

616-097
T 81

**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU“**

Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală

Bistrițchi I. Holban T. Cojocaru S. Micșanschi P.

**TRATAMENTUL ANTIRETROVIRAL
ÎN INFECȚIA HIV/SIDA
(Compendiu pentru studenți și rezidenți)**

**Chișinău
2019**

616-094781

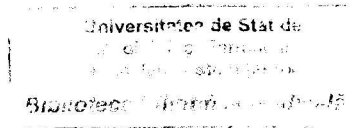
**UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU“**

Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală

Bistrițchi I. Holban T. Cojocaru S. Micșanschi P.

**TRATAMENTUL ANTIRETROVIRAL
ÎN INFECȚIA HIV/SIDA
(Compendiu pentru studenți și rezidenți)**

752523



SL2

Chișinău
Centrul Editorial-Poligrafic Medicina
2019

CZU 616.98:578.828HIV:615.281(075)

T 81

Aprobat de Consiliul de Management al Calității
al USMF „Nicolae Testemițanu”;
proces-verbal nr.1 din 18.09.2018

Autori:

Bîstrițchi Ina – dr. șt. med., conf. univ.

Holban Tiberiu – dr. hab. șt. med., prof. univ.

Cojocaru Stela – dr. șt. med., conf. univ.

Micșanschi Pavel – asist. univ.

Recenzenți:

Cojuhari Lilia – dr. șt. med., conf. univ.

Iarovoi Liviu – dr. șt. med., conf. univ.

Redactor: *Sofia Fleștor*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Tratamentul antiretroviral în infecția HIV/SIDA: (Compendiu pentru studenți și rezidenți) / Bîstrițchi I., Holban T., Cojocaru S. [et al.] ; Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2019. – 35 p.

Bibliogr.: p. 32-34 (29 tit.). – 100 ex.

ISBN 978-9975-82-127-8.

616.98:578.828HIV:615.281(075)

T 81

ISBN 978-9975-82-127-8.

© CEP *Medicina*, 2019

© Bîstrițchi Ina ș. a., 2019

LISTA ABREVIERILOR

ADN – acid dezoxiribonucleic

ARN – acid ribonucleic

ARV – antiretroviral

CD4 – celule cu antigen cluster de diferențiere (subgrupul limfocitelor T)

CDC – centrul pentru controlul și prevenirea bolilor

CMV – citomegalovirus

HAART – tratament antiretroviral cu activitate înaltă (*Highly active antiretroviral therapy*)

HIV – virusul imunodeficienței umane (*Human Immunodeficiency Virus*)

INNRT – inhibitor nonnucleozidic al reverstranscriptazei

INRT – inhibitor nucleozidic/nucleotidic al reverstranscriptazei

II – inhibitor al integralei

IF – inhibitor al fuziunii

IP – inhibitor al proteazei

ÎV – încărcătură virală

MAC – *Mycobacterium avium* complex

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

PPC – pneumonie cu *Pneumocistiscarinii*

SIDA – sindromul imunodeficienței acaparate

SIRI – sindromul inflamator de recuperare imună

TARV – tratament antiretroviral

TBC – tuberculoză

UNAIDS – Programul Națiunilor Unite privind HIV/SIDA

INTRODUCERE

Infecția HIV/SIDA reprezintă o problemă prioritară pentru sănătatea publică atât la nivel mondial, cât și în Republica Moldova. La moment, infecția HIV/SIDA este caracterizată ca o pandemie în continuă creștere, care prezintă un pericol major pentru întreaga omenire, provocând prejudicii morale și socioeconomice.

Conform datelor publicate recent de UNAIDS, de la debutul epidemiei cu HIV (1981), au fost infectate peste 36,9 milioane de persoane, dintre care 2,6 milioane de copii, iar 1,2 milioane au decedat. În anul 2016 s-au înregistrat 2 milioane cazuri noi de infecție cu HIV, dintre care 220 000 au fost copii.

Pe parcursul anilor 1987-2016, în Republica Moldova au fost înregistrate 11043 persoane infectate cu HIV. În 2016, numărul cazurilor noi de infecție cu HIV a constituit 832 persoane, fiind în creștere față de anii precedenți: 2011 – 718 persoane, 2012 – 767 persoane, 2013 – 709 persoane. Calea predominantă de infectare cu HIV este calea sexuală (în 85,84% din cazuri). Infecția HIV/SIDA se înregistrează în rândul persoanelor tinere, de vârstă reproductivă, apte de muncă (cu vârsta de 15 - 49 ani – 92,6%, 15 - 24 ani – 25,2%).

În 2016 au fost infectate cu SIDA 234 persoane, iar cumulativ, cu această boală au fost diagnosticate 3492 persoane, ceea ce constituie 29,7% din numărul cazurilor de HIV pozitive înregistrate în țară. Cele mai frecvente maladii SIDA-indicatoare sunt: infecția pulmonară cu *Mycobacterium tuberculosis*, candidoza esofagiană și sindromul de istovire HIV. Până în 2016 au fost înregistrate 3137 decese printre persoanele HIV infectate, cu vârsta medie la momentul decesului de circa 39,5 ani.

De la debutul epidemiei HIV/SIDA, succesele obținute de medicină și știință, în vederea cunoașterii și tratamentului acestei maladii, au fost substanțiale. Întrucât studierea și gestionarea infecției HIV se extind, iar raportul risc: beneficiu al disponibilității regimurilor medicamentoase este orientat în favoarea beneficiului, ghidurile internaționale privind managementul infecției HIV sunt axate pe inițierea cât mai precoce a tratamentului antiretroviral, o astfel de orientare fiind benefică pentru toți cei care sunt identificați și diagnosticați timpuriu.

În pofida tuturor tendințelor curente, mulți pacienți se prezintă prea târziu după infectare. Astfel, în Europa, 15-38% din toți cei cu infecție

HIV se prezintă pentru testare în stadiul tardiv al infecției, când numărul limfocitelor T CD4 scade semnificativ, iar nivelul ARN-HIV (încărcătura virală) atinge valori înalte, sistemul imunitar fiind compromis.

Consecințele prezentării și depistării tardive sunt grave, prin creșterea morbidității și mortalității, atât pentru sistemul de sănătate, necesitând resurse suplimentare, cât și pentru comunitate, în vederea transmiterii infecției HIV.

TARV, unul din cele mai mari succese și realizări în istoria medicinei, reprezintă veriga principală în tratamentul bolnavilor cu infecția HIV, care a transformat infecția HIV/SIDA dintr-o maladie fatală în una cronică. În 2003, TARV a ajuns și în țările în curs de dezvoltare (cu resurse limitate). Până în 2009, 1/3 din pacienții eligibili pentru tratament (5,3 milioane din 14,6 milioane de persoane cu infecția HIV/SIDA care necesită TARV) din aceste țări au primit TARV gratuit. În prezent, sunt obținute și aprobate medicamente noi, simple și confortabile din punctul de vedere al dozării și tolerabilității, cu mecanisme noi de acțiune, inclusiv asupra virusurilor multidrogezistente

Terapia combinată antiretrovirală (TARV) este utilizată în tratamentul bolnavilor cu infecția HIV, la nivel global, de la sfârșitul anului 1995, iar din anul 2003, TARV a devenit disponibil și în Republica Moldova. În prezent, 4491 persoane cu infecția HIV primesc tratament, inclusiv 98 copii.

1. TRATAMENTUL ANTIRETROVIRAL ÎN INFECȚIA HIV/SIDA

Primele preparate ARV au fost obținute în perioada 1987-1990. Primul preparat antiretroviral folosit pe larg a fost zidovudina: în 1985, se utiliza doar în studii clinice, iar din martie 1987 a fost introdus în practică. În perioada 1991-1994, au apărut inhibitorii nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT) – didanozin, zalcitabin și stavudin. Ulterior, două studii, european-australian DELTA (Delta, 1995) și american ACTG 175 (Hammer, 1996), au demonstrat că tratamentul combinat cu 2 preparate INRT este mult mai eficient decât monoterapia, frecvența trecerii în SIDA sau decesul reducându-se considerabil. Pentru obținerea unui rezultat bun este obligatorie indicarea concomitentă a 2 preparate și nicidecum alternarea lor.

Din anul 1996, când rezultatele cercetărilor lui Bill Cameron au fost prezentate la Conferința a III-a dedicată infecțiilor retrovirale și

oportuniste (Washington), terapia antiretrovirală combinată este numită *terapie antiretrovirală înalt activă* (HAART). Cameron a demonstrat că suplimentarea TARV cu soluție orală de ritonavir duce la scăderea mortalității în rândul bolnavilor de SIDA de la 38% până la 22%. În 2003, specialiștii în problema dată au ajuns la o concluzie unanimă: eliberarea organismului de HIV nu este posibilă; acesta rămâne în stare latentă în celule chiar și după o acțiune inhibitoare îndelungată asupra lui cu preparate antiretrovirale.

Pe parcursul anilor, TARV s-a îmbunătățit considerabil prin apariția preparatelor noi, mult mai eficiente și inofensive. Utilizarea schemelor contemporane de TARV permite, în majoritatea cazurilor, scăderea încărcăturii virale (nivelului ARN-HIV) sub nivelul detectabil de test-sisteme (sub 40-50 copii/ml) și creșterea considerabilă a numărului limfocitelor CD4 (cu peste 100-150 celule/ μ l după 1 an de la inițiere).

Numărul limfocitelor CD4, un indicator de laborator major, reflectă activitatea sistemului imunitar al pacienților cu infecția HIV/SIDA și reprezintă criteriul de bază în stabilirea momentului inițierii TARV și profilaxiei infecțiilor oportuniste, fiind, concomitent, și un indice stabil al evoluției maladiei și, ulterior, al supraviețuirii pacientului.

Obiectivele primare ale TARV sunt:

- 1) *clinico-epidemiologică* – reducerea morbidității și mortalității în HIV asociat, reducerea transmiterii infecției altor persoane;
- 2) *virusologică* – menținerea supresiei virale < 25 copii/ml, după 6 luni de la inițierea TARV, pe o perioadă maximă, pentru preîntâmpinarea evoluției infecției HIV și dezvoltării rezistenței medicamentoase a HIV;
- 3) *imunologică* – menținerea maximă posibilă a numărului de limfocite CD4 în vederea restabilirii funcțiilor sistemului imunitar și, respectiv, prevenirii debutului infecțiilor oportuniste;
- 4) *terapeutică* – alegerea schemelor terapeutice cât mai eficiente, scăderea riscului efectelor adverse și toxice ale preparatelor, facilitarea și simplificarea regimului de administrare a preparatelor;
- 5) *epidemiologică* – reducerea transmiterii HIV.

Pacienții cu infecția HIV/SIDA cu nivelul limfocitelor CD4 < 200 celule/ μ l prezintă un risc înalt de infecții oportuniste, comorbidități neasociate cu SIDA și deces. Studiile randomizate controlate asupra paci-

enților cu CD4 < 200 celule/ μ l și/sau cu istoric de maladii SIDA definitorii oferă dovezi convingătoare că TARV îmbunătățește supraviețuirea și întârzie evoluția bolii la acești pacienți. Unele studii asupra pacienților care au inițiat TARV de timpuriu (CD4 > 200 celule/ μ l), comparativ cu cei care au inițiat TARV tardiv (CD4 < 200 celule/ μ l), au confirmat aceste constatări.

Totodată, studiile clinice demonstrează că menținerea supresiei virale și a numărului de limfocite CD4 cât mai aproape de nivelul normal, mai ales datorită TARV, întârzie sau previne unele complicații non-SIDA definitorii, cum ar fi bolile renale asociate cu HIV. Supresia virală și recuperarea imună de asemenea pot întârzia sau împiedica dezvoltarea altor boli – hepatice, cardiovasculare și maligne.

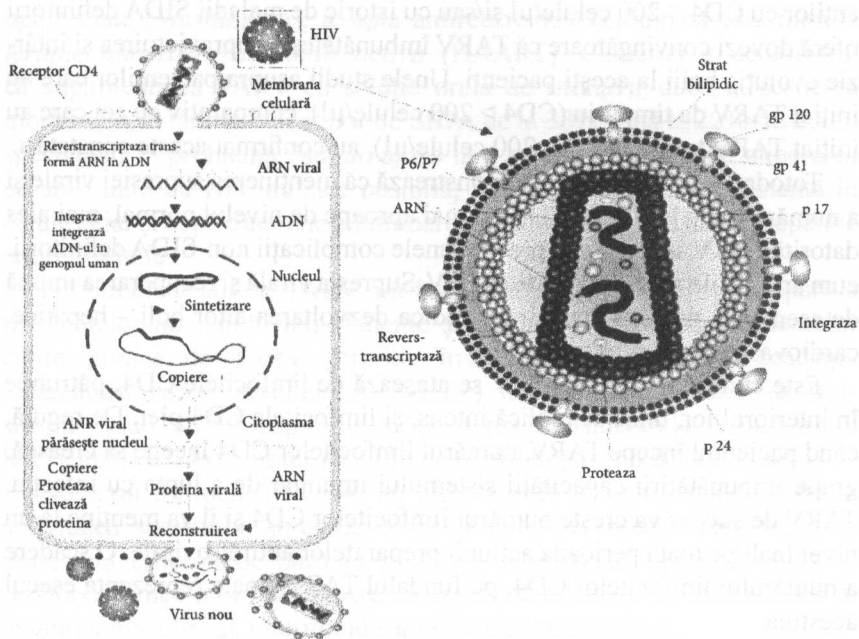
Este cunoscut faptul că HIV se atașează de limfocitele CD4, pătrunde în interiorul lor, unde se replică intens, și limfocitele CD4 pier. De regulă, când pacientul începe TARV, numărul limfocitelor CD4 începe să crească, grație îmbunătățirii capacității sistemului imunitar de a lupta cu infecția. TARV de succes va crește numărul limfocitelor CD4 și îl va menține la un nivel înalt pe toată perioada acțiunii preparatelor antiretrovirale. O scădere a numărului limfocitelor CD4, pe fundalul TARV, poate reprezenta eșecul acestuia.

2. PREPARATELE ANTIRETROVIRALE

În cadrul ciclului vital al HIV se disting un șir de etape-cheie, care, fiind blocate, permit stoparea replicării virusului:

- Atașarea HIV, prin intermediul glicoproteinelor (gp) 41 și 120 virale, către receptorii celulari CD4 și coreceptorii chemochinici (CCR5 și CXCR4) ai limfocitului uman.
- Sinteza ADN-ului viral pe matricea ARN cu ajutorul fermentului viral – reverstranscriptaza.
- Încadrarea ADN-ului proviral în ADN-ul uman cu ajutorul fermentului viral – integraza.
- Obținerea proteinelor virale sub acțiunea fermentului viral – proteaza.

Până în prezent au fost obținute și introduse în practica medicală preparate ARV capabile nu doar să acționeze la nivelul fermentilor virali – reverstranscriptaza, integraza și proteaza –, ci și să blocheze pătrunderea virusului în celula umană.



Se cunosc 6 clase majore de preparate ARV:

I. Inhibitori de reverstranscriptază:

- a) analogii nucleozidici/nucleotidici inhibitori ai reverstranscriptazei (INRT);
- b) inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT).

II. Inhibitori de protează (IP).

III. Inhibitori de fuziune (IF).

IV. Inhibitorii CCR5.

V. Inhibitori de integrază (INSTI).

VI. Inhibitori de maturare – în curs de elaborare.

Caracteristica preparatelor

INRT sunt analogi defecti ai unui sau altui nucleozid, care se încadrează în lanțul viral ADN în curs de formare. Ca rezultat, reverstranscriptaza virală nu poate încorpora următorul nucleozid în lanțul nou format și, drept consecință, construcția lanțului se deteriorează. Reprezentanții acestui grup se vor clasifica în funcție de analogul cărui nucleozid este preparatul:

- analogii timidinei – analogii nucleozidici: zidovudină (ZDV),

azidotimidină, Retrovir, Zido-H), stavudină (d4T, Zerit, Stag, Avostav); analogii nucleotidici: fosfazid (phAZT, Nicavir);

- analogii citidinei – analogii nucleozidici: lamivudină (3TC, Epivir), emtricitabină (FTC, Emtriva);

- analogii adeninei – analogii nucleozidici: didanozină (ddI, Videx, Videx CE), analogii nucleotidici: tenofovir (TDF, Viread);

- analogii guaninei – analogii nucleozidici; abacavir (ABC, Ziagen);

- preparatele combinate – zidovudină/lamivudină (CBV, Combivir), zidovudină/lamivudină/abacavir (TZV, Trizivir), abacavir/lamivudină (ABC+3TC, Epzicom, Kivexa).

INNRT sunt preparatele care se aranjează în centrul activ al fermentului viral și blochează construirea ulterioară a ARN-ului HIV. Reprezentanții acestui grup sunt: efavirenz (EFV, Stocrin, Sustiva), nevirapin (NVP, Viramun), etravirin (ETR, Intelens), delavirdina (DLV, Rescriptor).

IP sunt inhibitorii care blochează centrul activ al proteazei virale și împiedică formarea proteinelor virale. Din acest grup fac parte fosamprenavir (FPV, Telzir, Lexiva), atazanavir (ATV, Reataz), indinavir (IDV, Crixivan, Indivex), nelfinavir (NFV, Viracept, Nelvex, Nelvir, Nelfin, Nefavir), ritonavir (RTV, Norvir, Ritovir, Ritonavir-100), sacvinavir (SQV HGC, INV, Inviraza), tipranavir (TPV, Aptivir), darunavir (DRV, Prezista). Acest grup conține și un preparat combinat: lopinavir+ritonavir (LPV/r, Kaletra).

IF este o clasă de preparate cu mecanism de acțiune deosebit – blochează fuziunea HIV/celulă prin inhibiție competitivă – enfuvirtid (T-20, ENF, Fuzeon), care, interacționând cu secvența gp 41 a anvelopei glicoproteice virale și inhibând modificările conformaționale, necesare pentru fuziunea virală, blochează pătrunderea virusului în celulă.

Inhibitorul receptorului chemochinic CCR5 – maraviroc (MRV, Celzentri) – blochează coreceptorul pătrunderii HIV în celulă de pe suprafața limfocitelor CD4, aducându-l în starea când nu se poate cupla cu gp 120 HIV și, ca rezultat, blochează pătrunderea HIV în celulă.

INSTI dereglează procesul integrării ADN-ului proviral în genomul celulei-gazdă. La moment este elaborat raltegravir (RAL, Isentress), aprobat pentru utilizare în 2018 și indicat în tratamentul pacienților cu replicare activă virală și cu rezistență la alte preparate.

3. INDICAȚIILE PENTRU INIȚIEREA TARV LA ADULȚI ȘI ADOLESCENȚI

Momentul oportun pentru inițierea TARV mai este în discuție. Unii autori susțin că inițierea TARV nu este necesară imediat după infectarea cu HIV, iar alții pledează pentru un tratament specific la etapa când pacientul este încă asimptomatic. În mai multe studii de cohortă și ghiduri este vehiculată ideea că numărul limfocitelor CD4 este cel mai bun marker al inițierii TARV, încărcătura virală fiind un criteriu secundar. Pentru asigurarea aderenței la tratament, pacientului trebuie să i se acorde sprijinul necesar până la începerea TARV.

Există diferite recomandări privind inițierea TARV la bolnavii cu infecția HIV/SIDA, fiecare țară dispunând de ghiduri proprii de tratament și îngrijiri pentru această categorie de pacienți, elaborate în baza ghidurilor SUA (DHHS, IAS-USA), OMS (destinate țărilor cu venituri mici și medii, cum ar fi Republica Moldova), europene (EACS) etc. Toate ghidurile recomandă inițierea tratamentului în următoarele cazuri: prezența simptomelor clinice ale maladiilor secundare, care atestă existența imunodeficitului; scăderea numărului limfocitelor CD4 în sânge; prezența replicării active a HIV, determinată prin nivelul ARN-HIV în plasma sanguină.

Conform ultimului ghid al OMS (iunie 2016), inițierea TARV este recomandată tuturor persoanelor infectate cu HIV, indiferent de stadiul bolii și numărul limfocitelor CD4.

În Republica Moldova, în anul 2018, a fost aprobat **Protocolul Clinic Național 211** „Infecția HIV la adult și adolescent”, elaborat în baza ghidului Organizației Mondiale a Sănătății.

Conform PCN 211, indicațiile pentru inițierea TARV sunt identice cu cele recomandate de OMS.

La debutul TARV, numărul inițial de limfocite CD4 (în mod ideal, determinat atunci când pacientul nu suferă de o infecție oportunistă activă majoră) reprezintă un factor crucial în determinarea prognosticului, răspunsului la TARV și în monitorizarea răspunsului imunologic ulterior la TARV.

Absolut toate recomandările menționează că pacientul trebuie să fie pregătit pentru inițierea TARV, să înțeleagă scopurile lui și să fie aderent la terapie, adică să administreze preparatele prescrise în dozele indicate, la anumite intervale, cu respectarea regimului alimentar și interacțiunea

cu alte preparate medicamentoase. Tratatamentul se inițiază numai după ce pacientul semnează acordul informat sau fișa de acceptare a TARV.

4. SCHEMELE ARV DE PRIMA LINIE

Schemele **TARV de prima linie** sunt indicate pacienților „naivi”. Aceste scheme, conform ghidurilor și protocoalelor actuale, sunt niște combinații a trei preparate ARV, preferabil, într-o singură pastilă/zi și să conțină TDF.

Combinațiile recomandate:

Schema TARV	Combinația de remedii ARV
Schema de bază	
2 INRT + 1 INSTI	TDF+FTC/3TC+DTG
Schema alternativă	
2 INRT + 1 INNRT	TDF+FTC/3TC +EFV**

Particularitățile clasei INRT în regimurile de I linie

- Componentă a INTI de I linie este recomandată TDF/FTC sau TDF/3TC; Emtricitabina este considerată un medicament echivalent Lamivudinei, atât după eficacitate, cât și după toxicitate. Ca preparat de bază în această componentă este recomandat DCI Tenofoviridisoproxilum.

- În cazul în care utilizarea DCI Tenofoviridisoproxilumului nu este posibilă, din cauza efectelor adverse la TDF (nefrotoxicitate, osteomalacie etc.), este recomandată utilizarea Abacavirului ca preparat de bază în componente INTI. Utilizarea Abacavirului este recomandată după efectuarea testului la HLA-B*5701.

- În cazul imposibilității utilizării DCI Tenofoviridisoproxilumului sau Abacavirului, este recomandată utilizarea Zidovudinei.

Argumente pentru componenta de bază în schemele de I linie

- Preparatul de bază pentru inițierea TARV este DTG. Schema cu DTG, comparativ cu alte scheme, acționează rapid, scăzând încărcătura virală în primele două săptămâni și asigurând o creștere mai bună a numărului de limfocite CD4. Efectele adverse sunt limitate. DTG posedă un prag înalt la dezvoltarea rezistenței și interacțiuni medicamentoase minime.

- În cazul în care pacientului i se administrează tratament anti-TB cu DCI Rifampicinum, este necesară schimbarea schemei TARV: DTG →

EFV 600 mg. Dacă e imposibilă schimbarea DTG → EFV 600 mg, doza DTG se dublează și se administrează de 2 ori/zi: DTG 50 mg la fiecare 12 h.

- În legătură cu lipsa datelor științifice referitoare la administrarea DTG la gravide, în cazul inițierii TARV la gravide, se recomandă scheme pe bază de EFV. Dacă gravida deja administrează DTG și are supresie virusologică, ea va continua schema TARV cu DTG.

În cazul contraindicațiilor schemelor de I linie de bază, o opțiune sunt schemele TARV alternative de prima linie. Ca o **alternativă** pentru schemele de prima linie pot servi următoarele combinații:

- În schemele de I linie alternative este recomandată utilizarea EFV în doza standard de 600 mg.

- În caz de intoleranță la DTG și EFV, se recomandă administrarea IP bustați.

TARV de linia II reprezintă o schemă utilizată potrivit consecutivității stabilite, imediat după eșecul schemei TARV de I linie. Categoria medicamentoasă a IP este rezervată pentru utilizarea ca schemă de linia a doua. În mod ideal, schema conține IP amplificați cu ritonavir.

Combinările posibile de preparate ARV pentru schemele de linia II:

Scheme ART de linia I 2INTI+1INSTI /1INNTI	Scheme ART de linia II 2INTI+1IP/r
TDF+FTC /3TC +DTG (EFV)	AZT+3TC/FTC+ATV/r sau LPV/r sau DRV/r
ABC+3TC+ DTG (EFV**)	TDF+FTC/3TC+ATV/r sau LPV/r sau DRV/r

Particularitățile clasei INRT pentru schemele de linia II

- În cazul trecerii la schemele de linia II, este recomandată înlocuirea completă a INTI. Dacă înlocuirea compeltă nu este posibilă, se admite păstrarea în schemele de linia II a preparatului 3TC.

- Dacă schema de linia I, care conține AZT, este inefficientă, atunci se recomandă schimbarea de urgență a schemei TARV, în legătură cu posibilitatea apariției rezistenței la toată clasa de INTI.

Particularitățile clasei IP pentru regimurile de linia II

- IP întotdeauna se utilizează bustați.

- În schemele IP de linia II se recomandă utilizarea ATV/r, iar în cazul imposibilității utilizării acestuia, ca alternativă se va utiliza LPV/r.

- În cazul imposibilității utilizării ATV/r și LPV/r, se va administra DRV/r.

- Utilizarea LPV/r și RAL cu schemele de tratament antituberculos, care conțin DCI Rifampicinum, va necesita ajustarea dozei. Utilizarea ATV/r și DRV/r nu este recomandată în combinație cu DCI Rifampicinum.

- În cazurile când nu sunt posibile combinațiile cu DCI Rifampicinum, se va utiliza Rifabutinum.

Scheme de linia III sunt schemele TARV, care vor fi utilizate în cazul eșecului confirmat al tratamentului de linia II, în baza criteriilor virusologice, imunologice și clinice. Aceste scheme sunt niște combinații de medicamente, care au scopul de a acționa chiar și împotriva virusurilor parțial rezistente la medicamente. Orice schemă administrată după eșecul TARV de linia II va fi complicată și va necesita un nivel înalt de cunoștințe și abilități în administrarea TARV de către medic. În acest caz este oportună efectuarea testelor de rezistență. Uneori, înaintea inițierii schemelor de rezervă, se recurge la o pauză de câteva luni. Acest moment va fi exclus în cazul numărului scăzut de CD4.

Scheme de I linie	Scheme de linia II	Scheme de linia III
2INTI + DTG	2INTI + ATV/r	DRV/r + 2INTI ± INNTI
	2INTI + LPV/r	DRV/r + 2INTI ± INNTI
	2INTI + DRV/r	Optimizarea regimului după genotipare
2INTI + EFV	2INTI + ATV/r	DRV/r + DTG (RAL) ±2INTI
	2INTI + LPV/r	
	2INTI + DRV/r	

- De preferință, se vor utiliza INRT care nu au fost administrați anterior.
- În cazul pacienților experimentați cu IP, doza recomandată a DRV/r trebuie să fie de 600 mg/100 mg de două ori/zi.

5. MONITORIZAREA TARV

Odată ce o persoană a fost diagnosticată cu infecția HIV, trebuie să fie asigurate continuitatea și monitorizarea îngrijirilor.

Monitorizarea indicilor de laborator până la inițierea TARV

Numărul de limfocite CD4:

- Repetarea o dată la fiecare șase luni, cu excepția cazurilor în care au fost obținute rezultate neanticipate (diminuarea rapidă a numărului de limfocite CD4 sau diagnosticarea unei infecții oportuniste).

limfocite CD4 sau diagnosticarea unei infecții oportuniste).

- Dacă se discută inițierea TARV, a se repeta numărarea limfocitelor CD4 o dată la fiecare trei luni. Statistic, fiecare pacient pierde circa 50 de limfocite CD4 pe mm^3 pe an, dar numărul lor poate scădea și foarte rapid, mai ales în cazul unei infecții concomitente.

Încărcătura virală:

- Deși testarea încărcăturii virale este costisitoare, cheltuielile asociate cu lipsa monitorizării TARV sunt cu mult mai mari (medicamente inutile, spitalizare în caz de eșec). Și riscul de transmitere ulterioară a HIV e cu mult mai mare, din pricina infectivității mai mari cauzată de o încărcătură virală sporită.

- Dacă e posibil, încărcătura virală trebuie să fie controlată în același interval ca și numărul limfocitelor CD4. Rezultatul oferă un semn al intensității HIV-infecției; încărcătura virală mică (1,000- 5,000 copii/ml) indică o progresare lentă, încărcătura virală mare ($>100,000$ copii/ml) indică un risc înalt de progresare rapidă.

Testele de laborator generale trebuie să fie repetate o dată la fiecare șase luni, dacă nu au fost depistate schimbări în ceea ce ține de inițierea TARV sau de alte circumstanțe (comorbidități, sarcină etc.).

Monitorizarea indicilor de laborator la pacienții cu TARV

TARV de succes este semnalizat, în primul rând, prin încărcătura virală; răspunsul imun este rezultatul încărcăturii virale, care are loc mai târziu. Monitorizarea TARV se efectuează cel mai bine prin măsurarea atât a încărcăturii virale, cât și a numărului de limfocite CD4.

Încărcătura virală:

- ÎV trebuie să fie cuantificată după 4 - 8 săptămâni, pentru a evalua dacă schema terapeutică înregistrează un succes. Încărcătura virală scade, de regulă, sub limitele de detecție ale testului timp de 16 - 24 de săptămâni.

- Monitorizarea ulterioară a încărcăturii virale trebuie să fie efectuată la intervale de 6 -12 luni.

- Odată ce încărcătura virală scade sub nivelul pragului de sensibilitate a testului, care este < 40 copii/ml, aceasta trebuie să rămână la acel nivel.

Numărul de limfocite CD4 trebuie să fie verificat o dată la 12 luni, cu excepția cazului de eșec clinic.

Testele de laborator generale trebuie să fie repetate o dată la 12 luni,

dacă nu au fost depistate modificări ale TARV sau alte circumstanțe.

În funcție de remediile ARV specifice utilizate, frecvența testării de laborator ar putea să difere.

Frecvența testelor de laborator în general și la utilizarea anumitor ARV

Teste de laborator	La inițierea TARV	Săptămâna 2	Săptămâna 4	Săptămâna 16	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Analiza generală a sângelui	X		X	X (AZT)	X	X
Biochimia sângelui (ALT, AST, proba cu timol, bilirubina, glucoza)	X	X (NVP)	X	X (NVP, IP)	X	X
Biochimia sângelui (colesterolul, trigliceridele)	X (IP)			X (IP)		X (IP)
Biochimia sângelui (ureea, creatinina)	X	X (TDF)	X (TDF)		X	X

X: testele de laborator vor fi efectuate indiferent de remediile ARV administrate; X (ARV): testele de laborator vor fi efectuate, dacă vor fi administrate remediile ARV din paranteze.

Sindromul inflamator de recuperare imună (SIRI)

SIRI – agravarea paradoxală a stării clinice după inițierea TARV la 1/3 din pacienții cu nivelul CD4 foarte scăzut (<100 celule/mm³). Apare în urma reconstruirii imune datorită administrării simultane a TARV.

SIRI se manifestă în primele 2-8 săptămâni de la inițierea TARV prin acutizarea infecției oportuniste cronice sau prin apariția infecției noi (TB, infecția herpetică, infecția cu CMV etc.). De obicei, pacienții prezintă următoarele simptome:

- febră înaltă;
- apariția sau mărirea GL periferici sau mediastinali;
- extinderea leziunilor în SNC;
- extinderea procesului patologic în Rg OCT.

Managementul SIRI este complex și depinde de: starea clinică a pacientului, organul implicat și gradul de implicare.

La pacienții cu SIRI de forme ușoare se administrează medicamente

pentru ameliorarea stării clinice și reducerea timpului de spitalizare, se prescriu corticosteroizi: prednisolon – 1-1,5 mg/kg/zi, timp de cel puțin două săptămâni, cu reducerea treptată a dozei timp de cel puțin o lună.

La diagnosticarea SIRI nu este recomandată întreruperea tratamentului ARV.

6. SUCCESUL ȘI EȘECUL TARV

Ghidurile curente recomandă monitorizarea regulată a pacienților de către medicii clinicieni calificați. În mod ideal, toți trebuie să aibă acces la testele imunologice și virusologice. În țările cu venituri mici și medii, o abordare unanimă privind monitorizarea eficacității TARV nu există, aceasta variind de la o regiune la alta, în funcție de politicile locale și naționale. Ea poate să difere de cele din ghidurile SUA și/sau OMS.

Eșecul și succesul schemei TARV pot fi definite și identificate în trei moduri: clinic, imunologic și virusologic. Și toate trei reflectă diferite aspecte ale eșecului. Astfel, s-a constatat că e greu de determinat care este cel mai bun indicator de trecere de la o schemă la alta sau care nivel (sau valoare) urmează a fi utilizat, în lipsa unor date clinice finale sigure cu privire la durabilitatea ulterioară a reacției la medicația următoare.

Astfel, TARV de succes poate fi definit în baza criteriilor clinice, imunologice sau virusologice. Conform Ghidului național de tratament și îngrijiri în infecția HIV/SIDA și PCN-211, în Republica Moldova sunt aprobate următoarele criterii ale TARV de succes:

Eșecul	Definiția	Comentarii
Eșec clinic; necesită confirmare virusologică.	Apariția unei patologii noi sau recurente, care indică imunodeficiență severă (stadiul clinic C) după 6 luni de tratament eficient.	Patologia apărută trebuie diferențiată de sindromul inflamator de reconstituire a imunității, care apare după inițierea ART. Anumite patologii ale stadiilor clinice B și C (tuberculoza pulmonară și infecțiile bacteriene severe) pot indica, de asemenea, eșecul tratamentului.
Eșec imunologic; necesită confirmare virusologică.	Nivelul CD4 \leq 250 celule/mm ³ sau Persistența CD4 < 100 celule/mm ³	În lipsa unei infecții concomitente sau recente, care ar putea determina o scădere tranzitorie a nivelului CD4.

E ș e c virusologic	ARN HIV > 1000 copii/ml, bazat pe două testări consecutive ale ARN HIV în 3 luni, cu suport pentru aderența la TARV ca urmare a primului test al ARN HIV.	<ol style="list-style-type: none"> 1. Scopul TARV este ARN HIV nedetectabil (<40 copii/ml). 2. Luând în considerație riscul redus de transmitere HIV la ARN HIV <1000 copii/ml, putem numi prag pentru eșecul virusologic ARN HIV >1000 copii/ml. 3. În cazul obținerii ARN HIV detectabile (>40 copii/ml): <ul style="list-style-type: none"> - este necesar de repetat ARN HIV după 8-12 săptămâni; - sunt importante evaluarea aderenței pacientului la TARV și efectuarea lucrului pentru a crește aderența; - este importantă evaluarea riscului continuării TARV cu schema dată, îndeosebi cu scheme TARV cu INNTI (EFV**, NVP**). 4. În cazul ARN HIV >1000 copii/ml în urma a 2 testări consecutive cu intervalul de 8-12 săptămâni este necesar de schimbat urgent schema TARV.
------------------------	---	---

Eșecul schemelor TARV de prima linie, ca și succesul lor, poate fi definit și identificat în trei moduri: clinic, imunologic și virusologic. S-a constatat că este dificil de a determina criteriul de bază pentru trecerea la o altă schemă. Există diverse opinii vizavi de schimbarea schemei TARV „eșuate”, indiferent de criteriile utilizate și când urmează să fie făcută această substituție. Nu există un consens clar la nivel global asupra definirii eșecului terapeutic. În prezent sunt utilizate diferite valori biologice finale, pentru a reprezenta eșecul virusologic, imunologic și clinic în diverse medii.

ÎV este cel mai precoce și informativ indicator al succesului sau eșecului tratamentului, urmată, aproximativ cu o lună mai târziu, de numărul limfocitelor CD4. În cazuri rare are loc o reacție paradoxală de eșec al răspunsurilor virusologic și imunologic; de aceea, ÎV trebuie să fie examinată în combinație cu numărul limfocitelor CD4.

Dinamica ÎV pe fundalul TARV permite prognozarea nivelului minim al ARN-HIV în plasmă, care va fi atins la pacient, și, respectiv, determinarea duratei răspunsului virusologic. Ultimele studii în acest domeniu au demonstrat că scăderea ÎV depinde de clasa de bază a preparatelor

antiretrovirale prezente în schema de tratament și de etapa ciclului vital al virusului blocat de acest preparat.

Luând în considerare cele relatate mai sus, putem evidenția un șir de **factori care favorizează eșecul TARV:**

- nivelul înalt al ARN-HIV până la inițierea tratamentului;
- nivelul scăzut al CD4 până la inițierea tratamentului;
- prezența maladiilor secundare grave până la inițierea tratamentului;
- prezența rezistenței inițiale a HIV față de preparatele administrate;
- terapia anterioară inadecvată (administrarea schemelor neoptimale sau învechite de tratament, întreruperi în administrarea preparatelor, administrarea neregulată a medicamentelor);
- încălcarea de către pacienți a regimului administrării medicamentelor din cauza aderenței insuficiente la tratament (indisciplină, neatenție, nerespectarea regimului alimentar) sau dezvoltarea reacțiilor adverse;
- terapia prescrisă incorect (regimul incorect de administrare a preparatelor, informarea incorectă sau insuficientă a pacientului despre necesitatea respectării regimului administrării medicamentelor, administrarea concomitentă a medicamentelor, scad eficiența anumitor componente ale TARV).

7. ADERENȚA LA TRATAMENTUL ANTIRETROVIRAL

Există un șir de factori care influențează aderența la TARV, cum ar fi factorii ce țin de pacient (bolile psihice, excesul de alcool sau de substanțe narcotice, obstacole semnificative în aplicarea TARV și factori mai puțin gravi – teama, lipsa studiilor, convingerea că medicamentele nu funcționează și neîncrederea în eficiența lor, vârsta fragedă; sexul masculin de asemenea corelează cu nerespectarea regimului de tratament) și factorii determinați de regimul de administrare a preparatelor (unele medicamente trebuie luate 1 dată/zi, altele – de 2, 3, 4 ori/zi, unele – pe noapte, altele – în timpul mesei). Problema poate fi soluționată, dacă pacienții vor întocmi tabele pentru administrarea medicamentelor, vor utiliza cutii speciale pentru pastile, sortându-le conform dozelor. Modificarea regimului de administrare a medicamentelor în funcție de modul de viață, dacă e posibilă, poate spori aderența la tratament, strategie deosebit de importantă pentru pacienții care lucrează cu norma întreagă, administrarea medicamentelor atentând la păstrarea confidențialității, pentru pacienții care lucrează cu jumătate de normă sau au un orar de lucru flexibil, cât și pentru pacienții care se

ocupă de creșterea copiilor mici. Tuturor pacienților li se va recomanda să elaboreze un astfel de regim săptămânal de luare a medicamentelor, care nu va influența viața lor cotidiană.

Deși aderența perfectă rămâne unul din obiectivele importante ale TARV de prevenire a evoluției maladiei, persoanele cu supresie virală pe termen lung pot omite mai multe prize de preparate ARV, fără risc de eșec virusologic. Este bine cunoscut faptul că nivelul aderenței variază în funcție de clasa preparatului ARV. Studiile efectuate până la momentul actual demonstrează că o aderență de 95% și mai mult este necesară cel puțin în primul an de TARV, pentru a obține o supresie virusologică inițială optimă și a stopa evoluția bolii, recăderile ulterioare în tratament neinfluențând crucial prognosticul. Infecția HIV/SIDA netratată se asociază cu rate foarte înalte de replicare virală și evoluție nefastă.

Gradele de apreciere a aderenței:

- 1) înalt – cu rata $\geq 95\%$;
- 2) mediu – cu rata de 85-94%;
- 3) scăzut – cu rata $\leq 85\%$.

Termenul de întrerupere a TARV corespunde întreruperii tratamentului timp de 1 săptămână sau 5 prize omise într-o lună.

Factorii ce influențează aderența la TARV:

- 1) biologici;
- 2) comportamentali;
- 3) sociali.

Factorii biologici:

- particularitățile virusului;
- caracterul bolii;
- indicii statutului imun al pacientului;
- particularitățile genetice;
- proprietățile preparatelor medicamentoase (eficacitatea, securitatea, farmacocinetica, farmacodinamica).

Factorii comportamentali:

- conștiința pacientului;
- informarea pacientului;
- prezența motivării;
- deprinderile comportamentale specifice.

Factorii sociali:

- disponibilitatea resurselor și produselor pentru tratament;

- accesul la serviciile medicale;
- asistența socială.

Aderența la TARV este una din verigile succesului tratamentului, momentul esențial pentru minimalizarea rezistenței medicamentoase și amânarea decesului prin maladii SIDA-definitorii. Importanța aderenței la TARV a fost dovedită științific în ceea ce privește profilaxia pre-expunere și, respectiv, reducerea transmiterii infecției HIV, iar aderența suboptimală este numită *călcăiul lui Ahile* în TARV. În acest scop, Asociația Internațională a Medicilor în Asistența SIDA recomandă monitorizarea riguroasă a intrării și menținerii în TARV de la momentul depistării infecției HIV/SIDA și, în baza studiilor efectuate, a elaborat un ghid pentru îmbunătățirea acestor măsuri.

Cele mai eficiente metode de îmbunătățire a aderenței la TARV sunt metodele multilaterale, focusate pe pacient – terapia focusată pe pacient. Abordarea multidisciplinară spre formarea aderenței reprezintă o abordare în care în centrul unei echipe multidisciplinare se află pacientul, care, ulterior, devine membru al echipei. Această abordare se realizează prin elaborarea unui plan individual pentru fiecare pacient (managementul de caz), cu identificarea unui curator concret din echipă pentru fiecare pacient. Echipa multidisciplinară va conține diferiți experți din diferite domenii (medici, asistente medicale, psihologi, asistenți sociali, consultanți de la egal la egal). Aceste persoane vor asigura asistență complexă pacientului cu HIV, vor identifica problemele medicale, sociale, psihologice și le vor diferenția în funcție de prioritate, alcătuind un plan de soluționare treptată.

O altă metodă de îmbunătățire a aderenței este consultarea motivațională, de asemenea focusată pe pacient, având la bază interacțiunea și dialogul confidențial cu pacientul. Această metodă presupune asigurarea pacientului cu materiale informaționale complete și cu asistență psihologică și modificarea treptată a comportamentului.

Aceste metode vor fi asigurate atât la inițierea TARV, cât și pe parcursul tratamentului, la modificarea schemelor de tratament și în timpul vizitelor programate. Medicii trebuie să fie siguri că pacientul înțelege bine particularitățile evoluției infecției HIV cu și fără TARV, dezvoltarea rezistenței medicamentoase în cazul nerespectării regimului medicamentos, posibilitatea dezvoltării reacțiilor adverse. Informația aceasta va fi discutată verbal și va fi însoțită în scris de un protocol oficial, semnat la inițierea TARV de către pacient și medic.

Metodele care îl ajută pe pacient să accepte TARV:

- agendele sau graficele administrării preparatelor;
- casetele electronice cu alarmă;
- implicarea membrilor familiei în administrarea preparatelor.

Terapia antiretrovirală a schimbat, fără îndoială, viața persoanelor HIV infectate atât în țările bogate, cât și în cele cu venituri mici și medii. În timp ce mulți pacienți, care primesc TARV, obțin un răspuns virusologic susținut, alții suportă un eșec terapeutic, care le modifică substanțial regimul terapeutic. În țările cu venituri mici și medii, trecerea la TARV de linia a doua decurge mult mai anevoios decât se așteaptă, din cauza unor constrângeri, cum ar fi: accesul limitat la monitorizarea virusologică, disponibilitatea redusă de medicamente ARV adecvate, povara pastilelor, toxicitatea și costul. Toate acestea limitează utilizarea TARV de linia a doua chiar și la pacienții cu eșec terapeutic. În prezent, în țările cu venituri mici și medii, utilizarea TARV de linia a doua este estimată sub 5% din totalul TARV.

Studiile și cercetările în domeniul TARV continuă. Mutațiile virale noi și rezistența medicamentoasă au loc cu regularitate, ca și descifrarea interacțiunilor noi dintre medicamente și virus.

Prevenirea este și va fi unicul mijloc de luptă împotriva evoluției și extinderii infecției cu HIV, deoarece HIV este, de fapt, o boala legată de comportament (cu transmitere pe cale sexuală sau prin folosirea incorectă a acelor și seringilor). Numai o schimbare a comportamentului poate să ne protejeze și să limiteze răspândirea virusului. Chiar dacă vom avea un vaccin și un tratament ideal, măsurile de prevenire vor rămâne principalul mijloc de luptă. În fața pericolului SIDA, sănătatea noastră depinde de noi înșine.

8. PREPARATELE ARV ȘI DOZELE PENTRU ADULȚI ȘI ADOLESCENȚI

Denumirea comună internațională	Doza
INTI (inhibitori nucleozidici/nucleotidici de reverstranscriptază)	
DCI Tenofoviridisoproxilum (TDF)	300 mg o dată/zi
DCI Emtricitabinum (FTC)	200 mg o dată/zi
DCI Lamivudinum (3TC)	150 mg de 2 ori/zi sau 300 mg o dată/zi
DCI Abacavirum (ABC)	300 mg de 2 ori/zi sau 600 mg o dată/zi
DCI Zidovudinum (AZT)	250-300 mg de 2 ori/zi
INSTI (inhibitori de integrază)	

DCI Dolutegravirum (DTG)	50 mg o dată/zi; în cazul TB tratate cu DCI Rifampicinum: 50 mg de 2 ori/zi
Raltegravir (RAL)**	400 mg de 2 ori/zi; în cazul TB tratate cu DCI Rifampicinum: 800 mg de 2 ori/zi
INNTI (inhibitori non-nucleozidici de reverstranscriptază)	
Efavirenz (EFV**)	400-600 mg o dată/zi
Nevirapina (NVP**)	200 mg o dată/zi primele 14 zile, apoi 200 mg de 2 ori/zi
IP (inhibitori de protează)/ bustași**	
Atazanavir+ritonavir (ATV/r**)	300 mg+100 mg o dată/zi
Darunavir+ritonavir (DRV/r**)	800 mg+100 mg o dată/zi la cei care nu au utilizat anterior IP 600 mg+100 mg de 2 ori/zi (la fiecare 12 h) la cei care au utilizat anterior IP
DCI Lopinavirum+ritonavirum (LPV/r)	400 mg+100 mg de 2 ori/zi (la fiecare 12 h); pentru pacienții „naivi” se permite administrarea 1 dată/24 h (800 mg+200 mg), iar gravidelor, administrarea 1 dată/24 h le este contraindicată.
	Excepții pentru persoanele care primesc terapie cu antituberculoase: În prezența Rifabutinei**, nu este necesară ajustarea dozei. În prezența DCI Rifampicinum, doza de LPV/r trebuie ajustată: LPV 800 mg + RTV 200 mg de 2 ori/zi sau LPV 400 mg + RTV 400 mg de 2 ori/zi sau SQV/r (SQV 400 mg + RTV 400 mg de 2 ori/zi), cu monitorizarea dozelor.
*TDF → TAF	TDF se recomandă de administrat cu restricție la pacienții cu patologie renală și osteoporoză; înainte de inițierea TARV cu TDF este necesar de stabilit clearance-ul creatininei. La un clearance <60 ml/min TDF nu se recomandă. TAF → în locul TDF poate fi administrat pacienților cu clearance-ul mai mic de 60 ml/min, dar mai mare de 30 ml/min.
*Cobicistat (COBI)**	Poate fi utilizat ca și ritonavirul, în calitate de buster.
* Aceste preparate nu sunt parte a schemelor de tratament. Ele pot fi utilizate doar la necesitate.	

9. REACȚIILE ADVERSE FRECVENTE ALE PREPARATELOR ARV

Reacțiile adverse sunt raportate adesea în urma administrării preparatelor ARV, mai ales a IP.

În cazul dezvoltării intoleranței la unul din preparatele schemei TARV, inițial este oportună ajustarea regimului fără modificarea dozei și schemei TARV, **cu excepția** reacției de hipersensibilitate. Pentru a preveni selecția tulpinilor virale rezistente, este bine-venită stoparea administrării tuturor preparatelor. În cazul dezvoltării reacțiilor adverse minime, care diminuează ușor calitatea vieții, dar care nu au risc pentru viață, sau în cazul prezenței obiceiurilor dăunătoare, va fi necesară consultația suplimentară a pacientului, cu scopul de a îmbunătăți aderența la TARV. Multe reacții adverse (astenie, grețuri, cefalee, dereglări ale scaunului etc.) dispar în primele săptămâni sau luni de tratament. Acest fapt trebuie neapărat explicat pacientului. Dacă măsurile enumerate anterior nu dau rezultate și efectele adverse se mențin sau progresează, preparatul care a provocat reacția adversă trebuie înlocuit cu altul, conform următoarelor criterii:

Preparatul ARN (DCi)	Efectele adverse majore	Factorii de risc	Soluția
ABC	Reacție de hipersensibilitate	Prezența HLA-B * 5701 alela	A nu se utiliza ABC. Substituirea cu AZT sau TDF.
ATV/r	Anomalii ECG (intervalele PR și QRS –prelungite)	Persoanele cu patologia sistemului de conducere preexistentă. Utilizarea concomitentă a preparatelor care pot prolonga intervalele PR și QRS. Sindromul QT prelungit congenital.	A se folosi cu prudență la persoanele cu patologia sistemului de conducere preexistentă și la cei care utilizează medicamente ce pot prelungi intervalele PR și QT.
	Hiperbilirubinemie indirectă (icter)	Prezența uridindifosfat (UDP)-glucuronosyl-transferaza 1A1*28 (UGT1A1*28) alela	Acest fenomen este benign din punct de vedere clinic, dar potențial stigmatizant. A se substitui numai în cazul când este compromisă aderența.
	Nefrolitiază	Antecedente de nefrolitiază	A se substitui cu LPV/r sau cu DRV/r**. Dacă IP bustați sunt contraindicați și INNTI au dat eșec terapeutic al schemei de linia I, se va substitui cu inhibitori de integrază (INST).

AZT	Anemie severă, neutropenie	CD4 ≤ 200 celule/mm ³	Substituirea cu TDF sau cu ABC. A se lua în considerare utilizarea dozelor reduse de AZT.
	Acidoză lactică sau hepatomegalie severă cu steatoză. Lipoatrofie. Lipodistrofie. Miopatie.	IMC > 25 (sau masa corporală > 75 kg). Expunere prelungită la INTI.	A se substitui cu TDF sau cu ABC.
DTG	Hepatotoxicitate. Reacție de hipersensibilitate.	Coinfecție cu hepatita virală B sau C. Patologie hepatică	Dacă DTG este utilizată în scheme de I linie și s-a dezvoltat reacția de hipersensibilitate, necesită substituție cu altă clasă de preparate ARV (EFV** sau IP bustați).
DRV/r	Hepatotoxicitate	Patologie hepatică adiacentă. Coinfecție cu HVB și HVC. Utilizarea concomitentă a medicamentelor hepatotoxice.	A se substitui cu ATV/r** sau cu LPV/r. Când acesta este utilizat în scheme de rezervă (linia III), opțiunile disponibile sunt limitate.
	Reacții severe cutanate și de hipersensibilitate	Alergie la sulfamide	A se substitui cu altă clasă de remedii ARV.
EFV	Toxicitate persistentă a SNC (amețeli, insomnie, vise anormale) sau sindroame mentale anxietate, depresie, confuzie mentală)	Depresie sau altă patologie mentală (în antecedente sau la evaluare).	A se administra noaptea. A reduce doza zilnică de la 600 mg la 400 mg sau a substitui cu NVP** sau cu inhibitor de integrază (DTG), dacă EFV** 400 mg nu este eficace în reducerea simptomelor.
	Convulsii	Antecedente de convulsii	
	Hepatotoxicitate	Patologie hepatică adiacentă. Coinfecție cu HVB și HVC. Utilizarea concomitentă a medicamentelor hepatotoxice.	A se substitui cu inhibitori de integrază sau cu IP bustați.
	Reacții severe cutanate și de hipersensibilitate	Nu se cunosc.	
	Ginecomastie	Nu se cunosc.	A se substitui cu NVP** sau cu inhibitori de integrază, sau cu IP bustați.

LPV/r	Anomalii ECG (intervalele PR și QRS –prelungite)	Persoanele cu patologia sistemului de conducere preexistentă. Utilizarea concomitentă a preparatelor care pot prolunga intervalele PR și QRS. Sindrom QT prelungit congenital. Hipokaliemie.	A se folosi cu prudență la persoanele cu patologia sistemului de conducere preexistentă și la cei care utilizează medicamente ce pot prelungi intervalele PR și QT.
	Hepatotoxicitate	Patologie hepatică adiacentă. Coinfecție cu HVB și HVC. Utilizarea concomitentă a medicamentelor hepatotoxice.	Dacă LPV/r este utilizat în schemele de I linie la copii, se substituie cu NVP** sau cu RAL** la copiii sub 3 ani și cu EFV** la cei peste 3 ani. La cei peste 6 ani se admite și utilizarea ATV. Dacă LPV/r este utilizat în schema de linia II la adulți și la persoanele cu eșec terapeutic la INNTI în scheme de linia I, se substituie cu inhibitori de integrază.
	Pancreatită	Infecția HIV avansată, abuz de alcool.	
	Dislipidemie	Factori de risc cardiovasculari – obezitatea și diabetul zaharat.	A se substitui cu inhibitori de integrază.
	Diaree		A se substitui cu ATV/r**, DRV/r** sau cu inhibitori de integrază.
RAL	Rabdomioliză, miopatie, mialgie	Utilizarea concomitentă a preparatelor care cresc riscul miopatiei și rabdomiolizei, inclusiv statinele.	Se substituie cu altă clasă terapeutică (etravirin, IP bustați).
	Hepatită și insuficiență hepatică. Reacții severe cutanate și de hipersensibilitate	Nu se cunosc.	
TDF	Patologie cronică renală. Patologie acută renală și sindromul	Patologie renală adiacentă. Persoane cu vârsta peste 50 ani. IMC <18,5 sau masa corpului sub 50 kg.	A se substitui cu AZT sau cu ABC. A nu se iniția TDF la o rată a filtrării glomerulare <50 mL/min, hipertensiune necontrolată, diabet

Fanconi.	Diabet zaharat netratat. Hipertensiune arterială netratată. Utilizarea concomitentă a preparatelor nefrottoxice sau a IP bustați.	netratat și insuficiență renală. Creșterea semnificativă a nivelului creatininei, din punct de vedere clinic, a fost extrem de rară la persoanele sub 45 de ani care au avut un clearance al creatininei mai mare de 90 ml/min. și care au cântărit mai mult de 55 kg. Ecuația Cockcroft-Gault se utilizează pentru a calcula clearance-ul estimat bazat pe nivelul creatininei în ser, sexul pacientului la naștere, vârsta și greutatea corporală estimată. Ecuația COCKCROFT-GAULT: Estimarea Clearance Cr = Sex * ((140 - Vârsta) / (Creat Serică)) * (Greutate / 72). <i>Notă explicativă:</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pentru „sex”, folosiți 1 pentru sexul masculin și 0,85 pentru sexul feminin. • Calculați „vârsta” în ani. • Testați „creatinina serică” în mg/dl. • Estimați „greutatea” în kilograme.
Scăderea densității minerale osoase	Antecedente de osteomalacie la adulți și rahitism la copii și fracturi patologice. Factori de risc pentru osteoporoză sau scăderea densității minerale osoase. Deficitul vitaminei D.		A se substitui cu AZT sau ABC.
Acidoză lactică sau hepatomegalie severă cu steatoză	Expunere prelungită la analogi nucleozidici. Obezitate. Patologie hepatică		A se substitui cu AZT sau cu ABC.

Clasificarea CDC (1993) a infecției HIV/SIDA la adulți

Categoria A cuprinde una sau câteva din următoarele condiții apărute la persoanele cu infecție HIV dovedită: infecție cu HIV asimptomatică; adenopatie persistentă generalizată; infecție acută (primară) cu HIV; hepatomegalie; infecții ale căilor respiratorii superioare persistente; manifestări cutanate; otită medie persistentă; parotidită HIV; splenomegalie.

Categoria B include bolnavii cu infecție HIV simptomatică, dar care nu prezintă nicio manifestare clinică inclusă în categoria C. Ea conține cel puțin unul din următoarele criterii: manifestarea clinică este atribuită infecției cu HIV sau este un indiciu al deficitului de imunitate mediată celular, sau boala este considerată de medic ca evoluând clinic sau necesitând tratament, suspectat necesar în infecția cu HIV. Pentru clasificarea cazului, bolile din categoria B au prioritate față de cele din categoria A. Această categorie include: angiomatoză bacilară; abces pulmonar; anemie; boală inflamatorie pelviană (abcese tuboovariene); candidoză orofaringiană; candidoză vulvovaginală (persistentă, recidivantă sau rezistentă la tratament); cardiomiopatie; diaree cronică; febră persistentă; *Herpes zoster*; hipotrofia statutului ponderal; *Herpes simplex* genital; stomatită recurentă provocată de *Herpes simplex*; infecție cu citomegalovirus; leiomiiosarcom; leucoplazie viloză; listerioză; meningită bacteriană; neuropatie periferică; pneumonie bacteriană; purpură trombocitopenică idiopatică; episod de septicemie.

Categoria C include bolnavii cu suferințe indicatoare de SIDA. Bolnavul rămâne definitiv încadrat în această categorie, care cuprinde următoarele criterii: candidoză sistemică; candidoză esofagiană; candidoză pulmonară; retinită CMV; criptococoză; encefalopatie HIV; *Herpes simplex* diseminat; infecții bacteriene recurente; izosporidiază; leucoencefalopatie progresivă multifocală; limfomul non-Hodgkin; limfom primar cerebral; meningită bacteriană recurentă; *Mycobacteria avium* diseminată; *Mycobacteria tuberculosis* diseminată; *Mycobacteria tuberculosis* extrapulmonară; *Mycobacteria tuberculosis* pulmonară; neoplasme; pneumonie cu *Pneumocistiscarinii*; pneumonie bacteriană recurentă; sarcomul Kaposi; septicemie recurentă; sindromul Wasting; toxoplasmoză cerebrală.

Categoriile clinico-imunologice ale infecției HIV/SIDA

Categoriile imunologice (CD4)	Categoriile clinice		
	Cat. A – asimptomatică sau cu infecția HIV acută	Cat. B – asimptomatică (non-A, non-C)	Cat. C – simptomatică, cu maladii SIDA-indicatoare
<500 celule/μl (>29%)	A1	B1	C1*
200-499 celule/μl (14-28%)	A2	B2	C2*
<200 celule/μl (<14%)	A3*	B3*	C3*

* Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiția extinsă a cazului de SIDA la adolescenții și adulții HIV-seropozitivi.

TESTE DE AUTOEVALUARE

1. Selectați obiectivele TARV:
 - a. Reducerea morbidității.
 - b. Reducerea mortalității.
 - c. Eradicarea virusului.
 - d. Menținerea supresiei virale.
 - e. Reducerea transmiterii HIV.

2. Selectați clasele de preparate ARV pentru inițierea TARV:
 - a. Analogii nucleozidici/nucleotidici inhibitori ai reverstranscriptazei.
 - b. Inhibitorii de fuziune.
 - c. Inhibitorii de integrază.
 - d. Inhibitorii non-nucleozidici al reverstranscriptazei.
 - e. Inhibitorii de maturare.

3. Enumerați schemele TARV de prima linie utilizate pentru inițierea TARV:
 - a. TDF+3TC+DTG.
 - b. AZT+FTC+EFV.
 - c. TDF+3TC+NVP.
 - d. AZT+3TC+NVP.
 - e. TDF+FTC+DTG.

4. Numiți combinația potrivită a grupurilor de preparate ARV utilizate pentru inițierea TARV:
 - a. 2INRT+1INSTI.
 - b. 2INRT+1IP.

- c. 3INRT.
 - d. 1INRT+2INNRT.
 - e. 1INRT+1IP+1INNRT.
5. Selectați caracteristicile de bază ale preparatelor din grupul INRT:
- a. După acțiune, FTC este practic echivalent cu 3TC.
 - b. În schema TARV, combinația 3TC cu FTC este obligatorie.
 - c. TDF provoacă leziuni renale.
 - d. 3TC niciodată nu se combină cu FTC
 - e. Nu provoacă reacții adverse.
6. Selectați caracteristicile de bază ale preparatelor grupului INNRT:
- a. EFV se administrează femeilor cu nivelul $CD4 \geq 250$ celule/mm³.
 - b. EFV nu se administrează bărbaților cu nivelul $CD4 > 400$ celule/mm³.
 - c. EFV se administrează treptat, cu mărirea dozei timp de 14 zile.
 - d. EFV nu se administrează pacienților cu anamneză psihiatrică.
 - e. EVF nu are reacții adverse.
7. Numiți caracteristicile preparatelor din grupul IP:
- a. Se busează cu ritonavir.
 - b. Rareori se dezvoltă rezistență.
 - c. Se administrează numai gravidelor.
 - d. Au reacții adverse minime, care nu pun în pericol viața.
 - e. Deseori se dezvoltă rezistență.
8. Selectați criteriile monitorizării indicilor de laborator (numărul limfocitelor CD4 și încărcătura virală) la pacienții cu infecție HIV aflați în TARV:
- a. La fiecare 6 luni.
 - b. La fiecare lună.
 - c. La fiecare 3 luni.
 - d. 1 dată/an.
 - e. La dorința pacientului.
9. Enumerați cauzele instalării sindromului inflamator de recuperare a imunității:
- a. Se dezvoltă după inițierea TARV la valorile CD4 sub 100 celule/mm³.
 - b. Se dezvoltă după inițierea TARV la valorile CD4 peste 100 celule/mm³.
 - c. Se manifestă în primele 2-8 săptămâni de la inițierea TARV.
 - d. Se dezvoltă la pacienții cu TBC.

- e. Se dezvoltă după inițierea TARV la valorile ARN HIV sub 100.000 copii/ml
10. Numiți criteriile TARV de succes:
- La 24 săptămâni, $\dot{V} < 40$ copii/ml.
 - La 24 săptămâni, numărul CD4 trebuie să fie de 2 ori mai mare decât la inițierea TARV.
 - La 24 săptămâni, numărul CD4 trebuie să crească cu cel puțin 50-100 celule/mm³ față de cel inițial.
 - la 24 săptămâni, $\dot{V} < 50$ copii/ml.
 - Pacientul trebuie să fie asimptomatic.
11. Alegeți tipurile de eșec în TARV:
- Clinic.
 - Imunologic.
 - Terapeutic.
 - Epidemiologic.
 - Virusologic.
12. Numiți factorii ce influențează eșecul TARV:
- \dot{V} înaltă până la inițierea tratamentului.
 - Regim alimentar incorect.
 - Nivel scăzut al CD4 până la inițierea TARV.
 - Rezistență inițială a HIV față de preparatele ARV.
 - Terapie administrată incorect.
13. Specificați gradele de aderare la TARV:
- $\geq 95\%$.
 - 85-94%.
 - $> 90\%$.
 - $\leq 85\%$.
 - $< 80\%$.
14. Alegeți factorii ce influențează aderența la TARV:
- Chimici.
 - Biologici.
 - Comportamentali.
 - Financiari.
 - Sociali.

15. Numiți preparatele din grupul INNRT:
 - a. Zidovudina.
 - b. Efavirenz.
 - c. Raltegravir.
 - d. Tenofovir.
 - e. Lopinavir/ritonavir.
16. Numiți preparatele din grupul INRT:
 - a. Zidovudina.
 - b. Abacavir.
 - c. Efavirenz.
 - d. Tenofovir.
 - e. Maraviroc.
17. Numiți preparatele din grupul IP:
 - a. Lopinavir/ritonavir.
 - b. Emtricitabina.
 - c. Darunavir.
 - d. Atazanavir.
 - e. Isentress.
18. Selectați criteriile de inițiere a TARV conform PCN-211:
 - a. Pacienții din categoriile B și C (clasificarea CDC) sunt tratați la orice valoare a celulelor CD4 sau ARN HIV.
 - b. Toți pacienții cu nivelul CD4 peste 350 celule/mm³.
 - c. Pacienții din categoria A sunt tratați dacă nivelul celulelor CD4 <500 celule/mm³ la orice valoare a ARN HIV.
 - d. Sunt tratați toți pacienții, indiferent de stadiul bolii și nivelul CD4.
 - e. Toți pacienții, indiferent de datele clinice, imunologice, virusologice, dar în prezența hepatitelor virale B, C.
19. Selectați criteriile de inițiere a TARV conform PCN-211:
 - a. Toți pacienții, indiferent de datele clinice, imunologice, virusologice.
 - b. Persoana infectată cu HIV din perechea discordantă.
 - c. Gravidele, indiferent de datele clinice, imunologice, virusologice.
 - d. Potrivit indicațiilor epidemiologice (apartenența la grupuri de risc) – tratament cu scop profilactic.
 - e. Patologie oncologică, ce nu este maladie indicatoare de SIDA.

20. Selectați indicii care confirmă stadiul SIDA:
- Stadiul clinico-imunologic CDC – A3.
 - Nivelul CD4 între 200 și 499 celule/mm³.
 - Nivelul CD4 sub 200 celule/mm³.
 - Stadiul clinico-imunologic CDC – B2.
 - Stadiul clinic CDC – C.

RĂSPUNSURILE LA TESTE

- | | |
|---------------|----------------|
| 1. a, b, d, e | 11. a, b, e |
| 2. a, d | 12. a, c, d, e |
| 3. a, e | 13. a, b, d |
| 4. a | 14. b, c, e |
| 5. a, c, d | 15. b |
| 6. d | 16. a, b, d |
| 7. a, b, d | 17. a, c, d |
| 8. d | 18. d |
| 9. a, c, d | 19. a |
| 10. a, c, e | 20. a, c, e |

BIBLIOGRAFIE

- Benea O., Streinu-Cercel A. Ghid terapeutic în infecția HIV/SIDA la adolescenți și adulți. București, 2006, 212 p.
- Blagoslov A. G. ș. a. Informare și sensibilizare în problematica HIV/SIDA. Manual pentru uz didactic. Ediția a III-a. Fundația „Romanian Children’sAppeal”, România, Ed. *PsihoCover*, 2006.
- Ghid Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV și SIDA. Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2010, 454 p.
- Holban T. *et al.* Infecția cu HIV: etiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic și tratament. Ghid practic la disciplina *Boli infecțioase* pentru studenții Facultății de Medicină. Chișinău: „ImprimantStar” SRL, 2011. – 100 p.
- Prisăcari V., Guțu L., Gheorghită Ș. Căile de transmitere a infecției HIV. Miturile existente în legătură cu infecția HIV. În: „Reducerea stigmei și discriminării în infecția HIV”. Chișinău, 2009, p. 6-19.
- CDC. Vital Signs: HIV Prevention through Care and Treatment–United States. *MMWR* 2011; 60:1618-1623.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adult and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases

- Society of America. *MMWR RecommRep* 2009; 58(RR-4):1-207.
8. IMSP SDMC, CNSP. Monitorizarea controlului infecției HIV în Republica Moldova, anul 2014. [http://aids.md/aids/files/1481/2014 HIV MD Raport anual RO%20\(1\).pdf](http://aids.md/aids/files/1481/2014_HIV_MD_Raport_anual_RO%20(1).pdf) (vizitat 05.10.2015).
 9. GLOBAL HIV/AIDS RESPONSE. Epidemic update and health sector progress towards Universal Access. Progress Report 2011. http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502986_eng.pdf (vizitat 12.07.2012).
 10. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 8.0 – October 2015). http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf (vizitat 30.10.2015).
 11. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adult and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adult and adolescents. Department of Health and Human Services, 2015. https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AA_Tables.pdf (vizitat 20.08.2015).
 12. Protocol clinic național PCN-211 (2018). Infecția cu HIV la adult și adolescent. http://old.ms.gov.md/_files/14791-PCN-211%2520Infec%2520cu%2520HIV%2520la%2520adult%2520si%2520adolescent.pdf.
 13. Republic of Moldova progress report on HIV/AIDS <http://www.unaids.org/ru/dataanalysis/monitoringcountryprogress/progressreports/2012countries/file,68514,ru..pdf> (vizitat 10.07.2017).
 14. Tang M., Kanki P., Shafer R. Virological efficacy of the fourtenofovir-containing WHO – recommended regimens for initial antiretroviral therapy. *6th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, 2011*. <http://pag.ias2011.org/abstracts.aspx?aid=2206> (vizitat 15.08.2011).
 15. The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy 18th edition. Antimicrobial Therapy, Inc 2010, 203 p.
 16. Thompson M. *et al.* Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2012 recommendation of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2012; 308(4):387-402.
 17. Thompson M. *et al.* Guidelines for Improving Entry Into and Retention in Care and Antiretroviral Adherence for Persons With HIV: Evidence-Based Recommendations From an International Association of Physicians in AIDS Care Panel. *Ann Intern Med* 5 June 2012; 156(11):817-833.
 18. UNAIDS World AIDS Day Report 2011. http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2011/JC2216WorldAIDSday_report_2011_en.pdf (vizitat 12.07.2012).
 19. World Health Organization (2009) Rapid advice: antiretroviral therapy for HIV infection in adult and adolescents. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/advice/eng/index.html> (vizitat 14.05.2010).
 20. WHO HIV DRUG RESISTANCE REPORT 2012. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75183/1/9789241503938_eng.pdf (vizitat 25.07.2012).

21. World Health Organization (2014). Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830_eng.pdf (vizitat 27.06.2016).
22. Антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у взрослых и подростков. Рекомендации с позиций общественного здравоохранения. ВОЗ, Пересмотренное издание. 2010, 176 с.
23. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса. 2009 – 2010, – Москва: Р. Валент, 2010, 490 с.
24. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации (под ред. В. В. Покровского). 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 192 с.
25. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие для иностранных студентов, обучающихся по медицинским специальностям высшего профессионального образования. – Москва: Р. Валент. 2010, 260 с.
26. Кравченко А. В. Современные подходы к началу высокоактивной антиретровирусной терапии и выбор оптимальной схемы лечения первой линии. *Фарматека* 2008, №19, с.79-83.
27. Мошкович Г. Ф. и др. Эффективность антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2010, №3. с.31-35.
28. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков. Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ, 2012. [http://arvt.ru/sites/default/files/WHO Europ clinical protocols 1 2012. pdf](http://arvt.ru/sites/default/files/WHO_Europ_clinical_protocols_1_2012.pdf) (vizitat 30.05.2012).
29. Хоффман К., Рокштро Ю. К. Лечение ВИЧ-инфекции. 2011. Москва: Р. Валент, 2012, 738 с

CUPRINS

INTRODUCERE.....	4
1. TRATAMENTUL ANTIRETROVIRAL ÎN INFECȚIA HIV/SIDA...	5
2. PREPARATELE ANTIRETROVIRALE.....	7
3. INDICAȚIILE PENTRU ÎNȚIEREA TARV LA ADULȚI ȘI ADOLESCENȚI.....	10
4. SCHEMELE ARV DE PRIMA LINIE.....	11
5. MONITORIZAREA TARV.....	13
6. SUCCESUL ȘI EȘECUL TARV.....	16
7. ADERENȚA LA TRATAMENTUL ANTIRETROVIRAL.....	18
8. PREPARATELE ARV ȘI DOZELE PENTRU ADULȚI ȘI ADOLESCENȚI.....	21
9. REACȚIILE ADVERSE FRECVENTE ALE PREPARATELOR ARV	23
TESTE DE AUTOEVALUARE.....	28
BIBLIOGRAFIE.....	32