pokazali da je koadministracija LPV/r ili ATV/r sa Rifabutinom (150mgx3/nedeljno) rezultovala koncentracijama Rifabutina koje su manje od onih zabeleženih sa rifabutinom od 300mg x 1/dnevno bez PI/r što govori da doza Rifabutina može biti neadekvatna. Slučajevi neuspeha sa stečenim TB-om rezistentnim na Rifampicin opisani su kod koinficiranih osoba tretiranih rifabutinom od 150 mgx3/ nedeljno i LPV/r ili ATV/r. Pravidnici u SAD-u za HIV terapiju preporučuju primenu Rifabutina od 150 mgx1/dnevno sa PI/r. Usled ograničenih podataka o bezbednosti sa ovom dozom i kombinacijom, osobe koje primaju Rifabutin od 150mg x 1/dnevno sa PI/r treba blisko pratiti zbog toksičnosti u vezi sa Rifabutinom (odn. uveitis ili neutropenija).

## Postekspozicijska profilaksa

### Postekspozicijska profilaksa (PEP) preporučuje se u slučaju

Rizik	Priroda ekspozicije	Status pacijenta koji je izvor infekcije
<b>Krv</b>	Subkutana ili intramuskularna penetracija sa IV ili IM iglom, ili intravaskularnim sredstvom	HIV pozitivan ili sero status nije poznat ali postoje faktori rizika za HIV
	Perkutana povreda oštrom instrumentom (lancetom), Im ili SC iglom, iglom za šivenje. Kokontakt >15 min sa sluzokožom ili kožom koja nije intaktna	HIV pozitivan
<b>Genitalni sekret</b>	Analni ili vaginalni sekret	HIV pozitivan ili serostatus nije poznat ili postoje faktori rizika za HIV
	Receptivno oralni odnos sa ejakulacijom	HIV pozitivan
<b>Intravenska upotreba droge</b>	Razmena šprica, igle, materijala za pripremu ili drugog materijala	HIV pozitivan

- Preporučuje se brzo testiranje izvornog pacijenta na Hepatitis C i HIV (ako je HIV status nepoznat)
- Ukoliko je HIV pozitivna osoba na ART, naručiti testiranje rezistencije ukoliko je HIV RNK u plazmi detektabilan
- Individualizovati PEP prema istoriji lečenja izvora i prethodnim testovima rezistencije
- PEP započeti idealno < 4 sata nakon izloženosti, i ne kasnije od 48 sati
- Trajanje PEP-a: 4 nedelje
- Standardni PEP režim: TDF/FTC (alternative: ZDV/3TC); LPV/r tablet 400/100 mg bd
- Potpuni pregled seksualnog zdravlja u slučaju seksualne ekspozicije
- Pratiti:
  - HIV serologiju + Hepatitis B i C, test za trudnoću (žene) u roku od 48 sati od ekspozicije
  - Reevaluacija PEP indikacije od strane stručnjaka za HIV u roku od 48-72 sata
  - Procena tolerancije na PEP režim
  - Prenosivost, Hep C-PCR i Hep C serologija u prvom mesecu ako je izvor Hep C pozitivan (potvrđeno ili se sumnja)
  - Ponoviti HIV serologiju nakon 2 i 4 meseca, serologiju sifilisa nakon 1 meseca u slučaju seksualne ekspozicije



# Neželjeni efekti ARV i klasa lekova

Podebljano: Česti efekti

Crveno: Ozbiljni efekti

Crno: Niti česti niti ozbiljni efekti<sup>(i)</sup>

	Koža	Digestivni	Jetra	Kardio- vasku- larni	Muskulo- skeletni	Genito- urinarni	Nervni	Telesna mast	Metabolički	Drugo	
<b>NRTI</b>											
ABC	Osip*	Mučnina* Dijareja*		IHD						*Sindrom sistematske hiper- senzitivnosti (HLA B*5701 zavistan)	
ZDV	Pigmentaci- ja nokta	Mučnina	Steatoza		Miopatija, Rabdomi- oliza			Lipoatrofija	Dislipidem- ija Hiperlak- temija	Anemija	
d4T		Pankreatitis	Steatoza				Periferna neuropatija			Dislipidem- ija Hiperlak- temija	
ddI			Steatoza, Fibroza jetre	IHD				Hiperlak- temija			
3TC											
FTC											
TDF					↓ BMD, Osteoma- lacija ↑ rizik od frakture	↓ eGFR, Fankonijev sindrom					
<b>NNRTI</b>											
EFV	Osip		Hepatitis				Vrtoglavica, Loš san Depresija		Dislipidem- ija Ginekomas- tija	↓ plazma 25(OH) vitamin D, Terato-gene- za	
ETV	Osip										
NVP	Osip*		Hepatitis*							*Sistematska hiperosetlji- vost (CD4- zavisi od pola)	
RPV	Osip		Hepatitis			↓ eGFR	Depresija, Loš san glavobolja				
<b>PI</b>											
ATV		Mučnina i dijareja <sup>(ii)</sup>	Žutica Holeitiza			↓ eGFR, Nefrolitiza			Dislipidemija		
DRV	Osip					Nefrolitiza			Dislipidemija		
FPV	Osip				IHD				Dislipidem- ija		
IDV	Suva koža, Distrofija nokta			Žutica	IHD		Nefrolitiza		↑ Abdomen- alna mast	Dislipidem- ija Dijabetes meltus	
LPV					IHD		↓ eGFR			Dislipidem- ija	
SQV										Dislipidemija	
TPV				Hepatitis				Intrakrenalno krvarenje		Dislipidemija	
<b>FI</b>											
ENF	Reakcije na mestu injekcije									Hipersenzi- tivnost	

INSTI									
RAL		Mučnina			Miopatija, rabdomializa		Promene raspoloženja		
DTG	Osip		Mučnina			↓ eGFR <sup>(iii)</sup>	Glavobolja		Sindrome sistematske hiper senziitivnosti (<1%)
EVG/ COBI		Mučnina, dijareja	Hiperbiliru- binemija			↓ eGFR <sup>(iii)</sup>	Glavobolja		
CCR5 inhibitori									
MVC			Hepatitis	IHD					↑Rizik od infekcije

i „Česti efekti“ (događaji koji se očekuju kod barem 10% HIV pozitivnih osoba pod terapijom), podebljano

„Ozbiljni efekti“ (događaji koji mogu izložiti život osobe riziku i predstavljaju medicinski hitne slučajeve), crveno

Niti česti niti ozbiljni efekti, crno

ii Učestalost i ozbiljnost se razlikuju između pojedinačnih ARV lekova.

iii Usled inhibicije renalne tubularne sekrecije kreatinina bez uticaja na samu filtraciju glomerulara.

\* Odnosi se na efekte uočene u vezi sa hipersenzitivnim reakcijama

Napomena: neželjeni efekti uključeni u tabeli iznad nisu iscrpni, ali predstavljaju najvažnije efekte sa verovatnom uzročnom relacijom. Mučnina, dijareja i osip su često zabeleženi kod osoba na ART-u, i ti simptomi su indikovani u tabeli za lekove za koje kliničko iskustvo predlaže moguću uzročnu vezu.

# Interakcije između ARV lekova i onih koji nisu ARV<sup>(i)</sup>

Lekovi koji nisu ARV	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV	
kardiovaskularni lekovi	atorvastatin	↑	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	fluvastatin	↔	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	pravastatin	↔	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	rosuvastatin	↑213%	↑48%	↑107%	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔	
	simvastatin	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	amlodipin	↑ <sup>iii</sup>	↑	↑ <sup>iii</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	diltiazem	↑ <sup>iii</sup>	↑	↑ <sup>iii</sup>	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	metoprolol	↑ <sup>iii</sup>	↑	↑ <sup>iii</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	verapamil	↑ <sup>iii</sup>	↑	↑ <sup>iii</sup>	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	varfarin	↑ or ↓	↓	↓	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↔	↑ or ↓	↔	↔	↔	↔	↔	
lekovi za CNS	diazepam	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	midazolam (oral)	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	triazolam	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	citalopram	↑ <sup>iii</sup>	↑	↑ <sup>iii</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	mirtazapin	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	paroksetin	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	
	sertralini	↓	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	bupropion	↓	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	
	pimozid	↑ <sup>iii</sup>	↑	↑ <sup>iii</sup>	↑	↓	↓	↔ <sup>iv</sup>	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	karbamazepin	↑D	↑	↑D	↓27%D36%	D	↓D	D	D	D	D	D	↑	↔	↔	↔	↑ <sup>ix</sup>
lamotrigin	↓39% <sup>ii</sup>	↓ <sup>ii</sup>	↓50%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
fenitoin	↓D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	↓	
antinfektivni lekovi	klaritromicin	↑ <sup>iii</sup>	↑	↑ <sup>iii</sup>	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	D
	fluconazol	↔	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	E74%
	itraconazol	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rifabutin	↑	↑E50%	↑	↓38%	D37%	↑17%	D	*	↔	↑D	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	rifampicin	D72%	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D54% <sup>x</sup>	D	D40%	D	↔	↔	↔	↔
voriconazol	↓	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
drugi	antacidi	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	D	↔	↔	↔	↔	
	PPIs	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	
	H2 blokatori	D	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	
	alfuzosin	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	beklometazon inhal.	↑? <sup>v</sup>	↓11%	↑? <sup>v</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑? <sup>v</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	
	buprenorfin	↑67%	↑ <sup>vi</sup>	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↔	
	budesonid inhal.	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	derivat ražene glavice	↑	↑	↑	↑	↑	↓	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	etinilestradiol	↓ <sup>vii</sup>	↓	↓	↔ <sup>viii</sup>	↔	↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	
	flutikazon inhal.	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	metadon	↓ <sup>ii, iii</sup>	↓16%	↓53% <sup>iii</sup>	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16%	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	E29-43%
	salmeterol inhal.	↑ <sup>iii</sup>	↑	↑ <sup>iii</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	sildenafil (erek. dis.)	↑	↑	↑	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
kantarion	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	↔	↔		
vareniklin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		

## Komentari:

<sup>i</sup> Ova tabela sumira interakcije između lekova HIV terapije i nekih često prepisanih ko-lekova kao interakcije između lekova od posebnog kliničkog značaja. Ova tabela nije iscrpna, pa za dodatne interakcije između lekova i za detaljnije farmakokinetičke podatke i prilagođavanje doza, videti na [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (Univerzitet Liverpool)

## Legenda boja

- Ne očekuje se značajna klinička interakcija.
- Ove lekove ne treba zajedno primenjivati
- Potencijalna interakcija koja može zahtevati prilagođavanje doze ili blisko praćenje
- Predviđena potencijalna interakcija slabog intenziteta (< 2 puta ↑AUC ili < 50% ↓AUC). Prilagođavanje doze se ne preporučuje osim ako lek nema uski terapijski indeks

Napomena: simbol (zeleno, čilibar, crveno) korišćen za rangiranje kliničkog značaja interakcije lekova zasnovan je na [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org).

## Legenda:

- ↑ potencijalno povećana ekspozicija leka koji nije ARV
- ↓ potencijalno smanjena ekspozicija leka koji nije ARV
- ↔ nema značajnog efekta
- E potencijalno povećana ekspozicija ARV
- D potencijalno smanjena ekspozicija ARV
- Brojevi se odnose na smanjenje/povećanje AUC ne-ARV/ARV lekova prema rezultatima studija o interakcijama lekova
- <sup>ii</sup> nema PK promena sa nepočetnim PI
- <sup>iii</sup> EKG monitoring se preporučuje
- <sup>iv</sup> proizvođač rilpivirina preporučuje oprez pri zajedničkom korišćenju sa drugim lekom podložnim prolongiranom QT intervalu
- <sup>v</sup> povećanje koncentracije aktivnih metabolita primećeno je kod RTV 100mg bd samom ali bez značajnih uticaja po funkciju adrenalina
- <sup>vi</sup> koncentracija originalnog leka nepromenjena ali je koncentracija metabolita povećana
- <sup>vii</sup> povećanje etinilestradiola sa nepočetnim ATV-om
- <sup>viii</sup> bez efekta po etinilestradiol ali ↓ progestina
- <sup>ix</sup> potencijalna hematološka toksičnost
- \* bez prilagođavanja doze za MVC u odsustvu PI. Sa PI (osim TPV/r, FPV/r), dati MVC 150 mg bd

## Interakcije između antidepresiva i ARV lekova

antidepresivi		ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
SSRI	citalopram	↑ <sup>a</sup>	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	escitalopram	↑ <sup>a</sup>	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	fluvoksamin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	fluoksetin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	paroksetin	↑↓?	↓39%	↑↓?	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔
	sertralin	↓	↓49%	↓	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
SNRI	duloksetin	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	venlafaksin	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔	↑	↔
TCA	amitriptilin	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	clomipramin	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	desipramin	↑	↑	↑5%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	doksepin	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	imipramin	↑ <sup>a</sup>	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	nortriptilin	↑ <sup>a</sup>	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>ab</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	trimipramin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
TeCA	maprotilin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	mianserin	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	mirtazapin	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
Ostali	bupropion	↓	↓	↓57%	↓	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔
	lamotrigin	↓32%	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nefazodon	↑	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔
	kantarion	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D <sup>c</sup>	D	↔
	trazodon	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔

### Legenda

- ↑ potencijalno povećana ekspozicija antidepresiva
- ↓ potencijalno smanjena ekspozicija antidepresiva
- ↔ bez značajnih efekata
- D potencijalno smanjenje ekspozicije ARV
- E potencijalno povećana ekspozicija ARV
- <sup>a</sup> EKG monitoring se preporučuje
- <sup>b</sup> zajednička upotreba je kontraindikovana u Evropskom SPC-u. Međutim, informacije američkih preporuka sugerišu TDM za antidepresive. Grafikoni odražavaju oprezniju opciju. Brojevi se odnose na smanjeni AUC antidepresiva zapaženih u studijama interakcije među lekovima

- SSRI** selektivno preuzimanje serotonin inhibitora
- SNRI** preuzimanje serotonin i norepinefrin inhibitora
- TCA** triciklični antidepresivi
- TeCA** tetraciklični antidepresivi

### Legenda boja

- Ne očekuje se značajna klinička interakcija.
- Ove lekove ne treba zajedno upotrebljavati.
- Potencijalna interakcija koja može zahtevati prilagođavanje doze ili blisko praćenje.
- Predviđena potencijalna interakcija slabog intenziteta (< 2 puta ↑AUC ili < 50% ↓AUC). Prilagođavanje doze se ne preporučuje

### Komentar

Simbol (crveno, ćilibar, zeleno) korišćen za rangiranje kliničkog značaja interakcije lekova zasnovan je na [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (Univerzitet Liverpool). Za dodatne interakcije među lekovima i za detaljnije podatke o farmakokinetičkoj interakciji i prilagođavanju doze, posetiti prethodno pomenutu internet prezentaciju.

# Interakcije između antihipertenziva i ARV lekova

antihipertenzivi		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
ACE inhibitori	cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	kuinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
angiotenzin antagonisti	candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	irbesartan	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	
	losartan	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	↑ <sup>b</sup>	↑ <sup>b</sup>	↔	↔	↔	↔	↓ <sup>a</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	
	olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	valsartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
β blokatori	atenolol	↔ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	bisoprolol	↑ <sup>d</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>d</sup>	↑ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	carvedilol	↑↓ <sup>d</sup>	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓ <sup>d</sup>	↑↓ <sup>d</sup>	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	metoprolol	↑ <sup>d</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>d</sup>	↑ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	propranolol	↑ <sup>d</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>d</sup>	↑ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
	blokatori kalcijum kanala	amlodipin	↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑80%	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
diltiazem		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	
felodipin		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔		
lacidipin		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔		
lerkanidipin		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔		
nicardipin		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔		
nifedipin		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔		
nifedipin		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔		
verapamil		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔		
diuretici		diuretici	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bendroflumetiazid	?	?	?	?	?	?	?	?	?	↔	↔	↔	?	↔	↔	↔	↔	↔	
	hlorotalidon	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	furosemid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	
	indapamid	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔		
	torasemid	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔		
drugi	doksazosin	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔		
	spironolakton	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		

## Legenda

- ↑ potencijalno povećana ekspozicija antihipertenziva
- ↓ potencijalno smanjena ekspozicija antihipertenziva
- ↔ nema značajnih efekata
- D potencijalno smanjena ekspozicija ARV
- E potencijalno povećana ekspozicija ARV
- <sup>a</sup> [originalni lek] smanjen ali [aktivni metabolit] povećan
- <sup>b</sup> [originalni lek] povećan ali [aktivni metabolit] smanjen
- <sup>c</sup> EKG monitoring se preporučuje
- <sup>d</sup> rizik od prolongiranja PR intervala

Brojevi se odnose na smanjeni AUC antihipertenziva zabeleženog iz studija interakcije među lekovima.

## Legenda boja

- Ne očekuje se značajna klinička interakcija.
- Ove lekove ne treba zajedno upotrebljavati.
- Potencijalna interakcija koja može zahtevati prilagođavanje doze ili blisko praćenje.
- Predviđena potencijalna interakcija slabog intenziteta (< 2 puta ↑AUC ili < 50% ↓AUC). Prilagođavanje doze se ne preporučuje.

Napomena: iako su neke interakcije lekova predviđene tako da potencijalno zahtevaju prilagođavanje doze na osnovu putanje metabolika leka, kliničko iskustvo sa određenim antihipertenzivnim i ARV lekovima može pokazati da prilagođavanje doze nije a priori potrebno.

## Komentar

Simbol (crveno, čilbar, zeleno) korišćen za rangiranje kliničkog značaja interakcije lekova zasnovan je na [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (Univerzitet Liverpool). Za dodatne informacije o interakcijama među lekovima i detalje o farmakokinetičkim interakcijama i prilagođavanjima doza, posetiti gore navedenu internet prezentaciju.

# Interakcije između analgetika i ARV lekova

analgetici	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV			
analgetici ne opijati	aspirin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔		
	celekoksib	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	j	↔	
	diklofenak	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	ibuprofen	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	mefenamična kiselina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	naproksen	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nimesulid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	paracetamol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	piroksicam	↔	↔	↔	c	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
analgetici opijati	alfentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔		
	buprenorfin	↑67%	↑ <sup>d</sup>	↔	↑	↔	↑	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	kodein	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	dihidrokodein	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	fentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	metadon	↓ <sup>e</sup>	↓16%	↓18%	↓	↓53% <sup>e</sup>	↓19% <sup>ef</sup>	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16% <sup>e</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	morfin	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	oksikodon	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	petidin	↓ <sup>h</sup>	↓ <sup>h</sup>	↓ <sup>h</sup>	↓ <sup>c,h</sup>	↓ <sup>h</sup>	↓ <sup>h</sup>	↓ <sup>h</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	sufentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	tramadol	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↑ <sup>g</sup>	↓ <sup>i</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

## Legenda

- ↑ potencijalno povećana ekspozicija analgetika
- ↓ potencijalno povećana ekspozicija analgetika
- ↔ nema značajnih efekata
- D potencijalno smanjena ekspozicija ARV
- E potencijalno povećana ekspozicija ARV
- a klinički značaj nepoznat. Upotreba najniže preporučene doze posebno kod osoba sa faktorim rizika za kardiovaskularne bolesti, onih osoba sa rizikom od razvoja gastrointestinalnih komplikacija, osoba sa hepatičkim ili renalnim oštećenjima, i starijih osoba
- b potencijalna aditivna hematološka toksičnost
- c preporuka proizvođača
- d [originalni lek] nepromenjen ali [metabolit] povećan
- e oba leka mogu potencijalno prolongirati QT interval, EKG monitoring se preporučuje
- f zajednička upotreba kontraindikovana u evropskom SPC-u. Međutim, američke preporuke savetuju oprez. Grafikoni pokazuju oprezniju opciju
- g potencijalno smanjenje analgetskog efekta usled smanjenje konverzije u aktivni metabolit
- h [originalni lek] smanjen i povećanje [neurotoksičnog metabolita]
- i [originalni lek] smanjen ali bez promene [više aktivnog metabolita]
- j potencijalni rizik od nefrotoksičnosti, koji je povećan ako se NSAID koristi tokom dužeg vremena, ako osoba ima prethodno postojeću renalnu disfunkciju, ima malu telesnu težinu ili prima druge lekove koji mogu povećati TDF ekspoziciju. Istovremena upotreba NSAID-a sa TDF-om zahteva praćenje renalne funkcije. Brojevi koji se odnose na povećani ili smanjeni AUC analgetika dobijeni su iz studija interakcija među lekovima.

## Legenda boja

- Ne očekuje se značajna klinička interakcija.
- Ove lekove ne treba zajedno upotrebljavati.
- Potencijalna interakcija koja može zahtevati prilagođavanje doze ili blisko praćenje.
- Predviđena potencijalna interakcija slabog intenziteta (< 2 puta ↑AUC ili < 50% ↓AUC). Prilagođavanje doze se ne preporučuje.

## Komentar

Simbol (crveno, čilbar, zeleno) korišćen za rangiranje kliničkog značaja interakcije lekova zasnovan je na [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (Univerzitet Liverpool). Za dodatne informacije o interakcijama među lekovima i detalje o farmakokinetičkim interakcijama i prilagođavanjima doza, posetiti gore navedenu internet prezentaciju.

# Interakcije između lekova protiv malarije i ARV lekova

Efekti ARV lekova na lekove protiv malarije i ključne metabolite

Legenda

Strelice

Zeleno

Narandžasto

Crveno

pokazuju efekat antiretrovirusnih lekova na lekove protiv malarije/ključne metabolite

ne očekuje se klinički značajna interakcija

potencijalna interakcija (razmotriti terapiju pre putovanja i terapijsko praćenje leka)

klinički važna interakcija, ne koristiti ili koristiti sa oprezom

Meflokvin (M)		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 3A4 Profilaksa Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV) RPV, RAL, MVC, DTG	↓	Ne
PI, COBI	→	Ne
	↑ M može smanjiti PI/C (RTV ca 35%)	Potencijalni

Artemisin (A)		
Artemisin i njegov ključni metabolit, dihidroartemisin, su aktivni sastojci		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 2B6, 3A4, 2C19 Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ A & dihidroartemizin; A & metaboliti smanjuju NVP, ali ne EFV/ETR	Ne koristiti ili Koristiti sa oprezom
RPV, RAL, MVC, DTG	→ A može smanjiti RPV, MVC	Potencijalni
PI, COBI	↑ povećanje A: pratiti toksičnost (jetre)	Potencijalni

Lumefantrin (L)		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 3A4 Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↑ LPV povećava L 2-3x	Ne koristiti ili Koristiti sa oprezom

Atovakvon (A), Proguanil		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Atovakvon povećava ZDV nivoe za 35%</li> <li>Sinerģija sa atovakvonom je u vezi sa proguanilom, ne sa njegovim aktivnim metabolitom; s toga se ne pretpostavlja neto efekat indukcije/inhibicije</li> </ul>		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 2C19 Profilaksa Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ ETV se povećava	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↓ At & P Uzimati sa masnim obrokom, razmotriti povećanje doze	Potencijalni

Doksiciklin		
Ključni metabolit Indikacija	N/A Profilaksa	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	→	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	→	Ne

Hlorokvin		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 3A4, 2D6 Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	→	Ne
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	→	Ne

Kinin (Q)		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 3A4, 2D6 Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ Razmotriti povećanje doze	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↑ RTV povećava Q 4x: razmotriti smanjenje doze, pratiti toksičnost (tinitus). Obaranje: PI i Q prolongira QT	Potencijalni

Primakvin		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 1A2, 2D6, 3A4 (Profilaksa) Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	N/A	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	N/A	



## Prilagođavanje doze ARV lekova kod oslabljene hepaticke funkcije

NRTI	
<b>ABC</b>	<b>Child-Pugh ocena 5–6:</b> 200 mg bd (upotreba oralnog rastvora) <b>Child-Pugh ocena &gt; 6:</b> kontraindikovano
<b>ddl</b>	Kontraindikovano Ako se koristi, bez prilagođavanja doze
<b>d4T</b>	Kontraindikovano Ako se koristi bez prilagođavanja doze
<b>FTC</b>	Bez prilagođavanja doze
<b>3TC</b>	Bez prilagođavanja doze
<b>TDF</b>	Bez prilagođavanja doze
<b>TDF/FTC</b>	Bez prilagođavanja doze
<b>ZDV</b>	Smanjiti dozu za 50% ili duplo interval između doza ako je Child-Pugh > 9
NNRTI	
<b>DLV</b>	Nema preporučene doze; koristiti sa oprezom kod osoba sa hepatickim problemima
<b>EFV</b>	Nema preporučene doze; koristiti sa oprezom kod osoba sa hepatickim problemima
<b>TDF/FTC/EFV</b>	
<b>ETV</b>	<b>Child-Pugh ocena &lt; 10:</b> nema prilagođene doze
<b>NVP</b>	<b>Child-Pugh ocena &gt; 6:</b> kontraindikovano

PI	
<b>ATV</b>	Child-Pugh ocena 7–9: 300 mg jednom dnevno Child-Pugh ocena > 9: nije preporučeno RTV pojačavanje se ne preporučuje kod osoba sa Hepatickim problemom (Child-Pugh ocena > 7)
<b>DRV</b>	Blagi do umereni hepaticki problem: bez prilagođavanja doze Ozbiljan hepaticki problem: nije preporučeno
<b>FPV</b>	<b>Samo osobe koje nisu nikada lečene PI-om:</b> Child-Pugh ocena 5–9: 700 mg bd Child-Pugh ocena 10–15: 350 mg bd <b>Osobe koje su lečene PI-om:</b> Child-Pugh ocena 5–6: 700 mg bd + RTV 100 mg qd Child-Pugh ocena 7–9: 450 mg bd + RTV 100 mg qd Child-Pugh ocena 10–15: 300 mg bd + RTV 100 mg qd
<b>IDV</b>	Blaga do umerena hepaticka insuficijencija: 600 mg q8h
<b>LPV/r</b>	Nema preporučene doze; koristiti oprezno kod Osoba sa hepatickim problemom
<b>NFV</b>	Blagi hepaticki problem: bez prilagođavanja doze Umeren do ozbiljan hepaticki problem: nije preporučeno
<b>RTV</b>	Pogledati preporuke za primarni PI
<b>SQV</b>	Blagi do umereni hepaticki problem: koristiti oprezno Ozbiljan hepaticki problem: kontraindikovano
<b>TPV</b>	Child-Pugh ocena < 7: koristiti oprezno Child-Pugh ocena > 6: kontraindikovano
FI	
<b>ENF</b>	Bez prilagođavanja doze
CCR5 Inhibitori	
<b>MVC</b>	Nema preporučene doze. Koncentracije će verovatno biti povećane kod osoba sa hepatickim problemom
INSTI	
<b>RAL</b>	Bez prilagođavanja doze

Napomena: hepaticka disfunkcija je dobra indikacija za TDM jer je kliničko iskustvo sa prilagođavanjem ovih doza vrlo ograničeno.

## Prilagođavanje doze ARV lekova kod oslabljene renalne funkcije

		eGFR <sup>(i)</sup> (mL/min)				Hemodijaliza	
		≥ 50	30-49	10-29	< 10		
<b>NRTI</b>							
<b>ABC</b>	300 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze	Nije potrebno prilagođavanje doze	Nije potrebno prilagođavanje doze			
<b>ddl<sup>(ii)</sup></b>	≥ 60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	<b>&gt; 60 kg: 100 mg/24h</b>		
	< 60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	<b>&lt; 60 kg: 75 mg/24h</b>		
<b>d4T</b>	> 60 kg	30 mg q12h	15 mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h	15 mg q24h AD <sup>(iv)</sup>	
	< 60 kg	40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q24h	20 mg q24h	20 mg q24h AD <sup>(iv)</sup>	
<b>FTC</b>		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h		
<b>3TC</b>		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h <sup>(iii)</sup>	50-25 mg q24h <sup>(iii)</sup>		50-25 mg q24h <sup>(iii)</sup> AD <sup>(iv)</sup>
<b>TDF<sup>(vii)</sup></b>		300 mg q24h	300 mg q48h	Nije preporučeno (300 mg q72-96h, ako nema alternative)	Nije preporučeno (300 mg q7d, ako nema alternative)		300 mg q7d AD <sup>(iv)</sup>
<b>ZDV</b>		300 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze		100 mg q8h		100 mg q8h
<b>ABC/3TC</b>	Upotreba individualnih lekova						
<b>ZDV/3TC</b>							
<b>ABC/3TC/ZDV</b>							
<b>TDF/FTC</b>		q24h	q48h	Upotreba individualnih lekova			
<b>NNRTIs</b>							
<b>EFV</b>		600 mg q24h	Nije potrebno prilagođavanje doze				
<b>ETV</b>		200 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze				
<b>NVP</b>		200 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze				

		eGFR <sup>(i)</sup> (mL/min)				Hemodijaliza	
		≥ 50	30-49	10-29	< 10		
<b>PIs</b>							
<b>ATV/r</b>	300/100 mg q24h	Nije potrebno prilagođavanje doze <sup>(v,vi)</sup>					
<b>DRV/r</b>	800/100 mg q24h 600/100 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze <sup>(v)</sup>					
<b>FPV/r</b>	700/100 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze <sup>(v)</sup>					
<b>LPV/r</b>	400/100 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze <sup>(v)</sup>					
<b>SQV/r</b>	1000/100 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze <sup>(v)</sup>					
<b>TPV/r</b>	500/200 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze <sup>(v)</sup>					
<b>Druga ART</b>							
<b>RAL</b>	400 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze <sup>(v)</sup> (doza AD <sup>(iv)</sup> )					
<b>TDF/FTC/EVG/COBI</b>	Ne započinjati ako je eGFR < 70 mL/min	Prekinuti ako je eGFR < 50 mL/min					
<b>MVC: co-administered without CYP3A4 inhibitors<sup>(vii)</sup></b>	300 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze					
<b>MVC: co-administered with CYP3A4 inhibitors<sup>(viii)</sup></b>	Ako je eGFR < 80 mL/min 150 mg q24h <sup>(viii)</sup> osim: 150 mg q12h ako se zajedno upotrebljava sa FPV/r						

- <sup>i</sup> eGFR prema skraćenoj MDRD (Modifikacija ishrane kod renalnih oboljenja) formuli. Cockcroft-Gault (KG) jednačina se može koristiti kao alternativa.
- <sup>ii</sup> Smanjenje doze ako se kombinuje sa TDF
- <sup>iii</sup> 150 mg doze
- <sup>iv</sup> AD: nakon dijalize
- <sup>v</sup> Ograničeni podaci su dostupni za osobe sa renalnim oboljenjima; farmakokinetičke analize predlažu da prilagođavanje doze nije potrebno
- <sup>vi</sup> povezano sa nefrotoksičnošću; razmotriti alternativu PI ako već postoji HBB
- <sup>vii</sup> povezano sa nefrotoksičnošću; razmotriti alternativnu ART ako već postoji HBB
- <sup>viii</sup> videti prelgled karakteristika proizvoda za konkretne preporuke; koristiti sa oprezom ako je eGFR < 30 mL/min

## Upotreba ARV lekova kod osoba koje imaju poteškoće pri gutanju

Lek	Formulacija	Slomljene tablete	Otvorene kapsule	Komentar
<b>NRTI</b>				
ABC	tableta(300 mg) rastvor 20 mg/mL	da		Gorak ukus
ddI	kapsula (125, 200, 250, 400 mg)	ne	ne	Koristiti puder: sadrži Ca i Mg antiaside, rastvoriti u ≥ 30 mL vode (dodati sok od jabuke), popiti na prazan stomak
d4T	kapsula (20, 30, 40 mg) oralni rastvor 1 mg/mL	ne	da	Popiti na prazan stomak
FTC	kapsula (200 mg) rastvor 10 mg/mL	ne	da	Rastvoriti u ≥ 30 mL of vode, sadrži Na 460 μmol/mL Bioekvilencija: 240 mg rastvora = 200 mg kapsula prilagoditi dozu prema tome
3TC	tableta (150, 300 mg) rastvor 10 mg/mL	da		
TDF	tableta (245 mg)	da		Bolje: rastvoriti u ≥ 1 dL vode/soka od pomorandže ili grejpa (gorak ukus)
ZDV	kapsula (250 mg) sirup 10 mg/mL	ne	ne	Lepljivo, gorak ukus Bolje: koristiti sirup ili iv 6 mg/kg po danu u glukozi 5%
TDF/FTC	tableta(200/245 mg)	da		Bolje: rastvoriti u ≥ 1 dL vode/soka od pomorandže ili grejpa (gorak ukus)
ABC/3TC	tableta (300/600 mg)	ne		Koristiti rastvor pojedinačnih komponenti
ZDV/3TC	tableta (150/300 mg)	da		Rastvoriti ≥ 15 mL vode, alternativa: koristiti rastvor pojedinačnih komponenti
ABC/3TC/ZDV	tableta(150/300/300 mg)	ne		Koristiti rastvor pojedinačnih komponenti
<b>NNRTI</b>				
EFV	tableta (600 mg) tableta (50, 100, 200 mg) rastvor 30 mg/mL	da ne	 da	Teško za rastvoriti; rastvor ima manju biodostupnost; ako je > 40 kg koristiti 720 mg
ETV	tableta (200 mg)	ne		Rastvoriti u ≥ 5 mL vode
NVP	tableta (200, 400 mg <sup>(i)</sup> ) suspencija 10 mg/mL	da <sup>(i)</sup>		Rastvoriti u vodi
TDF/FTC/EFV	tableta (200/245/600 mg)	ne		
TDF/FTC/RPV	tableta(200/245/25 mg)	ne		
<b>PI</b>				
ATV	kapsula (150, 200, 300 mg)	ne	da	Teško se otvara; uzeti sa hranom
DRV	tableta (400, 600 mg) rastvor 100 mg/mL	da		Uzeti sa hranom
FPV	tableta (700 mg) suspencija 50 mg/mL			Gorak ukus; odrasli uzimaju suspenciju na prazan stomak
IDV	kapsula (200, 400 mg)	ne	ne	
LPV/r	tableta (200/50 mg) rastvor 80, 20 mg/mL	ne		42% alkohola, ne mešati sa vodom (rizik od taloženja), isprati mlekom (bez vode); uzimati sa hranom, gorak ukus: razblažiti čokoladnim mlekom
NFV	tableta (250 mg)	da		Teško se rastvara; bolje: koristiti prah
RTV	tableta (100 mg) rastvor 80 mg/mL	ne		43% alkohol, ne razblaživati (rizik od taloženja), isprati mlekom (bez vode) Gorak ukus; uzimati sa hranom
SQV	tableta (500 mg) kapsula (200 mg)	ne ne	 da	
TPV	kapsula (250 mg) solution 100 mg/mL	ne	ne	
<b>Ostali</b>				
MVC	tableta (150, 300 mg)	da		
RAL	tableta (400 mg)	da		Gorak ukus
TDF/FTC EVG/COBI	tableta (200/245/150/150 mg)	ne		
<b>Profilaksa/terapija oportunističkih infekcija</b>				
Azithromicin	tableta (250 mg) suspencija 40 mg/mL	ne		
Kotrimoksazol	tableta (400/80 mg, forte 800/160 mg) rastvor 40/8 mg per mL	da; vrlo teško		Razblažiti rastvor 3-5 puta vodom (visoka osmolalnost)
Flukonazol	kapsula (50-200 mg) suspencija 40 mg/mL	ne	da	
Pirimetamin	tableta (25 mg)	da		Uzimati sa hranom

Lek	Formulacija	Slomljene tablete	Otvorene kapsule	Komentar
Valganciklovir	tableta (450 mg)	ne	ne	Teško se rastvara
Rifampicin	tableta (450, 600 mg)	da		Uzimati na prazan stomak
	kapsula (150, 300 mg)	ne	da	
	suspenzija 20 mg/mL			
Rifabutin	kapsula (150 mg)	ne	da	Rastvoriti u vodi
Isoniazid	tableta (100, 150, 300 mg)	da		Uzimati na prazan stomak
Pirazinamide	tableta (500 mg)	da		
Etambutol	tableta (100, 400 mg)	da		Teško se rastvara Bolje: koristiti iv rastvor
Rifampicin/Isoniazid	tableta (150/100, 150/75 mg)	da		Uzimati na prazan stomak
Rifater (Rifampicin, Isoniazid, Pirazinamid)	tableta (120/50/300 mg)	da		Uzimati na prazan stomak
Rimstar (Rifampicin, Isoniazid, Pirazinamid, Etambutol)	tableta (150/75/400/275 mg)	da		Uzimati na prazan stomak
Ribavirin	kapsula (200 mg)	ne	da	Rastvoriti u soku od pomorandže, uzimati sa hranom

- i Izgubljeni efekat produženog oslobađanja. Napomena; NVP 400 mg jednom dnevno (trenutno oslobađanje) može dovesti do podterapeutskih nivoa kod pojedinaca sa većom telesnom težinom (>90kg) u poređenju sa NVP 200 mg dva puta dnevno. Stoga, NVP primenu dva puta dnevno treba preferirati kod većih telesnih težina.

# Deo III Prevencija i menadžment komorbiditeta kod HIV pozitivnih osoba

Komorbiditeti uključuju kardiovaskularnu, renalnu, hepatičku, metaboličku, neoplasičnu i patologiju kostiju, poremećaje centralnog nervnog sistema i seksualnu disfunkciju. Iako HIV i druge infekcije mogu biti uključene u njihove patogene, ovaj odeljak EACS Vodiča fokusira se na principe prevencije i/ili menadžmenta pored upotrebe antivirusnih lekova i drugih antiinfektivnih agenasa kod odraslih i adolescentnih HIV pozitivnih osoba. Ovi komorbiditeti postaju sve važniji za HIV pozitivne osobe kao posledica povećanja očekivanog životnog veka usled efektivnog ART-a. Nekoliko dokazanih i predloženih faktora rizika povezanih sa HIV-om mogu doprineti njihovom razvoju, uključujući prirodnu imunodeficijenciju, umunu aktivaciju, upalu i koagulaciju, koinfekcije (npr., HEP C, CMV) koje mogu opstati uprkos kontrolisanoj HIV replikaciji, kao i neželjenim efektima ART-a.

Zdravstveni stručnjaci uključeni u negu HIV pozitivnih osoba koje nisu upoznate sa upotrebom ART-a treba da konsultuju HIV specijaliste pre uvođenja ili modifikovanja bilo koje vrste lekova za komorbiditet kod HIV pozitivne osobe.

Suprotno, mnogi lekari za HIV nisu specijalisti za komorbiditete, i trebaju tražiti savet stručnjaka kad je potrebno prevenirati i upravljati takvim uslovima. Situacije gde se konsultacija generalno preporučuje navedene su u ovom dokumentu.

Sprečavanje ili upravljanje ovim komorbiditetima kod HIV-a često uključuje polifarmaciju, što povećava rizik od podoptimalnog pridržavanja pa se tako može kompromitovati kontinuirana korist ART-a. Pored toga, mogućnost interakcije između lekova treba uvek pažljivo da se razmotri pre uvođenja bilo kog drugog leka, videti na strani 18, [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) i dokumente na internetu koji se pominju u tekstu.

Ove preporuke su namenjene pružanju najboljih saveta za kliničko upravljanje, i naglašeno je da nivo dokaza za podršku preporukama može značajno da varira. Zaista, postoje ograničeni dokazi za nasumično kontrolisane testove o najboljem menadžmentu komorbiditeta kod HIV-a. Kao rezultat, trenutni menadžment je uglavnom izveden iz generalnih medicinskih pravilnika. Te preporuke stoga predstavljaju mišljenje kolektivnog slaganja raznih stručnjaka na polju HIV-a i značajnog obima komorbiditeta, a ne pokušaj da se ocene osnovni dokazi i jačina preporuka.

Zavisno od prirode rezultata kliničkih istraživanja, ove preporuke će biti redovno ažurirane po potrebi. Verzija na internetu na [www.eacsociety.org](http://www.eacsociety.org) i EACS Vodič aplikacija sadrže detaljnije informacije i veze sa drugim važnijim internet prezentacijama, koji se redovno ažuriraju. Trenutne preporuke ističu komorbiditete koji se često javljaju u rutinskoj nezi HIV pozitivnih osoba i koje treba razmotriti zbog specifičnih problema.

## Zavisnost od lekova i narkomanija

### Karakteristike lekova koji se koriste kao supstituciona terapija u lečenju opijatske zavisnosti<sup>(i)</sup>

Karakteristika	Metadon	Buprenorfin
Doza potrebna za sprečavanje povlačenja simptoma prema stepenu zavisnosti od opijata	Linearna veza (od 10-300 mg dnevno)	Linearna veza za osobe sa manjom zavisnošću od opijata – čelijski efekat (maksimalna dnevna doza 24 mg)
Interakcija sa ARV lekovima	Koncentracije metadona u plazmi se smanjuje ako se koristi zajedno sa NNRTI ili PI: <ul style="list-style-type: none"> <li>• NVP &amp; EFV: ↓ 50%</li> <li>• ETV: ↓ &lt; 10%</li> <li>• LPV/r: ↓ 50%</li> <li>• SQV/r, DRV/r, FPV/r: ↓ 15-25%</li> <li>• ATV, IDV: ↓ &lt; 10%</li> </ul>	Buprenorfin (B) i aktivni metabolički norbuprenorfine (N) koncentrisani u plazmi se smanjuju ako se kombinuju sa NNRTI i povećavaju ako se kombinuju sa nekim PI <ul style="list-style-type: none"> <li>• EFV: ↓ up to 50% (B) and 70% (N)</li> <li>• ATV/r, IDV, SQV/r: ↑ 50-100% (B&amp;N)</li> <li>• DRV/r: ↑ 50% (N)</li> <li>• <b>CAVE:</b> B smanjuje ATV; ne koristiti bez pojačivača ritonavira ili kobicistata.</li> </ul>
	<b>CAVE:</b> simptomi povlačenja ako se kombinuje sa ARV koji smanjuje koncentraciju u plazmi i rizik od toksičnosti leka ako se takvi ARV lekovi prekinu – obrnuto ako ARV lekovi povećavaju koncentraciju u plazmi	
Rizik od predoziranja	Da	Ne ako se koristi kao zajednička formulacija sa naloksonom
Uzrokovanje QT prolongiranja na EKG	Da (odnos reakcije na dozu) <sup>(ii)</sup>	Ne
Rizik od opstipacije	Visok	Visok
Vrsta primene	Tableta ili tečnost	Tableta ispod jezika
Rizik od dodatnog pogoršanja kod osoba sa postojećim oboljenjem jetre	Da	Da

<sup>i</sup> Videti [Interakcije između lekova anelgetika i ARV lekova](#)

<sup>ii</sup> EKG preporučen za dnevne doze metadona premašuju 50mg; poseban oprez sa uporednom upotrebom sa drugim lekovima za koje se zna da uzrokuju QT prolongiranje (npr., određeni PI kao što je SQV/r kao i albuterol (USAN) ili salbutamol (INN), amiodaron, amitriptilin, astemizol, hlorokvin, klomipramin i moksifoksacin).

## Rak: metode pregleda<sup>(i)</sup>

Problem	Osobe	Procedura	Dokaz koristi	Interval pregleda	Dodatni komentari
<b>Analni rak</b>	MSM	Digitalani rektalni pregled ± PAP test	Nepoznat; zastupaju ga neki stručnjaci	1-3 godine	Ako je PAP test abnormalan, anoskopija
<b>Rak dojke</b>	Žene od 50-70 godina	Mamografija	↓ mortaliteta od raka dojke	1-3 godine	
<b>Rak materice</b>	Seksualno aktivne žene	PAP test	↓ mortaliteta od raka materice	1-3 godine	Ciljana starosna grupa treba da uključuje 30 do 59 godina starosti najmanje. Duži interval pregleda ako su rezultati prethodnih testova uzastopno negativni
<b>Rak debelog creva</b>	Osobe od 50-75 godina	Testiranje krvi i stolice	↓ mortalitet od raka Debelog creva	1-3 godine	Korist je marginalna
<b>Hepatocelularni karcinom</b>	Osobe sa cirozom i Osobe sa Hep B Bez obzira na fazu fibroze	Ultrazvuk i alfa-foetoprotein	Rana dijagnoza omogućava bolju dostupnost za hiruško uklanjanje	svakih 6 meseci	
<b>Rak prostate</b>	Muškarci > 50 godina	Digitalni rektalni pregled ± specifični antigen prostate (PSA)	Upotreba PSA je kontroverzna	1-3 godine	Za: ↑ rana dijagnoza Protiv: preterani terapija, nema ↓ mortaliteta vezanog za rak

<sup>i</sup> Preporuke za pregled su izvedene iz opšte populacije.

Ove preglede je poželjno vršiti kao deo opštih nacionalnih programa skrininga populacije. Iako ne-Hodkinov limfom ima veću šansu za pojavu kod HIV pozitivnih osoba nego kod opšte populacije, trenutno je nepoznato da li može biti dijagnostifikovan.

Pažljiv pregled kože treba da se vrši redovno kako bi se otkrili karcinomi kao što je Kapošijev sarkom, bazalni ćelijski karcinom i maligni melanom.

## Promene stila života<sup>(1)</sup>

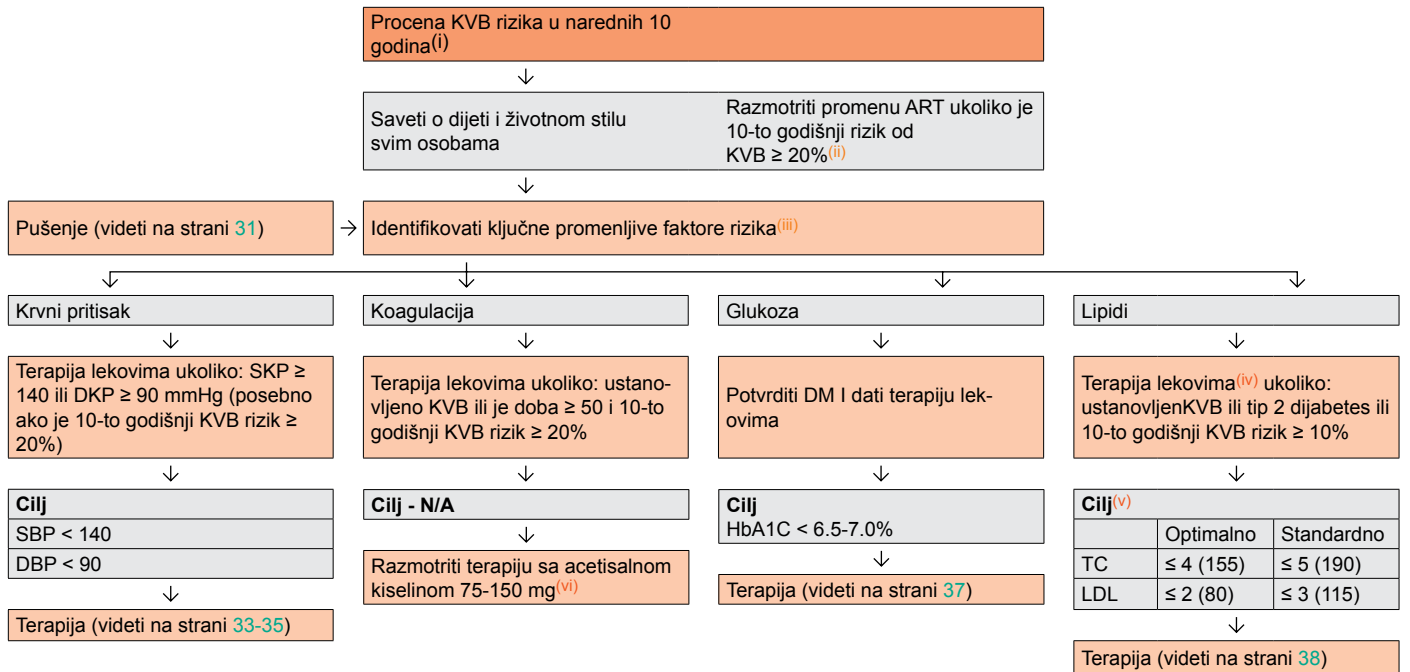
<b>Prestanak pušenja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kratka objektivna izjava o potrebi da se prestane sa pušenjem</li> <li>• Ako osoba okleva, pokušajte da je motivišete istaknete kratkoročne pozitivne aspekte (više novca za bolje stvari, bolji ukus hrane, bolja koža, manje disfonije), i dugoročne prednosti (prevencija COPD-a, IHD-a, šloga, raka pluća).</li> <li>• Ako osoba razmišlja, pokušajte da odredite datum prestanka, ustanovite sistem nagrade</li> <li>• Upotreba zamene za nikotin (nalepnice, žvake, sprej), vareniklina ili bupropina tokom faze prestanka ako je neophodno. Napomena: i vareniklin i bupropin mogu imati neželjene efekte po centralni nervni sistem uključujući samoubistvo; bupropin može imati interakciju sa PI i NNRTI, videti na strani 18.</li> <li>• Razmotrite o upućivanju osobe u specijalizovane klinike za prestanak pušenja.</li> <li>• Očekujte posrtanja, objasnite ih i razmotrite kao deo procesa pobeđe do finalne nikotinske abstinencije.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sledeća pitanja su od pomoći u određivanju prosečnog unosa alkohola</li> <li>1. Koliko često pijete alkohol; nikad, ≤1 mesečno, 2-4x/mesečno, 2-3x/ nedeljno, &gt;4x/nedeljno</li> <li>2. Ako pijete alkohol, koliko obično unosite od jednom; 1-2, 3-4, 5-6, 7-9, &gt;10 pića,</li> <li>3. Koliko često konzumirate 6 ili više alkoholnih pića tokom jedne prilike: nikad, &lt;1/mesečno, 1x/mesečno, 1x/nedeljeno, više ili manje dnevno</li> <li>• Unos alkohola treba da se ograniči na ne više od jednog pića dnevno za žene i dva pića dnevno za muškarce (&lt;20-40 g/d)</li> <li>• Posebno, osobe sa hepatičkom bolešću, problemima u pridržavanju, neadekvatnim povećanjem CD4 ćelija, tumorima, prethodnom tuberkulozom, dijarejom i drugim stanjima vezanim za visok unos alkohola treba motivisati da smanje ili zaustave unos alkohola.</li> </ul>
<b>Savetovanje o ishrani</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Promena ishrane ne sme da remeti režim ishrane potreban za odgovarajuću absorpciju ARV lekova.</li> <li>• Držati unos kalorija uravnoteženo sa utroškom energije</li> <li>• Ograničiti unos zasićenih masti, holesterola i re-finisanih ugljenih hidrata</li> <li>• Smanjiti ukupni unos masti na &lt;30% i dijetetskog holesterola na &lt;300 mg/dnevno</li> <li>• Istaknuti unos povrća, voća i žitarica sa vlaknima</li> <li>• Prekinuti unos alkoholnih pića i hrane sa dodatkom šećera.</li> <li>• Odabrati i pripremiti hranu sa malo ili bez soli. Postaviti za cilj da se jede manje od 1,500 mg natrijuma dnevno.</li> <li>• Istaknuti konzumiranje ribe, živine (bez kože) i lakog mesa</li> <li>• Razmotri savet nutricioniste, vođenje dnevnika nedelju dana o hrani i piću radi otkrivanja „skrivenih“ kalorija</li> <li>• Izbegavati prejedanje („jo-jo“ dijeta)</li> <li>• Kod osoba sa mršavljenjem i dislipidemijom povezano sa HIV-om, prvo rešiti mršavljenje a potom posetiti nutricionistu</li> <li>• Osobe koje su očigledno gojazne treba motivisati da smršaju. Dijete izglednjivanjem se ne preporučuju (potencijalni pad mehanizma imuno odbrane). Loša uhranjenost mora da se reši ako se primeti. Normalni raspon ITM-a: 18.5-24.9. Veća težina: 25.0-29.9, gojaznost:&gt;30.0kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<b>Unapređenje vežbanja</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Promovisati aktivni stil života za sprečavanje, i lečenje gojaznosti hipertenzije i dijabetesa</li> <li>• Podsticati samousmerene umerene fizičke aktivnosti (hodanje stepenicama, biciklizam ili pešačenje do posla, biciklizam, plivanje, planinarenje, itd).</li> <li>• Isticati redovno vežbanja umerenog intenziteta umesto napornog vežbanja</li> <li>• Postignuti kardiovaskularnu kondiciju (npr., 30 minuta brzog hodanja &gt; 5 dana nedeljno)</li> <li>• Održavati mišićnu snagu i fleksibilnost zglobova</li> </ul>

<sup>i</sup> Zasnovano na preporukama Američke jedinice za prevenciju



# Prevenција KVB

**Principi:** Intenzitet napora uloženi u prevenciju KVB zavisi od osnovnih rizika od KVB-a, koji se mogu proceniti<sup>(i)</sup>. Preventivni napori su različiti po prirodi i zahtevaju uključenost relevantnih specijalista, posebno ako je rizik od KVB-a visok i uvek kod osoba sa istorijom KVB-a



- i Koristiti Framingamovu jednačinu ili bilo koji sistem koji nacionalni vodič preporučuje; dostupna je jednačina rizika razvojen iz HIV populacije: videti [www.cphiv.dk/tools.aspx](http://www.cphiv.dk/tools.aspx). Ova procena i prateća razmatranja istaknuta na ovoj slici trebaju se ponavljati na godišnjem nivou kod svih osoba koje se neguju, videti na strani 4-5, da bi se osiguralo da su razne intervencije započete blagovremeno.
- ii Opcije za modifikaciju ART uključuju:
  - (1) Zamenu PIR sa NNRTI, RAL ili drugim PIR za koji se zna da uz rokuje manje metaboličke prekide, videti na strani 16-18
  - (2) Zamenu d4T i razmatranje zamene ZDV ili ABC sa TDF ili upotrebu NRTI oskudnog režima.
- iii Od istaknutih modifikujućih faktora rizika, terapija lekovima je rezervisan za određene podgrupe gde se smatra da korist nadmašuje potencijalnu štetu. Od značaja je imati u vidu da postoji kombinovana korist raznih intervencija u ciljnim grupama koje su identifikovane. Za 10 mmHg smanjenja u sistoličkom krvnom pritisku, za 1 mmol/Č (39 mg/dL) sman-

- jenja u TC i sa upotrebom acetilsaliciklične kiseline, sve smanjuje rizik od IHD za 20-25%; efekat je dodatni. Observacione studije predlažu da prestanak pušenja rezultuje sa oko 50% manjim rizikom od IHD-a I to je podrška ostalim intervencijama
- iv Videti diskusiju o terapiji lekovima kod osoba sa nižim KVB rizikom na [www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3\\_rpt.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp3_rpt.htm)
- v Ciljani nivoi će se koristiti kao vodiči i nisu definitivni – izraženi kroz mmol/L sa mg/dL u parantezi. U slučaju da se LDL ne može sračunati zbog visokog nivoa triglicerida, treba koristiti ne-HDL-c (TC minus HDL-c) cilj je 0.8 mmol/L (30mg/dL) veći od odgovarajućeg LDL-c cilja. Ciljni nivoi za TG nisu navedeni jer je nezavisni doprinos TG-a KVB-u nesiguran, a time i da li ovo stanje treba tretirati, videti na strani 37.
- vi Dokazi prednosti kada se koriste kod osoba bez istorije KVB-a (uključujući dijabetičare) su manje značajni. KP treba razumno kontrolisati pre upotrebe aspirina u takvom stanju.

## Hipertenzija: Dijagnostika, gradiranje i menadžment

Drugi faktori rizika, asimptomatsko oštećenje organa ili oboljenje	Krvni pritisak (mmHg)			
	Visoki normalni SKP 130-139 ili DKP 85-89	Stepen 1 hipertenzije SKP 140-159 ili DKP 90-99	Stepen 2 hipertenzije SKP 160-179 ili DKP 100-109	Stepen 3 hipertenzije SKP $\geq$ 180 ili DKP $\geq$ 110
<b>Bez drugih faktora rizika</b>	• Bez KP intervencije	• Promena stila života <sup>(i)</sup> tokom nekoliko meseci • onda dodavanje KP lekova ciljno < 140/90	• Promena stila života <sup>(i)</sup> tokom nekoliko nedelja • onda dodavanje KP lekova ciljno < 140/90	• Promena stila života <sup>(i)</sup> • odmah KP lekovi ciljno < 140/90
<b>1-2 faktora rizika</b>	• Promena stila života <sup>(i)</sup> • Bez KP intervencije	• Promena stila života <sup>(i)</sup> tokom nekoliko nedelja • onda dodavanje KP lekova ciljno < 140/90	• Promena stila života <sup>(i)</sup> tokom nekoliko nedelja • onda dodavanje KP lekova ciljno < 140/90	• Promena stila života <sup>(i)</sup> • odmah KP lekovi ciljno < 140/90
<b><math>\geq</math> 3 faktora rizika</b>	• Promena stila života <sup>(i)</sup> • Bez KP intervencije	• Promena stila života <sup>(i)</sup> • KP lekovi ciljno < 140/90	• Promena stila života <sup>(i)</sup> • KP lekovi ciljno < 140/90	• Promena stila života <sup>(i)</sup> • odmah KP lekovi ciljno < 140/90
<b>Simptomatski KVB, hronično oboljenje bubrega faza <math>\geq</math> 4 ili dijabetes sa oštećenjem organa/ faktorima rizika</b>	• Promena stila života <sup>(i)</sup> • Bez KP intervencije	• Promena stila života <sup>(i)</sup> • KP lekovi ciljno < 140/90	• Promena stila života <sup>(i)</sup> • KP lekovi ciljno < 140/90	• Promena stila života <sup>(i)</sup> • odmah KP lekovi ciljno < 140/90

**KP** krvni pritisak  
**DKP** diastolički krvni pritisak  
**SKP** sistolički krvni pritisak

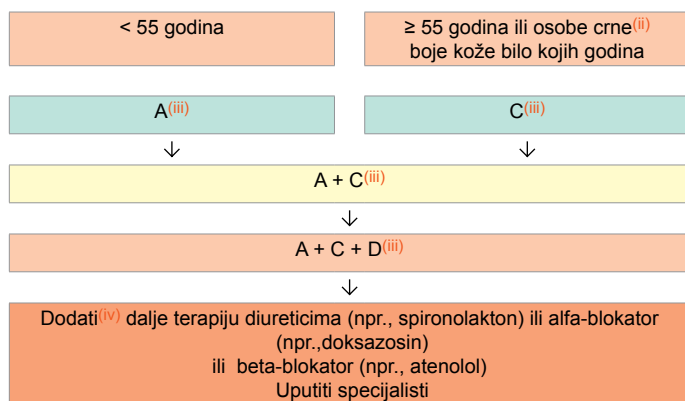
Radi stratifikacije treba koristiti ponavljanje merenja krvnog pritiska

<sup>i</sup> Preporučene promene stila života, videti na strani 30

Tabela usvojena iz [1].

# Hipertenzija: Menadžment sekvenciranjem lekova

## Odabir lekova<sup>(i)</sup> za osobe kojima je tek dijagnostifikovana hipertenzija



## Objašnjena i detalji

- A ACE inhibitor (npr., perindopril, lisinopril ili ramipril) ili jeftini blokatori angiotensin receptora (ARB) (npr., losartan, kandesartan)
  - C Dihidropiridin blokator kalcijum kanala (npr., amlodipin). Ako se ne toleriše ili predstavlja veći rizik po zdravlje srca, "D" lekovi se mogu koristiti umesto njega. Tamo gde se C lek preferira ali se ne toleriše, Verapamil ili Diltiazem se mogu koristiti (napomena: dozirati sa oprezom sa PI jer mogu povećati koncentraciju blokatora kalcijum kanala u plazmi, što potencijalno vodi do toksičnih reakcija)
  - D Diuretik tipa tiazid npr., Indapamid ili Hlortalidon
  - i Neki blokatori kalcijum kanala imaju marginalnu interakciju sa farmakokineticom ARV lekova, videti [Interkacije između lekova antihipertensiva i ARV lekova](#)
  - ii Osobe crne boje kože su osobe afričkog ili karipskog porekla, a ne iz mešovitih rasa, azijati ili kinezi.
  - iii Sačekati 2-6 nedelja za procenu da li je cilj, videti na strani 31, ispunjen; ako nije, preći na naredni korak
  - iv Upotreba 4-5 lekova za upravljanje hipertenzijom zahteva specijalističku obuku
- \* Isključuje se tiazid (npr., HCTZ, Bendroflumetiazid, itd.)

# Interakcije između antihipertenziva i ARV lekova

antihipertenzivi		ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
ACE inhibitori	cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	kuinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
angiotenzin antagonisti	candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	irbesartan	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	losartan	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	↓ <sup>a</sup>	↑ <sup>b</sup>	↑ <sup>b</sup>	↔	↔	↔	↔	↓ <sup>a</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	valsartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
β blokatori	atenolol	↔ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔ <sup>d</sup>	↔ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bisoprolol	↑ <sup>d</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>d</sup>	↑ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	carvedilol	↑↓ <sup>d</sup>	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓ <sup>d</sup>	↑↓ <sup>d</sup>	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metoprolol	↑ <sup>d</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>d</sup>	↑ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	propranolol	↑ <sup>d</sup>	↑	↑	↑	↑ <sup>d</sup>	↑ <sup>d</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	blokatori kalcijum kanala	amlodipin	↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑80%	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔
diltiazem		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
felodipin		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
lacidipin		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
lercanidipin		↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
nicardipin		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
nifedipin		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
nisoldipin		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
verapamil		↑ <sup>c</sup>	↑	↑	↑	↑	↑ <sup>c</sup>	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
diuretici		amiloride	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bendroflumetiazid	?	?	?	?	?	?	?	?	?	↔	↔	↔	?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	hlorotalidon	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	furosemid	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔
	indapamid	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
drugi	torasemid	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	doksazosin	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
drugi	spironolakton	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

## Legenda

- ↑ potencijalno povećana ekspozicija antihipertenzivima
- ↓ potencijalno smanjena ekspozicija antihipertenzivima
- ↔ nema značajnih efekata
- D potencijalno smanjena ekspozicija ARV
- E potencijalno povećana ekspozicija ARV
- <sup>a</sup> [originalni lek] smanjen ali [aktivni metabolit] povećan
- <sup>b</sup> [originalni lek] povećan ali [aktivni metabolit] smanjen
- <sup>c</sup> EKG monitoring se preporučuje
- <sup>d</sup> rizik od prolongiranja PR intervala

Brojevi koji se odnose na povećani ili smanjeni AUC antihipertenziva dobijeni su iz studija interakcija između lekova.

## Legenda boja

- Ne očekuje se značajna klinička interakcija.
- Ove lekove ne treba zajedno primenjivati.
- Potencijalna interakcija koja može zahtevati prilagođavanje doze ili blisko praćenje.
- Predviđena potencijalna interakcija slabog intenziteta (< 2 puta ↑AUC ili < 50% ↓AUC). Prilagođavanje doze se ne preporučuje.

Napomena: iako je predviđeno da neke interakcije lekova zahtevaju prilagođavanje doze na osnovu metaboličke putanje leka, kliničko iskustvo sa određenim antihipertenzivima i ARV lekovima može potvrditi da prilagođavanje doze nije a priori potrebno.

## Komentar

Simbol (crveno, čilbar, zeleno) korišćen za rangiranje kliničkog značaja interakcije lekova zasnovan je na [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (Univerzitet Liverpool). Za dodatne informacije o interakcijama između lekova i detalje o farmakokinetičkim interakcijama i prilagođavanjima doza, posetiti gore navedenu internet prezentaciju.

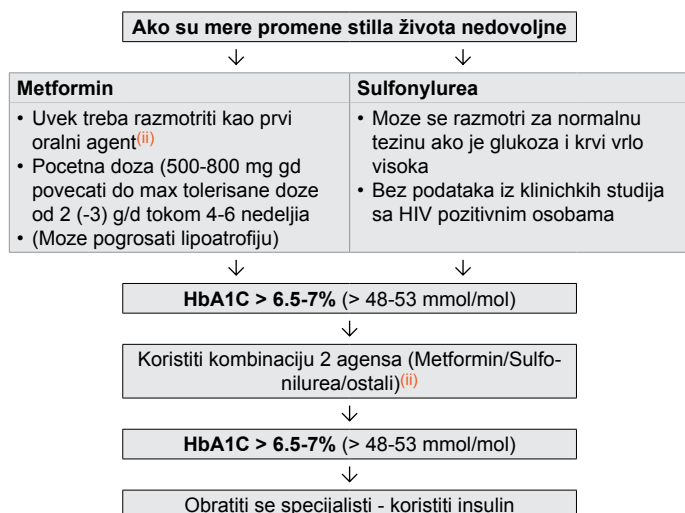
## Dijabetes 2 tipa: Dijagnostika

### Dijagnostički kriterijumi<sup>(i)</sup>

	Glukoza u plazmi na štetu mmol/L (mg/dL) <sup>(ii)</sup>	Oralni test tolerancije na glukozu (OGTT) 2-h vrednost mmol/L (mg/dL) <sup>(iii)</sup>	HbA1c <sup>(iv)</sup> (mmol/mol)
<b>Dijabetes</b>	≥ 7.0 (126) ILLI→	≥ 11.1 (200)	≥ 6.5% (≥ 48)
<b>Poremećaj tolerancije na glukozu (IGT)</b>	< 7.0 (126) I→	7.8 – 11.0 (140-199)	Predijabetes 5.7-6.4% (39-47)
<b>Poremećaj glukoze na štetu (IFG)</b>	5.7– 6.9 I (100-125)	< 7.8 (140)	

- i Definirano od strane SZO i [2]
- ii Abnormalni rezultat treba ponoviti pre potvrde dijagnoze
- iii Preporučuje se kod osoba sa glukozom u krvi na štetu od 5.7-6.9 mmol/L (100-125mg/dL) jer se mogu identifikovati osobe sa očiglednim dijabetesom
- iv Ne koristiti HbA1c u prisustvu hemoglobinopatije, povećanog obrta eritrocita i ozbiljne disfunkcije jetre ili bubrega. Lažno visoke vrednosti se mere pod suplementacijom gvožđem, vitaminom C i E kao i kod starijih osoba (godina >70: HbA1c + 0.4%). HbA1c vrednosti kod HIV pozitivnih osoba pod terapijom, posebno kada su na ABC, mogu podceniti dijabetes 2 tipa. I IGT i IFG povećavaju KVB morbidnost i mortalitet, i povećavaju rizik od razvoja dijabetesa za 4-6 puta. Te osobe treba da budu usmerene ka promeni stila života, i njihovi KVB faktori rizika moraju biti procenjeni i tretirani.

## Dijabetes 2 tipa<sup>(i)</sup>: Menadžment



### Ciljevi terapije:

Prevenција hiper-/hipoglikemije, kontrola glukoze (HbA1c < 6.5-7% bez hiperlikemije, glukoze u plazmi na šće 4-6 mmol/L (73-110 mg/dL), prevenција dugoročnih komplikacija

- Normalni lipidi u krvi, videti na strani 32, i krvni pritisak < 130/80 mgHg, videti na strani 33.
- Acetilsalicikličnu kiselinu (75-150 mg/d) koristiti kod dijabetičara sa povećanim osnovim rizikom od KVB, videti na strani 32.
- Pregled za nefropatiju, polineuropatiju i retinopatiju treba vršiti kao kod dijabetičara bez HIV-a
- Konsultacija sa specijalistom za dijabetologiju se preporučuje

- i Dijabetes tipa 1 treba da se tretira prema nacionalnim smernicama.
- ii Vrlo ograničeni podaci za bilo koji oralni antidijabetički agens u smislu KVB prevencije, i nema podataka za HIV pozitivne osobe. Inkretini (DDP4 inhibitori (npr., Saksagliptin, Sitagliptin) i GLP-1 agonisti (npr., Liraglutid i Eksenatid) se trenutno procenjuju u nekoliko većih studija o morbidnosti/mortalitetu (do danas su rezultati neutralni); ne očekuju se klinički značajne interakcije među lekovima ili neželjeni efekti po broj CD4 ćelija; klinička upotreba Pioglitazona se dovodi u pitanje zbog sporednih efekata; HbA1c ciljevi do 7.5% mogu se razmotriti za starije osobe sa dugotrajnim dijabetesom tipa 2 i dokazanim KVB-om.

## Dislipidemija

**Principi:** Visoke vrednosti LDL-c povećavaju rizik od KVB i njihovo smanjenje umanjuje ovaj rizik (videti tabelu dole za lekove koji se koriste u ovu indikaciju). Suprotno važi za HDL-c ali su podaci testova manje značajni. Uticaj povišenih vrednosti TG na KVB rizik je manje jasan, pošto TG ne predviđaju nezavisno rizik od KVB i pošto je klinička dobit od lečenja blago povišenih vrednosti hipertrigliceridemije nejasna; veoma visoke vrednosti TG (>10mmol/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 na strani 32). Treba koristiti statine kod svih sa utvrđenim vaskularnim oboljenjima i onih među njima sa dijabetesom tipa 2 ili sa većim rizikom od KVB-a, bez obzira na nivo lipida.

### Lekovi koji se koriste za smanjenje LDL-c

KLASA LEKOVA	LEK	DOZA	SPOREDNI EFEKTI	Savetujte upotrebu statina zajedno sa ART	
				Koristite sa PI/r	Koristite sa NNRTI
Statin <sup>(i)</sup>	Atorvastatin <sup>(ii)</sup>	10-80 mg qd	Gastrointestinalni simptomi, glavobolja, nesanica, rabdomioliza (retko) i toksični hepatitis	Početi sa malim dozama <sup>(v)</sup> (maks: 40 mg)	Razmotrite veću dozu <sup>(vi)</sup>
	Fluvastatin <sup>(iii)</sup>	20-80 mg qd		Razmotrite veću dozu <sup>(vi)</sup>	Razmotrite veću dozu <sup>(vi)</sup>
	Pravastatin <sup>(iii)</sup>	20-80 mg qd		Razmotrite veću dozu <sup>(vi,vii)</sup>	Razmotrite veću dozu <sup>(vi)</sup>
	Rosuvastatin <sup>(ii)</sup>	5-40 mg qd		Početi sa malim dozama <sup>(v)</sup> (maks 20 mg)	Start with low dose <sup>(v)</sup>
	Simvastatin <sup>(ii)</sup>	10-40 mg qd		Kontraindikovano	Razmotrite veću dozu <sup>(vi)</sup>
Preuzimanje holesterola ↓ <sup>(i)</sup>	Ezetimib <sup>(iv)</sup>	10 mg qd	Gastrointestinalni simptomi	Nema poznatih interakcija sa ART	

- i** Statin je poželjan kao prva faza terapije; različiti statini imaju varijabilnu suštinsku mogućnost smanjenja LDL-c
- ii, iii, iv** Nivoi ciljeva za LDL-c, videti na strani 32. Kod osoba kod kojih je teško postići LDL-c cilj, konsultovati/obratiti se specijalisti
- ii, iii, iv** Očekivani raspon smanjenja 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** ARV može **v** inhibirati (toksičnost statina, ↓ doze) ili **vi** indukovati (= manji efekat statina, ↑ dozu postepeno do dobijanja očekivane koristi **ii, iii**) izlučivanje statina
- vii** **Izuzetak:** ako se koristi sa DRV/r, početi sa manjom dozom Pravastatina

## Oboljenje kostiju: Pregled i dijagnostika

STANJE	KARAKTERISTIKE	FAKTORI RIZIKA	DIJAGNOSTIČKI TESTOVI									
<p><b>Osteopenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausalne žene i muškarci starosti <math>\geq 50</math> godina sa T-ocenom -1 do -2.5</li> </ul> <p><b>Osteoporoza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postmenopausalne žene i muškarci starosti <math>\geq 50</math> godina sa T-ocenom <math>\leq -2.5</math></li> <li>• Premenopausalne žene i muškarci starosti <math>&lt; 50</math> godina sa Z-ocenom <math>\leq -2</math> i osetljivim prelomom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Smanjena koštana masa</li> <li>• Povećano prisustvo fraktura kod osoba sa HIV-om</li> <li>• Asimptomatično do pojave frakture</li> </ul> <p>Često kod HIV-a</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do 60% prisustva osteopenie</li> <li>• Do 10-15% prisustva osteoporoze</li> <li>• Aetiologija multifaktoralna</li> <li>• Gubitak BMD primećen sa antiretrovirusnom inicijacijom</li> <li>• Veći gubitak BMD sa inicijacijom određenih ARV<sup>(i)</sup></li> </ul>	<p>Razmotriti klasične faktore rizika<sup>(ii)</sup></p> <p>Razmotriti DKSA kod svih osoba sa <math>\geq 1</math> od:<sup>(iii)</sup></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Postmenopausalnih žena</li> <li>2. Muškaraca <math>\geq 50</math> godina</li> <li>3. Istorija preloma pri slabom udaru</li> <li>4. Visoki rizik od pada<sup>(iv)</sup></li> <li>5. Klinički hipogonadizam (simptomatski, videti <a href="#">Seksualna disfunkcija</a>)</li> <li>6. Oralna upotreba glukokortikoida (minimum 5 mg/d prednizona ekvivalentno za <math>&gt; 3</math> meseca)</li> </ol> <p>Poželjno je izvršiti DKSA kod onih sa gornjim faktorima rizika pre ART inicijacije. Proceniti efekat faktora rizika za rizik od preloma uključujući DKSA rezultate iz FRAX<sup>®</sup> ocene (<a href="http://www.shef.ac.uk/FRAX">www.shef.ac.uk/FRAX</a>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• koristiti sam kod <math>&gt; 40</math> godina</li> <li>• može podceniti rizik kod HIV- pozitivnih osoba</li> <li>• razmotrite HIV kao uzrok sekundarne osteoporoze<sup>(v)</sup></li> </ul>	<p><b>DKSA skener</b></p> <p><b>Isključivanje uzroka sekundarne osteoporoze ako je BMD abnormalan<sup>(vi)</sup></b></p> <p><b>Lateralni KS-rogen kičme</b> (lumbarni i toraksni) ako je nizak BMD kičme, osteoporoza iz DKSA, ili značajni gubitak visine ili razvoj kifoze. (DKSA-bazirana vertebralna pro-cena frakture [VFA] može se koristiti kao alternativa lateralnom KS-zračenju kičme).</p>									
<p><b>Osteomalacija</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Defektivna mineralizacija kostiju</li> <li>• Povećani rizik od fraktura i bol u kostima</li> <li>• Nedostatak vitamina D može uzrokovati proksimalnu slabost mišića</li> <li>• Visoko prisustvo (<math>&gt; 80\%</math>) insuficijencije vitamina D u nekim HIV grupama</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamna koža</li> <li>• Dijetarna deficijencija</li> <li>• Izbegavanje izlaganja suncu</li> <li>• Loša absorpcija</li> <li>• Gojaznost</li> <li>• Renalno izbacivanje fosfata<sup>(vii)</sup></li> </ul>	<p>Merenje 25(OH) vitamina D kod svih osoba na prezentaciji</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ng/ml</th> <th>nmol/L</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Deficijencija</td> <td><math>&lt; 10</math></td> <td><math>&lt; 25</math></td> </tr> <tr> <td>Insuficijencija</td> <td><math>&lt; 20</math></td> <td><math>&lt; 50</math></td> </tr> </tbody> </table> <p>Kod deficijencije ili insuficijencije, proveriti PTH nivoe. Razmotriti zamenu vitamina D ako je klinički indikovano, videti na strani <a href="#">40</a></p>		ng/ml	nmol/L	Deficijencija	$< 10$	$< 25$	Insuficijencija	$< 20$	$< 50$
	ng/ml	nmol/L										
Deficijencija	$< 10$	$< 25$										
Insuficijencija	$< 20$	$< 50$										
<p><b>Osteonekroza</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infarkt of epifizne ploče dugih kostiju rezultuje bolom u kostima</li> <li>• Retko ali povećano prisustvo kod HIV</li> </ul>	<p><b>Faktori rizika:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mali broj CD4 ćelija</li> <li>• ekspozicija Glukokortikoida</li> <li>• IVDU</li> </ul>	<p><b>MRI</b></p>									

<sup>i</sup> Veći gubitak BMD je primećen sa započinjanjem režima koji sadrže TDF i neke PI. Dodatni gubitak i uvećanje BMD-a zapažen je kod promene na i sa ARV režima koji sadrže TDF. Klinički značaj za rizik od preloma nije određen.

<sup>ii</sup> Klasični faktori rizika: starost, ženski pol, hipogonadizam, porodična istorija preloma kuka, niski ITM ( $\leq 19$  kg/m<sup>2</sup>), deficijencija vitamina D, pušenje, fizička neaktivnost, istorija preloma pri slabom udaru, preterani unos alkohola ( $> 3$  jedinica/dnevno), izloženost steroidima (minimum prednizona 5 mg/d ili ekvivalent tokom  $> 3$  meseca)

<sup>iii</sup> Ako je T ocena normalna, ponoviti nakon 3-5 godina u grupama 1 i 2; nema potrebe za ponovnim skeniranjem sa DKSA u grupama 3 i 4 osim ako se faktori rizika ne promene i ponovo skenirati grupu 5 samo ako se koriste steroidi.

<sup>iv</sup> Instrument za procenu lažnog rizika (FRAT) [www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph\\_frat.pdf](http://www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf)

<sup>v</sup> Iako upotreba HIV-a kao sekundarnog faktora rizika u FRAKS<sup>®</sup> nije potvrđena, uključivanje HIV-a kao sekundarnog uzroka u proceni rizika može pomoći u proceni rizika kod osoba sa faktorima rizika od preloma zajedno sa niskim BMD-om.

<sup>vi</sup> Uzroci sekundarne osteoporoze uključuju hiperdeoiroidizam, hipertiroidizam, lošu absorpciju, hipogonadizam/amenoreu, dijabetes melitus, i hroničnu bolest jetre.

<sup>vii</sup> Za dijagnozu i menadžment renalnim izbacivanjem fosfata, videti [Indikacije i testovi kod proksimalne renalne tubulopatije \(PRT\)](#).



## Deficijencija vitamina D: dijagnostika i menadžment

Vitamin D	Test	Terapija <sup>(i)</sup>
<b>Deficijencija:</b> < 10 ng/mL (< 25 nmol/L) <sup>(ii)</sup>  <b>Insuficijencija:</b> < 20 ng/mL (< 50 nmol/L)	25 hidroksi vitamin D (25(OH) vitamin D) Ako je deficijentan, razmotriti proveru paratiroidnog hormona (PTH), kalcijuma, fosfata <sup>(iii)</sup> , fosfataze alkalina	Ako je vitamin D deficijentan, preporučuje se zamena. Razni režimi se predlažu <sup>(iv)</sup> Razmotriti ponovnu proveru nivoa 25(OH) vitamina D tri meseca nakon zamene. Nakon zamene, održavati sa 800-2000 IU vitamina D dnevno.
<b>Vitamin D deficijencija prisutna je i kod HIV+ i HIV- populacija – može biti da nije povezana sa HIV-om</b> <b>Faktori u vezi sa nižim vitaminom D:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamna koža</li> <li>• Dijetarna deficijencija</li> <li>• Izbegavanje izlaganja suncu</li> <li>• Loša absorbcija</li> <li>• Gojaznost</li> <li>• Hronična bolest bubrega</li> <li>• Neki ARV lekovi<sup>(v)</sup></li> </ul>	Proveriti status vitamina D kod osoba sa istorijom: <ul style="list-style-type: none"> <li>• male mineralne gustine kostiju i/ili frakturama</li> <li>• visokog rizika od fraktura</li> </ul> Razmotriti procenu statusa vitamina D kod osoba sa drugim faktorima u vezi sa nižim nivoima vitamina D (videti levu kolonu)	Zamena ili suplementacija 25(OH) vitamina D se preporučuje osoba sa insuficijencijom vitamina D <sup>(vi)</sup> i: <ul style="list-style-type: none"> <li>• osteoporozom</li> <li>• osteomalaciom</li> <li>• povećanim PTH (kada je uzrok identifikovan)</li> </ul> Razmotriti ponovno testiranje nakon 6 meseci unosa vitamina D

- i Može se obezbediti prema nacionalnim preporukama/dostupnost pripreme (oralne i parenteralne formulacije). Kombinovati sa kalcijumom tamo gde postoji nedovoljni unos kalcijuma kroz ishranu. Uzmite u obzir da je u nekim zemljama hrana veštački pojačana vitaminom D.
- ii Neki stručnjaci smatraju vrednost  $\leq 30$  ng/mL deficijencijom vitamina D. Nizak nivo vitamina D javlja se u skoro 80% slučajeva u HIV grupama i u vezi je sa povećanim rizikom od osteoporoze, dijabetesa 2 tipa, mortaliteta i AIDS događaja. Razmotrite sezonske razlike (zimi je oko 20% manja nego leti).
- iii Uzmite u obzir da hipofosfatemija može biti povezana sa TDF terapijom. Ovaj gubitak fosfata kroz proksimalnu renalnu tubulopatiju može biti nezavistan od niskog nivoa vitamina D, videti na strani 43. Kombinacija niskog kalcijuma+ niskog fosfata +/- voske fosfataze alkaline može ukazivati na osteomaliciu i deficijenciju vitamina D.
- iv Očekujte da 100 IU vitamina D dnevno vodi do povećanja seruma 25(OH) vitamina D od oko 1 ng/mL. Neki stručnjaci preferiraju dozu unosa od npr., 10,000 IU vitamina D dnevno tokom 8-10 nedelja kod osoba sa deficijencijom vitamina D. Primarni cilj je postizanje nivoa seruma > 20 ng/ml (50 nmol/l) i održavanje normalnog nivoa seruma PTH. Kombinovati sa kalcijumom gde postoji potencijalna insuficijencija u unosu kalcijuma kroz ishranu. Terapeutski cilj je održanje skeletalnog zdravlja; suplementacija vitamina D nije dokazala da sprečava druge komorbiditete kod HIV pozitivnih osoba.
- v Uloga HIV terapije ili specifičnih lekova ostaje nejasna. Neke studije predlažu povezanost EFV/a sa smanjenjem 25(OH) ali ne i 1.25(OH) D. PI takođe mogu uticati na status vitamina D inhibiranjem konverzije 25(OH)D u 1.25(OH)D.
- vi Implikacije nivoa vitamina D koje su ispod fiziološkog referentnog raspona ali nisu značajno smanjene i vrednost suplementacije nisu u potpunosti shvaćeni.

## Pristup smanjenju fraktura kod HIV pozitivnih osoba

<b>Smanjenje rizika od fraktura</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cilj je smanjenje padova rešavanjem rizika od padova<sup>(i)</sup></li><li>• Osigurati dovoljan unos kalcijuma kroz ishranu (1-1.2 g dnevno) i unos vitamina D (800-2,000 IU dnevno)<sup>(ii)</sup></li><li>• Kada je prikladno, pregledati se na osteoporozu<sup>(iii)</sup> i osloniti se na nacionalni/ regionalni priručnik o lečenju osteoporozе.<ul style="list-style-type: none"><li>– Ako priručnik nije dostupan, razmotriti lečenje bisfosfona-tom<sup>(iv)</sup> kod svih postmenopauzalnih žena sa osteoporozom i muškaraca &gt; 50 godina starosti (BMD T-ocena <math>\leq</math>-2.5) i kod onih sa istorijom osetljivih preloma. Razmotriti terapiju na osnovu BMD-a zajedno sa drugim faktorima rizika za prelom, posebno imajući u vidu starost.</li><li>– Koristiti bisfosfonat i osigurati adekvatan unos kalcijuma i vitamina D</li><li>– Nema značajnih interakcija između bisfosfonata i antiretrovirusnih lekova</li><li>– Ako antiretrovirusni lek nije ranije korišćen, razmotriti opciju za ART koji čuva BMD<sup>(v)</sup></li><li>– Ako je dijagnostifikovana osteoporozа i zahteva terapiju, razmotriti optimizaciju ART-a za očuvanje ili poboljšanje BMD-a<sup>(vi)</sup></li></ul></li><li>• Kod komplikovanih slučajeva (npr., mladi muškarci, predmenopauzalne žene, stalni prelom uprkos zaštitoj terapiji za kosti), obratiti se specijalisti za osteoporozu</li><li>• Ako je na bisfosfonat terapiji, ponoviti DKSA nakon 2 godine i ponovo proceniti potrebu za nastavkom terapije nakon 3-5 godina</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>i Instrument za procenu rizika od padova (FRAT), videti na <a href="http://www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf">www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls/downloads/ph_frat.pdf</a></li><li>ii Videti na strani 40 za dijagnozu i menadžment deficijencije vitamina D.</li><li>iii Videti na strani 39 za pregled i dijagnozu bolesti kostiju kod HIV pozitivnih.</li><li>iv Lečenje bisfosfonatom ili; Alendronatom 70mg jednom nedeljeno po; Risedronatom 35 mg jednom nedeljno po; Ibandronatom 150mg oralno mesečno ili 3 mg IV svaka 3 meseca; Zolendronik kiselinom 5mg IV jednom godišnje.</li><li>v BMD gubitak je najveći u prvoj godini nakon započinjanja ART-a, sa većim BMD gubitkom kod ART režima koji sadrže TDF i neke PI. Razmotriti relativan odnos rizika i dobiti upotrebom dva agensa kod osoba sa visokim rizikom od preloma.</li><li>vi Kod osoba na efektivnom ART-u, promena na TDF može dovesti do daljeg BMD gubitka dok prelazak sa TDF-a (zajedno sa optimizacijom statusa D vitamina) u jednoj studiji sa starijim muškarcima sa niskim BMD-om daje povećani BMD.</li></ul>
-------------------------------------	---	--

# Oboljenje bubrega: dijagnostika i menadžment

## Dijagnoza bolesti bubrega

		eGFR <sup>(i)</sup>		
		≥ 60 mL/min	30-59 mL/min	< 30 mL/min
Proteinurija <sup>(ii)</sup>	UP/C <sup>(iii)</sup> < 50	Redovno praćenje		<ul style="list-style-type: none"> <li>• proveriti faktore rizika za HBB i nefrotoksične lekove uključujući ART<sup>(iv)</sup></li> <li>• prekinuti ili prilagoditi dozu lekova gde je potrebno<sup>(v)</sup></li> <li>• izvršiti ultrazvuk bubrega</li> <li>• hitan uput za nefrologa</li> </ul>
	UP/C <sup>(iii)</sup> 50-100	<ul style="list-style-type: none"> <li>• proveriti faktore rizika za HBB i nekrotoksične lekove<sup>(iv)</sup> Uključujući ART</li> <li>• prekinuti ili prilagoditi dozu lekova gde je potrebno<sup>(v)</sup></li> <li>• izvršiti ultrazvuk bubrega</li> <li>• ako hematuria sadrži bilo koji nivo proteinurie obratiti se nefrologu.</li> <li>• obratiti se nefrologu u slučaju novog HBB ili progresivnog pada eGFR</li> </ul>		
	UP/C <sup>(iii)</sup> > 100			

## Menadžment bolesti bubrega povezanih sa HIV-om<sup>(vi)</sup>

Prevenција progresivnog renalnog oboljenja	Komentar
<b>1. ART</b>	Početi ART odmah kod HIV povezane neuropatije (HIVAN) <sup>(vii)</sup> Ili ako se sumnja na imuno kompleksno HIV oboljenje. Imunosupresivna terapija može imati ulogu kod imuno kompleksnih oboljenja. Preporučuje se renalna biopsija za potvrdu histološke dijagnoze.
<b>2. Početak ACE inhibitora ili angiotensin-II receptora antagonista u slučaju:</b> a. Hipertenzije i/ili b. Proteinuria	<b>Pratiti eGFR i K<sup>+</sup> nivo blisko na početku terapije ili pri povećanju doze</b> a. Ciljni krvni pritisak: < 130/80 mmHg
<b>3. Opšte mere:</b> a. Izbegavati neurotoksične lekove b. Mere u vezi sa stilom života (pušenje, težina, dijeta) c. Tretirati dislipidemiju <sup>(viii)</sup> i dijabetes <sup>(ix)</sup> d. Prilagoditi dozu lekova gde je potrebno	HBB i proteinuria su nezavisni faktori rizika za KVB

- i eGFR: koristiti oslabljeni MDRD baziran na serumu kreatinina, polu, starosti i etničkoj pripadnosti. Cockcroft-Gault (CG) jednačina se može koristiti kao alternativa. Ako prethodno nije poznato da ima HBB, potvrditi patološki eGFR u periodu od 2 nedelje. Upotreba COBI, DTG i pojačanih PI, vezana je za povećanje seruma kreatinina/smanjenje eGFRa usled inhibicije proksimalnih tubularnih transportera kreatinina bez narušavanja stvarne glomerularne filtracije: razmotriti novu postavku nakon 1-2 meseca
- ii Analiza urina: koristiti štapič za urin za proveru hematurie. Za proveru proteinuree, koristiti štapič za urin i ako je □+ proveriti urino protein/kreatinin (UP/C), ili pregledati UP/C. Proteinurea se definiše kao uporna ako se potvrdi više od 2 puta u razmaku većem od 2-3 nedelje. Ako UP/C nije dostupan, koristiti urino albumin/kreatinin (UA/C), videti napomenu (iii)
- iii UP/C provera urina se preferira u odnosu na UA/C jer detektuje ukupni urinarni protein sekundaran za glomerularnu i tubularnu bolest. UA/C u velikoj meri detektuje glomerularno oboljenje i može se koristiti za pregled za renalne bolesti povezane sa HIV-om gde UP/C nije dostupan, ali nije prikladan za proveru tubularne proteinuree nakon nefrotoksičnosti leka (npr., TDF). Ako se UP/C i UA/C mere, UP/C>UA/C ukazuje na tubularnu proteinureu. Vrednosti pregleda za UA/C su: □30, 30-70 i >70. UA/C treba pratiti kod osoba sa dijabetesom. UPC odnos se računa ako urino protein (mg/L)/ urino kreatinin (mmol/L); takođe se može izraziti kao mg/mg. Faktor konverzije za mg u mmol kreatinin je x 0.000884.
- iv Ponoviti eGFR i urinalizu kao u tabeli za pregled, videti na strani 5
- v Videti **Prilagođavanje doze ARV lekova kod narušene renalne funkcije**
- vi Zajedničko upravljanje sa nefrologom
- vii Sumnjati na HIVAN ako je osoba crnog etničkog porekla i UP/C>100 mg/mmol i nema hematurie
- viii Videti na strani 38
- ix Videti na strani 36-37

## Nefrotoksičnost povezana sa ARV-om

Renalni poremećaj*	ARV	Menadžment <sup>(vi)</sup>
<b>Proksimalna tubulopatija sa kombinacijom:</b> 1. Proteinurija:urin dipstik>1, ili potvrđeno klinički značajno povećanje uUP/C>30 mg/mmol <sup>(i)</sup> 2. Progresivno smanjenje eGFR i eGFR <90ml/min <sup>(ii)</sup> 3. Fosfaturija <sup>(iii)</sup> : potvrđena hipofosfatemija koja je posledica povećanog gubljenja fosfata preko urina	TDF	<b>Procena:</b> • Testovi za proksimalnu renalnu tubulopatiju/renalni Fanconi sindrom <sup>(iii)</sup> • Razmotriti oboljenje kostiju bubrega ukoliko je hipofosfatemija bubrežnog porekla: meri 25(OH) vitamin D, PTH, DEKSA  <b>Razmotriti prestanak upotrebe TDF-a ukoliko postoji:</b> • Progresivno opadanje u eGFR bez drugog uzroka • Potvrđena hipofosfataemia bubrežnog porekla i bez drugog uzorka • Osteopenia/osteoporoza u prisustvu uvećanog curenja fosfata u urinu
<b>Nefrolitijaza:</b> 1. Kristalurija 2. Hematurija <sup>(iv)</sup> 3. Leukociturija 4. Bol u krstima 5. Akutna bubrežna insuficijencija	IDV ATV (DRV)	<b>Procena:</b> • Analiza urina na kristaluriju ili kamen • Isključiti druge uzroke nefrolitijaze • Snimanje renalnog trakta uključujući CT <b>Razmotriti prestanak IDV/ATV ako:</b> • Potvrđeni bubrežni kamenac • Recidivantni bol u krstima+/-hematurija
<b>Intersticijalni nefritis:</b> 1. Progresivno opadanje u eGFR <sup>(ii)</sup> 2. Tubularna proteinurija <sup>(iii)</sup> / hematurija 3. Eozinofilurija (ukoliko je akutna)	IDV ATV <sup>(v)</sup>	<b>Procena:</b> • Renalni ultrazvuk • Uputiti nefrologu <b>Razmotriti prestanak IDV/ATV ako:</b> • Progresivno opadanje eGFR i nema drugog uzroka

- \* Upotreba COBI, DTG, RPV ali i PI, povezana je sa povećanjem seruma kreatinina/smanjenjem eGFR-a usled ingibicije proksimalnih tubularnih transportera kreatinina bez narušavanja stvarne glomerularne filtracije: razmotriti novu postavku nakon 1-2 meseca
- i UP/C urina detektuje ukupni urinarni protein uključujući protein glomerularnog ili tubularnog porekla. Urin dipstik analiza primarno detektuje albuminuriu kao marker glomerularnog oboljenja i nije adekvatan za detektovanje tubularnog oboljenja.
- ii eGFR, prema oslabljenoj MDRD (modifikacija ishrane kod renalnog oboljenja) formuli. Cockcroft- Gault (CG) jednačina može se koristiti kao alternativa.
- iii Videti [Indikacije i testovi kod proksimalne renalne tubulopatije \(PRT\)](#)
- iv Mikroskopska hematuria je obično prisutna
- v ATV može uzrokovati opadanje eGFRa – takođe bez klinički detektovane nefrolitijaze – ali tačna patologija i klinički značaj ostaju nejasni
- vi Instrumenti za predviđanje rizika od bolesti bubrega tokom upotrebe različitih nefrotoksičnih ARV lekova se trenutno razvijaju.

## Indikacije i testovi za proksimalnu renalnu tubulopatiju (PRT)

Indikacije za testiranje proksimalne renalne tubulopatije	Testovi proksimalne renalne tubulopatije <sup>(iv)</sup> , uključujući	Razmotriti prestanak TDF ukoliko
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresivno opadanje u eGFR<sup>(i)</sup> i eGFR &lt; 90 mL/min i nema drugih uzroka i/ili</li> <li>• Potvrđena hipofosfatemija<sup>(ii)</sup> i/ili</li> <li>• Potvrđeno povećanje u UP/C<sup>(iii)</sup></li> <li>• Renalna insuficijencija iako je stabilna (eGFR &lt; 60 mL/min)</li> <li>• Tubularna proteinurea<sup>(v)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izlučivanje fosfata iz krvi i urina<sup>(vi)</sup></li> <li>• Glukoza u krvi i glukozurija</li> <li>• Serum bikarbonat i urinarni pH<sup>(vii)</sup></li> <li>• Nivo mokraćne kiseline u krvi i urinarno lučenje mokraćne kiseline<sup>(viii)</sup></li> <li>• Serum potasium i urinarno lučenje potasiuma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Potvrđena proksimalna renalna tubulopatija bez drugog uzroka</li> </ul>

- i** eGFR prema oslabljenoj MDRD formuli (Modifikacija ishrane kod renalnog oboljenja). Cockcroft-Gault (CG) jednačina može se koristiti kao alternativa.
- ii** Serum fosfata <0.8 mmol/L ili prema lokalnim pragovima; razmotriti renalno oboljenje kostiju, posebno ako se fosfataza alkalilna poveća od normale: meriti 25(OH) vitamin D, PTH
- iii** UP/C u urinu, detektuje ukupni urinarni protein, uključujući protein glomerularnog ili tubularnog porekla. Urin "dipstick" analiza primarno detektuje albuminuriju kao marker glomerularnog oboljenja i nije prikladan za detekciju tubularnog oboljenja
- iv** Nije sigurno koji test najbolje diskriminiše TDF renalnu toksičnost. Proksimalna tubulopatija je opisana: poteinurijom, glukosuriom sa normalnim nivoom glukoze u krvi. Realna insuficijencija i poliurea mogu biti povezane. Najčešće, samo neke od ovih abnormalnosti su primećene
- v** Testovi za tubularnu proteinureu uključuju retinol vezivni protein,  $\alpha$ 1-ili  $\beta$  2 – mikroglobulinuria, cistatin C, aminoaciduria
- vi** Kvantifikovano kao frakciono lučenje fosfata (FEPHos): (PO<sub>4</sub>(urin)/PO<sub>4</sub>(serum))/(Kreatinin(urin)/ Kreatinin (serum)) u uzorku urina prikupljenog ujutru na prazan stomak Abnormalno >0.2 (>0.1 sa serumom fosfata <0.8 mmol/L)
- vii** S-bikarbonat <21 mmol/L i urinarni pH>5.5 ukazuje na renalnu tubularnu acidozu
- viii** Frakciono lučenje mokraćne kiseline (FEUricKiselina); (Mokraćna kiselina (urin)/ mokraćna kiselina (serum) / Kreatinin (urin) / Kreatinin (serum)) u uzorku urina prikupljenog ujutru na prazan stomak; abnormalno>0.1

## Prilagođavanje doze ARV lekova kod narušene renalne funkcije

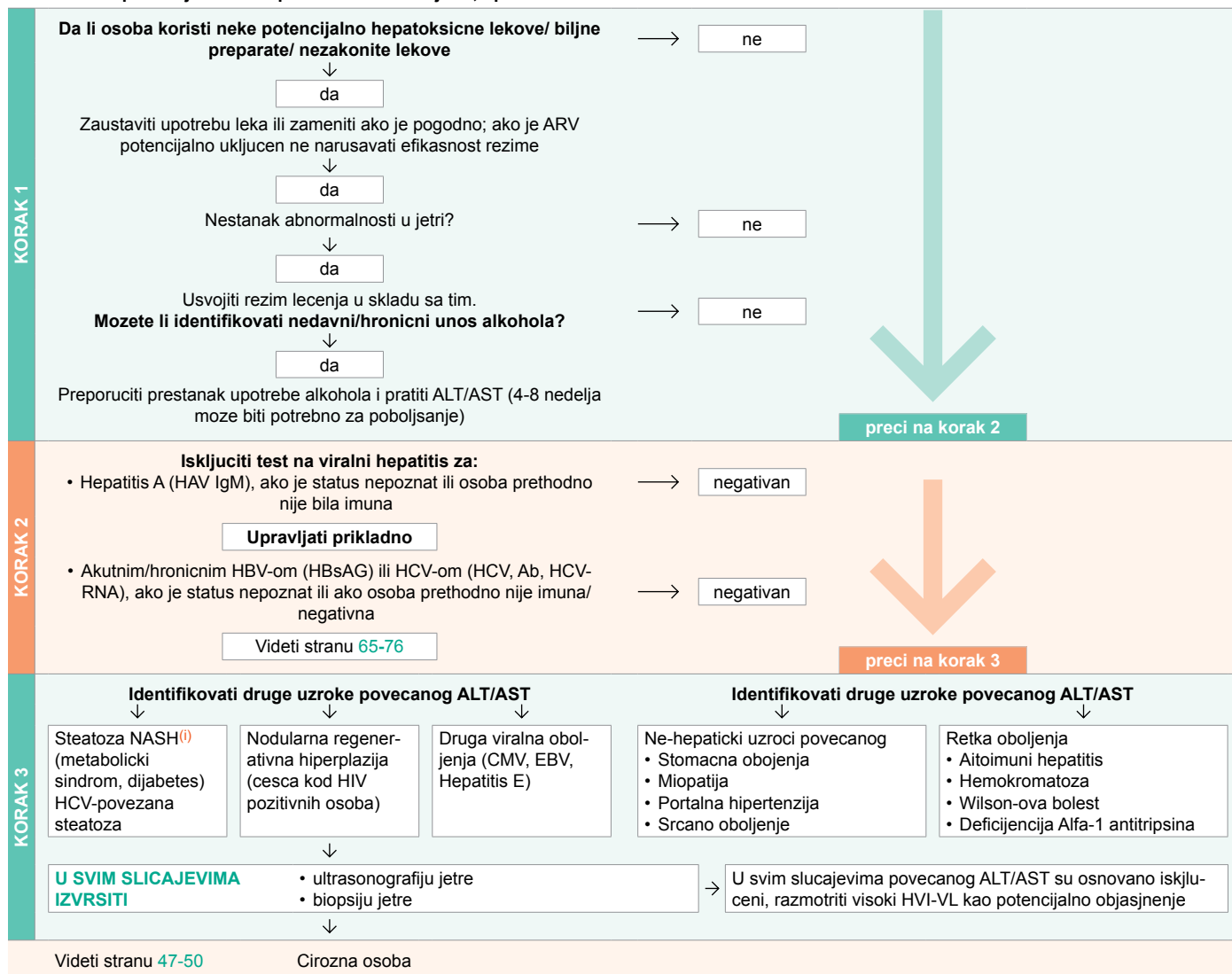
		eGFR <sup>(i)</sup> (mL/min)				Hemodijaliza	
		≥ 50	30-49	10-29	< 10		
<b>NRTI</b>							
<b>ABC</b>	300 mg q12h	Bez prilagođavanja doze	Bez prilagođavanja doze	Bez prilagođavanja doze			
<b>ddl<sup>(ii)</sup></b>	≥ 60 kg	400 mg q24h	200 mg q24h	150 mg q24h	<b>&gt; 60 kg: 100 mg/24h</b>		
	< 60 kg	250 mg q24h	125 mg q24h	100 mg q24h	<b>&lt; 60 kg: 75 mg/24h</b>		
<b>d4T</b>	> 60 kg	30 mg q12h	15 mg q12h	15 mg q24h	15 mg q24h	15 mg q24h AD <sup>(iv)</sup>	
	< 60 kg	40 mg q12h	20 mg q12h	20 mg q24h	20 mg q24h	20 mg q24h AD <sup>(iv)</sup>	
<b>FTC</b>		200 mg q24h	200 mg q48h	200 mg q72h	200 mg q96h		200 mg q96h
<b>3TC</b>		300 mg q24h	150 mg q24h	100 mg q24h <sup>(iii)</sup>	50-25 mg q24h <sup>(iii)</sup>		50-25 mg q24h <sup>(iii)</sup> AD <sup>(iv)</sup>
<b>TDF<sup>(vii)</sup></b>		300 mg q24h	300 mg q48h	Nije preporučeno (300 mg q72-96h, ako nema alternative)	Nije preporučeno (300 mg q72-96h, ako nema alternative)		300 mg q7d AD <sup>(iv)</sup>
<b>ZDV</b>		300 mg q12h	Bez prilagođavanja doze		100 mg q8h		100 mg q8h
<b>ABC/3TC</b>	Koristiti individualne lekove						
<b>ZDV/3TC</b>							
<b>ZDV/3TC/ABC</b>							
<b>TDF/FTC</b>		q24h	q48h	Koristiti individualne lekove			
<b>NNRTI</b>							
<b>EFV</b>		600 mg q24h	Nije potrebno prilagođavanje doze				
<b>ETV</b>		200 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze				
<b>NVP</b>		200 mg q12h	Nije potrebno prilagođavanje doze				

		eGFR <sup>(i)</sup> (mL/min)				Hemodijaliza	
		≥ 50	30-49	10-29	< 10		
<b>PI</b>							
<b>ATV/r</b>	300/100 mg q24h	Bez prilagođavanja doze <sup>(v,vi)</sup>					
<b>DRV/r</b>	800/100 mg q24h 600/100 mg q12h	Bez prilagođavanja doze <sup>(v)</sup>					
<b>FPV/r</b>	700/100 mg q12h	Bez prilagođavanja doze <sup>(v)</sup>					
<b>LPV/r</b>	400/100 mg q12h	Bez prilagođavanja doze <sup>(v)</sup>					
<b>SQV/r</b>	1000/100 mg q12h	Bez prilagođavanja doze <sup>(v)</sup>					
<b>TPV/r</b>	500/200 mg q12h	Bez prilagođavanja doze <sup>(v)</sup>					
<b>Druga ART</b>							
<b>RAL</b>	400 mg q12h	Bez prilagođavanja doze <sup>(v)</sup> (doza AD <sup>(iv)</sup> )					
<b>TDF/FTC/COBI/EVG</b>	Ne počinjati ako je eGFR < 70 mL/min	Prekinuti ako je eGFR < 50 mL/min					
<b>MVC: koadministrirati bez CIP3A4 inhibitora<sup>(viii)</sup></b>	300 mg q12h	Bez prilagođavanja doze					
<b>MVC: primenjivati zajedno sa CIP3A4 inhibitorima<sup>(viii)</sup></b>	Ako eGFR < 80 mL/min 150 mg q24h <sup>(viii)</sup> osim: 150 mg q12h ako se zajedno primenjuje sa FPV/r						

- i** eGFR prema oslabljenoj MDRD (modifikacija ishrane kod bubrežnog oboljenja) formuli. Cockcroft-Gault (CG) jednačina se može koristiti kao alternativa.
- ii** Smanjenje doze ako se kombinuje sa TDF
- iii** 150mg doza unosa
- iv** AD: nakon dijalize
- v** Dostupni su ograničeni podaci o osobama sa bubrežnim oboljenjima; farmakokinetička analiza predlaže da nije potrebno prilagođavanje doze
- vi** Povezano sa nefrotoksičnošću; razmotriti alternativni PI ako prethodno postoji HBB
- vii** Povezano sa nefrotoksičnošću; razmotriti alternativni ART ako prethodno postoji HBB
- viii** Videti pregled karakteristika proizvoda za posebne preporuke, koristiti sa oprezom ako je eGFR<30mL/min

# Obrada i menadžment HIV pozitivnih osoba sa povećanim ALT/AST

Identifikovati potencijalni uzrok povećanih enzima jetre, upotrebom sledećih koraka:



<sup>i</sup> Nealkoholični stetohepatitis

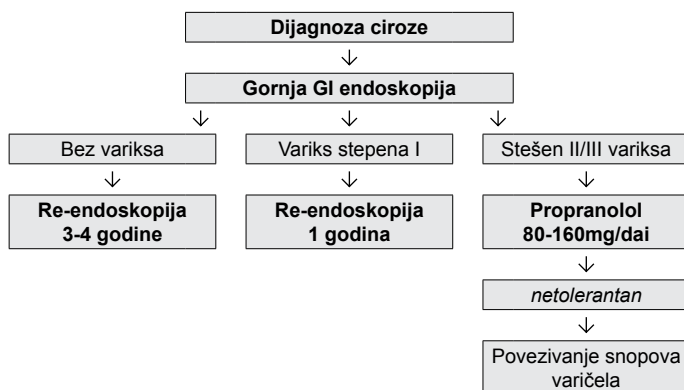
# Ciroza jetre: Klasifikacija i praćanje

## Child-Pugh klasifikacija ozbiljnosti ciroze

	Poeni*		
	1	2	3
Ukupni bilirubin, mg/dL ( $\mu\text{mol/L}$ ) g/L ( $\mu\text{mol/L}$ )	< 2 (< 34)	2-3 (34-50)	> 3 (> 50)
Serum albumin g/L ( $\mu\text{mol/L}$ )	> 35 (> 507)	28-35 (406-507)	< 28 (< 406)
INR	< 1.7	1.71-2.20	> 2.20
Ascites	Ni jedan	Blagi/umereni (diuretski reaktivni)	Ozbiljni (diuretski refraktorni)
Hepatićka encefalopatija	Ni jedan	Stepen I-II (ili supresovan lekovima)	Stepen III-IV (ili refraktorni)

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

## Algoritam za praćanje variksa i primarnih profilaksi





# Ciroza jetre: menadžment

Menadžment HIV pozitivnih osoba sa cirozom treba da se vrši u saradnji sa stručnjacima za oboljenja jetre. Opštije preporuke menadžmenta su date ispod.

Za prilagođavanje doza antiretrovirusnih lekova videti [Prilagođavanje doza ARV lekova kod narušene hepatičke funkcije](#)

U poslednjoj fazi bolesti jetre (ESLD), upotreba EFV može povećati rizik od CNS simptoma.

ART, ako je drugačije indikovano, takođe pruža neto korist osobama sa cirozom. Videti [Dijagnostika i menadžment hepatorenalnog sindroma \(HRS\)](#).

Menadžment hipervolemične hiponatremije	Strategija menadžmenta hepatičke encefalopatije (HE)
<ol style="list-style-type: none"> <li>Ograničenje fluida: 1000-1500mL/dan (upotreba bujona dozvoljena sa ad libitumom)</li> <li>Ako ograničenje fluida nema efekat, razmotriti upotrebu oralnog Tolvaptana               <ol style="list-style-type: none"> <li>Započeti u bolnici sa 15mg/dan tokom 3-5 dana, onda titrirati do 30-60 mg/dan do normalnog s-Na; trajanje terapije nepoznato (efi-kasnost/bezbednost utvrđena samo u kratkoročnim studijama (1 mesec)</li> <li>S-Na treba da se prati blisko, posebno nakon incijacije, modifikacije doze ili ako se promeni klinički status.</li> <li>Brzo povećanje koncentracije s-Na (&gt; 8 mmol/dan) treba izbeći zbog sprečavanja sindroma osmotske demielinizacije</li> <li>Osobe mogu biti otpuštene nakon što s-Na nivo postane stabilan i kada nema potrebe za daljim prilagođavanjem doze</li> </ol> </li> </ol>	<p><b>Generalni menadžment</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Identifikovanje i tretiranje faktora precipitacije (GI krvarenje, infekcija, pre-renalna azotemia, konstipacija, sedativi)</li> <li>Kratkoročna (&lt;72 sata) zabrana proteina može se razmotriti ako je HE ozbiljan</li> </ol> <p><b>Specifična terapija</b></p> <p>Laktuloza 30cm<sup>3</sup> oralno svaka 1-2 sata do pražnjenja creva, onda prilagoditi na dozu koja rezultuje sa 2-3 formirana rada creva dnevno (obično 15-30cm<sup>3</sup> oralno bd)</p> <p>Klistir laktulozom (300cm<sup>3</sup> u 1L vode) kod osoba koje ne mogu da je uzimaju oralno. Laktuloza se može prekinuti kada se faktor precipitacije reši.</p>

Strategija menadžmenta kod nekomplikovanog ascitesa	
<b>Opšti menadžment</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tretirati ascites nakon što su druge komplikacije tretirane</li> <li>Izbegavati NSAID</li> <li>Norfloksacin profilaksa (400 mg oralno, gd) kod osoba sa <b>1</b>) nivo proteina u ascitesu od &lt;1.5 mg/dL, <b>2</b>) narušenom renalnom funkcijom (nivo seruma kreatinina &gt;1.2 mg/dL, BUN&gt;25 mg/dL), <b>3</b>) s-Na nivo &lt;130mE g/L, ili <b>4</b>) ozbiljno oštećenje jetre (Child Pugh ocena &gt;9 poena sa nivoom bilirubina &gt; 3 mg/dL)</li> </ul>
<b>Specifični menadžment</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ograničenje soli: 1-2 g/dnevno. Prestati ako ograničenje rezultuje lošim unosom hrane.</li> <li>Veliki obim paracenteze kao inicijalne terapije samo kod osoba sa zategunog ascitesa</li> <li>Uneti albumin intravenski (=6-8 g po litru uklonjenog ascitesa)</li> </ul>
<b>Praćenje i ciljevi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prilagođavanje doze diuretika na svakih 4-7 dana</li> <li>Meriti težinu osobe barem jednom nedeljno i BUN, s-creatinin, i elektrolite meriti na svakih 1-2 nedelje uz prilagođavanje doze</li> <li>Dupla doza diuretika ako je: gubitak težine &lt;2kg nedeljno a BUN, kreatinin i elektroliti stabilni</li> <li>Prepoloviti dozu diuretika ili prekinuti ako je: gubitak težine &lt;0.5 kg/dnevno ili ako postoje abnormalnosti u BUN, ktratininu ili elektrolitima</li> <li>Maksimalna doza diuretika: Spironolatkon (400 mg gd) i Furosemid (16' mg gd)</li> </ul>

Ishrana osobe sa cirozom	
<p><b>Kalorične potrebe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>25-30 Kcal/Kg/dnevno za normalnu telesnu težinu</li> </ul> <p><b>Potrebe proteina</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ograničenje proteina se ne preporučuje (videti iznad za izuzetke u slučaju HE)</li> </ul>	<p>Vrsta: bogato u razgranatom lancu (ne-aromatičnom) amino kiselina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Neke studije podržavaju da parenteralni proteini nose manje rizika od encefalopatije jer se ne konvertuju kolonskom bakterijom u NH3</li> </ul> <p><b>Mikronutrijenti</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mg i Zn</li> </ul>

Analgezija kod osoba sa insuficijencijom jetre	
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Acitaminofen</b> se može koristiti; oprez sa dnevnom dozom (maks 2 g/dnevno)</li> <li><b>NSAIDe generalno izbegavati</b>, stvaraju predispoziciju kod osoba sa cirozom za zavoj GI krvarenja. Osobe sa dekompenzovanom cirozom su izloženi riziku od renalne insuficijencije uzrokovane NSAIDom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Opijati</b> analgetici nisu kontraindikovani ali se moraju koristiti oprezno kod osoba sa već postojećom hepatičkom encefaloptijom.</li> </ul>

Pregled za hepatocelularni karcinom	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ultrazvuk (US) svakih 6 meseci</li> <li>Alfa-foetoprotein je pod-optimalno oruđe praćenja niske osetljivosti i specifičnosti</li> <li>U slučaju sumnjivih lezija na US, uraditi CT skener (+arterijalna faza) ili dinamički kontrastni MRI</li> <li>Potvrditi dijagnozu aspiracijom finom iglom ili biopsijom ako su CT skener ili MRI inkonkluzivni.</li> </ul>	

Kada uputiti na transplantaciju jetre	
<b>Najbolje je uputiti rano ako bolest brzo napreduje</b>	
= MELD <sup>(ii)</sup> ocena 10-12 (navedeno do 15)	
Dekompenzovana ciroza (barem jedna od sledećih komplikacija)	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Asciteza</li> <li>Hepatička encefalopatija</li> <li>Varičelno krvarenje</li> <li>Spontani bakterijski peritonitis</li> <li>Hepatorenalni sindrom</li> <li>Hepatopulmonarni sindrom</li> <li>Hepatocelularni karcinom</li> </ul>	

i Alfa-foetoprotein se može izraziti u µg/L (presek vrednosti od 400 je isti

ii Jedinica i za s-kreatinin i za s-bilirubin je mg/dL.

MELD ocena:  $10 \{0.957 \text{ Ln serum kreatinina (mg/dL)} + 0.378 \text{ Ln (ukupni bilirubin (mg/dL))} + 1.12 \text{ Ln (INR)} + 0.643\}$ . Videti [www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/](http://www.mdcalc.com/meld-score-model-for-end-stage-liver-disease-12-and-older/)

## Dijagnostika i menadžment hepatorenalnog sindroma (HRS)

<b>Dijagnoza</b>	Razmotriti HRS kod osoba sa cirozom i ascitesom i nivoom kreatinina > 1.5 mg/dL. To je dijagnoza isključivosti – pre donošenja odluka, treba isključiti i tretirati sledeće: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsa (osoba mora biti pankulturirana)</li> <li>• Obimni gubici (krvarenje, dijareja, preterana diureza)</li> <li>• Vazodilatatori</li> <li>• Organsko renalno oboljenje (mokraćna sedimentacija, ultrazvuk bubrega)</li> </ul> Treba prekinuti diuretike i proširiti intravaskularni obim pomoću iv albumina. Ako se renalna disfunkcija nastavi uprkos prethodnom, dijagnostifikovati HRS		
<b>Preporučena terapija</b>	Transplantacija jetre (prioritet zavisi od MELD ocene). Ako je osoba na listi za transplantaciju, MELD ocenu treba ažurirati dnevno i komunicirati je centru za transplantaciju		
<b>Preporučena terapija</b>	Vazokontruktori	Oktreotid	100-200 mcg subkutani td → cilj je povećanje glavnog arterijskog pritiska za 15 mm HG
		+ Midodrin	5-15 mg oralno td
	i iv albumin (oba najmanje 7 dana)	ili Terlipressin <sup>(i)</sup>	0.5-2.0 mg iv svaka 4-6 sata
			50-100 g iv qd

<sup>i</sup> Tesamorelin (faktor oslobađanja hormona rasta) je pokazao da smanjuje obim visceralnog adipoznog tkiva ali se taj efekat gubi prekidom; lek trenutno nije licenciran u Evropi

## Prilagođavanje doze ARV lekova kod narušene hepatičke funkcije

NRTI	
<b>ABC</b>	<b>Child-Pugh ocena 5–6:</b> 200 mg bd (upotreba oralnog rastvora)
	<b>Child-Pugh ocena &gt; 6:</b> Kontraindikovano
<b>ddl</b>	Kontraindikovano
	Ako se koristi nema prilagođavanje doze
<b>d4T</b>	Kontraindikovano
	Ako se koristi nema prilagođavanje doze
<b>FTC</b>	Nema prilagođavanja doze
<b>3TC</b>	Nema prilagođavanja doze
<b>TDF</b>	Nema prilagođavanja doze
<b>TDF/FTC</b>	Nema prilagođavanja doze
<b>ZDV</b>	Smanjiti dozu za 50% ili udvostručiti interval između doza ukoliko je Child-Pugh > 9
NNRTI	
<b>DLV</b>	Nema preporučene doze; koristiti sa oprezom kod osoba sa oboljenjem jetre
<b>EFV</b>	Nema preporučene doze; koristiti sa oprezom kod osoba sa oboljenjem jetre
<b>TDF/FTC/EFV</b>	Nema preporučene doze; koristiti sa oprezom kod osoba sa oboljenjem jetre
<b>ETV</b>	<b>Child-Pugh ocena &lt;10:</b> nema prilagođavanja doze
<b>NVP</b>	<b>Child-Pugh ocena &gt;6:</b> nema prilagođavanja doze
PI	

<b>ATV</b>	Child-Pugh ocena 7-9: 300 mg jednom dnevno Child-Pugh ocena > 9 : ne preporučuje se Pojačavanje sa RTV se ne preporučuje kod osoba sa oboljenjem jetre (Child-pugh ocena >7)
<b>DRV</b>	Blago do umereno oboljenje jetre: nema prilagođavanja doze Ozbiljno oboljenje jetre: ne preporučuje se
<b>FPV</b>	<b>Samo osoba koje prethodno nisu uzimale PI:</b> Child-Pugh ocena 5-9: 700 mg bd Child-Pugh ocena 10-15: 350 mg bd <b>Osobe koje imaju iskustva sa PI:</b> Child-Pugh ocena 5-6: 700 mg bd + RTV 100 mg qd Child-Pugh ocena 7-9: 450 mg bd + RTV 100 mg qd Child-Pugh ocena 10-15: 300 mg bd + RTV 100 mg qd
<b>IDV</b>	Blaga do umerena hepatička insuficijencija: 600 mg q8h
<b>LPV/r</b>	Nema preporučene doze; koristiti sa oprezom kod osoba sa oboljenjem jetre
<b>NFV</b>	Blago oboljenje jetre: nema prilagođavanja doze Umereno do ozbiljno oboljenje jetre: nije preporučeno
<b>RTV</b>	Pogledati preporuke za primarni PI
<b>SQV</b>	Blago do umereno oboljenje jetre: koristiti sa oprezom Ozbiljno oboljenje jetre: kontraindikovano
<b>TPV</b>	Child-Pugh ocena <7: koristiti sa oprezom Child-Pugh ocena >6: kontraindikovano
FI	
<b>ENF</b>	Nema prilagođavanja doze
CCR5 Inhibitor	
<b>MVC</b>	Nema preporučene doze. Koncentracija će se verovatno povećati kod osoba sa oboljenjem jetre
INSTI	
<b>RAL</b>	Nema prilagođavanja doze

Napomena: hepatička disfunkcija je dobra indikacija za TDM jer je kliničko iskustvo sa prilagođavanjem ovih doza vrlo ograničeno.

## Lipodistrofija: prevencija i menadžment

LIPOATROFIJA	LIPOHIPERTROFIJA
<p><b>• Prevencija</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Izbegavati d4T i ZDV ili preventivno prekinuti njihovu upotrebu</li> <li>• Režimi koji sadrže PI pojačane ritonaviroom vode do zadebljanja zglobova više nego režimi koji sadrže NNRTI</li> <li>• Režimi koji ne sadrže NRTI vode do povećanja težine više od onih koji sadrže NRTI</li> <li>• CCR5 i INSTI nisu povezani sa lipotrofijom u egistracionim studijama, iako ne u formalnim komparativnim studijama</li> </ul>	<p><b>Prevencija</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nema dokazane strategije.</li> <li>• ATV/r je povezan sa većim povećanjem težine od EFV</li> <li>• Povećanje težine se očekuje kada efektivni ART reflektuje vrstu reakcije "povratak zdravlju"</li> <li>• Smanjenje težine ili izbegavanje povećanja težine može smanjiti visceralni adipozitet</li> <li>• Izbegavati udisanje Flutikasona (i potencijalno udisanje drugih kortikosteroida sa RTV-bustovanim PI jer Cushing-ov sindrom ili insuficijenciju adrenalina</li> </ul>
<p><b>Menadžment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Modifikacija ART-a <ul style="list-style-type: none"> <li>– Preći sa d4T ili ZDV na ABC ili TDF: <ul style="list-style-type: none"> <li>– samo ART modifikacija koja dokazano vraća subkutanu mast; povećanje ukupne masti u zglobovima ~400-500 g/godišnje</li> <li>– Rizik od toksičnosti novog leka, videti <a href="#">Neželjeni efekti ARV lekova i klase lekova</a></li> </ul> </li> <li>– Preći na režim koji ne uključuje NRTI <ul style="list-style-type: none"> <li>– Povećanje ukupne masti u zglobovima ~400-500 g/godišnje</li> <li>– Može povećati rizik od dislipidemije</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Hiruška intervencija <ul style="list-style-type: none"> <li>– Nudi se samo za olakšanje facijalne lipoatrofije</li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Menadžment</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dijeta i vežbe mogu smanjiti visceralni adipozitet; <ul style="list-style-type: none"> <li>– Ograničeni podaci, ali je moguće smanjenje tkiva visceralne adipoze i poboljšanje osetljivosti na insulin i lipida u krvi, posebno kod gojaznosti povezane sa lipohipertrofijom</li> <li>– Nema potencijalnog pokušaja kod HIV-pozitivnih osoba koji će definitivno pokazati stepen dijete i/ili vežbe za održanje smanjenja visceralne masti</li> <li>– Subkutana lipoatrofija se može pogoršati</li> </ul> </li> <li>• Farmakološke intervencije za tretiranje lipohipertrofije nisu pokazale da pružaju dugoročne efekte i mogu dovesti do novih komplikacija;</li> <li>• Hormon rasta <ul style="list-style-type: none"> <li>– Smanjenje tkiva visceralne adipoze</li> <li>– Može pogoršati subkutanu lipoatrofiju i rezistenciju na insulin</li> </ul> </li> <li>• Tesamorelin<sup>(1)</sup></li> <li>• Metformin <ul style="list-style-type: none"> <li>– Smanjuje tkivo vicerarne adipoze kod osoba rezistentnih na insulin</li> <li>– Može pogoršati subkutanu lipatrofiju</li> </ul> </li> <li>• Hiruška terapija se može razmotriti za lokalizovane lipomaze/bufalo grbe <ul style="list-style-type: none"> <li>– Trajanje efekta je promenljivo</li> </ul> </li> </ul>

i Videti [Dijagnostika i menadžment hepatorealnog sindroma \(HRS\)](#)

# Hiperlaktemija i laktička acidoza: dijagnostika, prevencija i menadžment

Faktori rizika	Prevenција/Dijagnoza	Simptomi
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Upotreba ddl &gt; d4T &gt; ZDV</li> <li>• HEP C/HEP B koinfekcija</li> <li>• Upotreba ribavirina</li> <li>• Bolest jetre</li> <li>• Mali broj CD4 ćelija</li> <li>• Trudnoća</li> <li>• Ženski pol</li> <li>• Gojaznost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izbegavati d4T + ddl kombinaciju</li> <li>• Rutinsko praćenje nivoa seruma laktata nije preporučeno – ne predviđa rizik od laktičke acidoze.</li> <li>• Mere seruma laktata, bikarbonata i arterijalnih gasova u krvi + pH indikovane u slučaju simptoma koji ukazuju na hiperlaktatemiju</li> <li>• Blisko praćenje simptoma ako je &gt; 1 faktor rizika</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperlaktatemija: neobjašnjena mučnina, bol u abdomenu, hepatomegalija, povišeni ALT i/ili AST, gubitak težine</li> <li>• Acidemija: astenija, disfonija, aritmije</li> <li>• Sindrom sličan Guillain-Barré</li> </ul>

## Menadžment

Serum Laktata (mmol/L)	Simptomi	Akcija
> 5 <sup>(i)</sup>	Da/Ne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponoviti test pod standardizovanim uslovima za potvrdu i dobijanje arterijalnog pH i bikarbonata<sup>(i)</sup></li> <li>• Ako se potvrdi, isključiti druge uzroke               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Arterijalni pH ↓ i/ili bikarbonat ↓<sup>(i)</sup>: zaustaviti NRTI</li> <li>– Arterijalni pH i/ili bikarbonat normalni: Razmotriti promenu sa visoko na nisko-rizični NRTI i pratiti pažljivo ili zaustaviti NRTI</li> </ul> </li> </ul>
2-5	Da	Isključiti druge uzroke; ako se ne nađe ni jedan: pažljivo pratiti ili razmotriti promenu sa visoko na nisko rizični NRTI, ili zaustaviti NRTI
2-5	Ne	Ponoviti test Ako se potvrdi, pažljivo pratiti
< 2		Ni jedna

<sup>i</sup> Laktička acidoza je retka ali životno opasna situacija obično povezana sa simptomima; visoki rizik ako je serum laktata >5 a posebno >10 mmol/L.

### Menadžment laktičkom acidozom (bez obzira na nivo seruma laktata)

Primiti osobu. Zaustaviti NRTI. Obezbediti IV infuzije. Može se koristiti suplementacija vitamina (vitamin B kompleks forte 4 mL bd, riboflavin 20 mg bd, tiamin 100 mg bd; L-karnitin 1000 mg bd), iako je dobit nedokazana.

## Putovanja

<b>Opšte mere predostrožnosti</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Odložiti putovanje do postizanja kliničke stabilnosti i uspostavljanja terapije</li><li>• Dati recepte za lekove i referentno pismo u hitnim slučajevima</li><li>• Pružiti medicinski atest za uvoz ličnih lekova ili špriceva</li><li>• Nositi antiretrovirusne lekove u različitim torbama</li><li>• Čuvati se lažnih lekova</li></ul>
<b>ART</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Održavati vreme uzimanja lekova (npr., 23:00) prilikom promene vremenskih zona, skraćujući interval do sledeće doze kada se putuje na istok</li></ul>
<b>Objaviti povećanu osetljivost<sup>(i)</sup> kod HIV pozitivnih osoba</b>	<p><b>1. Paziti na higijenu ishrane</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bakterijski enterokolitis npr., salmonela, šigela, kampilobakterija</li><li>• Intestinalni paraziti ciklospora, critposporidijum, izospora, mikrosporidija</li></ul> <p><b>2. Sprečiti ujede insekata</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Repelenti (DEET ≥ 30%, Permethrin)</li><li>• Malaria hemoproilaksa ili hitna terapija<sup>(ii)</sup></li><li>• Žuta groznica, videti na strani 56</li><li>• Leišmanijaza</li></ul> <p>Čuvati se pešćanih muva (pasa)</p>

Savete o ograničenjima za putovanja – videti na [www.hivtravel.org](http://www.hivtravel.org)

- <sup>i</sup> Veća osetljivost usled HIV povezane GALT destrukcije, niski CD4
- <sup>ii</sup> Prema riziku od malarije na turističkim destinacijama i nacionalnom pravilniku; savetovanje o pridržavanju je vrlo važno kod osoba koje posećuju prijatelje i rođake. Videti [Interakcije između lekova protiv malarije i ARV lekova](#)

# Interakcije između lekova protiv malarije i ARV lekova

Efekti ARV lekova na lekove protiv malarije i ključne metabolite

Legenda:

Strelice

Zeleno

Narandžasto

Crveno

ukazuju na efekat antiretrovirusnih lekova na lekove protiv malarije/ključne metabolite

ne očekuju se klinički značajne interakcije

potencijalna interakcija (razmotriti terapiju pre putovanja i praćenje terapijskih lekova)

klinički važna interakcija, ne koristiti ili koristiti sa oprezom

Meflokvin (M)		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 3A4 Profilaksa Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV) RPV, RAL, MVC, DTG	↓	Ne
PI, COBI	→	Ne
	↑ M može smanjiti PI/COBI (RTV ca 35%)	Potencijalni

Artemizinini (A)		
Artemizinini i njihovi ključni metaboliti, dihidroartemizinin, su aktivni sastojci		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 2B6, 3A4, 2C19 Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ A & dihidroartemisinin; A i metabolite smanjuju NVP, ali ne EFV/ETR	Ne koristiti ili Koristiti oprezno
RPV, RAL, MVC, DTG	→ A može smanjiti RPV, MVC	Potencijalni
PI, COBI	↑ Povećanje A: pratiti toksičnost (jetre)	Potencijalni

Lumefantrin (L)		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 3A4 Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↑ LPV povećava L 2-3x	Ne koristiti ili Koristiti oprezno

Atovakvon (A), Proguanil		
<ul style="list-style-type: none"> <li>Atovakvon povećava ZDV nivoe za 35%</li> <li>Sinerģija sa atovakvonom je povezana sa proguanilom, ne sa njegovim aktivnim metabolitom; stoga verovatno bez neto efekta indukcije/inhibicije</li> </ul>		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 2C19 Profilaksa Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ ETV se povećava	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↓ At & P Uzimati sa obimnim obrokom, razmotriti povećanje doze	Potencijalni

Doksiciklin		
Ključni metabolit Indikacija	N/A Profilaksa	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	moćuće ↓	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	→	Ne

Hlorokvin		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 3A4, 2D6 Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	→	Ne
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	→	Ne

Kinin (Q)		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 3A4, 2D6 Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	↓ Razmotriti povećanje doze	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	↑ RTV povećava Q 4ks: razmotriti smanjenje doze, pratiti toksičnost (tinitus). CAVE: PI & Q prolongirani QT	Potencijalni

Primakvin		
Ključni metabolit Indikacija	CIP 1A2, 2D6, 3A4 (Profilaksa) Terapija	Značaj
NNRTI (EFV, NVP, ETV)	N/A	Potencijalni
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Ne
PI, COBI	N/A	



# Vakcinacija

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vakcinisati prema nacionalnim pravilnicima za zdravu populaciju</li> <li>• Odložiti vakcinu polisaharidi sve dok CD4 <math>\geq</math> 200 ćelija/<math>\mu</math>L</li> <li>• Razmotriti ponavljanje vakcinacija vršenih pri CD4 &lt; 200 ćelija/<math>\mu</math>L (CD4% &lt; 14) praćenjem adekvantne imune rekonstitucije</li> <li>• Kako reakcije vakcina mogu biti značajno manje kod HIV pozitivnih osoba, razmotrite titrate antitela za procenu njihove efektivnosti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Za razblažene žive vakcine<sup>(i)</sup> (pored ograničenja za opštu populaciju):             <ul style="list-style-type: none"> <li>• *Varičela, boginje, zauške, rubela, žuta groznica kontraindikovane ako je CD4 &lt; 200 ćelija/<math>\mu</math>L (14%) i/ili AIDS</li> <li>• Oralna za tifusnu groznicu, oralna za polio (OPV) kontraindikovane jer su inaktivne vakcine dostupne</li> </ul> </li> </ul>
--	---

Infekcija	Osnov za vakcinaciju HIV+ osoba	Komentar
Influenca	Veća stopa pneumonije	Godišnje
Ljudski papiloma virus (HPV)	Podeljeni rizik sa HIV od pratećih infekcija Veća stopa raka materice i analnog raka	Ako je HPV infekcija pristuna, efikasnost vakcine je sumnjiva
Hepatitis B virus (HEP B)	Podeljeni rizik sa HIV od pratećih infekcija HIV ubrzava progresiju bolesti jetre	Vakcinisati ako je seronegativan. Razmotriti duplu dozu (40 $\mu$ g) i intradermalnu vakcinaciju kod osoba bez reakcije, posebno sa niskim CD4 ako je viremija visoka. Ponoviti doze ako su HB antitela $\geq$ 10 IU/L / $\geq$ 100 IU/L prema nacionalnim pravilnicima. Videti na strani 65
Hepatitis A virus (HAV)	Prema profilu rizika (putovanje, MSM, IVDU, aktivna hepatitis B ili C infekcija)	Vakcinisati ako je seronegativan. Proveriti titrate antitela kod pojedinaca sa rizičnim profilom Videti na strani 65
<i>Neisseria meningitidis</i>	Kao kod opšte populacije	Koristiti konjugovanu vakcinu (2 doze) ako je dostupno, onda nastaviti sa vakcinom polisaharida
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Veća stopa i ozbiljnost od invazivnog oboljenja	Razmotriti konjugovanu 13-valentnu vakcinu umesto PPV-23 vakcine polisaharida ako je dostupna <sup>(ii)</sup> Razmotriti jedan pojačivač sa PPV-23 nakon 5 godina <sup>(iii)</sup>
Varičela zoster virus (VZV)	Veća stopa i ozbiljnost od boginja i zostera	Vakcinisati ako je seronegativan
Žuta groznica	Obavezno za putovanja u odabrane zemlje (obebediti izuzetak kasnije ako ne postoji rizik od izloženosti)	Kontraindikovano ako je postojala ili postoji hematološka neoplazija ili resekcija/radijacija timusa Relativno kontraindikovano pri starosti > 60 godina

- i Primeniti žive vakcine istovremeno ili u intervalu od 4 nedelje
- ii 13-valentna konjugovana vakcina može zameniti 23-valentnu vakcinu polisaharida kao imunogenu
- iii Ponovljeno pojačavanje može ublažiti imuno reakciju

# Seksualno i reproduktivno zdravlje HIV pozitivnih žena i muškaraca

Pitanja tokom pregleda o seksualnom i reproduktivnom zdravlju i seksualnoj funkciji treba rutinski postaviti pri svakim konsultacijama u vezi sa HIV-om.

## Seksualna prenosivost HIV-a

Efektivne mere za smanjenje seksualne prenosivosti HIV-a uključuju

Mera	Komentar
<b>Upotreba muških ili ženskih prezervativa</b>	• Efikasno kod lečenih i nelečenih HIV pozitivnih osoba
<b>Postekspoziciona profilaksa (PEP)</b>	• Razmotriti nakon nezaštićenog analnog ili vaginalnog odnosa, ako je jednom partneru potvrđen HIV RNK u plazmi a drugi partner je seronegativan • Početi što pre i u periodu od 72 sata nakon seksualne ekspozicije
<b>ART za HIV pozitivne partnere</b>	• Razmotriti efektivno iz 6 meseci potpunog supresivnog ART ako nema aktivnih PPI • Razmotriti kod npr., serodiferentnih parova <sup>(i)</sup>

<sup>i</sup> Videti na strani 8

## STI pregled i terapija

Pregled PPI treba ponuditi svim seksualno aktivnim HIV pozitivnim osobama u trenutku HIV dijagnoze, godišnje nakon toga ili u kad god se PPI simptomi prijave. Dijagnostičke procedure treba da prate lokalne ili nacionalne pravilnike. Obuhvatniji savet se može naći na [www.iusti.org/regions/Europe/euro-guidelines.htm](http://www.iusti.org/regions/Europe/euro-guidelines.htm)

Sledeće PPI treba univerzalno razmotriti kod HIV pozitivnih osoba i njihovih seksualnih partnera:

	Terapija	Komentar
<b>Hlamidija</b>	Razmotriti doksiciklin (100 mg bd tokom 7-10 dana) ili Ofloksacin (200 mg bd), Eritromicin (500 mg qd tokom 7 dana) ili Azitromicin (1 g jednom). Za Limfograduloma venereum razmotriti Doksiciklin (100 mg bd barem tokom 3 nedelje)	• Može uzrokovati proktitis rezistentan na terapiju kod HIV-pozitivnih MSM • Razmotriti koinfekciju Neisseria gonorrhoeae
<b>Gonoreja</b>	Terapija preporučena prema geografskim profilima rezistencije. Ceftriakson 500 mg im kao jednu dozu zajedno sa Azitromicinom 2 g kao jednu dozu po.	• Može uzrokovati proktitis, prostatitis i epididimitis • Kod žena često asimptomatski • Flurokinolon rezistencija je obimna
<b>HEP B infekcija</b> <b>HEP C infekcija</b>	Videti tabelu o HIV/HEP C ili HIV/HEP B koinfekcijama, strana 65, 67-80	• Prekid TDF, 3TC ili FTC može dovesti do HEP B reaktivacije • Grupacije akutne CV infekcije kod HIV-pozitivnih MSM širom Evrope
<b>HPV infekcija</b>	Lečenje genitalnih kondiloma je izazovno. Razmotriti uklanjanje laserskom operacijom, infracrvenom koagulacijom, krioterapijom itd. Menadžment pre-invazivnih materičnih lezija kao i peri- i intra-analnih lezija treba da prati lokalne ili nacionalne pravilnike	• Infekcija je uglavnom asimptomatska; relaps genitalnih kondiloma je čest • Materični test PAP mrlje preporučuje se kod svih HIV-pozitivnih žena • Analni HPV pregled i PAP mrlja treba da se razmotre kod svih HIV-pozitivnih osoba koje upražnjavaju analni seks • Razmotriti anoskopiju visoke rezolucije u slučaju sumnjivih citoloških nalaza (rektalna palpacija ili eksterna inspekcija nisu dovoljni)
<b>HSV2 infekcija</b>	Primarna infekcija: Aciklovir (400–800 mg po td) ili Valaciklovir (500 mg bd) tokom 5 dana	• Lečenje samo HSV2 ne sprečava HIV-prenos i samo umereno sprečava progresiju HIV bolesti
<b>Sifilis</b>	<b>Primarni/sekundarni sifilis:</b> Benzatin Penicilin G (2.4 miliona IU im u jednoj dozi). <b>Kasni latentni sifilis i sifilis nepoznatog trajanja:</b> Benzatin Penicilin (2.4 mio IU im nedeljno na dan 1, 8 i 15); alternative kao što su Doksiciklin (100 mg bd), ili Eritromicin (2 g/dan) tokom 2 nedelje smatraju se manje efektivnim <b>Neurosifilis:</b> Penicilin G (6 x 3 - 4 miliona IU IV barem 2 nedelje)	• Očekivati atipičnu serologiju i kliničke rezultate • Razmotriti testiranje cerebralne kičmene tečnosti (CSF) kod osoba sa neurološkim simptomima (dokaze intratekalno proizvedenih specifičnih antitela pleocitoze itd.) • Uspešna terapija rešava kliničke simptome i/ili smanjuje VDRL test za barem 2 nivoa titrata • Serologija ne može razlikovati reinfekciju od reaktivacije

## Reproduktivno zdravlje

Probleme reproduktivnog zdravlja treba diskutovati sa oba partnera, posebno kod serorazličitih partnera. RAL, RPV i NRTIa su pokazali da nemaju interakciju sa oralnim kontracepcijama.

### Pristupi za serorazličite parove koji žele da dobiju dete

Pregled za STIe (i lečenje ako je potrebno) kod oba partnera je obavezno. Za HIV pozitivne žene koje žele da zatrudne: (1) izbegavati upotrebu ddl-a, d4T ili trostrukog NRTI, izbegavati EFV u prvom trimestru; među PI/r, poželjni su LPVr, SQV/r ili ATV/r, već započeti NVP, RAL ili DRV/r se mogu nastaviti, videti na strani 13; (2) razmotriti lečenje HIV pozitivnih osoba radi smanjenja HIV prenosivosti na HIV negativnog partnera

Ni jedna metoda ne pruža potpunu zaštitu od prenosa HIV-a; sledeća lista predstavlja odabrane mere sa povećanom sigurnošću za serorazličite parove bez aktivnih PPI:

- Nezaštićeni odnos tokom perioda maksimalne plodnosti (određeno praćenjem ovulacije), ako HIV pozitivni partner ima nedetektabilni HIV RNK u plazmi
- Vaginalna injekcija semene tečnosti špricom tokom perioda maksimalne plodnosti, ako je muški partner HIV negativan
- ispiranje sperme, sa ili bez injekcije intracitoplazmične sperme, ako je muški partner HIV pozitivan

## Seksualna disfunkcija

Pravilnici za lečenje seksualne disfunkcije kod opšte populacije su dosupni za muškarce ali ne i za žene. Obratiti se specijalisti ako je potrebno. Videti [Seksualna disfunkcija](#) i [Lečenje seksualne disfunkcije kod HIV pozitivnih muškaraca](#)

## Poremećaj seksualne funkcije

<b>Kada postoji seksualni problem:</b>	Koja je tačna priroda problema? U kojoj fazi(ama) ciklusa seksualne reakcije dolazi do problema?	<b>1. Želja</b> (nedostatak seksualne želje ili libido; nestanak želje sa partnerom; averzija prema seksualnim aktivnostima) <b>2. Uzbudivanje</b> (poteškoće sa fizičkim i/ili subjektivnim seksualnim uzbuđenjem; poteškoće ili nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije dovoljne krutosti za seksualni odnos (M)-odnosno, erekтивna disfunkcija; nedostak ili narušene noćne erekcije (M); poteškoće u lubrikovanju (W); poteškoće u održavanju uzbuđenja) <b>3. Orgazam</b> (poteškoće u dostizanju orgazma) <b>4. Bol</b> (bol prilikom seksualne aktivnosti; poteškoće sa vaginalnom/analnom penetracijom – anksioznost, napetost mišića; nedostatak seksualnog zadovoljenja i zadovoljstva)	
<b>Identifikovanje uzroka:</b>	Psihološki ili sociološki problemi?	Stigma, promena telesnog izgleda, depresija, strah od inficiranja HIV negativnog partnera?	<i>Uputiti na kliničkog psihologa</i>
	Relevantni komorbiditet?	KVB (napomena: ako je potpun seksualni odgovor moguć – npr., sa drugim partnerom, masturbacijom ili noćno - onda nisu uključeni veći somatski faktori)	<i>Uputiti na urologa, androloga, kardiologa</i>
	Relevantni lekovi, droge, faktori stila života	Lekovi povezani sa seksualnom disfunkcijom: 1) psihotropici (antidepresivi, antiepileptici, antipsihotici, benzodiazepini), 2) lekovi koji smanjuju lipide (Statini, Fibrati) 3) antihipertenzivi (ACE inhibitori, betablokatori, alfa blokatori), 4) ostalo (Omeprazol, Spronolakton, Metoklopramid, Finasterid, Cimetidin); 5) doprinos ART-a je kontroverzna i prednosti iz studija zamene nisu dokazane.	<i>Uputiti na kliničkog farmakologa</i>
	Znaci hipogonadizma kod muškarca?	Znaci insuficijencije testosterona (smanjeno seksualno uzbuđenje i libido; smanjena učestalost seksualnih misli i fantazija; smanjene ili odsutne noćne erekcije; smanjena genitalna osetljivost; gubitak vitalnosti; umor; gubitak mišićne mase i mišićne snage i smanjenje dlaka na telu)	<i>Uputiti na endokrinologa</i>

## Lečenje poremećaja seksualne funkcije kod HIV pozitivnih muškaraca

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

# Depresija: pregled i dijagnostika

## Značaj

- Veće prisustvo depresije prijavljeno kod HIV pozitivnih osoba (20-40% naspram 7% u generalnoj populaciji)
- Značajna nestabilnost i lošiji ishodi lečenja povezani sa depresijom

## Pregled i dijagnostika

Ko?	Kako obaviti skrining	Kako postaviti dijagnozu
<b>Rizična populacija</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Pozitivna istorija depresije u porodičnoj anamnezi</li><li>• Depresivna epizoda u ličnoj anamnezi</li><li>• Starije doba</li><li>• Adolescencija</li><li>• Pacijenti sa anamnestičkim podacima o zavisnosti od droge, psihijatrijskim, neurološkim ili teškim somatskim komorbiditetom</li><li>• Upotreba EFV i drugih neurotropika, uključujući rekreativne droge</li><li>• Kao deo istraživanja neurokognitivnog poremećaja ako je odgovor na bilo koja 3 skrining pitanja pozitivan, videti na strani <a href="#">62</a></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Skrining svakih 1-2 godine</li><li>• Dva glavna pitanja:<ol style="list-style-type: none"><li>1. Da li ste se često osećali depresivno, tužno i beznadežno u poslednjih nekoliko meseci?</li><li>2. Da li ste izgubili zainteresovanost za aktivnosti u kojima ste ranije uživali?</li></ol></li><li>• Specifični simptomi kod muškaraca:<ul style="list-style-type: none"><li>-Stres, osećaj iscrpljenosti, napadi besa, traženje utehe u radu ili u alkoholu</li></ul></li><li>• Isključiti organske faktore (hipotiroidizam, Addisonovu bolest, lekove koji nisu za HIV, deficit vitamina B12)</li></ul>	<b>Simptomi-redovno ocenjivati</b> <b>A.</b> Najmanje 2 nedelje depresivnog raspoloženja ili <b>B.</b> Gubitak interesovanja ili <b>C.</b> Smanjeni osećaj zadovoljstva <b>PLUS 4 od 7 od sledećeg:</b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Promena telesne težine za <math>\geq 5\%</math> tokom jednog meseca ili perzistentna promena apetita</li><li>2. Insomnija ili hipersomnija u većini dana</li><li>3. Promene brzine mišljenja i kretanja</li><li>4. Zamor</li><li>5. Osećaj krivice i beskorisnosti</li><li>6. Nedostatak koncentracije i odlučnosti</li><li>7. Suicidalne ideje ili pokušaj suicida</li></ol>

## Depresija: Menadžment

Stepen depresije	Broj simptoma (videti na strani 60: A,B or C + 4/7)	Terapija	Konsultacije sa stručnjakom
Ne	< 4	Ne	
Blaga	4	Konsultacija sa fokusom na problem, razmotriti lečenje antidepresivima <sup>(i)</sup> • Preporučiti fizičku aktivnost	<ul style="list-style-type: none"><li>• Uvek ako lekar nije upoznat sa upotrebom antidepresiva</li><li>• Depresija koja ne reaguje na terapiju</li><li>• Suicidalne ideje</li><li>• Kompleksne situacije kao što su zavisnost od narkotika, anksiozni poremećaj, poremećaji ličnosti, demencija, akutne i teške životne situacije</li></ul>
Srednja	5-6	Započeti lečenje antidepresivima <sup>(i)</sup>	
Težak	> 6	Uputiti stručnjaku (osnovno)	

<sup>i</sup> Videti [Interakcije između antidepresiva i ARV lekova](#)

Ako je osobi dijagnostifikovana depresija preći sa EFV na sledeći treći ARV lek prema pravilima promene se preporučuje

## Klasifikacija, doze, bezbednost i neželjeni efekti antidepresiva

Mehanizam i klasifikacija	Početna doza	Standardna doza	Letalitet kod prekomerne doze	Insomnija i agitiranost	Sedacija	Mučnina i gastrointestinalni efekat	Seksualna disfunkcija	Dobitak na telesnoj masi
mg/dan								
<b>Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)<sup>(i)</sup></b>								
Paroksetin	10-20	20-40	nizak	+	- / +	+	++	++
Sertralin	25-50	50-150	nizak	+	- / +	+	+	+
Citalopram	10-20	20-40	nizak	+	- / +	+	+	+
Escitalopram	5-10	10-20	nizak	+	- / +	+	+	+
<b>Inhibitori preuzimanja mešanog ili dvostrukog dejstva</b>								
Venlafaksin	37.5-75	75-225	umereno	++	- / +	+	+	- / +
<b>Noviji agensi mešovitoog dejstva</b>								
Mirtazapin	30	30-60	nizak	- / +	++	- / +	- / +	++

- nikakav
- + umeren
- ++ ozbiljan

<sup>i</sup> Za mnoge osobe, SSRI indikacija se može proceniti sa neželjenim efektima (GI trakt, vrtoglavica, anksioznost, napadi panike). Primena manjih doza (npr., 10, 25 i 10 mg paroksetina, sertralina i citaloprama) i povećanje do gornjih početnih doza nakon 4 do 7 dana ako se toleriše, može smanjiti takve efekte.

## Interakcija između antidepresiva i ARV lekova

antidepresivi		ATV/r	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
<b>SSRI</b>	citalopram	↑ <sup>a</sup>	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	escitalopram	↑ <sup>a</sup>	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	fluvoxamin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	fluoksetin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	paroksetin	↑↓?	↓39%	↑↓?	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔
	sertralin	↓	↓49%	↓	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
<b>SNRI</b>	duloksetin	↑↓	↑↓	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	venlafaksin	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔	↑	↔
<b>TCA</b>	amitriptilin	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	clomipramin	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	desipramin	↑	↑	↑5%	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	doksepin	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	imipramin	↑ <sup>a</sup>	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	nortriptilin	↑ <sup>a</sup>	↑	↑ <sup>a</sup>	↑ <sup>a,b</sup>	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	trimipramin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
<b>TeCA</b>	maprotilin	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	mianserin	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	mirtazapin	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
<b>Drugi</b>	bupropion	↓	↓	↓57%	↓	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔
	lamotrigin	↓32%	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nefazodon	↑	↑	↑	↑	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔
	kantarion	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D <sup>c</sup>	D	↔
	trazodon	↑	↑	↑	↑ <sup>b</sup>	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔

### Legend

- ↑ potencijalno povećana ekspozicija antidepresivima
- ↓ potencijalno smanjena ekspozicija antidepresivima
- ↔ nema značajnih efekata
- D potencijalno smanjena ekspozicija ARV
- E potencijalno povećana ekspozicija ARV
- <sup>a</sup> EKG monitoring se preporučuje
- <sup>b</sup> zajednička primena kontraindikovana u evropskom SPC-u. Međutim, SAD informacije preporučuju TDM za antidepresive. Grafikoni odražavaju oprezniji izbor. Brojevi se odnose na smanjeni AUC antidepresiva primećen u studijama o interakciji među lekovima.

- SSRI** selektivni inhibitori preuzimanja serotonina
- SNRI** inhibitori preuzimanja serotonina i norepinefrina
- TCA** triciklični antidepresivi
- TeCA** tetraciklični antidepresivi

### Legenda boja

- Ne očekuje se značajna klinička interakcija.
- Ove lekove ne treba zajedno primenjivati
- Potencijalna interakcija koja može zahtevati prilagođavanje doze ili blisko praćenje.
- Predviđena potencijalna interakcija slabog intenziteta (< 2 puta ↑AUC ili < 50% ↓AUC). Prilagođavanje doze se ne preporučuje.

### Komentar

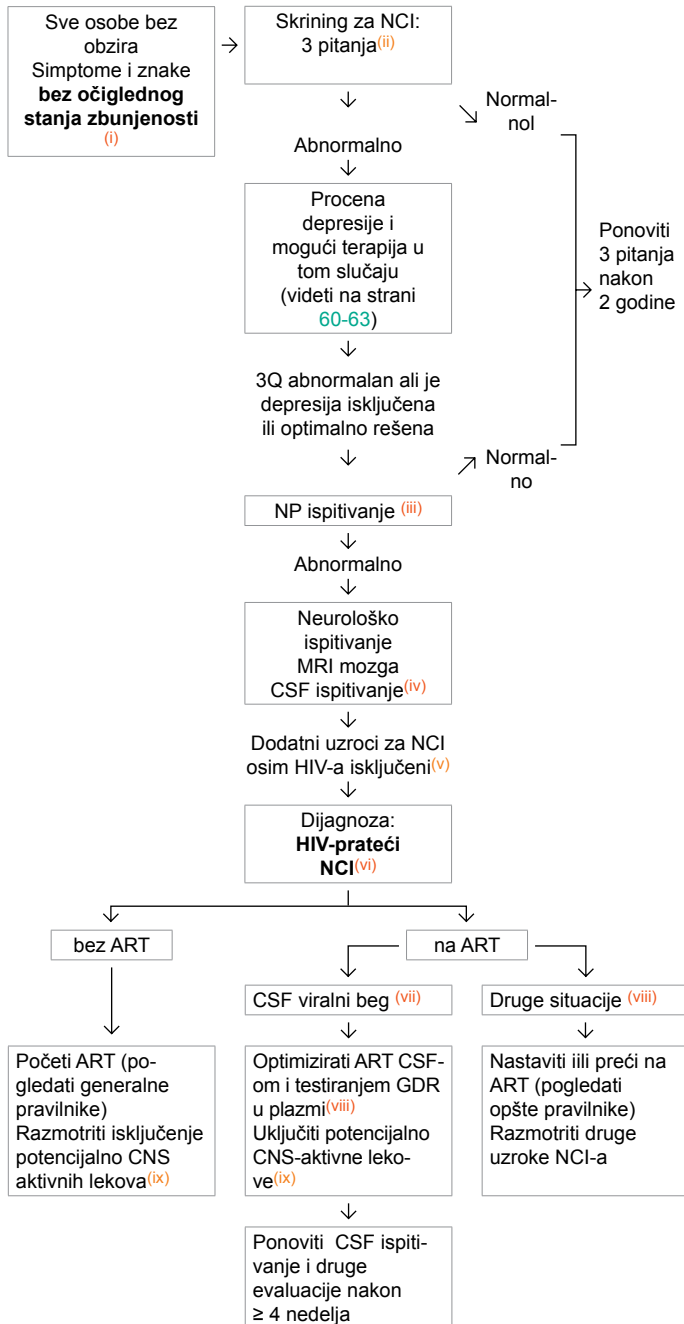
Simbol (crveno, ćilibar, zeleno) korišćen za rangiranje kliničkog značaja interakcije leka je zasnovan na [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) (Univerzitet Liverpool). Za dodatne informacije o interakcijama između lekova i detalje o farmakokinetičkim interakcijama i prilagođavanjima doza, posetiti gore navedenu internet prezentaciju.



# Algoritam za dijagnostiku i menadžment neurokognitivnih oboljenja (NCI) povezanih sa HIV-om kod osoba bez očiglednog stanja zbuđenosti

## Skraćenice

<b>CSF</b>	cerebrospinalna tečnost
<b>GDR</b>	genotipski test rezistencije na lekove
<b>HAD</b>	demencija povezana sa HIV
<b>MND</b>	blagi neurokognitivni poremećaj
<b>MRI</b>	snimanje mozga magnetnom rezonancom
<b>NP</b>	neuropsihologija



i Osobe sa očiglednim stanjima zbuđenosti nisu razmatrane u ovom algoritmu.

### Očigledna visoko oštećujuća stanja uključujući:

1. Ozbiljna psihijatrijska stanja
2. Zloupotreba psihotropnih lekova
3. Zloupotreba alkohola
4. Posledice prethodnih CNS-OI ili drugih neuroloških oboljenja
5. Trenutni CNS-OI ili druga neurološka oboljenja

### ii 3 pitanja [3]

1. Da li imate česte gubitke memorije (npr., da li zaboravljate posebne događaje, čak i skorije, sastanke, itd.)?
2. Da li osećate da sporije razmišljate, planirate aktivnosti ili rešavate probleme?
3. Da li imate poteškoće u usmeravanju pažnje (npr., u razgovoru, čitanju knjige ili gledanju filma)?

Za svako pitanje odgovor može biti: **a)** nikada, **b)** jedva ponekad, ili **c)** da, definitivno. Smatra se da HIV pozitivne osobe imaju "abnormalni" rezultat kada odgovore sa "da, definitivno" na barem jedno od pitanja.

iii NP ispitivanje moraće da uključuje testove koji istražuju sledeće kognitivne domene: fluentnost, funkcije izvršenja, brzinu obrade informacija, pažnja/radna memorija, verbalno i vizuelno učenje, motoričke veštine [4] plus procena dnevnog funkcionisanja.

### iv MRI mozga i CSF ispitivanje

Potrebni su za isključivanje drugih patologija i za dodatno opisivanje NCI povezanog sa HIV-om, uključujući procenu CSF HIV-RAN nivoa i, gde je prikladno, dokaz o genotipskoj rezistenciji na lekove (GDR) zajedno sa CSF i uzorkom plazme.

v Za diferencijalne dijagnoze videti [www.aidsctc.org/aidsctc?page=cg-802\\_dementia](http://www.aidsctc.org/aidsctc?page=cg-802_dementia)

### vi Uključuje HAD i MND definicije [4].

- HAD je definisan u prisustvu:

- 1) Istaknutog stečenog oboljenja u kognitivnom funkcionisanju u barem 2 kognitivna domena, dokumentovano vršenjem barem 2 SD ispod proseka za odgovarajuće norme starosne edukacije na NP testovima
- 2) Istaknutih problema u dnevnom funkcionisanju;
- 3) Kada nema dokaza o drugim prethodno postojećim uslovima za demenciju

- MND je definisan u prisustvu:

- 1) Stečenog oboljenja u kognitivnom funkcionisanju u barem 2 kognitivna domena, dokumentovan izvršenjem barem 1 SD ispod proseka za odgovarajuće norme starosne edukacije na NP testovima
- 2) Blagih problema u dnevnom funkcionisanju
- 3) Kada nema dokaza od prethodno postojećim uzrocima za MND

vii Definicija CSF bega: ili je CSF VL>50 i VL u plazmi <50 c/mL ili su i CSF i VL u plazmi >50c/mL, sa CSF VL>1 log 10 veći od VL u plazmi

viii Uključivanje svih situacija koje ne ispunjavaju definiciju CSF bega

### ix Definicija "potencijalno CSF aktivnih" lekova:

ARV lekovi sa ili demonstriranom jasnom CSF penetracijom kada se ispituju kod zdrave HIV pozitivne populacije (koncentracija iznad IC90 kod >90% ispitanih osoba) ili kad je dokazana kratkotrajna (3-6 meseci) efikasnost po kognitivne funkcije ili CSF VL opadaanje kada se procenjuje kao jedan agens ili u kontrolisanim studijama u dokumentima istog nivoa.

• Agensi sa demonstriranom jasnom CSF penetracijom:

- NRTIs: ZDV, ABC\*
- NNRTIs: EFV, NVP
- Bustovani Pli: IDV/r, LPV/r, DRV/r\*
- druge klase: MVC

• Lekovi sa dokazanom kliničkom efikasnošću:

- NRTIs: ZDV, d4T, ABC
- Bustovani Pli: LPV/r

\* Kada se primenjuje dva puta dnevno. Administracija jednom dnevno ovih lekova, iako česta u kliničkoj praksi, nije ispitivana obimno po pitanju CNS efekata/CSF penetracije i može imati drugačiju CNS aktivnost.

# Deo IV Klinički menadžment i lečenje HEP B i HEP C ko-infekcija kod HIV pozitivnih osoba

## Opšte preporuke za osobe sa virusnim hepatitis/HIV ko-infekcijom

### Skrining

1. Sve pacijente inficirane HIV-om treba podvrgnuti skriningu na hepatitis C prilikom postavljanja dijagnoze a potom svake godine. Skrining za HEP C kod pacijenata inficiranih HIV-om treba da se obavlja upotrebom testa na anti-HEP C antitela. Pozitivan nalaz mora biti praćen ocenom na prisustvo HEP C-RNK, pri čemu treba odrediti genotip HEP C virusa. Pacijentima sa prisutnim faktorima rizika (intra-venska primena narkotika, mukozni traumatski seksualni odnosi, trenutni analni seksualni odnosi bez zaštite, skorašnja seksualno prenosiva infekcija) sa nejasnim porastom vrednosti transaminaza i sa negativnim testom na HEP C antitela treba ponuditi HEP C-RNK test za ranu detekciju skorašnje infekcije.
2. Svi pacijenti sa HIV infekcijom moraju biti testirani na hepatitis A i hepatitis B. Pacijente koji su anti-HBc pozitivni i HBsAg negativni, pogotovo one sa povišenim nivom transeminaza u jetri, treba podvrgnuti skriningu na HEP B-DNK i na HbsAg da bi se isključila akutna HEP B infekcija.
3. Skrining na hepatitis delta antitela treba da se obavi kod svih pacijenata koji su HBsAg+.
4. Osobe sa cirozom jetre Child Pugh klase A ili B i Child Pugh klase C koje čekaju transplantaciju jetre i osobe sa HEP B bez obzira na stanje fibroze treba pregledati u intervalu od 6 meseci pomoću hepatičkog ultrazvuka (CT u slučaju nodula – alfa fetoprotein može takođe da se koristi, ali je vrednost kontroverzna) za pojavu hepatocelularnog carcinoma (HCC). Rutinski skrining se takođe savetuje za oezofagealne varicele u trenutku dijagnoze uglavnom kada postoji dokaz o portalnoj hiperetenziji i u intervalu od 3-4 godine ukoliko tada nije prisutna, videti na strani 47. Što se tiče HCC skininga, videti na strani 48. U prisustvu nodula jetre ili mase u jetri, treba pratiti politiku EASL/EORTC pravilnika. Menadžment HCCa treba da se definiše za svaki slučaj sa multidisciplinarnim timom uključujući hirurga za transplantaciju, inter-ventinološki radiologa i hepatologa. Kod osoba tretiranih sa Sorafenibom, toksičnost ARV lekova i Sorafeniba treba strogo da se prati.

### Vakcinacija videti na strani 56

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 u plazmi. Kod pacijenata sa niskim vrednostima CD4-limfocita (<200/μl) i sa istovremeno prisutnom replikacijom HIV-a, treba započeti primenu ART pre buduće vakcinacije. Zbog nedostatka podataka o uticaju imunizacije kod izolovanih anti-HBc IgG pozitivnih osoba (HBsAg negat/anti-HBc pozitivni i anti-HBs negativni profil), vakcinacija se trenutno ne preporučuje za tu populaciju. Ovaj pravilnik može se revidirati kada se javi više dostupnih podataka iz aktuelnih pokušaja. Akutni HEP B (HBsAg negativni i HEP B-DNA pozitivni) treba isključiti kod svih osoba sa izolovanim anti-HBc.
6. U slučaju neadekvatnog odgovora HIV pozitivnih osoba vakcinisanih na HEP B (anti-HBs<10IU/l), treba razmotriti revakcinaciju. Revakcinacija duplom dozom (40μg) tokom 3-4 vakcinaciona vremenska perioda (tokom 0, 1, 6 i 12 meseca) utiče na stvaranje boljeg imunološkog odgovora. Pacijenti koji ne naprave serokonverziju nakon vakcinacije na hepatitis B i ostanu pod rizikom od infekcije HEP B treba da obavljaju godišnje serološke testove radi dokazivanja HEP B infekcije. Kombinovana ART bazirana na TDF utiče na prevenciju HEP B infekcije kod ovih osoba.

### ART

7. HIV pozitivne osobe sa HEP B i/ili HEP C ko-infekcijom imaju koristi od rane primene ART-a jer se smanjuje progresija fibroze jetre imunom rekonstitucijom i supresijom HIV RNK u plazmi. Stoga, započinjanje ART-a sa TDF režimom se preporučuje kod svih osoba sa HEP B ko-infekcijom kojima treba anti-HEP B terapija bez obzira na broj CD4 limfocita, i kod svih osoba koje su HBsAg pozitivne sa manje od 500 CD4 ćelija bez obzira na status HEP B oboljenja radi sprečavanja tranzicije u aktivnije stanje HEP B bolesti usled imuno supresije.

8. Kod osoba sa horničnim HEP C, započinjanje ART-a se preporučuje kada broj CD4 ćelija padne ispod 500 ćelija/μL. Zaustavljanje ART-a je povezano sa povećanim rizikom od događaja koji jesu i nisu povezani sa AIDS-om; zaista, rizik od događaja koji nisu povezani sa AIDS-om je posebno povećan kod osoba sa ko-infekcijom sa hepatitisom. Zaustavljanje anti-HEP B koji sadrži ART treba izbegavati kod osoba sa HIV/HEP B ko-infekcijom zbog velikog rizika od ozbiljnih rasplamsavanja hepatitisa i dekompenzacija koje prate HEP B reaktivaciju hepatitisa.

### Krajnja faza bolesti jetre (ESLD)

9. HIV pozitivne osobe zahtevaju iste mere lečenja oezofagealnih variceala, hepatorenalnog sindroma, hepatičke encefalopatije ili ascitesa kao i HIV negativne osobe, videti na strani 47-49 i [Dijagnoza i menadžment hepatorenalnog sindroma \(HRS\)](#).
  10. Osobe sa viralnom hepatitis/HIV ko-infekcijom a koje pate od ESLD-a zahtevaju posebnu pažnju u menadžmentu od insuficijencije jetre; videti [Prilagođavanje doze ARV lekova kod narušene hepatičke funkcije](#). Ipak, važno je istaći da započinjanje ART-a kod osoba sa cirozom generalno poboljšava preživljavanje i stoga se preporučuje kod ovih osoba kada je potrebno.
  11. Renalne komplikacije su česte, videti na strani 48 i [Dijagnozu i menadžment hepatorenalnog sindroma \(HRS\)](#)
  12. Osobe sa HCC ili MELD ocenom >15\*, brojem CD4 ćelija >100 ćelija/μL i opcijama za efikasni i trajni ART treba proceniti za transplantaciju jetre (OLTKS). Ishod OLTKS-a kod osoba sa HIV/HEP B ko-infekcijom posebno je obećavajući, dok je preživljavanje osoba sa HIV/HEP C ko-infekcijom nakon transplantacije donekle niže nego kod osoba sa HEP C mono-infekcijom uglavnom zbog komplikovanog pravca HEP C reinfekcije nakon transplantacije.
- \* MELD računanje, videti na strani 48.

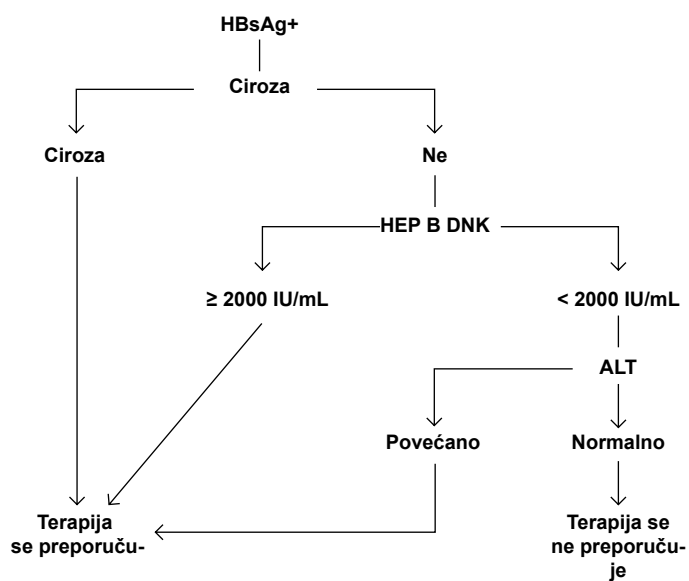
### Prevenција/ podrška

13. Psihijatrijska, psihološka, socijalna i medicinska podrška bi trebalo da budu dostupne pacijentima koji unose alkohol kako bi obustavili konzumiranje alkohola.
14. Substituciona terapija (terapija supstitucije opoida) kod osoba koje aktivno koriste droge kao korak ka prestanku aktivne upotrebe droge treba podsticati. Pružena pomoć (npr., kroz program razmene igala i špricева) smanjuje rizik od reinfekcije uključujući parenteralni virusni prenos (strategija smanjenja štete). Videti [Zavisnost od lekova i narkomanija](#)
15. Kako se HEP B i HIV, a povremeno i HEP C, prenose seksualnim putem, savetuje se odgovarajuće savetovanje i upotreba kondoma. Informacije o riziku od HEP C prenosa usled mukosalnog traumatskog upražnjavanja seksualnih aktivnosti vezanih sa velikom verovatnoćom od kontakta preko krvi treba obezbediti i treba diskutovati o smanjenju rizika.

### Delta Virus

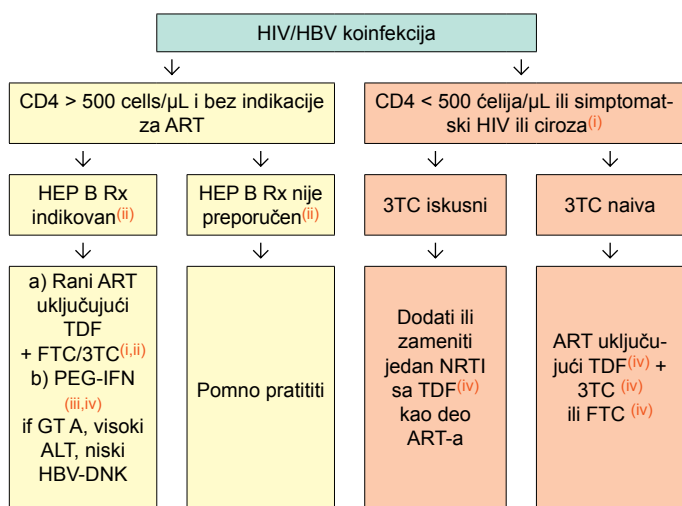
16. Kod pacijenata sa ko-infekcijom Delta virusom i značajnom fibrozom jetre (>F2) može se razmotriti dugoročno (>18meseci) lečenje pegilovanim interferonom zajedno sa ART zasnovanoj na TDF. Zbog svoje anti-HEP B aktivnosti, TDF treba dodati PEG-IFN-u da bi se smanjilo HEP B-DNA opterećenje. Efikasnost lečenja treba pratiti pomoću: merenja HEP B DNA i HDV RNK, kada je ovo dostupno, kao i sa kontrolnim pregledima biohemije i fibroze jetre. Pacijenti sa anti-HEP C antitelima i detektabilnim HEP C RNA reaktivnošću treba da prime anti-HEP C terapiju kako bi se indukovao postojani virološki odgovor na HEP C ko-infekciju. Uporna HDV-RNA negativnost van terapije i anti-HBs serokonverzija su idealni ciljevi antivirusne terapije za hepatitis Delta iako se mogu dobiti samo kod manjine. Histološka remisija oboljenja jetre je manje ambiciozna ali verovatnija za dostizanje. Kod osoba sa Delta virusom i ESLD ili HCC, transplantacija jetre od HBsAg negativnim donatorom treba snažno da se razmotri posebno u odsustvu aktivne HEP C ko-infekcije. Transplantacija sa anti-HEP B nakon OLTKS profilakse leči HEP B i Delta virusnu infekciju.

## Procena terapijskih indikacija za HEP B kod osoba sa HEP B/HIV koinfekcijom



Napomena: kod osoba sa značajnom fibrozom jetre (F2-F4), anti HEP B terapija može se razmatrati čak i kada je serum HEP B-DNA ispod 2000 IU/mL a enzimi jetre nisu povišeni.

## Lečenje hroničnog HEP B kod osoba sa HEP B/HIV koinfekcijom



- i** Za menadžment osoba sa cirozom, videti na stranama 47-50. Osobe sa cirozom jetre i malim brojem CD4 ćelija zahtevaju pažljivo posmatranje u prvom mesecu nakon započinjanja ART-a kako se ne bi prevideo sindrom imuno rekonstitucije i potom dekompenzacija jetre usled razbuktavanja enzima jetre.
- ii** Videti na strani 66 za procenu HEP B Rx indikacije. Neki stručnjaci snažno veruju da svaka osoba sa HEP B infekcijom kojoj treba ART treba da primi TDF+3TC ili FTC osim ako ne postoji istorija netolerancije TDF-a, posebno sa naprednom fibrozom jetre (F3/F4). TDF upotreba treba da se prilagodi eGFRu ako je neophodno. Kod osoba sa istorijom terapije sa 3TC-om i strogom kontraindikacijom upotrebe TDF-a, Entekavir se može koristiti dodatno za potpunu supresiju ART bez FTC ili 3TC.
- iii** Azijati koji nisu nikada bili na ART-u, HBeAg pozitivni, HIV koinficirane osobe koje započinju ART sa TDF ili TDF+FTC dostigle su neočekivano visoke stope HBe (čak i HBs) serokonverzije, ojačavajući osnov za rani ART. Kod osoba sa HEP B GT A, visoki ALT i niski HEP B-DNA, PEG-IFN se može koristiti za ukupno trajanje od 48 nedelja. Dodatak NRTI baziranog anti-HEP B režima još uvek ne povećava PEG-IFN efikasnost. Nedavni podaci dobijeni za HEP B monoinficirane osobe govore merenje HBsAG tokom terapije kod osoba sa HBeAg negativnim hroničnim lečenim HEP B sa PEG-IFN može pomoći u identifikovanju onih koji će verovatno biti izlečeni ovom terapijom i u optimizaciji strategija lečenja. To je takođe primećeno za NRTI bazirane strategije čak i ako je stopa HBs serokonverzije u ovoj postavci vrlo niska. Optimalno trajanje lečenja za nukleo(t)ide analogne sa Anti HEP B aktivnošću još uvek nije određeno i stručnjaci preporučuju doživotnu terapiju ako su anti HEP B nukleo(t)idi dati kao deo ART-a. Sa osobama koje ne zahtevaju ART i na lečenju su sa Telbivudinom +/- Adefovinom, ili sa onim na ART-u gde stubu nukleosida treba promena, anti HEP B terapija može se zaustaviti oprezno kod HBeAg pozitivne osobe koja je ostvarila HBe-serokonverziju tokom barem šest meseci ili nakon potvrđene HBs-serokonverzije kod onih koji su HBeAg negativni. Kod osoba sa cirozom jetre, zaustavljanje efektivnog anti-HEP B lečenja se ne preporučuje kako bi se izbegla dekompenzacija jetre usled pojačavanja enzima jetre.
- iv** U nekim slučajevima TDF netolerancije (odn. renalno oboljenje, videti na strani 43), TDF sa prilagođavanjem doza renalnom čišćenju u kombinaciji sa efektivnim ART se savetuje (videti na strani 45). Ako je TDF kontraindikovano, Entekavir+Adefovir se može probati. Međutim, efikasnost i renalna toksičnost moraju se pažljivo pratiti, zbog dokazane renalne toksičnosti Adefovira. Kod osoba sa prethodnom 3TC ekspozicijom, Entekavir se može sam koristiti. NRTI zamena se treba vršiti samo ako je povoljna i odgovarajuća sa perspektivom održavanja HIV supresije. Neophodan je oprez pri promeni sa TDF baziranog režima na lekove sa nižom genetičkom barijerom, npr., FTC ili 3TC, posebno kod osoba sa cirozom koje su prethodno bile na 3TC je usled postizanja IMDD mutacije može doći do viralnog proboja. To je takođe prisutno kod pojedinaca sa prethodnom 3TC HEP B rezistencijom koji su prešli sa TDF na Entekavir. Dodatak Entekavira TDF-u kod osoba sa niskom perzistentnom HEP B replikacijom nije statistički dokazan kao efikasan pa ga zato treba izbegavati. Očekuju se rezultati istraživanja.

## Dijagnostička procedura za HEP C kod osoba sa HEP C/HIV koinfekcijom

### Dijagnoza hepatitis C

HEP C-At (pozitivna 1-6 meseci nakon infekcije kako je kasna serokonverzija opisana, mogu se retko izgubiti imunosupresijom)

Koncentracije HEP C-RNK<sup>(i)</sup> (pogotovo, važni za predviđanje odgovora na IFN terapiju)

### Nivo oštećenja jetre

Određivanje stadijuma fibroze (npr., FibroScan, biopsija jetre, marker fibroze u serumu<sup>(ii)</sup>)

Sintetska funkcija jetre (npr., koagulacija, albumini, kolinesteraza)

Ultrazvuk na svakih 6 meseci u slučaju ciroze (gastroskopijski nakon dijagnoze ciroze i svake 1-2 godine posle) videti na strani [47](#)

### Pre lečenja HEP C

HEP C GT and HEP C-RNA

Autoantitela (ANA, LKM1)<sup>(iii)</sup>

TSH, tiroidna autoantitela (rizik od hipertiroidizma pod IFN baziranom terapijom)

### Praćenje terapije HEP C

Diferencijalna krvna slika i enzimi jetre svake 2-4 nedelje

HEP C-RNA nedelje 4 (radi ocene brzog virološkog odgovora (RVR) pod IFN baziranom HEP C režimu i za osiguranje pridržavanja), na kraju terapije u 12 i 24 nedelji nakon početka terapije (za procenu SVR).

Broj CD4 i HIV RNK u plazmi svakih 12 nedelja

TSH svakih 12 nedelja pod terapijom zasnovanom na IFN

- i Niski HEP C-RNA definisan kao <400,000-600,000 IU/mL kada se koristi PEG-IFN+RBV. Ne postoji standardna formula konverzije za konvertovanje količine HEP C-RNA izraženog u kopijama/mL u količinu izraženu u IU/mL. Faktor konverzije se kreće od jedne do pet HEP C-RNA kopija po IU/mL.
- ii Marker seruma fibroze uključuju APRI, FIB-4, Hialuronsku kiselinu, fibrometar, fibrotest, Forns, Hepaskor i druge indekse; nedavno su složeniji testovi kao što su Fibrometar, fibrotest i hepaskor pokazali tačnije prognoze fibroze jetre od jednostanih biohemijskih testova kao što su APRI, FIB-4 ili Fornsdefined.
- iii Osobe sa pozitivnim anti LKM ili ANA sa homogenim šablonom treba da se procene na konkurentni autoimuni hepatitis posebno u prisustvu ALT povećanja tokom lečenja na bazi INF.

# Lečenje HEP C kod osoba sa HEP C/HIV koinfekcijom

## Indikacije lečenja

1. HEP C lečenje nudi mogućnost izbacivanja HEP C unutar definisanog perioda lečenja koji se prevodi kao HEP C lek. To je potencijalno korisno za naknadno lečenje osoba sa HIV-om, i svaka osoba sa koinfekcijom treba stoga da razmotri lečenje kada prednosti terapije nadmašuju rizike. To se takođe mora sagledati u kontekstu brže progresije fibroze jetre kod osoba sa HIV/HEP C koinfekcijom i boljim ishodom HEP C lečenja sa upotrebom direktno delujućih antivirusnih lekova (DAA) kod ovih osoba. Dalje, postizanje SVR-a je takođe povezano sa poboljšanim preživljavanjem čak i u nižim fazama fibroze (F2) što pokazuje prednosti HEP C terapije i prevenciju dalje progresije bolesti jetre. Slične stope HEP C leka kod HEP C/HIV koinficiranih osoba kao kod HEP C monoinficiranih osoba pod DAA terapijom dalje dovode u pitanje odvajanje HIV koinficiranih osoba kao posebne grupe pacijenata i potvrđivanje indikacija lečenja i režima tako da budu isti kao kod HEP C monoinfekcije.
2. Ako se hronični HEP C detektuje rano pri HIV infekciji (pre započinjanja ART), lečenje hroničnog HEP Ca se savetuje u prisustvu momentalne inicijacije HEP C lečenja (<F2). Kod osoba sa brojem CD4 ćelija <500 ćelija/ $\mu$ L rano započinjanje ART-a se preporučuje radi optimiziranja ishoda HEP C lečenja).
3. Informacije o fazi fibroze jetre su važne za donošenje terapeutskih odluka kod osoba sa koinfekcijom. Međutim, biopsija jetre nije više obavezna za razmatranje terapije za hronični HEP C.
4. U slučaju dostupnosti biopsije jetre ili FibroScan® za dokazivanje nedostatka ili minimalne fibroze jetre (F0-1), bez obzira na HEP C GT, lečenje se može definisati. To može biti vrlo važno u zemljama gde nema ili su do sada samo ograničeni DAA dostupni ili dok pitanje troškova nadoknade još uvek nije razjašnjeno. U tim slučajevima, procena fibroze treba da se vrši periodično radi praćenja progresije fibroze (videti na strani 71).

## Lečenje hroničnog HEP Ca kod osoba sa HEP C/HIV koinfekcijom

5. U prvim pilot studijama sa osobama koje nikada nisu bile izložene HEP C lečenju i sa osobama koje su prethodno lečene od HEP C/HIV koinfekcije i koje su pokazale značajno veće SVR 12-24 nivoe sa terapijom baziranom na DAA, kombinacije DAA bez IFN-a treba smatrati standardnom negom za hronični HEP C, posebno kod uznapredovale fibroze. Kombinacija Sofosbuvira 400 mg qd i doze RBV od 1000 prilagođene težini (težina <75 Kg) – 1200 (težina >75Kg) mg/dnevno (korišćeno bd) tokom 12 nedelja postala je nova zlatna standardna terapija za sve HEP C GT2 osobe obećavajući izlečenje HEP C kod >90% osoba. Osobe sa cirozom mogu se lečiti tokom produženog perioda od 16 nedelja. U zemljama gde Sofosbuvir nije dostupan PEG-IFN i RBV kombinacija lečenja tokom 24 nedelje (ako je RVR odnosno HEP C-RNA negativan početi HEP C terapiju u 4 nedelji) ili 48 nedelja predstavlja alternativni izbor lečenja za HEP C GT2. Standardna doza za PEG-IFN 2a je 180  $\mu$ g jednom nedeljno, 1 za PEG-IFN 2b 1.5  $\mu$ g/kg telesne težine jednom nedeljno.
6. Odobravanje novih DAA ponudilo je priliku kombinacije režima IFN-a i DAA bez RBV-a koji se zbog poboljšane tolerancije i većih stopa lečenja HEP Ca treba smatrati poželjnom opcijom gde je dostupan i naplativ. Posebno se kombinacije sa Sofosbuvikom (svi GT1-4) i Simeprevikom (samo GT1 ili 4) ili Sofosbuvikom i Daklatasvirom (svi GT1-4) preporučuju, videti [Mogućnosti lečenja HEP C bez IFN-a](#). U slučaju ograničene dostupnosti DAA ili nemogućnosti naplativosti, Sofosbuvir u kombinaciji sa PEG-IFN i RBV bila bi naredna najbolja opcija lečenja (za GT1, 3-6), videti [Mogućnosti lečenja HEP C sa IFN za faze fibroze do CHILD A](#). Simeprevir u kombinaciji sa PEG-IFN i RBV takođe može biti alternativa (za GT1 ili 4; ali sa dužim trajanjem lečenja za IFN), ali odsustvo Q80K mutacije treba dokazati pre započinjanja terapije. Upotreba starijih, HEP C PI prve generacije (Boceprevir i Telaprevir; indikovani samo kod GT1) se preporučuje samo kada ostali DAA nisu trenutno dostupni i neće biti u dogledno vreme.
7. Upotreba HEP C PI je povezana sa dodatnim toksičnostima: Boceprevir uzrokuje anemiju, Teleprevir osip kože i Simeprevir hiperbilirubinemiju i kožne reakcije/fotosenzibilnost.
8. Molimo vas da imate na umu da se polje DAA razvija brzo i da se u Evropi očekuje odobrenje fiksni doza bez IFN i RBV u kombinaciji Sofosbuvir/Ledipasvir u novembru 2014. Godine, kao i kombinacije Peritaprevir/RTV/Ombitasvir bez IFN, 150mg/100mg/25mg qd i Dasabuvira

početkom 2015. Godine, koji će pružiti dodatne mogućnosti lečenja i dijapazon terapije za HEP C. Očigledno ove opcije lečenja bez IFN zajedno sa onima koje su već dostupne biće preferirani izbori terapije, i treba obeshrabruti upotrebu HEP C terapija na bazi IFN.

9. Usled interakcija među lekovima posebno HIV i HEP C PI pažljiva hitna provera interakcija se preporučuje pre početka HEP C terapije, videti [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org) ili [Interakcije između DAA lekova i ARV lekova](#). Tokom PEG-IFN-RBV terapije, ddl je kontraindikovano kod osoba sa cirozom i treba ga izbegavati kod osoba sa manje ozbiljnim oboljenjima jetre. D4T i ZDV treba takođe izbegavati ako je moguće.

## Cilj lečenja

10. Primarni cilj HEP C terapije je SVR definisan kao nedetektibilni HEP C-RNA 12-24 nedelja nakon završetka terapije, procenjen upotrebom osjetljivih molekularnih testova.

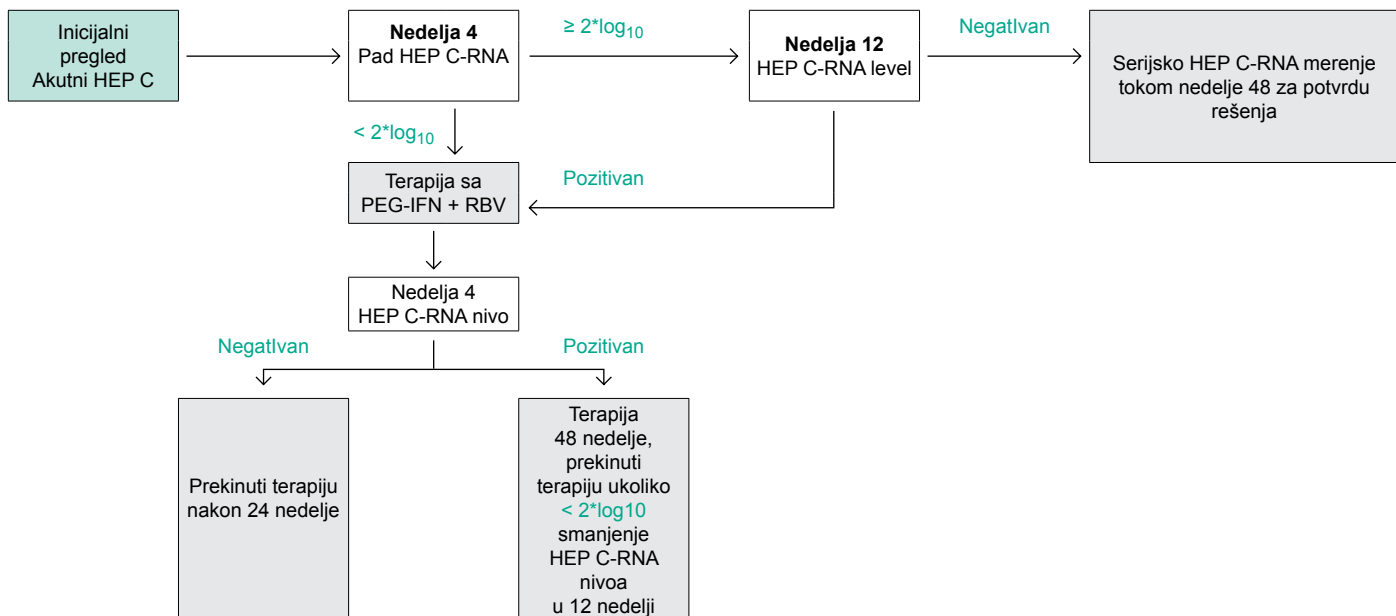
## Pravila obustavljanja

11. Ako se rani virološki odgovor (pad od barem  $2 \cdot \log_{10}$  smanjenje kod HEP C-RNA do 12 nedelje u poređenju sa početkom) ne ostvari pri lečenju HEP C infekcije sa PEG-IFN i RBV, lečenje treba obustaviti, videti na strani 74. Različita pravila obustavljanja se primenjuju kada se DAA koriste u kombinaciji sa PEG-IFN i RBV i ona su sumirana, videti na strani 75. Pravila sa Simeprevikom u kombinaciji sa PEG-IFN i RBV su da HEP C-RNA >25IU/mL nakon 4, 12 ili 24 nedelje HEP C terapije koju treba prekinuti. U slučaju uspešne HEP C terapije na bazi Telaprevira u 4 nedelji (HEP C-RNA <1000IU/mL), Teleprevir treba nastaviti do 12 nedelje, videti na strani 74. Ako je HEP C-RNA u 12 nedelji i dalje <1000 IU/mL, dvojna terapija sa PEG-IFN-RBV treba da se nastavi do 24 nedelje. Ako se HEP C-RNA ne detektuje u 24 nedelji, dvojna terapija sa PEG-IFN-RBV treba da se nastavi još 24 nedelja što daje ukupno lečenje u trajanju od 48 nedelja. Pravila za Boceprevir sadržan u HEP C terapiji je da ako je HEP C-RNA >100 IU/mL u 12 nedelji ili detektibilni HEP C-RNA u 24 nedelji, cela HEP C terapija treba da se obustavi i da se interpretira kao nedostatak reakcije i visoki rizik od rezistencije na Boceprevir. Kod PEG-IFN i Sofosbuvira ili kod terapija bez IFN-a, razlozi za zaustavljanje lečenja mogu biti ne pridržavanje ili toksičnost na individualnoj osnovi.

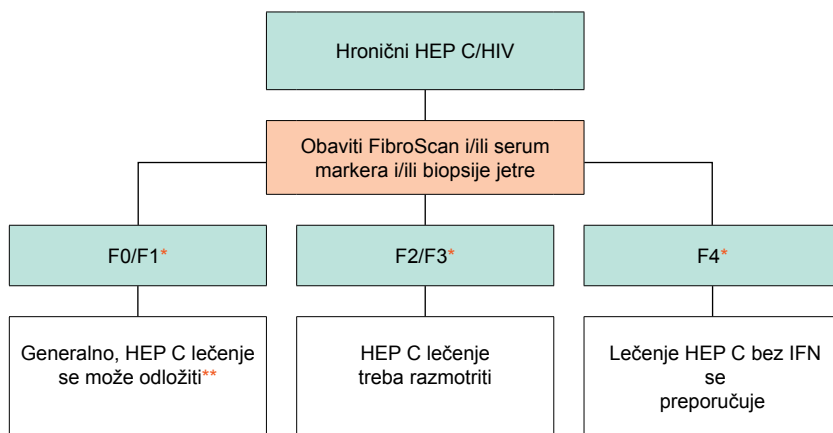
## Lečenje akutnog HEP C

12. Identifikovanje osoba sa akutnim HEP C je važno jer lečenje u akutnoj fazi vodi do većih SVR stopa u poređenju sa lečenjem hroničnog HEP C. Kod osoba sa akutnim HEP C, HEP C-RNA treba meriti na inicijalnoj prezentaciji i 4 nedelja kasnije. Lečenje treba ponuditi osobama bez smanjenja od  $2 \cdot \log_{10}$  HEP C-RNA u 4 nedelji u poređenju sa inicijalnim HEP C-RNA i osobama sa perzistentnim serumom HEP C-RNA 12 nedelja nakon dijagnoze akutnog HEP C. Trajanje lečenja treba bazirati na RVR-u bez obzira na GT. Kod osobe koja ne ostvari  $2 \cdot \log_{10}$  smanjenje nivoa HEP C-RNA u 12 nedelji treba prekinuti terapiju. Na nesreću, rezultati iz nasumičnih prospektivnih pokušaja lečenja nisu dostupni do sada da bi omogućili preciznije preporuke za trajanje lečenja ili ulozu RBV-a u lečenju akutnog HEP C u ovom trenutku. Do sada su dostupni samo nekontrolisani podaci kod 19 HIV pozitivnih osoba koje su 12 nedelja bile na Telapreviru, PEG-IFN-u i RBV-u. Stoga, prema visokim stopama lečenja samo sa PEG-IFN-RBV kod akutnog HEP C, DAA se trenutno ne preporučuje osim u slučaju nedostatka virološkog odgovora (u 12 nedelji  $2 \cdot \log_{10}$  smanjenje HEP C-RNA), situacija u kojoj se intezifikovanje DAA može diskutovati na individualnim osnovama.

**Algoritam za menadžment akutnog HEP C kod osoba sa HEP C/HIV koinfekcijom**



## Menadžment osoba sa hroničnom HEP C/HIV koinfekcijom



\* Metavir ocena fibroze: F0=nema fibroze, F1=portalna fibroza, nema sepsa, F2=portalna fibroza sa sepsom, F3=prelazna fibroza, F4=ciroza.

\*\* Pratiti stanje fibroze godišnje, poželjno sa dve utvrđene metode. Razmotriti lečenje u slučaju brze progresije



## Mogućnosti lečenja HEP C kod HEP C/HIV koinficiranih osoba

Opcije lečenja HEP C bez IFN		
HEP C GT	HEP C GT	Trajanje terapijaa
1 & 4	SOF + RBV	24 nedelja*
	SOF + SMP	12 nedelja**
	SOF + DCV	12 nedelja ako nema ciroze, 24 nedelje kod kompenzovanih ciroza
2	SOF + RBV	12 nedelja***
3	SOF + RBV	24 nedelja
	SOF + DCV + RBV	24 nedelja kod kompenzovanih ciroza i kod prethodno lečenih
5 & 6	U odsustvu kliničkih podataka o DAA u HEP C GT 5 i 6 inficirane osobe treba tretirati slično kao kod HEP C GT 1 i 4 infekcije	

**RBV** Ribavirin

**SOF** Sofosbuvir

**SMP** Simeprevir

**DCV** Daclatasvir

\* Licencirana samo za osobe koje nisu pogodne za terapije koje sadrže IFN

\*\* Moguća ekstenzija do 24 nedelja kod osoba sa cirozom koje imaju iskustva sa lečenjem i/ili dodatkom RBV

\*\*\* Moguća ekstenzija do 16 nedelja kod osoba sa cirozom koje prethodno nisu imale iskustvo sa lečenjem ili kod onih kod koji se morali da prekinu terapiju; do 24 nedelje kod prethodno lečenih

Opcije lečenja HEP C sa IFN (za faze fibroze do CHILD A)		
HEP C GT	Terapija	Trajanje terapijaa
1 & 4	SOF + PEG-IFN/RBV	12 nedelja (moguće produženje do 24 nedelje kod ciroze)
	SMP* + PEG-IFN/RBV	24 nedelja** (48 nedelja kod ciroze i iskusnih u lečenju)
	DCV + PEG-IFN/RBV***	24 nedelja sa RVR, 48 nedelja ako je bez RVR
2	PEG-IFN/RBV	Preporučeno lečenje bez IFN. Ako SOF nije dostupan: PR 24 nedelje sa RVR, 48 nedelja ako je bez RVR
3	SOF + PEG-IFN/RBV	12 nedelja (moguće produženje do 24 nedelja kod ciroze)
5 & 6	U odsustvu kliničkih podataka o DAAs kod HEP C GT 5 i 6 inficirane osobe treba tretirati slično kao kod HEP C GT 1 i 4 infekcije	

**PEG-IFN/RBV** Pegilovani-Interferon + Ribavirin

**RBV** Ribavirin

**SOF** Sofosbuvir

**SMP** Simeprevir

**DCV** Daclatasvir

\* SMP samo tokom 12 nedelja

\*\* takođe kod kod onih kod koji se morali da prekinu terapiju (relaps)

\*\*\* GT4 samo, DCV samo 24 nedelja

## Interakcije između DAA lekova i ARV lekova

HEP C lekovi	ATV/r	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV		
DAA	Boceprevir	D35%	↓32%D44%	↓45%D34%	↓19%E20%	↑10%D23%	↓E	E	↔	↓D	↔	↔	↔	↔	↔	↔ <sup>i</sup>		
	Daclatasvir	↑110% <sup>ii</sup>	↑ <sup>iii</sup>	↑ <sup>iii</sup>	↓32% <sup>iv</sup>	↓ <sup>iv</sup>	↓ <sup>iv</sup>	↔	↔	↔	↑ <sup>iii</sup>	↔	↔	↔	↔	↑10%E10%	↔	
	Simeprevir	↑	↑	↑	↓71%D10%	↓	↓	↑6%E12%	↔	↔	↑	↓11%E8%	↔	↔	↔	↓14%E18%	↔	
	Sofosbuvir	↔	↑34%	↔	↓6%D4%	↔	↔	↑9%E6%	↔	↔	↔	↓13%D27%	↔	↔	↓6%	↔	↓6%	↔
	Telaprevir	↓20%E17%	↓35%D40%	↓54%	↓26%D7%	↓16%	↓?	↓5%E	E	E25%	↑13%D16%	E31%	↔	↔	↔	E30%	↔ <sup>i</sup>	

### Legenda

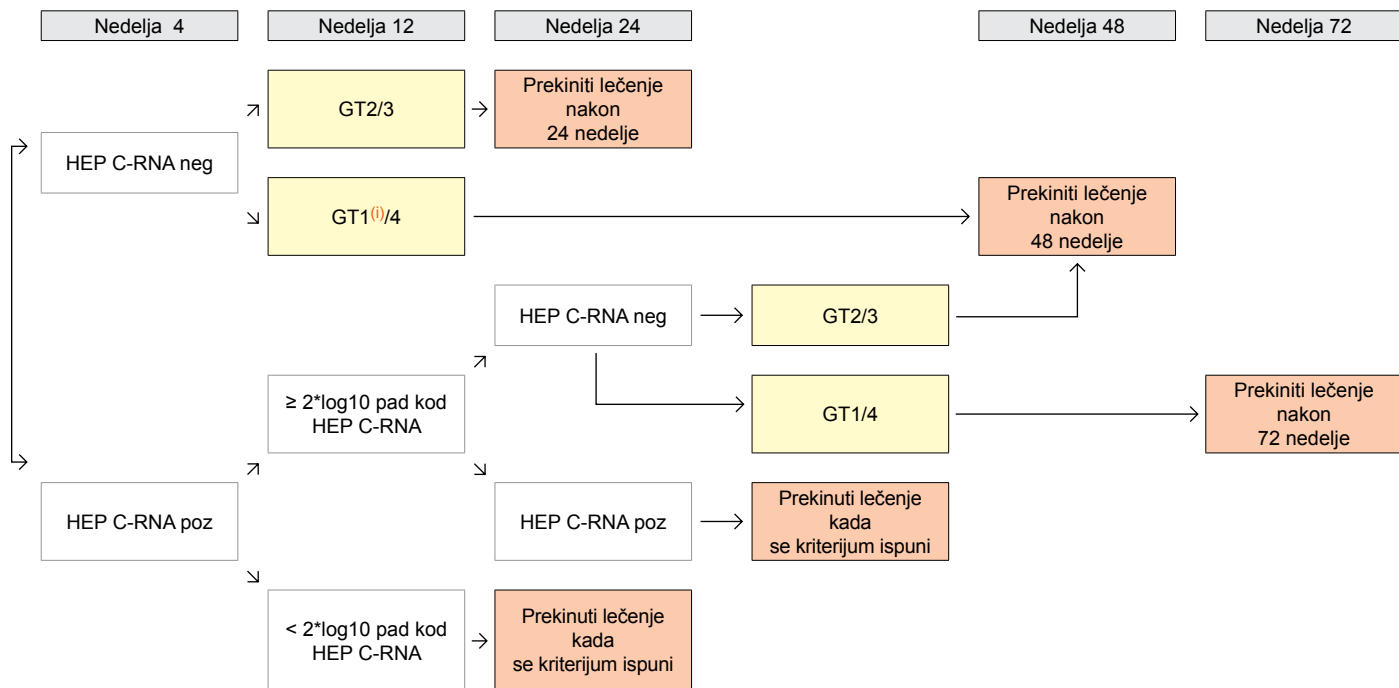
- ↑ potencijalno povećana ekspozicija DAA
  - ↓ potencijalno smanjena ekspozicija DAA
  - ↔ nema značajnih efekata
  - D potencijalno smanjena ekspozicija ARV
  - E potencijalno povećana ekspozicija ARV
- Brojevi se odnose na smanjeni AUC u DAA i ARV primećen u studijama o interakciji među lekovima i potencijalna hematološka toksičnost.
- <sup>i</sup> potencijalna hematološka toksičnost
  - <sup>ii</sup> Daclatasvir treba da se smanji na 30mg jednom dnevno sa ATV/r. Bez smanjenja doze sa nepojačanim ATV-om
  - <sup>iii</sup> Daklatsvir treba da se smanji na 30mg jednom dnevno.
  - <sup>iv</sup> Daklatsvir treba povećati na 90mg jednom dnevno.

### Legenda boja

- Ne očekuje se značajna klinička interakcija.
- Ove lekove ne treba zajedno primenjivati.
- Potencijalna interakcija koja može zahtevati prilagođavanje doze ili blisko praćenje.

Napomena: Simbol (crveno, ćilibar, zeleno) korišćen za rangiranje kliničkog značaja interakcije lekova zasnovan je na [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org)

## Predloženo optimalno trajanje dualne HEP C terapije kod osoba sa hroničnom HEP C/HIV koinfekcijom koje nisu pogodne za trostruku terapiju koja uključuje DAA protiv HEP C



i Kada ne postoji pristup DAA ili su visoke šanse izlečenja čak i sa dvojnomo terapijom (poželjni IL28B GT, niski NCV-RNA i nema uznapredovale fibroze)

## Upotreba Boceprevira, Telaprevira, Simeprevira ili Sofosbuvira sa PEG-IFN+ RBV kod osoba sa HIV/HEP C koinfekcijom



↓  
Ako je  $\geq 100$  IU/mL, obustaviti sve terapije

↓  
Ako je detektovan, zaustaviti terapiju

HEP C-RNA



↓  
Ako je  $> 1000$  IU/mL, obustaviti terapiju

↓  
Ako je detektovan, obustaviti PEG-IFN/RBV

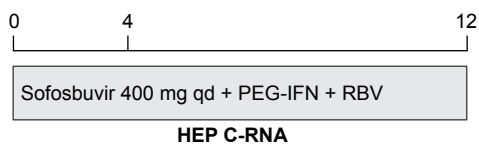
HEP C-RNA



↓  
Ako je  $> 25$  IU/mL, obustaviti terapiju

HEP C-RNA

Terapiju treba obustaviti ako postoji potvrđeno povećanje HEP C-RNA za  $1 \cdot \log_{10}$  koje prati pad u bilo kojoj fazi.



Pravilo neobustavljanja se primenjuje: fiksno trajanje od 12 nedelja bez obziranja HEP C-RNA pad.

## Definicija reakcije na lečenje PEG-IFN i RBV

	Vreme	HEP C-RNA
<b>Brzi virološki odgovor (RVR)</b>	Nedelja 4 lečenja	Nedektibilni (< 50 IU/mL)
<b>Rani virološki odgovor (EVR)</b>	Nedelja 12 lečenja	Nedektibilni (< 50 IU/mL)
<b>Odloženi virološki odgovor (DVR)</b>	Nedelja 12 lečenja	> 2*log10 pad od osnove ali nije nedektibilni
<b>Nulta reakcija (NR)</b>	Nedelja 12 lečenja	< 2*log10 pad od osnove
<b>Delimična ne-reakcija (PR)</b>	Nedelja 12 i nedelja 24 lečenja	> 2*log10 pad u nedelji 12 ali detektibilni u nedelji 12 i 24
<b>Održani virološki odgovor (SVR)</b>	24 nedelja nakon lečenja	Nedektibilni (< 50 IU/mL)
<b>Proboj</b>	Bilo kad tokom lečenja	Ponovna pojava HEP C-RNA bilo kad tokom lečenja nakon virološke reakcije
<b>Relaps (RR)</b>	Kraj lečenja i nedelja 24 nakon lečenja	Nedektibilni HEP C-RNA na kraju terapije, detektibilni do nedelje 24 nakon lečenja

Usvojeno iz [3]

Videti [www.easl.eu/assets/application/files/4a7bd873f9cccbf\\_file.pdf](http://www.easl.eu/assets/application/files/4a7bd873f9cccbf_file.pdf)

# Deo V Oportunističke infekcije

## Prevenција i lečenje oportunističkih infekcija kod HIV pozitivnih osoba

### Primarna profilaksa

Oboljenje	Lek	Doza	Komentar
<i>Pneumocistis jirovecii (PcP)</i> i <i>Toxoplasma gondii</i>			<b>Indikacija:</b> CD4 < 200 ćelija/μL, CD4 procenat < 14%, ili oralni kandidoz <b>Prekinuti:</b> ako CD4 > 200 ćelija/μL tokom 3 meseca ili CD4 100-200 ćelija/μL i broj HIV kopija u plazmi nedektabilan tokom 3 meseca
<b>Pozitivna ili negativna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>TMP-SMX</b>	1 tableta duple jačine (ds) (800/160 mg) 3 x/ nedeljno po ili 1 tableta (ss) (400/80 mg)/dnevno po ili 1 ds tableta/ dnevno po	
<b>Negativna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>Pentamidin</b>	300 mg u 6 mL vode 1 x inhalacija/mesečno	
<b>Negativna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>Dapson</b>	1 x 100 mg/ dnevno po	Proveriti G6PD-deficijenciju
<b>Pozitivna ili negativna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>Suspencija atovakvona</b>	1 x 1500 mg/ dnevno po (sa hranom)	
<b>Pozitivna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>Dapson</b> <b>+ Pirimetamin</b> <b>+ Folna kiselina</b>	200 mg 1x/ nedeljno po 75 mg 1x/ nedeljno po 25 mg 1x/ nedeljno po	Proveriti G6PD-deficijenciju
<b>Pozitivna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>Suspencija atovakvana</b> <b>+ Pirimetamin</b> <b>+ Folna kiselina</b>	1 x 1500 mg/dan po (sa hranom) 75 mg/ nedeljno po 25 mg/ nedeljno po	
<i>Ne-Tuberkulozna mikobakterija (M. avium kompleks, M. genavense, M. kansasii)</i>			<b>Indikacija:</b> CD4 < 50 ćelija/μL <b>Prekinuti:</b> ako je CD4 > 100 ćelija/μL preko 3 meseca
Navedeni režimi su alternative	<b>Azitromicin</b>	1 x 1200-1250 mg/ nedeljno po	Proveriti interakcije sa ARV lekovima
	ili <b>Clarithromicin</b>	2 x 500 mg/ dnevno po	
	ili <b>Rifabutin</b>	300 mg/ dnevno po	

### Sekundarna profilaksa, terapija održavanja

Oboljenje	Lek	Doza	Komentar
<i>Pneumocistis jirovecii (PcP)</i>			<b>Prekinuti:</b> ako je CD4 > 200 ćelija/μL preko 3 meseca
<b>Negativna ili pozitivna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>TMP-SMX</b>	1 ds tableta 800/160 mg 3x/ nedeljno po ili 1 ds tableta 400/80 mg 1x/ dnevno po ili 1 ds tableta 1x/ dnevno po	
<b>Negativna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>Pentamidin</b>	300 mg u 6 mL vode 1 x inhalacija/mesečno	
<b>Negativna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>Dapson</b>	1 x 100 mg/ dnevno po	Proveriti G6PD-deficijencije
<b>Negativna ili pozitivna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>Suspencija atovakvona</b>	1 x 1500 mg/ dnevno po (sa hranom)	
<b>Pozitivna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>Dapson</b> <b>+ Pirimetamin</b> <b>+ Folna kiselina</b>	1 x 200 mg/ nedelja po 75 mg/ nedeljno po 25 mg/ nedeljno po	Proveriti G6PD-deficijencije
<b>Pozitivna</b> serologija na toksoplazmozu	<b>Suspencija atovakvona</b> <b>+ Pirimetamin</b> <b>+ Folna kiselina</b>	1 x 1500 mg/ dnevno po (sa hranom) 75 mg/ nedeljno po 25 mg/ nedeljno po	

**Sekundarna profilaksa, terapija održavanja**

Oboljenje	Lek	Doza	Komentar
<i>Toksoplazma gondii</i> <i>Encefalitis</i>			<b>Prekinuti:</b> ako je CD4 > 200 ćelija/μL preko 6 meseci
Navedeni režimi su alaternative	<b>Sulfadiazin + Pirimetamin + Folna kiselina</b>	2-3 g/dnevno po (u 2-4 doze) 1 x 25-50 mg/dnevno po 1 x 10 mg/dnevno po	
	ili <b>Klindamicin + Pirimetamine + Folna kiselina</b>	3 x 600 mg//dnevno po 1 x 25-50 mg//dnevno po 1 x 10 mg//dnevno po	2 x 800/160mg/dnevno po
	ili <b>Suspencija Atovakvona + Pirimetamin + Folna kiselina</b>	2 x 750-1500 mg/dnevno po (sa hranom) 1 x 25-50 mg/dnevno po 1 x 10 mg/dnevno po	
	ili <b>Suspencija Atovakvona</b>	2 x 750-1500 mg/dnevno po (sa hranom)	
	ili <b>TMP-SMX</b>	2 x 800/160mg/dnevno po	
Kriptokokalni meningitis			Barem 12 meseci. Razmotriti stopiranje sa CD4 >100 ćelija/μL barem 3 meseca
	<b>Flukonazol</b>	1 x 200 mg/dnevno po	
<i>Citomegalovirus</i> (CMV) Retinitis			<b>Prekinuti:</b> ako je CD4 > 200 ćelija/μL preko 3 meseca
Navedeni režimi su alternative	<b>Valganciklovir</b>	1 x 900 mg/dnevno po (sa hranom)	
	ili <b>Ganciklovir</b>	5 x 5 mg/kg/nedeljno iv	
	ili <b>Foskarnet</b>	5 x 100 mg/kg/nedeljno iv	
	ili <b>Cidofovir + NaCl + Probenecid</b>	5 mg/kg svake 2 nedelje iv	Cidofovir možda nije dostupan u svim evropskim zemljama
<i>Mikobakterium</i> <i>avium (MAC) infekcija</i>			<b>Prekinuti:</b> ukoliko CD4 > 100 ćelija/ μL preko 6 meseci i posle MAC terapije najmanje 12 meseci
Navedeni režimi su alternative	<b>Klaritromicin + Etambutol</b>	2 x 500 mg/dnevno po 1 x 15 mg/kg/dnevno po	
	ili <b>Azitromicin + Etambutol</b>	1 x 500 mg/dnevno po 1 x 15 mg/kg/dnevno po	
<i>Leišmanijaza</i>			<b>Razmotriti stopiranje:</b> ako CD4 > 200- 350 ćelija/μL preko 3 meseca, bez relap- sa barem 6 meseci i negativni PCR u krvi ili negativni urinarni antigen
	<b>Liposomalni Amfotericin B</b>	4 mg/kg svake 2-4 nedelje iv	
	ili <b>Lipidkompleks Amfotericin B</b>	3 mg/kg svake 3 nedelje iv	

**Sekundarna profilaksa, terapija održavanja**

Oboljenje	Lek	Doza	Komentar
Alternativne terapije	<b>Pentavalentne Antimonium Soli (Glukantine®)</b>	20 mg/kg svake 4 nedelje iv/im	
	ili <b>Miltefosin</b>	1 x 100 mg/dnevno po	
	ili <b>Pentamidin</b>	300 mg svake 3 do 4 nedelje iv	

**Lečenje oportunističkih infekcija**

<i>Pneumocystis jirovecii</i> Pneumonia (PcP)			
Preferirana terapija	<b>TMP-SMX</b>  <b>+ Prednizon</b> sa PaO <sub>2</sub> <10 kPa ili <70 mmHg Ili alveolarni/arterijski O <sub>2</sub> gradijent > 35 mmHg. Početi prednizon 15-30 min pre TMP/ SMX	3 x 5 mg/kg/dan TMP iv/po + 3 x 25 mg/kg/dnevno SMX iv/po  2 x 40 mg/dnevno po 5 dana 1 x 40 mg/dnevno po 5 dana 1 x 20 mg/ dnevno po 10 dana	<b>21 dan, onda sekundarna profilaksa</b> do broja CD4 ćelija > 200 ćelija/μL za > 3 meseci  Prednost kortikosteroida ako su zapo- četi pre 72 sati
Alternativna terapija za umereni do ozbiljni PcP	<b>Primakvin</b> <b>+ Klindamicin</b>	1 x 30 mg (baza)/dnevno po 1 x 600-900 mg iv/po	
	ili <b>Pentamidin</b>	1 ks 4 mg/kg/dnevno iv (injek- tovano preko 60 min.)	Proveriti G6PD deficijenciju
	<b>Kaspofungin</b> Za svaki režim + Prednizon, sa PaO <sub>2</sub> <10 kPa ili <70 mmHg, ili alveolarni/arte- rijski O <sub>2</sub> gradijent > 35 mmHg. Početi prednizon 15-30 min pre TMP/SMX	70 mg/prvi dan praćen sa 50 mg/dnevno iv	Može se dodati terapiji kod ozbiljnih slučajeva
Alternativna terapija za blagi do umereni PcP	<b>Primakvin</b> <b>+ Klindamicin</b>	1 x 30 mg (osnova)/dnevno po 1 x 600-900 mg/dnevno po	Proveriti G6PD deficijencije
	ili <b>Suspenzija Atovakvona</b>	2 x 750 mg/dnevno po (sa hranom)	
	ili <b>Dapson</b> <b>+ Trimetoprim</b>	1 x 100 mg/dnevno po 3 x 5 mg/kg/dnevno po	Proveriti G6PD deficijencije U slučaju osipa: smanjiti dozu TMP (50%), antihistemina
<i>Toksoplazma gondii</i> Encefalitis			
Preferirana terapija	<b>Pyrimethamine</b>  <b>+ Sulfadiazine</b>  <b>+ Folna kiselina</b>	Dan 1: 200 mg/dnevno po, <b>onda</b> • za ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/dnevno po • za < 60 kg: 1 x 50 mg/dnevno po • za ≥ 60 kg: 2x 3000 mg/dnev- no po/iv • za < 60 kg: 2 x 2000 mg/dnev- no po/iv 1 x 10 mg/dnevno po	<b>6 nedelja, onda sekundarna profilak- sa</b> Do broja CD4 ćelija > 200 ćelija/μL za > 6 meseci



Oboljenje	Lek	Doza	Komentari
<b>Lečenje oportunističkih infekcija</b>			
Alternativna terapija	<b>Pirimetamin</b>	Dan 1: 200 mg/dnevno po, <b>onda</b> • za ≥ 60 kg: 1 x 75 mg/dnevno po • za < 60 kg: 1 x 50 mg/dnevno po	Dodatna PcP profilaksa je neophodna
	<b>+ Klindamicin</b> <b>+ Folna kiselina</b>	4 x 600-900 mg/dnevno po/iv 1x 10 mg/dnevno po	
	ili <b>TMP-SMX</b>	2 x 5 mg TMP/kg/dnevno po/iv 2 x 25 mg SMKS/kg/dnevno po	
	ili <b>Pirimetamin</b> <b>+ Atovakvon</b> <b>+ Folna kiselina</b>	Dan 1: 200 mg po, <b>onda</b> za ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/dnevno po za < 60 kg: 1 x 50 mg/dnevno po 2 x 1500 mg/dnevno po (sa hranom) 1 x 10 mg/dnevno po	
	ili <b>Sulfadiazin</b> <b>+ Atovakvon</b>	• za ≥ 60 kg: 4 x 1500 mg/dnevno po/iv • za < 60 kg: 4 x 1000 mg/dnevno po/iv 2 x 1500 mg/dnevno po (sa hranom)	
ili <b>Pirimetamine</b> <b>+ Azitromicin</b> <b>+ Folna kiselina</b>	Dan 1: 200 mg po, <b>onda</b> • za ≥ 60 kg; 1 x 75 mg/dnevno po • za < 60 kg: 1 x 50 mg/dnevno po 1 x 900-1200 mg/dnevno po 1 x 10 mg/dnevno po		
<b>Kriptokokalni meningitis</b>			
Indukciona terapija	<b>Liposomalni Amfotericin B</b> <b>+ Flucitozin</b>	3 mg/kg/dnevno iv 4 x 25 mg/kg/dnevno po	<b>14 dana</b> Onda izvršiti LP: ako CSF kultura sterilna → preći na oralni režim. • Liposomalni Amphotericin B je praćen značajno manjim neželjenim efektima. • Spoljni pritiska treba uvek meriti Kada se vrši LP. Ponoviti LPs ili CSF šantini su osnov efektivnog regulisanja povećanog interakrenijalnog pritiska koji je povezan sa boljim preživljavanjem . • Doziranje flucitozina mora se prilagoditi renalnoj funkciji. • Tretirati barem 14 dana, onda izvršiti LP: ako je CSF kultura sterilna →preći na terapiju oralne konsolidacije. • Odložiti početak ART barem 4 nedelje.
	ili <b>Amfotericin B deoksišolat</b> <b>+ Flucitozin</b>	0,7 mg/kg/dnevno iv 4 x 25mg/kg/dnevno po	
Terapija konsolidacije	<b>Flukonazol</b>	1 x 400 mg/dnevno po (doza unosa 1 x 800 mg prvi dan)	<b>8 nedelja, onda sekundarna profilaksa.</b> Ponavljati LP do spoljnog pritiska < 20 cm H2O ili 50% inicijalne vrednosti
<b>Kandidijaza</b>			
Orofaringel	<b>Flukonazol</b>	1ks 150-200 mg/dnevno po	Jednom ili do poboljšanja (5-7 dana)
	ili <b>Itrakonazol</b>	1-2 ks 100-200 mg/dnevno po (oralni rastvor na štetu)	7-14 dana. Paziti na interakciju sa ARV lekovima, videti <a href="#">Interakcije između ARV lekova i onih koji nisu ARV</a>
	ili <b>Amfotericin B</b>	3-6 lozengeza od 10 mg/dnevno ili oralna suspenzija 1-2g/dnevno (u 2-4 doze)	7-14 dana

Oboljenje	Lek	Lek	Komentari
<b>Lečenje oportunističkih infekcija</b>			
Ezofagitis	<b>Flukonazol</b>	1 x 400 mg/dnevno po ili 400 mg doze unosa, onda 200 mg/dnevno po	3 dana  10-14 dana p. Paziti na interakcije sa ARV lekova, videti <a href="#">Interakcije između ARV lekova i onih koji nisu ARV</a>
	ili <b>Itrakonazol</b>	1-2 x 200 mg/dnevno po (oralno rešenje na šte)	10-14 dana
Ozbiljni slučajevi/azolna rezistencija	<b>Kasprofungin</b>	1 x 70 mg 1. dan, onda 50mg/dnevno iv	14 dana
<b>Herpes simpleks virus (HSV) infekcije</b>			
Inicijalni genitalni / Mukokutani HSV	<b>Valaciklovir</b>	2 x 1000 mg/dnevno po	7-10 dana ili do lečenja lezija
	ili <b>Famciklovir</b>	2 x 500 mg/ dnevno po	7-10 dana ili do lečenja lezija
	ili <b>Aciklovir</b>	3 x 400 mg/ dnevno po	7-10 dana ili do lečenja lezija
Rekurentni genitalni / Mukokutani HSV (> 6 epizoda/godina)	<b>Valaciklovir</b>	2 x 500 mg/dnevno po	Hronična suspenzivna terapija. Alternativno početi rano lečenje of rekurencija kako je navedeno.
Ozbiljne mukokutane lezije	<b>Aciklovir</b>	3 x 5 mg/kg/dnevno iv	Nakon što lezije počnu da se povlače preći na oralno lečenje ili do lečenja lezija
Encefalitis	<b>Aciklovir</b>	3 x 10 mg/kg/dnevno iv	14-21 dana
Mukokutana HSV infekcija rezistentna na aciklovir	<b>Foscarnet</b>	80-120 mg/kg/dnevno iv u 2-3 podeljene doze	Do kliničke reakcije
	ili <b>Cidofovir + Probenecid + Hidracija</b>	1 x 5 mg/kg/ nedeljno iv	Cidofovir možda nije dostupan u svim evropskim zemljama
<b>Varičela zoster virus (VZV) Infekcije</b>			
Primarna varičela infekcija (Velike boginje)	<b>Valaciklovir</b>	3 x 1000 mg/dnevno po	5-7 dana
Herpes zoster (osip kože): Nije prošireni	<b>Valaciklovir</b>	3 x 1000 mg/dnevno po	10 dana
	ili <b>Famciklovir</b>	3 x 500 mg/ dnevno po	10 dana
	ili <b>Aciclovir</b>	3 x 5 mg/kg/ dnevno iv	10 dana
Herpes zoster: prošireni	<b>Aciclovir</b>	3 x 10 mg/kg/dnevno iv	10-14 dana
<b>Citomegalovirus (CMV) Infekcije</b>			
Retinitis, trenunte lezije koje narušavaju - vid	<b>Ganciclovir</b>	2 x 5 mg/kg/dnevno iv	3 nedelje, onda sekundarna profilaksa
	ili <b>Foscarnet</b>	2 x 90 mg/dnevno iv	3 nedelje, onda sekundarna profilaksa
Retinitis, male periferne retinalne lezije	<b>Valganciclovir</b>	2 x 900 mg/dnevno po sa hranom)	
	ili <b>Foscarnet</b>	2 x 90 mg/kg/dnevno iv	
	ili <b>Cidofovir + Probenecid + Hidration</b>	1 x 5mg/kg/week iv	Cidofovir možda nije dostupan u svim evropskim zemljama
Ezofagitis/kolitis	<b>Ganciclovir</b>	2 x 5 mg/kg/dnevno iv	
	ili <b>Foscarnet</b>	2 x 90 mg/kg/dnevno iv	
	ili <b>Valganciclovir</b>	2 x 900 mg/dnevno po (sa hranom)	Kod blažih bolesti ako je oralno lečenje podnošljivo

**Lečenje oportunističkih infekcija**

Encefalitis/Mielitis	<b>Ganciklovir</b>	2 x 5 mg/kg/dnevno iv	Razmotriti kombinaciju Ganciklovira i Foscarneta u ozbiljnim slučajevima
	ili <b>Foscarnet</b>	2 x 90 mg/kg/dnevno iv	
<b>Oboljenje</b>	<b>Lek</b>	<b>Doza</b>	<b>Komentar</b>
<i>Bacillari angiomatosis (Bartonella henselae, Bartonella quintana)</i>			
	<b>Doksiciklin</b>	2 x 100 mg/dnevno po	Do poboljšanja (do 2 meseca)
	ili <b>Klaritromicin</b>	2 x 500 mg/dnevno po	Do poboljšanja (do 2 meseca)
<i>Micobacterium avium-intracellulare kompleks (MAC)</i>			
	<b>Klaritromcin + Etambutol</b>	2 x 500 mg/dnevno po 1 x 15 mg/kg/dnevno po	12 meseci, onda sekundarna profilaksa
	<b>Ev. + Rifabutin</b>	1 x 300 mg/dnevno po	
	<b>Ev. + Levofloksacin</b>	1 x 500 mg/dnevno po	Razmotriti Rifabutin ukoliko se sumnja na rezistenciju na Macrolid ili Etambutol, ozbiljna imunodeficijencija (CD4 < 50 ćelija/μL), visoko prisustvo bakterija (>2L CFU/mL u krvi), bez ART
	<b>Ev. + Amikacin</b>	1 x 10-15 mg/kg/dnevno iv	4. lek razmotriti kod proširene bolesti
	ili <b>Azitromicin + Etambutol</b>	1 x 500 mg/dnevno po 1 x 15 mg/kg/dnevno po	4. lek razmotriti kod proširene bolesti  Razmotriti dodatne lekove kao iznad
<i>Micobacterium kansasii</i>			
	<b>Rifampicin + Isoniazid + Etambutol</b>	1 x 600 mg/dnevno po (ili Rifabutin 300mg/dnevno po) 1 x 300 mg/dnevno po 1 x 20 mg/kg/ dnevno po	15-18 meseci
	ili <b>Rifampicin + Claritromicin + Etambutol</b>	1 x 600 mg/dnevno po (ili Rifabutin 300 mg/dnevno po) 2 x 500 mg po 1 x 15-20 mg/dnevno po	
<i>Leishmaniasis</i>			
Preferirana terapija	<b>Liposomalni Amfotericin B</b>	1 x 2-4 mg/kg/dnevno iv tokom 10 uzastopnih dana	Onda sekundarna profilaksa
	ili <b>Liposomalni Amgotericin B</b>	1 x 4 mg/kg/dan iv na dan 1-5, 10, 17, 24, 31 38	
Alternativna terapija	<b>Lipidkompleks Amfotericin B</b>	1 x 3 mg/kg/dnevno iv	10 dana
	ili <b>Amfotericin B Deoksičokolat</b>	1 x 0.5-1 mg/kg/dnevno iv (ukupna doza 1.5-2 g)	Amfotericin B deoksilat možda nije dostupan u svim evropskim zemljama
	ili <b>Pentavalentna antimonium so (Glukantin®)</b>	1 x 20 mg/kg/dnevno iv ili im	4 nedelje
	ili <b>Miltefosin</b>	1 x 100 mg/kg/dnevno po	4 nedelje

## Dijagnostika i lečenje TB kod HIV pozitivnih osoba

### Lečenje TB kod HIV pozitivnih osoba

Za standardnu terapiju TB kod HIV pozitivnih osoba, uključiti odgovarajući izbor ARV lekova, videti tabelu iznad i [ART kod TB/HIV koinfekcije](#)

Oboljenje	Lek	Doza	Komentari
Podložno <i>Micobacterium tuberculosis</i>			
Inicijalna faza	<b>Rifampicin + Isoniazid + Pirizinamid + Etambutol</b>	Na osnovu težine	<b>Inicijalna faza</b> (Rifampicin+Isoniazid+Pirizinamid+Etambutol) tokom 2 meseca, onda <b>faza nastavljanja</b> (Rifampicin+Isoniazid) prema vrsti TB
Alternativa	<b>Rifabutin + Isoniazid + Pirizinamid + Etambutol</b>	Na osnovu težine	<b>Inicijalna faza</b> (Rifabutin+Isoniazid+Pirizinamid+Etambutol) tokom 2 meseca, onda <b>Faza nastavljanja</b> (Rifabutin + Isoniazid) prema vrsti TB
Faza nastavljanja	<b>Rifampicin/Rifabutin + Isoniazid</b> prema vrsti TB		Ukupno trajanje terapije: 1. Pulmonarno, lek susceptibilne TB: 6 meseci 2. Pulmonarna TB i pozitivna kultura u 8. nedelji lečenja TB: 9 meseci 3. Ekstrapulmonarna TB sa CNS prisustvom ili širenjem TB: 9-12 meseci 4. Ekstrapulmonarna TB sa pogođenim kostima/zglobovima: 9 meseci 5. Ekstrapulmonarna TB na drugim mestima: 6-9 meseci

<b>Dijagnoza multirezistentne TB (MDRTB) / Proširena rezistentna TB (KSDRTB)</b>
Na MDRTB/KSDRTB treba sumnjati u slučaju: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prethodnog lečenja TB</li> <li>• Kontakta sa slučajem MDR/KSDR TB indeksa</li> <li>• Rođenje, putovanje ili rad u endemskoj oblasti MDRTB-a</li> <li>• Istorija nepridržavanja terapiji</li> <li>• Nedostatka kliničkog poboljšanja pod standardno terapijom i/ili pozitivne mrlje sputuma nakon 2 meseca TB terapije ili pozitivne kulture nakon 3 meseca</li> <li>• Beskućnika/života u hostelu i u nekim zemljama nedavne/trenutne zaraze</li> <li>• U oblastima sa vrlo visokom prevalencijom MDRTB/KSDRTB</li> </ul>
MDRTB: Rezistencija na Isoniazid i Rifampicin. KSDRTB: Rezistencija na Isoniazid i Rifampicin i Kvinolon i na barem jedan od sledećih injektibilnih lekova: Kanamicin, Kapreomicin ili Amikacin
<b>Brza detekcija</b>
Gene Xpert ili sična tehnologija imaju prednost brze detekcije rezistencije na lek. Testiranje osetljivosti leka je važno u optimiziranju lečenja. Neke zemlje/regioni nemaju ništa od navedenog i moraju koristiti empirijski pristup.
<b>Lečenje rezistentne TB</b>
INH-rezistentna TB <ul style="list-style-type: none"> <li>• RIF ili RFB+EMB+PZA tokom 7 meseci</li> </ul>
Svaka doza MDR/KSDR TB režima treba da se daje kao DOT tokom celog lečenja.
Režimi lečenja trebaju da se sastoje od barem četiri aktivna leka I budu zasnovani na: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Testiranje osetljivosti na Isoniazid, Rifampicini, Rifabutin, Florokvinolon, injektibilne agense i druge lekove ako su dostupni</li> <li>• Istorija lečenja</li> <li>• Podaci lokalnog istraživanja</li> <li>• Lek nije deo režima korišćenih u oblasti</li> </ul>
Treba započeti više od četiri leka ako je šablon susceptibilnost nepoznat ili je efektivnost jednog ili više agenasa sumnjiva.

<b>Izbor lekova</b>	
Režimi često sadrže pet do sedam lekova. Uključiti lekove iz grupa 1-5 (videti ispod) hijerarhijskim redosledom na osnovu potencije <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Koristiti bilo koji od oralnih agenasa prve linije (grupa 1) koji će verovatno biti efektivni</li> <li>2. Koristiti efektivni aminoglikozid ili polipeptid injekcijom (grupa 2)</li> <li>3. Koristiti fluorokvinolon (grupa 3)</li> <li>4. Koristiti preostale lekove iz grupe 4 za završetak režima od barem četiri efektivna leka</li> <li>5. Za režime sa više od četiri efektivna leka, razmotriti dodavanje dva leka iz grupe 5</li> </ol> Režim treba proceniti ponovo i modifikovati ga ako je potrebno kada rezultati osetljivosti na lek postanu dostupni.	
<b>Grupa 1: Oralni agensi prvog reda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pirazinamide (Z)</li> <li>• Etambutol (E)</li> <li>• Rifabutin (RFB)</li> </ul>
<b>Grupa 2: Injektibilni agensi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kanamicin (Km)</li> <li>• Amikacin (Am)</li> <li>• Capreomicin (CM)</li> <li>• Streptomycin (S)</li> </ul>
<b>Grupa 3: Fluorokvinoloni</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Levofloksacin (LFKS)</li> <li>• Moksifloksacin (MFKS)</li> <li>• Ofloksacin (OFKS)</li> <li>• Gatifloksacin (G)</li> </ul>
<b>Grupa 4: Oralni bakterostatički agensi Drugog reda</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Para-aminosaliciklična kiselina (PAS)</li> <li>• Cikloserin (CS)</li> <li>• Terizidon (TRD)</li> <li>• Etionamid (ETO)</li> <li>• Protionamid (PTO)</li> </ul>
<b>Grupa 5: Agensi sa nejasnom ulogom u lečenju rezistente TB</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clofazimine (CFZ)</li> <li>• Linezolid (LZD) /Tedizolid (TZD)</li> <li>• Amoksicilin/Klavulanat (Amks/CLV)</li> <li>• Tioacetazone (THZ)</li> <li>• Imipenem/Cilastatin (IPM/CLN)</li> <li>• Visoka doza Isoniazid (visoka doza H-16–20 mg/kg/dan )</li> <li>• Claritromicin (CLR)</li> <li>• Razmotriti, Bedakvilin, Delamanid i nove anti-TB agense za MDR/KSDR TB</li> </ul>

<b>Trajanje MDR/KSDR lečenja</b>
8 meseci intenzivne faze upotrebom 5 ili više lekova, praćeno sa 12 meseci 3 leka zavisno od reakcije. Npr., 8 meseci Z, Km, OFKS, PTO i CS, praćeno sa 12 meseci OFKS, PTO i CS
<b>Interakcija lekova ART sa MDR/KSDR režimima</b>
Osim ako se RBT koristi, koristiti normalne doze ali sa oprezom jer je mali broj podataka dostupan o potencijalnim interakcijama lekova, videti <a href="#">ART kod TB/HIV koinfekcije</a>

## Latentna tuberkuloza

Indikacija: TST>5 mm ili pozitivni IGRA ili bliski kontakt sa otvorenim tuberkulozama

Režim	Komentari
<b>Isoniazid</b> (INH) 5 mg/kg/dnevno (maks. 300 mg) po + <b>Piridoksin</b> (Vit B6) 25 mg/dnevno po	6-9 meseci
<b>Rifampicin</b> 600 mg/dnevno po ili <b>Rifabutin</b> po (doza prema trenutnoj kombinaciji ART)	4 meseca, proveriti intera-kciju sa ART
<b>Rifampicin</b> 600 mg/dnevno po ili <b>Rifabutin</b> po (doza prema trenutnoj kombinaciji ART) + <b>Isoniazid</b> (INH) 5 mg/kg/dnevno (maks. 300 mg) po + <b>Piridoksin</b> (Vit B6) 25 mg/dnevno po	3 meseca, proveriti intera-kciju sa ART
<b>Rifampicin</b> 600mg 2x/nedeljno po + <b>INH</b> 900 mg 2x/nedeljno po + <b>Piridoksin</b> (Vit B6) 300mg 1x/nedeljno po	3 meseca, proveriti interakcije sa ART

# References

Zelena boja upućuje na specifične reference korišćene u svakom odeljku

Crna boja upućuje na opšte reference korišćene u svakom odeljku

## DEO I Procena HIV pozitivnih osoba prilikom prve i kasnijih poseta

Vidite reference za DEO III

## DEO II Primena ARV terapije kod HIV pozitivnih osoba

- 1 Langewitz W et al. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ* 2002;325: 682-683.
- 2 Glass TR et al. *Antiviral Therapy* 13(1):77-85. 2008.
- 3 WHO 2003 p.95-107.
- 4 Arroll B et al. *BMJ* 327:1144-1146. 2003.
- 5 Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS*. 2010 Jun 1;24(9):1243-50.
- 6 The Fast Alcohol Screening Test, Alcohol and Alcoholism (2002) 37 (1): 61-66.7. *Castle, Lancet* 2008;372:646-55.
- 7 J. Fehr, D. Nicca, W. Langewitz, D. Haerri, M. Battegay, revision 2013
- 8 *Artemis, AIDS* 2008, Vol 22 No 12: 1389 – 1397.
- 9 ACTG 5142 study, *N Engl J Med* 2008;358:2095-106.
- 10 Brogli S. *Pediatrics Inf Dis Journal* 2010.
- 11 French Perinatal Cohort, 20th CROI2013, Atlanta, abstract 81.

## DEO III Prevencija i menadžment komorbiditeta kod HIV pozitivnih osoba

- 1 EHS 2013 Guidelines, *J. Hipertenz*; 2013;7:1281-1357
- 2 International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2005.
- 3 Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, Rimbault AA, Bourquin I, Schiffer V, et al. Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viremia. *AIDS* 2010 Jun 1;24(9):1243-50.
- 4 Antinori A, Arendt G, Becker JT, Brew BJ, Bird DA, Cherner M, et al. Updated research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurologi* 2007 Oct 30;69(18):1789-99.

Peters B, Post F, Wierzbicki AS et al. Screening for chronic comorbid disease in people with HIV: the need for a strategic approach. *HIV Med.* 2013 Jan;14 Suppl 1:1-11.

El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006;355:2283-2296.

Silverberg MJ, Chao C, Leiden WA et al. HIV infection and the risk of cancers with and without a known infectious cause. *AIDS*. 2009 Nov 13;23(17):2337-45.

Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active antiretroviral therapy. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Mar 16;97(6):425-32.

De Wit S, Sabin CA, Weber R et al. Incidence and risk factors for new onset diabetes mellitus in HIV infected patients: the D:A:D study. *Diabetes care* 2008 Jun;31(6):1224-9.

Tien PC, Schneider MF, Coks C et al. Association of HIV infection with incident diabetes mellitus: impact of using hemoglobin A1C as a criterion for diabetes. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Nov 1;61(3):334-40.

Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med.* 2013 Apr 22;173(8):614-22.

Worm SW, Sabin S, Weber R et al. Risk of Myocardial Infarction in Patients with HIV Infection Exposed to Specific Individual Antiretroviral Drugs from the 3 Major Drug classes: The Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Study. *J Infect Dis.* 2010 Feb 1;201(3):318-30.

Triant VA, Lee H, Hadigan C et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2506-2512.

Islam FM, Wu J, Jansson et al. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.* 2012 Sep;13(8):453-68.

Grunfeld C, Delaney JA, Wanke C et al. Preclinical atherosclerosis due to HIV infection: carotid intima-medial thickness measurement from the FRAM study. *AIDS*. 2009 Sep 10;23(14):1841-9

Friis-Moeller N, Thibébaud R, Reiss P et al. for the D:A:D study group. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the Data Collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 Oct;17(5):491-501

Rothman MS, Bessesen MT. HIV infection and osteoporosis: pathophysiology, diagnosis and treatment options. *Curr Osteoporos Rep.* 2012 Dec;10(4):270-7.

Riom L, Mocroft A, Kirk O et al. on behalf of the D:A:D study group. Association Between Antiretroviral Exposure and Renal Impairment Among HIV-positive Persons with Normal Baseline Renal Function: the D:A:D study. *J Infect Dis.* 2013 Mai;207(9):1359-1369.

Alsaskas ZC, Medapalli RK, Ross MJ. Expert opinion on pharmacotherapy of kidney disease in HIV-infected patients. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:691-704.

Mocroft A, Kirk O, Reiss P et al. for the EuroSIDA Study Group. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010 Jul 17;24(11):1667-78.

Bonjoch A, Baies B, Riba J, et al. Validation of estimated renal function measurements compared with the isotopic glomerular filtration rate in an HIV-infected cohort. *Antiviral Res* 2010;88:347-354.

Chang HR, Pella PM. Atazanavir urolithiasis. *N Engl J Med* 2006;355:2158-2159.

Gaspar G, Monereo A, Garcia-Reine A et al. Fanconi syndrome and acute renal failure in a patient treated with tenofovir: a call for caution. *AIDS* 2004;18:351-352.

Gupta SK, Eustace JA, Winston JA, et al. Vodič for the management of chronic kidney disease in HIV-infected patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005;40:1559-1585.

Benhamou I, Di Martino V, Bochet M et al. Factors affecting liver fibrosis in human immunodeficiency virus-and hepatitis C virus-coinfected patients: impact of protease inhibitor therapy. *Hepatologi* 2001;34:283-287.

Kovari H, Ledergerber B, Peter U et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626-635.

Weber R, Sabin CA, Friis-Moeller N et al. Liver related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: The D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006 Aug 14-28;166(15):1632-1641.

Qurishi N, Kreutzberg C, Lüchters G et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet* 2003 Nov 22;362(9397):1708-13.

#### DEO IV Klinički menadžement i lečenje hronične HEP B i HEP C koinfekcije kod HIV pozitivnih osoba

- 1 Acute hepatitis C in HIV-infected individuals: recommendations from the European AIDS Treatment Network (NEAT) consensus conference. *AIDS* 2011 Feb 20;25(4):399-409.
- 2 Ingiliz P, Rockstroh JK. HIV-HEP C co-infection facing HEP C protease inhibitor licensing: implications for clinicians. *Liver Int* 2012 Sep;32(8):1194-9.
- 3 EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011 Aug;55(2):245-64.

Thomson EC, Nastouli E, Main J, et al. Delayed anti-HEP C antibody response in HIV-positive men acutely infected with HEP C. *AIDS* 2009;23:89-93.

Lacombe K, Rockstroh J. HIV and viral hepatitis coinfections: advances and challenges. *Gut* 2012;61(Suppl 1):i47-i58.

Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003;362:1708-13.

Torriani FJ, Rodríguez-Torres M, Rockstroh JK, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV infected patients. *N Engl J Med* 2004;351:438-50.

Núñez M, Miralles C, Berdún MA, et al. PRESCO Study Group. Role of weight-based ribavirin dosing and extended duration of therapy in chronic hepatitis C in HIV-infected patients: the PRESCO trial. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2007;23:972-82.

Rodríguez-Torres M, Slim J, Bhatti L, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for HIV-HEP C genotype 1 coinfecting patients: a randomized international trial. *HIV Clin Trials* 2012;13:142-52.

Sulkowski MS, Sherman KE, Dieterich DT, et al. Combination Therapy With Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection in Patients With HIV: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2013;159:86-96.

Sulkowski M, Pol S, Mallolas J et al. P05411 study investigators. Boceprevir versus placebo with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for treatment of hepatitis C virus genotype 1 in patients with HIV: a randomised, double-blind, controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13:597-605.

Cotte L, Braun J, Lascoucs-Combe C, et al. ANRS HC26 Study Group. High Early Virological Response with Telaprevir-Pegylated-Interferon-Ribavirin in Treatment-experienced Hepatitis C Virus Genotype 1/HIV Co-infected Patients: ANRS HC26 Telaprevir Study. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013;abstract 36.

Poizot-Martin I, Bellissant E, Piroth L, et al. ANRS-HC27 BOCEPREVIH Study Group. ANRS-HC27 Boceprevir Interim Analysis: High Early Virologic Response with Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin in Hepatitis C Virus/HIV Co-infected Patients with Previous Failure to Pegylated Interferon + Ribavirin. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 3-6, 2013

Berenguer J, Alvarez-Pellicer J, et al. GESIDA 3603/5607 Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces liver-related complications and mortality in patients coinfecting with human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Hepatology*. 2009 Aug;50(2):407-13.

Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. GESIDA HIV/HEP C Cohort Study Group. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. *Clin Infect Dis*. 2012 Sep;55(5):728-36.

Hézode C, Fontaine H, Dorival C, et al. CUPIC Study Group. Triple therapy in treatment-experienced patients with HEP C-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol*. 2013 Mai 10. doi:pii: S0168-8278(13)00290-0. 10.1016/j.jhep.2013.04.035. [Epub ahead of print]

Miro JM, Montejo M, Castells L, et al. Spanish OLT in HIV-Infected Patients Working Group investigators. Outcome of HEP C/HIV-coinfecting liver transplant recipients: a prospective and multicenter cohort study. *Am J Transplant*. 2012;12:1866-76.

Terrault NA, Roland ME, Schiano T, et al. Solid Organ Transplantation in HIV: Multi-Site Study Investigators. Outcomes of liver transplant recipients with hepatitis C and human immunodeficiency virus coinfection. *Liver Transpl*. 2012;18:716-26.

Sonneveld MJ, Rijckborst V, Boucher CA, et al. Prediction of sustained response to peginterferon alfa-2b for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B using on-treatment hepatitis B surface antigen decline. *Hepatology*. 2010;52:1251-1257.

Neukam K, Camacho A, Caruz A, et al. Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin in HIV/hepatitis C virus (HEP C)-coinfecting patients using HEP C genotype, IL28B variations, and HEP C-RNA load. *J Hepatol*. 2012;56:788-794.

#### DEO V Oportunističke infekcije

DHHS: vodič za prevenciju i lečenje oportunističkih infekcija kod odraslih osoba i adolescenata inficiranih HIV-om. Jul 2013. [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov)