



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Министерство на здравеопазването

Министър на здравеопазването

ЗАПОВЕД

№ ПА-01-193 / 03.06.2016

На основание чл. 25, ал. 4 от Закона за администрацията и чл. 5, ал. 2, т. 20 от Устройствения правилник на Министерството на здравеопазването, във връзка с чл. 2, т. 3 от Закона за здравето

НАРЕЖДАМ:

I. Утвърждавам Методическо указание за антиретровирусно лечение и мониторинг на възрастни лица с ХИВ-инфекция, съгласно приложението.

II. Отменям Заповед № РД-21-705/31.05.2014 г. за утвърждаване на Методическо указание за антиретровирусно лечение и мониторинг на възрастни лица с ХИВ-инфекция.

III. Методическото указание по т. I. да се публикува на интернет страницата на Министерство на здравеопазването.

Д-Р ПЕТЪР МОСКОВ

Министър на здравеопазването



МЕТОДИЧЕСКО УКАЗАНИЕ

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

1. Увод

Настоящото методическо указание отразява най-съвременните европейски и световни стандарти за лечение на пациентите с ХИВ-инфекция, включително: подбор на антиретровирусни лекарствени препарати (АРВ ЛП), мониториране на благоприятните и нежелани ефекти от терапията, критериите за смяна на терапевтичния режим, оценка на риска от съпътстващи заболявания и инфекции. Поради сложността на проблема, антиретровирусната терапия следва да се провежда от специалисти с опит в тази област. В случай, че това е невъзможно, лечението трябва да се провежда при задължително консултиране с такъв специалист.

2. Цели на антиретровирусната терапия

2.1. Клинични цели — увеличаване на продължителността 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 ограничи развитието на ХИВ-инфекцията;

2.2.2. да се ограничи/намали появата на резистентни щамове. Важно е да се отбележи, че много често CD4 отговорът може да е добър и да не се наблюдават опортюнистични инфекции и при непълно потискане на вирусната репликация (вирусен товар < 5 000 копия ХИВ РНК/мл). Независимо от това, лекарствените режими, с които не се постига пълно потискане на вирусния товар, 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 (осигуряване на протективен специфичен имунен отговор) имуновъзстановяване.

2.4. Терапевтични цели — разумен подбор на АРВ ЛП по начин, който спомага за постигане на вирусологичните цели, но в същото време:

2.4.1. запазва възможността за бъдещи промени в терапията;

2.4.2. свързан е със сравнително малко странични и токсични ефекти;

2.4.3. 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. На пациента се сема подробна анамнеза, включително:

3.1.1.1. Фамилна обремененост (напр. преждевременно проявило се сърдечно-съдово заболяване, диабет, хипертония, хронично бъбречно заболяване);

3.1.1.2. Минали и настоящи съпътстващи заболявания и съпътстваща терапия;

3.1.1.3. История на имунизациите: оценка на необходимостта от имунизации срещу HAV и HBV (според резултатите от серологичното изследване), морбили, рубеола и прилагането на пневмококова ваксина;

3.1.1.4. Оценка на вредните навици (употреба на алкохол и наркотици, тютюнопушене), диетата, физическата активност;

3.1.1.5. Оценка на социалния статус и психологическото състояние на пациента и при необходимост, насочване към специализирана помощ и подкрепяща психотерапия;

3.1.1.6. Оценка на семейното положение, сексуално и репродуктивно здраве (в т.ч. ХИВ-статус на партньора и разкриване, риск от предаване на инфекцията и мерки за предотвратяването ѝ, намерения за зачеване при жените в детеродна възраст). Важно е да се осигури изследване на партньора и децата в риск;

3.1.2. Физикален преглед, в т.ч.: измерване на ръст, телесно тегло, индекс на телесна маса (BMI), артериално налягане, обиколка на талията;

3.1.3. Снемане на неврологичен статус; тестове за неврокогнитивни нарушения; въпросник за установяване на депресивно състояние;

3.1.4. Общи клиничко-лабораторни и образни изследвания:

3.1.4.1. пълна кръвна картина, CRP (или CUE), АСАТ, АЛАТ, ГГТ, билирубин, общ белтък, албумин, урея, креатинин, алкална фосфатаза, калций, фосфати, ниво на витамин Д;

3.1.4.2. кръвна глюкоза и липиден профил на гладно (вкл. LDL- и/илиHDL-холестерол, триглицериди);

3.1.4.3. изследване на урина;

3.1.4.4. рентгенография на бели дробове;

3.1.4.5. ехография на коремни органи;

3.1.4.6. ЕКГ.

3.1.5. Специализирани изследвания, свързани с ХИВ-инфекцията:

3.1.5.1. Изследване на абсолютен брой и процент CD4+, CD8+ и общи Т клетки и съотношението CD4/CD8;

3.1.5.2. изследване за HLAB5701 (при възможност за извършване на такъв тест);

3.1.5.3. изследване на плазмено ниво на ХИВ РНК (ХИВ вирусен товар, ВТ);

3.1.5.4. изследване за резистентност чрез генотипиране;

3.1.6. Специализирани изследвания за съпътстващи инфекции:

3.1.6.1 серологични изследвания за: токсоплазмоза, цитомегаловирус, HBV (вкл. и анти-HBc, анти-HBs), HCV, HAV, VZV, морбили, рубеола, други - по преценка;

3.1.6.2. скрининг за сексуално предавани инфекции (сифилис, гонорея, хламидиоза);

3.1.6.3. други микробиологични изследвания: гърлен секрет, носен секрет,

стерилна урина, фекална проба, хранка за бактериална флора и микотични агенти. При показания - индуцирана хранка, хранка за установяване на туберкулоза.

3.1.6.4. Извършване на туберкулинов кожен тест (ТКТ) на Манту с пречистен протеинов дериват (ППД). Нормергичната проба на Манту не изключва наличието на активна или латентна туберкулоза. In-vitro тестовете за специфична продукция на интерферон-гама (IFN-gammaReleaseAssays, IGRAs), в отговор на активация със синтетични пептиди от M. Tuberculosis (ESAT-6, CFP-10 и TB7.7), отчитани в ELISA или ELISPOT, са алтернатива на туберкулиновия кожен тест при определени рискови популации. Те се отличават с по-висока специфичност от ТКТ, особено при BCG-ваксинирани индивиди.

3.1.6.5. Изследване на хранка с бърз молекулярно-диагностичен тест за туберкулоза (GeneXpert).

3.1.7. Оценка на риска от развитие на не-ХИВ свързани съпътстващи заболявания:

3.1.7.1. Въз основа на резултатите от лабораторните и инструментални изследвания се прави оценка на риска от сърдечно-съдови (Framinghamscore¹), метаболитни, бъбречни (eGFR) и чернодробни заболявания², остеопороза и фрактури³ (за изчисляване на риска при пациенти на възраст над 44 г. вж. www.shef.ac.uk/FRAX);

3.1.7.2. За жените пациенти е необходимо да се осигури консултация с гинеколог, цитонамазка (по Папаниколау) и вагинален секрет за микробиологично изследване;

3.1.7.3. Допълнителни прегледи, изследвания и консултации с други специалисти - в зависимост от състоянието и наличните придружаващи заболявания.

3.2. Оценка на пациента преди започване на антиретровирусно лечение:

3.2.1. Оценка на готовността на пациента за започване на антиретровирусно лечение и необходимостта от подкрепа (виж т.3.4).

3.2.2. Актуална анамнеза (в т.ч. съпътстващи заболявания и терапии, вредни навици, психосоциален статус, при жени в детородна възраст - намерения за зачеване).

3.2.3. Физикален преглед: (вж. т. 3.1.2).

3.2.4. Снемане на неврологичен статус (вж. т. 3.1.3).

3.2.5. Общи клинично-лабораторни и образни изследвания (вж. т. 3.1.4).

3.2.6. Специализирани изследвания, свързани с ХИВ-инфекцията:

3.2.6.1. Определяне на абсолютен брой и процент CD4+, CD8+ и общи Т клетки, съотношение CD4/CD8;

3.2.6.2. Определяне на плазмено ниво на ХИВ РНК (вирусен товар);

3.2.6.3. Изследване за резистентност чрез генотипиране (при възможност за извършване на такъв тест), ако не е извършено;

3.2.6.4. Тест за вирусен тропизъм (при възможност за извършване на такъв тест) преди започване на терапия с Маравирок.

3.2.6.5. Определяне на HLAB*5701 (при възможност за извършване на такъв тест) преди започване на терапия с Абакавир, ако не е извършено.

3.2.6.6. Специализирани изследвания за съпътстващи инфекции: повтаря се серологичното изследване за HBV.

¹Формула за изчисляване на риска при ХИВ+ лица е налична на <http://www.hivpv.org>

²Рисковите фактори за хронично чернодробно заболяване са: злоупотреба с алкохол, вирусни хепатити, затлъстяване, диабет, хиперлипидемия, хепатотоксични лекарствени продукти.

³Класическите рискови фактори са: напреднала възраст, женски пол, нисък BMI, тютюнопушене, злоупотреба с алкохол, дефицит на витамин D, продължителна употреба на кортикостероиди (над 3 мес.)

3.2.6.7. Актуална оценка на риска от развитие на не-ХИВ свързани съпътстващи заболявания.

3.3. Проследяване на пациентите с ХИВ-инфекция – честота и вид на изследванията:

3.3.1. Анамнеза – сменя се при всяка смяна на лечебното заведение. Данните за съпътстващи заболявания и прием на лекарствени продукти се актуализират при всяко посещение;

3.3.2. Специализирани изследвания, свързани с ХИВ-инфекцията:

3.3.2.1. Определяне на абсолютен брой и процент CD4+, CD8+ и общи Т клетки, съотношение CD4/CD8: на 3 – 6 месеца. По-често проследяване е уместно в периода преди започване на АРТ и през първите 6 месеца след стартиране/смяна на режима. При пациенти в стабилно състояние (добро придържане към АРТ, трайно нисък ХИВ ВТ <50 копия/ml и CD4 > 350 клетки/μl се допуска имунологичното изследване да се извършва веднъж годишно).

3.3.2.2. Определяне на плазмено ниво на ХИВ ВТ: на 3 – 6 месеца. По-често проследяване е уместно през първите 6 месеца след стартиране/смяна на режима на АРТ. При интерпретация на резултатите от вирусния товар да се имат предвид скорошни ваксинации, съпътстващи инфекции и простудни заболявания.

3.3.2.3. Генотипен тест за резистентност- при вирусологичен неуспех⁴.

3.3.3. Други клинико-лабораторни и образни изследвания:

3.3.3.1. Физикален преглед: вкл. ръст, телесно тегло, индекс на телесна маса, артериално налягане, обиколка на талията – веднъж годишно;

3.3.3.2. Пълна кръвна картина – на 3 месеца;

3.3.3.3. АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза, урея, креатинин, билирубин – веднъж годишно или по-често - преди стартиране и по време на лечение с хепатотоксични лекарствени продукти;

3.3.3.4. CRP (или СУЕ), общ белтък, албумин, калций, фосфати; кръвна глюкоза и липиден профил (LDL и/или HDL, общ холестерол и триглицериди) на гладно; изследване на урина - веднъж годишно;

3.3.3.5. Повторно серологично изследване за хепатит С - при отрицателен резултат от предходните изследвания и персистиращ риск – веднъж годишно; при положителен серологичен резултат за HCV или съмнение за остра инфекция – изследване за HCV RNA;

3.3.3.6. Повторно серологично изследване за хепатит В - при отрицателен резултат от предходните изследвания - веднъж годишно. Препоръчва се ваксинаране на лицата без специфичен имунитет;

3.3.3.7. Серологично изследване за сифилис – веднъж годишно; по-често изследване е уместно при установен риск и при наличие на показания;

3.3.3.8. Скрининг за сексуално предавани инфекции (сифилис, хламидия, гонорея) - веднъж годишно; по-често изследване е уместно при установен риск и при наличие на показания;

3.3.3.9. Скрининг за туберкулоза (ТКТ на Манту или IGRA, рентгенография на бял дроб, изследване на храчка)- веднъж годишно или по-често при установен риск и при наличие на показания;

3.3.3.10. Консултация с гинеколог, цитонамазка (по Папаниколау), и вагинален секрет за микробиологично изследване веднъж на 1 – 3 години, при сексуално активни

⁴Стойност 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. 8.1

жени;

3.3.3.11. Мамография – веднъж на 1 – 3 год. за жените на 50 – 70 г.

3.3.4. Оценка на риска от не-ХИВ свързани заболявания:

3.3.4.1. Оценка на риска от сърдечно-съдови заболявания - на всеки 2 години при мъже над 40 г. възраст и жени над 50 г. възраст;

3.3.4.2. Оценка на риска от чернодробно увреждане и стадиране на чернодробната фиброза при HCV/HBV коинфекция – веднъж годишно. При пациенти с чернодробна цироза (независимо от етиологията) се препоръчват изследване на алфа-фетопротейн и ехография веднъж на 6 месеца;

3.3.4.3. Оценка на риска от остеопороза и фрактури – на 2 г. (за изчисляване на риска при пациенти на възраст над 44 г. вж. www.shef.ac.uk/FRAX);

3.3.4.4. Оценка на риска от бъбречно увреждане с определяне на eGFR – на 3-12 мес. или по-често при eGFR<90 ml/min, наличие на рискови фактори и лечение с нефротоксични лекарствени продукти;

3.3.4.5. Оценка на необходимостта от социална и психологическа подкрепа – веднъж годишно;

3.3.4.6. Оценка на начина на живот: вредни навици, диета и физическа активност – веднъж годишно. При наличие на вредни навици – по-често консултиране с оглед преодоляването им;

3.3.4.7. Оценка на сексуалното и репродуктивно здраве - веднъж на 6 – 12 месеца. Пациентите трябва да се консултират редовно относно риска от предаване на инфекцията, мерките за безопасен секс и предпазване от забременяване, както и намеренията за зачеване при жените в детеродна възраст. На серодискордантните двойки се препоръчва стартиране на АРТ;

3.3.4.8. Пациентите следва да бъдат консултирани редовно относно придържането към лекарствения режим и възможните странични ефекти на лекарствените продукти;

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

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, медицинските специалисти използват съответни методики за подпомагане на започването или продължаване на лечението.	Определете етапа на готовност на пациента за започване на терапия с помощта на техниката WEMS ⁽¹⁾ и започнете обсъждането с отворен въпрос/покана: „Бих искал да поговорим за лечението на ХИВ.” <Изчакайте>. „Какво мислите за това?” В зависимост от отговора на пациента определете неговата/ нейната степен на готовност и предприемете съответната интервенция. ⁽²⁾	
Етапи 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 общите разбирания на пациента относно здравето и лечението. Ако пациентът реагира категорично негативно, то вероятно има конкретни съображения във връзка с терапията. Опитайте се да разберете какви са те. Изградете доверие. Предоставяйте разбираема информация, съобразена с индивидуалните особености 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“. Преценете потребностите на пациента от информация и окажете подкрепа за нейното намиране. Насрочете следваща среща.	

Подготовка: „Искам да започна. Смятам, че лекарствата ще ми позволят да водя нормален живот.“	Подкрепящи действия: Затвърдете решението на пациента. Вземете съвместно решение относно най-подходящия режим. Обяснете какво представляват придържането към терапията, резистентността и страничните ефекти. Обсъдете заедно как лечението ще се вмести във всекидневието на пациента. Преценете самооценката на пациента. Попитайте: „Доколко си сигурен, че ще можеш да спазваш лечението, така както го обсъдихме (конкретизирайте), след неговото започване?“ Направете необходимото за формиране на съответни умения: обучение за прием на лекарствата; директно наблюдавана терапия с образователна подкрепа; използване на помощни средства: кутии за лекарства, аларма на мобилния телефон, приложения за смартфон; включване на допълнителни подпомагащи методи или лица, когато е уместно.
Действие: „Ще започна сега“	„Последна проверка”: При установен план на лечението, способен ли е пациентът да започне АРТ и налице ли са необходимите лекарствени продукти?

Продължаване на лечението: „Ще продължа” или „Имам трудности да продължа в дългосрочен план” Внимание: Пациентът може да се върне отново към някой от предишните етапи, включително на етап „Преди обмислянето”.	Оценявайте придържането към терапията на всеки 3-6 месеца. ⁽³⁾ Поощрявайте пациентите, които се придържат добре към терапията. Оценявайте собствената преценка на пациента за способността си да се придържа към лечението или да го продължи. Питайте: „Доколко си уверен, че ще се придържаш към лечението през следващите 3-6 месеца?” Използвайте ВАС от 0 до 10 ⁽⁴⁾ По отношение на пациенти, които не са спазвали стриктно лечението, използвайте отразяващи техники ⁽⁵⁾, задавайте отворени въпроси, за да установите проблемните убеждения. Оценявайте етапа на готовност и в зависимост от това предоставяйте подкрепящи действия. Оценявайте пречките и благоприятстващите фактори. Насрочете следваща среща и повторете подкрепящите действия
---	--

Известни са няколко причини, които могат да повлияят решението за започването на АРТ и придържането към нея Открийте и разговаряйте за проблемите и благоприятстващите фактори	
Правете редовно оценка на: Депресията ⁽⁶⁾; Когнитивните проблеми ⁽⁷⁾; Злоупотребата с алкохол или леки наркотици ⁽⁸⁾.	Не забравяйте да поговорите с пациента относно: Социалната подкрепа и разкриването на статуса; Здравно-осигурителния му статус и непрекъснатостта на снабдяването с лекарствени продукти; Фактори, свързани с лечението.
Установете, обсъдете и, когато е възможно, сведете до минимум проблемите чрез мултидисциплинарен екипен подход.	

⁽¹⁾ WEMS: Изчакване (Waiting) > 3 сек., Повторение (Echoing), Отразяване (Mirroring), Обобщаване (Summarizing) – съкращението съответства на комуникационните техники, които лекарят използва.

⁽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/μL) 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) Предложения за въпроси за придържането към лечението: „Колко често ти се е случвало да пропуснеш доза от антиретровирусните лекарствени продукти през последните четири седмици: всеки ден, повече от веднъж седмично, веднъж седмично, веднъж на две седмици, веднъж месечно, никога?“ / „Някога пропускаш ли си повече от две последователни дози?“.

- (4) ВАС = Визуална аналогова скала от 0 до 10; например 0 = „Няма да успея“, 10 = „Сигурен съм, че ще успея“;

- (5) Отразяване: Върнете се към 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) 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 извършването на различни дейности?“ / „Би ли желал да получиш помощ относно това?“ / Възможни отговори: „Изобщо не съм се чувствал така

= 0“, „Да, за няколко дни“ = 1, „Повече от половината от времето“ = 2, „Почти непрекъснато“ = 3, при оценка над 3, се задават допълнителни въпроси, вж. AIDSJ, 2001, 58 (2), 181 – 7.

- (7) 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?“

- (8) За да определите доколко лицето злоупотребява с алкохол, попитайте: „Колко често сте изпивал 6 или повече алкохолни питиета (за жени), или 8 или повече питиета (за мъже) за един ден 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 злоупотреба с наркотици, пропуснете въпроса за количеството и заместете „изпивал“ с „приемал лек наркотик“.

4. Остра ХИВ инфекция.

4.1. Определение за остра ХИВ-инфекция:

4.1.1. Високо-рискова експозиция в рамките на предходните 6 месеца и:

4.1.2. Откриваем вирус в плазмата (p24 Ag и/или ХИВ-вирусен товар > 1000 копия/ml) и/или

4.1.3. Негативно или неопределено серологично изследване (отрицателен или слабо положителен резултат от ELISA и имуоблот <=1 ивица). При установяването на антитела (сероконверсия), инфекцията се определя като новооткрита.

4.1.4. Наличие на клинични симптоми в 40-90% от случаите.

4.1.5. Всички лица с установена ХИВ РНК и отрицателни или неопределени нива от серологичен тест трябва да получат потвърдителен резултат за наличие на ХИВ-специфични антитела след сероконверсията чрез последващи тестове. Интервалът между отделните тестове е една седмица.

4.2. Изследване за резистентност.

4.2.1. Препоръчва се във всички случаи след диагностициране на остра HIV инфекция, дори и да не започне лечение⁵;

4.2.2. В случай, че не може да се извърши тест за резистентност, да се съхрани плазмена проба за изследване на следващ етап.

⁵ Ако лечението е започнато преди да има резултати от тест за резистентност, следва да се предпочете режим базиран на протеазен инхибитор (PI/r).

4.3. Лечение^{6/7}

Показания		
Тежки и продължителни симптоми		СП
Неврологично заболяване		СП
Възраст ≥ 50 години		СП
CD4 брой <350 клетки/ μL		СП
Асимптомна първична ХИВ инфекция и брой на CD4 >350 клетки/ μL ⁸		П

СП=Силно препоръчително; П=Препоръчително

4.4. Предотвратяване на предаването на инфекцията:

4.4.1. Изследване на серопозитивното лице за сексуално предавани инфекции (СПИ), включително: сифилис, гонорея, хламидиоза (уретрит и лимфогранулома венерум-LGV), инфекция с човешки папиломен вирус (HPV), вирусни хепатити В и С.

4.4.2. Консултиране на новодиагностицираните и лицата, при които съществува висок риск относно превантивните мерки (използване на презервативи, еднократни инструменти за инжектиране и прибори за приготвяне на наркотик), включително - относно уведомяването и изследването на партньорите.

5. Хронична ХИВ-инфекция.

5.1. Определение:

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

5.1.2. Оценка на готовността на пациента за започване и придържане към АРТ. Поради необходимостта от доживотно лечение при сегашното ниво на знанията, индивидуалната оценка на готовността на пациента за започване и придържане към АРТ е изключително важна. Алгоритъмът за оценка на готовността на пациента е подробно описан в т. 3.4.

5.1.3. Препоръки за започване на антиретровирусна терапия при „наивни“ ХИВ-позитивни лица:

Симптоматична ХИВ-инфекция (състояния, включени в стадий В или С по класификацията на CDC, в т.ч. туберкулоза)	Асимптоматична ХИВ инфекция	
Независимо от абсолютния брой на CD4клетките	Актуален абсолютен брой на CD4 клетките	
	<350	≥ 350
Препоръчва се строго	Препоръчва се строго	Препоръчва се

5.1.4. Започване на АРТ се препоръчва във всички случаи, независимо от броя на CD4 клетките, с евентуално изключение за пациентите с висок и стабилен брой CD4 клетки. (т.нар. „elite controllers“)

5.1.5. Винаги трябва да се отделя достатъчно време за подготовка на пациента за започване на АРТ, с оглед да се оптимизира придържането към режима и спазването на терапията.

⁶ Във всички случаи е за предпочитане лицата да бъдат включени в клинично проучване.

⁷ Ако е започнало антиретровирусно лечение, последващо прекъсване (не по-рано от 36-48 седмици) обикновено не се препоръчва

⁸ Ако пациентите желаят да се отложи лечението, могат да останат на проследяване до получаване на резултати с увеличен брой на CD4 клетки, преди да се вземе окончателно решение за започване на АРТ.

5.1.6. Преди започването на АРТ трябва да бъдат направени генотипни изследвания за резистентност, в случай че не са направени при диагностициране на ХИВ инфекцията. Ако се налага започване на АРТ преди да са готови резултатите от генотипните изследвания, се препоръчва режим, базиран на бустиран протеазен инхибитор (PI/r).

5.1.7. Преди започване на АРТ трябва да бъдат повторени изследванията за ХИВ ВТ и броя CD4+ Т клетки, за да се получи изходно ниво за оценка на последващия терапевтичен отговор.

5.1.8. Започване на АРТ, независимо от броя на CD4 клетките, се препоръчва и с цел ограничаване предаването на ХИВ по сексуален път, ограничаване на риска от развитие на СПИН-свързани заболявания и предотвратяване предаването на инфекцията от майката на плода (започване на лечението преди третия триместър на бременността).

5.2. Първоначални комбинирани режими*,** за ХИВ-позитивни лица, нелекувани с антиретровирусни лекарствени продукти.

5.2.1. Препоръчвани комбинации за започване на лечението (изберете една от посочените).

Режим	Дозировка	Зависимост от храна	Забележка
2 NRTIs + INSTI ABC/3TC/DTG ^(i, ii)	ABC/3TC/DTG ^(i, ii) 600/300/50 mg, 1 табл. дн	Не	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства трябва да се приемат мин. 2 ч. след или 6 ч. преди това
TDF/FTC ^(iii, iv) + DTG	TDF/FTC 245 ^(viii) /200 mg, 1 табл. дн. + DTG 50 mg, 1 табл. дн.	Не	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства трябва да се приемат мин. 2 ч. след или 6 ч. преди това
TDF/FTC/EVG/c ^(iii, iv, v)	TDF/FTC/EVG/c 245 ^(viii) /200/150/150 mg, 1 табл. дн.	С храна	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства трябва да се приемат мин. 2 ч. след или 6 ч. преди това
TDF/FTC ^(iii, iv) + RAL	TDF/FTC 245 ^(viii) /200 mg, 1 табл. дн. + RAL 400 mg, 2x1 табл. дн.	Не	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства трябва да се приемат мин. 2 ч. след или 6 ч. преди това
2 NRTIs + NNRTI			
TDF/FTC/RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾	TDF/FTC/RPV 245 ^(viii) /200/25 mg, 1 табл. дн.	С храна (мин. 390 kcal)	Само при CD4 >200 cells/ μ L и вирусен товар <100,000 c/mL. Инхибитори на протонната помпа са противопоказани. H2 антагонисти трябва да се приемат 12 ч. преди или 4 ч. след RPV
2 NRTIs + PI/r			
TDF/FTC ^(iii, iv) + DRV/r	TDF/FTC 245 ^(viii) /200 mg, 1 табл. дн. + DRV 800 mg, 1 табл. дн. + RTV 100 mg, 1 табл. дн.	С храна	Внимателно при пациенти с алергия към сулфонамиди.

5.2.2.Алтернативни режими (да се използват, когато нито един от препоръчаните режими не може да бъде приложен, независимо от причината)

Режим	Дозировка	Зависимост от храна	забележка
2 NRTIs + INSTI			
ABC/3TC ^(i, ii) + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дн+ RAL 400 mg, 2x1 табл. дн	Не	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства трябва да се приемат мин. 2 ч. след или 6 ч. преди това
2 NRTIs + NNRTI			
ABC/3TC ^(i, ii) + EFV ^(vi)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дн+ EFV 600 mg, 1 табл. дн	Да се приемат непосредствено преди лягане или 2 ч. преди вечеря	
TDF/FTC/EFV ^(iii, vi)	TDF/FTC/EFV 245 ^(viii) /200/600 mg, 1 табл. дн	Да се приемат непосредствено преди лягане или 2 ч. преди вечеря	
2 NRTIs + PI/r			
ABC/3TC ^(i, ii) + ATV/r	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дн+ ATV 300 mg, 1 табл. дн + RTV 100 mg, 1 табл. дн	С храна	Едновременен прием с инхибитори на протонната помпа е противопоказан
TDF/FTC ^(iii, iv) + ATV/r	TDF/FTC 245 ^(viii) /200 mg, 1 табл. дн+ ATV 300 mg, 1 табл. дн + RTV 100 mg 1 табл. дн	С храна	Едновременен прием с инхибитори на протонната помпа е противопоказан
ABC/3TC ^(i, ii) + DRV/r	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дн+ DRV 800 mg, 1 табл. дн+ RTV 100 mg 1 табл. дн	С храна	Внимателно при пациенти с алергия към сулфонамиди.
TDF/FTC ^(iii, iv) + LPV/r	TDF/FTC 245 ^(viii) /200 mg, 1 табл. дневно + LPV/r 200/50 mg, 2x2 табл. дн	С храна	Внимателно при пациенти с висок сърдечносъдов риск
Други комбинации			
3TC ⁽ⁱⁱ⁾ + LPV/r	3TC 300 mg, 1 табл. дн+ LPV/r 200/50 mg, 2x2табл. дн	С храна	
RAL ⁽ⁱⁱ⁾ + DRV/r	RAL 400 mg, 2x1 табл. дн+DRV 800 mg, 1 табл. дн + RTV 100 mg, 1 табл. дн	С храна	Само при CD4 count > 200 cells/ μ L и вирусен товар < 100,000 copies/mL. Едновременно приемане на антиациди, съдържащи Al или Mg не се препоръчва.

* Да се имат предвид само лекарствени продукти, одобрени за употреба при HIV инфектирани пациенти, по

централизирана или национална процедура, включени в Приложение 3 на Позитивния лекарствен списък,

**** Генерично заместване на АРВ лекарствени продукти е допустимо само с лекарствени продукти със същото международно непатентно наименование, разрешени за употреба в страната, като задължително се спазват предписаната лекарствена форма и количеството активно вещество в дозова единица.**

ⁱ ABC е противопоказан при положителен резултат за HLA B*5701. Дори при отрицателен HLA B*5701, се препоръчва обсъждането на възможна реакция на свръхчувствителност. ABC трябва да се използва внимателно при пациенти с висок кардиоваскуларен риск (>20%).

ⁱⁱ Комбинацията се използва само при отрицателен HBs Ag.

ⁱⁱⁱ TDF се избягва при остеопороза, изисква се мониториране на бъбречната функция.

^{iv} При липса на TDF/FTC, могат да се използват TDF+3TC като отделни съставки.

^v TDF/FTC/EVG/c да се използва само при гломерулна филтрация ≥ 70 mL/min. Препоръчва се да не се започва терапия с TDF/FTC/EVG/c при пациенти с гломерулна филтрация < 90 mL/min, ако това не е предпочитания режим. В момента този лекарствен продукт отсъства от българския пазар!

^{vi} EFV: да не се назначава при психични заболявания и данни за опити за самоубийство; не е ефективен при HIV-2 и HIV-1-“O”- щамове.

^{vii} Ако приложението на инхибитори на протонната помпа е неизбежно, да се обмисли алтернативен режим; В случай, че този режим се назначи, дозата на ATV се препоръчва да се увеличи до 400 mg дневно, да се осъществява непосредствен клиничен контрол, предписаната доза PPI да не надвишава съпоставима доза omeprazole 20 mg и да се приема 12 ч. преди ATV/r. H2 – антагонистите да се приемат 12 ч. преди или 4 ч. след ATV.

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

6.1. Коинфекция с туберкулоза при ХИВ+ лица

6.1.1. Туберкулозата (ТБ) е най-често срещаната опортюнистична инфекция сред инфектираните с ХИВ. ХИВ поддържа туберкулозната епидемия чрез съдействие за прогресията на ранната или латентна инфекция с *M. tuberculosis* в активно туберкулозно заболяване. ХИВ повишава и честотата на реактивирането на туберкулозната инфекция. Рискът за развитие на туберкулоза при ХИВ-инфектираните е 10% годишно. Туберкулозата е водеща причина за заболяемост и смъртност в общностите с разпространение на ХИВ. Повишаването на броя на случаите с туберкулоза сред хората с ХИВ/СПИН представлява повишен риск от разпространение на туберкулозата в обществото.

6.2. Лечение на ТБ при ХИВ инфектирани лица

6.2.1. При пациенти с коинфекция ТБ/ХИВ с предимство се лекува туберкулозата, особено белодробната форма с положителна микроскопия на храчка. В повечето случаи лечението на туберкулозата е едно и също за инфектираните и неинфектираните с ХИВ пациенти.

6.2.2. Лечението при пациенти с ТБ/ХИВ коинфекция се назначава от специалисти - инфекционисти и специалисти по белодробни заболявания.

6.2.3. При всички лица с коинфекция ТБ/ХИВ трябва да бъде започнато стандартно противотуберкулозно лечение, съгласно DOT стратегия в две фази: интензивна (обикновено за 2 месеца): с рифампицин /изониазид / пиразинамид /етамбутол, последвана от продължителна (4 месеца): с рифампицин /изониазид. Изборът на лекарствени продукти и продължителността на лечението зависят от чувствителността към лекарствата и лечебната категория на болестния процес.

6.2.4. Лечебните категории при пациенти с коинфекция ТБ/ХИВ се определят от същите критерии, както за останалите пациенти с туберкулоза. Новооткрити пациенти получават лечение в Категория I, ако са с белодробна туберкулоза с положителна микроскопия на храчка; белодробна туберкулоза с отрицателна микроскопия на храчка с обширно паренхимно включване или – с тежки форми на извънбелодробна туберкулоза.

6.2.5. Коинфектираните пациенти с ХИВ и резистентна туберкулоза (DR-TB) изискват мониториране с повишено внимание. Едновременният прием на лекарствените продукти за

двете инфекции е свързан с допълнителни токсични ефекти, стигмата от двете заболявания може да доведе до сериозна дискриминация на пациентите, а рискът от смъртност е много висок. Тези пациенти се нуждаят от специална социална, финансова, хранителна и психологична помощ, за да завършат лечението си успешно.

6.2.6. Обичайните ХИВ-свързани пневмопатии, ентеропатии, гъбични инфекции са много чести по време на лечението на коинфектираните ТБ/ХИВ пациенти и допринасят за повишена честота на фатален изход. При коинфектираните пациенти с белодробна туберкулоза с отрицателна микроскопия на храчка честотата на фаталния изход е дори по-голяма, вероятно поради по-голямата степен на имunosупресия.

6.3. АРТ при пациенти с коинфекция ТБ/ХИВ

6.3.1. Всички лица с ТБ/ХИВ коинфекция трябва да започнат АРТ независимо от стойностите на CD4. Мониторирането на лечението и придържането към режима са изключително важни.

Абсолютен брой CD4 T (клетки/ μ L)	Кога да се започне антиретровирусното лечение
<50	Веднага щом се установи поносимост към противотуберкулозното лечение, ако е възможно - в рамките на 2 седмици*
≥ 50	При първа възможност, но се допуска отлагане с 8-12 седмици след началото на противотуберкулозното лечение, особено при трудности породени от лекарствени взаимодействия, придържане към терапията и токсичността.**

* Повишено внимание за развитие на IRIS (вж. 6.5.) при лица, започващи АРТ рано и с ниски стойности на CD4.

** Поради денонощните вариации в броя на CD4 клетките, границата от 100 клетки/ μ L може да се окаже по-подходяща

6.3.2. Препоръчителни комбинации за антиретровирусна терапия от първа линия при пациенти на лечение за туберкулоза: TDF/FTC+RAL или TDF/FTC/EFV, като дозата на интегразния инхибитор е двойно по-висока от обичайната (относно корекции на дозите вж. таблицата):

6.3.3. Алтернативи режими:

6.3.3.1. TDF/FTC + DTG два пъти дневно с рифампицин.

Като краткосрочна алтернатива, до завършване на противотуберкулозното лечение могат да се имат предвид и:

6.3.3.2. Рифампицин плюс фиксирана комбинация от ABC/3TC/ZDV два пъти дневно + TDF веднъж дневно (при ХИВ ВТ<100,000 копия /ml).

6.3.3.3. Рифампицин плюс двойна доза LPV/г или с двойно бустиран RALV (400 мг два пъти дневно) + LPV.

6.3.3.4. За други схеми, основаващи се на 2NRTIs плюс NVP, RPV, ETV или MVC, се препоръчва консултация със специалист по ХИВ.

6.4. Лекарствени взаимодействия между туберкулостатите и АРВ ЛП

6.4.1. Взаимодействията между туберкулостатите и АРВ ЛП могат да доведат до неефективност на АРТ, неефективно лечение на туберкулозата и повишен риск от лекарствена токсичност.

6.4.3. Важни лекарствени взаимодействия между АРВ ЛП и рифампицин⁹.

АРВ клас	АРВ ЛП	Лекарствени взаимодействия и препоръки за промяна на дозата на единия или и на двата медикамента
NRTI		стандартна доза за всички лекарствени продукти
PI/г и PI/с	ATV/r, DRV/r, SQV/r	Рифампицин не се препоръчва*
	LPV/r 800/200 mg 2x дневно (двойна доза), или 400/400 mg 2x дневно (супербустиране)	Допуска се по изключение, при невъзможност за други алтернативи (финансови, хепатотоксичност, стомашно-чревна непоносимост) Препоръчва се да се следят чернодробните ензими и, по възможност, да се извършва ТЛМ за PI
NNRTI	EFV 600mg (< 60kg тегло) 800mg (≥ 60kg тегло)	Не се налага промяна на дозата на рифампицина. EFV: стандартна доза; препоръчва се изследването на плазмената концентрация след две седмици
	Други NNRTI	не се препоръчват
INSTI	EVG/c	Рифампицин не се препоръчва
	RAL:	Рифампицин: стандартна доза. RAL: 400 или 800 mg 2x дневно ТЛМ за RAL
	DTG	Rifampicin: стандартна доза. DTG: 50 mg 2x дневно (да се използва само при липса на резистентност към INSTI)
ДРУГИ	MVC	MVC 600 mg

*Рифампицин стимулира активността на цитохром Р450-чернодробна ензимна система, която метаболизира PI и NNRTI. Това може да намали серумните нива на PI и NNRTI, а те, от своя страна, могат да засилят или инхибират тази ензимна система и да променят серумните нива на рифампицин.

⁹ Rifabutin не се коментира, тъй като не е разрешен за употреба в Р България

6.4.3. Допълваща се токсичност на АРТ и противотуберкулозното лечение

Токсичен ефект	АРВ ЛП	Противотуберкулозни ЛП	Забележки
Токсичност за ЦНС	EFV	CS, H, ETO/PTO, флуорохинолони	Възможни са нежелани реакции отстрана на ЦНС /обърканост, нарушена концентрация, личностни нарушения / ,които преминават спонтанно.
Депресия	EFV	CS, флуорохинолони, H, ETO/PTO	Неблагоприятните социално-икономически фактори също допринасят за нея.
Главоболие	AZT, Efv	CS	Следва да се изключат менингити и токсоплазмоза. Прилагат се аналгетици и хидратация
Гадене и повръщане	RAL, NVP и повечето от останалите	ETO/PTO, PAS, H, E, Z и други	Изключване на вторична лактацидоза .
Коремна болка	Всички препарати	CFZ, ETO/PTO, PAS	Лека, но в отделни случаи може да се наблюдават и тежки странични реакции.
Диария	Всички протеазни инхибитори,	ETO/PTO, PAS, флуорохинолони	Честа. Да се има предвид и Clostridium difficile .
Хепатотоксичност	NVP, EFV, всички PI и NRTI	H, R, E, Z, PAS, ETO/PTO, флуорохинолони	Да се следват препоръките за лечение на хепатотоксичност . Да се изключи вирусен хепатит.
Кожен обрив	ABC, NVP, EFV, и други	H, R, Z, PAS, флуорохинолони и други	Опасност от животозастрашаваща анафилактична реакция и синдром Стивънс-Джонсън.
Лактацидоза	AZT, 3TC	LZD	Да се заменят с по-малко вероятни причинители на лактацидоза.
Бъбречна токсичност	TDF (рядко)	Аминогликозиди, CM	Опасност от бъбречно увреждане
Електролитни нарушения	TDF (рядко)	Аминогликозиди, CM	Диарията и повръщането водят до електролитни нарушения.
Потискане на костния мозък	AZT	LZD, R, H	Необходимо е мониториране на броя на кръвните клетки . При потискане на костния мозък да се спре AZT и да се включи фолиева киселина.
Хипотиреоидизъм		ETO/PTO, PAS	Чест ефект

6.5. Възпалителен синдром на имунно възстановяване (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS). В лека до умерена форма IRIS е често срещано явление при пациенти с коинфекция ТВ/ХИВ и едновременно приложение на АРТ (около 15%). Рискът е особено висок при изходен брой CD4 <100 клетки/мл. и стартиране на АРТ 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, симптоми от ЦНС. Обикновено се наблюдава през първите 3 месеца от началото на антиретровирусната терапия и отшумява без лечение или след прилагане на нестероидна противовъзпалителна терапия. Диагнозата се поставя по метода на изключване на други възможни причини: поява на нови или обостряне на стари опортюнистични инфекции на фона на имунологичното възстановяване, неуспешна ТВ терапия поради резистентност, медикаментозна токсичност, или лошо придържане към лечението. Макар че не се налага преминаване към АРТ от втора линия, може да се наложи коригиране на режима с оглед съвместимост с противотуберкулозната терапия. За лечение на симптоматичен IRIS са показани кортикостероиди в дози и продължителност, съобразени с повлияването. При тежки форми се препоръчва преднизолон 1.5 mg/kg за 1-2 седмици и 0.75 mg/kg за следващите 2 седмици.

6.6. Латентна туберкулозна инфекция. Поради високия риск от развитие на активна туберкулоза, ХИВ серопозитивният статус е показание за лечение на ЛТБИ (ТКТ над 5 mm или положителен резултат от IGRA).

6.7. Профилактика с ко-тримоксазол Препоръчва се незабавно започване при всички ХИВ-позитивни пациенти с туберкулозна инфекция, вкл. по време на противотуберкулозната терапия. Препоръчаната доза на ко-тримоксазол [Сулфаметоксазол (SMX) и Триметоприм (TMP) в съотношение 5:1] за възрастни е 960 mg веднъж дневно и за деца- SMX- 20 mg/kg и TMP- 4 mg/kg телесно тегло веднъж дневно.

7. Стратегии за смяна на терапията при пациенти с потисната вирусна репликация
Дефиниция за вирусологична супресия: потвърден вирусен товар < 50 копия ХИВ РНК/ml в продължение най-малко на 6 месеца.

7.1. Показания за смяна на терапията: Документирана токсичност, причинена от един или повече антиретровирусни лекарствени продукти, включени в лекарствения режим. Примери: липодистрофия (d4T, AZT), странични ефекти, свързани с централната нервна система (EFV), диария (PI/r) и иктер (ATV).

7.2. Предотвратяване на дългосрочна токсичност. Пример за проактивно превключване: профилактика на липоатрофия при пациенти, приемащи d4T или AZT.

7.2.1. Избягване на тежки лекарствени взаимодействия.

7.2.2. Планиране на бременност:

7.2.3. Напреднала възраст и/или съпътстващи заболявания с възможно отрицателно въздействие на лекарство(а) от текущия АРТ режим, например: повишен риск от сърдечно-съдови заболявания, отклонения в метаболитните показатели;

7.2.4. Опростяване на терапевтичната схема: намаляване броя на приеманите таблетки, отпадане на ограниченията, свързани с прием на храна с цел да се подобри придържането към терапията.

7.2.5. Отпадане на използваната терапевтична схема от препоръките за провеждане на АРТ.

7.3. Принципи:

7.3.1. Лекуващите лекари трябва винаги да мислят за възможните неблагоприятни ефекти или проблеми с поносимостта на използваните антиретровирусни режими. Постигането на вирусологична супресия не означава непременно, че пациентът е добре адаптиран към текущия режим.

7.3.2. Промяната на режима трябва да цели намаляване или елиминиране на нежеланите ефекти, улесняване лечението на придружаващите заболявания и повишаване качеството на живот на пациента.

7.3.3. Основното условие при превключването е и да не бъде нарушена вирусологичната супресия. При лица без предходни вирусологични неуспехи и без проявена резистентност, смяната на режима е с нисък риск за последващ неуспех, при условие, че се избере една от препоръчителните лекарствени комбинации.

7.3.4. Режимите, съдържащи бустирани PI, могат да се заменят с режими с

небустиран ATV, NNRTI или INSTI, само ако е гарантирано, че останалите два NRTI в комбинацията са активни. Превключването трябва да бъде планирано внимателно, особено когато води до намаляване на генетичната бариера на режима в случай на предишен вирусологичен неуспех. Преди смяната на режима лекуващият лекар трябва да прегледа пълната история на АРТ, наличните тестове за резистентност и резултатите за ХИВ ВТ на пациента.

7.3.5. Замяната на единични лекарства със сравнима генетична бариера (например Т-20 с RAL) обикновено е вирусологично безопасна при липса на резистентност към новия лекарствен продукт.

7.3.6. Лекуващият лекар трябва внимателно да обмисли вероятността за лекарствени взаимодействия на лекарствата, включени в новия режим.

7.3.7. Ако превключването на режима предполага прекратяване приема на TDF, трябва да се провери актуалния HBV- статус на пациента (при пациентите с хроничен хепатит В трябва да се избягва спирането на TDF); трябва да се провери статуса по отношение на ваксиниране срещу HBV.

7.3.8. В кратък срок (до 4 седмици) след промяната на режима трябва да се провери поддържането на вирусологичната супресия и възможната токсичност на новия режим.

7.3.9. Ако пациентът приема и понася добре АРТ режим, който вече не влиза в препоръките за първа линия терапия, промяната му не е наложителна. Пример: лица с поносимост към EFV-съдържащи схеми.

7.4. Стратегии, които не се препоръчват:

7.4.1. Непоследователна терапия, краткотрайни или продължителни прекъсвания на лечението;

7.4.2. Комбинации, съдържащи два лекарствени продукта (1 NRTI+ 1 NNRTI или 1 NRTI + 1 PI без RTV, или 1 NRTI + RAL, или 2 NRTI, или MVC + RAL);

7.4.3. Комбинации, съдържащи три NRTI.

7.5. Други възможни стратегии:

7.5.1. Монотерапия с бустирани протеазни инхибитори (PI/r) и двойна терапия, съдържаща 3TC + PI/r може да се дава само на лица без резистентност към протеазни инхибитори; с трайна вирусологична супресия (ХИВ ВТ <50 копия/мл за последните поне 6 месеца) и отсъствие на хронична коинфекция с HBV.

7.5.2. Монотерапия с PI/r (DRV/r един път дневно или LPV/r два пъти дневно) е вариант за лечение при пациенти с непоносимост към NRTIs, с цел опростяване на терапевтичната схема и при наркозависими на субституираща терапия с често прекъсване на АРТ. Тази стратегия е свързана по-често с вирусологичен неуспех, в сравнение с непрекъснатата тройна терапия, но рядко води до развитие на резистентност. Вирусната супресия може да се подобри с връщането на NRTI в лекарствения режим.

7.5.3. Двойна терапия: 3TC + LPV/r или 3TC+ ATV/r. Клиничните проучвания показват сравнима честота на вирусологичен неуспех при двойната и тройната терапия. В този смисъл двойната терапия може да е по-добър вариант от монотерапията с PI/r.

8. Вирусологичен и имунологичен неуспех.

8.1. Вирусологичен неуспех

Определение	Стойности на вирусния товар > 50 копия/мл 6 месеца след започване на лечение (първа линия или модифицирана терапия)
Общи мерки	Оценка на очакваното действие на режима

	Оценка на придържането на пациента към терапевтичния режим*, поносимостта към терапията**, взаимодействията на АРВ ЛП с други ЛП или храни***, психосоциални проблеми; Извършване на изследване за резистентност, на фона на неуспешния лекарствен режим, (обикновено изследването е възможно при ВТ > 350-500 копия/ml) и ретроспективно изследване за резистентност за установяване и архивиране на резистентните мутации Извършване на изследване за тропизъм; Обмисляне на терапевтично лекарствено мониториране (ТЛМ); Преглед на провежданото до момента антиретровирусно лечение; Определяне на възможните терапевтични алтернативи, активни и потенциално активни лекарствени продукти/лекарствени комбинации; Изключване на съпътстваща инфекция и скорошна ваксинация.	
Поведение при вирусологичен неуспех	При вирусен товар > 50 и < 500-1000 копия/ml:	
	Оценка на придържането към терапевтичния режим.	
	Нова изследване на вирусния товар след 1 до 2 месеца.	
	При невъзможност за генотипиране - обмисляне смяната режима на базата на предходните лечения и анамнезата за резистентност.	
	При потвърден вирусен товар > 500 копия/ml:	
	Налага се 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 и извършване на ТЛМ	
При наличие на резистентни мутации	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: ВТ < 400 копия/ml след 3 месеца, ВТ < 50 копия/ml след 6 месеца	
	Общи препоръки:	
	Прилагане на 2 или, за предпочитане - 3 активни медикамента в новия терапевтичен режим (вкл. активни лекарствени продукти от използвани вече класове)	
	Всеки режим да включва най-малко един напълно активен бустирани PI (напр. DRV /r), в комбинация с медикамент от клас, който не е прилаган в миналото, напр. FI, INSTI или CCR5 антагонист (ако тестът за тропизъм показва наличието само на R5-вирус) или NNRTI (напр. етравирин), определени на база на данните за резистентност.	
	Да се отложи промяната на терапевтичния режим при налични < 2 активни медикамента (на базата на данните за резистентността), освен при пациенти с нисък брой CD4 (< 100 клетки/μl) или с висок риск от клинично влошаване, при които целта е запазване на имунната компетентност посредством частично намаляване на ХИВ ВТ (> 1*log ₁₀) чрез повторно използване на АРВ ЛП.	

При ограничен избор на АРВ ЛП да се обмисли прилагане на препарати в експериментален стадий, в това число включване в подходящо клинично проучване (но при всички случаи да се избягва функционална монотерапия).	
Прекъсване на лечението не се препоръчва	
Оптимизиране на новия режим:	
При множествена резистентност към NRTI прилагането им се избягва, но може 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, при необходимост да се извърши ТЛМ на лекарствените продукти от новия терапевтичен режим (ако е възможно).	
При наличие на няколко възможности за промяна на лечението, критерии за избор на лекарствени продукти са: опростен терапевтичен режим, намалена токсичност, ограничаване на лекарствените взаимодействия, запазване на възможности за спасителна терапия в бъдеще.	

- * 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 лекарствените продукти 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 лекарствен продукт 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 лекарствен продукт (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 лекарствените продукти, 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 лекарствени продукти.

8.2. Имунологичен неуспех:

Имунологичният неуспех се дефинира като състояние, при което в рамките на една година от започването на лечението не е постигнато увеличение на броя на CD4 T клетките с повече от 25-50 клетки/ μ l в сравнение с броя им в началото на лечението.

9. Постекспозиционна профилактика (ПЕП)

9.1. Постекспозиционна профилактика (ПЕП) се препоръчва в случаите на:

Риск от заразяване	Характер на експозицията	Статус на лицето-източник
Кръв	Подкожно или мускулно проникване с интрамускулна, интравенозна игла, или друго вътресъдово устройство	ХИВ+ лице или с неизвестен серологичен статус при наличие на рискови фактори за ХИВ
	Кожно нараняване с остър инструмент (ланцета), игла за интравенозна или подкожна инжекция или игла за шев Контакт > 15 минути с лигавица или наранена кожа	ХИВ+ лице
Генитални секрети	Анален или вагинален секс	ХИВ+ лице
	Рецептивен орален секс с еякулация	ХИВ+ лице
Инжекционна употреба на наркотици	Използване на обща спринцовка, игла, материал за подготовка или друг споделен материал	ХИВ+ лице

9.2. Препоръчва се следното поведение:

9.2.1. Възможно най-бързо изследване на източника за HCV и HIV (при неизвестен HIV статус);

9.2.2. Ако източникът е HIV +/- на АРТ, извършване на генотипизация, когато това е възможно (при плазмено ниво на HIVRNA > 1000 копия / ml.);

9.2.3. ПЕП трябва да се индивидуализира, в зависимост от историята на лечение на източника и резултатите от предходни тестове за резистентност;

9.2.4. В идеалния случай ПЕП се започва < 4 ч. след експозицията и не по-късно от 72 ч. Продължителността на ПЕП трябва да е 4 седмици;

9.2.5. Лекарственият режим трябва да съдържа 3 (или повече) антиретровирусни лекарствени продукти: TDF/FTC (ZDV/3TC) + RAL два пъти дневно или DRV/г веднъж дневно или LPV/г два пъти дневно.

9.2.6. В случай на полов контакт, пълен скрининг за СПИ;

9.2.7. Проследяването по време на ПЕП включва серологично изследване за HIV, HBV и HCV и тест за бременност (при жените) в рамките на 48 ч. след експозицията и повторна оценка на показанията за ПЕР от специалист по HIV в рамките на 48-72 ч. и оценка на поносимостта на АРТ в рамките на ПЕР режима;

9.2.8. Ако източникът е HCV +/- (доказан или подозиран), на първия месец от ПЕП се изследват трансаминази, HCV - PCR и HCV серология;

9.2.9. При наличие на комбинирани HIVp24 антиген/HIV анти тяло тестове за мониторинг от четвърта генерация, изследването за HIV инфекция може да приключи 4 месеца след експозицията. В противен случай изследването за HIV инфекция трябва да продължи до 6 месеца след експозицията.

10. Използвани източници

За изготвяне на настоящото Методическо указание за антиретровирусно лечение и мониторинг на възрастни лица с ХИВ-инфекция е използвано „Ръководство- версия 8.0 от м. октомври 2015 г. на Европейското клинично дружество за СПИН“, което е публикувано на интернет страница:

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

Използвани съкращения:

АРВ ЛП – антиретровирусен лекарствен продукт
АРТ – антиретровирусна терапия
ВТ – вирусен товар
ОИ - опортюнистична(и) инфекция(и)
ТЛМ - терапевтично лекарствено мониториране
ХИВ - вирус на човешкия имунодефицит
ЗТС - lamivudine
ABC- abacavir
ATV - atazanavir
ATV/r - atazanavir/ritonavir
BMI – body mass index –индекс на телесна маса
CS- cycloserine
CM – capreomycin
DRV - darunavir
DOT – directly observed therapy – директно наблюдавана терапия
DR-TB резистентна на лечение туберкулоза
DRV/r - darunavir/ritonavir
Е – ethambutol
EFV - efavirenz
ETO – ethionamide
FPV - fosamprenavir
FPV/r - fosamprenavir/ritonavir
FTC – emtricitabine
H - изонид
HAV – хепатит А вирус
HBV – хепатит В вирус
HCV - хепатит С вирус
HPV – човешки папилома вирус
INSTI - интегразен инхибитор
IGRA - IFN-Gamma Release Assay, тест за продукция на интерферон-гамма
LGV Lymphogranuloma venereum
LPV - lopinavir
LPV/r - lopinavir/ritonavir
LZD – linezolid
NVP - nevirapine
NNRTI - ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза
NRTI - нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза
PAS – paraaminosalicylic acid, ПАСК
PI - протеазен инхибитор
PTO – prothionamide
R – rifampicin
RAL - raltegravir
SQV/r - saquinavir/ritonavir
TDF – tenofovir
Z - pyrazinamide
ZDV - zidovudine