

RACIONĀLAS FARMAKOTERAPIJAS REKOMENDĀCIJAS NO VALSTS BUDŽETA LĪDZEKĻIEM APMAKSĀTAI ANTIRETROVIRĀLAI TERAPIJAI HIV/AIDS INFEKCIJAS ĀRSTĒŠANAI

Rekomendācijas sagatavotas darba grupā ar Veselības ekonomikas centra un v/a „Latvijas Infektoloģijas centrs” pārstāvju piedalīšanos.

Ievads

HIV ir hroniska, lēni progresējoša infekcijas slimība, kuru izraisa cilvēka imūndeficīta vīruss (HIV), kas, nonākot organismā, lēnām sagrauj cilvēka imūno sistēmu. Pēc Pasaules veselības organizācijas (PVO) datiem vairāk nekā 33 miljoni cilvēku pasaulē dzīvo ar HIV/AIDS.

Latvija ir to ES valstu vidū, kur HIV infekcijas izplatības rādītāji ir augsti. Šobrīd kopējais HIV inficēto skaits Latvijā ir vairāk kā 4500 cilvēki.

Ar antiretrovirālās terapijas (ART) palīdzību nevar pilnībā atbrīvoties no HIV vīrusa, bet var uz vairākiem gadiem aizkavēt slimības attīstības procesu. Ārstēšana nozīmē pastāvīgu medikamentu (vairāku zāļu kombināciju) lietošanu ik dienu visu atlikušo mūžu. Antiretrovirālie medikamenti aizkavē HIV vairošanos organismā, līdz ar to uzlabo kopējo veselības stāvokli un dod iespēju inficētajam cilvēkam dzīvot pilnvērtīgu dzīvi. Šī specifiskā ārstēšana savā ziņā ir arī HIV izplatības profilakse, jo var samazināt HIV daudzumu inficētā cilvēka organisma šķidrumos līdz tādām līmenim, ka tie nav infekciozi un bīstami citiem cilvēkiem. Tas nozīmē, ka antiretrovirālās terapijas pieejamība ir būtiski nozīmīga ne tikai HIV inficētajiem cilvēkiem, bet arī sabiedrībai kopumā.

Rekomendācijas izstrādātas, ņemot vērā veselības aprūpes budžeta ierobežotos finanšu resursus, medikamentu efektivitāti un to izmaksas.

1. Rekomendāciju izstrādāšanas mērķis

- rekomendēt HIV infekcijas antiretrovirālās terapijas (ART) izvēli, nosakot tās principus,
- veicināt izmaksu efektīvu zāļu kombināciju izvēli HIV/AIDS pacientu ārstēšanā ierobežota valsts veselības budžeta ietvaros.

2. Rekomendāciju izstrādāšanas metodoloģija

Rekomendāciju izstrādē izmantotas:

- PVO rekomendācijas “HIV/AIDS protocols on treatment and care in the European Region (2007, atsevišķas daļas pārskatītas 2008)” WHO clinical protocol 1”Patient evaluation and Antiretroviral treatment of Adults and Adolescents”,
- V/A”Latvijas infektoloģijas centrs” HIV infekcijas ārstēšanas vadlīnijas, 2009.g.

3. HIV/AIDS infekcija

Inkubācijas periods ilgst 2 – 4 nedēļas. Atsevišķos gadījumos tas var ilgt līdz pat 6 mēnešiem. Šajā periodā pacientam sūdzību nav. Veicot objektīvu izmeklēšanu patoloģija netiek konstatēta. Inkubācijas periodā veikts anti-HIV ½ antivielu tests ir negatīvs, jo šajā periodā antivielas nav izveidojušās.

Vidēji pēc 2 – 4 nedēļām 10 – 50% pacientu attīstās akūts retrovīrusu sindroms, kura izpausmes ir paaugstināta ķermeņa temperatūra, sāpes kaklā, hepatosplenomegālija, makulo-papulozi izsitumi. Atsevišķos gadījumos akūts retrovīrusu sindroms var noritēt ar serozu meningītu vai gastroenterīta klīnisko ainu. Akūts retrovīrusu sindroms parasti ilgst 10-14 dienas un simptomi ir pašlimitējoši.

Latentā jeb asimptomātiskā fāze ilgst 10-12 gadus un šajā periodā pacienti jūtas apmierinoši.

Samazinoties CD₄ šūnu skaitam, nesaņemot antivirālu terapiju, vidēji pēc 10 gadiem attīstās HIV infekcijas AIDS stadija.

AIDS stadijas izpausmes ir indikatorslimības, tai skaitā oportūnistiskās infekcijas (tuberkuloze, *Pneumocystis jirovecii* pneimonija, disseminēta citomegalovīrusu (CMV) un *herpes simplex* (HSV) infekcijas, ģenerelizēta kandidoze, kriptokokoze), oportūnistiskie audzēji, piemēram, Kapoši sarkoma, un paša HIV vīrusa izpausmes (HIV kaheksija, HIV izsīkums).

4. Antiretrovirālās terapijas principi

Viens no svarīgākajiem ārstēšanas mērķiem ir 4-6 mēnešu laikā kopš ART uzsākšanas panākt nekonstatējamu vīrusu slodzi (<50 kopijas/ml) un to saglabāt. Tādējādi HIV pacientiem tiek nodrošināta maksimāla dzīvildzes pagarināšana, dzīves kvalitātes uzlabošana. Ja pacients labi panes preparātu, tad, kamēr vīrusu slodze ir nenosakāma, ārstēšana ir efektīva, vienu un to pašu preparātu shēmu var lietot gadiem ilgi.

Lēmumu par ārstēšanas uzsākšanu, medikamentu izvēli, devām, terapijas shēmām un terapijas kursu ilgumu pieņem ārstu-infektologu konsīlijs v/a „Latvijas infektoloģijas centrā” (LIC) katram pacientam individuāli. Terapijas efektivitātes atkārtotas kontroles apmeklējuma laiku nosaka LIC infektologs. Zāles HIV infekcijas ārstēšanai, atbilstoši LIC noteiktajai terapijai, pacientam var izrakstīt infektologs tuvāk pacienta dzīvesvietai.

4.1. Kritēriji/indikācijas antiretrovirālās terapijas uzsākšanai pieaugušajiem

HIV infekcijas klasifikācija

HIV infekcijas klasifikācija personām >15 gadu vecuma			
Eiropas klasifikācijas sistēma			
CD4 šūnu skaits 1 mm ³	klīniskās kategorijas		
	A	B	C
I (>500)	AI	BI	CI*
II (200-499)	AII	BII	CII*
III (<200)	AIII	BIII	CIII*

*uzskatāma par AIDS stadiju.

HIV infekcijas terapijas (ART) uzsākšanas indikācijas pieaugušajiem

- Akūts retrovīrusu sindroms – terapijas ilgums 3-6 mēneši
- Simptomātiska HIV infekcija:
 - a) C kategorijas slimība
 - b) simptomātiska HIV trombocitopēnija
- $CD4 < 200$ šūnas/mm³*

* - rādītājs noteikts ierobežota veselības budžeta finansējuma apstākļos (PVO rekomendē apsvērt terapijas uzsākšanu ja $CD4 < 350$ šūnas/mm³)

4.2. Antiretrovirālās terapijas izvēle

HIV infekcijas ārstēšanas galvenais princips ir nepieciešamība iekļaut terapijā jebkurā kombinācijā ne mazāk kā trīs preparātus.

ART tiek lietotas sekojošas medikamentu grupas:

- NRTI, NtRTI– nukleozīdu un nukleotīdu reversās (atgriezeniskās) transkriptāzes inhibitori;
- NNRTI – nenukleozīdu reversās (atgriezeniskās) transkriptāzes inhibitori;
- PI – proteāzes inhibitori;
- FI – saplūšanas jeb fūzijas inhibitori;
- II – integrāzes inhibitori;
- CCR5 antagonisti;

Pirmās izvēles terapija paredz divu dažādu nukleozīdu (NRTI) vai nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NtRTI) un nenukleozīdā reversās transkriptāzes inhibitora (NNRTI) kombināciju izmantošanu.

Otrās izvēles terapija balstās uz proteāzes inhibitoru (PI) un divu NRTI medikamentu kombināciju. PI *ritonavir* pievienošana citiem proteāzes inhibitoriem paaugstina kombinācijas efektivitāti.

Optimālas ART efektivitātes iegūšanai nepieciešama stingra ART lietošanas ievērošana un pacienta līdzestība.

5. Antiretrovirālās terapijas efektivitātes novērtējums

Nozīmētā ART shēma ir efektīva, ja:

- vīrusa slodze samazinās vai pēc 48 nedēļu terapijas ar ART vīrusa slodze ir zem nosakamības robežas;
- 24-48 nedēļas pēc ART terapijas uzsākšanas konstatēts CD4 šūnu pieaugums vismaz par 50-100 šūnas/ml;
- netiek konstatētas jaunas oportūnistiskās slimības pēc 3 mēnešiem, kopš uzsākta ART.

6. Izvēlētās antiretrovirālās terapijas neefektivitāte un terapijas shēmu maiņa

Viens no svarīgākajiem uzdevumiem ART lietošanas laikā ir izvairīšanās no zāļu rezistences. Rezistence pret zāļu preparātiem rodas tajos gadījumos, kad vīrusa struktūrā attīstās mutācijas, kuras dažreiz noved pie zāļu efektivitātes samazināšanās vai pilnīgas

izzušanas. Rezistenci pret vieniem preparātiem pavada krusteniskās rezistences pret citiem attīstība. Īpaši tas attiecas uz viena tipa preparātiem.

Rezistences (terapijas neefektivitātes) klīniskie kritēriji ir, ja, ievērojot ārsta norādījumus par lietošanas veidu un devu, novēro vīrusu slodzes palielināšanos vai nesamazināšanos. Lēmumu par vīrusa rezistenci ārsts pieņem pēc klīniskiem kritērijiem, ja nav pieejami laboratoriski rezistences testi.

6.1. Terapijas neefektivitātes rādītāji

ART neefektivitātes rādītāji ir sekojoši:

- Virusoloģiskā neefektivitāte:

- Primārā - pēc 6 mēnešu ART pacientam netiek novērota vīrusu slodzes samazināšanās līdz <50 vīrusa kopijas/ml līmenim.
- Sekundārā - vīrusu slodzes palielināšanās pēc tam, kad sasniegts minimālais rādītājs ir apstiprināta vīrusu slodze <50 kopijas/ml.

Virusoloģiskas neefektivitātes gadījumā ir obligāti jāmaina ART shēma.

- Imunoloģiska neefektivitāte (gadījumos, kad virālās slodzes testi nav pieejami)

- CD4 šūnu līmeņa samazināšanās par 25% no pacientam konstatētā maksimālā CD4 šūnu līmeņa, vai
- ART terapijas pirmajā gadā netiek panākts CD4 šūnu līmeņa pieaugums vairāk par >50 šūnas/mm³, salīdzinot ar sākotnējo skaitu.

- Klīniskā neefektivitāte – ja uz ART terapijas fona pievienojas jaunas indikatorslimības pēc 3 mēnešiem kopš terapijas uzsākšanas.

6.2. ART shēmu maiņas stratēģija

HIV vīrusa slodzi pacientam nosaka pirms ART uzsākšanas, pēc 3 mēnešiem kopš terapijas uzsākšanas un pēc tam reizi gadā. Ja pacients labi panes nozīmēto terapiju, tad turpmāk vīrusa slodzi var pārbaudīt retāk - reizi 6-12 mēnešos.

CD4 šūnu skaitu pacientam nosaka pirms ART uzsākšanas, pirmajā terapijas gadā to nosaka 2-4 reizes gadā un pēc tam 2 reizes gadā.

Ja pēc klīniskiem, virusoloģiskiem un imunoloģiskiem kritērijiem tiek apstiprināta esošās izvēles terapijas neveiksme, pacientam tiek nozīmēti ART shēmas vai medikamenti atbilstoši rezistences profilam.

7. Antiretrovirālā terapijā pielietojamie medikamenti un shēmas

7.1. HIV/AIDS infekcijai lietojamo zāļu saraksts

ATĶ kods	Zāļu vispārīgais nosaukums	Saīsinājums	Zāļu forma	Kapsulas, tabl., flak. deva (mg)*	Reizes deva		Kapsulu, tabl., flak. skaits dienā	Lietoša-nas reižu skaits dienā
					mg	Kapsulu, tabl., flak. skaits		
J05AE	Proteāzes inhibitori (PI)							
J05AE01	Saquinavir	SQV	kapsula	500	1000	2	4	2
J05AE02	Indinavir	IDV	kapsula	400	800	2	6	3
J05AE03	Ritonavir	RTV	kapsula	100	100	02.Jan	2(1-4)	2(1)
J05AE07	Fosamprenavir	FPV	tablete	700	700	1	2	2
J05AE08	Atazanavir	ATV	kapsula	150(300)	300	2	2	1
J05AE09	Tipranavir	TPV	kapsula	250	500	2	4	2
J05AE10	Darunavir	DRV	tablete	300	600	2	4	2
J05AG	Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)							
J05AG03	Efavirenz	EFV	tablete	600	600	1	1	1
J05AG01	Nevirapine	NVP	tablete	200	200	1	2	2
J05AF	Nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI, NtRTI)							
J05AF01	Zidovudine	ZDV	tablete (kapsula)	300 -100	300(200)	3(2-1)	6(2)	2(3)
J05AF01	Zidovudine	ZDV	šķīdums iekšķīgai infūzijai	2000				
J05AF01	Zidovudine	ZDV	šķīdums infūzijai	200mg/ 20 ml				
J05AF02	Didanosine	ddI	kapsula	400	400	1	1	1
J05AF04	Stavudine	d4T	kapsula	40	40	1	2	2
J05AF05	Lamivudine	3TC	tablete	300	300	1	1	1
J05AF05	Lamivudine	3TC	suspensija	10mg/ml				
J05AF06	Abacavir	ABC	tablete	245	245	1	2	2
J05AF06	Abacavir	ABC	suspensija	20mg/ml				
J05AF07	Tenofovir	TDF	tablete	245	245	1	1	1
J05AF09	Emtricitabine	FTC	kapsula	200	200	1	1	1

J05AX		Citi antiretrovirālie preparāti						
J05AX07	Enfuvirtide	T20	flakons	90	90		2	2
J05AX08	Raltegravir	RTG	tablete	400	400	1	2	2
J05AX09	Maraviroc	MRV	tablete	300	300	1	2	2
J05AR		Fiksētu devu kombinācijas						
J05AR01	Lamivudine/ Zidovudine	3TC/ZDV	tablete	150/300	150/300	1	2	2
J05AR02	Abacavir/ Lamivudine	ABC/3TC	tablete	600/300	600/300	1	1	1
J05AR04	Abacavir/ Lamivudine/ Zidovudine	ABC/3TC/ ZDV	tablete	300/150/ 300	300/150/ 300	1	2	2
J05AR03	Emtricitabine/ Tenofovir	FTC/TDF	tablete	200/245	200/245	1	1	1
J05AE06/ J05AE03	Lopinavir/ Ritonavir	LPV/r	tablete	200/50	400/100	2	4	2
J05AE06/ J05AE03	Lopinavir/ Ritonavir	LPV/r	tablete	100/25				
	Lopinavir/ Ritonavir	LPV/r	šķīdums iekšķīgāi lietošanai	80mg/20mg/ ml				

7.2. Pirmās izvēles terapija

Pirmās izvēles terapijas pamatā ir 2 NRTI medikamentu kombinācija ar vienu NNRTI medikamentu.

Nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI, NtRTI) ir pretvīrusu līdzekļi, kas *in vitro* ir ļoti aktīvi pret retrovīrusiem, tai skaitā cilvēka imūndeficīta vīrusu.

Izvēles medikamenti no NRTI I grupas ir *zidovudine*, *lamivudine*, *abacavire*, *tenofovir* vai *emtricitabine*. *Emtricitabine* efektivitātes un toksiskuma ziņā līdzvērtīgs *lamivudine*.

Lielākā daļa NRTI medikamentu ir savstarpēji aizstājami. Nozīmējot ārstēšanas shēmu, ir nepieciešams ņemt vērā to mijiedarbību ar citiem preparātiem. Tas nozīmē, ka nopietnu blakusefektu gadījumā, vienu NRTI var aizstāt ar citu.

Pie nesavienojamiem pieder sekojošie nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru analogu pāri:

- ZDV un d4T
- 3TC un FTC
- ddI un TDF (īpaši savienojumā ar NNRTI)
- ABC un TDF.

Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI) ir nekonkurējoši HIV-1 reversās transkriptāzes inhibitori, kuriem nepiemīt bioloģiski nozīmīga inhibējoša iedarbība uz HIV-2 reverso transkriptāzi vai šūnu DNS polimerāzēm (α , β , γ vai δ). No NNRTI medikamentu grupas kā pirmās izvēles preparāts visiem pacientiem ir *efavirenz*; *nevirapine* tiek nozīmēts īpašām pacientu grupām.

7.3. Rekomendējamās ART standarta pirmās izvēles shēmas HIV infekcijas ārstēšanai.

Kombinējamo preparātu grupas				Komentārs
A		B	C	
1.izvēles preparāti, kurus var kombinēt ar B un C grupas līdzekļiem				
EFV(vai NVP)	+			Ērta lietošana, neliels vienību skaits, reti attīstās blaknes: ar CNS saistītas izpausmes, bet var provocēt tieksmi pēc alkohola vai opiātiem (metadona devu jāpaaugstina), neattīstās rezistence pret PI, var lietot kopā ar Rifadīnu.
	+	(3TC	+ ZDV)*	Kombinēti preparāti, ērta lietošana, labi panesami, iespējama ABC hipersensitivitātes attīstība.*****
	+	(ABC	+ 3TC)***	
	+	(TDF	+ FTC)****	

*lieto kombinētu preparātu "Combivir"

*** lieto kombinētu preparātu "Kivexa"

**** lieto kombinētu preparātu "Truvada"

Gadījumos, kad ir kontrindikācijas (piemēram, ja pacientam konstatēta EFV/NVP nepanesība, ir psihiski traucējumi, sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras nelieto drošu kontracepciju un kuriem nevar nozīmēt Nevirapin un busterētu proteāžu inhibitoru), var nozīmēt alternatīvu terapiju pirmajai izvēlei, kura sastāv no trīs NRTI medikamentu kombinācijas:

Kombinējamo preparātu grupas				Komentārs
A		B	C	
1.izvēles preparāti, kurus var kombinēt ar B un C grupas līdzekļiem				
(ABC+3TC+ZDV)**				Ērta lietošana, neliels vienību skaits, reti attīstās blaknes, iespējama ABC hipersensitivitātes attīstība*****, vājāks efekts par PI vai NNRTI. Var lietot kopā ar Rifadīnu.
ZDV + 3TC + TDF				

**lieto kombinētu preparātu "Trizivir"

*****~4-5% gadījumu ABC terapija obligāti pārtraucama, kategoriski aizliegta šī preparāta atsākšana

Gadījumos, kad pirmās līnijas ART terapijas uzsākšana ir kontrindicēta, uzreiz terapiju uzsāk ar otrās rindas medikamentiem.

7.4. Rekomendējamās ART standarta otrās izvēles shēmas HIV infekcijas ārstēšanai.

Konstatējot ART pirmās līnijas shēmu neefektivitāti vai blaknes, tiek rekomendēts pacientiem nozīmēt ART otrās līnijas shēmas.

Optimālai otrās izvēles terapijai tiek izmantoti proteāzes inhibitori ar vai bez ritonavira pievienošanas (busterēšana/farmakokinētikas pastiprināšana) un divi iepriekš terapijā neizmantojami medikamenti no NRTI grupas.

Proteāzes inhibitori inhibē HIV proteāzi, tādējādi novēršot vīrusa prekursora poliproteīnu šķelšanos jaunizveidotās vīrusa daļiņas nobriešanas laikā, kā rezultātā izveidojušas nenobriedušas vīrusa daļiņas ir neinfekciozas un nav spējīgas uzsākt jaunus infekcijas ciklus.

Ja nav iespējams laboratoriski noteikt HIV vīrusa rezistenci, tad balstās uz klīnisko neefektivitāti un izvēlas terapijas shēmu pēc tabulas:

Kombinējamo preparātu grupas					Komentārs
A		B		C	
Izvēles preparāti, kurus var kombinēt ar B un C grupas līdzekļiem					
LPV/r	+				Noturība pret rezistences attīstību, reti attīstās blaknes: biežāk hipertrigliceridēmija (ATV medikamentozs Žilbēra sindroms).
SQV(HGC)/RTV	+				
ATV/RTV	+				
FPV/RTV	+				
IDV/RTV	+				
		Ddl	+	ABC	
		TDF	+	ABC	
		TDF	+	(3TC+ZDV)	

Ja ir iespējams laboratoriski noteikt HIV vīrusa rezistenci, tad medikamentus izvēlas pēc tabulas:

Kombinējamo preparātu grupas					Komentārs
A		B		C	
Izvēles preparāti, kurus var kombinēt ar B un C grupas līdzekļiem					
LPV/r	+				Noturība pret rezistences attīstību, reti attīstās blaknes: biežāk hipertrigliceridēmija (ATV medikamentozs Žilbēra sindroms).
SQV(HGC)/RTV	+				
ATV/RTV	+	(3TC	+	ZDV)*	
FPV/RTV	+	(ABC	+	3TC)***	
IDV/RTV	+	(TDF	+	FTC)****	
		Ddl	+	ABC	
		TDF	+	ABC	
		TDF	+	(3TC+ZDV)	

*lieto kombinētu preparātu "Combivir"

*** lieto kombinētu preparātu "Kivexa"

**** lieto kombinētu preparātu "Truvada"

Ņemot vērā pacienta stāvokli, medikamentu izraisītās blakusparādības, blakussaslimšanas, individuālos gadījumos ārstu konsīlijs var terapijas shēmas koriģēt.

7.5. Terapijas shēmas multirezistences gadījumā.

Apstiprinātas multirezistences gadījumā terapija tiek nozīmēta, atbilstoši rezistences profilam. Pacientiem, kuriem izveidojusies multirezistence, pielieto terapijas shēmas, kas satur fūzijas inhibitoru vai jaunākās paaudzes proteāžu inhibitorus, kuri indicēti gadījumos, kad bijušas vismaz trīs neveiksmīgas terapijas shēmas. Jaunākie medikamenti multirezistences gadījumā indicēti, ja bijusi iepriekšēja neveiksme ar terapijas shēmām, kas saturējušas kādu no nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI), ne-nukleozīdu analogu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI), proteāzes inhibitoriem (PI).

Jaunākie medikamenti multirezistences gadījumā:

Enfuvirtide (J05AX07) pieder terapeitiskai grupai, ko sauc par fūzijas (savienošanās) inhibitoriem. Tas ir CIV-1 gp 41 strukturālas pārveidošanās un funkciju inhibitors, kas specifiski saistās ar šo vīrusa proteīnu ekstracelulāri, tādējādi bloķējot vīrusa šūnas un mērķšūnas membrānu savienošanos un novēršot vīrusa RNS nokļūšanu mērķšūnā. Indicēts pacientu ārstēšanai, kam neveiksmīgi veikta terapija ar shēmām, kas satur vismaz vienu līdzekli no šādām pretretrovīrusu līdzekļu grupām: proteāzes inhibitori, nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori un nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori, vai kas nepanes iepriekš veikto pretretrovīrusu terapiju.

Maraviroc (J05AX09) pieder terapeitiskai klasei, ko sauc par CCR5 antagonistiem. Maraviroc selektīvi saistās ar cilvēka hemokīnu receptoriem CCR5, pasargājot šūnu no CCR5-tropiskā HIV-1 iekļūšanas. Indicēts vienīgi ar CCR5—tropisku HIV-1 infekciju (tas ir, nav atrasts CXCR4-tropisks vai duāla/jaukta tropisma vīruss) ārstēšanai.

Raltegravir (J05AX08) ir integrāzes ķēdes pārvietošanas inhibitors, kas ir aktīvs pret cilvēka imūndeficīta vīrusu. Raltegravīrs inhibē integrāzes, HIV-kodētā enzīma, kas nepieciešams vīrusu replikācijai, katalītisko aktivitāti. Integrāzes inhibīcija novērš HIV genoma kovalento saistīšanos, vai integrāciju saimnieka šūnas genomā. HIV genoms, kam neizdodas integrēties, nevar dot signālu jaunu infekciozu vīrusa daļiņu veidošanai, tādēļ inhibīcijas integrācija pasargā no vīrusu infekcijas izplatīšanās.

Darunavir (J05AE10) ir HIV-1 proteāzes dimerizācijas un katalītiskās aktivitātes inhibitors ($K_D 4,5 \times 10^{-12}M$). Tas selektīvi inhibē HIV kodēto Gag-Pol poliproteīnu šķelšanos ar vīrusu inficētās šūnās, tādējādi novēršot nobriedušu infekciozu vīrusu daļiņu veidošanos.

Tipranavir (J05AE09) ir HIV-1 proteāzes ne-peptīdu inhibitors, kas inhibē vīrusu replikāciju, novēršot vīrusu daļiņu nobriešanu. Cilvēka imūndeficīta vīruss (HIV-1) kodē aspartila proteāzi, kam ir būtiska nozīme vīrusa proteīna prekursora sašķelšanā un nobriešanā.

7.6. Fiksēto devu kombināciju lietošana

Fiksēto devu kombinācijas ir bioekvivalentas un ar tādu pašu blakņu profilu kā atsevišķi lietotiem medikamentiem atbilstošās devās. Kombināciju lietošana nodrošina lielāku pacientu līdzestību, jo samazina diennaktī lietojamo medikamentu daudzumu.

8. HIV infekcijas ārstēšana īpašām pacientu grupām

8.1. Vertikālās HIV infekcijas profilakse grūtniecēm un bērniem

Risks inficēt bērnu ar HIV grūtniecības laikā ir atkarīgs no vīrusu daudzuma mātes organismā, kā arī no iepriekšējo grūtniecību skaita - jo vairāk grūtniecību bijis, jo lielāks ir risks. Iespēja bērnam inficēties palielinās, ja mātei ir mazā iegurņa iekaisuma slimības, dzemdes kakla čūla, priekšlaicīgs augļa apvalka plīsums, maksts gļotādas plīsumi. Jo īsāks ir laiks no mātes inficēšanās brīža līdz bērna piedzimšanai, jo inficēšanās risks ir mazāks. Neiznēsātiem bērniem risks inficēties ir lielāks.

Ja mātei netiek veikta HIV profilakse grūtniecības laikā, mazulim ir 13-40% risks inficēties. Ja māte saņem profilaktisku pretvīrusu terapiju, dzemdības notiek ar ķeizargrieziena palīdzību un jaundzimušais tūlīt pēc piedzimšanas saņem pretvīrusa preparātu, inficēšanās risks tiek samazināts līdz 1-2%. Tā kā inficētās mātes piens satur HIV lielā koncentrācijā, mazuli nedrīkst zīdīt.

Vertikālās HIV infekcijas profilakses pasākumi HIV pozitīvai grūtniecei:

1.	Ja sieviete jau saņem ART		Jāturpina, vai jāizmaina terapijas shēma, lai mazinātu teratogenitātes un toksicitātes risku
2.	Ja sieviete nesaņem ART	Ja HIV RNS < 10 ³ kop/ml	ZDV 300mgx2 (vai 200mgx3) no 13-14. grūtniecības nedēļai
		Ja HIV RNS > 10 ³ kop/ml	SQV 1000mgx2+RTV 100mgx2 vai LPV/r 200/50mg-2x2 ZDV 300mgx2+3TC 150mgx2 no 13-14.grūtniecības nedēļai
		Neatkarīgi no vīrusu slodzes	NPV 200mg vienreizēja deva pirms dzemdībām, ja iepriekš nekādi profilakses medikamenti nav lietoti
3.	Plānveida ķeizargrieziena		
		Ja veikti pirmsdzemdību profilakses pasākumi	ZDV intravenozi 2mg/kg 1.stundā, tad 1mg/kg/stundā līdz dzemdību beigām
		Ja nav veikti pirmsdzemdību profilakses pasākumi	NVP 200mg perorāli +ZDV intravenozi 2mg/kg 1.stundā, tad 1mg/kg/stundā līdz dzemdību beigām
3.1.	Ja dzemdības dabiskā ceļā	Ja pieejams NVP 200mg perorāli	

8.2. Jaundzimušā, kurš dzimis HIV pozitīvai sievietei, HIV infekcijas profilakses pasākumi

1.	Aizliegums HIV+sievietei barot jaundzimušo ar krūti (barojot ar krūti – bērna HIV laboratorajā skrīningā neizmanto anti testu)		
2.	Uzreiz pēc piedzimšanas	Kolīdz iespējams	ZDV perorāli sīrups, devu rēķinot pēc jaundzimušā svara, 6 nedēļas
			NVP perorāli sīrupa vienreizēju devu, rēķinot pēc jaundzimušā

			svara, ja māte pirms dzemdībām saņēmusi NVP vienreizēju devu
--	--	--	--

8.3. HIV infekcijas terapija pediatrijā

Bērni ar HIV vīrusu inficējas vertikālās pārvades ceļā – no mātes bērnam. Uzsākot antiretrovirālo terapiju bērniem, jāņem vērā bērna vecums, zāļu izvadīšanas īpatnības no organisma, iespējamās zāļu blakusparādības, koinfekcijas, vielu maiņas traucējumi, iedzimtās anomālijas, ķermeņa masa, organisma vispārējais stāvoklis, grūtniecības risks pusaudžu vecumā meitenēm, potenciālā zāļu kopējā iedarbība.

ART uzsāk visiem bērniem, kuriem HIV infekcija diagnosticēta līdz 12 mēnešu vecumam neatkarīgi no laboratoriskajiem izmeklējumiem. Bērniem, kuriem HIV infekcija diagnosticēta pēc 12 mēnešu vecuma ART uzsākšanas kritērijs ir CD4 šūnu daudzums; akūts retrovīrusu sindroms un visiem bērniem, kuriem ir A, B, C slimības stadijas neraugoties uz CD4 šūnu līmeni. Rekomendējamie medikamenti bērniem ir *zidovudīne, abacavir, lamivudīne, nevirapīne, efavirenz, lopinavir/ritonavir*. Otrās izvēles ART ordinē tad, ja pēc 24 nedēļām no ART uzsākšanas klīniski un imunoloģiski nav novērojama pozitīva dinamika. Otrās izvēles terapijā ordinē trīs jaunus medikamentus, izvēloties citu grupu medikamentus, lai mazinātu krustotās rezistences iespēju. ART nozīmēšana pediatrijā ir pediatra infektologa kompetencē.

8.4. HIV un C vīrushepatīta koinfekcija

Latvijā apmēram 60% HIV inficēto pacientu ir konstatēta koinfekcija ar C vīrushepatītu. Tāpēc visi HIV inficētie jāpārbauda uz hroniska C vīrushepatīta (HCV) infekciju. Šie pacienti nereti ir narkotiku i/v lietotāji. HIV inficētajiem HCV infekcija progresē straujāk, tāpēc pēc iespējas agrāk jāuzsāk HCV terapija. Šo koinfekciju gadījumā ir iespējami dažādi ārstēšanas risinājumi, atkarībā no pacienta individuālā veselības stāvokļa, citām blakusslimībām un HIV stāvokļa.

Izvēles terapija HIV un HCV koinficētajiem pacientiem ir peginterferons kombinācijā ar ribavirīnu. Lēmumu par ART uzsākšanu vai jau esošās ART shēmas koriģēšana pieņem ārsts konsilijā katram pacientam individuāli, ņemot vērā pacienta vispārējo stāvokli, medikamentu mijiedarbību un iespējamās blaknes.

8.5. HIV un tuberkulozes koinfekcija

HIV inficētiem cilvēkiem ir 10 reizu lielāks risks inficēties ar tuberkulozi gada laikā nekā cilvēkiem bez HIV infekcijas visa mūža laikā. Lai gan tuberkuloze bez asociācijas ar HIV ir pārsvarā, tomēr, ja tuberkuloze ir saistīta ar HIV, tā progresē ātrāk un tādējādi HIV epidēmijas pieaugums izraisa radikālas pārmaiņas tuberkulozes epidemioloģijā un padara tās apkarošanu sarežģītu. Ja HIV inficētiem pacientiem ir atklāta tuberkuloze, tad tās terapija jāuzsāk pēc iespējas ātrāk.

Lēmumu par ART uzsākšanu vai jau esošās ART shēmas koriģēšanu pieņem, sadarbojoties ar pneimonologiem.

9. Pēcekspozīcijas specifiskā profilakse

Pēcekspozīcijas profilakse (PEP) ir specifiska īstermiņa HIV infekcijas antiretrovirālā terapija, ko uzreiz pēc negadījuma veic cilvēkiem, kuru organismā

iekļuvušas ar HIV inficētas asinis vai citi infekciozi organisma šķidrums. Nepieciešamības gadījumā to jāuzsāk ne vēlāk kā 72 stundas pēc negadījuma. Rekomendējamie medikamenti ir *zidovudine*, *lamivudine*, *lopinavir/ritonavir* kombinācijas, atkarībā no riska pakāpes. Kombinācijas lieto 30 dienu kursā.

- Neliela riska gadījumā nozīmē ZDV+3TC (*Combivir*).
- Liela riska gadījumā nozīmē LPV/r + ZDV +3TC (*Combivir*).

Pacienta novērošana ilgst 6 mēnešus.

10. Oportūnistisko slimību ārstēšana un profilakse pacientiem ar HIV/AIDS infekciju.

Pacientiem ar HIV/AIDS infekciju oportūnistisko slimību ārstēšanu un profilaksi veic saskaņā ar V/A”Latvijas infektoloģijas centrs” izstrādātajām “HIV infekcijas ārstēšanas vadlīnijām” (2009).