

Obsah

Novinky v léčbě infekce HIV/AIDS v roce 2017 1

NOVINKY V LÉČBĚ INFEKCE HIV/AIDS V ROCE 2017

Úvod

Poslední aktualizace, týkající se léčby infekce HIV/AIDS, byla publikována ve FI č. 11 a 12 v roce 2009. Tento článek zmiňoval všechny podstatné informace týkající se nového onemocnění popsaného v roce 1981, postihujícího nejčastěji homosexuály, obyvatele pocházející z Haiti a osoby užívající nitrožilně drogy. V roce 1982 bylo toto onemocnění definováno jako syndrom získané imunodeficiencie – AIDS. Objev původce onemocnění, viru lidské imunodeficiencie (HIV) v roce 1983, spolu s poznáním jeho životního cyklu, patří k nejvýznamnějším objevům 20. století a byl po právu v roce 2008 odměněn Nobelovou cenou. Byla podrobně popsána epidemiologie a patogenese onemocnění, byly vysvětleny principy působení jednotlivých antiretrovirotik (ARV), látek schopných blokovat životně důležité enzymy HIV - reverzní transkriptázu, proteázu a integrázu, včetně popisu dalších míst replikačního cyklu HIV, která se stala centrem zájmu výzkumníků. Byla také zmíněna mnohokrát se měnící filozofie zahajování a vedení léčby – počínaje monoterapií zidovudinem v roce 1987, zavedením tzv. vysoce aktivní antiretrovirové léčby (High Active Retroviral Therapy - HAART) v roce 1996, včetně současného konsenzu, jímž je kombinace tří látek (Anti Retroviral Therapy - ART), blokujících nejméně dvě místa replikačního cyklu HIV. V závěru byly zmíněny nové přípravky s podstatně příznivějšími farmakokinetickými/farmakodynamickými účinky, vyšší rezistenční bariérou a obecně lepší tolerancí^{1,2/}.

Smyslem léčby je maximální suprese replikace HIV, tj. dosažení nedetekovatelných hladin HIV RNA v krvi, v co nejkratší době po zahájení ART. Následující mobilizace rezerv vede k vzestupu počtu CD4+ T-lymfocytů a tím postupnému obnovení imunitní odpovědi. Důsledkem je snížení morbidit (v důsledku oportunních infekcí, nádorů a imunologických dysregulací) a mortality. Správné léčení nemocní s velmi nízkou virovou náloží v krvi (virémií) představují minimální riziko nákazy pro své okolí^{1-3/}. Snížená potřeba zdravotnické péče, včetně hospitalizací, vede ke zlepšení kvality a prodloužení délky jejich života, která je dnes srovnatelná s délkou života HIV-negativní populace^{4/}. Díky komplexnímu přístupu se infekce HIV/AIDS stala chronickým léčitelným, avšak dosud nevléčitelným onemocněním. HIV integrovaný v rezervoárových CD4+ T-lymfocytech v podobě provirové DNA se zatím nedaří z napadených buněk odstranit. Současným standardem je časně zahájená kontinuální léčba, která u vysoce adherentních nemocných, přes určitá omezení, přináší vynikající výsledky^{4/}. Stále však až polovina nakažených přichází k prvnímu vyšetření velmi pozdě – ve stadiu imunodeficitu, kdy počty jejich CD4+ T-lymfocytů jsou nižší než 350/mm³ (tzv. „late presenters“). Léčba takových pacientů, kteří mají nezdědka několik současně probíhajících oportunních infekcí či nádorů, bývá mnohem obtížnější a často vyžaduje dlouhé a finančně náročné hospitalizace.

Epidemiologie

Proti předešlému desetiletí se incidence HIV+ v některých zemích snížila, stále však nemůžeme být spokojeni. Odhaduje se, že ve světě žije přibližně

37 milionů osob nakažených HIV, ale ART je dostupná přibližně jen jedné polovině z tohoto počtu. Odhaduje se, že se každý rok nakazí asi 2 miliony osob a přibližně 1,5 milionu osob v důsledku AIDS umírá. Podle údajů Světové zdravotnické organizace (WHO) zemřelo od počátku pandemie v důsledku AIDS více než 40 milionů nemocných. Více než 95 % nákaz způsobuje HIV typu 1, HIV typu 2 se vyskytuje především v západní Africe.

V České republice registrovala Národní referenční laboratoř (NRL) pro AIDS ve Státním zdravotním ústavu (SZÚ) v Praze ke konci května 2017 celkem 3 438 HIV+ osob (3 015 občanů ČR, včetně rezidentů, a 423 cizinců). Celkem 605 osob pokročilo do stadia AIDS (561 občanů ČR, včetně rezidentů, a 44 cizinců) a 268 osob s diagnózou AIDS již zemřelo. V ČR stále převládá přenos sexuální cestou (90,1 %), především mezi muži majícími sex s muži či bisexuály (65,8 %)^{5/}.

Cílem programu 90-90-90, který Světová zdravotnická organizace vyhlásila v roce 2013 je, aby ke konci roku 2020 90 % infikovaných znalo svůj HIV status, z nich 90 % bylo adekvátně léčeno a 90 % léčených mělo nedetekovatelná množství HIV RNA v krvi^{6/}.

Patogenese

Po nákaze hostitele dochází k rychlé replikaci HIV v cílových buňkách – v subpopulaci T-lymfocytů, které na svém povrchu vystavují receptor CD4 a CCR5, méně často CXCR4. Nově vytvořené viriony se uvolňují do periferní krve a napadají další CD4+ buňky. V rezervoárových orgánech (CNS, lymfatická tkáň, prostata, gonády aj.) mohou latentně infikované CD4+ T-lymfocyty s dlouhým poločasem života uchovávat genom HIV dlouhodobě. Mírná replikace HIV v těchto rezervoárových orgánech probíhá stále, proto pokud se ART přeruší, mohou se nově vytvářené viriony uvolňovat do krevního oběhu. Eradikace provirové DNA z CD4+ buněk rezervoárových orgánů je dosud nemožná^{7,8/}. Cílem současné ART je dlouhodobá maximální suprese virémie, která je podmínkou postupného obnovení počtu CD4+ T-lymfocytů. Zvyšují se počty T-lymfocytů CD45RA+, odstraňují se paměťové T-lymfocyty CD45RO+ s provirovou DNA a tím se postupně obnovuje úroveň imunokompetence. Obnovitelnost imunitních funkcí je úměrná nejnižšímu dosaženému absolutnímu počtu CD4+ T-lymfocytů (tzv. nadiru). Při velmi nízkých hladinách CD4+ T-lymfocytů se po zahájení ART můžeme setkat s imunním rekonstitučním zánětlivým syndromem (IRIS, „Immune reconstitution inflammatory syndrome“) různé závažnosti. Všeobecně očekávaným cílem do budoucna je vyléčení, tedy eradikace HIV ze všech rezervoárů hostitelského organismu. První kroky k dosažení tohoto cíle již byly učiněny. Některé studie ukazují, že aktivace latentních HIV v rezervoárech pomocí různých látek (antiepileptika, IL-2, inhibitory histondeacetylázy - např. panobinostat nebo romidepsin) spolu s HIV-vakcínami, stimulujícími CD8+ T-lymfocyty, v kombinaci s ART umožňují HIV reaktivované z rezervoárů zničit^{9/}.

Tab. 1. Monokomponentní přípravky

Léková skupina	Léčivá látka	Příklad obchodního názvu
NRTI/NtRTI Nukleosidové/nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy	zidovudin (ZDV) lamivudin (3TC)	RETROVIR (inj., cps., por. sol.) EPIVIR (300 mg tbl., 100 mg/ml por. sol.); ZEFFIX (100 mg tbl.)
	emtricitabin (FTC) abacavir (ABC) tenofovir (TDF nebo TAF)*	EMTRIVA (cps., por. sol.)** ZIAGEN (tbl., por. sol.**) VIREAD (245 mg tbl.) TENOFVIR DISOPROXIL TEVA (245 mg tbl.) TENOFVIR DISOPROXYL MYLAN (245 mg tbl.)
NNRTI Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy	efavirenz (EFV)	EFAVIRENZ TEVA (600 mg tbl.) STOCRIN** SUSTIVA**
	etravirin (ETV) rilpivirin (RPV)	INTELENCE (200 mg tbl.) EDURANT (25 mg tbl.)
PI Inhibitory proteázy	atazanavir (ATV) darunavir (DRV) ritonavir (RTV), (inhibitor CYP 450, v současné době pouze látka potencující účinek jiných PI)	REYATAZ (300 mg cps.) PREZISTA (600 mg a 800 mg tbl.) NORVIR (100 mg tbl.)
INSTI Inhibitory integrázy	raltegravir (RAL) elvitegravir (EVG) dolutegravir (DTG)	ISENTRESS (400 mg tbl.) VITEKTA*** TIVICAY (50 mg tbl.)
FI Inhibitory fúze	enfuvirtid (T-20)	FUZEON**
EI Inhibitory vstupu - antagonisté receptoru CCR5	maravirok (MVC), (předem nutno stanovit CCR5 fenotyp HIV)	CELSENTRI (150 mg a 300 mg tbl.)

Pozn.: V tabulce 1 jsou uvedeny pouze léčivé přípravky s aktivním výskytem na českém trhu, které mají stanovenou úhradu ze zdravotního pojištění (stav k 8. 8. 2017), vyjma případů uvedených kurzívou.

* AF – alafenamid fumarát; DF – disoproxil fumarát

** kurzívou uvedený léčivý přípravek / léčivá forma je bez aktivního výskytu na trhu ČR (stav k 8. 8. 2017)

*** registrace přípravku stažena 3. 11. 2016 na žádost držitele por. sol... perorální roztok (léková forma vhodná k pediatrickému použití)

Zkratka **inj.** znamená, že přípravek je distribuován také v roztoku pro parenterální aplikaci. Zkratka **sol.** znamená, že přípravek je distribuován také v roztoku pro perorální aplikaci, zpravidla pro pediatrickou praxi.

Léčba

Indikace k zahájení léčby a hodnocení její úspěšnosti

Terapie infekce HIV/AIDS patří do rukou lékařů - infektologů, specializujících se na léčbu tohoto onemocnění. Volba vhodné kombinace ART se odvíjí od laboratorních a klinických nálezů, po pečlivém zohlednění osobní, pracovní, farmakologické a alergologické anamnézy. Preferují se lékové kombinace s dobrým průnikem do rezervoárů vč. CNS. Většina užívaných léčebných režimů je účinná, neboť primární rezistence HIV se vyskytuje vzácně. Problémy však nastávají, pokud se rezistence vyvine později, např. v důsledku špatné spolupráce pacienta, lékových interakcí nebo virologického selhání. Genotypovou rezistenci je dnes možno stanovit pomocí sekvenace HIV v NRL pro AIDS a její znalost je podmínkou pro volbu příslušné ART. Doporučené postupy pro léčbu infekce HIV/AIDS se všeobecně kloní k zahájení ART v co nejkratší době po zjištění HIV+ bez ohledu na počty CD4+ T-lymfocytů v periferní krvi^{9-12/}. Léčbu považujeme za úspěšnou, pokud nejdéle do šesti měsíců od zahájení ART dosáhneme nedetekovatelnou virémii (HIV RNA PCR < 20 kopií/ml).

Antiretrovirotika používaná v současné době

Moderní léčebné režimy znamenají významný obrat v kvalitě života HIV+ osob. Nové generace ART mají nižší počet krátkodobých nežádoucích účinků^{13/}, jsou zpravidla dobře snášeny a mají lepší farmakokinetické vlastnosti. Pravidelné klinické a laboratorní kontroly, schopné včas odhalit nežádoucí účinky nebo toxické projevy s odpovídající úpravou

léčby, jsou nutné. Iniciace ART znamená pro pacienty určitá omezení, ale úspěch léčby vynahradí počáteční obtíže. Přípravky jsou dodávány buď jako monokomponentní léčivé přípravky (**tab. 1**) nebo jako fixní kombinace několika léčivých látek (**tab. 2**).

Simplifikace režimů

Podmínkou k dosažení dlouhodobé maximální suprese replikace HIV, která je rovněž prevencí vývoje rezistence, je dosažení co nejvyššího stupně adherence. K tomu napomáhají různé simplifikační postupy, jako je např. jednoduché dávkování (jedna denní dávka), malý počet tablet (fixní kombinace nejméně dvou, lépe všech tří až čtyř komponent v jedné tabletě), dobrá snášenlivost přípravků a vysoká účinnost léků i na rezistentní mutanty HIV. Rovněž se předpokládá, že moderní přípravky budou mít minimum nežádoucích účinků jak klinických (renální dysfunkce, osteopenie, kardiovaskulární rizika atd.), tak laboratorních (anémie, elevace aminotransferáz, laktátu, glukózy, dyslipidémie a řady dalších). Výhledově mají nová antiretrovirotika zasahovat i další cíle replikačního cyklu a budou mít takové farmakokinetické vlastnosti, které umožní prodloužit dávkování např. jedenkrát za 1–3 měsíce.

Léčiva upřednostňovaná při moderní ART

Inhibitory HIV-integrázy

Látky blokující HIV integrázu (Integrase Strand Transfer Inhibitors, INSTI) se vyznačují rychlým nástupem účinku, velmi malým množstvím

Tab. 2. Preferované fixní kombinace léčiv

Dvojkombinace Léčivé látky	Příklad obchodního názvu přípravku/dávkování	Trojkombinace a čtyřkombinace	Příklad obchodního názvu přípravku/dávkování
zidovudin/ lamivudin (tbl. 300/150 mg)	např. Combivir 2× 1 tbl.	abacavir/ lamivudin/ zidovudin (tbl. 300/150 /300 mg)	Trizivir 2× 1 tbl. (již se neužívá)
abacavir/ lamivudin (tbl. 600/300 mg)	Kivexa 1× 1 tbl.	tenofovir DF/ emtricitabin/ rilpivirin (tbl. 300/200/25 mg)	Eviplera 1× 1 tbl.
tenofovir DF emtricitabin (tbl. 300/200 mg)	Truvada 1× 1 tbl.	elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabin/ tenofovir DF (tbl. 150/150/200/300 mg)	Stribild 1× 1 tbl.
Lopinavir/ritonavir (tbl. 200/50 mg)	Kaletra 2× 2 tbl. (1× 4 tbl.)	abacavir/ dolutegravir/ lamivudin (tbl. 600/50/300 mg)	Triumeq 1× 1 tbl.
Darunavir/cobicistat (tbl. 800/150 mg)	Rezolsta 1× 1 tbl.	elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabin/ tenofovir AF (tbl. 150/150/200/10 mg)	Genvoya 1× 1 tbl.
atazanavir/ cobicistat (tbl. 300/150 mg)	Evotaz 1× 1 tbl.	emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir AF (tbl. 200/25/25 mg)	Odefsey 1× 1 tbl.
emtricitabin/ tenofovir AF (tbl. 200/10 nebo 25 mg)	Descovy 1× 1 tbl.	tenofovir DF/ emtricitabin/ efavirenz (300/200/600 mg)	(<i>Atripla</i> 1× 1 tbl. nedostupný v ČR)

* AF – alafenamid fumarát; DF – disoproxil fumarát

Pozn.: Uvedeny jsou léčivé přípravky s aktivním výskytem na trhu ČR (stav k 8. 8. 2017); Léčivé přípravky se stanovenou úhradou ze zdravotního pojištění jsou zvýrazněny tučně (stav k 8. 8. 2017)

Zkratka **sol.** znamená, že přípravek je distribuován také v roztoku pro perorální aplikaci, zpravidla pro pediatrickou praxi.

nežádoucích účinků a dobrou tolerancí nemocnými. Jsou tudíž velmi oblíbené a v kombinacích s nukleos(t)idy jsou v současnosti považovány za léky první volby (**tab. 1, 2**).

Elvitegravir (EVG) byl schválen Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) v květnu 2013 pro kombinovanou léčbu HIV+ osob. Je k dispozici v podobě fixní kombinace STRIBILD /EVG 150 mg + cobicistat (cobi) 150 mg (inhibitor CYP 3A4 a 3A5, který nemá antiretrovirový účinek, ale zlepšuje farmakokinetiku INSTI a PI) + emtricitabin (FTC) 200 mg + tenofovir disoproxil fumarát (TDF) 300 mg/. Podává se jedna tableta jednou denně s jídlem. Je indikován u osob doposud neléčených nebo již dříve léčených, bez prokázání rezistence HIV na jednotlivé komponenty přípravku. Za nejdůležitější mutace v genu pro HIV integrázu spojené s rezistencí na EVG jsou považovány: *Q148K/R/H, N155H, E92Q a E138K*. Vlivem cobicistatu dochází v ledvinách k inhibici tubulárních transportérů pro kreatinin, a tím k mírnému zvýšení jeho sérových koncentrací, aniž by to znamenalo počínající renální insuficienci. Z tohoto důvodu se požaduje iniciační clearance kreatininu ≥ 70 ml/min a v počátečních fázích léčby častější sledování renálních funkcí.

Dolutegravir (DTG) byl schválen EMA v lednu 2014 ke kombinované léčbě HIV+ osob starších než 12 let (> 40 kg tělesné hmotnosti). Čtyři předregistrační studie u tohoto přípravku prokázaly vysokou bezpečnost, účinnost, příznivou farmakokinetiku a vysoký genetický práh pro vznik rezistence. Za mutaci spojenou s rezistencí vůči DTG je považována *Q148K/R/H*, pokud se vyskytne současně s dalšími dvěma či více obecnými INSTI-mutacemi. Dolutegravir se podává např. v kombinaci s TDF + FTC v dávce 50 mg jednou denně (při zjištěné rezistenci na integrázový inhibitor I. generace se podává 2× 50 mg) s jídlem. K dispozici je také kombinovaný přípravek TRIUMEQ / abacavir (ABC) 600 mg + lamivudin (3TC) 300 mg + DTG 50 mg/, který lze podávat jen u HLA-B*5701-negativních osob, neboť osoby s touto alelou mají zvýšené riziko

hypersenzitivní reakce na ABC. Z nežádoucích účinků se uvádí nespavost, bolesti hlavy, vzácně alergické reakce a u osob s virovou hepatitidou typu B a/nebo C abnormální hodnoty jaterních aminotransferáz (vyžaduje se častější monitorace funkce jater).

Nové inhibitory HIV-reverzní transkriptázy

Tenofovir alafenamid fumarát (TAF) je nový nukleotidový inhibitor reverzní transkriptázy. Je prekursorem a v účinnou substanci, nestabilní tenofovir, se mění až působením enzymů v cílových CD4+ buňkách. Má vyšší antivirovou aktivitu a lepší distribuci v lymfoidních tkáních než TDF. Studie fáze III srovnávající TDF (245 mg) a TAF (10 mg) ve 48. týdnu prokázala non-inferioritu TAF a také nižší incidenci nežádoucích účinků (poruchy renálních funkcí). Je obsažen v kombinovaném přípravku GENVOYA, který je od září 2016 dostupný i v ČR (ELV + cobi + FTC + TAF). Podává se jednou denně s jídlem osobám HIV+, u nichž nebyly prokázány rezistentní mutace (shodně jako u TDF), bez ohledu na případnou předchozí ART. V roce 2017 na trh přichází kombinace TAF + FTC (DESCOVY).

Rilpivirin (RPV) je nenukleosidový inhibitor reverzní transkriptázy. Od června 2014 je v ČR dostupný pro dosud neléčené HIV+ osoby s HIV RNA < 105 kopií/ml, u nichž nebyly prokázány rezistentní mutace. Rilpivirin, tak jako ostatní NNRTI, je účinný pouze na HIV-1, avšak působí i na mnoho kmenů HIV-1, rezistentních na NNRTI první generace. Přesto je známo celkem 17 mutací spojených s rezistencí (*Y181I, Y181V, L100I, K101P, Y181C, M230L, V106I, E138A, V179F, G190S, V90I, A98G, K101E, K101H, V179D, V179T, G190A*). Podává se v dávce 25 mg jednou denně s jídlem. Kombinuje se např. s ABC + 3TC. Od října 2014 je k dispozici také kombinovaný přípravek EVIPLERA (RPV 25 mg + TDF 245 mg + FTC 200 mg v jedné tabletě), který se podává HIV+ osobám s HIV RNA < 105 kopií/ml, bez ohledu na předchozí ART, pokud nemají prokázány rezistentní mutace. V roce 2017 na trh přichází kombinace TAF + FTC + RPV (ODEFSEY).

Nové inhibitory HIV-proteázy

Darunavir potencovaný cobicistatem (DRV/cobi) - REZOLSTA je kombinovaný přípravek schválený EMA v listopadu 2014. Od dubna 2016 je dostupný i v ČR. V jedné tabletě obsahuje 800 mg DRV a 150 mg cobi. Vyznačuje se vyšším prahem pro vznik rezistence. K mutacím v genu pro HIV proteázu, zodpovídajícím za vznik rezistence patří: V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54L nebo M, T74P, L76V, I84V a L89V. Podmínkou vzniku rezistence je přítomnost nejméně tří mutací. Zlepšené farmakokinetické vlastnosti kombinace DRV/cobi umožňují u dospělých osob s hodnotami clearance kreatininu ≥ 70 ml/min dávkování jedna tableta jednou denně s jídlem. Kombinace se dvěma nukleos(t)idovými inhibitory je dobře snášena. Přípravek má dobrý průnik do CNS, je dobře tolerován, lze jej používat i u gravidních žen. Z vedlejších nežádoucích účinků se uvádí průjem, nauzea, bolesti hlavy, bolesti břicha a exantém. U některých osob se může v průběhu léčby objevit porucha lipidového spektra, glukózové tolerance nebo hepatopatie. Molekula DRV obsahuje sulfonovou skupinu, proto při alergii na sulfonamidy je namístě opatrnost. V průběhu léčby jsou nutné pravidelné kontroly renálních funkcí, jaterních testů, krevních lipidů a glykemie. Byly popsány interakce přípravku s některými léčivými metabolizovanými stejným enzymem (CYP 3A), proto je podávání řady léků kontraindikováno. U slabších inhibitorů nebo substrátů CYP 3A jsou nutné pravidelné klinické a laboratorní kontroly.

Plány do budoucna

Klinické studie zaměřené na výzkum antiretrovirotik pokračují a lze předpokládat, že v nejbližší době budou k dispozici další léčebné přípravky jako např. kombinace TAF + FTC + DRV + cobi a DTG + RPV. Usilovně se pracuje na prodlužování dávkovacích intervalů. Naděje vzbuzuje zejména kombinace nanopartikelární cabotegravir + RPV, která umožňuje dávkování jednou za 1–3 měsíce.

Přestože usilovný výzkum vakcíny proti HIV stále pokračuje, dosud se nepodařilo vyvinout účinnou preventivní ani terapeutickou vakcínu, schopnou postihnout více subtypů HIV. Dosavadní vakcíny zatím selhávají, neboť je velmi obtížné najít konstantní vysoce imunogenní epitopy společné pro více subtypů HIV. Je to dáno genetickou nestabilitou retrovirů, neboť při přepisu HIV RNA dochází k chybám, které mají za následek vznik antigeně odlišných tzv. „quaziespecies“. Rovněž v důsledku primárně poškozené funkce regulačních CD4+ T-lymfocytů je velmi omezená produkce specifických regulačních cytokinů jak pro T-lymfocyty, tak pro B-lymfocyty. Určitým ekvivalentem vakcín by mohly být tzv. terapeutické interferující partikule (TIPs), které jsou sice infekční, ale nepatogenní, neboť obsahují redukováný genom HIV. V hostitelských CD4+

buňkách interferují s replikací HIV a tím oslabují jeho virulenci. Od očkování se mohou TIPs šířit na další osoby a tím přispívají ke zvyšování kolektivní imunity^{4/}.

Literatura

1. Maartens G, Celum C, Lewin SR. HIV infection: epidemiology, pathogenesis, treatment, and prevention. *Lancet* 2014; 384: 258–271.
2. Novinky v terapii HIV/AIDS infekce – 1. a 2. část. *Farmakoterapeutické Informace*; 2009; (11,12):1-4, 1-2.
3. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 493–505.
4. May MT, Gompels M, Delpech V, et al. Impact on life expectancy of HIV-1 positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS* 2014; 28: 1193–1202.
5. NRL AIDS. Výskyt a šíření HIV/AIDS v ČR. Květen 2017. Dostupné na: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/HIV_AIDS/rocní_zpravy/2017/HIV_AIDS_05_2017.pdf.
6. UNAIDS. Global gains made towards the 90–90–90 targets. 18 July 2016. Dostupné na: http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/featurestories/2016/july/20160717_90-90-90.
7. Martínez-Picado J, Deeks SG. Persistent HIV-1 replication during antiretroviral therapy. *Curr Opin HIV AIDS* 2016; 11: 417–423.
8. De Cock KM, Gilks ChF, Lo Y-R, Guerma T. Can antiretroviral therapy eliminate HIV transmission? *Lancet* 2009; 373: 7–9.
9. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 795–807.
10. Ahmed N, Angus B, Boffito M, et al. BHIVA guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with ART 2015 (2016 interim update) 2016: 1–152. Dostupné na <http://www.bhiva.org/HIV-1-treatment-guidelines.aspx>.
11. Günthard H F, Saag M S, Benson C A, et al. Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2016. Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. *JAMA* 2016; 316: 191–210.
12. Granich RM, Gilks ChF, Dye Ch, et al. Universal voluntary HIV testing with immediate antiretroviral therapy as a strategy for elimination of HIV transmission: a mathematical model. *Lancet* 2009; 373: 48–57.
13. Mocroft A, Kirk O, Reiss P, et al. Estimated glomerular filtration rate, chronic kidney disease and antiretroviral drug use in HIV-positive patients. *AIDS* 2010; 24: 1667–1678.
14. Rouzine IM, Weinberger LS. Design Requirements for Interfering Particles To Maintain Coadaptive Stability with HIV-1. *J Virol* 2013; 87: 2081–2093.

Dokončení v příštím čísle FI

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktoři: MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD. Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).

