

Доц. Рагка Комитова

Инфекциозна клиника, УМБАЛ „Св. Георги“, Пловдив

# Антиретровирусната терапия като профилактика

## Резюме

Антиретровирусната терапия има доказан благоприятен ефект за намаляване на трансмисията на вируса на човешкия имунодефицит (HIV). Тя значително редуцира риска от предаване на HIV от майка на дете и лимитира заразяването след професионална експозиция. Антиретровирусната терапия на бременната и новороденото за 4–6 седмици, раждане чрез планово секцио и при възможност избягване на кърменето намаляват риска от заразяване до  $\leq 2\%$  при детето. Постекспозиционната профилактика се провежда при рискова експозиция и когато източникът е HIV(+) или с неизвестен, но вероятен HIV(+) статус. Пострадалият се мониторира лабораторно за HIV за 6 месеца. След пика на HIV ендемията през 1999 г. заболяемостта глобално намалява с 19%. Въпреки прогреса, всяка година се регистрират 2.6 млн. нови случая. В САЩ нарастват новорегистрираните HIV инфекции сред чернокожи мъже, правещи секс с мъже. Това подчертава необходимостта от нови стратегии на превенция.

**Ключови думи:** вирус на човешкия имунодефицит, професионална експозиция, постекспозиционна профилактика.

Тридесет години след откриването на HIV превантивните стратегии са фокусирани върху промяна в сексуалното поведение, използването на кондоми, доброволна циркумцизия в медицински условия, скриниране на гарителската кръв и органи, програми за обмяна на спринцовки и игли при наркоманите.<sup>11</sup> Нито една стратегия обаче не е 100% ефективна, приемлива и приложима за всички популации. Всяка година по света се регистрират 2.6 млн. нови случая на HIV инфекция, което налага търсенето на пътища за комбинация от нови ефективни профилактични стратегии. Антиретровирусната терапия (АРТ) има безспорен доказан ефект за намаляване на заболяемостта и леталитета на HIV инфектираните. В съответствие с това нараства интересът към превантивния потенциал на АРТ в 3 насоки: 1) за намаляване на заразността на HIV(+); 2) за предпазване от заразяване на HIV(-) лица чрез постекспозиционна профилактика (ПЕП) след експозиция на кръв и телесни течности (професионална и непрофесионална, напр. профилактика на трансмисия от майка на дете – МТСТ); 3) за предотвра-

## Antiretroviral therapy as prophylaxis

Radka Komitova

Infectious diseases Department, University Hospital “St. George“, Plovdiv

### Abstract

Antiretroviral therapy has a proven beneficial effect on reducing transmission of human immunodeficiency virus (HIV). It can significantly reduce the risk of mother-to-child transmission and limit HIV acquisition after occupational exposure. ART to pregnant women and infants for 4–6 weeks, delivery by elective caesarean section and avoiding breastfeeding, when possible, can reduce the risk of transmission to less than 2% in nonbreastfeeding population. Postexposure prophylaxis is recommended when the exposure poses a significant risk and the source is HIV(+) or highly suspicious to be HIV(+). The exposed person should receive follow-up testing using ELISA for HIV during 6 months. Since the peak of HIV epidemic in 1999 19% global decrease in HIV incidence has occurred. Despite this progress over 2.6 million new HIV infections are diagnosed each year world-wide. In USA 48% rise in incidence of HIV infections among men who have sex with men has been recorded. This underscores the need for new prevention approaches.

**Key words:** human immunodeficiency virus, occupational exposure, postexposure prophylaxis.

вяване на инфекцията при високорискови HIV(-) лица, дадена като преекспозиционна профилактика (PrEP).

Проучването iPrEX показва, че PrEP може да редуцира HIV инфекцията с 40% сред мъже, правещи секс с мъже, и до 73% при тези, приемащи редовно медикаментите.<sup>10</sup> Проучването Partners PrEP установява 75% промяна сред серодискордантни двойки (двойки, където единият партньор е HIV-позитивен) в Кения и Уганда.<sup>4</sup>

## Клиничен случай

На 22 януари 2012 г. 21-годишна HIV(+) жена ражда по нормален път момиченце с тегло 2 200 g 15 дни преди термин. Поради забавено отделяне на плацентата се налага да се инжектира венозно метергин. Акушерката, направила манипулацията, се убожда на току-що извадената от вената игла, видимо замърсена с кръв. Родилката разкрива своя HIV(+) статус.

Представеният случай поставя 2 въпроса – за професионална ПЕП и профилактика на дете от серопозитив-

на майка, които са предмет на настоящото изложение.

## Професионална ПЕП

Рискът от HIV инфекция при перкутанна професионална експозиция е средно 0.3% (за сравнение, този риск за вируса на хепатит В (HBV) е 18%, за вируса на хепатит С (HCV) – 1.8%.<sup>5</sup> Той се определя от количеството вируси и продължителността на експозицията. Проучвания върху патогенезата на ранната HIV инфекция показват, че след преодоляване на лигавичната бариера HIV се захваща и транспортира от гендритните клетки (антигенпредставящи клетки) до регионалните лимфни възли в първите 48 часа. След 72 часа HIV RNA може да се определи в плазмата.<sup>9</sup> Това предполага, че има кратък период между експозицията и развитието на системна инфекция – 48–72 часа, през който сероконверсията може да се прекъсне чрез ПЕП.<sup>8</sup> Доказателствата за ефективността на ПЕП се основават на проучвания при опитни животни и профилактика на МТСТ.<sup>6</sup> Изследванията върху професионалната ПЕП са ограничени от етични съображения, както и необходимостта от обхващане на голям брой лица поради рядкостта на перкутанната трансмисия на HIV. Единственото проучване случай-контрола показва 81% редуциране на трансмисията при прилагане на зидовудин.<sup>5</sup>

Препоръките на СЗО при професионална ПЕП могат да се обобщят в следните 10 стъпки:<sup>13</sup>

### 1. Първа помощ

След инцидента пострадалият медицински служител трябва да измие обилно с вода и сапун раненото място, било в контакт с кръв или телесни течности. Лигавиците, вкл. и очите, се обливат обилно със стерилен физиологичен разтвор, при липса – и с вода. Могат да се използват и меки дезинфектанти (хлорхексидинов глюконат). Не се препоръчват силни дезинфектанти, напр. йод.

### 2. Съобщаване на случая

Уведомяване определено от институцията лице (супервайзер или мениджър) за инцидента и съобщаване на службата по трудова медицина. Управлението на такава експозиция е приоритет и трябва да е възможно 24 часа, 7 дни в седмицата, 365 дни в годината.

### 3. Оценка риска от инфекция

Преценява се значима ли е експозицията и необходимостта от ПЕП. Извършва се на място от определено лице, експерт по АРТ, или при невъзможност – по телефона, също от определено лице.

### 4. Определяне наличието на критерии за ПЕП

Индикация за ПЕП е високорискова експозиция, когато са налице следните 3 условия:

- дълбоко убождане или порязване с инструмент, видимо замърсен с кръв; нараняване с игла, извадена от вена или артерия на пациент или ако пациентът е с терминален СПИН;

- източникът е HIV(+) или има рискови фактори за такъв (напр. венозен наркоман);

- начало на ПЕП – трябва да започне до 4 часа от инцидента, но не по-късно от 48 часа,<sup>7</sup> съотв. 72 часа.<sup>13</sup> Мантрата е „колкото по-скоро, по-добре“.

### 5. Преценка на лицето източник за установяване на HIV статуса

Клинична преценка и изследването на източника за HIV (както и за HBV и HCV) се прави след информирано съгласие, предоставяне на прег- и следтестово консултиране и в условията на конфиденциалност. При отказ, невъзможност за изследване или неизвестен източник преценката за ПЕП е по клинични и епидемиологични данни за вероятна HIV инфекция (венозен наркоман, мъж с хомосексуална активност, пациент с терминален СПИН). При наличност се използват бързи тестове, чиито резултати трябва да се потвърдят от ELISA и Blot. При известен HIV статус трябва да се потърсят данните за режимите лечение, терапевтичен успех/неуспех, придържане към терапията, имунологични показатели и резултатите за вирусна резистентност (ако има такава). ПЕП не трябва да се забавя, ако изследването за HIV не е възможно да стане веднага!

### 6. Предоставяне на ПЕП

В идеалния случай първата доза трябва да бъде достъпна 24 часа и да бъде дадена до 4 час от експозицията, но не по-късно от 72 час. Курсът е 28 дни и след вземане на информирано съгласие. *Стандартният* режим включва 2 препарата – нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза – NTRIs. Комбинация на избор според СЗО е Zidovudine + Lamivudine, има и алтернативни. *Разширеният* режим е с 3 препарата – 2 NTRIs и протеазен инхибитор, най-често Lopinavir/r. Той е по-скъп, с по-чести токсични прояви и се препоръчва при известна или очаквана резистентност. У нас ПЕП се провежда с 3 препарата: Tenofovir/Emtricitabine (Zidovudine/Lamivudine) + Lopinavir/r, започната до 48 час от инцидента.<sup>1</sup>

### 7. Изследване на експонираното лице за изходно ниво за HIV, HBV и HCV

Извършва се след информирано съгласие, с предоставяне на прег- и следтестово консултиране и в условията на конфиденциалност. Определя се статуса на хепатит В ваксината и ако пострадалият не е имунизиран, се поставя първата доза. Изследва се базово ниво на кръвните показатели – ПКК, АЛАТ, АСАТ, урея, креатинин, с оглед мониториране на страничните реакции.

ПЕП не трябва да се забавя, ако изследването не е възможно да стане своевременно!

Медицинският служител трябва да бъде посветван да избягва потенциала за трансмисия за околните през проследявания период (3–6 месеца), особено през първите 6–12 седмици, когато вероятността за сероконверсия е най-голяма. Препоръките включват въздържане или безопасен секс за 3–6 месеца, ограничаване на кърменето, ако пострадалото лице е кърмачка, както и да не се дарява кръв или органи в следващите 12 месеца (фиг. 1). Не е необходима промяна на професионалните задължения през този период.



Фиг. 1. Професионална РЕП – мониториране (по A Rieger, Виена, Австрия)

### 8. Преоценка на 72 час<sup>7</sup>

При отрицателни серологични резултати за HIV на източника РЕП може да се преустанови с изключение на вероятността източникът да е в „прозоречен период“. Два положителни резултата от ELISA или от бързите тестове доказват HIV инфекция с голяма вероятност и РЕП продължава, като след получаване данни за вирусната резистентност може да се модифицира.

### 9. Проследяване и мониториране на експонирания

Медицинският служител се проследява за нежелани и токсични реакции на АРТ на 2 седмици, особено при тройна РЕП.

Извършва се серологично проследяване за маркери на HIV, HBV и HCV (ако източникът е HCV(+)) или съмнителен – на 6 седмици, 12 седмици (3 месеца), 6 месеца. При използване на IV генерация ELISA (определяща едновременно антигенов и ранния p24) времето на „серологичния прозорец“ се скъсява до 12 дни. Срокът на проследяване за HIV се удължава на 12 месеца, ако експонираното лице се инфектира с HCV след експозиция на лице, коинфектирано с HIV и HCV.

### 10. Доклад на инцидента

Накрая, макар и немаловажно, трябва да се изготви доклад за експозицията – дата и час и място, точно описание на процедурата, данни за източника и експонирания (В ваксинация). Данните са необходими за анализ и преоценка на практиките на инфекциозен контрол и условията на безопасност за медицинските служители. СЗО препоръчва компенсация на пострадалия.

У нас поведението след рискова експозиция е регламентирано в Методично ръководство на МЗ.<sup>2</sup>

## Клиничен случай (продължение)

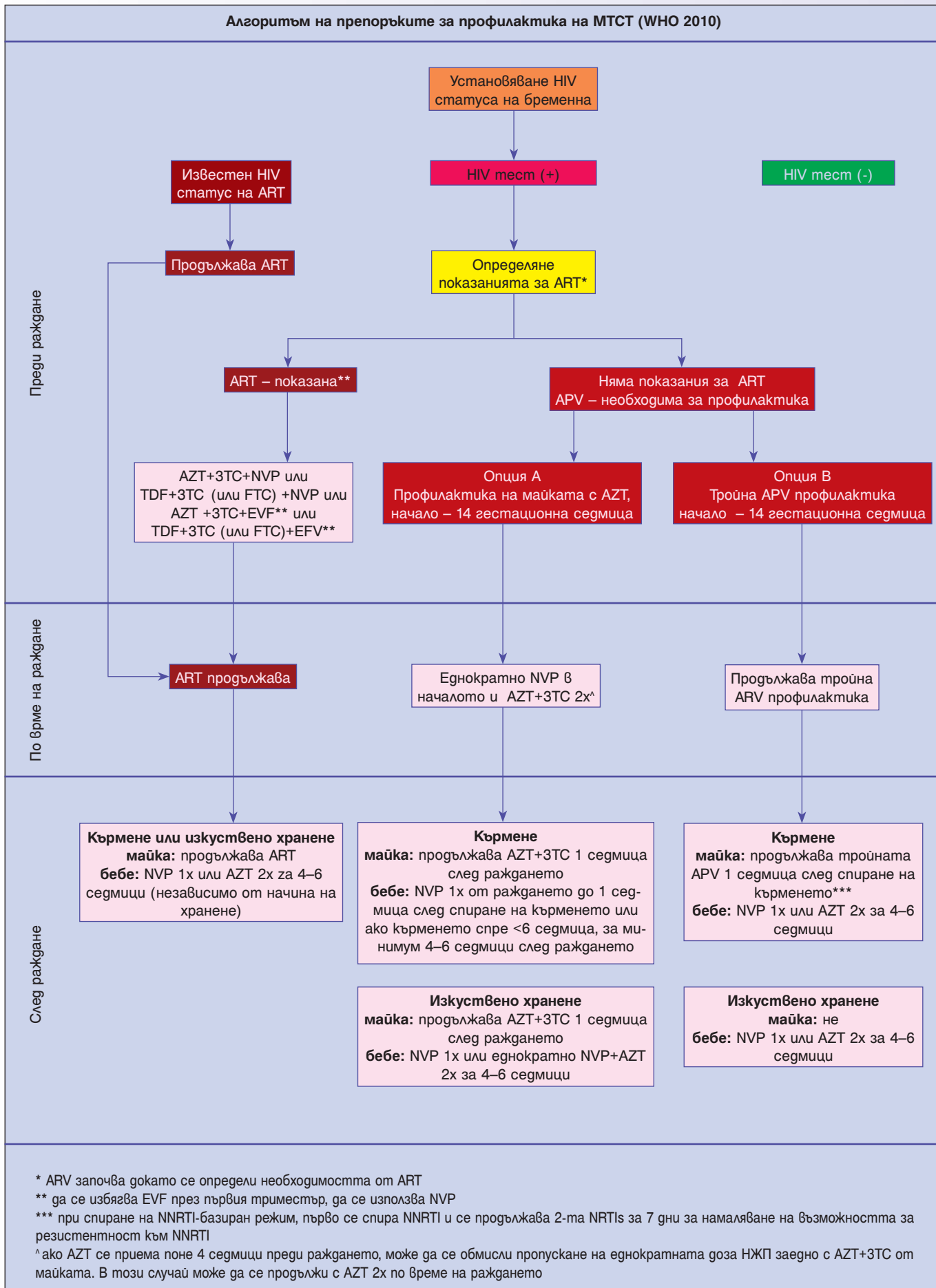
Експозицията при акушерката е преценена като високорискова и тя започва АРТ (Combivir+Kaletra) сутринта на 23.01 (8 часа след инцидента) след вземане на кръв за изходно ниво за HIV, HCV и HBV и лабораторни показатели (ПКТ, биохимия). Оказва се, че е ваксинирана срещу хепатит В. Понася добре 28-дневния курс АРТ. Проследя-

ване – 29.02, 18.05 и 26.06.2012 – RNA HIV PCR(-), HBsAg(-), anti HCV(-) и АЛАТ – референтни граници.

Установява се, че родилката е започнала АРТ с регистрирането ѝ като HIV(+) през ноември 2011 г. Бивша наркоманка, HCV(+), включена в метадонова програма. АРТ е започната за профилактика на бебето, т.к. CD4 са 614/μl. Бебето приема сироп Retrovir за 4 седмици. Проследено през юни 2012 г. е RNA HIV PCR (-), втори тест е планиран за средата на октомври.

## Профилактика на HIV трансмисията от HIV (+) майка на дете

На настоящия етап се препоръчва интегрирана каскада от медицински услуги, вкл. АРТ на майката антенатално, интра и постпартум и АРТ на новороденото. Така рискът се редуцира <5% при некърмещите и <2% при кърмещите. АРТ е ефикасна дори когато започне при новороденото скоро след раждането. Други успешни стратегии са планово Цезарово сечение за превенция на интрапарталната трансмисия и избягване кърменето.<sup>8</sup> В развиващите се страни избягването на кърменето не винаги е възможно. Независимо че плановете Цезарово сечение е предпочитан метод, вагиналното раждане и Цезарово сечение по спешност не винаги могат да бъдат избегнати. При достигане на нисък вирусен товар на HIV при бременната остава неясно дали плановете Цезарово сечение може допълнително да намали риска в сравнение с раждането по естествен път.<sup>7</sup> През 2010 СЗО актуализира своите препоръки за превенция на МТСТ.<sup>9</sup> Според тях бременните, показани за лечение за собственото им здраве (CD4<350/μl, клинични стадии 3 и 4, WHO) започват АРТ, която продължава цял живот. За HIV-инфектираните, които не се нуждаят от лечение за собственото им здраве, АРТ е необходима за профилактика на децата им. Антиретровирусната профилактика трябва да започне не по-късно от 14 седмица (втори триместър) и по-късно когато е възможно. Бременните, които не са показани за лечение, получават един от 2 комбинирани режима АРТ за профилактика на трансмисията на HIV по време на бременността, раждането и



Фиг. 2. Алгоритъм на препоръките на СЗО за профилактика на МТСТ<sup>3</sup>

кърменето. Опция А е Zidovudine за майката, опция В – тройна антиретровирусната профилактика. Терапията се преустановява, когато вече няма риск от трансмисия (след спиране на кърменето или скоро след раждането при изкуствено хранене). За първи път АРТ се препоръчва в страни, където кърменето е единствен начин на хранене. Независимо от начина на хранене, детето трябва да започне веднага след раждането или възможно най-рано Nevigarine или Retrovir за 4–6 седмици (фиг. 2).

Детето се скринира чрез молекулярни методи за HIV DNA или HIV RNA. Първото изследване от венозна кръв (не от пълна връв!) се прави до 48 час след раждането, второто – на 6-седмична възраст и при отрицателен резултат – трето на 3-месечна възраст. Ако някое от тези изследвания е положително, се прави повторен тест за потвърждаване. Категоричното изключване на HIV инфекция при дете <18-месечна възраст се базира на 2 отрицателни вирусологични резултата (първи  $\geq 1$ -месечна възраст, втори  $\geq 4$ -месечна възраст) или 2 отрицателни серологични резултата  $\geq 6$ -месечна възраст.<sup>12</sup>

Някои автори предпочитат да потвърдят липсата на HIV инфекция чрез документирани на отрицателни HIV антитела между 12–18-месечна възраст.

Ключ за превенцията на МТСТ е универсалното скриниране за HIV на бременните в началото и през 3 триместър. За САЩ и редица европейски страни скринирането се прави на принципа opt out – само след изрично разписано несъгласие.<sup>8</sup>

В заключение, ПЕП трябва да бъде известна и достъпна на медицинските служители. При неизвестен HIV статус използването на бързи тестове за HIV може да улесни вземането на решение за ПЕП. Началото и продължителността са важни – ПЕП е най-ефективна, ако започне не по-късно от 72 час и продължи 4 седмици. Първата помощ е незабавна и е на мястото на инцидента. Пострадалият се изследва серологично за изходно ниво на HIV и се скринира серологично за HIV след 6 седмици, 3 месеца и 6 месеца от експозицията. Приоритет остава първичната профилактика, която цели експозицията да не се случи. Тя включва стандартните (универсални) предпазни средства и безопасна инжекционна практика.

Универсалното скриниране на бременната ще диагностицира ранната HIV инфекция и ще даде възможност за АРТ на майката (за нейно здраве или за профилактика на МТСТ) и на детето.

#### Литература

1. Методическо указание за антиретровирусно лечение и мониторинг на възрастни лица с ХИВ-инфекция, <http://www.aidsbg.info/attachment/168/Methodichesko%20lechenie%20HIV%202010.pdf>
2. Методично указание за постекспозиционна профилактика на медицинския персонал при хепатит В, хепатит С и вируса на човешкия имунодефицит. Служебен бюлетин на МЗ, брой 9/2006.
3. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: recommendations for a public health approach. WHO – 2010 version. 2010. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf)
4. Baeten J, Donnell D, Ndase P et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med* 2012; 367(5):399–410.
5. Cardo D, Culver D, Ciesielski C et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *New Engl J Med* 1997; 337(21):1485–90.
6. Connor E, Sperling R, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency-virus type-1 with Zidovudine treatment. *New Engl J Medicine* 1994; 331(18):1173–80.
7. EACS Guidelines, version 6, October 2011 <http://www.europeanidsclinicalociety.org/images/stories/EACS-Pdf/EACS-Guidelines-v6.0-English.pdf>
8. Evaluating HIV treatment as prevention in the European context ECDC TECHNICAL REPORT, ECDC/ Stockholm, June 2012 <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/HIV-treatment-as-prevention.pdf>
9. Granelli-Piperno A, Finkel V, Delgado E et al. Virus replication begins in dendritic cells during the transmission of HIV-1 from mature dendritic cells to T cells. *Curr Biol* 1999; 9:21–29.
10. Grant R, Lama J, Anderson P et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med* 2010; 363(27):2587–99.
11. Padian N, McCoy SHIV prevention transformed: the new prevention research agenda. *Lancet* 2011; 378; 269–78.
12. Read J. Diagnosis of HIV. *Pediatrics* 2007; 120:e1547–1558.
13. Post-exposure prophylaxis to prevent HIV infection joint WHO/ILO guidelines on post-exposure prophylaxis (PEP) to prevent HIV infection. WHO 2007. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596374\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241596374_eng.pdf)