

ОБЗОР ОБНОВЛЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ВОЗ ПО ЛЕЧЕНИЮ ВИЧ И ПОСТКОНТАКТНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ

В июле 2018 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) опубликовала временное руководство «Обновленные рекомендации по лечению ВИЧ-инфекции схемами первой и второй линии и рекомендации по ранней диагностике у новорожденных». Предлагаем вашему вниманию перевод на русский язык основных рекомендаций по лечению ВИЧ и постконтактной профилактике ВИЧ-инфекции. Полную версию руководства можно найти [здесь](#) (английский язык).

С 2016 года в качестве предпочтительной схемы АРВТ первой линии для взрослых и подростков ВОЗ рекомендует тенофовира дизопроксил фумарат (TDF) + ламивудин (3TC) (или эмтрицитабин, FTC) + эфавиренз (EFV) 600 мг. ВОЗ рекомендовала долутеграви́р (DTG) в качестве альтернативного варианта АРВТ первой линии ввиду отсутствия данных по безопасности и эффективности DTG при применении в период беременности или у пациентов с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, получающих терапию с рифампицином.

С момента публикации данных клинических рекомендаций в 2016 году был проведен ряд исследований по оценке безопасности и эффективности DTG у беременных женщин, людей с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез и детей. Кроме того, нарастание уровня первичной резистентности к АРВ-препаратам, наблюдающееся в странах с низким и средним уровнем доходов, подтолкнуло ВОЗ к выпуску руководства, рекомендующего неотложный пересмотр режимов терапии первой линии странами с первичной резистентностью к EFV или невирапину (NVP) на уровне 10% или выше. DTG одобрен для применения у детей старше шести лет, а ралтеграви́р (RAL) в настоящее время одобрен для применения с рождения, что открывает дополнительные возможности для лечения новорожденных и детей, живущих с ВИЧ-инфекцией.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СХЕМАМ АРВТ ПЕРВОЙ ЛИНИИ

1. Схему лечения на основе DTG можно рекомендовать в качестве предпочтительной терапии первой линии пациентам с ВИЧ, начинающих прием АРВТ (условная рекомендация) **[НОВОЕ]**

- Взрослым и подросткам (умеренная степень достоверности)
- Женщинам и девочкам-подросткам, способным к деторождению, которые в данный момент не планируют беременность и стабильно используют надежные средства контрацепции¹ (очень низкая степень достоверности)
- Новорожденным и детям младшего возраста, для которых DTG зарегистрирован в форме таблеток с соответствующими дозировками² (низкая степень достоверности)

Предупреждение о применении DTG в период до и сразу после зачатия, а также у женщин и девочек-подростков, способных к деторождению:

¹ TLD может быть рассмотрен для применения у беременных женщин, которые получали или начали получать АРВТ на поздних сроках беременности (второй и третий триместры), однако после родов в случае отсутствия у женщины доступа к надежной контрацепции следует обеспечить переход на терапию TLE (комбинированный препарат с фиксированной дозировкой TDF + 3TC (или FTC) + EFV). TLD можно безопасно применять у подростков с массой тела более 30 кг

² Следует проинформировать женщин о возможном влиянии TLD (комбинированного препарата с фиксированной дозировкой TDF + 3TC + DTG) на исход беременности и о доступных методах контрацепции. Стабильная и надежная контрацепция предполагает, что контрацептивные методы широко применяются и доступны для населения, особенно контрацептивные средства длительного действия и двойные контрацептивные методы с использованием презервативов

- Применение DTG на момент зачатия может быть связано с развитием дефектов нервной трубки плода.
- По имеющимся данным, DTG безопасен при начале терапии на более поздних сроках беременности: после истечения периода, связанного с риском развития дефектов нервной трубки (до восьми недель после зачатия).
- Девочки-подростки и женщины, способные к деторождению, не планирующие в настоящее время беременность, могут получать терапию DTG, сопровождаемую последовательной и надежной контрацепцией (имеющиеся ограниченные данные не указывают на наличие или потенциальное возникновение лекарственного взаимодействия между гормональной контрацепцией и DTG).
- Схема лечения на основе EFV, рекомендованная ВОЗ в 2016 г., является безопасной и эффективной терапией первой линии, которую можно проводить у женщин, способных к деторождению в период потенциального риска развития дефектов нервной трубки (в момент зачатия и в течение периода до восьми недель после зачатия) [1].

2. Схему лечения на основе ралтегравира (RAL) можно рекомендовать в качестве альтернативной терапии первой линии у новорожденных и детей младшего возраста, для которых DTG не зарегистрирован в форме таблеток с соответствующими дозировками (условная рекомендация, низкая степень достоверности) [НОВОЕ]

3. Схему лечения на основе RAL можно рекомендовать в качестве предпочтительной терапии первой линии для новорожденных детей (условная рекомендация, очень низкая степень достоверности) [НОВОЕ]

Схемы терапии на основе DTG в качестве APBT первой линии

Согласно данным обновленного систематического обзора, выполненного в 2018 г., схема с применением двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) в сочетании с DTG демонстрирует более высокую эффективность, более быстрое снижение вирусной нагрузки и повышение уровня лимфоцитов CD4 при меньшем риске прерывания терапии по сравнению со схемами на основе EFV у взрослых пациентов, ранее не получавших лечения. Также DTG демонстрирует более быстрое снижение вирусной нагрузки по сравнению с другими ингибиторами интегразы.

DTG имеет другие преимущества по сравнению с EFV, включая более низкий потенциал лекарственных взаимодействий, более быстрое снижение вирусной нагрузки и более высокий генетический барьер для развития резистентности. DTG также воздействует на инфекцию, вызванную ВИЧ 2-го типа, которая обладает естественной резистентностью к EFV. Доступность указанного препарата в виде генерика в форме комбинированного препарата с фиксированной дозировкой по цене, сопоставимой со стоимостью применяемых в настоящее время схем лечения, в большинстве стран с низким и средним уровнем дохода также свидетельствует в пользу применения DTG в качестве лучшего варианта для начала APBT. Однако есть ряд опасений, связанных с безопасностью применения препарата у женщин и девочек-подростков, применяющих DTG в период до и после зачатия.

Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) и Европейское агентство лекарственных средств (EMA) одобрили дозировку DTG для применения у детей старше шести лет и массой более 30 кг и 15 кг соответственно. Одобрение дозировки DTG для детей младше шести лет или с массой тела менее 15 кг ожидается в конце 2019 г.

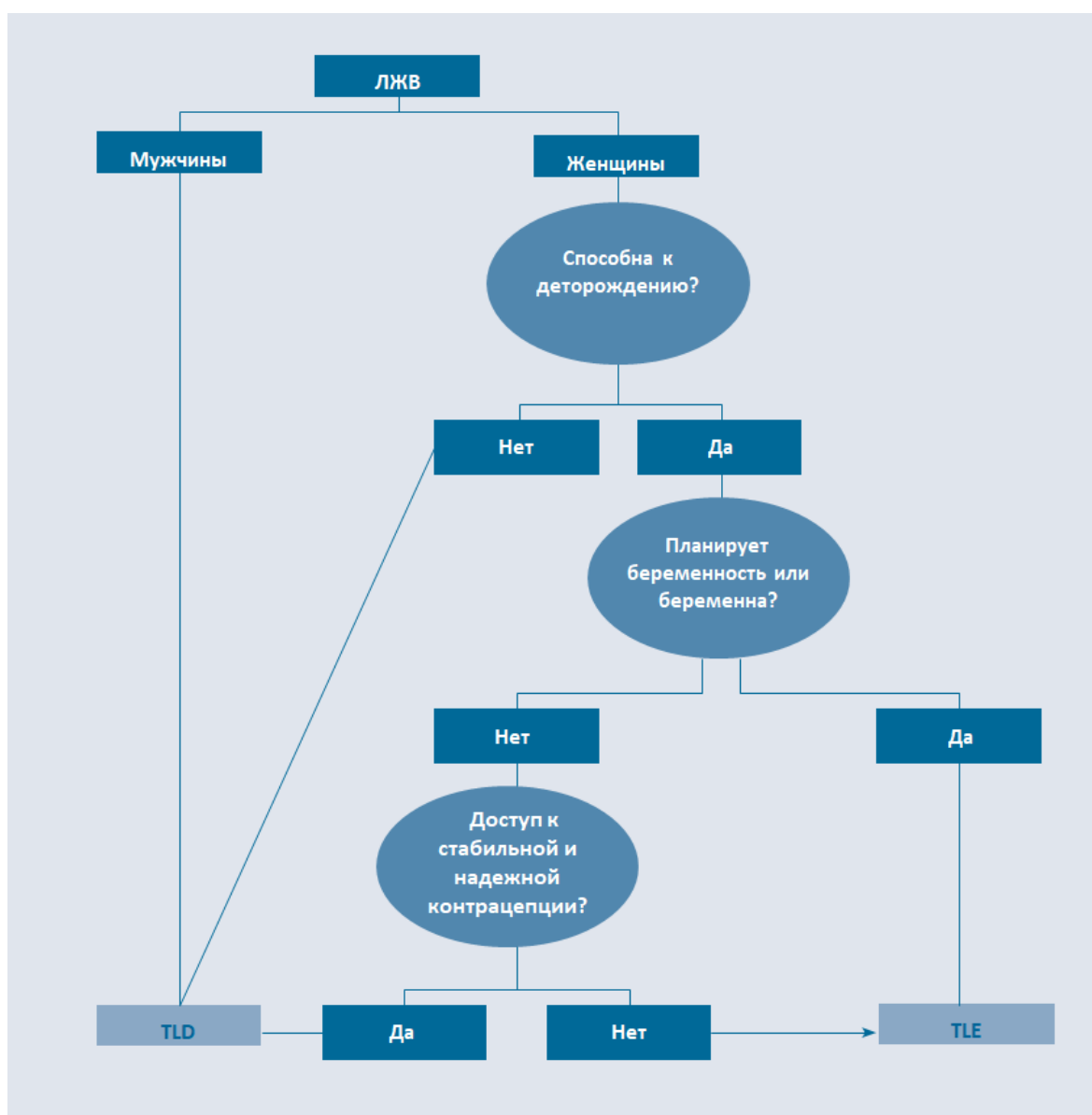
Для детей, для которых дозировка DTG не одобрена, эффективным ингибитором интегразы считается RAL, который одобрен для применения у детей, начиная с рождения. RAL успешно уменьшает вирусную нагрузку у детей с высокой вирусной нагрузкой, безопасен и хорошо переносится новорожденными и детьми младшего возраста с высоким риском развития инфекции.

Таким образом, многочисленные данные свидетельствуют в пользу применения DTG в качестве предпочтительного препарата для АРВТ первой линии у всех пациентов с ВИЧ старше шести лет и массой тела более 15 кг, включая женщин и девочек-подростков, способных к деторождению, которые стабильно используют надежные средства контрацепции. Медицинские работники обязаны проинформировать женщин о доступных для них вариантах терапии для того, чтобы они могли принять информированное решение о выборе схемы АРВТ.

В странах с первичной резистентностью на уровне 10% и выше необходимо создать условия для выбора вариантов терапии, альтернативных EFV, посредством тщательного анализа доступности АРВТ и профиля токсичности. В этих условиях в качестве варианта АРВТ можно рассмотреть DTG (при условии стабильного использования надежной контрацепции у девочек-подростков и женщин, способных к деторождению) и атазанавир/ритонавир (АТV/r) (Рис. 1).

Согласно недавно опубликованным данным по эффективности и безопасности DTG при одновременном применении с рифампицином у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и ТБ, дозировку DTG следует увеличить до 50 мг с применением два раза в сутки по причине лекарственного взаимодействия с рифампицином. Увеличенная дозировка DTG хорошо переносилась, обеспечивала эквивалентную эффективность по подавлению вирусной нагрузки и восстановлению CD4 по сравнению с EFV.

РИС. 1. ПРИМЕР АЛГОРИТМА НАЗНАЧЕНИЯ DTG



TLD (TDF + 3TC + DTG) может быть рассмотрена для применения у беременных женщин, которые получали или начали получать АРВТ на поздних сроках беременности (второй и третий триместры), однако после родов в случае отсутствия у женщины доступа к надежной контрацепции следует обеспечить переход на терапию TLE (TDF + 3TC (или FTC) + EFV). TLD можно безопасно применять у подростков с массой тела более 30 кг.

TLE (TDF + 3TC (или FTC) + EFV) – безопасный и эффективный вариант АРВТ для женщин, планирующих беременность или беременных, который следует применять до подтверждения или опровержения сигнала о потенциальном риске развития дефектов нервной трубки плода в связи с использованием DTG в период до и после зачатия.

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО СХЕМАМ АРВТ ВТОРОЙ ЛИНИИ

Согласно результатам нескольких исследований, применение DTG в комбинации с оптимизированной нуклеозидной основой (НИОТ) у пациентов после неэффективной терапии первой линии без применения DTG в целом более безопасно и более эффективно, чем режим терапии второй линии с применением ингибитора протеазы (ИП). С учетом других преимуществ, а именно более низкой стоимости, более низкой вероятности лекарственного взаимодействия, уменьшения количества принимаемых препаратов и наличия комбинированных препаратов для приема один раз в сутки, собранные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что DTG является предпочтительным вариантом АРВТ второй линии для взрослых и детей после неэффективной терапии первой линии с применением НИОТ или ИП, с учетом тех же ограничений по применению у девочек-подростков и женщин, способных к деторождению, которые указаны для терапии первой линии (Табл. 1).

В качестве предпочтительных схем лечения второй линии для пациентов с ВИЧ-инфекцией могут быть рекомендованы³:

- **DTG в комбинации с оптимизированной основой из двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы [1] после неэффективной терапии без применения DTG (условная рекомендация, умеренная степень достоверности) [НОВОЕ]**
- **DTG рекомендован в качестве предпочтительного режима терапии второй линии для детей, для которых одобрена дозировка DTG, после неэффективности терапии без применения DTG (условная рекомендация, низкая степень достоверности) [НОВОЕ]**

Табл. 1. КРАТКИЙ ОБЗОР ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНЫХ ВАРИАНТОВ СХЕМ АРВТ ПЕРВОЙ, ВТОРОЙ И ТРЕТЬЕЙ ЛИНИИ ДЛЯ ВЗРОСЛЫХ (В ТОМ ЧИСЛЕ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И ПОДРОСТКОВ) И ДЕТЕЙ

Популяция	Схема АРВТ 1-й линии	Схема АРВТ 2-й линии	Схема АРВТ 3-й линии
Взрослые и подростки (в том числе девочки-подростки и женщины, способные к деторождению или беременные)[а]	Два НИОТ + DTG [b]	Два НИОТ + (АТV/r или лопинавир / ритонавир (LPV/r))	Дарунавир/ритонавир (DRV/r)[g, h] + DTG [i] + 1–2 НИОТ (если возможно, рассмотреть вариант оптимизации терапии по данным генотипа)
	Два НИОТ + EFV [c]	Два НИОТ + DTG [b]	
Дети	Два НИОТ + DTG	Два НИОТ + (АТV/r [d] или LPV/r)	
	Два НИОТ + LPV/r	Два НИОТ + DTG [e]	
	Два НИОТ + НИОТ	Два НИОТ + DTG [f]	

[а] Следует проводить оптимизированную терапию НИОТ, а именно зидовудином (АЗТ) после неэффективной терапии TDF или абакавиром (АВС) или наоборот.

[b] Девочки-подростки и женщины, способные к деторождению, стабильно использующие надежные средства контрацепции и полностью информированные о пользе и рисках применения DTG, могут применять DTG.

³ См. информацию выше о применении DTG у девочек-подростков и женщин, способных к деторождению

[c] Если уровень резистентности к EFV или NVP до лечения в популяции на уровне 10% и более, необходимо выбрать альтернативные EFV варианты терапии после тщательного анализа доступности и токсичности лекарственных препаратов. Следует рассмотреть такие варианты терапии, как DTG (при условии стабильного использования надежных средств контрацепции девочками-подростками и женщинами, способными к деторождению) или ATV/r.

[d] ATV/r можно применять в качестве альтернативного LPV/r варианта терапии у детей старше трех месяцев, однако при выборе режима терапии следует учитывать ограниченную доступность лекарственных форм для применения у детей младше шести лет, отсутствие лекарственной формы фиксированной комбинации и необходимость раздельного применения с усилителем ритонавиром.

[e] Это применимо для детей, для применения у которых одобрена дозировка DTG. RAL следует по-прежнему рассматривать в качестве предпочтительного режима терапии второй линии у детей, для применения у которых дозировка DTG не зарегистрирована.

[f] ATV/r или LPV/r следует по-прежнему рассматривать в качестве предпочтительного варианта терапии второй линии у детей, для применения у которых дозировка DTG не зарегистрирована. Это применимо к детям, для применения у которых дозировка DTG одобрена.

[g] У пациентов, ранее применявших ИП, рекомендованная доза DRV/r должна составлять 600 мг/100 мг два раза в сутки.

[h] Детям младше трех лет DRV/r противопоказан.

[i] В рамках АРВТ третьей линии после применения ингибиторов интегразы DTG следует применять два раза в сутки.

СХЕМЫ АРВТ ДЛЯ ПОСТКОНТАКТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ (ПКП)

Данные обновленного обзора о переносимости и показателях завершения курсов различных режимов АРВТ с целью постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции также свидетельствуют в пользу применения DTG в комбинации с TDF + 3ТС (или FTC) для постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции, при этом 90% пациентов, получавших этот режим терапии, завершили курс постконтактной профилактики. Эти данные также подтверждают возможность проведения постконтактной профилактики с применением DTG у детей старше шести лет и с массой тела более 15 кг.

Рекомендации схем для постконтактной профилактики ВИЧ

Для постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции схема из двух АРВ-препаратов является эффективной, но предпочтительно применение трех препаратов (условная рекомендация, низкая степень достоверности) [i]

Взрослые и подростки:

- **В качестве предпочтительной схемы терапии-основы для постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции рекомендуется комбинация TDF + 3ТС (или FTC) (сильная рекомендация, низкая степень достоверности) [i]**
- **DTG рекомендуется в качестве предпочтительного третьего препарата для постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции (сильная рекомендация, низкая степень достоверности) [ii] **[НОВОЕ]****
- **При наличии, ATV/r, DRV/r, LPV/r и RAL могут рассматриваться в качестве альтернативных третьих препаратов для постконтактной профилактики (условная рекомендация, низкая степень достоверности) **[НОВОЕ]****

Дети [iii]:

- **В качестве предпочтительной схемы терапии-основы для постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции у детей в возрасте 10 лет и младше рекомендуется AZT + 3ТС; в качестве**

альтернативного варианта терапии можно рассмотреть ABC + 3ТС или TDF + 3ТС (или FTC) (сильная рекомендация, низкая степень достоверности) [i]

- **DTG** рекомендуется в качестве предпочтительного третьего препарата для постконтактной профилактики ВИЧ-инфекции (сильная рекомендация, низкая степень достоверности) **[НОВОЕ]**
- При наличии, **ATV/r, DRV/r, LPV/r** и **RAL** могут рассматриваться в качестве альтернативных вариантов третьего препарата для постконтактной профилактики (условная рекомендация, низкая степень достоверности) **[НОВОЕ]**

[i] WHO 2016 consolidated guidelines on the use of ARV drugs for treating and preventing HIV infection.

[ii] Информация о применении DTG у девочек-подростков и женщин, способных к деторождению, представлена в этом документе выше.

[iii] Выбор препаратов для АРВТ у детей младшего возраста зависит от доступности зарегистрированной формы препарат а и лекарственных форм в соответствии с возрастом ребенка. По состоянию на июль 2018 г. DTG можно применять у детей старше 6 лет с массой тела как минимум 15 кг.