

**Publikace
HIV i-Base**

**ČERVEN
2006**



Úvod do kombinované léčby

- první dotazy
- ty a tvůj lékař
- adherence
- rezistence
- volba kombinace léků



**continuous
patient
education**

Obsah:

▪ Poznámka k červnovému vydání 2006	2
▪ První dotazy: co, kdy, proč a další otázky	3
▪ Ty a tvůj lékař	11
▪ Adherence: proč je to tak důležité ?	12
▪ Deník lékového režimu	14
▪ Rezistence	15
▪ Jaké léky, jaké kombinace ?	16
▪ Léky a dávkování	19

Poznámka k červnovému vydání 2006

Poněvadž informace o léčbě HIV se mění dosti často, čti pouze ty, které jsou aktualizované. Dávej pozor na informační zdroje, ať už tištěné či z internetu, které nejsou jasně datované. Informace v příručkách vydaných organizací I-base jsou pravidelně aktualizované novým vydáním (zpravidla každých 6-12 měsíců). Jsou zde odkazy na "Směrnice o léčbě HIV/AIDS" vydané ve V. Británii (7/2005, www.bhiva.org) a USA (5/2006, www.aidsinfo.nih.gov/), které jsou v rozsahu asi 60 stran.

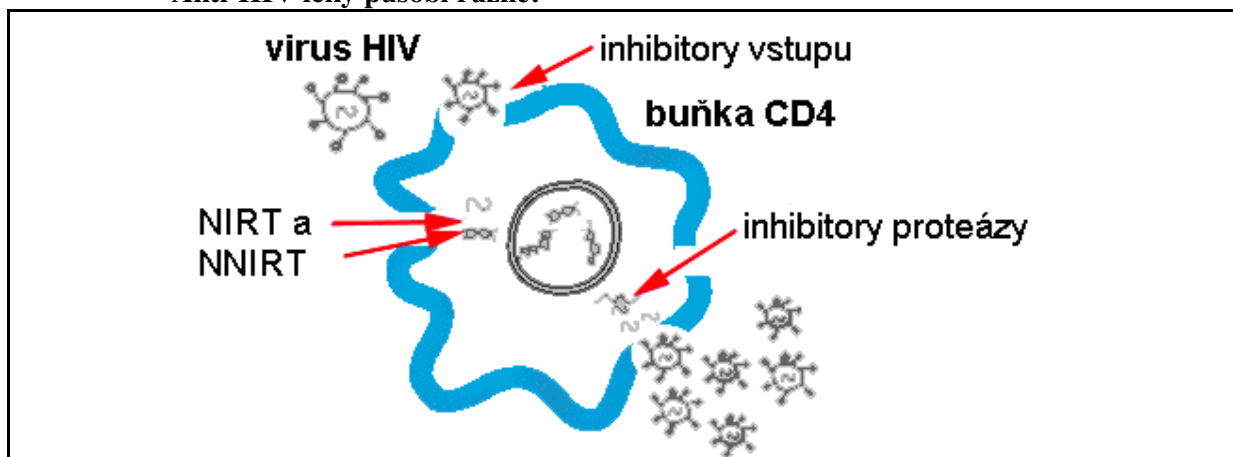
Změny učiněné od předešlého vydání této příručky (6/2005):

- Poslední stať - "Léky a dávkování" - uvádí také nový inhibitor proteázy - darunavir (TMC-114).
- Podobně se zde (stejně jako ve stati o antiretrovirové terapii) uvádějí inovované formulace léků - saquinaviru (500mg) a Kaletry (Meltrex) snižující počet tablet v denních dávkách těchto léků.
- Sekce "První otázky" zahrnuje v úvaze o přerušení léčby výsledky studie "SMART", která konstatuje časné a neočekávané riziko komplikací u lidí, kteří přerušili terapii při počtu CD4 větším než 350 a opět započali s léčbou při poklesu počtu CD4 na úroveň 250 buněk/mm³.
- V části o volbě lékové kombinace se při výběru léků z třídy nukleozidů (NIRT) uvádí nový genetický test HLA B-5701 umožňující identifikovat jedince, kteří by zřejmě měli vážné vedlejší účinky při nasazení léku abacavir.

Upozornění:

Účelem této brožury není nahrazovat rady a instrukce tvého lékaře. Rozhodování o tvé léčbě by mělo být vždy prováděno v úzké součinnosti s tvým lékařem, a proto je třeba některé zde uvedené informace s lékařem konzultovat, ať už jde o léky, dostupnost některých metod atd.

**Obrázek: HIV používá buňky CD4 jako továrnu, kde vyrábí stovky svých kopií.
Anti-HIV léky působí různě:**



- NIRT i NNIRT** - brání jednomu z hlavních způsobů reprodukce HIV uvnitř buňky CD4
Inhibitory proteázy - zabraňují novým HIV opustit buňku CD4
Inhibitory vstupu - brání průniku HIV do CD4.

První dotazy:

Co, kdy, proč a další otázky....

Tato příručka je napsána hlavně pro ty, kteří začínají s první anti-HIV kombinací, ale také pro všechny, kteří už anti-HIV terapii užívají a nedostalo se jim o ní dostatek informací.

Co je kombinovaná léčba ?

Kombinovaná léčba je název pro 3 či více léků užívaných k léčení infekce HIV. Také se užívá termínu troj-kombinace, čtyř-kombinace nebo anglické zkratky HAART či ARVs (viz níže).

Tyto léky působí různým způsobem a zasahují HIV v různých fázích jeho životního cyklu (viz obr. na str. 2).

Jsou tyto léky opravdu účinné ?

Výskyt nemocí a úmrtnosti spojených s AIDS výrazně klesl všude, kde se antiretrovirové léky používají. Léčba je účinná u mužů, žen i dětí bez ohledu na způsob získání infekce (sexuální cestou, při nitrožilním užívání drog, krví či krevními produkty).

Užíváním léků **předepsaným způsobem** se výskyt HIV v těle snižuje na malá množství. To umožňuje regeneraci imunitního systému a jeho posilování.

Pravidelnými kontrolami včetně krevních testů se ověřuje, zda léky nadále účinně působí.

- Testy virové nálože (VN) měří množství HIV v krvi udávané v počtu kopií/ml.
- Testy CD4 měří množství buněk CD4 v mm³ a svědčí o "síle" imunitního systému.

I když začneš s anti-HIV léčbou při nízkém počtu CD4, můžeš posílit svůj imunitní systém natolik, aby ses zotavil z mnohých onemocnění spojených s infekcí HIV.

Užíváš-li léky **řádně a ve správnou dobu**, o to déle bys měl zůstat v dobrém zdravotním stavu.

Jak dlouho léky účinně působí ?

Kombinovaná léčba složená alespoň ze 3 léků se používá už více než 10 let. Některé léky se ovšem sledují i déle. Doba účinné aplikace každé kombinace závisí na tom, zda ti na ni nevznikne rezistence, což závisí na udržení VN pod úroveň nejspolehlivosti (50 kopií/ml).

Jestliže tedy tvá VN zůstává nejspolehlivá, pak můžeš danou kombinaci užívat po mnoho let.

Musí být každý HIV pozitivní léčen ?

V jisté fázi bude potřebovat léčbu většina HIV pozitivních lidí, avšak mohou se dost odlišovat dobou, kdy tato potřeba nastane. Infekce HIV se vyvíjí u různých jedinců velmi odlišně.

- Asi 33% HIV+ jedinců má dobrý zdravotní stav i 10 let po infekci, dokonce bez léčby.
- Asi 60% lidí zahájí léčbu po 4-5 letech.
- 2-3% lidí mohou onemocnět dříve, a tudíž budou mnohem dříve potřebovat léčbu.
- 2-3% jedinců vydrží bez terapie 15-20 let.

Anti-HIV léčba je věc, jež musíš projednat se svým lékařem. Zabere to obvykle několik návštěv. Při diskusi s lékařem o tvé terapii:

- Polož lékaři tolik otázek, kolik potřebuješ, dokud tě jeho odpovědi neuspokojí.
- Najdi si i jiné užitečné zdroje informací (internet, tiskoviny, přátelé, info-linky).

I když se ti daří dobře, je vhodné se něco dozvědět o anti-HIV léčbě už nyní, dříve než ji budeš potřebovat. Je to obzvláště třeba, jestliže počet tvých CD4 klesá nebo máš vysokou VN.

Zkratky/slovník:

NIRT	Nukleosidové Inhibitory Reverzní Transkriptázy (též nukleosidové analogy, tj. inhibitory enzymu HIV-reverzní transkriptázy). Léky, k nimž patří AZT, d4T, 3TC, FTC, ddI, abacavir a jejich kombinace. Tenofovir je inhibitor nukleotidový, ale působí podobně jako uvedené léky.
NNIRT	Ne-Nukleosidové Inhibitory Reverzní Transkriptázy (nenukleosidové analogy, inhibitory enzymu HIV - reverzní transkriptázy), léky jako nevirapine, efavirenz.
IP	Inhibitory Proteázy (inhibitory enzymu HIV- proteázy) zahrnují léky indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir a darunavir.
HAART	Highly-Active Anti-Retroviral Therapy zkratka angl.termínu pro intenzivní antiretrovirovou léčbu (kombinace alespoň 3-4 anti-HIV léků), podobně ARV - Antiretrovirals (antiretrovirika).
VN	Virová Nálož, laboratorní krevní zkouška stanovující množství HIV v krvi, které však nelze měřit pod jistou dolní hladinu HIV (tj. 50 kopií HIV RNA v ml krevní plazmy).

*I když se ti daří dobře,
je vhodné se něco dozvědět o antiretrovirové léčbě už nyní....*

*Je to obzvlášť potřebné, jestliže počet tvých CD4 klesá
nebo máš-li vysokou virovou nálož.*

Kdy bych měl s terapií začít?

Otázku zahájení léčby musíš projednat se svým lékařem. Ty jsi ta osoba, která bude léky brát, takže spolurozhoduješ o tom, zda a kdy máš začít léky užívat a jaké.

Je doporučováno zahájit léčbu dříve než počet tvých CD4 klesne pod 200 buněk na mm³. Avšak ani při této hodnotě CD4 není nezbytně nutné zahájit léčbu ihned, pakliže nejsi na to připravený.

- Požádej svého lékaře, aby tě informoval o různých lécích, které bys mohl užívat a také o pozitivních i negativních účincích každého z nich.
- Dopřej si dost času na zvážení, co udělat. Neuspěchej něco, čemu dobře nerozumíš. Jestliže jsi byl diagnostikován jako HIV pozitivní teprve nedávno, bude třeba se nejdříve zabývat tímto problémem.

Pokud je počet tvých CD4 přes 300/mm³, pak je tvůj imunitní systém stále dobrý. Počet CD4 pod 300 však znamená už větší ohrožení infekcemi, které způsobují průjmy a pokles tělesné hmotnosti.

Když CD4 klesnou pod hranici 200, narůstá nebezpečí vzniku pneumonie (PCP). Pokles CD4 pod 100 zvyšuje riziko vážných nemocí ještě více.

Nízký počet buněk CD4 neznamená, že určitě onemocníš, ale je to pravděpodobnější. Většina léků používaných k léčbě nemocí spojených s HIV může být toxičtější a nepříjemnější než anti-HIV léky.

Ačkoliv se možná antiretrovirové léčby obáváš, odkládání terapie může způsobit, že bude příliš pozdě. HIV/AIDS je totiž stále nemocí, která ohrožuje život. Při počtu CD4 pod úrovní 200 může kdykoli nastat jakékoli onemocnění, které se může stát fatálním, ohrozit tvůj život.

Platí táž doporučení pro muže i ženy ?

HIV se projevuje u mužů a žen s jistými rozdíly. Jedním z nich je fakt, že při stejném počtu CD4 mohou mít ženy poněkud nižší VN. Některé studie rovněž ukazují, že při stejném počtu CD4 je u žen vyšší riziko onemocnění než je tomu u mužů.

To může být důvodem k tomu, aby se u žen začínalo s antiretrovirovou terapií dříve než u mužů. Nicméně tento fakt nebyl shledán dosti závažným pro jeho začlenění do doporučení k léčbě HIV/AIDS.

Jedna americká studie konstatuje, že hodnoty VN jsou různé v různých fázích menstruačního cyklu. Tento fakt lze vzít v úvahu při testech VN u HIV pozitivních žen a zohlednit jej při vyhodnocení výsledků testů.

A co léčba v těhotenství ?

Klinické studie dokazují, že během těhotenství mohou být HIV+ ženy účinně léčeny. Navíc kombinovaná terapie, jež sníží VN pod úroveň zjištělosti snižuje nebezpečí přenosu HIV na dítě téměř na nulu. Nedávná studie přinesla informaci, že ženy začínající s anti-HIV léčbou s hodnotami CD4 nad 250 by neměly brát lék nevirapin, jelikož je tu zvýšené riziko toxicity jater. Toto varování se vztahuje také na těhotné ženy začínající s léčbou při CD4 nad 250.

(Více informací o této problematice obsahuje publikace „Pregnancy and Women’s Health“, vydaná organizací i-Base, zatím jen anglicky.)

Jak se léčí děti ?

Zásady pro léčbu dětí s HIV se velmi podobají těm, které platí pro dospělé. Nicméně je zde několik důležitých odlišností.

Imunitní systém a vstřebávání léků mohou být rozdílné u nemluvňat, batolat, malých dětí, dospívajících a dospělých. Proto je pro všechny věkové skupiny doporučena speciální péče.

Stejně jako u běžné populace je dobrou radou pro HIV pozitivní změnit životní styl za účelem snížení kardiovaskulárních rizik.

*Je to o to důležitější,
jestliže rizikové faktory narůstají.*

Jedním ze základních rozdílů mezi dětmi a dospělými je fakt, že děti mají mnohem vyšší hodnoty CD4.

Novorozenec může mít například až 2-3000 CD4/mm³. To znamená, že hodnoty buněk CD4 rozhodné pro zahájení léčby u dospělých nejsou obdobně směřodonné pro děti.

Imunita u dětí je sledována tak, že se používá jako ukazatel podíl lymfocitů u buněk CD4 (CD4%). Tato hodnota u HIV negativní osoby je cca 40%. Přehled hodnot CD4 a CD4% dle věku a stupně příznaků onemocnění uvádí následující tabulka.

Přehled hodnot CD4 a CD4% u dětí podle věku a kategorie choroby HIV/AIDS:

Poškození	<12 měsíců	1-5 let	6-12 let
Kategorie 1 (žádné)	>1 500 >25%	>1 000 >25%	>500 >25%
Kategorie 2 (mírné)	750-1 500 15-24%	500-1 000 15-24%	200-500 15-24%
Kategorie 3 (vážné)	<750 <15%	<500 <15%	<200 <15%

Specifika pro anti-HIV léčbu dětí obsahují zvláštní předpisy. Ty ale nejsou aktualizovány tak často jako obdobné směrnice pro dospělé, a tak je potřeba aktualizované změny v léčbě pro dospělé zohledňovat i při léčbě dětí.

Adherence je termín, který znamená užívání všech antiretrovirových léků přesně tak, jak jsou předepsány. Toto platí zásadně pro každý věk.

Jestliže je aplikována terapie, která nesníží virovou nálož pod nezjistitelnou úroveň, pak se může vyvinout rezistence bez ohledu na věk.

Více informací o HIV u dětí:

CHIVA - Children with HIV Association,

(www.bhiva.org/chiva)

PENTA (www.penta.org).

Je věk důležitý u dospělých HIV+ ?

Kombinovanou terapií lze opět uvést v činnost významnou část imunitního systému - brzlík (thymus). Dříve většina lékařů věřila, že jeho funkce končí v období dospívání.

Jistá studie ukázala, že brzlík může oživit svou činnost i u lidí po 30 letech věku, kteří jsou HIV pozitivní a užívají kombinovanou anti-HIV terapii. Toto zjištění prozatím není úplně objasněno. Lze z toho však vyvodit závěr, že může být výhodné zahájit antiretrovirovou léčbu, když jsi ve věku někde mezi 20 a 40 lety, a tak případně využít tohoto zjištění.

Samotné stárnutí potlačuje činnost imunitního systému a snižuje počet buněk CD4. U lidí nad 50 let představuje HIV zvýšené riziko pro jejich zdraví. S pokračujícím věkem se tak stává o to naléhavější argument pro zahájení anti-HIV terapie.

Směrnice o léčbě HIV nekomentují zatím tato fakta vyjma zmínky o srdeční chorobě (níže).

Věk, anti-HIV léky a srdeční potíže

Rizikovými faktory srdeční choroby jsou:

věk (nad 45 let u mužů a nad 55 let u žen), pohlaví (muži), nedostatek pohybu, rodinné dispozice k srdeční chorobě, vysoký krevní tlak, kouření a diabetes.

Další rizikové faktory spojované se srdečními obtížemi jsou vysoké hodnoty cholesterolu a triglyceridů, jež mohou být vedlejším účinkem antiretrovirové terapie.

Pro většinu lidí přínos anti-HIV léčby značně převyšuje dodatečné riziko srdeční choroby. Nicméně HIV pozitivní osoby se zvýšeným rizikem srdečního onemocnění musí pečlivě vybírat mezi antiretrovirovými preparáty, aby se jakékoli dodatečné riziko kardiovaskulárních komplikací minimalizovalo.

*Pravidelně prováděné krevní testy
mohou odhalit některé nežádoucí účinky.*

*Máš-li nějaké potíže, informuj svého lékaře a ujisti se, že je bere vážně...
Nevolnost a únava mohou být velmi závažnými projevy...*

Velká studie zaměřená na nebezpečí srdečního onemocnění ve spojitosti s anti-HIV terapií nedávno uvedla, že větší nebezpečí srdeční choroby představují kombinace na bázi IP než kombinace na bázi NIRT.

Kvůli tomuto dodatečnému riziku, které anti-HIV léčba může způsobit, je potřeba zvážit a vyhodnotit kardiovaskulární rizikové faktory v souvislosti s anti-HIV terapií už před jejím zahájením.

Na internetu jsou pro lékaře volně dostupné programy o vyhodnocení rizikových faktorů:

Měření cholesterolu v mmol/l:

www.riskscore.org.uk (Velká Británie)

Měření cholesterolu v mg/dl:

hp2010.nhlbi.nih.net/atpiii/calculator.asp (USA)

Celkový a HD cholesterol - pomůcky v PDF:

www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/riskabs.htm

Stejně jako u běžné populace je dobrou radou pro HIV pozitivní osoby - změnit životní styl s cílem snížení nebezpečí kardiovaskulárních komplikací. Je to tím spíše důležité, dochází-li k nárůstu rizikových faktorů.

Včasná diagnóza a počáteční infekce

Když někdo zjistí, že je HIV pozitivní v době 6 měsíců od infekce (což je možné prokázat speciálním testem), může se začít léčit ihned, bez ohledu na stav VN a počet CD4. Tito jedinci si během 6-měsíční léčby podrží část své imunity, která se obvykle ztratí u téměř všech záhy neléčených. Podobné uchování imunity však nastává jen u těch, u nichž se infekce rozvíjí pozvolna. Jde o specifickou imunitní reakci na HIV.

Výzkum bohužel zatím nedokázal proměnit tento zajímavý jev ve výrazný zdravotní přínos. Včasná terapie ti může v budoucnu umožnit využití nových metod léčby imunity a rovněž výsledků výzkumu vakcín.

Případný přínos léčby je ovšem třeba porovnat s možnými nežádoucími účinky a nebezpečím rezistence. Je také faktem, že z lékařského hlediska bys možná nepotřeboval být léčen po řadu let. Proto se léčba primární infekce obecně používá jen v klinických studiích.

Pozdní diagnóza a nízký počet CD4

Někteří lidé, bez ohledu na věk, zjistí, že jsou pozitivní na HIV, až onemocní a dostanou se do nemocnice. Obvykle následuje bezodkladné zahájení léčby, zvláště je-li počet CD4 menší než 100 buněk/mm³. Často i ti, co zjistí svou pozitivitu na HIV už s velmi nízkým počtem CD4 (i pod 10) mohou očekávat při pečlivě dodržované terapii vcelku dobré výsledky. Virová nálož klesne a počet CD4 se opět zvýší na bezpečnou úroveň.

Léčba by neměla být odkládána, i když její zahájení při velmi nízkém počtu CD4 občas způsobí aktivaci latentních infekcí. Tento efekt se nazývá "Syndrom imunitní rekonstituce".

Několik studií uvádí, že když je léčba zahájena při vyšším počtu CD4 mohou být jisté vedlejší účinky omezeny.

Při velmi nízkém počtu CD4 se dají naopak očekávat vážnější nežádoucí účinky anti-HIV léčby.

A co vedlejší účinky ?

Každý, kdo uvažuje o anti-HIV léčbě se obává vedlejších účinků. Většina lidí ovšem po pár týdnech zjistí, že užívání léků se stává běžnou a zvládnutelnou částí jejich každodenního života.

- Většina vedlejších účinků je mírných.
- Jejich výskyt lze často omezit jinými léky, které se snadno užívají.
- Je pouze malé riziko závažných vedlejších účinků a tyto by měly být odhaleny běžným sledováním stavu léčby daného pacienta.



Obrať se na svého lékaře, sestru či specialistu na anti-HIV léčbu s dotazy ohledně vedlejších účinků léků, které máš užívat.

Zeptej se na pravděpodobnost jejich výskytu, na počet lidí, kteří museli kvůli nim léčbu přerušit (obvykle velmi málo).

I hrubé odhady ti dají představu o tom, co daná terapie obnáší.

Nevolnost, průjem a únava jsou nejběžnějšími obecnými vedlejšími účinky. Obvykle se zmírňují po prvních pár týdnech. Velmi zřídka mohou být nevolnost a únava vážnými projevy. Přesto bys měl informovat lékaře o všech problémech.

Začínáš-li poprvé s anti-HIV terapií, požádej svého lékaře o lék proti nevolnosti a průjmu, abys jej mohl použít, bude-li třeba. Není-li dost účinný, požádej o silnější či účinnější.

Lipodystrofie

Jedná se o změny hladin krevního tuku a cukru. Týká se i změn tukových buněk a rozložení tuku po těle.

Jde o soubor vedlejších účinků, jež znepokojují před započatím léčby mnoho lidí. Nejzávažnější případy lipodystrofie se však vyskytují u lidí, kteří již užívali hodně různých léků či jsou léčeni už po řadu let. Novější léky užívané pro první léčbu většinou nezpůsobí tyto problémy.

Dnes jsou už větší znalosti o lipodystrofii, což znamená, že ji lze pečlivě sledovat.

Při prvních příznacích můžeš změnit lékovou kombinaci. Různé léky mohou totiž vyvolat přírůstek či úbytek tuku. Nahromadění tuku v oblasti žaludku nebo prsou a/nebo ramen se více spojuje s užíváním IP a NNIRT. Úbytek tuku – ve tváři, na hýždích a končetinách, spíše souvisí s užíváním NIRT, hlavně d4T, v menší míře to platí pro AZT.

Není přesně známo, co lipodystrofii způsobuje. Rozvíjí se obvykle, ale ne vždy, během řady měsíců.

Příznaky včasného stádia lze zvrátit přechodem na jiné anti-HIV léky.

Také změna stravy a tělesná cvičení mohou pomoci.

Lze také doporučit sledování tělesných změn dietologem, měřením na DEXA skenu anebo s pomocí fotografií.

Pravidelné krevní testy odhalí i jiné nežádoucí projevy. Máš-li nějaké potíže, ověř si, že tvůj lékař je bere vážně a učiní náležitá opatření.

Ostatní vedlejší účinky ?

Většina kombinací zřídka způsobuje závažnější vedlejší účinky. Ty souvisí s konkrétními léky. Je tedy důležité znát vedlejší účinky spojené s léky, jež máš užívat už před zahájením léčby. Běžnými komplikacemi jsou vyrážka, únava a nevolnost, o nichž by měl tvůj lékař určitě vědět.

(Více o vedlejších účincích najdeš v příručce: „**Jak vyloučit a zvládnout vedlejší účinky**“).

Která kombinace je nejlepší ?

Na tuto otázku není jednoznačná odpověď, neboť léky pro jednoho účinné, nemusí jiný dobře snášet.

Každá kombinace by však měla být vybrána s ohledem na následující 2 aspekty.

- Být dosti silná, aby tvou virovou nálož snížila na nezjistitelnou, což někdy může znamenat užívání více než 3 léků.
- Být dobře snášena, abys byl schopen léky pravidelně každý den užívat podle předpisu včetně možných dietních či stravovacích doporučení resp. omezení.

Antiretrovirové léky užívané poprvé působí neúčinněji.

*Proto bys měl usilovat o to, aby jejich volba byla správná, ve vhodné době
a měl bys je rovněž řádně užívat!*

Nejběžněji užívané kombinace, které vyváženě zohledňují obě uvedená hlediska jsou uvedeny podrobněji na str.17.

Tvůj lékař s tebou projedná, které kombinace by nejspíše mohly snížit tvou virovou nálož na nezjistitelnou.

Jestliže jsi už předtím užíval antiretrovirové léky, pak tento fakt bude mít vliv na to, jak úspěšná a účinná tvá příští léková kombinace bude.

Ptej se na dávkovací režim, velikost tablet a vedlejší účinky. Pomůže ti to zvolit léčebný režim co nejvhodnější.

Je možné léčbu změnit ?

Jestli špatně snášíš svou první kombinaci anebo její počáteční nežádoucí účinky se nezmírnily ani po uplynutí prvních týdnů, lze zaměnit jeden nebo více léků, které ti zřejmě působí problémy.

Jde-li o tvoji první kombinaci, máš ještě řadu možností. Neměl bys snášet závažné nežádoucí účinky trvající nepřetržitě po několik měsíců.

Mnoho lidí užívá jistou lékovou kombinaci, aby jim virová nálož klesla pod nezjistitelnou úroveň a teprve potom přechází na kombinaci méně zátěžovou.

Je možné léčbu přerušit ?

Zpočátku se, nikoli příliš vhodně, přerušování anti-HIV terapie nazývalo „lékové prázdniny“, z angl. "drug holidays". Jiný užívaný název je „Structured/Strategic Treatment Interruptions“ (STIs) - záměrně řízené přerušování léčby“.

Snaha o zmírnění nežádoucích účinků léčby se doposud obecně považovala za hlavní motiv přerušování terapie.

Jestliže se jedná o takový případ, potom pro většinu HIV pozitivních osob bude zřejmě vhodnější terapii obměnit nebo změnit než ji úplně pozastavit.

Problému přerušování léčby se nedávno věnovalo několik studií z různých úhlů pohledu, nicméně v lednu 2006 největší z těchto výzkumných studií - SMART byla předčasně ukončena. Bylo to z důvodu zvýšeného rizika výskytu vážných onemocnění spojovaných s HIV/AIDS ohrožující ty účastníky studie, kteří terapii přerušili ve srovnání s těmi, kteří naopak v léčbě pokračovali.

V této studii účastníci přerušili anti-HIV léčbu, když počet jejich CD4 přesáhl 350 a opětovně léčbu zahájili, když úroveň CD4 klesla na 250. Průměrná délka přerušování léčby byla zhruba 18 měsíců. Předpokládalo se, že studie poběží alespoň 7 let, takže zjištění značně rozdílných výsledků už po pár letech bylo neočekávané.

Studie SMART rovněž neprokázala u lidí, kteří léčbu přerušili žádný přínos ohledně snížení rizika výskytu vážných srdečních, jaterních či ledvinových onemocnění.

Některé další studie, kde podstoupili účastníci kratší přerušování terapie anebo kde ji znovu zahajovali při vyšším počtu CD4 nepřinesly takové rozdíly pokud jde o rizika spojené s výlukou anti-HIV terapie.

Obecně vzato, lze z výsledků studie SMART vyvodit apel na nutnost zvýšené opatrnosti při úvahách o přerušování anti-HIV léčby.

I když ve studii SMART nebezpečí výskytu závažných příhod bylo dosti nízké, nicméně vážné komplikace včetně život ohrožujících byly více než dvojnásobně pravděpodobnější u lidí, kteří léčbu přerušili a více než trojnásobně pravděpodobnější u těch účastníků, kteří byli předtím úspěšně léčeni s nezjistitelnou VN.

Další analýzy prováděné na základě této studie mohou pomoci určit faktory, s jejichž pomocí by bylo možné předpovídat pravděpodobnost rizika přerušování léčby pro konkrétní jedince.

Každopádně výzkum v této oblasti bude zřejmě nadále pokračovat.

*Jestliže jsi byl požádán o účast ve výzkumné studii
anebo sám máš zájem stát se účastníkem nějaké studie,
věnuj čas tomu, abys získal dostatek náležitých informací.*

Požádej o nezaujatou radu.

Přerušení léčby - shrnutí:

- Přerušení anti-HIV terapie na jakoukoliv dobu se obecně nedoporučuje. Tvoje VN může opět rychle vyskočit (z neznámé úrovně na úroveň několika tisíc za pár týdnů). Každé takové přerušování léčby přináší sebou rovněž nebezpečí, že se vyvine rezistence na antiretrovirové léky.
- Jestliže hodláš přerušit svou léčbu, zásadně o tom nejdříve promluv se svým lékařem. Užívání jistých léků se totiž musí zastavit současně, u jiných se užívání přerušuje v různou dobu kvůli snížení rizika rezistence.
- Je-li někdo rezistentní na 3TC nebo FTC (mutace M184V), pak užívání jednoho z těchto léků (mono-terapie) je nejspíš lepší než úplné zastavení léčby.
- Přerušování léčby nebylo žádným přínosem v klinických studiích, jež zkoumaly reakci imunitního systému na HIV nebo možný ústup/vymizení rezistence.
- Přerušování léčby může být rozumné, když jsi léčbu začal s počtem CD4 nad 350 nebo máš-li vysoký počet CD4 nyní nebo velmi nepříjemné nežádoucí účinky. Bezpečnější se jeví kratší výluka terapie a následně její opětovné zahájení, jakmile počet CD4 klesne pod hranici 350/mm³ (viz výsledky studie SMART).

Co je být „naivní“ z hlediska léčby ?

Tento termín (angl. "treatment-naive" nebo též "drug-naive") označuje toho, kdo zatím neužíval žádné anti-HIV léky. Jde o specifickou situaci, neboť to znamená, že všechny dostupné léky by měly u takového jedince efektivně působit na HIV infekci.

Doba, kdy poprvé užíváš antiretrovirovou léčbu je obdobím jejího největšího účinku. Proto bys měl této první terapii věnovat tu nejvyšší péči a předepsané léky řádně užívat !

Mám se zúčastnit výzkumné studie ?

Řada nemocnic působí rovněž jako výzkumná centra, a proto se může stát, že budeš požádán o účast v klinické studii.

Nezapomeň, že nyní je už k dispozici mnoho kombinací, které prokázaly svoji efektivnost, takže není nutné, aby ses zúčastnil klinické studie, pakliže nechceš.

Anti-HIV léčba se dnes doporučuje tehdy, je-li počet CD4 cca 200 buněk/mm³. To by také mělo platit pro zkoušení nových preparátů v klinických studiích.

Jestliže máš počet CD4 o dost vyšší než 200, pak by se ti mělo dostat jasněho poučení, že v těchto případech antiretrovirová terapie není běžně doporučována.

Dobře vedená studie ti může nabídnout péči a sledovanost tvého zdravotního stavu lepší, než se ti dostává na tvé klinice obvykle. Bude to však zřejmě také znamenat, že budeš muset docházet na kliniku častěji.

Jestliže jsi byl požádán o účast ve studii nebo i sám máš zájem zúčastnit se nějaké studie, věnuj čas tomu, abys získal dostatek náležitých informací. Požádej o nezaujatou radu.

Ženy by se pak měly také informovat na podíl účasti žen v dané studii.

Klinické studie jsou velmi důležité pro vývoj nových anti-HIV léků. Přispívají k rozšíření vědomostí o tom, jak nové i současně dostupné léky užívat.

Jestli jsi ovšem byl diagnostikován jako HIV pozitivní pouze nedávno nebo se zatím jen seznamuješ s antiretrovirovou léčbou, pak bys neměl s účastí ve studii spěchat.

Zptej se na alternativy tvé léčby ve vztahu k terapii nabízené ve studii. Zptej se na výhody, které daná studie nabízí ve srovnání s existujícími léčebnými možnostmi.

Tvá budoucí léčba nesmí být ovlivněna tím, že se rozhodneš dané studie nezúčastnit.

*Nemysli si, že léky, které nyní začínáš brát,
budeš užívat napořád....*

*Ber však svou léčbu jako něco, k čemuž se musíš opravdově zavázat
na pár následujících let.*

Co jiného ještě potřebuji vědět ?

Pokračující výzkum přináší inovaci pohledů na užívání anti-HIV léků. Léčba, kterou ti dnes tvůj lékař doporučuje se může lišit od léčby doporučené před rokem. Není to jen proto, že jsou novější léky. Souvisí to s poznáváním, jak léky působí, proč někdy působit přestanou a rovněž s většími znalostmi o rezistenci. Ptej se na vše, čemu nerozumíš. Pak můžeš být také odpovědný za svá rozhodnutí.

Proč není léčba vždycky účinná ?

Pro některé jedince nemusí být daná léčba dosti účinná. Existuje pro to několik důvodů:

- Zvolená kombinace léků není dosti silná.
- Je možné, že jsi už rezistentní na jeden či více léků své kombinace.
- Je pro tebe možná obtížné řádně dodržovat lékový režim (i když třeba vynecháš pouze jednu dávku za týden).
- Jeden nebo i více léků špatně vstřebáváš, v čemž jsou mezi různými jedinci značné rozdíly. Lze to zjistit příslušnými testy.
- Špatně snášíš vedlejší účinky své léčby.

Výsledky studií nikdy nevykazují úspěšnost na 100%. Máš-li však dobrého lékaře a pečlivě dodrжуješ lékový režim, mělo by se při první terapii vždy podařit dosažení nejjistitelné VN. Podíl úspěšnosti léčby druhé či třetí linie je obvykle nižší ve srovnání s první kombinací.

Je tomu tak často proto, že lidé dělají stále tytéž chyby a přejdou na novou kombinaci, aniž by pochopili, proč ta původní selhala.

Tato příručka klade důraz na účinnost terapie zvláště ve vztahu k úrovni VN a počtu CD4, jež coby dva hlavní ukazatele lékaři používají k posouzení úspěšnosti dané léčby. Jistí pacienti sice nikdy nedosáhnou nejjistitelné VN, přesto se jim daří dobře a zůstávají zdraví po řadu let.

Na danou léčbu je vždy mnohem více reakcí, než zde můžeme uvést.

Například nemůžeš dosáhnout nejjistitelné VN kvůli rezistenci. Přesto pokračování v léčbě je pro tebe stále přínosné. Budeš také moci využít nových léků, které budou vyvinuty v budoucnu. Nové léky bývají často dostupné ve zvláštních programech urychleného přístupu k lékům, a sice již před jejich plným schválením/registrací. Jestliže potřebuješ k sestavení své kombinace zcela nové léky, pak určitě jak ty sám tak také tvůj lékař sledujte nejnovější výzkum.

Další informace ohledně terapie druhé linie i tzv. záchranné léčby najdeš v brožuře vydané také v češtině „**Změna anti-HIV léčby**“.

Mohou stávající léky vyléčit ?

Současné léky slouží k léčení infekce HIV, nevedou ovšem k jejímu vyléčení. Zpomalují zhoubný vývoj HIV a napomáhají k obnově tvé imunity. Zůstáváš však nadále HIV pozitivní.

I ti, co užívají kombinovanou léčbu po mnoho let, byť s VN pod 50 kopií/ml, mají stále jisté malé množství HIV. Tyto viry jsou v buňkách v tzv. "klidové/spící" formě. Mohou tak zůstat až 70 let, což je jeden z důvodů, proč je tak obtížné dosáhnout vyléčení z AIDS. Takto "spící" HIV se dá opětovně zjistit až po jeho "probuzení" (aktivaci).

Antiretrovirové léky posunují léčbu k objevení způsobu vyléčení. Nejspíš je budeš muset brát po řadu let, ale novější léky se obvykle užívají snadněji a také budou zřejmě účinnější.

To znamená, že máš vcelku nadějně vyhlídky nezemřít na HIV, ale až ve stáří. Můžeš se rovněž dožít objevu vyléčení HIV - a to je dobrý cíl, k němuž stojí za to směřovat.

Nepohlížeť na léky, které nyní začínáš užívat jako na terapii, co navždy potrvá. Ber to jako něco, k čemu se opravdu musíš zavázat na několik příštích roků.

Ber tento nový prvek ve tvém životě vážněji než cokoli jiného, dokud nedosáhneš toho, že svou novou situaci docela dobře zvládáš.

Ty a tvůj lékař



Je nezbytné, aby sis vybudoval dobře fungující vztah se svým lékařem a ostatními pracovníky poskytujícími zdravotní péči.

Lékaři nejsou jedinými osobami na klinice, kteří ti mohou pomoci. Zdravotní sestry a další odborníci ti mohou také poskytnout pomoc a cenné rady v různých otázkách léčby (včetně dodržování režimu léčby a problému vedlejších účinků). Mohou ti rovněž dát doporučení k dalším odborníkům jako dietolog, psycholog, sociální pracovník atd.

Obvykle je také možné změnit ošetřujícího lékaře nebo zdravotní středisko. Jestli jsi však byl v zásadě spokojený s terapií, změna lékaře či kliniky by měla být tím posledním řešením. V případě nedorozumění často může pomoci vzájemně ohleduplný rozhovor.

Jak ty tak i osoby poskytující zdravotní péči máte jistá práva a povinnosti. Níže je uveden seznam tvých práv coby pacienta a několik doporučení, které ti mohou pomoci.

Tvá práva jako pacienta....

- Být přijat během 30 min. od doby sjednané návštěvy nebo dostat náležité vysvětlení.
- Právo na objasnění různých možností léčby včetně rizik a výhod každé volby.
- Právo účasti na všech rozhodnutích, jež se týkají tvé léčby a zdravotní péče.
- Být léčen s ohledem na úctu a diskrétnost.
- Právo na bezpečnou úschovu dokumentace o tvém zdravotním stavu a její zpřístupnění kdykoli o to požádáš.
- Právo rozhodnutí o účasti v klinické studii, aniž tato volba ovlivní tvou současnou a budoucí péči jako pacienta.
- Právo na podání stížnosti ohledně tvé léčby a její řádné prošetření, aniž to bude mít vliv na péči, která je ti běžně poskytována.
- Právo na kontrolní názor od jiného lékaře příslušné kvalifikace.
- Právo na písemnou odpověď nemocnice či kliniky do 14 dnů od tvého dopisu/žádosti.

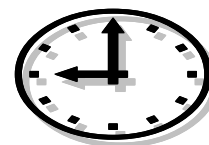
- Právo na změnu lékaře či léčebného centra, aniž to bude mít vliv na zdravotní péči o tebe v budoucnu. Ač nemusíš uvést důvod takového rozhodnutí, jeho uvedení může pomoci objasnit případné nedorozumění.
- Právo převodu tvé zdravotní dokumentace k tvému novému lékaři anebo do nového léčebného střediska.

Co můžeš pro sebe udělat....

- Najdi si vhodnou kliniku, kde se budeš i dobře cítit.
- Najdi si lékaře, s nímž si budeš rozumět. Jsi-li žena a chceš navštěvovat lékařku, pak o to požádej.
- Udělej si seznam bodů, které hodláš se svým lékařem projednat při příští lékařské návštěvě a nezapomeň si jej sebou vzít, až půjdeš k němu do ordinace!
- Snaž se navštěvovat stejného lékaře. Je to důležité. Je dosti obtížné navázat dobrý vztah, jestliže pokaždé navštěvuješ jiného lékaře.
- Zaříd' si, abys měl obvyklé odběry krve 2-3 týdny před návštěvou lékaře. Výsledky tak již budou při tvé návštěvě k dispozici.
- Rezervuj si zavčas své pravidelné návštěvy lékaře.
- Oznamuj klinice zrušení své návštěvy včas, aby její termín a hodinu mohli eventuálně nabídnout jinému pacientovi.
- Jednej se všemi, co ti poskytují zdravotní péči s takovou úctou, jakou vyžaduješ sám pro sebe.
- Věnuj pozornost zdravotním doporučením a radám, které dostáváš a jednej podle nich.
- Jestliže něčemu nerozumíš, požádej lékaře, aby ti to vysvětlil znovu nebo jinak.
- Chovej se čestně ke všem, co o tebe pečují. Řekni jim o každém preparátu, který bereš, ať už legálním, nelegálním či doplňkovém.
- Buď upřímný pokud referuješ o dodržování svého lékového režimu. Jestliže lidé, kteří mají na starosti tvou léčbu nevědí o tvých problémech, nemohou ti pomoci.

Dodržování léčebného režimu (adherence)

Proč je to tak důležité ?



Co je adherence ?

Adherence je termín označující užívání léků přesně dle předpisu včetně dodržení časového režimu a případných stravovacích omezení!

Je důležité navyknout si na rutinní užívání léků, protože anti-HIV léčba vyžaduje dosti složitý každodenní lékový režim. Je možné, že budeš potřebovat i jistou pomoc, než si zvykneš na změny, které to vnese do tvého života. Někdy to může být dost obtížné.

Toto je to nejdůležitější, co musíš promyslet, když začínáš s novou kombinací anti-HIV léků.

Začni léčbu v době, kdy budeš moci věnovat adaptaci na léčebný režim dostatek času. V prvních týdnech léčby by pro tebe nemělo být nic důležitější než její řádné dodržování!

Řada léčebných center věnuje otázce adherence velkou pozornost (např. vyškolené sestry).

Co se ještě považuje za dostatečné ?

Brát léky v přesně určenou dobu je nepochybně důležité. Avšak existuje jistá časová tolerance, časový interval - „okno“, v trvání asi 1 hodiny, kdy se požití léku stále považuje za včasné. Pro některé léky a některé osoby toto „okno“ může mít časový interval delší.

Kvůli této existující variabilitě je lepší snažit se užívat léky každý den ve stejnou dobu.

Vážně je třeba brát i stravovací omezení, neboť jejich nedodržení se může rovnat požití pouze poloviční dávky. Tělo tak nevstřebá dostatečné množství léku na to, aby jeho účinná látka mohla řádně působit, čímž se umožňuje vznik rezistence. Následkem toho můžeš ztratit šanci užívat tyto léky v budoucnu.

Otázka tedy zní:

nakolik se máš přiblížit dokonalému dodržení režimu léčby = úplné adherenci ?

Odpověď' je, bohužel, téměř na 100%.....

Řada studií ukazuje, že i vynechání 1 - 2 dávek týdně může mít velký dopad na úspěch léčby.

Toto dokazují i výsledky níže uvedené studie. Dokonce při 95% adherenci pouze 81% lidí dosáhlo nezjistitelné VN, což představuje jen 1 vynechanou či opožděně užitou dávku z 20.

Míra adherence	% lidí s nezjistitelnou VN
nad 95%	81%
90-95%	64%
80-90%	50%
70-80%	25%
pod 70%	6%

Mnohem lepší výsledky měla však americká studie s vězni, kteří dodrželi všechny dávky, neboť byli pod dohledem. Za rok měli všichni VN pod 400 kopií/ml a 85% pod 50, což byly příznivější závěry než u téměř všech ostatních studií. Navíc většina těchto lidí již zaznamenala selhání předešlé léčby, měli tedy horší vyhlídky na dosažení dobrých výsledků.

Není však třeba být ve vězení, abys měl dobré výsledky! Jde jen o to, abys našel způsob, jak užívat všechny své léky přesně podle předpisu.

- Sám přísně zhodnot' dodržování lékového režimu během každého týdne.
- Jestli toto hodnocení nevychází moc dobře, pak asi potřebuješ pomoc. Té se ti může dostat, ale musíš o ni požádat.
- Promluv si se svým lékařem!

Rady, jak si pomoci...

- ♦ Volba terapie - sežeň si všechny potřebné informace před započatím své léčby:
 - Kolik tablet je třeba brát a jak velké?
 - Jak často je máš užívat?
 - Jak přesně je třeba dodržet čas dávek?
 - Jsou nějaké omezení ohledně stravy či skladování léků?
 - Existují méně náročné varianty léčby?
- ♦ Použij denník (str.14) pro rozvrh dávek a získání návyku k užívání léků. V prvních týdnech si zapiš každou dávku a čas požití.
- ♦ Máš-li potíže s vedlejšími účinky, neváhej a obrať se na své středisko, protože můžeš dostat léky k jejich zmírnění. Je-li to nutné, lze ti léčbu také změnit.



- ◆ Každé ráno si rozděl své denní dávky léků a použij k tomu rozdělovník léků. Takto si můžeš vždy ověřit, zda sis některou dávku nezapomněl vzít.
- ◆ Používej budík či jinou signální pomůcku jak pro ranní tak pro večerní dávky léků.
- ◆ Jestli odjíždíš pryč na několik dní, vezmi si sebou dostatečnou zásobu léků.
- ◆ Měj jistou zásobu léků tam, kde je můžeš příležitostně potřebovat – na bezpečném místě v autě, v práci, u přátel apod.
- ◆ Požádej přátele, aby ti připomněli vzít si svou dávku v relativně méně vhodné době např. večer, když jsi ve společnosti apod.
- ◆ Zeptej se přátel, kteří již berou anti-HIV léky na jejich zkušenosti, jak oni toto zvládají. Většina léčebných center ti může také pomoci setkat se s někým, kdo má stejnou terapii, pakliže ti to pomůže.
- ◆ Požádej lékaře o rezervní léky pro případ nevolnosti a průjmu. Jsou to nejčastější vedlejší účinky na počátku anti-HIV léčby.
- ◆ Většina kombinací vyžaduje dávkování 2x denně, tj. každých 12 hod. Některé léky se však berou jen 1x denně, tj. 1x za 24 hod. Studie zkoumají další léky s dávkami 1x denně. Tento režim se zdá možným.
- ◆ V případě dávkování 1x za den je dodržení lékového režimu obzvláště důležité, neboť vynechání dávky je zde mnohem vážnější než v případě dávkování 2x za den.

Co dělat, když si zapomenou vzít léky ?

Téměř každý si někdy zapomenou vzít léky nebo si je vezme se zpožděním. Je však rozdíl mezi ojedinělým vynecháním dávky a pravidelnými výlukami v léčbě během dne či týdne. Musíš se prostě snažit brát každou dávku léků víceméně v určenou dobu.

Bereš-li léky běžně opožděně nebo dávky úplně vynecháváš, pak je lepší promluvit si s lékařem o zastavení léčby vůbec. Omezí to aspoň riziko rezistence a s terapií můžeš pak znovu začít, až budeš schopný lékového režimu řádně dodržovat.

Je také možné najít kombinaci, která se ti bude dodržovat snadněji. Někteří lidé neradi polykají hodně tablet, jiní nemají rádi tučnou stravu či neradi snídají. Někteří naopak mají problémy s užíváním léků v pracovní době.

Všechny tyto věci mají svoji důležitost při rozhodování o tom, která kombinace ti bude vyhovovat nejlépe.

Musíš dodržovat lékový režim každý den, tj. i během víkendu a v různých životních situacích. „Vybrat si pár dnů volno“, a tedy neužívat léky, je z hlediska anti-HIV léčby nebezpečné.

Vždycky existuje nějaké řešení, jak zabránit tomu, abys dávky léků nevynechával, ať už je tvůj životní styl jakýkoliv.

Jakmile si uvědomíš, že sis zapomněl vzít svou dávku léků – hned si ji vezmi.

AVŠAK, když na to přijdeš, až když máš brát svou další dávku, pak si dvojitou dávku neber !

Rekreační drogy a doplňková léčba

Působení některých anti-HIV léčiv se kříží s účinky tzv. rekreačních drog, pouličních drog, methadonem a doplňkovými terapiemi.

Tyto vzájemné vlivy mohou být dost složité a způsobit zvýšení či snížení hladin anti-HIV léků nebo i jiných léků v krvi.

Je proto velmi důležité, aby tvůj lékař věděl o všech dalších preparátech a doplňcích, které užíváš, byť jen občas. Tvůj lékař bude pokládat tyto informace za diskrétní.

Alkohol v zásadě neovlivňuje účinek anti-HIV léků. Avšak značné požití alkoholu a podobně i užívání rekreačních drog, může mít negativní dopad na dodržování tvého lékového režimu. Bylo by jistě dobré, kdyby zdravotní pracovníci a lidé pečující o tvé zdraví o tom věděli.

Deník lékového režimu (viz str. 14):

Použij jej k vypracování svého rozvrhu užívání anti-HIV léků a jiné pravidelné medikace.

Deník dodržování lékového režimu (adherence)

Rozvrh užívání léků:

Použij horní tabulku k naplánování rozvrhu užívání léků (případně za pomoci lékaře nebo sestry). Použij stínování (rozlišení) pro dobu, kdy nemáš jíst – v případě, že užíváš ddI bez tenofoviru či indinavir bez ritonaviru a obdobně označ dobu jídel, při nichž máš užívat léky jako - lopinavir (Kaletra), nelfinavir, ritonavir, saquinavir, atazanavir a tenofovir.

Název léku	dopoledne												odpoledne								ráno		
	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	1	2	3	

Kontrola dodržování lékového režimu:

Když jsi vypracoval výše uvedený denní rozvrh, použij níže uvedenou tabulku k odškrtnutí každé požití dávky. Název léku a předepsaný čas jeho užití uveď v horní části tabulky. Pro každý lék použij samostatnou kolonku. Níže si zaznamenej dávku a skutečný čas jejího požití. Udělej si fotokopii či svoji verzi tabulky (třeba zvětšenou) pro druhý a třetí týden. Tento postup ti pomůže zjistit, nakolik to zvládáš a může se ti to také hodit při tvé příští návštěvě lékaře.

Týden/datum :

1* →	Název léku a čas/dopoledne			Název léku a čas/odpoledne		
2* ↓						
Pondělí						
Úterý						
Středa						
Čtvrtek						
Pátek						
Sobota						
Neděle						

1* zde uveď název léku a předepsané časy dávek z výše uvedeného denního rozvrhu užívání léků

2* do políček každého dne vepiš skutečný čas každé požití dávky léku

Rezistence

Co je rezistence ?

Rezistence na anti-HIV léky se vyvine, jestliže struktura viru dozná malých změn. Tyto změny se nazývají mutace. To může znamenat, že lék již nepůsobí tak dobře nebo dokonce vůbec.

Můžeš být rovněž infikován kmenem viru, který je už rezistentní (odolný) vůči některým nebo všem anti-HIV lékům.

Proto se nyní obecně doporučuje provést všem testy rezistence před započítím anti-HIV léčby. Měl bys však mít proveden test rezistence také tehdy, jakmile jsi byl diagnostikován na HIV bez ohledu na to, zda hodláš zahájit terapii.

Jak rezistence nastane ?

Mutace viru, které vedou k jeho rezistenci na léky vznikají obvykle jenom tehdy, když pokračuješ v léčbě a máš již virovou nálož jisté hodnoty, tedy zjistitelnou.

Jestliže tvá VN přesahuje 500 kopií/ml po 2-3 měsících či hodnotu 50 kopií/ml po 6 měsících, pak je nejspíš potřeba změnit terapii.

Tvůj lékař by měl pečlivě vyhodnotit, proč výsledky terapie nejsou tak dobré, jak by mohly být. Bude třeba zjistit, nakolik zvládáš lékový režim a vedlejší účinky, provést testy rezistence, případně testy hladiny léků v krvi.

Ke vzniku rezistence může dojít i při nízkých hodnotách VN, mezi 50-500 kopiemi/ml.

Test rezistence by ti měl být proveden 4 týdny po zahájení nebo změně terapie a následně pak každé 3 měsíce, jestliže v léčbě pokračuješ.

Zajdi si pro výsledky testů, jakmile jsou hotové (obvykle za 2 týdny). Nečekej až do své příští návštěvy lékaře.

Je dobré dát si testy udělat 2-3 týdny před návštěvou svého lékaře, aby při ní výsledky testů už byly k dispozici.

Jestliže tvá VN zaznamenala nárůst, měla by ti být tentýž den odebrána krev ke kontrolnímu testu pro potvrzení výsledků testu předchozího. Malá zvýšení VN jsou často následkem chyb při vyhotovení testů. Mohou se také vyskytnout malá zvýšení, která opět klesnou - výkyvy VN. Kontrolní test ověří, co se děje. Jestliže tvoje kombinace selhává, lze minimalizovat riziko další rezistence právě tímto ověřovacím testem. Změníš-li léčbu při ještě nízké VN, pak bude odezva na tvou druhou kombinaci příznivější.

Co je zkřížená rezistence ?

Některé léky jsou zkříženě rezistentní na jiné. To znamená, že když se staneš rezistentní na jeden lék, budeš rezistentní rovněž na ostatní podobné léky, ačkoliv jsi je předtím neužíval. Toto platí zejména pro léky ze stejné lékové skupiny (tj. léky s podobným účinkem).

Zkřížená rezistence může být různého rozsahu. Někdy ti může být přínosný i účinek léku, na nějž máš zkříženou rezistenci, ale jeho efekt nebude zřejmě tak silný ani trvalý.

Jak se rezistenci vyhnout ?

Vyhnut se rezistenci náleží k nejdůležitějších podmínkám pro použití kombinované terapie. K tomu, aby se minimalizovalo riziko výskytu rezistence na kterýkoliv z léků, které užíváš potřebuješ mít dostatečně účinnou kombinaci.

Největší šanci, jak zabránit rezistenci máš při dosažení a udržení nezjistitelné VN za použití testů měřící VN s citlivostí pod 50 kopií/ml.

Jestliže s anti-HIV terapií začínáš, je dosažení tohoto faktu velmi reálné.

Význam různých hladin VN v průběhu léčby

méně než 50 (VN<50 kopií/ml)	Při této úrovni VN je produkováno tak malé množství kopií HIV, že vznik rezistence na tvou kombinaci není pravděpodobný. Pokud budeš léky řádně brát, je pravděpodobné, že je budeš moci užívat po řadu let.
mezi 50-500 (50<VN<500 kopií/ml)	Úroveň VN není tak nízká, aby zabránila vzniku rezistence. Za jistou dobu, jakmile se rezistence rozvine, budou léky ztrácet účinnost a tvá VN podstatně vzroste.
nad 500 (VN>500 kopií/ml)	Jestliže pokračuješ v terapii při takto zjištěné VN (aniž klesá), pak podstupuješ vysoké riziko vzniku rezistence a budeš moci užívat svou kombinaci jenom po omezenou dobu.

Jaké léky, jakou kombinaci zvolit ?

Čtyři základní skupiny anti-HIV léků:

NIRT	Nukleosidové a Nukleotidové Inhibitory Reverzní Transkriptázy (AZT, d4T, ddI, 3TC, FTC, Combivir, abacavir, Trizivir, tenofovir)
NNIRT	Ne-Nukleosidové Inhibitory Reverzní Transkriptázy (nevirapine, efavirenz)
IP	Inhibitory Proteázy (indinavir, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir, tipranavir, darunavir)
IV	Inhibitory Vstupu (T-20)

Strategie používání anti-HIV léků je v průběhu posledních 8 let dost jednotná. Hlavní zásadou je, že každá kombinace musí obsahovat alespoň 3 léky. Toto nadále platí, i když na konci této části probereme několik odlišných přístupů.

Kombinace se obvykle skládají z léků dvou různých lékových skupin, a sice 2 preparátů ze skupiny NIRT a 1 léku ze skupiny NNIRT či IP (tento potencovaný ritonavirem).

Právě tyto kombinace mají nejlepší výsledky, což zohledňují i směrnice pro léčbu HIV.

Např. ve V. Británii tyto směrnice doporučují jako třetí lék - jeden NNIRT (s preferencí léku efavirenz před nevirapinem), poněvadž tyto léky se užívají v menším počtu tablet a mají menší nároky ohledně stravy ve srovnání s IP.

Jestliže neužíváš NNIRT jako třetí lék, pak se doporučuje jeden IP zesílený ritonavirem. Sem patří Kaletra (lopinavir s ritonavirem už přímo v kapsli), dále saquinavir, fosamprenavir nebo indinavir, jež se všechny užívají spolu s malou dávkou ritonaviru (kapsle zvlášť) v tutéž dobu.

Atazanavir se rovněž používá, i když obvykle jen po výskytu vedlejších účinků u předchozí kombinace. Užívá se 1x denně po 2 tabletách (2x150mg)+100mg ritonaviru. Vyvolává-li tato dávka nežádoucí účinky, lze vynechat ritonavir a zvýšit dávku atazanaviru na 2x200mg. Studie, které probíhají možná prokážou jeho uplatnění i v kombinacích první linie (první terapie).

IP - tipranavir a darunavir, používané pro léčbu 2. linie, jsou rovněž potencované ritonavirem. Oba léky jsou určeny pro lidi s rezistencí na IP.

Malá dávka ritonaviru užitá v kombinacích s IP zajišťuje lepší a stálejší hladinu léků v krvi, což snižuje riziko rezistence a také množství tablet včetně menších stravních nároků ve srovnání s nepotencovanými IP. Některým i malé dávky ritonaviru však způsobují zvýšenou nevolnost.

Použití lékového režimu s NNIRT či IP bude záviset na dohodě s tvým lékařem, na tvém dosavadním zdravotním stavu a na případné předešlé rezistenci na jisté anti-HIV léky.

Které z léků skupiny NIRT použít ?

V současné době se doporučuje 6 léků z této skupiny - 3TC, FTC, abacavir, AZT, ddI a tenofovir. Směrnice pro léčbu HIV se zaměřují hlavně na 3 páry léků této skupiny (viz níže).

Lék ddI se nasazuje zřídka pro první terapii, protože se musí brát na lačný žaludek.

Lék d4T, dříve hodně používaný, není dnes obecně doporučován pro první léčbu, neboť je spojován s příznaky lipoatrofie (ztráty tuku).

Které z možných dvojic NIRT použít ?

3TC a FTC jsou si velmi podobné, a tudíž jsou zástupné. Všechny kombinace by měly mít jen 1 z těchto 2 léků, nikoliv oba.

Zásadní volbou tedy je, který další NIRT přidat. Výběr je do jisté míry zjednodušen či zkomplikován tím, že existují 3 preparáty, které mají 2 NIRT v jedné tabletě - "**duální**" NIRT:

- **tenofovir + FTC (Truvada) - 1x denně**
- **abacavir + 3TC (Kivexa) - 1x denně**
- **AZT + 3TC (Combivir) - 2x denně**

Jednotlivé komponenty uvedených "duálních" (2-složkových) lékových formulací mohou být předepisovány a užívány samostatně. Často to závisí na příslušných cenách.

AZT spolu s 3TC užívané 2x denně a značně zkoušené v klinických studiích byly donedávna obecně doporučovány jako součást první léčby. Nevýhodou AZT jsou vedlejší účinky spojené s anémií a únavou. Způsobuje také lipoatrofii (ztrátu podkožní tukové vrstvy), což se obvykle projeví později (za rok). Tento negativní účinek lze zvrátit přechodem na tenofovir či abacavir.

Kombinace, které jsou nejvíce používané, vyzkoušené a doporučované směrnicemi pro léčbu HIV/AIDS jsou složeny ze 2 léků sloupce A (NIRT) a 1 léku z lékových možností ve sloupci B.

sloupec A	sloupec B	
	BUĎ:	NEBO:
2 léky z NIRT	1 lék z NNIRT	1 lék z IP + ritonavir
tenofovir + FTC*	efavirenz (preference)	Kaletra (lopinavir/ritonavir)
abacavir + 3TC*	nebo	nebo indinavir + ritonavir
# AZT + 3TC*	nebo	nebo saquinavir + ritonavir
? dDI	nevirapin (alternativa)	nebo amprenavir + ritonavir
		nebo atazanavir + ritonavir

* **2-složkové NIRT**, kombinovaná tableta = 2 účinné látky v 1 tabletě.

AZT+ 3TC není nadále doporučovaná jako přednostní volba pro první kombinaci, ale jako alternativa.

? **ddI** není obvykle vybírán pro první lékovou kombinaci, neboť se musí brát na lačný žaludek s absencí jídla ještě hodinu po požití. Kombinace první volby s ddI byly zkoumané v klinických studiích méně často a nemají jednoznačné přednosti ve srovnání s výše uvedenými 3 páry NIRT.

Tenofovir by neměl být v téže kombinaci jako **ddI**, zvláště je-li 3. lékem NNIRT.

Tenofovir a **abacavir** by se neměly spolu užívat, dokud nebudou objasněny jejich možné interakce zjištěné v nedávných studiích.

AZT tudíž není už obecně doporučen jako lék preferenční pro první terapii. Doporučuje se také uvažovat o přechodu na jiný NIRT i těm, kteří mají při léčbě obsahující AZT stabilní výsledky, a sice dříve než se projeví úbytek tukové vrstvy.

Tenofovir se užívá 1x denně a je vylučován z těla ledvinami. Proto je důležitým ochranným opatřením provádění pravidelných testů ledvin vzhledem k toxicitě léku při jeho vylučování. Zároveň je třeba vyloučit užívání jiných léků, které jsou vylučovány z těla stejnou cestou. Tenofovir není spojován s lipoatrosií.

Abacavir, původně určený k užívání 2x denně, byl nedávno schválen jako lék, který se užívá 1x denně. Nejzávažnějším vedlejším účinkem abacaviru je hypersensitivní reakce na tento lék vyskytující se až u 7% lidí.

Příznaky této reakce mohou být horečka, bolest hlavy, vyrážka, bolest v krku, průjem, bolení břicha, únava, nevolnost, zvracení, chřipkové projevy atd., které se každým dnem zhoršují.

Každý jedinec s podobnými příznaky po užití abacaviru musí vyhledat urychleně lékařskou pomoc a přestat tento lék užívat.

Jestliže jednou dojde k ukončení užívání abacaviru, nesmí být tento lék toutéž osobou již nikdy užíván, neboť nepříznivá reakce se může vrátit s ještě větší intenzitou a může ohrožovat i život.

Od roku 2006 začaly být v některých zemích používány nové genetické testy (HLA B-5701) identifikující jedince se zvýšených nebezpečím výskytu hypersensitivní reakce na abacavir. Ač negativní výsledek takového testu není úplnou zárukou, že taková reakce nenastane, přece jen významně snižuje riziko jejího výskytu.

Při vzniku rezistence na tenofovir či abacavir existuje obava z klíčových mutací, a sice v případě tenofoviru - K65N, v případě abacaviru - L74V, které jsou zkříženě rezistentní na jiné NIRT. Tento fakt rezistence je závažný pro ono malé procento lidí, kteří nedosahují dostatečně dobrých léčebných výsledků. Při volbě mezi tenofovirem či abacavirem není jednoznačného doporučení pro jeden či druhý medikament.

Pokud jde o řešení problému vedlejších účinků je většina léků skupiny NIRT zaměnitelná, tj. při výskytu nežádoucích účinků z jednoho léku lze přejít na jiný. Výjimkou jsou tzv. interakce léků - vzájemný negativní vliv na účinnost.

NIRT, jež by se neměly užívat spolu !

Některé NIRT nelze spolu kombinovat:

- AZT a d4T
- 3TC a FTC
- ddI a tenofovir (zejména ne s NNIRT)
- abacavir a tenofovir (do doby, než budou objasněny jejich vzájemné interakce)
- d4T a ddI (nikoli spolu během těhotenství)

NNIRT - efavirenz či nevirapin ?

Rozdíl mezi oběma léky byl už předmětem mnoha debat. Ve praxi jsou oba hojně užívány. Asi 60% z těch, jejichž kombinace obsahuje NNIRT užívá efavirenz a cca 40% nevirapin. Nicméně současné směrnice pro léčbu HIV preferují efavirenz před nevirapinem, vzhledem k jistému riziku závažné alergické reakce na nevirapin.

Oba mají podobné vedlejší příznaky - vyrážku a riziko poškození jater - které mohou někdy ohrozit i život, což je třeba průběžně sledovat.

Vážná alergická reakce zvaná Stevens-Johnson Syndrom (SJS) je hlášena asi u 0,3% lidí, kteří užívali nevirapin a u 0,1% lidí s efavirenzem.

Zjistilo se, že riziko SJS u nevirapinu souvisí se zahájením léčby při dost vysokém počtu CD4 (nad 250 u žen a přes 400 u mužů). Vliv úrovně CD4 na vznik SJS je součástí dalšího výzkumu.

Nevirapin není obvykle doporučován osobám s hepatitidou typu C a HIV (koinfekce), protože jedna studie prokázala urychlení choroby jater.

Alergická reakce u nevirapinu nastává obvykle jen během prvních 2 měsíců. V tomto období bys měl být pozorně sledován. Jinak se však nevirapin snáší dobře.

Nejvýznamnější vedlejší účinky efavirenu souvisí s centrálním nervovým systémem (CNS). Patří sem změny nálady jako úzkost, euforie, deprese a poruchy spánku – „živé“ sny a noční můry.

Objevují se u většiny lidí, kteří poprvé použijí efavirenz, obvykle však ustoupí po několika dnech nebo týdnech. Asi 10-15% lidí přestává lék užívat kvůli všeobecnému vlivu na kvalitu jejich života. Asi 3% lidí přestane efavirenz užívat vzhledem k závažným psychiatrickým příznakům, které se projevují většinou ihned po zahájení léčby.

Proto by tě měl tvůj lékař před započítím terapie s efavirenzem řádně o těchto vedlejších účincích informovat.

Možnosti výběru mezi IP

Obecně směrnice pro léčbu HIV doporučují, aby IP byly zesíleny malou dávkou ritonaviru (booster). Kaletra (lopinavir včetně ritonaviru) je jediný takto kombinovaný IP = 2-složková tableta. Ostatní varianty potencionovaných IP jsou uvedeny v přehledu na str. 19.

Od r. 2006 existuje také nová léková forma (dávka) Kaletry - Meltrex, která snižuje počet užívaných kapslí a nemusí se brát s jídlem.

Saquinavir má také novou formulaci - 500mg, která rovněž snižuje počet užívaných tobolek.

Nelfinavir není v současné době doporučován pro nástupní anti-HIV terapii, avšak je často vybírán jako 3. lék pro ženy v době těhotenství.

Lidé velmi citliví na vedlejší účinky ritonaviru mohou užívat nezesílené IP (bez ritonaviru). Pro jednotlivé IP lze rovněž provést ověření hladiny léku v krvi speciálním testem.

Trojkombinace složené z NIRT

Kombinace složené pouze z léků skupiny NIRT nejsou přednostně doporučované ve směrnících pro anti-HIV léčbu, neboť jsou méně účinné coby počáteční terapie.

Ač tyto kombinace se nepokládají za vhodné pro první léčbu, může nastat situace, že je ti vybrána kombinace s abacavirem, AZT a 3TC (pouze NIRT), byť po úspěšné odezvě na kombinaci s IP či NNIRT, a sice kvůli snížení vedlejších účinků spojovaných s IP či NNIRT (zvýšený obsah tuků v krvi, lokální hromadění tuku - lipodystrofie). Podmínkou je, že nejsi na výše uvedené NIRT rezistentní. Jiné kombinace složené jen z NIRT se nedoporučují.

Nové nestandardní postupy

Prozatím nejúčinnější, nejstálější a také nejlépe snášenou léčbou jsou standardní kombinace: 2x NIRT + 1x NNIRT nebo 1x zesílený IP.

Poslední studie se zaměřují i na jiné postupy, avšak zatím nepřinesly stejný úspěch.

Např. některé studie vůbec nepoužívají NIRT, ale buď 2 potencionované IP (v jednom případě jen 1 zesílený IP) nebo kombinaci IP + NNIRT, čímž se snaží vyhnout některým nežádoucím účinkům vyvolávaných léky skupiny NIRT.

Všechny NIRT ovšem nemají stejné vedlejší účinky - zejména v souvislosti s lipotrofií a úbytkem tukové tkáně. Není nutné vyloučit všechny NIRT. Lze volit mezi tenofovirem, abacavirem, 3TC a FTC. Je také pravdou, že někteří nepocítují při užívání těchto léků žádné vedlejší účinky, což je třeba také brát v úvahu.

Ti, co začínají s léčbou a už mají rezistenci na běžné léky či vysokou VN musí užívat 5 i více léků. Jejich počet lze snížit při zlepšení stavu.

Léky a dávkování

Následující tabulka uvádí různé názvy léků, jejich dávkování, celkový počet dávek za den a stručné pokyny ohledně stravy. Některé lékové kombinace vyžadují odlišné dávkování. Jisté léky (ritonavir, nevirapin) mají zpočátku (1 nebo 2 týdny) snížené dávkování. Léky označené hvězdičkou jsou dostupné ve speciálních programech nebo budou brzy oficiálně schváleny. Každou kombinaci a příslušné dávkování musíš projednat se svým lékařem.

Název léku	Značka (jiná označení)	Dávkování	Počet tablet/den	Stravní omezení (doporučení)
NUKLEOSIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY (NIRT)				
3TC/150mg	Epivir, lamivudine	1 tableta, 2x denně	2	není
3TC/300mg	Epivir, lamivudine	1 tableta, 1x denně	1	není
tenofovir	Viread	1 tableta, 1x denně	1	není
FTC	Emtriva, emtracitabine	1 kapsle, 1x denně	1	není
tenofovir + FTC	Truvada	1 tableta, 1x denně	1	není
abacavir	Ziagen	1 tableta, 2x denně	2	není
abacavir + 3TC	Kivexa, Epzicom	1 tableta, 1x denně	1	není
AZT	Retrovir, zidovudine	1 kapsle, 2x denně	2	není
AZT + 3TC	Combivir	1 tableta, 2x denně	2	není
AZT + 3TC + abacavir	Trizivir	1 tableta, 2x denně	2	není
ddI/EC	Videx, didanosine - EC (rozpuštěný ve střevě)	1 kapsle, 1x denně	1	nejíst 2 hod. před a 1 hod. po požití
d4T	Zerit, stavudine	1 kapsle, 2x denně	2	není
NE-NUKLEOSIDOVÉ INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY (NNIRT)				
efavirenz	Sustiva (600mg)	1 tableta, 1x denně	1	ne s tučným jídlem
nevirapine	Viramune	1 tableta, 2x denně	2	není
INHIBITORY PROTEÁZY (IP) - zdvojené a potencované (nejužívanější dávky)				
lopinavir/r	Kaletra (Meltrex)	2 tablety, 2x denně	4	není
	Kaletra (kapsle)	3 kapsle, 2x denně	6	s jídlem
indinavir/ritonavir	800mg/100mg	2x IDV/1x RTV, 2x d.	6	není
saquinavir/ritonavir	1000mg/100mg (500mg léková formulace)	2x SQV/1x RTV, 2x d.	6	s jídlem
fosamprenavir/riton.	700mg/100mg	1x FAPV/1x RTV, 2x či 1x denně		není
atazanavir/ritonavir	300mg/100mg	2x ATV/1x RTV, 1x d.	3	není
tipranavir/ritonavir	500mg/200mg	2x TPV/2xRTV, 2x d.	8	s jídlem
darunavir*/ritonavir	600mg/100mg	2xDRV/1xRTV, 2x d.	6	s jídlem
INHIBITORY PROTEÁZY (IP) – jednoduché (IP bez ritonaviru, obecně nejsou doporučované)				
nelfinavir	Viracept (potažená tableta)	5 tablet, 2x denně	10	s jídlem
atazanavir	Reyataz (400mg/den)	2 kapsle, 1x denně	2	s jídlem
INHIBITORY VSTUPU / FÚZE (splnutí)				
enfuvirtide	T-20, Fuzeon	podkožně injekce, 2x denně		není
DALŠÍ LÉKY POUŽÍVANÉ V ANTI-HIV LÉČBĚ				
Interleukin-2 (IL-2):	Experimentální léčba imunity užívaná spolu s kombinovanou terapií ke stimulaci nárůstu CD4. Aplikuje se injekčně každé 2 měsíce po dobu 5 dnů, během nichž se obvykle projevuje dosti těžkými stavy podobnými chřipce.			

Kdo je EATG ?

EATG (European AIDS Treatment Group) je nezisková organizace založená v roce 1991, která sdružuje lidi různých národností a různých komunit působící v oblasti HIV v Evropě.

Její cílem je co možná nejrychlejší dostupnost standardních léčiv, diagnostických testů a dalšího nezbytného vybavení pro účinnou prevenci a léčbu HIV infekce včetně zlepšování kvality života pro lidi žijící s HIV a těch, kteří jsou infekcí HIV ohroženi.

EATG se zaměřuje zejména na informovanost, osvětu a výchovu aktivistů ohledně léčby HIV. Geograficky se svými aktivitami soustřeďuje na evropský región podle členění WHO (Světové zdravotnické organizace)



Co je COPE ?

Projekt organizace EATG - **COPE (COntinuous Patient Education)** slouží k finančnímu zajištění překladu a vydávání informačních materiálů o léčbě HIV/AIDS a o problémech kvality života lidí žijících s HIV/AIDS.

Organizace států evropského regionu WHO, které působí na poli vzdělávání a osvěty týkající se léčby HIV/AIDS mohou žádat v rámci projektu COPE (cope@eatg.org) o finanční pomoc.



Poznámka k českému vydání:

Tato brožura je překladem anglické publikace vydané organizací HIV i-Base v Londýně, nicméně český text byl přizpůsobený české realitě a potřebám místní komunity v oblasti HIV/AIDS, a tudíž nemůže přesně odrážet koncept a názory autorů originální anglické verze. Autoři stejně jako organizace EATG, která umožnila české vydání, nejsou odpovědní za překlad, jeho přesnost či za dodatky a poznámky uvedené v příslušných jazykových mutacích.



Poděkování:

Odbornou korekturu českého textu laskavě provedl:
MUDr. Ladislav Machala, odb. asistent fakultní nemocnice Bulovka v Praze.



Publikace HIV i-Base přeložené do češtiny a vydané v České republice:

- Úvod do kombinované terapie (Introduction to Combination Therapy)
- Změna anti-HIV léčby (Changing Treatment)
- Jak vyloučit a zvládnout vedlejší účinky (Guide to Side Effects)



Autory anglického textu jsou: **Simon Collins** a **Andrew Moss**
Překlad, tisk a distribuce české verze: **Credum o.s. Praha, kurkaz@quick.cz**