



РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Министерство на здравеопазването

Министър на здравеопазването

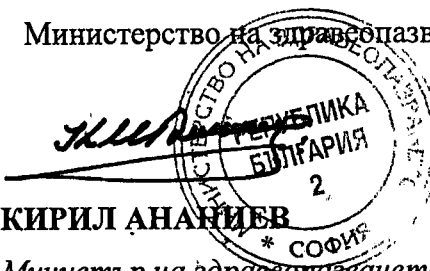
ЗАПОВЕД

№ *РД - 01-201* / *10-07-2018*

На основание 25, ал. 4 от Закона за администрацията и чл. 5, т. 17 от Устройствения правилника на Министерство 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-01-193/03.06.2016 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.


КИРИЛ АНАНИЕВ
Министър на здравеопазването

МЕТОДИЧЕСКО УКАЗАНИЕ

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

1. Увод

Настоящото методическо указание отразява значителните промени, настъпили в европейските и световни стандарти за лечение и мониторинг на пациентите с HIV-инфекция след 2016 г., включително: време за започване на терапията, препоръчителни антиретровирусни лекарствени препарати (АРВ ЛП) и режими, мониториране на ефектите от терапията, оценка на риска от съпътстващи заболявания и инфекции. За пръв път е включен раздел, посветен на коинфекциите с хепатит В (HBV) и хепатит С (HCV) вируси, поради съществената им честота сред българските HIV-положителни пациенти. Антиретровирусната терапия следва да се провежда от специалисти със значителен опит в тази област или - при стриктно консултиране с такъв специалист. Същевременно, нарастващото значение на ко-инфекциите и съпътстващите заболявания при пациентите с HIV-инфекция изискват мултидисциплинарен подход и координираните усилия на различни медицински специалисти. Настоящото указание е адресирано до всички тях.

Цел на указанието е да представи осъвременени алгоритми за клинично поведение, адаптирани за медицинската практика в България. Указанието подлежи на регулярно осъвременяване, основано на нови познания, въвеждане на нови методи и средства на лечение с високо ниво на доказателственост.

2. Цели на антиретровирусната терапия:

2.1. Клинични цели — увеличаване на продължителността и подобряване качеството на живот на лицата с HIV-инфекция;

2.2. Вирусологични цели — постигане на пълно потискане на вирусния товар (под 50 копия HIV РНК/мл) за възможно най-дълъг период от време, така че:

2.2.1. да се ограничи развитието на HIV-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 HIV РНК/ml). 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 имуен отговор) имуно възстановяване.

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 HIV-инфекцията.

3. Наблюдение на пациентите с HIV-инфекция — честота и вид на изследванията:

3.1. Подробна анамнеза

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

3.1.2. Минали и настоящи съпътстващи заболявания и съпътстваща терапия;

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

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

3.1.5. Оценка на социалния статус (трудова заетост и здравна осигуреност) и психологическото състояние на пациента и, при необходимост, насочване към специализирана помощ и подкрепяща психотерапия;

3.1.6. Оценка на семейното положение, сексуалното и репродуктивно здраве (в т.ч. HIV-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;

3.1.7. Подробната анамнеза се сменя при първото посещение и се актуализира непосредствено преди започване на АРТ, както и при всяка смяна на лечебното заведение (вж. Таблица 1). Анамнеза относно съпътстващите заболявания и терапии, вредните навици, психосоциалния статус и намеренията за зачеване (при жени в детеродна възраст) се сменя при всяко посещение на пациента, най-малко - веднъж годишно. Непосредствено преди започване на АРТ се извършва и оценка на готовността на пациента за започване на антиретровирусно лечение и необходимостта от подкрепа (виж т.3.8).

3.2. Физикален преглед, в т.ч. измерване на ръст, телесно тегло, индекс на телесна маса (BMI), артериално налягане, обиколка на талията, се извършва при първото посещение, непосредствено преди започване на АРТ и след това — в зависимост от показанията, но най-малко веднъж годишно.

3.3. Снемане на неврологичен статус, тестове за неврокогнитивни нарушения, въпросник за установяване на депресивно състояние - извършват се при първото посещение, непосредствено преди започване на АРТ и след това — в зависимост от показанията, но най-малко веднъж годишно.

3.4. Общи клинично-лабораторни и образни изследвания:

3.4.1. Пълна кръвна картина — най-малко веднъж годишно;

3.4.2. АСАТ, АЛАТ, ГГТ, билирубин, — най-малко веднъж годишно или по-често - преди стартиране и по време на лечение с хепатотоксични лекарствени продукти;

3.4.3. Урея, креатинин, алкална фосфатаза, e GFR — най-малко веднъж годишно или по-често - преди стартиране и по време на лечение с нефротоксични лекарствени продукти;

3.4.4. CRP (или CYE), общ белтък, албумин, калций, фосфати, кръвна глюкоза и липиден профил на гладно (вкл. LDL- и/или HDL- холестерол, триглицериди), ниво на

витамин Д – веднъж годишно;

3.4.5. Изследване на урина за белтък, захар, седимент; при показания - урокултура;

3.4.6. Рентгенография на бели дробове;

3.4.7. ЕКГ, ехография на коремни органи; стадиране за чернодробна фиброза.

3.5. Специализирани изследвания, свързани с HIV-инфекцията:

3.5.1. Изследване на плазмено ниво на HIV РНК - HIV вирусен товар (HIV ВТ). Извършва се при първото посещение, непосредствено преди започване на АРТ и след това - на всеки 3 – 6 месеца. В периода преди започване на АРТ, както и през първите 6 месеца след стартиране/смяна на режима на АРТ се допуска по-често определяне на HIV ВТ – ежемесечно или на два месеца, по-преценка на лекуващия лекар. При интерпретация на резултатите от вирусния товар да се имат предвид скорошни ваксинации, съпътстващи инфекции и простудни заболявания. При траен вирусологичен успех от терапията (HIV ВТ <50 копия/мл за повече от 6 месеца), определяне на HIV ВТ следва да се провежда веднъж на 6 месеца. Редът за извършване на изследванията на HIV ВТ при бременни жени и новородени са описани в Методическо указание за профилактика на предаването на HIV инфекция от майка на дете от 2016 г.

3.5.2. Абсолютен брой и процент CD4+, CD8+ и общи Т клетки и съотношението CD4/CD8 (имунологичен мониторинг) се определят по време на поставяне на диагнозата (с втората кръвна проба, изпратена до НРПЛ по HIV, НЦЗПБ), при регистриране в лечебното заведение (ако е изминал повече от един месец от първото определяне) и непосредствено преди започване на АРТ.

3.5.2.1. Честотата на имунологичния мониторинг е веднъж на 3 – 6 месеца. В периода преди започване на АРТ, както и през първите 6 месеца след стартиране/смяна на режима се допуска по-често провеждане на имунологичен мониторинг – ежемесечно или на два месеца, по-преценка на лекуващия лекар. При пациенти в стабилно състояние (добро придържане към АРТ, трайно нисък HIV ВТ <50 копия/мл и CD4 > 350 клетки/μl имунологичният мониторинг следва да се провежда веднъж на 6 месеца и не по-рядко от един път годишно.

3.5.3. Определяне на HLAB*5701 (при възможност за извършване на такъв тест) се извършва при първото посещение или - преди започване на терапия с абакавир, ако не е извършено преди това.

3.5.4. Изследване за резистентност.

3.5.5. Генотипен тест за резистентност към антиретровирусни медикаменти се извършва колкото може по-скоро след поставянето на диагнозата, по възможност - в рамките на 6 месеца и независимо от решението за започване / отлагане на лечението.

3.5.6. Ако по някакви причини тестът за резистентност не може да се извърши веднага след диагностицирането, трябва да се съхрани плазмена проба, взета в рамките на 6 месеца след диагностицирането за изследване на по-късен етап.

3.5.7. Изследване за резистентност се извършва и при неуспешна антиретровирусна терапия (вирусологичен неуспех).

3.6. Специализирани изследвания за съпътстващи инфекции:

3.6.1. Задължителни серологични изследвания за: HAV, HBV (вкл. и анти-HBs, анти-HBs), HCV;

3.6.1.1. Повторно серологично изследване за хепатит С, при отрицателен резултат от предходните изследвания и персистиращ риск от нова инфекция, се извършва веднъж

годишно; при положителен серологичен резултат за HCV или съмнение за остра инфекция се извършва изследване за HCV RNA.

3.6.1.2. Ако лицето не е било ваксинирано срещу хепатит В, серологичното изследване за HBV се повтаря преди започване на АРТ. При отрицателен резултат от предходните изследвания серологично изследване за HBV се извършва веднъж годишно. Препоръчва се ваксиниране на лицата без специфичен имунитет.

3.6.2. Изследване за токсоплазмоза, цитомегаловирус, VZV, морбили, рубеола, други - по преценка;

3.6.3. Скрининг за сексуално предавани инфекции (сифилис, гонорея, хламидиоза);

3.6.3.1. Серологичното изследване за сифилис се повтаря веднъж годишно; по-често изследване е уместно при установен риск и при наличие на показания;

3.6.3.2. Скринингът за сексуално предавани инфекции (сифилис, хламидия, гонорея) се извършва веднъж годишно и при бременност; по-често изследване е уместно при установен риск и при наличие на показания;

3.6.4. 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.

3.6.4.1. Скринингът за туберкулоза (рентгенография на бял дроб, имунологичен тест Манту или IGRA, изследване на хранка) се извършва веднъж годишно или по-често - при установен риск и при наличие на показания. При възможност - изследване на хранка с бърз молекулярно-диагностичен тест за туберкулоза (GeneXpert);

3.6.4.2. Имунологичният скрининг за туберкулоза може да се извърши чрез туберкулинов кожен тест (ТКТ) на Манту с пречистен протеинов дериват (ППД) или чрез *in vitro* тест за специфична продукция на интерферон-гама (IFN-gamma Release Assays, IGRAs), в отговор на активация със синтетични пептиди от *M. Tuberculosis*, отчитан в ELISA или ELISPOT. *In vitro* тестовете са алтернатива на туберкулиновата проба при определени рискови популации и при $CD4 < 400$ клетки/мл. Те се отличават с по-висока специфичност от теста на Манту, особено при BCG-ваксинирани индивиди. *In vitro* тестът не трябва да се извършва непосредствено след теста на Манту, тъй като това крие риск от получаване на фалшиво положителен резултат.

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

3.6.6. Допълнителни прегледи, изследвания и консултации с други специалисти се планират в зависимост от състоянието на пациента и придружаващите заболявания.

3.7. Оценка на риска от развитие на не-HIV свързани съпътстващи заболявания:

3.7.1. Въз основа на резултатите от лабораторните и инструментални изследвания, при първото посещение на пациента се прави оценка на риска от сърдечно-съдови (Framingham score¹), метаболитни, бъбречни (eGFR) и чернодробни заболявания², остеопороза и фрактури³

3.7.2. Оценката на риска от сърдечно-съдови заболявания се извършва преди започване на АРТ, след което се извършва на всеки 2 години при мъжете над 40 годишна

¹Формула за изчисляване на риска при HIV+ лица е налична на <http://www.hivrv.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.)

възраст и жените над 50 годишна възраст.

3.7.3. Оценка на риска от чернодробно увреждане и стадиране на чернодробната фиброза при HCV/HBVкоинфекция се извършва веднъж годишно. При пациенти с чернодробна цироза (независимо от етиологията) се препоръчват изследване на алфа-фетопротеин и ехография веднъж на 6 месеца;

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

3.7.5. 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;

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

3.7.7. 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.

3.7.8. 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.

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

Табл. 1 Оценка на пациентите с HIV-инфекция при първото и следващите посещения

	Показател	При регистра ция	Непо средствано преди началото на АРТ	Честота на проследяване ⁴
Анамнез ⁵				
Медицинска	Фамилна обремененост ⁶	+		
	Съпътстващо лечение	+	+	Всяка визита
	Настоящи и минали заболявания	+	+	Всяка визита
	История на имунизациите	+		Веднъж годишно
Психосоциална				
	Вредни навици	+	+	Всяка визита
	Трудова заетост	+	+	Всяка визита
	Доходи и социални осигуровки	+	+	Всяка визита
	Психологически проблеми	+	+	Всяка визита
	Партньор и деца	+		6 – 12 мес.
Семеен статус, сексуално и репродуктивно здраве				
	Статус на партньора Разкриване	+		6 – 12 мес.
	Мерки за безопасен секс	+		6 – 12 мес.
	Намерения за забременяване	+	+	6 – 12 мес.
	Хипогонадизъм, менопауза	+		Според показанията
Специализирани изследвания, свързани с HIV-инфекцията				
	Потвърдителен тест (HIV специфични антитела)	+		
Вирусологични	Плазмено ниво на HIV РНК (HIV вирусен товар, ВТ)	+	+	3 – 6 мес. ⁷
	Генотипен тест за резистентност	+	+/-	При вирусологичен неуспех
Имунологични	Общи Т АС, % CD4 АС, % CD8 АС, % съотношение CD4/CD8	+	+	3 – 6 мес. ⁸
	Определяне на HLAB*5701	+	+/-	
Специализирани изследвания за съпътстващи инфекции:				
Вирусни хепатити	HAV	+ ⁹		При наличие на риск
	HCV	+ ¹⁰		12 мес.
	HBV	+		12 мес.
СПИ	Сифилис	+		12 мес.
	Скрининг за СПИ ¹¹	+		12 мес.
ТВ	Ro на бял дроб	+		По показания (при експозиция)
	ТКТ на Манту ¹²	+/-		

⁴ Включително за пациентите, отказали да започнат АРТ

⁵ Снема се при всяка смяна на лечебно заведение

⁶ Ранна проява на ССЗ (мъже < 55 г., жени < 65 г.)

⁷ По-често в началото и при смяна на АРТ

⁸ При CD4 > 350 и успех от АРТ се допуска имунологичен мониторинг веднъж на 12 мес.

⁹ При отрицателен резултат се препоръчва имунизация

¹⁰ При положителен резултат се изследва HCV RNA

¹¹ По-често при риск и бременност

¹² CD4 > 400

	IGRA	+/-		
Други	Токсоплазма	+		
	Морбили /рубеола ¹³	+		
	VZV	+/-		
	CMV	+/-		
	Криптококус	+/- ¹⁴		
	Лайшмания ¹⁵	+/-		
	S. pneumoniae	+		
	HPV ¹⁶	+		
Общи клинико-лабораторни и образни изследвания:				
Хематологични	ПКК	+	+	3 – 12 мес.
физикални	BMI	+	+	На 12 мес.
ССС	ЕКГ	+	+/- ¹⁷	На 12 мес
	Кръвно налягане	+		По показания
	Framingham score	+	+	На 2 год.
Липиден профил	TC, HDL-с, LDL-с, TG	+		На 12 мес
В.х. обмяна	Серумна глюкоза	+		На 12 мес.
Други	Витамин Д	+		По показания
Чернодробни	ALT/AST, Brb, AP, GGT	+		3 -12 мес
	Ехография на ч.дроб ¹⁸			6 мес
	Стадиране на фиброзата			12 мес
Бъбречни	eGFR, урея, креатинин	+		3 - 12 мес.
Костна обмяна	Ca++, PO4-, оценка на риска	+		12 мес.
Невро-когнитивни	въпросник	+		По показания
СА	Мамография	+		1 – 3 г.
	Цитонамазка	+		1 – 3 г.
	Аноскопия	+		1 – 3 г.
	Алфа-фегопротеин	+		6 мес.

¹³ При отр. резултат се препоръчва имунизация

¹⁴ При CD4 AC < 100

¹⁵ При анамнестични данни за наличие на риск

¹⁶ При отрицателен резултат се препоръчва имунизация на МСМ

¹⁷ Препоръчва се при използване на АРВ ЛП, потенциално засягащи проводимостта

¹⁸ За пациенти с HCV и/или HBV коинфекция

3.8. Оценка на готовността на HIV-позитивните пациенти за започване и продължаване на АРТ.

Успешното антиретровирусно лечение изисква от пациента да има готовност да започне и да се придържа към лекарствената комбинация с течение на времето. Необходимо е пациентът първо да преодолее психическия и емоционален шок от узнаване на диагнозата. Според социалния, здравен, финансов и образователен статус на пациента се предприемат адаптирани обяснения за същността на заболяването, съвременните постижения в диагностиката и лечението му, както и ролята на самия пациент за достигане и поддържане на добро качество на живот. Пациентът трябва да осъзнае, че сам взема решение дали и с кого да сподели проблема си. Трябва да му се обяснят и правата за безплатно изследване и лечение, както и задълженията да се придържа към назначения терапевтичен режим и да осъществява редовни прегледи и изследвания. Пациентът трябва да разбере възможността за незабавно започване на лечение, както и ползите от него. Пациентът трябва да бъде убеден, че ползата от навременно започнато лечение е много по-голяма от вредите, свързани със страничните ефекти на непрекъснатата антиретровирусна терапия. На пациента трябва да се обясни, че е желателно да се раздели с вредни навици или употреба на забранени вещества, ако иска терапията да има добър ефект. Може да бъде насочен към пациентска организация за допълнителна подкрепа и съдействие. Трябва да бъде убеден, че обслужващите го медицински лица в съответния център за проследяване и лечение ще запазят неговата конфиденциалност, за да посещава центъра спокойно и редовно. Трябва да е сигурен, че от наблюдаващия го лекар ще получи морална подкрепа, а също и близките му, ако прецени, че трябва да сподели информацията с тях. Дискордантните двойки трябва да бъдат информирани, че е възможно да имат здраво потомство и какво зависи от тях, за да го постигнат. На пациента трябва да се обясни, че снижаването на вирусния товар под границата на детекция със съвременните методи елиминира риска от предаването на HIV по сексуален път, но не го предпазва от други сексуално преносими инфекции в случаите, в които се практикува секс без презерватив.

3.9. Насоки за оценка на готовността и подпомагане на пациента за започване и/или продължаване на антиретровирусното лечение.

Цел: Да се помогне на пациентите да започнат и/или да продължат антиретровирусното лечение
--

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 лечението.	Определете етапа на готовност на пациента за започване на терапия с помощта на техниката WEMS⁽¹⁾ и започнете обсъждането с отворен въпрос/покана: <i>„Бих искал да поговорим за лечението на HIV.“</i> <i><Изчакайте>. „Какво мислиш за това?“</i> В зависимост от отговора на пациента определете неговата/нейната степен на готовност и предприемете 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 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. Хронична HIV-инфекция.

4.1. Определение - HIV-инфекция, диагностицирана 6 или повече месеца след заразяването или с неизвестен момент на заразяване.

4.2. Препоръки за започване на антриретровирусна терапия при „наивни“ HIV-позитивни лица:

4.2.1. Включените препоръки и алгоритми са приети с консенсус и отразяват значими доказателства от публикувани в специализираната медицинска литература системни обзори, клинични проучвания и практически опит, като съответстват на актуалните в Европа и света методични ръководства.

4.2.2. В настоящото указание са използвани следните определения за ниво на доказателственост и степени на препоръчителност:

Нива на доказателственост	
I	Доказателства, получени от контролирани рандомизирани проучвания
II	Доказателства, получени от нерандомизирани контролирани или обсервационни кохортни проучвания.
III	Експертно мнение
Степени на препоръчителност	
A	Висока
B	Умерена
C	По избор

4.2.3. Антиретровирусната терапия се препоръчва във всички случаи, независимо от броя на CD4-клетките.

4.2.4. Състояния, налагащи спешно започване на антиретровирусната терапия са:

4.2.4.1. Нисък брой на CD4 клетки (<200 клетки/ μ l). Колкото по-нисък е този брой, толкова по-спешно се налага започване на АРТ;

4.2.4.2. Бременност (започване на АРТ преди третия триместър на бременността) с оглед на ограничаване на разпространението на HIV-инфекцията чрез предаването ѝ от майката на плода (За по-детайлна информация вж. Методическо указание за профилактика на предаването на ХИВ инфекция от майка на дете, 2016) ;

4.2.4.3. СПИН – дефиниращи заболявания (категория С на HIV инфекция, според класификация на CDC): HIV-асоциирана деменция (HAD), СПИН – асоциирани неоплазми, остри опортюнистични инфекции, HIV- асоциирана нефропатия (HIVAN) и др.

4.2.4.4. Остра/ранна инфекция (вж. т. 5)

4.2.4.5. HIV/HBV коинфекция и HIV/HCV коинфекция (вж.т.6.)

4.2.5. При пациенти с туберкулоза (вж.т. 7.3) и криптококов менингит, трябва специално да се прецени най-подходящия момент за стартиране на АРТ.

4.2.6. Възможно изключение от незабавното започване на АРТ могат да направят пациентите с висок брой CD4 (>500 клетки/ μ l) и ВТ < 1000 копия/ml, въпреки че дори и при такива пациенти е доказано, че АРТ повишава броя на CD4, потиска възпалението и намалява риска от коинфекции.

4.2.7. Преди започване на АРТ следва да бъдат направени генотипни изследвания за резистентност. По възможност, това трябва да стане още при диагностициране на HIV инфекцията. Ако се налага започване на АРТ по спешност (напреднала HIV- инфекция с разгърната клиника на СПИН-свързано заболяване), преди да е получен резултат от генотипно изследване за резистентност, в режимите от първи ред следва да се включат лекарствени продукти с висока генетична бариера срещу възникване на резистентност (напр. PI/r, PI/c или DTG).

Преди започване на лечението следва да се повторят изследванията за нивото на HIV ВТ и на CD4 АС, като основа за оценката на развитието на инфекцията и последващия отговор към терапията.

4.3. Принципи на лечение. Критерии за избор на първоначални комбинирани режими за HIV-позитивни лица, нелекувани до момента с АРВ ЛП:

4.3.1. Непосредствената цел на АРТ е потискане и контролиране на репликацията на HIV; този ефект дава възможност за: предпазване, съхраняване и възстановяване, функцията на имунната система, намаляване на заболяемостта и смъртността от HIV-свързани усложнения и подобряване качеството на живот на пациентите.

4.3.2. Високият вирусен товар (HIV ВТ) е основният рисков фактор за трансмисията на HIV. Ефективната АРТ редуцира както вирусния товар, така и риска от разпространение на HIV инфекцията. Широкото приложение на АРТ намалява броя на нови случаи и нивото на разпространение на HIV. Така че, вторичната цел на АРТ е да ограничи разпространението на HIV инфекцията в обществото

4.3.3. За постигане на горните цели комбинираният режим трябва да отговаря на следните условия:

4.3.3.1. висока ефективност: осигуряване на бърза и трайна вирусна супресия под

прага на откриваемост (20-50 HIV РНК копия/мл);

4.3.3.2. безопасност (сведени до минимум странични ефекти, лекарствени взаимодействия и дългосрочна токсичност);

4.3.3.3. улеснен прием: комбинирани формули, намален брой дневни приеми, липса на ограничения свързани с хранителния режим, приема на вода, евентуална бременност и пр.);

4.3.3.4. достъпност: наличие на националния пазар, приемлива цена.

4.3.4. Понастоящем АРВ ЛП са групирани в шест класа, в зависимост от механизма им на действие върху HIV. Тези класове са: нуклеозидни/ нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs), не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs), протеазни инхибитори (PIs), инхибитори на сливането (FI), един инхибитор на ко-рецептора CCR5 и интегразни инхибитори (INSTIs). В допълнение, два медикамента: ritonavir (RTV или r) и cobicistat (COBI или c), се използват само като фармакокинетични „усилватели“ („бустери“). Те подобряват фармакокинетичните профили на някои АРВ ЛП (PIs и един INSTI).

4.3.5. Режимът за лечение на нелекувани до момента (наивни) пациенти, обичайно се състои от два нуклеозидни/нуклеотидни инхибитора на обратната транскриптаза (NRTIs) в комбинация с трети активен АРВ ЛП от един от трите класа: интегразен инхибитор (INSTI), или ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI), или протеазен инхибитор (PI), бустирани с cobicistat или ritonavir.

4.4. Препоръчителни и алтернативни режими.

4.4.1. Препоръчителните АРВ режими за пациенти с HIV инфекция са тези, които имат траен вирусологичен ефект, благоприятна поносимост и профил на токсичност, както и могат да се прилагат лесно. Понастоящем на горните условия отговарят няколко режима от АРВ ЛП, които се препоръчват за стартиране на АРТ от водещите европейски и международни ръководства (Табл. 2). Препоръчителните комбинации са подредени по азбучен ред и се приемат за равностойни по ефективност.

4.4.2. Независимо от антивирусната ефективност, съществуват чувствителни разлики по отношение на токсичността, страничните ефекти и генетичната бариера към възникване на резистентност на отделните препарати. Ето защо, изборът на конкретна комбинация следва да е максимално съобразен с индивидуалните особености на пациента, в т.ч.: профил на лекарствена резистентност, носителство на HLA-B5701 алел, възраст, съпътстващи заболявания и терапии. Примери за клинични ситуации, при които определени режими имат предимство са дадени в Табл. 3. Тази таблица дава насоки за избор на първоначален АРТ режим, в зависимост от индивидуалните особености на пациента. Допълнителна информация за предимствата и недостатъците на конкретни АРВ ЛП е дадена в Табл. 4.

4.4.3. В случай, че нито един от препоръчителните режими не може да бъде приложен, независимо от причината, следва да се избере алтернативен режим (Табл. 5). Най-честите причини за прибягване до алтернативен режим са вирусна резистентност, множествена коморбидност или липса на наличност на определен продукт. Алтернативните режими се избират по реда, посочен в таблицата и при съобразяване с обстоятелствата, посочени в колона „Забележка“.

4.5. Критерии за избор на всеки конкретен лекарствен продукт/ режим (съгласно Кратката характеристика на продукта:

4.5.1. Избор на два нуклеозидни/нуклеотидни инхибитора на обратната

транскриптаза (NRTIs), като основна част от началната АРТ.

4.5.1.1. За основа на терапевтичния режим от първа линия – комбинация от два NRTI, се препоръчват ко-формулираните препарати Abacavir/Lamivudin (ABC/3TC), Emtricitabin/ Tenofovir alafenamid (TAF) или Emtricitabin/Tenofovir disoproxil fumarate (TDF), (Табл. 2). Препоръките се основават на силата и продължителността на вирусологичния ефект, краткосрочната и дългосрочна токсичност и удобството на прием. Изборът се ръководи от различията между ABC, TAF и TDF, тъй като FTC и 3TC имат малко странични ефекти и сравнима ефикасност.

4.5.1.2. На базата на данните от клинични проучвания относно бионаличност, безопасност и ефективност, както и наличността на еднотаблетна фиксирана форма, DTG/ABC/3TC се препоръчва като режим от първа линия, подходящ за повечето възрастни HIV-положителни наивни пациенти. Това е единственият еднотаблетен троен режим, достъпен към момента у нас.

4.5.1.3. ABC/3TC в комбинация с DRV/c, DRV/r, RAL, EFV, ATV/r или ATV/c се препоръчва само при изходен HIV RNA <100,000 копия/mL (вж. Табл. 3 и 4).

4.5.1.4. Abacavir е противопоказан за пациентите с положителен тест за HLA B5701 и повишен кардиоваскуларен риск.

4.5.1.5. TAF и TDF са двете одобрени за употреба форми на tenofovir.

4.5.1.6. На базата на данните от клинични проучвания относно бионаличност, безопасност и ефективност, както и наличността на комбинации с фиксирана дозировка, TAF/FTC влиза в съображение като компонент на режимите от първа линия за повечето възрастни HIV-положителни наивни пациенти, в комбинация с DTG (AI), EVG/c (AI), или RAL (AII).

4.5.1.7. Терапевтичната доза на TAF е 10 пъти по-ниска от тази на TDF, което води до намаляване на дългосрочните токсични ефекти. TAF има намалена костна и бъбречна токсичност в сравнение с TDF, поради което се препоръчва за пациенти с намалена костна плътност и силно увредена бъбречна функция (eGFR <30 ml/min/1.73 m²).

4.5.1.8. На базата на данните от клинични проучвания относно бионаличност, безопасност и ефективност, както и наличността на комбинации с фиксирана дозировка, TDF/FTC влиза в съображение като компонент на режимите от първа линия за повечето възрастни HIV-положителни наивни пациенти, в комбинация с DTG (AI), EVG/c (AI), или RAL (AII).

4.5.1.9. TDF се свързва с по-ниски нива на серумните липиди и се препоръчва при пациенти с хиперлипидемия. TDF се предпочита пред TAF при бременност (поради липса на опит с TAF) и при коинфекция с туберкулоза. TDF трябва да се избягва при пациенти с бъбречно заболяване (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) и остеопороза. (вж. Табл. 4)

4.5.1.10. В отсъствие на специфичните обстоятелства, посочени в т.4.5.1.3, 4.5.1.4, 4.5.1.7., 4.5.1.9, изборът се прави въз основа на цената и достъпността на съответните препарати.

4.5.2. Съставяне на режим, базиран на интегразен инхибитор (INSTI):

4.5.2.1. Към момента у нас са налични два интегразни инхибитора – Raltegravir и Dolutegravir. Elvitegravir и съдържащите го ко-формулирани продукти не са регистрирани в България.

4.5.2.2. Dolutegravir (DTG) е интегразен инхибитор с висока генетична бариера към възникване на резистентност. До настоящия момент няма данни за възникване на

резистентност към него при наивни на АРТ пациенти. Dolutegravir е с висока ефективност и при лекувани пациенти, с възникнала резистентност към други интегразни инхибитори (RAL, EVG). При лечение на наивни пациенти DTG се дава веднъж дневно и не зависи от приема на храна. На базата на данните от клиничните проучвания DTG влиза в съображение като компонент на режимите от първа линия при HIV-положителни възрастни наивни пациенти, самостоятелно или като коформулирана таблетка в комбинация с ABC/3TC (AI), с TAF/FTC (AI), или с TDF/FTC (AI).

4.5.2.3. Raltegravir (RAL) RAL е първият одобрен за употреба INSTI, за лечение както на наивни пациенти, така и на лекувани с АРВ ЛП пациенти. Raltegravir и Dolutegravir са напълно сравними по ефективност и ограничен брой на страничните ефекти и лекарствени взаимодействия, като не изискват бустирание. Raltegravir се приема под формата на две таблетки дневно, със или без храна. В препоръчителните първа линия режими за лечение на наивни пациенти на DHHS също са включени RAL – базирани режими: или веднъж дневно в доза 1200 mg (две таблетки от 600-mg) или два пъти дневно по 400 mg в комбинация с TDF/FTC (AI) или TAF/FTC (AII). Поради недостатъчни данни, режимът RAL в комбинация с ABC/3TC се препоръчва само в определени клинични ситуации (BII).

4.5.2.4. Elvitegravir (EVG) – Лекарственият продукт е одобрен в САЩ за лечение на пациенти с HIV инфекция и присъства в два еднотаблеткови режима: EVG/c/TDF/FTC и EVG/c/TAF/FTC. DHHS класифицира EVG/c/TAF/FTC и EVG/c/TDF/FTC като препоръчвани първоначални режими за повечето пациенти с HIV (AI). EVG/c/TAF/FTC трябва да се използва само при пациенти с изчислен CrCl ≥ 30 mL/min; EVG/c/TDF/FTC трябва да се прилага само при пациенти с CrCl ≥ 70 mL/min.

4.5.3. Съставяне на режими, базирани на не-нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза (NNRTI):

4.5.3.1. Понастоящем в Европа са одобрени следните NNRTIs: Efavirenz (EFV), Etravirine (ETR), Nevirapine (NVP) и Rilpivirine (RPV). Към момента у нас са налични Efavirenz (EFV), Etravirine (ETR) и Rilpivirine (RPV).

4.5.3.2. NNRTI-базираните режими демонстрират добра вирусологична ефективност и стабилност. Основният недостатък на NNRTIs е разпространението на NNRTI-резистентни вирусни щамове при наивни за АРТ пациенти и ниска генетична бариера за развитието на резистентност. Възможна е и кръстосана резистентност между медикаментите в класа. При пациенти лекувани с RPV, наличието на мутации за резистентност към RPV при вирусологичен неуспех може да доведат до кръстосана резистентност към други NNRTIs, включително и ETR. EFV- и RPV- базираните режими не се предпочитат като първа линия АРТ при наивни пациенти поради следните причини: ниска генетична бариера за резистентност; EFV е с по-лоша поносимост в сравнение с препоръчваните за първа линия режими; по-висока честота на вирусологичен неуспех сред пациенти с висок изходен вирусен товар ($>100,000$ копия/mL) или нисък брой на CD4 (<200 клетки/ μ l) в сравнение с пациенти, лекувани с RPV.

4.5.3.3. Efavirenz (EFV) - Ефикасност в клинични проучвания: Големи рандомизирани, контролирани проучвания и кохортни проучвания при наивни за АРТ пациенти, показват силна и стабилна вирусна супресия при пациенти, лекувани с EFV плюс два NRTIs. В клиничните проучвания, EFV-базираните режими при наивни за АРТ пациенти демонстрират супериорност или нонинфериорност спрямо няколко

сравнявани режима. На базата на тези проучвания, DHHS посочва режимите EFV/TDF/FTC (BI) или EFV плюс TAF/FTC (BII) като препоръчителни начални АРТ режими при определени клинични ситуации. Приложението на EFV в редуцирана доза не е било проучвано сред HIV популацията в САЩ, при бременни жени или пациенти, коинфектирани с туберкулоза. Поради тази причина не се препоръчва употребата на EFV в редуцирана доза.

4.5.3.4. Rilpivirine (RPV) - RPV е ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза, който е одобрен за приложение в комбинация с два NRTIs, за начална АРТ терапия на наивни пациенти с базисен вирусен товар <100,000 копия/mL. Rilpivirine е NNRTI на избор (пред Efavirenz), поради високата генетична бариера към възникване на резистентност и добра поносимост (в сравнение с честите психо-неврологични странични ефекти, наблюдавани при Efavirenz.) RPV/TDF/FTC и RPV/TAF/FTC като препоръчителни начални АРТ режими при определени клинични ситуации. Приложението на RPV плюс TAF/FTC (BII) или TDF/FTC (BI) трябва да се избягва при наивни пациенти с базисен вирусен товар <100,000 копия/mL и брой на CD4 >200 клетки /mm³. Няма достатъчно данни за комбинацията RPV плюс ABC/3TC, за да може да бъде включена в препоръчителните режими.

4.5.4. Режими, базирани на протеазни инхибитори (PIs)

4.5.4.1. Одобрените в Европа протеазни инхибитори са: Atazanavir (ATV), ATV/COBI, Darunavir (DRV), DRV/COBI, Fosamprenavir (FPV), Indinavir (IDV), Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r), Nelfinavir (NFV), Ritonavir (RTV), Saquinavir (SQV) и Tipranavir (TPV). В момента в България са налични ATV, DRV, DRV/C, FPV, LPV/r, RTV и Saquinavir. PI-базираните режими, усилен с фармакокинетичен бустер, демонстрират вирусологична ефикасност, стабилност при лечение на наивни пациенти и висока генетична бариера за резистентност. Поради тази причина, PI-базираните режими могат да бъдат полезни при пациенти с лошо придържане към терапията. Всички PIs (бустирани с RTV или COBI) инхибират CYP3A4, което може да доведе до значителни лекарствени взаимодействия. Необходимо е PIs, които се препоръчват за лечение на наивни за АРТ пациенти, да имат мощна вирусологична ефикасност, дозиране веднъж дневно с малко на брой таблетки и добра поносимост. На базата на тези критерии, в препоръчителните АРТ режими присъстват и PI-базирани режими, които включват следните протеазни инхибитори: DRV/r, DRV/c, ATV/c, или ATV/r заедно с два NNRTIs. Тези режими са опция за начални режими при определени клинични ситуации. Сравнението между DRV/r, ATV/r, и RAL, всички в комбинация с TDF/FTC, показва сравним вирусологичен ефект, но значително по-висок дял пациенти, които прекъсват лечението си поради странични ефекти (предимно хипербилирубинемия) при терапия с ATV/r.

4.5.4.2. Darunavir/Ritonavir (DRV/r) - Протеазният инхибитор Darunavir, (бустиран с Ritonavir или Cobicistat (коформулирана таблетка), има най-висока генетична бариера към вирусна резистентност сред всички класове АРВ ЛПИ, поради което се предпочита при липса на данни от теста за резистентност или при вече възникнала такава. Ограничаващи обстоятелства са: влошен липиден профил и повишен риск от сърдечно-съдови усложнения при продължителна употреба (в сравнение с INSTIs), значителен брой нежелани междулекарствени взаимодействия, необходимост от прием с храна. На базата на данните от клиничните проучвания за ефикасност и сигурност, режимите DRV/r плюс TDF/FTC (AI), или плюс TAF/FTC (AII), или плюс ABC/3TC (BII) са включени като

препоръчителни начални режими при определени клинични ситуации. На базата на проучване за биеквивалентност и проучване с едно рамо, режимите DRV/c плюс TAF/FTC или TDF/FTC (BII) и DRV/c плюс ABC/3TC (BIII) също се посочват като препоръчителни начални режими при определени клинични ситуации. DRV/c плюс TDF/FTC не се препоръчва при пациенти с CrCl <70 mL/min, докато DRV/c плюс TAF/FTC не се препоръчва за пациенти с CrCl <30 mL/min.

4.5.4.3. Atazanavir/Ritonavir (ATV/r) или Atazanavir/Cobicistat (ATV/c)

На базата на данните от клиничните проучвания за ефикасност и сигурност, АРТ режимите, включващи ATV/r и ATV/c, заедно с TAF/FTC (BII) или TDF/FTC (BI) се включват в препоръчителните начални режими при определени клинични ситуации. ATV/r или ATV/c могат да бъдат комбинирани с ABC/3TC при пациенти, които имат вирусен товар преди стартиране на АРТ - HIV RNA <100,000 копия/mL (CI за ATV/r и CIII за ATV/c). ATV/c плюс TDF/FTC не се препоръчва за пациенти с CrCl <70 mL/min, докато ATV/c плюс TAF/FTC не се препоръчва за пациенти с CrCl <30 mL/min.

4.5.4.4. Други АРВ режими за начална АРТ, (когато Abacavir, Tenofovir Alafenamide и Tenofovir Disoproxil Fumarate не могат да бъдат приложени):

Всички препоръчителни АРТ режими се състоят от два NRTIs, комбинирани трети активен медикамент. Тази стратегия обаче не е оптимална винаги за всички пациенти. В някои ситуации може да се наложи и трите, разгледани по-горе комбинации от два NRTI да бъдат избягвани, напр. при пациент, който е позитивен за HLA-B*5701 (несъвместимо с ABC), с висок риск за сърдечносъдово заболяване (несъвместимо с TAF), както и със сигнификантно бъбречно увреждане (несъвместимо с TDF). Възможна алтернатива са начални режими, които включват само един NRTI (напр. 3TC с LPV/r; 3TC с DRV/r) или изобщо не включват NRTI (DRV/r с RAL). Следните двойни режими: LPV/r плюс 3TC, DRV/r плюс 3TC, DTV+3TC, са опции за превключваща терапия при пациенти с постигната оптимална супресия. Целта е да се намали митохондриалната токсичност, която основно се свързва с NNRTIs, и не на последно място има и финансов ефект.

Режимът DRV/r плюс RAL се препоръчва като начален АРТ режим само при определени клинични ситуации (пациенти с брой на CD4 >200 клетки /mm³ и HIV RNA <100000 копия/ µL, табл.). Тези стратегии са подкрепени от съответни клинични проучвания.

4.5.4.5. Други АРВ ЛП, използвани за лечение на наивни пациенти с хронична ХИВ инфекция. Препаратите Etravirine, Saquinavir, Fosamprenavir, Lopinavir /Ritonavir, Lamivudine (като монопродукт), Lamivudine /Zidovudine, Maraviroc, Tenofovir disoproxil (като монопродукт), Zidovudine (като монопродукт) са АРВ ЛП от по-старо поколение и не влизат в съвременните препоръчителни и алтернативни режими за начална АРТ терапия.

4.5.4.6. Съгласно съвременните методични указания, при пациенти, поддържащи оптимална вирусна супресия с помощта на алтернативен АРТ режим и без данни за странични ефекти от него, не се налага промяната му. Поради това изброените по-горе АРВ ЛП все още се използват у нас за лечение на ограничен брой пациенти.

Табл.2. Препоръчителни режими за АРТ (Изберете един от посочените, на базата на горните критерии)^{19, 20}.

Режим	Дозировка	Зависимост от храна	Забележка
2 NRTIs + INSTI			
ABC/3TC/DTG ^(i, ii) AI	ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 табл. дневно	Не	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства или мултивитамини трябва да се приемат най-малко 2 ч. след или 6 ч. преди това
TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ или TDF/FTC ^(iv) + DTG AI	TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet дневно или TDF/FTC 245 ^(viii) /200 mg, 1 табл. дневно + DTG 50 mg, 1 табл. дневно	Не	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства или мултивитамини трябва да се приемат най-малко 2 ч. след или 6 ч. преди това
TAF/FTC/EVG/c ⁽ⁱⁱ⁾ i) AI или TDF/FTC/EVG/c ^(iii, iv, v) AI	TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 т. дневно или TDF/FTC/EVG/c 245 ^(viii) /200/150/150 mg, 1 табл. дневно	С храна	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства трябва да се приемат мин. 2 ч. след или 6 ч. преди това
TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ или TDF/FTC ^(iii, iv) + RAL AI	TAF/FTC 25/200 mg, 1 т дневно или TDF/FTC 245 ^(viii) /200 mg, 1 табл. дн. + RAL 400 mg, 2x1 табл. дневно	Не	Al/Ca/Mg-съдържащи антиацидни средства трябва да се приемат мин. 2 ч. след или 6 ч. преди това
2 NRTIs + NNRTI			
TAF/FTC/ RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾ АП или TDF/FTC/RPV ⁽ⁱⁱⁱ⁾ AI	TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 т. дневно или TDF/FTC/RPV 245 ^(viii) /200/25 mg, 1 табл. дневно	С храна (мин. 390 kcal)	Само при CD4 >200 cells/ μ L и ВТ <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 или PI/c			
TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ ИЛИ TDF/FTC ^(iii, iv) + DRV/c ^(v) АП или DRV/r AI	TAF/FTC 10/200 mg, 1 т. дневно или TDF/FTC 245 ^(viii) /200 mg, 1 табл. дневно + DRV/c 800/150 mg, 1т. дневно или DRV 800 mg, 1 табл. дн. + RTV 100 mg, 1 табл. дневно	С храна	Внимателно при пациенти с алергия към сулфонамиди.

¹⁹ 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

²⁰ 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.

Табл. 3. Избор на АРТ режим при конкретни клинични ситуации

Характеристики на пациента / режима	Клиничен сценарий	Препоръки	Коментари
Преди започване на АРТ	Брой CD4 <200 клетки/mm	Да не се прилагат: * RPV- базирани режими * DRV/r + RAL	* Проучванията показват висока честота на вирусологичен неуспех при пациенти с нисък брой на CD4 клетки, преди започване на АРТ
	HIV RNA >100,000 копия/mL	Да не се прилагат: * RPV- базирани режими * DRV/r + RAL * ABC/3TC + EFV или ATV/r	* Проучванията показват висока честота на вирусологичен неуспех при пациенти с висок вирусен товар (HIV RNA), преди започване на АРТ
	Позитивен HLA-B*5701	Да не се прилагат ABC-съдържащи режими.	*Свръхчувствителността към Абакавир е потенциално фатална реакция и корелира с позитивност за HLA-B*5701 алел
	Трябва да бъде започната АРТ преди резултат от тест за резистентност към АРВ	Да се избягват NNRTI-базирани режими. Препоръчва се : * DRV/r или DRV/c + tenofovir /FTC или * DTG + tenofovir /FTC	*По-чести са пренесени мутации, свързани с резистентност към NNRTI отколкото такива към PI или INSTI. * Резистентност към DRV и DTG се развива бавно, пренесена резистентност към DRV е рядка, а пренесена резистентност към DTG до момента не е докладвана
Избор на АРТ	Желателни са еднотаблеткови режими (STR), приемани веднъж дневно	Възможните STR са: * DTG/ABC/3TC * EFV/TDF/FTC * EVG/c/TAF/FTC * EVG/c/TDF/FTC * RPV/TAF/FTC * RPV/TDF/FTC	* Да не се прилага DTG/ABC/3TC, ако пациентът е позитивен за HLA-B*5701. * RPV-съдържащите STRs са по-малки по размери от другите STRs, те са препоръчителни при пациенти, които имат затруднения да преглъщат по-големи таблетки.
	Прием на храна	Режими, които могат да бъдат приемани без храна: * RAL- или DTG-базирани режими Режими, които трябва да бъдат приемани с храна: * RPV-базирани режими Режими, които трябва да бъдат приемани на празен стомах: * EFV-базирани режими	* Абсорбцията и серумната концентрация на тези лекарствени режими не се повлиява сигнификантно от храна. * Абсорбцията и серумната концентрация на тези лекарствени режими се повишава сигнификантно от храна. *Храната повишава абсорбцията на EFV и може да повиши страничните ефекти от страна на ЦНС
Наличие на	Хронично	*Да се избягва TDF	* TDF се асоциира с

придружаващи заболявания	бъбречно заболяване (определящо CrCl)	* Да се прилага ABC или TAF. * ABC може да се прилага само при негативен резултат за HLA-B*5701. * Ако HIV RNA >100,000 копия/ mL, да не се прилага ABC/3TC + EFV или ATV/r. * TAF може да се прилага само при CrCl >30 mL/min. * Да се избягва ATV. * Други възможности: • LPV/r + 3TC • RAL + DRV/r (ако броят на CD4 >200 клетки/ mm³, HIV RNA <100,000 копия/ mL)	проксимална ренална тубулопатия. * Докладват се по-чести прояви на бъбречни увреждания при пациенти на лечение с TDF в комбинация с RTV-съдържащи режими. * TAF има по-слабо влияние върху бъбречната функция и по-ниски стойности на протеинурия, отколкото TDF. * Данните от някои проучвания показват корелация между ATV и хронични бъбречни заболявания при. * ABC не се препоръчва при пациенти с кардиоваскуларни заболявания и риск за такива.
	Чернодробно заболяване с цироза	Някои APB са противопоказани или може да изискват промяна на дозата.	Вж. т.6
	Остеопороза	* Да се избягва TDF. * Да се прилага ABC или TAF. * ABC може да се прилага само при негативен резултат за HLA-B*5701. * Ако HIV RNA >100,000 копия/ mL, да не се прилага ABC/3TC + EFV или ATV/r.	* TDF се асоциира с понижаване на костната минерална плътност, паралелно с ренална тубулопатия, фосфатурия и като резултат остеомалация. * TAF и ABC се асоциират с по-слабо повлияване на костната минерална плътност, отколкото при прием на TDF
	Психиатрични заболявания	* Да се избягват EFV - и RPV – базирани режими. * Пациенти на INSTI-базирани режими и съществуващи предходни психиатрични проблеми, трябва да бъдат внимателно мониторирани.	* EFV и RPV могат да засилят психиатричните симптоми на пациентите * INSTIs имат странични невропсихиатрични ефекти според данните на проучванията.
	Наличие на заместителна опиоидна терапия	* Ако пациентът получава метадон, да се избягват EFV-базирани режими	* EFV понижава концентрациите на метадон и може да доведе до абстинентни прояви.
	HIV-асоциирана деменция (HAD)	* Да се избягват EFV - базирани режими. * Благоприятни са DTG-или DRV- базирани режими.	* EFV- свързани невропсихиатрични ефекти * Добра пенетрация в ЦНС е установена при DTG- или DRV-базирани режими.
	Висок сърдечно-съдов риск	* Да се прилагат DTG-, RAL- или RPV-базирани режими * Да се избягват ABC- и LPV/r – базирани режими. * ATV- базиран режим е	* Данните от някои проучвания показват повишен кардиоваскулаторен риск при приложение на някои PIs (DRV, IDV, FPV, и LPV/r), докато няма такива данни за ATV.

		за предпочитане пред DRV- базиран режим.	
	Хиперлипидемия	* Следва да бъдат избягвани следните APB, които се асоциират с дислипидемия: • PI/r или PI/c • EFV • EVG/c	* DTG, RAL, и RPV имат по-малко влияние върху липидния профил. * TDF има по-благоприятен ефект върху липидния профил в сравнение с ABC или TAF.
	Пациенти с анамнеза за лошо придържане към терапията	* Да се прилагат режими с бустирани PI- или DTG.	* Висока генетична бариера за резистентност
	Изисква се лечение за HCV		Вж. 6.6
	HBV- коинфекция	* Да се прилага TDF или TAF в комбинация с FTC или 3TC, когато е възможно	Вж. 6.3
	При лечение на туберкулоза с rifamycin	* Не се препоръчва TAF в комбинация с всеки rifamycin-съдържащ режим. * При приложение на Rifampin: • може да бъде прилаган EFV с коригиране на дозата * При приложение на PI-базиран режим, да се прилага rifabutin вместо rifampin	Вж. 7.2

Табл. 4 Предимства и недостатъци на APB ЛП включени в препоръчителните и алтернативни режими

APB Клас	APB ЛП	Предимства	Недостатъци
NRTIs	ABC/3TC	Коформулирана таблетка с DTG	* Може да причини животозастрашаваща реакция на свръхчувствителност при пациенти, позитивни за HLA-B*5701 алел. Изисква се предварително тестване за HLA-B*5701. * Резултатите от проучването ACTG 5202, показват, че пациенти с базисна HIV RNA $\geq 100,000$ copies/mL имат по-слаб вирусологичен отговор, когато ABC/3TC се прилага заедно с EFV или ATV/r в сравнение с комбинацията с TDF/FTC. Тази разлика не се установява, когато ABC/3TC се използва в комбинация с DTG. * Употребата на ABC се асоциира с кардиоваскуларно заболяване и събитие, но не при всички

			проучвания.
	TAF/FTC	Коформулирана таблетка с EVG/с или RPV * Има терапевтична активност срещу HBV; препоръчва се при пациенти с HIV/HBV коинфекция * По-малко нарушение на бъбречната функция, съответно по-малко протеинурия, по-малко намаляване на BMD, отколкото при употреба на TDF/FTC * Одобрени са за пациенти с $eGFR \geq 30 \text{ mL/min}$	* Свързано е с по-високи нива на липидите, в сравнение с TDF
	TDF/FTC	Коформулирана таблетка с EFV, EVG/с и RPV * Има терапевтична активност срещу HBV; препоръчва се при пациенти с HIV/HBV коинфекция * По-добър вирусологичен отговор, отколкото при пациенти на терапия с ABC/3TC в комбинация с ATV/r или EFV, когато вирусният им товар е $\geq 100,000 \text{ copies/mL}$ * По-ниски серумни нива на липидите отколкото при лечение с ABC или TAF	* Ренална токсичност, включително проксимална тубулопатия и остра или хронична бъбречна недостатъчност * Остеомалация, понижава BMD повече, отколкото другите NRTI комбинации
INSTIs	DTG	Коформулирана таблетка с ABC и 3TC * По-висока бариера за резистентност, в сравнение с EVG или RAL * Не изисква прием на храна * Няма CYP3A4 взаимодействия * Благоприятен липиден профил	* Оралната абсорбция на DTG може да бъде редуцирана при едновременно приложение на лекарства, съдържащи поливалентни катиони * Инхибира реналната тубуларна секреция на Cr и може да повиши серумния Cr без да повлиява гломерулната функция * UGT субстрат; потенциал за лекарствени взаимодействия * Депресия и суицидни мисли (при пациенти с предходни психиатрични проблеми)
	EVG	Коформулирана таблетка с TDF/FTC или с TAF/FTC и с cobicistat * В сравнение с ATV/r, причинява по-малко повишение в общия и LDL холестерол	* Препоръчва се единствено при пациенти с базисен $CrCl \geq 70 \text{ mL/min}$ * Оралната абсорбция на EVG може да бъде редуцирана при едновременно приложение на лекарства, съдържащи поливалентни катиони * COBI инхибира активната тубуларна секреция на Cr и може да повиши серумния Cr без да повлиява гломерулната функция * По-ниска генетична бариера за резистентност, отколкото бустираните PI- или DTG-базираните режими * Изисква прием на храна

			* Депресия и суицидни мисли (при пациенти с предходни психиатрични проблеми)
NNRTIs	EFV	Коформулирана таблетка с TDF/FTC * Дългосрочен клиничен опит с EFV * EFV-базираните режими (с изключение на EFV/ ABC/3TC) имат доказана ефикасност при пациенти с висока HIV RNA	* Невропсихиатрични (ЦНС) странични ефекти, включително депресия и суицидитет * Тератогенност при нечовешки примати * Дислипидемия * Обрив * Удължаване на QT интервал * Пренесена резистентност, по-често от колкото при лечение с PIs и INSTIs * По-висок риск от резистентност и провал на терапията, отколкото при лечение с PIs * Потенциал за CYP450 лекарствени взаимодействия * Трябва да бъде приеман на празен стомах * Към момента няма налични данни от клинични изпитвания с комбинираната таблетка (EFV/TDF/FTC) при лечение на наивни пациенти или при лекувани пациенти с многократен неуспех

	RPV	Коформулирана таблетка с TDF/FTC и TAF/FTC * RPV/TDF/FTC и RPV/TAF/FTC имат по-малки размери на таблетката, в сравнение с другите коформулирани APB таблетки * В сравнение с EFV има по-малко ЦНС странични ефекти и по-малко нарушения в липидния статус на пациента	* Не се препоръчва при пациенти с базисна HIV RNA >100,000 copies/mL или CD4 брой <200 cells/mm³, поради по-висок риск от вирусологичен неуспех * Депресия и суицидизъм * Удължаване на QT интервал * Обрив * По-често се наблюдава пренесена резистентност, отколкото при лечение с PIs и INSTIs * Повече NNRTI-, TDF-, и 3TC-асоциирани мутации при вирусологичен неуспех, отколкото с EFV и 2 NRTIs * Потенциал за CYP450 лекарствени взаимодействия * Изисква прием на храна (>390 kcal) * Изисква киселина за адекватна абсорбция * Контраиндицирано е съвместно приложение с PPIs * Да се мониторира едновременното приложение с H2 антагонисти или антиациди
PIs	ATV/c or ATV/r	* По-висока генетична бариера за резистентност, отколкото NNRTIs, EVG, и RAL * Не честа PI резистентност по време на вирусологичен неуспех, с PK-усилени PIs * ATV/c и ATV/r имат подобна вирусологична активност и профил на токсичност	* Обичайно водят до индиректна хипербилирубинемия * Изискват прием на храна * Абсорбцията зависи от храна и ниско стомашно pH * Нефролитиаза, холелитиаза, нефротоксичност * Гастроинтестинални странични ефекти * Инхибитори и субстрати на CYP3A4 : потенциал за лекарствени взаимодействия
	ATV/c	Коформулирана таблетка	* COBI инхибира активната тубуларна секреция на на Cr и може да повиши серумния Cr без да повлиява гломерулната функция. * Не се препоръчва коадминистрация с TDF при пациенти с CrCl <70 mL/min * По-краткосрочен клиничен опит, в сравнение с ATV/r * Инхибитор на CYP3A4
	DRV/r	* По-висока генетична бариера за резистентност, отколкото NNRTIs, EVG, и RAL * Не честа PI резистентност по време на вирусологичен неуспех, с PK-усилени PIs	* Обрив * Изисква прием на храна * Гастроинтестинални странични ефекти * Инхибитор и субстрат на CYP3A4 : потенциал за лекарствени взаимодействия * Повишен кардиоваскуларен риск
	DRV/c	Коформулирана таблетка	* По-краткосрочен клиничен опит, в

			сравнение с DRV/r * COBI инхибира активната тубуларна секреция на на Cr и може да повиши серумния Cr без да повлиява гломерулната функция. * Не се препоръчва коадминистрация с TDF при пациенти с CrCl <70 mL/min * COBI (като RTV) е силен CYP3A4 инхибитор, което може да доведе до взаимодействия с CYP3A субстрати.
	LPV/r	Само коформулирана таблетка с RTV * Не изисква прием на храна	* Изисква 200 mg дневно RTV * Възможен висок риск от миокарден инфаркт, асоцииран с кумулативна употреба на на LPV/r * В някои проучвания е установено удължаване на PR и QT интервал * Да се прилага с повишено внимание при пациенти с риск за сърдечни заболявания или получаващи медикаменти с подобен ефект * Възможна нефротоксичност * CYP3A4 инхибитори и субстрати: потенциал за лекарствени взаимодействия

Табл. 5. Алтернативни режими (използвайте само в случай, че нито един от препоръчителните режими не може да бъде приложен)^{21,22}

Режим	Дозировка	Зависимост от храна	забележка
2 NRTIs + INSTI			
ABC/3TC ^(i, ii) + RAL	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дневно + RAL 400 mg, 2x1 табл. дневно	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, iii) + EFV ^(vi)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дневно + EFV 600 mg, 1 табл. дневно	Да се приемат непосредствено преди лягане или 2 ч. преди вечеря	Само при HIV-VL < 100,000 copies/ mL
TDF/FTC/EFV ^(iii, vii)	TDF/FTC/EFV 245 ^(viii) /200/600 mg, 1 табл. дневно	Да се приемат непосредствено преди лягане или 2 ч. преди вечеря	
2 NRTIs + PI/r или PI/c			
TAF/FTC ⁽ⁱⁱⁱ⁾ (BII) или TDF/FTC ^(iii, iv) (BI) + ATV/c ^(vii, viii) или ATV/r	TAF/FTC 10/200 mg 1 т. дневно или TDF/FTC 245 ^(viii) /200 mg, 1 табл. Дн + ATV/c 300/150 mg, 1 tablet дневно или + ATV 300 mg, 1 табл. дневно + RTV 100 mg 1 табл. дневно	С храна	
ABC/3TC ^(i, ii) +	ABC/3TC 600/300 mg, 1	С храна	

ATV/c ^(vii,viii) или ATV/r (CI)	табл. дн+ + ATV/c 300/150 mg 1 т. дневно или ATV 300 mg, 1 табл. дн + RTV 100 mg, 1 табл. дневно		
ABC/3TC ^(i,ii) + DRV/c или DRV/r	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дн+ + DRV/c 800/150 mg, 1 т. дневно или DRV 800 mg, 1 табл. дн+ RTV 100 mg 1 табл. дневно	С храна	Внимателно при пациенти с алергия към сулфонамиди.
Други комбинации			
RAL ⁽ⁱⁱⁱ⁾ + DRV/c или DRV/r	RAL 400 mg, 2x1 табл. дневно + DRV 800 mg, 1 табл. дн + RTV 100 mg, 1 табл. дневно	С храна	Само при CD4 count > 200 cells/ μ L и BT < 100,000 copies/mL. Едновременно приемане на антиациди, съдържащи Al или Mg не се препоръчва.

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 отепrazole 20 mg и да се приема 12 ч. преди ATV/r. H2 – антагонистите да се приемат 12 ч. преди или 4 ч. след ATV.

5. Първична HIV инфекция.

5.1. Дефиниране на първична HIV инфекция.

5.1.1. Данни за излагане на висок риск в рамките на предходните 6 месеца и:

5.1.2. Откриваем HIV вирус в плазмата (p24 Ag и/или HIV BT > 1000 копия/mL) и/или

5.1.3. Разгръщаш се анти тялов отговор (отрицателен, неопределен или слабо положителен резултат от ELISA и имуноблот). При установяването на анти теля (сероконверсия), инфекцията се определя като новооткрита.

5.1.4. Наличие на клинични симптоми в 23-92% от случаите.

5.1.5. Всички лица с установена HIV РНК и отрицателни или неопределени нива от

серологичен тест трябва да получат потвърдителен резултат за наличие на HIV-специфични антитела след сероконверсията чрез последващи тестове. Интервалът между отделните тестове е една седмица.

5.1.6. По време на диагностичния процес трябва да се вземе предвид възможно въздействие на пре- или пост- експозиционна профилактика, която може да окаже влияние на появата на различните диагностични маркери за HIV инфекция).

5.2. Класификация на първичната HIV инфекция:

5.2.1. Остра инфекция: открива се HIV (p24 Ag и/или HIV-RNA) при липса на HIV-специфични антитела.

5.2.2. Скорошна инфекция: откриват се HIV антитела (до 6-ия месец от инфектирането).

5.3. Лечение.

5.3.1. Започване на лечение при първична HIV инфекция се препоръчва във всички случаи.

5.3.2. Обстоятелства при които се обсъжда незабавно започване на терапия:

5.3.2.1. остра инфекция;

5.3.2.2. тежка или продължителна симптоматика;

5.3.2.3. неврологична симптоматика;

5.3.2.4. възраст > 50 години;

5.3.2.5. CD4 абсолютен брой < 350 клетки / μ L.

5.3.3. Препоръките се основават на:

5.3.3.1. доказани вирусологични и имунологични предимства и очаквано клинично предимство от ранното започване на терапията;

5.3.3.2. намаляване на риска от разпространение на HIV инфекцията;

5.3.3.3. обичайно късия интервал между откриването на първичната HIV инфекция и спадането на броя на CD4 < 500 клетки/ μ L;

5.3.3.4. намаляване на безпокойството на инфектирания и улесняване разкриването на контактните лица.

5.3.4. HIV позитивните лица трябва да са съгласни със започването на терапията. Лекуващият лекар трябва да ги насърчи, като изтъкне предимствата от ранното започване на терапията. Пациентите трябва да бъдат запознати и с недостатъците от ранното започване²¹. Безсимптомните пациенти със скорошна инфекция и съхранен брой CD4 клетки, които желаят да отложат започването на терапията, трябва да бъдат включени в режим на проследяване, съгласно правилата при хронична HIV инфекция. Веднъж започната, терапията трябва да продължи без последващи прекъсвания.

5.4. Избор на терапия.

5.4.1. При показания за незабавно започване, терапията може да се стартира преди получаване на резултатите от тестовете за резистентност. В такива случаи се препоръчва да се започне с бустиран PI, от гледна точка на повишаване на генетичната бариера към резистентност на цялостния режим. INSTI също влизат в съображение поради бързото

²¹ Потенциалните недостатъци на рано започнатата терапия са: понастоящем липсват сигурни, контролирани доказателства за дългосрочен клиничен успех на лечението на първичната HIV инфекция (за разлика от случаите, когато лечението започва на по-късен етап); даните, подкрепящи незабавното лечение са презимно от пациенти със симптоматична първична инфекция; вероятността за посттерапевтичен контрол е ниска; прекъсването на терапията обикновено води до повишаване на вирусния товар и маркерите на възпалението. възможни са странични ефекти от продължителната терапия (токсичност, резистентност); малък брой серопозитивни лица могат спонтанно да контролират инфекцията ("елитни контролатори").

постигане на вирусна супресия. Следователно, могат да се използват комбинации от TDF или TAF, FTC и бустирани DRV или INSTI, съобразно посочените по-горе критерии.

5.4.2. Ако е необходимо, комбинацията се коригира след получаването на резултатите от теста за резистентност или след постигане на вирусна супресия. При липса на възможност за приложение на горните режими, изборът на терапия може да бъде подпомогнат от националните данни за трансмитираната лекарствена резистентност.

5.4.3. При избора на начален режим трябва да се вземе предвид всякаква пре- или постекспозиционна профилактика, която пациентът е провеждал.

5.4.4. Препоръчва се включването на HIV-позитивните лица в клинични проучвания, изследващи нови терапевтични стратегии.

5.5. Други съображения:

5.5.1. Всички серопозитивни лица трябва да се изследват за полово-предавани инфекции (сифилис, гонорея, хламидия, както и HBV и HCV-инфекции).

5.5.2. За откриване на скорошна HCV инфекция се препоръчва изследване за HCV РНК. По този начин се избягва фалшиво негативен резултат, в случай че сероконверсията е забавена.

5.5.3. На всички жени в репродуктивна възраст с остра HIV-инфекция следва да се извърши тест за бременност.

5.5.4. Всички новооткрити HIV-позитивни лица следва да се консултират относно големия риск от предаване на инфекцията, превантивните мерки (използване на презервативи, еднократни инструменти за инжектиране и прибори за приготвяне на наркотик), както и необходимостта да се уведомят и изследват партньорите.

6. Клинично мониториране и лечение на хепатит В (HBV) и хепатит С (HCV) ко-инфекция при HIV-инфектирани лица

Всеки пациент с HCV/HIV ко-инфекция трябва да получава свободна от интерферон (IFN) терапия с директно действащи антивирусни лекарствени продукти (DAAs) за ерадикация на HCV, независимо от степента на чернодробна фиброза. Данните от редица проучвания показват по-бърза прогресия на чернодробната фиброза при ко-инфектирани пациенти. Използваните понастоящем режими с DAAs са с отлична ефективност и добра поносимост при HCV/HIV ко-инфектирани пациенти, подобно на HCV моно-инфектирани. Всички пациенти с HBV/HIV ко-инфекция трябва да получават антиретровирусна терапия (АРТ), включваща Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) или Tenofovir alafenamid (TAF) освен при данни за непоносимост към Tenofovir, TAF се препоръчва за пациенти с намалена костна плътност и увредена бъбречна функция (вж. т. 4.3.12. и 4.3.13).

6.1. Скриниране на HIV-инфектирани лица за коинфекция с хепатитен вирус:

6.1.1. Всички HIV-позитивни пациенти се скринират за хепатит С (HCV) след установяване на HIV инфекцията и след това - веднъж годишно (вж. Табл 1). Скринингът включва тест за специфични антитела срещу HCV. Позитивният резултат от скрининга трябва да бъде последван от изследване за HCV-RNA и определяне на генотипа на HCV. Пациентите с рисково поведение: употребяващи интравенозни наркотици (IDU), практикуващи „chem sex” (секс под влияние на психотичноактивни вещества), травматичен секс, увреждащ лигавиците, небезопасен анален сексуален контакт, прясна СПИ), както и с необяснимо увеличение на чернодробните трансаминази и негативен тест за антитела срещу HCV, трябва да бъдат тествани за HCV-RNA за ранно установяване на инфекцията. Тестът за HCV-RNA се препоръчва и при пациенти с висок риск за HCV ре-инфекция след успешно лечение или спонтанно изчистване.

6.1.2. HIV-позитивните лица се скринират за хепатит А (HAV) и хепатит В (HBV), (вж. Табл 1). Пациенти, които са anti-HBc позитивни и HBsAg – негативни, и особено тези с повишени чернодробни трансаминази, трябва да бъдат скринирани за HBV-DNA, за да се търси окултна HBV инфекция.

6.1.3. Всички HBsAg-позитивни пациенти трябва да бъдат изследвани за антитела срещу HDV.

6.1.4. При пациенти с цироза, коинфектирани с HBV или HCV, е необходим скрининг за хепатоцелуларен карцином (НСС). Пациентите с HBV-коинфекция, но без цироза, се скринират за хепатоцелуларен карцином при данни за хроничен хепатит (повишени трансаминази) или - рискови фактори за НСС (фамилна анамнеза за НСС, азиатски или африкански произход).

6.2. Специфична профилактика (имунизация) срещу хепатитни вируси:

Препоръчва се извършване на имунизация срещу хепатит А (HAV) и хепатит В (HBV) на HIV-инфектиращи пациенти, при които не се установяват anti-HAV IgG антитела или anti-HBs антитела. Отговорът към ваксината срещу HBV зависи от броя на CD4 клетките и вирусният товар (HIV-VL). При пациенти с нисък брой CD4 (< 200 клетки/ μ L) и активна HIV репликация, се препоръчва да се започне първо АРТ, а ваксинацията да е последваща. за влиянието на имунизация при пациенти, които са положителни за anti-HBc IgG (HBsAg негативен, anti-HBc позитивен и anti-HBs негативен профил), не се препоръчва, поради липса на данни за ефекта. При HIV-позитивни пациенти, с недостатъчен антителен отговор след имунизация срещу HBV (anti-HBs < 10 IU/L), се препоръчва реимунизация. Пациенти, при които не се установява сероконверсия след HBV ваксина, остават рискови и трябва да се скринират ежегодно за HBV инфекция. При тези пациенти се препоръчва антиретровирусна терапия базирана на TDF или TAF, което е и превенция на HBV инфекцията.

6.3. Лечение на HBV/HIV ко-инфекция:

6.3.1. Всички пациенти с HBV/HIV ко-инфекция трябва да получават антиретровирусна терапия, която да включва TDF или TAF, изключение правят пациентите, които имат непоносимост към Tenofovir.

6.3.2. За пациенти с HBV/HIV ко-инфекция и промени в костната минерална плътност или бъбречната функция се препоръчва антиретровирусната комбинация да включва TAF.

6.3.3. При пациенти с противопоказания за TDF или TAF, и които не са лекувани с lamivudine (ЗТС), може да се включи Entecavir, паралелно с оптимална антиретровирусна терапия.

6.3.4. Пациенти с чернодробна цироза и нисък брой CD4, трябва да бъдат проследявани внимателно през първия месец след започване на АРТ, поради риск от развитие на възпалителен синдром на имунно възстановяване (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS) и последваща чернодробна декомпенсация.

6.3.5. При превключване от TDF/TAF-базиран режим към лекарства с по-ниска генетична бариера (като FTC или ЗТС), следва да се подходи с особено внимание. Това се отнася особено за лекувани с ЗТС пациенти с цироза поради възможност за развитие на резистентни мутации. Такива са описани и при пациенти с доказана резистентност на HBV към ЗТС, които е трябвало да бъдат превключени от TDF на Entecavir.

6.3.6. Не е напълно изяснено каква е оптималната продължителност на лечението с нуклеоз(т)идни аналози с активност срещу HBV инфекцията, поради което се препоръчва дългосрочна терапия с анти-HBV нуклеоз(т)иди като част от АРТ. Когато е необходимо да се промени АРТ, лекарствените продукти с анти-HBV активност могат да бъдат спрени при HBeAg-негативните пациенти, както и при условие, че HBe-сероконверсията

е с продължителност поне една година след потвърдена HBs-сероконверсия. При пациенти с чернодробна цироза не се препоръчва спирането на ефективна анти-HBV терапия, поради риск от прогресия на чернодробното заболяване.

6.3.7. В случаи на химиотерапия или друга имunosупресия при HBsAg позитивни пациенти, трябва да се добави TDF/TAF като профилактика на HBV инфекцията, независимо от нивата на HBV-DNA.

6.3.8. Anti-HBc позитивни пациенти, лекувани с тежка имunosупресивна терапия (химиотерапия за лимфома/левкемия или трансплантация на стволови-клетки или солиден орган) трябва да получават TDF/TAF базирана терапия за превенция на реактивацията на HBV инфекцията.

6.3.9. При anti-HBc позитивни пациенти, лекувани с друга имunosупресивна терапия (например инхибитор на TNF alpha, rituximab) се изследват HBV DNA и HBsAg за реактивация на HBV инфекцията. Ако това не е възможно се препоръчва включване на TDF/TAF в терапията.

6.3.10. При липса на отговор към анти-HBV имунизацията, в АРТ режима трябва да се включат TDF или TAF.

6.4. Пациенти с HDV инфекция:

При пациенти с HDV ко-инфекция и сигнификантна чернодробна фиброза ($\geq F2$), се препоръчва продължително (> 18 месеца) лечение с пегилиран интерферон (PEG-IFN), в комбинация с TDF-базирана антиретровирусна терапия. Ефикасността на лечението трябва да се мониторира с тестове за количествено измерване на HBV-DNA и HDV-RNA, по възможност с последваща оценка на чернодробната фиброза. На пациенти с положителни anti-HCV антитела и откриваема HCV-RNA се предлага лечение за HCV ко-инфекцията. Идеалните крайни цели на лечението за хепатит D са трайно отрицателна HDV-RNA и anti-HBs сероконверсия, но те се постигат сравнително рядко. По-реалистично е постигането на хистологичната ремисия на чернодробното заболяване.

6.5. Диагностициране и мониториране на HCV коинфекция.

6.5.1. След установяване на антитела срещу HCV, трябва да се извърши количествено изследване на HCV-RNA.

6.5.2. Четири и 12 седмици след диагностициране на остра HCV инфекция, изследването за HCV-RNA се повтаря за преценка на терапевтично поведение.

6.5.3. При хронична HCV инфекция е необходимо да се направи оценка на придружаващите причини за чернодробно увреждане и/или извънчернодробна HCV болест. Прави се оценка на алкохолната консумация, възможни придружаващи заболявания – сърдечно-съдови, бъбречни, автоимунни, генетични или метаболитни чернодробни заболявания (напр. генетична хемохроматоза, захарен диабет или затлъстяване) и лекарствено-индуцирана хепатотоксичност.

6.5.4. Оценката на степента на чернодробно увреждане включва: стадиране на фиброзата (FibroScan, чернодробна биопсия или серумни маркери за фиброза²²), изследване на пълна кръвна картина, ALT, AST, GGT, ALP, оценка на хемостазата (коагулация, албумин, холинестераза). При данни за цироза се препоръчва ултразвуково изследване на всеки 6 месеца и гастроскопия на всеки 3-4 години, при условия че не са установени варици на хранопровода.

²² Серумните маркери за фиброза включват APRI, FIB-4, хиалуринова киселина, Fibrometer, Fibrotest, Forns, Hepascore и други индикатори. По-комплексните тестове Fibrometer, Fibrotest и Hepascore са по-точни предиктори за чернодробна фиброза отколкото биохимичните тестове APRI, FIB-4 или Forns.

6.5.5. Преди започване на лечение за HCV със свободни от IFN режими следва да се определи генотипът на HCV и да се оценят чернодробната и бъбречната функция на пациента.

6.5.6. По време на лечението със свободни от интерферон (IFN) режими, на всеки 2 седмици се изследват пълна кръвна картина, креатинин и чернодробни ензими.

6.5.7. При пациенти със сигнификантна фиброза ($\geq F2$) на всеки 2-4 седмици се изследват пълна кръвна картина, креатинин, чернодробни ензими, билирубин, албумин и INR. HCV-RNA трябва да се проследи през 2-4 седмици, както и накрая на лечението и 12 седмици след приключване на лечението.

6.5.8. По отношение на HIV инфекцията е необходимо да се проследяват броя на CD4 клетките и HIV-VL на всеки 12 седмици.

6.6. Лечение на хронична HCV /HIV ко-инфекция:

6.6.1. Всеки пациент с хронична HCV/HIV ко-инфекция трябва да бъде лекуван със свободни от IFN анти-HCV режими, независимо от стадия на чернодробна фиброза (Табл. 2). Режимите, съдържащи IFN не се препоръчват.

6.6.2. Лекарствените режими за HCV инфекция при HCV/HIV ко-инфектирани пациенти са аналогични на тези при HCV моно-инфектирани пациенти.

6.6.3. Повторно тестване за генотип и субтип трябва да бъде извършено на пациенти с предходни тестове от втора генерация или - с повишен риск за „суперинфекция“.

6.6.4. Протеазните инхибитори за лечение на HCV от първо поколение Bosprevir и Telaprevir (показани само при генотип 1) не са препоръчителни, поради по-висока токсичност.

6.6.5. Протеазният инхибитор от второ поколение Simeprevir може да причини хипербилирубинемия и кожна реакция (фотосенсибилизация).

6.6.6. Преди да се започне лечението с протеазни инхибитори за HCV трябва внимателно да се преценят възможните лекарствени взаимодействия с терапевтичния режим за HIV.

6.6.7. Ако първият курс на лечение с DAAs е бил неефективен, последващото лечение трябва да включва поне два препарата от активни класове, според теста за резистентност, като поне единият е с висока генетична бариера към развитие на резистентност, да бъде по-продължително и да се добави Ribavirin (RBV).

6.6.8. При пациенти с декомпенсирана цироза се препоръчва режимът SOF/VEL без протеазни инхибитори, в комбинация с RBV, за 24 седмици.

6.6.9. Преди повторна терапия за HCV трябва да се направи отново тест за резистентност (само в гена с предишни мутации RAS (resistance associated substitutions)).

6.6.10. По-краткотрайно лечение (8 седмици при нециротици и 12 седмици при компенсирана цироза) без RBV може да бъде приложено при пациенти, които не са лекувани до момента с NS5A инхибитори и не са инфектирани с генотип 3 на HCV; всички останали трябва да бъдат лекувани поне 16 седмици.

6.6.11. Добавяне на SOF към GLE/PIB трябва да бъде обсъдено при пациенти, лекувани с NS3 и NS5A инхибитори, според тестовете за резистентност. Ако е налична комбинацията SOF/VEL/VOX, трябва да бъде прилагана за 12 седмици без RBV при всички пациенти без декомпенсирана цироза.

6.6.12. Първичната цел на лечението на HCV е постигане на неоткриваема HCV-RNA на 12-та седмица след края на терапията (оценката се извършва с високочувствителни молекулярни тестове) или неоткриваем HCV core антиген, ако горните не са налични.

HCV генотип	Лекарствен режим	Продължителност на лечението при пациенти без цироза	Продължителност на лечението при пациенти с компенсирана цироза	Продължителност на лечението при пациенти с декомпенсирана цироза
1 и 4	1) SOF + SMP +/- RBV 2) SOF/LDV +/- RBV 3) SOF + DCV +/- RBV 4) SOF/VEL 5) SOF/VEL/VOX 6) OBV/PTV/r + DSV 7) OBV/PTV/r + DSV+ RBV 8) OBV/PTV/r + RBV 9) EBR/GZR 10) GLE/PIB	1) Само при 4 генотип: 12 седмици с RBV или 24 седмици без RBV(a) 2) 8 седмици без RBV(b) или 12 седмици +/- RBV(c) 3) 12 седмици +/- RBV(c) 4) 12 седмици 5) 8 седмици (h) 6) 8(e) - 12 седмици при генотип 1b 7) 12 седмици при генотип 1a 8) 12 седмици при генотип 4 9) 12 седмици (f) 10) 8 седмици	1) Само при 4 генотип: 12 седмици с RBV или 24 седмици без RBV(a) 2) 12 седмици с RBV(d) 3) 12 седмици + RBV(d) 4) 12 седмици 5) 12 седмици при генотип 1b 6) 12 седмици при генотип 1a 7) 24 седмици при генотип 1a 8) 12 седмици при генотип 4 9) 12 седмици 10) 12 седмици	1) Не се препоръчва 2) 12 седмици с RBV(d) 3) 12 седмици + RBV(d) 4) 12 седмици + RBV 5) не се препоръчва 6) не се препоръчва 7) не се препоръчва 8) не се препоръчва 9) не се препоръчва 10) не се препоръчва
2	1) SOF + DCV 2) SOF/VEL 3) SOF/VEL/VOX 4) GLE/PIB	1) 12 седмици 2) 12 седмици 3) 8 седмици (h) 4) 8 седмици	1) 12 седмици 2) 12 седмици 3) 12 седмици 4) 12 седмици	1) 12 седмици + RBV 2) 12 седмици + RBV 3) не се препоръчва 4) не се препоръчва
3	1) SOF + DCV +/- RBV 2) SOF/VEL +/- RBV 3) SOF/VEL/VOX 4) GLE/PIB	1) 12 седмици +/- RBV(g) или 24 седмици без RBV 2) 12 седмици +/- RBV(g) или 24 седмици без RBV 3) 8 седмици (h) 4) 8 седмици (i)	1) 24 седмици с RBV 2) 12 седмици +/- RBV(g) или 24 седмици без RBV 3) 8 седмици (h) 4) 12 седмици (i)	1) 24 седмици с RBV 2) 24 седмици с RBV 3) не се препоръчва 4) не се препоръчва
5 и 6	1) SOF/LDV +/- RBV 2) SOF + DCV +/- RBV 3) SOF/VEL 4) SOF/VEL/VOX 5) GLE/PIB	1) 12 седмици +/- RBV(a) или 24 седмици без RBV 2) 12 седмици +/- RBV(a) или 24 седмици без RBV 3) 12 седмици 4) 8 седмици (h) 5) 8 седмици	1) 12 седмици + RBV (d) 2) 12 седмици + RBV (d) 3) 12 седмици + RBV 4) 12 седмици 5) 12 седмици	1) 12 седмици + RBV (d) 2) 12 седмици + RBV (d) 3) 12 седмици + RBV 4) не се препоръчва 5) не се препоръчва

DCV = daclatasvir ; DSV = dasabuvir ; EBR = elbasvir ; GLE = glecaprevir ; GZR = grazoprevir ; LDV = ledipasvir ; OBV = ombitasvir ; PIB = pibrentasvir ; PTV/r = paritaprevir/RTV ; RBV = ribavirin ; SMP = simeprevir ; SOF = sofosbuvir ; VEL = velpatasvir ; VOX = voxilaprevir

а) При лечение на лекувани вече пациенти продължителността е 12 седмици и се добавя RBV или по-продължително лечение до 24 седмици без RBV.

б) 8 седмици лечение без RBV само при нелекувани до момента пациенти с F < 3 и базисна HCV-RNA < 6 млн. IU/mL.

в) Добавяне на RBV при генотип 1a при лекувани вече пациенти, но не и при пациенти без NS5A RASs, ако е възможно тестване за RASs.

- d) При пациенти с непоносимост към RBV, лечението може да продължи до 24 седмици. RBV може да бъде пропуснат при нелекувани до момента пациенти или лекувани с компенсирана цироза, но без NS5A RAS.
- e) 8 седмично лечение без RBV само при пациенти без цироза.
- f) Увеличението на продължителността на лечението до 16 седмици и добавяне на RBV при пациенти с генотип 1a с базисна HCV-RNA > 800.000 IU/mL и NS5A RASs и при лекувани пациенти с генотип 4 HCV и HCV-RNA > 800.000 IU/mL.
- g) Добавяне на RBV само при лекувани пациенти с базисни NS5A RASs, ако е възможно тестване за RAS; ако тези пациенти имат непоносимост към RBV, лечението може да се удължи на 24 седмици без RBV.
- h) Удължаване на лечението до 12 седмици при пациенти, лекувани вече с DAA.
- i) Продължителността на лечението при генотип 3 HCV, при провал на предишното лечение с IFN и RBV +/- SOF или SOF и RBV трябва да бъде 16 седмици.

6.7. Лечение на остра HCV инфекция.

Лечение на остра HCV инфекция може да се обмисля при пациенти, при които не се отбелязва намаление на HCV-RNA поне с $2 \cdot \log$ в сравнение с изходните стойности и персистира 12 седмици след поставяне на диагнозата остра HCV инфекция. Лечение се препоръчва при пациенти с висок риск от трансмисия на инфекцията. Препоръчаните терапевтични режими са аналогични на използваните за лечение на хронична HCV инфекция при пациенти без цироза. При пациенти с ниска базисна HCV RNA се препоръчват по-кратки терапевтични курсове.

6.8. АРТ при пациенти с хепатитна коинфекция:

На всички HIV-позитивни пациенти с HBV и/или HCV ко-инфекция се препоръчва започване на АРТ, независимо от броя на CD4 клетките. Спирането на АРТ е свързано с по-висок риск за СПИН и не-СПИН свързани заболявания, както и за развитие на тежък хепатит и чернодробна недостатъчност:

6.9. Пациенти в краен стадий на чернодробно заболяване:

HIV-позитивни пациенти с чернодробна цироза изискват същото терапевтично поведение по отношение на езофагеалните варици, хепатореналния синдром, чернодробната енцефалопатия или асцитата, както при HIV-негативни пациенти. Много важно е започването на АРТ при пациенти с цироза, тъй като значително се подобрява преживяемостта им. Пациенти с хепатоцелуларен карцином или MELD-score > 15, брой на CD4 клетките > 100 клетки / μ L и възможност за ефикасна и продължителна АРТ, трябва да бъдат преценявани за чернодробна трансплантация.

7. Провеждане на антиретровирусно лечение при пациенти с коинфекция туберкулоза/HIV.

7.1. Коинфекция с туберкулоза при HIV+ лица:

7.1.1. Една трета от човешката популация е инфектирана с *M. Tuberculosis (MTB)*. През 2016 г в света 10.4 милиона души са заболели от туберкулоза (ТБ), и 1.7 милиона са загинали. Повишената честота на ТБ в много региони е тясно свързана с HIV епидемията. HIV и MTB имат синергичен ефект върху имунната система. HIV уврежда клетъчно-медиацияния имунитет чрез намаляване на CD4+Т лимфоцитите, което води до повишена чувствителност към туберкулоза, а туберкулозата задълбочава HIV индуцирания имуен дефицит. Дори в ранните етапи на HIV инфекцията, чувствителността към MTB е повишена. HIV поддържа туберкулозната епидемия като съдейства за прогресия на ранната *M. tuberculosis* инфекция и повишава честотата на реактивиране на латентната туберкулоза. При HIV-позитивни лица ТБ е 8 пъти по-честа (в сравнение с HIV неинфектирани) и е основна причина за смърт.

7.1.2. През 2015 г в страните от европейския регион на Световната здравна организация (СЗО) са докладвани 323 000 нови случаи и рецидиви на ТБ, съответстващи на 35.5 /100 000 население. Тези случаи представляват 3% от заболяемостта от ТБ в света. Около 85% от тях са установени в 18-те страни с висока честота на ТБ, една от които е Република България.

7.1.3. Един от пет случая на мултирезистентна (MDR) TB в света се регистрира в Европейския регион на СЗО. Неприемливо високата честота на MDR TB е едно от големите предизвикателства в контрола на инфекцията. Девет от тридесетте страни с най-висока честота на MDR TB са в Европа. Повишаването на броя на случаите с TB, включително MDR сред ХЖХИВ представлява повишен риск от разпространение на TB в обществото.

7.2. Лечение на TB при HIV инфектирани лица:

7.2.1. При пациенти с коинфекция TB/HIV с предимство се лекува туберкулозата, особено белодробната форма с положителна микроскопия/култура на храчка. Лечението на пациенти с TB/ HIV се провежда в отделенията по пневмология и фтизиатрия. В повечето случаи лечението на туберкулозата е едно и също за инфектираните и неинфектираните с HIV пациенти.

7.2.2. Лечението при пациенти с TB/HIV коинфекция се назначава от специалисти - инфекционисти и специалисти по белодробни заболявания.

7.2.3. При всички лица с коинфекция TB/HIV трябва да бъде започнато стандартно противотуберкулозно лечение, съгласно DOT стратегия в две фази: интензивна (обикновено за 2 месеца): с рифампицин (R) / изониазид (H)/пиразинамид (Z) /етамбутол (E), последвана от поддържаща продължителна (4 месеца) терапия с R/ H. Изборът на лекарствените продукти и продължителността на лечението зависят от чувствителността към лекарствата и лечебната категория на болестния процес.

7.2.4. Лечебните категории при пациенти с коинфекция TB/HIV 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.

7.2.5. Коинфектираните пациенти с HIV и лекарствено 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 (вж. 7.3).

7.2.6. Обичайните HIV-свързани пневмопатии, ентеропатии, гъбични инфекции са много чести по време на лечението на коинфектираните TB/HIV 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.

7.3. Лечение на лекарствено резистентна TB (DR, MDR, XDR TB).

7.3.1. Дефиниции: Туберкулозната инфекция се определя като лекарствено резистентна (DR TB) – Монорезистентност - резистентност само към един противотуберкулозен лекарствен продукт от първи ред; Полирезистентност: резистентност към повече от един противотуберкулозен лекарствен продукт от първи ред (без H и R едновременно); Мултирезистентност (MDR- TB): резистентност поне към Изониазид и Рифампицин едновременно; Екстензивна резистентност (XDR TB): мултирезистентност, съчетана с резистентност към който и да е флуорохинолон и към поне един от трите инжекционни лекарствени продукта от втори ред (Капреомицин,

Канамицин и Амикацин).

7.3.2. DR TB се подозира при предшестваща противотуберкулозна терапия; контакт с лица с лекарствено резистентна TB; раждане, посещение или работа в региони ендемични за лекарствено резистентна TB, анамнеза за лошо придържане към терапията, липса на клинично подобрене от стандартната терапия, позитивни резултати от директна микроскопия на храчка след противотуберкулозна терапия от два месеца или положително културелно изследване след противотуберкулозна терапия продължила 3 месеца, както и при бездомници, и институционализирани пациенти.

7.3.3. Лечението на INH-резистентна TB се провежда с R + Z + E за 2 месеца и RIF + E за 10 месеца. Някои автори препоръчват да се прибавят флуорохинолони (FQ) в интензивната фаза и да се замести E с FQ в поддържащата фаза.

7.3.4. Лечението на RIF-резистентна TB и на MDR TB се провежда с режим, включващ най-малко пет ефективни противотуберкулозни лекарствени продукти в интензивната фаза, в т.ч. Z и 4 от лекарствените продукти от втори ред – по 1 от група 2 и 3, и по 2 или 3 от група 4. Препоръчва се включване на високи дози Isoniazid (INH) и/или E.

7.3.5. Всяка доза от режима за лечение на MDR/XDR-TB се дава задължително като DOT (директно наблюдавана терапия) през целия курс на лечение.

7.3.6. Избор на противотуберкулозни лекарствени продукти (Табл. 4).

7.3.7. Продължителност на лечението при лекарственорезистентна TB: Началната фаза съдържа минимум пет лекарствени продукти и продължава поне шест месеца или шест месеца след конверсия на храчка, например: 8Km6-Lfx7-Eto7-Cs7-Z7/12Lfx7-Eto7-Cs7-Z7. В този пример фазата без инжекционен лекарствен продукт продължава с всички перорални продукти за минимум 12 месеца, като общото минимално лечение е поне 18 месеца. При пациенти с Rifampicin резистентна или MDR TB, които нямат предшестваща терапия с лекарствени продукти от втори ред и при които резистентност към FQ и инжекционни препарати от втори ред е изключена, може да бъде приложен по-кратък режим от 9-12 месеца, вместо конвенционалния.

Табл.7. Противотуберкулозни лекарствени продукти

Група	Описание	Лекарствен продукт	Съкращение
A	Флуорохинолони	Левифлоксацин Моксифлоксацин Офлоксацин	Lfx Mfx Ofx
B	Инжекционни противотуберкулозни лекарствени продукти	Канамицин Амикацин Капреомицин Стрептомицин	Km Amk Cm S
C	Бактериостатични перорални противотуберкулозни лекарствени продукти от втори ред	Етионамид Протионамид Циклозерин Линезолид Клофазимин	Eto Pto Cs Lzd Cfz
D	Допълнителни противотуберкулозни лекарствени продукти		

	Група D 1	Пиразинамид Етамбутол Изониазид - Високи дози	Z E H ^b
	Група D 2	Бедаквилин Даламанид	Bdq Dlm
	Група D 3	Пара-аминосалицилова киселина (ПАСК) Амоксицилин/ Клавуланова киселина Имипенем Меропенем	PAS Amx/Clv Ipm Mpm

7.4. АРТ при пациенти с коинфекция TB/HIV:

7.4.1. Всички лица с TB/HIV коинфекция трябва да започнат АРТ, независимо от стойностите на CD4. Мониторирането на лечението и придържането към режима са изключително важни.

7.4.2. Започване на АРТ:

7.4.2.1. При абсолютен брой CD4 T < 50 клетки/μL : веднага щом се установи поносимост към противотуберкулозното лечение, ако е възможно - в рамките на 2 седмици ²³

7.4.2.2. При абсолютен брой CD4 T ≥ 50 клетки/μL : 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. ²⁴

7.4.3. Препоръчителните комбинации за АРТ от първа линия при пациентите на лечение за туберкулоза у нас са TDF/FTC+RAL или TDF/FTC/EFV, като възможните комбинации са ограничени поради известните взаимодействия между туберкулостатите и АРВ ЛП (вж. табл. 4), както и поради факта, че у нас Rifabutin не е регистриран. При избора между горните две комбинации влизат в съображение критериите, посочени в т. 4.3., както и необходимостта дозата на интегразния инхибитор да е двойно по-висока от обичайната (относно корекции на дозите вж. табл. 4).

7.4.4. Алтернативни режими при лечение с рифампицин (до тях се прибегва във всички случаи, когато прилагането на един от препоръчителните режими е невъзможно, най-често – поради резистентност, непоносимост или липса на наличност на отделен продукт).

7.4.4.1. TDF/FTC + DTG два пъти дневно.

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

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

7.4.4.4. двойна доза LPV/r, два пъти дневно или LPV/r, супербустиран с RTV, два пъти дневно.

²³ Повишено внимание за развитие на **IRIS** (вж. 7.6.) при лица, започващи АРТ рано и с ниски стойности на CD4.

²⁴ Поради денонощните вариации в броя на CD4 клетките, границата от 100 клетки /μL може да се окаже по-подходяща, от приетата 50 клетки /μL

7.4.4.5. за други схеми, основаващи се на 2NRTIs плюс NVP, RPV, ETV или MVC, се препоръчва консултация със специалист по HIV. Интермитентни противотуберкулозни режими (2 или 3 пъти седмично) не се препоръчват.

7.5. Лекарствени взаимодействия между туберкулостатиките и АРВ ЛП.

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

Табл. 8 Важни лекарствени взаимодействия между АРВ ЛП и рифампицин²⁵.

АРВ клас	АРВ ЛП	Лекарствени взаимодействия и препоръки за промяна на дозата на единия или и на двата лекарствени продукта
NRTI		стандартна доза за всички лекарствени продукти
PI/r и PI/c	ATV/r, DRV/r, SQV/r	Рифампицин не се препоръчва ²⁶
	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

Табл. 9 Допълваща се токсичност на АРТ и противотуберкулозното лечение

Токсичен ефект	АРВ ЛП	Противотуберкулозни ЛП	Забележки
Токсичност за ЦНС	EFV	CS, H, ЕТО/РТО, флуорохинолони	Възможни са нежелани реакции отстрана на ЦНС /обърканост, нарушена концентрация, личностни нарушения /които

²⁵ *Rifabutin не се коментира, тъй като не е наличен в Р България*

²⁶ 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.

			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 иNRTI	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

7.6. Възпалителен синдром на имунно възстановяване (Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS).

7.6.1. В лека до умерена форма IRIS е често срещано явление при пациенти с коинфекция ТВ/HIV 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.

7.6.2. 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.

7.6.3. 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.

7.6.4. 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.

7.7. Латентна туберкуозна инфекция (LTBI).

7.7.1. LTBI се приема при: ТКТ над 5 мм или положителен резултат от IGRA тест, или тесен контакт с лице с активна туберкулоза (особено при положителен резултат от директна микроскопия на храчка).

7.7.2. Поради високия риск от развитие на активна туберкулоза, HIV серопозитивният статус е показание за лечение на LTBI.

7.7.3. Лечението на LTBI се провежда с:

7.7.3.1. Isoniazid 5mg/kg дневно (max 300 mg) перорално + Pyridoxin (Vit B6) 25-50 mg дневно, 6-9 месеца. В региони с висока честота на TB се препоръчва продължителност 9 месеца.

7.7.3.2. Rifampicin 600 mg дневно – 4 месеца.

7.7.3.3. Rifampicin 600 mg/дневно + Isoniazid 5mg/kg дневно (max 300 mg) перорално +Pyridoxin (Vit B6) 25-50 mg дневно, за 3 месеца.

7.7.3.4. Rifampicin 600 mg 2x седмично po + Isoniazid 900/ mg 2x седмично перорално +Pyridoxin (Vit B6) 300 mg 1x седмично, перорално, за 3 месеца.

7.8. Профилактика с ко-тримоксазол:

7.8.1. Препоръчва се незабавно започване при всички HIV-позитивни пациенти с туберкуозна инфекция, включително по време на противотуберкулозната терапия;

7.8.2. Препоръчваната 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.

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

8.1. Дефиниция за вирусологична супресия: HIV ВТ < 50 копия /ml в продължение най-малко на 6 месеца.

8.2. Показания за смяна на терапията:

8.2.1. Документирана токсичност, причинена от един или повече антиретровирусни лекарствени продукти (, включени в лекарствения режим. Примери: липоатрофия (d4T, AZT), странични реакции от страна на централната нервна система (EFV), диария (PI/r), жълтеница (ATV), проксимална бъбречна тубулопатия и намаляване на минералната костна плътност (TDF).

8.2.2. Профилактика на токсичността в дългосрочен план. Пример: превенция на липоатрофията при пациенти получаващи d4T и AZT и превенция на проксималната бъбречна тубулопатия, свързана сTDF.

8.2.3. Избягване на тежки лекарствени взаимодействия.

8.2.4. Планиране на бременност.

8.2.5. Напреднала възраст и/или съпътстващи заболявания с възможен неблагоприятен ефект на лекарство(а) от текущия АРТ режим върху сърдечно-съдовия риск заболявания и метаболитните показатели.

8.2.6. Опростяване на терапевтичната схема: намаляване броя на приеманите таблетки (в случай, че се разполага с комбинирана таблетка със същите съставки) и отпадане на ограниченията в хранителния режим с цел да се подобри придържането към терапията.

8.2.7. Започване на лечение на HCV-инфекция в случаи на лекарствени взаимодействия между двата режима.

8.3. Принципи:

8.3.1. Лекуващите лекари трябва винаги да се съобразяват с възможните неблагоприятни ефекти и потенциални проблеми с поносимостта на използваните

антиретровирусни режими. Постигането на вирусологична супресия не означава непременно, че пациентът понася добре терапията е добре адаптиран към текущия режим.

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

8.3.3. Основното условие при превключването е и да не се наруши вирусната супресия. При пациенти без данни за предходни вирусологични неуспехи и без проявена вирусна резистентност, превключването на режима е с нисък риск за последващ неуспех, при условие, че се избере една от препоръчаните за първа линия лекарствени комбинации. Повечето клинични проучвания не показват по-ниска ефективност на новия терапевтичен режим, освен при пациенти с първичен вирусологичен неуспех.

8.3.4. Преди всяко превключване трябва подробно да се анализират данните за всички предшестващи режими, вирусния товар, поносимостта и кумулативната генотипна вирусна резистентност.

8.3.5. Режимите, съдържащи бустирани PI, могат да се заменят с режими, съдържащи небустиран ATV, NNRTI или INSTI, само ако е гарантирана пълната активност на останалите два NRTI в комбинацията. Особено внимателно трябва да се подхожда при пациенти с първичен вирусологичен неуспех, когато новият режим е с по-ниска генетична бариера към вирусна резистентност. 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 HIV ВТ на пациента.

8.3.6. Преди превключването трябва да се съобрази наличието на остатъчни терапевтични възможности, в случай на потенциален вирусологичен неуспех с новия режим. Например, за пациентите с вирусологичен неуспех от ЗТС-съдържащ режим (развитие на мутация M184V) са изключени от бъдеща употреба всички налични еднотаблетни режими.

8.3.7. Замяната на единични APB ЛП със сравнима генетична бариера към възникване на резистентност при поява на нежелани лекарствени реакции, взаимодействие с други лекарствени продукти и др. (напр. EFV с RAL) (напр. EFV с RAL) обикновено е вирусологично безопасна при условие, че няма резистентност към новия лекарствен продукт.

8.3.8. Лекуващият лекар трябва внимателно да прецени вероятността за лекарствени взаимодействия на лекарствените продукти, включени в новия режим.

8.3.9. Ако превключването на режима предполага прекратяване приема на TDF и не се включи TAF, трябва да се провери актуалният HBV- статус на пациента (при пациенти с хроничен хепатит В трябва да се избягва спирането на TDF и да се следи имунизационният статус по отношение на HBV).

8.3.10. В кратък срок (до 4 седмици) след промяната на режима трябва да се провери поддържането на вирусната супресия и прояви на токсичност на новия режим.

8.3.11. Ако пациентът получава и понася добре АРТ режим, който вече не е сред препоръчаните за първа линия терапия, промяната му не е наложителна. Пример: пациенти с добра поносимост към EFV-базиран режим.

8.3.12. Изборът на терапевтичен режим се извършва съобразно утвърдените медицински критерии, разходната ефективност и наличния финансов ресурс за всеки конкретен лекарствен продукт.

8.4. Намаляване на компонентите в режима за АРТ.

8.4.1. Би-терапия:

8.4.1.1. DTG + RPV

8.4.1.2. ЗТС + (DRV/r или DRV/c) или

8.4.1.3. ЗТС + (АТV/г или АТV/с).

Според клиничните проучвания, тези стратегии не са показали по-чест вирусологичен неуспех в сравнение с тройните комбинации.

8.4.2. Моно-терапия с DRV/г:

Според клиничните проучвания, тази стратегия води по-често до вирусологичен неуспех, в сравнение с тройните комбинации.

8.4.2.1. битерапията ЗТС + PI/г или монотерапията с DRV/г могат да бъдат назначавани само на пациенти с:

8.4.2.2. липса на резистентност към PI,

8.4.2.3. VL < 50 c/ml през последните 6 месеца поне и липса на хронична HBV коинфекция.

8.4.3. Не се препоръчват следните стратегии:

8.4.4. Монотерапия с АТV/г.

8.4.5. Монотерапия с DTG.

8.4.6. Тройна комбинация с НИОТ.

8.4.7. Двойни комбинации като, 1 НИОТ + 1 ННИОТ, 1 НИОТ + небустиран 1 ПИ, 1 НИОТ + RAL, 2 НИОТ, MVC + RAL, ПИ/г или ПИ/с + MVC, АТV/г или АТV/с + RAL

8.4.8. Чести прекъсвания на терапията, както и продължителни терапевтични паузи.

9. Вирусологичен и имунологичен неуспех.

9.1. Вирусологичен неуспех

Определение	Стойности на HIV ВТ > 200 копия/мл 6 месеца след започване на лечение (първа линия или модифицирана терапия) Скок на HIV ВТ: потвърден HIV ВТ > 50 копия / мл при лица с предварително неоткриваем ВТ. Откриваемият HIV ВТ трябва да бъде потвърден от ново изследване след 1 – 2 месеца
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 имунизация.
Поведение при вирусологичен неуспех	При HIV ВТ > 50 и < 1000 копия/ml:
	Оценка на придържането към терапевтичния режим.
	Ново изследване на HIV ВТ след 1 до 2 месеца.

	При невъзможност за генотипиране - обмисляне смяна на режима на базата на предходните лечения и анамнезата за резистентност.
	<i>При потвърден HIV ВТ > 500копия/ml:</i>
	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 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: HIV ВТ < 400 копия/ml след 3 месеца, HIV ВТ < 50 копия/ml след 6 месеца
При наличие на резистентни мутации	<i>Общи препоръки:</i>
	Прилагане на 2 или, за предпочитане - 3 активни лекарствени продукта (в новия терапевтичен режим (вкл. активни лекарствени продукти (от използвани вечекласове)
	Всеки режим да включва най-малко един напълно активен бустирани PI (напр. DRV /r), в комбинация с лекарствен продукт 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 лекарствени продукт (на базата на данните за резистентността), освен при пациенти с нисък брой CD4 (<100 клетки/mm ³) или с висок риск от клинично влошаване, при които целта е запазване на имунната компетентност посредством частично намаляване на HIV ВТ (> 1*log ₁₀) чрез редуване на възможните APB ЛП.
	При ограничен избор на APB ЛП да се обмисли прилагане на препарати в експериментален стадий, в т.ч. - включване в подходящо клинично проучване (но при всички случаи да се избягва функционална монотерапия).
	Прекъсване на лечението не се препоръчва
	<i>Оптимизиране на новия режим:</i>
	При множествена резистентност към NRTI прилагането им се избягва, но може да се обмисли продължаване на използването на 3ТС или FTC, дори при доказани резистентни мутации (M184V/I);
	Винаги да се проверява за възможни лекарствени взаимодействия. При необходимост, (ако е възможно), се извършва ТЛМ на лекарствените продукти от новия терапевтичен режим.
	При наличие на няколко възможности за промяна на лечението, критерии за избор на APB ЛП са: опростен терапевтичен режим, намалена токсичност, ограничаване на лекарствените взаимодействия, запазване на възможности за спасителна терапия в бъдеще.
	При лица с много високи изходни нива на HIV ВТ (> 100 000 -500 000 копия / мл) постигането на вирусна супресия може да отнеме повече от 6 месеца.

* При нередовно приемане на лекарствените продукти, 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 таблетни, 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 лекарствени продукти (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 лекарствен продукт 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 лекарствени 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.**

9.2. 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 Т клетките с повече от 25-50 клетки/ μ l, в сравнение с броя им непосредствено преди започване на лечението.

10. Постекспозиционна профилактика (ПЕП)

10.1. Постекспозиционна профилактика 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	HIV+ лице или с неизвестен серологичен статус при наличие на рискови фактори за HIV
	Кожно нараняване с остър инструмент (ланцета), игла за интравенозна или подкожна инжекция или игла за шев Контакт > 15 минути с лигавица или наранена кожа	HIV+ лице
Генитални секрети	Анален или вагинален секс	HIV+ лице
	Рецептивен орален секс с еякулация	HIV+ лице
Инжекционна употреба на наркотици	Използване на обща спринцовка, игла, материал за подготовка или друг споделен материал	HIV+ лице

10.2. Препоръчва се следното поведение:

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

10.2.2. Ако източникът е HIV +/- на АРТ, извършване на генотипизиране, когато това е възможно (при плазмено ниво на HIV ВТ > 1000 копия / ml).

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

10.2.4. 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.

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

10.2.6. В случай на полов контакт, се извършва пълен скрининг за СПИ.

10.2.7. 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 ПЕП от специалист по HIV в рамките на 48-72 ч. и оценка на поносимостта на АРТ в рамките на PER режима.

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

10.2.9. Изследването за HIV инфекция се провежда с четвърта генерация серологичен скринингов тест (комбинирани HIV p24 антиген и анти-/HIV антитела). Изследванията се извършват на всеки 30 дни и продължават най-малко 4 месеца след експозицията или 3 месеца след прекратяване на ПЕП. При възможност, в изследванията могат да бъдат включени и други допълнителни тестове, като PCR за HIV ВТ.

11. Използвани съкращения:

АРВ ЛПП – антиретровирусен лекарствен продукт

АРТ – антиретровирусна терапия

ВТ – вирусен товар

ОИ – опортюнистична(и) инфекция(и)

СПИ – сексуално-предавана инфекция

ТЛМ - терапевтично лекарствено мониториране

3TC -lamivudine

ABC-abacavir

ATV - atazanavir

ATV/r - atazanavir/ritonavir

BMI – bodymassindex –индекс на телесна маса

CS- cycloserine

CM – capreomycin

DAAs - директно действащи антивирусни лекарствените продукти

DRV - darunavir

DOT – directlyobservedtherapy – директно наблюдавана терапия

DR-TB резистентна на лечение туберкулоза

DRV/r - darunavir/ritonavir

E – ethambutol

EFV - efavirenz

ETO – ethionamide

FI – инхибитор на сливането

FPV - fosamprenavir

FPV/r - fosamprenavir/ritonavir FTC – emtricitabine

H - изониазид

HAV –хепатит А вирус

HBV –хепатит В вирус

HCV - хепатит С вирус
HIV – вирус на човешкия имунен дефицит
HPV– човешки папиломавирус
IDU – лице, употребяващо интравенозно наркотици
IGRA - IFN-GammaReleaseAssay, тест за продукция на интерферон-гама
IFN - интерферон
INSTI - интегразен инхибитор
LGVL - lymphogranulomavenereum
LPV - lopinavir
LPV/r - lopinavir/ritonavir
LZD – linezolid
MTB – M.tuberculosis
NVP - nevirapine
NNRTI - ненуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза
NRTI - нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза
PAS – paraaminosalicylicacid, ПАСК
PI - протеазен инхибитор
PTO – prothionamide
R –rifampicin
RAL - raltegravir
SQV/r - saquinavir/ritonavir
TAF- tenofovir alafenamid
TB – туберкулоза
TDF–tenofovir disoproxil fumarate
Z - pyrazinamide
ZDV - zidovudine