

РЪКОВОДСТВО
ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА
ИНФЕКЦИОЗНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Съдържание

HIV ИНФЕКЦИЯ	3
ИНФЕКЦИИ НА ЦЕНТРАЛНА НЕРВНА СИСТЕМА	58
ИНФЕКЦИИ НА РЕСПИРАТОРНИЯ ТРАКТ	65
ВИРУСНИ ХЕПАТИТИ.....	71
ИНФЕКЦИИ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНАТА ТЪКАН МКБ	86

Забележка:

Лечението с неразрешени за употреба лекарствени продукти се извършва при условията и по ред, определени с Наредба № 10 от 17 ноември 2011 г. за условията и реда за лечение с неразрешени за употреба в Република България лекарствени продукти, както и за условията и реда за включване, промени, изключване и доставка на лекарствени продукти от списъка по чл. 266а, ал. 2 от Закона за лекарствените продукти в хуманната медицина (обн. ДВ бр.95 от 2.12. 2011г., доп. ДВ бр.24 от 12.03. 2013г.) на министъра на здравеопазването.

HIV ИНФЕКЦИЯ

- 1. Увод**
- 2. Цели на антиретровирусната терапия**
- 3. Оценка и проследяване на пациенти с HIV-инфекция.**
- 4. Хронична HIV инфекция**
- 5. Първична HIV инфекция.**
- 6. Клинично мониториране и лечение на хепатит В (HBV) и хепатит С (HCV) ко-инфекция при HIV-инфектирани лица**
- 7. Провеждане на антиретровирусно лечение при пациенти с коинфекция туберкулоза/HIV.**
- 8. Стратегии за смяна на терапията при пациенти с потисната вирусна репликация**
- 9. Вирусологичен и имунологичен неуспех.**
- 10. Постекспозиционна профилактика (ПЕП)**

Използвани съкращения

АРВ ЛПП – антиретровирусен лекарствен продукт

АРТ – антиретровирусна терапия

ВТ – вирусен товар

КХП – кратка характеристика на продукта

НРПЛ по HIV – Национална референтна потвърдителна лаборатория по HIV

ОИ - опортюнистична(и) инфекция(и)

СПИ – сексуално-предавана инфекция

ТЛМ - терапевтично лекарствено мониториране

ЗТС -lamivudine

ABC-abacavir

ATV -

atazanavir

ATV/r - atazanavir/ritonavir

BMI – bodymassindex –индекс на телесна маса

CS- cycloserine

CM – capreomycin

DAAAs - директно действащи антивирусни лекарствените продукти

DRV - darunavir

DOT – directlyobservedtherapy – директно наблюдавана терапия

DR-TBрезистентна 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 - изонид

HAV –хепатитАвирус

HBV –хепатитВвирус

HCV - хепатит С вирус

HIV – вирус на човешкия имунен дефицит

HPV– човешкипапиломавирус

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 – paraaminosalycilicacid, 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

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 коинфекциите 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 ръководството е да представи осъвременени алгоритми за клинично поведение, адаптирани за медицинската практика в България. Ръководството 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/ml) 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. съобразено 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 се извършват 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 СУЕ), 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/ml 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/ml 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. Генотипен тест за резистентност се извършва по възможност при първото посещение или най-късно – непосредствено преди започване на АРТ. Повторното му извършване се налага при вирусологичен неуспех.

3.6. ***Специализирани изследвания за съпътстващи инфекции:***

- 3.6.1. Задължителни серологични изследвания за: HAV, HBV (вкл. и анти-HBc, 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 токсоплазма, 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, храчка за бактериална флора и микотични агенти. При показания - индуцирана храчка, храчка за установяване на туберкулоза.
- 3.6.4.1. Скринингът за туберкулоза (рентгенография на бял дроб, имунологичен тест Манту или IGRA, изследване на храчка) се извършва веднъж годишно или по-често - при установен риск и при наличие на показания. При възможност - изследване на храчка 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

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

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

³Класическите рискови фактори са: напреднала възраст, женски пол, нисък BMI, тютюнопушене,

- 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 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.
- 3.7.9. 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.

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

ТВ	Ro на бял дроб	+		По показания (при експозиция)
	ТКТ на Манту ¹²	+/-		
	IGRA	+/-		
Други	Токсоплазма	+		
	Морбили /рубеола ¹³	+		
	VZV	+/-		
	CMV	+/-		
	Криптококус	+/- ¹⁴		
	Лайшмания ¹⁵	+/-		
	S. pneumoniae	+		
	HPV ¹⁶	+		
Общи клиничко-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-c, LDL-c, 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 ⁺⁺ , PO ⁴⁻ , 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.

¹¹ По-често при риск и бременност

¹² CD4>400

¹³ При отрицателен 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 MSM

¹⁷ Препоръчва се при използване на APB 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 ART

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.

По-надолу са дадени 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: <i>„Нямам нужда от това.</i> <i>Чувствам се добре.“</i> <i>„Не искам да мисля за това.“</i>	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: <i>„Премислям нещата и се чувствам раздвоен относно това какво да направя.“</i>	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 подпомогания
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 .	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. Алгоритъм на лечение

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

4.2. Препоръки за започване на антиретровирусна 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 ръководство 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. АРТ се препоръчва във всички случаи, независимо от броя на CD4-клетките (AI).
- 4.2.4. Състояния, налагащи спешно започване на антиретровирусна 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, МЗ, 2016)
- 4.2.4.3. СПИН – дефиниращи заболявания (категория C 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.7.3) и криптококов менингит, трябва специално да се прецени най-подходящият момент за стратификация 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, увеличаване на продължителността и подобряване на 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/ml);

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 лекарствени продукта: 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 [EVG])

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), бустриран 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), [3-6]. 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 КХП):

- 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/Lamivudine (ABC/3TC), Emtricitabine/ Tenofovir alafenamide (TAF) или Emtricitabine/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. [6-8].
- 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 еднотаблетенв 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), [8].
- 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), [9]. 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 режим 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: \ (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 лекарствения продукт 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: 1) Ниска генетична бариера за резистентност; 2) EFV е с по-лоша поносимост в сравнение с препоръчваните за първа линия режими; 3) 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 [10].

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 [6].

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 APB ЛП, 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 междупрепаратни 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 биоеквивалентност 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 мога да бъдат приложени.)**

Всички препоръчителни АРТ режими се състоят от два NRTIs, комбинирани трети активен лекарствен продукт. 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 [5], 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 мултивитамици 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 мултивитамици трябва да се приемат най-малко 2 ч. след или 6 ч. преди това
TAF/FTC/EVG/c⁽ⁱⁱⁱ⁾ 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⁾ AII 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/μL 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) AII или DRV/r AI	TAF/FTC 10/200 mg, 1 т. дневно или TDF/FTC 245 ^(viii) /200 mg, 1 табл.	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.

	дневно + DRV/с 800/150 mg, 1т. ежедневно или DRV 800 mg, 1 табл. дн. + RTV 100 mg, 1 табл. ежедневно		
--	--	--	--

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.	*Свърхчувствителността 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	*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

		трябва да бъдат приемани на празен стомах: * EFV-базирани режими	страничните ефекти от страна на ЦНС
Наличие на придружаващи заболявания	Хронично бъбречно заболяване (определящ е CrCl)	*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. *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	* TDF се асоциира с 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	*EFV и RPV могат да засилят психиатричните симптоми на пациентите * INSTIs имат странични невропсихиатрични ефекти според данните на проучванията.

		бъдат внимателно мониторирани.	
	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 за предпочитане пред DRV- базиран режим.	* 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.
	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	Вж. 7.2

		rifabutin вместо rifampin	
--	--	------------------------------	--

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

АРВ Клас	АРВ 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/c 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 $eGFR \geq 30$ mL/min	*Свързано е с по-високи нива на липидите, в сравнение с TDF
	TDF/FTC	Коформулирана таблетка с EFV, EVG/c 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	* Ренална токсичност, включително проксимална тубулопатия и остра или хронична бъбречна недостатъчност * Остеомалация, понижава BMD повече, отколкото другите NRTI комбинации

		ATV/r или EFV, когато вирусният им товар е $\geq 100,000$ copies/mL * По-ниски серумни нива на липидите отколкото при лечение с ABC или TAF	
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 ≥ 70 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 РК-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 рН * 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 Сг и може да повиши серумния Сг 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 РК-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 Сг и може да повиши серумния Сг 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 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 средства трябва да се приемат мин. 2 ч. след или 6 ч. преди това
2 NRTIs + NNRTI			
ABC/3TC ^(i, ii) + EFV ^(vi)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. 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, vi)	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 табл. дневно или + ATV	С храна	

	300 mg, 1 табл. дневно + RTV 100 mg 1 табл. дневно		
ABC/3TC^(i, ii) + ATV/c^(vii, viii) или ATV/r (CI)	ABC/3TC 600/300 mg, 1 табл. дн+ + ATV/c 300/150 mg 1 т. дневно или ATV 300 mg, 1 табл. дн + RTV 100 mg, 1 табл. дневно	С храна	
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⁽ⁱⁱ⁾ + 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 ВТ < 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 отепразол 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 ВТ > 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 антитела (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**
- Остра инфекция
 - Тежка или продължителна симптоматика
 - Неврологична симптоматика
 - Възраст > 50 години
 - CD4 абсолютен брой < 350 клетки/ μ L
- 5.3.3. Препоръките се основават на :
- доказани вирусологични и имунологични предимства и очаквано клинично предимство от ранното започване на терапията.
 - Намаляване на риска от разпространение на HIV инфекцията
 - Обичайно късия интервал между откриването на първичната HIV инфекция и спадането на броя на CD4 < 500 клетки/ μ L
 - 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,

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 предимно 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 контролбори").

съгласно правилата при хронична HIV инфекция. Веднаж започната, терапията трябва да продължи без последващи прекъсвания

5.4. Изследване за резистентност.

- 5.4.1. Следва да се извърши колкото е възможно по-скоро след поставянето на диагнозата, по възможност - в рамките на 6 месеца, и независимо от решението за започване / отлагане на лечението.
- 5.4.2. Ако по някакви причини тестът за резистентност не може да се извърши, трябва да се съхрани плазмена проба за изследване на по-късен етап.

5.5. Избор на терапия

- 5.5.1. 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 постигане на вирусна супресия. Следователно, могат да се използват комбинации от TDF или TAF, FTC и бустиран PI (вж.4.5.5) или INSTI (вж. 4.5.2.),
- 5.5.2. 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.
- 5.5.3. При избора на начален режим трябва да се вземе предвид всякаква преди или постекспозиционна профилактика, която пациентът е провеждал.
- 5.5.4. Препоръчва се включването на HIV-позитивните лица в клинични проучвания, изследващи нови терапевтични стратегии.

5.6. Други съображения

- 5.6.1. Всички серопозитивни лица трябва да се изследват за полово-предавани инфекции (сифилис, гонорея, хламидия, както и HBV и HCV-инфекции).
- 5.6.2. За откриване на скорошна HCV инфекция е необходимо да се извърши е необходимо да се извърши изследване за HCV РНК. По този начин се избягва фалшиво негативен резултат, в случай че сероконверсията е забавена.
- 5.6.3. На всички жени в репродуктивна възраст с остра HIV-инфекция следва да се извърши тест за бременност.
- 5.6.4. 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. 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 (HCC). Пациентите с HBV-коинфекция, но без цироза, се скринират за хепатоцелуларен карцином при данни за хроничен хепатит (повишени трансаминази) или - рискови фактори за HCC (фамилна анамнеза за HCC, 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-инфектирани 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 антителин 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 (АРТ), която да включва TDF или TAF (вж. т.4.3.12 - 4.3.15), 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 имуносупресия 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 имуносупресивна 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 имуносупресивна 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 е 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

²² 6.5.10. Серумните маркери за фиброза включват APRI, FIB-4, хиалуронова 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.

установени варианти на хранопровода.

- 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

- 6.1.1. 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.
- 6.1.2. Лекарствените режими за HCV инфекция при HCV/HIV ко-инфектирани пациенти са аналогични на тези при HCV моно-инфектирани пациенти.
- 6.1.3. Повторно тестване за генотип и субтип трябва да бъде извършено на пациенти с предходни тестове от втора генерация или с повишен риск за „суперинфекция“.
- 6.1.4. Протеазните инхибитори за лечение на HCV от първо поколение Bosprevir и Telaprevir (показани само при генотип 1) не са препоръчителни, поради по-висока токсичност.
- 6.1.5. Протеазният инхибитор от второ поколение Simeprevir може да причини хипербилирубинемия и кожна реакция (фотосенсибилизация).
- 6.1.6. Преди да се започне лечението с протеазни инхибитори за HCV трябва внимателно да се преценят възможните лекарствени взаимодействия с терапевтичния режим за HIV.
- 6.1.7. 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).
- 6.1.8. При пациенти с декомпенсирана цироза се препоръчва режимът SOF/VEL без протеазни инхибитори, в комбинация с RBV, за 24 седмици.
- 6.1.9. Преди повторна терапия за HCV трябва да се направи отново тест за резистентност (само в гена с предишни мутации RAS (resistance associated substitutions)).
- 6.1.10. 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.
- 6.1.11. 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.
- 6.1.12. 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

Таблица 5. Препоръчителни режими при HCV/HIV коинфекция.

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 м VOX = voxilaprevir

- a) При лечение на лекувани вече пациенти продължителността е 12 седмици и се добавя RBV или по-продължително лечение до 24 седмици без RBV.
- b) 8 седмици лечение без RBV само при нелекувани до момента пациенти с $F < 3$ и базисна HCV-RNA < 6 млн. IU/mL.
- c) 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.

6.2. 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.

6.3. 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.

6.4. 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 МТВ имат синергичен ефект върху имунната система. HIV уврежда клетъчно-медирания имунитет чрез намаляване на CD4+T лимфоцитите, което води до повишена чувствителност към туберкулоза, а туберкулозата задълбочава HIV индуцирания имунен 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 ТВ 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 СЗО са докладвани 323 000 нови случаи и рецидиви на ТВ, съответстващи на 35.5/100 000 население. Тези случаи представляват 3% от заболяемостта от ТВ в света. Около 85% от тях са установени в 18-те страни с висока честота на ТВ, една от които е Р България.
- 7.1.3. Един от пет случая на мултирезистентна (MDR) ТВ в света се регистрира в Европейския регион на СЗО. Неприемливо високата честота на MDR ТВ е едно от големите предизвикателства в контрола на инфекцията. Девет от тридесетте страни с най-висока честота на MDR ТВ са в Европа. Повишаването на броя на случаите с ТВ, включително MDR сред ХЖХИВ представлява повишен риск от разпространение на ТВ в обществото.

7.2. *Лечение на ТВ при HIV инфектирани лица*

- 7.2.1. При пациенти с коинфекция ТВ/HIV с предимство се лекува туберкулозата, особено белодробната форма с положителна микроскопия/култура на храчка. Лечението на пациенти с ТВ/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 ТВ/HIV коинфекция се назначава от специалисти -инфекционисти и специалисти по белодробни заболявания.
- 7.2.3. При всички лица с коинфекция ТВ/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 ТВ/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 (DRTB) – 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 подобрение 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 замени 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 A и B, и по 2 или 3 от група C. 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 лекарствено резистентна 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.6. 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 ^h
	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. Кога да се започне АРТ

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

на 2 седмици²³

7.4.2.2. При абсолютен брой CD4 T ≥ 50 клетки/ μ L : 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 туберкулостатиците и АРВ ЛП (вж. **Табл.7**), поради факта, че у нас Rifabutin не е регистриран, както и поради необходимостта дозата на интегразния инхибитор да е двойно по-висока от обичайната. Изборът между горните две комбинации се ръководи от съображенията, посочени в т. 4.5.1, 4.5.2, 4.5.3.

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:

- фиксирана комбинация от ABC/3TC/ZDV два пъти дневно + TDF веднъж дневно (при HIV BT<100,000 копия /ml).
- двойна доза LPV/r, два пъти дневно или LPV/r, супербустиран с RTV, два пъти дневно.
- 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 туберкулостатиците и АРВ ЛП*

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

Табл. 7 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

²³ Повишено внимание за развитие на **IRIS** (вж. 6.5.) при лица, започващи АРТ рано и с ниски стойности на CD4.

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

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

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 600 mg (< 60kg) 800 mg (≥ 60 kg)	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. 8 Допълваща се токсичност на АРТ и противотуберкулозното лечение

Токсичен ефект	АРВ ЛП	Противо-туберкулозни ЛП	Забележки
Токсичност за ЦНС	EFV	CS, H, ЕТО/ПТО, флуорохинолони	Възможни са нежелани реакции от страна на ЦНС (обърканост, нарушена концентрация, личностни нарушения), които преминават спонтанно.
Депресия	EFV	CS, флуорохинолони, H, Eto/Pto	Неблагоприятните социално-икономически фактори също допринасят за нея.
Главоболие	AZT, Efv	CS	Следва да се изключат менингити и токсоплазмоза. Прилагат се аналгетици и хидратация
Гадене и повръщане	RAL, NVP и повечето от останалите	Eto/Pto, PAS, H, E, Z и други	Изключване на вторична лактацидоза.

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 засият или инхибират тази ензимна система и да променят серумните нива на рифампицин.

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 <i>Clostridium difficile</i> .
Хепато-токсичност	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.
Хипо-тиреоидизъм		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/ml 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, лекарствена 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:
 - Isoniazid 5 mg/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.
 - Rifampicin 600 mg дневно – 4 месеца
 - Rifampicin 600 mg/дневно + Isoniazid 5 mg/kg дневно (max 300 mg) перорално + Pyridoxin (Vit B6) 25-50 mg дневно, за 3 месеца
 - 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. Препоръчаната доза на ко-тримоксазол [Сулфаметоксазол (SMX) и Триметоприм (TMP) в съотношение 5:1] за възрастни е 960 mg веднъж дневно и за деца- SMX- 20 mg/kg и TMP- 4 mg/kg телесно тегло веднъж дневно.

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 (вж. т.4.3.12 – 4.3.14).
- 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 АРВ 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) 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:

- DTG + RPV
- 3TC + (DRV/r или DRV/c) или
- 3TC + (ATV/r или ATV/c)

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

8.4.2. Моно-терапия с DRV/r:

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

Битерапията 3TC + PI/r или монотерапията с DRV/r могат да бъдат назначавани само на пациенти с: а) липса на резистентност към PI, б) VL < 50 c/ml през последните 6 месеца поне и в) липса на хронична HBV коинфекция.

8.4.3. Не се препоръчват следните стратегии:

8.4.4. Монотерапия с ATV/r.

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/r или ПИ/c + MVC, ATV/r или ATV/c + 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/ml 6 месеца след започване на лечение (първа линия или модифицирана терапия) Скок на HIV ВТ: потвърден HIV ВТ > 50 копия/ml 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, (обикновен оизследването 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. При потвърден HIV ВТ > 500 копия/ml: Налага се незабавна промяна на терапевтичния режим в зависимост от резултатите от изследването за резистентност При липса на резистентни мутации: повторна оценка на придържането към терапевтичния режим и извършване на ТЛМ При 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	Общи препоръки: Прилагане на 2 или за предпочитане - 3 активни лекарствени продукта в новия терапевтичен режим (вкл. активни лекарствени продукти от използвани вече класове)

Всеки режим да включва най-малко един напълно активен бустиран 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/ μ l) 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
Оптимизиране на новия режим:
При множествена резистентност към NRTI прилагането им се избягва, но може да се обмисли продължаване на използването на ЗТС или FTC, дори при доказани резистентни мутации (M184V/I);
Винаги да се проверява за възможни лекарствени взаимодействия. При необходимост (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 лекарствените 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 лекарствените продукти, приемани за други заболявания или приемани хранителни

добавки с оглед възможни лекарствени взаимодействия - в зависимост от това да се направят подходящи промени на антиретровирусните или на другите приемани лекарствени продукти.

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 (ПЕП) се препоръчва в случаите на:

Риск от заразяване	Характер на експозицията	Статус на лицето-източник
Кръв	Подкожно или мускулно проникване с интрамускулна, интравенозна игла, или друго вътресъдово устройство	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/г веднъж дневно или LPV/г 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.

Използвани източници

За изготвяне на настоящото Методическо указание за антиретровирусно лечение и мониторинг на възрастни лица с HIV-инфекция е използвано основно „Ръководство-версия 9.0 от м. октомври 2017 г. на Европейското клинично дружество за СПИН“, публикувано на интернет страница: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf

ИНФЕКЦИИ НА ЦЕНТРАЛНА НЕРВНА СИСТЕМА

Инфекциите на ЦНС са разпространени в цял свят, обхващат всички възрастови групи. Често възникват вследствие бактериемия или виремия. Инфекциите на ЦНС са редки, но животозастрашаващи усложнения при системни инфекции и се характеризират с висок леталитет. Според локализацията на процеса се различават менингити, енцефалити, миелити, полирадикулоневрити, както и различни комбинации от тях. Може да възникнат както епидемично, така и спорадично. Бактериалните инфекции на ЦНС представляват сериозен проблем в инфекциозната патология. Локализацията и тежестта на възпалителния процес са важни за еволюцията на заболяванията. По-голямата част от серозните менингити се предизвикват от вируси, а болшинството от гнойните менингити-от бактериален причинител.

Етиологични причинители: вируси, бактерии, гъби, паразити и др. От етиологичните причинители най-често се срещат вирусите и бактериите.

1. Най-често срещаните причинители на **бактериален** менингит за деца и възрастни са *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*, следвани от *Haemophilus influenzae*. Останалите по честота етиологични причинители са: *Enterobacteriaceae* (3.5 %), *Staphylococcus spp.* (1.0 %), *Streptococcus spp.* (0.6 %) и *Pseudomonas* (0.3 %). При новородени на възраст под 28 дни, менингитът обикновено се причинява от чревни бактерии (особено *Escherichia coli* K1), стрептококи от група В или *Listeria*. Неонаталният менингит представлява по-малко от 10% от случаите на менингит, но смъртността при него е много висока - над 50% от смъртните случаи.
2. **Вирусният** менингит се среща по-често от бактериалния и обикновено има сезонен характер и добра прогноза. Херпес симплекс (HSV-1 и HSV-2) вирусните менингити и менингоенцефалити (ME) са най-честите вирусни инфекции на ЦНС сред възрастни и деца. Честотата им варира между 5 и 10 случая на 1 000 000 население годишно. Особено уязвими към патогенното действие на тези вируси са новородените, при които може да се стигне до фатален изход, както и имунокомпрометирани пациенти. Неонаталният менингит е най- често последица на заразяване *in utero* или по време на раждането с HSV-2. Заболяването се характеризира с изключително висока смъртност и оставено без адекватна терапия завършва в над 80% от случаите летално. Смъртността остава висока дори и при стартиране на противовирусна терапия и е около 20%. Дори и при успешно проведено лечение, често се описват остатъчни неврологични прояви като епилептични припадъци и различни по тежест паметови нарушения. Реактивирани в хода на лъче и/или химиотерапия херпесвирусни инфекции могат значително да влошат състоянието на онкологичните пациенти.

3. Вторият по-честота причинител е VZV (8-9%). Други вируси, които могат да причинят менингити са арбовируси, Epstein-Barr вирус, грип, морбили. Менингитите, дължащи се на *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Leptospira*, гъбички и рикетсии трудно могат да се различат от вирусните менингити.
4. Грипните вируси могат да предизвикат сериозно заболяване при лица от всички възрастови групи, включително и при напълно здрави индивиди. При хората над 65 г. заболяемостта е по-ниска, но процентът на тежките случаи и смъртността в тази възрастова група и при пациентите с хронични заболявания са най-високи. При 12- 30% от болните с грип се развива различно по тежест засягане на ЦНС. В повечето случаи тези усложнения започват на 2- 4 ден от началото на заболяването. Най- често увреждането на нервната система се извършва под формата на:
 - токсичен мозъчен оток- 17,8%
 - серозен или хеморагичен менингит- 2,4%
 - енцефалит- 1,7%
 - менингоенцефалит- 0,7%
5. По-рядко се наблюдават моно- и полиневрити, изолирани парези на N. facialis, диенцефалити и др. По-малко от 10% от грипните менингити и менингоенцефалити се усложняват под формата на вторични бактериални невроинфекции. Тежките неврологични усложнения при грип - менингит, енцефалит и менингоенцефалит се срещат по-често при грип тип В - в 7,5% срещу 2,2% от случаите с доказан грип тип А.
6. Ентеровирусните менингити засягат всички възрастови групи. Те съставляват между 10 и 20% от всички случаи на инфекции на ЦНС. Отговорни са основно вируси от род Coxsacki-B и ЕСНО. Най- честата клинична проява е менингитът- 75%, докато енцефалит се описва в по-малко от 15% от случаите. По правило ентеровирусните менингити преминават в рамките на няколко дни без остатъчни неврологични последици. Имунитетът след преболяване е типово-специфичен и не предпазва от инфекция с други серотипове.
7. Епидемичният паротит е остро инфекциозно заболяване, засягащо жлезите с екзокринна секреция и има тропизъм към ЦНС. Паротитните менингити варират от 27% до 78% в условия на епидемия. Синдромите при паротитните менингити не се различават съществено от тези при други невроинфекции - температура, главоболие, повръщане, менингоррадикулерен синдром (МРС). Енцефалитът се среща значително по-рядко - 15%. Протичат изключително тежко с висок леталитет, а преживелите остават с тежък интелектуален дефицит и остатъчни неврологични прояви. При морбили в ранната детска възраст по-често се развива субакутен склерозиращ паненцефалит.

Етиология на инфекциите на ЦНС при пациенти с имуноен дефицит

При имунокомпрометирани болни преобладават гъбичните и паразитните причинители.

1. Церебралната **токсоплазмоза** е най- честата (в 90%) и важна опортюнистична инфекция (ОИ) на ЦНС при ХИВ-позитивни пациенти с тежък имунен дефицит. Почти винаги тя е следствие от рецидив на латентна инфекция с *T. gondii*. При имунокомпрометирани пациенти има подчертан ЦНС тропизъм.
2. **Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML)** е тежко демиелинизиращо заболяване на ЦНС. Причинява се от JC-Virus от семейството на полиомавирусите и повсеместно разпространен. Антитела срещу този вирус са открити в голям процент от здравите хора. PML е класическа ОИ. Развива се при пациенти с напреднал имунен дефицит ($CD\ 4 < 100/\mu l$).
3. При имунокомпрометирани пациенти се срещат с различна честота и други вируси, предизвикващи инфекции на ЦНС: VZV- 5%; HSV- 4%; CMV- 3%.
4. В Европа инфекциите предизвикани от *Cryptococcus neoformans* са редки. *C. neoformans* се предава най-вероятно по въздушно-капков път. След белия дроб, втората по честота локализация на инфекцията е ЦНС. **Криптококов енцефалит** се проявява клинично винаги при тежък имунен дефицит. Оставена без лечение, криптококозата завършва фатално. Терапията е комплексна и продължителна, налагаща болничен престой.

Клиника на бактериалните и вирусни менингити и менингоенцефалити

Клиниката при бактериалните менингити се владее от сходни клинични синдроми, независимо от етиологичния причинител:

- остро начало
- висока температура
- мъчителното главоболие, неповлияващо се от приема на аналгетици
- упоритото повръщане, което не води до облекчение
- фотофобия
- хиперсензитивност

Обикновено 2-3 ден от началото на заболяването се появява и менингоррадикулерния синдром, изразяващ се с вратна ригидност в комбинация или не със симптомите на Керниг и Брудзински. Класическата триада от вратна ригидност, фебрилитет и нарушения в съзнанието (сомнолентност, психомоторна възбуда, гърчове и кома) се установява само при около 50% от случаите с доказан бактериален менингит. Появата на гърчова симптоматика при възрастни пациенти над 60-65 годишна възраст в първите 24 часа от началото на заболяването е лош прогностичен белег, свързан с висок леталитет. Други ранни признаци, определящи лоша прогноза, са: загубата на съзнание, ритъмно-проводни нарушения, придружаващи заболявания, нисък сбор точки по Глазгоу кома скалата (Glasgow Coma Scale), както и ритъмни нарушения в дишането. Сравнително бързо в хода на заболяването се появяват и белезите на мозъчен оток. Те включват наличието на патологични рефлексии от групата на Бабински-Опенхайм, преходни парези и парализи на ЧМН, клонус на стъпалото и пателата. Бързата им регресия, последвана от повторното им появяване е сигнал, че мозъчния едем не е овладян

терапевтично. Липсата на фебрилитет и белезите на МРС, особено при пациенти в напреднала възраст или такива с тежки подлежащи заболявания, не изключват заболяване от гноен менингит.

Бактериалният менингит в около 7% от случаите може да бъде клинична проява на друго огнищно инфекциозно заболяване, като бактериален ендокардит, особено ако от ликвора се доказват нетипични причинители като *Staphylococcus aureus* или *Salmonella*.

Лечение на бактериалните и вирусни менингити и менингоенцефалити

Успехите на лечението на инфекциите на ЦНС зависи от ранното започване на адекватна етиологична и патогенетична терапия, включваща терапия за намаляване на мозъчния едем и поддържане на жизнено важните функции.

Основни принципи:

- Антибактериалната терапия се прилага в достатъчно високи дози и максимално рано след поставяне на диагнозата.
- Задължително се започва емпирична антибактериална терапия, която може да се промени след получаване резултатите от антибиограмата (около 48-72 часа след вземането на материал за изследване)
- Лечението обикновено изисква интравенозно приложение на антибактериалната терапия.
- Продължителността на антибактериалната терапия обикновено е 10-14 дни, но може да продължи и до 20-30 дни.
- Лекарство на първи избор при всички форми на менингококова инфекция, е benzylpenicillin бавно венозно 600 mg – 3600 mg (1-5 мега единици) до 14.4 g (24 мега единици) дневно или Amoxicillin/Ampicillin. Лечението средно продължава 7-10 дни.
- При пеницилинорезистентен щам се прилагат венозно цефалоспорины III генерация: ceftriaxone 80-100 mg/kg за деца и 2-3 g/дневно при възрастни на 12 часови интервали; cefotaxime 200 mg/kg за 24 часа при деца и 6-8 g/дневно за възрастни в комбинация или не с amoxicillin (1-2 g на всеки 4-6 часа до максимум 12 g/дневно) или ampicillin (1g 8 пъти дневно или 2 g 6 пъти дневно ивтрамускулно или интравенозно до максимум 14 g дневно). При суспектна резистентност може да се добави и vancomycin 50-60 mg/kg за 24 часа.
- При инфекция с *H influenzae* тип b, лечението е при b-lactamase негативни – Amoxicillin или Ampicillin, при b-lactamase позитивни – Ceftriaxone или Cefotaxime , при резистентни към Ampicilline b-lactamase негативни към Ceftriaxone или Cefotaxime се добавя Meronem.
- При *S pneumoniae* менингити, терапията е с Penicillin или Amoxicillin /Ampicillin или ceftriaxone продължава 14 дни. При резистентни към цефалоспорины се дава Vancomycin +Rifampicin.
- При *L monocytogenes* менингити, терапията с интравенозен amoxicillin или ampicillin продължава 21 дни.

- При Staph.aureus се препоръчва - при метицилин чувствителни – Flucloxacillin, Nafcillin, Oxacillin – минимум 14 дни, при метицилин-резистентни – Vancomycin, при Vancomycin – резистентни – Linezolid – минимум 14 дни.
- При Грам (отрицателни) бацили, терапията е поне 21 дни с интравенозен cefotaxime.
- При неизвестен бактериален причинител и неусложнено състояние, лечението се провежда с интравенозен ceftriaxone за поне 10 дни. При деца под 3 месеца, се прилага cefotaxime плюс ampicillin или amoxicillin за поне 14 дни.
- За овладяване на мозъчния оток се прилага Mannitol в доза до 3 g/kg/24 часа или Furosemide в доза 1–6 mg/kg/24 ч. Dexamethasone в доза 0.15 mg/kg (при деца) до максимална доза при възрастни 4 пъти по 10 mg за 4 дни.
- Глюкокортикостероидите се прилагат единствено за профилактика на трайните неврологични увреждания в доза 0.6 mg/kg/24 ч. methylprednisolone, разделен на 3-4 приема за 4 дни. При лечение на туберкулозен менингит при деца задължително се прилага Dexamethasone 0.1 mg/kg, разпределен на два приема за 24 часа.
- При дехидратация, се прилагат водно-солеви разтвори, като sodium chloride 0.9% плюс glucose 5% или sodium chloride 0.9% плюс dextrose 5%.

Патогенетична терапия

Фулминантните енцефалити водят до екстремно увеличение на мозъчното налягане. За преодоляване на мозъчния оток се прилагат осмотични диуретици и флуидотерапия. Кортикостероиди при вирусен менингоенцефалит са показани само при живота-застрашаващи състояния.

При развитие на епилептични гърчове към терапията се добавят антиконвулсанти. Депресивният ефект на бензодиазепините върху дихателния център, както и потенциално аритмогенното действие на фенитоина също трябва да бъдат съобразени.

Лечение на бактериални менингити

Започва се възможно най-бързо с широкоспектрна антибактериална терапия, покриваща трите най-честите бактериални причинители: N. meningitides, S. pneumoniae и H. influenza. След микробиологично изследване, доказване на причинителя и изработена антибиограма, терапията може да бъде коригирана.

Таблица 2. АБ-терапия при гноен менингит и менингоенцефалит

Възраст	Предполагам причинител	Медикамент на избор
Новородени	• Gram +/- • стрептококи гр. В.	Ceftriaxone + Ampicillin
1 м. до 6 г. възраст	• Менинго- пневмококи	Ceftriaxone

Под 6 г възраст	• Пневмококи, • менингококи, • листерия, • стрептококи, • <i>H. influenzae</i>	Ceftriaxone + Ampicillin
Шънт- инфекции		Vancomycin + meropenem (2 g i.v. на 8 часа) или ceftriaxone

Постигането на бърз бактерициден ефект е главна цел на етиологичната терапия.

Dexamethasone (4x10 mg/ден в първите 4 дни, след това 4x4 mg/ден; при деца – 0.15 mg/kg/дневно) редуцира значително смъртността и процента на трайни неврологични последици. Симптоматичното лечение включва: аналгетици, антиконвулсанти при данни за епилептични пристъпи, антипиретици, поддържане на водно-електролитното, алкално-киселинното равновесие и изоосмия.

При неусложнено протичане, терапията продължава:

- 1 седмица при менингококов
- 2 седмици при пневмококов
- 3 седмици при листериен, стафилококов и други менингити, причинени от Gram отрицателни причинители.

Лош прогностичен белег са локалните интракраниални усложнения като: тежък мозъчен оток, хидроцефалия, съдови усложнения (артериит, авторегулаторни нарушения на съдовете, тромбоза на синусите), както и системни усложнения като: септичен шок, дисеминирана консумативна колагулопатия, белодробна недостатъчност (ARDS-syndrome), неадекватна секреция на АДХ.

Смъртността при бактериален менингит, в зависимост от причинителя, се движи между 5 – 35%. Около 50% от преживелите развиват дълготрайни неврологични увреди.

Лечение на вирусни инфекции на ЦНС

Лечението на вирусните менингити и менингоенцефалити е симптоматично (аналгетици, антипиретици, антиеметици, рехидратация). Най-често се причиняват от ентеро вируси (coxsackie или echovirus). Заболяването обикновено е самоограничаващо се и пациентите се възстановяват в рамките на 7-10 дни.

Противовирусна терапия при HSV инфекция

Aciclovir (15-30 mg/kg/24 ч i.v. разделен в 3 приема за поне 14 дни) е лекарство на първи избор. При имунокомпрометирани пациенти продължителността на лечебния курс трябва да се удължи до 21 дни. Лечението с Aciclovir трябва да започне веднага, дори само при съмнение за херпесен енцефалит. Без лечение HSV-1-енцефалитът достига смъртност около 70%, а трайни неврологични увреди се наблюдават при около 30%. Ранното стартиране на противовирусна терапия редуцира смъртността до под 20%. Напредналата възраст на пациентите и наличието качествени и количествени нарушения в съзнанието се приемат за лош прогностичен белег. При добър клиничен ход и отрицателен резултат от PCR-изследване на ликвор, терапията може да бъде

преустановена след няколко дни. Алтернатива е Valaciclovir 1000 mg - 3 x дневно. Като алтернатива при развита резистентност се препоръчва Foscarnet в доза 60 mg/kg i.v за 2-3 седмици.

Противовирусна терапия при CMV инфекция

За лечението на CMV-енцефалит се препоръчва приложението на Gancyclovir в доза 5 mg/kg i.v. на всеки 12 часа за период от 14-21 дена. При тежки форми на инфекцията е удачна комбинация с Foscarnet.

Valganciclovir 900 mg 2 x дневно в продължение на 90 дни, се приема за профилактика на CMV инфекция и заболяване след трансплантация на солидни органи при възрастни и юноши.

За прогностични фактори се приемат:

- Видът на изолирания причинител
- Напредналата и ранната детска възраст
- Форми на протичане с доказан причинител в ликвор и ниска плеоцитоза
- Късното започване на адекватна антибиотична терапия

ИНФЕКЦИИ НА РЕСПИРАТОРНИЯ ТРАКТ

Респираторният тракт е най-важният вход за патогени в човешкото тяло. Острите респираторни инфекции заемат водещо място в структурата на инфекциозната заболеваемост и смъртност по света. Могат да се причинят от вируси, бактерии, гъби, паразити.

- Около 90% от острите респираторни заболявания имат вирусна генеза. Над 200 типа вируси причиняват респираторни заболявания, основните от които са грипни вируси тип А, В и С, парагрипни вируси, респираторно-синцитиален вирус, аденовируси (типове 1-7, 14, 21), коронавируси, ентеровируси ЕСНО (типове 4,8,9, 11), риновируси, коксакивируси, и др. Висока контагиозност имат също парагрипните и RS вирусите.

Предаването се осъществява по два начина: по аерогенен път – чрез малките капки, натоварен с вирусите секрет (с диаметър по-малък от 5 µm) или по въздушно-капков път – чрез едрокапковия аерозол (> 5 µm).

- Основните бактериални причинители са *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Mycobacterium*, *Legionella*, *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Bordetella*, *Pseudomonas*, *Mycoplasma*, *Chlamydothyla* и др. Рядко се срещат и паразити причинители на респираторни заболявания – *Pneumocystis jiroveci*, *Cryptosporidium* spp.

Пациентите с грипни, парагрипни, респираторно-синцитиални и симптоматично проявени аденовирусни инфекции трябва да бъдат изолирани.

Аденовирусни инфекции

Аденовирусите са с двойноверижна ДНК без обвивка и са повсеместно разпространени. Инфекциите се появяват целогодишно, но по-често през зимата. Устойчиви са на липоразтворители, при 56°C загиват за 3–5 минути. Аденовирусните инфекции (АИ) не поразяват само респираторния тракт и локалните лимфни възли, а често засягат и очите, стомашно-чревния и урогениталния тракт. Редица серотипове остават в латентно състояние в лимфната система и в бъбреците години наред и могат да се реактивират. При имунокомпрометирани пациенти, често се срещат генерализирани, протрахиранни инфекции, при които на преден план в клиничната картина може да бъде засягането на белия дроб, ЦНС, черния дроб, бъбреците и други органи и нерядко са с летален изход. Те се различават от другите респираторни вируси по това, че могат да се придобиват не само по екзогенен, но и по ендогенен път, след реактивиране на инфекцията. Инкубационният период от аденовирусни респираторни инфекции е между 2 и 7 дни. При имунокомпетентните пациенти инфекциите протичат най-често субклинично.

Клинични форми на аденовирусната инфекция

Група пациенти	Синдроми
Кърмачета	Хрема, фарингит, ентерит
Деца	Заболявания на респираторния тракт Фаринго-конюнктивална треска; Ентерити; Остри хеморагични цистити
Хора в млада възраст	Остри заболявания на респираторния тракт (вкл. пневмония)
Възрастни(общо)	Епидемичен кератоконюнктивит (ЕКС) Болести, предавани по полов път (уретрит, генитални улцерации
Пациенти с имунна недостатъчност (трансплантирани, носители на HIV)	Дисеминирани инфекции: пневмония, миокардит, хепатит, нефрит, паротит, заболявания на ЦНС,вкл. енцефалит

Грип

Причинители на заболяването са 3 типа грипни вируси: А, В и С, но епидемиологично значение имат само тип А и В, тъй като заболяванията от грип С протичат като леки респираторни инфекции. Грипните вируси са РНК-вируси с обвивка и едноверижен фрагментиран геном (сем. Orthomyxoviridae). Характерно за тези вируси е голямото вариране на техните повърхностни антигени – хемаглютинин (НА) и невраминидаза (НА).

Грипните вируси тип А се различават от останалите два типа и по това, че са патогенни не само за хора. Те причиняват заболявания и сред различни видове бозайници и птици, които са техен естествен резервоар. Общо, сред човешката, животинската и птичата популации са установени 16 подтипа НА и 9 подтипа НА на грипните вируси тип А. С непрекъснатите промени в повърхностните антигени, означавани като антигенен drift и антигенен shift се обяснява периодичното възникване на грипните епидемии и пандемии, свързани с огромни медицински и икономически загуби в световен мащаб. В резултат от по-малките изменения, при антигенния drift, наблюдаван ежегодно или през няколко години, се появяват нови епидемични щамове. По тази причина се налага промяна в състава на грипните ваксини с включване на актуалните щамове тип А и В за всеки следващ грипен сезон. При антигенния shift, настъпващ през много по-големи интервали от време (9–39 г.), се появява нов пандемичен подтип грипен вирус, срещу който няма имунитет сред населението и той бързо придобива пандемично разпространение. По време на големи епидемии, тежки заболявания и смърт могат да бъдат причинени от първична вирусна и вторична бактериална пневмония, както и от усложнения при възрастни лица и пациенти с хронични заболявания на сърдечно-съдовата система, белите дробове, имунната система, с диабет, както и пациенти на възраст над 60 години или имунокомпрометирани пациенти.

Инкубационният период е 1-5 дни, найчесто около 2 дни. Типичната клинична картина на заболяванията, причинени от грипни вируси А и В се характеризира с внезапно повишаване на температурата, съпроводено от главоболие и болки в крайниците, фаринго-ларингит и бронхит. Типичните признаци отзвучават след 7 дни при имунокомпетентни пациенти, като понякога остава протрахирана кашлица.

В България, имунизацията срещу грип е препоръчителна за всички лица, навършили 65 год., за тези с хронични заболявания и имunosупресивни състояния, за живеещите в организирани колективи и групите с повишен професионален риск от заразяване или имащи тесен контакт с рискови пациенти. Към последните две категории принадлежи и персоналът на лечебните, здравни и социални заведения. Имунизационната защита и профилактиката с противовирусни препарати имат взаимно допълващо се действие.

Диагноза

Острите респираторни вирусни инфекции се характеризират с голяма трудност при диагностициране. Клиничните форми на заболявания, причинени от тези вируси, рядко имат достатъчно специфични признаци, въз основа на които е възможно да се установи етиологична диагноза само от клинични данни, въпреки че като се имат предвид епидемиологичните състояния, е много вероятно група от вируси да причинят заболяването. За окончателната диагноза не са достатъчни само клиничните прояви и като се вземат предвид епидемиологичните състояния. Необходимо е да се използват специфични изследователски методи. Те включват методи за ранна диагностика - изследване на следи от лигавицата на орофаринкса и носа по метода на флуоресцентни антитела или чрез използване на ензимно-свързан имуносорбентен анализ (ELISA) за откриване на вирусни антигени. Използват се серологични методи: реакция на свързване на комплемента (RSK), реакция на инхибиране на хемаглутинацията (RTGA) и реакция на неутрализация (РН), тъй като за да се направи диагноза, антителата срещу грипния вирус трябва да бъдат открити в сдвоени серуми, взети през първите дни на заболяването; след това след

5-7

дни.

Диагностиката е увеличение на титъра на антителата четири пъти или повече. Използват се и вирусологични методи.

Парагрип

Парагрипните вируси са едновирежни РНК-вируси с обвивка (сем. Paramyxoviridae). Патогенни за човека са 5 серологично сродни типа, групирани в род *Respirovirus* и род *Rubulavirus* (2, 4А, 4В). От особено клинично значение са парагрипните вирусни типове 1-3, докато типове 4А и 4В досега са изолирани рядко. Около 50–75% от първичните инфекции протичат фебрилно, като клиничните прояви са свързани със засягане на горните и долни дихателни пътища. Установена е подчертана етиологична връзка на серотип 1, 2 и 3 парагрипни вируси с определени клинични синдроми. Основните рискови фактори са ранната възраст и компрометираната имунна защита. Отбелязва се характерна сезонност в разпространението – типичен за инфекцията с парагрип тип 1 и 2 е есенният пик, докато тип 3 – парагрипните инфекции са целогодишни. При кърмачета и малки деца парагрипните вируси са главните причинители на: – ларинго-трахеити, протичащи с клиника на круп (типове 1, 2 и 3 са причинители на 3/4 от всички случаи на круп); – бронхиолит (най-често от типове 1 и 3, при децата до 1 год. – до 80% от случаите); – пневмония (тип 1 и 3, с предимство на тип 3 при хоспитализирани пациенти.); – инфекции на горните дихателни пътища (възпаление на средното ухо с най-чест причинител тип 3, фарингит, конюнктивит), които могат да бъдат придружени от инфекции на долния дихателен тракт. Още през втората година от живота при повече от половината деца се доказват антитела

срещу серотип 3; като през петата година заразяването на всички деца почти е приключило. Реинфекциите са многократни и в повечето случаи се ограничават до горния респираторен тракт. При децата могат да се появят няколко месеца след първичната инфекция. При имунокомпетентните лица повечето парагрипни заболявания са самоограничаващи се, но има опасност от бактериални суперинфекции. Особено застрашени са децата с хронични сърдечни и белодробни заболявания, както и имунокомпрометираните. Има данни за тежки парагрипни инфекции при HIV-позитивни деца, като в повечето случаи има ко-инфекция с друг патоген, като *Pneumocystis carinii*.

Предаването на парагрипните вируси става при директен контакт, посредством секрети от респираторния тракт (въздушно-капкова инфекция) и индиректно – чрез контаминирани повърхности и предмети, вкл. с ръцете. Парагрипните вируси не са издръжливи на влиянието на околната среда и са доста чувствителни към обичайните дезинфекционни средства.

Респираторно-синцитиална вирусна инфекция (РСВ)

РСВ са едновирежни РНК-вируси с липидна обвивка (сем. Paramyxoviridae, род *Pneumovirus*). На базата на антигенни различия, единственият серотип се разделя на две подгрупи – А и В; като подгрупа А е по-вирулентна. Съществуването на антигенни различия между щамовете от дадена подгрупа се отразява неблагоприятно върху разработването на ваксина срещу заболяването. С ретроспективни анализи се доказва успоредната циркулация на двете подгрупи РСВ в продължение на десетилетия, без това да обяснява честотата на заболяването. Същевременно, няма данни за по-тежко протичане на реинфекция, причинена от хетероложната подгрупа РСВ. РСВ са най-важните причинители на вирусни заболявания на респираторния тракт в кърмаческа възраст. Инфекциите се срещат често, вкл. в първите месеци от живота. До края на втората година, почти всички деца имат антитела срещу РСВ. Реинфекции могат да се наблюдават само няколко месеца след първичната инфекция и не са рядко явление при възрастните. Ежегодно, в месеците от ноември до март, РСВ се разпространяват епидемично сред населението. След кратък инкубационен период от 3–5 дни, първичната инфекция започва почти винаги с изразена симптоматика: повишена температура и засягане на горния респираторен тракт, което може да бъде усложнено с възпаление на средното ухо. При голяма част от болелите кърмачета и деца до 5 год. (около 50%) инфекцията обхваща и долните дихателни пътища под формата на бронхолит или поряко, като пневмония. Опасност от летален изход има най-вече при увредените деца. Иммунитетът към реинфекция не е траен и по-големите деца, както и имунокомпетентните възрастни прекарват повтарящи се, но по-леко протичащи респираторни заболявания, причинени от РСВ, през целия си живот. В старческа възраст, обаче, по-често се стига до пневмонии и изостряне на съществуващия хроничен бронхит. През последните 10 години все повече се отделя внимание на сериозността на респираторно-синцитиалната вирусна инфекция при засягане на имунокомпрометиран с тежко протичащото заболяване, възпаление на долните дихателни пътища и развитие на пневмония, завършващо със смъртен изход в 30–100% от пациентите с костно-мозъчна и органна трансплантация, лимфома и остра левкемия.

Входни врати за РСВ инфекция са носът, очите и устата. Инфектираните деца

отделят голямо количество вирус с техните секрети, средно за около 7 дни (от 1 до 21 дни) Особено рискови по отношение на изхода от заболяването са кърмачетата до 3-месечна възраст, преждевременно родените, както и децата с вродени сърдечни дефекти, бронхопулмонална дисплазия и имунни дефицити.

Все още няма регистрирани ваксини и при високо – рисковите групи деца се разчита на пасивна имунизация с мише моноклоналното антитяло „palivizumab”. Прилага се im за профилактика на причинени от РСВ заболявания на долните дихателни пътища при деца < 2 год. с бронхопулмонална дисплазия или преждевременно родени, преди 32–35 гестационна седмица, в доза 15 mg/kg на 5 приема през зимния сезон, от началото на ноември до началото на март – на всеки 28–30 дни. Други рискови групи, при които може да се обсъжда приложение на palivizumab са тежък имунодефицит и цистифиброза. Palivizumab не е предназначен за терапия. Съвместим е с рутинните детски ваксини.

Клинична картина

При някои респираторни вируси, често се наблюдават определени клинични симптоми:

Тип вирус	Инкубационен период	симптоми
риновируси	2-3 дни	ринити и ринофарингити
RS вирусите	3-6 дни	бронхиолит, пневмония, бронхо-обструкция
ентеровирусите	няколко часа до 2-3 дни	ринофарингит, херпангина, фарингит, екзантеми
грипните вируси	няколко часа до 2-3 дни	грип, ринофарингит, круп, бронхит, пневмония
аденовирусите	5-8 до 13 дни	ринофарингит, фарингит, фарингоконюнктивит, бронхит, бронхиолит, пневмония
парагрипните вируси	3-4 дни	ринофарингит, круп, трахеобронхит, бронхиолит, пневмония

Интоксикацията е най-интензивна при грипа и най-малкото при риновирусна инфекция.

Етиологично лечение на острите респираторни вирусни инфекции няма. Антибиотично лечение е показано само при суперпонирана бактериална инфекция. Прилагат се патогенетични и симптоматични средства антипиретици, деконгестанти, противокашлечни средства, бронходилататори, витамини.

Противовирусни лекарства

Инхибитори на невраминидазата, ефективни по отношение на грипните вируси А и В

- Oseltamivir - е показан за лечение на възрастни и деца над 1 г.; с доказана терапевтична активност при ранно започване на лечението – в първите 48 часа и за профилактика на грип А и В постекспозиционна (на контактни над

13-годишна възраст) или продължителна профилактика (при епидемична обстановка и възникване на пандемия

- Zanamivir - прах за инхалация за лечение на възрастни и деца, навършили 5 год. и за постекспозиционна профилактика при контакт с клинично болен в дома, по изключение – и за сезонна профилактика на грип

Инхибитор на M2–протеина

- Rimantadine - за лечение на възрастни и деца над 7 г. (най-добре още в първите 48 часа от заболяването) и за профилактика на грип при възрастни по време на епидемия; бързо се развива резистентност

Важно условие за успеха на терапията с тези лекарства е да се започне възможно рано лечението.

ВИРУСНИ ХЕПАТИТИ

Вирусните хепатити са група инфекциозни заболявания с различни причинители, с няколко механизма на предаване на инфекция, водещи до чернодробно увреждане с развитие на възпалителен процес.

ОСТЪР ХЕПАТИТ А МКБ B15

Епидемиологичната характеристика на острия вирусен хепатит А (ВХА) е с интермедиерен тип на разпространение на инфекцията, при който клинически изявената инфекция е типична в детската и младата възраст, има подчертано есенно-зимна сезонност и цикличност в епидемичното разпространение през 2–5 години. Динамиката на епидемичния процес се определя в голяма степен от социално-икономическите условия на живот. Инфекцията е широко разпространена сред население, живеещо при лоши битови условия, с проблеми във водоснабдяването, ниска битова, санитарна и здравна култура. Значението на ВХА се определя от широкото му разпространение, високата заболяемост и икономическите загуби, които се реализират в обществото, предвид разходите за болнично лечение и за продължително възстановяване на преболелите лица.

Вирусният хепатит тип А (ВХА) е чревна антропоноза, която се причинява от хепатитния А вирус, предаващ се по фекално-орален механизъм. Заболяването засяга предимно детската възраст. Характеризира се с поражения на черния дроб и протича клинично с интоксикация, диспептични прояви, наличие или липса на жълтеница.

Вирусният хепатит А се причинява от хепатитния вирус А (HAV), представляващ РНК вирус с характерни морфологични особености, който се отнася към нова група *Hepadna virus* на семейство *Picornaviridae*. Отличава се с изключително висока устойчивост спрямо въздействията на различни външни фактори, като е резистентен и към голяма част от използваните дезинфектанти. Вирусът на хепатит А е типична чревна инфекция. След проникване на вирусите последните се размножават в лимфния чревен апарат и проникват в системната циркулация (виремия). По време на виремията вирусите директно атакуват чернодробните клетки, водейки до токсично увреждане, в резултат от което настъпват характерни патологични промени. HAV се отделя с изпражненията и урината по време на късия инкубационен период (една до три седмици преди пожълтяване) и първата седмица на заболяването. Инкубационният период на инфекцията е най-често в рамките на 15 до 30 дни (10-50 дни). Засяга предимно детска, предучилищна и училищна възраст, най-често между 6 и 16 години. Източник на инфекцията е само болният човек, който е заразен обикновено две до три седмици преди появата на заболяването и около десет дни след това. От особено значение за разпространението на инфекцията имат безсимптомните пациенти, при които заболяването протича леко или без клинични прояви, чиито брой е над десет пъти по-висок от лицата, при които се развива цялостната типична картина на болестта.

Директно предаване на инфекцията от човек на човек е най-важният път на предаване на заразата (контактно-битов път), но са възможни и хранителен и воден път на предаване.

В зависимост от тежестта на клиничното протичане и наличието на засягане и на структурите на нервната система се различават най-общо две форми на болестта, а именно:

- Хепатит А с хепатална кома
- Хепатит А без хепатална кома

В зависимост от наличието или липсата на жълтеница при клиничното проявление на болестта се различават аниктерна (без жълтеница) и иктерна форма (с жълтеница), като първата е многократно по-честа от втората.

В зависимост от тежестта на клиничното протичане инфекцията бива лека (най-честа), средно тежка и тежка (фулминантна, рядко срещана в клиничната практика).

При иктерната форма на инфекцията се наблюдават постепенно преминаване през три фази на болестта и самоограничаване и отшумяване на симптомите.

Клиничната картина на остър хепатит А започва с продромален период, характеризиращ се с краткотрайно повишаване на температура за около 5 до 7 дни, лесна уморяемост, диспептични прояви, като гадене, повръщане, диария, болки по мускулите, усещане на тежест в дясно подребрие, липса на апетит. Продромалният период е известен още като предиктерна фаза и не е задължителен при всички пациенти. В детска възраст е възможно наличие на катарални промени (суха кашлица, хрема), а при малък процент от заразените са налице и кожни промени (макулозен, макулопапулозен, еритемен обрив). След тези продромални прояви заболяването навлиза в така наречения иктерен стадий, който се характеризира с придобиване на жълтеникава оцветка на склерите, кожата и лигавиците (мекото небце, юзичката на езика), увеличение на размерите на черния дроб (хепатомегалия) и/или на слезката (спленомегалия) и повишаване на стойностите на чернодробните ензими.

Увеличеният черен дроб е с мека и еластична консистенция и умерено увеличение на размерите. Налице е лека болезненост. Наблюдава се потъмняване на урината във връзка с повишеното съдържание на жлъчни пигменти в нея и изсветляване на цвета на фекалните маси. При малка част от болелите (особено в детска възраст) е възможно засягане и на лимфните структури с развитие най-често на лимфнодулопатия, засягаща шийните и аксиларните лимфни възли. Жълтеницата намалява постепенно, черният дроб и слезката нормализират размерите си, оплакванията и лабораторните показатели се нормализират в рамките на около 3 седмици, което бележи настъпването на реконвалесцентния период.

Първоначално се нормализира цветът на кожата, фекалните маси и урината, а склерите може да се задържат жълтеникави в продължение на няколко месеца. При аниктерната форма са налице всички прояви без жълтеницата.

Диагноза

- Изследване на пълна кръвна картина, урина, биохимични и серологични показатели, наличие на жлъчни пигменти в урината, повишен общ серумен билирубин, повишени чернодробни ензими.

- Анамнезата (разпитът) и клиничният преглед имат ориентировъчно значение и насочват към стомашно-чревна инфекция.
- Промените в хемограмата обикновено са неспецифични, като е възможно наличие на лека левкопения с лимфоцитоза.
- Налице е уробилиногенурия, наличие на жлъчни пигменти в урината, възможни са и еритроцитурия и протеинурия.
- Необходимо е извършване на ехография на корема (абдоминална ехография) за установяване на промените в черния дроб (хепатомегалия с наличие на хиперехогенни зони).
- Вирусологичните изследвания за анти HAV IgM потвърждават диагнозата като най-често се използва методиката ELISA.

Лечение

- Лечението е комплексно и се определя в зависимост от тежестта на клиничните прояви и общото здравословно състояние на болния.
- Хепатопротектори, инфузионни лекарства и спазване на диета.
- Постелен режим и диагностицираните пациенти подлежат на болнична изолация за период от поне 12 дни.
- Избягване на консумацията на алкохол, кафе, газирани напитки, мазни и пържени храни с цел облекчаване дейността на черния дроб.
- При по-тежките форми се прилагат инфузии с левулоза и/или глюкоза, хепатопротективни средства, витаминни добавки, като с особено голямо значение са витамините от група В, витамин С, витамин Е.

При 1% от болелите е възможно развитие на обширни чернодробни некрози с остра чернодробна недостатъчност.

ОСТЪР ХЕПАТИТ В МКБ В16

Вирусният хепатит В е едно от най-разпространените заболявания в света. Инфекцията се причинява от ДНК вирус, който принадлежи към семейство *Нepadnaviridae* от рода *Orthohepadnavirus*. Той е един от най-устойчивите вируси във външната среда, като показва висока издръжливост към студ и топлина и резистентност към голяма част от масова използваните дезинфекциращи средства. Вирусът се отличава със сложен антигенен строеж, като притежава капсиден антиген, ядрен антиген и трети, разположен между тях антиген, означавани съответно Нbs, Нbc и Нbe антигени, като ядреният антиген се открива само в хепатоцитите (при биопсия), докато другите два се откриват в серума на болните и индуцират синтеза на съответните антители.

Заболяването представлява антропоноза (поразява само хората), като основните източници за разпространение на болестта са болните пациенти и здравите носители на вируса. В зависимост от стадия на заболяването, в което се намират пациентите, се различават инкубационно (по време на инкубационния период), реконвалесцентно (по време на оздравителния период) и здраво, трайно носителство, продължаващо до края на живота. В световен мащаб има над 350

милиона носители на вируса.

Входната врата е директният контакт на вируса с кръвта, като това се реализира по различни начини:

- полов път: при честа смяна на половия партньор и липса на предпазни средства (презервативи), като рискови са микротравмите и микролезиите по лигавиците и възможността от проникване на вирусите в циркулацията
- кръвен, трансмисивен път: при хемотрансфузия, при използване на контаминирани медицински, стоматологични или козметични инструменти, включително при акупунктура, поставяне на татуировки, при венозни наркомании с използване на общи игли и други
- вертикален път: възможно е интранатално или постнатално заразяване, поради лесното преминаване на вирусите през плацентарната бариера и високите им концентрации в майчиното мляко
- пряк контакт: ежедневният контакт крие рискове за малките деца при наличието на болен в семейството от хепатит В

Не е възможно разпространение на болестта по въздушно-капков или алиментарен път.

Засягат се в еднаква степен двата пола, като се наблюдават различия по отношение на възрастовото разпределение. Много по-често боледуват малките деца (в кърмаческа възраст, при липса на имунизация) и активната възраст между 20 и 45 до 50 години. Не се наблюдава ясно изразена цикличност или сезонност на болестта.

Тежестта на клиничните признаци при инфекцията зависи от имунологичния отговор спрямо вируса, като е възможно класическо протичане (с всички характерни симптоми), тежко до фулминантно протичане с развитие на хепатална кома или хронифициране на процеса.

Клинично острият хепатит В може да протече асимптоматично само с повишение на аминотрансферазите и симптоматично с или без наличието на жълтеница. До голяма степен тежестта на проявите се определя от наличието или липсата на заразяване и с вируса на хепатит D (делта-агент). При коинфекция е налице едновременно заразяване с двата вируса, докато при супреинфекция се касае за заразяване с делта-агента при персистираща инфекция с хепатит В. Характерни за коинфекцията са средно тежките до тежките форми, докато суперинфекцията при голям процент от пациентите протича фулминантно с развитие на чернодробна некроза и неблагоприятна прогноза.

Класическа клинична картина при остър хепатит В протича в три фази– предиктерна, иктерна и реконвалесцентна.

- Предиктерният стадий започва постепенно с астенодинамия, горнодиспептичен синдром (гадене, повръщане, болки в дясното подребрие), намален апетит, леко повишение на телесната температура, мигалгия. При около една трета от болните са възможни и грипозни прояви, включващи хрема, втрисане, болки в гърлото, кашлица, които са

бързопреходни и отшумяват в рамките на два до три дни. Възможна е поява на макулопапулозен обрив предимно по тялото, който също е с бързопреходна еволюция. Много рядко, предимно в детска възраст, е налице засягане на лимфните възли под формата на лимфопатия главно на шийните или аксиларните групи. При малък процент от болните се развива подобен на серумна болест симптомокомплекс с фебрилитет, уртикариален обрив по кожата и артрит, като се смята, че генезата е свързана с циркулиращи имунни комплекси. При малък процент от засегнатите лица е възможна липса на предиктерния стадий.

- Характерни за иктерния стадий прояви са пожълтяването на кожата, лигавиците и склерите на очите, промяна в цвета на фекалните маси (изсветляване), промяна в цвета на урината (потъмнява поради наличието на пигменти). Възможен е сърбеж по кожата, наличие на интоксикационен синдром, главоболие. При всички пациенти е налице засягане на черния дроб, който е с увеличени размери (хепатомегалия), рядко се засяга и слезката. При някои пациенти се описва развитие на хеморагичен синдром, чиято тежест варира от леки кръвоизливи, до тежки, застрашаващи живота на болния.
- Реконвалесцентният стадий бележи стихването на клиничните прояви и нормализирането на цвета на кожата, урината и фекалните маси. Най-бавно се възстановява цветът на склерите, като процесът може да отнеме няколко месеца.

При тежките и фулминантни форми на болестта се наблюдава развитие на остра чернодробна некроза и хепатална кома, за които са характерни бързо влошаване на общото състояние на пациента, промяна в психичния статус, наличие на патологични рефлексии и други. Прогнозата при тези форми е изключително неблагоприятна поради бързата прогресия на болестния процес и малките терапевтични възможности.

Възможните усложнения в хода на инфекцията включват засягане на гастроинтестиналния тракт, отделителната система (остър гломерулонефрит), нервната система (менингит, енцефалит, полирадикулоневрит) и други. Като късни усложнения се наблюдават цироза и хепатоцелуларен карцином.

Диагноза

- разпит, епидемиологична анамнеза: данни за принадлежност към някоя от рисковите групи
- преглед, физикални находки: често началните прояви заблуждават специалистите, но при разгърнатата клинична картина и поява на иктер в комбинация с увеличение на черния дроб е необходимо само серологично потвърждение на диагнозата
- лабораторни изследвания: при леките и средно тежките форми рядко се наблюдават промени в хемограмата, но при всички форми се наблюдава различно изразена уробилиногенурия и повишение на чернодробните

ензими, често са налице нарушения в коагулационния статус (удължено протромбиново време, намален фибриноген, плазминоген, тромбоцитопения), нарушения в протеинограмата, които се задълбочават с хронифицирането на болестта

- серологични, вирусологични изследвания: тест за хепатит В и доказване на специфичните антитела срещу вирусните антигени
- образна диагностика: ултразвуково изследване на корем за установяване на наличните увреждания на черния дроб и слезката, компютърна томография при наличие на неврологична симптоматика

Диференциалната диагноза налага разграничаване на състоянието от другите вирусни хепатити, токсични увреждания на черния дроб, включително алкохолна интоксикация, заболявания с неинфекциозна или неопластична етиология.

Диагнозата хроничен вирусен хепатит В се поставя при установяване на носителство на HBsAg повече от 6 месеца с биохимични и/или хистологични данни за чернодробно увреждане.

Лечение

Лечението при остър хепатит В включва индивидуален и комплексен подход при всеки пациент в зависимост от тежестта на клиничните прояви, наличието на подлежащи заболявания, възрастта и други фактори. Болните се хоспитализират в инфекциозно отделение, като се препоръчва спазването на постелен режим в комбинация с подходяща диета, като диетичният режим е рестриктивен първите 30 дни, след това е с по-малки ограничения във връзка с облекчаване дейността на черния дроб.

- овладяване на елетролитните нарушения, хематологичните увреждания, диспептичните прояви.
- хепатопротектори за ускоряване на възстановяването на чернодробната активност, витаминни добавки (особено благоприятен ефект оказват витамин Е, витамин С, витамин К, витамини от група В).
- аналгетици и антипиретици.
- при лечение на хроничен хепатит В - антивирусни лекарства самостоятелно или в комбинация, при необходимост се включват интерферони, кортикостероиди, хемопоетични фактори.

ОСТЪР ХЕПАТИТ С МКБ В17.1

Хепатит С е социално значимо заболяване и водеща причина за чернодробна патология в света. При остър хепатит С се наблюдава развитие на вирусна инфекция с характерни увреждания на чернодробните структури и риск от усложнения в зависимост от тежестта на клиничните прояви. Вирусен хепатит тип С е повсеместно разпространено заболяване и е важен фактор за възникването на хронични чернодробни заболявания в световен мащаб.

HCV принадлежи на семейството Flaviviridae. HCV се размножава главно в

хепатоцитите, изцяло в цитоплазмата им. Единственият източник на болестта са болните хора в остър или хроничен стадий на заболяването. В една инфектирана клетка се образуват около 50 вириона дневно, а калкулираното общо количество за ден е около 1 трилион вирусни частици. При тази висока скорост на репликация и високата мутационна способност на HCV се генерира значителна геномна хетерогенност. Сравнително устойчив е на външните влияния, но чувствителен на високи температури, както и към дезинфектанти.

Основните механизми за предаване и разпространение на инфекцията са:

- кръвен (трансмисивен, парентерален): при преливане на кръв и кръвни продукти, при оперативни интервенции, стоматологични манипулации, инжекции с нестерилни игли, особено при наркозависими лица, при поставяне на татуировки с нестерилни инструменти, при споделяне на бръснарски принадлежности
- полов път: повод за редица дискусии в научните среди, но като цяло повечето специалисти го приемат, като риск е налице при незащитен полов контакт и липса на предпазни средства (рисков момент е наличието на микротравми и микролезии по лигавиците и попадане на полови секрети, съдържащи вируса)
- вертикален (интранатален): заразяване на плода интраутробно при инфектирана майка, като въпреки излъчването на вируса в майчиното мляко не се възприема риск по време на кърмене за новороденото

Не е възможно заразяване при обикновен ежедневен контакт с болни лица (при здрависване, посредством хранителни продукти).

Острият хепатит С има идентично протичане като при другите остри вирусни хепатити, с типичните за тях астенодинамичен синдром, повишена температура, иктер, тежест в дясно подреброе, увеличение на серумните трансаминази и билирубин. Инкубационният период е средно от 6 до 8 седмици, като може да варира между 30 и 90 дни. Клиничните симптоми не се отличават от симптомите при други вирусни хепатити (остър хепатит А, остър хепатит В) и хепатит С може да бъде разграничен само с помощта на серологични тестове и доказване на съответните антитела към вирусните антигени. Естественят ход на болестта се определя от прогресивно чернодробно фиброзиране, с вариабилна и нелинеарна скорост. Болестта може да напредва при липса на клинични, лабораторни и морфологични данни за възпаление (при асимптомни пациенти, без хепатомегалия, без отклонения в ехографския образ, при нормални трансаминази и ниска хистологична активност).

По време на предиктерния период са налице неспецифични прояви като умора, безапетитие, болка в дясно подреброе и понякога субфебрилитет (леко повишение на телесната температура), траещи от 2 до 10 дни. Най-честите клинични оплаквания на пациентите при иктерните форми на остър хепатит С включват:

- пожълтяване на склерите на очите, кожата, лигавиците
- наличие на болка в дясно подреброе в резултат от увеличените размери на черния дроб (хепатомегалия)
- промяна в цвета на урината (потъмняване) и изпражненията (изсветляване)

- сърбеж по кожата, болки в ставите, обрив
- гадене, повръщане, загуба на апетит
- мускулна слабост, изразена умора
- раздразнителност, нарушения на съня

Както при хепатит В, при някои пациенти се наблюдават симптоми, подобни на серумната болест, като например обрив (най-често макулопапулозен), уртикария, артралгия (обикновено е налице болезненост в малките стави на крайниците, по-изразена в сутрешните часове, като липсват други локални промени). Те отзвучават с появата на иктера или продължават една до две седмици и тези пациенти с жълтеница са с по-малка вероятност за хронификация на инфекцията. Серумните трансаминази се увеличават около 6 до 12 седмици след експозицията и тяхната концентрацията варира в широки граници, но най-често стойностите на ASAT/ALAT са трицифрени. Болните с остър, самоограничаващ се хепатит, се възстановяват напълно, с нормализиране на стойности на аминотрансферазите, негативиране на серологичните показатели.

Разграничаване на острата HCV инфекция от новооткрита хронична при голяма част от пациентите предизвиква затруднения, защото HCV RNA и anti-HCV могат да присъстват в двете ситуации. При по-малко от една пета от заразените лица се наблюдава тежко увреждане на черния дроб с развитието на цироза и характерните за нея прояви.

Най-характерното за вирусен хепатит тип С е развитието на хроничен хепатит, което се наблюдава при почти две трети от всички случаи на заразяването. Най-честите усложнения в резултат от хепатит С инфекцията включват развитие на чернодробна цироза и хепатоцелуларен карцином. Чернодробната цироза преминава по правило от хипертрофичен към атрофичен стадий, свързан с общо намаляване на чернодробните размери и напредваща чернодробна дисфункция.

Инфекцията с HCV засяга и други органи освен черния дроб. Екстрахепаталните промени са резултат от: директна инвазия и размножаване на вируса; интерференция на вирусния цикъл с липидния метаболизъм и имунологични механизми. Извънчернодробните прояви може да са водеща и единствена манифестация на HCV инфекция, дори да определят нейната прогноза. HCV инфекцията е независим рисков фактор за хронично бъбречно увреждане.

Диагноза

- анамнеза
- преглед и физикални находки
- лабораторни изследвания (промени в хемограмата, промени в урината)

Лабораторни показатели с прогностично значение при пациентите с цироза са: INR ≥ 1.5 ; албумин ≤ 35 g/l; общ билирубин ≥ 35 μ mol/l; тромбоцитен брой $\leq 120 \times 10^9$ /l; холестерол ≤ 3.2 mmol/l; натрий ≤ 134 mmol/l.

- серумни маркери за фиброза
- серологични, вирусологични изследвания (доказване на специфичните антитела)
- образна диагностика (**магниторезонасната еластография**)

- чернодробна биопсия

Серумните маркери за фиброза и образните методи (УЗ, УЗ-еластография) имат клинично значение в стадирането на пациентите с хронична HCV инфекция. Ранното лабораторно доказване на острата HCV инфекция е трудно. **При пациенти с разнопосочни резултати от клиничното състояние и неинвазивните тестове остава препоръчително извършването на морфологично изследване.** Хепатит С се диагностицира често в напреднал стадий. Пациентите с напреднал стадий на хепатит С са кандидатите с най-висок приоритет за провеждане на съвременна терапия с директно действащи антивирусни лекарства.

В ранната фаза на инфекцията с HCV се наблюдава период между появата на РНК и анти-HCV антитела, който трае между един и два месеца. Диагностиката в този период може да се оптимизира чрез доказване на циркулиране на HCV ядрени гени, които се появяват дни след появата на HCV РНК. Активна HCV инфекция може да се изключи при използване на специфични анти-HCV антитела от клас IgG при липса на вирусна РНК.

Лечение

Лечението на хепатит С е етиологично. Лечението е най-ефективно и безопасно в началните стадии на болестта, където стандартната комбинация от интерферон-алфа и ribavirin (под 65 kg т. маса – 800 mg; между 65 kg и 85 kg – 1000 mg; и над 85 kg – 1200 mg дневно) може да доведе до трайно негативиране на серумната HCV RNA в 50 до 80%, до хистологично подобрение и обратимост на фиброзата, подобряване на качеството на живот на пациентите и изчезване на екстрахепаталните прояви.

Цел на терапията е:

- Спиране на прогресията на болестта;
- Обратимост на чернодробната фиброза;
- Превенция на чернодробната цироза;
- Обратимост на чернодробната цироза;
- Превенция на усложненията на чернодробната цироза
- Намаляване на риска за развитието на ХЦК;
- Подобряване на преживяемостта и намаляване на леталитета, свързан с чернодробното заболяване.

Контра индикации за интерференово лечение: - декомпенсирана чернодробна цироза - тежки придружаващи заболявания на сърдечно-съдовата и дихателната системи - неконтролиран хипер- и хипотиреоидизъм - системни заболявания на съединителната тъкан - хронични активни бактериални инфекции - неутропения (<750) и тромбоцитопения (><200).

- Противовирусни - **противовирусното лечение е препоръчително при всички диагностицирани пациенти с HCV инфекция, независимо от стадия на заболяването=**
- Кортикостероиди
- Интерферони
- Аналгетици и антипиретици

- Хепатопротектори
- Витамини – В, Е, С

Стандартна двойна терапия на хепатит С.

Лекарство

Пегилиран интерферон

PEG Interferon alfa-2b (PegIntron)

PEG Interferon alfa-2a (Pegasys)

Рибавирин (RBV)

Rebetol, caps 200 mg

Coregus, tb 200 mg

Приложение и дозиране

Субкутанна инжекция

1.5 mcg/kg s.c 1x седмично

180 mcg s.c 1x седмично

Перорален ежедневен прием на доза, според телесното тегло, приета с храна

800-1400 mg дневно p.o

800 mg при тегло < 65 kg

1000 mg при тегло 65 – 85 kg

1200 mg при тегло 86 – 105 kg

1400 mg при тегло > 105 Kg

1000 при тегло < 75 kg

1200 mg при тегло ≥ 75 kg

800 mg фиксирана доза при пациентите с генотип 2/3*

IFN α е цитокин с антивирусен, имуномодулаторен и антипролиферативен ефект. RBV е аналог на гуанозина и се предполага, че има разнообразни и неизяснени ефекти срещу HCV: от слабо директно антивирусно действие до усилване на сигналите, промотирани от IFN α .

Противопоказания за двойна стандартна терапия на хепатит С.

- Декомпенсирана чернодробна цироза
- Трансплантация на черен дроб или друг орган
- Пациенти, определени като подходящи за чернодробна трансплантация
- Автоимунни заболявания
- Тежки неконтролирани сърдечносъдови заболявания, сърдечна недостатъчност
- Тежки, неконтролирани болести на дихателната система, дихателна недостатъчност
- Бъбречна недостатъчност без да се провежда хроничен диализ
- Актуална депресия, суицидални мисли/опити
- Неконтролирано заболяване на щитовидната жлеза (абнормен тиреоидстимулиращ хормон)
- Тежък, декомпенсиран ЗД с усложнения (пролиферативна ретинопатия)
- Активна, сериозна бактериална инфекция (туберкулоза и др.)
- Анемия (хемоглобин < 100 g/l); тежки хемоглобинопатии (за RBV)
- Неутропения (сегментоядрени гранулоцити < $1.5 \cdot 10^9/l$)
- Тромбоцитопения (тромбоцитен брой < $90(50) \cdot 10^9/l$)
- Свръхчувствителност към IFN/RBV
- Бременност и кърмене

Като „трудни за лечение“ се определят болните с HCV-1 и неблагоприятни прогностични фактори: наличието на напреднало чернодробно заболяване, особено в съчетание с висок вирусен товар (HCV RNA > 800 000 IU/ml); нулев или частичен отговор на предшестваща терапия с IFN α и RBV или т.нар. „нореспондери“.

Превенция и лечение на усложненията на чернодробната цироза.

Усложнение	Профилактика	Лечение
Кървоизлив от варици	Неселективни бета-блокери Ендоскопско връзково лигиране Спиринолактон/изосорбит нитрат	Вазоактивни медикаменти Ендоскопско склерозиране Ендоскопско връзково лигиране TIPS Хирургичен шънт
Асцит	Безсолна диета	Безсолна диета Диуретици Високо-обемна парацентеза + Albumin TIPS
Хепаторенален синдром	Избягване на хиповолемията	Спиране на диуретиците Инфузия на albumin Terlipressin, Midodrin, Noradrenaline (Dopamine), Somatostatin Лечение на инфекциите
Енцефалопатия	Избягване на провокиращите фактори, правилно хранене	Лечение на инфекциите, кървенето, диселектролитемията Клизма, Лактулоза Нерезорбируеми антибиотици Rifaximin L-ornithine-L-aspartate
Спонтанен бактериален перитонит	Лечение на асцита, антибиотична профилактика с Norfloxacin, Rifaximin, Levofloxacin	i.v антибиотици + Albumin

Съчетанието на 2 или повече мощни директни противовирусни (DAA), насочени към различни „мишени“ – стъпки от HCV жизнения цикъл, дава възможност за ерадикация на HCV в режим „свободен“ от IFN α .

Препоръчвани режими на лечение според генотипа

Генотип	Препоръчано лечение	Друг допустим режим
HCV1	Peg-IFNα + RBV + Sofosbuvir Peg-IFNα + RBV + Simeprevir Sofosbuvir + Ledipasvir 3D +/- RBV Sofosbuvir + Simeprevir Sofosbuvir + Daclatasvir	Peg IFN α + RBV* Peg IFN α + RBV + Boceprevir Peg IFN α + RBV + Telaprevir
HCV2	Sofosbuvir + RBV Peg-IFN α + RBV + Sofosbuvir Sofosbuvir + Daclatasvir	Peg IFN α + RBV*
HCV3	Peg-IFN α + RBV + Sofosbuvir Sofosbuvir + RBV Sofosbuvir + Daclatasvir +/- RBV	

HCV4	Peg-IFN α + RBV + Sofosbuvir; Peg-IFN α + RBV + Simeprevir; Sofosbuvir + Ledipasvir;
	2D + RBV; Sofosbuvir + Simeprevir; Sofosbuvir + Daclatasvir
HCV5 и HCV6	Peg-IFN α + RBV + Sofosbuvir; Sofosbuvir + Ledipasvir; Sofosbuvir + Daclatasvir

* Двойната терапия Peg-IFN/RBV е допустима, при пациенти генотип 1 и благоприятни критерии за отговор (според консенсуса от 2014) и при генотип 2-6. При генотип 1 на HCV се препоръчват 6 режима, между които няма приоритет: 2 с интерферон и 4 без интерферон. В Американският консенсус липсват режими с интерферон за генотип 1 и вместо допустим се въвежда алтернативен режим, който в случая е sofosbuvir+daclatasvir.

Пациентите с декомпенсирана цироза могат да бъдат лекувани с комбинацията Sofosbuvir + RBV за 12 седмици (при генотип 2), с Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV за 12 седмици (при генотип 1, 4, 5, 6) или Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV за 12 седмици (при всички генотипове). RBV може да се започне в доза 600 mg и титрира според поносимостта.

Основна задача при пациентите с цироза е да се профилактират усложненията още в стадий на компенсирано напреднало чернодробно заболяване.

Препоръчвани свободни от интерферон режими за антивирусна терапия, според генотипния вариант на HCV:

Генотип 1a на HCV

Индикации	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir	Sofosbuvir + Simeprevir	Sofosbuvir + Daclatasvir
Без цироза	8-12 седм.	12 седм. + RBV	12 седм.	12 седм.
Компенсирана цироза	12 с.+RBV 24 с.без RBV	24 седм. + RBV	12 с.+RBV 24 с.без RBV	12 с.+RBV 24 с.без RBV
Декомпенсирана цироза	12 с.+RBV 24 с.без RBV	Не се препоръчва		12 с.+RBV 24 с.без RBV

Генотип 1b на HCV

Индикации	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir	Sofosbuvir + Simeprevir	Sofosbuvir + Daclatasvir
Без цироза	8-12 седм.	12 седм.	12 седм.	12 седм.
Компенсирана цироза	12 с.+ RBV 24 с.без RBV	12 седм. + RBV	12 с.+ RBV 24 с.без RBV	12 с.+ RBV 24 с.без RBV
Декомпенсирана цироза	12 с.+ RBV 24 с.без RBV	Не се препоръчва		12 с.+ RBV 24 с.без RBV

Генотип 2 на HCV

Индикации	Sofosbuvir + Ribavirin	Sofosbuvir + Daclatasvir
------------------	-------------------------------	---------------------------------

Без цироза	12 седм.	12 седм. без RBV
Компенсирана цироза	16-20 седм.	12 седм. без RBV
Декомпенсирана цироза	16-20 седм.	12 седм. без RBV

Генотип 3 на HCV

Индикации	Sofosbuvir + Ribavirin	Sofosbuvir + Daclatasvir
Без цироза	24 седм.	12 седм. без RBV
Компенсирана цироза	Не се препоръчва	24 седм. + RBV
Декомпенсирана цироза		24 седм. + RBV

Генотип 4 на HCV

Индикации	Sofosbuvir/ Ledipasvir	Paritaprevir/r + Ombitasvir	Sofosbuvir + Simeprevir	Sofosbuvir + Daclatasvir
Без цироза	8-12 седм.	12 седм. + RBV	12 седм.	12 седм.
Компенсирана цироза	12 с.+RBV 24 с. без RBV	24 седм. + RBV	12 с.+RBV 24 с. без RBV	12 с.+RBV 24 с. без RBV
Декомпенсирана цироза	12 с.+RBV 24 с. без RBV	Не се препоръчва		12 с.+RBV 24 с. без RBV

Генотип 5 и 6 на HCV

Индикации	Sofosbuvir + Ledipasvir	Sofosbuvir + Daclatasvir
Без цироза	12 седм.	12 седм.
Компенсирана цироза	12 седм + RBV 24 седм. без RBV	12 седм + RBV 24 седм. без RBV
Декомпенсирана цироза	12 седм + RBV 24 седм. без RBV	12 седм + RBV 24 седм. без RBV

ПРИЛОЖЕНИЕ

Противовирусни лекарства

АТС код	лекарство	Дозова форма
J05AB	<u>Нуклеозид и нуклеотид, без инхибитори на обратната транскриптаза</u>	
J05AB01	Aciclovir	400 mg
J05AB04	Ribavirin	200 mg
J05AB06	Ganciclovir	500 mg
J05AB11	Valaciclovir	500 mg
J05AB14	Valganciclovir	450 mg
J05AE	<u>Протеазни инхибитори</u>	
J05AE01	Saquinavir	500 mg
J05AE03	Ritonavir	100 mg
J05AE07	Fosamprenavir	700 mg
J05AE08	Atazanavir	300 mg
J05AE10	Darunavir	600 mg; 800 mg
J05AF	<u>Нуклеозид и нуклеотид, обратими траскриптазни инхибитори</u>	
J05AF01	Zidovudine	100 mg; 10 mg/ml – 200 ml
J05AF05	Lamivudine	100 mg; 10 mg/ml – 240 ml
J05AF07	Tenofovir disoproxil	245 mg
J05AF10	Entecavir	0.5 mg
J05AF11	Telbivudine	600 mg
J05AG	<u>Не-нуклеозид, обратими траскриптазни инхибитори</u>	
J05AG03	Efavirenz	200 mg
J05AG04	Etravirine	200 mg
J05AG05	Rilpivirine	25 mg
J05AH	<u>Невраминидазни инхибитори</u>	
J05AH01	Zanamivir	5 mg/dose inhalation powder
J05AH02	Oseltamivir	30 mg; 45 mg; 75 mg
J05AP	<u>Противовирусни за лечение на HCV инфекции</u>	
J05AP57	Glecaprevir, pibrentasvir	100 mg/40 mg
J05AR	<u>Противовирусни за лечение на HIV инфекции, комбинации</u>	
J05AR01	Zidovudine, lamivudine	150 mg/300 mg
J05AR02	Abacavir, lamivudine	600 mg/300 mg
J05AR03	Emtricitabine, Tenofovir disoproxil	200 mg/245 mg
J05AR10	Lopinavir, Ritonavir	100 mg/25 mg; 200 mg/50 mg; 80 mg/20 mg/ml - 60 ml
J05AR13	Dolutegravir, Abacavir, Lamivudine	50 mg/600 mg/300 mg
J05AR14	Darunavir, Cobicistat	800 mg/150 mg
J05AR17	Emtricitabine, tenofovir alafenamide	200 mg/10 mg; 200 mg/25 mg
J05AX	<u>Други противовирусни</u>	
J05AX08	Raltegravir	400 mg
J05AX09	Maraviroc	150 mg
J05AX12	Dolutegravir	10 mg; 25 mg; 50 mg

J05AX16	Dasabuvir	250 mg
J05AX65	Sofosbuvir and ledipasvir	90 mg/400 mg
J05AX67	Ombitasvir, paritaprevir and ritonavir	12,5 mg/75 mg/50 mg
J05AX68	Elbasvir, Grazoprevir	50 mg/100 mg
J05AX69	sofosbuvir, velpatasvir	400 mg/100 mg

ИНФЕКЦИИ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНАТА ТЪКАН МКБ L00-L08

Инфекциите на кожата и подкожната тъкан могат най-общо да се разделят на четири основни групи:

1. Първични кожни инфекции.
2. Вторична инфекция на първично кожно заболявания - напр. атопичен дерматит.
3. Кожна лезия, която се дължи на първична инфекция на друг орган или система - най-често инфекция на кръвта.
4. Реактивно кожно състояние в резултат от бактериална инфекция - напр. еритема нодозум в съчетание със стрептококов фарингит.

Кожните промени, които се дължат на инфекция не е задължително да са свързани с гноен процес, а могат да включват и прояви на васкулит и свръхчувствителност, както е например при еритема нодозум и бактериален ендокердит.

Развитието и еволюцията (прогреса) на инфекцията на кожата зависи от три основни фактора:

1. Входната врата и интактността на кожата
2. Защитата на организма и възпалителния отговор към микробната инвазия
3. Вирулентността (болестотворната сила) на микроорганизма

Интактността на кожата и епидермиса е много важен фактор за резистентност към инфекции. При нормални условия кожата е защитена от инфекции и начина, по който навлизат бактериите е през места с нарушена повърхност на кожата. Причини за нарушаване на повърхността на кожата могат да са мацерация на кожата (в гънките), бръснене, хронични рани, инсектни ухапвания, разчесвания.

Нормалните рогов слой, рН, влажност, съдържанието на липиди и нормалната микрофлора на кожата имат защитна роля срещу навлизането на микроорганизми. Най-честата причина за инфекциите на кожата са бактерии от групата на стафилококите и стрептококите. Обикновено стрептококите проявяват тенденция към инфектиране на повърхностните епидермални слоеве или дълбоката дерма и хиподерма. Стафилококите предпочитат кожните придатъци - космени фоликули, потни жлези и висцерални органи.

ИМПЕТИГО МКБ L01

Импетигото е остро протичаща, силно заразна повърхностна пиодермия, която засяга в повечето случаи децата. Клинично се различават две форми: небулозно импетиго (*Impetigo contagiosa*) и булозно импетиго (*Impetigo bullosa*). Причината за булозното импетиго почти винаги от *S. aureus*, докато небулозното може да се дължи на инфекция с *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* или на комбинация от двете.

1. Небулозно импетиго (*Impetigo contagiosa*) е остро протичаща, силно заразна повърхностна пиодермия, характерна за детската възраст. Предразполагащи фактори за развитие на това заболяване са микротравми, разчесвания, предшестващ херпес симплекс. Клинично се засягат предимно откритите

части на крайниците, лицето, понякога се ангажират и лигавиците. Характерните обриви са тънкостенни везикули и пустули, разположени върху еритематозна основа. Те бързо се пукат като освобождават съдържимото си и то изсъхва под формата на круста - сламеножълти корички. След опадането им остава хиперхромно петно (с повишено оцветяване), преминаващо без белег. Съпътстващият сърбеж допринася за разпространението на обрива. Ако състоянието не се лекува, се развива регионална лимфаденопатия.

В зависимост от локализацията импетието бива:

- *Impetigo fissurica* - в ъгъла на устата
- *Impetigo retroauricularis* - зад ушните миди
- *Impetigo periungularis* - в областта около нокътния вал
- *Impetigo papulosa posterosiva* - по седалището и горната част на бедрата при лошо гледани бебета

2. Булозно импетието (*Impetigo bullosa*, *Impetigo Staphylogenes*) е остро гнойно възпалително изменение на гладката кожа със сериозна прогноза. Най-често се засягат новородени. Заболяването започва през първите дни от живота и може да развие епидемичен характер в съответния родилен дом. Най-чест причинител на булозното импетието е *Staph. aureus*, по-рядко с допълнителното участие на ентерококи или стрептококи. Клинично първите обриви се локализират в анално-гениталната област, около пъпа и шията, но може да засегнат и всеки участък от кожата. Началото е остро с появата на сравнително големи мехури (около лешник), напрегнати, със серозно гнойно съдържимо, върху непроменена или леко зачервена кожа. Мехурите лесно се разкъсват и за 2-3 дни епителизират. Най-тежката форма на стафилококовата инфекция у новородените е 4S-синдром (стафилококов синдром на изгорената кожа). При нея общото състояние е сериозно увредено. Прогнозата е несигурна.

Диагнозата на импетието се поставя въз основа на клиничните прояви и микробиологичното изследване.

Диференциална диагноза на импетието се прави с еритема мултиформе, херпес симплекс, херпес зостер, стафилококови инфекции, педикулоза и др.

Лечението се прилага от специалист дерматолог. При ограничени и начални форми е достатъчна само локална терапия с антисептици и антибиотици. Кожата в поразените участъци не трябва да се мокри. Системно се прилагат широкоспектърни антибиотици. В литературата до момента не е описана резистентност към Penicillin на *Streptococcus pyogenes*, въпреки употребата му като антибиотик на избор в лечението на инфекции, предизвикани от този патоген. Промяната в честотата на резистентността е препоръчително да се проследява периодически, с цел оптимизиране на етиотропното лечение.

ОСТЪР ЛИМФАДЕНИТ МКБ L04

Лимфаденитът често се приченява от бактериална инфекция - най-често стафилококи, стрептококи, колибактерии, протеус, ентерококи и др. Може да е засегнат единичен възел или група от възли (регионална аденопатия) и може да бъде едностранен или двустранен.

По-голямата част от случаите представляват отговор към локализирана или системна инфекция. Повечето деца с лимфаденит (остър) проявяват малки, палпаторни шийни, аксиларни и ингвинални лимфни възли. По-рядко се случва уголемяване на субокципиталните и задноушните лимфни възли. Палпаторни супраклавикуларни, епитрохлеарни и поплитеални лимфни възли са нечести, както и уголемени медиастинални и коремни възли.

Увеличените лимфни възли могат да бъдат асимптоматични или да е налице локална болка и повишена чувствителност. Покриващата кожа върху уголемените лимфни възли може да бъде незасегната или еритематозна.

Находките при физикален преглед, предполагащи инфекция, са: меки, подвижни и чувствителни лимфни възли с еритема. Системните признаци на лимфаденита могат да се проявят с: генерализирана отпадналост, загуба на апетит, втрисане, повишена телесна температура, главоболие, лимфангит.

Шиен лимфаденит може да доведе до скованост на врата и тортиколис. Преаурикуларна аденопатия е свързана с няколко форми на конюнктивит, включително едностранен грануломатозен конюнктивит (хламидиен конюнктивит, листериоза, туларемия или туберкулоза), фарингеална конюнктивална треска (инфекция от аденовирус тип 3) и кератоконюнктивит (инфекция от аденовирус тип 8). Възпаление на ретрофарингеалните възли може да доведе до дисфагия или диспнея. Медиастинален лимфаденит може да предизвика кашлица, диспнея, стридор, дисфагия, плеврален излив или венозна конгестия. Интраабдоминална (мезентериална и ретроперитонеална) аденопатия може да се прояви като болка в корема. Засягане на илиачните лимфни възли може да причини коремна болка и накуцване.

Инфекциозни причинители и характеристики на лимфаденита са:

- *Bartonella henselae* - засяга единично възелче, което е подвижно и без повишена чувствителност
- *Coccidioides immitis* (кокцидиоидомикоза) - медиастинален лимфаденит
- Цитомегаловирус - генерализиран лимфаденит
- Зъбен кариес / абсцес - подчелюстен лимфаденит
- Epstein-Barr вирус (мононуклеоза) - двустранен шиен лимфаденит
- *Francisella tularensis* (туларемия) - шиен, медиастинален или генерализиран лимфаденит с повишена чувствителност
- *Histoplasma capsulatum* (хистоплазмоза) - медиастинален лимфаденит
- атипична микобактерия - шиен, субмандибуларен, субментален лимфаденит, обикновено едностранен, най-често при имунокомпетентни деца на възраст 1-5 години
- *Mycobacterium tuberculosis* - медиастинален, шиен, локализиран лимфаденит, който се характеризира с повишена чувствителност и

подвижност; генерализирано хетогенно разпространение (меки и подвижни възли, който се придържат към покриващата еритематозна кожа)

- Parvovirus - задушни, шийни и окципитални подути лимфни възли
- Salmonella - генерализиран лимфаденит
- Себореен дерматит и инфекции на скалпа - окципитален и задушен лимфаденит
- Staphylococcus aureus adenitis - шиен и субмандибуларен едностранен лимфаденит, който се характеризира с твърди и чувствителни лимфни възли
- Фарингит от група А стрептококи - субмандибуларен и шиен едностранен лимфаденит, който се характеризира с твърди и чувствителни лимфни възли
- Toxoplasma gondii - генерализиран лимфаденит, често без повишена чувствителност
- Yersinia enterocolitica - шиен или абдоминален лимфаденит
- Yersinia pestis - аксиларен, ингвинален, феморален, шиен лимфаденит, който е изключително чувствителен с еритема на покриващата кожа

Диференциална диагноза се прави с бруцелоза, хронично грануломатозно заболяване, цитомегаловирусна инфекция, болест на Гоше, хемолитична болест на новородено, болест на Ходжкин, синдром на Job, ювенилен ревматоиден артрит, лимфаденопатия, Неходжкинов лимфом, серумна болест, саркоидоза, инфекция със салмонела, таласемия, тиреоидит, туларемия.

Лечението лимфаденит зависи от причинителя, местоположението и тежестта на инфекцията и включва - почивка, студени компреси и аналгетици, антибиотици, процедура за отстраняване на инфектирания тъкан, аспирация на инфектираната течност в лимфните възли с игла, инцизия и дренаж.

ДРУГИ ЛОКАЛНИ ИНФЕКЦИИ НА КОЖАТА И ПОДКОЖНАТА ТЪКАН МКБ L08

Инфекциите на кожата се причиняват главно от стафилококи и стрептококи, които особено често се срещат при имунокомпрометирани пациенти. Пациентите с atopичен дерматит и тези с циркулационни разстройства са по-податливи към бактериални инфекции. Диагнозата се поставя въз основа на клиничните находки от физикалния преглед и резултатите от кръвните и микробиологичните изследвания.

Лечението включва употреба на локални и системни антибиотици. Преди излизане на резултата от антибиограмата се прилага широкоспектърен антибиотик. След определяне на специфичния организъм, причиняващ инфекцията, антибиотикът може да бъде променен на антибиотик с тесен спектър, насочен срещу този организъм.

При инфекции на кожата и меките тъкани се използва или teicoplanin (6 mg/kg на всеки 12 часа за 3 последователни интравенозни или интрамускулни приложения).

ВЕКТОРНО-ПРЕДАВАНИ ТРАНСМИСИВНИ ИНФЕКЦИИ

В инфекциозната патология при хората, векторно-предаваните трансмисивни инфекции заемат определен дял, който през последното десетилетие значително нарасна. От тази група заразни болести в България се срещат:

- Марсилска треска (Средиземноморска петниста треска)
- Лаймска борелиоза (Лаймска болест)
- Ку-треска
- Кримска-Конго хеморагична треска (ККХТ)
- Хеморагична треска с бъбречен синдром (ХТБС)
- Кърлежов енцефалит
- Туларемия
- Западно-Нилска треска
- Малария
- Висцерална лайшманиоза

Векторно-предавани трансмисивни инфекции са инфекции, при които причинителите се предават с кръвосмучещи членестоноги – вектори (кърлежи, комари и флехботоми). Източници или резервоари на инфекцията в природата са диви животни и птици. При някои от тях източници или резервоари са домашни животни и птици, а при малка част – и човекът. Значението на този вид инфекции се обуславя и от наличието на резервоари или източници на зараза и членестоноги преносители в съществуващи вече природни огнища. Настъпилите климатични промени водят до изменения в биотопите на резервоарите и векторите, увеличаване числеността на техните популации, постепенно заличаване на границата между типично природните огнища и населените места. Това влияе директно или индиректно върху разпространението на патогени в популациите им, като увеличава риска от контакт с хората и вероятността за предаване на зоонозните заболявания.

Векторно-предаваните трансмисивни инфекции са сериозен проблем за обществото с многостранни измерения (хуманно медицински, ветеринарномедицински, социално-битови, икономически и екологични). В световен мащаб се наблюдава тенденция към нарастване на заболяемостта и разширяване ареала на разпространението им, което отразява промените в природо-географските и климатични фактори, както и засилената миграция на хора и животни. Увеличеният брой човешки дейности на открито водят до нарастване възможностите за контакт с векторите и повишен риск от предаваните с тях болести. Глобалните климатични промени също влияят върху епидемиологията на предаваните с вектори инфекции. Повишаване на средната температура през зимата напоследък ще разшири северната граница на ареала им на разпространение. Географското разположение и климатичните условия на България, разположена на пътя на мигриращи птици, благоприятстват за дисеминиране на заразени вектори с различни патогени, като се осигуряват реални възможности за създаване на нетипични форми на тези инфекции.

Освен ендемичните за България хеморагични трески с висок леталитет (ККХТ и ХТБС) все по-голямо значение придобиват и елиминирани от територията на страната векторно-предавани инфекции като маларията и туларемията и непознатия до скоро в Европа, но регистриран вече във всички съседни на България страни, често завършващ фатално Западнонилски енцефалит.

ЛАЙМСКА БОЛЕСТ МКБ А69.2

Лаймската борелиоза (Лаймска болест) е полисистемна инфекция с остро и хронично-рецидивиращо протичане. Човек се заразява с причинителя *Borrelia burgdorferi* при ухапване от заразен кърлеж. Лаймската болест показва склонност към хронично протичане в три последователни периода.

Входна врата най-често е кожата. Инкубационният период е от 3 до 35 дни. Причинителят се размножава на мястото на внедряването и постепенно обхващане на околната тъкан, при което се развива характерно възпаление - мононуклеарна инфилтрация, оточност и вазодилатация без склонност към нагнояване, клиничен израз на което е т.нар. erythema migrans. Обикновено erythema migrans се задържа 2-3 седмици и след това постепенно изчезва. Тя се счита за патогномоничен белег на болестта и се наблюдава в над 70% от всички случаи. Понякога се съпровожда с регионален лимфонулит и леко изразени тоksiинфекциозни прояви - субфебрилна температура, обща отпадналост, лесна уморяемост, главоболие, леки ставни и мускулни болки и др. Заболяването протича в три стадия - начален стадий, стадий на ранна генерализация и стадий на късна генерализация.

- Началният период може да се изрази с поява на няколко еритемни изменения, макуло-папулозен или уртикарен обрив, само с регионален лимфонулит (особено в тилната област) и грипоподобни симптоми.
- Ранният генерализиран стадий се развива от 2 до 12 месеца след началния, но може да възникне и без да е предшестван от него. Характеризира се с изключително разнообразни поражения на нервната система, ставите, сърцето, очите и др.
- Късният генерализиран стадий, който се развива години по-късно, може да се предшества от първите два, но може да започне и без данни за тях. Наблюдава се поражение на същите органи, както през втория стадий, плюс засягане и на кожата.

Диагнозата Лаймска болест в началния стадий е лесна, когато има данни за ухапване от кърлеж и развитие на erythema migrans. По-трудна е, ако началният период се характеризира само с регионален лимфонулит или грипо-подобни симптоми. Диагнозата на клиничните форми на генерализираните прояви на заболяването е сравнително по-лесна, когато има сигурни данни за ухапване от кърлеж и прояви на начален стадий. Тя е много трудна, ако такива сведения липсват. При тези случаи се основава на данните за пребиваване в ендемичен район, ухапвания от кърлежи в миналото и особено на изследванията за доказване на етиологичния причинител *Borrelia burgdorferi*.

Диференциална диагноза се прави с голям брой заболявания. Разграничаването на erythema migrans от еризипел, тромбофлебит, фурункулоза, тоksiалергична плака и др. е сравнително лесно и се основава на характеристиката на тази еритема и на данните за ухапване от кърлеж. Проявите на генерализираните форми се диференцират от различни нервни, ставни, сърдечни, очни, кожни и други заболявания по пребиваване на болните в ендемични райони, данни за ухапвания от кърлеж, особено с развитие на erythema migrans и резултатите от изследванията.

Лечението на началния стадий най-често се провежда с доксициклин, еритромицин, хлорамфеникол, цефалоспорици от първо и второ поколение, амоксицилин и др. Курсът на лечение е най-малко 10 дни, но обикновено е 2

седмици. При късно започнато лечение може да се проведе повторен антибиотичен курс.

Генерализираните форми, особено невроборелиозите, се лекуват с по-големи дози антибиотици, най-често парентерално. Добър ефект имат цефтриаксон, пеницилин и др. Курсът на лечение обикновено е 3 седмици. Често, особено при невроборелиозите, се провеждат 2-3 антибиотични курса. Използват се като патогенетични средства глюкокортикоиди, витамини, при ставни поражения - нестероидни противовъзпалителни средства и др.

КУ-ТРЕСКА МКБ А78

Ку-треската е природо-огнищна трансмисивна инфекция, най-често заболяването протича с протрахирана атипична пневмония. Ку-треската е заболяване със зооантропонозен характер, което се предизвиква от *Coxiella burnetii*- полиморфен, пръчковиден, Грам-отрицателен микроорганизъм, доста устойчив на външни влияния и дезинфекционни средства, за разлика от другите рикетсии.

Заболяването при хората се проявява с разнообразна клинична симптоматика, често припокриваща се с признаците на други нозологични единици, поради което в нередки случаи остава недиагностицирано. Протича в остра и хронична форма, като последната е трудно лечима, изисква продължителна (над 1 година) антибиотична терапия и може да доведе до сериозни усложнения като ендокардит, неспецифични пневмонии, хепато- и спленомегалия и фатален изход в 5 до 35% от случаите.

Входна врата на инфекцията е лигавицата на храносмилателната и дихателната система или кожата. Ку-треската протича в две клинични форми - остра и хронична.

Острата форма започва след инкубационен период от 3 до 32, средно около 15 дни. Заболяването, както и останалите рикетсиози, протича в три периода: начален, период на разгар и реконвалесцентен период.

- Началният период започва най-често остро, внезапно, но понякога може да има и продроми - 2-3 дни субфебрилна температура, обща отпадналост, мускулни и ставни болки, безапетитие и др. Обикновено в пълно здраве се появяват студени тръпки или втрисания и бързо повишение на температурата до 39-40 градуса. Наблюдават се токсични симптоми - силно главоболие, ставни и мускулни болки, ретробулбарни болки, подчертана слабост, безапетитие, гадене, единични повръщания, световъртеж, обилни изпотявания и др. Появява се дразнеща кашлица без особени промени при физикалното изследване на белите дробове. Налице е краниофарингеален синдром със силна инекция на конюнктивите, хиперемия на лицето и шията, зачервяване на гърлото, енантем по мекото небце.
- Вторият период (на разгар и органни увреди) започва след 3-4 дни. Симптомите от първия период продължават, но към тях се прибавят симптоми от пораженията на различни органи:
 - респираторни симптоми - ринит, фарингит, трахеобронхит, атипична пневмония. Появява се хрема, кашлица със слузни храчки, рядко и с жилки кръв, болки зад гръдната кост

- хепатоспленомегалия - черният дроб се опипва на 2-4 см под ребрената линия, с плътнoеластична консистенция, чувствителен при палпация. Понякога се наблюдава лек до умерен иктер. Далакът се опипва на 2-3 см под ребрената линия
- сърдечни увреждания - глухи сърдечни тонове, хипотония, по-рядко възниква остър миокардит, ендокардит или перикардит
- засягане на нервната система - много рядко се наблюдават серозни менингити и менингоенцефалити, радикулити, неврити, полирадикулоневрити, психози и др.
- увреждания на пикочо-половата система - интерстициални нефрити, остра бъбречна недостатъчност, орхити, епидидимити
- стомашно-чревни симптоми - тежест и болки в корема, гадене, повръщания, диарии, панкреатити
- тромбофлебита, артрити
- дребни макулозни и макулопапулозни обриви
- Реконвалесцентният период започва 2 до 4 седмици след началото на инфекцията. Температурата постепенно се нормализира, изчезват токсичните прояви, нормализират се черният дроб и слезката, болните започват да се хранят, но още се чувстват отпаднали, уморяват се лесно при физически усилия. В около 20% от тях се развива т.нар. "синдром на умора" - лесна уморяемост при леки физически усилия, нощни изпотявания, нарушен ритъм на съня и др.

Хроничната форма на КУ-треска напоследък зачестява. Клиничните прояви са нехарактерни и трудно се поддават на лечение. Представя се най-често със следните клинични манифестации:

- хроничен ендокардит - това е най-честата проява на хроничната Q-треска (над 80% от всички случаи). Развива се изключително при болни с предшестващо увреждане на клапите, дори при клапни протези. Може да се развие след остра форма или да започне като първично хронично заболяване. Клинично протича като подостър бактериален ендокардит: неясно начало, продължителна висока температура, промени в характера на сърдечните шумове, постепенно влошаване на общото състояние, характерни промени при ехокардиографията. Той може да се подозира, когато при болни с данни за ендокардит всички хемокултури са отрицателни и болните имат близък контакт с животни (котки, кози, овце и др.) или пият сурово мляко
- хроничен бронхит и хронична пневмония - развива се най-често след неправилно или недостатъчно лечение на острата форма. Кашлицата персистира, болните отделят оскъдно количество слузни храчки, понякога с жилки кръв, появяват се спастични симптоми и дихателна недостатъчност, температурата е умерено повишена
- хроничен хепатит - много рядка, но доказана локализация. Болните имат продължително фебрилно състояние, хепатомегалия и субиктер или лек

иктер. Общото състояние постепенно се влошава. При чернодробна биопсия се доказва грануломатозен хепатит, от пунктата се изолира причинителя

- други манифестации - описани са и хронични миокардити, остеомиелити, остеоартрити, тиреоидити и др.

Различават се следните форми на заболяването:

- лека - тоksiинфекциозният синдром е леко проявен, обикновено няма увреждания на вътрешните органи, температурният период е краткотраен
- средно тежка - налице са всички основни симптоми на заболяването, общото състояние е умерено увредено
- тежка - началото е подчертано остро, с хиперпирексия и силно изразен тоksiинфекциозен синдром. Рано се появяват и са силно представени пораженията на отделните органи и системи. Често се развиват тежка пневмония или плевропневмония, остър миокардит, тоksiинфекциозен шок, остра бъбречна недостатъчност, изразен иктер, серозен менингит или менингоенцефалит и др.
- фулминантна - среща се много рядко. Началото е внезапно, с многократни втрисания и бързо повишаване на температурата до много високи стойности - 41 градуса и повече. За няколко часа се развиват тежки токсични прояви и органни поражения. Настъпва замъгляване на съзнанието, гърчове, прояви на тоksiинфекциозен шок, пневмония с дихателна недостатъчност, данни за остър миокардит, хепатит с иктер, олигурия и остра бъбречна недостатъчност. Без лечение, леталният изход настъпва за 2-3 дни

Клиничната диагноза на острата форма на Q-треската е трудна, поради разнообразието на клиничните прояви. Тя може да се подозира, когато при болни с професионален риск или при употреба на сурово мляко и недобре термично обработено месо се появи остро заболяване с описаните симптоми. Диагнозата на хроничната форма е още по-трудна. Тя трябва да се има предвид, когато болни с увреждане на сърдечните клапи, аневризми, съдови протези, хронични спастични бронхити и пневмонии с дихателна недостатъчност поддържат с месеци висока температура и имат близък контакт с домашни животни, особено през родилния им период, или употребяват сурово мляко и недобре термично обработено месо.

Диагнозата се потвърждава чрез изолиране на агентите от храчки, кръв или други материали (клапни проби при операции, материал от чернодробна биопсия и др.), но това се извършва само във високоспециализирани лаборатории. Рутинно диагнозата се потвърждава чрез серологични изследвания.

Диференциална диагноза се извършва с множество заболявания: грип, орнитоза, лептоспирози, бруцелоза, остри вирусни хепатити и други заболявания (коремн тиф, сепсис, туберкулоза, бактериална пневмония, малария, Марсилска треска).

Прогнозата на острата форма обикновено е добра. При тежки форми с полиорганни поражения, особено с развитие на масивни пневмонии и плевропневмонии, засягане на нервната и сърдечносъдовата система, са възможни летални изходи. Хроничната форма, особено ендокардитите, се поддават трудно на лечение и нерядко завършват летално. При съмнение за Ку-треска болните се хоспитализират незабавно в инфекциозно отделение. При невъзможност се започва домашно лечение. Налагат се режим и диета, както при болни с висок фебрилитет.

Етиологичното лечение на острата форма се провежда с антибиотици – тетрациклини, хинолони, рифампицин, макролиди, хлорнитромицин в обичайни дози. Курсът на лечение е 7 - 10 дни.

Хроничните форми се третират най-често с антибиотични комбинации:

- хинолони и тетрациклини
- макролиди и тетрациклини
- рифампицин и хинолони

Курсът на лечение е продължителен, обикновено 6 до 12 месеца и повече. Понякога лечението е неефективно. При нужда се прилагат патогенетични (вензни вливания на глюкозни и солеви разтвори, глюкокортикоиди, витамини, хепатопротективни средства и др.) и симптоматични средства (антипиретици, аналгетици, отхрачващи и др.).

КРИМСКА ХЕМОРАГИЧНА ТРЕСКА (ПРЕДИЗВИКАНА ОТ КОНГО-ВИРУС) МКБ А98.0

Кримска Конго хеморагична треска (ККХТ) е една от най-тежките инфекциозни болести, пренасяна с кърлежи. Причинителят на заболяването е Congo-Crimean haemorrhagic fever virus, РНК вирус, слабо устойчив на външни влияния и дезинфекционни средства. При предаване на вируса от болни на здрави вирулентността му се повишава. Открива се в кръвта на болните до 10-ия ден от началото на заболяването.

Инкубационният период е около 6-7 дни. Заболяването протича с тоksiинфекциозен, краниофарингеален и хеморагичен синдром. Поради засягане на различни органи, често се наблюдава полиорганно увреждане - хепатити, костномозъчна инсуфициенция, бъбречни увреждания, достигащи до остра бъбречна недостатъчност, респираторен дистрес синдром, миокардити, тоksiинфекциозен шок, засягане на нервната система (мозъчен оток, серозен менингит и менингоенцефалит, мозъчен кръвоизлив), нарушения на водно-солевата хомеостаза, алкално-киселинното равновесие и газообмена, водещи не рядко до фатален изход.

Етиологичното лечение на Кримска хеморагична треска се провежда с човешки специфичен гамаглобулин, а при тежки състояния - с имуновенин. Има данни за успешно лечение с рибавирин. Патогенетичното лечение не се отличава от това при другите инфекциозни заболявания.

ХЕМОРАГИЧНА ТРЕСКА С БЪБРЕЧЕН СИНДРОМ МКБ А98.5

Хеморагична треска с бъбречен синдром (ХТБС) протича с висока температура, кръвоизливи и остра бъбречна недостатъчност, налагаща хемодиализа; смъртните случаи не са редки. Клиничната картина до голяма степен се определя от вида хантавирус, причиняващ инфекцията. Хеморагична треска с бъбречен синдром, известна още като епидемична нефропатия, е остро вирусно заболяване, което протича с характерен тоksiинфекциозен, хеморагичен и бъбречен синдром. Заболяването се причинява от 4 антигенни вида РНК-вируси (Hantaan, Puumala, Dobrava, Seul), които принадлежат към род Hantaviridae. Входна врата на инфекцията е лигавицата на стомашно-чревния тракт или респираторния тракт, рядко кожата. От входната врата чрез лимфната система причинителите попадат в

кръвообращението, развива се кратка виремия, след което се локализиращ в органите на ретикуло-ендотелната система. По време на инкубационния период в клетките на ретикуло-ендотелната система настъпва репликация и натрупване на вирусите. Началото на клиничните прояви съвпада с вторична, масивна виремия. Поради вазотропност, нефротропност, тропност към черния дроб, към белите дробове, костния мозък, периферните моноклеарни клетки, нервната и ендокринната система, вирусите се локализиращ в тези органи и системи, където отново се реплицират и предизвикват патологични промени. Увреждането на клетките се дължи на имуногенни патологични процеси. В резултат на поражението на различни структури на бъбреците се различават интерстициален нефрит и остра тубулна дистрофия, които довеждат до остра бъбречна недостатъчност. Поражението на съдовете, особено на ендотела им, на черния дроб, на костния мозък, а понякога и развитието на ДИК-синдром обуславят наличието на хеморагичен синдром. Поради разнообразните локализации на вируса могат да се наблюдават остър хепатит, остър миокардит, мозъчен оток, серозен менингит и менингоенцефалит, белодробен дистрес синдром, тоksiинфекциозен, хеморагичен или кардиогенен шок, потискане на костномозъчната функция, очни нарушения, поражения на стомашно-чревния тракт и др. Това показва, че епидемичната нефропатия е заболяване с полиорганни нарушения и обяснява клиничното разнообразие и тежкото протичане.

Инкубационният период на заболяването е 11-23 дни. В началния период на заболяването диагнозата е трудна, основава се на епидемиологичните данни и клиничните симптоми. Има значение и кръвната картина - левкопения с лимфо- и моноцитоза, преходни клетки, нормална СУЕ, тромбоцитопения. Във втория период диагнозата е по-лесна, особено при развитието на типичния хеморагичен синдром с кръвоизливи в очите и остра бъбречна недостатъчност.

Етиологично лечение почти не се прилага. Има съобщения за успешно използване на интерферон-алфа и рибавирин. Прилага се патогенетично, симптоматично лечение и подходяща диета. Прогнозата на епидемичната нефропатия е сериозна. Леталитетът се колебае в широки граници.

ТУЛАРЕМИЯ МКБ A21

Туларемията е инфекциозно заболяване, тежка зооантропоноза, причинена от *Pasteurella tularensis*. Заболяването е познато и като треска на еленовата муха. При човека протича с разнообразни клинични форми, като най-честата е ангинозно-жлезната, а останалите са съобразно преобладаващото органно засягане.

Според механизма на заразяването, входна врата на инфекцията могат да бъдат кожата и лигавиците, храносмилателната система, дихателните пътища. От мястото на проникване причинителят на туларемията се придвижва до лимфните възли, като в тях се развива възпалителен процес, определящ специфичен лимфаденит. Това се изразява с ранна болезнена регионална лимфопатия. По лимфохематогенен път бактериите преминават в кръвта (бактериемия) и поразяват различните органи на дихателната, храносмилателната и други системи в организма.

Заболяването се характеризира с образуването на специфични грануломи в сърце, бъбреци, черен дроб, слезка и други органи, които много наподобяват тези, които се образуват при туберкулозата.

Лечението на генерализирана туларемия включва цефалоспорины, аминогликозиди, тетрациклини, макролиди, новобиоцин, хлорамфеникол и др. във високи дози. Курсът на лечение е 7 - 10 дни, но при тежки инфекции продължава до

21 дни. Прилагат се още глюкозни и глюкозно-солеви разтвори, глюкокортикоиди, антипиретици, витамини и други симптоматични средства.

ДАЛЕКОИЗТОЧЕН КЪРЛЕЖОВ ЕНЦЕФАЛИТ [РУСКИ ПРОЛЕТНО-ЛЕТЕН ЕНЦЕФАЛИТ] МКБ А84.0

Кърлежовият енцефалит е най-честата арбовирусна инфекция в Европа. Причинителите на арбовирусните енцефалити, независимо от мястото им на проникване в организма, винаги навлизат в кръвта и причиняват виремия. По кръвен или лимфен път вирусите, преодолявайки кръвно-ликворната бариера, достигат в мозъка, засягайки както сивото, така и бялото мозъчно вещество. В ЦНС атакуват ганглийните клетки, където настъпват възпалително-дегенеративни изменения, водейки до прорастване на съединителна тъкан и образуване на грануломи. Дифузни възпалителни изменения се наблюдават и в гръбначния мозък и мозъчните обвивки. Освен в ЦНС, вирусите се откриват и в черен дроб, слезка, бели дробове, бъбреци и др.

Обикновено началото на заболяването е остро, с повишаване на температурата до 39-41°C, с болки в мускулите и фотофобия. При 50% от болните се наблюдава повръщане и промени в съзнанието.

Заболяването протича под няколко клинични форми:

- менингеална форма - наблюдава се при 2/3 от случаите, като обикновено менингеалният синдром изчезва до края на втората седмица
- менинго-енцефалитна форма - тази форма протича по-тежко. Леталитетът при нея достига 30 %. Клинично протича с дифузни или огнищни прояви (кома, хемипарези, епилептиформни гърчове и др.)
- полиомиелитна форма - при тази форма, освен общомозъчната симптоматика, се развиват и вяли парези и парализи на горните крайници и черепно-мозъчните нерви
- полирадикулоневритна форма - засягат се периферните нерви и коренчета и се извява под формата на парестезии и сетивни разстройства в засегнатите крайници
- хронични форми - тези форми протичат с епилептични прояви (гърчове и припадъци)

Диагнозата далекоизточен кърлежов енцефалит (руски пролетен енцефалит) се базира на клинично-епидемиологичните данни (ухапване от кърлеж). Тези данни се подкрепят от вирусологични изследвания с цел доказване на причинителя. Използват се и серодиагностични методи.

Лечението се провежда с високотитърен имуноглобулин. Освен това, се прилагат и кортикостероиди. При поява на гърчови състояния и епилепсия се прилагат антиконвулсивни и антиепилептични лекарства.

МАЛАРИЯ

По данни на СЗО за 2017 година, в световен мащаб има 219 милиона случаи на малария, от които 435 000 са завършили фатално (266 000 от тях са деца). Болестта се причинява от едноклетъчните паразити от рода *Plasmodium* (*vivax*, *ovale*, *falciparum*, *malariae*, *knowlesy*), семейство *Plasmodidae*, клас *Sporozoa*. При човек

заболяване предизвикват няколко вида плазмодии, като особено тежка клинична картина е характерна за малария, предизвикана от *Plasmodium falciparum*. Биологичният цикъл на протозоите се извършва последователно в хората и в комарите от род *Anopheles*. Маларията представлява природноендемична, трансмисивна антропоноза.

Предаването на заразата се осъществява по следните възможни механизми:

- трансмисивно, при ухапване от женски комар
- при хемотрансфузия
- трансплацентарно
- при трансплантация на тъкани и органи

Маларията е сезонна инвазия с всеобща възприемчивост, като ендемични огнища са описани в над сто страни в Африка, Азия и Америка.

<i>Plasmodium falciparum</i>	<i>Malaria tropicana</i>
<i>Plasmodium vivax</i>	<i>Malaria tertiana</i>
<i>Plasmodium ovale</i>	<i>Malaria tertiana</i>
<i>Plasmodium malarie</i>	<i>Malara quartana</i>
<i>Plasmodium knowlesi</i>	<i>Quotidian malaria</i>

Плазмодиите се отличават с характерен биологичен цикъл, протичащ последователно в човека (безполов цикъл, шизогония) и в комара (полов цикъл, спорогония).

При ухапване на човек спорозоитите попадат през раничката в кръвообращението и достигат черния дроб. Достигнали до хепатоцитите, те се превръщат в тъканни мерозоити, които навлизат в еритроцитите и предизвикват хемолиза. Само *P. vivax* и *P. ovale* образуват хипнозоити в черния дроб, поради което, при тези видове малария се наблюдават рецидиви месеци и дори години след първичната инфекция. Инкубационният период се характеризира с различна продължителност, обикновено в рамките на един месец. Често първите клинични признаци се предшества от грипоподобно протичащ продромален период.

Независимо от вида на конкретния причинител, маларията протича с характерната триада от симптоми:

- хемолитична анемия: възниква по различни патогенетични механизми и се дължи основно на разрушаването на еритроцитите от плазмодиите
- спленомегалия и хепатомегалия
- периодично повишение на температурата: маларийният пристъп протича през определен интервал от време и преминава през три етапа, а именно усещане за студ, изразен фебрилитет и профузно изпотяване. Екстремно високите стойности на телесната температура са причина за развитието на миалгии, артралгии, тахикардия, хипогликемия, халюцинации, хипертермичен гърч. Обикновено след спадане на температурата пациентите се отпускат и заспиват. Характерна особеност е липсата на оплаквания в междупристъпния период.

Освен характерната триада от симптоми често се развиват и редица усложнения, най-често засягащи бъбреците и централната нервна система. Възможно е развитие на нефропатия, остра бъбречна недостатъчност, енцефалит, кома, белодробен оток, руптура на слезката.

Лекарствени продукти за лечение при малария

Аминохинолини	chloroquine, hydroxychloroquine, primaquine, amodiaquine
Бигванидини	Proguanil, cycloguanil
Метанохинолини	Quinine, mefloquine
Диаминопиримидини	Pyrimethamine
Артемизини	Artemisinin, artemether, artesunate, artemotil, arteminol
Други	Halofantrine
Комбинации	Artemether + lumefantrine Arterolane + piperazine Pyronaridine tetraphosphate/artesunate
Антипиретици	Paracetamol, ibuprofen
Антиконвулсанти	бензодиазепини
Антибиотици	доксикалин и тетрациклин, сулфонамиди

Резистентност към антималярийните лекарства е установена при *P. falciparum*, *P. vivax* and *P. malariae*. Според СЗО, монотерапията с артемизини не се препоръчва, поради бързо развиваща се резистентност.

Основни принципи на терапията

1. Ранна диагноза и адекватна терапия.
2. Рационално използване на антималярийните лекарства.
3. Комбинирана терапия.
4. Адекватно дозиране спрямо теглото на пациента.

Терапия на неусложнена *P. falciparum* малария с артемизинин-базирани комбинации

Лекарства	Доза	Продължителност
Artemether + lumefantrine	20-80 mg/120-480 mg 2 пъти дневно	Артемизинин-базираните комбинации трябва да се приемат 3 дни.
Artesunate + amodiaquine	25-200 mg/67.5-540 mg дневно	
Artesunate + mefloquine	25-200 mg/55-440 mg дневно	
Dihydroartemisinin + piperazine	4 mg/kg + 18 mg/kg веднъж дневно	
	При деца под 25 кг, трябва да се приема т минимум 2.5 mg/kg dihydroartemisinin и 20 mg/kg piperazine дневно	
Artesunate + sulfadoxine + pyrimethamine	Artesunate – 25-200 mg Artesunate sulfadoxine + pyrimethamine – 250-1500 mg/12.5-	

75 mg веднъж
дневно
Фолат трябва да
бъде добавян в
ниски дози.

С цел намаляване на трансмисията, към комбинацията, да се добави еднократна доза 0.25-0.5 mg/kg primaquine (с изключение на деца под 6 м, бременни и кърмещи).

При пациенти с G6PD дефицит да се прибави 0.75 mg/kg primaquine седмично за 8 седмици, като пациентите се проследяват за primaquine-индуцирани хематологични нежелани ефекти.

Терапията на тежка малария започва с интравенозно или интрамускулно приложение на Artesunate (деца под 20 кг – 3 mg/kg; възрастни - 2.4 mg/kg) за поне 24 часа, след което се реминава към перорална терапия.

Бременност и неусложнена малария

Първи триместър	quinine + clindamycin за 7 дни
Втори триместър	Артемизинин-базирани комбинации (artemether + lumefantrine;
Трети триместър	dihydroartemisinin + piperaquine) за 7 дни

Ваксини

Mosquirix Plasmodium falciparum и хепатит В ваксина

ВИСЦЕРАЛНА ЛАЙШМАНИОЗА МКБ B55.0

Висцерална лайшманиоза е трансмисивно протозойно паразитно заболяване. Заболяването има ендемичен характер с природна и/или синантропна огнищност и при него човекът е случаен гостоприемник. Основен източник и резервоар на паразитозата са гризачи, кучета, лисици, чакали и вълци. Заболяването е широко разпространено в цял свят. Годишно се регистрират 500 000 нови случая, като 66 страни по света са ендемични за тази паразитоза. Заболяемостта се увеличава значително през 90-те години на XX век, което се дължи отчасти на големия дял на лайшмания/ХИВ ко-инфекции. В България за 20 годишен период са регистрирани над 150 случая, от които половината са деца.

Инкубационният период е 3 – 10 месеца. Характерна за болестта е триадата от клинични признаци, включваща фебрилитет, хепатоспленомегалия и панцитопения.

Заболяването протича в 3 стадия:

1. Начален период – образува се бързопреходна папула на мястото на ухапването. След инкубацията се наблюдава отпадналост, намален апетит, повишена температура и увеличена слезка. Този период продължава 2 – 6 седмици.
2. Период на разгръщане на болестта – след третата седмица настъпва хепатоспленомегало-анемичен период с фебрилитет, лимфаденопатия, тъмна,

почти черна кожа, анемия, хеморагии, хемоглобинемия, опортюнистични инфекции.

3. Терминален стадий – тежка спленохепатомегалия, агранулоцитоза, кахексия, опортюнистични инфекции, сърдечно-съдова недостатъчност и срът в 100% от случаите.

За поставяне на диагнозата при пациенти с висцерална лайшманиоза е необходимо провеждането на подробна епидемиологична анамнеза, обстоен физикален преглед и редица лабораторни и паразитологични изследвания.

Болните се хоспитализират, изследват се материали от биопсия на костен мозък, черен дроб, далак, лимфни възли. Болните се диспансеризират за 1 г.