



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Infecția cu HIV la adult și adolescent

Protocol clinic național

PCN-211

Chișinău 2014

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 417 din.19.05.2014
„Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Infecția cu HIV la adult și adolescent”**

Elaborat de colectivul de autori:

Lucia Pîrțînă	IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Svetlana Popovici	IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Angela Nagîț	IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Iulian Oltu	IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Alexandru Gonciar	Centrul SIDA și boli infecțioase, Tiraspol
Svetlana Doltu	Departamentul instituțiilor penitenciare
Tiberiu Holban	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Galina Rusu	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Ludmila Untură	AO „Credința”
Gabriela Ionașcu	Biroul regional UNAIDS
Silviu Ciobanu	Biroul regional OMS

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavîi	d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Grigore Bivol	d.ș.m., profesor universitar, șef catedră medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	d.h.ș.m., profesor universitar, șef catedră medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
Alexandru Coman	d.h.ș.m., profesor universitar, director general Agenția Medicamentului și Dispozitivelor medicale
Maria Cumpănă	director executiv, Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Iurie Osoianu	vicedirector, Compania Națională de Asigurări în Medicină

CUPRINS

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	5
B. PARTEA GENERALĂ	9
C.1. Algoritmii de conduită	12
C.1.1. Algoritmul de diagnosticare a infecției cu HIV	12
C.1.2. Algoritmul general de conduită al pacientului	13
C.1.3. Algoritmul terapiei medicamentoase	13
C.2. Descrierea metodelor, tehnicilor și procedurilor	14
C.2.1. Clasificarea clinică	14
C.2.2 Profilaxia	15
C.2.2.1. Factorii de risc	15
C.2.2.2. Screening-ul	16
C.2.3. Conduita pacientului	18
C.2.3.1. Anamneza	18
C.2.3.2. Examenul fizic	19
C.2.3.3 Investigațiile paraclinice	20
C.2.3.4. Criteriile de spitalizare	22
C.2.3.5. Tratamentul	22
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR DIN PROTOCOL	31
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	33
Anexa 1. Datele generale despre remediile ARV	35
Anexa2. Profilaxia transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV	39
Anexa 3. Profilaxia postexpunere	43
Anexa 4. Metadona și preparatele ARV	47
BIBLIOGRAFIE	49

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AIAT	Alaninaminotransferază
ARV	Antiretroviral
AsAT	Aspartataminotransferază
CD4	Limfocite care au markeri pe suprafața lor și sunt țintă pentru HIV
CK	Creatinkinază
CMV	Citomegalovirus
ELISA	Reacție enzimatică de imunosorbție
GGTP	Gamaglutamintransferază
HBsAg	Antigenul de suprafață al virusului hepatic B
HDL	Lipoproteine cu densitate mare
HIV	Virusul imunodeficienței umane
IgG	Imunoglobulină G
INTI	Inhibitor nucleozidic / nucleotidic al transcriptazei inverse
INNTI	Inhibitor nonnucleozidic al transcriptazei inverse
IO	Infecție oportunistă
IP	Inhibitor al proteazei
ITS	Infecții cu transmitere sexuală
ÎV	Încărcătură virală
LDH	Lactatdehidrogenază
LDL	Lipoproteine cu densitate mică
LDS	Lipide cu densitate scăzută
LMP	Leucoencefalopatie multifocală progresivă
MAI	<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>
MAN	Mutație în analogul nucleozidic
MAT	Mutația analogului timidinei
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
PPE	Profilaxia post-expunere
PTH	Persoane care trăiesc cu HIV
PTMF	Profilaxia transmiterii materno-fetale
RMN	Rezonanță magnetică nucleară
RMP	Reacția de microprecipitare
SDMC	Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
SIDA	Sindromul imunodeficienței umane achiziționate
SNC	Sistemul nervos central
TARV	Tratament antiretroviral
TBC	Tuberculoză
TC	Tomografie computerizată
TFH	Testele funcției hepatice
TSM	Terapia substitutivă cu metadonă
UDI	Utilizator de droguri injectabile
UNGASS	Sesiunea specială a adunării generale a Națiunilor Unite
VHC	Virusul hepatic C
VHS	Virusul <i>herpes simplex</i>

PREFAȚĂ

Elaborarea Protocolului clinic „Infecția cu HIV la adult și adolescent” se bazează pe protocoalele pentru tratament și îngrijiri ale biroului regional pentru Europa al Organizației Mondiale a Sănătății, ediția 2007 și revizia ei din 2010, la fel ca și pe ghidul consolidat al OMS privind tratamentul infecției HIV, cu anexele ulterioare, din iunie 2013.

Protocolul clinic „Infecția cu HIV la adult și adolescent” se adresează în primul rând medicilor infecționiști și medicilor de familie, dar și tuturor specialiștilor disciplinelor conexe: fiziatri, obstetricieni -ginecologi, neurologi, oncologi și alții.

Este în obiectivul Ministerului Sănătății perfectarea permanentă a asistenței medicale persoanelor cu infecția HIV și SIDA.

Astfel, Protocolul clinic „Infecția cu HIV la adult și adolescent” va actualiza cunoștințele de diagnostic, tratament și conduită clinică în infecția cu HIV.

Biroul Regional pentru Europa și Biroul OMS în Republica Moldova au oferit asistență tehnică și financiară în realizarea acestui protocol, grație co-finanțării din partea Fondului Global pentru combaterea SIDA, TBC și Malariei.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Infecția cu HIV

Exemple de diagnostic clinic:

1. Infecția cu HIV asimptomatică, stadiul A1.
2. Infecția cu HIV asimptomatică, stadiul A1. Sindrom retroviral acut.
3. Infecția cu HIV simptomatică, stadiul B2. Candidoză orofaringiană.
4. Infecția cu HIV simptomatică, stadiul C3. Toxoplasmoză cerebrală. Wasting sindrom.

A.2. Codul bolii (CIM 10): Z21, B20-B24

A.3. Utilizatorii:

- medicii specialiști implicați direct în acordarea asistenței medicale pacienților infectați cu HIV și bolnavilor cu SIDA (medicii din cabinetele teritoriale, secțiile specializate)
- medicii infecționiști din instituțiile/secțiile consultative raionale
- medicii de familie din centrele medicilor de familie

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului

1. a spori calitatea diagnosticării, examinării și tratamentului acordat pacienților infectați cu HIV;
2. a preveni progresarea rapidă a infecției cu HIV, apariția infecțiilor oportuniste și complicațiilor acestora;
3. a asigura inițierea în termeni oportuni a tratamentului ARV și tratamentului infecțiilor oportuniste;
4. a prelungi și a spori calitatea vieții pacienților infectați cu HIV.







A.5. Data elaborării protocolului: aprilie 2014

A.6. Data următoarei revizuirii: aprilie 2016

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Nume, prenume	Funcția deținută
Iulian Oltu	Director, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Lucia Pîrțînă	Vicedirector, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Angela Nagîț	Medic infecționist, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Svetlana Popovici	Specialist în tratament ARV, IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile
Tiberiu Holban	Șef Catedră Boli Infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF "Nicolae Testemițanu"
Galina Rusu	Conferențiar, Catedra Boli Infecțioase la Copii, FECMF, USMF "Nicolae Testemițanu"
Alexandru Gonciar	Director, Centrul SIDA și boli infecțioase, Tiraspol
Svetlana Doltu	Șef Direcție medicală, Departamentul instituțiilor penitenciare
Ludmila Untură	Președinte AO "Credința"
Silviu Ciobanu	Biroul regional OMS
Gabriela Ionașcu	Biroul regional UNAIDS

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat:

Denumirea instituției	Persoana responsabilă - semnătura
Comisia științifico-metodică de profil „Patologia Infecțioasă”	
Catedra medicina de familie, USMF „N.Testemițanu”	
Agenția Medicamentului	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	

A.8. Definițiile folosite în document

Infecția cu HIV – este o infecție virală, produsă de un virus numit Human Immunodeficiency Virus - HIV (virusul imunodeficienței umane).

SIDA - stadiul în care apar semnele și simptomele diferitelor infecții oportuniste care încep să distrugă organismul lipsit de apărare. SIDA este un sindrom. În franceză - SIDA (Syndrome d'Immunodéficiente Acquis), în engleză - AIDS (Acquired Immunodeficiency Syndrome) sau în română - sindromul imunodeficienței umane achiziționate.

Infecții oportuniste - sunt complicații tardive ale infecției cu HIV, cel mai adesea apărând la pacienții cu mai puțin de 200 limfocite CD4. Deși sunt caracteristic determinate de organisme oportuniste care nu determină obișnuit boala în absența unui sistem imun compromis, ele sunt, de asemenea, produse și de bacterii comune. Infecțiile oportuniste sunt cauza principală de morbiditate și mortalitate la infecția cu HIV.

Tratament antiretroviral – o combinație de medicamente care acționează prin diferite mecanisme asupra ciclului de replicare HIV, împiedicându-l să se desfășoare. Sub acțiunea acestui tratament are loc reprimarea maximală a încărcăturii virale, restabilirea calitativă și cantitativă a imunității, prelungirea și îmbunătățirea calității vieții pacientului și prevenirea transmiterii ulterioare a infecției cu HIV.

CD4 - sunt un tip de leucocite, care reprezintă o componentă importantă a sistemului imunitar, ce ajută la combaterea infecțiilor. Sunt receptorii primari pentru HIV.

ARN HIV – material genetic HIV

Aderența la TARV – angajarea și participarea corectă a pacientului la planul de îngrijire și tratament în colaborare cu medicul. Implică înțelegerea informațiilor medicale, consimțământul pacientului și stabilirea unei relații de parteneriat pacient-medic. Nivel mare al aderenței este definit ca administrarea a peste 95 la sută din dozele prescrise.

Rezistența HIV la TARV - este rezultatul substituirii aminoacizilor în lanțul ARN al virusului. Aceasta are loc datorită capacităților precare de reproducere ale HIV. Majoritatea schimbărilor cauzează decesul virusului; alte modificări sunt viabile, iar virusul rezultat deține capacitatea de a supraviețui mecanismului TARV. În majoritatea cazurilor, rezistența conduce la capacitate vitală a virusului mai precară, ceea ce înseamnă o rată de replicare mai lentă a HIV. Deși reprezintă un beneficiu pentru pacient la debut, acesta rezultă în rezistență totală și rate mari de replicare ale virusurilor cu o capacitate vitală mai mică). Totuși, câteva combinații de caracteristici de rezistență pot echilibra acest dezavantaj, astfel încât unele caracteristici de rezistență rezultă într-un virus mai viabil/adaptat în final).

A.9. Informația epidemiologică

Moto: "HIV nu este în recensiune!"

Françoise Barré-Sinoussi

În Republica Moldova, infecția cu HIV continuă să fie o problemă majoră de sănătate publică, cu un mare impact medical, social și economic.

La 1 ianuarie 2014 putem vorbi despre următoarele cifre:

- Numărul cumulativ de persoane infectate cu HIV înregistrate – 8557 (3543 femei, 5014 bărbați).
- Numărul persoanelor depistate cu infecția HIV în anul 2013 – 706.
- Numărul persoanelor HIV-pozitive decedate – 1752
- Numărul persoanelor HIV-pozitive în stadiu SIDA - 2464
- Numărul pacienților infectați cu HIV aflați în evidență activă – 5249.
- Numărul pacienților aflați în TARV – 2493.

Unele aspecte particulare care caracterizează fenomenul infecției cu HIV la etapa actuală:

- Concentrarea epidemiei în rîndului populației cu risc sporit de infectare (UDI, LSC, MSM).
- Menținerea ponderii mare de infectare pe cale heterosexuale (2012 - 86,8%; 2013 – 91,4%).
- Afectarea preponderentă a grupului de vîrstă 15-39 ani (74,24%)
- Accesul universal la tratament antiretroviral.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1 Nivel de asistență medicală primară		
Descrierea	Motivale	Pașii
I	II	III
1. Profilaxia primară	Profilaxia primară a infecției cu HIV vizează: identificarea grupurilor de risc în populație (UDI și partenerii lor, LSC și clienții lor, MSM), modul de viață care crează premise pentru infectarea cu HIV; combaterea și corectarea factorilor de risc de infectare (utilizarea drogurilor injectabile, relații sexuale neprotejate cu parteneri multipli, prestarea serviciilor sexuale fără măsuri de protecție, practicarea sexului neprotejat de către bărbați cu bărbați.)	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informarea populației despre factorii de risc de infectare cu HIV (caseta 1). • Examinarea persoanelor din grupurile de risc (caseta 2 și 3). • Utilizarea instrumentarului medical și nemedical de o singură folosință sau sterilizat corect. • UDI - TSO și includerea în programe de reducere a riscurilor. • Utilizarea prezervativelor pentru contactele sexuale întâmplătoare. • Supravegherea TARV la gravidele infectate cu HIV și nou-născuții lor. (Anexa 2) • Supravegherea profilaxiei post-expunere. (Anexa 3) <p>Recomandabil: Informarea populației despre modul sănătos de viață</p>
2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară a infecției cu HIV vizează prevenirea infectării repetate cu HIV, dar cu altă tulpină.	<p>Obligatoriu: Informarea PTH despre factorii de risc de reinfectare cu HIV (caseta 1).</p>
3. Screening-ul	Depistarea precoce a persoanelor infectate cu HIV	<p>Obligatoriu: Testarea la anticorpi anti HIV1/2 prin metoda imunoenzimatică (ELISA), inclusiv utilizarea testelor rapide.</p>
4. Diagnosticul	Diagnosticul infecției cu HIV se confirmă prin: - rezultatele pozitive la testarea probelor de sînge la prezența anticorpilor anti HIV 1/2 prin metoda ELISA și ulterior Western Blot.	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testarea probei de sînge prin metoda Western Blot. • Anamneza (caseta 4); • Examenul clinic (caseta 5); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (Casetele 6-7);
5. Tratamentul	<p>1. Tratamentul ARV, care are următoarele obiective:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Clinice: prelungirea vieții și îmbunătățirea calității acesteia; ○ Virusologice: reducerea maximal posibilă a încărcăturii virale pentru o perioadă maximal posibilă de timp, pentru a stopa progresarea maladiei și a preveni și tergiversa dezvoltarea rezistenței medicamentoase; ○ Imunologice: recuperarea imunologică cantitativă și calitativă, menită să prevină debutul infecțiilor oportuniste; ○ Epidemiologice: reducerea transmiterii HIV. <p>2. Tratamentul și profilaxia infecțiilor oportuniste</p> <p>3. Tratamentul efectelor adverse la TARV și medicamentele pentru profilaxia și tratamentul IO.</p>	<p>Obligatoriu: Prelungirea tratamentului care este indicat la nivelul asistenței medicale specializate de ambulator.</p>
6. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea pacientului și inițierea tratamentului ARV și a infecțiilor oportuniste în termeni oportuni, iar pentru pacienții care deja administrează tratament ARV - monitorizarea tratamentului indicat	<p>Obligatoriu: 1 dată la 3 luni (caseta 6) pentru pacienții care nu administrează TARV și 1 dată la 3 luni pentru pacienții care administrează TARV (caseta 7).</p>

	<p>pentru: a obține o eficacitate clinică; a suprima progresarea infecției; a preveni dezvoltarea complicațiilor și a depista precoce eventualele efecte adverse la TARV; a spori calitatea vieții pacienților infectați cu HIV.</p>	<p>Recomandabil: Dispensarizarea se va efectua în colaborare cu specialistul de la nivelul de asistență specializată de ambulator, care va efectua examinarea complexă și corecția tratamentului la necesitate o dată la 3 luni.</p>
--	--	---

B.2 Nivel de asistență medicală specializată de ambulator

Descrierea	Motivele	Pașii
I	II	III
1. Profilaxia primară	<p>Profilaxia primară a infecției cu HIV vizează: identificarea grupurilor de risc în populație (UDI și partenerii lor, LSC și clienții lor, MSM), modul de viață care crează premise pentru infectarea cu HIV; combaterea și corectarea factorilor de risc de infectare (utilizarea drogurilor injectabile, relații sexuale neprotejate cu parteneri multipli, prestarea serviciilor sexuale fără măsuri de protecție, practicarea sexului neprotejat de către bărbați cu bărbați.)</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informarea populației despre factorii de risc de infectare cu HIV (caseta 1). • Examinarea persoanelor din grupurile de risc (caseta 2 și 3). <ul style="list-style-type: none"> • Utilizarea instrumentarului medical și nemedical de o singură folosință sau sterilizat corect. • UDI - TSO și includerea în programe de reducere a riscurilor. • Utilizarea prezervativelor pentru contactele sexuale întâmplătoare. • Supravegherea TARV la gravidele infectate cu HIV și nou-născuții lor. (Anexa 2) • Supravegherea profilaxiei post-expunere. (Anexa 3) <p>Recomandabil: Informarea populației despre modul sănătos de viață</p>
2. Profilaxia secundară	<p>Profilaxia secundară a infecției cu HIV vizează prevenirea infectării repetate cu HIV, dar cu altă tulpină.</p>	<p>Obligatoriu: Informarea PTH despre factorii de risc de reinfectare cu HIV (caseta 1).</p>
3. Screening-ul	<p>Depistarea precoce a persoanelor infectate cu HIV</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testarea la anticorpi anti HIV1/2 prin metoda imunoenzimatică (ELISA), inclusiv utilizarea testelor rapide.
4. Diagnosticul	<p>Diagnosticul infecției cu HIV se confirmă prin:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rezultatele pozitive la testarea probelor de sânge la prezența anticorpilor anti HIV 1/2 prin metoda ELISA și ulterior Western Blot. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Testarea probei de sânge prin metoda Western Blot. • Anamneza (caseta 4); • Examenul clinic (caseta 5); • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (Casetele 6-7); • Aprecierea stadiului infecției (Tabelul 1).
5. Tratamentul	<p>1. Tratamentul ARV, care are următoarele obiective:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Clinice: prelungirea vieții și îmbunătățirea calității acesteia; ○ Virusologice: reducerea maximal posibilă a încărcăturii virale pentru o perioadă maximal posibilă de timp, pentru a stopa progresarea maladiei și a preveni și tergiversa dezvoltarea rezistenței medicamentoase; ○ Imunologice: recuperarea imunologică cantitativă și calitativă, menită să prevină debutul infecțiilor oportuniste; ○ Epidemiologice: reducerea transmiterii HIV. <p>2. Tratamentul și profilaxia infecțiilor</p>	<p>Obligatoriu: Prelungirea tratamentului care este indicat la nivelul asistenței medicale specializate de ambulator.</p>

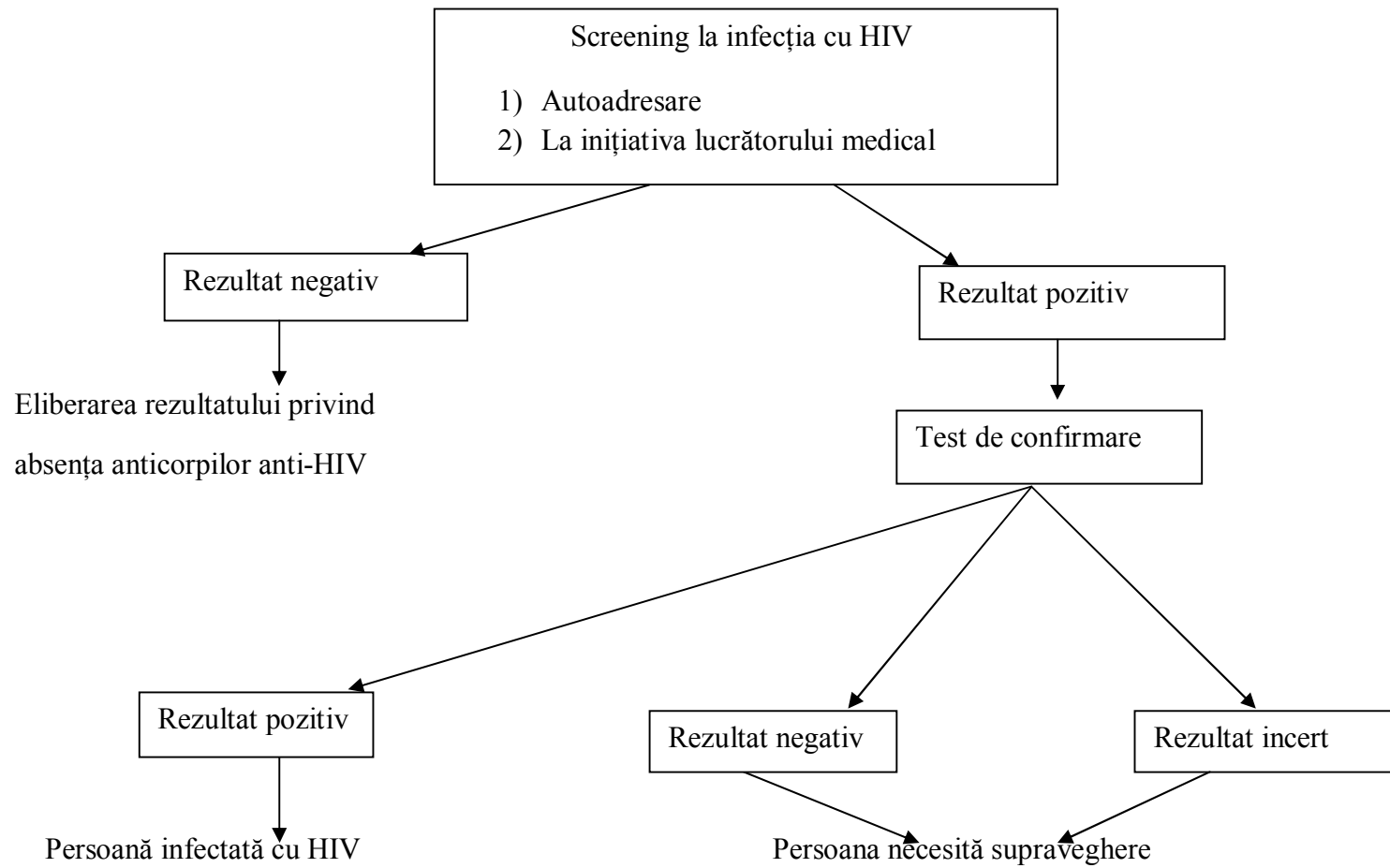
	oportuniste 3. Tratamentul efectelor adverse la TARV și medicamentele pentru profilaxia și tratamentul IO.	
4. Supravegherea	Scopul supravegherii este monitorizarea pacientului și inițierea tratamentului ARV și a infecțiilor oportuniste în termeni oportuni, iar pentru pacienții care deja administrează tratament ARV - monitorizarea tratamentului indicat pentru: a obține o eficacitate clinică; a suprima progresarea infecției; a preveni dezvoltarea complicațiilor și a depista precoce eventualele efecte adverse la TARV; a spori calitatea vieții pacienților infectați cu HIV.	Obligatoriu: 1 dată la 3 luni (caseta 6) pentru pacienții care nu administrează TARV și 1 dată la 3 luni pentru pacienții care administrează TARV (caseta 7). Recomandabil: Dispensarizarea se va efectua în colaborare cu specialistul de la nivelul de asistență specializată de ambulator, care va efectua examinarea complexă și corecția tratamentului la necesitate o dată la 3 luni.

B.3 Nivel de asistență medicală spitalicească

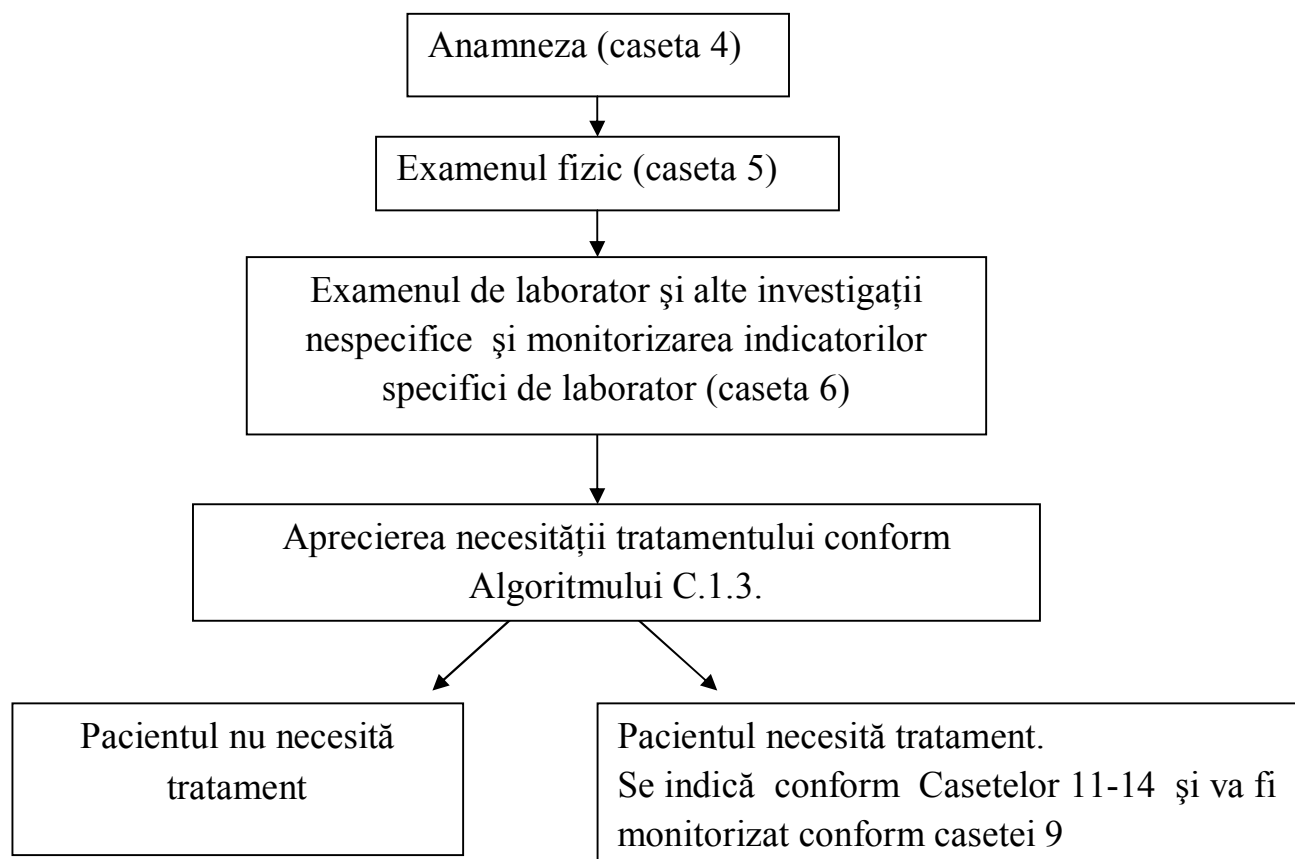
Descrierea I	Motivele II	Pașii III
1. Spitalizarea	<ul style="list-style-type: none"> Pacienții care nu corespund criteriilor de spitalizare (caseta 10) vor iniția TARV în condiții de ambulator. Vor fi spitalizați pacienții care prezintă cel puțin un criteriu de spitalizare (caseta 10). 	Criteriile de spitalizare (caseta 10).
2. Diagnosticul	Tactica de conduită a pacientului infectat cu HIV și alegerea tratamentului medicamentos depind de severitatea și de complicațiile bolii, de factorii de teren (vârsta, comorbidități, etc), aprecierea cărora în unele cazuri este posibilă doar în condiții de staționar.	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (caseta 4); Examenul clinic (caseta 5); Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (Casetele 6-7) Aprecierea stadiului infecției (Tabelul 1)
3. Tratamentul	<p>1. Tratamentul ARV, care are următoarele obiective:</p> <ul style="list-style-type: none"> Clinice: prelungirea vieții și îmbunătățirea calității acesteia; Virusologice: reducerea maximal posibilă a încărcăturii virale pentru o perioadă maximal posibilă de timp, pentru a stopa progresarea maladiei și a preveni și tergiversa dezvoltarea rezistenței medicamentoase; Imunologice: recuperarea imunologică cantitativă și calitativă, menită să prevină debutul infecțiilor oportuniste; Epidemiologice: reducerea transmiterii HIV. <p>2. Tratamentul și profilaxia infecțiilor oportuniste</p> <p>3. Tratamentul efectelor adverse la TARV și medicamentele pentru profilaxia și tratamentul IO.</p>	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Tratament ARV (casetele 11-22). Tratament pentru profilaxia IO (Protocolul “Infecțiile oportuniste”) Tratament pentru IO (Protocolul “Infecțiile oportuniste”) Tratamentul efectelor adverse la TARV și medicamentele pentru profilaxia și tratamentul IO (caseta 20) Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul coinfecțiilor – hepatite virale B, C. “Protocolul coinfecția HIV și hepatitele virale B, C”
4. Externarea	La externare este necesar de elaborat și recomandat pentru medicul de familie/medicul infecționist din teritoriu tactica ulterioară de management al pacientului.	Criterii de externare (caseta 23). Extrasul obligatoriu va conține: diagnosticul desfășurat; rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; recomandări pentru medicul de familie/medicul infecționist din teritoriu.

C.1. Algoritmii de conduită

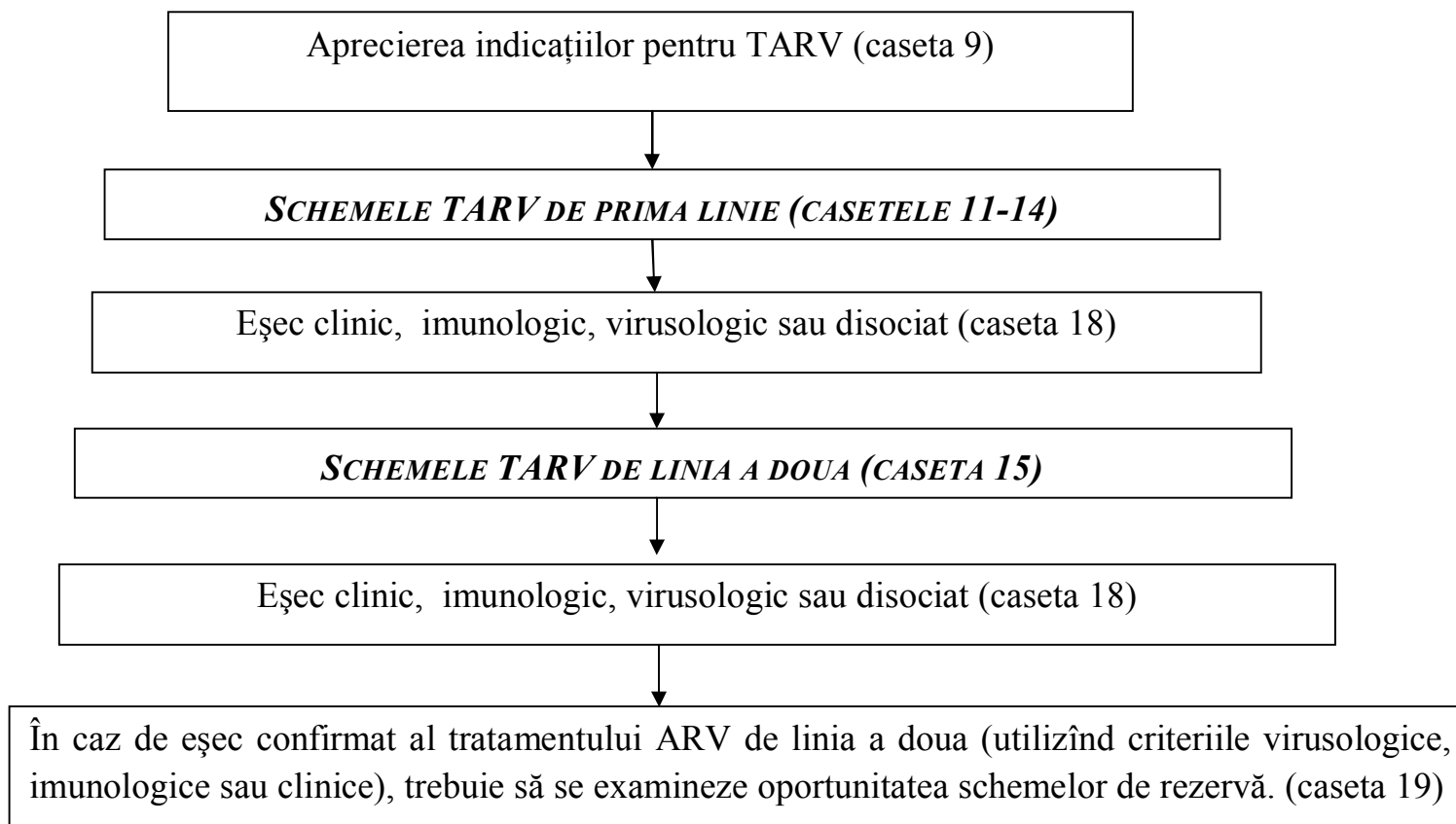
C.1.1. Algoritmii de diagnosticare a infecției cu HIV



C.1.2. Algoritm general de conduită al pacientului



C.1.3. Algoritmul terapiei medicamentoase



C.2. Descrierea metodelor, tehnicilor și procedurilor

C.2.1. Clasificarea clinică

Tabelul 1. Clasificarea CDC a infecției HIV la adulți – categorii clinice

Categoriile imunologice (CD ₄)	Categoriile clinice		
	A asimptomatic APG sau infecție HIV acută	B simptomatic (non-A non-C)	C boli indicatoare de SIDA
<500/mm ³ (>29%)	A1	B1	C1*
200-499/mm ³ (14-28%)	A2	B2	C2*
<200/mm ³ (<14%)	A3*	B3*	C3*

Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiția extinsă a cazului de SIDA la adolescenții și adulții

* HIV-pozitivi.

Categoria A cuprinde una sau mai multe din următoarele condiții apărute la persoane cu infecție HIV dovedită:

- Infecția 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 cuprinde bolnavi cu infecție HIV simptomatică, dar care nu prezintă nicio manifestare clinică inclusă în categoria C și care întrunește cel puțin unul din următoarele criterii:

- 1) Manifestarea clinică este atribuită infecției cu HIV sau este un indiciu al deficitului de imunitate mediată celular, sau
- 2) Boala este considerată de medic ca evoluând clinic sau necesitând tratament, care este suspectat a fi necesar în infecția cu HIV. Pentru clasificarea cazului, bolile din categoria B au prioritate față de cele din categoria A.

Exemple (listă incompletă):

- Angiomatoză bacilară
- Abces pulmonar
- Anemie
- Boală inflamatorie pelvină (abcese tuboovariene)
- Candidoză orofaringeană
- Candidoză vulvovaginală (persistentă, recidivantă sau rezistentă la tratament)
- Cardiomiopatie

- Diaree cronică
- Febră persistentă
- Herpes Zoster
- Hipotrofia statutului ponderal
- HSV genital
- HSV stomatită recurentă
- Infecția cu CMV
- Leiomiosarcom
- Leukoplakia viloasă
- Listerioză
- Meningită bacteriană
- Neuropatie periferică
- Pneumonie bacteriană
- Purpură trombocitopenică idiopatică
- Episod de sepsis

Categoria C include bolnavii cu suferințe indicatoare de SIDA. Odată apărută, afecțiunea din categoria C, bolnavul va rămâne definitiv încadrat în această categorie.

- Candidoză sistemică
- Candidoză esofagiană
- Candidoză pulmonară
- Retinită CMV
- Criptocoză
- Encefalopatie HIV
- HSV diseminat
- Infecții bacteriene recurente
- Izosporidiază
- Leucoencefalopatie progresivă multifocală
- Limfom non-Hodjkin
- Limfom primar cerebral
- Meningită bacteriană recurentă
- Mycobacteria Avium diseminată
- Mycobacteria Tuberculosis diseminată
- Mycobacteria Tuberculosis extrapulmonară
- Mycobacteria Tuberculosis pulmonară
- Neoplasme
- Pneumonie cu pneumocistis jirovecii
- Pneumonie bacteriană recurentă
- Sarcomul Kaposi
- Sepsis recurent
- Sindrom cașectizant
- Toxoplasmoză cerebrală

C.2.2. Profilaxia

C.2.2.1. Factorii de risc

Caseta 1. Factori de risc de infectare cu HIV

- Manipulații parenterale (medicale și nemedicale) cu utilizarea instrumentarului nesteril
- Utilizarea drogurilor injectabile cu utilizarea instrumentarului nesteril
- Contacte sexuale neprotejate (toate tipurile de sex)
- Copii născuți de mame infectate cu HIV

C.2.2.2. Screening-ul

Caseta 2. Indicațiile epidemiologice pentru care lucrătorii medicali referă pacienții la testarea la markerii HIV1/2

- Persoanele care au fost în contact, inclusiv contact medical cu lichidele biologice ale persoanelor infectate cu HIV sau ale bolnavilor cu SIDA– la momentul depistării, peste 3, 6 luni;
- Persoanele utilizatoare de droguri injectabile, lucrătoarele sexului comercial, bărbații care întrețin relații sexuale cu alți bărbați – se recomandă examinarea de 2 ori pe an;
- Copiii născuți de mame HIV pozitive – la vârsta de 18 și 19 luni, dacă pînă la această vîrstă nu s-a stabilit diagnosticul.
- Persoanele supuse hemodializei, pacienții cu hemofilie, boala Verlgof, boala Villebrand, anemii de diversă geneză) care regulat primesc preparate din sînge - o dată în an;
- Recipienții preparatelor din sînge, persoanele ce au suportat transplantarea organelor, țesuturilor, măduvei osoase, pielii – înainte de transfuzie sau transplant și peste 6 luni după hemotransfuzie sau transplant;
- Persoanele cu infecții sexual transmisibile – la suspectarea diagnosticului;
- Persoanele depistate ca contact sexual cu bolnavii cu infecții sexual transmisibile;
- Persoanele din grupuri specifice (utilizatorii de droguri injectabile, persoanele care practică sex comercial, bărbații care au relații sexuale cu bărbați, deținuții, etc.) care se testează în cadrul supravegherii de sentinelă (testarea biologică și studii comportamentale) pentru identificarea tendințelor procesului epidemic al infecției HIV asociat cu anumite comportamente sau practici de risc;
- Persoanele care își expun dorinta de a se examina. inclusiv anonim.

Caseta 3. Lista indicațiilor clinice pentru care se recomandă testarea la markerii HIV_{1/2} la inițiativa lucrătorilor medicali în baza consimțământului informat:

- febra persistentă (mai mult de 1 lună);
- ganglionii limfatici măriți a două sau mai multe grupuri mai mult de 1 lună; adenopatie persistentă generalizată;
- diareea cronică mai mult de 1 lună;
- scăderea ponderală inexplicabilă cu 10 la sută și mai mult timp de 6 luni;
- pneumoniile severe recurente (2 sau mai multe episoade timp de 1 an);
- maladiile parazitare, purulente-bacteriene de lungă durată, recidivante, septicemiile, septicemiile salmonelozice;
- encefalita subacută, encefalopatia, demenția de etiologie nedeterminată;
- candidoza vulvo-vaginală (persistentă sau cu răspuns slab la terapie);
- ITS
- candidoza orofaringeană;
- stomatita recurentă provocată de virusul Herpes Simplex;
- leucoplakia viloză a limbii;
- mononucleoza – peste 3 și 6 luni de la începutul bolii;
- herpesul zoster recidivant (cel puțin 2 episoade sau 2 dermatoame) la persoane mai tinere de 60 ani;
- leiomiiosarcomul;
- listerioza.
- Candidoza sistemică;
- Candidoza esofagiană;
- Candidoza pulmonară;
- Retinita CMV ;
- Criptococoză;
- Encefalopatia de etiologie neidentificată ;
- Infecția diseminată cu virus Herpes Simplex;
- Infecții bacteriene recurente;
- Izosporidiază;
- Histoplasmoza diseminată (cu altă localizare sau suplimentar la localizarea pulmonară, ganglioni hilari și cervicali);
- Leucoencefalopatia multifocară progresivă;
- Limfomul Burkitt și non-Hodjkin;
- Limfomul primar cerebral;
- Meningita bacteriană recurentă;
- Infecția diseminată cu Mycobacterium avium, Mycobacterium kansasii sau cu alte Mycobacterii sau specii de mycobacterii neidentificate ;
- Infecția cu Mycobacterium tuberculosis pulmonară, extrapulmonară, diseminată; Pneumonia cu Pneumocystis jiroveci;
- Pneumonia recurentă;
- Sarcomul Kaposi;
- Septicemia recurentă;
- Sindromul de istovire HIV (cașectizant);
- Toxoplasmoza cerebrală.

C.2.3. Conduita pacientului

C.2.3.1. Anamneza

Caseta 4. Informația din anamneza medicală necesară la evaluarea pacientului

Informație generală:

- Numele și prenumele pacientului
- Data nașterii
- Sexul
- Data evaluării

Informația cu privire la testare:

- Data primului rezultat pozitiv al testului HIV
- Motivul testării
- Ultimul rezultat negativ al testului HIV, dacă se cunoaște

Categoria de transmitere și riscul de expunere la HIV (dacă se cunoaște):

- Consumul de droguri injectabile
- Sexual (heterosexual, homosexual, tipurile de relații sexuale: orale, vaginale, anale)
- Transfuzia de sânge sau produse din sânge, transplantul de organe și/sau țesuturi
- Transmiterea infecției de la mamă la făt
- Expunerea profesională (descrieți)
- Nu se cunoaște
- Statutul HIV al partenerului(lor) sexual(i) (dacă se cunoaște)
- Factorii de risc ai partenerului(lor) sexual(i), dacă se cunoaște

Timpul și locul (țara) infectării, cele mai probabile sau cunoscute

Istoricul tratamentului și îngrijirilor pentru HIV (faceți referință la Anexa 1):

- Timpul și locul tratamentului sau serviciilor aferente HIV precedente, inclusiv întreruperile tratamentului
- Regimurile curative
- Efectele adverse
- Aderența
- Datele de laborator (numărul limfocitelor CD4, ÎV, electroliții, funcțiile hepatice, funcțiile renale, analiza generală a sângelui, în ordine cronologică pentru pacienții cu infecție mai veche (cu durata de câțiva ani))
- Rezultatele documentate ale testelor precedente la rezistență (dacă au fost efectuate)

Afecțiunile și stările aferente HIV:

- tuberculoza
- infecțiile respiratorii
- infecții virale, alte infecții bacteriene și micotice
- hepatitele virale C și B
- neoplasme
- alte

Alte maladii și stări:

- Spitalizări
- Intervenții chirurgicale
- Afectarea sănătății mintale
- Afecțiuni renale sau hepatice
- Afecțiuni endocrinologice
- Infecțiile cu transmitere sexuală
- Vaccinările
- Alergii
- Schimbări în constituția corporală
- Medicațiile curente
- alte

Anamneza medicală familială (diabet zaharat, hipertensiune, leziuni cutanate, formațiuni maligne, etc.)

Afecțiunile cardiovasculare și riscurile pentru maladie (obezitatea, fumatul, hipertensiunea, etc.)

Contacte cu pacienții cu TBC (ale pacientului sau membrilor familiei sale)

Medicația curentă (inclusiv, TSO)

Consumul de substanțe:

- Consumul ilicit de droguri (în trecut și în prezent)
- Consumul de alcool

Sănătatea reproducerii și sexuală:

- Metodele contraceptive pentru pacienții de gen feminin
- Sarcini (precedente, curentă, planificată)
- Practici sexuale (oral, anal, vaginal)

Anamneza socială:

- Situația de viață (parteneri / soț/soție / membrii familiei, copii, etc.)
- Angajarea în câmpul muncii și ocupația
- Rețelele de suport (asigurările socială și de sănătate, grupuri comunitare, care cunosc statutul HIV al pacientului, etc.)

C.2.3.2. Examenul fizic

Caseta 5. Examenul fizic inițial**Starea generală:**

- Talia și ponderea corporală
- Lipodistrofia

Indicii fiziologici vitali:

- Pulsul
- Tensiunea arterială
- Temperatura
- Frecvența respirației

Nodulii limfatici

Tegumentele cutanate (întreg corpul), în particular, depistarea:

- Semne active sau în anamneză de *zona zoster*
- afecțiuni hepatice
- sarcomul Kaposi
- dermatita seboreică
- locurile de injectare ale drogurilor

Orofaringe

- Starea cavității bucale și a dinților
- Stomatita candidozică
- Leucoplachia viloză a cavității bucale
- Sifilisul primar

Torace și plămâni:

- Semnele toracice (respirația, tuse, dispnee)
- Forma toracelui
- Controlul riscului de emfizem

Examenul glandelor mamare (la pacienții de gen feminin și masculin) pentru control în materie de risc de carcinom.

Examenul cardiac pentru informație inițială unde este posibil un risc mai ridicat de complicații cardiovasculare ale TARV sau riscul de endocardită la utilizatorii de droguri injectabile (UDI)

Examenul abdominal și al sistemului gastrointestinal (pentru informație inițială cu referire la efectele adverse ale TARV, în particular în cazurile de hepatite cronice, intoxicații alcoolice și ciroze hepatice):

- Consistența, dimensiunile și forma ficatului și splinei
- Motilitatea intestinală
- Sensibilitatea
- Rigiditatea mușchilor abdominali
- Nausea, voma, disfagia

Examenul regiunii genitale și anale:

- *herpes simplex*
- *citomegalovirus*
- sifilis
- infecții condiționate de virusul papilomei umane, (condiloame acuminat, carcinomul anal), alte ITS
- disfuncția erectilă

Extremitățile inferioare (motricitatea, mobilitatea, lipodistrofia) pentru obținerea informației inițiale cu referire la efectele adverse ale TARV

Starea neurologică (de asemenea, semne de neuropatie)

Starea psihică

Funcțiile vizuale și auditive

C.2.3.3 Investigațiile paraclinice

Caseta 6. Investigațiile de laborator și consultațiile specialiștilor		
Investigație/consultație	Caracter obligatoriu/la necesitate	Frecvența
Analiza generală desfășurată a sângelui	obligatoriu	la prima vizită a pacientului, apoi după necesitate
Investigația biochimică a sîngelui (AlAT), (AsAT), fosfataza alcalină); glucoza, colesterolul, trigliceride, bilirubină; ureea sanguină, creatinina, indicele protrombinic	obligatoriu	la prima vizită a pacientului, apoi după necesitate
Testarea serologică pentru HIV (tipic - reacția imunoenzimatică sau testul rapid), urmat de testul de confirmare (tipic - <i>Western blot</i>)	obligatoriu	o singură dată pentru confirmarea/infirmarea infecției cu HIV
Cantitatea limfocitelor CD4	obligatoriu	fiecare 3 luni dacă pacientul nu administrează TARV, fiecare 3 luni dacă pacientul administrează TARV și nivelul CD4 este mai mic de 500 celule/mm și fiecare 6 luni, dacă pacientul administrează TARV și nivelul CD4 este mai mare de 500 celule/mm sau mai frecvent, la necesitate
Testarea încărcăturii virale prin intermediul reacției de polimerizare în lanț	obligatoriu	1) la prima vizită a pacientului; 2) la momentul deciziei cu privire la inițierea TARV; 3) peste 4 săptămîni după inițierea TARV și fiecare 6 luni pînă cînd nivelul ARN HIV va deveni nedetectabil după inițierea TARV; 4) mai frecvent, la necesitate.
RMP la sifilis	obligatoriu	la prima vizită a pacientului apoi după necesitate
HbsAg și anti HCV sumar	obligatoriu	la prima vizită a pacientului, apoi după necesitate
antigenul de <i>Cryptococcus</i>	obligatoriu	cînd numărul limfocitelor CD4 este sub 200/mm ³ și sunt prezente semne clinice de criptococoză

Lactatdehidrogenaza	la necesitate	
HLA-B*5701	la necesitate	
anti toxo Ig G	obligatoriu	la prima vizită a pacientului, apoi după necesitate
testul tuberculinic cutanat	la necesitate	
microscopia frotiului sputei prin metoda clasică și investigații rapide	obligatoriu	dacă pacientul prezintă tuse cu expectorare de spută
Controlul ginecologic cu examinarea frotiului Papanicolau	obligatoriu	o dată în an, sau mai frecvent, la necesitate
Examen oftalmologic	obligatoriu	dacă nivelul CD4 este mai mic de 100 celule/mm ³
Radiografia toracică	obligatoriu	o dată în an, sau mai frecvent, la necesitate

Cașeta 7. Monitorizarea indicilor de laborator după inițierea TARV

În funcție de remediile ARV utilizate, frecvența testării de laborator ar putea să difere. Faceți referință la tabelul ce urmează.

	La inițierea TARV	Săptămâna 2	Săptămâna 4	Săptămâna 16	Săptămâna 24	Săptămâna 48
Analiza generală a sîngelui	X		X	X (Zidovudină)	X	X
ALT, AST, proba cu timol, bilirubina, glucoza	X	X (Nevirapină)	X	X (Nevirapină, IP)	X	X
Colesterol, trigliceride	X (IP)			X (IP)		X (IP)
Ureea, creatinina sîngelui	X	X (Tenofovir)	X (Tenofovir,)		X	X

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

C.2.3.4. Criteriile de spitalizare

Caseta 8. Criteriile de spitalizare

- Infecția cu HIV primar depistată, pentru stabilirea stadiului maladiei și elaborarea tacticii ulterioare de management și tratament.
- Inițierea tratamentului antiretroviral (evaluarea indicațiilor, selectarea schemei de tratament).
- Diagnosticul și tratamentul infecțiilor oportuniste (Protocolul „Infecțiile oportuniste”).
- Tratamentul efectelor adverse severe la TARV, la medicamente utilizate pentru profilaxia și tratamentul IO.
- Tratamentul co-infecțiilor (HVB, HVC, etc cu excepția infecției cu mycobacteria tuberculosis) (Protocolul „Coinfecția HIV și hepatitele virale B, C”).
- Diagnosticul și tratamentul sindromului de restabilire a imunității.
- Eșec al tratamentului ARV (clinic, imunologic, virusologic).
- Inițierea TARV la gravide (Anexa 2).

C.2.3.5. Tratamentul

Caseta 9. Indicații de inițiere a TARV

- **I categorie:** pacienții cu stadiul B și C sunt tratați la orice valoare a celulelor CD₄ sau ARN HIV
- **II categorie:** pacienții cu stadiul A sunt tratați dacă nivelul celulelor CD₄ <500 celule/mm³ la orice valoare a ARN HIV
- **III categorie:** pacienții indiferent de datele clinice, imunologice, virusologice, dar în prezența hepatitelor virale B, C
- **IV categorie:** pacienții indiferent de datele clinice, imunologice, virusologice, dar cu vârsta mai mare de 50 ani
- **V categorie:** gravidele indiferent de datele clinice, imunologice, virusologice
- **VI categorie:** persoana infectată cu HIV din perechea discordantă
- **VII categorie:** patologie oncologica ce nu este maladie indicatoare de SIDA
- **VIII categorie:** potrivit indicațiilor epidemiologice (apartenența la grupuri de risc) – tratament cu scop profilactic

Caseta 10. Schemele TARV de prima linie

Se va acorda prioritate schemei de TARV combinate în varianta combinației a 3 preparate într-o singură pastilă o dată/zi.

Preferabil, schema de linia I să conțină Tenofovir.

Se recomandă doi INTI combinați cu un INNTI

Schema TARV	Combi-nația de remedii ARV
2 INTI + 1 INNTI	Tenofovir+Emtricitabină (Lamivudină)+Efavirenz (Nevirapină)

Pentru date referitoare la preparatele ARV, faceți referință la Anexa 1

Pentru considerente pentru componenta INTI, faceți referință la Caseta 12

Pentru considerente pentru componenta INNTI, faceți referință la Caseta 13

Pentru schemele TARV alternative de prima linie, faceți referință la Caseta 14

Caseta 11. Considerente pentru componenta INTI, linia I

- Nucleul TARV de prima linie îl constituie combinația din doi INTI. Unul trebuie să fie Lamivudina sau Emtricitabina; Emtricitabina este considerată un medicament echivalent Lamivudinei, atât ca eficacitate, cât și ca toxicitate. Al doilea, preferabil, este Tenofovirul. Studiile recente indică o superioritate a combinației Tenofovir/Emtricitabină asupra Zidovudinei/Lamivudinei atunci când sunt utilizate în combinație cu Efavirenzul, probabil datorită unei frecvențe mai mici a efectelor adverse a componentei Tenofovir.
- Alți INTI posibili sunt Abacavirul sau Zidovudina– ultimul fiind lăsat ca schemă alternativă – în combinație cu Lamivudina sau Emtricitabina. Trebuie să fie menționat că, Abacavirul posedă un risc de sindrom de hipersensibilitate periculos, iar Tenofovirul poate cauza leziuni renale, astfel se recomandă depistarea anterioară a problemelor renale.
- Un avantaj suplimentar al combinației Tenofovir/Emtricitabină și Abacavir/Lamivudină este disponibilitatea schemelor de administrare unică în zi.

Alți INTI și alte combinații nu se recomandă pentru TARV de prima linie. Există anumite reguli ce sunt aplicate în cazul INTI:

- A nu se combina Lamivudina și Emtricitabina.

Caseta 12 Considerente pentru componenta INNTI , linia I

Există doi INNTI, Efavirenzul și Nevirapina, care sunt disponibili și recomandați pentru TARV de prima linie.

- Cele mai bune date disponibile sunt pentru schema care conține zEfavirenzul. Schema cu Efavirenz acționează rapid, scăzând încărcătura virală în primele două săptămâni, majorarea numărului de limfocite CD4 este comparabilă cu alte scheme, iar problemele sunt limitate.
- Administrarea Efavirenzului trebuie să fie evitată în cazul pacienților cu afecțiuni psihice severe în anamneză. În aceste cazuri, Nevirapina este o opțiune alternativă.
- Preferința i se acordă Efavirenzului în cazul în care pacientul este co-tratat de TBC cu Rifampicină (pentru detalii suplimentare, faceți referință la Protocolul TB/HIV).
- Nevirapina poate cauza toxicitate hepatică severă, care pare să fie corelată cu gradul de imunosupresie, iar utilizarea acesteia este limitată la paciențele de gen feminin cu numărul limfocitelor CD4 >250 celule/mm³ și la bărbații cu numărul de limfocite CD4 >400 celule/mm³. Valorile mai mari de acestea ale numărului de limfocite CD4 sunt asociate cu un risc mai mare de hepatotoxicitate.
- Administrarea Nevirapinei se efectuează cu creșterea treptată a dozei. Primele 14 zile se va administra doza de 200 mg Nevirapină o dată în zi , apoi doza trebuie majorată până la 200 mg de două ori în zi.
- Combinarea a două INNTI cu un INTI nu este recomandată.

Caseta 13. Schemele TARV alternative de prima linie

○ Drept alternativă pentru schemele de prima linie pot servi următoarele combinații:

1. 2INTI+1IP. Deși, IP amplificați sunt, de regulă, rezervați pentru TARV de linia a doua, aceștia pot fi utilizați ca parte componentă a TARV de prima linie în combinație cu doi INTI atunci, când există contraindicații pentru INNTI (adică, când nu pot fi administrate nici Efavirenzul, nici Nevirapina):- afecțiuni psihice, reșterea nivelului AlAT cu mai mult de 3-5 ori de la normă, ciroza infecția cu HIV-2 datorită rezistenței intrinsece față de clasa INNTI. La fel, IP vor fi utilizați în cazul reacțiilor adverse ale INNTI.
2. 3 INTI se vor utiliza în situații excepționale, în care IP și INNTI nu pot fi utilizați, după cum urmează: Zidovudină+Lamivudină+Abacavir sau Zidovudină+Lamivudină+Tenofovir. Alte scheme triple, formate în baza INTI, cum ar fi Zidovudină+Tenofovir+Abacavir, au rate inacceptabil de mari de eșec virusologic, precum și o incidență mare a mutației K65R și nu trebuie să fie utilizate.
3. TARV de linia a doua reprezintă următoarea schemă utilizată potrivit consecutivității stabilite, imediat după eșuarea schemei TARV de prima linie. Categoria medicamentoasă a IP este rezervată pentru utilizarea ca schemă de linia a doua. În mod ideal, schema conține IP amplificați cu ritonavir.

Caseta 14. Schemele TARV de linia a doua Caseta 14. Schemele TARV de linia a doua

Scheme ART de linia I	Scheme ART linia II
Tenofovir+Emtricitabină (Lamivudină)+Efavirenz (Nevirapină)	Zidovudină+Lamivudină (Emtricitabină)+Lopinavir/ritonavir (Atazanavir/ritonavir)
Zidovudină+Lamivudină+ Efavirenz (Nevirapină)	Tenofovir+Emtricitabină+ +Lopinavir/ritonavir(Atazanavir/ritonavir)
Abacavir+Lamivudină+ Efavirenz (Nevirapină)	Zidovudină(Tenofovir)+Emtricitabină+ +Lopinavir/ritonavir(Atazanavir/ritonavir)
	Atazanavir/ritonavir)
Tenofovir+Emtricitabină (Lamivudină)+Lopinavir/ritonavir	Zidovudină+Lamivudină (Emtricitabină)+Tenofovir+Darunavir/ritonavir
Zidovudină+Lamivudină (Emtricitabină)+Abacavir (Tenofovir)	Tenofovir+Lamivudină(Emtricitabină) + Zidovudină+Lopinavir/ritonavir (Atazanavir/ritonavir)

Pentru date referitoare la preparatele ARV, faceți referință la Anexa 1

Pentru considerente pentru componenta INTI, faceți referință la Caseta 16

Pentru considerente pentru componenta IP, faceți referință la Caseta 17

Caseta 14. Schemele TARV de linia a doua Caseta 16. Considerente pentru componenta IP

- Lamivudina și Emtricitabina sunt medicamente care se substituie reciproc, deoarece ele ambele sunt analogi ai citidinei și posedă caracteristici farmacologice și profil de rezistență similar. Se recomandă de luat în considerație formele combinate de producere: Zidovudină/Lamivudină, Tenofovir/Emtricitabină.
- Lamivudina trebuie lăsată în componența schemei ART de linia II cu scopul posibilei scăderi a replicăției virale și a capacităților virale ale HIV și influențarea selectivă în raport cu mutația M184V cu scop de creștere a sensibilității HIV la Zidovudină și Tenofovir. Zidovudina poate preveni și încetini apariția mutației K65R.
- Dacă schema de linia I conține Zidovudină în calitate de bază nucleozidică, nu se poate de continuat tratamentul schemei neefective, trebuie rapid de schimbat schema de TARV, în legătură cu acumularea mutațiilor timidinoanalogice, așa cum câteva mutații timidinoanalogice contribuie la rezistența încrucișată la toată clasa de INRT.

Caseta 16. Considerente pentru componenta IP

- IP întotdeauna se utilizează cu busterul Ritonavir. Dacă schema de linia I este bazată pe un IP bustat, mutațiile de rezistență la IP și INRT se dezvoltă foarte rar.

Caseta 17. Succesul și eșecul TARV

Toți pacienții urmează să fie monitorizați cu regularitate de către medicii clinicieni calificați. La mod ideal, toți trebuie să dețină acces atât la testele imunologice, cât și la cele virusologice. Eșecul și succesul schemei TARV poate fi definit și identificat în trei moduri diferite: clinic, imunologic și virusologic. Cele trei reflectă diferite aspecte ale eșecului. Astfel, s-a constatat dificil a determina care este cel mai bun indicator când de trecut la o altă schemă sau care nivel sau valoare urmează a fi utilizată, în lipsa unor date clinice finale sigure cu privire la durabilitatea ulterioară a reacției la medicația următoare.

Criteriaile tratamentului de succes

	Virusologice	Imunologice	Clinice
Marcherul	Încărcătura virală (ÎV)	Numărul limfocitelor CD4	Stadiul clinic
Termenul ^a	24 săptămâni	24-48 săptămâni	12 săptămâni
Valorile	<25copii/ml	Creșterea în comparație cu valorile inițiale cu cel puțin 50-100 celule/mm ³	Pacientul trebuie să fie asimptomatic sau să prezinte doar unele simptome

a Termenul și valorile sugerate nu trebuie să fie interpretate ca fiind cifre absolute și stricte.

RĂSPUNSUL VIRUSOLOGIC

- ÎV este cel mai precoce indicator al succesului sau eșecului tratamentului, urmată de numărul de limfocite CD4 aproximativ cu o lună mai târziu. În cazuri rare, are loc o reacție paradoxală de eșec al răspunsului virusologic și imunologic; de aceea, ÎV trebuie să fie examinată în combinație cu numărul de limfocite CD4.
- Eșecul de a diminua încărcătura virală sub 25 copii/ml către săptămâna 24 a tratamentului, simbolizează eșecul virusologic.
- Atunci când încărcătura virală a scăzut deja până la niveluri nedetectabile, dar două măsurări cu interval de 4 – 8 săptămâni indică >25 copii/ml, înseamnă că există un risc de eșec virusologic.
- “Salturile” sunt majorări ușoare a valorilor încărcăturii virale, de la pragul de testare până la 25-200 copii/ml. Acestea pot avea loc fără dezvoltarea tulpinilor de virus rezistente (erori de laborator), dar trebuie să constituie motivul unor discuții în materie de aderență. În această situație, ar putea fi de asemenea utilă monitorizarea terapeutică a medicației. Orice salt trebuie să fie controlat timp de patru săptămâni.
- Dacă n-a fost depistată vreo cauză pentru eșecul virusologic (aderența precară, niveluri medicamentoase suboptimale, interacțiunile medicamentoase, etc.), trebuie să se discute schemele terapeutice de linia a doua.

RĂSPUNSUL IMUNOLOGIC

- Numărul de limfocite CD4 de sine-stătător poate servi ca indice al eșecului sau succesului tratamentului.
- În medie, o creștere a numărului de limfocite CD4 cu circa 150 celule/mm³ are loc în primul an la pacienții care n-au mai beneficiat anterior de tratament. Lipsa majorării numărului de limfocite CD4 cu cel puțin 50

Caseta 19. Schemele de rezervă

Orice schemă după tratamentul de linia a doua este complicată și necesită un nivel înalt de cunoștințe și deprinderi în TARV din partea prestatorului de servicii medicale. Efectuarea testului de rezistență în aceste circumstanțe este foarte recomandabilă. Uneori este mai bine de așteptat câteva luni înainte de inițierea tratamentului de rezervă, deși această strategie poate fi periculoasă, în particular dacă numărul limfocitelor CD4 este scăzut.

- Dacă schema de linia II a conținut Lopinavir/ritonavir (Atazanavir/ritonavir), acesta trebuie schimbat cu Darunavir/ritonavir+3 INRT care nu au fost utilizați anterior.
- După posibilitate, trebuie să fie adăugate două medicamente eficiente, de exemplu inhibitorul fuziunii, Enfurvitidul, care este administrat în două prize timp de 24 ore cu aplicare subcutanată, sau IP - Tipranavir.
- Bariera genetică a Tipranavirului pare să fie chiar și mai mare decât cea a Lopinavirului/ritonavirului, iar datele indică eficiența acestuia ca fiind comparabilă sau mai mare decât a celui din urmă. Acest IP este în prezent utilizat doar în schemele de rezervă.

O altă opțiune este combinația din doi IP, cu excepția Tipranavirului amplificat cu ritonavir, care nu trebuie să fie combinat cu oricare alt IP.

(Pentru dozele recomandate, faceți referință la Anexa 1.)

Caseta 20 . Efecte adverse ale perparatelor ARV și sugestii pentru soluționarea acestora

Remediul ARV	Efecte adverse	Soluții
<i>Necroză hepatică (cu pericol pentru viață)</i>		
Nevirapină	<ul style="list-style-type: none"> • febră, erupții cutanate (50%), nausea, vomă, eozinofilie, creșterea ALAT/AsAT. • De regulă, în primele 6-18 săptămâni, mai rar după 48 săptămâni. • 1-2% din toți indivizii tratați cu Nevirapină, mai mare dacă numărul de limfocite CD4 >250 la femei și >400 la bărbați. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea TFH în săptămânile 2, 4, 8 și 16, iar ulterior o dată la fiecare 3 luni. • Tratamentul este simptomatic. • Necroza hepatică prezintă pericol pentru viață; în situații clinice severe, opriți medicația imediat.
<i>Lactacidoză (cu pericol pentru viață)</i>		
<ul style="list-style-type: none"> • Didanozină • Zidovudină 	<ul style="list-style-type: none"> • Nausea, vomă, cașexie, fatigabilitate, pancreatită, insuficiență poliorganică, sindromul dereglării respiratorii achiziționate (SDRA). • 1-10 la 1.000 pacienți/an pentru dDI. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea lactacidozei doar dacă aceasta este suspectată, căutarea indicilor precoce (creatinkinaza, HCO₃). • Tratamentul simptomatic este bicarbonatul contra acidozei. • Substituirea cu Abacavir, Tenofovir, Lamivudină, Emtricitabină.
<i>Hipersensibilitate (cu pericol pentru viață în caz de re-expunere: soc anafilactic)</i>		
Abacavir	<ul style="list-style-type: none"> • aproape întotdeauna febră și erupții cutanate, de asemenea fatigabilitate și nausea. • 5%, rar după șase săptămâni. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea tegumentelor cutanate, a nu se începe împreună cu alte medicamente ce cauzează erupții. • Stoparea Abacavirului, a nu se utiliza din nou dacă diagnoza este clar suspectată. • Substituirea cu Zidovudină sau Tenofovir.
<i>Sindromul Stevens-Jonson, necroliza epidermică toxică</i>		
Nevirapină Efavirenz	<ul style="list-style-type: none"> • Febră, erupții cutanate cu vezicule, mialgie. • Nevirapină: 1%, Efavirenz: 0.1%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea tegumentelor cutanate. • Administrarea antibioticilor și terapia intensivă a plăgilor, probabil într-un centru pentru combustii.
<i>Pancreatită</i>		
Didanozină	<ul style="list-style-type: none"> • Durere, niveluri înalte ale lipazei. • Didanozină 1-7%, mai puțin în caz de ajustare a dozei. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea nivelului lipazei. • Tratamentul simptomatic constă din medicația durerii, nutriția parenterală, sistarea medicației. • Substituirea cu Zidovudină sau Tenofovir sau Abacavir.
<i>Nefrotoxicitate</i>		
Tenofovir	<ul style="list-style-type: none"> • Insuficiență renală și sindromul Fanconi. • mai des la indivizii cu disfuncție renală inițială. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea creatininei, anamneză de insuficiență renală. • Tratamentul este simptomatic. • Eventual, mai încercați o dată cu ajustarea dozei Tenofovirului (este necesar clearance-ul creatininei: Tenofovir la fiecare a doua zi). • Substituirea Tenofovirului cu Zidovudină, Abacavir .
<i>Anemie</i>		
Zidovudină	<ul style="list-style-type: none"> • Anemie și neutropenie, (o scădere ușoară este normală în cazul Zidovudinei). • 1-4%, depinde de doză. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea analizei generale a sângelui după 2, 4, 8 și 12 săptămâni. Este frecventă macrocitoza cu o anemie ușoară (hemo-globina până la 10 g/dl sau 100 g/litru). • Tratamentul constă în transfuzia eritropoietinei (foarte costisitor) sau substituirea Zidovudinei cu un alt INTI (Tenofovir, Abacavir).
<i>Neuropatie periferică</i>		
Didanozină	<ul style="list-style-type: none"> • durere/parestezii în extremități. • 10-30%, chiar și după ani. 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea nervilor periferici, avertizarea pacientului. • Tratamentul este gestiunea sindromului algic, substituirea TARV. Sistarea d-remediilor, substituirea cu un alt INTI (Zidovudină, Tenofovir, Abacavir).
<i>Acumulări lipidice</i>		
IP	<ul style="list-style-type: none"> • Sporirea țesutului lipidic abdominal, dimensiunii sânilor, "gheb de bou". • 20-80%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsurarea și compararea cu imaginile precedente. • Substituirea cu INNTI dacă lipodistrofia / lipatrofia nu este tolerabilă. • S-ar putea să fie indicată chirurgia plastică.
<i>Erupții cutanate</i>		
INNTI > Amprenavir/Fosamprenavir > Abacavir	<ul style="list-style-type: none"> • Prurit maculopapulos. • 15% INNTI, Amprenavir ~20%, Abacavir 5% 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorizarea febrei, TFH, creatinkinazei la vizitele adiacente. • Suspecți alte medicamente alergice (sulfametoxazolul / trimetoprimul și alte antibiotice, profilaxia). Erupțiile cutanate uneori se soluționează spontan în cazul TARV continuu. • Substituirea Nevirapinei cu Efavirenz sau vice versa. Dacă lipsesc ameliorările, încercați o nouă schemă curativă.

Caseta 20 . Efecte adverse ale perparatelor ARV și sugestii pentru soluționarea acestora

Remediul ARV	Efecte adverse	Soluții
Majorarea transaminazelor		
INNTI (toți) și IP (toți)	<ul style="list-style-type: none"> Majorarea TFH ce nu poate fi explicată altfel. 8-15% în cazul IP și INNTI. Mai frecvent înregistrată la pacienții cu VHB sau VHC cronice. 	<ul style="list-style-type: none"> Monitorizarea AIAT o dată la fiecare 3 luni, căutarea altor cauze (medicamente, hepatită). Majorarea nivelului deseori se soluționează odată cu continuarea INNTI sau IP. Stoparea INNTI sau IP.
Intoleranță gastrointestinală		
IP (toți), Zidovudină, Didanozină	<ul style="list-style-type: none"> Nausea și vomă, diaree. Frecvente 	<ul style="list-style-type: none"> Exclueți alte cauze (SIRI cu colită CMV, criptosporidioza, microsporidioza, de asemenea la săptămâni după inițierea TARV) Tratamentul se face cu loperamidă dacă nu există o careva altă cauză pentru diaree; metoclopramidă, zofran pentru nausea și vomă.
Toxicitatea sistemului nervos central		
Efavirenz	<ul style="list-style-type: none"> Coșmaruri nocturne, dereglarea concentrației, depresie (risc de suicid). 50% 	<ul style="list-style-type: none"> Avertizarea pacientului, colectarea anamnezei psihiatrice, îndreptarea la consultul psihiatric. Tratamentul de regulă nu este necesar, se soluționează timp de 5–21 zile.
Rezistența la insulină		
IP (toți, cu excepția Atazanavirului)	<ul style="list-style-type: none"> Creșterea toleranței la glucoză, nivel ridicat de glucoză dimineața pe nemâncate. 5% 	<ul style="list-style-type: none"> Monitorizarea glucozei sanguine pe nemâncate. Tratamentul constă în dietă și exerciții, metformină sau Glitazon. Substituirea IP cu INNTI.
Hiperlipidemie		
IP (toți, cu excepția Atazanavirului)	<ul style="list-style-type: none"> Majorarea lipidelor, majorarea lipidelor cu densitate scăzută, colesterolului, trigliceridelor 	<ul style="list-style-type: none"> Monitorizarea nivelului lipidelor pe nemâncate la inițierea TARV și o dată la fiecare 6 luni. Tratamentul conform ghidurilor cu privire la lipide, colesterol și trigliceride. Utilizarea statinelor și a fibraților. Precauție la interacțiuni (exclueți simvastatina, lovastatina)
Hiperbilirubinemie		
ATV > IDV	<ul style="list-style-type: none"> Majorarea bilirubinei (inofensivă; sunt posibile pruritul, fără afecțiuni hepatice de lungă durată, reversibilă) frecvența variază. 	<ul style="list-style-type: none"> Monitorizarea bilirubinei și a simptomelor clinice. Sistarea medicamentelor doar dacă nu sunt tolerate. Substituirea IP.

Caseta 21. Interacțiunea INNTI cu anumite medicamente selecte.

INNTI (medicamentul A) ^a	Mmedicamentul B	Efectul	Semnificația ^b	
Efavirenz	Nevira			
+		Derivații de ergot	↑ concentrației B	++(evitați)
	+	Antiaritmice: lidocaina, amiodarona, alte	↑ și ↓ concentrației B	++(precauție)
+	+	Anticonvulsive: carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul	↓ concentrației B și/sau A; Utilizarea gabapentinei în schimb	++
(+) ^c	+	Itraconazolul, ketoconazolul	(-) ^c concentrației B	+
	+	Ciclosporina, tacrolimus, Sirolimus	↑ concentrației B	++
++	+	Midazolamul, alprazolamul, triazolamul*	↑ concentrației B	++
	+	Blocatorii canalelor de calciu	↑ concentrației B	++
+	+	Sildenafilul, vardenafilul, tadalafilul	↑ concentrației B	++
	+	Fentanilul	↑ concentrației A	++
+	+	Metadona*	↓ concentrației B	++
+	+	Contraceptive	↑ și ↓ concentrației B	++
+	+	Rifampicina, rifabutina*	↑ și ↓ concentrației B, concentrației A (precauție)	++
+	+	Remedii din pojarăniță	↓ concentrației B	++
+	+	Warfarina	↑ concentrației B	++

^a + sau ++ pentru remediul A indică capacitatea medicamentului de a schimba concentrația medicamentului B.

* - nu sunt înregistrate în Nomenclator de stat al Medicamentelor ^b **Semnificația:** + importanță probabilă; ++ importanță clinică clară.

^c (+) sau (-) indică rezultate inconsecvente.

Caseta 22. Interacțiunile inhibitorilor proteazei cu anumite remedii selecte.

Inhibitorul proteazei (medicamentul)					Medicamentul B	Efectul	Semnificație^b
Amprenavir	Atazanavir	Lopinavir	Ritonavir	Saquinavir			
			+		Fentanilul, tramadolul, hidrocodonul*	↑ concentrației remediului B	+
		+	+		Codeina*, morfina, metadona*	↓ concentrației remediului B	+
+	+	+	+	+	Amiodarona, lidocaina, flecainida	↑ concentrației remediului B	+
+		+	+	+	Carbamazepina, clonazepamul, fenitoina, fenobarbitalul	↑ concentrației remediului B ↓ concentrației remediului A	++(evitați)
+	+		+		Antidepresivele triciclice	↑ concentrației remediului B	+
	+		+		Toate celelalte antidepresive	↑ concentrației remediului B	+
			+		Loratadina	↑ concentrației remediului B	++
		+			Atovaquon*	↓ concentrației remediului B	+
+	+	++	+	++	Benzodiazepine	↑ concentrației remediului B	++
			+		Blocatorii Beta	↑ concentrației remediului B	+
+	+	+	+	+	Blocatorii canalelor de calciu	↑ concentrației remediului B	++
	+		+	+	Claritromicină, eritromicina în afecțiuni renale	↑ concentrației remediului B	+(precauție)
+			+	+	Claritromicina, eritromicina	↑ concentrației remediului B și a remediului A	+
	+	+	+		Contraceptive	↓ concentrației remediului B	++
+		+	+	+	Corticosteroizi	↑ concentrației remediului B ↓ concentrației remediului A	+
+	+	+	+	+	Ciclosporina	↑ concentrației remediului B	+
+	+	+	+	+	Derivați de ergot	↑ concentrației remediului B	++(evitați)
+	++	+	+	+	Inhibitori ai pompei protonice (IPP)	↓ concentrației remediului A	+(precauție) (++, Atazanavir - ++ (precauții))
+	++	+	+	+	Antagoniști H ₂	↓ concentrației remediului A	++ (precauții) (++, Atazanavir)
+	+	+	+	+	Lovastatină, simvastatină	↑ concentrației remediului B	++(evitați)
	+				Irinotecan	↑ concentrației remediului B	++(evitați)
+		+		+	Ketoconazol, itraconazol	↑ concentrației remediului B ↑ concentrației remediului A	+
+	+	+	+	+	Pimozid*	↑ concentrației remediului B	++(evitați)
+	+	+	+	+	Rifampina	↑ concentrației remediului B ↓ concentrației remediului A	++(evitați)

+	+	+	+	+	Rifabutina	↑ concentrației remediului B ↓ concentrației remediului A	+(precauție, ajustarea dozei)
+	+	+	+	+	Sildenafilul	Unele ↑, altele ↓ concentrației remediului B	++
+	+	+	+	+	Remedii din pojarniță	↓ concentrației remediului A	++(evitați)
	+				Tenofovirul	↓ concentrației remediului A	++(adăugați ritonavir)
		+	+		Teofilina	↓ concentrației remediului B	+
+	+	+	+		Warfarina	↑ concentrației remediului B	+

* - nu sunt înregistrate în Nomenclator de stat al Medicamentelor

Caseta 23. Criteriile de externare

- Stabilirea stadiului maladiei și elaborarea tacticii de management și tratament.
- Tratamentul antiretroviral inițiat, pacientul aderent și fără reacții adverse
- Infecțiile oportuniste tratate (Protocolul „Infecțiile oportuniste”)
- Efectele adverse la TARV, la medicamente utilizate pentru profilaxia și tratamentul IO tratate
- Co-infecțiile (HVB, HVC, etc cu excepția infecției cu mycobacteria tuberculosis) tratate sau în stadiu de remisie (Protocolul „Coinfecția HIV și hepatitele virale B, C”)
- Sindromul de restabilire a imunității tratat
- În caz de eșec al tratamentului ARV (clinic, imunologic, virusologic), schema de TARV modificată și pacientul aderent și fără reacții adverse
- TARV la gravide inițiat. Pacienta aderentă și fără reacții adverse (Anexa 2)
- TARV la copii inițiat, copilul aderent și fără reacții adverse (Protocolul „Infecția cu HIV la copii”)

**D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR
DIN PROTOCOL**

<p>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicală de familie • laborant <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar • acces pentru USG abdominală, • acces pentru Radiografia cutiei toracice, • laborator clinic și biochimic standard pentru determinarea: analiza generală a sîngelui, trombocite, analiza generală a urinei, glucoza, colesterolul total, protrombina, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST; • acces pentru analize imunologice și virusologice: AgHBs, anti-HBc, anti-VHC, anti-VHD • acces pentru screeningul ITS • testarea serologică la HIV • acces pentru examinarea frotiului vaginal • acces la microscopia frotiului sputei
<p>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu (cabinetele teritoriale)</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic instruit în domeniul HIV/SIDA, • medic specialist în diagnostic funcțional, • radiolog, • ginecolog • medic de laborator, • asistente medicale <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominal, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sîngelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timp de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, Na, K, Cl, Fe seric, transferina, urea, creatinina, fibrinogenul, LDH, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; anti Toxoplasmoză, anti CMV, Ag precoce

	<p>pp65 la CMV, Ag de Criptococcus,</p> <ul style="list-style-type: none"> determinarea CD4, CD8 <p>• acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN</p> <ul style="list-style-type: none"> ARN HIV, ADN HIV, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR <p>Medicamente: Preparate ARV (anexa 1)</p>
<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: Secțiile pentru tratamentul persoanelor infectate cu HIV</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> medic instruit în infecția cu HIV medic specialist în diagnostic funcțional medic-imagist asistente medicale <p>• acces la consultații calificate: oncolog, neurolog, nefrolog, endocrinolog, ginecolog, ftiziatru, cardiolog, etc.</p> <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, aparat pentru USG abdominal, cabinet radiologic, laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sîngelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timp de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, Na, K, Cl, Fe seric, transferina, urea, creatinina, fibrinogenul, LDH, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; anti Toxoplasmoză, anti CMV, Ag precoce pp65 la CMV, Ag de Criptococcus, determinarea CD4, CD8 acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN ARN HIV, ADN HIV, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR <p>Medicamente: Preparate ARV (anexa 1) Preparate pentru tratamentul IO (Protocol Infecțiile Oportuniste)</p>

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Indicatori de impact							
Indicatori	Numărător	Numitor	Ghid internațional	Sursa de date	Dezagregare	Instituție responsabilă	Frecvența raportării
% adulților și copiilor cu HIV care primesc tratament ARV 12 , luni după inițiere	Numărul persoanelor în tratament ARV care au ajuns la 12, luni de la inițierea acestuia	Numărul adulților și copiilor care au inițiat tratamentul ARV în cohorta de raportare pentru 12 , luni de la inițiere	Indicator UNGASS # 24, Indicator Acces Universal # G3a-e, EURO	Statistica administrativă	Dezagregare după grup de vârstă, gen și regiune (malul drept și malul stâng), mediul de rezidență, grupul UDI.	SDMC	Anual
Indicatori de rezultat							
% adulților și copiilor cu infecție HIV avansată care primesc terapie ARV	Numărul adulților și copiilor cu infecție HIV avansată care primesc terapie ARV la finele perioadei de raportare	Numărul estimat al adulților și copiilor cu infecție HIV care necesită terapie ARV	Indicatorul UNGASS nr.4	Statistica administrativă/ SPECTRUM	Dezagregare după regiune (malul drept și stâng), gen, grup de vârstă	SDMC	Anual
% pacienților cu TB/HIV care au inițiat tratament pentru TB și HIV	Numărul pacienților care au primit tratament ARV conform protocoalelor naționale și au inițiat tratament anti Tuberculos în anul de raportare	Numărul pacienților cu HIV/TB înregistrați de către serviciul fiziopneumologic (SIME TB)	Indicatorul UNGASS nr.6	Statistica administrativă	Dezagregare după regiune (malul drept și stâng), gen, grup de vârstă	SDMC	Anual
Indicatori de proces/produs							
% adulților și copiilor înregistrați cazuri HIV care au fost în vizită de supraveghere pe durata ultimului an	Numărul adulților și copiilor cu infecție HIV care au fost în vizită de supraveghere pe durata ultimului an	Numărul adulților și copiilor cu infecție HIV înregistrați în viață	Indicator Acces Universal Euro 2	Statistica administrativă	Dezagregare după regiune (malul drept și stâng), gen, grup de vârstă, calea probabilă de transmitere	SDMC	Anual
% PTH în supraveghere care au primit cel puțin un test CD4 în ultimul an	Numărul adulților și copiilor cu infecție HIV care au primit cel puțin un test CD4 viral în ultimul an	Numărul adulților și copiilor cu infecție HIV înregistrați în viață	Indicator Acces Universal Euro 2	Statistica administrativă	Dezagregare după regiune (malul drept și stâng), gen, grup de vârstă, calea probabilă de transmitere	SDMC	Anual
% PTH în supraveghere care au primit cel puțin un test ARN viral în ultimul an	Numărul adulților și copiilor cu infecție HIV care au primit cel puțin un test ARN viral în ultimul an	Numărul adulților și copiilor cu infecție HIV înregistrați în viață	Indicator Acces Universal Euro 2	Statistica administrativă	Dezagregare după regiune (malul drept și stâng), gen, grup de vârstă, calea probabilă de transmitere	SDMC	Anual
% PTH care au trecut screening-ul la TB în ultimul an	Numărul adulților și copiilor cu infecție HIV care au trecut screening-ul la TB în ultimul an	Numărul adulților și copiilor cu infecție HIV înregistrați în viață	Indicator național	Statistica administrativă	Dezagregare după regiune (malul drept și sting), gen, grup de vârstă, calea probabilă de transmitere	SDMC	Anual

<p>% instituțiilor care eliberează preparate ARV care au înregistrat rupturi de stoc pentru cel puțin un preparat pe durata ultimului an</p>	<p>Numărul instituțiilor care eliberează preparate ARV care au înregistrat rupturi de stoc pentru cel puțin un preparat pe durata ultimului an</p>	<p>Numărul instituțiilor care eliberează preparate ARV</p>	<p>Indicator UNGASS adițional</p>	<p>Statistica administrativă</p>	<p>Dezagregare după regiune (malul drept și stâng)</p>	<p>SDMC</p>	<p>Anual</p>
--	--	--	--	----------------------------------	--	-------------	--------------

Tabelul 15. Datele generale despre remediile ARV.						
Denumirea	Abrevierea	Greutatea remediului	Posologie	Adnotare	Efectele adverse de bază (faceți referință la Tabelul 11)	Mutații ce cauzează rezistență (<u>primare</u> , secundare)
INTI						
Abacavir*	ABC*	300 mg	Comprimat de 300 mg de 2 ori timp de timp de 24 ore, sau 600 mg o dată timp de 24 ore.	În caz de existență a hipersensibilității în anamneză, preparatul nu trebuie administrat repetat.	Reacție de hipersensibilitate (febră, erupții cutanate, sindrom asemănător gripei, simptome din partea TGI și a plămânilor).	<u>65R, 74V, 115F</u> 184V/I
Didanozină	ddl	250 mg 400 mg	Ponderea corporală ≥ 60 kg: un comprimat de 400 mg o dată timp de 24 ore, < 60 kg: un comprimat de 250 mg o dată timp de 24 ore.	A fi administrat după 2 ore după mâncare. A scădea doza, dacă schema include tenofovir. A nu se administra împreună cu ribavirina.	Polineuropatie periferică, pancreatită, lactacidoză	<u>65R, 74V</u>
Zidovudină	ZDV	300 mg	Comprimat de 300 mg de 2 ori timp de 24 ore.	A nu se administra împreună cu stavudina; mutațiile 65R și 184V sporesc sensibilitatea la preparat.	Anemie, dereglări gastrointestinale, cefalee	41L, 67N, 70R, 210W, <u>215Y/E, 219Q/E</u>
Lamivudină	3TC	300 mg 150 mg	Comprimat de 300 mg o dată timp de 24 ore, sau 150 mg de 2 ori timp de 24 ore.		Diaree (rar)	<u>65R, 184V/I</u>
Tenofovir	TDF	300 mg	Comprimat de 300 mg o dată timp de 24 ore.	A se reduce doza didanozinei, a nu se combina cu stavudina; administrarea cu precauție în caz de insuficiență renală (micșorarea dozei).	Insuficiență renală	41L, <u>65R</u> , 210W

Tabelul 15. Datele generale despre remediile ARV.

Denumirea	Abrevierea	Greutatea remediului	Posologie	Adnotare	Efectele adverse de bază (faceți referință la Tabelul 11)	Mutații ce cauzează rezistență (<u>primare</u> , secundare)
Emtricitabină	FTC	200 mg	Capsulă de 200 mg o dată timp de 24 ore.		Ca și la lamivudină	65R, <u>184V/I</u>
Abacavir + lamivudină*	KVX*	600 mg ABC, 300 mg 3TC	1 comprimat într-o singură priză timp de 24 ore			
Tenofovir + emtricitabină	TVD	300 mg TDF, 200 mg FTC	1 comprimat într-o singură priză timp de 24 ore			
Zidovudină + lamivudină	CBV	300 mg ZDV, 150 mg 3TC	1 comprimat în 2 prize timp de 24 ore	Risc sporit de efecte adverse în caz de doze mai mari de zidovudină (au fost utilizate anterior).		
Zidovudină + lamivudină + abacavir*	TZV*	300 mg ZDV, 150 mg 3TC, 300 mg ABC	1 comprimat în 2 prize timp de 24 ore	A nu fi administrat într-o singură priză timp de 24 ore		
INNTI						
Delavirdină*	DLV*	200 mg 100 mg	2 comprimate a câte 200 mg în 3 prize timp de 24 ore, sau 4 comprimate a câte 100 mg fiecare în 3 prize timp de 24 ore.	Nu se utilizează în Europa.	Erupții cutanate, dereglări gastrointestinale, diaree	K103N/S, Y181C/I, P236L, G190A/S/E/Q/C, Y188L/H/C, V106A/M, K101E/P, M230L, K238T/N, F318L, V179D/E

Tabelul 15. Datele generale despre remediile ARV.

Denumirea	Abrevierea	Greutatea remediului	Posologie	Adnotare	Efectele adverse de bază (faceți referință la Tabelul 11)	Mutații ce cauzează rezistență (<u>primare</u> , secundare)
Nevirapina*	NVP*	200 mg	Comprimat de 200 mg în 2 prize timp de 24 ore.	În primele 14 zile 200 mg într-o singură priză timp de 24 ore, ulterior câte 200 mg de 2 ori timp de 24 ore.	Erupții cutanate, majorarea activității fermenților hepatici	100I, 101E, <u>103N</u> , <u>106A/M</u> , 108I, 179D/E, <u>181C/I</u> , <u>188C/H</u> , <u>190A/S</u> , <u>230L</u>
Efavirenz	EFV	600 mg	Comprimat de 600 mg într-o singură priză timp de 24 ore.	Prima doză a se administra seara.	Vertij, dereglarea somnului, dereglări psihic (depresie, risc de suicid).	100I, 101E, <u>103N</u> , <u>106A/M</u> , 108I, <u>181C</u> , 188L, 190A/S, 225H, <u>230L</u>
Inhibitorii proteazei (IP)						
Atazanavir*	ATV*	300 mg	Capsulă de 300 mg într-o singură priză timp de 24 ore + capsulă de ritonavir de 100 mg într-o singură priză timp de 24 ore.	Pentru pacienții care au beneficiat deja de TARV. A se administra împreună cu ritonavirul.	Majorarea concentrației de bilirubină (inofensiv).	24I, 33F/I/V, 36I/L/V, 46I/L, 50L, 54V/L/M/T, 82A/F/T/S, 84V, 88S, 90M
Lopinavir / ritonavir (preparat combinat cu doză fixă)	LPV/r	133 mg/33 mg 200 mg/50 mg	3 capsule a câte 133 mg/33 mg în 2 prize timp de 24 ore, sau 2 comprimate a câte 200 mg/50 mg în 2 prize timp de 24 ore.	Spre deosebire de forma de administrare precedentă, cea nouă nu trebuie să fie păstrată în condiții de refrigerare; se dezbate posibilitatea administrării într-o singură priză timp de 24 ore.	Diaree, meteorism, dislipoproteidemie	10I/R/V, 20M/R, 24I, 32I, 33I/F/V, 46I/L, 53L, 54V/L, 63P, 71V, 82A/F/T, 84V, 90M
Ritonavir	RTV	100 mg	Doar în calitate de amplificare.		Dislipoproteidemie, majorarea activității fermenților hepatici, diaree.	

Tabelul 15. Datele generale despre remediile ARV.

Denumirea	Abrevierea	Greutatea remediului	Posologie	Adnotare	Efectele adverse de bază (faceți referință la Tabelul 11)	Mutații ce cauzează rezistență (<u>primare</u> , secundare)
Saquinavir	SQV	500 mg	2 capsule a câte 500 mg fiecare de 2 ori timp de 24 ore + capsula de ritonavir de 100 mg de 2 ori timp de 24 ore.	Comprimat noi a câte 500 mg; anterior 2004 se produceau comprimate a câte 200 mg. A se administra împreună cu ritonavirul.	Diaree și alte dereglări gastrointestinale, dislipoproteidemie.	<u>48V</u> , 53L, 54V/L, <u>82A/F/T</u> , <u>84V</u> , <u>90M</u>
Tipranavir*	TPV*	250 mg	2 capsule a câte 250 mg de 2 ori timp de 24 ore + 2 capsule de ritonavir a câte 100 mg de 2 ori timp de 24 ore.	Pentru pacienții care au beneficiat deja de TARV. A nu se combina cu alți IP. A se administra împreună cu ritonavirul.	Dislipoproteidemie (pronunțată), majorarea activității fermenților hepatici, diaree.	13L/V, 20M/R/V, 33F/I, 35D/N, 36I, 45R, 46I/L, 47V, 54A/M/T/V, 58E, 66F, 69K, 71I/K, 74P, 82F/L/T, 84C/V, 90M, 91S
Fosamprenavir*	FPV*	700 mg	Comprimat de 700 mg de 2 ori timp de 24 ore + Capsulă de ritonavir de 100 mg de 2 ori timp de 24 ore.	Dozele sunt pentru pacienții care au beneficiat deja de TARV. A se administra împreună cu ritonavirul.	Erupții cutanate, cefalee, diaree, dislipoproteidemie.	32I, 47V, <u>50V</u> , <u>54L/M</u> , 82A/F/T/S, <u>84V</u>
Inhibitorii fuziunii						
Enfuvirtid*	ENF*	90 mg	90 mg/ml subcutanat de 2 ori timp de 24 ore.	Nu există formă de administrare orală.	Reacții cutanate (prurit, edem, durere).	O mutație punctiformă a genei gp41, sau două – trei mutații punctiforme ale genei gp41 între porțiunile 36 și 45; mutația genei gp41 în afara porțiunii 36-45.
<p><i>Sursa:</i> adaptat după Sande & Eliopoulos, 2004; Gilbert, Moellering & Eliopoulos, 2005; Antoniu & Tseng, 2002, IAPAC, 2006 (137–139, 141).</p> <p>* - nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor</p>						

Anexa2. Profilaxia transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV

I. SCENARIILE POSIBILE DE REALIZARE A PTMF ÎN CADRUL SERVICIILOR DE ASISTENȚĂ PRENATALĂ ȘI ÎN MATERINITĂȚI
În majoritatea cazurilor, femeile gravide infectate cu HIV pot fi incluse în una din următoarele categorii:

1. care nu administrează TARV anterior sarcinii
2. care administrează TARV anterior sarcinii;
3. care s-au adresat la momentul nașterii.

1.1. GRAVIDELE CU HIV, CARE NU ADMINISTREAZĂ TARV ANTERIOR SARCINII

Tabelul 1. Gravidele cu infecția HIV, care nu administrează TARV anterior sarcinii
Sarcina este indicație pentru inițierea TARV pentru propria sănătate și cu scop de prevenire a transmiterii materno-fetale a infecției cu HIV. TARV va fi inițiat imediat după stabilirea sarcinii.

Profilaxia ARV în timpul sarcinii și nașterii	Profilaxia ARV post-partum	Modalitatea de naștere
<p>Tenofovir 300mg + Emtricitabină 300mg (Lamivudină 300mg)+ Efavirenz 600mg, o dată pe zi</p> <p>În caz de dereglări psihice, când CD4 <250/mcl:</p> <p>Tenofovir + Emtricitabină (Lamivudină) + Nevirapină</p> <p>Când CD4 >250/mcl:</p> <p>Tenofovir + Emtricitabină (Lamivudină) + Lopinavir/ritonavir</p>	<p>Mama: De a continua tratamentul după aceeași schemă.</p> <p>Copilul:</p> <p>-dacă la termenul sarcinii 36 săptămâni ARN HIV la gravidă a fost nedetectabil, copilul va administra Zidovudină (sirop) 4 mg/kg per os 2 ori în zi pe parcursul a 28 zile ^c.</p> <p>A începe în primele 8 ore după naștere.</p> <p>- dacă la termenul sarcinii 36 săptămâni ÎV la gravidă a fost detectabilă sau nu a fost determinată, copilul va administra</p> <p>Zidovudină (sirop) 4 mg/kg per os 2 ori în zi + Lamivudina sirop 2mg/kg per os de 2 ori pe zi timp de 28 zile + Nevirapina sirop 2mg/kg intro singură priză.</p> <p>^c. Tratamentul se începe preferențial în primele 8 ore după naștere, dar nu mai târziu de 72 ore.</p> <p>Copilului i se va iniția TARV respectând intervalul de 12 ore, dar ținând cont de regimul zilei. Dacă copilul s-a născut noaptea, administrarea preparatelor ARV poate fi amânată până dimineața, pentru a crea un regim optim de administrare ulterioară.</p> <p><i>Copilul va fi alimentat cu formule de lapte.</i></p>	<p>Dacă la săptămâna a 36 -a ÎV este nedetectabilă, trebuie de așteptat nașterea naturală ^d</p> <p>Dacă la săptămâna a 36-a ÎV este detectabilă, indiferent de valoare, e necesară operația cezariană planificată la săptămâna a 38-a.</p> <p>Dacă nu există posibilitatea de a determina ÎV - e necesară operație cezariană planificată la săptămâna a 38-a.</p>

^b În cazul CD4 >250 celule/mm³ crește considerabil riscul hepatotoxicității Nevirapinei.

^d Decizia definitivă referitoare la modalitatea de naștere femeia trebuie s-o ia după consilierea cu medicul privind beneficiile și riscurile operației cezariene și nașterii naturale. La nașterea naturală trebuie evitate intervențiile obstetricale invazive, în special monitorizarea prin intermediul aplicării electrozilor pe scalpul copilului și epiziotomia. Epiziotomia trebuie efectuată doar dacă sunt indicații obstetricale stricte.

1.2. GRAVIDELE CU HIV, CARE ADMINISTREAZĂ TARV ANTERIOR SARCINII

Tabelul 2. Femeile gravide infectate –cu HIV, care administrează TARV anterior sarcinii

Profilaxia ARV în timpul sarcinii și nașterii	Profilaxia ARV după naștere	Modalitatea de naștere
De a continua schema curentă TARV.	<p>Mama:E necesar de a continua tratamentul conform aceleiași scheme și după naștere.</p> <p>Copilul:</p> <p>-dacă la termenul sarcinii 36 săptămâni ARN HIV la gravidă a fost nedetectabil, copilul va administra</p> <p>Zidovudină (sirop) 4 mg/kg per os 2 ori în zi pe parcursul a 28 zile</p> <p>- dacă la termenul sarcinii 36 săptămâni ÎV la gravidă a fost detectabilă sau nu a fost determinată, copilul va administra</p> <p>Zidovudină (sirop) 4 mg/kg per os 2 ori în zi + Lamivudina sirop 2mg/kg per os de 2 ori pe zi timp de 28 zile + Nevirapina sirop 2mg/kg intro singura priza</p> <p>Tratamentul se începe preferențial în primele 8 ore după naștere, dar nu mai târziu de 72 ore.</p> <p>Copilului i sa inițaa TARV respectînd intervalul de 12 ore, dar și ținînd cont de regimul zilei. Dacă copilul s-a născut noaptea, administrarea preparatelor ARV poate fi amînată pînă dimineața, pentru a crea un regim optim de administrare ulterioară.</p> <p><i>Copilul va fi alimentat cu formule de lapte.</i></p>	<p>Dacă la săptămâna a 36 -a ÎV este nedetectabilă, trebuie de așteptat nașterea naturală · Dacă la săptămâna a 36-a ÎV este detectabilă, indiferent de valoare, e necesară operația cezariană planificată la săptămâna a 38-a.</p> <p>Dacă nu există posibilitatea de a determina ÎV - e necesară operația cezariană planificată la săptămâna a 38-a.</p>

^aE necesar de a urmări atent nivelul hemoglobinei. În cazul anemiei sau intoleranței la Zidovudină, aceasta poate fi înlocuită cu Tenofovir sau Abacavir. Combinarea Abacavirului cu Nevirapina este periculoasă din cauza spectrului comun de reacții adverse.

^b În cazul CD4 >250 celule/mm³ crește considerabil riscul hepatotoxicității Nevirapinei.

^d Decizia definitivă referitoare la modalitatea de naștere femeia trebuie s-o ia după consilierea cu medicul privind beneficiile și riscurile operației cezariene și nașterii naturale. La nașterea naturală trebuie evitate intervențiile obstetricale invazive, în special monitorizarea prin intermediul aplicării electrozilor pe scalpul copilului și epiziotomia. Epiziotomia trebuie efectuată doar dacă sunt indicații obstetricale stricte.

1.3. Gravidele cu HIV sau cu statut HIV suspectat prin test rapid, care s-au adresat la momentul nașterii

Tabelul 3. Gravidele infectate cu HIV-, sau cu statut HIV suspectat prin test rapid, care s-au adresat la momentul nașterii

Profilaxia ARV în timpul nașterii	Profilaxia ARV după naștere	Modalitatea de naștere
<p>Zidovudină 300 mg + Lamivudină 150 mg la începutul nașterii și apoi fiecare 12 ore până la nașterea copilului + Nevirapină 200 mg o singură dată la începutul nașterii</p>	<p><i>Mama:</i> Zidovudină 300 mg + Lamivudină 150 mg de 2 ori în zi timp de 7 zile <i>post partum</i>^a. Pe parcursul a 7 zile pacienta trebuie să fie consultată de către specialistul din centrul ARV pentru stabilirea schemei ARV care va fi urmată ulterior.</p> <p><i>Copilul:</i>^b Zidovudină (sirop)^c 4 mg/kg de 2 ori pe zi pe parcursul a 4 săptămâni + Lamivudină 2 mg/kg de 2 ori în zi pe parcursul a 4 săptămâni + Nevirapină 2 mg/kg într-o singură priză; a începe pe parcursul a 48—72 ore după naștere^d</p> <p>Dacă nu s-a reușit administrarea TARV mamei în naștere, copilul va administra schema TARV menționată mai sus.</p> <p>Tratamentul se începe preferențial în primele 8 ore după naștere, dar nu mai târziu de 72 ore.</p> <p>Copilului i se va iniția TARV respectând intervalul de 12 ore, dar și ținând cont de regimul zilei. Dacă copilul s-a născut noaptea, administrarea preparatelor ARV poate fi amânată până dimineața, pentru a crea un regim optim de administrare ulterioară.</p> <p><i>Copilul va fi alimentat cu formule de lapte.</i></p>	<p>Nașterea naturală^e.</p> <p>Trebuie evitate intervențiile obstetricale invazive, în special monitorizarea prin intermediul aplicării electrozilor pe scalpul copilului și epiziotomia.</p>

^aE necesar de a urmări atent nivelul hemoglobinei. În cazul anemiei sau intoleranței la Zidovudină, aceasta poate fi înlocuită cu Tenofovir sau Abacavir. Combinarea Abacavirului cu Nevirapina este periculoasă din cauza spectrului comun de reacții adverse.

^b În cazul CD4 >250 celule/mm³ crește considerabil riscul hepatotoxicității Nevirapinei.

^d . La nașterea naturală trebuie evitate intervențiile obstetricale invazive, în special monitorizarea prin intermediul aplicării electrozilor pe scalpul copilului și epiziotomia. Epiziotomia trebuie efectuată doar dacă sunt indicații obstetricale stricte.

^c Pentru prematuri doza de zidovudină - 1,5 mg/kg i/v sau 2,0 mg/kg per os.

^e Dacă nu sunt semnalate simptome de travaliu și membranele amniotice nu sunt rupte, poate fi propusă operația cezariană.

2. CONDUITA NOU-NĂSCUȚILOR CU DEPENDENȚĂ DE DROGURI ȘI SINDROM DE ABSTINENȚĂ

2.1. Examinarea clinică

Sindromul de abstenență este prezent la 50—80 la sută la nou-născuții, care au fost expuși influenței intrauterine a opiaceelor (de regulă, în primele 24—72 ore după naștere). Însă simptomele grave, care necesită tratament medicamentos, sunt depistate doar la 5—20 la sută din acești copii. Sindromul de abstenență la nou-născuții, mamele cărora au primit buprenorfină se manifestă deosebit de intens în zilele a 3—4 și durează 5—7 zile. Sindromul de abstenență la metadonă, de regulă, se menține până la 4 zile.

Simptomele sindromului de abstenență la nou-născuți se deosebesc prin gravitate și durată, și includ:

- tremur, hipertonus muscular, anxietate, dereglări de somn, plâns prelungit, hiperreflexie;
- regurgitații frecvente, vomă, diaree;
- tahipnee;
- simptome secundare: febră, strănut, transpirații, sinuzită, căscat.

La nou-născuții cu simptome de abstenență, mamele cărora au consumat droguri sau sunt bănuite ca le-ar consuma, gravitatea sindromului trebuie estimată la fiecare 4 ore. Estimarea gravității trebuie efectuată după aceeași schemă (faceți referință la Anexa 3 privind estimarea gravității semnelor și simptomelor sindromului de abstenență la nou-născuți). Pe baza estimării sunt alese dozele preparatelor pentru tratamentul sindromului de abstenență (faceți referință la Tabelul 1).

2.2. Tratamentul sindromului de abstenență la nou-născuți

Obiectivul de bază al tratamentul sindromului de abstenență la nou-născuți se rezumă la asigurarea anxietății, somnului și alimentației; tratamentul nu duce la soluționarea tuturor simptomelor și se efectuează pe etape.

- Etapă I — tratamentul de menținere: atmosferă calmă (încăpere nezugomotoasă, iluminare pală, înfășare strânsă, legănare pe mâini sau în pătuc, biberon), alimentare frecventă în doze mici (la cerința copilului), lipsa schimbărilor bruște în mediul copilului. Dacă simptomele se intensifică, se trece la etapa a doua.
- Etapă II — tratament medicamentos. Remediul de preferință este soluția de Fenobarbital. Dacă acest preparat nu este eficient sau apar convulsiile, în locul lui se indică soluția de Morfină. Dozele terapeutice variază în dependență de estimarea sindromului de abstenență (faceți referință la Tabelul 1). Uneori apare vomă pronunțată; în acest caz preparatul se înlocuiește temporar cu Clorpromazină (2—3 mg/kg/zi 3—4 ori i/m).

Tabelul 1. Dozele terapeutice ale preparatelor în tratamentul sindromului de abstenență la nou-născuți.

Gravitatea sindromului de abstenență (grade)	Doza	
	Fenobarbital	Morfină
8—10	6 mg/kg/zi în 3 prize	0,32 mg/kg/ zi în 4 prize
11—13	8 mg/kg/ zi în 3 prize	0,48 mg/kg/ zi în 4 prize
14—16	10 mg/kg/ zi în 3 prize	0,64 mg/kg/ zi în 4 prize
17+	12 mg/kg/ zi în 3 prize	0,80 mg/kg/ zi în 4 prize

Interacțiunile dintre preparatele ARV, care sunt indicate nou-născuților în cadrul PTMF, și preparatele pentru tratarea sindromului de abstenență nu sunt deocamdată studiate.

PPE trebuie să fie oferită:

- În cazul expunerii profesionale la HIV sau în cazul unei probabilități mari a unei atare expuneri;
- În cazul unui expuneri accidentale, nelegate de exercitarea activității profesionale, sau în caz de probabilitate mare a unui atare contact, inclusiv și în cadrul instituțiilor medicale.

I. Situații de expunere profesională care necesită administrarea PPE

- Contactul cu sângele sau alte lichide biologice infectate prin nimerirea lor subcutanat, pe mucoasele sau tegumentele lezate în timpul exercitării activității profesionale

II. Situații de expunere neprofesională care necesită administrarea PPE

- orice fel de contact direct cu lichidele biologice potențial periculoase, ca rezultat al pătrunderii acestora pe mucoase, subcutanat sau nemijlocit în venă, ce au loc în afara exercitării activității profesionale.

La fel, la expunerile neprofesionale se referă :

- relațiile sexuale asociate cu viol
- relațiile sexuale asociate cu ruperea sau lunecarea prezervativului în cazul cuplurilor discordante, dar cu condiția că partenerul infectat cu HIV nu administrează TARV, sau îl administrează, dar are încă încărcătura virală detectabilă;
- înțepăturile accidentale cu instrumentar potențial infectat cu HIV
- plăgile prin mușcare de către o persoană infectată cu HIV
- contactul mucoaselor cu sângele sau alte lichide biologice infectate .

III. EVALUAREA EXPUNERII, INVESTIGAREA SURSEI POTENȚIALE DE INFECTARE ȘI A PERSOANEI CE A CONTACTAT CU ACEASTA

1. EVALUAREA EXPUNERII

Este necesar a evalua expunerea în funcție de gradul de risc de infectare cu HIV în baza tipului de expunere, felului și cantității de material infectat. În cazul evaluării se va ține cont de următorii factori:

- Felul expunerii:
 - Leziune transcutanată,
 - Prin mucoase,
 - Printr-o plagă deschisă;
- Felul și cantitatea materialului:
 - Sânge;
 - Lichid biologic ce conține urme de sânge;
 - Țesuturi sau lichid biologic potențial infectat (de exemplu, spermă, secreții vaginale, lichid cefalorahidian, lichid sinovial, pleural, peritoneal, pericardic sau amniotic);
 - Material ce conține un titru mare de virus (contact direct);
- Vechimea expunerii.

2. INVESTIGAREA SURSEI POTENȚIALE DE INFECTARE

După posibilitate, persoana, sângele sau un alt lichid biologic al căruia ar putea constitui sursa potențială de infectare, trebuie să fie testat la HIV.

- Dacă se cunoaște expunerea la al cui sânge sau alt material (lichid biologic, țesut) a avut loc, se recomandă testarea cât mai urgentă a acelei persoane la HIV; dacă nu este posibilă testarea persoanei date, este testat materialul cu care a avut contact persoana expusă (sânge, țesut etc.)
- La testarea persoanei ce a servit drept sursă de infectare potențială, trebuie să fie respectate următoarele

reguli:

- Primirea consimțământului informat pentru testare ;
 - Efectuarea consilierii pre-test și post-test;
 - În cazul rezultatului pozitiv, a se face referință la serviciile de consultare, tratament și la serviciile de suport corespunzătoare.
- În cazul în care rezultatul testării nu poate fi primit timp de 24—48 ore, oportună ar fi efectuarea testului rapid, care ar depista prezența anticorpilor anti-HIV.
- Sursa potențială a infectării va fi de asemenea testată la portaj de virusuri ai hepatitelor virale C și B.
- La testarea sursei potențiale este necesar a se ține cont de următoarele:
- Rezultatele testărilor HIV precedente;
 - Prezența simptomelor clinice (de exemplu, sindromul indicator al fazei primare a infecției HIV și posibilitatea expunerii la HIV în ultimele trei luni), la fel ca și datele anamnezei ce indică posibilitatea expunerii la HIV.
 - TARV în anamneză (durata acesteia, eficacitatea sau eșecul tratamentului, schema terapeutică, respectarea regimului curativ).
- *Dacă sursa infectării posibile nu este cunoscută, nu poate fi testată sau refuză testarea, se va administra PPE.*
- *Dacă se cunoaște că persoana cu care a avut loc contactul este infectată cu HIV-, pentru selectarea schemei PPE e de dorit a se cunoaște:*
- IV în plasmă: în caz de IV mare riscul infectării este întotdeauna mai mare ;
 - TARV administrată;
 - Rezistența genotipică sau fenotipică a virusului (dacă au fost determinate);
- În lipsa datelor menționate mai sus și la prezența indicațiilor, PPE nu poate fi amânată. Dacă ulterior se va deține informație suplimentară, schema va putea fi modificată.
- Dacă la testarea sursei posibile de infectare nu s-au depistat nici anticorpi anti-HIV, nici semne ale infecției cu HIV, PPE se stopează.

3. EVALUAREA PERSOANEI EXPUSE

Evaluarea post-expunere (indiferent dacă aceasta a avut loc la locul muncii sau ba) va fi efectuată cât mai curând posibil, în primele 72 ore. Se recomandă:

- Efectuarea imediată la persoana expusă a testării la anticorpii anti-HIV, pentru a determina dacă această persoană n-a fost infectată până la expunere; în prealabil urmează a fi primit consimțământul informat; a se efectua obligator consilierea pre-test și post-test;
- Depistarea stărilor, maladiilor și a remediilor medicamentoase administrate, care ar putea influența asupra selecției preparatelor pentru PPE (de exemplu, graviditatea, alimentarea naturală);

Se recomandă efectuarea investigațiilor de laborator de bază stipulate mai jos, la locul de trai:

- Testele, rezultatele cărora vor ajuta în continuare la depistarea oportună a efectelor adverse:
 - Analiza generală a sângelui cu calcularea formulei leucocitare și a trombocitemiei,
 - Determinarea indicilor biochimici ai funcției hepatice (activitatea AlAT, AsAT și bilirubinei),
 - Determinarea ureei sau a creatininei serice;
- Testele serologice de bază pentru hepatitele virale C și B (determinarea anticorpilor contra virusului hepatitei C și HBsAg).

IV. ACORDAREA ASISTENȚEI ÎN CAZ DE EXPUNERE ACCIDENTALĂ LA HIV

I. ASISTENȚA DE URGENȚĂ

Asistența de urgență după o expunere posibilă la HIV reprezintă complexul de măsuri ce este necesar a fi întreprins imediat după expunere. Scopul acestora constă în reducerea timpului de expunere la lichidele biologice infectate (inclusiv și la sânge) și țesuturile, precum și prelucrarea corectă a locului expus, diminuând astfel riscul infectării .

În caz de leziuni cauzate cu ace sau alte instrumente ascuțite, există următoarea ordine a acțiunilor:

- Spălarea imediată cu săpun a locului expunerii.
- Plasarea suprafeței lezate sub șuvoi de apă curgătoare (timp de câteva minute sau până când nu se oprește hemoragia), pentru a permite sângelui să curgă liber din plagă.



- În lipsa apei curgătoare, prelucrarea locului lezat cu gel dezinfectant sau cu soluție pentru spălarea pe mâini.
 - **Nu este indicată** utilizarea remediilor cu acțiune puternică sau concentrate: spirtul, dezinfectante și iodul, așa cum acestea ar putea cauza iritarea suprafeței lezate și agravarea stării plăgii.
 - **Nu este indicată** comprimarea sau frecarea suprafeței lezate.
 - **Nu este indicată** sugerea sângelui din plaga prin înțepătură.
- În cazul stopirii cu sânge sau alte lichide biologice există următoarea ordine de acțiuni:
- *Nimerirea stropilor pe tegumentele cutanate intacte*
 - Spălarea imediată a porțiunii expuse.
 - În lipsa apei curgătoare, prelucrarea cu gel sau soluție pentru spălatul pe mâini.
 - **Nu este indicată** utilizarea agenților cu acțiune puternică sau concentrată: spirtul, dezinfectante și iodul, așa cum aceștia ar putea cauza iritarea suprafeței lezate.
 - **Utilizarea** remediilor dezinfectante slabe, de exemplu soluție de 2-4% de gluconat de clorhexidină.
 - **Nu este indicată** frecarea sau excorierea locului expus.
 - **Nu este indicată** aplicarea unui bandaj.
 - *Nimerirea stropilor în ochi*
 - Spălarea imediată a ochilor cu apă sau soluție fiziologică. În poziție așezată, aplecați capul pe spate și rugați colegul să vă toarne atent apă sau soluție fiziologică pe ochi; astfel încât apa și soluția să nimerescă și sub pleoape, pe care ocazional le retrageți cu precauție.
 - Nu înlăturați lentilele de contact în timpul spălării, deoarece acestea formează o barieră de protecție. După ce ochii au fost spălați, înlăturați lentilele de contact și le prelucrați ca de obicei; după aceasta acestea sunt absolut inofensive pentru utilizarea în continuare.
 - **Nu este indicată** spălarea ochilor cu săpun sau soluție dezinfectantă.
 - *Nimerirea stropilor în gură*
 - Scuierea imediată a lichidului nimerit în gură.
 - Clătirea minuțioasă a gurii cu apă sau soluție fiziologică cu scuierea repetată în afară. Repetarea de câteva ori a procedurii de clătire a cavității bucale.
 - **Nu este indicată** utilizarea pentru spălături a săpunului și soluției dezinfectante.

2. MOMENTUL ÎNȚIERII ȘI DURATA PPE

PPE trebuie începută cât mai urgent după expunere, fără a se aștepta rezultatele testării, dar nu mai târziu de 72 ore.

PPE trebuie să fie administrată timp de 4 săptămâni .

3. SELECȚIA PREPARATELOR ARV PENTRU PPE

Schema constă din trei remedii ARV (doi INTI plus un inhibitor al proteazei – IP).

Schema de preferință	Tenofovir + Emtricitabină + lopinavir/ritonavir
-----------------------------	---

4. PREPARATELE ARV NERECOMANDATE PENTRU PPE

Unele preparate ARV nu sunt recomandate pentru PPE, în primul rând din cauza posibilității dezvoltării efectelor adverse grave, cu pericol pentru viață. La acestea se referă: abacavirul, didanozinei și nevirapina. Efavirenzul nu se recomandă din cauza barierei genetice scăzute pentru dezvoltarea rezistenței medicamentoase.

Utilizarea efavirenzului poate fi considerată doar în cazuri excepționale:

- Persoana ce necesită PPE nu suportă inhibitorii proteazei;
- Sursa de infectare este infectată cu o tulpină rezistentă de HIV, care a păstrat sensibilitatea la efavirez.

5. MONITORIZAREA ÎN DINAMICĂ A PERSOANELOR EXPUSE

Persoanelor expuse la o eventuală sursă de HIV, indiferent dacă aceasta a fost o expunere profesională sau nu, le sunt indicate monitorizarea în dinamică.

- Tuturor persoanelor expuse (și celor care au nevoie de PPE, precum și celor ce n-au nevoie de aceasta) imediat după expunere, este necesar a li se acorda consultare, testarea HIV și examenul medical general.
- În cazul persoanelor cărora li se administrează preparate ARV este necesar a monitoriza respectarea regimului curativ și apariția efectelor adverse posibile (de exemplu, nausea sau diareea), la apariția cărora se va efectua tratamentul simptomatic fără schimbarea schemei PPE.
- Testarea HIV (prin ELISA) este efectuată imediat după expunere, ulterior peste 6 săptămâni, 12 săptămâni și 6 luni după expunere, chiar dacă s-a decis a nu se efectua PPE.
- Dacă la finele PPE la persoana expusă s-a produs conversia serologică, aceasta va fi îndreptată la serviciile de asistență și terapie pentru persoanele infectate cu HIV.

6.Particularitățile PPE la copii –

În caz de expunere accidentală a copiilor se recomandă utilizarea schemelor și dozelor recomandate pentru tratamentul copiilor infectați cu HIV (Protocol TARV la copii.)

Metadona se metabolizează în ficat prin intermediul câtorva fermenți ai citocromului P450 (CYP) (în particular, CYP3A4). Este posibilă micșorarea concentrației metadonei la utilizarea concomitentă a preparatelor ce induc fermenții citocromici, fapt ce ar pute dicta necesitatea majorării dozei metadonei. Și invers, la utilizarea metadonei în combinație cu preparatele inhibitoare ale fermenților citocromici, concentrația acesteia se poate mări, necesitând micșorarea posologiei. Metadona inhibă metabolismul zidovudinei, de aceea este posibilă creșterea concentrației zidovudinei cu 43 la sută. Deși în prezent nu sunt elaborate recomandări pentru micșorarea empirică a dozelor, este necesar de controlat minuțios reacțiile toxice posibile. Metadona poate majora concentrația didanozinei cu 60 la sută, ca rezultat micșorând eficacitatea TARV, condiționând o inhibarea incompletă a virusului și dezvoltarea rezistenței medicamentoase. Nevirapina, efavirenzul și ritonavirul micșorează concentrația metadonei și cauzează sindromul de abstenență. Posibilitatea interacțiunii medicamentoase dintre INNTI și metadonă este cu mult mai mare decât cu IP, de aceea este necesar de controlat minuțios starea acelor UDI care beneficiază de TSO. Este dovedit că IP — lopinavirul / ritonavirul — sporesc metabolismul metadonei, drept rezultat în unele cazuri fiind necesară majorarea dozei ultimului.

Tabelul 1. Interacțiunea între preparatele AVR și metadonă¹			
Remediul ARV	Acțiunea remediului ARV asupra metadonei	Acțiunea metadonei asupra remediului ARV	Adnotare
INTI			
Abacavir	O micșorare nesemnificativă a concentrației metadonei. Risc scăzut de abstenență opioidă. Corecția posologiei este puțin probabilă, dar la unii pacienți ar putea să fie necesară creșterea dozei metadonei	Concentrația maximală se micșorează (cu 34 la sută). Crește timpul de realizare a concentrației maxime	Datele sunt limitate, deși un studiu a constatat o creștere a clearance-ului metadonei cu 22 la sută. Risc mic de abstenență opioidă. S-ar putea să fie necesară corecția dozei metadonei
Didanozină pastile tamponate capsule enterosolubile	N-a fost relatată. Corecția dozei nu este necesară	În combinație cu pastilele concentrația se micșorează (cu 60 la sută), iar în combinație cu capsulele — nu se schimbă	Interacțiunea este studiată numai la administrarea pastilelor în două prize timp de 24 de ore. A fost lansată ipoteza că efectul este legat de micșorarea biodisponibilității didanozinei în condiții de pasaj diminuat în mediul acid al stomacului. Variații individuale majore în farmacocinetica didanozinei. Din moment ce n-a fost depistată vreo interacțiune în cazul capsulelor, predilecție se dă acestei forme de administrare.
Zidovudină	N-a fost relatată. Corecția dozei nu este necesară	Creșterea considerabilă a concentrației (cu 43 la sută). Semnificația clinică nu este clară. Posibile efecte adverse	Trebuie de monitorizat efectele adverse ale zidovudinei. Controlul anemiei, greții, mialgiei, vomei, asteniei, cefaleei și suprimării celulelor măduvei osoase ale beneficiarilor. Dacă concentrația minimă a metadonei este în

¹ Concentrația metadonei este considerată drept concentrația minimă a acestuia în plasma sanguină, măsurată peste 24 ore după administrarea ultimei doze. Pentru veridicitatea măsurării este necesar ca pacienților să li se administreze aceeași doză de metadonă timp de 5 zile înainte de măsurare.

Tabelul 1. Interacțiunea între preparatele AVR și metadonă¹			
Remediul ARV	Acțiunea remediului ARV asupra metadonei	Acțiunea metadonei asupra remediului ARV	Adnotare
			limitele normei, probabil efectele toxice sunt cauzate de zidovudină.
Lamivudină	N-a fost relatată	N-a fost relatată	Interacțiunea nu este cunoscută
Tenofovir	N-a fost relatată	N-a fost relatată	Interacțiunea nu este cunoscută
Emtricitabină	N-a fost studiată	N-a fost studiată	Interacțiunea nu este cunoscută
INNTI			
Nevirapină	Micșorare considerabilă a concentrației metadonei (cu 46 la sută). Deseori se dezvoltă abstința metadonică. Majoritatea pacienților necesită o majorare considerabilă a dozei metadonei (cu 16 la sută).	N-a fost relatată	Într-un șir de investigații clinice asupra pacienților, cărora li s-a administrat metadonă pe o perioadă lungă de timp, debutul terapiei cu nevirapină a solicitat majorarea dozei diurne a metadonei cu 50 — 100 la sută pentru sistarea abstinței opioide. Simptomele abstinței se dezvoltă, de regulă, pentru 4 — 8 zile după administrarea nevirapinei, deși reacția poate să se dezvolte și peste 2—3 săptămâni.
Efavirenz	Micșorare considerabilă a concentrației metadonei (cu 60 la sută). Se dezvoltă des abstința metadonică. De regulă este necesară majorarea considerabilă a dozei metadonei (cu 50 la sută).	Nu este cunoscută	Monitorizarea minuțioasă a semnelor de abstință metadonică și majorarea dozei la necesitate. Simptomele de abstință pot să se manifeste peste 2—3 săptămâni
IP			
Lopinavir / ritonavir	Micșorarea concentrației metadonei (cu 26 — 53 la sută). Este posibilă apariția abstinței, care dictează majorarea dozei. Efectele adverse pot imita abstința.	N-a fost relatată	Este descrisă abstința metadonică. Este posibilă necesitatea majorării dozei metadonei
Ritonavir	Concentrația metadonei poate scădea (cu 37 la sută). S-ar putea dicta necesitatea creșterii posologiei metadonei.	N-a fost relatată	Studii limitate ca număr. Control minuțios al semnelor de abstință metadonică și majorarea dozei la necesitate.
Saquinavir	N-a fost relatată	N-a fost relatată	Studii limitate ca număr, interacțiunea preparatelor n-a fost relatată.

IP ar putea inhiba sau stimula metabolismul substanțelor opioide, de aceea este necesar a monitoriza îndeaproape pacienții. Simptomele abstinței se manifestă, de regulă, în ziua 4—10-ea după inițierea TARV. Se recomandă o monitorizare clinică și creșterea treptată a dozei cu câte 10 mg, începând cu ziua a 8—10-ea. În acest caz creșterea necesară a dozei metadonei se dovedește a fi mai mică decât s-ar fi putea anticipa reieșind din caracteristicile farmacocinetice. Unele din efectele de interacțiune medicamentoasă enumerate mai sus nu implică schimbarea dozei sau substituirea preparatelor. În practică, ca regulă, utilizarea INNTI necesită o corecție considerabilă a dozei metadonei.

Bibliografie

2. Sterne JA et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *The Lancet*, 2005, 366(9483):378–384.
3. Lewden C. Responders to antiretroviral treatment over 500 CD4/mm. reach same mortality rates as general population: APRICO and Aquitaine Cohorts. *10th European Aids Conference, Dublin, 17–20 November, 2005* (Abstract PE18.4/8).
4. Gilks CF et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings, *The Lancet*, 2006, 368(9534):505–510.
5. Bartlett JG, Gallant JE. *2003 Medical Management of HIV Infection*. Baltimore, Johns Hopkins University, Division of Infectious Disease and AIDS Service. 2003 (<http://www.hopkins-aids.edu/publications/book/03MMHIV1to3.pdf>, accessed 11 September 2006).
6. Wilson IB et al. Quality of HIV care provided by nurse practitioners, physician assistants and physicians. *Annals of Internal Medicine*, 2005, 143(10):729–736.
7. Aberg JA et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:609–629.
11. Pragna Patel. Incidence of AIDS defining and non-AIDS defining malignancies among HIV-infected persons. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (13th CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Poster 813).
13. Mulcahy F et al. CD4 counts in pregnancy do not accurately reflect the need for long-term HAART. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 704b).
14. Hawkins D et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of Mamă-to-Copil transmission of HIV. *HIV Medicine*, 2005, 6:107–148.
15. Friis-Moller N et al. Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction: results from the D:A:D study. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 144).
16. Markowity M et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *The Lancet*, 2005, 365(9464):1031–1038.
17. Urbina A, Jones K. Crystal methamphetamine, its analogues, and HIV infection: medical and psychiatric aspects of a new epidemic. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38(6):890–894.
18. Gregory M et al. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy. *American Journal of Epidemiology*, 2006, 163(5):412–420.
19. Markowitz M et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *The Lancet*, 2005, 365(9464):1031–1038.
20. Kassutto S et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute sau early HIV type 1 infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42:1024–1031.
22. *British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy*. London, British HIV Association, 2003 (<http://www.bhiva.org/guidelines/2003/hiv/index.html>, accessed 30 May 2006).
23. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Bethesda, United States Department of Health and Human Services (DHSS), 2004.
24. Salzberger B et al. German-Austrian recommendations for the antiretroviral therapy on HIV-infections. *European Journal of Medical Research*, 2004, 9:491–504.
29. Gras L et al. Predictors of changes in CD4 cell count seven years after starting HAART. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 530).
31. Keruly J et al. Increases in CD4 cell count to five years in persons with sustained virologic suppression. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 529).
33. Ross L et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance mutations in antiretroviral therapy (ART) naive HIV infected individuals from 40 US cities. *44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC), Washington, 30 October–2 November 2004* (Abstract H-173).
36. *Resistance Orientation to WHO Methodology for surveillance of transmitted HIV Drug Resistance*. Geneva, WHO, 2006 (<http://www.who.int/hiv/drugresistance/HIVDRSurveillance2006.ppt#294,1,Slide1>, accessed 5 July 2007).

37. Protocol for evaluation of transmitted HIV drug resistance using specimens from HIV sentinel serosurveys in resource-limited settings (Draft). Geneva, WHO, 2006 (<http://www.who.int/entity/hiv/drugresistance/HIVDRsurvthresholdprotocol2006.pdf>, accessed 5 July 2007).
38. Cane P et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ*, 2005, 331(7529):1368.
39. de Mendoza C et al. Antiretroviral recommendations may influence the rate of transmission of drug-resistant HIV type 1. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41(2):227–232.
40. Daar ES, Richman DD. Confronting the emergence of drug-resistant HIV type 1: impact of antiretroviral therapy on individual and population resistance. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2005, 21(5):343–357.
41. McDoll et al. Emtricitabine and LamivudinăLamivudină: interchangeable? A systemic review. *10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 17–20 November 2005* (Poster 7.3/17).
42. Gallant JE et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354(3):251–260.
43. DeJesus E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39(7):1038–1046.
44. Barrios A et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*, 2005, 19(6):569–575.
45. Saag MS et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA*, 2004, 292(2):180–189.
46. Bonnet F et al. Risk factors for hyperlactataemia in HIV-infected patients, Aquitaine Cohort, 1999–2003. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy*, 2005, 16(1):63–67.
50. Calza L et al. Substitution of nevirapine sau efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS*, 2005, 19(10):1051–1058.
51. Gulick RM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350(18):1850–1861.
55. Sheran M. The nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz and nevirapine in the treatment of HIV. *HIV Clinical Trials*, 2005, 6(3):158–168.
56. DART Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1 infected adults in Africa. *AIDS*, 2006, 20:1391–1399.
57. Gallant JE et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(11):1921–1930.
58. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV–infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2004*.
63. Bangsberg DR et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS*, 2006, 20(2):223–231.1956.
85. WHO antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach – 2006 revision. Geneva, WHO, 2006.
86. Nettles RE et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*, 2005, 293(7):817–829.
88. Smith CJ et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190(10):1860–1868.
92. Murri R et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(1):23–30.
93. The PLATO Collaboration. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1 infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *The Lancet*, 2004, 364:51–62.
94. Barrios A et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*, 2005, 19(6):569–575.

95. Gallant JE et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, 292(2):191–201.
97. Parikh U et al. K65R: a multinucleoside resistance mutation of increasing prevalence exhibits bidirectional phenotypic antagonism with TAM. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), San Francisco, 8–11 February 2004* (Abstract 54).
103. Abbott's new Kaletra tablet gets EMEA CHMP's OK. *Therapeutics Daily*, 8 May 2006 (<http://www.therapeuticsdaily.com/News/article.cfm?contenttype=sentryarticle&contentvalue=884529&channelID=31>, accessed 9 May 2006).
104. Eron Jr J et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *The Lancet*, 2006, 368(9534):476–482.
105. Slim J et al. Saquinavir/r BID vs. Lopinavir/r BID plus FTC/Tenofovir QD in ARV-naive HIV-1 –infected patients: GEMINI study. *8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, UK, 12–16 November 2006*.
107. Gonzalez-Lahoz J. The RESIST trials – superiority of tipranavir over other PIs. *AIDS Reviews*, 2004, 6(4):244–245.
108. Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs*, 2005, 65(12):1669–1679.
109. Clotet B et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials, *The Lancet*, 2007, 369: 1169–1178.
110. Markowitz M et al. Long-term efficacy and safety of tipranavir boosted with ritonavir in HIV-1–infected patients failing multiple protease inhibitor regimens 80-week data from a phase 2 study, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* (in press).
111. Gathe Jr JC et al. Efficacy and safety of three doses of tipranavir boosted with ritonavir in treatment-experienced HIV type 1-infected patients, *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2007, 23(2):216–223.
112. Oldfield V, Keating GM, Plosker G. Enfuvirtide: a review of its use in the management of HIV infection, *Drugs*, 2005, 65(8):1139–1160.
113. Turner D et al. The influence of protease inhibitor resistance profiles on selection of HIV therapy in treatment-naive patients. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(3):301–314.
114. Rottmann C et al: Atazanavir ritonavir saquinavir without any other antiretroviral drugs in protease inhibitor experienced patients with no reverse transcriptase options: a 24 week cohort analysis. *7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 14–18 November 2004* (Abstract P21).
115. Stephan C et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. *AIDS*, 2004, 18(3):503–508.
117. Boffito M et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once daily regimen. *AIDS*, 2004, 18(9):1291–1297.
118. Ananworanich J et al. CD4-guided scheduled treatments interruptions compared to continuous therapy: results of the Staccato trial. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 102).
119. Skiest D et al. Predictors of HIV disease progression in patients who stop ART with CD4 cell counts >350 cells/mm³. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 101).
120. Marchou B et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression: results of a prospective, randomized, open-label trial (Window – ANRS 106). *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 104).
121. Danel C et al. CD4-guided strategy arm stopped in a randomized structured treatment interruption trial in West African adults: ANRS 1269 Trivacan trial. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 105LB).
122. El-Sadr W et al. Episodic CD4-guided use of art is inferior to continuous therapy: results of the SMART study. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 106LB).
123. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 355(22):2283–2296.

130. Golin CE, Smith SR, Reif S. Adherence counseling practices of generalist and specialist physicians caring for people living with HIV/AIDS in North Carolina. *Journal of General Internal Medicine*, 2004, 19(1):16–27.
131. Weber R et al. Effect of individual cognitive behavior intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective randomized trial. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(1):85–95.
132. Kerr T et al. Psychosocial determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among injection drug users in Vancouver. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(3):407–414.
133. Tyndall MW et al. Attendance, drug use patterns, and referrals made from North America’s first supervised injection facility. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, December.
134. Yun LW et al. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 38(4):432–438.
135. Zimmermann AE et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clinical Infectious Diseases*, 2006, 42(2):283–290.
136. Bartlett JG. *Pocket guide to adult HIV/AIDS treatment*. Baltimore, John Hopkins University AIDS Service, 2006 (<http://hopkins-aids.edu/publications/pocketguide/pocketgd0106.pdf>, accessed 11 September 2006).
137. Sande MA, Eliopoulos GM. *The Sanford guide to HIV/AIDS therapy*, 13th ed. Hyde Park, VT, Antimicrobial Therapy, 2004.
138. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM. *The Sanford guide to antimicrobial therapy*, 35th ed. Hyde Park, VT, Antimicrobial Therapy, 2005.
140. WHO/EURO report of the technical consultation on clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definition for surveillance. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005 (<http://www.euro.who.int/document/E87956.pdf>, accessed 5 April 2006).
141. 2006 antiretroviral drug guide. *IAPAC Monthly*, 2006, 12 Suppl. 1 (<http://www.iapac.org/home.asp?pid=7288>, accessed 11 September 2006).
149. Vingerhoets J et al. Effect of baseline resistance on the virologic response to a novel NNRTI, TMC 125, in patients with extensive NNRTI and PI resistance: analysis of study TMC 125–233. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 154).
150. De Meyer et al. Effect of baseline susceptibility and on-treatment mutations on TMC 114 and control PI efficacy: preliminary analysis of data from PI-experienced patients from POWER 1 and POWER 2. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 157).
151. Ghid Național de Tratament și Îngrijiri în Infecția HIV și SIDA, *Chisinau 2010*