

ОБНОВЛЕНИЕ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ЛИНИИ

ИЮЛЬ 2019 г.

ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ



WHO/CDS/HIV/19.15

© Всемирная организация здравоохранения, 2019 г.

Некоторые права защищены. Данная работа защищена некоммерческой лицензией с указанием авторства Creative Commons "Атрибуция" "С указанием авторства - некоммерческая" 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

По условиям данной лицензии допускается копирование, распространение и адаптация данного текста в некоммерческих целях, при условии надлежащего цитирования, как указано ниже. При любом использовании данного текста нельзя указывать, что ВОЗ поддерживает какие-либо конкретные организации, продукты или услуги. Не допускается использование логотипа ВОЗ. В случае адаптации текста вам необходимо получить для вашей работы ту же или эквивалентную лицензию Creative Commons. При переводе данного текста вам необходимо включить следующее уведомление об отказе от ответственности в предложенной формулировке: **"Данный перевод не был создан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). ВОЗ не несет ответственности за содержание или точность данного перевода. Оригинальный текст на английском языке является подлинным документом, имеющим юридическую силу"**.

В случае урегулирования споров, возникающих в рамках лицензии, следует соблюдать правила урегулирования Всемирной организации по охране интеллектуальной собственности.

Предлагаемый вариант ссылки для цитирования. Обновление рекомендаций по антиретровирусной терапии первой и второй линии. Женева, Швейцария: Всемирная организация здравоохранения; 2019 г. (WHO/CDS/HIV/19.15). Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Библиографическая запись (CIP). Данные по CIP доступны по ссылке: <http://apps.who.int/iris>.

Продажи, права и лицензирование. Приобрести публикации ВОЗ можно по адресу: <http://apps.who.int/bookorders>. Запросы о коммерческом использовании, приобретении прав и лицензировании можно направить по адресу: <http://www.who.int/about/licensing>.

Материалы третьих сторон. Если вы желаете использовать представленные в данной работе материалы, права на которые принадлежат третьей стороне, такие как таблицы, рисунки или фотографии, вы должны определить, требуется ли разрешение для использования, и получить разрешение правообладателя. Риск претензий, связанных с нарушением прав третьих сторон, полностью относится к пользователю.

Общее ограничение ответственности. Используемые обозначения и форма подачи материала в настоящей публикации не подразумевают выражение какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно правового статуса какой-либо страны, территории, города или района, уполномоченных органов или указания его границ. Пунктирные и штриховые линии на картах очерчивают приблизительные границы, относительно которых, возможно, еще нет полной согласованности.

Упоминание отдельных компаний или продуктов некоторых производителей не означает, что они одобрены или рекомендованы Всемирной организацией здравоохранения в предпочтении другим с аналогичными свойствами, которые не упоминаются. Ошибки и пропуски исключены, наименования патентованных продуктов написаны с заглавной буквы.

Всемирная организация здравоохранения приняла все разумные меры для проверки информации, содержащейся в этой публикации. Однако опубликованный материал

распространяется без каких-либо гарантий, прямо выраженных или подразумеваемых. Ответственность за интерпретацию и использование материала несет читатель. Ни при каких обстоятельствах Всемирная организация здравоохранения не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования данной публикации.

Автор фотографии на обложке: ©JohnRaeNYC

Макет: 400.co.uk

Напечатано в Швейцарии.

ИСХОДНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

В 2018 г. ВОЗ опубликовала промежуточное руководство, в котором схемы лечения, включающие долутегравир (DTG), были рекомендованы в качестве предпочтительной антиретровирусной терапии (АРТ) первой и второй линий для лиц, живущих с ВИЧ (1). Однако после сигнала о потенциальной связи дефектов нервной трубки с применением женщинами DTG на момент зачатия в наблюдательном исследовании в Ботсване (2,3) было выпущено предупреждение, касающееся женщин, способных к деторождению. В данном руководстве 2018 г. также рекомендовано применять в качестве альтернативной схемы лечения эфавиренз (EFV) в дозе 400 мг в комбинации с тенофовира дизопроксила фумаратом (TDF) плюс ламивудин (3ТС) или эмтрицитабин (FTC). Однако отсутствовала информация об эффективности данной схемы у беременных женщин и лиц, получающих рафампицин в связи с лечением туберкулеза (ТБ).

В 2019 г. в обновленном руководстве были представлены последние рекомендации, основанные на быстро появляющихся доказательствах безопасности и эффективности и на планомерно приобретаемом опыте применения DTG и EFV в дозе 400 мг у беременных женщин и лиц с сопутствующим туберкулезом (4-6). Данные рекомендации содержат дополнительное подтверждение того, что DTG является предпочтительным антиретровирусным препаратом (АРВП) в схемах лечения первой и второй линии по причине уменьшения расчетного риска развития дефектов нервной трубки и в связи с наблюдаемой эффективностью. Это подтверждение было получено в тот момент, когда в странах с низким и средним уровнем доходов наблюдается повышение имеющейся до начала лечения резистентности к нуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы (ННИОТ), вследствие чего возникает потребность в альтернативных АРВП, не относящихся к классу ННИОТ (7) (Примечание 1).

Примечание 1. Рекомендации: схемы АРТ первой и второй линии

Схемы АРТ первой линии^а

1. Долутеграви́р (DTG) в комбинации с НИОТ-основой рекомендован в качестве предпочтительной терапии первой линии для лиц, живущих с ВИЧ и начинающих получать АРТ

- Взрослые и подростки^б (сильная рекомендация, средний уровень достоверности)
- Дети грудного и более старшего возраста, получающие DTG в зарегистрированных дозах (условная рекомендация, низкий уровень достоверности)

2. Эфавиренз в низких дозах (EFV в дозе 400 мг) в комбинации с НИОТ-основой рекомендован в качестве альтернативной терапии первой линии для взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, начинающих получать АРТ^б (сильная рекомендация, средний уровень достоверности)

3. Схема лечения на основе ралтеграви́ра (RAL) может быть рекомендована в качестве альтернативной терапии первой линии для детей грудного и более старшего возраста, для которых недоступно лечение DTG в зарегистрированных дозах (условная рекомендация, низкий уровень достоверности)

4. Схема лечения на основе RAL может быть рекомендована в качестве предпочтительной терапии первой линии для новорожденных (условная рекомендация, очень низкий уровень достоверности)

^а См. таблицу 1 по выбору АРВП.

^б См. информацию о применении DTG у женщин и девочек-подростков, способных к деторождению, в Примечании 2.

^в За исключением ситуации с частотой исходной резистентности ВИЧ к EFV/невирапину (NVP) более 10 %.

Схемы АРТ второй линии^а

1. DTG в комбинации с оптимизированной НИОТ-основой может быть рекомендован в качестве предпочтительной терапии второй линии для лиц, живущих с ВИЧ, при неэффективности схем лечения, не основанных на DTG.

- Взрослые и подростки^б (условная рекомендация, средний уровень достоверности)
- Дети, получающие DTG в зарегистрированных дозах (условная рекомендация, низкий уровень достоверности)

2. Бустированные ингибиторы протеазы в комбинации с оптимизированной НИОТ-основой рекомендованы в качестве предпочтительной терапии второй линии для лиц, живущих с ВИЧ, при неэффективности схем лечения на основе DTG (сильная рекомендация, средний уровень достоверности)

^а Таблица 2 по выбору АРВП.

^б См. информацию о применении DTG у женщин и девочек-подростков, способных к деторождению, в Примечании 2.

DTG В АРТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

В обновленном систематическом обзоре, проведенном в 2019 г. для подтверждения рекомендаций, было повторно установлено, что терапия первой линии DTG в комбинации с двумя НИОТ позволяет достичь более высокой вирусологической супрессии при более низком риске прекращения лечения и развития резистентности ВИЧ к лекарственным препаратам в сравнении со схемами лечения на основе EFV у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения. У DTG есть и другие преимущества в сравнении с EFV, в т.ч. более низкая вероятность лекарственных взаимодействий, более быстрая супрессия вируса и более высокий генетический барьер к развитию лекарственной устойчивости(8,9). DTG также активен в отношении ВИЧ-2, обладающей естественной резистентностью к EFV (10, 11). Однако также был обнаружен повышенный риск развития нарушений сна и увеличения массы тела Примечание 4) (12,13).

Польза и риск применения DTG на момент зачатия были оценены в обзоре последних данных, полученных в Ботсване, других странах и в ходе популяционного моделирования рисков и пользы применения DTG у женщин, способных к деторождению (14,15). Было отмечено снижение риска развития дефектов нервной трубки, связанных с применением DTG на момент зачатия по сравнению с первоначальным отчетом от мая 2018 г. Однако риск остается статистически значимо более высоким в сравнении с группами пациентов, получающих другие АРВП (Примечание 2). Необходимо организовать постоянное наблюдение для более точного подтверждения или опровержения сигнала о дефектах нервной трубки. Эта проблема будет изучена в нескольких исследованиях. При организации антиретровирусной терапии следует придерживаться подхода ориентированного на женщину и права человека. Следует предоставить женщинам информацию о пользе и рисках, чтобы они могли сделать информированный выбор в пользу DTG или другой АРТ (Примечание 3).

Примечание 2: Обновления, касающиеся риска развития дефектов нервной трубки у детей, рожденных женщинами, получавшими DTG до зачатия или на ранних сроках беременности

Несмотря на то, что в исследовании Tseramo было отмечено уменьшение распространенности дефектов нервной трубки, связанных с применением DTG на момент зачатия, с 0,94% (в 4 из 426 случаев применения) до 0,30% (в 5 из 1683 случаев применения), различие распространенности остается статистически значимо более высоким в сравнении с группами пациентов, получающих другие АРВП. В более позднем исследовании, проведенном Министерством здравоохранения Ботсваны и Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США, было увеличено число центров, проводящих наблюдение за исходами родов в Ботсване. Таким образом, рассчитанный показатель рассмотренных родов, составлявший 72% в исследовании Tseramo, был увеличен до 92% всех родов. По данным на март 2019 г. в данном исследовании был выявлен один дополнительный дефект нервной трубки при проведении АРТ DTG на момент зачатия (в 1 из 152 случаев применения, 0,66%, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,02-3,69%) в сравнении с 0 на 381 родов у женщин, получавших на момент зачатия терапию, не включавшую DTG, и с 2 на 2328 родов у женщин без ВИЧ (0,09%, 95% ДИ 0,01-0,31%). В систематическом обзоре был обнаружен лишь один другой случай развития дефекта нервной трубки на фоне АРТ DTG на момент зачатия в проспективном международном реестре случаев применения антиретровирусных препаратов во время беременности (1 дефект нервной трубки на 247 случаев применения DTG на момент зачатия, 0,40%). Однако кроме Ботсваны, где нет государственной программы обогащения пищи фолатами, большинство сообщений поступают из стран, в которых действуют государственные программы обогащения пищи фолатами, значительно снижающие распространенность дефектов нервной трубки в общей популяции (16).

В случае подтверждения сигнала о дефекте нервной трубки, наблюдаемом в исследовании Tseramo, несмотря на то, что в этом исследовании число таких случаев в три раза выше, чем в других популяциях, абсолютный риск очень низок, 0,30% – 1 на 1000 случаев терапии в общей популяции с потенциальным увеличением до 3 на 1000 случаев. Разница рисков составляла 2 дополнительных дефекта нервной трубки на 1000 случаев применения препарата в период зачатия в сравнении с АРТ EFV на момент зачатия. С учетом данных, полученных недавно, после расширения поля наблюдения за счет мер, принятых Министерством здравоохранения Ботсваны и CDC, взвешенный расчетный риск остается низким и составляет 0,36% (95% ДИ 0,10 - 0,62).

Полученные на данный момент данные по исходам родов, в т.ч. по дефектам нервной трубки, у женщин, получавших во время беременности другие ингибиторы интегразы, обнадеживают, хотя число проспективных случаев терапии на момент зачатия ограничено, и большинство отчетов поступают из стран с высоким уровнем ресурсов, в которых работают государственные программы обогащения пищи фолатами. Необходимо организовать постоянное наблюдение для более точного подтверждения или опровержения сигнала о дефектах нервной трубки. Эта проблема будет изучена в нескольких исследованиях.

Примечание 3: Ориентация на женщину

Здравоохранение, ориентированное на женщину, подразумевает такой подход к оказанию медицинской помощи, при котором сознательно учитывается позиция женщины, ее семьи и сообществ. Это означает, что женщины рассматриваются как активные участники и бенефициары системы здравоохранения, реагирующей на потребности, права и предпочтения женщин в рамках гуманного и целостного подхода (без давления). Медицинскую помощь оказывают с уважением к способности женщины самостоятельно принимать решения, касающиеся ее здоровья. В рамках медицинского сервиса женщине необходимо предоставлять информацию и варианты, позволяющие ей сделать информированный выбор. Потребности и интересы женщин, их семей и сообщества являются основными факторами, которые учитываются при оказании медицинской помощи и реализации программ и сервисов. Ориентация на женщину основана на двух принципах: защита прав человека и гендерное равенство.

Подход к АРТ, основанный на правах человека

Во всех случаях АРТ должна назначаться на основании подхода, основанного на правах человека. Это означает, что женщины, способные к деторождению, или любые беременные или осуществляющие грудное вскармливание женщины получают полную информацию о рисках и пользе АРТ и медицинские рекомендации, соответствующие их ситуации, а также по возможности получают поддержку в добровольном выборе начала медикаментозной терапии, ее продолжения и приверженности/ удержания в системе оказания медицинской помощи. Медицинские работники должны помогать женщинам адекватно удовлетворять их потребности в плане медицинской помощи и соответствующие потребности их детей.

Источник: Сводное руководство по половому и репродуктивному здоровью и правам женщин, живущих с ВИЧ.

Женева: Всемирная организация здравоохранения, 2017 г.

Модели пользы и риска свидетельствуют о том, что, вероятно, польза от применения DTG у женщин, способных к деторождению, начинающих получать АРТ, в т.ч. более высокий уровень вирусологической супрессии у матери, снижение материнской смертности, уменьшение числа случаев передачи вируса при половом контакте и уменьшение числа случаев передачи вируса от матери ребенку, превышает риски, такие как заболеваемость взрослых в результате связанного с DTG увеличения массы тела и смертность новорожденных среди детей, рожденных женщинами с увеличением массы тела, связанным с DTG. Также согласно прогнозам терапия DTG будет характеризоваться большей экономической эффективностью, что приведет к предотвращению потери большего количества лет жизни, скорректированных по нетрудоспособности, при меньших затратах в сравнении с EFV.



Примечание 4: Увеличение массы тела в начале терапии АРВП

В обновленном сетевом мета-анализе, проведенном для составления руководства 2019 г., было обнаружено, что возможно увеличение массы тела на 3-5 кг у лиц, получающих лечение на основе DTG, через 48 недель (низкий уровень достоверности). Наибольшее увеличение массы тела наблюдалось у лиц, получавших лечение TAF + 3TC + DTG. Таким образом, после начала лечения, содержащего DTG, врачам следует донести до пациентов, что для контроля массы тела важно здоровое питание, воздержание от курения и регулярная физическая нагрузка.

Необходимо провести дополнительные исследования в сотрудничестве с сообществами пациентов и правозащитными организациями для осмысления социальных аспектов возможного увеличения массы тела. Сообщества и женщины, включенные в исследование и столкнувшиеся с увеличением массы тела при применении DTG, предварительно сообщили, что в целом считают увеличение массы тела благоприятным исходом, но им потребуется дополнительная информация о возможных последствиях для здоровья по мере ее появления. Группы ясно высказались о поддержке и адекватном консультировании по вопросу потенциального увеличения массы тела.

DTG зарегистрирован для лечения детей старше шести лет с массой тела более 15 кг и широко доступен для лечения детей с массой тела не менее 20 кг, которые могут принимать таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, для взрослых. В конце 2019 г. ожидается выпуск лекарственной формы для детей с массой тела менее 20 кг. Также ведется разработка растворимых таблеток для детей; регистрация которых ожидается в середине 2020 года. Эффективным вариантом лечения детей, для которых недоступны зарегистрированные дозы DTG, считается ралтегравир (RAL), зарегистрированный для применения с рождения. RAL эффективно снижает вирусную нагрузку у детей грудного возраста с высоким уровнем вирусемии. Он безопасен и хорошо переносится новорожденными и детьми грудного возраста с высоким риском инфекции.

Лицам, инфицированным ВИЧ и туберкулезом, необходимо повышение дозы DTG до 50 мг два раза в сутки в связи с лекарственными взаимодействиями с рифампицином. Эта дополнительная доза DTG хорошо переносится. Ее эффективность в плане вирусологической супрессии и восстановления числа клеток CD4 эквивалентна эффективности EFV (17,18).

Применение EFV в дозе 400 мг в АРТ первой линии

В обновленном систематическом обзоре было установлено, что EFV в дозе 400 мг характеризуется лучшей переносимостью в сравнении с EFV в стандартной дозе (EFV в дозе 600 мг), более низким риском прекращения лечения и развития тяжелых связанных с препаратом нежелательных явлений. Схемы лечения, включающие EFV в дозе 400 мг и EFV в дозе 600 мг, были сопоставимы в плане вирусологической супрессии, смертности и нежелательных явлений со стороны психики и нервной системы.

EFV в дозе 400 мг доступен в форме таблетки меньшего размера, и возможно снижение затрат на лечение в сравнении с EFV в дозе 600 мг. Обе формы доступны в виде непатентованных комбинированных препаратов с фиксированными дозами.

Ожидается, что EFV в дозе 400 мг будет безопасен при применении у беременных женщин, как и EFV в дозе 600 мг. Данные, полученные в исследовании Tseramo в Ботсване, показывают, что применение EFV в дозе 600 мг во время беременности более безопасно, чем схемы АРТ на основе лопинавира/ ритоновира (LPV/r) или невирапина (NVP) на момент зачатия, в плане исходов беременности при отсутствии повышения риска развития дефектов нервной трубки (19). В фармакокинетических и фармакодинамических исследованиях было показано небольшое снижение концентраций препарата при терапии EFV в дозе 400 мг без выхода за рамки терапевтического диапазона. Маловероятно, что снижение концентраций приведет к снижению эффективности (6). Не рекомендуется применять EFV в дозе 400 мг и 600 мг в условиях высокой распространенности исходной резистентности ВИЧ к данному препарату.

EFV в дозе 400 мг можно применять одновременно с терапией туберкулеза, включающей рифампицин. При одновременном применении препарат хорошо переносится и сохраняются концентрации в плазме крови выше уровней, считающихся эффективными (5).

Таким образом, доказательства подтверждают применение DTG в качестве предпочтительного препарата для терапии АРВ первой линии для всех лиц, живущих с ВИЧ, в зарегистрированных дозах, включая взрослых, беременных женщин, женщин и девочек-подростков, способных к деторождению, детей и лиц с коинфекцией ТБ. EFV в дозе 400 мг рекомендован в качестве альтернативного препарата, а EFV в дозе 600 мг является вариантом для особых ситуаций. RAL рекомендован для лечения новорожденных и может рассматриваться в качестве альтернативы, если твердые лекарственные формы LPV/r недоступны для лечения детей с массой тела менее 20 кг (Таблица 1).

Медицинские работники должны предоставлять женщинам точную, актуальную и соответствующую возрасту информацию и варианты для создания возможности принятия информированного решения относительно пожизненных схем АРТ (Примечание 3).

Таблица 1. Предпочтительные и альтернативные схемы АРТ первой линии

| Популяция | Предпочтительная схема терапии первой линии | Альтернативная схема терапии первой линии | Особые ситуации |
|----------------------|---|--|--|
| Взрослые и подростки | TDF + 3TC (или FTC) + DTG ^a | TDF + 3TC + EFV 400 мг ^b | TDF + 3TC (или FTC) + EFV 600 мг ^b AZT + 3TC + EFV 600 мг ^b TDF + 3TC (или FTC) + ИП/г ^b TDF + 3TC (или FTC) + RAL TAF ^b + 3TC (или FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^a |
| Дети | ABC + 3TC + DTG ^f | ABC + 3TC + LPV/г ABC + 3TC + RAL ^g TAF + 3TC (или FTC) + DTG ^ж AZT + 3TC + NVP | ABC + 3TC + EFV (или NVP) AZT + 3TC + EFV ^ж (или NVP) AZT + 3TC + LPV/г (или RAL) AZT + 3TC + LPV/г ^f |
| Новорожденные | AZT + 3TC + RAL ^з | AZT + 3TC + NVP | AZT + 3TC + LPV/г ^f |

3TC: ламивудин; ABC: абакавир; AZT: зидовудин; DTG: долутегравир; EFV: эфавиренз; FTC: эмтрицитабин; LPV/г: лопинавир/ритонавир; NVP: невирапин; ИП/г: ингибитор протеазы, бустированный ритонавиром; RAL: ралтегравир; TAF: тенофовира алафенамид; TDF: тенофовира дизпроксила фумарат.

^a Взрослым женщинам и девушкам-подросткам, способным к деторождению, следует предлагать применять эффективную контрацепцию. DTG может быть назначен взрослым женщинам и девушкам-подросткам детородного возраста или способным к деторождению, желающим забеременеть или не применяющим стабильно эффективную контрацепцию (или не имеющим доступа к ней), если они были полностью информированы о возможном повышении риска развития дефектов нервной трубки (с момента зачатия до окончания первого триместра). Если женщина узнает, что беременна, по истечении первого триместра, следует начать терапию DTG или продолжить ее в течение беременности (Примечание 2).

^b Не следует проводить АРТ на основе EFV в условиях, при которых национальная оценка исходной резистентности к EFV составляет 10% или выше. Предпочтительна АРТ на основе DTG. Если DTG недоступен, следует применять схему лечения с бустированным ИП. Выбор ИП/г основан на определенном алгоритме.

^в Терапия TAF может быть рассмотрена у лиц с установленным остеопорозом и/или нарушением функции почек.

^г В возрастных группах и группах, выделенных по массе тела, получающих DTG в зарегистрированных дозах.

^д RAL следует применять в качестве альтернативной схемы только в случае недоступности твердых лекарственных форм LPV/г.

^е В возрастных группах и группах, выделенных по массе тела, получающих TAF в зарегистрированных дозах.

^ж EFV не следует применять для лечения детей младше трех лет.

^з Новорожденных, начавших получать АРТ по схеме на основе RAL, следует как можно скорее переводить на твердые лекарственные формы LPV/г.

^и Сироп или гранулы LPV/г можно применять при начале лечения в возрасте старше двух недель.



DTG в АРТ второй линии

В обновленных обзорах доказательств были оценены эффективность и безопасность применения DTG в комбинации с оптимизированной НИОТ-основной у лиц с неэффективностью терапии первой линии, не основанной на DTG. В этом анализе были подтверждены рекомендации 2018 г., показывающие, что применение DTG обычно более безопасно и эффективно в сравнении с терапией второй линии на основе ингибитора протеазы (ИП).

С учетом всех преимуществ, включая более низкую стоимость, меньшую вероятность взаимодействий с лекарственными препаратами, меньшее количество принимаемых таблеток и доступность в составе комбинированных препаратов с фиксированными дозами для приема один раз в сутки, DTG рекомендован в качестве предпочтительного препарата АРТ для проведения АРТ второй линии у взрослых, подростков и детей на фоне неэффективности терапии первой линии, не основанной на DTG. У пациентов с неэффективностью схемы терапии первой линии, включающей DTG, следует применять схему, включающую ИП (Таблица 2).

Таблица 2. Предпочтительные и альтернативные схемы АРТ второй линии

| Популяция | Неэффективная терапия первой линии | Предпочтительная схема терапии второй линии | Альтернативные схемы терапии второй линии |
|---|---|---|---|
| Взрослые и подростки ^a | TDF ⁵ + 3TC (или FTC) + DTG ^b | AZT + 3TC + ATV/r (или LPV/r) | AZT + 3TC + DRV/r ^f |
| | TDF + 3TC (или FTC) + EFV (или NVP) | AZT + 3TC + DTG ^b | AZT + 3TC + ATV/r (или LPV/r или DRV/r) ^f |
| | AZT + 3TC + EFV (или NVP) | TDF ⁵ + 3TC (или FTC) + DTG ^b | TDF ⁵ + 3TC (или FTC) + ATV/r (или LPV/r или DRV/r) ^f |
| Дети грудного и более старшего возраста | ABC + 3TC + DTG ^g | AZT + 3TC + LPV/r (или ATV/r ^e) | AZT + 3TC + DRV/r ^{h*} |
| | ABC (или AZT) + 3TC + LPV/r | AZT (или ABC) + 3TC + DTG ^g | AZT (или ABC) + 3TC + RAL |
| | ABC (или AZT) + 3TC + EFV | AZT (или ABC) + 3TC + DTG ^g | AZT (или ABC) + 3TC + LPV/r (или ATV/r ^e) |
| | AZT + 3TC + NVP | ABC + 3TC + DTG ^g | ABC + 3TC + LPV/r (или ATV/r ^e или DRV/r ^{h*}) |

3TC: ламивудин; ABC: абакавир; ATV/r: атазанавир/ритонавир; AZT: зидовудин; DRV/r: дарунавир/ритонавир; DTG: долутегравир; EFV: эфавиренз; FTC: эмтрицитабин; LPV/r: лопинавир/ ритонавир; NVP: невирапин; RAL: ралтегравир; TDF: тенофовира дидозпроксила фумарат.

^a Последовательность при применении ИП в АРТ первой линии: ATV/r (или LPV/r или DRV/r, в зависимости от результата, полученного по алгоритму) + TDF + 3TC (или FTC), затем AZT + 3TC + DTG в АРТ второй линии.

^b Взрослым женщинам и девушкам-подросткам, способным к деторождению, следует предлагать применять эффективную контрацепцию. DTG может быть назначен взрослым женщинам и девушкам-подросткам детородного возраста или способным к деторождению, желающим забеременеть или не применяющим стабильно эффективную контрацепцию (или не имеющим доступа к ней), если они были полностью информированы о возможном повышении риска развития дефектов нервной трубки (с момента зачатия до окончания первого триместра). Если женщина узнает, что беременна, по истечении первого триместра следует начать терапию DTG или продолжать ее в течение беременности (Примечание 2).

^c TAF (тенофовира алафенамид) можно применять в качестве альтернативы НИОТ в особых ситуациях у взрослых и подростков.

^d RAL + LPV/r можно применять в качестве альтернативной АРТ второй линии у взрослых и подростков.

^e В настоящее время DTG зарегистрирован Европейским агентством лекарственных средств для применения у детей с массой тела не менее 15 кг и для более широкого применения у детей с массой тела более 20 кг, которые могут принимать таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, для взрослых. Продолжаются исследования по определению дозы для детей более младшего возраста. Регистрация ожидается в начале 2020 г., но на данный момент действуют рекомендации ВОЗ от 2016 г. для АРТ второй линии (на основе ИП для детей с неэффективностью терапии НИОТ и на основе RAL для детей с неэффективностью терапии LPV/r). TAF (тенофовира алафенамид) можно применять в качестве альтернативного НИОТ у детей с массой тела не менее 25 кг.

^f ATV/r можно применять в качестве альтернативы LPV/r у детей старше трех месяцев, но при выборе данной схемы следует учесть ограниченную доступность подходящих лекарственных форм для детей младше шести лет, отсутствие лекарственной формы с фиксированной дозой и необходимость отдельного введения ритонавира в качестве бустера.

^g DRV не следует применять у детей младше трех лет. Его необходимо комбинировать с подходящей дозой ритонавира.

Переход на DTG и EFV в дозе 400 мг в национальных программах борьбы с ВИЧ

В странах с низким и средним уровнем дохода более 1 миллиона человек, живущих с ВИЧ, в настоящее время получают лечение DTG. В Ботсване, Бразилии, Кении, Нигерии и Уганде DTG был принят в качестве предпочтительной терапии первой линии с применением различных критериев для определения пациентов, которым подходит такая терапия. К началу 2019 г. DTG был включен в национальные руководства более чем в 75 странах с низким и средним уровнем доходов населения, а более 35 стран с низким и средним уровнем доходов начали закупки. Во многих странах ждут первых поставок лекарственных форм, содержащих DTG, от производителей непатентованных лекарственных препаратов.

Многие поставщики могут производить DTG как монопрепарат, так и в составе комбинации фиксированных доз, и уже начали расширять мощности для удовлетворения растущего спроса. В настоящее время не ожидается нехватки производственных мощностей, но при этом страны должны эффективно планировать поставки.

Кения, Замбия и Зимбабве перешли с EFV в дозе 600 мг на EFV в дозе 400 мг, и приблизительно 1,7 млн человек, живущих с ВИЧ, в настоящее время получают TDF + 3ТС + EFV в дозе 400 мг. Более 25 стран включили схемы лечения, содержащие EFV в дозе 400 мг, в свои национальные рекомендации. По данным Глобального фонда по борьбе со СПИДом, туберкулезом и малярией, в 18 странах отрегулирован процесс закупок TDF + 3ТС + EFV 400 мг в 2019 г.

Вопросы клинической практики и внедрения

Для DTG характерен низкий риск межлекарственных взаимодействий, но его нельзя применять одновременно с определенными противосудорожными препаратами (такими как фенитоин и фенобарбитал) и не следует применять одновременно с антацидами, содержащими катионы (такими как кальций и магний), слабительными и поливитаминными добавками в связи с риском хелатирования, приводящего к субтерапевтическим концентрациям DTG. Если нельзя избежать одновременного применения препаратов, следует применять DTG за два часа до или через шесть часов после применения препаратов, содержащих поливалентные катионы (20).

Следует тщательно планировать программы борьбы с ВИЧ, чтобы убедиться, что поставляемого количества DTG будет достаточно для удовлетворения ожидаемой потребности. Рекомендуется пофазное внедрение. В ряде стран переход на DTG начинают с людей, начинающих АРТ первой линии, и/или с лиц, уже получающих АРТ первой линии на основе ННИОТ, с непереносимостью ННИОТ или с наличием противопоказаний к их применению. Следует обеспечить наличие достаточных резервных запасов препаратов для реализации применяемых и новых схем лечения на переходный период.

Не все страны могут осуществить переход одновременно или с одинаковой скоростью. В некоторых странах ограничены возможности разработки и управления многочисленными процессами внедрения. Необходимо учитывать ряд клинических, операционных и программных факторов (Рис. 1). Партнеры по внедрению разработали конкретные инструментальные средства и контрольные листы, которыми страны могут пользоваться в период перехода (21, 22).

Рис. 1. Основные факторы, способные повлиять на переход на DTG

| Клинические и эпидемиологические | Обеспечение | Программа и политика |
|--|---|---|
|   <ul style="list-style-type: none"> • % ВИЧ+ женщин, способных к деторождению • % лиц с ВИЧ, получающих недостаточно эффективные схемы терапии первой линии (такие как NVP и ИП/ритонавир) • Доступность вариантов второй и третьей линий • % исходной резистентности к ННИОТ |    <ul style="list-style-type: none"> • Запасы EFV и DTG • Доступ к вариантам контрацепции • Доступ к анализам на вирусную нагрузку • Доступ к комбинированным препаратам с фиксированными дозами и лекарственным формам монопрепаратов • Доступ к генерическим лекарственным формам |    <ul style="list-style-type: none"> • Включение в национальные рекомендации • Мощность цепочки поставок • Нарращивание мощностей и обучение медицинских работников • Разъяснение политики сообществу • Мониторинг токсичности и системы мониторинга безопасности у беременных |

Важен вопрос о том, как перевести на схему на основе DTG людей, стабильно получающих АРТ (Таблицы 3 и 4). Поскольку перевод на оптимальные схемы лечения может давать преимущества с клинической точки зрения и с точки зрения участия в программе, в ряде стран был подробно рассмотрен такой подход. Следует поощрять в качестве надлежащей практики, соответствующей рекомендациям ВОЗ, стандартный мониторинг вирусной нагрузки, но проведение анализа на вирусную нагрузку не должно быть требованием для перевода пациента на оптимальные схемы. Однако можно сделать анализ на вирусную нагрузку приоритетным после изменения схемы для людей, не сдававших анализ на вирусную нагрузку до перевода. Если в стране принято переводить пациента на другой АРВП без анализа на вирусную нагрузку, следует поощрять тщательный мониторинг вирусной нагрузки на уровне популяции и наблюдение за резистентностью к препаратам.

Теоретическую базу перевода на DTG и другие оптимальные лекарственные формы для детей составляют приложение по дозированию ВОЗ 2019 г., а также формуляр АРВП и перечень ограниченного применения 2018 г. (23). Рекомендации по переводу на оптимальные лекарственные формы также даны партнерами Рабочей группы по закупке АРВП, постоянно работающей над облегчением закупок и поставок АРВП в страны с низким и средним уровнем доходов населения (24).

В числе других ключевых интервенций, которые необходимо внедрять во время перевода, активное наблюдение за возникающими проблемами с токсичностью, а также консультирование и поддержка по вопросам приверженности лечению.



Таблица 3. Обсуждение перевода на терапию TDF + 3TC + DTG у взрослых и подростков

| Сценарий перевода на другое лечение | Предпочтительный подход | Примечания |
|---|---|--|
| DTG для людей, живущих с ВИЧ и начинающих АРТ | | |
| Взрослые и подростки ^а | Начать терапию TDF + 3TC + DTG | <ul style="list-style-type: none"> • Потенциальный риск развития дефектов нервной трубки у детей, подвергшихся воздействию DTG в период зачатия • Женщины, не применяющие контрацепцию, или те, кому она недоступна, а также желающие забеременеть, могут применять DTG или EFV. Они делают выбор, будучи информированными о рисках и пользе каждой схемы лечения. |
| Беременные и осуществляющие грудное вскармливание женщины ^б | Начать терапию TDF + 3TC + DTG | • Возможность зачатия сохраняется в период грудного вскармливания |
| Коинфекция ТБ | Начать терапию TDF + 3TC + DTG (необходима коррекция дозы DTG) | • DTG в дозе 50 мг два раза в сутки, если в качестве терапии ТБ применяется рифампицин |
| DTG для людей, живущих с ВИЧ, уже получающих АРТ первой линии | | |
| Клиническая и иммунологическая неэффективность или отсутствие супрессии вирусной нагрузки | Перевод на AZT + 3TC + DTG или ИП/г ^в | <ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие доказательств эффективности DTG при применении в комбинации с неактивной НИОТ-основной • Обеспечить поддержку соблюдения режима лечения |
| Супрессия вирусной нагрузки | Можно рассмотреть перевод на терапию TDF + 3TC + DTG в соответствии с национальными рекомендациями | <ul style="list-style-type: none"> • Следует рассмотреть замену препарата в контексте поставок препарата и выбора пациента • Замена может повлечь развитие новых побочных эффектов и помешать соблюдению режима лечения • Схемы лечения на основе DTG могут быть более устойчивыми в долгосрочной перспективе |
| Клиническая и иммунологическая стабильность ^г , вирусная нагрузка неизвестна | Сделайте приоритетом анализ на вирусную нагрузку или рассмотрите другие клинические или определенные программой показания для перевода на АРТ на основе DTG | <ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие доказательств эффективности DTG при применении в комбинации с неактивной НИОТ-основной • Обеспечить поддержку соблюдения режима лечения |
| Стабильно ^г при лечении недостаточно эффективной схемой АРТ первой линии | Перевод на терапию TDF + 3TC + DTG | <ul style="list-style-type: none"> • Замена препарата может вызвать новые побочные эффекты • Обеспечить поддержку соблюдения режима лечения |

3TC: ламивудин; AZT: зидовудин; DTG: долутегравир; EFV: эфавиренз; НИОТ: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ИП/г: ингибитор протеазы, бустированный ритонавиром; TDF: тенофовира дизопроксила фумарат; ТБ: туберкулез.

^aВзрослым женщинам и девушкам-подросткам, способным к деторождению, следует предлагать применять эффективную контрацепцию. DTG может быть назначен взрослым женщинам и девушкам-подросткам детородного возраста или способным к деторождению, желающим забеременеть или не применяющим стабильно эффективную контрацепцию (или не имеющим доступа к ней), если они были полностью информированы о возможном повышении риска развития дефектов нервной трубки (с момента зачатия до окончания первого триместра).

^bЕсли женщина узнает, что беременна, по истечении первого триместра следует начать терапию DTG или продолжать ее в течение беременности.

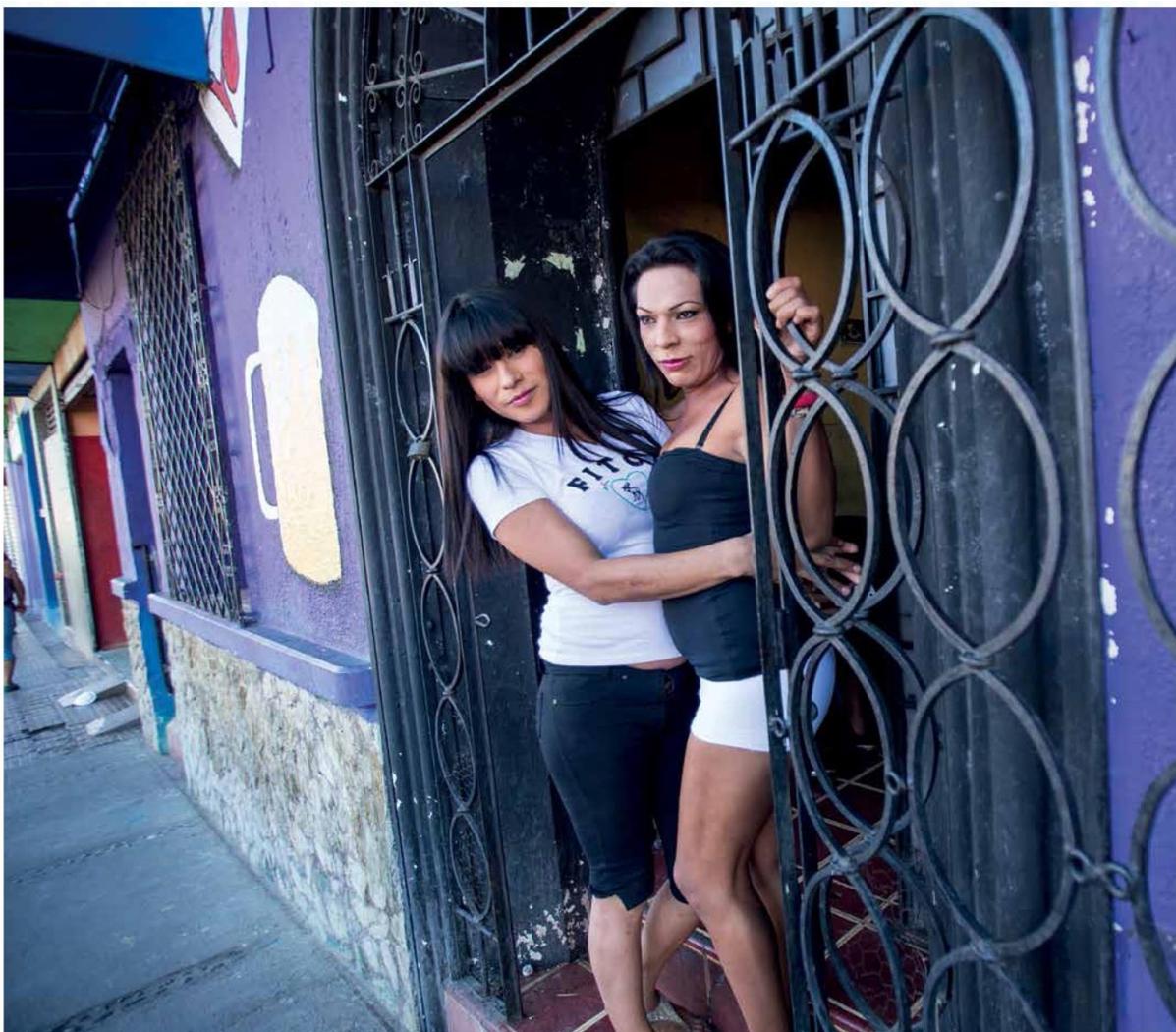
^вПосле проверки соблюдения режима лечения и при наличии устойчиво определяемой вирусной нагрузки.

^гСтабильность определяется в соответствии с национальным руководством.

Таблица 4. Обсуждение перевода на оптимальные схемы АРТ для детей, считающихся стабильными в соответствии с национальным руководством по АРТ

| Текущая схема лечения | Масса тела | Оптимальная схема для перевода | Обсуждение |
|---|------------|---|---|
| AZT + 3TC + NVP AZT + 3TC + EFV ABC + 3TC + NVP | <20 кг | ABC/3TC + LPV/r | При условии стабильности дети могут быть переведены на DTG при достижении массы тела 20 кг |
| | 20–30 кг | ABC + 3TC + DTG | При условии стабильности дети могут быть переведены на TDF + 3TC + DTG при достижении массы тела 30 кг |
| | >30 кг | TDF + 3TC + DTG | - |
| ABC + 3TC + EFV | <20 кг | Отсутствие изменений до достижения массы тела 20 кг, если не наступит неэффективность лечения | Перевод на оптимальные схемы лечения у этих детей имеет смысл, когда они достигают массы 20 кг, и можно применять DTG при условии приема один раз в сутки |
| | 20-30 кг | ABC + 3TC + DTG | При условии стабильности дети могут быть переведены на TDF + 3TC + DTG при достижении массы тела 30 кг |
| | >30 кг | TDF + 3TC + DTG | - |
| ABC + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + LPV/r | <20 кг | Отсутствие изменений до достижения массы тела 20 кг, если не наступит неэффективность лечения | Организуйте терапию, чтобы как можно скорее уменьшить количество принимаемых таблеток. Можно также рассмотреть перевод с AZT + 3TC + LPV/r на ABC + 3TC + LPV/r для уменьшения количества принимаемых таблеток и сохранения преимущества последовательности НИОТ в плане эффективности антивирусной терапии |
| | 20–30 кг | ABC + 3TC + DTG | При условии стабильности дети могут быть переведены на TDF + 3TC + DTG при достижении массы тела 30 кг |
| | > 30 кг | TDF + 3TC + DTG | - |

3TC: ламивудин; ABC: абакавир; AZT: зидовудин; DTG: долутегравир; EFV: эфавиренз; LPV/r: лопинавир/ритонавир; НИОТ: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; NVP: невирапин; TDF: тенофовира дигидрофосфат.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/277395>, accessed 10 July 2019).
2. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med*. 2018;378:979–81.
3. Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception. Geneva: World Health Organization; 2018 (https://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018fnal.pdf), accessed 10 July 2019.
4. Wang X, Cerrone M, Ferretti F, Castrillo N, Maartens G, McClure M et al. Pharmacokinetics of dolutegravir 100 mg once daily with rifampicin. *Int J Antimicrob Agents*. 2019 doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.04.009. [Epub ahead of print].
5. Cerrone M, Wang X, Neary M, Weaver C, Fedele S, Day-Weber I et al. Pharmacokinetics of efavirenz 400 mg once daily co-administered with isoniazid and rifampicin in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2018;68:446–52.
6. Lamorde M, Wang X, Neary M, Bisdomini E, Nakalema S, Byakika-Kibwika P et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and pharmacogenetics of efavirenz 400 mg once daily during pregnancy and post-partum. *Clin Infect Dis*. 2018;67:785–90.
7. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance: supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: second edition June 2016. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines-2017/en>, accessed 10 July 2019).
8. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:981–94.
9. Llibre JM, Pulido F, García F, Garcia Delatoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev*. 2015;17:56–64.
10. Smith RA, Raugi DN, Pan C, Sow PS, Seydi M, Mullins JI et al. In vitro activity of dolutegravir against wild-type and integrase inhibitor-resistant HIV-2. *Retrovirology*. 2015;12:10.
11. Treviño A, Cabezas T, Lozano AB, García-Delgado R, Force L, Fernández-Montero JM et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol*. 2015;64:12–5.
12. Vitoria M, Hill A, Ford N, Doherty M, Clayden P, Venter F et al. The transition to dolutegravir and other new antiretrovirals in low- and middle-income countries – what are the issues? *AIDS*. 2018; 32:1551–61.
13. Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Virus Erad*. 2019;5:e45–7.
14. Dugdale CM, Ciaranello AL, Bekker L-G, Stern ME, Myer L, Wood R et al. Risks and benefits of dolutegravir-and efavirenz-based strategies for South African women with HIV of child-bearing potential: a modeling study. *Ann Intern Med*. 2019;170:614–25.
15. Phillips AN, Venter F, Havlir D, Pozniak A, Kuritzkes D, Wensing A et al. Risks and benefits of dolutegravir-based antiretroviral drug regimens in sub-Saharan Africa: a modelling study. *Lancet HIV*. 2019;6:e116–27.
16. Atta CA, Fiest KM, Frolkis AD, Jette N, Pringsheim T, St Germaine-Smith C et al. Global birth prevalence of spina bifida by folic acid fortification status: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health*. 2016;106:e24–34.
17. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defc Syndr*. 2013;62:21–7.
18. Dooley KE, Kaplan R, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M et al. Dolutegravir-based antiretroviral therapy for patients co-infected with tuberculosis and HIV: a multicenter, noncomparative, open-label, randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2019 doi: 10.1093/cid/ciz256. [Epub ahead of print].
19. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M et al. Comparative safety of antiretroviral treatment regimens in pregnancy. *JAMA Pediatr*. 2017;171:e172222.
20. HIV drug interactions [online database]. Liverpool: University of Liverpool; 2018 (<https://www.hiv-druginteractions.org>, accessed 10 July 2019).
21. ARV transition readiness assessment for country program managers. New York: ICAP at Columbia University; 2018 (https://optimize.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2018/07/Country-Readiness-Assessment_Optimize.pdf, accessed 10 July 2019).
22. HIV new product introduction guide. Boston: Clinton Health Access Initiative, 2017 (<https://clintonhealth.app.box.com/s/lkshjlcxrss8l37g7onpf4jj5te1dcxc>, accessed 10 July 2019).
23. The 2018 optimal formulary and limited-use list for paediatric ARVs. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273153/WHO-CDS-HIV-18.15-eng.pdf?ua=1>, accessed 10 July 2019).
24. Transitioning to an optimal paediatric ARV formulary: implementation considerations. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273152/WHO-CDS-HIV-18.16-eng.pdf?ua=1>, accessed 10 July 2019).



Дополнительную информацию можно получить здесь:

Всемирная организация здравоохранения
Отделение ВИЧ/СПИДа
Авеню Аппиа, 20
1211 Женева, 27,
Швейцария

Эл. почта: hiv-aids@who.int

www.who.int/hiv