

ПРЕЕКСПОЗИЦИОННА И ПОСТЕКСПОЗИЦИОННА ПРОФИЛАКТИКА НА **HIV-ИНФЕКЦИЯ**

ПРЕЕКСПОЗИЦИОННАТА ПРОФИЛАКТИКА (PrEP) И ПОСТЕКСПОЗИЦИОННАТА ПРОФИЛАКТИКА (PEP) НА HIV ИНФЕКЦИЯТА са възможности за превенция на инфекцията с човешки имунодефицитен вирус (HIV) и ограничаване на епидемията. За PrEP до момента са одобрени две перорални комбинации, всяка от които се състои от два нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза. Тази стратегия значително намалява риска от трансмисия на заболяването, но ефективността не е 100%, особено при лошо придържане към терапията. Правят се проучвания и с други антиретровирусни медикаменти като възможности за PrEP, които да са с по-дългосрочен ефект и по-ефективни и при пациенти с лошо придържане към терапията.

Постекспозиционната профилактика на HIV инфекция се извършва след рисковата експозиция. Рисковите експозиции могат да се случат при рискови сексуални контакти, употреба на интравенозни наркотици и при редица рутинни медицински процедури. Забавянето на системното разпространение на HIV след експозиция дава възможност за провеждане на PEP, която представлява тройна комбинация от антиретровирусни медикаменти за период от 28 дни. За да бъде ефективна, профилактиката трябва да започне максимално рано, най-късно до 72 часа от рисковата експозиция. Провеждането на PEP зависи от вида на експозицията, източника и HIV статуса на източника.



доц. г-р **Нина Стоянова Янчева-Петрова, гм**

Катедра по инфекциозни болести, паразитология и тропическа медицина, МУ-София, СБАЛИПБ "Проф. Иван Киров"

Преекспозиционна профилактика

Под преекспозиционна профилактика (PrEP) се разбира приложението на медикаменти за предотвратяване на инфекция при хора, които все още не са инфектирани с гаген инфекциозен агент, обикновено вирус. Прието е този термин да се свързва с приема на антиретровирусни медикаменти (ARV) като възможност за предотвратяване на HIV инфекция при хора, които са HIV негативни, но имат по-висок риск от заразяване^[1,2].

От 2018 г. много страни са одобрили използването на PrEP за превенция на HIV, включително САЩ^[2,3], Южна Корея, Франция, Норвегия, Австра-

лия^[4], Израел^[5], Канада^[5], Кения, Южна Африка, Перу, Тайланд, Европейския съюз^[6], Великобритания и Тайван.

На 16 юли 2012 г. Американската агенция по храна и медикаменти (FDA) одобрява антиретровирусната комбинация Emtricitabine/Tenofovir Disoproxyl Fumarate (FTC/TDF), като възможност за PrEP за намаляване на риска от сексуалнопридобита HIV-1 инфекция при възрастни с висок риск^[7]. Следващата одобрена комбинация за PrEP е Emtricitabine/Tenofovir AlaFenamidine (FTC/TAF), която има по-благоприятен профил на дългосрочна безопасност. Ежедневното приложение на Emtricitabine 200 mg плюс Tenofovir AlaFenamidine (TAF) 25 mg е одобрено за PrEP през октомври 2019 г. за превенция на

сексуалнопреносима инфекция с HIV-1 при рискови възрастни и юноши^[8]. Прилаганите антиретровирусни медикаменти супресират, но не елиминират отделянето на HIV в гениталните секрети^[9].

Одобрението на FTC/TDF като PrEP се основава на две клинични проучвания: проучването за профилактика преди експозиция (iPrEx) и проучването Partners PrEP. Многонационалното проучване iPrEx установява, че emtricitabine веднъж дневно плюс Tenofovir Disoproxyl Fumarate (FTC/TDF) намалява риска от придобиване на HIV с 44% в популация с високорискови сексуални практики – HIV негативни мъже или транссексуални жени, които правят секс с мъже^[10]. Второто проучване е Partners PrEP,

Ключови думи:
преекспозиционна профилактика, постекспозиционна профилактика, ХИВ, рискови експозиции

което включва хетеросексуални двойки, при които единият от партньорите е с HIV-1 инфекция, а другият е негативен за HIV. Данните от това проучване показват намаляване на риска от заразяване със 75% при използването на FTC/TDF^[11].

На 12 юни 2013 г. Министерството на здравеопазването на Тайланд и CDC публикуват резултати от рангомизирано контролирано проучване на приложението на TDF в дневна перорална доза от 300 mg при лица, употребяващи инжекционни наркотици.

Резултатите от проучването показват, че при прием на TDF, рискът от инфектиране с HIV намалява с приблизително 74%^[12]. Въз основа на тези данни, CDC актуализира указанията си за PrEP и препоръчва FTC/TDF да се счита за един от възможните методи за превенция на лица с много висок риск от заразяване с HIV чрез инжектиране на наркотици^[13].

Данните от проучването IPERGAY са публикувани през декември 2015 г. Това проучване, проведено във Франция и Канада, има за цел да провери ефикасността на използване на FTC/TDF при поискване сред високорискови MSM. Проучването е рангомизирано, плацебо-контролирано проучване, при което участниците са съветвани да приемат FTC/TDF преди и след секс в сравнение с плацебо. Регистрирани са две HIV инфекции в групата на лечение и 14 в групата на плацебо. Двамата пациенти, които са се заразили в рамките на лечение, не са приемали активно медикамента, което представлява 86% намаляване на риска от заразяване^[7].

През 2017 г. са публикувани данни от проучване за оценка на безопасността и осъществимостта на PrEP при юноши MSM на възраст 15-17

години^[14]. 78 пациенти са получавали ежедневно FTC/TDF. Четирисест и шест пациенти (64%) са завършили 48-ма седмица на проследяване. Високи нива на tenofovir, съответстващи на прием на 4 или повече дози седмично, са открити при 54% от участниците в проучването на 4-ма седмица, 47% на 8-ма седмица, 49% на 12-ма седмица, 28% на 24-ма седмица, 17% на 36-ма седмица и 22% на 48-ма седмица. Проучването показва, че PrEP е изпълним и безопасен при тази група пациенти.

Продължителната употреба на PrEP обаче може да доведе до лекарствена резистентност и инфектиране с HIV. Генетичната бариера за резистентност към Tenofovir е висока, но ниска при Emtricitabine. Изпитването iPrEx не показва никаква резистентност към Tenofovir^[10]. Въпреки това, при лошо придържане на пациентите към терапията, възможността за инфектиране не се елиминира^[11]. Появата на лекарствена резистентност е потенциален проблем, тъй като се разширява броят на използваните антиретровирусни средства за профилактика^[15].

Приложението на PrEP обаче води до повишена сексуална активност, което увеличава риска от предаване на други сексуалнопреносими заболявания (STDs)^[16].

Когато се предписва PrEP, е важно да се идентифицират лицата с висок риск. С висок риск са индивиди, които имат HIV-позитивни партньор(и) или които имат повишена сексуална активност в зона с високо разпространение на заболяването и за които е характерно един или повече от следните факти: не използват презервативи, имат диагностицирани сексуално-предавани инфекции, извършват обмен на секс за стоки

(като пари, храна, подслон или наркотици), употребяват наркотици или имат алкохолна зависимост, имат партньор лишен от свобода, с неизвестен статус на HIV-1 и с някои от изброените по-горе фактори.

Центърът за контрол на заболяванията (CDC) за първи път публикува препоръки за PrEP през май 2014 г. Те са актуализирани през 2017 г., за да включат новите данни^[2]. Ежедневният прием на перорална PrEP – комбинация с фиксирана доза от 300 mg TDF и FTC 200 mg, е показан като безопасна и ефективна стратегия за намаляване на риска от сексуално заразяване с HIV при възрастни и юноши с тегло най-малко 35 kg.

През октомври 2019 г. FDA одобрява фиксираната доза от TAF 25 mg плюс FTC 200 mg за рискови възрастни и юноши за профилактика на HIV-1 преди експозиция (PrEP), за намаляване на риска от сексуално предаване на HIV-1 инфекция^[9].

Препоръките включват следните рискови групи^[17,18]:

- Сексуално активни възрастни мъже, които правят секс с мъже (MSM) и са изложени на значителен риск от заразяване с HIV.
- Възрастни хетеросексуално активни мъже и жени, които са изложени на значителен риск от заразяване с HIV.
- Потребители на инжекционни наркотици (IVDU).
- Хетеросексуално активни жени и мъже, за чиито партньори е известно, че имат HIV (дискордантни двойки). В тази група PrEP трябва да бъде обсъден като една от възможностите за защита на незаразения партньор по време на зачеването и бременността.

таблица 1

РИСКОВИ ЕКСПОЗИЦИИ ЗА PrEP

Рискови субстанции	Вид експозиция	Статус на източника
Кръв	1. Подкожно или интрамускулно проникване с игла или абокът 2. Перкутанно нараняване с остър инструмент (ланцет), игла за интрамускулно или подкожно приложение, игла за сутури Контакт >15 мин. на лигавица или интактна кожа	1. Виремичен HIV позитивен или неизвестен HIV статус, но налични рискови фактори за HIV 2. HIV позитивен
Генитални секрети	1. Анален или вагинален секс, и липса на PrEP или непридържане към PrEP 2. Рецептивен орален секс с еякулация и липса на PrEP или непридържане към PrEP	1. Виремичен HIV позитивен или неизвестен HIV статус, но налични рискови фактори за HIV. Ако източникът е на антиретровирусна терапия, трябва да се започне PrEP и да се повтори изследването за вирусен товар на източника. Ако вирусният товар е неоткриваем, може да бъде спряна PrEP. 2. Виремичен HIV позитивен
Употреба на интравенозни наркотици	Обменяне на спринцовки, игли, материал за подготовка или друг материал	HIV позитивен

Непосредствено преди да се предпише PrEP трябва да бъдат изключени остра и хронична HIV инфекция. Преди започване на PrEP трябва да се проведе комбиниран тест за HIV (антиген/антитяло). Започването на PrEP в деня на теста е възможно, ако има отрицателен комбиниран тест за HIV (антиген/антитяло) в рамките на предходните 4 седмици. Изследване на HIV RNA трябва да се обмисли, ако има високорискова експозиция в рамките на предходните 4 седмици. PrEP трябва да се отложи до получаването на резултат от HIV RNA при лица, които съобщават за рисков сексуален контакт през предходните 4 седмици и имат симптоми, които предполагат HIV сероконверсия.

Монотерапия с TDF показва значителна ефикасност и безопасност само при хора, употребяващи наркотици и хетеросексуално активни възрастни. При тези групи може да се разглежда като алтернативен режим, но не и за MSM, сред които ефикасността му не е проучена^[19,20].

PrEP не трябва да се предлага на лица с хронична хепатит В (HBV) инфекция. Трябва да се направи изследване за HBV при лица с неизвестен HBV статус, а при неумунни лица да се започне ваксинация^[17,18].

MSM и други индивиди, изложени на риск от инфекция с вируса на хепатит С (HCV), трябва да бъдат подложени на основен HCV скрининг.

Трябва да се извърши и пълен начален скрининг за половопредишни инфекции, включително серология за сифилис и тест за амплификация на нуклеинова киселина (NAAT) за гонорейна и хламидиална инфекция на местата на експозиция (генитална, ректална, фарингеална)^[17,18].

Преди започване на PrEP трябва да бъде оценена бъбречната функция на пациента чрез тест за серумен креатинин, оценка на скоростта на гломерулна филтрация (eGFR) и анализ на урината – eGFR трябва да бъде >60 ml/min/1.73 m² при лица, започващи TDF^[17,18].

Ако се приемат по-малко от 4 дози PrEP на седмица, вероятността да бъде ефективна е по-ниска. Въпреки това няма доказателства, че 4 вместо 7 дози седмично са оптималните. Приемашите PrEP трябва да се подлагат на тест за HIV на всеки 3 месеца с лабораторен комбиниран тест за HIV.

Приемащите PrEP, които са суспектни за симптоми на остра инфекция, трябва да се подложат на комбиниран тест за антиген/антитела и тест за HIV RNA. Ако се потвърди първична HIV инфекция, трябва да се извърши тест за резистентност, като се търсят мутации, свързани с резистентност към tenofovir или emtricitabine, както и други възможни мутации. Всички лица на PrEP трябва да се подлагат на скрининг за бактериални STDs на всеки 3 месеца. MSM, транс жени и други с продължаващ риск от HCV, също трябва да се подлагат на тест за HCV на всеки 3 месеца^[17,18].

PrEP трябва да се прекрати, ако

местът за HIV покаже положителен резултат и пациентът трябва незабавно да бъде насочен към специалист по HIV инфекция. Субоптималното придържане към PrEP е относително противопоказание за продължителна употреба. При пациенти без индуциран от ваксина имунитет трябва да бъде изключена HBV инфекция преди прекратяване на FTC/TDF^[17,18].

Правят се проучвания и с групи антиретровирусни медикаменти като възможност за PrEP. Например използваният антиретровирусен медикамент за лечение на HIV – Maraviroc (CCR5-антагонист), показва потенциал и за превенция на HIV инфекция^[21]. Проучват се инжекционни медикаменти с дългосрочен ефект (Cabotegravir, Lenacapavir)^[22,23], трансдермални импланти и медикаменти с вагинално и ректално приложение (Islatravir, Dapivirine, Tenofovir gel)^[24-26].

Cabotegravir е интегразен инхибитор с карбамоилпиридинова структура, подобна на dolutegravir. Медикаментът е във фаза 3 на клинични проучвания, като се изпитва както за лечение на HIV, така и за профилактика^[22]. Прилага се интрамускулно, веднъж месечно. Установено е, че инжекциите с cabotegravir, прилагани на всеки два месеца, са по-ефективни за PrEP от използваната до момента профилактика с таблетките Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Emtricitabine (проучване HPTN 083)^[27].

Друг, все още във фаза на проучвания, дългодействащ антиретровирусен инжекционен медикамент е Lenacapavir. Lenacapavir (известен преди като GS-6207), от Gilead Sciences, нарушава HIV капсула, конусовидната обвивка, която обгражда вирусния генетичен материал и основните ензими. Лабораторните

проучвания показват, че той нарушава множество етапи от жизнения цикъл на HIV.

Проучват се комбинации на Lenacapavir плюс Islatravir имплант, който поддържа нивата на медикамента в продължение на една година, както и с „широко“ неутрализиращи антители срещу HIV, които потенциално биха могли да се използват както за продължително лечение, така и за преекспозиционна профилактика^[23].

Islatravir (известен също като ISL и MK-8591) е уникален нуклеозиден инхибитор на транслокацията на обратната транскриптаза за лечение на хора с HIV-1 инфекция. При предклинични проучвания вътреклетъчният ислатравир-трифосфат проявява дълъг полуживот и продължителни вирусологични ефекти. Islatravir работи по два начина, като и двата спират изграждането на нова вирусна ДНК, като действат първо като дефектен градивен елемент и на по-късен етап от процеса на репликация на вируса. Islatravir се проучва както за дългодействаща профилактика преди експозиция (PrEP), така и за лечение на HIV^[24]. За профилактика се проучва и под формата на трансдермални импланти.

Dapivirine (TMC120) е нуклеозиден инхибитор на обратната транскриптаза. Разработен е като форма на профилактика на HIV инфекция за жени. Прилага се под формата на вагинален пръстен, който се поставя веднъж месечно. През 2015 г. са завършени две клинични изпитвания във фаза 3 на интравагинални дапивиринови пръстени за превенция на HIV.

Проучването ASPIRE (MTN-020) отчита 27% намаление на инфекцирането с HIV-1 (95% CI 12-57%, p=0.007), с тенденция към по-голяма защита

при жени над 21 години и без значителна защита за жени на възраст под 21 г. Проучването IPM-027 отчита 31% намаление на инфекцирането с HIV (95% CI 0.9-51.5%, p=0.040) също с тенденция към по-голяма ефективност при жени над 21-годишна възраст^[25].

Tenofovir gel 1% е разработен като локално микробицидно средство, за превенция на HIV инфекция, като може да се прилага вагинално и ректално. Ефикасността зависи от придържането към терапията. Данните от проучването CAPRISA 004 показват, че постоянната ($\geq 80\%$) употреба на гела както преди, така и след полов акт води до 54% намаление на риска от заразяване с HIV^[26].

Постекспозиционна профилактика

Постекспозиционната профилактика (PEP) се прилага след рискова експозиция за инфекциране с HIV. На Табл. 1 са представени рисковите експозиции, при които се препоръчва PEP^[28].

Ако се знае, че източникът е HIV-позитивен и е на антиретровирусна терапия се препоръчва тест за резистентност при откриване вирусен товар. Съответно се прецизира PEP на антиретровирусната терапия на източника и данните от предишните му тестове за резистентност. При сексуален контакт, ако източникът е HIV позитивен, но е на терапия и с неоткриваем вирусен товар, PEP вече не се препоръчва.

PEP трябва да се стартира в идеалния случай <4 часа след експозицията и не по-късно от 48/72 часа

след експозицията. След рискова експозиция базовите лабораторни изследвания на пациента включват: тест за HIV, антитела за хепатит С, повърхностен антиген за хепатит В – HBsAg и антитела срещу съответния антиген – anti HBs.

При рискова експозиция на здравен работник повечето здравни работници са имунизирани срещу хепатит В. Ако изложението на рискова експозиция знае, че има достатъчен титър на антитела (anti HBs), т.е. има имунитет, не се нуждае от допълнителни тестове. Ако не знае състоянието на имунния си отговор към ваксинацията за хепатит В трябва да бъде изследван за титър на антителата (anti HBs).

При жена в детородна възраст трябва да се направи незабавен тест за бременност. Ако се започне антиретровирусна терапия, трябва също да се изследват изходни: кръвна картина, азотни тела, креатинин и аланинаминотрансфераза (ALT)^[28,29].

Приложението на PEP не трябва да се забавя докато се чакат резултатите от лабораторните изследвания. Колкото по-рано се започнат антиретровирусни медикаменти, толкова са по-ефективни^[28-30].

Препоръчителните режими за PEP са аналогични на режимите, които се използват за антиретровирусна терапия – включват три антиретровирусни медикаменти за лечение на HIV инфекция. Препоръчителните режими включват два нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза + един интегразен инхибитор, или два нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза + един бустинг протезазен инхибитор.

Препоръчителните режими за PEP са както следва^[28]:

- Tenofovir Alafenamide (TAF)/Emtricitabine (25/200 mg) или Tenofovir Disoproxyl Fumarate/Emtricitabine (245/200 mg) веднъж дневно + Raltegravir 2x 400 mg дневно.
- Tenofovir Alafenamide ((TAF)/Emtricitabine (25/200 mg) или Tenofovir Disoproxyl Fumarate/Emtricitabine (245/200 mg) веднъж дневно + Darunavir 800 mg веднъж дневно + Ritonavir 100 mg веднъж дневно.
- Tenofovir Alafenamide (TAF)/Emtricitabine (25/200 mg) или Tenofovir Disoproxyl Fumarate/Emtricitabine (245/200 mg) веднъж дневно + Dolutegravir 50 mg веднъж дневно.
- Tenofovir Alafenamide/Emtricitabine/Bictegravir (25/200/50) – една таблетка веднъж дневно.

При бременни жени, които са в ранна бременност (в рамките на първите 28 дни), предпочитаният режим за PEP е Tenofovir Alafenamide (Taf)/Emtricitabine (25/200 mg) или Tenofovir Disoproxyl Fumarate/Emtricitabine (245/200 mg) веднъж дневно + Raltegravir 2 x 400 mg дневно^[31,32].

Постекспозиционната профилактика продължава 28 дни. По време на проследявания период, особено през първите 6-12 седмици, претърпелите рискови експозиции трябва да приемат предпазни мерки, за да предотвратят по-нататъшното предаване на HIV. Те не трябва да гаряват кръв, тъкан, сперма или органи и не трябва да участват в незащитен (без презерватив или партньор, който не е на PEP) сексуален контакт, да забременеят или да кърмят. Последващо тестване на HIV антитела трябва да се извърши след 6 седмици и на 4^{тия} месец. Отрицателният резултат на 12^{та} седмица изключва HIV инфекция. Вече не се препоръчва рутинно тестване на 6^{тия} месец.

Трябва да се наблюдава пациентът за симптоми на остра HIV инфекция – треска, болки в гърлото, лимфаденопатия, обрив, грипозодобни симптоми и загуба на тегло. За пациенти, които получават PEP, трябва да се проследяват кръвна картина, бъбречна и чернодробна функции на всеки 14 дни.

Страничните ефекти от PEP обикновено се самоограничават, но понякога могат да продължат през целия 28-дневен курс. Най-чести са стомашно-чревни симптоми (гадене, повръщане, диария). По-рядко се наблюдава главоболие, умора и безсъние. Могат да се предписват симптоматични лекарства, които да подпомогнат придържането към профилактиката. Ако неблагоприятните ефекти са тежки, може да се помисли за смяна на режима.

В заключение, въпреки напредъка на преекспозиционната профилактика остават опасенията относно дълготрайността на защитата и възможността за създаване и трансмисия на резистентни щамове на HIV. Докато търсенето на ефективна ваксина продължава, интервенции като PrEP могат значително да забавят HIV епидемията.

Постекспозиционната профилактика е надеждна защита от инфекциране с HIV при съответните рискови експозиции, когато се започне навреме и с оптимален антиретровирусен режим. ■

Книгопис:

Книгописът е на разположение в редакцията.