

**Утвърдено със заповед № РД 21-705/31.05.2014 г.
на Министъра на здравеопазването**

МЕТОДИЧЕСКО УКАЗАНИЕ

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

СЪДЪРЖАНИЕ

1. Увод.....	5
2. Цели на антиретровирусната терапия.....	5
3. Оценка на пациенти с ХИВ-инфекция при първото и последващите посещения.....	5
3.1. <i>Оценка на пациента при първо посещение:</i>	5
3.1.1. Клинична оценка.....	5
3.1.2. Лабораторни и образни изследвания:.....	6
3.2. <i>Проследяване на безсимптомни пациенти, които не получават антиретровирусно лечение:</i>	6
3.2.1. Имунологично и вирусологично проследяване.....	6
3.2.2. Клинично и лабораторно проследяване на пациента веднъж годишно:.....	7
3.3. <i>Оценка на пациента преди започване на антиретровирусно лечение:</i>	7
3.4. <i>Оценка на готовността на ХИВ-позитивните пациенти за започване и продължаване на антиретровирусното лечение</i>	8
3.5. <i>Проследяване на пациентите след започване на антиретровирусно лечение:</i>	11
3.5.1. Имунологично и вирусологично проследяване:.....	11
3.5.2. Лабораторни и образни изследвания:.....	11
4. Остра ХИВ инфекция.....	13
4.1. <i>Определяне на остра ХИВ инфекция.</i>	13
4.2. <i>Лечение</i>	13
4.3. <i>Изследване за резистентност</i>	13
4.4. <i>Предотвратяване на предаване на ХИВ инфекцията:</i>	13
5. Хронична ХИВ-инфекция.....	13
5.1. <i>Определение:</i>	13
5.2. <i>Оценка на необходимостта от започване на лечение.</i>	13
5.3. <i>Критерии за започване на лечение:</i>	14
5.4. <i>Препоръки за започване на антиретровирусна терапия при „наивни” ХИВ-позитивни лица(10).</i>	14
5.5. <i>Първоначална комбинация от режими за ХИВ-позитивни лица, нелекувани с антиретровирусни лекарствени продукти.</i>	15
5.5.1. Препоръчани комбинации при започване на лечението (*)......	15
5.5.2. Компоненти на алтернативен терапевтичен режим.....	16
6. Провеждане на антиретровирусно лечение при пациенти с коинфекция туберкулоза/ХИВ.....	17
6.1. <i>Принципи:</i>	17
6.2. <i>Препоръки за започване на антиретровирусно лечение при коинфекция туберкулоза/ХИВ в зависимост от броя на CD4 клетките.</i>	17

6.3.	<i>Възпалителен синдром на имунно възстановяване (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS).</i>	18
6.4.	<i>Препоръчителни лекарствени комбинации за антиретровирусна терапия от първа линия при пациенти на лечение за туберкулоза.</i>	18
6.5.	<i>Алтернативи лекарствени комбинации при пациенти на лечение за туберкулоза:</i>	18
6.6.	<i>Важни лекарствени взаимодействия при антиретровирусната терапия с rifampicin или rifabutin.</i>	18
7.	Стратегии за смяна на терапията при пациенти с потисната вирусна репликация.	19
7.1.	<i>Показания:</i>	20
7.1.1.	Превключване на терапевтичния режим поради токсичност:	20
7.1.2.	Превключване на терапевтичния режим за превенция на дълготрайна токсичност:.....	20
7.1.3.	Превключване на терапевтичния режим за опростяване на лечението:.....	20
7.2.	<i>Принципи:</i>	20
7.3.	<i>Не се препоръчват следните стратегии:</i>	20
7.4.	<i>Друга възможна стратегия:</i>	21
8.	Вирусологичен и имунологичен неуспех.	21
8.1.	<i>Вирусологичен неуспех</i>	21
8.2.	<i>Имунологичен неуспех :</i>	23
9.	Лечение на ХИВ-позитивни бременни жени.	23
10.	Постекспозиционна профилактика (ПЕП)	24
10.1.	<i>Постекспозиционна профилактика (ПЕП) се препоръчва в следните случаи :</i> 24	
10.2.	<i>Мониторинг на ПЕП:</i>	25
11.	Използвани източници	26

Използвани съкращения:

АРТ – антиретровирусна терапия

ИИ – интегразни инхибитори

НИОТ - нуклеозидни/нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза;

ННИОТ - ненуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза;

ОИ - опортюнистична(и) инфекция(и)

ПИИ - протеазни инхибитори

ПИИ/г - протеазни инхибитори с ritonavir

ХИВ - вирус на човешкия имунодефицит

ЗТС - lamivudine

АВС - abacavir

АТV - atazanavir

АТV/г - atazanavir/ritonavir

ddl - didanosine

d4T – stavudine

DRV - darunavir

DRV/г - darunavir/ritonavir

EFV - efavirenz

FPV - fosamprenavir

FPV/г - fosamprenavir/ritonavir

FTC - emtricitabine

HAV - хепатит А вирус

HBV - хепатит В вирус

HPV - човешки папилома вирус

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

LPV - lopinavir

LPV/г - lopinavir/ritonavir

NVP - nevirapine

RAL - raltegravir

SQV/г - saquinavir/ritonavir

TDF - tenofovir

ZDV - zidovudine

1. Увод

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

2. Цели на антиретровирусната терапия

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

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

3.1. Оценка на пациента при първо посещение:

3.1.1. Клинична оценка

- 3.1.1.1. Снемане на подробна анамнеза;
- 3.1.1.2. Физикален преглед: вкл. ръст, телесно тегло, индекс на телесна маса, артериално налягане, обиколка на талията; определяне на кардиоваскулаторен риск по Фрамингам;
- 3.1.1.3. Снемане на неврологичен статус; тестове за неврокогнитивни нарушения.
- 3.1.1.4. Оценка на риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания;
- 3.1.1.5. Оценка на придружаващи заболявания и зависимости;
- 3.1.1.6. Препоръчително е да се направи скрининг за сексуално предавани инфекции (сифилис, хламидия, гонорея);

- 3.1.1.7. При жени е необходима консултация с гинеколог, цитонамазка (по Папаниколау), вагинален секрет за микробиологично изследване;
- 3.1.1.8. Допълнителни прегледи, изследвания и консултации с други специалисти в зависимост от състоянието и наличните придружаващи заболявания;
- 3.1.1.9. Оценка на социалния статус и психологическото състояние и при необходимост, насочване към специализирана помощ и подкрепяща психотерапия;
- 3.1.1.10. Оценка на необходимостта от имунизации срещу HAV и HBV (според резултатите от серологичното изследване), морбили, рубеола и прилагането на пневмококова ваксина;
- 3.1.2. Лабораторни и образни изследвания:
- 3.1.2.1. изследване на абсолютен брой и процент CD4+, CD8+ и общи Т клетки и съотношение CD4/CD8;
- 3.1.2.2. изследване на плазмено ниво на ХИВ РНК (вирусен товар);
- 3.1.2.3. пълна кръвна картина, СУЕ, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза, урея, креатинин, общ белтък, албумин, калций, фосфати, ниво на витамин Д;
- 3.1.2.4. кръвна глюкоза и липиден профил на гладно (вкл. LDL- и HDL-холестерол и триглицериди);
- 3.1.2.5. изследване на урина;
- 3.1.2.6. серологични изследвания за: токсоплазмоза, цитомегаловирус, хепатит А, хепатит В (вкл. и анти-НВс, анти-НВс), хепатит С, други по преценка;
- 3.1.2.7. микробиологични изследвания: гърлен секрет, носен секрет, стерилна урина, фекална проба, хрчка за бактериална флора и микотични агенти. При показания - индуцирана хрчка, хрчка за установяване на туберкулоза;
- 3.1.2.8. Извършване на туберкулинова проба (Манту) с пречистен протеинов дериват (ППД) при абсолютен брой на CD4 Т клетки > 400 клетки/мкл. Отрицателното Манту не изключва наличието на активна или латентна туберкулоза. *In vitro* тестовете за специфична продукция на интерферон-гама (IFN-gamma Release Assays, IGRAs), в отговор на активация със синтетични *M. tuberculosis* пептиди (ESAT-6, CFP-10 и TB7.7), отчитани в ELISA или ELISPOT, са алтернатива на туберкулиновата проба при определени рискови популации. Те се отличават с по-висока специфичност от Манту-теста, особено при BCG-ваксинирани индивиди.
- 3.1.2.9. рентгенография на бели дробове;
- 3.1.2.10. ехография на коремни органи.

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

3.2.1. Имунологично и вирусологично проследяване

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

*Вирусологичните и имунологичните изследвания могат да бъдат извършвани по-често по преценка на лекуващия лекар.

3.2.2. Клинично и лабораторно проследяване на пациента веднъж годишно:

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

3.3. **Оценка на пациента преди започване на антиретровирусно лечение:**

- 3.3.1. Оценка на готовността на пациента за започване на антиретровирусно лечение и подкрепа (виж т.3.4);
- 3.3.2. Физикален преглед: вкл. ръст, телесно тегло, индекс на телесната маса, артериално налягане, обиколка на талията;
- 3.3.3. Изследване на абсолютен брой и процент CD4+, CD8+ и общи Т клетки, съотношение CD4/CD8;
- 3.3.4. Изследване на плазмено ниво на ХИВ РНК (вирусен товар);
- 3.3.5. Изследване за резистентност (генотип) с определяне на подтипа ХИВ (особено, ако има индикации за контакт с лице, вече развило резистентност към антиретровирусни лекарствени продукти);
- 3.3.6. Пълна кръвна картина, СУЕ, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза, урея, креатинин, общ белтък, албумин, калций, фосфати, ниво на витамин Д;
- 3.3.7. Кръвна глюкоза и липиден профил на гладно (вкл. LDL- и HDL-холестерол и триглицериди);
- 3.3.8. Изследване на урина;
- 3.3.9. Други лабораторни показатели в зависимост от избраната терапия за първа линия, например скорост на гломерулна филтрация, амилаза, билирубин и др.;

- 3.3.10. Определяне на HLA B*5701 преди започване на терапия с abacavir; Тест за вирусен тропизъм (ако е възможно извършване на такъв тест) преди започване на терапия с maraviroc;
- 3.3.11. Оценка на риска от развитие на сърдечно-съдови заболявания; оценка на кардиоваскулаторен риск по Фрамингам.
- 3.3.12. Пациентите следва да бъдат консултирани относно:
- 3.3.12.1. придържане към лекарствения режим (редовен прием на лекарствените продукти при спазване на хранителните изисквания);
- 3.3.12.2. възможните странични ефекти на лекарствените продукти;
- 3.3.12.3. прилагане на сигурна контрацепция при жените, приемащи efavirenz;

3.4. Оценка на готовността на ХИВ-позитивните пациенти за започване и продължаване на антиретровирусното лечение

Цел: Да се помогне на пациентите да започнат и/или да продължат антиретровирусното лечение	
Успешното антиретровирусно лечение изисква от пациента да има готовност да започне и да се придържа към лекарствената комбинация с течение на времето. Пътят от осъзнаването на проблема до започването на антиретровирусно лечение може да бъде разделен на пет етапа. Изхождайки от етапа, на който се намира пациентът, здравните работници използват съответни методики за подпомагане на започването или продължаването на антиретровирусното лечение.	Определете етапа на готовност на пациента да започне терапия с помощта на техниката WEMS ⁽¹⁾ и започнете обсъждането с отворен въпрос/покана: „Бих искал да поговорим за лечението на ХИВ.” <Изчакайте>. „Какво мислиш за това?” В зависимост от отговора на пациента определете неговата/ нейната степен на готовност и направете съответната интервенция. ⁽²⁾
Степени на готовност за започване на антиретровирусното лечение	
Преди обмислянето: „Нямам нужда от това. Чувствам се добре.” „Не искам да мисля за това.”	Подкрепящи действия: Покажете, че уважавате мнението на пациента. Опитайте се да разберете какви са разбиранията на пациента относно здравето и терапията. Изградете доверие. Предоставяйте разбираема информация, съобразена с индивидуалните потребности на пациента. Насрочете следваща среща.
Обмисляне: „Премислям нещата и се чувствам раздвоен относно това какво да направя.”	Подкрепящи действия: Позволете на пациента да не проявява категоричност. /Подкрепете пациента при претеглянето на аргументите за и против./ Направете

	оценка на потребността на пациента от информация и покажете подкрепа за нейното търсене./ Насрочете следваща среща.
<p>Подготовка: <i>„Искам да започна. Смятам, че лекарствата ще ми позволят да водя нормален живот.“</i></p>	<p>Подкрепящи действия: Затвърдете решението на пациента./ Вземете съвместно решение относно най-подходящата комбинация./ Обяснете какво представляват придържането към терапията, резистентността и страничните ефекти./ Поговорете за вметването на лечението във всекидневието на пациента. / Уважавайте самооценката на пациента. Попитайте: „Доколко си уверен, че ще спазваш лечението, както го обсъдихме (конкретизирайте), след неговото започване?“</p> <p>Помислете за формиране на следните умения:</p> <ul style="list-style-type: none"> - обучение за прием на лекарствата; - директно наблюдавана терапия с образователна подкрепа; - използване на помощни средства: алармата на мобилния телефон, кутии за лекарства; - включване на подпомагачи методи/лица, където е уместно
<p>Действие: <i>„Ще започна сега“.</i></p>	<p>„Последна проверка“: При наличие на установен план на лечението, способен ли е пациентът да започне антиретровирусна терапия?</p>
<p>Продължаване на лечението: <i>„Ще продължа“ или „Имам трудности да продължа в дългосрочен план“</i> Внимание: Пациентът може да се върне отново към някой от предишните етапи, включително и от „Продължаване на лечението“ към „Преди обмислянето“.</p>	<p>Оценявайте: Придържането на всеки 3-6 месеца. ⁽⁴⁾</p> <p>Покажете, че цените придържането: Покажете уважение към успеха на пациентите, които се придържат добре към терапията.</p> <p>Оценявайте: Преценката на пациента за способността да се придържа към лечението или да го продължи.</p> <p>Попитайте: „Доколко си уверен, че ще се придържаш към лечението през следващите 3-6 месеца?“ Използвайте ВАС от 0 до 10⁽³⁾</p>

	<p>При хора, които не са спазвали стриктно лечението: използвайте отразяващи техники⁽⁵⁾ при проблемите, задавайте отворени въпроси, за да установите проблемните убеждения.</p> <p>Оценете: Етапа на готовност и в зависимост от това предоставете подкрепящи действия.</p> <p>Оценете: Пречките и благоприятстващите фактори⁽⁶⁾.</p> <p>Насрочете следваща среща и повторете подкрепящите действия.</p>
--	--

Открийте и разговаряйте за проблемите и благоприятстващите фактори	
<p>Помислете върху изготвянето на системна оценка на:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Депресията⁽⁷⁾; • Когнитивните проблеми⁽⁸⁾; • Употребата на алкохол или леки наркотици във вредни количества. 	<p>Помислете за възможността да поговорите относно:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Социалната подкрепа и разкриването на статуса; • Здравното осигуряване и непрекъснатостта на снабдяването с медикаменти; • Фактори, свързани с лечението.
<p>Установете, обсъдете и редуцирайте проблемите, където е възможно, чрез мултидисциплинарен екипен подход.</p>	

⁽¹⁾ *WEMS: Изчакване (>3 сек.), Отзвучаване, Отразяване, Обобщаване - Лекарят ще използват комуникационни техники, които са съкратени.*

⁽²⁾ *Когато дойде в клиниката, пациентът може да се намира на различен етап на готовност: преди обмислянето, обмисляне и подготовка. Първата стъпка е да се определи този етап и след това специалистът да се намеси или да окаже подходящата подкрепа. В случаи на напреднала инфекция (<350 CD4 клетки/ μ L) започването на антиретровирусно лечение не бива да се отлага. Пациентът трябва да се проследява внимателно и да му се оказва оптимална подкрепа. Насрочете следващото посещение скоро след първото, т.е. до 1-2 седмици.*

⁽³⁾ *VAS = Визуална аналогова скала от 0 до 10; например 0 = „Няма да успея”, 10 = „Сигурен съм, че ще успея”;*

⁽⁴⁾ *Предложения за въпроси за придържането към лечението: „През последните четири седмици колко често ти се е случвало да пропуснеш доза от антиретровирусните медикаменти: всеки ден, повече от веднъж седмично, веднъж седмично, веднъж на две седмици, веднъж месечно, никога?” / „Някога пропуснал ли си повече от две последователни дози?”.*

⁽⁵⁾ *Отразяване: Замислете се за онова, което пациентът е казал или е демонстрирал невербално (напр. гняв или разочарование) БЕЗ да въвеждате нови теми чрез задаване на въпроси или предоставяне на информация.*

⁽⁶⁾ *Придържане към дългосрочни терапии.*

⁽⁷⁾ *Попитайте: „През последния месец изпитвал ли си често пъти потиснатост, депресия или безнадеждност?” / „През последния месец забелязал ли си намален интерес или намалено удоволствие от вършенето на различни дейности?” / „Би ли желал да получиш помощ относно*

това?” / Ако отговорите са положителни, тогава чувствителността е 96%, а специфичността - 89%.

(8) Попитайте: „Смяташ ли, че ти е трудно да се концентрираш при извършване на всекидневните ти дейности?” „Чувстваш ли, че мислиш по-бавно?” „Чувстваш ли, че имаш проблеми с паметта?” „Показвали ли са твоите роднини или приятели, че според тях имаш проблеми с паметта или че ти е трудно да се концентрираш?”

(9) за да се определи доколко лицето употребява вредно количество алкохол, попитайте : „Колко често сте изпивал 6 или повече алкохолни питиета (за жени), или 8 или повече питиета (за мъже) еднократно през последната година?” Ако отговорът е всяка седмица или всеки ден, напр. проверката е положителна, спрете дотук. Ако отговорът е в по-редки случаи от изброените, задайте още три въпроса. Когато правите проверка за вредната употреба на наркотици, пропуснете въпроса за количеството и заместете „изпивал” с „приемал лек наркотик”.

3.5. **Проследяване на пациентите след започване на антиретровирусно лечение:**

3.5.1. Имунологично и вирусологично проследяване:

	Имунологични изследвания	Вирусологични изследвания (вирусен товар) *
При започване на терапия и при всяка промяна в терапията	Непосредствено преди това	Непосредствено преди това
През първите 6 месеца след започване/ промяна на терапията	На първи, трети и шести месец	На първи, трети и шести месец
След шестия месец от началото/ промяната на терапията при достигнат вирусен товар <50 копия/мл***	На 4 месеца** и при показания	На 4 месеца** и при показания

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

** При пациенти в стабилно състояние (вирусен товар <50 копия/мл, CD4 > 350 клетки/мкл) имунологичното и вирусологично изследване могат да се извършват веднъж на 6 месеца.

***Стойност на вирусния товар > 50 копия/мл 6 месеца след започване на лечение (при първа линия терапия или след смяна на терапия) се приема за вирусологичен неуспех. В този случай да се следват стъпките, описани в т 10.1.

3.5.2. Лабораторни и образни изследвания:

Показатели	На всеки 4 месеца	Веднъж годишно	При индикации
Пълна кръвна картина	X		X
СУЕ			X
Чернодробни изследвания *: АЛАТ, АСАТ, ГГТ, билирубин-общ и директен, алкална фосфатаза	X		Билирубин се проследява само при пациенти, приемащи ATV
Бъбреци: урея, креатинин, скорост на гломерулна филтрация (СГФ)**,	X		СГФ - само при пациентите, приемащи TDF (вж. забележката под таблицата)
Витамин Д		X	

Панкреас: амилаза,	X		
Липиден профил: холестерол - LDL, HDL; триглицериди	X		
Кръвна глюкоза	X		
Общ белтък, албумин			X
Пикочна киселина			X
Креатин фосфокиназа			X
Електролити (натрий, калий, хлор) калций, фосфати**			X
Хормони на щитовидната жлеза (FT3, FT4, TSH)			X
Серологични изследвания: хепатит В и С, токсоплазма, цитомегаловирус		При първоначален отрицателен резултат	
Изследване на урина* *	X		
Микробиологични изследвания: гърлен секрет, носен секрет, стерилна урина, фекална проба, храчка - за бактериална флора и фунги; индуцирана храчка, храчка за БК			X
Ехография на коремни органи			X
Рентгенография на бели дробове			X
Неврологичен статус		X	X
Неврокогнитивни нарушения		Тестове на всеки 2 години	
Гинекологичен преглед		X	X
Мамография при жени над 50 год.		X	
Тест за резистентност			При смяна на терапия: да се приложи още докато се приема евентуално претърпяващата неуспех комбинация или не по-късно от 4 седмици след спирането ѝ
Определяне на HLA B*5701			Преди започване на терапия с ABC
Тест за вирусен тропизъм			Преди започване на терапия с maraviroc
Туберкулинова проба (Манту)			X
<i>In vitro</i> тестове за специфична интерферон-гама продукция в отговор на активация със синтетични <i>M. tuberculosis</i> пептиди (IGRAs)			X

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

** Преди започване на терапия с tenofovir се измерват скорост на гломерулна филтрация, серумни фосфати и се извършва изследване на урина. След започване на лечение с лекарствения продукт същите

се извършват на следните интервали: 2-ра, 4-та и 12-та седмица след началото на терапията, след което - на всеки 3-6 месеца. **Отнася се за пациенти с повишено ниво на креатинина и липса на алтернатива на терапията с tenofovir!**

4. Остра ХИВ инфекция.

4.1. Определяне на остра ХИВ инфекция.

- 4.1.1. Излагане на висок риск в рамките на предишните 2-8 седмици и
- 4.1.2. Откриваем ХИВ- вирусен товар в плазмата (p24 Ag и/или ХИВ- вирусен товар > 1000 копия/мл) и/или
- 4.1.3. Негативно или неопределено серологично изследване (отрицателна или слабо положителна ELISA и имуноблот ≤ 1 ивица) плюс ХИВ- вирусен товар. Препоръчва се ХИВ инфекцията да се потвърди чрез ХИВ изследване на антитела срещу ХИВ (имуноблот), направен две седмици по-късно.

4.2. Лечение

Започване на лечение при остра ХИВ инфекция се препоръчва в следните случаи при спазване на условията, посочени в т. 5.4:

- 4.2.1. Асимптоматична скорошна ХИВ инфекция с ХИВ- вирусен товар > 1000 копия/мл или позитивен тест за p24 антиген;
- 4.2.2. Потвърдени стойности на CD4 < 350 клетки/мкл на третия месец или след това;
- 4.2.3. Симптоматична първична инфекция;
- 4.2.4. СПИН-определящи прояви;
- 4.2.5. Остро заболяване/продължителни симптоми (особено симптоми, свързани с ЦНС);

4.3. Изследване за резистентност

- 4.3.1. Препоръчва се след диагностициране на остра ХИВ инфекция да се изследва антиретровирусната резистентност, дори и да не започне лечение;
- 4.3.2. В случай, че не може да се извърши тест за резистентност, трябва да се съхрани плазмена проба за изследване на следващ етап.

4.4. Предотвратяване на предаване на ХИВ инфекцията:

- 4.4.1. Консултирайте ново диагностицираните лица, при които съществува голям риск от предаване, относно превантивните мерки (използване на презервативи, еднократни инструменти за инжектиране и прибори за приготвяне на наркотик), включително да се уведомяват и изследват партньорите;
- 4.4.2. Да се направят изследвания за установяване на инфекции, предавани по полов път, включително сифилис, гонорея, хламидия (уретрит и LGV), HPV, HBV и HCV с оглед тяхното лечение.

5. Хронична ХИВ-инфекция.

5.1. Определение:

ХИВ-инфекция, диагностицирана повече от 6 месеца след заразяването или с неизвестен момент на заразяване.

5.2. Оценка на необходимостта от започване на лечение.

Поради нуждата от доживотно лечение при сегашното ниво на знанията, трябва да се направи индивидуална преценка на необходимостта от започване на лечение, за

да се предотвратят развитието на инфекцията и рисковете от терапията в дългосрочен план (странични ефекти, токсичност, резистентност).

5.3. Критерии за започване на лечение:

Клинични симптоми, брой CD4 Т клетки, вирусен товар, придружаващи заболявания (виж т.5.4).

5.4. Препоръки за започване на антриретровирусна терапия при „наивни” ХИВ-позитивни лица(10).

Препоръките са степенувани, като се има предвид степента на напредване на заболяването и наличието или големият риск от развитието на различни видове коморбидни състояния.

Настоящи състояния/обстоятелства	Настоящо ниво на CD4 клетки ^{(11), (12)}	
	350 - 500 кл./мкл	> 500 кл./мкл
Асимптоматична ХИВ инфекция	О	О
Да се намали предаването на ХИВ	О	О
Симптоматично ХИВ заболяване (стадий В или С по CDC), вкл. туберкулоза	П	П
Първична ХИВ инфекция	О	О
Бременност (преди третото тримесечие)	П	П
Състояния (възможно или вероятно) свързани с ХИВ, различни от стадии В или С на заболяването по CDC:	П	П
• Бъбречно заболяване свързано с ХИВ	П	П
• Неврокогнитивно увреждане свързано с ХИВ	П	П
• Лимфом на Ходжкин свързан с ХИВ	П	П
• Видове рак свързани с ХИВ	П	П
• Други видове ракови заболявания, несвързани със СПИН, изискващи химиотерапия или рентгенотерапия	О	О
• Автоимунно заболяване – необяснимо по друг начин	О	О
• Висок риск за сърдечносъдово заболяване (>20% оценено на 10-год. риск) или с анамнеза на сърдечносъдово заболяване	О	О
Хроничен вирусен хепатит:		
• HBV изискващ лечение срещу HBV	П	П
• HBV неизискващ лечение срещу HBV	П	О
• HCV, за който е обмисляно или предписано анти- HCV лечение;	П	О

Започването на антиретровирусна терапия се препоръчва за оптимизиране на резултата от HCV лечението		
• HCV, при който анти- HCV лечение е неосъществимо	П	О

(10), (11) **Антиретровирусната терапия се препоръчва за всяко серопозитивно лице с настоящи стойности на CD4 под 350 кл/мкл.**

За лица с CD4 над тези стойности решението за започване на антиретровирусна терапия трябва да се обмисли и индивидуализира, особено ако лицето иска антиретровирусна терапия и е готово да започне, ако някое от гореспоменатите условия са налични и/или поради каквито и да било други лични причини. Приоритетно трябва да се лекуват лица със стойности на CD4 под 350 кл/мкл и такива с CD4 > 350 кл/мкл при които съществуват някои от горепосочените състояния преди да се прилагат ресурсите на лечението като превенция. Винаги трябва да се остави време лицето да бъде подготвено, за да се оптимизира придържането към режима на терапията.

Генотипни изследвания за резистентност трябва да бъдат направени преди започването на антиретровирусната терапия, в най-добрия случай при диагностициране на ХИВ. В противен случай това трябва да стане преди започването на антиретровирусната терапия. Ако се налага започване на терапията преди да са готови генотипните изследвания се препоръчва включването на ПИ бустиран с ритонавир в режим на първа линия. Преди да започне лечението, трябва да бъдат повторени изследванията на нивата вирусния товар на ХИВ и броя на CD4 клетките, за да се получи основа за оценката на последвалата реакция.

(12). „П”. Препоръчва се използване на антиретровирусна терапия

„О”. Приложението на антиретровирусната терапия трябва да се обмисли и да се обсъди активно със серопозитивното лице. При тези обстоятелства, някои специалисти биха препоръчали започване на антиретровирусна терапия, докато други биха предпочели отлагането ѝ. Това раздвояване на клиничните мнения отразява необходимостта от балансиране между рисковете, свързани с хроничното активиране на имунната система, които подкрепят започването на антиретровирусната терапия, и риска от известни или неустановени неблагоприятни лекарствени реакции при използването на антиретровирусната терапия, т.е. съотношението полза/риск от прилагането на АРТ, което все още не е добре дефинирано.

5.5. Първоначална комбинация от режими за ХИВ-позитивни лица, нелекувани с антиретровирусни лекарствени продукти.

5.5.1. Препоръчани комбинации при започване на лечението (*).

А	Б	Забележки
ННИОТ	НИОТ	
EFV ⁽¹³⁾ RPV ⁽¹⁴⁾	ABC/3TC ⁽¹⁹⁾ Или TDF/FTC	ABC/3TC в комбинирана лекарствена форма

		TDF/FTC в комбинирана лекарствена форма EFV/TDF/FTC в комбинирана лекарствена форма RPV/TDF/FTC в комбинирана лекарствена форма
ПН/г		
ATV/г ⁽¹⁶⁾ DRV/г ⁽¹⁶⁾	ABC/3TC ⁽¹⁹⁾ Или TDF/FTC	ATV/г 300/100 мг. 1х дневно DRV/г 800/100 мг. 1х дневно
ИИ		
RAL	TDF/FTC Или ABC/3TC	RAL 400мг.2х дневно

Лекарство от колона А трябва да бъде комбинирано с лекарства, изброени в колона Б ()**

* лицензирани в момента от ЕМА За започване на терапия могат да бъдат обмисляни само лекарства, лицензирани в момента от ЕМА (посочени са по азбучен ред)

** Генеричните лекарства против ХИВ стават все по-достъпни и могат да се използват, ако заместят същото лекарство и не нарушават комбинацията от препоръчаната фиксирана доза.

5.5.2. Компоненти на алтернативен терапевтичен режим

Лекарствен продукт	Забележки
ПН /г	
FPV/г	700/100 мг. 2х дневно или 1400/200 мг. 1х дневно
LPV/г ⁽¹⁷⁾	400/100 мг. 2х дневно или 800/200 мг. 1х дневно
SQV/г	1000/100 мг. 2х дневно
ННИОТ	
NVP ⁽¹⁵⁾	
НИОТ	
ddl/3TC ddl/FTC ⁽²⁰⁾ TDF-3TC ZDV/3TC	ZDV/3TC в комбинирана лекарствена форма
CCR5 инхибитор	
MVC ⁽¹⁸⁾	Само ако има CCR5-тропен ХИВ ⁽²⁰⁾
ИИ	
EVG+COBI	TDF/FTC комбинирана лекарствена форма ⁽²¹⁾

⁽¹³⁾ EFV: не се препоръчва да бъде започнато при бременни жени или при жени, които не използват редовно и постоянно контрацептивни средства. Възможно е лечението да се продължи ако

прилагането на EFV вече е било започнато преди бременността. EFV не е активен срещу ХИВ-2 и ХИВ-1 група О щамове.

- (14) RPV: само ако ХИВ- вирусен товар <100,000 копия/мл; приложението заедно с инхибитори на протонната помпа (A02BC) е противопоказно, H2 антагонисти да бъде приемани 12 часа преди или 4 часа след RPV.
- (15) NVP: Да се използва с повишено внимание при жени със CD4 стойности >250 кл/мл и при мъже със стойности на CD4 >400 кл/мл и само ако ползата е по-голяма от риска. Не е активно срещу ХИВ-2 и ХИВ-1 група О щамове.
- (16) Проучването Castle (LPV/r срещу ATV/r) показва по-добра поносимост към ATV/r. Едновременно прилагане с инхибитори на протонната помпа (A02BC) е противопоказно за хора, на които вече е прилагано лечение. Ако е неизбежно едновременното прилагане се препоръчва внимателно клинично проследяване и дозите на инхибиторите на протонната помпа равняващи се на омепразол 20 мг. не трябва да бъдат надвишавани и да се приемат приблизително 12 часа преди ATV/r.
Проучването Artemis (LPV/r срещу DRV/r) показва по-добра ефикасност и поносимост на DRV/r.
- (17) Изследването ACTG 5142 показва по-ниска вирусологична ефикасност на LPV/r срещу EFV. Не се появяват ПИ мутации при неуспех с LPV/r плюс 2 НИОТ. ПИ мутации са наблюдавани при неуспех с LPV/r + EFV. LPV да бъдат използвани при случаи, където оралния прием е единствена алтернатива, особено при интензивна грижа.
- (18) Нелицензирано в Европа за лица, които не са били лекувани преди това.
- (19) Прилагането на ABC е противопоказано, ако лицето е HLA B*5701 позитивно. Дори ако HLA B*5701 е отрицателно, консултирането относно реакция за свръхчувствителност е задължително. ABC да бъде използван предпазливо при лица с висок риск от сърдечносъдово заболяване и/или лица с вирусен товар > от 100,000 копия/мл.
- (20) Само ако има липса или непоносимост към други НИОТ.
- (21) Не трябва да се започва при лица със скорост на гломерулната филтрация <70 мл/мин. Препоръчва се комбинираният препарат EVG/COBI/TDF/FTC (Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir) да не се започва при лица с гломерулната филтрация <90 мл/мин., освен ако това не е предпочитаното лечение.

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

6.1. Принципи:

При лица с туберкулоза трябва да бъде започнато стандартно противотуберкулозно лечение за 2 месеца: rifampicin/isoniazid/pyrazinamide +/- ethambutol, последвано от 4 месеца: rifampicin/isoniazid. Изборът на медикаменти и продължителността на лечението зависят от чувствителността към лекарствата и локализацията на болестния процес. Всички лица с коинфекция туберкулоза/ ХИВ трябва да започнат антиретровирусна терапия независимо от стойностите на CD4. Мониторирание на лечението и придържането към режима са много важни.

6.2. Препоръки за започване на антиретровирусно лечение при коинфекция туберкулоза/ХИВ в зависимост от броя на CD4 клетките.

Абсолютен брой CD4 T (клетки/ мкл)	Кога да се започне антиретровирусното лечение
<100	Веднага щом се установи поносимост към противотуберкулозното лечение и където е възможно в рамките на 2 седмици *
>100	При първа възможност, но може да се отложи за периода 8 -12 седмици от стартиране на противотуберкулозното лечение, особено при трудности породени от лекарствени взаимодействия, придържане и токсичност

*Да се обърне внимание за развитие на **Възпалителен синдром на имунно възстановяване /IRIS/** при лица започващи АРТ в ранни срокове и при ниски стойности на CD4. Кортикостероидите са показани

за лечение на IRIS, в дози и продължителност съобразени с повлияването.

6.3. Възпалителен синдром на имуно възстановяване (*Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS*).

В лека до умерена форма IRIS е често срещано явление при ХИВ-позитивни пациенти с туберкулоза и едновременно приложение на антиретровирусно лечение, особено при изходен брой CD4 <100 клетки/мкл и когато антиретровирусната терапия е започната през първите 2 месеца от началото на противотуберкулозното лечение. Синдромът може да се прояви с висока температура, увеличени лимфни възли, влошаване на дихателната функция и белодробните инфилтрати, поява на плеврални изливи или изостряне на други възпалителни огнища. Обикновено се наблюдава през първите 3 месеца от началото на антиретровирусната терапия и отшумява без лечение или прилагане на симптоматична нестероидна противовъзпалителна терапия. При тежките форми се препоръчва Prednisone 1 мг/кг за 1-2 седмици. Диагнозата се поставя по метода на изключване на други възможни причини, вкл. поява на нови или изостряне на стари опортюнистични инфекции на фона на имунологичното възстановяване. IRIS следва да се разграничи и от неуспешна ТВ терапия поради резистентност. Макар че не се налага преминаване към антиретровирусно лечение от втора линия, може да се наложи коригиране на режима с оглед съвместимост с противотуберкулозната терапия.

6.4. Препоръчителни лекарствени комбинации за антиретровирусна терапия от първа линия при пациенти на лечение за туберкулоза.

Сред препоръчаните схеми за лечение на „наивни“ за антиретровирусна терапия пациенти следва да се отдаде предпочитание на комбинациите EFV/TDF/FTC или EFV/ABC/3TC с промяна в дозата на EFV, ако е необходимо.

6.5. Алтернативи лекарствени комбинации при пациенти на лечение за туберкулоза:

6.5.1. При вирусен товар < 100,000 копия/мл, може да се приложи комбинация от фиксирана доза ZDV/ABC/3TC – два пъти дневно с или без TDF. Това може да бъде краткосрочна алтернатива до приключване на противотуберкулозното лечение.

6.5.2. rifampicin в комбинация с двойна доза LPV/г или с RTV (400 mg 2x дневно) плюс LPV.

В случаите, когато не са препоръчани комбинации или там, където трябва да бъдат използвани с повишено внимание или при резистентност/ непоносимост, трябва да се потърси консултация от специалист по лечение на пациенти с ХИВ/СПИН.

При комбинации включващи ПИ/г + TDF/FTC, следва да се използва rifabutin вместо rifampicin! Да се използва с повишено внимание!

6.6. Важни лекарствени взаимодействия при антиретровирусната терапия с rifampicin или rifabutin.

Клас антиретровирусни медикаменти	Конкретни антиретровирусни медикаменти	Лекарствени взаимодействия и препоръки за промяна на дозата на единия или и на двата медикамента
НИОТ		rifampicin: стандартна доза на всички медикаменти

		rifabutin: стандартна доза на всички медикаменти
ПИ/г	ATV/г, DRV/г, LPV/г или SQV/г	rifampicin: не се препоръчва
	Да се следят чернодробните ензими и ако е възможно да се изследва серумната концентрацията на лекарствата	rifabutin: дозира се 150 mg 3 пъти /седмица. ПИ/г се прилагат в стандартна доза
ННИОТ	EFV	rifampicin: Не се налага промяна на дозата. EFV: стандартна доза (някои препоръчват 800 mg ако лицето е тъмнокож африканец); препоръчва се изследването на серумната концентрация на антиретровирусните медикаменти след две седмици
		rifabutin: 450 mg дневно. EFV: стандартна доза
	NVP	Не се препоръчват нито rifampicin, нито rifabutin
	RPV	rifampicin: Не се препоръчва
		rifabutin: стандартна доза. RPV: дозата трябва да се увеличи (използвай внимателно)
ETV	rifampicin: Не се препоръчва	
	rifabutin: стандартна доза от двете лекарства. (налични са малко данни – използвай внимателно)	
ИИ	EVG	rifampicin: не се препоръчва
		rifabutin: 150 mg 3 пъти /седмично EVG: стандартна доза
	RAL	rifampicin: стандартна доза. RAL: 800 mg 2x дневно (стандартна доза също може да бъде използвана)
rifabutin: стандартна доза от двете лекарства		

7. Стратегии за смяна на терапията при пациенти с потисната вирусна репликация.

Дефиниция за вирусологично потиснати пациенти: потвърден вирусен товар < 50 копия ХИВ РНК/мл).

7.1. Показания:

7.1.1. Превключване на терапевтичния режим поради токсичност:

- 7.1.1.1. Документирана токсичност;
- 7.1.1.2. Отстраняване на потенциално взаимодействие между лекарства;
- 7.1.1.3. Странични ефекти;
- 7.1.1.4. Планирана бременност;

7.1.2. Превключване на терапевтичния режим за превенция на дълготрайна токсичност:

- 7.1.2.1. Профилактика на токсичността в дългосрочен план (превантивна смяна);
- 7.1.2.2. Напреднала възраст и/или придружаващо заболяване с възможен неблагоприятен ефект на лекарствата от провежданата антиретровирусна терапия върху сърдечносъдовия риск и показателите на обмяната на веществата;

7.1.3. Превключване на терапевтичния режим за опростяване на лечението:

- 7.1.3.1. Желание за опростяване на терапевтичната схема;
- 7.1.3.2. Прилаганата в момента терапевтична схема не се препоръчва повече;

7.2. Принципи:

7.2.1. ПИ бустиран с ritonavir може да бъде сменен за опростяване, превенция и подобрене на метаболитните нарушения или улесняване спазването на режима с небустиран ATV, ННИОТ или RAL само ако е гарантирана пълната активност на 2-та НИОТ-а оставащи в режима.

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

7.2.3. Преминаване от двукратен към еднократен прием на НИОТ с цел улесняване на пациента и профилактика на токсичността в дългосрочен план.

7.2.4. Промяна в рамките на същия клас лекарствени продукти при наличие на специфичен за дадено лекарство нежелан ефект.

7.2.5. Преминаване от бустиран с ritonavir ПИ към ННИОТ с цел улеснен прием, профилактика или подобряване на метаболитните нарушения и по-лесно придържане към терапията. Предимството на NVP и RPV е по-добър метаболитен профил. Предимството на EFV и RPV е възможността за фиксирана лекарствена комбинация от 3 медикамента (например efavirenz /emtricitabine/ tenofovir).

7.2.6. Избягване на превключването към лекарство с по-ниска генетична бариера в присъствието на базисна терапия, компрометирана от вероятност за съхранени мутации на резистентност

7.2.7. Преглед на цялостната история на антиретровирусната терапия и на наличните резултатите от тестове за резистентност.

7.3. Не се препоръчват следните стратегии:

7.3.1. Терапия с прекъсвания, последователни или продължителни терапевтични паузи.

7.3.2. Комбинация от два медикамента напр. 1 НИОТ + 1 ННИОТ или 1 НИОТ + 1 ПИ без ritonavir, или 1 НИОТ + RAL, или 2 НИОТ.

7.3.3. Тройни НИОТ комбинации.

7.4. Друга възможна стратегия:

Монотерапията с бустирани с ritonavir ПИ – еднократно дневно DRV/г или два пъти дневно LPV/г, може да бъде възможност при пациенти с непоносимост към НИОТ или за опростяване на терапията или при пациенти, интравенозно употребяващи наркотици, с установени прекъсвания на комбинираната АРТ. Подобна стратегия следва да се прилага само при пациенти с отсъствие на анамнеза за неуспех при предишна ПИ-базирана терапия, и при положение, че вирусният товар е бил < 50 копия/мл поне през последните шест месеца и които нямат хронична инфекция с HBV.

8. Вирусологичен и имунологичен неуспех.

8.1. Вирусологичен неуспех

Определение	Стойности на вирусния товар > 50 копия/мл 6 месеца след започване на лечение (при първа линия терапия или модифицирана)
Общи мерки	Оценка на очакваното действие на режима
	Оценка на придържането на пациента към терапевтичния режим*, поносимостта на терапията**, взаимодействията на антиретровирусните медикаменти с други лекарства или храни***, психосоциални проблеми;
	Извършване на изследване за резистентност, докато се приема претърпяващия неуспех лекарствен режим, (резултатите са надеждни при вирусен товар > 350-500 копия/мл) и ретроспективно изследване на резистентността за съхранение на мутации за резистентност;
	Тест за тропизъм;
	Обмисляне на терапевтично лекарствено мониториране-TDM;
	Преглед на провежданото до момента антиретровирусно лечение;
	Определяне на възможните терапевтични алтернативи, активни и потенциално активни медикаменти/лекарствени комбинации;
	Изключване на съпътстваща инфекция и скорозна ваксинация.
Поведение при вирусологичен неуспех	При вирусен товар > 50 и < 500-1000 копия/мл:
	• Оценка на придържането към терапевтичния режим.
	• Изследване на вирусния товар след 1 до 2 месеца.
	• При невъзможност за генотипиране обмисляне смяна на режима базирано върху предходните лечения и анамнезата за резистентност.
	• При потвърден вирусен товар > 500-1000 копия/мл се налага незабавна промяна на терапевтичния режим в зависимост от резултатите от изследването за резистентност
	• При липса на резистентни мутации: повторна оценка на придържането към терапевтичния режим, извършване на терапевтично лекарствено мониториране-TDM

	<ul style="list-style-type: none"> • При доказване на резистентни мутации: преминаване към супресивен режим в зависимост от провежданото досега лечение; препоръчително е обсъждане на случая с мултидисциплинарен екип от специалисти • Цел на новия терапевтичен режим: вирусен товар < 400 копия/мл след 3 месеца, вирусен товар < 50 копия/мл след 6 месеца
При наличие на резистентни мутации	Общи препоръки:
	<ul style="list-style-type: none"> • Прилагане на 2 или за предпочитане на 3 активни медикамента в новия терапевтичен режим (вкл. активни медикаменти от използвани вече класове)
	<ul style="list-style-type: none"> • Всеки режим следва да включва поне 1 напълно активен бустиран ПИ (напр. DRV /r), в комбинация с медикамент, който не е прилаган в миналото, напр. фузионен инхибитор, интегразен инхибитор или CCR5 антагонист (ако тестът за тропизъм показва наличието само на R5-вирус) или 1 ННИОТ (напр. etravirine), определени на база на данните за резистентност.
	<ul style="list-style-type: none"> • Да се отложи промяната на терапевтичния режим при налични < 2 активни медикамента (на базата на данните за резистентността), освен при пациенти с нисък брой CD4 (<100 клетки/мкл) или с висок риск от клинично влошаване, при които целта е запазване на имунната компетентност посредством частично намаляване на вирусния товар (> 1*log10) чрез повторно използване на медикаменти.
	<ul style="list-style-type: none"> • При ограничен избор на медикаменти да се обмисли прилагане на медикаменти с нов механизъм на действие или такива в експериментален стадий, в това число включване в подходящо клинично проучване (но да се избягва функционалната монотерапия).
	<ul style="list-style-type: none"> • Не се препоръчва прекъсване на лечението
	Оптимизиране на новия режим:
	<ul style="list-style-type: none"> • При мултирезистентност към класа на НИОТ да се избягва прилагането на НИОТ, но: Да се обмисли продължаване на използването на ЗТС или FTC, дори при доказани резистентни мутации (M184V/I); • Винаги да се проверява за възможни лекарствени взаимодействия, дори ако е необходимо да се извърши терапевтично лекарствено мониториране на медикаментите от новия терапевтичен режим (ако е възможно).
<p>При наличие на няколко възможности за промяна на лечението, критерии за избор на медикаменти са: опростен терапевтичен режим, оценка на токсичността, наличие на лекарствени взаимодействия, възможност за прилагане на спасителна терапия в бъдеще.</p>	

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

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

Терапевтичният подход може да включва:

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

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

8.2. Имунологичен неуспех :

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

9. Лечение на ХИВ-позитивни бременни жени.

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

Критерии за започване на антиретровирусна лечение при бременни (вж. различни възможности)	Същите както за не бременни
Цел на лечението при бременни жени	Пълно потискане на вирусния товар най-късно до третия триместър и по-специално към момента на раждането
Тест за резистентност	Както при небременни жени: т.е. преди започването на антиретровирусното лечение и в случай на вирусологичен неуспех
Възможности	
1. Жени, които планират бременност при вече започната антиретровирусна терапия	1. Ако жената приема EFV, преминете на друг ННИОТ или бустирани ПИ поради риск от дефекти на невралната тръба
2. Жени, които забременяват при започнато антиретровирусно лечение	2. Продължава приема на същата антиретровирусната терапия освен ако не включва EFV. В този случай се превключва на друг медикамент (NVP или ПИ/r), ако е преди 8 гестационна седмица (поради риск от дефекти на невралната тръба)

3. Жени, които забременяват без да са подложени на лечение независимо дали отговарят на критериите (CD4 клетки) за започване на антиретровирусна терапия	3. Препоръчва се започването на антиретровирусната терапия в началото на втория триместър.
4. Жени, чието проследяване започва след 28-та седмица от бременността	4. Незабавно стартиране на АРТ и обсъждане включване на raltegravir, с оглед бързо намаляване на вирусния товар.
5. Жени, чиито вирусен товар не е под границите на детекция през третия триместър	5. Извършване на тест за резистентност и обсъждане включване на raltegravir с оглед бързо намаляване на вирусния товар.
Антиретровирусен режим през бременността	Същият както при небременни жени
	NVP да не се започва , но приемът му може да продължен, ако е започнат преди това.
	EFV да се избягва по време на първия триместър поради увеличаване дефектите на невралната тръба*
	Предпочитани ПИ/г: LPV/г, SQV/г или ATV/г
	Ако АРТ включва RAL, DRV/г: може да бъде продължена
Противопоказани лекарства по време на бременността	ddI + d4T, тройни ННИОТ комбинации
Интравенозно ZDV по време на раждането	Ползата е несигурна при плазмен вирусен товар < 50 копия/мл
Еднократна доза NVP по време на раждане	Не се препоръчва
Цезарово сечение	Ползата е несигурна при плазмен вирусен товар < 50 копия/мл към 34-36 седмици. В този случай, се обмисля нормален механизъм на раждане.

10. Постекспозиционна профилактика (ПЕП)

10.1. *Постекспозиционна профилактика (ПЕП) се препоръчва в следните случаи :*

Риск от заразяване	Характер на експозицията	Статус на лицето-източник
--------------------	--------------------------	---------------------------

Кръв	Подкожно или мускулно проникване с интрамускулна, интравенозна игла, или друго устройство	ХИВ+ лице или с неизвестен серологичен статус при наличие на рискови фактори за ХИВ
	Кожно нараняване с остър инструмент, интрамускулна, подкожна игла, или хирургическа игла Контакт > 15 минути с лигавицата или наранена кожа	ХИВ+ лице
Генитални секрети	Анален или вагинален секс	ХИВ+ лице или с неизвестен серологичен статус при наличие на рискови фактори за ХИВ
	Рецептивен, орален секс с еякулация	ХИВ+ лице
Интравенозна употреба на наркотици	Споделяне/Размяна на спринцовки, игли, приготвен материал или всякакъв друг материал	ХИВ+ лице +

10.1.1. Препоръчва се изследване на източника с бърз тест за HCV и ХИВ (при неизвестен ХИВ статус).

10.1.2. Ако лицето-източник е ХИВ+ и е на антиретровирусна терапия да се направи тест за резистентност, при *при вирусен товар > 1000 копия/мл.*

10.1.3. ПЕП се индивидуализира според данните за АРТ на източника и неговите предишни тестове за резистентност.

10.1.4. Най-добре е ПЕП да започне до 4 часа от експозицията и не по-късно от 48 часа.

10.1.5. Продължителността на профилактиката е 4 седмици.

10.1.6. Стандарт режим на профилактиката TDF/FTC (алтернатива: ZDV/3TC); LPV/g таблетки 400/100 mg 2x дневно.

10.1.7. При сексуална експозиция да се направи пълен скрининг на сексуалното здраве.

10.2. **Мониторирание на ПЕП:**

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

10.2.2. Повторна оценка на показанията за ПЕП от специалист по ХИВ в рамките на 48-72 ч.;

10.2.3. Оценка на поносимостта към антиретровирусните медикаменти в рамките на ПЕП режима;

10.2.4. Изследване на чернодробни трансаминази, HCV-PCR и HCV серология на първия месец, ако източникът е HCV+ (доказан или подозиран).

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

Общи изисквания за предпазване на медицинския персонал от кръвнопреносими инфекции са изложени в Наредба № 3 от 8.05.2013 г. за утвърждаването на медицински стандарт по превенция и контрол на вътреболничните инфекции, Изд. от МЗ, обн., ДВ, бр. 43 от 14.05.2013 г., в сила от 11.05.2013 г.

11. Използвани източници

За изготвяне на настоящото Методическо указание за антиретровирусно лечение и мониторинг на възрастни лица с ХИВ-инфекция е използвано „Ръководство- версия 7.0 от м. октомври 2013 г. на Европейското клинично дружество за СПИН“, което е публикувано на интернет страница:

http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf.