

RAVIMIINFO BÜLLETÄÄN

Ravimiamet, Ravimiinfo Bülletään; Nooruse 1, Tartu 50411; e-post: info@ravimiamet.ee
Ravimiinfo bülletäänid on kättesaadavad veebiaadressil <http://www.ravimiamet.ee/945>

Sõltumatu väljaanne
Jaanuar 2008 nr. 43

Selles numbris:

HIV infektsiooni ravimid

HIV INFEKTSIOONI RAVIMID

HIV infektsiooni ravi eesmärgiks on haiguse progressiooni pidurdamine, elulemuse pikendamine, elukvaliteedi parandamine, immuunsüsteemi funktsiooni taastamine ja säilitamine ning HIV emalt lapsele ülekande vältimine. HIV infektsiooni ravi kaudseteks eesmärkideks on nakkuse leviku vähendamine ja oportunistlike infektsioonide ning kasvajate vältimine. Ravi eesmärk on vähendada viiruse hulka plasmas nii palju ja nii pikaks ajaks, kui võimalik. Ravi ajal jälgitakse viiruse taset organismis ja CD4 rakkude hulka. HIV infektsiooni ravi alustamise vajadus ja aeg oleneb kliinilise sümptomaatika esinemisest, CD4 rakkude arvust ja viiruse hulgast. Ravi nõuab aastatepikkust pühendumist nii patsiendilt kui arstilt. Retroviirusevastased ravimid küll parandavad elulemust, kuid on ühtlasi suhteliselt toksilised.

Retroviirusevastaseid ravimeid kasutatakse kolmel juhul:

- HIV positiivsetel patsientidel raviks,
- HIV positiivsetel rasedatel vajadusel raviks, aga ka vaid lapse nakatumise vältimiseks ja
- kokkupuutejuhtumite korral profülaktikaks.

HIV infektsiooni ravi üldised põhimõtted

- Raviskeemi valikul tuleb arvestada skeemi sobivust ja patsiendi ravimitaluvust.
- HIV infektsiooni ravitakse reeglina retroviirusevastaste ravimite kombinatsioonidega, mis vähendab resistentsuse tekke võimalust. Kombinatsioonid peavad olema sünergistliku toimega või andma lisaefekti.
- Optimaalne aeg ravi alustamiseks sõltub eeskätt CD4 rakkude hulgast, viiruse tasemest ja kliinilistest sümptomitest.
- Kliinilised sümptomid ja virooloogilised näitajad on aluseks ravi muutmisele või teise retroviirusevastase ravimi lisamisele. Ravimi valik sõltub eelnevast ravivastusest, taluvusest ja võimalikust ristresistentsusest.
- Viiruse taseme tõus viitab resistentsuse tekke võimalusele ja vajadusele ravimit vahetada. Samuti võib see viidata sellele, et patsient ei järgi ravisoovitusi.

– Rasedate ravi eesmärk on viiruse taseme minimeerimine, haiguse progressiooni pidurdamine emal ning infektsiooni lapsele ülekandumise vältimine.

– HIV infektsiooni ravides tuleb arvestada, et retroviirusevastased ravimid on koostoimed nii omavahel kui teiste ravimitega. Sellekohase täpse teabe leiab ravimiamaduste kokkuvõtetest.

Nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorid (Nucleoside Reverse Transcriptase inhibitors – edaspidi NRTI)

Nukleosiid-pöördranskriptaasi inhibiitorid (didanosiin, emtritsitabiin, abakaviir, lamivudiin, stavudiin, zidovudiin) inhibeerivad HIV pöördranskriptaasi ja vähendavad või väldivad HIV replikatsiooni nakatunud rakkudes. Koostoimete tekkimine NRTI (v.a didanosiin) ja teiste ravimite vahel on vähetõenäoline.

Kõik nukleosiidi analoogid võivad põhjustada potentsiaalselt eluohtlikke sündroome, nagu laktatsidoos koos maksa steatoosiga, mille põhjusteks on tõenäoliselt mitokondriaalne kahjustus ja lipodüstroofia. Seetõttu tuleb NRTI-de kasutamisel kroonilise B- või C-hepatiidi korral patsiente hoolikalt jälgida kõrvaltoimete tekke osas.

Laktatsidoosi esmasteks tunnusteks on seedetrakti vaevused (iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu), enesetunde halvenemine, isutus, kaalu langus, kiire ja/või sügav hingamine või neuroloogiline (sh motoorne nõrkus) sümptomaatika. Ravi tuleb katkestada hüperlakteemia ja metaboolse või laktatsidoosi, progresseeruva hepatomegalia või maksaensüümide aktiivsuse kiire tõusu korral. Eluohtlikud kõrvaltoimed tekivad harva. Enamuse NRTI-de korral (v.a abakaviir) on neerukahjustusega patsientidel vaja raviannust kohandada vastavalt kreatiniini kliirensile. Toit ei mõjuta nende ravimite imendumist, v.a didanosiin, mida tuleb võtta tühja kõhuga, sest koos toiduga manustamisel väheneb didanosiooni biosaadavus ligikaudu 50%.

Abakaviir – on saadaval nii üksikult kui ka kombinatsioonis lamivudiini või lamivudiini ja zidovudiiniga. Abakaviiri annustatakse kas 300mg 2 korda päevas või 600mg 1 kord päevas.

Abakaviiri ei tohi kasutada kolmik-kombinatsioonis lamivudiini ja tenofoviiriga virooloogilise ebaefektiivsuse suure tõenäosuse tõttu.

3...9% abakaviiriga ravitud patsientidel tekib kõrvaltoimena tõsine ülitundlikkusreaktsioon. Tavaliselt väljendub see nahasügeluses, halvas enesetundes ja palaviku tekkes. Harva lisanduvad seedetrakti ja hingamiseldude sümptomid. Juhul, kui tekib üksnes sügelus ilma süsteemsete sümptomiteta, võib ravi jätkata, kuid patsienti tuleb hoolikalt jälgida. Ülitundlikkuse sümptomid tekivad keskmiselt 11 päeva pärast abakaviirravi alustamist. Ravi abakaviiriga peab olema järjepidev, sest katkendlik ravi võib soodustada ülitundlikkuse arenemist. Ülitundlikkuse nähtude möödumisel abakaviiriga uuesti ravi alustada ei tohi, kuna ravi taasalustamisel areneb ülitundlikkus kiiresti (tundide jooksul) ja sümptomid on tavaliselt esialgselt võrreldes raskemad.

Didanosiin – kaugelearenenud haiguse korral ei saada tõenäoliselt didanosiiniga efekti. Didanosiooni annustatakse 400mg 1 kord päevas. Kõrvaltoimetest võivad tekkida: annusest sõltuv perifeerne neuropaatia, seedetrakti vaevused, pankreatiit. Kui patsiendil on anamneesis pankreatiit, tuleb teda ravi ajal hoolikalt jälgida. Võimalik on silmapõhja ja nägemisnärvi muutuste teke. Seetõttu tuleks eeskätt lastel iga 6 kuu järel silmapõhjasid kontrollida.

Didanosiooni kombineerimisel tenofoviirdisoproksiiliga, tuleb arvestada, et viimane inhibeerib didanosiooni metabolismi ja seega tuleb didanosiooni annust vähendada. Didanosiooni kombineerimisel stavudiiniga suureneb

pankreatiidi, laktatsidoosi ja neuropaatia teke oht. Nimetatud kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada ravi alustamiseks ja rasedatel.

Emtritsitabiin - sarnaneb efektiivsusest ja ohutusest lamivudiinile. Emtritsitabiin on saadaval ka kombinatsioonis tenofoviirdisoproksiiliga. Ravis kasutatakse annust 200mg 1 kord päevas. Ravides tuleb silmas pidada, et HIV-1 resistentsus emtritsitabiinile tekib muutuse tõttu koodonis 184, mille tulemusena HIV pöördtranskriptaasi metioniin asendub valiiniga. Kuna samal põhjusel areneb resistentsus lamivudiinile, siis on võimalik ristresistentsuse teke. Emtritsitabiin on üks paremini talutavaid NRTI-d. Kõrvaltoimetest võib tekkida peopesade ja jalataldade hüperpigmentatsioon, HBV infektsiooniga patsientidel võib hepatiit ägeneda.

Lamivudiin - nii nagu emtritsitabiin, on ka lamivudiin hästi talutav. Ravimit annustatakse kas 150mg 2 korda päevas või 300mg 1 kord päevas. Lamivudiin on saadaval nii üksikult kui ka kombinatsioonis zidovudiini ja zidovudiini ning abakaviiriga.

Lamivudiini kombineerimisel tenofoviirdisoproksiili ja abakaviiriga, samuti tenofoviirdisoproksiili ja didanosiiniga kord päevas manustatuna, on varajases staadiumis kirjeldatud virooloogilise ravivastuse puudumist ning resistentsuse teke suurt esinemissagedust. Kuna 100mg lamivudiini on näidustatud B-hepatiidi raviks, siis ravi katkestamisel HIV-ga patsientidel, kellel esineb ka HBV või lamivudiin-resistentsuse teke korral HBV-ga patsientidel, võib hepatiit ägeneda. Pankreatiit tekib lamivudiinravi saanutel harva.

Stavudiin - stavudiini kasutatakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega kas ravi alustamiseks või siis, kui ravi teiste NRTI-dega ei ole andnud tulemusi. Stavudiini annus on 40mg 2 korda päevas. Võrreldes teiste NRTI-dega võib stavudiinraviga sagedamini tekkida laktatsidoos. Laktatsidoosi ja pankreatiidi teke võimalus suureneb, kui stavudiini kombineerida didanosiiniga. Nimetatud kombinatsiooni ei ole soovitatav kasutada, samuti ei sobi kombinatsioon ravi alustamiseks rasedatel. Stavudiinravi kutsub sageli esile lipodüstroofiat ja perifeerset neuropaatiat. Viimane taandub reeglina peale ravi lõpetamist.

Zidovudiin - on saadaval nii üksikult kui ka kombinatsioonis lamivudiiniga ning lamivudiini ja abakaviiriga. Annustatakse 300mg 2 korda päevas. Zidovudiini võib kombineerida kõikide NRTI-dega

v.a stavudiiniga, mis kutsub esile antagonistliku toime. Kõrvaltoimetest tekivad sageli iiveldus, oksendamine, aneemia, neutropeenia, peavalu, halb enesetunne, müalgia, maksaensüümide aktiivsuse tõus, nahalööve. Võrreldes stavudiiniga põhjustab zidovudiin vähem lipodüstroofiat, laktatsidoosi ja steatoosi.

Nukleosiid- ja nukleotiid-pöördtranskriptaasi inhibiitorid (*Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor*).

Tenofoviirdisoproksiilfumaraat - on eelravim, mis imendumise järgselt muudetakse aktiivseks toimeaineks tenofoviiriks. Sobib ravi alustamiseks ja NRTI resistentsuse korral. Annustatakse 300mg 1 kord päevas. Neerukahjustusega patsientidel on vaja raviannust kohandada vastavalt kreatiini kliirensile. Saadaval on ka kombinatsioon emtritsitabiiniga ning emtritsitabiini ja efavirensiga. Tenofoviiri ei tohiks kasutada kombinatsioonis abakaviiri ja lamivudiiniga või didanosini ja lamivudiiniga viroloogilise ebaefektiivsuse suure riski tõttu. Samuti ei sobi nimetatud kombinatsioon ravi alustamiseks. Üldiselt on tenofoviirravi patsiendil hästi talutav. Võimalik on neerupuudulikkuse süvenemine, Fanconi sündroomi teke, mistõttu tuleb neerukahjustusega patsientidel jälgida neerufunktsiooni. Kui tenofoviiri kasutatakse koos didanosiniga, tuleb didanosini annust vähendada, sest koosmanustamisel suureneb didanosini kontsentratsioon 40...60% ja suureneb oht didanosiniga seotud kõrvaltoimete (vt didanosin) tekkeks. Tenofoviir vähendab atasanaviiri maksimaalset kontsentratsiooni ~40%, ritonaviiri lisamisel kombinatsioonile väheneb tenofoviiri negatiivne mõju atasanaviiri maksimaalsele kontsentratsioonile oluliselt (maksimaalne kontsentratsioon väheneb ~26%, kui kasutatakse atasanaviiri/ritonaviiri 300/100mg).

Mitte-nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (*Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors – edaspidi NNRTI*)

Kasutatakse kombinatsioonis NRTI-ga. Resistentsuse korral NRTI-le ja proteaasi inhibiitoritele võib olla säilinud tundlikkus NNRTI-le. NNRTI rühmas on ristresistentsus tavaline. Resistentsus NNRTI-le areneb kiiresti, eriti kui neid kasutada monoteraapiana või kombinatsioonis, mis ei taga täielikult viiruse supressiooni. Kõik NNRTI-d, eriti aga nevirapiin, võivad põhjustada tugevat sügelust. NNRTI-d metaboliseeruvad CYP450 isoensüümide kaudu ja

seetõttu annavad koostoimeid proteaasi inhibiitorite ja paljude teiste ravimitega.

Efavirens - kasutatakse kombinatsioonis teiste retroviirusevastaste ravimitega. Efavirensi annus on 600mg päevas. Eelnevalt ravimata patsientidele on kombinatsioon efavirens/zidovudiin/lamivudiin HIV RNA kontsentratsiooni langetamisel efektiivsem ja paremini talutav kui kombinatsioon abakaviir/zidovudiin/lamivudiin ning seda ka viiruse kõrge algtaseme korral (100 000 koopiat/ml).

Kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks on sügelus, pearinglus, peavalu, unetus ja keskendumisraskused. Patsientidel, kellel on anamneesis psüühikahäired, on suurem oht mania ja depressiooni tekkeks ning tõuseb suitsiidirisk. Kesknärvisüsteemi (KNS) sümptomid nagu unetus, ebanormaalsed unenäod ja keskendumisraskused avalduvad 1...3 tunni jooksul pärast ravimi võtmist ning võivad mööduda mõne päeva kuni mõne nädalaga, aga võivad jääda püsima ka aastateks. Kui efavirensi võetakse enne magamaminekut võivad KNS sümptomid esineda ka hommikul, mistõttu võib olla häiritud autojuhtimine. Rasedatele efavirens ei sobi, sest loomkatsed on näidanud reproduktiivtoksilisust, k.a teratogeenset toimet.

Efavirens on CYP3A4 indutseerija, seega nt samaaegsel efavirensi ja morfiini kasutamisel on efektiivseks valu vaigistamiseks vaja morfiini annust tõsta. Efavirens vähendab mõnede proteaasi inhibiitorite (nt sakvinaaviir), samuti vorikonasooli kontsentratsiooni. Seetõttu ei ole nimetatud ravimite kooskasutamine soovitatav.

Nevirapiin - on efektiivsuselt võrreldav efavirensiga, kuid manustatakse 2 korda päevas (200mg) ja kõrvaltoimete tekke risk on suurem. Nevirapiin võib põhjustada eluohtlikku maksatoksilisust ja -puudulikkust patsientidel, kellel maksaensüümide aktiivsus on tõusnud või kellel on B- või C-hepatiit. Eluohtlike kõrvaltoimete riski tõttu ei tohi nevirapiinravi alustada naistel, kellel CD4 rakkude arv on >250 raku/mm³ ja meestel, kellel CD4 rakkude arv on >400 raku/mm³. Lisaks võivad tekkida palavik, iiveldus, peavalu. Sügelus tekib tavaliselt ravi alguses ja on intensiivsem kui teiste NNRTI-ga. Sügeluse ja maksatoksilisuse vähendamiseks võib esimesel kahel ravinädalal manustada 200mg kord päevas ja edasi 200mg kaks korda päevas. Nagu ka efavirensi korral, tuleb nevirapiini ja metadooni kooskasutamisel metadooni annust tõsta. Samuti vähendab nevirapiin mõne proteaasi inhibiitori (nt lopinaviir) toimet.

Fikseeritud annusega kombinatsioonid on järgmised:

- Zidovudiin/lamivudiin (300/150mg) – annustatakse 2 korda päevas
- Zidovudiin/lamivudiin/abakaviir (300/150/300mg) – annustatakse 2 korda päevas
- Abakaviir/lamivudiin (600/300mg) – annustatakse 1 kord päevas
- Emtritsitabiin/tenofoviir (200/300mg) – 1 kord päevas.

Proteaasi inhibiitorid (*Protease inhibitors* – edaspidi PI)

PI-d (amprenaviir, atasanaviir, darunaviir, fosamprenaviir kaltsium, indinaviir, nelfinaviir, ritonaviir, sakvinaviir, tipranaviir, lopinaviir/ritonaviir) takistavad uute rakkude nakatumist ja viiruse replikatsiooni. Kasutatakse kombinatsioonis teiste viirusevastaste ravimitega. Üha enam kasutatakse raviskeemi, kus proteaasi inhibiitorile lisatakse väikeses annuses ritonaviir. Sellise kombineerimise tulemusena väheneb PI-de metabolism ja suureneb nende kontsentratsioon seerumis ehk ritonaviir on PI-de farmakoloogiliseks potentseerijaks. Paljud PI-d põhjustavad hemofiiliaga patsientidel verejooksude sagenemist. Kõrvaltoimetena võivad tekkida hüperglükeemia, insuliiniresistentsus, hüperlipideemia, lipodüstroofia, maksatoksilisus. Maksatoksilisust põhjustab eriti tiprinaviir. See tekib tavaliselt patsientidel kellel on lisaks HIV-le ka B- või C-hepatiit. Kõik PI-d metaboliseeruvad CYP3A4 vahendusel ja seetõttu annavad nad koostoimeid paljude ravimitega.

Amprenaviir - annustatakse 1200mg 2 korda päevas. Maksakahjustuse korral on vaja annust kohandada. Tavalisteks kõrvaltoimeteks on iiveldus, oksendamine (eriti kombinatsioonis zidovudiiniga), sügelus ja suuümbruse paresteesia.

Atasanaviir - on kord päevas manustatav, 300mg koos 100mg ritonaviiriga. Maksakahjustuse korral on vajalik annuse kohandamine. Atasanaviir /ritonaviir kombinatsioon on võrreldav lopinaviir/ritonaviir kombinatsiooniga. Kõrvaltoimetest põhjustab kaudset atüüpilist hüperbilirubineemiat, samuti EKG-s atüüpilist PR intervalli pikenemist, mistõttu tuleb südamehäiretega patsiente hoolikalt ravi ajal jälgida.

Darunaviir - sarnaselt tipranaviirile (vt tipranaviir) on efektiivne patsientidel, keda on juba ravitud ja kellel on tekkinud resistentsus teiste PI-de suhtes. Adekvaatse biosaadavuse tagamiseks tuleb võtta koos ritonaviiriga (600/100mg 2 korda päevas). Kõrvaltoimetest võib tekkida

kõhulahtisus, iiveldus, peavalu ning sarnaselt teiste PI-dega võib tõusta aminotransferaaside aktiivsus.

Fosamprenaviir kaltsium - on amprenaviiri eelravim ja seetõttu ei tohi kasutada koos teiste amprenaviiri sisaldavate ravimitega. Annustatakse 700mg koos 100mg ritonaviiriga 2 korda päevas. Maksakahjustuse korral on vajalik annuse kohandamine. Kõrvaltoimed on sarnased amprenaviirile, kuid kliinilistes uuringute põhjal on nende esinemissagedus väiksem kui amprenaviiri saavatel patsientidel.

Indinaviir - toksilisuse tõttu kasutatakse harvem kui teisi PI-d. Annustatakse 800mg 3 korda päevas. Maksakahjustuse korral on vajalik annuse kohandamine. Sagedaseks kõrvaltoimeks on neerukivid. Iseloomulik on ka naha ja limaskestade kuivus. Võib tekkida alopeesia.

Lopinaviir/ritonaviir kombinatsioon - kasutatakse nii seni ravimata kui ka varem ravitud patsientidel. Raviannus on 400mg 2 korda päevas koos 100mg ritonaviiriga. Ravi on üldiselt hästi talutav. Tüüpilised kõrvaltoimed on kõhulahtisus, iiveldus ja peavalu.

Nelfinaviir - annustatakse kas 1250mg 2 korda päevas või 750mg kolm korda päevas. Peamiseks kõrvaltoimeks on kõhulahtisus, mis pikema ravikuuri korral võib mööduda.

Ritonaviir - kuna ritonaviirravi ei ole patsiendile hästi talutav, siis kasutatakse teda peamiselt 100...200mg annuses 1 kuni 2 korda päevas koos teiste PI-ga.

Sakvinaviir - sakvinaviir/ritonaviir on sama efektiivne ja veidi paremini talutav kui indinaviir/ritonaviir kombinatsioon. Sakvinaviiri annus on 1000mg 2 korda päevas koos 100mg ritonaviiriga. Sakvinaviir põhjustab peamiselt järgmisi kõrvaltoimeid: kõhulahtisus, iiveldus, hüperlipideemia, aminotransferaaside aktiivsuse tõus ja lipodüstroofia. Hemofiilahaigetel võib suurendada veritsuse riski ja harva põhjustab sügelust ning hüperprolaktineemiat.

Tipranaviir - kasutatakse patsientidel, kes on juba saanud eelnevat viirusevastast ravi ja kellel on väljakujunenud resistentsus teiste PI-de suhtes. Darunaviir võib olla sellistel patsientidel paremini talutav kui tipranaviir. Soovitav annus on 500mg tipranaviiri koos 200mg ritonaviiriga. Ravimit tuleb võtta koos toiduga, siis on ravim paremini talutav. Kõrvaltoimetest võib tekkida tõsine maksakahjustus, mistõttu on vajalik hoolikalt

jälgida B- või C-hepatiidiga patsientide maksafunktsiooni näitajaid. Lisaks on sagedasemateks kõrvaltoimeteks kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine ja kõhuvalu.

Fusiooni inhibiitorid

Tegemist on HIV-1 glükoproteiini gp41 struktuuri muutuse inhibiitoriga, mis rakuväliselt seondub spetsiifiliselt viirusvalguga, blokeerides viiruse membraani ja märklaud-raku membraani ühinemise.

Enfuvirtiid – on näidustatud patsientidel, kes ei ole talunud varasemat ravi retroviirusevastaste

ravimitega või eelnev viirusevastane ravi on osutunud ebaefektiivseks. Manustatakse 90mg subkutaanselt 2 korda päevas. Kõrvaltoimetest tekib tavaliselt süstekoha reaktsioon: kerge kuni mõõdukas valu, punetus, induratsioon, ka tsüstid. Võib tekkida eosinofiilia või ülitundlikkusreaktsioon.

HIV infektsiooni ravi

HIV infektsiooni raviks kasutatakse alati mitme ravimi kombinatsioone. Reeglina kasutatakse vähemalt kolme ravimit: 2 NRTI-d + NNRTI või 2 NRTI-d + PI.

Retroviirusevastase ravi skeemid ravi alustamiseks varem ravimata patsientidel:

NRTI-l põhinev raviskeem (1 NNRTI + 2 NRTI-d)
Valikravi:
Efavirens ¹ +(lamivudiin või emtritsitabiin)+(zidovudiin või tenofoviir)
Alternatiivid:
NNRTI-de osas: nevirapiin
NRTI-de osas: (lamivudiin või emtritsitabiin)+(abakaviir või didanosiin või stavudiin)
PI-l põhinev raviskeem (1 või 2 PI-d+2 NRTI-d)
Valikravi:
Lopinaviir/ritonaviir või atasanaviir/ritonaviir)+(lamivudiin või emtritsitabiin)+zidovudiin
Alternatiivid:
PI-de osas: fosamprenaviir/ritonaviir või sakvinaaviir/ritonaviir või indinaviir/ritonaviir
NRTI-de osas: (lamivudiin või emtritsitabiin)+(abakaviir või didanosiin või stavudiin)
Kolmekordne NRTI²
Abakaviir+lamivudiin+zidovudiin

¹ v.a rasedatel või naistel, kes plaanivad rasestuda

² ainult siis, kui NRTI ja PI skeemid on välistatud ja kui viiruse hulk pole >1000 koopiat/ml-s

Eestis kasutatakse ravi alustamiseks järgmisi kombinatsioone

Kombineeritakse 1 valik tulbast A (kas NNRTI või PI) ja 1 valik tulbast B (NRTI)

	A		B
	NNRTI	PI	NRTI
Esmavalik	efavirens	lopinaviir/ritonaviir fosamprenaviir + ritonaviir	zidovudiin/lamivudiin tenofoviir/emtritsitabiin
Alternatiiv	nevirapiin	atasanaviir + ritonaviir nelfinaviir	didanosiin+lamivudiin Stavudiin+lamivudiin

Retroviirusevastased ravimid, mida ei tohi koos kasutada

Varase virooloogilise ebaõnnestumise riski tõttu ei ole soovitatav koos kasutada järgmisi ravimeid:

- Abakaviir + lamivudiin (või emtritsitabiin) + tenofoviir
- Didanosiin + lamivudiin (või emtritsitabiin) + tenofoviir

– Didanosiin + tenofoviir + NNRTI (ei soovita ravi alustamiseks)

Didanosiini ja stavudiini ei soovita koos kasutada ravi alustamiseks ja rasedatele perifeerse neuropaatia, pankreatiidi ja atsidoosi riski tõttu.

Stavudiini ja zidovudiini ei ole soovitatav koos kasutada nende antagonistliku toime tõttu.

Perinataalse ülekande vältimine

Enamasti toimub perinataalne ülekande sünnituse ajal. Ülekande ennetamiseks kasutatakse alates 14. rasedusnädalast zidovudiini monoterapiat. Sünnituse ajal manustatakse zidovudiini intravenoosselt. Pärast sünnitust alustatakse lapse ravi kuni lapse 6-nädalaseks saamiseni. Raviskeem vähendab ülekande võimalust 26%-lt 8%-ni. Kui viiruse hulk rasedal on >1000 koopia/ml-s tuleb kasutada kombinatsioonravi zidovudiini, mõne NRTI ja kas PI (sakviviir või lopinaviir/ritonaviiriga) või nevirapiiniga kogu raseduse vältel, kuna kombinatsioonravi tagab tõhusama preventiooni. Kui tegemist on rasedaga, keda pole varem ravitud, tuleb oodata raseduse 10...12 nädalani ja siis alustada raviga. Sõltumata eelnevast viirusevastasest ravist, on sünnituse ajal soovitatav manustada zidovudiini ning samuti ravida last kuni 6. elunädalani.

Ravi PI-ga võib emal põhjustada hüperglükeemiat. On uuringuid, mis on näidanud, et rasedusaegne PI ravi võib põhjustada enneaegset sünnitust.

Rasedatele, kes ei ole üldse saanud varasemat retroviirusevastast ravi ja ei ole tehtud ka profülaktikat, antakse sünnituse ajal zidovudiini ja jätkatakse lapse raviga kuni 6. elunädalani. Efektive on ka nevirapiini ühekordne manustamine sünnitajale ja vastsündinule. Nevirapiini resistentsuse vältimiseks peab sünnitanule ordneerima kolmeks päevaks zidovudiini ja lamivudiini kombinatsiooni.

Järgmisi kombinatsioone tuleks rasedatel vältida:

- stavudiin ja didanosiin - võib tekkida eluohtlik laktatsidoos;
- efavirens, eriti esimesel trimestril – teratogeenne;
- nevirapiin - tuleks vältida rasedatel, kellel CD4 tase on >250 raku/mm³ maksatoksilisuse ohu tõttu. See ei kehti nevirapiini üksikannuse kohta.

Täname koostöö eest dr. Kai Zilmer'it!

Kasutatud kirjandus

1. Anon. *Drugs for HIV Infection. Treatment Guidelines from The Medical Letters* 2006;4(50):67-76
2. *British National Formulary, British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*, 2005:50:313-321

Kokkupuutejuhtumite profülaktika

Kokkupuutejuhtumiks loetakse: nahka läbivat vigastust; limaskestast, konjunktiivist või naha kontakti vere või teiste potentsiaalselt nakkusohlike materjalidega. Profülaktikat tuleb alustada soovitatavalt kahe tunni jooksul alates kokkupuutest. Profülaktikat tehakse 2...3 retroviirusevastase ravimiga 1 kuu vältel. Selleks kasutatakse PI-d, nt zidovudiini 600mg päevas, jagatuna 2...3 korrale, ja lamivudiini 150mg 2 korda päevas. Suurema nakatumisriski korral (nahka läbiva vigastuse korral vere või muu kehavedeliku sattumisel haava, vere sattumisel limaskestadele või silma) lisatakse kolmas ravim, kas indinaviir 800mg 3 korda päevas või nelfinaviir 750mg 3 korda päevas.

KOKKUVÕTE

- Esialgseks raviks on soovitatav kasutada NNRTI ja kahe NRTI kombinatsiooni. NNRTI-dest esmane valik on efavirens.
- Eelnevalt ravi saanud patsientidel või patsientidel, kellel on väljakujunenud resistentsus teiste PI-de suhtes, kasutatakse tipinaviiri või darunaviiri kombinatsioonis enfuvirtiidiga.
- Ravi muutmisel tuleb välja vahetada vähemalt kaks või enam ravimit, arvestades farmakoloogilist anamneesi ja resistentsuse testi tulemusi.
- Kõikide patsientide ravi juhtimise aluseks on viiruse hulga ja CD4 rakkude taseme jälgimine. Efektive ravi korral tõuseb CD4+ rakkude arv keskmiselt 100...150 raku/mm³ võrra aastas.
- Tuleb arvestada, et NNRTI-d ja PI-d annavad palju koostoimeid omavahel ja teiste ravimitega.

Ravimiinfo Bülletääni tasuta tellimiseks ja aadressi muutmiseks palun saatke kiri aadressile: info@ravimiamet.ee