

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

СЛУЖЕБЕН БЮЛЕТИН

Год. LI

Брой 9

май, 2005 г.

Съдържание

ЗАПОВЕД № РД 09-693 от 25.08.2004 г.	3
МЕТОДИЧНО УКАЗАНИЕ за предпазване на медицинския персонал от инфекция с вируса на човешкия имунодефицит, хепатит В и хепатит С вирус в лечебните и здравните заведения	4
ЗАПОВЕД № РД 09-694 от 25.08.2004 г.	28
МЕТОДИЧНО УКАЗАНИЕ за постекспозиционна профилактика на медицинския персонал при хепатит В, хепатит С и инфекция с вируса на човешкия имунодефицит	29
ЗАПОВЕД № РД 09-70-А от 01.03.2005 г.	49
МЕТОДИЧНО УКАЗАНИЕ за провеждане на антиретровирусна профилактика за намаляване на риска от предаване на ХИВ от серопозитивни майки на техните деца (вертикален механизъм на предаване)	50
ЗАПОВЕД № РД 09-71-А от 01.03.2005 г.	64
МЕТОДИЧНО УКАЗАНИЕ за прилагане на антиретровирусна терапия при възрастни лица, инфектирани с вируса на човешкия имунодефицит (ХИВ)	65

ЗАПОВЕД № РД 09-693
София, 25.08.2004 г.

На основание чл.20 от Закона за народното здраве във връзка с чл.26, т.13 и чл.6 от Устройствения правилник на Министерство на здравеопазването

НАРЕЖДАМ:

1. Утвърждавам Методично указание за предпазване на медицинския персонал от инфекция с вируса на човешкия имунодефицит, хепатит В и хепатит С вирус в лечебните и здравните заведения, съгласно приложението към тази заповед.

2. Контролът по изпълнението на заповедта възлагам на директора на дирекция "Медицински дейности и лекарствоснабдяване" и директора на дирекция "Здравна профилактика и държавен санитарен контрол" в МЗ.

МИНИСТЪР:
Славчо Богоев

МЕТОДИЧНО УКАЗАНИЕ
за предпазване на медицинския персонал
от инфекция с вируса на човешкия имунодефицит,
хепатит В и хепатит С вирус в лечебните
и здравните заведения

1. Общи положения

За медицинския персонал, работещ в лечебни и здравни заведения съществува професионален риск от експозиция на инфекциозни агенти, предавани по кръвен път, включително ХИВ (HIV), хепатит В вирус (HBV) и хепатит С вирус (HCV).

Рискова е експозицията, която се осъществява на работното място чрез перкутанна инокулация (например убождане с игла, порязване с остър инструмент) или чрез контакт на лигавица или кожа с нарушена цялост (с рагади, охлузване, възпаление и др.), с кръв и друга потенциално инфекциозна телесна течност или с концентриран вирусен продукт.

За потенциално инфекциозни се приемат следните течности: ликвор, синовиална, плеврална, перитонеална, перикардиална и амниотична. Рискът от предаване на HIV, HBV, HCV чрез тези течности не е доказан в медицинската практика.

Не се приемат за потенциално инфекциозни, освен ако не са видимо контаминирани с кръв: носни секрети, слюнка, храчка, пот, сълзи, фекалии и урина. Сперма и вагинален секрет са фактори, които участват в половия път на предаване на HIV, HBV и HCV, но нямат значение за професионалния риск от тези инфекции.

При трудно или невъзможно разграничаване всички телесни течности се приемат за потенциално инфекциозни.

2. Риск от инфекция след експозиция

Експозицията чрез перкутанна инокулация е един от най-ефективните начини за предаване на HIV, HBV и HCV инфекция.

Кръвта е най-важният фактор за предаване на HIV, HBV и HCV инфекция на медицинския персонал в лечебните и здравни заведения.

Високата концентрация на вируса в кръвта обуславя многократно по-високия професионален риск от HBV инфекция в сравнение с HIV и HCV инфекция (Приложение 1).

В по-голямата част от случаите експозицията не води до инфекция. Важни общи условия, които определят риска от инфекции, предавани по кръвен път са: честотата на източниците на инфекция сред населението, вероятността за заразяване след еднократна експозиция, броя и типа на рисковите експозиции.

При осъществена експозиция рискът от HIV, HBV и HCV инфекция зависи от:

- а) вида на причинителя;
- б) типа на експозицията;
- в) количеството на кръвта при осъществяване на експозицията;
- г) концентрацията на вируса в кръвта на пациента в момента на експозицията;
- д) приложена предекспозиционна (HBV) или постекспозиционна профилактика (HIV, HBV, HCV).

При всеки случай на рискова експозиция, осъществена от медицински персонал, се предприемат мерки за постекспозиционна профилактика на HIV, HBV, HCV инфекция, в съответствие с Методично указание за постекспозиционна профилактика на медицинския персонал при хепатит В, хепатит С и инфекция с вируса на човешкия имунодефицит.

2.1. Риск от HIV инфекция

Рискът от HIV инфекция при експозиция чрез перкутанна инокулация на HIV-инфектирана кръв е средно 0.3% (1 на 300). Това означава, че в 99.7% от случаите експонирането чрез убождане или порязване не води до инфекция. При този тип експозиция рискът расте с увеличаване на количеството кръв от източника: при видимо контаминиране на инструментите с кръв от пациента, при процедури, свързани с директно въвеждане на инжекционната игла във венозен или артериален съд или при дълбока рана. По-висок е рискът и в случаите, когато кръвта е от пациент със СПИН в терминално състояние, във връзка с повишения титър на HIV в късните стадии на заболяването.

Рискът при експозиция чрез контакт на лигавица с HIV-инфектирана кръв е средно 0.1% (1 на 1000).

Рискът при експозиция чрез контакт на кожа с HIV-инфектирана кръв не е точно определен, но се приема, че е под 0.1%. Тази оценка на риска се отнася за кожа с нарушена цялост: с дискретни рагади, охлузване, одраскване, изгаряне, екзема или други ексудативни лезии. Не са документирани случаи на HIV инфекция след експозиция чрез контакт на неувредена кожа с малки количества кръв. Рискът се увеличава при експониране на голям кожен участък със значителен обем кръв, при висока концентрация на HIV или продължителен контакт с кръвта (напр. кожа, покрита с кръв за няколко часа).

Рискът от HIV инфекция след експониране с HIV-инфектирана телесна течност, която не съдържа кръв, не е определен, но се приема, че е значително по-нисък от риска след експониране с кръв. Нестабилността и бързото инактивиране на HIV в серум на стайна температура е в съответствие с факта, че не е документирано непряко предаване на HIV инфекцията чрез контаминирани елементи на болничната среда.

2.2. Риск от HBV инфекция

За медицинския персонал, който има завършена имунизация с хепатит В ваксина и изграден имунитет против вируса, практически риск от HBV инфекция не съществува. За неваксинираните рискът от HBV инфекция, при експозиция чрез еднократно убождане с игла, е не по-нисък от 30%, ако източникът (пациентът) е HBe антиген (HBeAg) – положителен и не по-висок от 6% при HBeAg – отрицателен пациент.

Кръвта съдържа HBV в много по-висока концентрация от останалите телесни течности и е най-важният фактор за предаване на инфекцията на медицинския персонал. Средният обем кръв, който се инокулира при убождане с инжекционна игла, е около 1µl и съдържа до 100 инфекциозни дози HBV.

Наличието на HBs антиген (HBsAg) в другите телесни течности (кърма, жлъчка, фекалии, ликвор, носоглътъчен секрет, слюнка, сперма, пот и синовиална течност) не ги определя като ефективни фактори за предаване на HBV инфекция, тъй като те съдържат ниски концентрации на инфекциозни вирусни частици, 100-1000 пъти по-ниски от концентрацията на наличния HBsAg.

Основните пътища за предаване на HBV инфекция в лечебните и здравни заведения са:

- а) пряк контакт чрез перкутанна инокулация на кръв/телесни течности, напр. убождане с игла или порязване с остър инструмент;
- б) пряк контакт на лигавица или увредена кожа с кръв или телесни течности;
- в) непряк контакт, пренасяне на HBV от повърхности, инструменти, ръце на персонала, контаминирани с кръв или телесни течности върху лигавица или увредена кожа.

Значението на непрекия контакт за предаване на HBV инфекция е свързано с високата издръжливост на вируса, който запазва инфекциозността си в изсушено състояние на стайна температура върху различни повърхности от болничната среда за около 1 седмица.

Перкутанната инокулация е един от най-ефективните пътища за предаване на HBV, но с този тип експозиция са свързани само малка част от случаите на HBV инфекция при медицинския персонал. Най-често инфекцията се предава чрез пряк или непряк контакт на увредена кожа и лигавица с HBV-инфектирана кръв или телесни течности. Значението на този тип експозиция е доказано при взривове от HBV инфекция сред пациенти и медицински персонал в хемодиализните отделения.

2.3. Риск от HCV инфекция

По-ниската концентрация на вируса в кръвта обяснява по-слабо ефективното предаване на HCV инфекция по кръвен път на медицинския персонал в лечебните и здравни заведения, в сравнение с HBV инфекция. От значение за осъществяване на предаването са повтарящите се перкутанти експозиции. При еднократна инокулация на кръв от HCV-положителен източник (пациент) рискът от HCV инфекция е средно 1.8% (0-7%).

С много по-нисък риск е свързана експозицията чрез контакт на лигавица с кръв. Не е документирано предаване на HCV инфекция на медицински персонал чрез контакт на увредена или неувредена кожа с кръв от HCV-положителен пациент.

За разлика от HBV инфекция, контаминирането на елементи от болничната среда с кръв, съдържаща HCV не е свързано със съществен риск от предаване на инфекцията. Изключение са хемодиализните отделения, където е възможно такова индиректно предаване на инфек-

цията при значително контаминиране на инструментариума и външната среда.

3. Универсални мерки за предпазване на медицинския персонал от HIV, HBV, HCV и други инфекции, предавани по кръвен път

Медицинският преглед и изследване не осигуряват незабавното разпознаване на всички пациенти с HIV, HBV, HCV или друга инфекция, която се предава по кръвен път. По тази причина, единствено правилният подход за избягване на рискови експозиции от медицинския персонал е прилагането на предпазните мерки, отнасящи се за кръвно-переносимите инфекции, към всеки пациент, т.е. като универсални предпазни мерки. Спазването на тези мерки е особено наложително в спешните звена на лечебните заведения, където рискът от експониране на кръв и други телесни течности е много висок и инфекциозният статус на пациентите е обикновено неизвестен.

3.1. Телесни течности, за които се прилагат универсалните предпазни мерки, са: а) кръв; б) телесни течности, видимо контаминирани с кръв и в) други потенциално инфекциозни течности – ликвор, синовиална, плеврална, перитонеална, перикардиална и амниотична течност. Сперма и вагинален секрет също се приемат за потенциално инфекциозни и участват в половия път на предаване на HIV, HBV и HCV, но не са от значение за професионалния риск от тези инфекции при медицинския персонал. Рутинната употреба на ръкавици при вагинален преглед осигурява предпазния ефект при потенциално инфекциозни вагинални секрети, а експонирането на проби от сперма е крайно ограничено в обичайните болнични условия.

3.2. Телесни течности, за които не се прилагат универсалните предпазни мерки (освен ако не са видимо контаминирани с кръв) са: носни секрети, слюнка, хръчка, пот, сълзи, фекалии, урина и повърнати материали. Епидемиологично доказан риск от предаване на HIV, HBV и HCV инфекция чрез тях не съществува. Същевременно, някои от тези телесни течности имат определено значение за разпространението на други инфекции, вкл. вътреболнични инфекции, за предпазване от които са разпоредени съответни профилактични мерки.

Универсалните предпазни мерки не се прилагат по отношение на слюнка. Епидемиологичните наблюдения в огнища на HIV и HBV ин-

фекция и експерименталните проучвания върху животни не потвърждават потенциално инфекциозния характер на слюнката, независимо от наличието на следи от HBV – ДНК в слюнката (1/1 000 до 1/10 000 от концентрацията в серума) на носители на вируса. Не е установено предаване на инфекцията чрез инструментариум за обдишване, използван от хронични носители на HBV. Не е осъществено предаване на HIV при ухапване и след перкутанна инокулация и контаминация на порязване и открито нараняване със слюнка на пациент с HIV инфекция. Приложението на рутинните мерки за профилактика на ВБИ, като деконтаминация на ръцете след контакт със слюнка или употреба на ръкавици при дигитално обследване на лигавици свежда до значителен риск от предаване на HIV, HBV и HCV инфекция чрез слюнката.

Употреба на ръкавици не се изисква при хранене на пациентите и при избърсване на слюнка от кожата. По-специални мерки се препоръчват за стоматологичната практика, предвид обичайната контаминация на слюнката с кръв при стоматологичните процедури, възможното опръскване с кръв и микротравмите по ръцете на медицинския персонал.

Майчината кърма е с доказано епидемиологично значение за перинаталното предаване на HIV инфекцията и в кърмата на носителки на HBV се установява HBsAg. Същевременно, контаминирането с майчина кърма не е свързано с професионален риск за медицинския персонал поради различния тип експозиция. Употребата на ръкавици се препоръчва само при често експониране на майчина кърма, напр. за медицинския персонал в банките за майчина кърма.

3.3. Универсални предпазни мерки

3.3.1. Медицинският персонал задължително използва бариерна защита (лични предпазни средства) за да предотврати всяко очаквано експониране на своята кожа или лигавица с кръв или телесни течности на пациента. Ръкавици се използват при всеки контакт с кръв или телесни течности, лигавица и кожа с нарушена цялост на пациента, при обработка на пособия и повърхности, контаминирани с кръв или телесни течности и при извършване на венепункция или друга манипулация за осигуряване на съдов достъп. Ръкавиците се сменят след всеки пациент. Маски и защитни очила или лицеви шлемове се използват

зват за защита на лигавицата на устата, носа и очите от експониране при всички процедури с очаквано образуване на кръвнокапков (от телесни течности) аерозол. Халати или престилки от непромокаема материя се използват при процедури с очаквано изпръскване с кръв или други телесни течности.

3.3.2. Ръцете и другите участъци от кожата се измиват незабавно и старателно при контаминиране с кръв или други телесни течности. Ръцете се деконтаминират незабавно след сваляне на ръкавиците.

3.3.3. Медицинският персонал взема предпазни мерки за предотвратяване на наранявания от игли, скалпели или други остри и режещи инструменти или пособия при извършване на манипулация, при почистване на използваните инструменти или боравене с тях след манипулация и при изхвърляне на използваните игли. За да се предотврати убождането предпазните капачки не се поставят обратно върху използваните игли, иглите не се прегъват, чупят или разчленяват от спринцовките за еднократна употреба ръчно. След използването им неразчленените спринцовки и други остри и режещи инструменти за еднократна употреба се поставят в непробиваеми контейнери за изхвърляне; контейнерите се разполагат възможно близо до мястото на използване; запълнените контейнери се затварят добре и се транспортират за изгаряне.

3.3.4. Остри и режещи инструменти за многократна употреба се транспортират до отделението за централна стерилизация в непробиваем контейнер.

3.3.5. Слюнката не се приема за потенциално инфекциозна телесна течност, но за да се сведе до минимум необходимостта от обдишване уста в уста, спешните звена и другите отделения, където се налага обдишване, се снабдяват със съответни пособия.

3.3.6. При наличие на ексудативни лезии по кожата на медицинския персонал не се препоръчва да участва директно в обслужване на пациенти или в обработката на инструменти и пособия, използвани за обслужването им.

3.3.7. Професионалният риск от HIV, HBV и HCV инфекция не се увеличава при бременност, но предвид риска от перинатално предаване на инфекцията, за медицинския персонал е наложително особено стриктно спазване на универсалните предпазни мерки по време на бременността.

4. Приложение на допълнителни предпазни мерки

Повишеният професионален риск при някои специализирани медицински дейности, свързани с по-висока честота и интензивност на рисковите експозиции, налага приложението на допълнителни мерки, които се прибавят към комплекса от универсални предпазни мерки.

4.1. Предпазни мерки при инвазивни процедури

Инвазивна процедура е хирургичният достъп до телесните тъкани, кухини и други органи, както и хирургичната обработка на дълбоки травматични увреждания, която се извършва:

- а) в операционна или родилна зала, спешно отделение или предклинично лечебно заведение, вкл. лекарски или стоматологичен кабинет;
- б) сърдечната катетеризация и ангиография;
- в) израждане (нормално или с Цезарово сечение) или други инвазивни акушерски намеси, свързани с кървене;
- г) инцизия, отстраняване или друга манипулация в областта на усната кухина и прилежащите тъкани, при които се очаква кървене, вкл. зъбна екстракция.

При всички инвазивни процедури минимумът включва следните допълнителни мерки в комплекс с универсалните предпазни мерки:

4.1.1. Медицинският персонал, който участва в извършване на инвазивна процедура, задължително използва подходяща бариерна защита за да предотврати кожния или лигавичен контакт с кръв и други телесни течности на пациента. При всички инвазивни процедури се използват ръкавици и хирургични маски. Защитни очила или лицеви шлемове се използват при процедури, често свързани с образуване на капков аерозол и пръски от кръв или други телесни течности, или с образуване на костни отломки.

Халати или престилки от материя, която осигурява надеждна защита се използват при инвазивни процедури, при които е обичайно изпръскването с кръв или други телесни течности. Медицинският персонал, който води или асистира при раждането (нормално или с Цезарово сечение), използва ръкавици и халати, вкл. при манипулации върху плацентата и новороденото, до пълното отстраняване на кръвта и амниотичната течност от кожата на детето. Обработката на остатъка от пъпната връв се извършва с ръкавици.

4.1.2. При скъсване на ръкавица, убождане с игла или друго наравяване, ръкавицата се сменя с друга, възможно най-бързо, а иглата или инструментът, свързани с инцидента се отстраняват от стерилното поле. Следва да се приложат мерките, описани в т.5.1.1 от настоящото методично указание. Нараненото място се оставя да изкърви и се подлага на двукратна дезинфекция (по 5 мл. Кожен антисептик) и се поставя превръзка. Предприемат се мерки за постекспозиционна профилактика на HIV, HBV, HCV инфекция в съответствие с Методичното указание за постекспозиционна профилактика на медицинския персонал при инфекция с вируса на човешкия имунодефицит, хепатит В и хепатит С вирус.

4.2. Предпазни мерки в стоматологичната практика

Кръвта, слюнката и гингивалният секрет от всички пациенти се приемат за инфекциозни. Специално внимание изисква спазването на следните мерки в клиничните и предклинични звена на стоматологичната практика:

4.2.1. Освен носенето на ръкавици при контакт с устната лигавица на пациента, стоматологичният персонал задължително използва хирургични маски и защитни очила (или лицеви шлемове) при стоматологични процедури, свързани с опръскване от кръв, слюнка или гингивален секрет. За свеждане до минимум на образувания капков аерозол или пръски се използват латексови сепаратори, скоростна аспирация и поставяне на пациента в правилно положение.

4.2.2. Наконечниците се подлагат на стерилизация след всеки пациент, тъй като кръв, слюнка или гингивален секрет от пациента могат да бъдат аспирирани в наконечника или водната система. При невъзможност да бъдат подложени на стерилизация, минимално изискване е наконечниците да се промият със силна струя вода, външната им повърхност да се почисти и обтрие с подходящ дезинфектант, след което да се изплакнат. Тази процедура се извършва в началото на работния ден и след всеки пациент. Указанията на производителя се спазват при използването и поддръжката на водната система и вентилите и при промиването на наконечниците. Същите предпазни мерки се прилагат при ултразвуковия апарат за почистване на зъбен камък и комбинираните водно-въздушни ръкохватки.

4.2.3. Кръвта и слюнката се почистват цялостно и внимателно от

материалите, използвани при работа (например отпечатъчен материал), особено преди полиране и шлифоване на инструментите, с които се работи в устната кухина.

Контаминираните материали, отпечатъците и инструментите за работа в устната кухина също се почистват и подлагат на дезинфекция преди да бъдат изпратени за обработка в зъботехническата лаборатория или поставени в устата на пациента. Нарастващото разнообразие на материали за стоматологичната практика налага консултиране с производителите за стабилността на отделните видове материали по отношение на дезинфекционните средства и обработки.

4.2.4. Стоматологичният инструментариум и повърхности, които трудно се подлагат на дезинфекция (например светловоди или глави на рентгенови апарати) и могат да бъдат контаминирани се обвиват в непромокаема хартия, алуминиево фолио или прозрачна пластмасова обвивка. Обвивките се отстраняват, изхвърлят и се заменят с чисти след всеки пациент.

4.3. Предпазни мерки при аутопсия

В допълнение към универсалните предпазни мерки при постмортални манипулации се прилагат следните допълнителни мерки:

4.3.1. Медицинският персонал, който извършва или асистира при постмортални манипулации задължително използва ръкавици, маски, защитни очила, халати и водонепроницаеми престилки.

4.3.2. Инструментите и повърхностите, контаминирани при постмортални манипулации се подлагат на деконтаминация с подходящ дезинфектант.

5. Методи и средства за контролиране на рисковите експозиции

За избягване или свеждане до минимум на рисковите експозиции медицинският персонал задължително прилага подходящи технически средства (безопасно оборудване) и методи на работа. При невъзможност да се постигне пълно контролиране на риска с тези методи и средства, към тях се добавят личните предпазни средства.

Организирането и предприемането на технически мерки за избягване или свеждане до минимум на рисковите експозиции и осигуря-

ването на лични предпазни средства е задължение на работодателя съгласно чл.8, ал.1 и 2 от Наредба №4 от 14.10.2002, за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на биологични агенти при работа.

5.1. Методи на работа, които задължително се прилагат за контролиране на рисковите експозиции

5.1.1. Деконтаминация на ръцете

Деконтаминацията на ръцете чрез измиване с вода или дезинфекция с подходящ кожен антисептик е най-важната предпазна мярка при работа с пациенти. Измиването на ръцете със сапун и течаща топла вода е препоръчително, но могат да се използват и други подходящи миешки средства (детергенти). Избягва се употребата на сапуни, които увреждат кожата. За дезинфекция се прилагат кожни антисептици, предназначени за целта, като се спазват препоръките на производителя.

а) При видимо замърсяване или контаминация с кръв или други потенциално инфекциозни течности ръцете се измиват незабавно и обилно с вода и сапун, следва подсушаване и дезинфекция чрез обтриване с подходящ кожен антисептик на алкохолна основа. При невъзможност да бъдат измити с вода, ръцете се подлагат само на дезинфекция чрез обтриване по посочения начин.

б) При липса на видимо замърсяване след контакт потенциално контаминирани повърхности се прилага обтриване с подходящ кожен антисептик на алкохолна основа.

в) При контакт през ръкавици с нарушена цялост, ръкавиците се отстраняват незабавно и ръцете се измиват и дезинфекцират според степента на контаминация

г) Задължителна е дезинфекцията на ръцете:

– преди и след обслужване на пациент

– при обслужване на един и същ пациент когато се преминава от контаминирана към чиста част от тялото на пациента

– след всяко сваляне на ръкавиците, независимо от това дали изглеждат неповредени.

5.1.2. Предпазване от нараняване при работа с остри или режещи инструменти

Повишено внимание се изисква от медицинския персонал за пре-

дотвратяване на нараняванията при използване на игли, скалпели и други остри или режещи инструменти, при почистване на използваните инструменти или изхвърлянето на използваните игли.

а) Не се поставят обратно предпазните капачки върху използваните игли, не се извършват върху тях манипулации с участието на двете ръце или с насочване на върха на иглата срещу част от тялото.

б) Не се отстраняват с ръка използваните игли от спринцовката за еднократна употреба, не се допуска ръчно прегъване, чупене или друг вид манипулация върху използваните игли.

в) Неразчленените спринцовки и другите остри и режещи инструменти за еднократна употреба се поставят в непробиваеми контейнери, разположени на лесно достъпно място, възможно близо до работното място.

г) Спринцовки и игли или други остри и режещи инструменти за многократна употреба се поставят и транспортират в непробиваем контейнер до отделението за предстерилизационна подготовка.

Контейнерите за събиране на използваните игли и други остри инструменти трябва да имат твърди непробиваеми стени и капак, да се отличават лесно (по цветово маркиране) или да носят знак за биоопасност съгласно изискванията на Наредба №4 от 02.08.1995 за знаците и сигналите за безопасност на труда и противопожарната охрана.

Контейнерите са за еднократна употреба, за предпочитане с вградено устройство за отстраняване на иглите. При липса на такова устройство и необходимост от ръчно отстраняване на иглата се прилага т.нар. "манипулация с една ръка" – предпазната капачка се оставя с отвора към извършващия манипулацията върху близо разположена подходяща плоскост; използваната игла без да се разчленява от спринцовката, се вкарва обратно в капачката с една ръка. След като иглата попадне в предпазната капачка тя се закрепя здраво, иглата се отстранява от спринцовката и се изхвърля в контейнера.

5.1.3. Други правила за предпазване от рискови експозиции

а) При работа с кръв и други потенциално инфекциозни течности задължително се процедира по начин, който свежда до минимум образуването на капков аерозол, разпръскване или разливане на тези материали. Забранено е пипетиране или аспириране с уста на кръв и други потенциално инфекциозни течности.

б) Кръвни проби или проби от други потенциално инфекциозни течности се поставят в контейнери, които предотвратяват разливане на материалите при вземане, обработване, съхранение и транспортиране на пробите. Контейнерите трябва да са лесно отличими по цвят или да носят знак за биоопасност и да се затварят преди оставяне за съхранение или транспортиране. В лечебни и здравни заведения, които прилагат "универсалните предпазни мерки" при работа с всички проби, цветово маркиране или употреба на знак за биоопасност се изисква, само когато пробата напуска съответното заведение.

в) Забранено е приемането на храна, напитки, пушене, поставяне на козметични средства и контактни лещи на работно място с очаквана рискова експозиция

г) Храна и напитки не могат да се съхраняват в хладилници, фризерни, шкафове, етажерки и на работни маси в съседство с кръв и други потенциално инфекциозни течности

5.2. Лични предпазни средства

5.2.1. Ръкавици

Осигуряват се от работодателя в необходимите количества и размери според работното място и трябва да са разрешени за употреба от ИАП като медицински ръкавици, съгласно Наредба №15 от 28.08.2000 за условията и реда за разрешаване за употреба на лекарствени продукти по чл.3, ал.3 и 5 от Закона за лекарствата и аптеките в хуманната медицина.

а) Ръкавиците се използват като лично предпазно средство при очаквано контаминиране на ръцете с кръв или други потенциално инфекциозни течности и при контакт с лигавица или увредена кожа на пациента или с контаминирани пособия и повърхности. Ръкавиците за еднократна употреба от материал на база латекс или винил осигуряват достатъчно добра бариерна защита, но не са предназначени да предпазват от порязване с остри или режещи инструменти.

б) Използване на два чифта ръкавици се препоръчва при аутопсиране и други медицински дейности, свързани с обилна контаминация на ръкавиците с кръв или телесни тъкани, напр. в спешните отделения на лечебните заведения. Доказано е по-слабото

контаминиране на кожата при използване на два чифта ръкавици, като горният чифт трябва да покрива маншетите на ръкавите. Препоръчва се вторият чифт ръкавици да бъде от материал, осигуряващ защита от случайно порязване при работа (тип "домакински ръкавици").

в) Ръкавиците се проверяват за видими дефекти след поставяне на ръцете и преди започване на работа. Сменят се при установяване на физически дефекти (пробиване, скъсване), химическо (контакт с органичен разтворител) или друго увреждане на бариерната им функция, както и при видимо контаминиране с кръв или потенциално инфекциозни телесни течности. Контаминиранияте ръкавици се сменят възможно бързо като се избягва контакта на кожата с външната повърхност на ръкавиците.

г) Ръкавиците за еднократна употреба не се мият или деконтаминират с цел повторното им използване, тъй като при тези процедури се уврежда защитната им функция. На деконтаминация преди повторна употреба се подлагат без риск от нарушаване на цялостта им ръкавиците, тип "домакински", но при условие, че не са с нарушена цялост.

д) Ръкавиците се сменят след обслужване на всеки пациент. По време на работа с ръкавици се избягва използване на лични вещи (тоалетни принадлежности, писалки), които могат да бъдат контаминирани.

5.2.2. Маски, защитни очила и лицеви шлемове

а) Маски в комбинация със защитни очила или лицеви шлемове се използват във всички случаи, при които се очаква образуване на капки или пръски от кръв или други потенциално инфекциозни течности на пациента и контаминиране на лигавицата на носа, устата и очите на медицинския персонал.

б) Пластмасовите лицеви шлемове осигуряват надеждна защита на лицевата и шийната област, лесно се подлагат на деконтаминация и са удобни за продължително носене, напр. при аутопсия.

в) Обикновените очила не осигуряват необходимата защита на очната лигавица.

5.2.3. Халати, престилки и друго предпазно облекло

а) Подходящо предпазно облекло (халати, престилки, сака и др.)

се използват от медицинския персонал в зависимост от типа и интензивността на очакваната рискова експозиция.

б) Халатите и престилките предпазват облеклото от контаминиране с кръв/други потенциално инфекциозни течности. При очаквано оперъскване с големи количества кръв или други течности се използват халати или престилки от непромокаема материя, хирургически шапки и пластмасови калцуни.

в) Предпазното облекло се сменя при всеки случай на видимо контаминиране с кръв или потенциално инфекциозни течности.

г) Предпазното облекло се сваля при напускане на работното място. Унищожаването на облеклото за еднократна употреба, деконтаминацията и изпирането на халати и престилки за многократна употреба се осигуряват от работодателя съгласно чл.10, ал.2 от Наредба №4 от 14.10.2002 за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на биологични агенти при работа.

6. Стерилизация, дезинфекция и деконтаминация. Обезвреждане на отпадъците.

6.1. Стерилизация и дезинфекция

6.1.1. Стандартните методи за стерилизация и дезинфекция, прилагани в практиката (Хигиенни норми и изисквания при провеждане на стерилизацията в медицинската практика, Служебен бюлетин на Министерството на здравеопазването, бр.7/1999 и Указание №2 от 02.09.1998 за начините и средствата за дезинфекция в здравните заведения, Служебен бюлетин на Министерството на здравеопазването, бр.1/1999) осигуряват надеждна стерилизация и дезинфекция, включително при медицински инструментариум и специална апаратура, пособия и повърхности, контаминирани с кръв или потенциално инфекциозни течности от пациенти с HIV, HBV, HCV или друга инфекция, предавана по кръвен път.

6.1.2. Разграничават се четири основни типа стерилизация и дезинфекция според резултата от антимикробното въздействие и по предназначение (Приложение 2):

а) За медицинския инструментариум и апаратура, които проникват в стерилни области на тялото и кръвоносната система на па-

циента или по които протича кръв се прилага стерилизация преди всяка употреба.

б) Инструментариум и пособия, които влизат в контакт с лигавици (ендоскопи, апаратура за анестезия и респираторна терапия) се подлагат на стерилизация или високостепенна дезинфекция преди употреба.

в) За обекти, които влизат в контакт с неувредена кожа (стетоскопи, маншети на сфигмоманометри, шини, патерици, бельо и мебели) и са видимо контаминирани с кръв или кръв-съдържащи течности се прилага средностепенна дезинфекция, а при липса на видима контаминация с кръв – на нискостепенна дезинфекция.

г) Всички обекти, които подлежат на стерилизация и дезинфекция се подлагат първо на старателно почистване, за да се отстрани органичната материя (кръв, тъкани и секрети) и други замърсявания.

6.1.3. Разрешените за употреба химически дезинфектанти с признато туберкулоцидно действие могат да се прилагат за унищожаване на HIV, HBV, HCV и други вируси, причинители на инфекции, пренасяни по кръвен път. В тази група се отнасят дезинфектанти, които според продължителността на експозицията осигуряват стерилизация или високостепенна дезинфекция, напр. глутаров алдехид, водороден пероксид, пероцетна киселина и др. (Приложение 3).

В приложението са посочени генеричните названия на най-използваните химически дезинфектанти. На основата на тези активно действащи вещества (АДВ) са произведени множество продукти, разрешени в страната.

Спазването на указанията на производителя е задължително, както по отношение на режима на приложение, така и за правилния подбор на обектите, които се подлагат на стерилизация и дезинфекция с фирмените продукти.

6.2. Деконтаминация

6.2.1. Контаминирани са обектите или повърхностите при наличие (или съмнение за наличие) на кръв или други потенциално инфекциозни течности.

6.2.2. Деконтаминацията е използвана на физически или химически средства за отстраняване, инактивиране или унищожаване на при-

чинителите на кръвнопреносими инфекции върху обекти и повърхности до степен да не могат да пренасят тези причинители и да са безопасни при използване или изхвърляне като отпадъци.

6.2.3. При контакт на кожа и лигавица или опръскване с кръв или телесни течности се прави незабавно промиване с вода (стерилен физиологичен разтвор или друг стерилен разтвор за промиване на очите)

6.2.4. За деконтаминация при разливане на кръв, кръв съдържащи или други потенциално инфекциозни течности върху повърхности (под, плотове и др.) се прилагат дезинфектанти с туберкулоцидно действие (Приложение 3). Задължително се работи с ръкавици, при обилно контаминиране се използва и предпазно облекло (престилки и калцуни от непромокаем материал). Извършват се следните процедури:

а) Участъкът се покрива с абсорбиращ материал (марля, памук, книжна салфетка). Чрез абсорбцията се редуцира концентрацията на белтъчна материя и се осигурява ефекта от последващото приложение на дезинфектанта.

б) Почиства се участъкът с разтвор на детергент или 1:10 разтвор на белина за да се постигне допълнително снижаване на количеството белтъчна материя, след което течността се абсорбира преди приложението на дезинфектанта.

в) Деконтаминира се участъкът с подходящ дезинфектант, осигуряващ средностепенна дезинфекция (вкл. белина 1:10 за 10 минути) чрез заливане или намокряне на участъка с наkisнатата в дезинфектанта марля (памук, салфетка за еднократна употреба) за необходимата експозиция.

г) Абсорбира се разтвора на дезинфектанта или се оставя да изсъхне.

д) Измива се участъкът с вода, за да се отстрани остатъкът от дезинфектанта (потенциално токсичното въздействие и миризмата) и мястото се подсушава.

е) Всички материали за еднократна употреба, използвани при деконтаминацията се поставят за транспортиране в добре затворени контейнери или двойни пластмасови торби и подлежат на изгаряне. Работното облекло, което не е за еднократна употреба, се подлага на деконтаминация чрез наkisване в подходящ дезинфекционен разтвор, при невъзможност за дезинфекция в процеса на изпирането.

6.3. Изпиране на контаминирано бельо

- а) Осигурява се от работодателя, съгласно разпоредбата на чл.10, ал.2 от Наредба №4 от 14.10.2002 за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на биологични агенти при работа.
- б) При събиране на контаминираното бельо се ограничават до минимум манипулациите с него, за да се избегне контаминацията на въздуха и медицинския персонал.
- в) Не се допуска сортиране или изпиране на бельото в помещенията за пациенти.
- г) Контаминираното с кръв или друга потенциално инфекциозна течност бельо се събира и се транспортира в двойни пластмасови торби (контейнери)
- д) Контейнерите (пластмасовите торби), в които се събира и транспортира контаминираното бельо, се маркират по цвят или със специални знаци за биоопасност.
- е) За изпиране се прилага режима на термодезинфекция (при температура 71-90°C) или химиотермодезинфекция: при температура 50-70°C с добавка на подходящ дезинфектант.
- ж) Работодателят осигурява подходящо предпазно облекло и ръкавици за медицинския персонал, който има контакт с контаминирано бельо, съгласно изискванията на чл.8, ал.2 от Наредба №4 от 14.10.2002 за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на биологични агенти при работа.

6.4. Обезвреждане на отпадъците

Не съществуват данни, доказващи по-високия епидемиологичен риск от болничните отпадъци, в сравнение с тези от бита.

В медицинската практика за рискови се приемат отпадъци, чиято обработка и изхвърляне са свързани с възможен риск от предаване на инфекции и при които вземането на предпазни мерки е научно обосновано.

- а) Отпадъци, които подлежат на обезвреждане са: течна и полутечна кръв или други потенциално инфекциозни течности и контаминирани с тях обекти, които могат да ги отделят при натиск; обекти, които съдържат засъхнала кръв или други потенциално инфекциозни течности и могат да ги отделят при манипулиране; кон-

таминирани остри и режещи инструменти и пособия; съдържащи кръв или други потенциално инфекциозни течности, отпадъци от патоанатомични и микробиологични лаборатории (отделения);

б) Събирането и транспортирането на отпадъци, подлежащи на обезвреждане става в контейнери (пластмасови торби), които могат да се затварят добре и са маркирани по цвят или със знак за биоопасност и отговарят на следните изисквания:

– за остри и режещи обекти: непробиваеми са, с непроникливо дъно и странични стени, лесно достъпни са, не се препълват, редовно се подменят и се държат изправени през времето на употреба;

– за останалите видове отпадъци: непроникливи по време на събиране и транспортиране, достатъчно обемни, затварят се преди пренасянето им, за да се предотврати разсипване или пробиване и изпадане на част от съдържанието при обработка и транспортиране.

в) При възможна пропускливост или установено контаминиране на външна повърхност на контейнера, той се поставя във втори контейнер (двойна пластмасова торба);

г) Съхраняването на отпадъците трябва да бъде възможно кратко и на определено място, маркирано за биоопасност, с ограничен достъп и осигуряващо целостта на съхраняваните материали;

д) Обезвреждането на отпадъците става чрез изгаряне в инсинератор или след автоклавиране те се изхвърлят на сметищата в населените места. При наличие на септична яма течните или втечени отпадъци (кръв, секрети и др.) се изливат внимателно в канализацията.

7. Задължения на работодателя за приложение на предпазните мерки

За практическото приложение на предпазните мерки и свеждане до минимум на рисковите експозиции на медицинския персонал работодателя разработва и прилага програма, която се основава на три основни принципа:

а) Осигуряване на непрекъснато обучение и практическа подготовка на медицинския персонал, вкл. студенти и стажанти, по проб-

лемите на епидемиологията, профилактиката и контрола на HIV, HBV, HCV и други инфекции, предавани по кръвен път и за необходимостта от прилагане в ежедневната практика на универсалните предпазни мерки;

б) Осигуряване на препоръчаните защитни средства (включително хепатит В ваксинация), безопасно медицинско оборудване и консумативи за ограничаване до минимум на риска от HIV, HBV, HCV и други кръвнопреносими инфекции;

в) Мониторинг и контрол върху спазването на предпазните мерки. Провеждане на допълнително обучение, а при необходимост и административни мерки за отстраняване на допуснатите пропуски.

Задълженията на работодателя са с организационен и специфичен медицински характер

7.1. Задължения с организационен характер

Всеки работодател е задължен да състави План за контролиране на експозициите, предназначен да елиминира или сведе до минимум рисковото експониране на медицинския персонал. Планът включва следните елементи:

а) Определяне на рисковите експозиции. Класифицират се медицинските дейности с рискови експозиции на персонала. Определянето се извършва независимо от използването на лични предпазни средства;

б) Схема и методи за приложение на предпазните мерки: универсални предпазни мерки, технически средства и методи на работа, лични предпазни средства, почистване и деконтаминация, обозначаване на биоопасните обекти и регистриране на предпазната дейност.

7.2. Задължения със специфичен медицински характер

Осигуряват се от профилирани медицински специалисти в две направления:

7.2.1. Хепатит В ваксинация. Осигурява се безплатно за медицинския персонал с установен професионален риск и се прилага след информирано съгласие и в съответствие с Наредба №2 от 27.04.2000 за видовете имунизации в Република България и сроковете за извършването им.

7.2.2. Постекспозиционна профилактика и наблюдение. Осигурява се незабавно след установен експозиционен инцидент в съответствие с Методичните указания за постекспозиционна профилактика на медицинския персонал при инфекция с вируса на човешкия имунодефицит, хепатит В и хепатит С вирус.

Риск от HBV, HCV и HIV инфекция при различни типове експозиция

Тип експозиция	HBV	HCV	HIV
Перкутанна инокулация	18% (6%-30%)	1.8% (0%-7%)	0.3% (0%-0.9%)
Контакт с лигавица	неопределен	неопределен	0.1%
Контакт с увредена кожа	неопределен	неопределен	< 0.1%
Концентрация на вируса в кръвта (частици/мл)	10^8 - 10^9	10^2 - 10^3	10^0 - 10^4

Методи за стерилизация и дезинфекция в медицинската практика

Стерилизация	Унищожаване:	Всички микробни форми, вкл. най-устойчивите бактериални спори.
	Методи:	Водна пара под налягане (автоклавиране), сух горещ въздух, газова (с етиленов окис) или химическа (потопяване в разтвор на химически "стерилант" при продължителна експозиция, напр. 6-10 часа) Химическата стерилизация се прилага само при термолабилни материали, които не могат да издържат топлинното въздействие
	Предназначение:	За инструменти и апаратура, която прониква или влиза в контакт със стерилни области на тялото, напр. скалпели, игли и др. Чрез съвременния инструментариум за еднократна употреба се избягва необходимостта от повторна стерилизация
Високо-степенна дезинфекция	Унищожаване:	Всички видове микроорганизми, вкл. туберкулозните бактерии и някои бактериални спори
	Методи:	Изваряване (80-100°C за 30 минути) или химическа стерилизация, но при кратка експозиция
	Предназначение:	За инструменти, които влизат в контакт с лигавици (напр. ларингоскопи, ендотрахеални тръби и др.)
Средно-степенна дезинфекция	Унищожаване:	Веgetативни бактериални форми, вкл. туберкулозни бактерии, повечето вируси и гъби, но не убива бактериалните спори.
	Методи:	Химически дезинфектанти с признато туберкулоцидно действие, напр. някои хлор-съдържащи
	Предназначение:	За пособия и повърхности, които идват в контакт само с неувредена кожа (напр. стетоскопи, маншети на сфигмоманометри, шини и др.) и са видимо контаминирани с кръв или кръв-съдържащи течности. Почистват се от видимото замърсяване преди да се приложи дезинфектанта.
Нискостепенна дезинфекция	Унищожаване:	Повечето бактерии, някои вируси и гъби, но не убива туберкулозните бактерии и бактериалните спори.
	Методи:	Химически дезинфектанти без туберкулоцидно действие
	Предназначение:	За почистване или отстраняване на замърсявания, без видимо контаминиране с кръв.

Забележка: За да се осигури ефективност, всяка стерилизация или дезинфекция трябва да се предхожда от цялостно почистване на видимите замърсявания.

Основни химически дезинфектанти (АДВ) според нивото на активност

Стериланти	Работна концентрация	Ниво на активност	Туберкулоцидно действие
Глутаров алдехид	2%	стерилизация	да
Водороден прекис	6-10%	стерилизация	да
Пероцетна киселина	0.08-0.3%	стерилизация	да
Дезинфектанти	Работна концентрация	Ниво на активност (тип дезинфекция)	Туберкулоцидно действие
Глутаров алдехид	2%	Висока до средно-степенна	да
Водороден прекис	3-6%	Висока до средно-степенна	да
Пероцетна киселина	0.08-0.3%	Високостепенна	да
Хлорсъдържащи	50-5000 mg/l свободен хлор	Средно-степенна	да
Алкохоли (етилов, изопропилов)	70%	Средно-степенна	да
Фенолни производни	0.5-3%	Средно до нискостепенна	да
Йодофори	40-50 mg/l до 10,000 mg/l свободен йод	Средно до нискостепенна	да
Четвъртични амониеви съединения (ЧАС)	0.1-0.2%	Нискостепенна	не

ЗАПОВЕД № РД 09-694
София, 25.08.2004 г.

На основание чл.20 от Закона за народното здраве във връзка с чл.26, т.13 и чл.6 от Устройствения правилник на Министерство на здравеопазването

НАРЕЖДАМ:

1. Утвърждавам Методично указание за постекспозиционна профилактика на медицинския персонал при хепатит В, хепатит С и инфекция с вируса на човешкия имунодефицит, съгласно приложението към тази заповед.

2. Контролът по изпълнението на заповедта възлагам на директора на дирекция "Медицински дейности и лекарствоснабдяване" и директора на дирекция "Здравна профилактика и държавен санитарен контрол" в МЗ.

МИНИСТЪР:
Славчо Богоев

МЕТОДИЧНО УКАЗАНИЕ

за постекспозиционна профилактика на медицинския персонал при хепатит В, хепатит С и инфекция с вируса на човешкия имунодефицит

Настоящото методично указание се отнася до действията на медицинския персонал при професионална експозиция на кръв и други телесни течности, които могат да съдържат хепатит В вирус (HBV), хепатит С вирус (HCV) или вируса на човешкия имунодефицит (HIV). Тя се предоставя на контактния медицински персонал (КМП) за избор на подходяща постекспозиционна профилактика (ПЕП). Основният начин за предотвратяване заразяването с хепатит В, хепатит С и СПИН е медицинският персонал да избягва директно излагане на кръв. Имунизацията за хепатит В и постекспозиционното управление на риска са неразделни части от цялостната програма за предотвратяване заразяването при експозиция на предавани по кръвен път патогени и са важни елементи от безопасността на работното място. Механизмите за предаване на заразата при HBV, HCV и HIV са предпоставка за излагане на професионален риск от заразяване (експозиция) на обслужващ медицински персонал при работа с инфектирани пациенти (болни и носители на изброените вируси).

I. Основни понятия

1. Контактен медицински персонал – това са лица (лекари, сестри, лаборанти, акушери, медицински техници, студенти, съпровождащи лица, доброволци, работещи в хосписи и др.), които работят в лечебни заведения, звена в доболничната помощ, научно изследователски лаборатории, хосписи, центрове за спешна медицинска помощ, зъболекарски кабинети, диспансери и др. и имат активни контакти с пациенти или тяхната кръв или техните телесни течности при дейности, свързани с диагностиката, лечение, здравни грижи, лабораторни изследвания и благотворителни грижи. По смисъла на настоящото методично указание за медицински персонал се считат и научни работници, занимаващи се с изследователска работа по проблемите на HIV инфекцията, когато ползват лабораторни животни и инвазивни методи за работа с тях.

2. Експозиция (излагане на професионален риск от заразяване) – наранявания съпроводени с нарушаване целостта на кожата (убождане с игла, порязване с остър предмет при медицински манипулации) или контакт при извършване на медицински дейности на лигавици или неинтактна кожа с кръв, тъкани или телесни течности, които се считат за потенциално инфектирани.

Опасност могат да представляват всички манипулации (медицински и парамедицински) свързани с кръвно замърсяване – убождане, напръскване, попадане на кръв или други телесни течности върху наранена кожа или лигавица.

Убождането е с най-висок контагиозен риск (индекс на заразяване 25-45%).

3. Заразни медицински манипулации:

А) Високо заразни при медицински манипулации са кръвта и кръвните продукти или инструменти, замърсени с тях;

Б) Относително заразни при медицински манипулации са заразни телесни течности, като спермата или вагинални секрети, ликвор, синовиална, плеврална, перикардиална или амниотична течност и тъкани;

В) Потенциално заразни са различните манипулации в стоматологичните кабинети, особено свързаните с разпръскването на фини аерозоли.

4. Рискови фактори са биологични, технологични, и организационни дейности при обслужване на болен и включват:

а) Вида на патогена;

б) Начинът на контаминиране (вида на експозицията);

в) Количество кръв, което попада върху реципиента;

г) Вирусно натоварване (брой вирусни частици в 1 милилитър кръв);

д) Биологичен цикъл на вируса;

е) Брой поразени области на тялото;

ж) Експозиционно време.

Към рисковите фактори се отнася и целостта на кожата, която се счита за нарушена при наличие на порязвания, дерматити, абразии или от-

ворени рани. Контактът с интактната кожа обикновено не се счита за рисков за трансмисия на HIV. Въпреки това, ако експозицията е била с кръв и обширна площ от кожата е била замърсена, или контактът е бил продължителен, трябва да се разглежда като рискова експозиция.

II. Скала за оценка на риска

1. **1 степен** (минимален риск) – 2-3 капки кръв с много кратка (едномоментна) продължителност на експозицията върху интактна кожа;

2. **2 степен** (малък риск) няколко капки при по-продължителна експозиция (няколко минути или повече) върху интактна кожа;

3. **3 степен** (умерен риск) – 2-3 капки кръв с много кратка (едномоментна) продължителност на експозицията върху кожа с нарушена повърхностна цялост;

4. **4 степен** (повишен риск) – убождане с игла или инструмент видимо замърсени с кръв или продължителна експозиция на кръв (няколко минути или повече) върху интактна кожа.

III. Организация на дейностите след експозиция на HBV, HCV или HIV

Предотвратяването на експозицията остава основна цел за намаляване на професионалните заболявания от патогени, предавани по кръвен път. Във връзка с риска от професионална експозиция е необходимо:

1. Здравните и лечебни заведения да разполагат със система за своевременно докладване, оценка, консултация и лечение при професионална експозиция, която поставя КМП пред риска от придобиване на инфекция по кръвен път. Нужно е КМП да докладва веднага всеки случай на професионална експозиция, тъй като всички средства за профилактика (HBIG, HB ваксина и антиретровирусни препарати за HIV-ПЕП) са най-ефективни, когато са приложени колкото се може по-рано след експозицията;

2. КМП трябва да бъде обучен за риска и предпазването от инфекции, предавани по кръвен път, включително и за необходимостта от ваксинация за HB. Работещи при условия с повишен риск от заразяване с кръвни патогени, трябва да са запознати с принципите на постекспозиционно поведение като част от служебните си задължения;

3. Работодателите са задължени да представят план за контрол върху експозицията, който включва постекпозиционно проследяване на техните служители.

Необходимо е да се осигури достъп до медицинските работници, осигуряващи постекпозиционните грижи през цялото работно време, включително нощем и през почивните дни. HBIG, HB ваксина и антиретровирусни препарати за HIV-ПЕП трябва да бъдат на разположение за прилагане по всяко време от денонощието. Лицата, отговорни за провеждане на ПЕП, трябва да имат достъп до протоколите за оценка, лечение и средствата за профилактика.

1) Лечение на мястото на експозиция

Раните и участъците от кожа, които са били в контакт с кръв или телесна течност, трябва да се измият със сапун и вода, а лигавиците да се облеят с вода. Няма данни, че използването на антисептици или изстискване на раната в по-голяма степен редуцират риска от пренасяне на инфекцията, въпреки че използването на антисептици не е противопоказано. Прилагането на други разтвори (caustic agents) или поставянето на инжекции с антисептик или дезинфектант в раната не се препоръчва.

2) Документиране на експозицията

Ръководителите на лечебните и здравни заведения или упълномощени от тях лица изготвят доклад за професионална експозиция, който трябва да съдържа:

- а) Дата и час на експозицията;
- б) Подробно описание на процедурата, къде и как е станала експозицията, дали е свързана с остър предмет, вида на предмета, как и кога по време на манипулацията е станала експозицията;
- в) Подробно описание на експозицията, включващо вид и количество течност или материал и тежестта на експозиция, например за перкутанна експозиция – дълбочина на нараняване и дали е инжектирана течност; при контакт с кожа или лигавица – обем на материала и състояние на кожата (здрава, одраскана, охлузена);
- г) Подробно описание на източника – напр. съдържа ли материалът HBV, HCV, HIV; ако е HIV позитивна – стадий на заболяване, вирусно натоварване, резистентност;

- д) Данни за експонираното лице (HBV ваксинация, отговор на ваксинацията);
- е) Детайли за проведени консултации.

IV. Оценка на експозицията и на източника

1) Оценка на експозицията

Факторите, необходими за извършване на оценката са следните:

А) Вид експозиция:

- Перкутанно нараняване;
- Контакт с лигавици;
- Контакт с кожа с нарушена цялост;
- Ухапвания, свързани с експозиция на кръв.

Б) Вид на течността (и нейното количество) или тъканта:

- Кръв;
- Течности, съдържащи кръв;
- Потенциално инфекциозни течности (семенна, вагинална, цереброспинална, синовиална, плеврална, перитонеална, перикардиална, амниотична);

- Вид на тъканта;
- Пряк контакт с висока концентрация на вируса.

В) Статус на източника:

- Наличие на HBsAg;
- Наличие на HCVAb;
- Наличие на HIVAb.

Г) Възприемчивост на експонираното лице:

- HB ваксина и ваксинален отговор;
- HBV, HCV и HIV статус.

2) Оценка на източника на експозиция:

И при трите кръвни инфекции, източниците на експозиция се делят на три групи, според серостатуса си:

- А) с известен серостатус;
- Б) с неизвестен серостатус, който може да се изясни;
- В) неизвестен серостатус, който не може да се изясни.

Лицето, чиято кръв или телесна течност е източник на професионална експозиция, трябва да се изследва за HBV, HCV и HIV инфекция. Информацията от медицинския картон или пациента може да потвърди или изключи наличието на вирус, пренасян по кръвен път.

Ако HBV, HCV или HIV статуса на източника е неизвестен, но може се изясни, пациентът се информира за инцидента и се тества за серологични данни за болести, пренасяни по кръвен път. Задължително е получаването на информирано съгласие в съответствие с нормативните изисквания. През цялото време източникът се пази в тайна чрез маркиране на пробата с буквено-цифров код, съгласно разпоредбите на Наредба №4 от 02.04.1992 г. за условията и реда за изследване за заразеност с вируса на Синдрома на придобитата имунна недостатъчност.

Изследване за определяне на HBV, HCV или HIV статуса на източника се осъществява възможно най-бързо. Болниците, клиниките и другите звена трябва да се консултират със своите лаборатории относно най-подходящите тестове за изясняване на серостатуса. Често положителните резултати от ELISA и бърз тест за HIV антитела са съмнителни във висока степен за HIV инфекция, докато отрицателните резултати са сигурен белег за липса на инфекция. Потвърждението на резултатите чрез Western blot или IFA не е необходимо за вземане на първоначалното решение за ПЕП, но трябва да се направят за пълнота на изследването и преди да се информира лицето – източник на инфекция. Често резултатите от ELISA за анти-HCV трябва да се потвърдят от допълнителни тестове (RIBA) или HCVPCR. Не се препоръчват изследвания за директно установяване на вируса за рутинно HIV, HCV наблюдение.

Ако източникът е неизвестен или не може да му се направи изследване (например поради отказ за изследване), информация за мястото и при какви обстоятелства е станала експозицията се получава от епидемиологичните данни за вероятността от пренасяне от HBV, HCV, HIV. Някои ситуации като вид на експозицията предполагат висок или нисък риск. Важно съображение е честотата на разпространение на HBV, HCV, HIV в съответната група, към която принадлежи

источника на експозицията. Например експозиция, станала на територия, където се прилагат интравенозни инжекции или се унищожават игли, се разглежда епидемиологично като по-високо рискова в сравнение с експозицията в старчески дом. Изследване на иглите или други остри инструменти, употребени при експозицията, независимо дали източникът е известен или неизвестен, не се препоръчва. Надеждността и интерпретацията на резултатите при тези обстоятелства са неизвестни и рисковани за лицето, ползвало инструмента. Информацията, необходима за оценка на неизвестен източник на експозиция като рисков за пренасяне на HBV, HCV, HIV, включва например лабораторни данни (предшествващи тестове за HBV, HCV, HIV, имунологични изследвания, изследвания на функционални чернодробни проби и др.), клинични симптоми (остра инфекция, съмнителна за начало на HIV инфекция или недиагностицирано имунодефицитно състояние) или анамнестични данни за възможна HBV, HCV, HIV експозиция през последните три месеца – употреба на интравенозни наркотици, промискуитетност, татуировки, инвазивни медицински манипулации, лечебни процедури и др.

Ако пациентът е с доказана HIV, HBV и/или HCV инфекция (известен източник), цялата информация за стадия на инфекцията (асимптоматична, симптомна, AIDS, остър хепатит), брой на CD4+ Т-клетки, вирусно натоварване, резултати от генотипния и фенотипния анализ за резистентност, чернодробни проби, специфични антигени и антитела срещу хепатитни вируси, PCR изследвания и други, трябва да се събере, преди да се вземе решение за избор на ПЕП режим. При отсъствие на такава информация започването на ПЕП не трябва да се отлага. Промяна в режима на ПЕП може да се направи в хода на профилактиката, ако е необходимо. Преоценка на състоянието на КМП може да се разглежда в следващите 72 часа след експозицията, особено в случаите, когато се разполага с допълнителна информация за експозицията или източника на експозицията. Ако източникът е серонегативен (известен източник) и няма клинични данни за AIDS или симптоми на HIV инфекция или хепатит, по-нататъшни тестове не са необходими. Специално за HIV инфекцията вероятността пациентът да е в "прозоречен период" при липса на симптоми на остра HIV инфекция е малка.

При известни източници ако пациентът е негативен за патогени, пре-

насяни по кръвен път, по-нататъшно тестване и проследяване на медицинското лице не е необходимо.

За източници с неустановен статус (напр. пациент отказва изследвания) се обсъжда диагнозата, клиничните симптоми и евентуално рисково поведение на пациента. Не се тестват употребените игли за патогени.

При неизвестен източник се преценява вероятността за експозиция на източник с повишен риск от инфекция.

V. Експозиция с хепатитни вируси

Членовете на медицинският персонал, изложени на HBV, HCV инфектирана кръв, не се нуждаят от по-специални мерки за предотвратяване на повторна експозиция в бъдеще, но те трябва да се въздържат от донорство на кръв, плазма, органи или семенна течност. Не е необходимо да променят сексуалния си живот или да се въздържат от забременяване. Ако експонираната жена е кърмачка, не е нужно да прекъсне кърменето.

Не са необходими промени в професионалните отговорности, основани само на експозицията на HBV, HCV инфектирана кръв, за да се предпазят пациентите. Ако медицинското лице наистина е заразено с HBV, поведението му се определя според приетите препоръки за заразен КМП. Няма препоръки относно ограничаването на професионалните задължения на КМП с HIV инфекция. Тези, които са с хронична HBV или HCV инфекция, следват същите препоръки за строг контрол върху инфекциите, които се отнасят за всички здравни лица, включващи стандартните предпазни мерки, миенето на ръце, ползването на предпазни средства, внимание при използване и унищожаване на игли и други остри предмети.

1. Имунизации – до момента в клиничната практика се използват две ваксини – срещу HAV и срещу HBV.

Ваксинация за Хепатит В:

Всяко лице, което професионално има контакт с кръв, телесни течности, примесени с кръв, други телесни течности, риск от наранявания, трябва да се ваксинира. Хепатит В-ваксината винаги се прилага интрамускулно в делтовидния мускул. Хепатит В-ваксината може да се предписва едновременно с други ваксини. Ако ваксинирането се пре-

късне след първата доза, втората доза трябва да се приложи възможно най-скоро. Между втората и третата доза трябва да има интервал поне от два месеца. Ако само третата доза е забавена, трябва да се приложи при първия удобен случай. КМП, които имат контакт с пациенти или кръв и съществува риск от перкутанно нараняване трябва да се тестват един-два месеца след приключването на пълния курс на ваксинация за анти-HbsAv. Лицата без отговор на първата ваксинация трябва да повторят курса на ваксинация от три дози или да се изследват дали са HBsAg позитивни. Необходимо е реваксинираните лица да се тестват след приключване на втората серия от ваксини. Тези, които не са отговорили на първия курс, имат от 30 до 50% шанс да образуват анти-HBsAv след втората серия. Тези, които са HBsAg позитивни, трябва да се консултират за начините да предпазват другите и относно необходимостта от медицинска консултация. Тези, които са HBsAg негативни и не са отговорили с образуване на антитела, трябва да се разглеждат като възприемчиви на HBV инфекция и да се консултират как да предотвратят евентуална инфекция, както и за необходимостта да получават HBIG профилактика при всяка известна или възможна парентерална експозиция. Бустерни дози на HB ваксина не са необходими и не се препоръчва периодично серологично тестване за проследяване титъра на антителата. При експозиция на неваксинирани, възприемчиви лица на кръв и телесни течности, трябва да се започне ваксинация.

2. При експозиция на HBV:

Приложението на HBIG, следва да се назначи възможно най-бързо след експозицията (препоръчително е в първите 24 часа). Ефективността на HBIG, когато е приложен след повече от 7 дни от момента на експозиция, не е установена. HB ваксина също се прилага възможно най-бързо (първите 24 часа от настъпване на експозицията) и се прилага едновременно с HBIG, но на друго място. Експонираните лица, които са в процес на ваксиниране, но не са завършили курса, завършват курса по предварителната схема и се прибавя HBIG. Лицата в контакт с HBsAg позитивна кръв или телесни течности, които са без отговор на първата серия от ваксинации, трябва да получат еднократно HBIG и да започнат втори курс HB ваксина, колкото се може по-бързо след експозиция. Друга алтернатива е да получат 2 дози HBIG – едната доза непосредствено след експозиция, а втората – 1 месец

по-късно. Вариантът с назначаването на една доза HBIG и продължаване на реваксинацията се препоръчва за тези, които не са завършили вторият курс от три дози. За предпочитане е лица, които са провели втория курс, но без отговор на ваксината, да получат 2 дози HBIG.

Таблица 1. Препоръки за ПЕП при експозиция на HBV

Ваксинация и статус на Аб отговор на експонираните лица	Лечение		
	Източник HbsAg (+)	Източник HBsAg (-)	Източник с неустановен статус на HbsAg
Неваксинирани	HBIG ¹ x 1 и начало на HB ваксинация	начало на HB ваксинация	начало на HB ваксинация
Ваксинирани предаварително			
С отговор на ваксината ²	Без лечение	Без лечение	Без лечение
Без отговор на ваксината ³	HBIG x 1 и начало на HB ваксинация или 2 x HBIG	Без лечение	Ако се подозира висок риск се третира като HbsAg (+) източник
С неустановен отговор на ваксината	Тест на експонираното лице за анти-HBs <ul style="list-style-type: none"> Ако е налице Аб отговор, не се налага лечение Ако липсва Аб отговор, се назначава HBIG x1 и бустерна доза ваксина 	Без лечение	Тест на експонираното лице за анти-HBs <ul style="list-style-type: none"> Ако е налице Аб отговор, не се налага лечение Ако липсва Аб отговор се назначава бустерна доза ваксина и се изследва отново титър на Аб след 1-2 месеца

¹ HBIG в доза 0,06 мл/ кг IM

² За лице с отговор на ваксината (responder) се смята при стойности на анти-HBs 10mIU/ml

³ За лице без отговор на ваксината (non responder) се смята при стойности на анти-HBs < 10mIU/ml

3. При експозиция с HCV

Всички здравни и лечебни заведения трябва да имат изработена политика и процедури за тестване на КМП за HCV след перкутанна инокулация, контакт лигавица-кръв експозиция и целият персонал трябва да е запознат с тях. Препоръките при HCV професионална експозиция са следните:

- а) За източника – тест за анти-HCV;
- б) За лицето, изложено на HCV позитивен източник:
 - да се проведе тест за анти-HCV и ALT;
 - да се проследи за анти-HCV и ALT.
- в) Да се потвърдят всички положителни резултати за анти-HCV с EIA, като се използват допълнителни тестове за анти-HCV (напр. RIBA).

VI. Експозиция с HIV

1. Клинична оценка и основни изследвания на медицинския персонал с професионална експозиция

Оценката на КМП с експозиция на HIV инфекция трябва да се извърши в рамките на няколко часа след експозицията и основно да се изследва за HIV (да се установи HIV статуса по време на експозицията). Ако източникът е серонегативен, тест и по-нататъшно проследяване на експонираното лице не е необходимо. За да се определи ПЕП за HIV, оценката трябва да включва информация за медикаменти, които приема експонираното лице и настоящи или хронични заболявания и други състояния (бременност, кърмене, чернодробни и бъбречни заболявания), които могат да повлияят на избора на медикамента.

2. Първа фаза на ПЕП:

а) При убождане раната трябва да се остави да кърви поне една-две минути, след което се извършва обилно промиване с течаща вода. Следва да се извърши дълбоко-проникваща дезинфекция с подходящ дезинфектант (йодасепт, хибитан и др.), като при това прободния канал максимално се разтваря.

б) Ако експозицията е напръскване на кожата със заразена кръв или друга биологична течност се препоръчва обилно измиване с вода, след което мястото се обтрива с 10% йодна тинктура.

в) Ако са контаминирани лигавици се извършва обилно измиване с вода, а в конюнктивите се слага некортизонов копир.

Един от основните етапи при провеждането на ПЕП е определяне кода на HIV статуса (HIV КС).

Оценката на риска и кода на HIV статуса са основните критерии за вземане на решение за ПЕП.

3. Основание за ПЕП с антиретровирусни средства на HIV:

Съображенията, които влияят върху основанията и препоръките за ПЕП, включват:

- а) Патогенезата на HIV инфекцията, особено в ранната фаза;
- б) Биологичната възможност инфекцията да бъде предотвратена или променена;
- в) Преки и косвени доказателства за ефективността на специфичните средства за профилактика;
- г) Рискът и ползата от ПЕП при КМП, изложен на HIV инфекция.

4. ПЕП се провежда с антиретровирусни препарати – за лечение на HIV се използват антиретровирусни препарати от 3 групи. Те са: нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI); ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI) и протеазни инхибитори (PI). Ръководствата за лечение на HIV инфекция съдържат препоръки за тези три групи лекарства. Комбинация на лекарства с активност в различни фази на вирусната репликация (например нуклеозидни аналози и протеазни инхибитори) теоретично може да увеличи ефекта на ПЕП, особено при професионална експозиция с повишен риск от заразяване с HIV.

NRTI комбинациите, които могат да бъдат обсъждани за ПЕП, включват: ZDV плюс 3 TC, 3 TC плюс d4T; ddl плюс d4T. Тъй като ZDV плюс 3 TC са съвместими, употребата им е удобна при КМП.

Таблица 2. Основни странични ефекти на антиретровирусни препарати (АРВП):

Клас АРВП препарат	Основни странични ефекти и токсичност
Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs)	
Zidovudine (Retrovir™; ZDV; AZT)	Анемия, неутропения, гадене, главоболие, безсъние, миалгия, отпадналост
Lamivudine (EpiVir™; 3TC)	Болка в корема, гадене, диария, обрив, и панкреатит
Stavudine (Zerit™; d4t)	Периферна невропатия, главоболие, диария, гадене, безсъние, безапетитие, панкреатит, повишени функционални чернодробни проби, анемия и неутропения
Didanosine (Videx™; ddl)	Панкреатит, лактатна ацидоза, невропатия, диария, болка в корема, и гадене
Abacavir (Ziagen™; ABC)	Гадене, диария, безапетитие, болка в корема, умора, главоболие, безсъние и алергични реакции
Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs)	
Nevirapine (Viramune™; NVP)	Обрив (вкл. Stevens-Johnson синдром), треска, гадене, главоболие, хепатит, и повишени стойности на ALAT
Delavirdine (Rescriptor™; DLV)	Обрив (вкл. Stevens-Johnson синдром), треска, гадене, главоболие, умора, и повишени стойности на ALAT
Efavirenz (Sustiva™; EFV)	Обрив (вкл. Stevens-Johnson синдром), безсъние, сънливост, замаяност, трудна концентрация, нарушения в съня
Протеазни инхибитори (PIs)	
Indinavir (Crixivan™; IDV)	Гадене, болки в корема, нефролитиаза, и индиректна хипербилирубинемия
Nelfinavir (Viracept™; NFV)	Диария, гадене, болки в корема, отпадналост и обрив
Ritonavir (Norvir™; RTV)	Отпадналост, диария, гадене, парестезии, нарушен вкус, увеличени холестерол и триглицериди
Saquinavir (Fortovase™; SQV)	Диария, гадене, болки в корема, хипергликемия, и повишени чернодробни проби
Amprenavir (Agenerase™; AMP)	Гадене, диария, обрив, парестезии, нарушение на вкуса, депресия
Lopinavir/ Ritonavir (Kaletra™)	Диария, умора, главоболие, гадене и увеличени холестерол и триглицериди

Следващите препоръки (табл. 4 и 5) се отнасят за ситуации, когато медицинското лице е изложено на HIV позитивен източник или с голяма вероятност източникът да е HIV позитивен. Тези препоръки са основани на риска от HIV инфекция след различни видове експозиция и ограничените данни относно токсичността и ефективността на ПЕП. Тъй като повечето от професионалните експозиции на HIV не водят до HIV инфекция, когато се назначава ПЕП, е необходимо да се обсъди внимателно потенциалната токсичност на АРВП. За да се улесни провеждането на ПЕП, трябва да се разполага с лекарства за започване на ПЕП. Когато е възможно, тези препоръки трябва да се потвърдят след консултация със специалисти с опит в терапията с АРВП и HIV инфекцията.

Таблица 3. Препоръки за ПЕП при перкутанни наранявания:

HIV СТАТУС НА ИЗТОЧНИКА					
Вид експозиция	HIV (+)/код 1	HIV (+)/код 2	Източник с неизвестен HIV статус	Неизвестен източник	HIV (-)
По-лека (напр. повърхностно нараняване)	Препоръчва се основен режим – 2-АРВП	Препоръчва се разширен режим – 3-АРВП	По принцип не се препоръчва ПЕП, в някои случаи се обсъжда основен режим при източник с висок риск от HIV	По принцип не се препоръчва ПЕП, в някои случаи се обсъжда основен режим, когато вероятността за експозиция на HIV (+) източник е голяма	Не се препоръчва ПЕП
По-тежка (напр. пункционна игла, дълбоко убождане, игла използвана за интравенозна или интраартериална манипулация)	Препоръчва се разширен режим – 3-АРВП	Препоръчва се разширен режим – 3-АРВП	По принцип не се препоръчва ПЕП, в някои случаи се обсъжда основен режим при източник с висок риск от HIV	По принцип не се препоръчва ПЕП, в някои случаи се обсъжда основен режим, когато вероятността за експозиция на HIV (+) източник е голяма	

Таблица 4. Препоръки за ПЕП при експозиция на лигавици и наранена кожа

HIV статус на източника					
Вид експозиция	HIV (+)/код 1	HIV (+)/код 2	Източник с неизвестен HIV статус	Неизвестен източник	HIV (-)
Малко количество (напр. няколко капки)	Обсъжда се основен режим	Препоръчва се основен режим 2-АРВП	По принцип не се препоръчва ПЕП, в някои случаи се обсъжда основен режим при източник с висок риск от HIV	По принцип не се препоръчва ПЕП, в някои случаи се обсъжда основен режим, когато вероятността за експозиция на HIV (+) източник е голяма	Не се препоръчва ПЕП
Голямо количество (напр. обливане с кръв)	Препоръчва се основен режим 2-АРВП	Препоръчва се разширен режим 3-АРВП	По принцип не се препоръчва ПЕП, в някои случаи се обсъжда основен режим при източник с висок риск от HIV	По принцип не се препоръчва ПЕП, в някои случаи се обсъжда основен режим, когато вероятността за експозиция на HIV (+) източник е голяма	Не се препоръчва ПЕП

Начало и продължителност на ПЕП. ПЕП трябва да започне възможно най-рано след експозицията. Интервалът, в който започването на ПЕП е максимално резултатно, не е установен. Проучванията при животни сочат значението на ранното начало на ПЕП след експозиция. Ако съществуват въпроси, свързани с това какви АРВП да се използват или относно режима на профилактика, по-добре е веднага да се започне с основния режим, отколкото да се забави ПЕП. Въпреки, че проучванията при животни сочат, че ПЕП е по-малко резултатна, когато се започне след 24-36 часа, интервалът, след който няма полза от ПЕП при хора, не е установен. Следователно, ако е целесъобразно, ПЕП може да се започне и след 36 час. Започването на ПЕП след дълъг период (напр. 1 седмица) може да се разглежда в случаите на

експозиция с повишен риск от HIV инфекция. Оптималната продължителност на ПЕП не е определена. Тъй като 4-седмичният курс със ZDV се явява резултатен при проучвания на животни и професионална експозиция, ПЕП вероятно трябва да се прилага 4 седмици, ако се понася добре от експонираното лице.

ПЕП, когато HIV статусът на източника е неизвестен. Ако HIV статусът на източника е неизвестен по време на експозиция, прилагането на ПЕП трябва да се решава отделно за всеки случай в зависимост от вида на експозицията, клиничната и епидемиологичната вероятност за серопозитивен източник. Ако се допусне възможност за пренасяне на инфекция и няма тест за HIV на източника, се започва режим на ПЕП от 2 медикамента, докато се получат резултатите, които по-късно се променя или прекъсва.

ПЕП, когато HIV статусът на източника е неуточнен:

- а) ПЕП се започва възможно най-рано след експозицията;
- б) Преоценка може да се направи в следващите 72 часа, особено при допълнителна информация за експозицията или източника;
- в) Да се назначи ПЕП за 4 седмици, ако се понася;
- г) Ако източникът се окаже серонегативен, ПЕП трябва да се прекрати.

ПЕП при бременни медицински лица. Ако медицинското лице е бременно, оценката за риска от инфекция и необходимостта от ПЕП не се различава от тази при всеки друг медицински работник.

Някои лекарства трябва да се избягват при бременни. Тъй като тератогенен ефект на EFV е наблюдаван при примати, EFV не се препоръчва при бременни. Случаи на лактатна ацидоза с летален изход при бременни жени, лекувани с комбинацията d4T и ddI, правят нежелателно приложението на тези медикаменти при бременни. Поради риска от хипербилирубинемия при новородени IDV не трябва да се назначава преди раждането.

ПРЕПОРЪКИ ЗА ИЗБОРА НА МЕДИКАМЕНТИ ПРИ ПЕП ЗА HIV

Таблица 5. Схема за вземане на решение:

Оценка на риска	HIV код статус	Препоръки за схема на ПЕП
I степен	Код 1	ПЕП не е задължителна и може да бъде проведена по настояване на експонирания
I + II степен	Код 2	Обсъжда се базисна терапия. Видът на експозицията носи минимален риск. Наличието на висок вирусен товар в източника налага да се обсъди провеждане на ПЕП. Преценката дали рискът от лекарствена токсичност надхвърля предимствата на ПЕП се прави от специалист инфекционист със информираното съгласие на експонирания.
III степен	Код 1	Препоръчва се базисна терапия
III степен	Код 2	Препоръчва се разширена терапия, но при отказ на експонирания, задължително се провежда базисна терапия след информирано съгласие.
IV степен	Код 1 или 2	Задължително се провежда разширена терапия след информирано съгласие.

Когато се избира режим за HIV ПЕП, предоставящите здравни грижи трябва да балансират риска от инфекция и потенциалната токсичност на медикаментите. Тъй като ПЕП е потенциално токсична, прилагането ѝ не е оправдано при експозиции с незначителен риск за пренасяне на HIV. Също така няма достатъчно данни, поддържащи назначаването на режим от три медикамента за всяка експозиция на HIV. Следователно има 2 режима за ПЕП: "базисен" – режим от два медикамента, който се прилага в повечето случаи на HIV експозиция, и "разширен" – от три медикамента, който трябва да се прилага при експозиции, предполагащи повишен риск от инфекции. При повечето случаи се назначава основен режим, като се използват 2 нуклеозидни аналога (ZDV и 3TC; 3TC и d4T; d4T и ddI). Прибавянето на трети медикамент се обсъжда при експозиции с висок риск от пренасяне на HIV. Изборът на ПЕП режим трябва да отчита относителния риск от експозицията и информацията за източника. Когато е известна или се подозира резистентност на вирусния щам от източника към един или повече медикаменти, обсъждани за ПЕП, се препоръчва избор на ме-

дикаменти, към които вирусът е чувствителен, както и консултация със специалист. Ако такава информация липсва, започването на ПЕП е показано без отлагане. Преоценка на експонираното лице може да се прави до 72 часа, особено при наличие на допълнителна информация за източника на експозиция.

5. Проследяване на КМП с експозиция на HIV

А) Постекспозиционни изследвания. След експозицията на КМП трябва да се осигурят съответни консултации, изследвания, медицинска оценка, независимо дали е получена ПЕП. Изследвания на HIV антитела трябва да се правят поне в следващите 6 месеца. Увеличаване срока на проследяване (12 месеца) се препоръчва при КМП, който е инфектиран с HCV след експозиция на източник с коинфекция HCV и HIV. Въпреки че рядко са докладвани случаи на забавена (късна) HIV сероконверсия, честотата на тези случаи не налага рутинно удължаване на срока на наблюдение. Все пак тези препоръки не изключват решение за удължаване срока на проследяване в отделни случаи, основано на клиничната оценка на специалиста, ръководещ ПЕП на медицинското лице. Тест за HIV трябва да се прави на всяко експонирано лице със заболяване, протичащо със симптоми, сходни на симптомите на остра HIV инфекция, независимо от времето след експозиция. Ако се установи HIV инфекция, лицето трябва да се насочи към специалист.

Тест с ELISA за HIV трябва да се използва за мониторинг. Не се препоръчва рутинното използване на тестове за директно откриване на вируса при КМП с експозиция на HIV инфекция. Високият брой фалшиво положителни резултати в тези групи може да доведе до излишна тревога или терапия. Независимо от възможността за по-ранно диагностициране на HIV с методи за директно откриване на HIV в сравнение с ELISA, поради редките случаи на сероконверсия и високата цена на тези тестове, те не се препоръчват за рутинно приложение в посочената група.

ОБОБЩЕНО:

- а) Тестване за HIVAb поне в продължение на 6 месеца,
- б) Директни методи за откриване на HIV не се препоръчват,
- в) Тест за HIV трябва да се назначава на всяко лице със симптоми, сходни с тези на остра HIV инфекция.

Б) Проследяване на токсичността на ПЕП. Ако се прилага ПЕП, КМП трябва да се изследва за лекарствена токсичност в началото и 2 седмици след началото на ПЕП. Обхватът на изследванията зависи от медицинските данни на експонираното лице и токсичността на медикаментите, включени в ПЕП. Минимумът за лабораторни изследвания на лекарствена токсичност включва кръвна картина, чернодробни и бъбречни функционални тестове. Мониторинг на кръвната захар се включва при профилактика с PIs. Ако режимът включва IDV, е необходим мониторинг за кристалурия, хемолитична анемия, хематурия и хепатити. При установена токсичност трябва да се обсъди промяна в режима след консултация със специалист и да се назначат допълнителни изследвания.

Експонираните лица, които провеждат ПЕП, трябва да се убедят в необходимостта от завършване на предписания режим. На КМП трябва да се осигури информация за потенциалните лекарствени взаимодействия и лекарства, които са несъвместими с ПЕП, страничните ефекти на предписаните медикаменти, мерките за намаление на тези ефекти и методите за проследяване на токсичността им. Препоръчително е КМП своевременно да уведомява за някои симптоми (обрив, треска, болки в гърба или корема, при уриниране, кръв в урината, симптоми на хипергликемия – жажда и често уриниране). Тези от КМП, които прекъсват препоръчания режим, често го правят поради страничните ефекти (напр. диария, гадене). В някои случаи промени в дозовия интервал (назначаване на по-малки дози на по-кратки интервали) могат да улеснят приспособяването към режима.

В) Консултации и обучение. Въпреки че случаите на HIV инфекция след професионална експозиция са редки, емоционалната страна на експозицията често е съществена. На КМП често се дава информация, изглеждаща противоречива. Рискът от пренасяне на HIV инфекция е нисък, но може да се препоръча 4-седмичен режим на ПЕП. Най-често се задават въпроси относно необходимото за спазване поведение (въздържане от секс и използване на кондоми), мерки за предотвратяване на предаване от тях на HIV инфекция (вторично предаване), които повлияват за седмици и месеци. Следователно достъпът до специалисти, запознати с пренасянето на HIV инфекцията и умеещи да се справят със страховете на експонираното лице, е важен елемент от ПЕП. Спазват се следните мерки за предотвратяване

на вторична трансмисия в периода след експозиция, особено през първите 6-12 седмици:

1. Сексуално въздържание или ползване на кондоми за предотвратяване сексуалния път на предаване на HIV и въздържане от забременяване;

2. Да се въздържат от донорство на кръв, плазма, органи, тъкани, семенна течност. Ако експонираната жена е кърмачка, трябва да се консултира за риска от предаване на HIV инфекция с майчиното мляко. В случай, че рискът е висок, се обсъжда прекъсване на кърменето. Допълнително се знае, че NRTIs преминават в майчиното мляко като например NVP;

3. Не е наложително да се променят професионалните задължения на експонираното лице въз основа само на HIV експозицията, за да се предотврати заразяването на пациентите, за които се полагат грижи. Ако се установи HIV сероконверсия, поведението е според приетите препоръки за HIV позитивен КМП.

4. Следва да се търси медицинска консултация за всяко остро заболяване в периода след експозицията. Тези заболявания, особено ако включват треска, миалгия, отпадналост, лесна умора, лимфаденопатия, могат да бъдат показателни, както за остра HIV инфекция, така и за лекарствена реакция или друго заболяване.

При експозиции с последващо одобрена ПЕП, КМП трябва да бъде информиран:

а) за липсата на стопроцентна ефективност на ПЕП;

б) относно препоръчителните режими, състоящи се от комбинация на медикаменти, поради по-висока резултатност и наличието на резистентност към АРВП;

в) за данните относно токсичността на АРВП при HIV негативни лица и бременни;

г) относно това, че въпреки невисокия процент на токсичност при кратък курс на прилагане е възможно да се наблюдават и тежки странични реакции;

д) за това, че някои или всички медикаменти могат да се спрат от лицето. КМП с експозиция на HIV, при която ПЕП не се препоръчва, трябва да бъдат информирани, че възможните странични ефекти и токсичност на антивирусната терапия надхвърлят минималния риск от пренасяне на HIV при дадената експозиция.

ЗАПОВЕД № РД 09-70-А
София, 01.03.2005 г.

На основание чл.5, ал.1, т.3 от Закона за здравето във връзка с чл.26, т.13 и чл.6 от Устройствения правилник на Министерство на здравеопазването

НАРЕЖДАМ:

1. Утвърждавам Методично указание за провеждане на антиретровирусна профилактика за намаляване на риска от предаване на вируса на човешкия имунен дефицит (ХИВ) от серопозитивни майки на техните деца (вертикален механизъм на предаване), съгласно приложението към тази заповед.

2. Контролът по изпълнението на заповедта възлагам на директора на дирекция "Медицински дейности и лекарствоснабдяване" и директора на дирекция "Опазване и контрол на общественото здраве" в МЗ.

МИНИСТЪР:
Славчо Богоев

МЕТОДИЧНО УКАЗАНИЕ
за провеждане на антиретровирусна профилактика
за намаляване на риска от предаване на ХИВ
от серопозитивни майки на техните деца
(вертикален механизъм на предаване)

1. Увод

Основният механизъм за заразяване на деца с вируса на човешкия имунен дефицит (ХИВ) е предаването на вируса от майката на детето по време на бременността, раждането или чрез кърмене. Подтискането на репликацията на вируса чрез антиретровирусни средства намалява значително риска от заразяването на детето. Изследвания при бременни жени подложени на високо активна антиретровирусна терапия показват, че ефективното намаляване на ХИВ рибонуклеиновата киселина (РНК) до стойности по-ниски от 1000 копия/мл води до много рядко перинатално предаване на инфекцията. При нелекуваните, както и при бременни без провеждане на профилактика вероятността за предаване на заболяването е между 30-40%, докато при провеждането на профилактика вероятността намалява до 4-6%, като в случаите с тройна комбинация от антиретровирусни медикаменти достига до 1%.

2. Цел

Целта на профилактиката при ХИВ-серопозитивните бременни жени е да се сведе до минимум рискът от предаването на ХИВ от майката на детето чрез прилагане на антиретровирусни средства на майката по време на бременността и раждането, както и на новороденото.

3. Фактори, влияещи на предаването на ХИВ от майката на детето

3.1. От страна на майката

- а) напреднал имунен дефицит, нисък брой на CD4 клетки;
- б) напреднал стадий на заболяването;

- в) инфекция, придобита по време на бременността или през периода на кърмене;
- г) непровеждане на антиретровирусно лечение или профилактика;
- д) висок вирусен товар или откриване на повече от 1000 копия/мл, независимо от провежданото лечение;
- е) профилактика само с AZT.

3.2. Акушерски

- а) Риск от инвазивни процедури, инструментални манипулации при раждането, амниоцентеза, епизиотомия, кръвоизлив по време на раждането, руптура на мембраните с продължителност повече от 4 часа;
- б) наличие на риск от предаването на ХИВ при планирано цезарово сечение, ако същото не се извърши на 38-та седмица от началото на бременността.

3.3. От страна на детето

- а) недоносеност;
- б) увреждания на кожата или лигавиците (например Кандидоза в устата).

3.4. Кърмене

- а) продължителност;
- б) заболявания на гърдата – мастит, рагади, и др.

4. Препоръки за прилагане на антиретровирусни препарати при ХИВ-серопозитивни бременни жени за намаляване на риска от предаване на ХИВ

Грижите за ХИВ-серопозитивните бременни жени включват клинично проследяване, консултативни прегледи, лабораторни изследвания, лечение и профилактика.

Безопасността при употребата на антиретровирусни средства за плода и новороденото налага сериозна преценка при прилагането им, което е не по-малко важно от основната цел, а именно избягване на предаването на ХИВ от майката на детето по време на бременността, раждането и послеродовия период. Трябва да се има предвид, че и най-често използваните препарати Zidovudine (ZDV) и Nevirapine (NVP) са в клас "С", в който безопасността по време на бременност не е гарантирана.

Прилагането на антиретровирусни средства е подчинено на общите принципи касаещи стандартните схеми, като поради по-големия риск от токсичност се избягват определени препарати: Efavirenz (Stocrin), ddC (Hivid), Stavudine (Zerit) и ddl (Videx). Същите не се включват и при наложила се смяна на терапията поради липса на ефект от лечението. При наложила се промяна по възможност се включва AZT. AZT намалява риска от предаване на ХИВ-инфекцията на детето независимо от стойностите на вирусния товар и съществуващата резистентност.

Таблица 1. Клинични сценарии и препоръки за прилагането на антиретровирусни препарати за намаляване риска от предаване на вируса на човешката имунна недостатъчност тип 1 (ХИВ-1)

Сценарий 1	Сценарий 2
<p><i>Бременни жени, заразени с ХИВ, които дотогава не са получавали антиретровирусна терапия.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Бременните жени с ХИВ трябва да преминават стандартен клиничен и вирусологичен преглед. Препоръките за начало и избор на антиретровирусна терапия трябва да се основават на същите параметри като тези, използвани при жени, които не са бременни, макар че трябва да се вземат предвид и да се обсъдят известните и неизвестни рискове и ползи от терапия по време на бременност. ▪ Трикомпонентният режим на профилактика с ZDV (виж таблица 2), започнат след първия триместър, трябва да се препоръчва за всички бременни жени с ХИВ - инфекция независимо от броя копия на ХИВ-РНК преди раждането и с цел да се намали риска от перинатално предаване. ▪ Комбинацията от ZDV с допълнителни антиретровирусни препарати за третиране на ХИВ инфекцията се препоръчва за заразените жени, чийто клиничен, имунологичен или вирусологичен статус изисква третиране или които имат ХИВ-РНК над 1000 копия/мл. независимо от клиничния или имунологичен статус. ▪ Жени, които са в първия триместър на бременността могат да обмислят дали да не отложат началото на терапията за след 10-12-тата седмица от бременността. 	<p><i>Жени, заразени с ХИВ, които получават антиретровирусна терапия по време на сегашната (настоящата, регистрираната, установената) бременност.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Заразените с ХИВ жени, които са на антиретровирусна терапия и чиято бременност е установена след първия триместър следва да продължат терапията. ZDV трябва да е компонент от антенаталния режим на антиретровирусно третиране след първия триместър винаги, когато това е възможно, макар това не винаги да е приложимо. ▪ Жените на антиретровирусна терапия, чиято бременност е открита през първия триместър трябва да бъдат консултирани за предимствата и потенциалните рискове от прилагане на антиретровирусни препарати през този период, като следва да се обмисли продължаване на терапията. Ако терапията бъде преустановена през първия триместър, всички медикаменти трябва да бъдат спрени и после отново започнати едновременно, за да се избегне развиване на резистентност към медикаменти. ▪ Независимо от антиретровирусния режим преди раждането, предлагането на ZDV се препоръчва през периода по време на раждането, както и за новороденото.

Сценарий 3	Сценарий 4
<p><i>Жени, заразени с ХИВ, които имат родилни болки и не са получавали терапия до момента.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Има няколко ефективни режима <p>Сред тях са (виж таблица 3):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. интравенозен ZDV по време на раждането, последван от шест седмици ZDV за новороденото; 2. ZDV и ЗТС перорално по време на самото раждане, последвани от една седмица перорално ZDV и ЗТС за новороденото; 3. Единична доза nevirapine в началото на родилните болки последвана от единична доза nevirapine за новороденото на възраст до 48-72 часа; 4. Режим от две еднократни дози nevirapine комбиниран с интравенозен ZDV по време на раждането и шест седмици ZDV за новороденото. <ul style="list-style-type: none"> ▪ В периода непосредствено след раждането, жената трябва да премине преглед (напр., брой CD4+ и броя копия на ХИВ-РНК), за да се определи дали антиретровирусна терапия се препоръчва за нейното собствено здраве. 	<p><i>Бебетата, родени от майки, които не са получавали антиретровирусна терапия по време на бременността или по време на раждането.</i></p> <p>* 6-седмичният неонатален компонент на химиопрофилактичния режим с ZDV трябва да се обсъди с майката и да ѝ се предложи за новороденото.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Прилагането на ZDV трябва да започне колкото е възможно по-скоро след раждането, за предпочитане в рамките на 6-12 часа от раждането. ▪ Някои лекари могат да използват ZDV в комбинация с други антиретровирусни препарати, особено ако за майката се знае или се подозира, че носи резистентен на ZDV вирус. Ефикасността обаче на този подход за предотвратяване на предаването на вируса не е доказана в клинични изследвания и за много медикаменти не са определени подходящите дозировки за прилагане при новородени. ▪ В периода непосредствено след раждането, жената трябва да премине преглед (напр., брой CD4+ и броя копия на ХИВ-РНК), за да се определи дали антиретровирусната терапия се препоръчва за нейното собствено здраве. Новороденото трябва да премине ранно диагностично изследване, така че, ако то е заразено с ХИВ, третирането да започне възможно най-скоро.

**Таблица 2. Стандартен 3-компонентен режим
на моно-профилактика с AZT**

Преди раждането	По време на раждането	След раждането
14-34 седмица от бременността до началото на раждането	Майка	Новородено
1. AZT – 5 x 100 мг./24 ч. 2. AZT – 2 x 300 мг./24 ч. 3. AZT – 3 x 200 мг./24 ч.	AZT - 2 мг./кг. интравенозно през първия час от започване на раждането, след това x 1 мг./кг. интравенозно на всеки час до края на раждането	AZT – сироп - 2 мг./кг. перорално на всеки 6 часа в продължение на 6 седмици. Начало 8-12 часа след раждането. Деца, родени преди 34 седмица AZT 1,5 мг./кг. перорално или интравенозно на 12 часа през първите 2 седмици след раждането. Следващите 4 седмици AZT 2 мг./кг. перорално на 8 часа или AZT 1,5 мг./кг. интравенозно на 6 часа.

Таблица 3. Схеми на профилактика при започнато раждане и неприемана до момента антиретровирусна терапия

При започване на раждането	След раждането
Майка	Новородено
<p>Вариант 1: AZT - 2 мг./кг. интравенозно през първия час от започване на раждането, след това x 1 мг./кг. интравенозно на всеки час до края на раждането</p>	<p>AZT – сироп - 2 мг/кг на всеки 6 часа в продължение на 6 седмици. Начало 8-12 часа след раждането. Деца, родени преди 34 седмица AZT 1,5 мг./кг. перорално или интравенозно на 12 часа през първите 2 седмици след раждането. Следващите 4 седмици AZT 2 мг./кг. перорално на 8 часа или AZT 1,5 мг./кг. интравенозно на 6 часа.</p>
<p>Вариант 2: AZT 600 мг. перорално при започване на раждането, след това AZT 300 мг. перорално на всеки 3 часа до края на раждането, след това ЗТС 150 мг. перорално при започване на раждането, след това ЗТС 150 мг. перорално на всеки 12 часа до края на раждането</p>	<p>AZT – 4 мг./кг. перорално на всеки 12 часа, след това ЗТС – 2 мг./кг. перорално на всеки 12 часа в продължение на 7 дни</p>
<p>Вариант 3: еднократна доза Nevirapine 200 мг. перорално при започване на раждането</p>	<p>2 мг./кг. Nevirapine еднократна доза перорално през първите 48 - 72 часа след раждането</p>
<p>Вариант 4: AZT - 2 мг./кг. интравенозно през първия час от започване на раждането, след това x 1 мг./кг. интравенозно на всеки час до края на раждането и еднократна доза Nevirapine 200 мг. перорално при започване на раждането</p>	<p>AZT – сироп - 2 мг./кг. на всеки 6 часа в продължение на 6 седмици. Начало 8-12 часа след раждането Деца родени преди 34 седмица AZT 1,5 мг./кг. перорално или интравенозно на 12 часа през първите 2 седмици след раждането. Следващите 4 седмици AZT 2 мг./кг. перорално на 8 часа или AZT 1,5 мг./кг. интравенозно на 6 часа. + 2 мг./кг. Nevirapine еднократна доза перорално през първите 48-72 часа след раждането</p>

5. Избор на начина на раждане

Изборът на раждане е свързан с показателите от имунологичните изследвания, вирусния товар и включването на антиретровирусни средства.

При оценка на нуждата от цезарово сечение трябва да се имат предвид и рисковете, които крие интервенцията от този тип. Рискът е по-голям, когато към цезарово сечение се пристъпва след като раждането вече е започнало или ако пациентката е с разкъсани мембрани. Ако броят на CD4 клетките е нисък, дори при планирано цезарово сечение съществува риск.

При вагиналното раждане трябва да се избягва ранното разкъсване на мембраните. Почистването на влагалището намалява контакта на зариодиша с кръвта и гениталните секрети на майката. Ръчното почистване на влагалището с хлорхексидин 0.25% при приемане на пациентката и след това на всеки 4 часа допринася за намаляване на риска от инфектиране, в случаите когато мембраните са били разкъсани за повече от 4 часа преди раждането. Непосредствено след раждането се препоръчва изкърпване и почистване на фаринкса на новороденото.

Таблица 4. Клинични сценарии и препоръки, касаещи начина на раждане с цел да се намали риска от предаване на ХИВ-1

<p>Сценарий А Заразени с ХИВ-1 жени, постъпили в напреднала бременност (след приблизително 36-та седмица от бременността), за които се знае, че са заразени с ХИВ-1, но не получават антиретровирусна терапия, и чиито резултати за нивото на ХИВ-1 РНК и лимфоцити се очакват, но е малко вероятно да са готови преди раждането.</p>	<p>Възможностите за терапия трябва да се обсъдят в детайли. Жената трябва да бъде поставена на антиретровирусна терапия, включваща като минимум AZT-монотерапия. При консултациите жената трябва да бъде информирана, че планираното секцио има вероятност да намали риска от предаване на заразата на новороденото. Тя освен това трябва да бъде информирана за повишените рискове от раждане с Цезарово сечение, включително повишения процент постоперативна инфекция, рисковете, свързани с анестезията, и други хирургични рискове.</p> <p>Ако се избере Цезарово сечение, процедурата трябва да се планира за 38-та седмица от бременността въз основа на най-добрата налична клинична информация. Когато се извършва планирано секцио, жената трябва да получава непрекъснатата интравенозна инфузия със ZDV, като се започне 3 часа преди операцията, а нейното новородено трябва да получи 6 седмици ZDV терапия след раждането. Трябва да се обсъдят възможностите за продължаване или започване на комбинирана антиретровирусна терапия след раждането за жената веднага щом са готови резултатите от изследванията на вирусния й товар и лимфоцитите.</p>
---	---

<p>Сценарий Б Заразени с ХИВ-1 жени, които са започнали пренатална терапия рано в третото тримесечие, приемат високоактивна комбинирана антиретровирусна терапия и имат първоначална вирусологична реакция, но с нива на ХИВ-1 РНК, които остават значително над 1,000 копия/мл. към 36-та седмица от бременността.</p>	<p>Текущият комбиниран антиретровирусен режим трябва да продължи, тъй като нивото на ХИВ-1 РНК спада по подходящ начин. Жената трябва да бъде информирана, че макар да реагира на антиретровирусната терапия, няма голяма вероятност нейните нива на ХИВ-1 РНК да достигнат < 1,000 копия/мл преди раждането. Ето защо планираното Цезарово сечение може да предостави допълнителни ползи при предотвратяването на предаване на ХИВ-1 по време на раждането. Тя освен това трябва да бъде информирана за повишените рискове от раждане с Цезарово сечение, включително повишения процент постоперативна инфекция, рисковете, свързани с анестезията, и други хирургични рискове.</p> <p>Ако тя предпочете планирано сечение, то трябва да се извърши на 38-та седмица от бременността, според най-добрите налични параметри, като интравенозния ZDV трябва да започне поне 3 часа преди операцията. Други антиретровирусни препарати трябва се продължат според графика, доколкото това е възможно, преди и след операцията. Новороденото трябва да приема перорално ZDV в продължение на 6 седмици след раждането. Пред жената трябва да се подчертае важноста от придържането към терапията след раждането в полза на собственото ѝ здраве.</p>
--	--

<p>Сценарий В Заразени с ХИВ-1 жени, приемащи високоактивна комбинирана антиретровирусна терапия, които имат неоткриваемо ниво на ХИВ-1 РНК към 36-та седмица от бременността.</p>	<p>Жената трябва да бъде информирана, че рискът от перинатално предаване на ХИВ-1 при трайно неоткриваеми нива на ХИВ-1 РНК е нисък, вероятно 2% или по-малко, дори при вагинално раждане. В момента няма информация, въз основа на която да се определи дали извършването на планирано раждане с Цезарово сечение може допълнително да понижи риска.</p> <p>Раждането с Цезарово сечение крие повишен риск от усложнения за жената в сравнение с вагинално раждане, и тези рискове трябва да се балансират спрямо несигурната полза от раждане с Цезарово сечение в този случай.</p>
<p>Сценарий Г Заразени с ХИВ-1 жени, които са избрали планирано сечение, но постъпват в началния стадий на родилни болки или скоро след спукването на околоплодния мехур.</p>	<p>Интравенозен ZDV трябва да се започне незабавно, тъй като жената има родилни болки или е със спукан околоплоден мехур.</p> <p>Ако родилният процес напредва бързо, на жената трябва да се даде възможност да роди вагинално. Ако разкритието на шийката на матката е минимално и се очаква дълъг период на контракции, лекарят може да приложи доза интравенозен ZDV и да пристъпи към цезарово сечение, за да намали до минимум времето, през което околоплодният мехур е спукан и да избегне вагинално раждане. Друга възможност е лекарят да започне прилагане на питоцин, за да ускори контракциите и самото раждане.</p> <p>Ако на жената е позволено да роди вагинално, инвазивни процедури както и оперативно раждане трябва да се избягва, когато това е възможно. Новороденото трябва да приема 6 седмици ZDV терапия след раждането.</p>

6. Клинико-лабораторно проследяване на бременните

Лекарският контрол се осъществява ежемесечно, като освен данните от обективното състояние е необходимо в пакета от лабораторни изследвания да се включат ПКК, кръвна захар, аминотрансферази, амилаза, триглицериди и холестерол. Успоредно с това на всеки два месеца се проследяват броя на CD4 клетките и вирусния товар, като след шестия месец тези показатели се контролират ежемесечно. Задължително е наличието на пълен лабораторен профил на осмия месец от бременността.

7. Проследяване на деца, родени от ХИВ-серопозитивни майки

ХИВ-инфекцията може да бъде доказана с вирусологични тестове при повечето заразени деца на възраст до 1 месец и със сигурност при всички заразени деца на възраст от 6 месеца.

При деца родени от ХИВ-серопозитивни майки серологичните тестове за доказване на антитела не могат да установят наличието на инфекцията поради наличието на майчини антитела у новороденото, което налага използването на вирусологични методи за диагностика.

Препоръчваният метод е PCR, като се използват с еднакъв успех и двата теста – качествен ХИВ-ДНК PCR и количествен ХИВ-РНК PCR. ХИВ-инфекция се доказва след получаването на поне два положителни резултата от две различни последователни проби независимо от възрастта.

Диагностичните изследвания с тези тестове (PCR) се провеждат:

- ◆ До 48-я час след раждането
- ◆ На възраст 1-2 месеца
- ◆ На възраст 3-6 месеца
- ◆ В случаите на положителна първа проба второто изследване се извършва непосредствено след нея. Това ранно диагностициране позволява непрекъснатост на неонаталната профилактика с ZDV.

Първоначалното изследване до 48-я час се препоръчва, защото около 40% от инфектираните деца могат да бъдат установени през този период. Не бива да се изследва кръв от пъпната връв, а от самото

дете. Счита се, че деца с положителен резултат от това изследване са с т.нар. "ранна инфекция" и са заразени интраутеринно. Тези с отрицателен резултат при изследване през първата седмица от живота и с последващи положителни тестове се приемат за с "късна инфекция" и са заразени *intrapartum*.

Деца с първоначален отрицателен PCR тест следва да се изследват отново на възраст 1-2 месеца.

При двукратно отрицателен резултат получен при раждането и на 1-2 месец се провежда ново 3-то изследване на възраст 3-6 месеца.

ХИВ-инфекция може да се изключи при некърмени деца с два или повече отрицателни резултата от PCR, като последният следва да е извършен след 4-месечна възраст на детето.

Серологичните изследвания след 12-я месец се препоръчват за потвърждаване, че преминалите у детето майчини антитела "ин утеро" са изчезнали. Ако детето е положително за антитела на 12-я месец, следва да се изследва отново на възраст 15-18 месеца. Положителен тест за ХИВ антитела на възраст над 18 месеца е индикация за наличие на ХИВ-инфекция.

8. Антиретровирусни медикаменти, прилагани по време на бременност

Таблица 5. Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза

Медикамент	Препоръки за включване на медикамента в комбинирана терапия по време на бременност
Zidovudine ¹ (AZT)	Силно се препоръчва за включване в комбинирана терапия по време на бременност при положение, че не е документирана токсичност, свързана с прилагането на Stavudine
Lamivudine (3TC)	Препоръчва се за първоначална терапия заедно с Zidovudine

¹ прилагането на монопрофилактика с AZT е отбелязано на таблица 2

Таблица 6. Не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза

Медикамент	Препоръки за включване на медикамента в комбинирана терапия по време на бременност
Nevirapine	Може да бъде включен като част от комбинирана терапия по време на бременност или да се приложи под формата на еднократна доза на майката и на новороденото в комбинация с или без Zidovudine в случаите, когато не са приемани други антиретровирусни медикаменти по време на бременността

Таблица 7. Протеазни инхибитори

Медикамент	Препоръки за включване на медикамента в комбинирана терапия по време на бременност
Indinavir	Може да се приложи; вероятност за повече странични ефекти в сравнение с другите ПИ
Ritonavir	Може да се приложи най-добре под формата на минидози с цел подсилване на другия ПИ в комбинацията
Saquinavir	Може да се приложи, но 'подсилен' с Ritonavir
Nelfinavir	Може да се приложи

ЗАПОВЕД № РД 09-71-А
София, 01.03.2005 г.

На основание чл.5, ал.1, т.3 от Закона за здравето във връзка с чл.26, т.13 и чл.6 от Устройствения правилник на Министерство на здравеопазването

НАРЕЖДАМ:

1. Утвърждавам Методично указание за прилагане на антиретровирусна терапия при възрастни лица, инфектирани с вируса на човешкия имунен дефицит (ХИВ), съгласно приложението към тази заповед.

2. Контролът по изпълнението на заповедта възлагам на директора на дирекция "Медицински дейности и лекарствоснабдяване" и директора на дирекция "Опазване и контрол на общественото здраве" в МЗ.

МИНИСТЪР:
Славчо Богоев

МЕТОДИЧНО УКАЗАНИЕ

за прилагане на антиретровирусна терапия при възрастни лица, инфектирани с вируса на човешкия имуноен дефицит (ХИВ)

1. Увод

Съвременната етиологична антиретровирусна терапия и лечението на опортюнистичните инфекции удължават значително преживяването на пациентите и намаляват смъртността от заболявания, свързани със СПИН. Антиретровирусната терапия е все още в процес на утвърждаване. Наличието на голям брой антиретровирусни медикаменти и бързото натрупване на нова информация за заболяването и лечението изисква, лекуващият лекар да вземе под внимание множество съображения при избор на терапевтичния режим. Задача на тази инструкция е да даде основни указания за критериите за включване на терапия, подбора на медикаментите, мониторирането на ефекта от лечението и нежеланите последици, спазването на режима от пациента, критериите за промяна на медикаментите или спиране на терапията. Поради сложността на лечението, препоръчва се то да се провежда от специалисти със значителен опит с тази група пациенти. В случай, че това не е възможно, лечението трябва да се провежда под тясна консултация на такъв специалист.

2. Цели на терапията

Тъй като понастоящем няма лекарствени средства за пълната ерадикация на ХИВ, целите на терапията се свеждат до:

а) максимално и продължително подтискане на репликацията на ХИВ [поддържане на ниско ниво на вирусни частици (< 50 копия в милилитър) в периферната кръв];

б) възстановяване и/или запазване на функциите на имунната система;

в) подобряване на качеството на живот;

г) намаляване на заболяемостта и смъртността, свързана с ХИВ инфекцията.

Както при лечението и на други хронични състояния, терапевтич-

ните решения изискват взаимно разбиране и колаборация между лекаря и пациента за ползата и рисковете от лечението.

3. Основни лабораторни изследвания

Тези изследвания служат за оценка на състоянието на имунната система (имунологични изследвания) и степента на вирусната репликация (вирусологични изследвания). Те се използват за определяне на: категорията на ХИВ инфекцията, избора на момента за започване на терапията, оценка на нейната ефективност и евентуалната смяна на режима на лечението.

3.1. Имунологични изследвания

Имунологичните показатели са едни от основните критерии при взимане на решение за започване на терапия и при проследяването на нейния ефект върху възстановяването на имунната система. За изследване сутрин на гладно се вземат 3-5 мл венозна кръв в затворена система с антикоагулант – натриев хепарин. Пробите се съхраняват и транспортират при стайна температура. Те трябва да постъпят в лабораторията до 5-ия час от вземането на кръв, но не по-късно от 24-тия час. Изследването включва определяне на абсолютния брой и процент на лимфоцити (CD45), Т-клетки (CD3), В-клетки (CD19), NK-клетки (CD56), Т-хелперни (CD4), Т супресорни (CD8) и активирани Т-клетки (CD38).

Броят и процентът на CD4+ Т-клетките са основните имунологични показатели, които дават представа за степента на разграждане на имунната система и за риска от развитие на имуноен дефицит с проява на опортюнистични инфекции. Поради значителната биологична вариация на параметъра, при сравняване на данните с предхождащи изследвания за значими следва да се приемат следните отклонения: за абсолютния брой на CD4+ Т-клетките – понижаване с > 30% от изходните стойности; за процент на CD4+ Т-клетките – понижаване с > 3% от изходните стойности.

3.2. Вирусологични изследвания

Служат като един от основните критерии при взимане на решение за започване на терапията и проследяване на нейния ефект върху подтискане на репликацията на ХИВ и появата на резистентност. Понастоящем се проследяват следните параметри: плазмено ниво на ХИВ РНК

(вирусен товар) и генотипен тест за резистентност. За изследване сутрин на гладно се вземат 3-5 мл венозна кръв в затворена система с антикоагулант – Na₂EDTA (комплексон). Пробите се съхраняват и транспортират при стайна температура. Те трябва да постъпят в лабораторията до 5-ия час от вземането на кръв, но не по-късно от 24-тия час.

3.2.1. Измерване на плазмено ниво на ХИВ РНК. Извършва се с количествени методи, които могат да открият поне 50 РНК копия/мл плазма. За значимо повишаване или понижаване на вирусните нива се приема най-малко трикратна промяна на измерената стойност ($0.5 \log_{10}$) в сравнение с изходните стойности.

3.2.2. Тест за лекарствена резистентност. Тестът за лекарствена резистентност е едно полезно допълнение за управление на терапията. В клиничната практика най-често се използва при остра ХИВ инфекция и при неуспех на схемата за антиретровирусната терапия. Случаите, в които се назначава, са дадени на Таблица 1.

Таблица 1. Препоръки за изследване на лекарствена резистентност

Препоръки	Логични съображения
Препоръчва се	
Вирусологичен неуспех по време на антиретровирусна терапия	Определяне ролята на лекарствената резистентност за неуспеха на терапията и евентуално включване на нови препарати
Субоптимално потискане на вирусния товар след започване на терапията	Определяне ролята на лекарствената резистентност и евентуално включване на нови препарати
Остра ХИВ инфекция	Определя, дали заразяването е с резистентен вирус и от тук подбор на лекарствената комбинация
Подлежи на обсъждане	
Хронична ХИВ инфекция, преди започване на терапията	Не е сигурно дали резистентния щам преобладава. Настоящите тестове не откриват малки популации на ХИВ.
Не се препоръчва	
След прекъсване на терапия	Резистентните щамове могат да станат неоткриваеми и да не могат да се открият със сегашните тестове
Вирусен товар < 1000 ХИВ-РНК копия/мл.	Тестът за резистентност не дава сигурни резултати при нисък брой копия на ХИВ-РНК

Извършването на тест за резистентност не се препоръчва при започване на терапия при хронични форми на инфекцията. Основание за това е несигурността за преобладаване на резистентност при нелекувани пациенти и фактът, че настоящите тестове за резистентност могат да не открият резистентни щамове, предадени при заразяване.

Понастоящем предпочитания подход е тестът за резистентност да се запази за случаите със субоптимално намаляване на вирусния товар след започване на терапията (и при вирусологичен неуспех). За да се извършва тест за резистентност, се изисква вирусен товар > 1000 копия/мл.

4. Основания за започване на терапията при безсимптомни пациенти

При безсимптомни пациенти вземането на решение за започване на терапия се извършва след съблюдаване на следните фактори:

а) желанието, възможността и готовността на пациента да започне терапия (информирано съгласие);

б) степента на имунния дефицит според количеството на CD4+ Т-клетките;

в) нивото на вирусната репликация, определено чрез количеството на вирусните частици в плазмата (вирусен товар);

г) рискът от прогресия на болестта, определен по броя на CD4+ Т-клетките и вирусния товар.

д) наличието на съпътстващи инфекции, например туберкулоза;

е) вероятните ползи и вреди от започването на терапия при безсимптомните пациенти, включително краткосрочните и дългосрочни нежелани ефекти на лекарствата;

ж) вероятността за придържане към режима на лечение, след консултация и обучение на пациента.

На всички новооткрити пациенти се взема кръв за изследване на броя на CD4+ клетките и вирусния товар. При безсимптомни пациенти и брой на CD4+ клетките над 500 клетки/ mm^3 взетата пробата за вирусен товар не се изследва. При брой на CD4+ клетките под 500 клетки/ mm^3 пробата за вирусен товар се изследва. По-нататъшното мониториране на пациента и индикациите за започване на терапията са представени на Таблица 2.

Таблица 2. Индикации за започване на антиретровирусна терапия при ХИВ инфекция

Клинична категория	Брой на CD4 + Т-клетки	Брой копия ХИВ РНК в плазмата	Препоръки
Със симптоми (СПИН тежка форма)	Всякакви стойности	Всякакви стойности	Предлага се лечение
Безсимптомни, СПИН	CD4+ Т-клетки < 250/ мм ³	Всякакви стойности	Предлага се лечение
Безсимптомни	CD4+ Т-клетки > 250/ мм ³ < 350/ мм ³	> 20,000	Предлага се лечение
Безсимптомни	CD4+ Т-клетки > 250/ мм ³ < 350/ мм ³	< 20,000	Може да се отложи започването на терапия, като броят на CD4+ Т-клетките се изследва на 2 месеца, а вирусния товар на 4 месеца
Безсимптомни	CD4+ Т-клетки > 350/ мм ³ < 500/ мм ³	> 55,000	Може да се отложи започването на терапия, като броят на CD4+ Т-клетките се изследва на 2 месеца.
Безсимптомни	CD4+ Т-клетки > 350/ мм ³ < 500/ мм ³	< 55,000	Отлага се започването на терапия като броят на CD4+ Т-клетките се изследва на 4 месеца.

4.1. Съображения за започване на терапия при безсимптомни пациенти

При безсимптомните пациенти решението за започване на терапия изисква вземането под внимание на множество фактори и преди всичко внимателна оценка на ползите и рисковете от започване на терапия.

Надделява становището за възможно най-дълго отлагане на началото на терапията, но не по-късно от падането на CD4 клетки **до ниво 250 кл./мл.**

4.2. Ползи и рискове от отлагане на започването на терапия

4.2.1. Ползи

- а) избягва се негативния ефект върху качеството на живот, свързано със спазване на сложен режим за приемане на лекарствата;
- б) избягват се нежеланите ефекти от лекарствата;
- в) отлага се развитието на лекарствена резистентност;
- г) запазва се възможността в бъдеще за избор на по-широк кръг от лекарствени средства, когато необходимостта е по-голяма.

4.2.2. Рискове:

- а) възможен е риск за необратимо изчерпване на имунната система и невъзможност тя да бъде възстановена чрез антиретровирусна терапия;
- б) възможно е по-трудно подтискане на репликацията на вируса;
- в) повишен е рискът за предаване на инфекцията на други лица.

4.3. Ползи и рискове при ранно започване на терапията

4.3.1. Ползи:

- а) по-лесно се постига и поддържа контрол върху репликацията на вируса;
- б) забавя се или се избягва разрушаването на имунната система;
- в) по-нисък е рискът от възникване на лекарствена резистентност при пълно подтискане на вирусната репликация;
- г) намален е рискът за предаване на инфекцията.

4.3.2. Рискове:

- а) ограничава се бъдещия избор на лекарствени препарати;
- б) влошава се качеството на живот, свързано с терапевтичния режим;
- в) проявяват се странични ефекти, свързани с лекарствените комбинации;

г) по-рано възниква лекарствена резистентност.

4.3.3. Задължителни изследвания:

- а) пълна анамнеза и физикално изследване;
- б) пълна кръвна картина, биохимичен профил и други лабораторни изследвания, посочени в **Таблица 8**;
- в) брой на CD4+ Т-клетките;
- г) количество на ХИВ РНК в плазмата.

4.4. Избор на терапевтичен режим

Изборът на подходящ ефикасен терапевтичен режим е важно условие за продължителния успех на терапията. Има широк спектър от антиретровирусни медикаменти, което прави избора сложен. На **Таблица 3** се дадени **препоръчителните антиретровирусни средства за пациенти, които не са приемали** антиретровирусни медикаменти или са ги приемали за ограничено време. На **Таблица 6** са дадени комбинации от препарати за започване на терапията. В съгласие с установените цели на терапията, приоритет е даден на комбинации, за които данните от клинични изпитвания са показали: устойчиво подтискане на ХИВ РНК в плазмата (особено при пациенти с висок изходен вирусен товар), устойчиво повишаване на броя на CD4+ Т-клетките (в повечето случаи след 48 дни) и благоприятен клиничен изход (т.е. забавяне на развитието на СПИН и забавяне на смъртта). В категорията "**Препоръчителни комбинации**" е наблегнато особено на схеми, които са дали достатъчно добри резултати по отношение на горепосочените параметри. Допълнителни съображения са били обременяването с броя на хапчетата, честотата на приемането им, хранителният режим, удобството, токсичността и взаимодействието с други лекарства.

Трябва да се отбележи, че всички медикаменти, включени в категорията "**Препоръчителни комбинации**" имат значителни токсични и нежелани ефекти, които трябва да се вземат предвид при изработването на терапевтична схема.

Пълният списъкът на антиретровирусните препарати е даден в **Приложение 1**. Антиретровирусната терапевтична схема се образува чрез комбиниране на препарат от Колона А и препарат(и) от Колона Б, посочени на **Таблица 3** и **Таблица 6**. Медикаментите в таблицата

са подредени по азбучен ред, а не по приоритет. На **Таблица 4** са представени препоръчителните комбинации. На **Таблица 5** е направен преглед на предимствата и недостатъците на препоръчителните комбинации за започване на терапия. На **Таблица 7** е даден списъкът на заболявания, изискващи определено внимание при прилагане на някой от антиретровирусните медикаменти.

Таблица 3. Препоръчвани антиретровирусни медикаменти за терапия при ХИВ инфекция

Препоръчителни комбинации	Колона А	Колона Б
	Efavirenz	Didanosine + Lamivudine
	Indinavir	Stavudine + Didanosine
	Nelfinavir	Stavudine + Lamivudine
	Ritonavir + Indinavir ¹	Zidovudine + Didanosine
	Ritonavir + Lopinavir ²	Zidovudine + Lamivudine
	Ritonavir + Saquinavir (SGC ³ or HGC ³)	
Алтернативни комбинации	Колона А	Колона Б
	Abacavir	Zidovudine + Zalcitabine
	Amprenavir	
	Delavirdine	
	Nelfinavir + Saquinavir-SGC	
	Nevirapine	
	Ritonavir	
	Saquinavir0-SGC	
	Ritonavir	
	Saquinavir-SGC	
Не се препоръчват (Поради недостатъчни данни)⁴	Hydroxurea в комбинация с антиретровирусни средства	
	Ritonavir + Amprenavir	
	Ritonavir + Nelfinavir	
	Tenofovir ⁵	
Не се препоръчват (Не трябва да се предлагат)	Всякаква монотерапия, независимо от Колона А или В ⁶	
	Колона А	Колона Б
	Saquinavir-HGC ⁷	Stavudine + Zidovudine
	когато не е комбиниран с Ritonavir	Zalcitabine + Didanosine
		Zalcitabine + Lamivudine
		Zalcitabine + Stavudine

¹ Основано на експертно мнение.

² Комбинацията е включена в Kaletra.

³ Saquinavir-SGC, меки желатинови капсули (Fortovase); Saquinavir-HGC, твърди желатинови капсули (Invirase).

⁴ В тази категория са включени медикаменти или комбинации за които наличната информация е недостатъчна и не позволява препоръки за или против прилагането им.

⁵ Данните от клиничните изпитвания на Tenofovir са все още ограничени.

⁶ Монотерапия със Zidovudine може да се обсъжда за профилактика на бременни жени с нисък вирусен товар и висок брой на CD4+ Т-клетки.

⁷ Използването на Saquinavir-HGC (Invirase) не се препоръчва, освен в комбинация с ritonavir.

Таблица 4. *Комбинации за първоначална терапия по групи медикаменти*

<p>Предпочитани комбинации: 2 НИОТ + 1 ПИ 2 НИОТ + 2 ПИ 2 НИОТ + 1 ННИОТ</p> <p>В процес на проучване: 3 НИОТ 2 НИОТ + ПИ + ННИОТ ПИ + ННИОТ</p>
--

БРЕМЕННИТЕ ЖЕНИ са подложени на повишен риск за млечна ацидоза и увреждане на черния дроб при лечение с комбинацията stavudine и didanosine. Тази комбинация може да се използва при бременни жени само в случай, че потенциалните ползи превишават потенциалните рискове.

Таблица 5. Комбинации да се започване на терапия – предимства и недостатъци

Комбинация	Предимства	Недостатъци	Коментар
2 НИОТ + 1ПИ (или ПИ в комбинация с минидози Ritonavir с цел увеличаване на бионаличността му)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Най-добре изследвания режим особено при пациенти с нисък брой CD4 клетки; 2. Възможност за продължителност на лечението > 3 години; 3. Запазва класа на ННИОТ като бъдеща терапевтична възможност; 4. Режимите с комбиниран ПИ позволяват: Намаляване броя на приеманите таблетки; Преминаване към прием 2 пъти на ден (1 път на ден). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Риск от изграждане на кръстосана резистентност към ПИ-ри. 2. Токсичност: Непоносимост от страна на храносмилателната система, метаболитни аномалии (хиперлипидемия, инсулинова резистентност), натрупване на мастна тъкан, вероятност за сърдечно-съдови заболявания и други. 3. Индивидуални различия във фармакокинетиката. 4. Взимане на голямо количество таблетки 2-3 пъти на ден свързано с хранителни изисквания – риск от недобро придържане към режима. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Предпочитана комбинация при висок вирусен товар (> 100 000); 2. Предпочитана комбинация при бременни жени; 3. Разработват се нови ПИ-ри с облекчен режим на прием (< таблетки, веднъж на ден); 4. 2 НИОТ + 2 ПИ: малко налична сравнителна информация за ефикасността; рискове: недобро придържане към режима, натрупване на токсичност, сложни лекарствени взаимодействия.

2 НИОТ + 1 ННИОТ	<p>1. Възможност за продължителност на лечението ≥ 2 години;</p> <p>2. Добра поддържаща комбинация след ПИ-съдържащ режим;</p> <p>3. Запазва класа на ПИ-ри като бъдеща терапевтична възможност;</p> <p>4. Малък риск от сърдечно-съдови заболявания и обменни смущения;</p> <p>5. Добро проникване в централната нервна система;</p> <p>6. Взимане на по-малко таблетки.</p>	<p>1. Риск от изграждане на кръстосана резистентност към класа на ННИОТ при недобро придържане към режима;</p> <p>2. Токсичност: за централната нервна система (Efavirenze), обриви, липидни аномалии (EFV), токсичност за черния дроб (NVP).</p>	<p>1. За предпочитане при пациенти с по-висок брой CD4 (NVP, DLV);</p> <p>2. Efavirenze изглежда съпоставим с ПИ-съдържащите режими що се отнася до вирусологичния отговор (ефективен при пациенти с висок вирусен товар);</p>
3 НИОТ	<p>1. Запазва класа на ПИ и ННИОТ като бъдещи терапевтични възможности;</p> <p>2. Добра поддържаща комбинация след ПИ-съдържащ режим;</p> <p>3. Облекчен режим на прием.</p>	<p>1. По слабо ефикасен от ПИ и ННИОТ съдържащите режими особено при пациенти с висок вирусен товар;</p> <p>2. Риск от изграждане от широка и кръстосана резистентност към класа НИОТ;</p> <p>3. Токсичност: Реакция на свръхчувствителност (ABC), повишена митохондриална токсичност водеща до липоатрофия, липодистрофия и инсулинова резистентност.</p>	<p>Да се прилага при вирусен товар $< 100\ 000$ к/мл. или при опасение за недобро придържане към режима.</p>

2 НИОТ + ПИ + ННИОТ	1. Висока ефективност	1. Опасност от изграждане на резистентност към 3-те класа медикаменти; 2. Токсичност: натрупване на странични ефекти от 3-та класа медикаменти; 3. Сложни лекарствени взаимодействия; 4. Органичен опит.	
ПИ + ННИОТ	1. Добър терапевтичен ефект; 2. Избягва се по-голяма степен митохондриалната токсичност.		

Таблица 6. Антиретровирусни медикаменти за първоначална терапия (комбинират се ред от колона А с ред от колона В)

Препоръки	Колона А	Колона Б
Препоръчителни комбинации	Efavirenz ⁷ Nevirapine Nelfinavir ³ Ritonavir ¹ + Indinavir ⁴ Ritonavir + Lopinavir ⁶ Ritonavir ¹ + Saquinavir ²	Zidovudine + Lamivudine Stavudine + Lamivudine Zidovudine + Didanosine
Алтернативни комбинации	Abacavir Indinavir	Didanosine + Lamivudine (Stavudine + Didanosine) ⁸
Не се препоръчват за първоначална терапия	Ritonavir ¹ + Amprenavir ⁵ Ritonavir ¹ + Nelfinavir ³	
Задължително да не се прилагат	Saquinavir (Invirase) ² Самостоятелно без <u>Ritonavir</u>	Zalcitabine + Didanosine Zalcitabine + Stavudine Stavudine + Lamivudine Zidovudine + Stavudine

Забележки:

1) Не се препоръчва прилагането на Ritonavir като самостоятелен ПИ най-вече поради честотата на наблюдаваните странични ефекти;

2) Препоръчва се Saquinavir да се предписва в комбинация с Ritonavir (обикновено мини дози 2 x 100 мг) като за предпочитане е използването на Invirase пред Fortovase, поради по добрата поносимост на медикамента;

3 и 4) Nelfinavir и Indinavir имат сходна ефективност, но при Indinavir се наблюдават по-чести спирания на терапията, поради нежелани странични ефекти, докато Nelfinavir се свързва с по-голяма вероятност за вирусологичен неуспех. Понастоящем използването на Indinavir с мини дози Ritonavir позволява прием 2 пъти на ден без хранителни ограничения (400-800 мг Indinavir/100 мг Ritonavir). Задължителен остава значителния прием на течности с цел ограничаване на риска от образуване на камъни в бъбреците. Определянето на точната доза Indinavir е добре да се осъществява след провеждане на терапевтично лекарствено мониториране.

5) Amprenavir самостоятелно не се препоръчва за първоначална терапия поради факта, че Amprenavir е по-мощен ПИ от Indinavir. При прилагането на Amprenavir или Fosamprenavir с Ritonavir (200 мг/ден) се постига по-силно ви-

русно въздействие отколкото при прилагането само на Amprenavir, което оправдава запазването на комбинацията Amprenavir/Ritonavir за прилагане при следващи терапии;

6) Lopinavir/Ritonavir се препоръчва за първоначална терапия при болни в напреднал стадий;

7) Efavirenz е противопоказан при бременни жени;

8) Въпреки, че комбинацията Stavudine + Didanosine все още се прилага за първоначална терапия, нужна е преоценка поради нарастващия брой на случаите на митохондриална токсичност. Някои клиницисти отхвърлят използването на тази комбинация при първоначална терапия. Комбинацията Stavudine + Didanosine трябва да се избягва и при бременни жени.

Таблица 7. Заболявания, изискващи определено внимание при прилагане на някои от антиретровирусните медикаменти

Заболявания	Не се препоръчва¹
Остър хепатит С	Nevirapine, комбиниран ПИ (с мини дози ritonavir)
Активен хепатит В	Nevirapine, комбиниран ПИ (с потенциално добър ефект Lamivudine и Tenofovir)
Анемия	Lamivudine
Полиневропатия	Stavudine, Zalcitabine, Didanosine
Захарен диабет	Всички ПИ
Артериална хипертония	Indinavir
Миокарден инфаркт	Всички ПИ (с потенциално добър ефект – Nevirapine)
Психоза, други заболявания на централната нервна система	Efavirenz
Хронична диария	Всички ПИ, особено Nelfinavir
Активна злоупотреба с вещества или заместители	Всички ННИОТ, Ritonavir

¹ Тези препоръки не означават автоматично противопоказания. В списъка са споменати заболявания, за които има наблюдения описани в литературата и не претендира за изчерпателност.

4.5. Придържането към терапевтичния режим

Успехът на лечението (успешно потискане на репликацията на вируса, минимизиране риска от развитие на лекарствена резистентност) зависи основно от възможността и желанието на пациента да спазва терапевтичния режим. Придържането към режима е важна детерминанта, определяща степента и продължителността на потискане на репликацията на вируса. Освен това придържането е и важен фактор за предотвратяване на развитие на лекарствена резистентност. Недоброто придържане към терапевтичния режим е обичайно явление. Наблюденията показват, че обикновено само една трета от пациентите се придържат в достатъчно висока степен към терапевтичния режим. Ето защо една от основните задачи на терапията е наред с подбора на оптималната комбинация от медикаменти да се осигури максимално придържане към терапевтичния режим.

4.5.1. Главните причини за лошо придържане към режима са следните:

- а) лоша връзка между пациента и лекаря;
- б) злоупотреба с алкохол и наркотици;
- в) активно психично заболяване и в частност депресия;
- г) недостатъчно обучение на пациента и невъзможност на пациента да разпознава медикаментите;
- д) дискриминация и насилие в семейството;
- е) странични явления от медикаментите.

4.5.2. Като индикатори за добро придържане към режима могат да се посочат:

- а) Наличност на емоционална и практическа подкрепа в живота;
- б) Възможност на пациента да нагласи приемането на медикаментите в ежедневието си;
- в) Осъзнаването от пациента на негативните последици, които има върху здравето му недоброто придържане към режима;
- г) Разбирането на важноста от приемането на всички медикаменти;
- д) Липсата на неудобство да се вземат лекарствата в присъствие на други хора;
- е) Разбирането за важноста за точното спазване на графика за прегледите.

4.5.3. Стратегии за подобряване на придържането към терапевтичния режим:

- а) установяване на доверие между пациента и лекаря;
- б) подробно информиране на пациента, предотвратяване и лекуване на страничните ефекти;
- в) опростяване на лекарствения режим чрез намаляване на дозите, честотата и броя на приеманите таблетки/капсули;
- г) избягване на нежеланите лекарствени взаимодействия;
- д) договаряне на лечебен план, който пациентът може да разбере и с който може да се ангажира;
- е) многократни срещи за обучение с обяснение на целите на терапията и необходимостта от придържане към лечебния режим;
- ж) осигуряване на възможност между визитите за отговори на въпроси и споделяне на проблемите;
- з) установяване на готовността на пациента да приема медикаментите преди да бъде направено първото им предписание;
- и) разработване на конкретен план за специфичния дневен режим по отношение на хранене;
- й) предоставяне на писмен план за приема на лекарствата;
- к) привличане на семейството и/или приятели за подкрепа на лечебния режим;
- л) използване на всички нива на медицински персонал, психолози, доброволци и др. за засилване на посланията за придържане към терапията.

4.6. Мониторинг на терапията и оценка на ефекта от терапия.

Ефектът от терапията се оценява чрез ежемесечни прегледи на пациентите и лабораторни изследвания представени на **Таблицы 8 и 9**. По преценка могат да се назначат изследвания и извън посочените схеми.

За ефективен терапевтичен режим се счита този, при който на 3-ия месец от започването на терапия вирусния товар се е понижил с $1 \log_{10}$ и до 6-тия месец при повечето пациенти стойността му достига под 50 копия/мл. Скоростта на понижаването на вирусния товар зави-

си от изходното ниво на CD4+ Т-клетките, изходното ниво на ХИВ РНК копията в плазмата, успешно избраната комбинация медикаменти и придържането към терапията.

Динамиката на CD4+ Т-клетките е двуфазна. През първите два месеца от началото на терапията броят им значително се покачва. Това се свързва с тяхното преразпределение между лимфоидните депа в резултат на потискане на възпалението на имунната система. След втория месец броят на CD4+ се понижава до изходните стойности и след 6-тия месец започва да се покачва в резултат на възстановяването на имунната система.

При повечето от пациентите се наблюдава изразена зависимост между устойчивото поддържане на нисък вирусен товар и устойчиво увеличаване на CD4+ Т-клетките. В около 20% от случаите може да се наблюдава несъвпадение между двата показателя, което затруднява вземането на решение за промяна на терапевтичната схема. Счита се, че нивото на ХИВ РНК е по-показателно за ефективността на прилаганата комбинация медикаменти. От друга страна, основната цел на терапията е поддържане на достатъчно високо ниво на CD4+ Т-клетките, което да намали риска от опортюнистични инфекции и да забави деструкцията на имунната система. В този смисъл решението за смяна на терапевтичния режим трябва да се преценява много внимателно.

Таблица 8. Лабораторно проследяване ефекта от терапията

Показатели	При новодиагностицирани пациенти	При пациенти, които не приемат терапия	При пациенти на терапия
Пълна кръвна картина	Да	2 пъти годишно	4-6 пъти годишно
Чернодробни изследвания: ALAT, ASAT, билирубин - общ и директен, LDH, GGT, алкална фосфатаза	Да	-	4-6 пъти годишно
Бъбреци: урея, креатинин	Да	1 път годишно	2-4 пъти годишно
Панкреас: амилаза, липаза	Да	1 път годишно	2-4 пъти годишно
Липиден профил: холестерол - LDL, KDL; триглицериди	Да	-	На 3 месеца и при индикации
Кръвна захар	Да	2 пъти годишно	4-6 пъти годишно и при индикации
Общ белтък, албумин, глобулин	Да	1 път годишно	2 пъти годишно
Натрий, калий, хлорид, калций, фосфор, желязо	Да	-	2 пъти годишно
Хормони на щитовидната жлеза Тестостерон (при мъже)	Да	1 път годишно	1 път годишно
Серологични изследвания: Хепатит А, В и С, сифилис, токсоплазма и цитомегаловирус	Да	-	1 път годишно при първоначален отрицателен резултат
Рентгенография	Да	При индикации	При индикации
Фундоскопия	При CD4<100	2-4 пъти/годишно при CD4<100	2-4 пъти/годишно при CD4<100
Гинекологичен преглед	Да	1 път годишно	1-2 пъти годишно

Забележка: При започване на терапия съдържаща Nevirapine или Efavirenz 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.

Таблица 9. Имунологично и вирусологично проследяване

	Имунологични изследвания	Вирусологични изследвания (вирусен товар)
При диагностициране на ХИВ инфекция	Да	Да при CD4 \leq 500 CD4
Периода след диагностицирането и преди започване на терапия	> 500 CD4 – на 6 месеца	Не
	на 4 месеца при < 500 CD4 и вирусен товар < 55000	Не
	на 2 м. при < 500 CD4 и вирусен товар > 55000	> 55000 – на 4 месеца
Непосредствено преди започване на терапия	Да	Да
Първите 6-9 месеца след започване на първоначална терапия и при промени в терапията	Първи, трети, шести, девети месец	Първи, трети, шести, девети месец
При достигнат вирусен товар < 50 копия/мл	Всеки на 2 месеца	На 4 месеца и при показания

4.7. Промяна на терапията

Целта на терапията да увеличи продължителността и качеството на живота се постига чрез максимално потискане на вирусната репликация (под 50 копия/мл) и възстановяване на имунната система. Това не винаги може да се постигне с даден терапевтичен режим, което налага неговата промяна. Решението за смяна на терапевтичния режим трябва да се вземе след съобразяването с редица фактори: скорошното клиничното състояние; физикалният преглед; броят на ХИВ РНК копията в плазмата, измерен двукратно в рамките на 2-4 седмици; броя на CD4+ Т-клетките и тенденцията им за промяна; степента на придържане към терапевтичния режим; оставащите терапевтични възможности; наличието на лекарствена резистентност; готовността на пациента да възприеме нов режим; страничните ефекти на последния, изискванията за диета и взаимодействие с други лекарства. Трябва много ясно да се разграничи необходимостта от смяна на терапията поради лекарствена токсичност или поради неефективност на терапевтичния режим.

4.7.1. Даден терапевтичен режим може да се приеме за неефикасен ако е налице:

А) Намаляване на ХИВ РНК копията с по-малко от $0.5-0.75 \log_{10}$ 4 седмици от започване на терапията.

Б) Липса на потискане на ХИВ РНК под 50 копия/мл в плазмата на 6-тия месец от започване на терапията. Тук следва да се вземе под внимание изходните нива на вирусния товар и на броя на CD4+ Т-клетките. При много висок изходен вирусен товар или много ниски стойности на CD4+ Т-клетките и добра тенденция, може да се отложи смяната на терапията.

В) Повишаване на вирусния товар, след постигнати недоловими стойности. При увеличаване на вирусния товар до 5000 копия /мл, може да се обсъди отлагане на промяната на терапията и по-често наблюдение на пациента.

Г) Всяко двукратно потвърдено повишаване на вирусния товар повече от три пъти над най-ниското ниво, което не може да се свърже с интеркурентна инфекция, имунизация или лабораторна грешка. За изключения виж предхождащата точка.

Д) Тенденция за постоянно намаляване на CD4+ Т-клетките.

Е) Влошаване на клиничното състояние. В това отношение нова СПИН-определяща клинична изява появила се след започване на терапията, не е задължително да бъде свързана с неуспех на терапията. При пациенти с много ниски нива на CD4+ Т-клетки, това може да се дължи на все още съществуващ имунен дефицит.

4.7.2. При избор на нов режим трябва да се имат предвид следните съображения:

А) Трябва да се разграничи неуспехът за постигане на устойчиво потискане на вирусната репликация, от нуждата от смяна на режима, поради непоносимост към медикамент или невъзможност пациентът да се придържа към режима. В случай на непоносимост към даден медикамент той може да бъде сменен.

Б) Общо правило е да не се сменя или добавя само един медикамент при неуспех на терапевтичния режим. Препоръчва се да се използват два нови медикамента или да се използва изцяло нов режим с поне три нови медикамента. В случай, че се докаже резистентност само към един медикамент от комбинацията, може да бъде подменен само той.

В) Много пациенти имат ограничен избор за нов режим с необходимата ефикасност. В тези случаи е целесъобразно да се продължи с предишния режим, ако е постигната частична супресия на вирусната репликация.

Г) При някои пациенти, режими определени като субоптимални за започване на терапия, могат да са рационални поради ограничения наложени от токсичност, непоносимост или трудности за придържане към режима. Това се отнася по-специално за късните стадии на болестта. За пациенти без разумен избор на режим, и при които се установява вирусологичен неуспех с възвръщане на вирусния товар до изходното ниво преди започване на лечението, и съпроводено с намаляване на CD4+ Т-клетките, трябва да се обсъди прекъсване на антиретровирусната терапия.

Д) Налице е ограничена информация за целесъобразността от включване отново на медикамент, който пациентът е приемал преди това. Тестът за резистентност може да е полезен само в случай, че докаже резистентност към този медикамент. Отрицателният тест за резистентност може да се дължи на ниско ниво на резистентните вирусни щамове.

Е) Решението за смяна на терапия и изборът на нов терапевтичен режим изискват клиницистът да има значителен опит в лечението на пациенти с ХИВ инфекция. Препоръчва се на лекари, които нямат достатъчен опит да се консултират с опитни специалисти или да насочат пациента към тях.

4.8. Прекъсване на терапията

Пациенти, които са започнали терапия при брой на CD4+ Т-клетки $> 350 \text{ кл/мм}^3$, могат да пожелаят да прекъснат терапия. Прекъсването става с писмено съгласие на пациента след обсъждане на възможните ползи и рискове.

За сега няма клинични данни, дали прекъсването е безопасно. Потенциалните ползи са: намаляване на токсичността, взаимодействието между лекарствата, вероятността от появата на резистентност и подобряване на качеството на живот. Потенциалните рискове от прекъсването са: възобновяване на ускорената репликация на вируса и задълбочаване на имунния дефицит. Ако пациентът и лекарят се съгласят за прекъсване на терапията, пациентът трябва да се преглеж-

да през 2 месеца, включително за CD4+ Т-клетки и през 4 месеца да се следи вирусния товар.

5. Терапия на остра ХИВ инфекция

Острата ХИВ инфекция няма специфична клинична картина и протича като грипоподобно заболяване. При болшинството от пациентите се наблюдават следните симптоми: Фебрилитет (96%); лимфоаденопатия (74%); фарингит (70%); обрив (70%) еритематозен макулопапулозен, най-често лезии по лицето и тялото или язвички в устата, езофага на гениталиите; миалгия и арталгия (54%); диария (32%); главоболие (32%); гадене и повръщане (27%); хепатоспленомегалия (14%); загуба на тегло (13%); кандидоза на устната кухина (12%); неврологична симптоматика (12%). Поради това решаващо за диагнозата е доказването на ХИВ РНК в кръвта при отсъствие или ниски титри на антитела. Тъй като липсват достатъчно наблюдения за възможните предимства и недостатъци от ранното започване на терапия, то при вземане на решение трябва да се изхожда от следните съображения:

5.1. Теоретична обосновка за ранно започване:

- а) да се намали тежестта на първичната инфекция;
- б) вирусният товар да се установи на благоприятно ниско ниво;
- в) чрез потискане на вирусната репликация да се намали вероятността от мутации на вируса;
- г) да се запазят функциите на имунната система;
- д) да се намали риска от предаване на вирусната инфекция.

Независимо от гореизброените теоретични ползи, започването на терапия при остра инфекция подлежи на внимателно обсъждане.

5.2. Възможните рискове от започване на антиретровирусна терапия при остра инфекция са следните:

- а) неблагоприятен ефект върху качеството на живот в следствие на токсичността на медикаментите и начина на приемането им;
- б) възможност за ранно развитие на вирусна резистентност и изчерпване на възможностите за избор на нови терапевтични режими;
- в) вероятната нужда терапията да продължи за неограничено време.

5.3. Избор на терапевтичен режим при остра инфекция

Следват се целите на терапията при асимптоматичните пациенти, а именно максимално намаляване на вирусния товар до нива, под границата за доказване от теста. Резултатите за плазменото ниво на ХИВ РНК на 4-та седмица от началото на терапията не винаги могат да се интерпретират еднозначно, тъй като в началото при острата ХИВ инфекция вирусният товар може да се понижи и без антиретровирусна терапия. Все още няма достатъчно надеждна информация за оптималната продължителност на терапията при остра ХИВ инфекция.

6. Започване на терапия при напреднала фаза на заболяването

На всички пациенти с напреднала фаза на заболяването със състояния, отговарящи на определението за СПИН, трябва да се предложи антиретровирусна терапия, независимо от плазменото ниво на ХИВ РНК и броя на CD4+ Т-клетките. Антиретровирусна терапия трябва да се предложи и на всички симптоматични пациенти без СПИН, но с наличието на кандидоза на устната кухина или необясним фибрилитет. Когато е налице опортюнистична инфекция или усложнение на ХИВ инфекцията, лекуващият трябва да съобрази започването на терапията с токсичността на медикаментите, възможността за придържане към терапевтичния режим, взаимодействията между медикаментите и данните от параклиничните изследвания. Изборът на терапевтичен режим, трябва да се съобрази с възможността да се постигне максимална супресия на вирусната репликация. Пациентите в напреднал стадий на болестта не трябва да прекъсват терапията по време на остра опортюнистична инфекция или малигнено заболяване, освен ако няма опасения за лекарствена токсичност, непоносимост или нежелателни лекарствени взаимодействия.

Терапия при пациенти с опортюнистични инфекции (ОИ) при и/или злокачествени заболявания.

Съществуват три вида взаимодействия между ХИВ-терапията и ОИ-ции или злокачествените заболявания:

1. Започването на терапията може да влоши клиничните прояви на латентна или лекопротичаща инфекция. Това основно е документирано за микобактериалните инфекции, CMV инфекцията и вирусните хепатити. За останалите ОИ-ции не е така ясно установено.

Препоръките са:

- да се изключи микобактериално заболяване преди започване на антиретровирусната терапия в случай, че са на лице предполагащите признаци и симптоми за такова;
- ако е диагностицирано микобактериално заболяване, то да се лекува 2 месеца преди започване на антиретровирусна терапия;
- ако се изострят симптомите, дължащи се на микобактериално заболяване в следствие на имуновъзстановяването след началото на антиретровирусна терапия, да се започне лечение на микобактериалното заболяване с или без кортикостероиди и да се обмисли спиране на антиретровирусната терапия;
- да се назначава фундоскопия на всички пациенти с $CD4 < 100$ с цел изключване наличието на асимптоматичен ретинт.

2. Едновременното започване на антиретровирусна терапия и лечение на дадена ОИ може да доведе до натрупване на токсичност и до трудни за управление лекарствени взаимодействия. Например понякога това се случва с CMV.

Препоръчва се да се лекува и да се стабилизира CMV инфекцията, ако е диагностицирана преди започване на антиретровирусна терапия, за да се избегне засилването на токсичност;

3. Антиретровирусната терапия понякога е от изключителна важност за определени ОИ, които се свързват със силно имунокомпрометирана имунна система. Това са ОИ като криптоспоридиоза, прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия, сарком на Капоши и лимфом.

Препоръките са:

- да се започне антиретровирусна терапия и специфично лечение колкото е възможно по-бързо;
- за сарком на Капоши специфична химиотерапия трябва да се прилага само в случаите на животозастрашаващи клинични прояви или ако не се наблюдава подобрене 3-6 месеца след започването на антиретровирусна терапия;
- при лимфома да се започне със специфична химиотерапия и да се отложи започването на антиретровирусна терапия с цел да се избегне натрупването на токсичност.

АНТИРЕТРОВИРУСНИ СРЕДСТВА**Нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза**

Генерично наименование	Търговско наименование	Доза
Abacavir (ABC)	Ziagen	300 mg 2 пъти дневно
Didanosine (ddl)	Videx EC	капсула от 400 mg 1 път дневно на празен стомах и тегло над 60 кг
Lamivudine (3TC)	Epivir	150 mg 2 пъти дневно
Stavudine (d4T)	Zerit	40 mg 2 пъти дневно при тегло над 60 кг
Zalcitabine (ddC)	Hivid	0,375-0,75 mg 3 пъти на ден
Zidovudine (ZDV, AZT)	Retrovir	300 mg 2 пъти дневно
ZDV + 3TC	Combivir	1 таблетка 2 пъти дневно
ZDV + 3TC + ABC	Trizivir	1 таблетка 2 пъти дневно

Нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза

Генерично наименование	Търговско наименование	Доза
Tenofovir	Viread	300 mg 1 път дневно с храна

Ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза

Генерично наименование	Търговско наименование	Доза
Delavirdine	Rescriptor	400 mg (2 табл.) 3 пъти дневно
Efavirenz	Sustiva	600 mg (3 капс.) 1 път дневно преди лягане
Nevirapine	Viramune	200 mg (1 табл.) 1 път дневно за 2 седмици; и след това 200 mg 2 пъти дневно или 400 mg 1 път дневно

Протеазни инхибитори

Генерично наименование	Търговско наименование	Доза
Amprenavir	Agenerase	1200 mg (8 капс.) 2 пъти дневно
Indinavir	Crixivan	800 mg (2 капс.) на всеки 8 часа на празен стомах или с лека закуска
Lopinavir/Ritonavir	Kaletra	Комбинация от лопинавир – 400 mg + ритонавир 100 mg (3 капс.) 2 пъти дневно с храна
Nelfinavir	Viracept	1250 mg (5 табл.) 2 пъти дневно или 750 mg (3 табл.) 3 пъти дневно с храна
Ritonavir	Norvir	600 mg (6 капс.) 2 пъти дневно, започвайки с 300 mg 2 пъти дневно и достигайки пълната максимална доза за 14 дни
Saquinavir soft gel cap	Fortovase	1600 mg (8 капс.) 2 пъти дневно или 1200 mg (6 капс.) 3 пъти дневно с лека закуска

Рибонуклеотидни инхибитори на редуктазата

Генерично наименование	Търговско наименование	Доза
Hydroxyurea (not FDA-approved for HIV therapy)	Hydrea	500 mg 2 пъти дневно