

ПРОЕКТО КОНСЕНСУС ОТНОСНО ДИАГНОЗАТА, ПРОСЛЕДЯВАНЕТО И ЛЕЧЕНИЕТО НА ПАЦИЕНТИ С HIV / СПИН

СБАЛИПБ “ Проф.Иван Киров “ ЕАД

Авторски колектив:

д-р Ивайло Еленков

д-р Иванка Радева

д-р Маргарита Янкова

д-р Ирина Стейпълс

д-р Нина Янчева

доц.Татяна Червенякова

В момента в света повече от 42 млн. души са заразени с HIV 1 и около 7 млн. боледуват от СПИН. С въвеждането на високо активна антиретровирусна терапия Highly Active Antiretroviral Therapy /HAART/, продължителността на живота на пациентите се удължи до 15-20 год. По този начин заболяването се превърна в хронично.

В клиничните центрове в България се наблюдават общо 655 HIV +/- и са на АРТ 246 пациента. В СБАЛИПБ” проф.Иван Киров” се наблюдават 275 пациента и са на АРТ 197 пациента.

Кратка клинично - лабораторна характеристика на HIV инфекцията: в протичането на HIV инфекцията се очертават фаза на остра, хронична HIV инфекция и трета фаза на развит СПИН.

Острата фаза възниква 2- 6 седмици след вирусната експозиция, свързана с драматично нарастване на нивото на вируса в кръвта и продължава средно около 2 -3 седмици.

Остър ретровирусен синдром 2-3сед.: повишена температура, лимфаденопатия, фарингит, обриви /морбилиформен, макулопапулозен/, диария, главоболие, повръщане.

Неврологични симптоми включващи увреда на централната нервна система - асептичен менингит, енцефалит, Guillain Barre синдром, когнитивни нарушения и двигателни нарушения и други симптоми - лесна уморемост, миалгии, артралгии, нощни изпотявания, орални и генитални улцерации. Възстановяването и сероконверсията продължава 2- 4 седмици.

Вирусологичните изследвания показват високо ниво на плазмена виремия за HIV вируса.

Налице е HIV позитивен р24 антиген към 14 - 20 ден.

От 4 –та до 6 – та /8 - ма / седмица може да се открият специфични анти- HIV антитела.

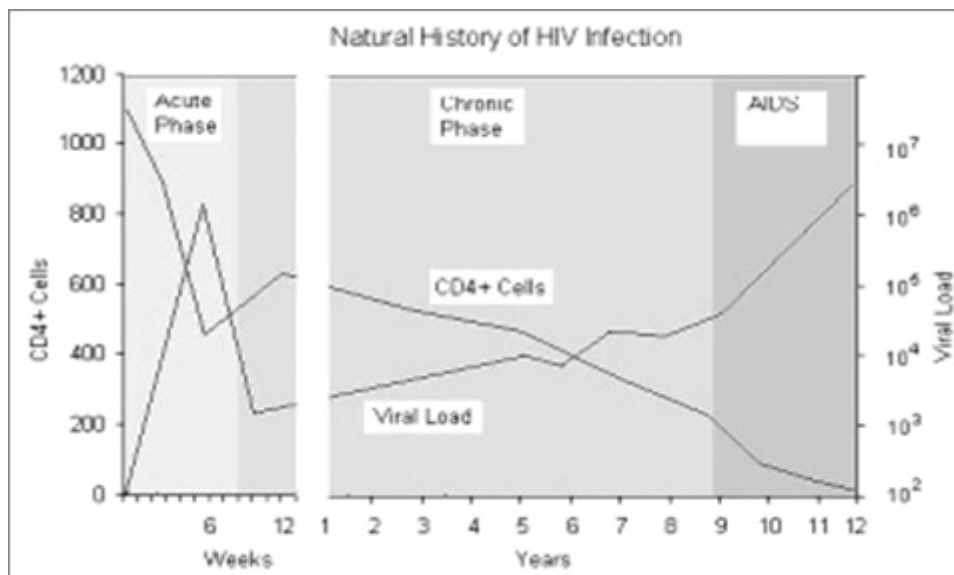
Прозоречен период е времето след заразяването, през което инфекцията не може да бъде установена с лабораторни методи.

Асимптомна хронична HIV инфекция продължава от 17месеца - 17 години, средно 8 - 10 год.

Симптомна HIV инфекция /СПИН свързани усложнения средно 1,3 год/

СЗО ги нарича индикаторни и им отдава голямо значение, като насочващи към наличие на HIV инфекция и краен стадий на синдром на придобита имунна недостатъчност/ СПИН/.

Графика клинично протичане.



След първата визита трябва да можем да оценим пациента в коя клинична категория е.

Първа визита – диагностичен панел за новооткрит асимптомен HIV пациент

- Подробна анамнеза
- Клиничен преглед
- соматичен статус вкл. ръст, телесно тегло, артериално налягане
- неврологичен статус
- Лабораторни изследвания:
 - Абсолютен брой и процент CD4, брой и процент CD8
- Вирусен товар
- Пълна кръвна картина, СУЕ, тромбоцити, АЛАТ, кръвна захар, креатинин, общ холестерол и триглицериди, алкална фосфатаза
- Общо изследване на урина – белтък, захар, седимент
- HbsAg, anti HCV, ELISA за токсоплазмоза, Wasserman и други серологични изследвания по преценка.
- Рентгенография на бели дробове
- Ехография на коремни органи
- Микробиологични изследвания : гърлен секрет, носен секрет, урокултура, фекална проба, хрчка – за бактериална флора и фунги. При показания – индуцирана хрчка, хрчка за БК.
- При жени при необходимост – консултация с гинеколог
- Оценка за съпътстващи заболявания и за зависимости
- Допълнителни прегледи, изследвания и консултации с други специалисти се правят в зависимост от състоянието и налични съпътстващи заболявания
- Оценка на социалния статус и психологическото състояние: при необходимост насочване за специализирана помощ и подкрепяща психотерапия
- Обмисляне на ваксинация срещу HBV според резултатите от серологичното изследване/препоръка/

Мониторинг на безсимптомни пациенти, които не получават антиретровирусно лечение

- В зависимост от броя на CD4 - контролни прегледи на всеки 4 до 6 месеца.
- Анамнеза
- Физикален преглед
- Лабораторни изследвания:
 - Абсолютен брой и процент CD4, брой и процент CD8
- Вирусен товар

Оценка на пациент при започване на антиретровирусно лечение

- Физикален преглед, телесно тегло
- Брой и % CD4 и CD8 – двукратно през 4 седмици
- Вирусен товар
- Изследване за резистентност (генотипно)
- Пълна кръвна картина, АЛАТ, кръвна захар, креатинин, холестерол и триглицериди
- Общо изследване на урина
- HLA B*5701 – при възможност
- Други лабораторни показатели в зависимост от избраната терапия на първа линия: амилаза, ГГТП и др.
- Пациентите трябва да бъдат консултирани относно:
 - * - придържане към лечението (редовен прием на медикаментите)
 - * - възможните нежелани странични явления на медикаментите
 - * - сигурна контрацепция при жените, приемащи efavirenz

Клинични категории по CDC, 1993г.

Клинични категории А В С и ниво на CD4 кл/ мм³

CD4 кл./mm ³	Клинична категория		
	A	B	C
	Асимптомна или Остра HIV – инфекция, генерализирана ЛНП	Симптомно състояние (нито А, нито В)	Състояние, показателно за СПИН
500	A 1	B1	C1
200 – 499	A 2	B2	C2
< 200	A 3	B3	C3

Препоръките за започване на терапията основно се базират на броя CD4 клетките, клиничните симптоми и вирусният товар на пациента.

Приема се, че пациентът е мониториран и готов за започване на лечение и е наясно с клиничната роля на редовният прием на медикаментите.

Индикации за започване на антиретровирусно лечение:

Симптомни	Безсимптомни	Бележки
- CDC стадий В и С: препоръчва се лечение. - При опортюнистична инфекция – лечението да започне при първа възможност*.	- CD4 < 350: започване на лечение. - CD4 350-500: може да се предложи започване на лечение при вирусен товар >105 копия/мл и/или спадане на CD4 с над 50-100/мм³/г., или възраст над 55 г., или коинфекция с хепатит С. - CD4 > 500: не се започва лечение, независимо от плазменото ниво на HIV РНК; при вирусен товар > 105 копия/мл се налага постоянно мониториране. Подходът за започване на лечение може да бъде индивидуализиран, независимо от нивото на CD4 и HIV РНК в плазмата, особено ако пациентът активно търси лечение и е готов за започване на антиретровирусна терапия.	- Преди започване на лечението трябва да се повтори и потвърди броя CD4. - Трябва да се извърши подготовка на пациента с цел да се подобри неговото сътрудничество към лечението и спазването на терапевтичния режим. - Заявяване на съгласие с предложението за терапия

Особено внимание да се обърне на възможни лекарствени взаимодействия, лекарствена токсичност, синдром на имунна реконституция, сътрудничество на пациента и др.

Неотложно започване на терапията, независимо от броя на CD 4:

- Пациенти с HIV- свързана нефропатия
- Пациенти с хепатит В коинфекция /когато е показано лечение за хепатит В инфекцията / препоръчват се антиретровирусни препарати, които са активни и срещу HIV и срещу HBV.

Внимание за възможни лекарствени взаимодействия.

С възможност на пациентът да помисли достатъчно време /четири седмици/ и заяви своето съгласие.

Първоначален терапевтичен режим
(при нелекувани с антиретровирусни средства пациенти) в България

Изберете един медикамент от колона	A	B	Бележки
---------------------------------------	---	---	---------

А и една NRTI комбинация от колона В			
Препоръчителни	NNRTI - EFV1 - NVP4 или бустирани с ритонавир протеазни инхибитори (PI) - fAPV/r - LPV/r - SQV/r	- ABC/3TC 2-3 - TDF/FTC	- ABC/3TC в една лекарствена форма - TDF/FTC в една лекарствена форма - fAPV/r: 700/100 2x дневно или 1400/200 мг 1x дневно - LPV/r: 400/100 мг 2x дневно или 800/200 мг 1x дневно - SQV/r: 1000/100 мг 2x дневно или 1500/100 мг 1x дневно или 2000/100 мг 1x дневно
Алтернативни	- ATV/r - fAPV/r	- ZDV/3TC - Ddl+3TC или FTC	- ZDV/3TC в една лекарствена форма

1 - EFV: не се препоръчва при бременни или при жени, които не използват надежден метод за контрацепция; не е активен при HIV-2 и HIV-1 от група O.

2 - ABC: противопоказан при HLA B*5701 генотип. Дори при HLA B*5701 негативни лица е необходимо разясняване на риска от HSR.

3 - Комбинацията ABC + NVP е противопоказана, освен при HLA B*5701 негативни лица.

4 - NVP: Да се прилага изключително внимателно при жени с CD4 > 250 и при мъже с CD4 > 400 / мкл; не е активен при HIV-2 и HIV-1 от група O.

Мониторинг на пациенти, получаващи ART

- Ежемесечно: клиничен преглед, параклинични изследвания – ПКК, СУЕ, кръвна захар, липиден статус, функционални чернодробни проби (АСАТ, АЛАТ, ГГТП), креатинин, урея, по преценка - общ и директен билирубин, амилаза и др.
- Имунологични изследвания на два месеца – CD4, CD8, CD4/CD8.
- Вирусен товар на четири месеца.

Критерии за успех на антивирусната терапия

	Вирусологични		Имунологични	Клинични
Маркер	Вирусен товар		CD4	Клиничен стадий
Срок*	24 седмица	48 седмица	24-48 седмици	До 12 седмица от началото на лечението пациентът трябва да е без или с минимални симптоми
Стойност*	под 400 к/мл	под 50 к/мл	увеличени поне с 50-100/мм3	Стадий 1 или 2в по СЗО

*Срокът и диапазонът на стойностите не бива да се приемат като догма

Вирусологичен отговор

Вирусният товар е най-ранният показател за успех или неуспех на терапията, следван от промяната на CD4.

Вирусният товар трябва да бъде проверен 4-8 седмици след започване на лечението.

Цел на противовирусната терапия е спадане на вирусния товар под нивото на детекция на теста и задържането му в тези стойности (под 50 к/мл).

Вирусологичен неуспех

- Определение: Състояние, при което има непълен или липсващ ефект върху количеството на HIV РНК в хода на антиретровирусното лечение.
- Непълен вирусологичен отговор - потвърдена плазмена виремия над 400 копия след 24 седмица на лечението (започнато или модифицирано), над 50 копия след 48 седмици лечение.
- Пълен вирусологичен неуспех - състояние, при което след постигната вирусна супресия отново се установи присъствие на HIV РНК в кръвта при повтарящи се измервания.

Поведение при вирусологичен неуспех

- Първите стъпки включват:
- Оценка на придържане към терапията. При нередовно приемане на лекарствата, да се определят причините (затруднен достъп, депресия, употреба на упойващи вещества) и да се потърси приемливо решение – опроставане на терапевтичния режим (с по - малък брой хапчета, по-големи интервали между приемите на медикаментите и др.)
- Оценка на поносимостта към медикаментите. 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 включи:
- симптоматични средства (антиеметични, антидиарийни)
- замяна на медикамент с друг от същия клас при необходимост (напр. тенофовир или абакавир при зидовудин - свързана анемия или гастроентерологични смущения; невирапин вместо ефавиренц при ефавиренц - свързани нарушения на ЦНС)
- при необходимост – промяна на класа на използвания медикаменти (от NNRTI на PI, от перорален препарат на инжекционен и т.н.)
- Оценка за фармакокинетични проблеми. Проверете изискванията при всеки медикамент за прием в зависимост от храненето (на гладно, след хранене). Попитайте за скорошни епизоди на гастроинтестинални симптоми (повръщане, диария) – с оглед на възможността за временна малабсорбция. Прегледайте медикаментите, приемани за други заболявания или приемани хранителни добавки с оглед възможни лекарствени взаимодействия. Направете подходящи промени на антиретровирусните или на другите медикаменти.
- Оценка за възможна резистентност. Тест за резистентност се прави докато пациентът приема същите антиретровирусни медикаменти или не по-късно от четири седмици след като ги е прекъснал.
- Общи Оценка на сътрудничеството към лечението, редовния прием на всички медикаменти, поносимостта на терапията, взаимодействия на антиретровирусните медикаменти с други лекарства или храни, психосоциални проблеми
- Извършване на изследване за резистентност (резултатите са надеждни при плазмена виремия с ниво на HIV РНК > 1000 копия/мл) и ретроспективно изследване на резистентността за архивирани мутации
- Преглед на провежданото до момента антиретровирусно лечение
- Търсене на възможните терапевтични алтернативи, активни и потенциално активни медикаменти / лекарствени комбинации/
- При ниво на HIV РНК в плазмата > 50 и < 1000 копия/мл:
- Оценка на редовния прием на медикаментите
- Изследване на плазменото ниво на HIV РНК след 1 до 2 месеца
- Подобряване на фармакокинетиката на подсилените PI (ако е възможно)
- * При плазмено ниво на HIV РНК > 1000 копия/мл се налага незабавна промяна на терапевтичния режим в зависимост от резултатите от изследването за резистентност:
- При липса на резистентни мутации: повторна проверка на сътрудничеството на пациента към лечението, извършване на TDM /при възможност/
- При доказване на резистентни мутации: преминаване към супресивен режим в зависимост от провежданото досега лечение; препоръчително е обсъждане на случая с мултидисциплинарни експерти
- Цел на новия терапевтичен режим: ниво на плазмената HIV РНК < 400 копия/мл след 3 месеца, плазмена HIV РНК < 50 копия/мл след 6 месеца

При наличие на резистентни мутации

- Общи препоръки:
- Приложение на 2 или за предпочитане 3 активни медикамента в новия терапевтичен режим (вкл. медикаменти от използвани вече класове)
- Всеки режим трябва да включва поне един неприлаган в миналото медикамент – фузеонен, интегразен или CCR инхибитор.
- Избягвайте промяна на терапевтичния режим при налични < 2 медикамента (на базата на данните за резистентността), освен при пациенти с нисък брой CD4 (<100/мм³) или с висок риск за клинично влошаване, при които целта е запазване на имунна компетентност посредством частична редукция на плазмената виремия (> 1 лог редукция на плазменото ниво на HIV РНК) посредством рециклиране.

- При ограничен избор на медикаменти обмислете прилагане на нови медикаменти или такива в експериментален стадий, вкл. включване в подходящо клинично проучване .
- Не се препоръчва прекратяване на лечението
- Оптимизиране на новия режим:
- Избягвайте приложението на NNRTI при лекувани с този клас медикаменти.
- Обмислете продължаване на приложението на ЗТС при доказани резистентни мутации (M184V/I)
- След внимателна оценка на провежданото досега лечение и резистентността (минала и настояща) подберете друг потенциално активен NRTI(s)
- Подберете 1 подсилен с ритонавир PI. Ако е възможно, избягвайте двойно подсилените PIs
- Винаги търсете възможни лекарствени взаимодействия, дори ако е необходимо извършвайте TDM на медикаментите от новия терапевтичен режим (ако е възможно)
- При наличие на няколко възможности за лечение, критерии за избор на лекарство са: прост терапевтичен режим, оценка на токсичността, лекарствени взаимодействия, прилагане на спасяваща (salvage) терапия в бъдеще.

Възможни примери

- Не се установява резистентност. Проверете кога е правен тестът за резистентност (приемал ли е пациентът лекарствата по време на теста) и за непридържане към терапията. Обсъдете продължаване на същия режим или започване на нов режим и повторете теста за резистентност след 2 до 4 седмици. Други възможности добавяне на един медикамент или бустирание, ако има небустиран ПИ
- При наличие на резистентност. Обсъдете промяна на режима. Новият режим да включва поне два, по възможност три активни медикамента.
- Пациенти с установена резистентност, при които не може да се направи режим с поне два активни медикамента. Приемливо е да се остави пациентът на същия режим, вместо да се прави промяна. Според някои проучвания продължаването на АРТ, дори при налична вирусемия и липса на увеличение на CD4, намалява риска от прогресия на болестта.

Имунологичният неуспех може да се дефинира като състояние, при което в рамките на една година от започването на лечението не може да се постигне увеличение в броя на CD4 клетките със стойности от 25-50 клетки /мм3 над изходния брой клетки регистриран в началото на лечението.

Лечение на HIV при бременни

Критерии за започване на АРТ при бременни (вж.различните възможности)	Както при липса на бременност
Цели на лечението при бременни	Пълно подтискане плазмената HIV вирусемия до третия триместър и по-специално към момента на раждането
Изследване за резистентност	Както при липса на бременност, т.е. преди започване на АРТ и в случай на вирусологичен неуспех
ВЪЗМОЖНОСТИ: 1. Жената забременява на фона на АРТ 2. Жената забременява при наличие на критерии (CD4) за АРТ без до този момент да е провеждано лечение 3. Жената забременява при липса на критерии за АРТ (CD4) и до този момент не е провеждано лечение 4. Проследяването започва към 28 г.с.	1. Продължаване на АРТ, но спиране на потенциално тератогенните агенти 2. Оптимален вариант е АРТ да се започне в началото на втория триместър 3. АРТ се започва в началото на 28 г.с. (или най-късно 12 седмици преди раждането); при наличие на висок вирусен товар или риск от преждевременно раждане се започва по-рано

	4. Незабавно започване на АРТ
Антиретровирусни режими по време на бременност	Както при липса на бременност ▪ С изключение на избягване приложението на EFV ▪ ABC, NVP и TDF не се започват по време на бременност, но ако са започнати преди забременяването е възможно лечението да бъде продължено ▪ Предпочитани PI/r са: LPV/r и SQV/r ▪ Терапевтичният режим по възможност трябва да включва ZDV
Медикаменти, противопоказани по време на бременност	▪ EFV, ddl + d4T, тройна NRTI комбинация
Интравенозен ZDV по време на раждането	Благоприятният му ефект не е уточнен при плазмена HIV РНК < 50 копия/мл
Еднократна доза NVP по време на раждането	Не се препоръчва
Цезарово сечение	Показано, освен при плазмена HIV РНК < 50 копия/мл към 34 - 36 г.с.

Постекспозиционна профилактика

	ПОСТЕКСПОЗИЦИОННА ПРОФИЛАКТИКА (PEP) Е ПОКАЗАНА В СЛЕДНИТЕ СЛУЧАИ	
	Тип експозиция	Статус на източника
Кръв	Проникване на вируса при подкожно навлизане на игла за интравенозни или интрамускулни инжекции или с вътресъдова канюла	HIV +/- или 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	HIV +/-

	лигавица или наранена кожа	
Генитални секрети	Анален или вагинален секс	HIV +/- или неизвестен серологичен статус при наличие на рискови фактори за HIV
	Извършване на орален секс с еякулация	HIV +/-
Интравенозни наркомани	Използване на обща спринцовка, игла, материал за подготовка или друг материал	HIV +/-

1. Препоръчва се бързо тестване на източника за HCV и HIV (при неизвестен HIV статус)
2. Ако източникът е HIV +/- или е на АРТ терапия, извършване на генотипизация при плазмено ниво на HIV РНК > 1000 копия / мкл
3. В идеалния случай PEP се започва < 4 ч. след експозицията и не по-късно от 48 ч.
4. Продължителност на PEP: 4 седмици
5. Режим на PEP : TDF / FTC (алтернатива: ZDV / 3TC) + LPV/г таблетки 400 / 100 мг 2х дневно или SQV/г 1000 / 100 мг 2 х дневно
6. В случаите на експозиция по полов път – изследване на цялостното сексуално здраве
7. Проследяване:

- Серологично изследване за HIV + HBV и HCV, тест за бременност (при жените) в рамките на 48 ч. след експозицията

- Повторна оценка на показанията за PEP от специалист по HIV в рамките на 48 - 72 ч.

- Оценка на поносимостта на АРТ в рамките на PEP режима

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

- В случаите на експозиция по полов път – повтаряне на HIV серология след 2 и след 4 месеца, Wasserman след 1 месец.