



**Европейско Клинично Дружество
по СПИН
(European AIDS Clinical Society, EACS)**

**Указания за клинично поведение
и лечение на ХИВ инфекция при
възрастни в Европейските страни**

ЧЛЕНОВЕ НА ЕКСПЕРТНИЯ ЕКИП:

Натан Клумек
Председател, Брюксел, Белгия

Антон Позняк
Лондон, Великобритания

Франсоа Рафи
Нант, Франция

И Изпълнителният комитет на
Европейското дружество по СПИН

Антонела д'Арминио Монфорте Милано, Италия	Фиона Мълкей, <i>Секретар</i> Дъблин, Ирландия
Мануел Батгей Базел, Швейцария	Антон Позняк Лондон, Великобритания
Натан Клумек Брюксел, Белгия	Франсоа Рафи Нант, Франция
Хосе Гатей, Президент Барселона, Испания	Петер Реис, <i>Избран Президент</i> Амстердам, Холандия
Анджей Хорбан Варшава, Полша	Юрген Рокстрох Бон, Германия
Кристин Катлама Париж, Франция	Шломо Стазевски Франкфурт, Германия
Йенс Лундгрен Хвидовре, Дания	Майк Юле Лондон, Великобритания
Сантяго Морено Мадрид, Испания	

Оценка на пациенти с ХИВ инфекция при първа и последващи визити -1/2-

Първа визита

- Подробна анамнеза
- Физикален преглед: вкл. ръст, телесно тегло, индекс на телесна маса (ИТМ), артериално налягане
- Лабораторни изследвания:
 - Потвърждаване наличието на положителни анти-ХИВ антитела
 - Плазмено ниво на ХИВ РНК
 - Изследване за резистентност (генотип) с определяне на подтипа ХИВ Абсолютен брой и процент
 - CD4 (незадължително изследване: брой и % CD8)
 - Пълна кръвна картина, АСАТ, АЛАТ, алкална фосфатаза, калций, фосфати, кръвна захар, креатинин, изчислен креатининов клирънс
 - Серологично изследване (антитела): токсоплазма, цитомегаловирус, хепатит А/В/С, сифилис
 - Кръвна захар на гладно и липиден профил (вкл. LDL и HDL холестерол и триглицериди, вж. Метаболитни показатели)
 - Общо изследване на урина с дип-стик – белтък и захар

- Определяне на HLA В*5701 (по възможност)
- При необходимост: скрининг за полово предавани инфекции
- При жени: цитонамазка (по Папаниколау)
- Оценка на социалния статус и психологическото състояние: при необходимост, специализирана помощ и подкрепяща психотерапия
- Обмисляне на ваксинация срещу HAV и HBV (според резултатите от серологичното изследване) и пневмококова ваксина

Последващи визити

(При безсимптомни пациенти, които не получават антиретровирусно лечение)

- Поне веднъж на всеки 6 месеца:
 - Пълна кръвна картина, брой и % CD4, плазмено ниво на ХИВ РНК
- Веднъж годишно:
 - Физикален преглед
 - Оценка за социална и психологическа подкрепа, прекратяване на тютюнопушенето

Оценка на пациенти с ХИВ инфекция при първа и последващи визити -1/2-

- Повторно серологично изследване (сифилис, CMV, токсоплазмоза, хепатит В и С) при негативни резултати от предходните изследвания
 - АСАТ, АЛАТ
 - При жени: цитонамазка (по Папаниколау)
 - При пациенти с чернодробна цироза (независимо от етиологията): алфа-фетопrotein + ехографско изследване
 - Липиден профил на гладно
- При започване на лечение
 - Физикален преглед, вкл. ръст, телесно тегло, индекс на телесната маса, артериално налягане
 - Плазмено ниво на ХИВ РНК
 - Изследване за резистентност (генотип), ако не е извършвано до момента
 - Брой и % CD4 (незадължително изследване: брой и % CD8)
 - Пълна кръвна картина, АСАТ, АЛАТ, билирубин, кръвна захар, креатинин, изчислен креатининов клирънс, калций, фосфати

- Кръвна захар на гладно и липиден профил
- Общо изследване на урина с дип-стик – белтък и захар
- Други лабораторни показатели в зависимост от избраната терапия за първа линия, например съотношение протеин / креатинин в урината, амилаза, липаза
- Визити в хода на лечението
 - Плазмено ниво на ХИВ РНК
 - Брой и % CD4 (незадължително изследване: брой и % CD8)
 - Пълна кръвна картина, креатинин, изчислен креатининов клирънс, АСАТ, АЛАТ, билирубин
 - Други лабораторни показатели в зависимост от избраната терапия
 - Кръвна захар на гладно и липиден профил

Първична ХИВ инфекция (ПХИ)

Дефиниране на остра първична ХИВ инфекция

- Рискова експозиция през предшестващите 2-8 седмици
- И клинични симптоми
- И доказуеми нива на ХИВ в плазмата (p24 антиген и/или ХИВ РНК > 10 000 копия/мл)
- И негативно или неинформативно серологично изследване (отрицателен или слабо положителен резултат от ELISA и WB \leq 1 ивица)
- Препоръки: потвърждаване на ХИВ инфекция с последващо изследване на антитела (WB) в рамките на следващите 3-6 седмици

Лечение:

- Подходящо клинично проучване
- Започване на лечение е показано в следните случаи:
 - Данни за СПИН
 - Доказване на CD4 < 350/мм³ на третия месец или по-късно
- Започване на лечение трябва да се обмисли в следните случаи:
 - Тежко протичане / пролонгирани симптоми (особено при засягане на централната нервна система)
 - Възможност за избор дали да се стартира веднага лечение, тъй като индикацията за провеждането на такова почи само на теоретични съображения. В повечето случаи

се изчаква до шестия месец след експозицията (при мониториране на плазменото ниво на ХИВ РНК и CD4) и се следват препоръките за лечение на хронична ХИВ инфекция. Някои експерти предлагат започване на лечение като превенция на трансмисията на ХИВ инфекцията
Продължителност на лечението: неизвестна, може да се наложи доживотно лечение. При прекъсване на лечението е удачно активно проследяване.

Изследване за резистентност:

- Препоръчва се във всички случаи на доказване на остра ХИВ инфекция, дори ако не е започнато лечение
- Ако не може да се проведе изследване за резистентност, запазете кръвна проба за изследване на следващ етап

Трансмисия:

- Изследване за полово-предавани инфекции (ППИ), вкл. сифилис, гонорея, хламидиоза (уретрит и вагинит), HPV, хепатит В и С
- При новодиагностицираните пациенти – разясняване на високия риск от трансмисия и необходимите предпазни мерки (използване на презервативи), вкл. уведомяване и изследване на половия партньор

Препоръки за започване на лечение при инфектирани с ХИВ и нелекувани до момента пациенти (наивни пациенти)

Симптомни	Безсимптомни	Изследване за резистентност	Бележки
<ul style="list-style-type: none"> • CDC стадий В и С: препоръчва се лечение. • При опортюнистична инфекция – незабавно започване на лечение*. 	<ul style="list-style-type: none"> • CD4 < 200: препоръчва се незабавно започване на лечение. • CD4 201-350: препоръчва се лечение. • CD4 350-500: може да се предложи започване на лечение при вирусен товар >10⁵ копия/мл и/или спадане на CD4 с над 50-100/мм³/г, или възраст над 55 г, или инфекция с хепатит С. • CD4 > 500: започването на лечение трябва да се отложи независимо от плазменото ниво на ХИВ РНК; при вирусен товар > 10⁵ копия/мл се налага постоянно мониториране. Независимо от нивото на CD4 и ХИВ РНК в плазмата лечение може да бъде предложено на индивидуален принцип, особено ако пациентът активно търси лечение и е готов да започне антиретровирусна терапия. 	<p>В идеалния случай определяне на генотипа и подтипа на вируса се препоръчва при доказване на ХИВ инфекцията. В останалите случаи се препоръчва преди започване на първа линия терапия. При невъзможност за генотипизиране на вируса се препоръчва терапията на първа линия да включва протеазни инхибитори с бустерни дози ritonavir</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Преди започване на лечението трябва да се повтори и потвърди броят CD4. • Трябва да се извърши подготовка на пациента с цел да се по добри неговото сътрудничество към лечението и спазването на терапевтичния режим.

* Обърнете особено внимание на възможните лекарствени взаимодействия, лекарствената токсичност, синдрома на имунна реконституция, сътрудничеството на пациента и др.

Първоначална комбинирана терапия при нелекувани с антиретровирусни средства пациенти

Изберете 1 медикамент от колона А и 1 комбинация от колона Б	А	Б	Бележки
Препоръчителни	<p>не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)</p> <ul style="list-style-type: none"> • EFV¹ • NVP⁴ <p>или подсилени с ritonavir протеазни инхибитори (ПИ)</p> <ul style="list-style-type: none"> • fAPV/r • LPV/r • SQV/r 	<p>нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)</p> <p>ABC/3TC²⁻³ TDF/FTC</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ABC/3TC в една лекарствена форма • TDF/FTC в една лекарствена форма • fAPV/r: 700/100 2x дневно или 1400/200 мг 1x дневно • LPV/r: 400/100 мг 2x дневно или 800/200 мг 1x дневно • SQV/r: 1000/100 мг 2x дневно или 1500/100 мг 1x дневно или 2000/100 мг 1x дневно
Алтернативни	ATV/r ⁵	<ul style="list-style-type: none"> • ZDV/3TC • ddl/3TC или FTC⁶ 	ZDV/3TC в една лекарствена форма

- 1 EFV: не се препоръчва при бременни или при жени, които не използват надежден метод за контрацепция; не е активен при ХИВ-2 и ХИВ-1 от група О.
- 2 Противопоказан при HLA B*5701 генотип. Дори при HLA B*5701 негативни лица е необходимо разясняване на риска от проява на реакция на свръхчувствителност.
- 3 Комбинацията ABC + NVP е противопоказана, освен при HLA B*5701 негативни лица.
- 4 NVP: Да се прилага изключително внимателно при жени с CD4 > 250 и при мъже с CD4 > 400 / мкл; не е активен при ХИВ-2 и ХИВ-1 от група О.
- 5 Одобрен от FDA, на по-късен етап от EMEA. Одобрието от EMEA дава основание за придвижване на ATV/r от алтернативен към препоръчителен режим от първа линия.
- 6 Само при липса или непоносимост към другите НИОТ.

Вирусологичен неуспех

Определение	Потвърждаване наличието на ниво на плазмена вирусемия над 50 копия/мл след 6-месечно лечение (първоначално или модифицирани схеми) при пациент на антиретровирусно лечение.
Общи мерки	<ul style="list-style-type: none"> Оценка на сътрудничеството на пациента към лечението, редовния прием на медикаментите, поносимостта на терапията, взаимодействията на антиретровирусните медикаменти с други лекарства или храни, психосоциални проблеми Извършване на изследване за резистентност (резултатите са надеждни при плазмена вирусемия с ниво на ХИВ РНК > 500-1000 копия/мл) и ретроспективно изследване на резистентността за архивирани мутации Обмисляне на терапевтично лекарствено мониториране Преглед на провежданото до момента антиретровирусно лечение Определяне на възможните терапевтични алтернативи, активни и потенциално активни медикаменти / лекарствени комбинации
Поведение при вирусологичен неуспех	<p>При ниво на ХИВ РНК в плазмата > 50 и < 500-1000 копия/мл:</p> <ul style="list-style-type: none"> Оценка на редовния прием на медикаментите Изследване на плазменото ниво на ХИВ РНК след 1 до 2 месеца Подобряване на фармакокинетиката на подсилите ПИ (ако е възможно) <p>При плазмено ниво на ХИВ РНК > 500-1000 копия/мл се налага незабавна промяна на терапевтичния режим в зависимост от резултатите от изследването за резистентност:</p> <ul style="list-style-type: none"> При липса на резистентни мутации: повторна проверка на сътрудничеството на пациента към лечението, извършване на терапевтично лекарствено мониториране При доказване на резистентни мутанти: преминаване към супресивен режим в зависимост от провежданото досега лечение; препоръчително е обсъждане на случая с мултидисциплинарни експерти <p>Цел на новия терапевтичен режим: ниво на плазмената ХИВ РНК < 400 копия/мл след 3 месеца, плазмена ХИВ РНК < 50 копия/мл след 6 месеца</p>
При наличие на резистентни мутации	<p>Общи препоръки:</p> <ul style="list-style-type: none"> Прилагане на 2 или за предпочитане 3 активни медикамента в новия терапевтичен режим (вкл. медикаменти от използвани вече класове) Всеки режим трябва да включва поне 1 непрिलाган в миналото медикамент – фузионен, интегрален или ССР инхибитор Избягвайте промяна на терапевтичния режим при налични < 2 активни медикамента (на базата на данните за резистентността), освен при пациенти с нисък брой CD4 (<100/мм³) или с висок риск за клинично влошаване, при които целта е запазване на имунна компетентност посредством частично намаляване на плазмената вирусемия (> 1 лог редукция на плазменото ниво на ХИВ РНК) чрез повторно използване на медикаменти. При ограничен избор на медикаменти обмислете прилагане на нови медикаменти или такива в експериментален стадий, вкл. включване в подходящо клинично проучване (но избягвайте функционалната монотерапия) Не се препоръчва прекратяване на лечението <p>Оптимизиране на новия режим:</p> <ul style="list-style-type: none"> Избягвайте приложението на не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ) при лекувани с този клас медикаменти; efavirenz е потенциално активен при някои профили на ННИОТ-резистентност Обмислете продължаване на приложението на ЗТС или FTC, дори при доказани резистентни мутанти (M184V/I) След внимателна оценка на провежданото досега лечение и резистентността (минала и настояща) подберете друг потенциално активен нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза. Подберете 1 подсилен с ritonavir протеазен инхибитор. Ако е възможно, избягвайте двойно подсилите протеазни инхибитори Винаги проверявайте за възможни лекарствени взаимодействия, дори ако е необходимо извършете терапевтично лекарствено мониториране на медикаментите от новия терапевтичен режим (ако е възможно) <p>При наличие на няколко възможности за лечение, критерии за избор на медикаменти са: опростен терапевтичен режим, оценка на токсичността, наличие на лекарствени взаимодействия, възможност за прилагане на спасителна (salvage) терапия в бъдеще.</p>

Лечение на ХИВ при бременни

Бременните жени трябва да бъдат мониторираны ежемесечно и възможно най-близо до очаквания термин.

Критерии за започване на антиретровирусна терапия при бременни (вж. Различни възможности)	Както при не-бременни
Цели на лечението при бременни	Пълно потискане на плазмената ХИВ вирусемия до третия триместър и по-специално към момента на раждането
Изследване за резистентност	Както при не-бременни, т.е. преди започване на антиретровирусна терапия и в случай на вирусологичен неуспех
<p>ВЪЗМОЖНОСТИ:</p> <ol style="list-style-type: none"> Жената забременява при започната антиретровирусна терапия Жената забременява при наличие на критерии (CD4) за започване на антиретровирусната терапия без до този момент да е провеждано лечение Жената забременява при липса на критерии за започване на антиретровирусната терапия (CD4) и до този момент не е провеждано лечение Проследяването започва след 28 гестационна седмица 	<ol style="list-style-type: none"> Продължаване на антиретровирусната терапия, но спиране на потенциално тератогенните агенти Оптимален вариант е антиретровирусната терапия да се започне в началото на втория триместър Антиретровирусната терапия се започва в началото на 28 гестационна седмица. (или най-късно 12 седмици преди раждането); при наличие на висок вирусен товар или риск от преждевременно раждане се започва по-рано Незабавно започване на антиретровирусната терапия
Антиретровирусни режими по време на бременност	<p>Както при небременни</p> <ul style="list-style-type: none"> С изключение на избягване приложението на EFV ABC, NVP и TDF да не се започват по време на бременност, но ако са започнати преди забременяването е възможно лечението да бъде продължено Предпочитани протеазни инхибитори са: LPV/r и SQV/r Терапевтичният режим по възможност трябва да включва ZDV
Медикаменти, противопоказани по време на бременност	Благоприятният му ефект не е уточнен при плазмена ХИВ РНК < 50 копия/мл
Интравенозен zidovudine по време на раждането	Не се препоръчва
Еднократна доза nevirapine по време на раждането	Efavirenz, ddI + d4T, тройна НИОТ комбинация
Цезарево сечение	Показано, освен при плазмена ХИВ РНК < 50 копия/мл към 34-36 гестационна седмица

Поведение и лечение на ХИВ инфекция

Поведение и лечение на ХИВ инфекция

Пост-експозиционна профилактика

	ПОСТЕКСПОЗИЦИОННА ПРОФИЛАКТИКА (ПЕП) Е ПОКАЗАНА В СЛЕДНИТЕ СЛУЧАИ	
	Тип експозиция	Статус на източника
Кръв	Проникване при подкожно навлизане на игла за интравенозни или интрамускулни инжекции или с втресъдова каниюла	ХИВ+ Или неизвестен серологичен статус при наличие на рискови фактори за ХИВ
	<ul style="list-style-type: none"> • Кожно нараняване с остър инструмент (ланцета), игла за интравенозна или подкожна инжекция или игла за шев • Контакт > 15 минути с лигавица или наранена кожа 	ХИВ+
Генитални секрети	Анален или вагинален секс	ХИВ+ Или неизвестен серологичен статус при наличие на рискови фактори за ХИВ
	Извършване на орален секс с еякулация	ХИВ+
Инжекционна употреба на наркотици	Използване на обща спринцовка, игла, материал за подготовка или друг материал	ХИВ+

■ Препоръчва се бързо тестване на източника за HCV и ХИВ (при неизвестен ХИВ статус)

■ Ако източникът е ХИВ+ или на антиретровирусна терапия, извършване на генотипизация при плазменно ниво на ХИВ РНК > 1000 копия/мл

■ В идеалния случай ПЕП се започва < 4 ч. след експозицията и не по-късно от 48 ч.

■ Продължителност на ПЕП: 4 седмици

■ Режим на ПЕП: TDF/FTC

(алтернатива: ZDV/3TC) + [LPV/r таблетки 400/100 мг 2x дневно или SQV/r 1000/100 мг 2x дневно]

■ В случаите на експозиция по полов път – изследване на цялостното сексуално здраве

■ Проследяване:

• Серологично изследване за ХИВ + HBV и HCV, тест за бременност (при жените) в рамките на 48 ч. след експозицията

• Повторна оценка на показанията за ПЕП от спе-

циалист по ХИВ в рамките на 48-72 ч.

• Оценка на поносимостта на антиретровирусните медикаменти в рамките на ПЕП режима

• Изследване на трансаминизи, HCV-PCR и HCV серология на първия месец ако източникът е HCV+ (доказан или подозиран)

• В случаите на експозиция по полов път – повтаряне на ХИВ серология след 2 и след 4 месеца, серологичното изследване за сифилис след 1 месец.