

**Европейско Клинично Дружество
по СПИН
(European AIDS Clinical Society, EACS)**

**Указания за превенция и поведение
при метаболитни нарушения при
ХИВ инфекция**



ЧЛЕНОВЕ НА ЕКСПЕРТНИЯ ЕКИП:

Йенс Лундгрен (Председател)

Копенхаген, Дания

Мануел Батгей | Деви Наир
Базел, Швейцария | Лондон, Великобритания

Георг Беренс | Бил Паудърли
ХанOVER, Германия | Дъблин, Ирландия

Стефан Де Вит | Петер Реис
Брюксел, Белгия | Амстердам, Холандия

Джовани Гуаралди | Юси Сутинен
Модена, Италия | Хелзинки, Финландия

Кристин Катлама | Алесандра Вигано
Париж, Франция | Милано, Италия

Естебан Мартинес | и Изпълнителният комитет
Барселона, Испания | на EACS

Благодарности: при разработването на настоящия панел с указания получихме ценни коментари и предложения от следните лица: Хаинер Бухер, Давид Бургер, Нина Фрийс-Мьолер, Хосе Гатей, Маркку Сарахеймо, Сине Ворм и Ханеле Или-Йервинен

- ABC = абакавир
- ART = антиретровирусна терапия
- ATV = атазанавир
- CVD = сърдечно-съдови заболявания (ССЗ)
- d4T = ставудин
- ddI = диданозин
- DRV = дарунавир
- EFV = ефавиренц
- HBV = хепатит В вирус
- HCV = хепатит С вирус
- HDL-c = HDL-холестерол
- IHD = исхемична болест на сърцето (ИБС)
- LDL-c = LDL-холестерол
- IDV = индинавир
- LPV = лопинавир
- NFV = нелфинавир
- NNRTI = не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (ННИОТ)
- NRTI = нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (НИОТ)
- NVP = невирапин
- PI = протеазни инхибитори (ПИ)
- PI/r = протеазни инхибитори, подсилени фармакологично с ритонавир (ПИ/р)
- RTV = ритонавир (ако се прилага за подсилване ефекта на ПИ — /r)
- SQV = саквинавир
- TC = общ холестерол (ОХ)
- TG = триглицериди (ТГ)
- TDF = тенофовир
- TPV = типранавир
- ZDV = зидовудин

Някои особени проблеми, които трябва да се оценят при лечение на метаболитните нарушения

За развитието на метаболитни заболявания при ХИВ инфекция значение имат както неконтролираната репликация на вируса, така и ко-инфекцията с други патогени (например HCV) и провежданата антиретровирусна терапия (АРТ). Превенцията и лечението на метаболитните отклонения при ХИВ инфекция трябва да взимат под внимание всички посочени фактори. Лекарите, които се грижат за пациенти с ХИВ, но не са добре запознати с метаболитните нарушения при тези болни, трябва да се консултират със специалисти по ХИВ инфекция преди да започнат или да въведат промени в провежданата терапия на инфекцията. Освен това, много от лекарите, работещи с лица с ХИВ, не са специалисти в областта на метаболитните отклонения в тази група и преди да предприемат мерки за профилактика и лечение на подобни усложнения е наложително да потърсят адекватна консултация. В настоящите указания е посочено кога е препоръчително търсене на специализирана консултация. Превенцията и лечението на метаболитните заболявания при ХИВ

инфекция обикновено е свързано с приложение на няколко медикамента, което повишава риска за субоптимално сътрудничество на пациента към лечението и би могло да компрометира АРТ. Освен това, преди въвеждане на нов медикамент винаги трябва да се оценява възможността за възникване на лекарствени взаимодействия с АРТ. За тази цел са създадени няколко интернет сайта: www.HIV-druginteractions.org, www.HIVpharmacology.com, www.AIDSinfo.nih.gov. Данните от рандомизирани контролирани проучвания върху ефективността на лечението на метаболитните отклонения при HIV инфекция са доста оскъдни. Поради това *съвременните терапевтични стратегии са главно екстраполирани от указанията за лечение на метаболитни нарушения в общата практика*. На базата на провежданите в момента проучвания и изследвания тези указания се актуализират постоянно на www.eacs.eu. В мрежата се публикуват нови указания за поведение и се представя подробна информация с препратки към други сайтове, даващи информация по въпроса.

Настоящото указание представя съвременните насоки за лечение на най-често срещаните метаболитни нарушения при ХИВ инфекция и тези отклонения, при които трябва да се имат предвид някои специфични проблеми.

Други свързани състояния, които не са разгледани или не са представени подробно в настоящото указание, но могат да бъдат включени в следващите му издания, са:

■ *Бъбречни увреждания:* Бъбречните увреждания при пациентите с ХИВ инфекция биха могли да възникнат както в резултат на действието на самия вирус, така и под влияние на някои антиретровирусни медикаменти. При нарушена бъбречна функция се налага корекция на дозата на голяма част от медикаментите, прилагани при пациентите с ХИВ.

■ Влиянието на ХИВ / АРТ върху *костите (загуба на минерална костна маса и асептична некроза на шийката на бедрената кост)* не е добре изяснено. Засага лечението на тези състояние следва да бъде провеждано както в общата популация.

■ *Сексуална дисфункция:* често се среща при пациентите с ХИВ и лечението ѝ нерядко налага мултидисциплинарен подход, вкл. психологическа подкрепа и медикаментозни средства.

	Оценка		При кой пациент?	Честота на провеждане на изследванията
Анамнеза	<ul style="list-style-type: none"> Фамилна обремененост с ранна исхемична болест на сърцетоⁱ, диабет, хипертония Съпътстващо лечение с антидиабетни / антихипертензивни средства Съпътстващо лечение с риск от поява на диабет/дислипидемия Начин на живот (прием на алкохол, тютюнопушене, аеробни упражнения) 		} При всички пациенти	<p>При диагностициране на ХИВ инфекцията</p> <p>} При диагностициране на ХИВ инфекцията, преди започване на АРТ и след това веднъж годишно, освен ако не са показани по-чести изследвания^{iv}</p>
Липиди ^{iv}	<ul style="list-style-type: none"> Общ холестерол на гладно^d Триглицериди на гладно^d LDL холестерол + HDL холестерол на гладно^d 		} При всички пациенти	При диагностициране на ХИВ инфекцията, преди започване на АРТ и след това веднъж годишно, освен ако не са показани по-чести изследвания ^{iv}
Кръвна захар	<ul style="list-style-type: none"> Кръвна захар на гладно^d 		} При всички пациенти	При диагностициране на ХИВ инфекцията, преди започване на АРТ и след това веднъж годишно, освен ако не са показани по-чести изследвания ^{iv}
Структура на тялото	<ul style="list-style-type: none"> Индекс на телесна маса Обиколка на талията Съотношение талия / ханш Клинична оценка за липодистрофия 		} При всички пациенти	} При диагностициране на ХИВ инфекцията, преди започване на АРТ и след това веднъж годишно
Хипертония	<ul style="list-style-type: none"> Артериално налягане 		} При всички пациенти	При диагностициране на ХИВ инфекцията, преди започване на АРТ и след това веднъж годишно, освен ако не са показани по-чести изследвания ^{iv}
Сърдечно-съдово заболяване	<ul style="list-style-type: none"> Оценка на риска^{vi} Електрокардиограма 		} При всички пациенти	Преди започване на АРТ, след което веднъж годишно
Бъбречна недостатъчност	<ul style="list-style-type: none"> Изчислена гломерулна филтрация^{vii} 		При лечение с медикаменти, отделящи се през бъбреците	Преди започване на въпросния медикамент, след 4 седмици, 6 месеца и ако бъбречната функция остава нормална – веднъж годишно

i Сърдечно-съдов инцидент при роднина от първа линия от мъжки пол < 55 г. или жена < 65 г.

ii Например, прием на невролептици (клозапин, оланзапин), пентамидин, глюкокортикостероиди, IFN-α, тиазидни диуретици, фуросемид, фенитоин, диазоксид и др.

iii „На гладно“ = без прием на храна поне 8 ч.

iv Честотата на оценка и мониториране трябва да нарастне при тежка дислипидемия (вж. 26), повишено артериално налягане (вж. 36) или повишена кръвна захар на гладно (вж. 32) и/или при започване на активно лечение на тези състояния.

v При неколкократно измерване на кръвна захар на гладно 6.1 – 6.9 ммол/л (110-125 мг/дл) трябва да се обмисли провеждане на обременяване с глюкоза,

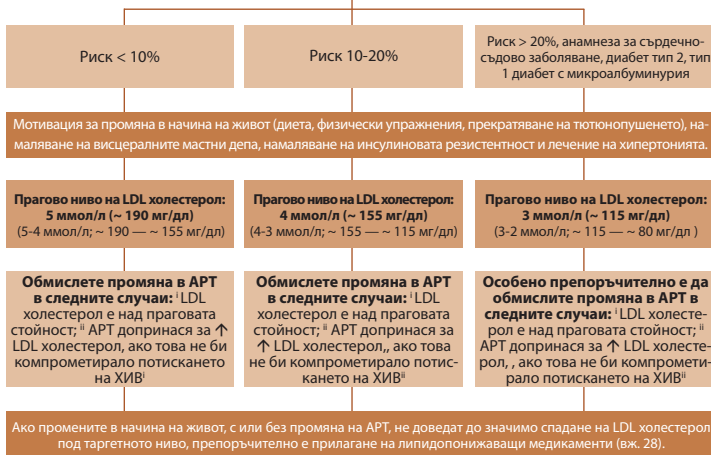
тъй като изследването би могло да докаже наличие на захарен диабет.
vi За изчисляване на 10-годишния риск за развитие на исхемична болест на сърцето може да се използва специално разработен за целта калкулатор на Интернет адрес: <http://www.ship.dk/tools.aspx>. Трябва да се отбележи, че ако пациентът получава медикаментозно лечение

за контрол на дислипидемията и/или артериалната хипертония, полученият резултат трябва да бъде интерпретиран внимателно.
vii За изчисляване на гломерулната филтрация по формулата на Cockcroft – Gault може да се използва специално разработен за целта калкулатор на Интернет адрес: <http://www.cphiv.dk/TOOLS.aspx>.

Превенция на сърдечно-съдовите заболявания

Основни принципи: Интензивен подход на усилва за превенция на сърдечно-съдовите заболявания зависи от абсолютния риск за исхемична болест на сърцето, изчислен в съответствие с Framinghamското проучване (вж. <http://cphivdktools.asp>). Стратегиите за превенция са различни и изискват съвместно лечение с кардиолог, особено при висок риск за развитие на исхемична болест на сърцето (ИБС).

ИЗЧИСЛЕН РИСК ЗА РАЗВИТИЕ НА ИБС ПРЕЗ СЛЕДВАЩИТЕ 10 г.



i. Праговата стойност LDL холестерол (в ммол/л или мг/дл) е по-висока в сравнение с тази в указанията за прилагане на антихиперлипемична терапия при здравата популация (по-ниски нива, указани в скоби, при които някои експерти биха препоръчали започване на лечение). В случаите, когато LDL холестерол не може да се изчисли точно във връзка с висок ниво на триглицеридите, може да се използва прицелното ниво на не-HDL холестерол което е ≤ 0.8 ммол/л (30 мг/дл) по-високо от съответното таргетно ниво на LDL холестерол.

ii. Възможностите за оптимизиране на АРТ включват: (1) замяна на протеазен инхибитор (ПИ) (ⁱ) с не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза, а друг протеазен инхибитор (ⁱⁱ), за който се знае, че има по-слаб метаболитен ефект (вж. 30) или с абакавир; замяна не трябва да се прави ако е известно или се подозира, че пациентът е носителят на архивирани вируси, притежаващи резистентни мутации към новия медикамент, към който се очаква да премине пациентът (не трябва да се преминава на абакавир в случай на наличие на известни или подозирани [архивирани] мутации с резистентност към тимидинови аналози — т.е. при субоптимален ефект от прилагане в миналото моно- или двойна терапия с нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза); (2) при замяна на d4T или ZDV с ABC или TDF. При пациенти с > 20% 10-годишен риск или със сърдечно-съдово заболяване в миналото рискът от сърдечно-съдови инциденти и сърдечна смърт обикновено е по-висок от риска за прогресия на ХИВ инфекцията към СПИН или от смърт и поради това при тези пациенти е най-удачно да се извършват промени в АРТ с цел намаляване на риска за развитие на сърдечно-съдови заболявания.

- **Артериално налягане:** \uparrow — лечение на хипертонията (вж. 36)
- **Нива на триглицериди:** Не е ясно дали \uparrow триглицеридите допринасят за нарастване на сърдечно-съдовия риск и дали се налага лечение (вж. 28).
- **Ниски дози ацетилсалицилова киселина:** Показани са единствено при високорисковите пациенти (дясната колона), тъй

като повишават риска от мозъчна хеморагия с 25%, а риска от екстрацеребрално кръвене — с 50%; ако рискът за развитие на ИБС е по-нисък, възможните усложнения надвишават очакваното намаляване на риска за развитие на ИБС.

- **Благоприятни ефекти на комбинираните интервенции:** намаляването на систолното

артериално налягане на 10 mm Hg, на общия холестерол с 1 ммол/л и приложението на ацетилсалицилова киселина намаляват риска за развитие на ИБС с по 20-25%; ефектът е адитивен. Прекратяването на тютюнопушенето намалява най-значимо риска от развитие на ИБС — с 50%, като ефектът е адитивен към този на другите интервенции.

Промяна в начина на животⁱ

Интервенция	Принципи
Подкрепа за прекратяване на тютюнопушенето	<ul style="list-style-type: none"> • Кратко и ясно разясняване на причините за прекратяване на тютюнопушенето • Ако пациентът не желае да прекрати тютюнопушенето, опитайте се да го мотивирате и подкрепяйте положителните ефекти в кратък срок от време (повече пари за по-добри стоки, по-добър вкус на храната, по-добра кожа, по-слабо изразен задък) и в отдалечен план (превенция развитието на хронична обструктивна белодробна болест, ИБС, инсулт и белодробен карцином) • Ако пациентът желае да спре да пуши, опитайте се да фиксирате конкретна дата за това, създайте система за получаване на награди • Никотинова субституция (пластири, дъвки, спрей); при необходимост — приложение на вареникин или бупропион (внимание: бупропион може да взаимодейства с протеазен инхибитор и не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза) при абстиненция към никотина • Обмислете насочване на пациента към специализирана клиника за отказване от тютюнопушенето • Очаквайте пациентът да се върне отново към тютюнопушенето във връзка с прояви на абстиненция към никотина
Съвети за диетата	<ul style="list-style-type: none"> • Ограничаване на приема на наситени мазнини и холестерол • Намаляване на общия прием на мазнини до < 30% и холестерол до < 300 мг на ден • Увеличаване на приема на зеленчуци, плодове, богати на фибри зърнени храни • Увеличаване на приема на риба, пилешко месо (без кожа!), нелъсто месо, намаляване на приема на мазнини (бедна на мазнини диета) • Балансиране на приема на калории с разхода на енергия • Обмислете консултация с диетолог, попълване на седмичен дневник за отразяване на приема на храни и напитки с оглед откриване на „скрити“ калории • Избягване на прехранването („йо-йо“ ефект) • При пациентите с ХИВ-асоцирана загуба на тегло и дислипидемия трябва първо да се повлияе редукацията на мускулната маса и след това да бъдат насочени към диетолог • При ИТМ > 30 кг/м² пациентът трябва да бъде мотивиран да отслабне. Не се препоръчва гладуване при лица с ХИВ инфекция, тъй като може да доведе до намаляване на защитните сили на организма. При наличие на недостатъчно хранене то трябва да бъде овладено. Нормален ИТМ: 18.5 – 24.9; наднормено тегло: 25 – 29.9; затлъстяване: > 30.0 кг/м².
Физическа активност	<ul style="list-style-type: none"> • За превенция на затлъстяването, артериалната хипертония и развитието на захарен диабет е удачно да се стимулира воденото на активен начин на живот • Стимулирайте извършването на редовни умерени физически упражнения, а не на тежки физически усилия • Окуражавайте умерената физическа активност, съобразена с възможностите на пациента и предпочитана от него (изкачване по стълби, каране на колело или ходене до работа, велоергометр, плуване, туризъм и др.) • Сърдечно-съдови упражнения (например, 30 минути ходене по равни на 5 от 7 дни в седмицата) • Поддържане на мускулна сила и гъвкавост на ставите.

i. На базата на препоръките на US Preventive Service Task Force. По-подробни указания с ниво на достоверност (пълн текст на указанията) може да намерите на Интернет адрес: <http://odphp.osophs.dhh.gov/pubs/guidecps/pcpctoc.htm>.

Лечение на дислипидемията

Основни принципи: Повишените нива на LDL холестерола повишават риска от сърдечно-съдово заболяване, а намаляването им води до редукция на този риск. Обратното е валидно за HDL холестерола.

По отношение на хипертриглицеридемията и риска от сърдечно-съдово заболяване тази връзка не е толкова ясна, не са категорични и данните относно ефекта от лечението на

умерено изразената хипертриглицеридемия. Диетата, физическите усилия и поддържането на нормално телесно тегло показват тенденция към редукция на дислипидемията. При

липса на ефект от тази стратегия при високорисковите пациенти, обмислете промяна в АРТ и едва след това – въвеждане на липидопонижаващи средства (вж. 22).

Медикаменти, прилагани за лечение на дислипидемия

Клас медикаменти	Медикамент	Доза	Ефект	Странични ефекти	Приложение на статин заедно с АРТ	
					Приложение с протеазен инхибитор /r	Приложение с не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза
Статини	Аторвастатин	10-80 мг на ден	LDL ↓ ⁱ	Стомашно-чревни оплаквания, главоболие, безсъние, рабдомиолиза (рядко) и токсичен хепатит	Относително противопоказано	Висока доза ^{iv}
	Флувастатин	20-80 мг на ден	LDL ↓ ⁱ		Висока доза ^v	Висока доза ^v
	Правастатин	20-80 мг на ден	LDL ↓ ⁱ		Висока доза ^{iv-vi}	Висока доза ^v
	Розувастатин	5-40 мг на ден	LDL ↓ ⁱ		Започва се с ниска доза ^v	Започва се с ниска доза ^v
	Симвастатин	10-80 мг на ден	LDL ↓		Противопоказан	Висока доза ^v
Инхибитори на резорбцията на холестерола ↓	Езетимиб	10 мг на ден	LDL ↓ ⁱⁱⁱ	Стомашно-чревни оплаквания	Не са известни лекарствени взаимодействия с АРТ.	
Никотинова киселина и производни	Аципимокс	1.0-1.5 г на ден	триглицериди ↓	Зачервявания, обриви, главоболие, стомашно-чревни оплаквания		
Фибрати	Бензафибрат	400 мг на ден	триглицериди ↓	Стомашно-чревни оплаквания, токсичен хепатит, миопатия и рабдомиолиза		
	Фенофибрат	67-267 мг на ден	триглицериди ↓			
	Ципрофибрат	100 мг на ден	триглицериди ↓			
	Гемфиброзил	900 мг на ден / 2x600 мг на ден	триглицериди ↓			
Омега-3 полиненаситени мастни киселини (естери)	МаксЕПА	2x5 г на ден	триглицериди ↓			
	Омакор	2x1-2 г на ден	триглицериди ↓			

i, ii, iii Очаквана реукция на LDL холестерол: ⁱ 0.8-1.5 ммол/л (35-60 мг/дл), ⁱⁱ 1.5-2.5 ммол/л (60-100 мг/дл), ⁱⁱⁱ 0.2-0.5 ммол/л (10-20 мг/дл).

iv, v АРТ би могла да ^v индуцира (= да намали ефекта на статините, увеличаватے постепенно дозата, за да постигнете желаните ефекта^{iv}) или да ^v инхибира (прояви на токсичност на статините, намалете дозата) отделянето на статините.

vi **Изключение:** Ако се прилага с **DRV/r**, започнете с **по-ниска** доза правастатин.

Препоръки за лечение

Тип дислипидемия	Медикаменти на първи избор	Комбинирана терапия ⁱ
Изолирана хиперхолестеролемия (LDL > праговата стойност [вж. 22])	Статин ⁱⁱ	+ Езетимиб
Комбинирана хиперлипидемия (LDL > праговата стойност [вж. 22] и триглицериди 5-10 ммол/л ⁱⁱⁱ)	Статин ⁱⁱ	+ Фибрат ^{iv} (/деривати на никотиновата киселина)
Изолирана хипертриглицеридемия (триглицериди 2.3-10 ммол/л ⁱⁱⁱ)	Диета, спиране приема на алкохол	—
Тежка хипертриглицеридемия (> 10 ммол/л ⁱⁱⁱ)	Фибрат	+ естер на омега3 (/деривати на никотиновата киселина)
Изолирано понижаване на HDL (< 0.9 ммол/л)	Фибрат	+ деривати на никотиновата киселина

ⁱ Цел на лечението е намаляване на нивото на LDL < праговата стойност (вж. 22). Изследвайте нивата на липидите (на гладно) преди започване на лечение, 4-12 седмици след започване или модифициране на терапията и ежегодно след спадане на нивата на липидите под праговите стойности. Ако не бъдат достигнати желаните нива, консултирайте се със специалист по липидология.

ⁱⁱ Изследвайте нивото на АСАТ (< 3x горната граница на нормата) и креатинин фосфокиназата (< 5x горната граница на нормата) преди започване на лечението, 4-12 седмици след започване и при достигане на нормални стойности – веднъж в годината.

ⁱⁱⁱ не е ясно дали тези нива на хипертриглицеридемия са свързани с допълнително покачване на сърдечно-съдовия риск; приоритет трябва да се дава на понижаването на нивото на LDL под праговите стойности (вж. 22).

^{iv} Комбинираното приложение на статин + гемфиброзил (и в по-малка степен с останалите фибрати) е свързано с повишен риск от развитие на рабдомиолиза и по възможност трябва да се избягва.

Метаболитни ефекти на отделните антиретровирусни медикаменти и класове лекарстваⁱ

Метаболитен ефект на медикаментите → По-слаб ← По-изразен

	ННИОТ	НИОТ	ПИ
По-слаб	NVP	3TC / FTC ABC TDF	fAPV ⁱ
	EFV	ZDV	ATV/r SQV/r
		ddl	LPV/r fAPV/r DRV/r
По-изразен		d4T	IDV/r TPV/r RTV (в пълна доза)

ⁱ Налице са ограничен брой данни за приложението на фузионните инхибитори (енфувиртид), интегразните инхибитори (ралтегравир) и CCR5 инхибитори (маравирик), показващи, че тези медикаменти имат слабо изразен ефект върху метаболизма, но с някои от тях има твърде кратък опит.

Липотрофия		Липохипертрофия	
<p>Превенция</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Избягване на d4T и ZDV или ранно прекратяване на лечение с двата агента <p>Поведение</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Модифициране на ART • Преминаване от d4T или AZT към ABC или TDF ✓ Единствено промяната на ART е доказано, че води до частично възстановяване на подкожните мастни депа; увеличаване на общата мазнина в крайниците с ~ 400-50 г/г. ✓ Риск от нови прояви на токсичност (свръхчувствителност към ABC?; TDF-асоциирана нефротоксичност?) • Преминаване към режим несъдържащ НИОТ ✓ Увеличаване на общата мазнина в крайниците с ~ 400-500 г/г. ✓ Може да увеличи риска от поява на дислипидемия ✓ По-малко данни за вирусологична безопасност. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Оперативни интервенции • Единствено с козметичен ефект при липоатрофия на лицето; може да се приложат резорбируеми пълнители (с ограничен ефект) или перманентни пълнители (неизвестна трайност на козметичния ефект)! • Ограничен брой рандомизирани проучвания, няма сравнителни проучвания върху отделните подходи ■ Фармакологични интервенции за лечение на липоатрофията – не е доказана ефективността им, могат да доведат до развитие на нови усложнения • Пиоглитазон – вероятно има благоприятен ефект при пациенти на d4T • Розиглитазон – подобряват инсулиновата чувствителност • Розиглитазон: повишава нивата на серумните липиди и вероятността от развитие на исхемична болест на сърцето. 	<p>Превенция</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Няма доказано ефективна стратегия ■ При ефективна ART се очаква намаждане на телго ■ Намаляването на телгото или избягването на наддаването на телго биха могли да намалят висцералното затлъстяване <p>Поведение</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Диетата и физическите упражнения биха могли да намалят висцералното затлъстяване • Ограничени данни – вероятно намаляване на висцералната мастна тъкан и подобряване на инсулиновата чувствителност и липидограмата, особено при затлъстяване с липохипертрофия • Няма проспективни проучвания при HIV-позитивни пациенти, показващи необходимата диета или физически упражнения за поддържане на редуцията във 	<p>висцералните мазнини</p> <ul style="list-style-type: none"> • Може да влошат подкожната липоатрофия. ■ Не е доказано, че фармакологичните интервенции за повлияване на липохипертрофията имат дълготраен ефект, но биха могли да доведат до появата на нови усложнения • Растежен хормон ✓ Намалява висцералната мастна тъкан • Може да влоши подкожната липоатрофия, може да задълбочи инсулиновата резистентност • Метформин ✓ Намалява висцералната мастна тъкан при лица с инсулинова резистентност ✓ Може да влоши подкожната липоатрофия • Оперативно лечение е показано при локализирана липоматоза /“мастна гърбица” ✓ Променлива трайност на ефекта

! За повече информация относно аргументите за и против различните типове пълнители и някои примерни стратегии вж. <http://www.eacs.eu/guide/index.htm>

Лечение на диабет тип 2

Диагностични критерии ⁱ		
	Плазмена гликемия на гладно ммол/л (мг/дл) ⁱⁱ	Орален глюкозолерантен тест (ОГТТ) стойност на 2-рия час в ммол/л (мг/дл) ⁱⁱⁱ
Захарен диабет	≥ 7.0 (126) ИЛИ ----->	≥ 11.1 (200)
Нарушен глюкозен толеранс (НГТ)	< 7.0 (126) И ----->	7.8-11.0 (140 – 100)
Нарушена гликемия на гладно (НГГ)	6.1-6.9 (110-126) И ----->	< 7.8 (140)

- i Според критериите на Световната здравна организация и Международната диабетна федерация
 ii Преди потвърждаване на диагнозата абнормните резултати трябва да бъдат повторени
 iii Препоръчва се при пациенти с плазмена гликемия на гладно 6.1-6.9 ммол/л (110-125 мг/дл), тъй като може да докаже наличието на подлежащ захарен диабет.
 Както НГТ, така и НГГ са свързани с повишаване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност и с увеличаване на риска от развитие на захарен диабет (4-6 пъти). Тези пациенти трябва да получат указания за хигиенно-диетичен режим и промяна в начина на живот, трябва да бъдат оценени и лекувани съответстващи сърдечно-съдови рискови фактори.

Интервенции при пациенти със захарен диабет

Интервенция	Доза	Очаквана редукция на HbA1c (%)	Странични ефекти	Коментари
Промяна в начина на живот		1-2		Възможна редукция на интраабдоминалната и подкожната мастна тъкан
Метформин	Начална – 500-750 мг/дневно или 2x дневно; покачване до максимално поносима доза или до 2 (3) г/ден за 4-6 седмици	1.5	Стомашно-чревни смущения, лактатна ацидоза (рядко). Противопоказан при бъбречна недостатъчност.	Може да влоши липоатрофията.
Тиазолидиндиони: розиглитазон пиоглитазон	4-8 мг/ден 15-45 мг/ден	0.5-1.4	Задържа на течности, сърдечна недостатъчност, наддаване на телло	Вж. също 30
Инсулин	Вж. по-долу	Няма граница	Хипогликемия, наддаване на телло	Може да се наложат високи дози (1-2 Е/кг)

Индивидуализирано лечение: метформин при затлъстели пациенти, пиоглитазон / розиглитазон при липоатрофия. Метформин може да се комбинира с тиазолидиндиони. Захарният диабет е прогресиращо заболяване и при необходимост може да се внасят промени в терапевтичната схема. Няма данни за приложението на други антидиабетни средства (сулфонилурейни агенти, глиниди, екзенатид, алфа-глюкозидазни инхибитори) при лечение на ХИВ-позитивни пациенти на АРТ. Ако не могат да бъдат достигнати целеви стойности на гликемията, пероралната терапия трябва да се замени с инсулинолечение. Започнете с 10 Е бавно-действащ инсулин преди лягане. Обучавайте пациента да мониторира сам кръвната захар и при необходимост да покачва инсулиновата доза с по 2 Е на 3 дни до достигане на плазмена гликемия на гладно < 6.1 ммол/л. При започване на инсулинолечение трябва да се продължи и пероралният метформин.

Поведение при пациенти със захарен диабет

Цели на лечението: гликемичен контрол (HbA1c <6.5-7% без хипогликемии; плазмена гликемия на гладно 4-6 ммол/л [73-110 мг/дл], нормална липидограма и артериално налягане (вж. 22 и 36). Ацетилсалицилова киселина (75-100 мг/ден) е показана при всички пациенти със захарен диабет.

Трябва да се извършва редовен скрининг за нефропатия и ретинопатия, както при диабетички без ХИВ-инфекция.
 Препоръчителна консултация със специалист-диабетолог.
 За повече информация: www.easdc.org
<http://www.who.int/diabetes/publications>

Превенция и лечение на хиперлактатемията

Рискови фактори	Превенция / Диагноза	Симптоми
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Прием на d4T > ZDV > ddI ✓ HCV/HBV коинфекция ✓ Прием на рибавирин ✓ Черnodробна болест ✓ Нисък брой CD4 ✓ Бременност ✓ Женски пол ✓ Затлъстяване 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Избягване на комбинацията d4T+ddI ✓ Рутинно мониториране на серумния лактат не се препоръчва, то не предсказва риска от лактатна ацидоза ✓ Измерване на серумния лактат, бикарбонат и артериален кръвно-газов анализ в случай на поява на симптоми, съмнителни за хиперлактатемия ✓ Постоянно наблюдение при наличие на > 1 рисков фактор 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Хиперлактатемия: необяснимо гадене, болки в корема, хепатомегалия, редукция на телло ✓ Ацидемия: астеня, задух, аритмия ✓ Гийен-Баре-подобен синдром

Поведение

Серумен лактат (ммол/л)	Симптоми	Мерки
>5 ⁱ	Да / Не	<ul style="list-style-type: none"> • Повторете изследването при стандартни условия, за да потвърдите резултата; pH и бикарбонати в артериална кръв • При потвърждение, изключване на други подлежащи причини: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Артериално pH ↓ и/или бикарбонат: спрете НИОТ ✓ Нормално артериално pH и/или бикарбонат: обмислете преминаване от високо към ниско рискови НИОТ и мониторирайте постоянно пациента или спрете НИОТ.
2 – 5	Да	<ul style="list-style-type: none"> • Изключване на други причини; ако не се докажат такива: внимателно проследяване ИЛИ обмислете преминаване от високо към ниско рискови НИОТ, ИЛИ спрете НИОТ.
2 – 5	Не	<ul style="list-style-type: none"> • Повторете изследването ✓ Ако се потвърди: внимателно проследяване
< 2		<ul style="list-style-type: none"> • Никакви

- i Лактатната ацидоза е рядко, но животозастрашаващо усложнение, обикновено протичащо с клинична симптоматика; висок риск за развитието му има при нива на лактата > 5 и особено > 10 ммол/л.

Поведение при лактатна ацидоза (независимо от нивата на серумния лактат): Хоспитализирайте пациента. Спрете НИОТ. Осигурете венозен път и вливания. Може да се прилагат витаминни добавки (витамин В комплекс форте 2x4 мг дневно, рибофлавин 2x20 мг дневно, тиамин 2x100 мг дневно, L-карнитин 2x100 мг дневно), макар че ефектът им не е доказан.

Поведение според измереното артериално налягане /

Препоръки за интервенция в зависимост от стратификацията на риска

диагностицирана артериалната хипертония - 1/2 -

според артериалното налягане и наличието на други рискови фактори

		Артериално налягане (mm Hg) – нива			+ диагноза и стадиране на артериалната хипертония	
Други рискови фактори и заболявания	Нормално: Систолно артериално налягане 120-129 или диастолно артериално налягане 80-84	Високо нормално: Систолно артериално налягане 130-139 или диастолно артериално налягане 85-89	1 степен: Систолно артериално налягане 140-159 или диастолно артериално налягане 90-99		2 степен: Систолно артериално налягане 160-179 или диастолно артериално налягане 100-109	3 степен: Систолно артериално налягане > 180 или диастолно артериално налягане 110
Без други рискови фактори	Средно висок риск	Средно висок риск	Нисък допълнителен риск		Умерено висок допълнителен риск	Висок допълнителен риск
	Не се налага интервенция за артериалното налягане	Не се налага интервенция	Промяна в начина на живот ⁱ , след това медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ		Промяна в начина на живот ⁱ , след това медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ	Медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ и промяна в начина на живот ⁱ
1-2 рискови фактора ⁱⁱ	Нисък допълнителен риск	Нисък допълнителен риск	Умерено висок допълнителен риск		Умерено висок допълнителен риск	Много висок допълнителен риск
	Промяна в начина на живот ⁱ	Промяна в начина на живот ⁱ	Промяна в начина на живот ⁱ , след това медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ		Промяна в начина на живот ⁱ , след това медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ	Незабавно медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ и промяна в начина на живот ⁱ
3 или повече рискови фактори или засягане на целевите органи ^v или диабет	Умерено висок допълнителен риск	Висок допълнителен риск	Висок допълнителен риск		Висок допълнителен риск	Много висок допълнителен риск
	Промяна в начина на живот ⁱ	Медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ и промяна в начина на живот ⁱ	Медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ и промяна в начина на живот ⁱ		Медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ и промяна в начина на живот ⁱ	Незабавно медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ и промяна в начина на живот ⁱ
Свързани заболявания и състояния	Висок допълнителен риск	Много висок допълнителен риск	Много висок допълнителен риск		Много висок допълнителен риск	Много висок допълнителен риск
	Медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ и промяна в начина на живот ⁱ	Незабавно медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ и промяна в начина на живот ⁱ	Незабавно медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ и промяна в начина на живот ⁱ		Незабавно медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ и промяна в начина на живот ⁱ	Незабавно медикаментозно лечение ⁱⁱⁱ и промяна в начина на живот ⁱ

Поведение според измереното артериално налягане / диагностицирана артериалната хипертония - 2/2 –

i САН=систолично артериално налягане; ДАН = диастолично артериално налягане. За статистически значима оценка на риска трябва артериалното налягане да се измерва неколкократно.

ii Препоръчителни промени в начина на живот – вж. 24, таблицата е адаптирана по Hypertension 2003;21:1779-86.

iii Медикаментозно лечение може да се започне или с ниска доза монотерапия, или с ниска доза от комбинирано лечение с два медикамента. За достигане на целевото артериално налягане част от пациентите ще имат нужда от комбинирано лечение. За повече информация относно показанията и противопоказанията на по-голяма част от антихипертензивните агенти, вж. <http://eacs.eu/guide/index.htm>

Медикаментозно лечение на неусложнена артериална

хипертония: Медикаменти на първи избор – тиазиден диуретик или АСЕ инхибитор; медикаменти на втори избор – амлодипин (започнете с 5 мг/ден) или комбинация на две антихипертензивни средства. Изчакайте (2-) 6 седмици на фона на това лечение, за да оцените терапевтичния ефект. При хипертония от 3 степен или непостигане на целевите стойности (вж. по-долу) 2-6 седмици след началото на лечението с медикамент на втори избор – консултация с кардиолог. Едновременното приложение на ПИ с калциеви антагонисти може да доведе до значително нарастване на плазмените нива на последните и съответно поява на нежелани реакции и токсичност. ННИ-ОТ могат да намалят плазмените нива

на калциевите антагонисти и съответно ефективността им. Атенололът е предпочитаният бета-блокатор при пациенти на АРТ; плазмените нива на метопролола могат да се повишат при едновременно приложение с подсилени ПИ. При комбиниране на антихипертензивни агенти с антиретровирусни медикаменти, консултирайте се с клиничен фармаколог или фармацевт.

iv Рискови фактори: възраст (> 45 г. за мъжете и > 55 г. за жените), тютюнопушене, фамилна обремененост с рано развили се сърдечно-съдови заболявания.

v Увреждане на целевите (прицелните) органи: левокамерна хипертрофия; ехографски данни за задебеляване на артериалната стена; микроалбуминурия.

vi Свързани заболявания и състояния: сърдечно-съдови заболявания, исхемична болест на сърцето, бъбречна недостатъчност, периферна съдова болест, напреднала ретинопатия.

Цели на лечението: Намаляване на артериално налягане до < 140/90 mm Hg и дори до по-ниски нива при добра поносимост; при диабетици - < 130/80 mm Hg; систолно артериално налягане < 140 mm Hg може да се достигне трудно при пациенти в напреднала възраст.

Внимание: Внимание за лекарствени взаимодействия между антихипертензивна и антиретровирусна терапия.