

Клиничко упатство за употребата на предекспозициска профилакса (ПрЕП) за ХИВ во контекст на сексуалното здравје во Северна Македонија



Република Северна Македонија

Министерство за здравство

МИНИСТЕРСТВО ЗА ЗДРАВСТВО

2450.

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ бр. 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14, 10/15, 61/15, 154/15, 192/15, 17/16, 37/16 и 20/19 и „Службен весник на Република Северна Македонија“ бр.101/19, 153/19, 180/19, 275/19 и 77/21), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА МЕДИЦИНСКО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ УПОТРЕБА НА ПРЕДЕСПОЗИЦИСКА ПРОФИЛАКСА
(ПРЕП) ПРОТИВ ХИВ ИНФЕКЦИЈА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при примена на постекспозициона медицинска профилакса против ХИВ инфекција.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при примена на постекспозициона медицинска профилакса против ХИВ инфекција е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при примена на постекспозициона медицинска профилакса против ХИВ инфекција по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Северна Македонија“.

**Клиничко упатство за употребата
на предекспозициска профилакса
(ПрЕП) за ХИВ во контекст на
сексуалното здравје во Северна
Македонија**

Работна група за пишување на упатството за ПрЕП:

- Д-р Милена Стевановиќ, специјалист-инфектолог; национален координатор за ХИВ
- Д-р Билјана Петреска, специјалист-инфектолог, Универзитетска клиника за инфективни болести и фебрилни состојби
- Д-р Владимир Микиќ, Институт за јавно здравје
- Д-р Велимир Савески, Универзитетска клиника за инфективни болести и фебрилни состојби
- Марија Трајчулески, Агенција за лекови и медицински средства на Република Северна Македонија
- Ирина Луческа, Фонд за здравствено осигурување на Република Северна Македонија
- Андреј Сених, Здружение за поддршка на луѓето што живеат со ХИВ – ЗАЕДНО ПОСИЛНИ Скопје
- Зоран Јорданов, Здружение ЕГАЛ
- Борче Божинов, Здружение СТАР-СТАР

Консултант за упатството за ПрЕП:

- Д-р Јоанис Хоџиз-Мамелесис, Светска здравствена организација

Изработката на Клиничкото упатство за предекспозициска профилакса беше предвидена активност во Програмата за заштита на населението од ХИВ-инфекција за 2019 година, а беше спроведена во рамките на мисијата на Светската здравствена организација за техничка поддршка на националниот процес за воведувањето на предекспозициската профилакса како дополнителна алатка и услуга во контекстот на комбинираната превенција за ХИВ. Процесот беше помогнат од регионалниот проект „Одржливост на сервисите за клучните популации засегнати од ХИВ во Источна Европа и Централна Азија“, со финансиска поддршка од Глобалниот фонд за борба против СИДА, туберкулоза и маларија, а логистичка и дополнителна техничка поддршка обезбеди Здружението за поддршка на луѓето што живеат со ХИВ – ЗАЕДНО ПОСИЛНИ Скопје. Потребата за проширување на достапните опции за превенција на ХИВ и за ХИВ-тестирање е приоритет утврден од Националната комисија за ХИВ при Министерството за здравство во 2018 г., на што претходеше широк консултативен процес со сите релевантни институции и организации од граѓанскиот сектор.

СОДРЖИНА

СКРАТЕНИЦИ	6
ИЗВРШНО РЕЗИМЕ	7
Општа препорака	8
1. ВОВЕД ВО ПРЕП КАКО ДЕЛ ОД КОМБИНИРАНАТА ПРЕВЕНЦИЈА ВО ВРСКА СО ХИВ И СЕКСУАЛНОТО ЗДРАВЈЕ	9
2. ЕФИКАСНОСТ НА ПРЕП	11
3. БЕЗБЕДНОСТ НА ПРЕП	13
4. ИНДИКАЦИИ	15
5. ПОЈДОВНА ПРОЦЕНА НА РИЗИК: КАКО ДА СЕ ИДЕНТИФИКУВААТ ЛИЦАТА ВО РИЗИК ОД ХИВ	17
6. КОНТРАИНДИКАЦИИ ЗА ПРЕП	18
7. ЗАПОЧНУВАЊЕ СО ПРЕП	19
8. КЛИНИЧКО СЛЕДЕЊЕ И НАБЉУДУВАЊЕ НА ЛИЦАТА ШТО КОРИСТАТ ПРЕП	21
9. ПОСЕБНИ КЛИНИЧКИ СОГЛЕДУВАЊА	22
Справување со покачениот креатинин	22
ПрЕП за време на бременост и доење	22
Минерална густина на коските	22
Процена на статусот за хепатит А, Б и Ц	22
Интеракција на лековите за ПрЕП со други лекови	23
Справување со ХИВ-инфекција	23
10. ПРИВАТНА НАБАВКА НА ЛЕКОВИ ЗА ПРЕП ВО ДРУГИ ЗЕМЈИ ИЛИ ПРЕКУ ИНТЕРНЕТ	24
11. КЛУЧНИ ПОРАКИ ЗА СОВЕТУВАЊЕ	25
Потенцијални ризици	25
Адхеренца	26
РЕФЕРЕНЦИ	27

СКРАТЕНИЦИ

СИДА	синдром на стекната имунодефициенција
АРТ	антиретровирусна терапија
БДТ	брз дијагностички тест
BMD	минерална густина на коските
eCrCl	проценет креатинин-клиренс
eGFR	проценета гломеруларна филтрација
FTC	емтрицитабин
ХБВ	вирус на хепатит Б
ХЦВ	вирус на хепатит Ц
ХИВ	вирус на хумана имунодефициенција
iPrEx	иницијатива за предекспозициска профилакса
МСМ	мажи што имаат секс со мажи
нПЕП	неокупациона постекспозициска профилакса
ПЕП	постекспозициска профилакса
ПрЕП	предекспозициска профилакса
ЛИД	лица кои инјектираат дрога
СПИ	сексуално преносливи инфекции
TD*	тенофовир дисопроксил малеат или фумарат или фосфат
TDF	тенофовир дисопроксил фумарат (трговско име <i>Viread</i> од компанијата оригинатор)
TDF/FTC	тенофовир дисопроксил фумарат во коформулација со емтрицитабин (трговско име <i>Truvada</i> од компанијата оригинатор). На пр., регулаторните агенции ширум светот имаат одобрено поголем број генерички производи на тенофовир дисопроксил малеат и емтрицитабин во коформулација; тенофовир дисопроксил фосфат и емтрицитабин
TDF/ЗТС	Тенофовир дисопроксил фумарат во коформулација со ламивудин
TFV-DP	тенофовир дифосфат
ТРМ	трансродов маж
ТРЖ	трансродова жена
СЗО	Светска здравствена организација

ИЗВРШНО РЕЗИМЕ

Оралната предекспозициска профилакса (ПрЕП) претставува моќна интервенција којашто е високо ефективна за намалување на ризикот од добивање ХИВ кај адолесцентите и кај возрасните. ПрЕП може да биде полезна како за поединците (спречување на ХИВ-инфекцијата, за којашто е потребна доживотна антиретровирусна терапија); за јавното здравје (намалување на нови ХИВ-инфекции на ниво на популацијата); така и за здравствениот систем (исплатлива, и во крајна линија, доколку им се понуди на лицата во најголем ризик, доведува до заштеда на трошоците).

Првиот доказ за ефикасноста на ПрЕП во намалувањето на ризикот од ХИВ беше евидентиран во 2010 година, врз основа на наодите од истражувањето спроведено во повеќе држави, iPrEx. Во 2015 година, Светската здравствена организација (СЗО) објави силна препорака за ПрЕП за секое лице што се наоѓа во значителен ризик од ХИВ врз основа на висококвалитетни клинички истражувања кај различни популации, а во 2017 година, три лекови со индикација за употреба како ПрЕП (TDF/FTC; TDF/3TC; и TDF како монотерапија) беа вклучени и како есенцијални лекови во Листата на есенцијални лекови на СЗО.

Овој документ претставува прво национално клиничко упатство за ПрЕП во Северна Македонија, а се заснова на тековните упатства на СЗО и на Европското клиничко здружение за СИДА (EACS). Целната публика на ова упатство се клиничкиот персонал како и други вклучени страни што работат на обезбедувањето на ПрЕП во Северна Македонија, вклучително и лекарите, медицинските сестри, фармацевтите, советувачите, врсничките навигатори, како и граѓанските организации и организациите засновани во засегнатите заедници. Во документот е даден преглед како безбедно и ефективно да се даде ПрЕП, вклучувајќи и: скрининг за значителен ризик од ХИВ; соодветно тестирање пред лицето да започне со ПрЕП и за време на земањето на ПрЕП; и следење на корисниците на ПрЕП и нивно советување за прашања како што е придржувањето (адхеренцата).

Индикации за ПрЕП:

Секој адолесцент и возрасно лице во ризик од добивање ХИВ, кое не користи кондоми доследно (ХИВ-негативниот статус мора да се потврди пред да се започне со ПрЕП со 3. или 4. генерација на тестови за ХИВ, вклучително и брзите тестови на местото на давање на услугата)

Препорачани лекови:

Кој било од трите лека што СЗО ги препорачува на својата Листа на есенцијални лекови може да се препише за ПрЕП, иако се претпочита користење на двојните комбинации. (TDF/FTC и TDF/3TC)

Начин на дозирање:

Дневно дозирање се препорачува за секое лице, без разлика на полот; ситуациски условено дозирање („2+1+1“) е дополнителна опција на дозирање кај мажите што имаат секс со мажи

Давање на услугата:

Кога е можно, треба да се практикува започнување со ПрЕП уште истиот ден (кога потенцијалниот корисник се обратил за услугата), бидејќи луѓето кои бараат ПрЕП или кои се идентификувани како лица во ризик од ХИВ ќе имаат најголема полза доколку започнат веднаш. Исто така, треба да се разгледа можноста за давање на услугите за ПрЕП во рамките самата заедница.

При изработката на овој документ, активно беа вклучени клучните засегнати страни, со кои се водеа опсежни дискусии, вклучувајќи ги претставниците на институциите, здравствените работници, и претставниците на граѓанското општество. Во групата за пишување на упатството учествуваа претставници од клиничките експерти за ХИВ, СЗО и организациите на засегнатите заедници. Со цел да се прошири вклученоста на засегнатите страни, во ноември 2019 година се одржа и состанок на активистите и организациите на заедниците засегнати од ХИВ, при што беше побаран нивен фидбек за тоа како може да се воведат ПрЕП во Северна Македонија.

Групата за пишување на упатството се согласи дека, иако во испитувањата за ПрЕП бил користен тенофовир дисопроксил фумарат (ТДФ), сè повеќе други соли на тенофовир дисопроксил (вклучувајќи и малеат, сукцинат и фосфат) ќе се користат во рамките на генерички формулации.

Конечно, поради пандемијата на КОВИД-19, консултациите при првичните и последователните посети на корисниците би можеле да се одвиваат виртуелно (на пр., т.н. теле-ПрЕП) по пат на телефонски или видео повици, а во насока на олеснување на пристапот до ПрЕП.

Општа препорака

Оралната предекспозициска профилакса (ПрЕП) која содржи тенофовир дисопроксил треба да им се понуди на лицата што се наоѓаат во значителен ризик од ХИВ-инфекцијата, како дел од пакетот услуги за сексуално и репродуктивно здравје, скроени спрема индивидуалниот избор и профил на ризик, кое се утврдува за време на почетната и последователната процена и советување за намалување на ризикот.

Со оглед на пандемијата на КОВИД-19, треба да се олесни употребата на виртуелни консултации („теле-ПрЕП“) со цел да се овозможи пристапот до ПрЕП, особено кога времето за посета на клиниките е драстично ограничено поради спроведувањето на јавноздравствените и социјалните („рестриктивни“) мерки.

1. ВОВЕД ВО ПРЕП КАКО ДЕЛ ОД КОМБИНИРАНАТА ПРЕВЕНЦИЈА ВО ВРСКА СО ХИВ И СЕКСУАЛНОТО ЗДРАВЈЕ

Пренесувањето на ХИВ и понатаму претставува предизвик за јавното здравје во Северна Македонија, а и ширум светот. Лицето дијагностицирано со ХИВ има потреба од доживотно лекување со комбинација на антиретровирусни (АРВ) лекови. Во моментот, и покрај напорите во истражувањата, сè уште не постои превентивна вакцина или лек за целосно излекување на ХИВ-инфекцијата.

Како резултат на повеќе од една деценија истражувања се добија квалитетни докази од клиничките испитувања кои покажуваат дека употребата на антиретровирусните лекови за спречување на ХИВ-инфекцијата кај ХИВ-негативните лица претставува доста ефективна и безбедна опција (1). Ова се нарекува предекспозициска профилакса (ПрЕП). Во моментот, ПрЕП се поистоветува со орална ПрЕП (имено, таблети за орална употреба кои содржат тенофовир дисопроксил фумарат (TDF) како клучен лек против ХИВ). Сепак, во клиничките истражувања се испитува и употребата на неколку други производи, вклучувајќи ги и вагиналниот прстен со дапивирин и каботегравир со долготрајно дејство, кој спаѓа во класата на лекови за ХИВ наречени инхибитори на интегразата (2). Сепак, она што во моментот им е достапно на националните здравствени системи да го користат во клиничката пракса е оралната таблета што содржи тенофовир дисопроксил.

Светската здравствена организација го подготви првото упатство за ПрЕП наменето за засегнатите страни од јавното здравје во 2012 година, конкретно препорачувајќи ја дневната орална ПрЕП во контекст на демонстрациски проекти за мажите и трансродовите жени што имаат секс со мажи, како и за серодискордните хетеросексуални двојки (3). СЗО понатаму објави дополнително упатство во 2014 година, со кое ја препорача дневната орална ПрЕП за MSM и надвор од демонстрациските проекти и истражувања (4). Како основа за препораката што СЗО ја даде во 2014 година послужи испитувањето iPrEx, испитување од 3. фаза, со кое се оцени безбедноста и ефикасноста на оралната примена на TDF/FTC еднаш дневно во споредба со плацебо, за превенција на ХИВ кај MSM. Испитувањето беше спроведено со 2.499 учесници од шест земји: Перу, Еквадор, Јужноафриканска Република Бразил, Тајланд и Соединетите Американски Држави (САД) (5).

Во 2015 година, дополнителните докази од две одлучувачки студии, PROUD и Ipergay, каде што и двете забележаа намалување на ризикот од добивање на ХИВ за 86% кај лицата што примале TDF/FTC, беа анализирани заедно со сите други клинички испитувања и продолжени студии без плацебо ('open-label') како дел од метаанализата на СЗО (6). Систематската анализа на Fonner et al. послужи како основа за препораката на СЗО од 2015 година со која се отвори вратата за тоа ПрЕП да се земе превид за секое лице во ризик од

ХИВ, без разлика на полот (7). Оваа препорака беше вклучена и во Пречистеното упатство за употребата на антиретровирусните лекови за лекување и превенција на ХИВ-инфекцијата на СЗО од 2016 година (8).

Иако епидемиолошките обрасци и трендови во голема мера се разликуваат од една до друга европска земја, забележани се непрекинати покачувања во бројот на ново дијагностицираните инфекции кај одредени групи на трансмисија во делови од Регионот: МСМ во централниот и источниот европски регион на СЗО, а хетеросексуална трансмисија во источниот европски регион (9). Хетеросексуалната трансмисија значително се намали во ЕУ/ЕЕО и во Западна Европа, особено меѓу жените, како и бројот на случаите кои произлегуваат од секс помеѓу мажи во одредени земји на ЕУ/ЕЕО и во Западна Европа, и тоа во последните години (како резултат на проширените заложби за превенција). Трансмисијата преку инјектирање дроги продолжи да се намалува во голем број земји, иако на неа сè уште отпаѓаа 37% од пријавените новодијагностицирани случаи со познат начин на трансмисија во источниот европски регион во 2017 година.

Северна Македонија има концентрирана епидемија на ХИВ кај клучните популации, со растечки тренд на бројот на новите ХИВ-инфекции, особено меѓу мажите што имаат секс со мажи (МСМ) и трансродовите жени (ТРЖ) (10). ПрЕП треба да стане одлучувачки елемент на одговорот на ХИВ во земјата. Врз основа на консултациите и дискусиите во изминатите 12 месеци, видлива е потребата од ПрЕП заради потиснување на напливот на нови ХИВ-инфекции.

2. ЕФИКАСНОСТ НА ПРЕП

ПрЕП е замислена да се зема за време на „период на ризик“ на еден поединец, којшто би можел да биде изолирана сексуална средба (на пример, во текот на еден викенд) или подолг период на изложеност (на пр., месеци/години). Мнозинството клинички студии меѓу сите популации покажале дека дневната употреба на ПрЕП е мошне ефективна во намалувањето на ризикот од добивање на ХИВ до 99% (6). За најголема делотворност на ПрЕП потребно е пред сексуалната изложеност да се постигне доволно (заштитно) ниво на лековите во гениталното ткиво. И за мажи и за жени, СЗО препорачува земање почетна концентрирачка доза од по една таблета дневно во текот на една седмица пред да се има секс (Слика 1). За безбедно запирање со ПрЕП, корисникот на ПрЕП треба да зема по една таблета дневно во текот на една седмица по последното изложување на ризик (11).

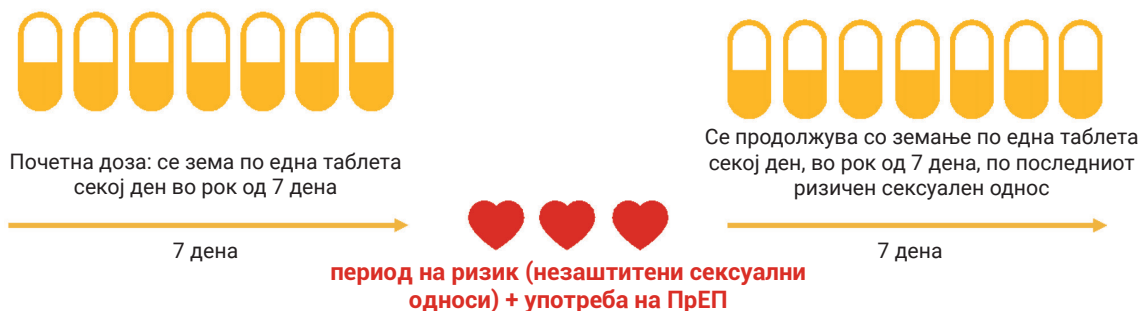
Ефикасноста на ПрЕП е директно поврзана со адхеренцата кон лекот, при што испитувањата без плацебо покажуваат висока адхеренца и поголемо намалување на ризикот од добивање на ХИВ во споредба со претходните слепи испитувања (12-14). Иако ПрЕП е мошне ефективна во намалувањето на трансмисијата на ХИВ, таа не нуди никаков заштитен ефект против други бактериски и вирусни сексуално преносливи инфекции (СПИ), со исклучок на инфекции од ХСВ-2 (15-16).

Постојат студии што исто така ја покажале големата ефикасност на она што се нарекува „ситуациска ПрЕП“ (сПрЕП, англ. event-driven PrEP) кај МСМ (11). Овој приод во дозирањето се состои од земање двојна доза (две пилули, коешто служи како почетна концентрирачка доза) од TDF/FTC (или TDF/3TC) меѓу два и 24 часа пред сексот; потоа, трета пилула 24 часа по првите две пилули, и четврта пилула 48 часа по првите две пилули (Сл. 1). сПрЕП се опишува како дозирање „2+1+1“, термин којшто може да биде од помош за да се искомунцира овој приод како алтернатива на дневното дозирање за МСМ. Ваквото дозирање 2+1+1 е единствениот режим на сПрЕП што се покажал дека е ефективен. Други режими што вклучуваат земање на само една пилула пред и по секс, или земање ПрЕП четири пати седмично, беа истражени, но нивната ефикасност не е позната (17). Дозирањето 2+1+1 претставува сПрЕП кога станува збор за изолиран сексуален чин. Доколку се случуваат повеќе сексуални чинови во текот на наредните денови, може да се продолжи со една ПрЕП-пилула дневно, сè додека траат сексуалните чинови, при што по една пилула дневно се зема и секој од двата дена по последниот сексуален чин.

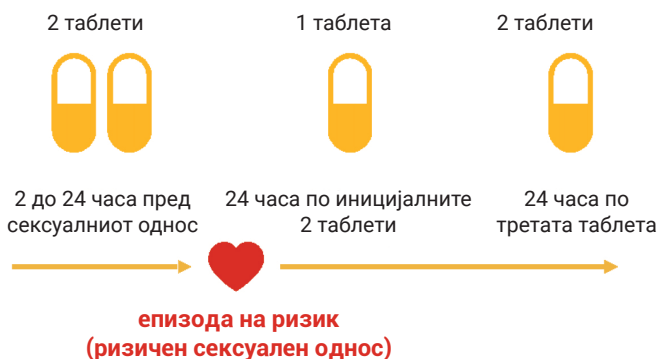
12 Клиничко упатство за предекспозициска профилакса

(Службен весник на РСМ, број 148, од 2 јули 2021, стр. 4-25)

Слика 1: Дневно дозирање на орална ПрЕП (важи за секое лице, без разлика на полот)



Слика 2: Дозирање на сПрЕП (важи само за MSM и може да се понуди како дополнителна опција кај луѓе што бараат ПрЕП)



3. БЕЗБЕДНОСТ НА ПРЕП

Врз основа на рандомизирани клинички испитувања на ефикасноста што вклучуваат повеќе држави (златниот стандард на клиничките испитувања) и сè поголемото количество податоци од спроведувањето во пракса, употребата на орална ПрЕП што содржи TDF е мошне безбедна, со минимални несакани дејства кај малцинство поединци (6, 18-20). TDF нашироко се користи низ светот и претставува најчесто препишуван антиретровирусен лек за лекување на ХИВ-инфекцијата (21). Обемните достапни податоци покажуваат дека ПрЕП заснована на TDF добро се толерира и има поволен безбедносен профил.

Околу 10% од луѓето што започнуваат со ПрЕП ќе добијат некакви краткорочни, благи несакани дејства (20). Во можните несакани дејства спаѓаат:

- гастроинтестинални симптоми (дијареја, мачнина, намален апетит, стомачни грчеви или надуеност) (39),
- исто така, забележани се вртоглавица или главоболки.
- Таквите несакани дејства обично се благи и се решаваат без запирање на ПрЕП.
- Обично, овие симптоми започнуваат во првите неколку дена или седмици од употребата на ПрЕП и траат неколку дена, а речиси секогаш помалку од еден месец.

Проценките се дека еден од 200 корисници на ПрЕП ќе добие покачување на серумскиот креатинин за време на употребата на ПрЕП (22). Затоа, процената на реналната функција се посочува како важен елемент при препишување ПрЕП. СЗО препорачува испитување на серумскиот креатинин пред започнување со ПрЕП и при последователните посети на секои 6 месеци (20), но, исто така забележува дека може да се земе предвид и почесто испитување, доколку постои историја на состојби што влијаат врз бубрезите, вклучувајќи и дијабетес или хипертензија.

Серолошкото испитување за вирусен хепатит Б и Ц е, исто така, важно во контекстот на започнување со ПрЕП. Доколку скрининг-тестот за хепатит Б е негативен, лицето што сака да започне со ПрЕП би можело да има полза од вакцинација за хепатит Б (20); доколку резултатот од тестот е позитивен, лицето може да подлежи на понатамошни крвни испитувања за да се утврди дали би било соодветно лекување на инфекцијата со ХБВ (23, 24). Не секој со откриени антигени од вирусот на хепатит Б (HBsAg) има потреба од терапија. Индикациите за терапија може да се проценат на повеќе начини, во зависност од тоа какви лабораториски тестови се достапни. TDF е препорачана опција за лекување на ХБВ (23); затоа, оралната ПрЕП што содржи TDF може да им помогне на лицата чијашто инфекција со ХБВ налага терапија. Луѓето коишто запираат со терапија за ХБВ-инфекција се во ризик од вирусолошки и клинички поврат на нивната инфекција со ХБВ. Овој ризик е поголем кај луѓе што имаат фиброза на црниот дроб пред започнувањето со терапијата (25). Клиничкиот поврат по запирањето со ПрЕП не е забележан во ограничените податоци достапни за лицата со ХБВ-инфекција коишто запреле со орална ПрЕП што содржи TDF во испитувањата (26, 27).

Предвид може да се земат и испитувања за докази за ХЦВ-инфекција кај МСМ и луѓе што инјектираат дроги пред започнувањето со ПрЕП и на секои 12 месеци потоа. Испитувањето за докази за ХЦВ-инфекцијата обично се врши со користење на серолошко тестирање за да се откријат антитела на ХЦВ (anti-HCV) (28).

Во клиничките испитувања, забележано е статистички значајно, иако мало, намалување на минералната густина на коските кај луѓето што земаат ПрЕП. ПрЕП се поврзува со мало намалување на минералната густина на коските (0,5-1,5%) во 'рбетот и колкот во првите шест месеци, кое понатаму не напредува (29, 30). Во истражувањата не е констатирано зголемување на скршеници на коските (29). Минералната густина на коските се враќа во нормала штом заврши употребата на ПрЕП (29). Лицата со историја на патолошки скршеници на коските беа исклучени од испитувањата за ПрЕП; лицата со ваква историја кои размислуваат за ПрЕП треба, исто така, да земат предвид и примање на терапија за ниска минерална густина на коските.

СЗО, исто така, препорачува употреба на ПрЕП за време на бременост и доење, иако ова е позначајно во средини со повисока инциденца на ХИВ, посебно во источна и јужна Африка. Ризикот од пренесување на ХИВ-инфекцијата на бебето е повисок доколку мајката се инфицира додека е бремена. Постојните податоци за безбедноста ја поддржуваат употребата на ПрЕП кај бремените жени и доилките коишто се во постојан и значителен ризик од инфицирање со ХИВ (31, 32).

Лекарот што ја препишува терапијата е одговорен да води сметка за активно набљудување на безбедносните проблеми што би можеле да се појават, како и за пријавување на сите посериозни штетни последици до надлежните здравствени органи.

4. ИНДИКАЦИИ

ПрЕП е индицирана за лица (возрасни и адолесценти) кои може да се изложени на зголемен ризик од инфицирање со ХИВ поради недоследно користење или некористење на кондоми (Табела 1). Пилот-проектот што во моментот се планира има за цел да вклучи лица на возраст од 18 години и постари коишто главно доаѓаат од клучните популации во Северна Македонија и коишто се во значителен ризик од добивање на ХИВ. Имајќи ја предвид сегашната епидемиологија на ХИВ во земјата, МСМ и трансродовите жени ќе имаат приоритет во овој пилот-проект.

Меѓутоа, и други луѓе може да бидат во значителен ризик од ХИВ, на пр., лицата што користат дроги (ЛКД) / лицата кои инјектираат дроги (ЛИД) и ХИВ-негативните лица кои имаат ХИВ-позитивни партнери кај коишто вирусот не е потиснат. Во овој пилот-проект нема да бидат вклучени адолесценти. Сепак, адолесцентите може да бидат посебно ранливи на ХИВ-инфекција (33), па ПрЕП-услугите во Северна Македонија треба да ги вклучат и нив.

Табела 1: Популации (вклучувајќи ги и критериумите за бихејвиорални ризици) коишто ќе се квалификуваат / ќе бидат соодветни за ПрЕП во овој пилот-проект. Приоритетот ќе им се даде на МСМ, трансродови лица и сексуални работници (коишто припаѓаат на МСМ, трансродовата и хетеросексуалната популација).

Мажи што имаат секс со мажи (МСМ)	Трансродови лица	Хетеросексуални лица	Лица кои инјектираат / користат дроги
Соодветноста за ПрЕП може да се заснова на следново:			
- Аналн секс без кондом (АСБК) со кој било нередовен машки партнер. - Ректална гонореја, ректална хламидија или инфективен сифилис. - Употреба на метамфетамин. - АСБК со редовен ХИВ+ партнер којшто не прима терапија и/или има детектабилно вирусно оптоварување.	- АСБК со кој било нередовен машки партнер. - Ректална или вагинална гонореја, хламидија или инфективен сифилис. - Употреба на метамфетамин. - АСБК со редовен ХИВ+ партнер којшто не прима терапија и/или има детектабилно вирусно оптоварување.	- АСБК со кој било нередовен МСМ-партнер. - Жена во серодискордна хетеросексуална врска, којашто планира природно зачнување во наредните 3 месеци. - АСБК со редовен ХИВ+ партнер којшто не прима терапија и/или има детектабилно вирусно оптоварување.	Споделување опрема за инјектирање со ХИВ+ поединец или со МСМ со непознат ХИВ-статус.

5. ПОЈДОВНА ПРОЦЕНА НА РИЗИК: КАКО ДА СЕ ИДЕНТИФИКУВААТ ЛИЦАТА ВО РИЗИК ОД ХИВ

Луѓето што доаѓаат да побараат ПрЕП обично се подложни на висок ризик од инфицирање со ХИВ и не треба да се разубедуваат да користат ПрЕП. На тој начин на лицето би му го ускратиле пристапот до една од најделотворните алатки за превенција на ХИВ што е достапна во моментот. Лекарите коишто не се чувствуваат удобно да препишуваат ПрЕП треба веднаш да го упатат лицето кај некој свој колега или во друга служба што нуди ПрЕП (на пр., во пилот-проектот што се планира во Скопје).

Исто така, треба да се нагласи дека земањето анамнеза за сексуалното однесување е нужен и рутински дел од медицинската практика, и кога со таквиот процес ќе се утврди дека лицето можеби е во ризик од ХИВ, клиничкиот персонал треба проактивно да им понуди ПрЕП на овие пациенти. Освен тоа, клиничкиот персонал треба да се охрабри да отпочне разговор за ПрЕП како стратегија за превенција на ХИВ кај лица коишто сметаат дека се во ризик да се инфицираат со ХИВ, дури и кога целта на посетата на пациентот не е поврзана со сексуалното здравје, СПИ или употреба на дроги.

Давателите на услуги за ПрЕП треба да земат анамнеза за сексуалното однесување и анамнеза на употребата на дроги, за да ја увидат појдовната состојба, кога одредуваат дали лицето е соодветно за ПрЕП, и нивната тековна потреба за ПрЕП да ја ревидираат при секоја последователна посета. Важно е да се препознае дека однесувањето на лицето може да се промени со текот на времето, и дека лицето може да посака да продолжи со ПрЕП дури и ако неговиот/нејзиниот моментален ризик од добивање на ХИВ не се смета за „висок“.

Ова упатство препознава дека ПрЕП треба да се препорачува како стратегија за превенција на ХИВ кај лицата коишто биле во ризик од ХИВ-инфекција во текот на претходните 3 месеци и коишто очекуваат слични ризици во наредните 3 месеци. Ова упатство, исто така, ја препорачува ПрЕП и за лицата коишто не биле во ризик од ХИВ-инфекцијата во текот на претходните 3 месеци, но чиишто околности се смениле, па сега предвидуваат појава на ризик од ХИВ во наредните 3 месеци. Дури и во контекст на КОВИД-19 и препораките на органите на јавното здравје за физичко дистанцирање, луѓето треба да имаат пристап до ПрЕП и, следствено на тоа, стигмата и дискриминацијата на таквите лица треба да бидат тема на разговор за време на интеракцијата меѓу корисникот и давателот на ПрЕП.

Критериумите за соодветност од Табела 1 може да помогнат за структурирање на дискусија со лицето во врска со неговото сексуално здравје и однесување. Клиничкиот персонал којшто има ограничено искуство со препишување на ПрЕП се охрабрува да разговара со колегите кои имаат искуство со ПрЕП (на пр., со оние колеги коишто ќе биде дел од пилот-проектот во Скопје) за оние случаи кога не е јасна соодветноста на лицето за ПрЕП.

6. КОНТРАИНДИКАЦИИ ЗА ПРЕП

ПрЕП не треба да се користи во случај кога:

- Лицето е инфицирано со ХИВ-1 или ХИВ-2
- Има знаци и симптоми што укажуваат на акутна ХИВ-инфекција со веројатна изложеност
- Има проценет креатинин-клиренс (стапка на гломеруларна филтрација [ГФР]) <60ml/min
- Има историја на хронично бубрежно заболување, остеопороза или остеопенија
- Алергија или контраиндикација на кој било лек од режимот на ПрЕП (врз основа на личен исказ или врз основа на евиденција)

Доколку ХИВ-статусот е неодреден при посетата за регистрација, почнувањето со TDF/FTC се одложува за најмалку 1 месец, за да се потврди негативниот ХИВ-статус.

Што се однесува, пак, до сПрЕП, таа треба да им се нуди како дополнителна опција за дозирање само на MSM; не е индицирана за:

- а) цисродови жени или трансродови жени
- б) трансродови мажи што имаат вагинален/фронтален секс
- в) мажи што имаат вагинален или анален секс со жени
- г) лица со хронична инфекција со хепатит Б

7. ЗАПОЧНУВАЊЕ СО ПРЕП

За некому да му се даде ПрЕП, постои минимален сет од процедури за тестирање заради безбедно започнување, кои опфаќаат тестови за брзо дијагностицирање на ХИВ од 3. или 4. генерација, со кои ќе се исклучи можноста лицето да е веќе инфицирано со ХИВ, тест за креатинин, како и тест за HBsAg. Во Табела 2 се прикажани тестовите и процедурите што треба да се спроведат пред започнувањето со ПрЕП, како и во текот на една година од користењето на ПрЕП. ПрЕП претставува и одлична можност за тестирање на други бактериски и вирусни СПИ, иако тоа не е предуслов за употребата на ПрЕП. Во рамките на предложениот пилот-проект во Скопје, ќе се обезбеди молекуларно тестирање за гонореја и хламидија, на појдовно ниво, во 6. месец, и во 12. месец, во зависност од ресурсите. Доколку тоа не може да се спроведе кога ќе започне вклучувањето на корисниците на ПрЕП во пилот-програмата, како стандард за грижата што ќе им се нуди ќе се користи синдромско управување со СПИ. Почетната консултација треба да содржи потврдување на бихејвиоралната квалификуваност (исполнување на критериумите за ризик од Табела 1), клиничка процена (анамнеза), едукација (советување), и лабораториска процена. При првата средба вообичаено е на корисниците да им се даде залиха на ПрЕП доволна за 1 месец, под услов на нормална бубрежна функција и негативен ХИВ-тест. По започнувањето, се закажуваат последователните средби на 1., 3., 6. и 12. месец. Постојат и случаи кога уште на почетокот може да се препише и количество доволно за 3 месеци.

Време потребно за постигнување и одржување на заштитата

При започнувањето, важно е да се разговара со лицата коишто за прв пат користат ПрЕП за тоа колку е важно нивото на лекот за да се овозможи висока ефективност на ПрЕП. Треба да се обрне посебно внимание на времето што е потребно за да се постигне заштитата (правилото од 7 дена за мажите и жените, вклучувајќи ги и трансродовите лица; почетна доза од две таблети земени заедно како дел од сПрЕП).

Фармакокинетиката на TD* и FTC варира од едно до друго ткиво (34). Податоците од експлаторните фармакокинетички студии спроведени кај мажи и жени кои немаат ХИВ-инфекција укажуваат дека максималната внатреклеточна концентрација на тенофовир дифосфат се постигнува во крвта по приближно 20 дена од дневното орално дозирање (35, 36). Сегашните докази укажуваат дека и за ректалната и за вагиналната изложеност, високо ниво на заштита се постигнува по 7 дена дневно дозирање (37), и тоа е основа за препораката на СЗО. Жените треба да одржуваат висок степен на адхеренца кон дневното дозирање со TD*/FTC за да го одржат соодветното ниво на лекот во вагиналните, односно цервикалните ткива (37). Сè уште не се достапни податоци за внатреклеточната концентрација на лекот во пенисните ткива подложни на ХИВ-инфекцијата, врз кои би се оформиле согледувањата за заштитата на машките инсертивни сексуални партнери. Постојат ограничени податоци за трансродовите и родово различните лица, па затоа се препорачува да се обрне дополнително внимание врз дневното дозирање.

Табела 2. Појдовни и последователни тестирања и процедури за време на пилот-проектот за ПрЕП

Тест/процедура	појдовно / при вклучување	последователно				
	-1. или 0. недела	1. месец	3. месец	6. месец	9. месец	12. месец
3. или 4. генерација БДТ за ХИВ	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Креатинин-клиренс (бубрежна функција)*	ДА			ДА		ДА
HBsAg ** (anti-HBs, доколку е на располагање)	ДА					
Сифилис серолошки	ДА			ДА		ДА
Н. гонореја PCR	ДА			ДА		ДА
Х. трахоматис PCR	ДА			ДА		ДА
ХЦВ***	ДА					ДА
ХБВ вакцинација**	ДА					
ХПВ вакцинација	ДА					
Проверка за сериозни несакани појави		ДА	ДА	ДА	ДА	ДА
Проверка на квалификуваност	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	
Проверка на адхеренцата	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	
Издавање на лекот	ДА	ДА	ДА	ДА	ДА	

*Креатинин-клиренсот се испитува на појдовно ниво, на 6 месеци, на 12 месеци.

** ХБВ вакцинацијата треба да се понуди секому без ХБВ-инфекција којшто нема имунитет.

*** ХЦВ тестирање за секој што е во ризик поради инјектирање дроги.

8. КЛИНИЧКО СЛЕДЕЊЕ И НАБЉУДУВАЊЕ НА ЛИЦАТА ШТО КОРИСТАТ ПРЕП

Последователните средби обично се состојат од 15-20 минути консултација со клиничкиот персонал (лекар/сестра) (освен ако не е потребна подолга консултација за да се разговара за некој дополнителен клинички проблем). При консултацијата се врши процена на адхеренцата, несаканите дејства, моменталните други лекарства и тековниот бихејвиорален ризик, лабораториските тестирања, советување за превенција на СПИ, како и давање залиха на лекови за ПрЕП за до 3 месеци (по посетата после 1. месец, ќе се понуди количество ПрЕП за 2 месеци).

Сите рецепти треба да ги одобри овластен доктор по медицина во Северна Македонија.

Прекината или запрена ПрЕП

Лицата кои започнуваат со ПрЕП ја имаат автономијата да ја продолжат, запрат и одново да ја започнат ПрЕП.

При секоја последователна посета, на учесниците ќе им се врши едукација за важноста од безбедното започнување и запирање со ПрЕП. Лицата кои повторно ќе дојдат на клиниката по одредено паузирање на ПрЕП ќе треба одново да се проценат (за да се отстрани можноста од ХИВ-инфекцијата) и одново да се постават на ПрЕП, со препорака за тестирање за ХИВ по периодот на прозорец, и дополнителен скрининг или управување, во зависност од ризикот.

9. ПОСЕБНИ КЛИНИЧКИ СОГЛЕДУВАЊА

Справување со покачениот креатинин

Поради можните штетни дејства на TDF/FTC врз бубрезите, одблизу треба да се набљудува покачувањето на серумскиот креатинин (38). TDF/FTC како ПрЕП се прекинува кога креатинин-клиренсот изнесува под $60 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, а целосно се запира доколку клиренсот се задржал под $50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ по повтореното тестирање.

Лицата кои на тестирањето ќе се покаже дека се позитивни на ХИВ или на некоја друга инфекцијата, како и лицата со абнормална бубрежна функција, се евидентираат и итно ќе се повикаат за дополнителна процена во консултација со лекар. Резултатите за ХИВ и бубрежната функција начелно ќе се соопштуваат истиот ден (или наредниот ден).

Лицата со нарушена бубрежна функција, со сомневање за ХИВ-инфекција/сероконверзија или штетни појави ќе се упатат и приоритизираат за медицински преглед и следење. На располагање ќе им се стави и дополнителна поддршка на лицата со хроничен вирусен хепатит и други медицински или психосоцијални проблеми.

ПрЕП за време на бременост и доење

ХИВ-инфекцијата може да се јави со висока инциденца и за време на бременост и доење. Ризикот од пренесување на ХИВ-инфекцијата на бебето е повисок доколку мајката се инфицира додека е бремена. Постојните податоци за безбедноста ја поддржуваат употребата на ПрЕП кај бремените жени и доилки коишто се во постојан и значителен ризик од инфицирање со ХИВ (32).

Минерална густина на коските

Кај лицата што земаат ПрЕП која содржи TDF се евидентира благо намалување на цврстината на коските. ПрЕП се поврзува со мало намалување на минералната густина на коските (0,5-1,5%) во 'рбетот и колкот во првите шест месеци, кое понатаму не напредува (39, 40). Во истражувањата не е констатирано зголемување во бројот на скршеници на коските (39). Минералната густина на коските се враќа во нормала штом заврши употребата на ПрЕП (39). Лицата со историја на патолошки скршеници на коските беа исклучени од испитувањата за ПрЕП; лицата со ваква историја кои размислуваат за ПрЕП треба, исто така, да земат предвид и примање на терапија за ниска минерална густина на коските.

Процена на статусот за хепатит А, Б и Ц

Пациентите коишто се соодветни за ПрЕП може, исто така, да се во ризик и од добивање на хепатит А, инфекција со вирус на хепатит Б (ХБВ) (25), како и инфекција со вирус на хепатит Ц (ХЦВ) (26). Кога се започнува со ПрЕП, потребно е да се документира инфективниот статус во однос на хепатит А, Б и Ц по пат на серолошки скрининг.

Вакцинацијата против хепатитите А и Б се препорачува кај сите подложни приоритетни популации, што ги вклучува МСМ, сексуалните работници, луѓето од земјите со висока преваленца на ХИВ, ХБВ или ХЦВ, нивните сексуални партнери, како и лицата кои инјектираат дроги (41, 42). Лицата за коишто, на појдовно ниво, ќе се утврди дека имаат недијагностициран хроничен хепатит Б треба да се упатат на клинички персонал кој располага со искуство за справување со хепатит Б, заради процена за евентуално лекување. На лицата инфицирани со хроничен хепатит Б треба да им се понуди само дневна ПрЕП, а не ситуацииска ПрЕП. Исто така, треба да им се обезбеди и советување за важноста од строгата адхеренца кон ПрЕП за да се спречи и распламтување на нивната инфекција со хепатит Б како и развивање резистентност на хепатит Б вирусот кон TD*/FTC.

Лицата за коишто, на појдовно ниво, ќе се утврди дека имаат недијагностицирана инфекција со хепатит Ц треба да се упатат на клинички персонал кој располага со искуство за справување со хепатит Ц, заради негово лекување. Дијагностицирањето на хепатит Б или хепатит Ц не претставува пречка за започнување со ПрЕП за ХИВ.

Интеракција на лековите за ПрЕП со други лекови

Покрај безбедносните податоци добиени со клиничките испитувања на ПрЕП, добиени се и податоци за интеракцијата меѓу лековите и подолгорочната токсичност по пат на проучување на составните лекови поединечно при нивната употреба во лекувањето на лицата со ХИВ-инфекција. Направени се и студии на помал број здрави возрасни лица без ХИВ-инфекција. Не бил забележан никаков позначаен ефект, и не било потребно приспособување на дозата на TD*, но, за FTC не постојат податоци (43, 44).

Екскрецијата на FTC и TD* првенствено се врши преку бубрезите, како комбинација од гломеруларна филтрација и активна тубуларна секреција. Бидејќи и двата лека првенствено се елиминираат преку бубрезите, коадминистрирањето на TD*/FTC со лекови што ја намалуваат бубрежната функција или се конкурентни за активната тубуларна секреција може да доведе до зголемување на серумските концентрации на TD*, FTC и други лекови што се елиминираат ренално, вклучувајќи ги и (покрај други) цидофовир, ацикловир, валацикловир, ганцикловир, валганцикловир, аминокликозиди и во висока или повеќекратна доза нестероидни антиинфламаторни лекови (41).

За употребата на кокаин, метамфетамин и алкохол не е забележано дека влијае врз концентрацијата на лековите од ПрЕП (45), но, нивната употреба може да повлијае на способноста на лицето да ја одржи својата адхеренца кон ПрЕП.

Справување со ХИВ-инфекција

Доколку лицето се инфицира со ХИВ за време на употребата на ПрЕП, треба веднаш да ја запре ПрЕП. Во тој случај, доколку се располага со потребните ресурси, треба да се пристапи кон тестирање за генотипска резистентност во согласно со упатствата на СЗО, како и тестирање на вирусното оптоварување, а лицето треба веднаш да се упати за непосредно започнување со АРТ.

10. ПРИВАТНА НАБАВКА НА ЛЕКОВИ ЗА ПРЕП ВО ДРУГИ ЗЕМЈИ ИЛИ ПРЕКУ ИНТЕРНЕТ

Во изминатите неколку години во повеќе европски земји се рашири појава на приватна набавка на генерички лекови што содржат TD*/FTC од различни производители, особено во земји во коишто луѓето немале друг начин на пристап до ПрЕП (на пример преку здравствениот систем или преку некоја студија). Притоа, особено присутна беше појавата на нарачување лекови преку интернет по цени значително пониски од малопродажната цена во матичната земја. Во Северна Македонија согласно Законот за лекови и медицински средства се забранува промет преку интернет со лекови кои се издаваат на рецепт. Доколку е неопходен одреден лек кој нема одобрение за ставање во промет за одредена група на пациенти за истиот може да се одобри увоз.

Во однос на евентуални случаи на набавка на лекови од поединци од други земји потребно е да се нагласи дека лековите треба да се чуваат во своите оригинални пакувања, и да се транспортираат во согласност со упатството за чување како што го навел производителот, бидејќи со тоа не само што се овозможува да се идентификува лекот, туку се придонесува и за одржување на неговата стабилност.

Имало случаи во различни земји кога лекови набавени преку интернет биле заплени од органите надлежни за контрола на границите, при што биле наплатени царински давачки. Постојат и известувања за оддолжување на испораката на TD*/FTC купени преку интернет поради пандемијата на КОВИД-19, како и повремени проблеми со исцрпување на залихите. Ова треба да се земе предвид доколку се нарачуваат лекови за ПрЕП преку интернет.

Можно е да се јават ситуации кога лицето веќе се снабдило со лековите за ПрЕП на некој од овие начини; овие лица треба да се поттикнат да се вклучат во системот за ПрЕП – и да поминат низ почетната и последователните процедури, како што е наведено во ова упатство.

Автентичност на тенофовир/емтрицитабин купени преку интернет

Постојат неколку производители на генерички TD*/FTC чишто производи се увезуваат во европските земји по пристапни цени, иако не се регистрирани од Европската агенција за лекови или од националните регулаторни агенции. Дел од овие производители на генерички лекови располагаат со свој систем за контрола на квалитетот и ги исполнуваат стандардите согласно очекувањата на СЗО и Агенцијата за храна и лекови на САД. И покрај тоа, постои загриженост дека ПрЕП купена преку интернет може да биде супстандардна (да содржи помало или променливо количество на активните состојки) или, пак, да биде фалсификат.

11. КЛУЧНИ ПОРАКИ ЗА СОВЕТУВАЊЕ

Потенцијални ризици

Луѓето секогаш треба да се информираат не само за ефективноста на ПрЕП, туку и за потенцијалните ризици од почесто пријавените несакани дејства од TDF и FTC кога се даваат како ПрЕП (на пр., главоболка, болка во грбот, болка во stomакот, несакан губиток на тежина, мачнина, надуеност). Исто така, треба да им се каже дека и, по започнувањето на ПрЕП, кај повеќето корисници на ПрЕП, симптомите исчезнуваат во рок од 4 недели. Како што беше кажано, клиничките испитувања имаат евидентирано мало намалување на функцијата на бубрезите, но, не е веројатно ваквото намалување да биде клинички значајно. Влошување на здравствената состојба на бубрезите е поверојатно да се јави кај постарите луѓе и луѓето со покачен крвен притисок, или дијабетес, или кај луѓето коишто веќе имаат некој благ облик на бубрежно заболување. Студиите покажале дека, штом ќе се запре со ПрЕП, бубрезите се враќаат во нормала.

ПрЕП исто така се поврзува и со мало опаѓање на минералната густина на коските, според клиничките испитувања, но, не е веројатно ваквото намалување да биде клинички значајно. Лекарот којшто ја препишува ПрЕП може да предложи лицето да направи дополнителни тестови (серолошко испитување на концентрацијата на калциум) пред да започне со ПрЕП, особено кај постарите лица, кај лицата со дијабетес, или лицата кои земаат стероидни таблети, или пак имаат хронични срцеви заболувања. Студиите покажале дека, штом ќе се запре со ПрЕП, минералната густина на коските се враќа во нормала.

TDF е активен и против ХБВ-инфекцијата во иста доза што се користи и за ПрЕП. СЗО го препорачува TDF за лекување на ХБВ-инфекцијата кај лицата за кои е индицирана терапија (23). Индикации за терапија не постојат кај сите лица со хронична ХБВ-инфекција. Индикациите за терапија на ХБВ може да се проценат на разни начини, во зависност од тоа какви лабораториски тестови се достапни. Кога ќе се запре терапијата за ХБВ, повремено може да дојде до распламтување на ХБВ-инфекцијата во наредните еден до три месеци. Ризикот од распламтување на хепатитот по запирањето на терапијата за ХБВ е поголем кај лицата со фиброза на црниот дроб. За лицата со ХБВ-инфекција кои размислуваат за ПрЕП може да се земат предвид и дополнителни процени. Ситуациски условеното дозирање (2-1-1) исто така не се препорачува кај луѓето со ХБВ, и нема да се понуди во рамките на овој проект (11). На учесниците кои имаат ХБВ ќе им се понуди само дневното дозирање.

Постои многу мал број на пријавени случаи во светот кога лицето се инфицирало со ХИВ и покрај постоењето на докази дека земале ПрЕП во текот на ризичниот период. Ова честопати се опишува како „неуспех на ПрЕП“. Се смета дека причината што не успеала ПрЕП е тоа што лицето се инфицирало со сој на ХИВ кој бил резистентен на TDF/FTC. Ризикот од инфицирање со сој резистентен на TDF и FTC е многу мал, но не и нула.

Адхеренца

Адхеренцата, без разлика дали корисникот на ПрЕП применува дневно дозирање или сПрЕП дозирање, е одлучувачка за ефективноста на ПрЕП (20). Може да се применат различни стратегии за ефективно да се поддржи адхеренцата кон лековите. Тука спаѓаат:

- да се едуцираат луѓето (вклучително и групи на популации што не се MSM, особено жените кои можеби размислуваат за ПрЕП) за лековите
- да им се помогне на луѓето да ги очекуваат и управуваат нуспојавите
- да им се помогне на луѓето да воспостават рутинско дозирање коешто ќе се вклопи во нивниот работен и социјален распоред
- да се обезбедат системи и алатки за потсетување, на пример, кутии за таблети или електронски потсетници
- да се решат проблемите со злоупотреба на супстанции или менталното здравје, кои може да ја попречат адхеренцата
- да се договорат почести клинички посети за адолесцентите да ја зајакнат својата адхеренца (или да се користат виртуелни услуги, како што се WhatsApp и др.)
- да се олесни општествената и врсничката поддршка, особено за специфичните групи, како што се сексуалните работници.

Кога се започнува режимот на ПрЕП, клиничкиот персонал мора да ги едуцира луѓето за распоредот на лековите (за дневна или сПрЕП, т.е. за употребата на ПрЕП пред и по потенцијалното изложување на ХИВ), како да се започне со земањето на ПрЕП и како да се запре земањето на ПрЕП, и што да прават доколку најдат на проблеми, како што се несакани дејства или испуштени дози.

За адхеренцата кон лековите треба да се разговара при секоја посета кога се издава рецептот за ПрЕП, со цел да се идентификуваат пречките за оптималната адхеренца кон ПрЕП и да се изработат соодветни планови за управување.

РЕФЕРЕНЦИ

1. World Health Organization PrEP website: <https://www.who.int/hiv/topics/prep/en/>
2. Coelho LE et al. Pre-exposure Prophylaxis 2.0: New Drugs and Technologies in the Pipeline. *Lancet HIV*. 2019 Nov;6(11):e788-e799. doi: 10.1016/S2352-3018(19)30238-3. Epub 2019 Sep 23.
3. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: recommendations for use in the context of demonstration projects. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75188/9789241503884_eng.pdf?sequence=1)
4. 2014 WHO MSM Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/128048/9789241507431_eng.pdf?sequence=1
5. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. (2010) 363:2587–99. doi: 10.1056/NEJMoa1011205
6. Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, Rodolph M, Hodges-Mameletzis I, Gran RM. Effectiveness and safety of oral HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2016;30:1973–83.
7. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>).
8. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV. Recommendations for a public health approach. Second edition. Geneva: World Health Organization; 2016 (<https://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>).
9. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2019 - 2018 data. Stockholm: ECDC; 2019. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hiv-aids-surveillance-europe-2019-2018-data>
10. Overview of the epidemiological situation with HIV in North Macedonia and the results achieved under the 2019 HIV Population Protection Program (up to December 1). Institute of Public Health of Republic of North Macedonia; 2019.: <https://www.iph.mk/en/overview-of-the-epidemiological-situation-with-hiv-in-north-macedonia-and-the-results-achieved-under-the-2019-hiv-population-protection-program-up-to-december-1/>
11. What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: Update to WHO's recommendation on oral PrEP. Geneva: World Health Organization; 2019 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325955/WHO-CDS-HIV-19.8-eng.pdf?ua=1>)
12. Molina JM et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017 Sep;4(9):e402-e410.
13. Anderson PL, Glidden DV, Liu A, Buchbinder S, Lama JR, Guanira JV, et al. Emtricitabine-Tenofovir Concentrations and pre-exposure prophylaxis efficacy in men who have sex with men. *Sci Transl Med*. (2012) 4:151ra125. doi: 10.1126/scitranslmed.3004006

14. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis.* (2014) 14:820–9. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70847-3
15. Celum C, Morrow RA, Donnell D, Hong T, Hendrix CW, Thomas KK, et al. Daily oral tenofovir and emtricitabine-tenofovir preexposure prophylaxis reduces herpes simplex virus type 2 acquisition among heterosexual HIV-1- uninfected men and women: a subgroup analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med.* (2014) 161:11–9. doi: 10.7326/M13-2471
16. Marcus JL, Glidden D V, McMahan V, Lama JR, Mayer KH, Liu AY, et al. Daily oral emtricitabine/tenofovir preexposure prophylaxis and herpes simplex virus type 2 among men who have sex with men. *PLoS ONE* (2014) 9:e91513. doi: 10.1371/journal.pone.0091513
17. Desai M, Field N, Grant R, McCormack S. Recent advances in pre-exposure prophylaxis for HIV. *BMJ* 2017;359:j5011
18. Solomon MM, Schechter M, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, Hance RJ, Chariyalertsak S, Mayer KH, Grant RM; iPrEx Study Team. The Safety of Tenofovir-Emtricitabine for HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) in Individuals With Active Hepatitis B. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016 Mar 1;71(3):281-6. doi:
19. Pilkington V, Hill A, Hughes S, Nwokolo N, Pozniak A. How safe is TDF/FTC as PrEP? A systematic review and meta-analysis of the risk of adverse events in 13 randomised trials of PrEP. *J Virus Erad.* 2018 Oct 1;4(4):215-224.
20. WHO Implementation tool for pre-exposure prophylaxis (PrEP) of HIV infection. Clinical module. Geneva: World Health Organization; 2017.
21. Hodges-Mameletzis I, Dalal S, Msimanga-Radebe B, Rodolph M, Baggaley R. Going global: the adoption of the World Health Organization's enabling recommendation on oral pre-exposure prophylaxis for HIV. *Sex Health.* 2018;15(6):489-500.
22. Mugwanya K et al. Brief Report: Frequency of Monitoring Kidney Function in HIV-Uninfected Persons Using Daily Oral Tenofovir Disoproxil Fumarate Pre-exposure Prophylaxis. *JAIDS.* 2018 Feb 1;77(2):206-211.
23. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva: World Health Organization; 2015 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/154590/1/9789241549059_eng.pdf
24. Guidelines on hepatitis B and C testing. Geneva: World Health Organization; 2017 <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/254621/1/9789241549981-eng.pdf?ua=1>.
25. Mondou E, Sorbel J, Anderson J, Mommeja-Marin H, Rigney A, Rousseau F. Posttreatment exacerbation of hepatitis B virus (HBV) infection in long-term HBV trials of emtricitabine. *Clin Infect Dis.* 2005;41(5):e45-7.
26. Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K, et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials.* 2007;2(5):e27.

27. Solomon MM, Schechter M, Liu AY, McMahan VM, Guanira JV, Hance RJ, et al. The safety of tenofovir-emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) in individuals with active hepatitis B. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015.
28. Hoorenborg E, Achterbergh RCA, Schim van der Loeff MF, Davidovich U, Hogewoning A, de Vries HJC, Schinkel J, Prins M, van de Laar TJW; Amsterdam PrEP Project team in the HIV Transmission Elimination Amsterdam Initiative, MOSAIC study group. MSM starting preexposure prophylaxis are at risk of hepatitis C virus infection. *AIDS*. 2017 Jul 17;31(11):1603-1610.
29. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):572-80.
30. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS one*. 2011;6(8):e23688.
31. WHO Technical brief: Preventing HIV during pregnancy and breastfeeding in the context of pre-exposure prophylaxis (PrEP). Geneva: World Health Organization; 2017.
32. Mofenson et al. Tenofovir Disoproxil Fumarate Safety for Women and Their Infants During Pregnancy and Breastfeeding. *AIDS*. 2017 Jan 14;31(2):213-232.
33. WHO Implementation tool for pre-exposure prophylaxis (PrEP) of HIV infection. Module 12: Adolescents and young adults. Geneva: World Health Organization; 2018.
34. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med* 2011;3:112re4.
35. Anderson PL. Pharmacology considerations for HIV prevention [presentation]. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV. Barcelona, Spain; April 2012. Available at: http://regist2.virology-education.com/2012/13hivpk/docs/16_Anderson.pdf
36. Anderson PL, Kiser JJ, Gardner EM, et al. Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:240-50.
37. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, et al. A translational pharmacology approach to predicting outcomes of preexposure prophylaxis against HIV in men and women using tenofovir disoproxil fumarate with or without emtricitabine. *J Infect Dis* 2016;214:55-64.
38. Cottrell L, Yang KH, Prince HMA, et al; A Translational Pharmacology Approach to Predicting Outcomes of Preexposure Prophylaxis Against HIV in Men and Women Using Tenofovir Disoproxil Fumarate With or Without Emtricitabine. *The Journal of Infectious Diseases* 2016;214:55-64
39. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, Liu A, McMahan V, Gonzales P, et al. Effects of Emtricitabine/Tenofovir on Bone Mineral Density in HIV-Negative Persons in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2015;61(4):572-80.
40. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K, et al. Bone mineral density in HIV-negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS one*. 2011;6(8):e23688.

(Службен весник на РСМ, број 148, од 2 јули 2021, стр. 4-25)

41. Australian Government Department of Health. Third national hepatitis B strategy 2018–2022. 2018. Available at: <https://www.ashm.org.au/HBV/strategies-hepb/>
42. Australian Government Department of Health. The Australian Immunisation Handbook. Updated 12 April 2019. Available at: <https://immunisationhandbook.health.gov.au>
43. Gilead Sciences. Full prescribing information. Issued June 2013. Available at: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021752s035lbl.pdf
44. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in adults and adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Last updated 10 July 2019. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>
45. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014; 14:820–9.

Издавач: Министерство за здравство на Република Северна Македонија

Графичка обработка: Емилија Ташкова

Скопје, 2021

Издавањето на оваа публикација е овозможено во рамките на регионалниот проект „Одржливост на сервисите за клучните популации во регионот на Источна Европа и Централна Азија“ (#SoS_project, 2019-2021) спроведуван со финансиска поддршка од Глобалниот фонд за борба против СИДА, туберкулоза и маларија. Техничка поддршка за издавањето на публикацијата беше обезбедена од Здружението за поддршка на луѓето што живеат со ХИВ – ЗАЕДНО ПОСИЛНИ Скопје како партнер во регионалниот проект од Република Северна Македонија. Ставовите изразени во публикацијата се ставови на издавачот и може да не ги одразуваат ставовите на Глобалниот фонд или на други организации партнери во проектот. Глобалниот фонд не учествуваше во координацијата и одобрувањето на издадениот материјал.

CIP - Каталогизација во публикација
Национална и универзитетска библиотека “Св. Климент Охридски”, Скопје

616.98:578.828.7]-084:613.88(497.7)(035)

КЛИНИЧКО упатство за употребата на предекспозициска профилакса
(ПрЕП) за ХИВ во контекст на сексуалното здравје во Северна Македонија.
- Скопје : Министерство за здравство на Република Северна Македонија,
2021. - 30 стр. : табели ; 21 см

Библиографија: стр. 27-30

ISBN 978-608-4518-61-7

а) СИДА – Предекспозициска профилакса – Сексуално здравје --
Македонија -- Прирачници

COBISS.MK-ID 55974917



Република Северна Македонија

Министерство за здравство

SOS-
PROJEKT

ЗАЕДНО
ПОСИЛНИ