

УНИВЕРЗИТЕТ “Св. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ-СКОПЈЕ
КЛИНИКА ЗА ИНФЕКТИВНИ БОЛЕСТИ И ФЕБРИЛНИ СОСТОЈБИ

**СТРАТЕГИИ ЗА ТРЕТМАН НА ХИВ ИНФЕКЦИЈА
СО ПОСЕБЕН ОСВРТ НА АНТИРЕТРОВИРУСНА ТЕРАПИЈА**

Семинарски труд

Изработил
д-р Милена Стевановиќ

Ментор
Доц. Д-р Виолета Груневска

Скопје, 2003

Содржина

Вовед

1. ХИВ- животен циклус
 - 1.1 Припојување на ХИВ и продор во осетливаа клетка
 - 1.2 Транскрипција на вирусна РНК во провирусна
 - 1.3 Интегрирање на вирусот во геномот на клетката домаќин
 - 1.4 Клиничка латентна фаза на вирусот
 - 1.5 Транскрипција на провирусна во геномски РНК и мРНК и постраскрипционен дел на циклусот
 - 1.6 Собирање на делови на вирусот и негово испушување
2. СТРАТЕГИИ ЗА ТРЕТМАН НА ХИВ ИНФЕКЦИЈА
 - 2.1 Спречување на навлегувањето на ХИВ во неинфицирана клетка
 - 2.1.1 Терапевтски стратегии за блокирање на вирусното врзување
 - 2.1.2 Терапевтски стратегии за блокирање на врзувањето на корецепторите
 - 2.1.3 Терапевтски стратегии за блокирање на мембранската фузија- инхибитори на фузија
3. АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА И НИВНА ПОДЕЛБА
 - 3.1 Нуклеозидни инхибитори на реверзна траскриптаза (НИРТ) или нуклеозидни аналози
 - 3.1.1 Нуклеотидни инхибитори на реверзна транскриптаза или нуклеотидни аналози
 - 3.2 Протеазни инхибитори (ПИ)
 - 3.3 Не нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (ННИРТ)
4. ЦЕЛИ НА ЛЕКУВАЊЕТО СО АНТИРЕТРОВИРУСНА ТЕРАПИЈА
 - 4.1 Средства за постигнување на целите на терапијата
 - 4.2 Кога да се започне со антиретровирусна терапија
 - 4.2.1 Употреба на тестовите за плазма ХИВ РНК нивоата и броењето на CD4+ Т клетки, за одредување на терапијата
 - 4.2.2 Тестирања за резистентност кон лековите
 - 4.3 Размислувања за пациенти со воспоставена ХИВ инфекција
 - 4.3.1 Размислувања за иницирање на терапија кај пациент со асимптоматска ХИВ инфекција
 - 4.3.2 Иницијална терапија кај пациенти со асимптоматска ХИВ инфекција
 - 4.3.3 Започнување терапија кај пациенти со напредната ХИВ инфекција
5. Несакани клинички случувања асоцирани со ХААРТ
6. РАЗМИСЛУВАЊА ЗА ПРОМЕНА НА НЕУСПЕШНА АНТИРЕТРОВИРУСНА ТЕРАПИЈА
 - 6.1 Критериуми за промена на терапијата
 - 6.2 Контролирано прекинување на терапијата
7. АНТИРЕТРОВИРУСНАТА ТЕРАПИЈА ВО ПРЕВЕНЦИЈА НА ХИВ ИНФЕКЦИЈАТА
 - 7.1 Антиретровирусна терапија кај ХИВ инфицирани бременни жени
 - 7.2 Пост-експозициона профилакса на ХИВ инфекција кај здравствени работници

Кратенки:

UNAIDS	Повеќе организации на обединетите нации здружено работат на ХИВ/АИДС проблеми во светот под името УНАИДС
FDA	Food and drug administration
CDC	УС центар за контрола и превенција на болести
AIDS/SIDA	Синдром на стекната имунодефициенција
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
RT-PCR	Реверсна транскриптаза-Полимераза верижна реакција
ART	Антиретровирусна терапија
HAART (Highly active antiretroviral therapy)	Високо активна антиретровирусна терапија
NIRT (NRTI)	Нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза
PI	Протеазни инхибитори
NNIRT (NNRTI)	Не нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза
ARC (AIDS relatet complex)	
CST	Церебро спинална течност
Viral loud	Вирусно оптеретување
Class-spearing regime	Комбинации на лекови кои поштедуваат одредена група на лекови
CMV	Cytomegalo virus
MAI	Mycobacterium avium intracellulare
HCV	Хепатитис Ц вирус
HBV	Хепатитис Б вирус
SIV	Simian immunodeficiency virus
KT	Компјутерска томографија
MR	Магнетна резонанца
SJS	Стивен Јонсон Синдром
PEP (post-exposure prophylaxis)	Пост експозициона профилакса
Salvage	Терапија на опоравување или спасоносна терапија по неуспех на повеќе комбинации на лекови

ВОВЕД

Денес на почетокот од 2003 година влегуваме во третата деценија од отпочнувањето на ХИВ/СИДА пандемијата. Синдромот на стекната имунодефициенција пандемски продолжува да се шири во сите делови од светот. UNAIDS известува за 42 000 000 луѓе кои живеат со СИДА во 2002, бројот на ново инфицирани со ХИВ е околу 5 000 000, во 2002 година 3 100 000 починале од СИДА.

Во 1981 година СИДА за прв пат е препознаена како болест; веќе во 1983 година идентификуван е и нејзиниот причинител, ХИВ; 1983 година започнуваат и првите обиди за третман на болеста со имуномодулатори (гама интерферон, интерлеукин); 1985 година веќе е развиена технологија за дијагностицирање (ELISA); 1987 година се промовира и првиот антиретровирусен лек- АЗТ; 1996 година представена е и високо активната антиретровирусна терапија (Highly active antiretroviral therapy-НААРТ); во 1997 година започнуваат првите истражувања за нови стратегии на третман на ХИВ инфекцијата (Т-20 прв инхибитор на фузијата на ХИВ); 2002 година се следат ефектите од различните комбинации на лекови, нивните несакани ефекти и можностите за нивно намалување и лекување, а во исчекување се следат завршните фази и резултати од истражувањата започнати 1997 година за нови стратегии на лекување на ХИВ инфекцијата. Неоспорно е направен значаен прогрес во развојот на антиретровирусната терапија. Во употреба се шеснаесет лиценцирани антиретровирусни медикаменти кои се насочени против репликацијата на ХИВ. Антиретровирусната терапија го подобри квалитетот и квантитетот на живот на многу пациенти инфицирани со ХИВ во развиените земји каде овие лекови се достапни и пациентите можат финансиски да си ги дозволат. Сепак, се уште се потребни нови класи на лекови за да се надминат проблемите со толеранцијата кон лековите и токсичните ефекти, латентните вирусни депоа, и резистентноста кон лековите. Уште поважно, потребни се ефикасни и ефтини вакцини за да се спречи глобалното ширење на ХИВ во земјите во развој каде антиретровирусната терапија е недостапна.

1. ХИВ- животен циклус

Трансформацијата на ХИВ во клетката (CD4⁺ Т-лимфоцит) за време на неговата репликација е многу сложен процес во кој учествуваат голем број на вирусни и клеточни ензими. Ензимите немаат можност за корекција на грешките поради што доаѓа до бројни мутации. Поради ова се наоѓаат огромен број на различни изолати на ХИВ, па дури и кај еден ист болен. Циклусот на репликација се одвива во неколку фази. Разјаснувањето на истите овозможуваат и стратегии за создавање на лекови кои ќе го прекинат овој процес во разни нивои.

- 1.1 Припојување на ХИВ и продор во чувствителната клетка;
- 1.2 Транскрипција на вирусна РНК во провирусна ДНК;
- 1.3 Интегрирање на вирусот во геномот на клетката домаќин;
- 1.4 Латентна фаза на вирусот;
- 1.5 Транскрипција на провирусна ДНК во геномски РНК и мРНК и постраскрипционен дел на циклусот;
- 1.6 Собирање на делови на вирусот и негово испуштавање.

1.1 Припојување на ХИВ и продор во осетливаа клетка

Припојувањето на ХИВ за CD4⁺ Т-лимфоцитите, се должи на високиот афинитет на структурите од вирусната обвивка за CD4⁺ рецепторите, кои ги карактеризираат овие лимфоцити. Липопротеинската обвивка на ХИВ ја пробиваат трнести гликопротеини. Целокупниот прекурсор, гликопротеинот gp 160 се состои од два лабаво поврзани дела и тоа надворешен gp 120 кој штрчи од обвивката на вирусот и внатрешен, трансмембранозен гликопротеин gp 41 кој е во врска со внатрешните структури на вирусот. По врзувањето на gp 120 за CD4 рецептор, трансмембранозниот gp 41 продира во CD4⁺ Т лимфоцит внесувајќи ги РНК и ензимите на вирусот во неговата цитоплазма. Механизмот на навлегувањето на ХИВ во осетливата клетка се нарекува фузија на мембрани.

1.2 Транскрипција на вирусна РНК во провирусна ДНК

Следниот чекор во циклусот се одвива под дејство на реверзната транскриптаза (РТ), која се состои од два ензима, полимераза и рибонуклеаза Х. Транскрипцијата на вирусната РНА во провирусна ДНК се одвива под дејство на РТ. На овој начин се создава хибрид од по еден ланец РНК и ДНК. Понатаму рибонуклеазата Х го разложува РНК ланецот. Вториот ланец на двоверижната ДНК се создава со транскрипција на првиот. Вака настанатата двоверижна ДНК поминува во циркуларен облик на провирусот.

1.3 Интегрирање на вирусот во геномот на клетката домаќин

Не е јасно како провирусната патува до јадрото на клетката домаќин но се знае дека неговото навлегување во геномот на клетката е овозможено со дејството на ензимот интегразата. Лекови кои ќе делуваат врз дејството на ензимот интегразата, “Инхибитори на интегразата”, се предмет на најновите истражувања како нова можност да се блокира репликацијата на ХИВ.

1.4 Клиничка латентна фаза на вирусот

По интегрирањето на ХИВ во генетскиот материјал на клетката домаќин, можна е негова привидна латенција во различно долг временски период кој може да трае и повеќе години. Ваквата латенција на ХИВ се објаснува со следните механизми:

Не доаѓа до експресија на вирусот и неговите елементи на површината од вирусот. Во неактивираниите клетки латентниот, спор вирус е скриен од антителата во клеточниот геном, останува незабележан од имуниот систем и започнува репликација дури со активирање на клетката во допир со антигените во почетокот на нејзините митози. Друг механизам кој може да ја одржува рамнотежата помеѓу клетката домаќин и вирусот во фазата на латенција, се така наречените регулаторни гени (*tat*, *rev* и *nef*) на вирусот. Способноста на ХИВ да перзистира, сокриен во латентно инфицираните клетки во тек на повеќе години е една од големите пречки за ерадикација и излекување на ХИВ инфекцијата. Поради истата причина пациентите мораат да добиваат антиретровирусна терапија до крајот од животот.

1.5 Транскрипција на провирусна ДНК во геномски РНК и мРНК и постратранскрипционен дел на циклусот

Во оваа фаза се одвива транскрипција на вирусната во месинџер РНК (мРНК), која понатаму се транслатира во рани, регулаторни, мултипли носители на пораки, диригирајќи ја продукцијата на мултипли копии на вирусните компоненти.

1.6 Собирање на делови на вирусот и негово испување

Ензимот ХИВ протеаза ги процесира останатите ХИВ протеини во нивни функционални, матурирани форми. Полипротеините *gag* и оние кои содржат *gag-pol* матрикс, капсид, нуклеокапсид, како и ензимите: реверзна транскриптаза, интегразата и протеаза, се упатуваат кон клеточната мембрана каде доаѓа до вирусен расцеп од страна на вирусната протеаза. Протеазните инхибитори се потентна група на антиретровирусни лекови кои делуваат со блокирање на еден од најбитните чекори во циклусот на репликација на ХИВ т.е неговата матурација. Создадениот нов вирус со пупење се ослободува од клетката домаќин, и по кратко време на созревање започнува нов циклус.

2. СТРАТЕГИИ ЗА ТРЕТМАН НА ХИВ ИНФЕКЦИЈА:

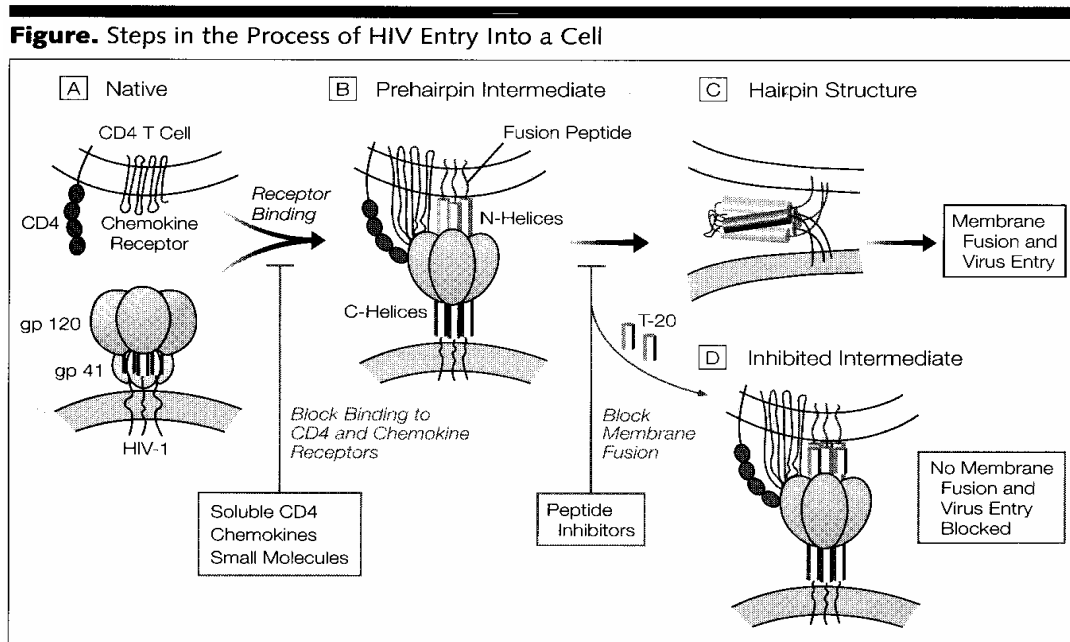
Стратегиите за лекување на ХИВ инфекцијата се базираат на одрени сегменти од животниот циклус на ХИВ односно во нивно спречување:

2.1 Навлегување на ХИВ во неинфицирана клетка

Пристап кој што ветува развој на лекови и вакцини е попречување на ХИВ навлегувањето. Навлегувањето на ХИВ во клетката домаќин е комплексен, повеќе фазен процес кој инволвира три клучни конфигурациски нивоа, прикажани на слика 1. CD4⁺ рецепторите и хемокински рецептори се целуларни рецептори кои служат како корецептори за ХИВ. Врзувањето на CD4⁺ индуцира потврдна промена која ги доведува хемокинските рецепторни врзувачки места на gp 120 во продолжение со хемокинските корецептори овозможувајќи им да се врзат. По врзувањето на корецепторите, уште подраматична конформативна промена ги експонира gp 41 делови на вирусната обвивка претходно затскриена во внатрешноста на комплексот, резултирајќи во формација на променливи видови наречени prehairpin intermediate. Конечно, prehairpin intermediate преоѓа во спојувачки активен посредник, овозможувајќи вирусната обвивка да се спои со клеточната мембрана и да ја ослободи вирусната обвивка во цитоплазмата. Постоечките интервентни стратегии имаат за цел да блокираат еден или повеќе од споменатите чекори при навлегувањето на ХИВ.

Слика 1:

Шематски приказ на постепено авлегување на ХИВ во клетката домаќин



2.1.1 Терапевтски стратегии за блокирање на вирусното врзување

Растворливите (солубилни) препарати на CD4 (sCD4) се избор на инхибитори на вирусното врзување поради специфичното блокирање на вирусниот gp 120 со што се спречува неговото врзување за целуларниот CD4. Овие производи имаат терапевтски потенцијал но и како превентивна терапија за периодот веднаш по експонирањето. Најнов производ од оваа категорија е:

1. PRO 542 односно мултимерички sCD4 имуноглобулински молекул на врзувачки протеин кој го инкорпорира ХИВ врзувачкиот регион на хуманиот CD4 во хуман IgG2. PRO 542 има поголем афинитет за gp 120 отколку мономеричките препарати. Уште повеќе, хуманиот IgG2 тежок ланец го зголемува неговиот полу живот и го минимизира неговиот потенцијален имуноген ефект. Испитуван кај возрасни и деца со стабилна терапија покажува акутно намалување на вирусите во плазмата. Производот е безбеден, нетоксичен, не е имуноген, но од друга страна, е скап и парентералната администрација ја лимитира неговата рутинска употреба.

Други два антивирусни производи кои го блокираат иницијалното врзување, имаат потенцијал како микробициди поради нивната физичкохемиска стабилност. Обата инхибираат широка палета на врзувања на ХИВ-1 како и на ХИВ-2 и SIV.

2. PRO 2000: нафтален сулфонат полимер кој е моментално во првата фаза на клиничко испитување. PRO 2000 се врзува за CD4 молекулата. Во прелиминарните студии, PRO 2000 се покажа ефикасен во превенирање на примарната лентивирус трансмисија и е побезбеден за луѓето отколку слични концентрации на ноноксинол-9. По широки испитувања ноноксинол-9 не ги покажа очекуваните ефекти како виростатик и се исфрла од секојдневната употреба.

3. Сijanovirin-N: мал протеин изолиран од цијанобактериум *Nostoc ellipsosporum*. Сijanovirin-N се врзува за високо чувани припојни места на gp 120.

2.1.2 Терапевтски стратегии за блокирање на припојувањето на корецепторите

ХИВ рецепторите се членови на 7-трансмембрана фамилија на хемокински рецептори чија физиолошка улога е да трансмитира интрацелуларни сигнали по интеракцијата со хемокини. α -хемокинскиот рецептор CXCR4 го користат многу лабораториски адаптирани Т-тропни соеви на ХИВ и многу клинички изолати, особено оние изолирани од пациенти во покасниот стадиум на болеста. Овие Т-тропни вируси сега се наречени Х4 ХИВ изолати бидејќи го користат CXCR4 како нивен примарен корецептор.

β -хемокинот рецептор CCR5 е идентификуван како голем влезен кофактор за повеќето вируси, порано наречени М-тропни, денес за нив се користи терминот R5 изолати базирано на нивното врзување за хемокинските рецептори. Природните лиганди за CCR5 се β -хемокините MIP-1 α , MIP-1 β , и RANTES. Вирусите со двоен тропизам R5X4 ги користат или CCR5 или CXCR4. Некои наоди сугерираат дека R5 ХИВ соевите се доминантен вирус трансмитиран од една особа на друга, и дека густината на CCR5 на

површината на клетката е клучен фактор во напредувањето на болеста. Лицата кои се хомозиготи и имаат делеција на 32 пар хромозоми на CCR5 генот, не го манифестираат овој површински протеин и главно се отпорни на инфекција со R5 вируси. Лица, хетерозиготи за оваа мутација покажуваат редуцирани нивоа на CCR5 протеин и манифестираат одложена прогресија на СИДА од 1 до 2 години. Исто така, промотерска мутација во CCR5 ја редуцира протеинската експресија и ја одложува прогресијата на СИДА до 4 години. Никој од пациентите кои го има овој природен полиморфизам не манифестира отворен патолошки ефект, што ја рационализира интервентната стратегија која ја превенира или лимитира експресијата на CCR5.

Околу 40% од пациентите инфицирани со ХИВ развиваат вирус кој може да го користи CXCR4 заедно со или некогаш наместо CCR5 како корецептор. Користењето на CXCR4 како корецептор сигнализира забрзана загуба на CD4⁺ Т-клетки и напредување на болеста. Затоа се пожелни терапии кои ќе ја одложат или превенираат појавата на Х4 вирусот.

Повеќе антивирусни средства кои се во втора или пред клиничка фаза на иследување ветуваат голем напредок во третманот на ХИВ инфекцијата.

1. Најефикасниот непептиден инхибитор на CXCR4 е AMD3100. Тој го блокира влезот на ХИВ со врзување за анјонските резидуи во вториот екстрацелуларен круг на CXCR4. Исто го инхибира и врзувањето на SDF-1 α за CXCR4 и последователниот сигнал на трансдукција, спречувајќи го CXCR4 да функционира како вирусен и како хемокински рецептор. Во *in vitro* услови, AMD3100 покажа задоволувачки селективен притисок, така што вирусот кој се појавува покажува R5 генотип и фенотип. *In vivo* експериментите кај комбинирана имунодефициенција покажаа дека AMD3100 го спречува влезот на Х4 но не и на R5 изолатите. Интересно е што парцијално ги супримира двојнотропните R5X4 изолати кај глумците, обновениот вирус станува неспособен да ги искористи CXCR4 и го губи својот патоген фенотип. AMD3100 е во моментот во втора фаза од испитувањето на венска апликација. Неговата употреба евентуално би ја лимитирале слабата биорасположивост и фактот дека делува само на Х4 и R5X4 вирусните изолати.

2. ALX40-4C ги блокира гр 120 и SDF-1 интеракциите со CXCR4. Одредени студии укажуваат дека ALX40-4C и SDF-1 влегуваат во интеракција со CXCR4 на различни места, нудејќи можност за синергистичка инхибиција. Овој пептид може да го блокира ХИВ со компетитивно блокирање или модулација на рецепторот.

3. TAK-779, е првиот непептиден антагонист насочен против CCR5. TAK-779 специфично го инхибира поврзувањето на I-RANTES за CCR5, но не и за други рецептори. Инхибиторниот ефект на TAK-779 е на CCR5 а не на неговиот лиганд, RANTES. Се чини дека TAK-779 ја блокира врската- гр 120-CCR5, така што се врзува во близина на екстрацелуларната површина на CCR5 во кавитетот формиран помеѓу трансмембранските вериги.

4. Schering C е мал, орално биорасположив антагонист на CCR5 кој го инхибира влезот на широк спектар на примарни изолати и ХИВ лабораториски адаптирани изолати. Експериментите покажале дека Schering C ефикасно ја супримира репликацијата на хуманите R5 изолати пропорционално со внесената доза. Предклиничките податоци се

охрабрувачки во однос на фармакокинетскиот профил и отсуството на резистентни вируси дури и по 20 неделна апликација на лекот.

2.1.3 Терапевтски стратегии за блокирање на мембранската фузија - инхибитори на фузија

Инхибиторите на фузијата ја блокираат инфекцијата со тоа што го спречуваат ХИВ да се фузионира со клетката домаќин и во неа да го внесе својот генетски материјал. Протеинот gp41 е медијатор во фузијата меѓу вирусот и клеточната мембрана и поради тоа може да служи како цел кон која се насочени антивирални испитувања и како компонента за развој на вакцина. Неговата структура е проучувана со помош на рентген дифракција: 6-верижен јазол составен од 3 N-терминал и 3 C-терминална верига.

T-20 кореспондира со C-верижна структурата на gp41, неговото закачување за gp41 го спречува инфицирањето на здравата CD4 T-клетка и ги спречува понатамошните промени. Истражувањата на Fuzeon (T20) успешно се завршени. Лекот се очекува да биде одобрен за производство од FDA и веќе во тек на 2003 година да биде достапен на пациентите. Fuzeon поради својата фрагилна структура неможе да се ординира орално, поради тоа подготвен е во инјектибилна форма, се дозира во две инекции дневно од по 90 mg Fuzeon. Резултатите добиени од многуте направени студии за овој препарат, зборуваат за потенциен лек со моќно антивирусно дејство кај пациенти кои претходно не биле третирани со антиретровирусна терапија, а шанса за пациентите кои имале повеќе неуспешни третмани. Лекот ординиран во комбинација со други антиретровирусни лекови има подобри ефекти со побрза контрола врз размножувањето на вирусот. Одредени резултати укажуваат и за можна резистенција на вирусот. Несаканите ефекти не се сеуште јасно дефинирани но се вклучуваат: иритација на кожа (поради секојдневните инјектирања на лекот), малаксалост, инсомнија и периферна неуропатија. Сеуште не се познати неговите ефекти кај бремените жени, новороденчињата и децата (2).

Друга потенцијална цел за инхибирање на фузијата е длабокиот хидрифобен кавитет во N-вериги на gp41, кој може да се блокира. Овие џебови се атрактивни цели за лековите поради тоа што:

- нивните димензии се погодни за мали молекули кои можат орално да се аплицираат;
- остатоците од N-пептидите кои го формираат џебот се критични за ХИВ инфективноста;
- инхибиторната активност зависи од пептидот врзан за џебот;
- џебот е силно заштитен од вирусните подтипови.

Вештачки е создадена симплифицирана верзија на ваков кавитет (IQN17) што резултира со продукција на стабилен gp 41 интермедијат кој може да удоми мали, циркуларни D-пептиди кои ќе ја инхибираат фузијата меѓу вирусот и клетката домаќин. D-амино киселините се погодни затоа што се вештачки и се отпорни на протеолитичко расцепување, што ја зголемува нивната стабилност *in vivo*. Иако постоечките D-пептидни инхибитори не се многу потенцијални, нивните деривати се чини дека ќе имаат зголемена потенција. Значи, целта е да се синтетизираат мали органски инхибитори чија цел ќе бидат овие џебови.

Графички приказ на навлегувањето на ХИВ во клетката домаќин и негова инхибиција

1. Пристапување на ХИВ до ЦД4+ клетка

Клучни вирусни и клеточни структури за кои се верува дека играат главна улога во закачувањето, припојувањето на хемокинските ко-рецептори И фузијата: gp41 на површина од вирусот (не е прикажан); gp 120 на површината на вирусот (светло сино); CD4 рецептори на површината на клетката (темно сино); CXCR4 или CCR5 ко-рецептори на површината на клетката (портокалова)

{ INCLUDEPICTURE "http://www. Roche-hiv.com/Rochehivdev/Barbara-s-images/moa1.jpg" * MERGEFORMATINET }

2. Врзување на вирусот

Се мисли дека закачувањето на вирусот за клетката се случува кога ЦД4 молекулата од површината на клетката (темно сино) се закачува за вирусниот gp 120 (цветло сино). Ова го приближува gp 120 до хемокинските ко-рецептори. Експерименталните инхибитори на закачувањето би требало да го нарушат или спречат овој процес

{ INCLUDEPICTURE "http://www. Roche-hiv.com/Rochehivdev/Barbara-s-images/moa2.jpg" * MERGEFORMATINET }

3. Припојување на ко-рецептори

По закачувањето на gp 120 со CD4 се претпоставува дека настанува извесна промена во gp 120 што овозможува понатамошно врзување на gp 120 со ко-рецепторите (CCR5 или CXCR4). Експерименталните инхибитори на ко-рецепторите се очекува да го прекинат овој процес.

{ INCLUDEPICTURE "http://www. Roche-hiv.com/Rochehivdev/Barbara-s-images/moa3.jpg" * MERGEFORMATINET }

4. Навлегување gp41 во мембраната на клетката домаќин

Докажани се и одредени промени кои се појавуваат во gp41 кои овозможуваат хидрофобичните кавитети на gp41 да навлезат во мембраната на клетката домаќин.

{ INCLUDEPICTURE "http://www. Roche-hiv.com/Rochehivdev/Barbara-s-images/moa4.jpg" * MERGEFORMATINET }

5. gp41 врзување

HR2 од gp41 со HR1 се приближуваат што овозможува вирусот цврсто да се припои со мембраната на клетката домаќин. Овој процес ја дестабилизира мембраната и создава пора наречена фузиона пора, во вирусната и клеточната мембрана. Вака настаната пора расте во широчина, широка доволно за да дозволи преминување на ХИВ преку клеточната мембрана во цитоплазмата.

{ INCLUDEPICTURE "http://www. Roche-hiv.com/Rochehivdev/Barbara-s-images/moa5.jpg" * MERGEFORMATINET }

6. Инхибиција на фузија

Се претпоставува дека со припојувањето на Инхибиторите на фузијата (прикажани со жолта спирала) за gp41 ќе го превенираат врзувањето на gp41.

{ INCLUDEPICTURE "http://www.roche-hiv.com/Rochehivdev/Barbara-s-images/moa6.jpg" * MERGEFORMATINET }

3. АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА И НИВНА ПОДЕЛБА

Антиретровирусните лекови кои се досега откриени и одобрени за клиничка употреба се групирани во четири класи:

- 3.1 Нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза;
- 3.1.1 Нуклетидни инхибитори на реверзна транскриптаза;
- 3.2 Протеазни инхибитори;
- 3.3 Не нуклеозидни инхибитори на реверзна траскриптаза;
- 3.4 Нуклеотидни инхибитори на реверзна транскриптаза;

Антиретровирусните лекови, поделени во соодветни групи се наброени во табела бр. 1

Табела бр: 1

Групи на антиретровирусни лекови:

Нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (НИРТ)	Протеазни инхибитори (ПИ)	Не нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (ННИРТ)	Нуклеотидни инхибитори на реверзна транскриптаза
<ul style="list-style-type: none"> 1. Zidovudine (AZT, Retrovir); 2. Zalcitabin (ddC, Hivid); 3. Didanosine (ddl, Videx); 4. Stavudine (d4T, Zerit); 5. Lamivudine (3TC, EpiVir); 6. Abacavir (Ziagen) 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Saquinavir (Ivirase; Fortovase); 2. Ritonavir (Norvir); 3. Indinavir (Crixivan); 4. Nelfinavir (Viracept); 5. Amprenavir (Afenerare) 6. Lopinavir Ritonavir (Kaletra) + 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Nevirapine (Viramune); 2. Delaviridine (Rescriptor); 3. Efavirenz (Sustiva) 	<ul style="list-style-type: none"> 1. Tenofovir df (Viread)

Табела бр: 2

Нови лекови кои се на крајот од своите клинички истражувања непосредно пред нивното одобрување од FDA, нова надеж во третманот а ХИВ инфекцијата.

Нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза	Протеазни инхибитори (ПИ)	Не нуклеозидни инхибитори на реверзна
--	---------------------------	---------------------------------------

(НИРТ)		транскриптаза (ННИРТ)
1. Emtricitabine (FTC, Coviracil) 2. amdoxovir (DAPD)	1. Atazanavir (BMS-232632) 2. Fosamprenavir (GW-433908, VX-175) 3. Tipranavir (TPV- PNU 140 690)	1. Capravirine (CPV- AG 15 49) 2. Emivirine (Coaction- MKC- 442)

Антиретровирусни лекови одобрени од FDA:



AZT
(also ZDV), zidovudine, *Retrovir™*



ddl, didanosine, *Videx™*



ddC, zalcitabine, *Hivid™*



3TC, lamivudine, *Epivir™*



d4T, stavudine, *Zerit™*



abacavir, 1592, *Ziagen™*



Combivir™
(комбинација AZT + 3TC)



Invirase™ (Tbpaq uea)



nevirapine, Viramune™ -



Fortovase™ (Mek uea)

saquinavir



delavirdine, Rescriptor™ -



indinavir, Crixivan™ -



efavirenz, DMP 266, Sustiva™



ritonavir, Norvir™ -
ucuo u kako Ńeunosu



nelfinavir, Viracept™ -



adefovir dipivoxil, bis POM PMEA,
Preveon™ -



amprenavir, 141W94 (uoznau
u kako VX578), Agenerase™



hydroxyurea, Hydrea™ -

3.1 Нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (НИРТ) или нуклеозидни аналози

Нуклеозидните инхибитори на реверзна транскриптаза ја инхибираат вирусната репликација со попречување на функцијата на вирусната ДНК полимераза од вирусната реверзна транскриптаза (РТ). По превземање од клетката домакин, нуклеозидните аналози, под дејство на клеточните кинази се конвертираат во нивна трифосфатна форма. Фосфорилацијата со нуклеозидните кинази е круцијална за активноста на НИРТ. Активноста на нуклеозидните кинази варира кај различни типови клетки како и во различни стадиуми на активност на клетката, што може сериозно да влијае на активноста на НИРТ врз вирусната реверзна транскриптаза. Трифосфатните форми на лековите од оваа група имаат висок афинитет за ХИВ-1 реверзната транскриптаза и се натпреваруваат со природните ензимски супстрати во прикачувањето за реверзната транскриптаза и нивно инкорпорирање во растечкиот провирусен ланец. Кога НИРТ ќе се инкорпорира во новосинтетизируваниот ланец, од РТ, веќе ни еден нуклеотид не може да се надоврзе со што се спречува и понатамошното создавање на. На овој начин вирусната ДНК е супримирана, но вирусот не е уништен (3).

- **Zidovudin (AZT)**

Зидовудин (3'-ацидо-2', 3'-дидеокситимидин; AZT или ZDV) е аналог на нуклеозид тимидин. Зидовудинот добро ја пробива хематоенцефалната бариера. Односот на цереброспинална течност (ЦСТ) и концентрацијата во плазма е 0.6 така што антивирусните конц. во ЦСТ лесно се постигнуваат. Зидовудинот се метаболизира во црниот дроб со глукуронидација до инактивна компонента, и 90% од абсорбираната доза се исфрла со урината. Дозата за возрасни е 200 mg секои 8 часа или 300 mg секои 12 часа. Во случај на ренална инсуфициенција и зависност од дијализа, дозирањето треба да се прилагоди на 100 mg секои 6-8 часа. Парентералниот начин на апликација на ZDV се користи за време на породувањето за да се спречи трансмисија на HIV-1 од мајаката на детето.

Првата слепо контролирана плацебо студија за ZDV монотерапија била за возрасни со СИДА или напреднат AIDS-related complex (ARC). Студијата која траела 6 месеци, го споредувала ефектот од ZDV дозиран 1500 mg дневно и плацебо. Истата е прекината порано кога покажала сигнификантно пониска стапка на опортунистички инфекции и смрт кај групата која била третирана со ZDV. Иако бројот на CD4⁺ Т-клетките во почетокот на терапијата со ZDV се наголемил, по 3 месеци опаднал до базично ниво. Клиничкото подобрување од употребата на лекот е забележано повеќе кај пациенти со број на CD4⁺ Т-клетките 100/mm³ или пониско. Студии за ZDV кај возрасни со благи симптоми на ХИВ-1 без СИДА и кај возрасни со асимптоматска ХИВ-1 инфекција со број на CD4⁺ Т-клетки помал од 500/mm³, покажале успорување на прогресија во СИДА или напреднат ARC кај пациенти третирани со ZDV и следени 18 месеци. Слично, кај возрасни пациенти со асимптоматска ХИВ-1 инфекција и бројот на CD4⁺ Т-клетки поголем од 400/mm³, третманот со ZDV се поврзува со спречување на прогресија на болеста за период поголем од 2 години. Подолготрајно следење на овие пациенти покажува дека ефектите од ZDV во одложување на прогресија на болеста се минливи и траат околу 2 години. Зголемувањето на бројот на CD4⁺ Т-клетките исто така е привремено и без ефекти врз нивното преживување. Друга студија за возрасни со

симптоматска ХИВ-1 инфекција и бројот на CD4⁺ Т-клетки 200-500/mm³, споредувала рано започнување на ZDV терапија со нејзино одложување до појава на СИДА или пад на бројот на CD4⁺ Т-клетки под 200/mm³. Иако раното иницирање на ZDV терапијата била во корелација со намалување на прогресија во СИДА, сепак зголемувањето на бројот на CD4⁺ Т-клетки бил минлив и не се покажала разлика во преживување на пациентите помеѓу двете стратегии.

Во Konkord студија забележано е одложување на СИДА, ARC или смртен исход на болеста и минливо зголемување на бројот на CD4⁺ Т-клетките кај рана употреба на ZDV но ефектите не траеле подолго од една година. Исто така оваа студија не покажала разлика во преживувањето или стапката на прогресија до клинички крај над просекот во текот од три годишно следење. Може да се заклучи дека употребата на ZDV како единствен лек во режимот допринесува само за минливи позитивни клинички ефекти кои се најзабележливи во првите неколку месеци од терапијата но исчезнуваат по две години.

In vitro ZDV има синергистички антивирусни ефекти со Didanosin, Zalcitabin и Lamivudin, со неколку не нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (ННИПТ) и со моментално достапните протеазни инхибитори. Обратно, ZDV и Stavudine покажуваат антагонистички антивирусни ефекти. Ова е потврдено во клинички студии каде, во контраст со ZDV монотерапијата, неколку комбинации кои вклучуваат ZDV, продуцирале потентна и трајна супресија на ХИВ-1.

Во почетокот, ZDV е користен во дози од 1000-1500 mg/дневно, што предизвикало сигнификантна токсичност. Покасно е потврдено дека ZDV во дози од 500-600 mg/дневно делува исто позитивно како и во повисоките дози, но со редуцирана токсичност. Спротивни ефекти од ZDV почесто се забележуваат кај пациенти со напредната болест. Најсериозниот токсичен ефект од овој лек е супресија на коскената срцевина. Иако макроцитоза која не е поврзана со дефицит на витамини се среќава кај сите пациенти кои се третираат со ZDV, може да се сретне и силна анемија или неутропенија, особено во ситуации каде резервите на коскена срцевина се слаби поради дефицит на витамин B12 или поради опортунистички инфекции. Инциденцата на гранулоцитопенија се движи од 1,8% кај асимптоматски пациенти кои примаат 500 mg/дневно до 47% кај пациенти со СИДА кои примаат 1500 mg/дневно. Слично, силна анемија се среќава кај 1,1% од асимптоматските пациенти кои се на 500 mg/дневно, но и кај 29% пациенти со СИДА кои примаат 1500 mg/дневно. Хроничната употреба на ZDV, поретко, може да предизвика и миопатија и миозитис кои се губат по прекинувањето на терапијата, за разлика од примарната ХИВ-1 миопатија. Се јавуваат и низа чести но несериозни симптоми како главоболка, несоница, мијалгија, несвестица, пигментација на ноктите, гадење, диспепсија. Лесно покачување на хепатални ензими исто така може да се сретне, иако овие се јавуваат со администрација на други потенцијални хепатотоксични лекови. Неопходно е да се следат хематолошките испади додека се прима ZDV особено ако е во комбинација со други миелосупресивни лекови како Ganciclovir, или лекови кои го намалуваат клиренсот на ZDV, како Methadone или Probenecid. Ако не се достапни други терапевтски опции и ако токсичноста на коскената срцевина не се подобри и покрај намалувањето на дозите на ZDV, може да се

употреби рекомбиниран еритропоетин за да се третира анемијата и факторите кои ги стимулираат гранулоцит-макрофагите или гранулоцит колониите, за да се контролира неутропенијата.

- **Didanosine (ddl)**

Didanosine (2', 3'-dideoxyinosine; ddl) се фосфорилира до дидеоксиаденозин трифосфат во клетките. Поради тоа што диданосинот се инактивира од гастричната киселина, мора да се дава како пуфериран раствор или пуферирана таблета. Овој пуфер може да ја попречи абсорпцијата на неколку медикаменти: Delavirdine, Indinavir, Ketokonazole, Itrakonazole, Fluoroquinolones. Овие лекови треба да се примаат барем два часа пред Didanosinot. Неговата абсорпција е најдобра кога се зема во состојба на постење со што неговата биорасположивост е 40%. Иако плазматскиот полу живот на ddl е околу 1, 5 часа, релативно долгиот интрацелуларен полуживот на неговата трифосфатна форма (8-24 часа), овозможува дозирање еднаш до два пати дневно. Didanosinot има лимитирана пенетрација во ЦНС со ЦСТ/плазма концентрација 0,2. Иницијалните студии за ddl ја споредуваат неговата ефикасност со ефектите од ZDV при мономедикаментозна терапија. Кај пациенти со СИДА или ARC или со број на CD4⁺ Т-клетки 200-500 кл/мм³ и предходно искуство со ZDV, преоѓањето на ddl ја намали стапката на СИДА или смртен исход на болеста. Но, не постои статистички сигнификантна разлика кај морталитетот во овие студии. Позитивните ефекти од ddl врз бројот на CD4⁺ Т-клетките се минливи. Кај возрасни кои примале малку или воопшто ZDV, предностите од ddl во однос на ZDV се помалку евидентни. Во една студија за возрасни со AIDS, ARC или број на CD4⁺ Т-клетки 200 кл/мм³ или помалку кои не примале ZDV или не го примале повеќе од 16 недели, не постои разлика во стапката на СИДА или смртен исход помеѓу ZDV и ddl. Друга студија која вклучува возрасни кои не примале терапија и немаат СИДА и со број на CD4⁺ Т-клетки 200-500 кл/мм³, ddl имал поголема активност споредено со ZDV. Добиени се слични резултати за супериорност на ddl врз ZDV и кај пациенти кои претходно имале искуство со ZDV.

Употребен во комбинација, ddl дава понагласени и потрајни клинички позитивни ефекти кои се посилни кај пациенти кои претходно не примале антиретровирусна терапија. Во студија која ги споредувала ефектите од комбинација на ZDV и ddl и само ZDV кај пациенти кои претходно примале ZDV помалку од 4 месеци, со CD4⁺ Т-клетки <400 кл/мм³, забележано е значително зголемување на CD4⁺ Т-клетките во комбинираната терапија. Кај возрасни кои не примале антиретровирусна терапија, без СИДА и број на CD4⁺ Т-клетки 200-500 кл/мм³, комбинацијата на ZDV и ddl значително ја намалила стапката на клиничка прогресија за разлика од монотерапијата со ZDV. Истото е забележано и кај пациенти кои имале напредната болест.

Моќта на комбинираната терапија е помала ако ddl се додаде во терапијата на пациенти кои предходно подолго време примале ZDV монотерапија. Во студија за возрасни со бројот на CD4⁺ Т-клетки 200-500 кл/мм³ и без СИДА, пациенти со предходно дваесет месечно искуство со ZDV, покажале позитивни клинички ефекти кога во терапијата им бил додаден и ddl, но не во толкава мера како пациентите кои предходно не примале ZDV. Кај возрасни пациенти со симптоми на HIV болест или CD4⁺ Т-клетки <350 кл./мм³, комбинацијата ZDV и ddl била супериорна во однос на монотерапија со ZDV. Успехот бил

поголем кај пациенти кои предходно не примале ZDV. Трета студија со пациенти со прилично напредната болест и со дванаесет месечна предходна употреба на ZDV, покажала дека успехот на комбинацијата на ZDV и ddI терапијата во смисол на одложување на прогресија на болеста и смрт, е забележан само кај пациенти кои предходно не примале ZDV.

Предложено е да се комбинира ddI со Hydroxyurea за да се зголеми неговото антивирусно дејство. Hydroxyurea (Hy) ја инхибира целуларната рибонуклеотидна редуктаза, поради што се намалуваат интрацелуларните концентрации на дезоксинуклеозид трифосфатите, дезоксиаденозин трифосфатите. Сама по себе, Hydroxyurea има лимитирано антивирусно дејство, но поради способноста да ги намали интрацелуларните дезоксиаденозин трифосфати со кои активниот метаболит на ddI се натпреварува за врзување на вирусната РТ, Hy покажува синергистичка антиретровирусна активност со ddI. Hy ја подобрува и антивирусната активност на комбинацијата на ddI и Stavudin иако го намалува бројот на CD4⁺ Т-клетките кој тие го зголемуваат. Најчестиот нескан ефект од земање на Hy е неутропенијата која се губи по прекинувањето на терапијата.

Најсериозната последица поврзана со токсичноста на ddI е панкреатитисот, кој во клиничка форма се јавува кај 7% од пациентите. Панкреатитисот обично се санира по прекилот со терапијата, но сепак се забележани и фатални исходи. Се јавува и периферна невропатија, асимптоматска хипертриглицеридемиа, дијареа, абдоминален дискомфорт и наузеа.

- **Zalcitabine (ddC)**

Zalcitabine (2', 3'-dideoxycytidine; ddC) е аналог на Cytidine кој добро се ресорбира орално со биорасположивост 87%, но неговата абсорпција сигнификантно се намалува кога се зема со храна. Неговиот плазма полуживот е 1, 2 часа, а ограничено пенетрира во ЦНС.

Иницијалните студии го споредуваат залц. со ZDV и ddI, и тоа кај пациенти со напредната СИДА кои примале и поднесувале терапија со ZDV осумнаесет месеци. Не е забележана разлика во преживувањето или клиничката прогресија помеѓу двете комбинации.

И покрај неговите ограничувања како монотерапија, Zalcitabin покажал ефикасност во комбинирани терапии. Забележано е зголемување на CD4⁺ Т-клетките кај пациенти со СИДА или ARC кои не примале никаква терапија пред тоа. Клинички позитивни ефекти се добиени и во студија со пациенти кои не примале антиретровирусна терапија, а со број на CD4⁺ Т-клетки 200-500 кл/мм³, и во друга со пациенти чиј што број на CD4⁺ Т-клетки бил <350 кл/мм³. Позитивни ефекти се нотирани и кај пациенти со напредната ХИВ инфекција. Обратно, ефектот на Zalcitabine со ZDV бил помал кај пациенти кои предходно веќе примале ZDV.

Периферна неутропатија се среќава како резултат на поголем токсичен ефект од Zalcitabine и се зголемува со зголемување на дозите, намален креатинин клиренс, низок број на CD4⁺ Т-клетките. Неутропатијата генерално е реверзибилна по престанување со терапијата. Панкреатитис исто така се јавува кај 1-2% од пациентите. Улцери во устата се јавуваат кај 3% од пациентите.

- **Stavudine (d4T)**

Stavudine (2', 3'-didehydro-2', 3'-dideoxythymidine; d4T) е аналог на тимидин нуклеозид кој добро се абсорбира при орална апликација, со орална биорасположивост 86%. Кај возрасни пациенти кои предходно шест месеци примале ZDV, промената на терапијата со Stavudin дала повеќе корисни ефекти отколку кај оние кои продолжиле со ZDV. Субјекти кои примале Stavudin имале повисоки нивоа на CD4⁺ Т-клетки и помалку клинички влошувања споредени со оние кои примале ZDV. Stavudin монотерапијата се чини дека е инфериорна во однос на Didanosin монотерапијата кај пациенти кои претходно примале ZDV. In vitro, Stavudin се покажал компатибилен со синергистичката антиретровирусна активност против ХИВ-1 во комбинација со Didanosin, Zalcitabin, Lamivudin. Клинички, комбиниран со претходно спомнатите лекови манифестира потентна и трајна супресија на ХИВ-1 РНК. Во комбинација со ZDV не покажува подобрена антивирусна активност во однос на Stavudin монотерапијата, без разлика дали се работи за пациенти кои претходно примале ZDV или не.

И при употреба на Stavudinot се јавува сензорна периферна неуропатија кај 13% од третираните пациенти. Процентот е поголем кај пациенти со напредната болест 25%. Генерално неуропатијата е реверзибилна по прекин на терапијата. Ако неуропатијата се повлече сосема, повторно може да се отпочне со апликација на Stavudin, но со преполовени дози.

- **Lamivudine**

Lamivudine (ЗТС) е аналог на цитидинот кој добро се абсорбира орално, со биорасположивост 86%. Неговиот серумски полуживот е 2,5 часа, а интрацелуларниот полуживот на биолошки активната трифосфатна форма е 11-14 часа. Пенетрацијата во ЦСТ е слаба со ЦСТ/серум стапка на концентрација 0,06. Околу 70% од дозата се исфрла непроменета преку урината, значи потребно е посебно дозирање за пациенти со ренална инсуфициенција. Дозите за возрасни се 150 mg орално секои 12 часа. Монотерапијата со Lamivudin предизвикува намалување на ХИВ-1 РНК нивото и зголемување на бројот на CD4⁺ Т-клетките но овие ефекти се реверзибилни и се враќаат на предходното ниво за осум недели. Лекот покажал синергистично дејство со со ZDV или Stavudin кога бил комбиниран in vitro. Две студии ја евалуирале комбинацијата на ZDV и Lamivudin кај пациенти кои не примале никаква антиретровирусна терапија. Кај возрасни со број на CD4⁺ Т-клетки 200-500, ХИВ-1 РНК во плазма се намалила за четири неделна терапија.

Две студии ја испитувале Lamivudin - ZDV комбинацијата кај пациенти кои предходно примале ZDV и покажале помали антивирусни и имунолошки ефекти од пациентите кои предходно не примале антиретровирусна терапија. Друга студија ги споредувала комбинациите Lamivudin – ZDV и Zalcitabin – ZDV кај возрасни со CD4⁺ Т-клетки 100-300 со предходна дваесет месечен третман со ZDV. Иако двете комбинации предизвикале ХИВ-1 РНК опаѓање за 1 година терапија, ZDV – Lamivudin терапијата го зголемила CD4⁺ Т-клетките. за 38 клетки/mm³ за една година, додека комбинацијата ZDV-Zalcitabin ефектирала со зголемување од 4 клетки/mm³. Трета студија го испитувала додавањето на Lamivudin на претходни комбинации со ZDV монотерапија или ZDV со Didanosin или со Zalcitabin кај возрасни со CD4⁺ Т-клетки 25-250 кл/mm³. Комбинациите со Lamivudin се поврзуваат со 60%

намалување на моратлитетот и 57% намалување на клиничката прогресија. Комбинациите на Lamivudin со Stavudin можат да доведат до потентна и долготрајна вирусна супресија кај пациенти кои не примале терапија претходно, а слични ефекти кај пациенти кои претходно биле третирани со ZDV, Didanosin или Zalcitobin. Обратно, комбинацијата со Didanosin не го зголемува ефектот сигнификантно споредено со монотерапија на Didanosin. Lamivudin генерално добро го поднесуваат возрасните. Најчести несакани ефекти се главоболка и вртоглавица.

- **Abacavir**

Abacavir е аналог на гавносинот кој добро се абсорбира орално. Должината на неговиот плазма полуживот е помала од 2 часа, но интрацелуларниот полуживот на неговата биолошки активна форма, карбовир трифосфат, е 3,3 часа. Пенетрацијата во ЦСТ е лимитирана со СЦТ/серум стапка на концентрација 0,18. Абакавирот се метаболизира преку глукуронидација и карбоксилација. Дозата за возрасни е 300 mg орално секои 12 часа. При монотерапија предизвикува сериозен пад на ХИВ-1 РНК нивото и значајно наголемување на CD4⁺ Т-клетките по четири неделна терапија. Комбиниран со протеазни инхибитори влијае на пад на ХИВ-1 РНК во текот на шеснаесет неделна терапија. Генерално добро се поднесува, со исклучок на појава на наусеа, главоболка, слабост, несоница, абдоминална болка. Кај 3% од пациентите се јавува хиперсензитивна реакција. Симптомите се јавуваат 1-4 недели од почетокот на терапијата и вклучуваат: треска, малаксаност, гадење, повраќање, дијареа, мијалгија, артралгија, кожен осип. Лабораториските абнормалности се во вид на лимфопенија, зголемени вредности на трансaminaзи. Симптомите се губат 1-2 дена по прекинот со терапијата. Повторното земање дури и на помали дози на Abacavir може веднаш да ги врати симптомите во полоша форма, со опасна по живот хипотензија и отоци на лицето и грлото.

3.1.1 Нуклеотидни инхибитори на реверзна транскриптаза или нуклеотидни аналози

- **Tenofovir df (Vired)**

Tenofovir df е единствен одобрен лек од групата на нуклеотидни инхибитори на реверзна транскриптаза. Се препорачува да се зема со високо калоричен оброк кој содржи доста маснотии, за негова максимална апсорпција. Препорачана доза за возрасни е 300 mg еднаш дневно. Третманот со Tenofovir df мора да биде во комбинација со најмалку два антиретровирусни лека. Комбинирањето на Tenofovir df со Didanosin (ddl) не се препорачува. Tenofovir го зголемува нивото на Didanosin во плазма за 60%. Ваквата интеракција помеѓу лековите ја зголемува и можноста да се потенцираат несаканите ефекти на Didanosinot како што е појавата на панкреатитис и периферната неуропатија. Tenofovir df е активен и против соеви на ХИВ кои се резистентни на Zidovudin, Didanosine, Zalcitabin, Lamivudine и Abacavir, исто така е активен против вируси кои содржат Q151M мутација – мутација која резултира со висока резистенција на нуклеозидни инхибитори на реверсна траскриптаза.

3.2 Протеазни инхибитори (ПИ)

ХИВ протеазите делуваат во крајниот репликативен циклус на ХИВ во матурацијата и формирањето на неговиот вирион. Материјалот кој тие го преработуваат се состои од полипротеините на структурните гени gag и pol, неколку вирусни протеини, вклучувајќи ги оние кои го сочинуваат вирусното јадро, како и оние на самата протеаза, реверзна транскриптаза и интеграна, неопходни за продукција на матурирани протеини. Протеазните инхибитори го оневозможуваат ваквото неопходно прекројување на протеините во доцните фази на вирусниот репликативен циклус, со што овозможуваат продукција на незрели, дефектни вирусни партикули. Протеазните инхибитори немаат потреба од претходна интерклеточна обработка за да се активираат. ПИ делуваат на против ХИВ 1 и ХИВ 2.

- **Saquinovir**

Развиени се две форми на Saquinovir, цврста гел капсула и мека гел капсула. Био-расположливоста на цврстата капсула е пониска од био-расположливоста на меката гел капсула. Лекот треба да се зема со обилен оброк кој содржи доста маснотии, на овој начин се обезбедува максимална апсорпција на лекот. Неколку лека влучувајќи ги Rifampin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz и многу антиконвулзиви (Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepine) го индуцираат (забрзуваат) метаболизмот на Saquinovir со што можат значајно да ја намалат неговата концентрацијата во плазма. За разлика од нив, лекови како Ketoconazole, Claritromycin, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir и Delaviridine го инхибираат метаболизмот на Saquinovir и можат значително да го зголемат неговото ниво во плазмата. Од друга страна Saquinovir може да го инхибира метаболизмот на Cispride, многу бензодиазепински седативи (Triazolam и Midazolam) и неколку антихистаминици (Terfendine, Astemizol) со што може да се зголеми концентрацијата на овие лекови во крвта до опасни количини. Вообичаена доза за возрасни на меката гел капсула Saquinovir е 1200 mg, перорално на секои 8 часа, во комбинација со други протеазни инхибитори се даваат пониски дози.

Иницијалните студии на Saquinovir во форма на цврста капсула ги покажаа следните резултати: употребен како моно терапија со доза од 600 mg три пати на ден, Saquinovir овозможува намалување на нивото на ХИВ во плазма и зголемување на CD4⁺ Т-клетките за 50 клетки/mm³. Ваквите ефекти исчезнуваат до шеснаесетата недела од терапијата. Последователните студии користат повисоки дози на цврста гел капсула Saquinovir, 2400 mg трипати дневно. Резултатите од овие студии покажуваат следните ефекти и тоа ниво на ХИВ во плазма зголемена и зголемување на CD4⁺ Т-клетките 121/mm³. И овие ефекти од терапијата се губат во тек на времето, но се подобри од основните до 24 недела од терапијата. Студии каде се истражувани ефектите на комбинирана терапија со Saquinovir и Нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (НИРТ) покажале подобри и подолготрајни ефекти од монотерапијата со Saquinovir. Понови истражувања ги споредуваат резултатите од комбинирана терапија со Zalcitabine и Saquinovir (тврда гел капсула од 600 mg три пати дневно) како монотерапија со двата лека посебно и тоа кај возрасни пациенти со вкупен број на CD4⁺ Т-клетки од

50-300 клетки /mm³, кои претходно биле третирани со Zidovudine (во тек на 17 месеци). Споредбата укажува на поголемата предност од комбинирана терапија со значително намалување на вирусната РНК во крвта и зголемување на CD4⁺ Т клетките, додека монотерапиите на двата лека укажуваат на лимитиран вирусолошки и имунолошки одговор. И покрај употребата на ниски дози на Saquinavir, комбинираната терапија резултира со 49% редуцирана прогресија во СИДА и 68% редуцирана смртност во тек на една година од отпочнувањето на терапијата. Последните студии направени со употреба на мека гел капсула Saquinavir укажуваат на уште подобри резултати. Возрасни пациенти кои претходно не биле третирани со антиретровирусна терапија добивале Saquinavir мека гел капсула во дози од 1200 mg три пати на ден споредени со пациенти кои добивале Saquinavir тврда гел капсула 600 mg три пати на ден, двата препарата во комбинација со два нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза. Од пациентите кои земале мека гел капсула Saquinavir 80% имале недектибилно ниво на ХИВ-1 РНК додека само 43% од пациентите кои земале цврста гел капсула Saquinavir го постигнале истиот ефект. Предноста на комбинацијата на Saquinavir со Ritonavir како инхибитор на метаболизмот на Saquinavir, кој ја зголемува концентрацијата на Saquinavir за најмалку дваесет пати повеќе отколку Saquinavir употребен во монотерапија покажува огромен антиретровирусен потенцијал. Бенефитот на вирусната супресија е многу поголем кај поединци кои претходно не биле третирани со протеазни инхибитори. Saquinavir во комбинација со Retrovir може да се дава и два пати дневно но сеуште оптималната доза не е објавена.

Несакани ефекти од Saquinavir вклучуваат: дијареа, наусеа, абдоминални потешкотии и диспепсија. Покачени триглицериди, креатинин и трансаминазна зголемена активност без клинички симптоми се исто така регистрирани. Меката гел Saquinavir капсула дава почесто несакани ефекти.

- **Ritonavir**

Ritonavir има добра орална апсорпција со био расположливост од околу 70% и има полу живот од околу 3,2 часа. Други лекови можат да влијаат врз метаболизмот на Ritonavir, да го зголемуваат неговото ниво во серум (што е забележано со Klarithromycin, Flukonazole и Fluoxetine) или да го намалуваат неговото ниво во серум (што е забележано со Rifampin и некои антиконвулзивни лекови). Ritonavir истотака влијае врз метаболизмот на некои други лекови. Брзо се метаболизира и го забрзува и метаболизмот во црниот дроб и на неколку други лека. Така ја намалува био расположливоста на оралните контрацептиви, теофилинот и на некои аналгетици (Morphine, Codein, Naproxen и Ketoprofen). Ritonavir со своето инхибиторно делување на метаболизмот на други лекови, потенцијално може да предизвика и сериозни несакани ефекти. Во оваа група на лекови спаѓаат некои антиаритмици, не седирачки антихистаминици, Cisapride, Meperidine, и неколку бензодиазепини. Исто така предизвикува зголемување на нивото на Saquinavir, Indinavir, Nelfinavir, Erythromycin, Clarithromycin, Ketonazole, Itraconazole, Quinine, Carbamazepine, Methadone, Fentananyl и Proxicam, антидепресиви, неуролептици, хиполипидемици, кортикостероиди и др. Течната форма на Ritonavir (сируп) содржи алкохол па може да се појават и некои реакции во заедничкото земање со Metronidazol или Disulfiram. Вообичаената доза на

Retrovir кај возрасни е 600mg на 12 часа кај возрасни. Дозите се намалуваат ако се дава во комбинација со други протеазни инхибитори.

Употребен сам Ritonovir успева да ја намали ХИВ РНК нивото за 2 до 4 недели од терапијата. Иако нивото на ХИВ РНК постепено расте, сепак останува сигнификантно пониско до 32-та недела од третманот од почетното ниво на ХИВ РНК пред отпочнување на третманот. Вкупниот број на CD4⁺ Т-клетките расте до 230 клетки/mm³ од почетен вкупен број 130 клетки/mm³, и се ордува во тел на 32 недели од опсервирањето. Во комбинирана терапија, Ritonavir покажа потентни и одржливи клинички ефекти. Кај возрасни со напредната ХИВ инфекција (апсолутен број на CD4⁺ Т-клетки <100 клетки/mm³) кои биле третирани со антиретровирусен третман во кој не биле вклучени протеазни инхибитори, додавањето на Ritonavir во комбинацијата со нуклеотидни инхибитори на реверзна транскриптаза резултираа со намалување на нивото на вирусна РНК од основното и покачување на апсолутниот број на CD4⁺ Т-клетки за повеќе од 50 клетки/mm³, една година по отпочнувањето на терапијата. Во групата на пациенти третирани со Ritonavir нотирно е за 42% намалување во клиничката прогресија на болеста и стапката на смртност е намалена за 30% во тек на првата година од почетокот на третманот, споредено со контролната група. Истотака Ritonavir покажа голема потентност и во комбинација со други протеазни инхибитори, вклучувајќи ги Saquinavir, Indinavir и Nelfinavir.

Несакани ефекти од користењето на Ritonavir се јавуваат како гастроинтестинални потешкотии (наузеа, повраќање, дијареа, поретко се јавува анорексија и абдоминална болка). Несаканите ефекти од Ritonavir се поврзани и со неговото ниво во плазма и се најизразени во првите денови од отпочнувањето на терапијата. Токсичните ефекти од терапијата со Ritonavir се појавуваат и интензивираат со континуираното земање на лекот, тие можат да се намалат ако лекот се зема со храна (оброк). Отпочнувањето на третманот со пониски дози од 300 mg двапати дневно и постепено покачување на дозата во текна 1-2 недели до вообичаената доза за возрасни од 600 mg два пати дневно, ги намалува несаканите ефекти од лекот како и нивниот интензитет. Повеќето од пациентите имаат покачен холестерол и триглицериди а многу често се јавуваат и покачени трансминази и креатинин фосфокиназа.

- **Indinavir**

За оптимална солубилност на Indinavir потребна е кисела средина, храна која содржи големи количини на протеини и масти влијае на неговата апсорпција. Поради ова Indinavir треба да се зема еден час пред јадење или два часа по јадење или со лесен оброк без маснотии за оптимална био расположливост од 60-65%. Одредени лекови го инхибираат метаболизмот на Indinavir со што ја зголемуваат неговата концентрација во плазма (Ritonavir, Delavirdine, Ketoconazole, Clarithromycin). Други лекови вклучувајќи ги Nevirapine, Efavirenz, Rifampin, Rifabutin и Flukonazole, можат да ја зголемат концентрацијата на Indinavir во плазма но да ја намалат својата концентрација во плазма. Од друга страна Indinavir ја намалува концентрацијата во плазма на Saquinavir, Clarithromycin, Ketoconazole, Rifabutin, некои антихистаминици и некои бензодиазепини. Вообичаената доза на Indinavir за возрасни е 800 mg три пати дневно, орално.

Терапијата со Indinavir овозможува потентен бенефит кој се одржува, посебно ако е ординиран како дел од комбинирана терапија. Направена е поголема студија со возрасни пациенти кои веќе биле третирани со Zidovudine во тек на околу 21 месеци, имале напредната болест ($CD4^+$ Т-клетки < 100 клетки/ mm^3), пациентите покажале одличен антивирусен ефект на третманот со Zidovudine, Lamivudine и Indinavir во комбинација. Оваа комбинација на лекови успеала да овозможи недетектибилна ХИВ РНК во плазма, кај 60% од пациентите во тек на 24 недела од студијата. Во споредба со комбинацијата од два лека (Zidovudine и Lamivudine) без протеазен инхибитор само 9% од испитаниците имале недетектибилна ХИВ РНК во плазма во тек на 24 недела од студијата. До 40 недела од почетокот на студијата кај пациентите кои примале комбинација на три лека е забележано покачување на $CD4^+$ Т-клетките за 121 клетка/ mm^3 , додека кај пациентите на двоен режим во истиот период нотирано е покачување на $CD4^+$ Т-клетките за 40 клетки/ mm^3 . Студијата покажала и намалување на стапката на смртност и клиничко влошување за 47%. Најсериозниот несакан ефект на Indinavir е нефролитијазата со камења кои содржат кристализиран Indinavir, се јавува кај 4-9% од третираните пациенти. Овој несакан ефект може да биде редуциран со внесување на голема количина течност (најмалку 1,5 литар дневно). Indinavir асоцираната неролитијаза се третира со Hydration и симптоматска терапија, прекинувањето на терапијата со Indinavir обично не е неопходна. Гастрични потешкотии се јавуваат кога лекот се зема на гладно, овие потешкотии можат лесно да се редуцираат со земање на лекот со лесен оброк кој не содржи масти и има малку протеини, ваквите оброци минимално ја компромитираат неговата апсорбција. Други несакани ефекти поврзани со овој лек се и несоница, суво грло и кожа. Често се забележува и индиректна хипербилирубинемија но без клинички манифестна болест на црниот дроб.

- **Nelfinavir**

Nelfinavir има добра био расположливост, неговата апсорбција е оптимална кога се зема со храна. Има половина живот од 3,5 до 5 часа. Лекови кои го успоруваат метаболизмот на Nelfinavir и ја зголемуваат неговата концентрација во плазма се: делавиридине, ритонавир и кетоконазоле. Rifampin и Rifabutin го забрзуваат метаболизмот на Nelfinavir со што се намалува неговото ниво на концентрација во плазма. Nelfinavir може да влијае врз метаболизмот на неколку лекови и тоа го намалува нивото на ethinyl estradiol и norethindrone во оралните контрацептиви и може значјано да ја зголеми концентрацијата на Delviradine, Saquinavir, Rifabutin, некои не седирачки антихистаминици, некои антиаритмици и бензодиазепини. Препорачана доза за возрасни е 750 mg за возрасни, три пати дневно иако и 1250 mg два пати дневно има ист ефект.

Студиите чиј предмет на истражување бил Nelfinavir како монотерапија и во комбинација со Stavudine или со Zidovudine и Lamivudine, најдобар и најдолготраен антивирусен ефект покажала комбинацијата со три лека. Пациенти кои не биле претходно третирани антиретровирусна терапија чиј апсолутен број на $CD4^+$ Т-клетки бил околу 283 клетки/ mm^3 , комбинацијата со Zidovudine, Lamivudine и Nelfinavir резултирала со зголемување на апсолутниот број на $CD4^+$ Т-клетки за 155 клетки/ mm^3 и намалување на ХИВ 1 РНК во плазма во тек на шест месеци од терапијата. За шест месеци од

терапијата 66% испитаниците кои ја примале оваа тројна комбинација на лекови имале недектибилно ниво на ХИВ1 РНК (<50 копии/ml), ваквиот одговор од терапијата се задржал во тек на една година од терапијата. Nelfinavir генерално добро се поднесува. Гастроинтестиналните потешкотии се чести со појава на гасови и дијареа.

- **Amprenavir**

Amprenavir добро се ресорбира преку уста и неговата апсорпција не е поврзана со земање на храна. Половина живот има 9 часа. Дозата за возрасни е 1200 mg два пати дневно. Студиите кои ги следеле ефектите од терапијата со Amprenavir во монотерапија и Amprenavir во комбинација со Zidovudine и Lamivudine покажале дека 63% од испитаниците кои биле на комбиниран режим имале недектибилно ниво на вирусна РНК во 24 недела од терапијата. Amprenavir е исто така испитуван и во комбинација со други протеазни инхибитори каде покажал одлични ефекти. Резултатите од монотерапијата со Amprenavir не се задоволувачки. Amprenavir вообичено лесно се поднесува а како несакани ефекти се јавуваат главаболки, наусеа, дијареа и осип.

3.3 Не нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза (ННИРТ)

Не нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза содржат дивергентни хемиски структури. Нив не им е потребна фосфорилација ниту интерклеточна обработка да бидат активни. Тие се некомпетитивни инхибитори на РТ и овозможуваат инхибиција на ензимската функција со нивно прикачување на страни комплетно различни од местата на НИРТ.

Веднаш по закачувањето на ННИРТ за реверзната транскриптаза, се следат ефекти на активноста на ензимот, станува потешко подвижна и не функционален. Блокираниот ензим неможе да интерферира на вирусната РНК во создавањето на вирусната ДНК. Повторно синтезата на вирусната ДНК е супримирана но вирусот не е уништен.

- **Nevirapine**

Nevirapine добро се апсорбира со орална примена со био расположливост поголема од 90% но не и кога се зема со храна и антациди. Во плазма полу животот е подолг од 24 часа. Добро продира во ЦНС, односот на концентрациите во ЦСТ и серум е 0,45. Лекот во најголем дел се метаболизира во црниот дроб со cytochrom P-450 ензимскиот комплекс. Nevirapin го индуцира својот метаболизам со што двојно го зголемува клиренсот во првите 2-4 недели од терапијата. Поради ова а и за да се намали инциденцата од појава на осип по кожата, асоциран со употреба на лекот, иницијалната доза за возрасни е 200 mg еднаш дневно во тек на првите две недели а потоа се зголемува дозата од 200 mg двапати дневно. Nevirapinot го индуцира и метаболизмот на други лекови кои се метаболизираат преку P-450, вклучувајќи ги оралните контрацептиви, Rifampin, Rifabutin и некои протеазни инхибитори (Saquinavir, Indinavir). Клиничките сознанија за ваквото делување на лекот врз протеазните инхибитори не е јасно. Употребата на Nevirapin во монотерапија постигнува пад на вирусната РНК за две недели од третманот, но за 4 недели вредностите на вирусната РНК во плазма се

враќаат на почетните и тоа со појава на брза резистенција на вирусот кон лекот. Вака брзата појава на резистентност ја лимитира употребата на Nevirapin во монотерапија. In vitro Nevirapin покажува синергистички ефект употребен со лекови од групата на нуклеозидни инхибитори на реверзна транскриптаза. Кај пациенти кои претходно не биле третирани со антиретровирусна терапија, на комбинација лекови со Nevirapine, Zidovudine и Didanosine, имале максимално намалување на вирусната РНК, 45% од нив до недектибилно ниво (<20 копии/ml) и пораст на CD4⁺ Т-клетките за 139 клетки/mm³ вредности, во осмата недела од третманот. Ваквиот ефект се одржал во тек на една година од третманот. Ефектот бил далеку помал кога биле користени Nevirapine и Zidovudin; Zidovudin и Didanosin во двојна комбинација. Пациенти со напредната ХИВ инфекција или СИДА (CD4⁺ Т клетки <200) немале задоволувачки ефекти на третман со тројна комбинација (Nevirapine, Zidovudine и Didanosine), што ја лимитира нивната употреба кај овие болни. Важно е да се напомене и сознанието дека пациенти кои претходно третирани само Zidovudin имаат подобар ефект со тројна комбинација од Nevirapine, Zidovudine и Didanosine отколку пациенти кои претходно биле третирани со диданосине или залцитабине.

Најчестите несакани ефекти од терапијата со Nevirapin се осипот по кожа, најчесто презентираан како еритематозен макулопапулозен осип кој не се појавува на дланките и табаните. Се јавува кај околу 22% од пациентите во тек на првите 1-8 недели од третманот. Најчесто е слаб и не предизвикува големи потешкотии, кај 9% од пациентите се јавува клинички потежок осип со можност да се развие Stiven- Jonson sindrom. Ако осипот е тежок, екстензивен и ги зафаќа и мукозните мембрани, терапијата со Nevirapin треба да се прекине. Покачување на трансaminaзната активност се забележува релативно често а клинички манифестен хепатитис поретко.

- **Delaviridin**

Оралната употреба на Делавиридин овозможува добра ресорпција со био расположливост од 85%. За максимална апсорпција има потреба од кисела средина, употребата на антациди или H₂ блокатори еден час пред да се земе лекот ја намалува неговата апсорпција. Делавиридинот има слаба пенетрација во ЦНС. Примарно се метаболизира во црниот дроб под дејство на ензимскиот комплекс cytochrome P-450. Некои лекови го индуцираат метаболизмот на Делавиридин со што го зголемуваат неговото ниво во плазма (Nelfinavir, Rifabutin, Rifampin, неколку антиконвулзивни лека) истотака Delaviridin го индуцира метаболизмот на некои лекови поради што можни се и сериозни несакани ефекти (Nifedipine, некои антихистаминици и некои бензодиазепини). Вообичаената доза за возрасни е 400 mg три пати дневно. Пациенти кои првпат започнуваат со антиретровирусен третман, Delaviridin даден во комбинација со Zidovudine и Lamivudin има одлични ефекти во намалувањето на концентрацијата на вирусна РНК во плазма и порастот на CD4⁺ Т-клетките. Ефектите од ваквата комбнација се помали кај пациенти со напредната ХИВ инфекција. Слично со Nevirapin, може да се појави исип по кожата кај 18% од пациентите и тоа во првите една до три недели од терапијата. Најчесто исипот е еритематозен, макулопапуларен со пруритус и конфлуентен, трае неколку дена и постепено се повлекува. Кај 3-

4% од пациентите јачината на исипот може да биде сериозна поради што мора да се прекине терапијата со Nevirapin.

- **Efavirenz**

Efavirenz земен орално добро се ресорбира и нема ограничувања ниту потреба од диететски режим. Неговиот полу живот е повеќе од 24 часа што овозможува да се ординира еднаш дневно. Efavirens добро пенетрира во ЦНС. Примарно се метаболизира во црниот дроб под дејство на P-450 ензимскиот комплекс. Тој влијае врз метаболизмот на неколку други лека и ја намалува нивната концентрација во плазма (Clarithromycin, Saquinavir, Indinavir и Amprenavir). Дозирањето на Efavirenz за возрасни е 600 mg еднаш дневно. Во комбинација со Indinavir, Efavirenz овозможува значајно намалување на нивото на ХИВ-1 РНК, <400 копии/ml кај 91% од пациентите кои биле третирани со оваа комбинација, 71% од нив имале недектибилно ниво на ХИВ-1 РНК со ултрасензитивни тестови <20 копии/ml. Со оваа комбинација зголемен е и бројот на CD4⁺T клетките за 267 клетки/mm³ во тек на 60 недели од отпочнувањето на терапијата. Комбинацијата со Zidovudine, Lamivudine i Efavirens ординирана кај пациенти кои претходно не земале антиретровирусна терапија, покажала исто така добри резултати. Најчести несакани ефекти на лекот се наузеја, малаксалост, главоболка. Во тек на лекувањето овие несакани ефекти најчесто се повлекуваат, земањето на лекот пред спиење може да помогне во толерирањето на овие несакани ефекти. Исипот по кожата е исто така несакан ефект кој се јавува за време на терапијата со Efavirenz, но најчесто не е тежок и прекинувањето на терапијата не е потребно.

4. ЦЕЛИ НА ЛЕКУВАЊЕТО СО АНТИРЕТРОВИРУСНА ТЕРАПИЈА

Ерадикација на ХИВ инфекција не може да се постигне со антиретровирусните режими кои во моментот се на располагање; во голема мера ова се должи на воспоставувањето на група на латентно инфицирани CD4⁺T клетки за време на најраните фази на акутна ХИВ инфекција која се одржува со екстремно долг полу-живот, дури и со пролонгирана супресија на вирусемията во плзмата до <50 копии/ml (4).

Основните цели на антиретровирусната терапија се максимална и долготрајна супресија на количината на вирусот во крвта (вирусно оптеретување), реконструкција и/или одржување на имунолошката функција, подобрување на квалитетот на живот и редукција на морбидноста и морталитетот поврзан со ХИВ (Табела 3). Всушност, усвојувањето на тераписките стратегии артикулирани во овие препораки, резултираат со значително намалување на морбидноста и морталитетот поврзан со ХИВ (5).

Табела 3:

Цели на терапијата
<ul style="list-style-type: none">• Максимална, долгорочна супресија на концентрацијата на ХИВ во крвта.• Реконструкција и одржување на имунолошката функција.• Подобрување на квалитетот на живеење.• Намалување на морбидитетот и морталитетот.

Количината на вирусот во крвта е силен прогностички индикатор во ХИВ инфекцијата (3). Редукцијата на количината на вирусот во крвта постигната со антиретровирусна терапија се заслужни за многу клинички бенефиции поврзани со терапијата (6). Од тие причини, супресијата на виремијата колку што е можно повеќе и колку што е можно подолго е важна цел на антиретровирусната терапија. Меѓутоа, оваа цел мора да се балансира со потребата од зачувување на ефективни опции на терапијата. Замената на антиретровирусните комбинации поради ниски вредности или одвај детектибилни вредности на вирус во крвта може рапидно да ги исцрпи опциите за антиретровирусна терапија (АРТ); разумните параметри кои можат да предизвикаат промена во терапијата се наведени подолу.

HAART често пати води до зголемување на CD4⁺ Т-клетките од 100 - 200 кл/ml или повеќе, иако индивидуалните реакции се доста променливи. Зголемувањето на бројот на CD4⁺ Т-клетките се главно поврзани со нивото на супресија на размножувањето на вирусот во крвта (7). Од друга страна пак, постојаната супресија на размножувањето на вирусот во крвта е поверојатна кај оние кои постигнуваат повисок број на CD4⁺ Т-клетки за време на терапијата. Поволна реакција на CD4⁺ Т-клетките може да се случи со нецелосна супресија на размножувањето на вирусот во крвта и не мора да значи лоша прогноза (8).

Затоа, иако вирусното оптеретување во крвта е најсилен предвидувач за долгорочните клинички резултати, сепак треба внимателно да се размисли за постојаното зголемување на CD4⁺ Т-клетките и делумната имунолошка реконструкција. Итноста на потребата од промена на терапијата во присуство на низок степен на виремија е јасно наведена со оваа опсервација. Очекувањето дека продолжувањето на тековната терапија во оваа ситуација неизбежно ќе доведе до рапидна акумулација на вирус отпорен на лекарства можеби нема секогаш да се оствари. Една разумна стратегија би била одржување на режимот, но со двојни напори и оптимална доследност и почест мониторинг.

Делумната обновеност на имунолошката функција предизвикана од HAART може да доведе до елиминација на непотребни терапии, како на пример некои од оние кои се користат за терапија за превенција и одржување против опортунистички инфекции. Понатамошни докази за функционалната имунолошка реконструкција можат да се најдат за време на HAART од in vitro реакциите на микробните антигени поврзани со опортунистичките инфекции и немањето случаи на Pneumocystitis carinii pneumonia (ПЦП) меѓу пациенти кои ја прекинале примарната ПЦП профилакса кога нивните CD4⁺Т-клетки се качиле до >200 клетки/mm³ за време на HAART (9). Тековните упатства вклучуваат некои препораки во врска со прекинувањето на профилаксата и одржувачката терапија за одредени опортунистички инфекции кај пациенти

со покачени CD4⁺T-клетки предизвикано како последица од третман со HAART (10).

4.1 Средства за постигнување на целите на терапијата

Иако дури 70-90% од пациентите кои за првпат отпочнуваат да примаат антиретровирусна терапија постигнуваат максимална супресија на вирусното оптеретување 6-12 месеци по започнувањето на терапијата, само околу 50% од пациентите во клинички услови постигнуваат слични резултати. Ваквиот вирусолошки успех се должи на ниската вирусемия, а високо очуваните CD4⁺T-клетки пред отпочнувањето со АРТ, рапидно намалување на вирусемията (11), опаѓање на вирусемията до <50 ХИВ РНК копии/ml, адекватни нивоа на антиретровирусните лекаства во серум, како и следење на режимот на лекување (12). Иако оптималните стратегии за постигнување на целите на антиретровирусната терапија сеуште не се дефинирани, сепак и напорите пациентот да се придржува доследно на режимот на терапијата се исто така исклучително важни.

Друг инструмент за зголемување на бенефитот на антиретровирусната терапија е и рационалното давање лекови последователно, како и зачувување на понатамошните опции за лекување колку што е можно подолго. Табела бр. 4 ги покажува можните предности и негативни страни на трите алтернативни комбинации, вклучувајќи ПИ со 2 НИРТ, ННИРТ со 2 НИРТ или 3 НИРТ комбинации. Целта на режимот за штедење на групите лекови т.н class-sparing е да се сочува или поштеди една или повеќе од една група на лекаства за понатамошна употреба. Со распределување на лекаствата на овој начин, можно е да се продолжи севкупната долгорочна ефикасност на достапните терапевтски опции. Ваквата стратегија овозможува селективно да се одложи ризикот од некои несакани ефекти, поврзани со употребата на една класа на лекаства. Ефикасноста од ПИ кој содржи HAART режими покажа дека содржи издржлива супресија на вирусното оптеретување, делумна имунолошка реконструкција и намалена инциденца на СИДА и смртни случаи. Супресијата на вирусното оптеретување и реакциите на CD4⁺ T-клетките, кои се слични на оние со комбинации кои содржат ПИ се постигнати со селектирани ПИ - комбинации кои ги штедат ПИ, како што се Efavirenz + 2 НИРТ или Abacavir + 2 НИРТ; меѓутоа, сеуште не е познато дали таквите ПИ кои ги штедат лековите од групата на ПИ ќе овозможат компарабилна ефикасност во однос на клиничките резултати (13,27,28).

Табела бр. 4:

Комбинации	Можни предности	Можни неповолности (пречки)	Компликацијата од интеракцијата на лековите	Влијание на идните можности (опции)
HAART комбинации базирана на ПИ (ННИРТ - штедење)	-Клиничка, вирусолошка и имунолошка ефикасност- добро - документирана. -континуиран бенефит и покрај одржување на вирусот во високи концентрации; -за резистентност се потребни мултипни мутации - го напаѓа ХИВ на две места од вирусната репликација (РТ и ПИ)	-Може да биде тежок за користење. - после долготрајно земање на лековите може да се јави липодисрофија, хиперлипидемија. како несакан ефект на терапијата	-Средна до јако изразена инхибиција на цитохром П450; - ритонавир е најмоќен инхибитор, овој ефект може да се искористи за подигање на нивото на други ПИ.	-Ги сочувува ННИРТ за употреба при неуспешен третман; -Резистенцијата е почеток за вкрстена резистенција на други ПИ
ННИРТ базирани HAART комбинации (поштеда на ПИ)	- се избегнуваат нус ефектите од ПИ. - полесен за употреба и комбинирање во споредба со ПИ	-Во споредба со режимите кои содржат ПИ клинички заклучоци не се познати. -потврдена е резистентност после една или неколку мутации	-помалку интеракции помеѓу лекови во споредба со ПИ	-зачувува ПИ за покасна употреба. -Резистентност на еден ННИРТ обично води до вкрстена резистентност во целата група лекови
Троен НИРТ комбинации (поштеда на ННИРТ и ПИ)	-полесен за употреба и комбинирање во споредба со ПИ - се избегнуваат нус ефектите од ПИ и ННИРТ -резистентност на еден НИРТ не повлекува и вкрстена резистентност во целата група на лекови	-Во споредба со режимите кои содржат ПИ клинички заклучоци не се познати. - долгорочна вирусолошка ефикасност со високо почетно ВО (>100 000 копии/мл) може да биде субоптимален	-генрално полесни проблемни со интеракцијата помеѓу лекови	-зачувува ПИ и ННИРТ за покасна употреба. - лимитирана вкрстена резистентност со останатите лекови од НИРТ

Присуството на ХИВ резистентен на лекови кај пациенти на третман со АРТ јасно укажува на неуспех на терапијата и прогресија на болеста. Резултатите од неколку проспективни студии укажуваат дека вирусниот одговор на нови антиретровирусни лекови може значајно да се подобри кога резултатите од

тестовите за резистентност на лековите се на располагање да бидат водич во изборот на нови лекови во новиот режим на третман. Тестовите за резистенција на лековите се многу моќен инструмент во селекцијата на активен лек при промена на режимот на лекување во услови по неуспехот на претходниот режим на лекување (Табела 5).

Табела бр: 5

Инструменти за постигнување на целите на терапијата
<ul style="list-style-type: none">• Максимално адаптирање на антиретровирусниот режим.• Рационална употреба на лековите• Обезбедување на третман за иднина• Користење на тестовите за резистенција на АРВ лекови

4.2 Кога да се започне со антиретровирусна терапија

4.2.1 Употреба на тестовите за плазма ХИВ РНК нивоата и броењето на CD4⁺ Т клетки, за одредување на терапијата

Одлуките за отпочнување или промена на антиретровирусната терапија треба да бидат водени од следењето на лабораториските параметри на ХИВ РНК во плазма и бројот на CD4⁺ Т клетките, но и од клиничката состојба на пациентот. Резултатите од овие два теста му обезбедуваат на лекарот важни информации за вирусолошкиот и имунолошкиот статус на пациентот и за ризикот болеста да прогредира во СИДА. Тестовите за ХИВ вирусното оптеретување се одобрени од FDA за детерминирање на прогнозата и за мониторинг на одговорот на терапијата само за RT-PCR. Мултипли анализи кај повеќе од 5000 пациенти кои учествувале во 18 испитувања за вирусно оптеретување, покажаа статистички сигнификантна врска помеѓу дозата и падот на плазма вирусемията и клиничкото подобрување. Оваа врска е обсервирана преку следење на основните карактеристики на пациентот:

1. нивото на РНК пред да се отпочне третманот со АРТ,
2. бројот на CD4⁺ Т-клетките и
3. предходното искуство со АРТ.

Правило е дека тестот за вирусно оптеретување е есенцијален параметар во одлучувањето за иницирање на третман со АРТ или негова промена. Мерењето на ХИВ оптеретувањето, со помош на квантитативни методи, треба да се изведе во текот на дијагностицирањето и секои 3-4 месеци кај нетретирани пациенти (Табела.6). Бројот на CD4⁺ Т-клетките треба да се одредува за време на дијагностицирањето и секои 3-6 месеци последователно. Интервалите помеѓу тестовите се флексибилни и треба да се одредат посебно за секој пациент. Нивото на ХИВ РНК во плазма треба да се одреди непосредно пред и 2-8 недели по започнувањето на антиретровирусната терапија. Второто тестирање му овозможува на лекарот да ги процени иницијалните ефекти од терапијата, затоа што кај повеќето пациенти започнувањето на потентна антиретровирусна терапија, треба да резултира со големо намалување на количината на вирусот во крвта, во период од 2-8 недели. Вирусното оптеретување треба да продолжи да опаѓа во неделите што следат, кај повеќето пациенти, под нивото на детекција (<50 копии/ml) за 16-20 недели. Опаѓањето на количината на вирусот во крвта до

недектибилно ниво зависи од број на CD4⁺ Т-клетките, иницијалната количина на вирус во крвта, потенцијалот за одбрана, претходниот антиретровирусен третман и присуството на опортунистички инфекции (ОИ). Овие индивидуални разлики мора да се имаат во предвид при следењето на ефектот од терапијата. Во случај да отсуствува поволен ефект од терапијата треба да се повторат тестовите, дури и да се размисли за промена на терапијата. Кога ќе се отпочне со антиретровирусниот третман, ХИВ РНК тестовите треба да се повторуваат секои 3-4 месеци за да се процени континуираниот ефект од терапијата. Со оптимална терапија, вирусното ниво во плазма за 6 месеци треба да биде толку ниско да не може да се детектира, односно, помалку од 50 копии на ХИВ РНК на мл плазма. Податоците од клиничките истражувања говорат дека намалувањето на ХИВ РНК во плазма до <50 копии/ml се поврзува со покомплетна и подолготрајна супресија на вирусот, споредено со редуцирање на ХИВ РНК од 50-500 копии/ml. Ако ХИВ РНК може да се детектира во плазмата и после 6-20 недели терапија, треба да се повтори тестот за вирусно оптеретување, да се потврди резултатот и треба да се размисли за промена на терапијата. Кога се размислува за отпочнување на терапија со антиретровирусни лекови, тестовите за бројот на CD4⁺ Т-клетки и количината на ХИВ РНК во плазма, треба да се направат во два наврата за да се провери нивната точност. Кај пациенти кои се во фаза на напредната ХИВ болест, треба да се отпочне со терапија веќе по првите тестови за да се избегне понатамошното прогредирање на болеста. Нивото ХИВ РНК во плазма не треба да се одредува во текот на 4 недели по успешен третман на било која интеркурентна инфекција, решавање на симптоматска болест или имунизација. Поради разликите помеѓу комерцијално достапните тестови, тестовите за одредување на ХИВ РНА во плазма, треба да се изведуваат во иста лабораторија со употреба на истата техника, за да се обезбедат реални резултати. Минимално сигнификантни промени на виремијата во плазма се сметаат ако нивото се наголеми или намали за три. Сигнификантно намалување на бројот на CD4⁺ Т- лимфоцити е намалување од >30% од основниот апсолутен број на клетките и намалување од >3% од првичните резултати на клетки изразени во проценти. Неусогласување помеѓу нивото на ХИВ РНК во плазмата и CD4⁺ Т-клетките може да се појави и забележано е кај 20% од пациентите. Ова може да ги комплицира решенијата кои се однесуваат на антиретровиралната терапија, но генерално, концентрацијата на вирусот во крвта (вирусното оптеретување) и неговите варијации се по битни како параметри за донесување на одлуки во врска со антиретровиралната терапија (13,27,28).

Табела број: 6
Индикации за тестирање на вирусното оптеретување *

Клинички индикации	Информации	Користи за:
Клинички синдром под сомнение за акутна ХИВ инфекција	Дефинира дијагноза кога тестот на ХИВ антитела е негативен или интермедиерен	Дијагноза ‡
Иницијална евалуација на ново откриена ХИВ инфекција	Почетно ниво на вирусно оптеретување	Одлука за отпочнување или одложување на терапија со АРТ
Секои 3-4 месеци кај пациенти кои не се на терапија со АРТ	Промени во вирусното оптеретување	Одлука за отпочнување на терапија со АРТ
2-8 недели по отпочнувањето на терапијата со АРТ	Почетни резултати од ефектот на терапијата	Одлука за продолжување или промена на терапијата со АРТ
3-4 месеци по отпочнувањето на терапијата со АРТ	Максималните ефекти од терапијата	Одлука за продолжување или промена на терапијата со АРТ
Секои 3-4 месеци по отпочнувањето на терапијата со АРТ	Одржувањето на антиретровирусниот ефект	Одлука за продолжување или промена на терапијата со АРТ
Клинички знаци или сигнификантен пад на ЦД4 Т-клетките	Асоцијација за променливо или стабилно вирусно оптеретување	Одлука за продолжување, отпочнување или промена на терапијата со АРТ

* Акутна болест (бактериска пнеумонија, туберкулоза, ХСВ, ПЦП итд) и вакцинација можат да предизвикаат покачување на ХИВ РНА во плазма во тек на 2-4 недели; тестирањето на вирусното оптеретување не треба да се прави во овој период. Резултатите од вирусното оптеретување треба да се повторат и потврдат пред да се донесе одлука за промена на терапијата.

‡ Дијагнозата на ХИВ инфекција поставена со тестирање на ХИВ РНА треба да се потврди со рутинските конфирматорни тестови како Western blot по 2-4 месеци од добиените негативни или интермедиерни резултати.

4.2.2 Тестирања за резистентност кон лековите

Тестовите за резистентност кон антиретровиралните лекови помагаат да се максимизираат корисните ефекти од оваа терапија. Многу студии за искуството на пациентите со третманот покажаа силна врска помеѓу постоењето на резистентноста кон лековите и неуспехот на терапијата да ја супримира репликацијата на ХИВ. Генотипските проби открија мутации кои доведуваат до резистентност и се присутни во релевантните вирални гени.

Генотипските проби можат да се изведат многу брзо така да првите резултати можат да се добијат по 1-2 недели од собирањето на примероците. Интерпретацијата на резултатите од тестовите бара вреднување на рангот на мутациите, како и потенцијалната вкрстена резистенција со други антиретровирални лекови. Пожелна е консултација со експерт за резистентност кон ХИВ лекови за поточна интерпретација на резултатите од генотипските тестови.

Фенотипските проби ја мерат способноста на вирусите да растат во различни концентрации на антиретровирални лекови. Тие се состојат од инсерција на РТ и секвенци на протеаза генот земено од плазма ХИВ РНК на пациентот во лабораториски клон на ХИВ и тоа или преку клонирање или со *in vitro* рекомбинација. Репликациите на клонираниот вирус во услови на различни концентрации на лекови се следат и се споредуваат со репликациите на референтен сој на ХИВ. Концентрациите на лекови кои инхибираат 50% и 90% (IC50 и IC90) од вирусната репликација се сметаат за успешни.

Резистентните проби можат да бидат корисни за одредување на неуспехот на антиретровиралната терапија и кај акутната ХИВ инфекција. VIRADAPT и GART студиите го споредуваат вирусниот одговор на антиретровирална терапија кога генотипските тестови за резистенција беа достапни да помогнат во водењето на терапијата, со оние каде промените во терапијата беа водени само со помош на клиничка процена. Резултатите на двете студии покажаа дека краткорочниот вирусен одговор на терапијата е сигнификантно подобар кога се употребувани резултатите од тестовите за вирусна резистентност. Слично, неодамнешно рандомизирано испитување покажа дека терапијата одбрана врз база на тестовите за фенотипска резистентност, сигнификантно го подобрува вирусниот одговор на антиретровиралната терапија, споредено со терапија одбрана без помошта од фенотипско тестирање. Тестовите за резистентност се корисни за одбирање на активен лек при промена на антиретровиралната терапија. Треба да се нагласи дека неуспехот на високо активната антиретровирална терапија се должи на резистентноста на само еден од лековите. Во тој случај можна е замена само на тој лек. Не постојат податоци кои би укажале на тоа кои тестови за резистентност се повалидни, генотипските или фенотипските. Двата вида на тестови допринесуваат за добивање важни и комплементарни информации.

Документирано е пренесувањето на соеви на ХИВ кои се резистентни на лекови и може да е причина за појава на субоптимален вирусен одговор уште при иницијалната антиретровирална терапија. Ако се реши да се започне со терапија кај пациент со акутна ХИВ инфекција, треба да се оптимизира терапијата со помош на тестови за резистенција и тоа со генотипските тестови. Употребата на тестовите за резистентност пред почеток на терапијата кај хронична ХИВ инфекција, генерално не се препорачува поради несигурноста за преваленцата на резистентност кај нетретирани пациенти. Исто така, и поради фактот дека моментално достапните тестови можат да не ги препознаат резистентните соеви кои биле пренесени во времето на примарната инфекција, но преминале во минорни соеви во отсуство на селективно влијание на медикаменти. Тестирањето треба да се направи кај пациенти кај кои супресијата на вирусното оптеретување е субоптимална по иницирањето на терапијата.

Тестирањето на резистентноста во тек на бременост е исто како и кај останатите пациенти и индицирано е при: акутна инфекција, неуспех на

антиретровирусна терапија, или субоптимална супресија на вирусното полнење по иницијација на истата. Ако ХИВ+ бремена жена прима антиретровирусна терапија која не вклучува Zidovudine или истиот е изземен од терапијата поради резистентност на мајката, треба да се превземе *intrapartum* и неонатална Zidovudine профилакса за да се спречи пренос на ХИВ од мајката на детето. Важно е да се нагласи дека не секогаш Zidovudin може да ја спречи трансмисијата на ХИВ од мајка на дете поради мутираните соеви кои се резистентни на него (14-15).

4.3 Размислувања за пациенти со воспоставена ХИВ инфекција

Пациентите со воспоставена ХИВ инфекција се делат во две големи категории:

1. Асимптоматска инфекција
2. Симптоматска болест вклучувајќи и СИДА

Сите пациенти од втората категорија треба да примаат антиретровирусна терапија. Пред иницирање на терапија кај било кој пациент, треба да се направи следната евалуација:

- Комплетна историја и преглед
- Комплетни крвни анализи, биохемиски анализи (вклучувајќи серумски трансaminaзи и липиден статус)
- Број на CD4+ Т-лимфоцити
- Мерења на плазма ХИВ РНК

Додатната евалуација треба да вклучи рутински тестови за превенција на опортунистички инфекции:

- RPR или VDRL,
- кожен туберкулински тест,
- токсплазма IgG серологија и
- гинеколошки Pap тест.

Останати клинички индицирани тестови би биле:

- ренген на бели дробови,
- Hepatitis C серологија,
- Hepatitis B серологија.

Табела број: 7

Индикации за отпочнување на АРВ третман кај пациенти со хронична ХИВ инфекција

Клиничка категорија	Број на CD4 ⁺ Т-клетки	Вирусно оптеретување	Препораки
СИДА со тешки симптоми	Без разлика на бројот	Без разлика на вредноста	Се отпочнува со АРВ третман
Асимптоматска, СИДА	CD4 ⁺ Т-клетки <200/mm ³	Без разлика на вредноста	Се отпочнува со АРВ третман
Асимптоматска ХИВ инфекција	CD4 ⁺ Т-клетки >200/mm ³ но <350/mm ³	Без разлика на вредноста	Генерално треба да се отпочне со третман иако постојат контраверзни податоци
Асимптоматска ХИВ инфекција	CD4 ⁺ Т-клетки >350/mm ³	>55,000 копии/mm ³ (bDNA или RT-PCR)	Некои експерти препорачуваат отпочнување на третман, плашејќи се од ризикот да се развие СИДА во рок од три години (>30%), додека некои би го одложиле отпочнувањето на третманот со почеста проверка на ЦД4 Т-клетките.
Асимптоматска ХИВ инфекција	CD4 ⁺ Т-клетки >350/mm ³	<55,000 копии/mm ³ (bDNA или RT-PCR)	Повеќето експерти би го одложиле отпочнувањето на третманот имајќи го на ум фактот дека само 15% од нетретираните пациенти развиваат СИДА во рок од три години.

4.3.1 Размислувања за иницирање на терапија кај пациент со асимптоматска ХИВ инфекција

Додека рандомизираните клинички испитувања носат силни докази за третирање на пациенти со <200 CD4⁺ Т клетки/mm³, оптималното време за иницирање на антиретровирална терапија за асимптоматски пациенти со CD4⁺ Тклетки >200 клетки/mm³ не е познато. За пациенти со CD4⁺ Т-клетки >200 клетки/mm³, препораката за терапија мора да балансира помеѓу спремноста на пациентот за третман, прогнозата за болест според почетниот број на CD4⁺ Т клетки и апсолутната концентрација на вирусот, ризиците и потенцијалните придобивки поврзани со иницирањето на антиретровирусната терапија.

Испитувањата посочуваат на прогностичката важност на вирусното оптеретување и бројот на CD4⁺ Т-клетките во отсуство на третман. Истовремено се посочува на силната врска помеѓу нивото на ХИВ РНК во

плазма и бројот на CD4⁺ Т-клетките во однос на ризикот од прогресија на инфекцијата во СИДА кај нетретирани пациенти, и истовремено помага во одлуката за почеток со терапија пред бројот на CD4⁺ Т-клетките да падне на <200 клетки/mm³. Овие испитувања се корисни за идентификација на високо ризични, асимптоматски индивидуи со број на CD4⁺ Т-клетки >200 клетки/mm³ кои можат да бидат кандидати за антиретровирусна терапија или барем за нивно почесто следење со тестови. Multicenter AIDS Cohort Study покажа дека три годишен ризик од прогресија на инфекцијата во СИДА е 38,5% кај пациенти со број на CD4⁺ Т клетки од 201 до 350, споредено со 14,3% за пациенти со број на CD4⁺ Т клетки >350 клетки/mm³. Краткорочниот ризик од прогресија на болеста исто така е поврзан и со нивото на ХИВ РНК во плазма и истиот е релативно низок кај пациенти со <20,000 копии/mL. Евалуацијата на 231 пациент со број на CD4⁺ Т клетки од 201-350 кл./mm³, покажа дека три годишниот ризик од прогресија кон СИДА бил 4,1% за 74 пациенти бил со ниво на ХИВ РНК <20, 000; 36,4% за оние 53 пациенти со ниво на ХИВ РНК 20,000-55,000 копии/mL; и 64,4% за оние 104 пациенти со ХИВ РНК >55,00 копии/mL. Слични ризици во однос на вирусното оптеретување се евидентирани за пациенти со број на CD4⁺ Т-клетки >350 кл./mm³. Овие податоци укажуваат дека за голем број пациенти со број на CD4⁺ Т-клетки >200кл./mm³, тригодишен ризик од прогресија на инфекцијата во СИДА , е многу висок.

Податоците од студиите за третирани со HAART, се корисни информации за антиретровирусната терапија кај асимптоматски пациенти. Анализите на податоците од 13 студии од Европа и Северна Америка укажуваат на тоа дека не третирани пациенти кај кои се уште не се јавила СИДА со вирусно оптеретување <100,000 копии/mL, веројатаност за прогресија во СИДА или смрт во тек на три години била 15,8% помеѓу оние кај кои започнала терапијата со број на CD4⁺ Т-клетки 0-49 кл./mm³; 12,5% кај оние кај кои CD4⁺ Тклетки брои 50-99 кл./mm³; 9,3% кај оние со CD4⁺ Т-клетки 100-199 кл./mm³; 4,7% кај оние со CD4⁺ Т-клетки 200-349; 3,4% кај оние со број на CD4⁺ Тклетки 350 кл./mm³ или повеќе. Овие податоци сугерираат дека прогнозата може да биде подобра за пациентите кои ќе почнат со терапија над 200 кл./mm³; но ризикот кој го следи почетокот на терапијата не варира значително над 200 кл./mm³. Во оваа студија, ризикот од прогресија на болеста се поврзува со нивото на ХИВ РНК во плазмата. Постои реално зголемување на ризикот од прогресија на болеста кај пациенти со апсолутна вирусна концентрација >100,000 копии/ml. Други студии пријавија очигледно подобрување во однос на прогресија на болеста кај индивидуи кои почнале со терапија кога бројот на CD4⁺ Т клетките бил >350 кл./mm³, споредено со оние кај кои терапијата била одложена. На пример, една шведска студија покажува седум годишно опаѓање на прогресија на инфекцијата во СИДА кај пациенти кои започнале со терапија кога бројот на CD4⁺ Т клетки бил >350 кл./mm³, споредено со оние кои биле следени без терапија во период поголем од 2 години. Кај одредени пациенти е забележан и спротивен ефект од терапијата: кај 40% од пациентите е направена барем една промена на терапијата пораде негативни ефекти, и кај 20% е прекинат третманот по 2 години. За жал, обсервационите студии за пациенти третирани со HAART исто така имаат ограничувања што се однесува до способноста да се одреди оптималното време за иницирање на терапијата. Релативниот ризик од

прогресија на болеста за пациенти со број на CD4⁺ Т клетки 200-349 и >350 кл/мм³, не може прецизно да се спореди поради нискиот степен на прогресија на болеста кај овие пациенти во периодот на следење. Групите можат да се разликуваат во важни познати и непознати прогностички фактори кои влијаат на споредбата.

Покрај ризикот од прогресија на болеста, на решението за иницирање на антиретровирусна терапија, влијае и постоењето на други потенцијални ризици и бенефиции поврзани со третманот.

Потенцијални бенефиции од ран почеток со терапија:

1. рана супресија на вирусната репликација;
2. сочувана функција на имунолошкиот систем;
3. пролонгирање на периодот без заболување;
4. намалување на ризикот од вирусна трансмисија.

Ризици поврзани со ран почеток на терапија:

1. негативен ефект на лекот врз квалитетот на живот;
2. непогодноста на повеќето супресивни лекови кои сега се достапни да доведат до редуцирана адхеренција;
3. развој на резистентност кон лековите како резултат на субоптимална супресија на репликацијата;
4. лимитирање на идните можни третмани поради прерано запознавање на пациентот со сите достапни лекови;
5. ризик од трансмисија на вирус резистентен на антиретровирусни лекови;
6. сериозни интоксикации поврзани со некои антиретровирусни лекови;
7. неможноста да се предвиди долготрајноста на ефектот од моментално достапните лекови.

Потенцијалните бенефиции од одложување на терапијата вклучуваат:

1. минимизирање на негативните ефекти од употребата на лековите врз квалитетот на живот како и на токсичните ефекти;
2. сочувување на опциите за третман;
3. одложување на резистентноста кон лекови.

Потенцијалниот ризик од одложување на терапијата вклучува:

1. оштетување на имуниот систем кое би можело да се спречи доколку порано се отпочне со терапија;
2. можноста дека супресијата на вирусната репликација може да биде потешко да се постигне во покасниот стадиум на болест;
3. зголемен ризик од трансмисија на вирусот во тек на подолг период без третман.

Кај некои индивидуи е тешко да се одреди точното време кога бројот на CD4⁺ Т клетките ќе падне до ниво кога ризикот од појава на болеста е висок.

Голем број на специјалисти од оваа област ја подржуваат идејата дека треба да се отпочне со терапија кај асимптоматски пациенти инфицирани со ХИВ кај кои бројот на CD4⁺ Т клетки изнесува <350 кл/мм³ или вирусно оптеретување >55,000 копии/ml. За пациенти без симптоми со број на CD4⁺ Т-клетки >350 кл/мм³, постојат причини и за конзервативна и за агресивна терапија.

Конзервативниот пристап се базира на препознавање жилав имун систем и избегнување на негативните ефекти од терапијата кои можат да ги надминат бенефициите од терапијата при нејзино иницирање кај пациенти со број на CD4⁺ Т-клетки >350 кл/мм³. Кај конзервативниот пристап, високи нивоа на ХИВ РНК во плазмата се индикација за почесто следење на CD4⁺ Т-клетки и нивото на ХИВ РНК во плазмата, но не и за отпочнување со терапија.

Кај агресивниот пристап, асимптоматските пациенти со број на CD4⁺ Т-клетки >350 кл/мм³ и плазма ниво на ХИВ РНК >55,000 копии/mL, би биле третирани поради ризикот од влошување на имунолошка состојба и прогресија на болеста. Ова се поткрепува со заклучоците од обсервациони студии кои велат дека супресијата на ХИВ РНК во плазмата со антиретровирусна терапија е полесно да се постигне и одржи при повисоки нивоа на CD4⁺Т-клетки а пониски нивоа на вирусна концентрација во плазмата.

Неколку студии покажале, дека нивото на ХИВ РНК во плазмата е понизок кај жените отколку кај мажите. Во две студии, ХИВ РНК нивото е сигнификантно пониско кај жените отколку кај мажите за време на сероконверзијата. Овие разлики се намалуваат со тек на време и скоро се изедначуваат по 5-6 години од сероконверзијата. Важно е дека прогресијата на болеста не зависи од полот на заболениот. Се заедно, овие податоци сугерираат дека разликите во вирусната концентрација базирани на пол, се јавуваат во одреден период кога бројот на CD4⁺ Т-клетки е релативно сочуван, а кога третманот се препорачува само при високи нивоа на ХИВ РНК во плазмата. Значи не се предлагат разлики во третманот на инфицираните жени кои се без симптоми на болест.

Одлуката да се започне со антиретровирусна терапија на пациент кој е без симптоми е комплексна и мора да се направи заедно со внимателно советување и едукација на пациентот. Мора да се обрне внимание на следниве фактори:

1. желбата, подготвеноста и способноста на индивидуата да започне со терапија.
2. степенот на постоечката имунодефициенција.
3. ризикот за прогредирање на болеста според бројот на CD4⁺ Т-клетки и нивото на ХИВ РНК.
4. потенцијалните бенефиции и ризици од почнувањето со терапија, вклучувајќи ги долготрајните и краткотрајните негативни ефекти од лекот.
5. проценка за адхерентност кон терапијата по завршеното советување и едукација на пациентот. Потреба од заедничко планирање на терапијата и постојано советување и едукација во однос на сексуална и инјекциона трансмисија на вирусот.

4.3.2 Иницијална терапија кај пациенти со асимптоматска ХИВ инфекција

Кога за прв пат се започнува терапија кај пациенти со асимптоматска ХИВ инфекција се избира третман од кој се очекува да постигне одржлива супресија на нивото на ХИВ РНА во плазмата и исто така покачување на бројот на CD4⁺ Т-клетките односно да се постигне посакуван клинички ефект со одложување на прогресијата на ХИВ инфекцијата во СИДА како и да се одложи смртниот исход на болеста.

Дополнително треба да се размислува и секако да се земе во предвид бројот на таблети/капсули кои пациентот треба да ги испие, фреквенцијата на дозите, режимот на исхрана, токсичноста, како и интеракциите на избраниот лек со други можни режими на третман.

Во строго препорачаните третмани се вклучени некои од следните лекови: Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir + Saquinovir, Ritonavir+ Indinavir, Ritonavir+lopinavir или Efavirenz во комбинација со една од неколкуте комбинации на два НРТИ (табела бр. 7). Досегашното клиничко искуство ја подржува употребата на ПИ во комбинација со два НРТИ (24-26). Треба да се истакне дека Ritonavir како еден ПИ се смета за алтернативен лек поради потешкотиите на многу пациенти да го толерираат во стандардни дози како и поради многуте негови интеракции со други лекови. Истото се однесува и на Saquinavir SGC кој покрај тешкото толерирање на стандардните дози ги оптеретува пациентите и со големиот број на капсули. Како и да е пациентите кои добро ги поднесуваат режимите на терапија базирани на Saquinavir или Ritonavir и таа е ефикасна, нема потреба да биде променета.

Употребата на *Ritonavir* со цел да се зголеми концентрацијата на други ПИ во плазма, од експериментален модел, многу брзо прерасна во широко употребувана пракса. Стандардните дози на поединачни протеазни инхибитори (ПИ) резултираат со концентрации на лекот кои се многу често само минимално повисоки од потребните за антивирусно дејство; ова може да даде можност за вирусна репликација. Од друга страна, “унапредувањето” на ПИ со што Ritonavir ги зголемува нивоата на други протеазни инхибитори доволно повисоки од IC₅₀ или IC₉₅ со што ја минимизира можноста за вирусна репликација и потенцијално овозможува активност на лекот и против резистентните соеви. Ваквите двојни комбинации со ПИ често водат до полесни и погодни третмани во услови на голем број на таблети/капсули кои го оптеретуваат пациентот, подготовка и елиминирање на потребата од рестрикција на храна. Тие исто така можат да превенираат и Efavirenz или Nevirapine индуцирани интеракции со лекови.

Ritonavir ја зголемува концентрацијата на другите протеазни инхибитори во плазмата на барем два начина. Еден е инхибиција на гастроинтестинален CYP450 за време на адсорпцијата и метаболична инхибиција на хепатичниот CYP450. Ritonavir даден во комбинација со Saquinavir, за дваесет пати ја зголемува концентрацијата на Saquinavir во плазмата заради инхибицијата на CYP450.

Ritonavir во комбинација со Lopinavir ја зголемува неговата концентрација и полу живот, со што се постигнуваат многу повисоки концентрации во плазмата отколку Lopinavir даден сам.

За останатите ПИ, метаболизмот во гастроинтестиналниот тракт игра релативно помала улога, а таа е главно поврзана со инхибицијата на CYP450 во црниот дроб.

Ritonavir со други ПИ (Amprenavir, Nelfinavir или Indinavir) не влијае сигнификантно врз нивните концентрации и тогаш кога неговата доза била зголемена.

Разочарувачките резултати од АРТ третмани ординирани по неуспехот на првата ординирана комбинација на лекови, укажуваат на фактот дека првиот режим има најголем потенцијал за долгорочно супримирање на вирусната репликација. Имајќи го ова на ум но и фактот дека резистентноста е највисока кај ПИ, многу специјалисти во оваа област го започнуваат третманот со АРТ комбинирајќи ПИ + 2 НИРТ. Исто така третманот со Efavirenz (ННИРТ) + 2 НИРТ е исто толку ефективен како и комбинацијата на ПИ + 2 НИРТ во супримирањето на вирусната концентрација во плазма и покачувањето на CD4⁺ Т-клетките. Во прилог на овој избор на лекови оди фактот дека на овој начин пациентот може подолго време да се заштити од несаканите ефекти на ПИ. Исто така користени се и комбинации на Abacavir + 2 НИРТ како и тројна комбинација со ННИРТ, со слични резултати. Сепак овие режими на третман можат да имаат краткорочна ефикасност кај пациенти кои имаат вирусно оптеретување >100,000 копии/ml.

Користењето на само 2 НИРТ не успева да постигне супресија на вирусната концентрација под детектибилно ниво како режимите кои се строго препорачани или нивните алтернативи. Ваквата комбинација може да се користи само ако не е можна по потентна терапија.

Антиретровирусните лекови ординирани во монотерапија се контраиндицирани, освен кога не постои друга опција или се дадени со цел да се редуцира перинаталната трансмисија на строго препорачан начин. Кога се отпочнува со АРТ сите лекови се земаат симултано со полна препорачана доза. Постојат само три исклучоци на ова правило: зголемување на дозите се препорачува за комбинацијата на Ritonavir, Nevirapine и во некои случаи Ritonavir и Saquinavir.

Посебно внимание треба да се обрне на интеракциите помеѓу лековите и нивните токсични ефекти, ова може да изискува промени во дозите или субституција со други лекови. Поради ова контролирањето на пациентите два пати месечно во тек на првиот месец и на секои три месеци понатаму е оправдано.

4.3.3 Започнување терапија кај пациенти со напредната ХИВ инфекција

Кај сите пациенти кај кои е дијагностицирана напредната ХИВ инфекција, по дефиницијата на CDC 1993 год., треба да се отпочне третман со антиретровирусна терапија без оглед на нивото на вирусот во плазмата. Сите пациенти со симптоматска ХИВ инфекција без СИДА, дефинирана како кандидијаза или фебрилна состојба од непознато потекло, исто така треба да се третираат. Кога пациентот е акутно болен со опортунистичка инфекција или друга ХИВ асоцирана компликација отпочнувањето со терапијата треба да биде внимателно и при тоа да се земе во предвид токсичноста на лековите, можноста за одржување на режимот на терапија, интеракциите помеѓу лековите како и отстапувањата во лабораториските иследувања. За отпочнување на терапијата треба да се користат максимално супресивни

комбинации како што е прикажано во табела бр.7. Кај пациенти во напреднат стадиум на болеста кои се одржуваат со терапија не треба да се прекине терапијата за време на акутната опортунистичка инфекција или малигнитет, освен ако не постои опасност од зголемена токсичност на лекот, интеракција помеѓу лековите или интолеранција на лековите. Пациенти со СИДА обично се третират со комплицирани комбинации на лекови што ги зголемува можностите за мултипни реакции меѓу лековите. Изборот на антиретровирусните лекови треба да се направи земајќи ги во предвид потенцијалните интеракции на лековите како и поклопувањата на нивниот токсичен ефект. На пример: Rifampin во лекувањето на активна туберкулоза е проблематично кај пациенти кои примаат ПИ кои го намалуваат дејството на Rifampin а се неопходни за ефикасна супресија на вирусната репликација кај пациенти во напредната фаза од болеста. Од друга страна Rifampin го намалува нивото на протеазните инхибитори во крвта, што резултира со субоптимална антиретровирусна терапија. Кога Rifampin е контраиндициран или не е препорачан тогаш се употребува Rifabutin во намалена доза. Други фактори кои го комплицираат напреднатиот стадиум на болеста се слабењето и анорексијата, што може да ги спречи пациентите во придржувањето кон пропишаните диететски режими неопходни за ефикасна апсорпција на одредени протеазни инхибитори. Супресијата на коскената срцевина асоцирана со употребата на AZT и неуропатските ефекти на Zalcitabin (ddC), Stavudine (d4T) и Didanosin (ddI) може да бидат искомбинирани со неуропатските потешкотии со ХИВ и тоа да придонесе за интолеранција на лекот. Хепатотоксичноста поврзана со одредени протеазни инхибитори може да ја ограничи нивната примена, посебно кај пациенти со веќе оштетен црн дроб. Адсорпцијата и полу-животот на одредени лекови може да биде изменет под дејство на антиретровирусните лекови посебно протеазните инхибитори и ННПТИ во чиј метаболизам е вклучен и хепатичниот *cytochrome p450* (CYP450) по неговиот ензимски пат. Протеазните инхибитори го инхибираат *cytochrome p450* додека ННПТИ имаат варијабилен ефект, Nevirapinot е негов индуктор, Delaviridin е инхибитор и Efavirenz е индуктор и инхибитор. Инхибиторите на *cytochrome p450* имаат потенцијал да го зголемуваат нивото на метаболитите од лековите во крвта. Понекогаш додавањето на *cytochrome p450* инхибитор може да го подобри фармакокинетскиот профил на селектирани лекови (на пример: додавање на Ritonavir во терапијата со Saquinavir) како и придонес во дополнителен антивирусен ефект; но ваквите интеракции можат да резултираат и со по живот опасна токсичност. За ваквите последици од лековите, клиничарот има должност да го информира пациентот како и да се размисли за замена на лековите.

По отпочнувањето на третманот со антиретровирусна терапија најчесто следи и извесен степен на опоравување на имунолошката функција. Во вакви услови, пациентите со напредната ХИВ инфекција и субклинички опортунистички инфекции како *Mycobacterium avium complex* (MAC) или *Cytomegalovirus* (CMV) можат да развијат нов имунолошки одговор на патогенот а развојот на нови симптоми е асоциран со развиениот имунолошки и/или инфламаторен одговор. Ваквиот одговор на пациентот на дадената антиретровирусна терапија не смее да се смета за неуспех на дадената терапија, ново презентираниите опортунистички инфекции треба да се

третираат соодветно за време на антиретровиралниот режим. Мерењето на концентрацијата на вирусот во крвта е од голема помош во расчистувањето на овие ситуации.

Табела број: 7

Препораки за АРВ лекови при иницијален третман на напредната ХИВ инфекција

	Колона А	Колона Б
Строго препорачани комбинации/	Efavirenz Indinavir Nelfinavir Ritonavir+Indinavir Ritonavir+Lopinavir Ritonavir +Saquinavir	Didanosine+Lamivudine Stavudine+Didanosine Stavudine+Lamivudine Zidovudine+Didanosine Zidavudine+Lamivudine
Препораки за алтернативни лекови	Abacavir Amprenavir Delaviridine Nelfinavir+Saquinavir Nevirapine Ritonavir Saquinavir	Zidovudine+Zalcitabine
Не се препорачуваат поради недостиг на податоци	Hydroxyurea во комбинација со други АРВ лекови Ritonavir+Amprenavir Ritonavir+Nelfinavir Tenofovir (искуствата се само во салваж терапија)	
Не треба да се користат	Saquinavir	Stavudine+Zidovudine Zalcitabine+Didanosine Zalcitabine+Lamivudine Zalcitabine+Stavudine
Не се препорачува	Ниту една монотерапија	

Комбинациите се прават со по еден избор од колона А и Б; лековите се набројани по азбучен ред а не по приоритет.

5. Несакани клинички случувања асоцирани со ХААРТ

1. Лактична ацидоза / Стеатоза на црниот дроб

Хронична компензирана хиперлактемија може да се појави за време на третманот со НРТИ. И покрај тоа што случаите со тешка декомпензирана лактична ацидоза со хепатомегалија и стеатоза се ретки, овој синдром е поврзан со висок степен на морталитет. Тешки лактични стеатози со или без панкреатит, вклучувајќи и три фатални случаи, се пријавени во напредната бременост, после породување и кај жени во чиј антиретровирусен режим за време на бременоста биле вклучени Stavudine и Didanosine во комбинација со други антиретровирусни лекови. Ризик фактори за развој на ваква токсичност се женскиот пол, обезитас и долга употреба на НРТИ, иако се пријавени и случаи кои немале ни еден од познатите ризични фактори.

2. Митохондријална токсичност

Митохондријалната основа на НРТИ индуцирана лактична ацидоза и стеатоза на хепар е еден можен механизам на оштетување на клетката, исто така

НРТИ ја инхибираат ДНА полимеразата, ензим одговорен за митохондријална синтеза на ДНА. Како последица на митохондријалната дисфункција можат да се јават и неколку други несакани ефекти како панкреатитис, периферна невропатија, миопатија и кардиомиопатија. Постои хипотеза дека синдромот на липодистрофија е ткивно специфичен митохондријален токсичитет причинет од третман со НРТИ.

Иницијалната клиничка презентација кај пациенти со синдром на лактична ацидоза е варијабилна, понекогаш со неспецифични гастроинтестинални симптоми без драматично покачување на трансaminaзите (16). Во клиничките продроми може да се вклучат и необјаснета појава и перзистирање на дистендиран абдомен, гадење, стомачни болки, повраќање, дијареа, анорексија, диспнеа, општа слабост, мијалгии, парестезии, губење во тежина и хепатомегалија (17). Во прилог на хиперлактатемија зборува и евалуацијата на лабораториските анализи за зголемена анјонска празнина, покачени аминотрансферази, ЦПК, ЛДХ, липази и амилази (18).

Ехотомографски и со СТ скен може да се демонстрира зголемен, замастен црн дроб; хистопатолошките иследувања на црниот дроб покажуваат микровезикуларна стеатоза (16). Бидејќи постојат сериозни технички проблеми поврзани со тестирање на нивото на лактатите, не се препорачува нивен рутински мониторинг. За одредувањето на лактатите неопходен е стандардизиран начин за земање на примерок од крвта со претходно оладени *флуорид оксалатни цевчиња*, кои мораат веднаш да бидат транспортирани на мраз во лабораторија и обработени во тек на следните 4 часа од земањето на примерокот; крвта треба да биде земена без користење на езмархова поврска и без стискање на песницата, и ако е можно без стаза. Во интерпретацијата на резултатите добиени за нивото на серумските лактати од 2 до 5 mmol/l, се сметаат за покачени и мора да се разгледуваат со клиничките симптоми на пациентот, ниво над 5 mmol/l се без сомневање покачени а над 10 mmol/l индицираат сериозни па дури и состојби кои витално го загрозуваат пациентот. Некои експерти сугерираат и мониторинг на бикарбонатите и електролитите во серум на секои три месеци со цел рано да се открие зголемениот електролитен дизбаланс.

Во некои случаи несакани ефекти се појавиле по прекинувањето на НИРТ, па некои од пациентите мораа да бидат поставени на нов режим со НИРТ; до денеска има инсуфициентни податоци за ваквата стратегија во однос на режимот за штедење на НИРТ. Ако третманот со НИРТ не е прекинуван, кај некои пациенти, прогресивниот митохондриален токсичитет може да предизвика сериозна лактична ацидоза клинички манифестирана со тахипнеа, диспнеа, респираторна инсуфициенција поради која е некогаш неопходна и механичка вентилација.

Како заклучок, антиретровирусниот третман треба да се прекине доколку се појават клинички или лабораториски знаци за суиндром на лактична ацидоза (13,27,28).

3. Хепатотоксичност

Хепатотоксичноста се дефинира со покачување на трансaminaзите (AST; ALT; GGT) за најмалку два до три пати со или без клинички присутен

хепатитис, кај пациенти кои добиваат HAART. ННИРТ и ПИ се поврзани со покачување на трансaminaзна активност. Повеќето од пациентите немаат симптоми, кај некои од нив доаѓа до спонтано нормализирање на трансaminaзите без потреба од прекинување или менување на терапијата.

Од групата на ННИРТ, Nevirapine има најголем потенцијал за предизвикување на клинички манифестен хепатитис.

Мартинез и соработниците известуваат за 12% од пациентите кај кои е отпочната терапија со Nevirapine, со клинички манифестен хепатитис 1, 1% од овие пациенти (19). Од едно истражување спроведено во Африка каде Stavudin бил употребен како НИРТ а Nevirapine или Efavirenz биле додадени на Emtricitabine или Lamivudin, 9, 4% од пациентите третирани со Nevirapine имале четирикратно покачување на трансaminaзната активност. Двајца од овие пациенти егзитирале поради инсуфициенција на црниот дроб. Инциденцата кај жените е двапати поголема. Nevirapine асоцираниот хепатитис може да биде дел од хиперсензитивен синдром, во констелација на други симптоми како исип по кожата, покачена температура, трески и еозинофилија. Околу две третини од случаите со Nevirapin асоциран хепатитис се јавуваат во тек на првите 12 недели од почетокот на терапијата. Фулминантни и фатални случаи на хепатична некроза се исто така пријавени. Пациентите можат да имаат гастроинтестијални или грипозни симптоми со или без покачени трансaminaзи. Синдромот може нагло да прогредира со хепатомегалија, иктер и хепатална инсуфициенција во тек на само неколку дена (20). Две неделна почетна доза со Nevirapine од 200 mg еднаш дневно пред да се зголеми дозата на два пати дневно може да ја намали инциденцата на хепатотоксичност. Поради опасноста од тежок хепатитис, некои експерти советуваат почесто проверување на трансaminaзната активност по отпочнување на терапијата со Nevirapine и тоа: секои две недели за време на првиот месец, по тоа еднаш месечно во тек на дванаесет месеци и еднаш на три месеци. Пациенти кај кои еднаш е констатирана тешка Nevirapin асоцирана хепатотоксичност не треба повторно да бидат третирани со овој лек.

За разлика од хепатотоксичноста предизвикана од Nevirapin, ПИ асоцираната хепатотоксичност може да се јави во било кое време од третманот со протезаните инхибитори. Со ретроспективна анализа дојдено е до следните факти: сериозно оштетување на црниот дроб (дефинирано со покачување на вредноста на ALT или AST за пет пати од нормалните вредности) е видно почесто кај пациенти кои добивале Ritonavir или третмани кои содржеле Ritonavir/Saquinavir од оние кои во својот третман добивале други протеазни инхибитори (Indinavir, Nelfinavir, или Saquinavir) (21). Пациентите кои се инфицирани со HCV се во поголем ризик од сериозно оштетување на црниот дроб по отпочнувањето на третман со протеазни инхибитори (22). Други ризик фактори се инфекција со HBV, злоупотреба на алкохол, претходно нотирана трансaminaзна активност, употреба на Stavudine и континуирана употреба на други хепатотоксични средства. HAART постигнува голем учинок со реконструкцијата на имуниот систем отколку што употребата на ПИ има директно хепатотоксично делување и придонес за хепатална декомпензација кај пациенти коинфицирани со HCV или HBV.

4. Хипергликемија

Ретроградно направените истражувања на пациенти на HAART известуваат за хипергликемија, појава на дијабетес мелитус, дијабетична кетоацидоза, егзацербација на преегзистентен дијабетес мелитус. Овие метаболни нарушувања се тесно поврзани со употребата на протеазните инхибитори, но исто така можат да се појават и независно од употребата на ПИ. Во петгодишно ретроградно анализирање на 221 ХИВ инфицирани пациенти кај 5 % е забележана хипергликемија за прв пат. Протеазните инхибитори независно беа асоцирани со појавата на хипергликемијата. Патогенезата на овие пореметувања не е сеуште комплетно истражена; како и да е хипергликемијата може да биде резултат на периферна и хепатична инсулин резистенција, релативна инсуфициенција на инсулин, пореметена можност на црниот дроб да создава инсулин и долга употреба на антиретровирални лекови (23-24). Хипергликемија со или без дијабет е пријавена кај 3-17% од пациентите во различни ретроспективни студии. Во извештаите на ваквите студии хипергликемијата се јавуваат шеесетина дена, рангирано од 2-390 дена, од почетокот на терапијата со протеазните инхибитори. Хипергликемијата се повлекла кај некои пациенти кои го прекинале третмант со лекови од групата на протеазни инхибитори; механизмот на ваквото повлекување на хипергликемијата до денеска не е јасно. Некои пациенти ја продолжуваат терапијата со протеазните инхибитори а отпочнуваат и терапија за намалување на вредностите на хипергликемија. Лекарите се советуваат да ја проверат гликемијата на секој ХИВ инфициран пациент непосредно пред да ординираат терапија со протеазни инхибитори. Пациентите исто така треба да се предупредат за можноста од појава на хипергликемија, дијабетес и да им се објаснат првите клинички симптоми на ваквото нарушување како и потребата од идеалната телесна тежина, кога овие медикаменти се ординираат. Некои експерти советуваат рутинско мерење на гликемија на 3-4 месеци за време на првата година од почетокот на терапијата со протеазни инхибитори кај пациенти без дијабет. Рутинско правење на тестот со оптеретување со глукоза не се препорачува. Повеќето експерти препорачуваат терапијата со антиретровируси лекови да се продолжи и покрај хипергликемијата или влошување на преегзистентниот дијабетес мелитус освен во случаи на екстремно тешка болест. Неколку студии пристапија кон истражување на можноста од повтроена резистентност на инсулин со промена на HAART базиран на протеазни инхибитори со режим на терапија базирана на ННИРТ; од резултатите на ваквите истражувања не може да се извлече заклучок (13,27,28).

5. Нарушувања во метаболизмот на масти

Промените во дистрибуцијата на масно ткиво (мастите) во телото, познати и како синдром на липодистрофија или псеудо кушинг синдром се забележани кај 6-80% од пациентите кои примаат HAART; вака големата разлика на процентите во инциденцата на овој синдром се должи на недостатокот од дефиниција за униформни случаи и други промени кои не се сеуште јасни. Морфолошките промени се појавуваат постепено, и тоа со месеци по отпочнувањето на HAART. Клиничките наоди вклучуваат периферно губење на масното ткиво и липоми; во патолошките промени можат да се вклучат и висцерална акумулација на масно ткиво, дорзоцервикална акумулација на

масно ткиво, екстремно слабеење со промениција на вените, губење на масното ткиво од образите на лицето, и зголемување на градите. Некои пациенти можат да имаат појава на кушингоид и покрај тоа што не се на терапија која се поврзува со вакви промени (кортикостероиди) или пореметувања на адренална функција. Хиперлипидемијата и резистентноста на инсулин се чести но не секогаш поврзани со липодистрофијата; не е јасно дали ваквите различни клинички манифестации претставуваат различни ентитети со различна етиологија, или се појавуваат како резултат на еден патолошки процес. Липодистрофијата е поврзана со употребата на протеазните инхибитори, но може да се појави и за време на терапијата со НИРТ, или и во отсуство на терапија. Споредено со липодистрофијата асоцирана со протеазните инхибитори, НИРТ асоцираните синдроми можат да бидат поврзани со рана малаксалост и гадење; слабеење, повисоки вредности на лактати и аланин аминотрансферази; ниски вредности на албумини, холестерол, триглицериди, гликемија и инсулин (25-26). Тераписки стратегии чија цел е повлекувањето и намалувањето на прогресивната липодистрофија вклучуваат замена на класите на антиретровирусни лекови, физичка активност; како и да е податоците достапни за справување со липодистрофијата се сеуште инсуфициентни.

6. Хиперлипидемија

Промените во триглицеридите и/или холестеролот се јавуваат со или без клинички наоди на пореметена дистрибуција на липиди и можат да се забележат во текот на првиот месец од HAART. Во клиничките студии биле вклучени сите ПИ, но зголемувањето на нивото на холестерол и триглицериди може да е поголемо за време на третманот со Ritonavir. Механизмот на овие ефекти се уште не е дефиниран, но делумно може да се должи на влијанијата на протеазните инхибитори со нормални целуларни протеини кои се вклучени во метаболизмот на мастите. Иако долготрајни пореметувања во метаболизмот на мастите не се забележани, сепак нивната појава загрижува поради потенцијалните кардиоваскуларни проблеми и панкреатитот. Во тој поглед, постојат извештаи за појава на прематурна коронарна болест, цереброваскуларна болест, панкреатити, холелитијази, кај пациенти кои примале терапија од ПИ. Контролираните студии се уште не покажале зголемен ризик од кардиоваскуларни болести поврзани со терапијата од групата на ПИ; но сепак се потребни по долготрајни следења на овој проблем. Некои експерти препорачуваат следење на нивото на триглицеридите и холестеролот во серумот во интервали од 3-4 месеци за време на терапијата со ПИ. Кај пациенти кои во основа имаат зголемени нивоа на триглицериди и се во зголемен ризик од развивање на панкреатит, пожелно е да се контролираат на 1-2 месеци. Пристапот треба да вклучува евалуација на независен ризик од кардиоваскуларна болест (фамилијарна анамнеза, историја на болести, пушење, диета, тежина, итн.) и магнитудата на промена на нивото на мастите. Интервенција се препорачува ако нивото на триглицеридите е $>750-1000\text{mg/dL}$ и/или LDL холестеролот е $>130\text{ mg/dl}$ за пациенти без коронарна болест и со два или повеќе коронарни ризик фактори, а $>160\text{mg/dL}$ кај особи без коронарна болест и помалку од два коронарни ризик фактора. Ефектот на модифицирање на животните навики и лековите за намалување на мастите не е јасен. Кај некои пациенти се

поправа состојбата на серумските липиди со замена на ПИ со антиретровирусен режим кој ги штеди ПИ, но оваа замена бара сериозно предвидување на можните последици (13,27,28) .

7. Зголемено крварење кај пациенти со хемофилија

Следено е зголемено спонтано крварење кај пациенти со хемофилија А и Б кои користеле протезни инхибитори. Повеќето од крварењата вклучувале крварења во зглобови и меки ткива, но имало и посериозни крварења како гастроинтестинални и интракранијални. Епизодите на крварење се јавувале дваесет И два дена од почетокот на терапијата со протеазни инхибитори. Некои од пациентите добиле додатна терапија на фактори за коагулација и ја продолжиле терапијата со протеазни инхибитори.

8. Остеонекроза, остеопенија и остеопороза

Аваскуларна некроза и намалена густина на коските се јавуваат како метаболички компликации од ХИВ инфекцијата кои можат да се поврзат со високо активните антивирусни режими. Обете коскени аномалии се забележани кај деца и кај возрасни со ХИВ инфекција кои го продолжуваат својот живот како резултат на HAART.

Аваскуларна некроза прв пат е опишана кај ХИВ инфицирани возрасни а покасно и кај деца. Дијагнозата обично се поставува со СТ скен или со MRI кои се изведуваат ако пациентот се пожали на болка во колковите или 'рбетот. Асимптоматска болест со MRI наод може да се јави кај 5% од ХИВ пациентите. Аваскуларната некроза не се поврзува со одреден антиретровирусен режим туку повеќе со употреба на кортикостероиди кај некои пациенти. Фактори кои се поврзуваат со остеонекроза се: злоупотреба на алкохол, хемоглобинопатии, кортикостероиден третман, хиперлипидемија, и хиперкоагулабилни состојби. Појавата на хиперлипидемија укажува на индиректна врска помеѓу антиретровирусната терапија и појавата на остеонекроза кај ХИВ инфицирани пациенти, но оваа врска се уште треба да се докаже. Не постои генерално прифатена терапија за аваскуларна некроза а хируршките интервенции се некогаш потребни за решавање на хендикепирачките симптоми.

Намалувањето на коскената минерална густина (КМГ) како умерена (osteopенија) така и силна (osteoporоза) е одраз на натпреварувачките ефекти на реабсорпција од страна на остеокластите и создавање на коска од остеобластите. Овој однос се мери со коскена денситометрија. Пред HAART, посоеле извештаи за маргинално намалување на КМГ кај ХИВ инфицирани индивидуи. Намалена коскена формација е забележана кај повеќе потентна антивирусна трапија особено кај терапијата со протеазни инхибитори. Студии за коскена деминерализација кај ограничен број на пациенти кои примале HAART покажала дека до 50% од пациентите кои примале режим базиран на ПИ развиле остеопенија, споредено со 20% од пациентите кои не се третирани или примаат режим кој не содржи ПИ. Други студии покажале дека пациенти со липодистрофија со предходна екстензивна ПИ терапија имале наоди од остеопенија (28%) или остеопороза (9%). Преелиминарните набљудувања дека постојат зголемени серумски и уринарни маркери за промени во коската кај пациенти чија HAART содржи протеазни инхибитори,

имаат остеопенија, одат во прилог на постоење на линк меѓу коскените абнормалности со други метаболички абнормалности кои се среќаваат кај ХИВ инфицирани пациенти. Во овој момент не постои препорака за рутинско мерење на густината на коската кај асимптоматски пациенти. Не постои ни специфична профилакса ниту пак препораки за превенирање на остеопорозата кај ХИВ инфицирани пациенти со остеопенија.

Разумно е да се препорача адекватен внес на Са и витамин D, како и соодветни вежби. Кога ќе дојде до фрактури или документирана остеопороза, се препорачува администрација на терапија со бифосфонати, Raloksifen или Kalcitonin. Може да дојде во обзир и терапија за надополнување на хормоните кои недостасуваат вклучувајќи го и естрогенот кај жени кои се во менопауза и се на HAART(13,27,28).

9. Кожен осип

Кожниот осип се јавува најчесто со ННИРТ класата на лекови. Повеќето случаи се лесни до умерени и се јавуваат во првите неколку недели од терапијата. Некои експерти препорачуваат третирање на осип со антихистаминици за симптоматско олеснување без да се прекине со терапијата, иако примањето на терапијата за време на ваков осип е под знак прашалник. При посериозни кожни манифестации како Stevens-Jonson синдромот (SJS) или токсична епидермална некроза (TEN), треба веднаш трајно да се прекине терапијата со ННИРТ или било кој друг лек кој ја предизвикал реакцијата.

Повеќето реакции кои резултираат со кожен осип се завршуваат со кожна реакција. Сепак, во литературата се опишани силни, опасни по живот синдроми од медикаментозен осип со еозинофилија и системски симптоми. Системските синдроми вклучуваат треска, хематолошки аномалии и инволвирање на повеќе органи.

Помеѓу ННИРТ терапиите, кожниот осип се јавува почесто и со поголема сериозност при употребата на Nevirapin. Употребата на двонеделно постепено зголемување на дозата при започнување со терапијата, може да ја намали инциденцата на осипот. Во контролирана мултинационална студија, забележани се SJS и/или TEN кај 18 пациенти инфицирани со ХИВ. Петнаесет од нив примале Nevirapin. Времето потребно за кутана реакција од почетокот на терапијата е 11 дена. Кај две третини од пациентите се јавува за време на иницијалниот период од примањето на лекот. Жените имаат 7 пати поголема склоност за манифестирање на кожна реакција од 3 или 4 степен. Примањето на кортикостероиди и антихистаминици превентивно уште со почетокот на терапијата не се покажало како ефикасно, напротив, ефектот бил спротивен. Профилаксата со кортико терапија не треба да се употребува.

Кожната реакција се чини дека е карактеристична за лековите од ННИРТ. Инциденцата на вкрстена хиперсензитивност не е позната. Кај мал број случаи, пациенти со претходна историја на реакција кон Nevirapin можеле да го поднесат Efavirenс без зголемена појава на кутана реакција. Употребата на ННИРТ кај пациент кој претходно реагирал со кутана реакција, не се препорачува или во краен случај треба да се прави со максимално внимание и блиско набљудување. Од групата на НИРТ најчесто се јавува осип со Abacavir. Кожниот осип може да биде еден од симптомите на Abacavir

асоцирана системска преосетливост, во овој случај терапијата треба да биде прекината и да не се повторува.

Од протеазните инхибитори, кожниот осип најчесто се јавува при третман со Amprenavir, и тоа со инциденца повисока од 27% во клиничките истражувања. И покрај тоа што Amprenavir е сулфонамид, потенцијалната вкрстена реакција помеѓу Amprenovir и другите сулфа лекови не е позната. Поради ова Amprenavir треба да се употребува многу внимателно кај пациенти кои имаат историја со алергија на сулфонамиди (13,27,28).

6. РАЗМИСЛУВАЊА ЗА ПРОМЕНА НА НЕУСПЕШНА АНТИРЕТРОВИРУСНА ТЕРАПИЈА

Откога ќе се отпочне со антиретровирусната терапија, одлуката за промена на третманот треба да биде донесена внимателно со земање во предвид неколку комплексни фактори:

- последните клинички и лабораториски иследувања;
- нивото на ХИВ РНК во плазма определено во два наврати;
- апсолутниот број на CD4⁺ Т-клетките и промената на нивниот број;
- редовното земање на терапија според определениот режим;
- преостанатите можности за третман;
- потенцијалната резистентност на некој лек од претходните антиретровирусни терапии;
- припрема на пациентот за можните ефекти на новата терапија како нус ефектите, интеракциите на лекови, потребата од рестрикции во исхраната, режим на исхрана и евентуалната потреба од некои дополнителни лекови.

Неуспехот на терапијата може да биде предизвикан од повеќе причини:

- иницијална резистенција на вирусот на еден или повеќе антиретровирусни лекови:
- променета апсорпција или метаболизам на лекот,
- фармакокинетиката на повеќе лекови кои го менуваат терапевтското ниво на лекот,
- нередовното и неправилно земање на лековите.

Многу е важно да се направи разлика помеѓу потребата да се смени терапијата поради неуспех на антиретровирусните лекови и поради појавата на токсични ефекти од лековите. Во вториот случај згодно е да се смени лекот, кој е виновен за токсичните ефекти, со лек од истата група. Во случај кога се работи за неуспех на терапијата каде се користи повеќе од еден лек, деталните податоци за претходната терапија и терапијата која се спроведува во моментот како и лекарствата кои се поврзани со ХИВ мора сериозно да се земат во предвид. Тестирањето за резистентност на лековите може да биде од голема помош во одредувањето на активните лекови во дадената комбинација. Резистенцијата на вирусот на антиретровирусните лекови е важна но не и единствена причина за неуспех на терапијата. Генетски различните вирусни варијанти се појавуваат кај секоја ХИВ инфицирана индивидуа со тек на времето. Колку терапијата е помоќна да го супримира размножувањето на вирусот во што подолг временски период толку е помала можноста од појава на резистентни соеви на ХИВ.

Целта на антиретровирусна терапија мора да биде редукција на ХИВ РНА во плазмата под детектибилно ниво и тоа на најчувствителните тестови (<50 копии/мл), поради тоа треба да се обезбедат најсилните можни генетски бариери со цел да ја спречат резистенцијата.

Три различни групи на пациенти треба да се разгледуваат кога се размислува за промена на терапијата.

1. Пациенти кои се на некомплетна антиретровирусна терапија, на еден или два нуклеозиди, со детектибилно или не детектибилно ниво на ХИВ во плазма;
2. Пациенти кои се поставени на потентна терапија и чија виремија на почетокот е супримирана до недетектибилно ниво но повторно станала детектибилна и
3. Пациенти кои се на потентна комбинација на лекови чија виремија никогаш не била супримирана под детектибилно ниво.

6.1 Критериуми за промена на терапијата

Ефект од терапијата не секогаш се постигнува со ординираните режими на третман, поради што често режимот на терапија мора да се промени.

Посебни критериуми треба да се земат во предвид при промената на терапијата и тоа:

- Неуспехот во намалувањето на ХИВ РНК во плазма до недетектибилно ниво во тек на 4-6 месеци од почетокот на терапијата. Ова се однесува на степенот на иницијалното намалување на ХИВ РНК во плазма и вкупниот тренд на опаѓање на виремијата треба да се земе во предвид. На пр: пациент со 10^6 вирусни копии/ml пред одпочнување на терапијата кој се стабилизирал по шест месеци од терапијата, ХИВ РНК во плазма е детектибилна <10 000 копии/ml. Можеби нема да има потреба за неопходни промени на терапијата.
- Повторно појава на вирусот во плазма по иницијалната супресија до недетектибилно ниво, сугерира појава на резистенција. Како и да е, зголеменото ниво на ХИВ РНК во плазма треба да се провери; клиничарите може да ја разгледаат можноста за понатамошно краткотрајно следење на состојбата на овие пациенти пред да ја изменат терапијата. Треба да се потенцира дека повеќето од овие пациенти покажуваат прогресивно зголемување на виремијата, што бара промена во терапијата.
- Пациенти кои се поставени на терапија со два нуклеозидни лека и имаат недетектибилна виремија ја постигнале целта на терапијата, овие пациенти имаат можност да продолжат со истиот режим или да бидат поставени на препорачан попотентен режим. Искуствата покажуваат побрз вирусолошки пораст кај пациенти на двојна терапија отколку кај пациенти на HAART.
- Перзистентно опаѓање на $CD4^+$ Т-клетките, на два последователни теста во различни периоди.
- Клиничко влошување на болеста. Се однесува на нова СИДА дефинирана дијагноза која се појавува по отпочнувањето на терапијата, сугерира клиничко влошување и може но не мора да значи и неуспешен антиретровирусен третман. Ако антиретровирусниот

ефект на терапијата е лош (<10 кратно намалување на вирусната РНК) тогаш може да се донесе пресуда за неуспешна терапија. Ако антиретровирусниот ефект е добар, а пациентот бил веќе сериозно имунокомпромитиран, појавата на нова опортунистичка болест не мора да значи неуспешна терапија туку имунокомпромитираност која не може да се поправи и покрај адекватната супресија на виремијата.

Крајното решение за промена на терапијата треба да се донесе и да се биде свесен за фактот дека сеуште има само лимитиран број на можни лекови, знаење и искуство. Решението за промена на терапијата може и да ги намали опциите за идни режими на третман кај пациентот.

Постојат повеќе причини (интолеранција на лек, токсични ефекти, резистентност) за привремено или трајно прекинување на антиретровирусната терапија. Ако има потреба од прекинување на еден од антиретровирусните лекови, лекарот и пациентот треба да бидат свесни за теоретската предност од прекинување на сите антиретровирусни лекови симултано отколку продолжување на терапијата со еден или два антиретровирусни лека, за да се минимизира опасноста од појава на резистентни соеви на вирусот. Ако се донесе дефинитивна одлука за прекинување на терапијата пациентот треба да биде под редовна контрола, клинички и со лабораториски анализи. Во зависност од бројот на CD4⁺ Т-клетките треба да се отпочне и со профилакса на опортунистички инфекции (13,27,28).

6.2 Контролирано прекинување на терапијата

Концептот означен како **контролирано прекинување на терапијата (КПТ)** варира во зависност од пациентите и опфаќа најмалку три стратегии:

1. КПТ како дел од терапија на опоравување (*salvage therapy*),
2. КПТ “авто-имунизација” и подобра имунолошка контрола на ХИВ,
3. КПТ со единствена цел да се овозможи пократко вкупно време на антиретровирусна терапија.

Поради ограниченото искуство и сеуште инсуфициентни податоци ниеден од овие приоди не може да се препорача.

1. **Salvage therapy** (*Терапија на опоравување*) е препорачана кај пациенти кои пројавиле висока резистентност на антиретровирусните средства и имаат перзистентна виремија и низок број на CD4⁺ Т-клетки и покрај спроведената терапија. Теоретски целта на КПТ, кај овие пациенти е да се овозможи “враќање” (*re-emergence*) на ХИВ кој е осетлив на антиретровирусна терапија. И покрај тоа што ХИВ сензитивен на антиретровирусна терапија бил најден кај многу индивидуи неколку недели или месеци по прекинувањето на терапијата, појавата на ХИВ сензитивен на лекови беше поврзано и со значјно опаѓање на CD4⁺ Т-клетките со исто така значаен пораст на виремијата. Ова укажува на напредното размножување и патогеност на див вирус. И да додадеме, ХИВ резистентен на антиретровирусни лекови перзистира во CD4⁺ Т-клетките. Значајниот пад на CD4⁺ Т-клетките е загрижувачко кај овие пациенти, КПТ не се препорачува кај овие пациенти.

2. **Авто-имунизацијата** со контролираното прекинување на терапијата е со цел да се намали вкупното време на лекување со антиретровирусни лекови е наменето за индивидуи кај кои е успеано да се намали концентрацијата на вирус во крвта под детектибилно ниво подолго време а во едно имаат и релативно висок број на CD4⁺ Т-клетки. Теоретската цел на автоимунизацијата со контролирано прекинување на терапијата е да се овозможат неколку кратки, нагли прекинувања на виралната репликација за да се постигне поголем, подобар ХИВ специфичен имунолошки одговор. Ваквата стратегија е проучувана кај индивидуи кои отпочнале со HAART рано или за време на хронична ХИВ инфекција (197-199).

3. **Контролираното прекинување на терапијата** со цел да се намали периодот на лекување овозможува пократки или подолги периоди без лекови. Но сепак не постои доволно добра евалуација на ваквиот период на лекување. Потенцијалниот ризик вклучува опаѓање на бројот на CD4⁺ Т-клетките, ја зголемува трансмисијата и развивање на резистентност кон антиретровирусните лекови.

Поради инсуфициентното искуство во ваквиот пристап на лекување се уште не може да се препорача во секојдневната клиничка пракса (13,27,28).

ЗАКЛУЧОК:

- Од почетокот на ХИВ инфекцијата направен е огромен напредок во нејзиниот третман.
- Антиретровирусната терапија го подобри и продолжи животот на многу пациенти инфицирани со ХИВ.
- И покрај веќе големиот број на лекови достапни за третман на ХИВ инфекцијата се уште ниеден од нив неможе да ја излекува инфекцијата.
- Постоечкиот третман се уште не достапен за најголем број на пациенти.
- Неопходни се ефикасни и ефтини вакцини за превенција на ХИВ инфекцијата

Литература:

1. Current Evidence and Future Directions for Targeting HIV Entry, Therapeutic and Prophylactic Strategies, M.P. D'Souza, J.S. Cairns, S.F. Plaeager, *Jama* Juli 12, 2000
2. 9th conference on Retroviruses and Opportunistic infections Seatel, Washington, USA 2002, abstract 417-W
3. Мендел
4. Finzi D, Blankson J, Silicano JD, et al. Latent infection of CD4+ T cells provides a mechanism for lifelong persistence of HIV-1, even in patients on effective combination therapy. *Nat Med*, 1999
5. Vittinghoff , Scheer S, O'Malley P, et al. Combination antiretroviral therapy and recent declines in AIDS incidence and mortality. *J infect. Dis*, 1999
6. Autran B, Carcelain G, Li TS et al. Positive effects of combined antiretroviral therapy on CD4+ T cell homeostasis and function in advanced HIV disease. *Science*, 1997
7. Stazewski S, Miller V, Sabin C, et al. Determinants of sustainable CD4 lymphocyte count increases in response to antiretroviral therapy. *AIDS* 1999
8. Kaufmann D, Pantaleo G, Sudre P, Telenti A. CD4- cell count in HIV-1 infected individuals remaining viraemic with highly active antiretroviral therapy(HAART). Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*, 1998
9. Weverling GJ, Mocroft A, Ledergerber B, et al. Discontinuation of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis after start of highly active ART in HIV-1 infection. EuroSIDA Study Group. *Lancet*, 1999
10. 1999 USPHS/IDSA guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV. *MMWR*, 1999
11. Cheever L. Forum for Collaborative HIV Research. What do we know about adherence levels in different populations? Adherence to HIV therapy: Building a bridge to success. *Dostapno na* : { [HYPERLINK "http://www.gwu/hsrp/"](http://www.gwu/hsrp/) }.
12. Powderly WG, Saag MS, Chapman S, et, al. Predictors of optimal virological response to potent antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999
13. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents February 4, 2002, Developed by the panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services and the Henry J. Kaiser Family Foundation
14. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, et, al. Drug resistance genotyping in HIV-1 therapy: The VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet*, 1999
15. Baxter JD, Mayers DI, Wentworth Dn, et, al. CPCRA 046 Study team. A pilot study of the short-term effects of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing (GART) in patients failing antiretroviral therapy. 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, IL, 1999
16. Lonergan JT, Behling C, Pfander H, et, al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis*, 2000
17. Bristol Myers Squibb Company. Healthcare Provider Important Drug Warning Letter. 28 September 2001.
18. Boubaker K, Sudre P, Flepp M, et, al. Hyperlactemia and antiretroviral therapy in the Swiss HIV Cohort Study. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, CA, 2000

19. Martinez E, Bianco JL, Arnaiz JA, et, al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001
20. Boehringer-Ingelheim/Roxane laboratory- Severe, life-threatening and fatal cases of hepatotoxicity with VIRAMUNE. 2000
21. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with HIV and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000
22. Nunez M, Lana R, Mendoza JL, et, al. Risk factor for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2001
23. Yarasheski K, 3rd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Liposistrophy in HIV Athens, Grece, 2001 (abstract 6)
24. Murata H, Hruz P, 3rd International Workshop on Adverse Drug Reactions and Liposistrophy in HIV Athens, Grece, 2001 (abstract 1 and 2)
25. Carr A, Miller J, Law M, Cooper Da. A syndrome of lipoathrophy, lactic acidaaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analoque therapy: Contribution to protease inhibitor-related lipodistrophy syndrome. *AIDS* 2000
26. Carr A, Samaras K, et, al. Diagnosis prediction and naturale course of HIV-1 protease inhibitor associated lipodistrophy, hiperlipidemia and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*, 1999
27. The Johns Hopkins Hospital 2000-20001 Guide to Medical Care of Patients with HIV Infection, John G. Bartlett
28. A guide to the practical management of HIV-infected patients, Paul A. Volberding, MD; Judith A. Aberg, MD San Francisco General Hospital, University of California, SF, 1999

Filename: tekst in extenso.doc
Directory: \\Kg-c7j1h7utxtqz\120 GB (E)\install\Privremen
Template: C:\Documents and Settings\KRSTO\Application
Data\Microsoft\Templates\Normal.dot
Title: Voved
Subject:
Author: Saso
Keywords:
Comments:
Creation Date: 1/8/2003 9:22 PM
Change Number: 6
Last Saved On: 3/20/2003 9:44 PM
Last Saved By: edukacija
Total Editing Time: 16 Minutes
Last Printed On: 5/18/2005 11:01 PM
As of Last Complete Printing
Number of Pages: 57
Number of Words: 20,840 (approx.)
Number of Characters: 120,459 (approx.)