

INIȚIEREA ȘI MONITORIZAREA TRATAMENTULUI ANTIRETROVIRAL LA PACIENȚII CU INFECȚIA HIV/SIDA (revista literaturii)

Ina Bîstrișchi

Catedra Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Initiation and monitoring to antiretroviral treatment in HIV/AIDS infected patients

HIV/AIDS is a chronic infectious disease for life, without the known cure, and so people living with this infection should be monitoring medically for the rest of their lives. The key component of treatment and care of people with HIV/AIDS is providing antiretroviral treatment. Antiretroviral therapies increase the duration and quality of life of people with HIV/AIDS and reduce onward transmission of the virus.

Rezumat

HIV/SIDA reprezintă o maladie infecțioasă cronică pe viață, fără vindecare cunoscută, și astfel, persoanele care trăiesc cu această infecție trebuie să fie monitorizate medical pentru restul vieții sale. Componenta cheie a tratamentului și îngrijirilor persoanelor cu infecția HIV/SIDA este acordarea tratamentului antiretroviral. Tratamentul antiretroviral sporește durata și calitatea vieții persoanelor cu infecția HIV/SIDA și reduce transmiterea mai departe a virusului.

Terapia antiretrovirală (TARV) este unul din cele mai mari succese și realizări în istoria medicinei și reprezintă veriga principală a tratamentului bolnavilor cu infecția HIV. Actual sunt obținute și aprobate medicamente noi, care oferă mecanisme noi de acțiune, inclusiv asupra virusurilor multidrogrezistente, simple și confortabile din punctul de vedere al dozării și tolerabilității [15,23].

Primele realizări referitor la preparatele antiretrovirale au fost obținute între anii 1987 – 1990. Primul preparat antiretroviral utilizat pe larg a fost zidovudina: în 1985 – doar în studii clinice, iar din martie 1987 – începe utilizarea în practică. Acest preparat crea mari speranțe, cu toate că în rezultatul utilizării lui, inițial, nu au fost obținute mari rezultate. Situație similară a fost și cu alți inhibitori nucleozidici ai reverstranscriptazei (INRT) – didanozin, zalcitabin și stavudin, care au apărut între anii 1991 – 1994 [12,23].

În curând, în septembrie 1995, atenția societății medicale a fost atrasă de studiul european-australian DELTA (Delta, 1995) și studiul american ACTG 175 (Hammer, 1996). Acestea au demonstrat că tratamentul combinat cu 2 preparate INRT este mult mai eficace decât monoterapia, astfel frecvența trecerii în SIDA sau decesul s-a dovedit a fi mult mai joasă. Ambele studii au demonstrat că pentru obținerea unui rezultat bun este obligatoriu indicarea concomitentă a 2 preparate și nicidecum alternarea lor. În același timp, paralel s-au efectuat studii pentru o clasă nouă de preparate – inhibitorii de protează (IP), obținute în laboratoare științifice în baza structurii moleculare a virusului HIV și proteazei sale [23].

În februarie 1996 la Conferința a III-a în infecțiile retrovirale și oportuniste în Washington, Bill Cameron a prezentat primele rezultate ale cercetării preparatului ABT-247 – suplimentarea terapiei cu soluție orală de ritonavir a scăzut mortalitatea în rândul bolnavilor de SIDA de la 38% până la 22% (Cameron, 1998). Din acest moment terapia combinată a fost numită – terapia antiretrovirală înalt activă (HAART) [12,23].

Astfel din 1990 până în 1994, doar timp de 4 ani, morbiditatea prin SIDA în Europa s-a micșorat mai mult de 10 ori – de la 30,7% la 2,5%. Dar cel mai considerabil a scăzut morbiditatea prin infecția citomegalovirală și infecția provocată de *Mycobacterium avium-intracellulare* [12,23].

În sfârșit, la Conferința internațională în SIDA la Barcelona, toți specialiștii au fost de acord cu faptul că eliberarea organismului de virusul HIV nu este posibilă și virusul HIV rămâne

în stare latentă în celule, chiar și după o acțiune inhibitorii îndelungată asupra lui cu preparate antiretrovirale [12,23].

Deja în 2000 lozinca „Lovim HIV mai devreme și mai puternic” a fost înlocuită cu „Lovim cât mai puternic, dar la momentul potrivit” (Harrington and Carpenter, 2000). A apărut întrebarea principală – Când începem TARV? [12].

Tratamentul antiretroviral s-a îmbunătățit considerabil de la apariția terapiei combinate înalt active (HAART) în 1996. Pe parcursul anilor apar noi preparate, se determină eficacitatea lor, inofensivitatea și comoditatea în utilizare, de aceea permanent au loc modificări în recomandările inițierii TARV și alegerea schemelor optimale pentru pacienții naivi (pacienții care inițiază primar TARV).

Utilizarea schemelor contemporane de TARV permite în majoritatea cazurilor scăderea încărcăturii virale (nivelului ARN HIV) sub nivelul detectabil de test-sisteme (sub 40-50 copii/ml) și creșterea considerabilă a limfocitelor CD4 (peste 100-150 celule/μl peste 1 an de tratament) [1].

Numărul limfocitelor CD4 reprezintă un indicator de laborator major care reflectă activitatea sistemului imun al pacienților cu infecția HIV/SIDA și reprezintă criteriul de bază în decidera momentului inițierii TARV și profilaxiei infecțiilor oportuniste, concomitent fiind și un indice stabil de progresie a maladiei și, ulterior, de supraviețuire a pacientului [1,4].

Obiectivele primare ale TARV sunt cele clinice (reducerea morbidității și mortalității HIV asociate), virusologice (menținerea supresiei virale - preferabil < 50 copii/ml, la 6 luni de la inițierea TARV, pe o perioadă maximală și durabil, pentru preîntâmpinarea progresării infecției HIV și preîntâmpinării dezvoltării rezistenței medicamentoase a virusului HIV), imunologice (menținerea numărului CD4 cât mai mare pentru restabilirea funcțiilor sistemului imun și, respectiv, prevenirea debutului infecțiilor oportuniste), terapeutice (alegerea schemelor terapeutice cât mai eficiente, scăderea riscului efectelor adverse și toxice ale preparatelor, ușurarea și simplificarea regimului de administrare a preparatelor) și epidemiologice (reducerea transmiterii infecției altor persoane) [3,6,11,15,19].

Pacienții cu infecția HIV/SIDA cu nivelul limfocitelor CD4 < 200 celule/μl au un risc sporit de infecții oportuniste, morbidități non-SIDA și deces. Studiile randomizate controlate asupra pacienților cu CD4 < 200 celule/μl și/sau cu istoric de maladii SIDA definitive oferă dovezi convingătoare că TARV îmbunătățește supraviețuirea și întârzie progresarea bolii la acești pacienți [18]. Alte studii anterioare, efectuate asupra pacienților care au inițiat TARV cu numărul CD4 > 200 celule/μl, comparativ cu cei care au inițiat TARV tardiv (CD4 < 200 celule/μl) au furnizat, de asemenea, un suport puternic în favoarea aceluiași constatări [2,16].

Totodată, studiile clinice demonstrează că menținerea supresiei virale și a numărului CD4 cât mai aproape de nivelul normal, mai ales în rezultatul TARV, întârzie sau previne unele complicații non-SIDA definitive, cum ar fi, bolile renale HIV asociate. Supresia virală și recuperarea imună poate, de asemenea, întârzia sau împiedica alte tulburări ca maladiile hepatice, cardiovasculare și cele maligne [15].

Luînd în considerație faptul că virusul HIV se atașează de limfocitele CD4, pătrunde în interior și se replică intens în acestea, ca rezultat limfocitele CD4 se distrug. De regulă, când pacientul începe TARV, numărul limfocitelor CD4 începe să crească ca reflectare a îmbunătățirii capacității sistemului imun de a lupta cu infecția. TARV de succes va crește numărul CD4 și îl va menține la un nivel crescut pe toată perioada acțiunii preparatelor antiretrovirale. O scădere a numărului limfocitelor CD4, pe fondul TARV, poate reprezenta eșecul TARV.

Astfel, apare întrebarea „Când începem TARV?”. Momentul oportun pentru inițierea TARV mai este încă discutat. TARV nu este necesar de inițiat imediat cum s-a infectat persoana cu virusul HIV. Multe păreri pledează pentru faptul că tratamentul specific trebuie inițiat încă la etapa când pacientul este asimptomatic. O analiză a mai multor studii de cohortă și ghiduri indică o viziune răspândită pe larg cum că numărul limfocitelor CD4 este cel mai bun marker, iar încărcătura virală – al doilea marker pentru luarea acestei decizii [6]. Anterior inițierii TARV, urmează să fie oferit sprijinul necesar pentru asigurarea aderenței la tratament.

Există diferite recomandări pentru inițierea TARV la bolnavii cu infecția HIV/SIDA și fiecare țară are ghidurile sale de tratament și îngrijiri pentru această categorie de pacienți, elaborate în baza ghidurilor SUA (DHHS), OMS (destinate mediilor cu resurse limitate, cum ar fi Republica Moldova), Europene (EACS) și altele, dar toate recomandă inițierea tratamentului în următoarele cazuri: prezența simptomelor clinice ale maladiilor secundare, care atestă prezența imunodeficitului; scăderea numărului limfocitelor CD4 în sânge; prezența replicării active a virusului HIV, determinată prin nivelul ARN HIV în plasma sanguină.

În Republica Moldova la finele anului 2009 a fost aprobat „Ghidul Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV/SIDA”, elaborat în baza ghidului Organizației Mondiale a Sănătății [6].

Ghidul OMS (2009) pentru adulți și adolescenți, recomandă, că în condițiile resurselor limitate ale unor țări, decizia inițierii TARV nu va fi influențată de valoarea încărcăturii virale (ÎV) – ARN-HIV, dar se va baza pe criteriile clinice și imunologice (numărul CD4 - inițierea TARV tuturor pacienților cu infecția HIV, inclusiv gravidelor, indiferent de manifestările clinice, la $CD4 \leq 350$ celule/ μ l). În unele situații, chiar și numărul CD4 nu va fi posibil de obținut, atunci la baza inițierii TARV vor sta criteriile clinice [22].

Pentru stadiile I și II ale infecției HIV (OMS), TARV trebuie inițiat numai dacă $CD4 < 350$ celule/ μ l. Pentru stadiul II, în absența numărului CD4, numărul total de limfocite poate fi utilizat drept marker secundar al statutului imun, și anume, dacă numărul total al limfocitelor este sub 1200 celule/ μ l, atunci se va iniția TARV. OMS recomandă ca toți pacienții în stadiile III și IV trebuie tratați indiferent de numărul CD4 [22].

Ghidul SUA (DHHS) recomandă ca TARV să se inițieze la pacienții cu prezența în anamneza pacientului măcar a unei maladii SIDA indicatoare sau cu numărul $CD4 < 350$ celule/ μ l. De asemenea, mai recomandă TARV pentru următoarele grupe de persoane HIV infectate, indiferent de valoarea limfocitelor CD4 – gravide, persoanele cu nefropatie HIV asociată, persoanele cu hepatită virală B cronică, care necesită tratamentul hepatitei. Acest ghid mai sugerează că timpul optim de inițiere TARV la pacienții asimptomatici cu $CD4 > 350$ celule/ μ l nu este încă bine stabilit, dar recomandă ca această decizie (a iniția sau nu TARV) să fie luată în dependență de beneficiile și riscurile terapiei, comorbiditățile prezente la acești pacienți, înțelegerea și pregătirea pacientului pentru o aderență pe termen lung la TARV [15].

Unele studii au demonstrat beneficiile imunologice la inițierea TARV înainte ca numărul CD4 să scadă sub 350 celule/ μ l. În Europa și SUA, pacienții care au inițiat TARV la $CD4 > 350$ celule/ μ l, au obținut un număr al limfocitelor CD4 în limitele valorilor normale (Europa > 800 celule/ μ l, SUA > 500 celule/ μ l) după mulți ani de TARV, în comparație cu cei care au inițiat TARV la $CD4 < 350$ celule/ μ l [8,13,14].

Când numărul $CD4 > 350$ celule/ μ l, ÎV nu este asociată cu riscul dezvoltării decesului de SIDA, dar totuși, ÎV înaltă duce la o progresare mai rapidă spre SIDA decât ÎV joasă. Unii experți iau în considerație ÎV înaltă (> 100000 copii/ml, cel puțin două măsurări) sau scăderea rapidă a nivelului limfocitelor CD4 (mai mult de 50 – 100 celule/ μ l în an), drept criterii pentru inițierea TARV [11].

Alt ghid, IAS-USA (2008) recomandă în stadiul HIV simptomatic inițierea TARV este o indicație absolută, în stadiul HIV asimptomatic când $CD4 < 350$ celule/ μ l inițierea TARV, de asemenea, este o indicație absolută, iar când $CD4 > 350$ celule/ μ l decizia în favoarea inițierii TARV va fi luată pentru fiecare pacient individual. Drept condiții suplimentare pentru inițierea TARV vor fi – ÎV > 100000 copii/ml, viteza scăderii numărului $CD4 > 100$ celule/ μ l/an, riscul crescut al bolilor cardiovasculare, hepatitele cronice virale B sau C și nefropatia HIV asociată [10].

Standardele Clinice ale Asociației Britanice în lupta cu HIV (2008) recomandă inițierea TARV în următoarele condiții – pentru infecția HIV primară, decizia se ia în dependență de semnele clinice, prezența dereglărilor neurologice, $CD4 < 200$ celule/ μ l sau prezența comorbidităților SIDA indicatoare, iar pentru infecția HIV manifestă – când $CD4 < 200$ celule/ μ l, TARV se începe imediat; când $CD4$ este între 201-350 celule/ μ l, TARV se începe dacă

pacientul este bine pregătit pentru aceasta; când $CD4 > 350$ celule/ μ l și sunt prezente maladiile sau stările caracteristice infecției HIV, sau hepatita virală B cronică, care necesită tratament, sau în unele cazuri hepatita virală C cronică, sau cota parte a limfocitelor CD4 este sub 14% sau pacientul suferă de boli cardiovasculare sau are un risc sporit de complicații cardiovasculare, atunci este indicată inițierea TARV, suplimentar TARV este indicat obligatoriu persoanelor cu infecția HIV în stadiul SIDA (excepție sunt bolnavii cu tuberculoză cu $CD4 > 350$ celule/ μ l) [7].

Specialiștii europeni în ghidul EACS (2011), conform clasificăției CDC indicațiile pentru TARV sunt următoarele: în stadiul infecției HIV - B și C – pacienții simptomatici sunt tratați la orice valoare a limfocitelor CD4 sau ARN HIV, iar dacă sunt prezente infecțiile oportuniste (SIDA), TARV se inițiază cât mai rapid posibil; în stadiul A – pacienții asimptomatici sunt tratați în felul următor: **I categorie: când** $CD4 < 200$ celule/ μ l – TARV se administrează imediat, fără întârziere; **II categorie: când** $CD4$ între 201-350 celule/ μ l – TARV este recomandat; **III categorie: când** $CD4$ între 350-500 celule/ μ l – TARV se recomandă dacă este coinfecție cu hepatitele virale cronice B sau C (din cauza progresării maladiei cronice a ficatului), care necesită tratament, nefropatie HIV asociată sau o altă insuficiență organică specifică; se propune TARV dacă $\hat{IV} > 10^5$ copii/ml și/sau scăderea $CD4 > 50-100$ celule/ μ l/an sau vârsta mai mare de 50 ani, sau graviditate, risc crescut de boli cardiovasculare, maladii maligne; **IV categorie: când** $CD4 > 500$ celule/ μ l – tratamentul se amână, indiferent de valoarea \hat{IV} și necesită o monitorizare minuțioasă dacă $\hat{IV} > 10^5$ copii/ml; TARV se mai propune și dacă este ≥ 1 comorbidități enumerate mai la a II categorie; **V categorie:** indiferent de numărul $CD4$ și \hat{IV} în sânge, TARV se propune pe considerente individuale, mai ales dacă pacientul este pregătit și solicită inițierea TARV [9].

Analizând toate recomandările existente și bazându-ne pe ghidurile regionale și naționale putem iniția TARV pacienților cu infecția HIV/SIDA, dar decizia vis-a-vis de inițierea TARV trebuie să se bazeze pe două rezultate diferite ale numărului de limfocite CD4, în mod ideal la o distanță de cel puțin 7 zile, din cauza variațiilor caracteristice numărului de limfocite CD4, precum și pentru a exclude erorile de laborator și alte variații (de exemplu, maladiile concomitente). În cazul unor maladii concomitente acute, testul $CD4$ urmează a fi repetat doar după reconvașcența de acea maladie. Totuși, terapia nu trebuie să fie amânată în cazul în care pacientul se simte rău, sau dacă al doilea test $CD4$ nu poate fi ușor efectuat. Dacă nu există testul $CD4$, decizia de inițiere a TARV poate totuși fi luată doar în baza criteriilor clinice – în stadiul 3 sau 4 al maladiei [6].

Numărul inițial de limfocite CD4 la debutul TARV (în mod ideal, determinat atunci când pacientul nu suferă de o infecție oportunistă activă majoră) reprezintă un factor crucial în determinarea pronosticului, răspunsului la TARV și pentru monitorizarea răspunsului imunologic ulterior la TARV [6,11].

Absolut toate recomandările menționează că pacientul trebuie să fie pregătit pentru inițierea TARV, să înțeleagă scopurile lui și să fie aderent la terapie, adică să administreze preparatele indicate în dozele indicate, cu anumite intervale, inclusiv cu respectarea regimului alimentar și interacțiunea cu alte preparate medicamentoase. Tratamentul se inițiază numai după ce pacientul semnează acordul informat sau fișa de acceptare a TARV.

Cel mai greu în practică este stabilirea momentului inițierii TARV pacienților cu infecția HIV acută. La moment nu există o părere unică a specialiștilor despre necesitatea și necesitatea inițierii TARV în perioada acută a infecției HIV.

În corespundere cu recomandările specialiștilor din SUA, indicațiile pentru inițierea TARV bolnavilor cu infecția HIV acută nu se deosebește principial de indicațiile pentru pacienții cu infecție cronică. Suplimentar, în recomandările din SUA este specificat că la momentul actual nu este demonstrată prioritatea inițierii TARV în perioada acută a infecției HIV [10,15]. În recomandările Federației Ruse tratamentul bolnavilor în perioada acută a infecției HIV este indicat, dacă nivelul limfocitelor CD4 e scăzut sub 200 celule/ μ l (stadiul 2A, 2B) sau este stabilit stadiul 2C (infecția HIV acută cu maladii secundare) și limfocitele CD4 sunt sub 350

celule/ μ l [18,21]. Durata TARV la bolnavii cu infecția HIV acută, de regulă, este de la 6 până la 12 luni.

Deoarece în țările Europei de Vest și Americii de Nord la 10-20% de bolnavi naivi (care nu au primit niciodată TARV) cu infecția HIV, se detectează tulpini HIV rezistente cel puțin la unul din preparatele TARV, în majoritatea recomandărilor internaționale (europene, SUA, IAS-USA) este menționată necesitatea efectuării testului la rezistență HIV, înainte de indicarea TARV [9,10,15]. OMS nu recomandă testarea individuală a rezistenței medicamentoase anterior inițierii TARV în condițiile în care sectorul public prestează doar scheme TARV de prima linie, deoarece indiferent de rezultate, TARV nu va fi influențat [22].

Ghidurile curente recomandă că pacienții 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. În țările cu resurse limitate, o abordare unanimă pentru monitorizarea eficacității TARV nu există, ea variază de la centru la centru, în dependență de politicile locale și naționale și ele pot fi diferite decât cele din ghidurile SUA și/sau OMS. TARV de succes poate fi definit prin criterii clinice, imunologice sau virusologice.

Conform „Ghidul Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV/SIDA” în Republica Moldova sunt aprobate următoarele criterii ale TARV de succes (Tab.1).

Tab.1

Criteriile tratamentului antiretroviral de succes

	Virusologice		imunologice	clinice
Markerul	Încărcătura Virală (ÎV)		Numărul de limfocite CD4	Stadiul clinic
Termenul	24 săptămâni	48 săptămâni	24-48 săptămâni	La 12 săptămâni de la inițierea TARV pacientul trebuie să fie asimptomatic sau să prezinte doar unele simptome
Valorile	<400 copii/ml	<50 copii/ml	Creșterea în comparație cu valorile inițiale cu cel puțin 50-100 celule/mm ³	Stadiul 1 sau 2

Eșecul schemei TARV de prima linie poate fi definit și identificat în trei moduri diferite: **clinic, imunologic și virusologic**, care reflectă diferite aspecte ale eșecului. Astfel, s-a constatat dificil de determinat 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 de linia a doua. Există diverse opinii vis-a-vis de schimbarea de către pacient a schemei “ce eșuează”, indiferent de criteriile utilizate, cu o schemă TARV de linia a doua, și când urmează să fie făcută această substituție. Nu există un consens clar la nivel global asupra definirii eșecului terapeutic. În prezent, sunt utilizate diferite valori biologice finale pentru a reprezenta eșecul virusologic, imunologic și clinic în diverse medii [6,11].

Încărcătura virală (ÎV) este cel mai precoce și informativ 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 [6].

Dinamica ÎV pe fonul TARV, permite determinarea pronosticului în vederea cantității minimale a nivelului ARN-HIV în plasmă, care va fi atinsă la pacient și respectiv, va determina

durata răspunsului virusologic. Ultimele studii în acest domeniu au demonstrat că scăderea ÎV depinde de clasa de bază de preparate antiretrovirale prezente în schema de tratament și succesul se explică prin aceea, care etapă a ciclului vital al virusului este blocată de acest preparat [11,19].

Pentru obținerea răspunsului virusologic optimal și durabil la pacienții naivi sub acțiunea TARV, indicii ÎV trebuie să se modifice în următorul mod: scăderea ÎV cu 0,7-1,0 log₁₀ copii/ml peste 1 săptămână de la inițierea TARV; ulterior scăderea ÎV cu 1,5-2,0 log₁₀ copii/ml până la <5000copii/ml peste 4 săptămâni de TARV; mai apoi scăderea ÎV până la <500 copii/ml peste 8-16 săptămâni și până la <50 copii/ml peste 16-24 săptămâni de TARV. Dacă acești indici nu s-au obținut, atunci putem vorbi despre acțiunea antiretrovirală insuficientă a preparatelor administrate, despre nerespectarea regimului medicamentos de către pacient, rezistența virusului sau o concentrație neadecvată de preparate în sânge, condiționată de interacțiunile medicamentoase și biodisponibilitatea redusă. Orice salt, însă, trebuie să fie controlat timp de patru săptămâni [19].

Eșecul de a diminua încărcătura virală sub 500 copii/ml către săptămâna 24 a tratamentului, sau sub 50 copii/ml către săptămâna 48, simbolizează eșecul virusologic. Atunci când încărcătura virală a scăzut deja până la niveluri nedetectabile, dar două măsurări a CD4 indică >400-1.000 copii/ml peste 4 – 8 săptămâni, înseamnă că există un risc de eșec virusologic. Cartierul General al OMS constată că n-a fost definită valoarea optimală a încărcăturii virale la care TARV urmează să fie schimbat. Totuși, valorile ce depășesc 10.000 copii/ml au fost asociate cu progresarea clinică ulterioară a maladiei și o descreștere apreciabilă a numărului de limfocite CD4. În mediile cu resurse limitate, OMS la nivel global a optat provizoriu pentru valoarea de 10.000 copii/ml, ca recomandare interimară pentru trecerea la TARV de linia a doua, dacă ÎV este utilizat ca criteriu [11,19].

Criterii generale în vederea neeficacității imunologice a TARV nu au fost stabilite. Numărul de limfocite CD4 de sine-stătător poate servi drept indice al eșecului sau succesului tratamentului. La pacienții cu nivelul inițial (înainte de inițierea TARV) al CD4 < 350 celule/μl se așteaptă o creștere a numărului limfocitelor CD4 aproximativ cu 100 celule/μl în primul an de TARV și cu aproximativ 50 celule/μl în al II și III an; mediana creșterii CD4 peste 5 ani de TARV reprezintă 250-300 celule/μl [1,5]. Pacienții care au inițiat TARV la CD4 < 200 celule/μl se atestă un răspuns imunologic mai puțin exprimat. În unele studii a fost înregistrată stoparea creșterii numărului CD4 după ce nivelul CD4 a atins 350-500 celule/μl peste 4-6 ani, ceea ce demonstrează o activitate limitată a sistemului imun în vederea restabilirii lui în cazul inițierii tardive a terapiei antiretrovirale [2]. Alte studii de cohortă masive au atestat creșterea indicilor medii a numărului CD4 până la nivele de peste 600 celule/μl, chiar la inițieri tardive a TARV [5,19].

Indicii stabil scăzuți ai CD4 sunt în strânsă corelație cu riscul crescut de dezvoltare SIDA și dezvoltare a complicațiilor neasociate cu SIDA. Creșterea nivelului limfocitelor CD4, de regulă, poartă un caracter bifazic: mai întâi se atestă o creștere 50-120 celule/μl în primele 3 luni de TARV, apoi cu 2-7 celule/μl pe lună. Odată cu creșterea CD4 are loc regresia maladiilor secundare (dacă au existat). Lipsa creșterii CD4 mai mult de 50 celule/μl timp de 1 an (comparativ cu nivelul inițial) sau scăderea nivelului limfocitelor CD4 mai mult de 50% de nivelul de maxim, atins în timpul tratamentului, este calificat ca eșec imunologic al TARV. Dacă numărul de limfocite CD4 nu crește timp de șase luni, urmează să fie reevaluată și asigurată aderența la tratament [6,17].

În vederea eșecului clinic pledează dezvoltarea unui nou episod de infecție oportunistă sau acutizarea unei infecții oportuniste latente peste 3 luni de la inițierea TARV. Astfel, de regulă, prezentarea unui stadiu nou sau recidivarea stadiului 3 sau 4 (infecții oportuniste sau alte maladii aferente HIV) după inițierea TARV este un indicator al eșecului clinic.

În pofida persistenței nivelului scăzut, dar detectabil, al viremiei (ÎV suprimată sub nivelul normal stabilit), numărul limfocitelor CD4 poate rămâne stabil sau chiar să se majoreze la unii pacienți cărora li se administrează TARV, aceasta reprezintă răspuns virusologic și imunologic disociate. Într-un studiu mare între cohorte chiar și în cazul acelor pacienți, la care s-

a înregistrat un eșec virusologic la 3 clase și la care s-a continuat administrarea TARVIA, viremia sub 10.000 copii/ml sau o suprimare cu cel puțin 1,5 log copii/ml mai puțin decât valoarea înainte de terapie, n-a fost asociată cu o diminuare a numărului de limfocite CD4 [19].

Este important de menționat că numărul limfocitelor CD4 și nivelul ARN HIV nu se consideră veridice, dacă au fost obținute în perioada de până la 4 luni după suportarea maladiilor infecțioase sau vaccinare. În astfel de cazuri, este necesar de repetat aceste investigații cu interval de nu mai puțin de 4 săptămâni. În cazul obținerii rezultatelor, ce atestă neeficacitatea TARV, pentru confirmarea veridicității acestora este necesar de repetat cu interval de nu mai puțin de 4 săptămâni [6,17,19].

Luînd în considerație cele relatate mai sus, putem stabili un șir de factori care favorizează eșecul TARV: nivelul înalt al ARN HIV până la inițierea tratamentului; nivelul scăzut al CD4 până la inițierea tratamentului; prezența maladiilor secundare grave până la inițierea tratamentului; prezența rezistenței inițiale a virusului HIV față preparatele administrate; terapia anterioară neadecvată (administrarea schemelor neoptimale sau învechite de tratament, întreruperi în administrarea preparatelor, administrarea neregulată a medicamentelor); încălcarea de către pacienți a regimului administrării medicamentelor din cauza aderenței insuficiente la tratament (nedisciplinarea, neatenția, nerespectarea regimului alimentar) sau dezvoltarea reacțiilor adverse; terapia prescrisă incorect (regim incorect de administrare a preparatelor, informarea incorectă sau insuficientă a pacientului despre necesitatea respectării regimului administrării medicamentelor, medicamentele concomitente administrate, care scad efectivitatea anumitor componente TARV).

În concluzie, putem conchide, că TARV este unica metodă de tratament, care în mod evident și constant influențează evoluția bolii. În favoarea acestei afirmații pledează rezultatele studiilor repetate, care au demonstrat că în rezultatul reducerii replicării virusului, imediat începe creșterea numărului limfocitelor CD4, iar stoparea administrării TARV duce la creșterea imediată a IV și reducerea rapidă a numărului CD4 în mediu cu 30-80 celule/ μ l/lună, în primele 2 luni [19].

Studiile și cercetările continuă în domeniul TARV. Mutațiile virale noi și rezistența medicamentoasă au loc cu regularitate, la fel ca și noile înțelegeri ale interacțiunilor dintre medicamente și virus.

Bibliografie

1. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49(5):651-681.
2. Baker JV, Peng G, Rapkin J, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS*. 2008;22(7):841-848.
3. Benea O., Streinu-Cercel A., Ghid terapeutic în infecția HIV/SIDA adolescenți și adulți , București 2006, - 212 p.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-4):1-207.
5. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*. 2008;197(8):1133-1144.
6. Ghid Național de tratament și îngrijiri în infecția HIV și SIDA/ Ministerul Sănătății al Republicii Moldova. Chișinău, 2010. – 454 p.
7. Gizzard BG. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008; 9:563-608.

8. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2007;45:183-192.
9. Guidelines for the Clinical Management and Treatment of HIV-infected Adults in Europe (Version 6 – October 2011) / European AIDS Clinical Society (<http://www.europeanaidscinicalsociety.org/images/stories/EACS-Pdf/ESCSCGuidelines-v6.0-English.pdf> , accesat la 30 mai 2012).
10. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendation of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008; 300:555-570.
11. HIV Curriculum for the Health Professional by the Baylor College of Medicine International Pediatric AIDS Initiative. Baylor College of Medicine, 2010. – 376p.
12. Hoffmann C., Rckstroh J.K. HIV 2010. (<http://www.hivbook.com>, accesat 10 septembrie 2011).
13. Moh R, Daniel C, Messou E, et al. Incidence and determinants of mortality and morbidity following early antiretroviral therapy initiation in HIV-infected adults in West Africa. *AIDS* 2007;21:2483-2491.
14. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin. Infect. Dis.* 2007;44:441-446.
15. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. January 10, 2011; 1–166.
16. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet.* 2009;373(9672):1352-1363.
17. The Sanford Guide to HIV/AIDS Therapy 18th edition. Antimicrobial Therapy, Inc 2010, - 203 p.
18. Zolopa A, Andersen J, Powderly W, et al. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4(5):e5575.
19. Бартлетт Дж., Галлант Дж., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции/ Медицинская школа Университета Джонса Хопкинса. 2009 – 2010. – Москва: Р. Валент, 2010. 490 с.
20. ВИЧ-инфекция и СПИД. Клинические рекомендации/ Под ред. В.В. Покровского. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 192 с.
21. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика, лечение и профилактика. Учебное пособие для иностранных студентов, обучающихся по медицинским специальностям высшего профессионального образования. – Москва: Р. Валент. 2010. 260 с.
22. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для Европейского региона ВОЗ/ Под ред. Ерамовой И., Матича С., Мюнз М. ВОЗ, Копенгаген, 2009. 553 с.
23. Хоффман К и Рокштро Ю.К. Лечение ВИЧ-инфекции 2009. – Москва: Р. Валент, 2010. 648 с. и (<http://www.hivbook.com>, accesat 10 septembrie 2011).