

МЕТОДИЧЕСКО УКАЗАНИЕ

за антиретровирусно лечение и мониторинг на възрастни лица с ХИВ-инфекция

I. Увод

Задачата на настоящото методическо указание е да даде основни насоки за критериите за включване на антиретровирусна терапия, подбора на лекарствените продукти, мониторирането на ефекта от лечението и нежеланите токсични и странични ефекти, спазването на режима от пациента и критериите за смяна на лекарствените продукти. Поради сложността на лечението, то следва да се провежда от специалисти със значителен опит с тази група пациенти. В случай, че това е невъзможно, лечението трябва да се провежда при стриктно консултиране с такъв специалист.

II. Цели на антиретровирусната терапия

- 2.1. **Клинични цели** – увеличаване продължителността на живота и подобряване качеството на живот на лицата с ХИВ-инфекция;
- 2.2. **Вирусологични цели** – постигане на възможно най-голямо намаляване на вирусния товар (за предпочитане под 50 копия ХИВ РНК/мл) за възможно най-дълъг период от време, така че: 1) да се спре развитието на ХИВ-инфекцията и 2) да се предотврати/намали появата на резистентни щамове. Важно е да се отбележи, че често пъти CD4 отговорът е добър, дори и при непълно потискане на вирусната репликация, а в много случаи опортюнистични инфекции не се наблюдават при вирусен товар < 5 000 копия ХИВ РНК /мл. Лекарствени режими, които не постигат пълно потискане на вирусния товар обаче имат по-краткотраен терапевтичен ефект и водят до появата на резистентност.
- 2.3. **Имунологични цели** – постигане на количествено (абсолютен брой CD4 Т клетки в референтни граници) и качествено (осигуряващо специфичен имунен отговор) имунно възстановяване.
- 2.4. **Терапевтични цели** – разумен подбор на лекарствени продукти по начин, който спомага за постигане на вирусологичните цели, но в същото време: 1) запазва възможността за бъдещи промени в терапията; 2) е със сравнително малко странични и токсични ефекти и 3) е реалистичен по отношение възможността за придържане към режима.
- 2.5. **Епидемиологични цели** – намаляване разпространението на ХИВ-инфекцията.

Ш. Оценка на пациенти с ХИВ-инфекция при първото и последващите посещения.

3.1. При първо посещение:

- Снемане на подробна анамнеза;
- Физикален преглед: вкл. ръст, телесно тегло, индекс на телесна маса, артериално налягане, обиколка на талията;
- Снемане на неврологичен статус;
- Лабораторни и образни изследвания:
 - Абсолютен брой и процент CD4 Т, CD8 Т, общи Т, В и NK клетки, съотношение CD4/CD8;
 - Плазмено ниво на ХИВ РНК (вирусен товар);
 - Пълна кръвна картина, СУЕ, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза, урея, креатинин, общ белтък, албумин, калций, фосфати;
 - Кръвна глюкоза и липиден профил на гладно (вкл. LDL- и HDL-холестерол и триглицериди);
 - Изследване на урина;
 - Серологични изследвания: токсоплазма, цитомегаловирус, хепатит А, В (вкл. и anti-HBc, anti-HBs), хепатит С и други по преценка;
 - Микробиологични изследвания: гърлен секрет, носен секрет, стерилна урина, фекална проба, хрчка за бактериална флора и микотични агенти. При показания – индуцирана хрчка, хрчка за БК;
 - Рентгенография на бели дробове;
 - Ехография на коремни органи.
- Оценка на риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания;
- Оценка на придружаващи заболявания и зависимости;
- Препоръчително: скрининг за сексуално предавани инфекции (сифилис, хламидия, гонорея);
- При жени: консултация с гинеколог, цитонамазка (по Папаниколау), вагинален секрет за микробиологично изследване;
- Допълнителни прегледи, изследвания и консултации с други специалисти: в зависимост от състоянието и наличните придружаващи заболявания;
- Оценка на социалния статус и психологическото състояние: при необходимост, насочване към специализирана помощ и подкрепяща психотерапия;
- Обмисляне на ваксинация срещу HAV и HBV (според резултатите от серологичното изследване) и с пневмококова ваксина;
- Извършване на туберкулинова проба (Манту) с пречистен протеинов дериват (ППД) при абсолютен брой на CD4 Т клетки > 400/μl. Отрицателното Манту не изключва наличието на активна или латентна туберкулоза. *In vitro* тестовете за специфична продукция на интерферон-гама (IFN-gamma Release Assays, IGRAs), в отговор на активация със синтетични *M. tuberculosis* пептиди (ESAT-6, CFP-10 и TB7.7), отчитани в ELISA или ELISPOT, са алтернатива на туберкулиновата проба при определени рискови популации. Те се отличават с по-висока специфичност от Манту-теста, особено при BCG-ваксинирани индивиди.

3.2. Проследяване на безсимптомни пациенти, които не получават антиретровирусно лечение:

- Имунологично и вирусологично проследяване:

В периода след първото посещение до започване на антиретровирусно лечение	Имунологични изследвания	Вирусологични изследвания (вирусен товар)
При CD4 > 500	На всеки 6 месеца	На всеки 6 месеца
При CD4 < 500 и вирусен товар < 55 000	На всеки 4 месеца	На всеки 4 месеца
При CD4 < 500 и вирусен товар > 55 000	На всеки 2 месеца	На всеки 4 месеца

- Веднъж годишно:
 - Физикален преглед: вкл. ръст, телесно тегло, индекс на телесна маса, артериално налягане, обиколка на талията;
 - Пълна кръвна картина, СУЕ, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза, урея, креатинин, общ белтък, албумин, калций, фосфати;
 - Кръвна глюкоза и липиден профил на гладно (вкл. LDL- и HDL-холестерол и триглицериди);
 - Изследване на урина;
 - Повторно серологично изследване (токсоплазма, цитомегаловирус, хепатит В и С) при отрицателни резултати от предходните изследвания;
 - При жени: консултация с гинеколог, цитонамазка (по Папаниколау), вагинален секрет за микробиологично изследване;
 - Оценка на необходимостта от социална и психологическа подкрепа;
 - Оценка на начина на живот: прекратяване на тютюнопушенето, оценка на диетата и физическата активност.
- На всеки 6 месеца:
 - При пациенти с чернодробна цироза (независимо от етиологията): алфа-фетопротеин + ехографско изследване.

3.3. Преди започване на антиретровирусно лечение:

- Оценка на готовността на пациента за започване на антиретровирусно лечение и подкрепа;
- Физикален преглед: вкл. ръст, телесно тегло, индекс на телесната маса, артериално налягане, обиколка на талията;
- Абсолютен брой и процент CD4 T, CD8 T, общи T, B и NK клетки, съотношение CD4/CD8;
- Плазмено ниво на ХИВ РНК (вирусен товар);
- Изследване за резистентност (генотип) с определяне на подтипа ХИВ (особено, ако има индикации за контакт с лице, вече развило резистентност към антиретровирусни лекарствени продукти);
- Пълна кръвна картина, СУЕ, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза, урея, креатинин, общ белтък, албумин, калций, фосфати;
- Кръвна глюкоза и липиден профил на гладно (вкл. LDL- и HDL-холестерол и триглицериди);
- Изследване на урина;

- Други лабораторни показатели в зависимост от избраната терапия за първа линия, например скорост на гломерулна филтрация, амилаза, липаза, билирубин и др.;
- Определяне на HLA В*5701 преди започване на терапия с abacavir;
- Тест за вирусен тропизъм (ако се предлага извършване на такъв тест) – преди започване на терапия с maraviroc;
- Оценка на риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания;
- Пациентите следва да бъдат консултирани относно:
 - * придържане към лекарствения режим (редовен прием на лекарствените продукти при спазване на хранителните изисквания);
 - * възможните странични ефекти на лекарствените продукти;
 - * прилагане на сигурна контрацепция при жените, приемащи efavirenz;

3.4. Проследяване след започване на антиретровирусно лечение:

- Имунологично и вирусологично проследяване

	Имунологични изследвания	Вирусологични изследвания (вирусен товар)*
При започване на терапия и при всяка промяна в терапията	Непосредствено преди това	Непосредствено преди това
През първите 6 – 9 месеца след започване/промени в терапията	На първи, трети, шести, девети месец	На първи, трети, шести, девети месец
При достигнат вирусен товар < 50 к/мл	На всеки 4 месеца и при показания	На всеки 4 месеца и при показания

* При интерпретация на резултатите от вирусния товар да се имат предвид скорошни ваксинации, съпътстващи инфекции и простудни заболявания.

- Лабораторни и образни изследвания:

Показатели	На всеки 2 месеца	На всеки 4 месеца	Веднъж годишно	При индикации
Пълна кръвна картина	X			
СУЕ				X
Чернодробни изследвания*: АЛАТ, АСАТ, ГГТ, билирубин-общ и директен, алкална фосфатаза		X		Билирубин се проследява само при пациенти, приемащи ATV
Бъбреци: урея, креатинин, скорост на гломерулна филтрация (СГФ)**		X		СГФ – само при пациентите, приемащи TDF (вж. забележката под таблицата)
Панкреас: амилаза, липаза		X		
Липиден профил: холестерол - LDL,HDL; триглицериди		X		
Кръвна глюкоза		X		
Общ белтък, албумин				X
Пикочна киселина				X
Креатин фосфокиназа				X
Електролити (натрий, калий, хлор) калций, фосфати**				X
Хормони на щитовидната				X

Показатели	На всеки 2 месеца	На всеки 4 месеца	Веднъж годишно	При индикации
жлеза (FT3, FT4, TSH)				
Серологични изследвания: хепатит В и С, токсоплазмоза, цитомегаловирус			При първоначален отрицателен резултат	
Изследване на урина**		X		
Микробиологични изследвания: гърлен секрет, носен секрет, стерилна урина, фекална проба, хрчка – за бактериална флора и фунги; индуцирана хрчка, хрчка за БК				X
Ехография на коремни органи				X
Рентгенография на бели дробове				X
Неврологичен статус			X	X
Гинекологичен преглед			X	X
Тест за резистентност				При смяна на терапия: да се приложи още докато се приема евентуално претърпяващата неуспех комбинация или не по-късно от 4 седмици след спирането ѝ
Определяне на HLA В*5701				Преди започване на терапия с ABC
Тест за вирусен тропизъм				Преди започване на терапия с maraviroc
Туберкулинова проба (Манту)				X
<i>In vitro</i> тестове за специфична интерферон-гама продукция в отговор на активация със синтетични <i>M. tuberculosis</i> пептиди (IGRAs)				X

* При започване на терапия, съдържаща nevirapine, е необходимо да се изследват чернодробните показатели на всеки две седмици през първите 2 месеца, поради риск от значително завишаване на стойностите им, което понякога може да бъде фатално.

** Преди започване на терапия с tenofovir се измерват скорост на гломерулна филтрация, серумни фосфати и се извършва изследване на урина. След започване на лечение с лекарствения продукт същите се извършват на следните интервали: 2-ра, 4-та и 12-та седмица след началото на терапията, след което - на всеки 3-6 месеца. **Отнася се за пациенти с повишено ниво на креатинина и липса на алтернатива на терапията с tenofovir!**

IV. Остра ХИВ-инфекция:

- Определение:

- Рисква експозиция през предшестващите 2-8 седмици заедно с наличието на:

- Клинични симптоми;
- Доказуеми нива на ХИВ в плазмата (p24 антиген и/или ХИВ РНК > 10 000 к/мл);
- Отрицателно или не информативно серологично изследване (отрицателен или слабо положителен резултат от ELISA и WB ≤ 1 ивица);

Препоръки: потвърждаване на ХИВ-инфекцията с последващо изследване на антитела (WB) в рамките на следващите 3-6 седмици.

- Лечение:
 - Започване на антиретровирусно лечение е показано в следните случаи:
 - Данни за СПИН
 - Доказване на CD4 < 350 клетки/μl на третия месец или по-късно
 - Започване на лечение трябва да се обмисли в следните случаи:
 - Тежко протичане/продължени симптоми (особено при засягане на централната нервна система)
 - Ако се обмисля започване на лечение по време на остра ХИВ-инфекция, пациентите следва да бъдат включени в провежданите клинични проучвания
 - Извън посочените по-горе случаи, не се налага незабавно започване на лечение, тъй като индикациите за провеждането му почиват 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 предаването на ХИВ. Продължителността на лечението е неизвестна, като 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 направи изследване за резистентност, следва да се запази кръвна проба за изследване на следващ етап
- Предаване на ХИВ:
 - Изследване за сексуално предавани инфекции, вкл. сифилис, гонорея, хламидия (уретрит и вагинит), HPV, хепатит В и С
 - При новооткритите пациенти – разясняване на високия риск от предаване на ХИВ и необходимите предпазни мерки (използване на презервативи, еднократни инструменти за инжектиране и прибори за приготвяне на наркотик), вкл. уведомяване и изследване на половия партньор

V. Хронична ХИВ-инфекция:

- Определение: ХИВ-инфекция, диагностицирана след повече от 6 месеца след заразяването или с неизвестен момент на заразяване.
- Оценка на необходимостта от започване на лечение: поради нуждата от доживотно лечение при сегашното ниво на знанията, трябва да се направи индивидуална преценка на необходимостта от започване на лечение, за да се предотвратят развитието на инфекцията и рисковете от терапията в дългосрочен план (странични ефекти, токсичност, резистентност).
- Критерии за започване на лечение: клинични симптоми, брой CD4 Т клетки, вирусен товар, придружаващи заболявания

VI. Препоръки за започване на антиретровирусно лечение при ХИВ-инфекция (при „наивни” пациенти)

<p>ХИВ-инфекция с наличие на симптоми</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Стадий В и С по CDC: препоръчва се лечение • При наличие на опортюнистична инфекция: незабавно започване на лечение*
<p>Безсимптомна ХИВ-инфекция</p> <p>Според абсолютния брой CD4 Т (клетки/μl)</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 200 • 200 – 350 • 350 - 500 • > 500: <p>Независимо от броя на CD4 Т клетките и стойностите на вирусния товар</p>	<ul style="list-style-type: none"> • препоръчва се незабавно започване на лечение • препоръчва се започване на лечение • препоръчва се започване на лечение при наличие на HCV-коинфекция, HBV-коинфекция, изискваща лечение, ХИВ-свързана нефропатия и друга специфична органна недостатъчност Следва да се обмисли започване на лечение при вирусен товар > 10⁵ к/мл и/или спадане броя на CD4 клетките с повече от 50-100 клетки/μl/година, или възраст над 55 г., наличие на бременност, висок сърдечно-съдов риск, злокачествено заболяване • В общия случай следва да се отложи започване на лечение, независимо от стойностите на вирусния товар; при вирусен товар > 10⁵ к/мл следва да се провежда стриктно мониториране на броя на CD4 клетките. Може да се предложи лечение при наличието на едно или повече от придружаващите заболявания и състояния, посочени при CD4 350-500 • Лечение може да бъде предложено на индивидуален принцип, особено ако пациентът активно търси такова и е готов да започне антиретровирусна терапия.
<p>Изследване за резистентност</p>	<p>В идеалния случай се препоръчва провеждане на генотипно изследване за резистентност и</p>

	определяне на подтипа на вируса при доказване на ХИВ-инфекцията. В останалите случаи се препоръчва провеждането му преди започване на първа линия терапия. При невъзможност за генотипизиране на вируса се препоръчва първоначалната терапия да включва бустирани с ritonavir протеазен инхибитор.
Бележки	<ul style="list-style-type: none"> • Непосредствено преди започване на лечение броят на CD4 Т клетките трябва да се потвърди с повторно изследване • Следва да се извърши подготовка на пациента с цел подобряване на сътрудничеството от страна на пациента и спазването на терапевтичния режим

* Да се обърне специално внимание на лекарствените взаимодействия, лекарствената токсичност, възпалителния синдром на имунно възстановяване, придържането към лекарствения режим и др.

VII. Антиретровирусни лекарствени продукти за терапия от първа линия (ред от колона А се комбинира с ред от колона В)

Препоръки	А	В	Бележки
Препоръчителни комбинации	ННИОТ <ul style="list-style-type: none"> • EFV¹ • NVP⁵ или бустирани с ritonavir ПИ <ul style="list-style-type: none"> • ATV/r⁶ • DRV/r⁶ • LPV/r⁷ • SQV/r 	TDF/FTC ABC/3TC ²⁻³⁻⁴	<ul style="list-style-type: none"> - TDF/FTC в комбинирана лекарствена форма - ABC/3TC в комбинирана лекарствена форма - EFV/TDF/FTC в комбинирана лекарствена форма <ul style="list-style-type: none"> - ATV/r: 300/100 мг 1х дневно - DRV/r: 800/100 мг 1х дневно - LPV/r: 400/100 мг 2х дневно или 800/200 мг 1х дневно - SQV/r: 1000/100 мг 2х дневно
Алтернативни комбинации	SQV/r FPV/r RAL ⁹	<ul style="list-style-type: none"> • ZDV/3TC⁸ • ddI/3TC or FTC⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> - SQV/r: 2000/100 мг 1х дневно - FPV/r: 700/100 мг 2х дневно или 1400/200 мг 1х дневно - RAL: 400 мг 2х дневно - ZDV/3TC в комбинирана лекарствена форма

¹EFV 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.

²Противопоказан при HLA В*5701 положителни лица. Дори при HLA В*5701 негативни 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 Abacavir трябва да се прилага с предпазливост при пациенти с висок сърдечно-съдов риск и/или вирусен товар над 100 000 к/мл.

⁵ NVP: Да се прилага изключително внимателно при жени с CD4 T > 250 и при мъже с CD4 T > 400 клетки/ μ л; не е активен при ХИВ-2 и ХИВ-1 от група О.

⁶ Проучването Castle (LPV/r c/y ATV/r) показва по-добра поносимост на ATV/r, а проучването Artemis (LPV/r c/y DRV/r) – по-висока ефективност и по-голяма поносимост за DRV/r.

⁷ Рандомизираното проучване ACTG 5142 показва по-ниска вирусологична ефикасност на LPV/r спрямо EFV. При нито един от неуспехите на терапията с LPV/r не са наблюдавани мутации по отношение на ПИ.

⁸ Само при липса или непоносимост към другите НИОТ.

⁹ Raltegravir е показан в комбинация с други антиретровирусни средства за лечение на ХИВ-1 инфекция при възрастни пациенти. При „наивни“ пациенти са проведени проучвания върху лекарствения продукт само в комбинация с TDF/FTC с ограничено проследяване (48 седмици).

VIII. Провеждане на антиретровирусно лечение при пациенти с коинфекция туберкулоза/ХИВ.

- **Предложения за започване на антиретровирусно лечение при коинфекция туберкулоза/ХИВ в зависимост от броя на CD4 клетките**

Абсолютен брой CD4 T (клетки/ μ л)	Кога да се започне антиретровирусното лечение
<100	Веднага щом се установи поносимост към противотуберкулозното лечение (между 2 седмици и 2 месеца от започването му)*
100–350	При първа възможност, но може да се отложи до завършване на двумесечен курс на терапия за туберкулоза, особено при затруднения, свързани с лекарствени взаимодействия, придържане към терапията и токсичност
>350	По преценка на лекуващия лекар

* съгласно **Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 4th ed., WHO/HTM/TB 2009**.420

- **Едновременно прилагане на лекарствени продукти за лечение на туберкулоза и антиретровирусна терапия**

- НИОТ: няма съществено взаимодействие нито с rifampicin, нито с rifabutin
- ННИОТ:
 - EFV и rifampicin: EFV 800 мг веднъж дневно при тегло > 60 кг, 600 мг веднъж дневно при < 60 кг; rifampicin в стандартна дозировка. Някои лекари предпочитат да не променят дозата на efavirenz поради наличието на противоречиви данни по въпроса. При всички случаи след 2 седмици се препоръчва терапевтично лекарствено мониториране.
 - EFV и rifabutin: EFV в стандартни дози; rifabutin 450 мг дневно
 - NVP: не се препоръчва
 - Etravirine: не се препоръчва

- ПИ
 - и rifampicin: не се препоръчва
 - и rifabutin: rifabutin 150 мг 3 пъти седмично с ATV/r, DRV/r, LPV/r или SQV/r; ПИ в стандартна дозировка; да се следят чернодробните ензими и по възможност да се извърши терапевтично лекарствено мониториране за ПИ
- Raltegravir
 - и rifampicin: да се прилага с особено внимание (само ако няма друга алтернатива), ако все пак се приложи: raltegravir 800 мг два пъти дневно
 - и rifabutin: няма данни
- Maraviroc
 - и rifampicin: да се прилага с повишено внимание при двойна доза от 600 мг два пъти дневно maraviroc
 - и rifabutin: в стандартни дози
- Enfuvirtide: няма съществено взаимодействие нито с rifampicin, нито с rifabutin

Когато не се препоръчват комбинации, трябва да се търси мнението на специалист по лечение на ХИВ-инфекция. Да се провежда терапевтично лекарствено мониториране за ННИОТ и ПИ при наличието на лекарствен продукт от тези групи в терапевтичните схеми. Нивата на противотуберкулозните лекарствени продукти трябва да се измерват при клинични опасения относно абсорбцията или отговора на терапията за туберкулоза.

- **Препоръчителна комбинация за антиретровирусна терапия от първа линия при пациенти на лечение за туберкулоза**

Сред препоръчаните схеми за лечение на „наивни“ за антиретровирусна терапия пациенти следва да се отдаде предпочитание на EFV/TDF/FTC с промяна в дозата на EFV, ако е необходимо (вж. по-горе).

Алтернатива:

- Препоръчва се бустирани с ritonavir ПИ + TDF/FTC, с прилагане на rifabutin вместо rifampicin;
- Да се прилага с повишено внимание:
 1. raltegravir 800 мг два пъти дневно + TDF/FTC с rifampicin
 2. при вирусен товар < 100 000 к/мл, ZDV/ABC/3TC в комбинирана лекарствена форма два пъти дневно +/- tenofovir; това може да представлява краткосрочна алтернатива до приключването на лечението на туберкулозата.

При невъзможност за прилагане на изброените лекарствени средства поради резистентност/непоносимост трябва да се потърси помощта на специалист.

- **Възпалителен синдром на имунно възстановяване (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS)**

В лека до умерена форма **IRIS** е често срещано явление при ХИВ-позитивни пациенти с туберкулоза и едновременно приложение на антиретровирусно лечение, особено при изходен брой CD4 <100 клетки/μl и когато антиретровирусната терапия е започната през първите 2 месеца от началото на противотуберкулозното лечение. Синдромът може да се прояви с висока температура, увеличени лимфни възли, влошаване на дихателната функция и белодробните

инфилтрати, поява на плеврални изливи или изостряне на други възпалителни огнища. Обикновено се наблюдава през първите 3 месеца от началото на антиретровирусната терапия и отшумява без лечение или прилагане на симптоматична нестероидна противовъзпалителна терапия. При тежките форми се препоръчва Prednisone 1mg/kg за 1-2 седмици. Диагнозата се поставя по метода на изключване на други възможни причини, вкл. поява на нови или изостряне на стари опортюнистични инфекции на фона на имунологичното възстановяване. IRIS следва да се разграничи и от неуспешна ТВ терапия поради резистентност. Макар че не се налага преминаване към антиретровирусно лечение от втора линия, може да се наложи коригиране на режима с оглед съвместимост с противотуберкулозната терапия

а. Профилактика с ко-тримоксазол

Препоръчва се незабавно започване при всички ХИВ-позитивни пациенти с туберкулозна инфекция, вкл. по време на противотуберкулозната терапия.

IX. Стратегии за смяна на терапията при пациенти с потисната вирусна репликация (потвърден вирусен товар < 50 копия ХИВ РНК/мл).

• Показания:

- Документирана токсичност;
- Странични ефекти;
- Планирана бременност;
- Желание за опростяване на терапевтичната схема;
- Прилаганата в момента схема не се препоръчва повече;
- Профилактика на токсичността в дългосрочен план (превантивна смяна);
- Напреднала възраст и/или придружаващо заболяване с възможен неблагоприятен ефект на лекарствата от провежданата антиретровирусна терапия върху сърдечно-съдовия риск и показателите на обмяната на веществата;
- Поведение при евентуални лекарствени взаимодействия;
- Поведение при наличие на коинфекция с туберкулоза, хепатит В или хепатит С.

• Принципи:

- Промяна в рамките на същия клас лекарствени продукти при наличие на специфичен за дадено лекарство нежелан ефект.
- Преминаване от два пъти дневно към еднократен прием на НИОТ с цел улеснен прием и профилактика на токсичността в дългосрочен план.
- Промяна от бустирани с ritonavir ПИ към ННИОТ с цел улеснен прием, профилактика или подобряване на метаболитните нарушения и по-лесно придържане към терапията. Предимството на NVP е по-добър метаболитен профил. Предимството на EFV е възможността за фиксирана лекарствена комбинация от 3 медикамента (efavirenz /emtricitabine/ tenofovir)
- Преминаването от бустирани с ritonavir ПИ към ННИОТ или raltegravir е възможно само в случаите на 1) отсъствие на анамнеза за предишен вирусологичен неуспех и 2) напълно активни НИОТ в терапията.
- Преминаване от бустирани с ritonavir ПИ или enfuvirtide към raltegravir с оглед улесняване, профилактика или подобряване на метаболитните нарушения и по-лесно придържане към терапията.

- Улесняване на сложната схема с участие на повече лекарствени продукти при пациенти с опит в антиретровирусната терапия чрез 1) замяна на трудните за приемане лекарства (enfuvirtide) и/или с ниска активност (НИОТ в случаите на мултирезистентност спрямо НИОТ) и/или поносимост и 2) добавяне на нов(и) добре поносим(и), по-прост(и) за приемане и активен(ни) медикамент(и).

• **Не се препоръчват следните стратегии:**

- Терапия с прекъсвания, последващи или продължителни терапевтични паузи;
- Комбинация от два медикамента напр. 1 НИОТ + 1 ННИОТ или 1 НИОТ + 1 ПИ без ritonavir, или 1 НИОТ + RAL, или 2 НИОТ;
- Режим без участието на НИОТ, освен при документирана непоносимост спрямо всички НИОТ;
- Тройни НИОТ комбинации;

• **Друга възможна стратегия:**

Монотерапията с бустирани с ritonavir ПИ - два пъти дневно LPV/г, или за предпочитане веднъж дневно DRV/г, може да бъде възможност при пациенти с непоносимост към НИОТ или за опростяване на терапията. Подобна стратегия следва да се прилага само при отсъствие на анамнеза за неуспех при предишна терапия, съдържаща ПИ и при положение, че вирусният товар е бил < 50 к/мл поне през последните шест месеца.

Х. Имунологичен и вирусологичен неуспех.

• **Вирусологичен неуспех**

Определение	Стойности на вирусния товар > 50 к/мл 6 месеца след започване на лечение (при първа линия терапия или след смяна на терапия)
Общи мерки	<ul style="list-style-type: none"> • Оценка на придържането на пациента към терапевтичния режим*, поносимостта на терапията**, взаимодействията на антиретровирусните медикаменти с други лекарства или храни***, психосоциални проблеми; • Извършване на изследване за резистентност, докато се приема претърпяващия неуспех лекарствен режим или не по-късно от 4 седмици след спирането му (резултатите са надеждни при вирусен товар > 500-1000 к/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

	<p>медикаменти/лекарствени комбинации;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Изключване на съпътстваща инфекция и скорошна ваксинация
<p>Поведение при вирусологичен неуспех</p>	<p><u>При вирусен товар > 50 и < 500-1000 к/мл:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Оценка на придържането към терапевтичния режим • Изследване на вирусния товар след 1 до 2 месеца • Подобряване на фармакокинетиката на бустираниите с ritonavir ПИ (ако е възможно) <p><u>При вирусен товар > 500-1000 к/мл</u> 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 оценка на придържането към терапевтичния режим, извършване на терапевтично лекарство мониториране • При доказване на резистентни мутации: преминаване към супресивен режим в зависимост от провежданото досега лечение; препоръчително е обсъждане на случая с мултидисциплинарен екип от специалисти <p><u>Цел на новия терапевтичен режим:</u> вирусен товар < 400 к/мл след 3 месеца, вирусен товар < 50 к/мл след 6 месеца</p>
<p>При наличие на резистентни мутации</p>	<p><u>Общи препоръки:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Прилагане на 2 или за предпочитане на 3 активни медикамента в новия терапевтичен режим (вкл. активни медикаменти от използвани вече класове) • Всеки режим следва да включва поне 1 напълно активен бустирани ПИ (напр. darunavir/r), в комбинация с медикамент, който не е прилаган в миналото, напр. фузионен инхибитор, интегразен инхибитор или CCR5 инхибитор (ако тестът за тропизъм показва наличието само на R5-вирус) или 1 ННИОТ (напр. etravirine), определени на база на данните за резистентност. • Да се отложи промяната 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 имунната компетентност посредством частично намаляване на вирусния товар (> 1 лог) чрез повторно използване на медикаменти. • При ограничен избор на медикаменти да се обмисли прилагане на медикаменти с нов механизъм на действие или такива в експериментален стадий, в това число включване в подходящо клинично проучване (но да се избягва функционалната монотерапия).

	<ul style="list-style-type: none"> • Не се препоръчва прекъсване на лечението. <p><u>Оптимизиране на новия режим:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • При мултирезистентност към класа на НИОТ да се избягва прилагането на НИОТ, но: <ul style="list-style-type: none"> • Да се обмисли продължаване на използването на ЗТС или ФТС, дори при доказани резистентни мутации (M184V/I); • Да се подбере 1 активен бустирани ПИ. Ако е възможно, да се избягват двойно бустирани протеазни инхибитори; • Etravirine е потенциално активен при някои профили на НИОТ-резистентност; • Винаги да се проверява за възможни лекарствени взаимодействия, дори ако е необходимо да се извърши терапевтично лекарствено мониториране на медикаментите от новия терапевтичен режим (ако е възможно). <p>При наличие на няколко възможности за промяна на лечението, критерии за избор на медикаменти са: опростен терапевтичен режим, оценка на токсичността, наличие на лекарствени взаимодействия, възможност за прилагане на спасителна терапия в бъдеще.</p>
--	---

* При нередовно приемане на лекарствата, да се определят причините за това (затруднен достъп, депресия, употреба на упойващи вещества) и да се потърси приемливо решение – опростяване на терапевтичния режим (преминаване към по-малък брой хапчета, по-големи интервали между приемите на медикаментите и др.).

** Да се установи дали има нежелани странични реакции при конкретния пациент и да се прецени вероятната им продължителност (при някои терапевтични режими гастроинтестиналните смущения са краткотрайни).

Терапевтичният подход може да включва:

- симптоматични средства (антиеметични, антидиарийни).
- замяна на медикамент с друг от същия клас при необходимост (напр. tenofovir или abacavir при zidovudine - свързана анемия или гастроентерологични смущения; nevirapine вместо efavirenz при efavirenz - свързани нарушения на ЦНС).
- при необходимост – промяна на класа на използвания медикамент (напр. преминаване от НИОТ на ПИ).

*** Да се проверят хранителните изисквания при приема на всеки един медикамент от комбинацията (на гладно, след хранене). Да се провери за скорошни епизоди на гастроинтестинални смущения (повръщане, диария) – с оглед на възможността за временна малабсорбция. Да се прегледат медикаментите, приемани за други заболявания или приемани хранителни добавки с оглед възможни лекарствени взаимодействия – в зависимост от това да се направят подходящи промени на антиретровирусните или на другите приемани медикаменти.

- **Имунологичен неуспех**

Имунологичният неуспех може да се дефинира като състояние, при което в рамките на една година от започването на лечението не може да се постигне увеличение на броя на CD4 Т клетките с повече от 25-50 клетки/ μ l над изходния брой, регистриран в началото на лечението.

XI. Лечение на ХИВ инфекция при бременни

Бременните жени трябва да бъдат проследявани всеки месец и възможно най-близо до очаквания термин.

Критерии за започване на антиретровирусно лечение при бременни (вж. Възможности)	Както при небременни
Цели на лечението при бременни	Пълно потискане на вирусния товар до третия триместър и по-специално към момента на раждането
Изследване за резистентност	Както при небременни, т.е. преди започване на антиретровирусното лечение и в случай на вирусологичен неуспех
ВЪЗМОЖНОСТИ: 1. Жената забременява при започнато антиретровирусно лечение 2. Жената забременява при наличие на критерии (CD4) за започване на антиретровирусно лечение без до този момент да е провеждано такова 3. Жената забременява при липса на критерии за започване на антиретровирусно лечение (CD4) и до този момент не е провеждано такова 4. Жени, при които проследяването започва след 28 гестационна седмица	1. Продължаване на антиретровирусната терапия, но спиране на потенциално тератогенните агенти 2. Оптимален вариант е антиретровирусната терапия да се започне в началото на втория триместър 3. 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 4. Незабавно започване на антиретровирусната терапия
Антиретровирусни режими по време на бременност	Както извън бременност • С изключение на избягване прилагането на EFV • NVP да не се започва по време на бременност, но ако е започнат преди забременяването е възможно лечението да бъде продължено • Предпочитани протеазни инхибитори са: LPV/r, SQV/r и ATV/r • RAL, DRV/r: няма достатъчно данни за прилагането им по време на бременност • Терапевтичният режим по възможност трябва да включва ZDV
Медикаменти, противопоказани по време на бременност	Efavirenz, ddl + d4T, тройна НИОТ комбинация
Интравенозен zidovudine по време на раждането	С не доказан благоприятен ефект при вирусен товар < 50 к/мл
Еднократна доза nevirapine по време на раждането	Не се препоръчва
Цезарово сечение	С не доказан благоприятен ефект при вирусен товар < 50 к/мл към 34-36 гестационна седмица

ХІІ. Постекспозиционна профилактика

ПОСТЕКСПОЗИЦИОННА ПРОФИЛАКТИКА (ПЕП) Е ПОКАЗАНА В СЛЕДНИТЕ СЛУЧАИ		
	Тип експозиция	Статус на източника
Кръв	Подкожно или мускулно проникване на игла за интравенозни или интрамускулни инжекции или втресъдова канюла	ХИВ+ или неизвестен серологичен статус при наличие на рискови фактори за ХИВ
	<ul style="list-style-type: none"> • Нараняване на кожата с остър инструмент (ланцета), игла за интравенозна или подкожна инжекция или хирургична игла • 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 рецептивен орален секс с еякулация	ХИВ+
Инжекционна употреба на наркотици	Използване на обща спринцовка, игла, материал за подготовка или друг материал	ХИВ+

- Препоръчва се бързо изследване на източника за HCV и ХИВ (при неизвестен ХИВ статус)
- Ако източникът е ХИВ+ и на антиретровирусна терапия, извършване на генотипизация при вирусен товар > 1000 к/мл;
- Ако е наличен тест за резистентност на източника, да се индивидуализира ПЕП според резултатите;
- В идеалния случай ПЕП се започва до 4 ч. след експозицията и не по-късно от 48 ч.;

- Продължителност на ПЕП: 4 седмици;
- Стандартен режим на ПЕП: TDF/FTC (алтернатива: ZDV/3TC) + LPV/r таблетки 400/100 мг 2x дневно;
- В случаите на експозиция по сексуален 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 специалист по ХИВ в рамките на 48-72 ч.;
 - Оценка на поносимостта на антиретровирусните медикаменти в рамките на ПЕП режима;
 - Изследване на чернодробни трансминази, 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.

Правилата за предпазване на медицинския персонал от инфекция с ХИВ и съответната постекспозиционна профилактика са подробно изложени в : *Методично указание за предпазване на медицинския персонал от инфекция с вируса на човешкия имуноен дефицит, Хепатит В и Хепатит С вирус в лечебните и здравни заведения*, утвърдено със Заповед № РД-09-693/25.08.2004г. на министъра на здравеопазването и *Методично указание за постекспозиционна профилактика на медицинския персонал при Хепатит В, Хепатит С и инфекция с вируса на човешкия имуноен дефицит*, утвърдено със Заповед №РД-09-694/25.08.2004г. на министъра на здравеопазването.

Използвани съкращения:

НИОТ - нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза;

ННИОТ – ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза;

ОИ – опортюнистична(и) инфекция(и)

ПИ - протеазни инхибитори

ХИВ – вирус на човешкия имунодефицит

3TC –lamivudine

ABC – abacavir

ATV/r – atazanavir/ritonavir

ddl - didanosine

d4T - stavudine

DRV/r – darunavir/ritonavir

EFV – efavirenz

FPV/r – fosamprenavir/ritonavir

FTC - emtricitabine

HAV – хепатит А вирус

HBV – хепатит В вирус

HPV – човешки папилома вирус

IGRA - IFN-Gamma Release Assay, тест за продукция на интерферон-гама

LPV/r – lopinavir/ritonavir

NVP - nevirapine

RAL – raltegravir

SQV/r – saquinavir/ritonavir

TDF – tenofovir

ZDV – zidovudine