

ОНОВЛЕНІ ВКАЗІВКИ ЩОДО АНТИРЕТРОВІРУСНИХ СХЕМ ПЕРШОГО ТА ДРУГОГО РЯДУ

Липень 2019

ЛІКУВАННЯ ВІЛ



Деякі права захищено. Ця публікація є доступною на умовах ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO licence (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

Згідно з умовами цієї ліцензії, дозволяється копіювання, поширення та адаптування цієї праці для некомерційних цілей, за умови, що її буде належно процитовано відповідно до зразка, наведеного нижче. При будь-якому використанні цієї праці не повинно робитися жодних припущень, що ВООЗ схвалює будь-яку організацію, продукти чи послуги. Використання логотипу ВООЗ є забороненим. Якщо зміст праці буде адаптовано, кінцевий продукт повинен підлягати ліцензуванню в межах аналогічної чи подібної до Creative Commons ліцензії. Переклади цієї публікації повинні містити таке попередження та заяву про обмеження відповідальності: «Цей переклад не було виконано Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст чи точність такого перекладу. Аутентичним та справжнім виданням вважається оригінал англійською мовою».

Будь-яке врегулювання суперечок, які виникають у зв'язку зі вказаною ліценцією, здійснюється згідно з медіаційним регламентом Всесвітньої організації інтелектуальної власності.

Приклад оформлення бібліографічного посилання для цитування. Оновлені рекомендації щодо антиретровірусних схем першого та другого ряду. Женева, Швейцарія: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2019 (WHO/CDS/HIV/19.15). Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Дані каталогізації перед публікацією (CIP). Дані CIP доступні за посиланням: <http://apps.who.int/iris>.

Придбання, питання авторських прав та ліцензування. Для придбання публікацій ВООЗ перейдіть за посиланням: <http://apps.who.int/bookorders>. Для того, щоби надіслати запит на отримання дозволу на комерційне використання чи поставити запитання щодо авторських прав та ліцензування перейдіть за посиланням: <http://www.who.int/about/licensing>.

Матеріали третіх осіб. Якщо ви бажаєте повторно використати матеріали, котрі містяться в цій праці й власником яких є третя особа, як-от таблиці, рисунки чи зображення, вам необхідно особисто з'ясувати, чи потрібен для цього дозвіл такого власника прав на матеріали й, за необхідності, отримати його в нього/неї. Ризики виникнення претензій внаслідок порушення авторських прав третіх осіб, матеріали котрих містяться в цій праці, несе виключно порушник.

Загальні положення про обмеження відповідальності. Позначення, котрі використовуються в цій публікації, а також наведені в ній матеріали не відображають будь-якої думки ВООЗ стосовно юридичного статусу будь-якої країни, території, міста чи району або їхніх органів влади чи стосовно делімітації їхніх кордонів. Пунктирні лінії на мапах позначають приблизні кордони, щодо яких поки не було досягнуто повної згоди.

Згадування конкретних компаній чи продукції окремих виробників не означає, що ВООЗ рекомендує їх, віддаючи їм перевагу в порівнянні з іншими компаніями чи продуктами аналогічної природи, яких не згадано в тексті. За виключенням винятків, коли мають місце помилки та пропуски, назви патентованих продуктів виділяються великою літерою на початку.

ВООЗ було вжито всіх розумних застережних заходів для перевірки інформації, яка міститься в цій публікації. Тим не менш, опубліковані матеріали поширюються без будь-якої гарантії їхньої правильності, яка є чітко вираженою чи мається на увазі. Саме користувачі несуть відповідальність за інтерпретацію та використання матеріалів. ВООЗ у жодному разі не несе відповідальності за шкоду, нанесену в результаті використання цих матеріалів.

Фото на обкладинці: ©JohnRaeNYC Layout: 400.co.uk

Надруковано у Швейцарії.

Printed in Switzerland.

ПЕРЕДУМОВИ

2018 року ВООЗ опублікувала тимчасові вказівки щодо використання схем на основі долутегравіру (DTG) як таких, яким віддається перевага при призначенні антиретровірусної терапії (АРТ) першого та другого ряду людям, що живуть із ВІЛ (1). Утім, було видано попередження про використання DTG серед жінок дітородного віку внаслідок повідомлень про потенційний зв'язок розвитку дефектів нервової трубки та прийому DTG на момент зачаття, в межах одного обсерваційного дослідження в Ботсвані (2, 3). Вказівки 2018 року також рекомендують 400 мг ефавіренцу (EFV) у комбінації з тенофовіру дизопроксилу фумаратом (FTC) як альтернативну схему АРТ першого ряду. Утім, бракує інформації про ефективність цієї схеми при застосуванні у вагітних жінок та людей, що отримують ліки від туберкульозу (ТБ) на основі рифампіцину.

Оновлені вказівки 2019 року надають останні рекомендації на основі доказів безпечності та ефективності, що швидко еволюціонують, а також програмного досвіду застосування DTG та 400 мг EFV серед вагітних жінок та людей із коінфекцією ТБ (4-6). Ці вказівки надають подальше підтвердження того, що DTG є рекомендованим антиретровірусним (АРВ) препаратом для призначення в межах схем першого та другого ряду з огляду на зниження оцінок розвитку дефектів нервової трубки та видиму ефективність. Це підтвердження надходить у час зростання попередньої резистентності до ненуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) у країнах із низьким та середнім рівнем доходів, що створює попит на доступ до альтернативних АРВ-препаратів, які не належать до групи ННІЗТ (7) (Рисунок 1).

Рисунок 1. Рекомендації: схеми АРТ першого та другого ряду

Схеми АРТ першого ряду^a

1. Долутегравір (DTG) у комбінації з основою у вигляді нуклеозидного інгібітора зворотної транскриптази рекомендований як схема першого ряду, якій віддають перевагу, для лікування людей, що живуть із ВІЛ і починають АРТ
 - Дорослі та підлітки^b (сильна рекомендація, докази середньої достовірності)
 - Немовлята та діти зі схваленим дозуванням (умовна рекомендація, докази низької достовірності)
2. Мале дозування ефавіренцу (EFV 400 мг) у комбінації з основою у вигляді НІЗТ рекомендовано як альтернативна схема першого ряду, якій віддають перевагу, для лікування дорослих та підлітків, що живуть із ВІЛ і починають АРТ^c (сильна рекомендація, докази середньої достовірності)
3. Схема на основі ралтегравіру (RAL) може бути рекомендована як альтернативна схема першого ряду для немовлят та дітей, для яких є недоступним схвалене дозування DTG (умовна рекомендація, докази низької достовірності)
4. Схема на основі RAL може бути рекомендована як схема першого ряду для новонароджених, якій віддають перевагу (умовна рекомендація, докази дуже низької достовірності)

^a Дивіться Таблицю 1 для вибору АРВ-препарату.

^b Дивіться Рисунок 2 щодо жінок і дівчат дітородного віку, що використовують DTG.

^c За винятком місцевостей, у яких рівень попередньої резистентності до EFV/невірапіну (NVP) перевищує 10%.

Схеми АРТ другого ряду^a

1. DTG у комбінації з основою у вигляді НІЗТ може бути рекомендований як схема другого ряду, якій віддають перевагу, для лікування людей, що живуть із ВІЛ і мають невдачу лікування на схемах без DTG
 - Дорослі та підлітки^b (умовна рекомендація, докази середньої достовірності)
 - Діти зі схваленим дозуванням DTG (умовна рекомендація, докази низької достовірності)
2. Бустовані інгібітори протеази в комбінації з оптимізованою основою з НІЗТ рекомендовано як схему другого ряду, якій віддають перевагу, для лікування людей, що живуть із ВІЛ і мають невдачу лікування на схемах на основі DTG (сильна рекомендація, докази середньої достовірності)

^a Таблиця 2 для вибору препаратів.

^b Живіться Рисунок 2 щодо жінок і дівчат дітородного віку, що використовують DTG.

DTG У АРТ ПЕРШОГО РЯДУ

Оновлений систематичний огляд, здійснений 2019 року з метою підтримки вказівок, ще раз підтвердив, що схема першого ряду на основі DTG у комбінації з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) веде до вищої вірусної супресії та нижчого ризику припинення лікування й розвитку резистентності до ліків проти ВІЛ у порівнянні зі схемами для лікування наївних дорослих на основі EFV. DTG має й інші переваги над EFV, зокрема нижчий ризик взаємодії між препаратами, швидшу вірусну супресію та вищий генетичний бар'єр щодо розвитку резистентності до препарату (8, 9). DTG також ефективний проти інфекції ВІЛ-2, яка має природну резистентність до EFV (10, 11).

Утім, було також виявлено підвищений ризик проблем зі сном та збільшення ваги (Рисунок 2) (12, 13).

Переваги та ризики використання DTG під час зачаття було оцінені шляхом огляду останніх даних із Ботсвани та інших країн і моделювання ризиків та переваг використання DTG серед молодих жінок дітородного віку на рівні загального населення (14, 15). З публікації звіту 2018 року ризик дефектів нервової трубки, асоційований із використанням DTG на момент зачаття, знизився, проте залишається статистично значуще вищим, ніж серед інших груп, що отримують АРТ (Рисунок 2). Необхідне подальше спостереження для більш упевненого підтвердження чи спростування свідчень про дефект нервової трубки; наразі на це спрямовано кілька досліджень. Під час надання АРТ необхідно застосовувати підхід, що орієнтується на жінку та заснований на правах людини. Жінкам слід надавати інформацію про переваги та ризики для ухвалення поінформованого рішення щодо використання DTG або інших АРТ (Рисунок 3).

Рисунок 2. Оновлення щодо ризику розвитку дефектів нервової трубки серед немовлят, народжених жінками, які приймали DTG до зачаття або в ранній період вагітності

Незважаючи на те, що поширеність дефектів нервової трубки, пов'язаних із використанням DTG під час зачаття, в дослідженні «Тсерато» знизилася з 0.94% (4 із 426 випадків) до 0.30% (5 із 1683 випадків), різниця в поширеності досі статистично значуще вища, ніж у групах, що приймали будь-які інші АРВ-препарати. Подальше дослідження Міністерства охорони здоров'я Ботсвани та Центрів контролю та профілактики захворювань (CDC) Сполучених Штатів збільшило кількість точок нагляду за результатами пологів у Ботсвані, розширюючи оцінне покриття пологів у Ботсвані з 72% у дослідженні «Тсерато» до 92% серед усіх пологів. Станом на березень 2019 року це дослідження виявило ще один випадок дефекту нервової трубки при використанні АРТ на основі DTG на момент зачаття (1 випадок із 152, 0.66%, 95% довірчий інтервал ((ДІ) 0.02-3.69%) проти 0 випадків із 381 пологів серед жінок, що на момент зачаття отримували АРТ не на основі DTG, і 2 випадків із 2328 пологів серед жінок, що не мають ВІЛ (0.09%, 95% ДІ 0.01-0.31%)). Систематичний огляд виокремив лише один випадок дефекту нервової трубки при зазначеному використанні DTG на момент зачаття – в проспективному міжнародному Реєстрі антиретровірусних вагітностей (1 випадок дефекту нервової трубки серед 247 випадків використання DTG на момент зачаття, 0.40%). Утім, поза Ботсваною, що не збагачує продукти харчування фолієвою кислотою на національному рівні, більшість повідомлень надходить із країн із національними програмами зі збагачення продуктів харчування фолієвою кислотою, що суттєво знижує поширеність дефектів нервової трубки серед загального населення (16).

Якщо підозри про дефект нервової трубки, що спостерігаються в дослідженні «Тсерато», будуть підтверджені, навіть при тому, що поширеність є утричі вищою, ніж серед інших груп населення, абсолютний ризик є дуже низьким, 0.30% – один випадок на 1000 загального населення з потенціалом до збільшення до 3 випадків на 1000, із різницею ризиків у дві одиниці на 1000 пологів у порівнянні з АРТ на основі EFV під час зачаття. Згідно з нещодавно наданими даними розширеного нагляду Міністерства охорони здоров'я та CDC у Ботсвані, зважений оцінний ризик залишається низьким і становить 0.36% (95% ДІ 0.10 – 0.62).

Дані щодо результатів пологів, зокрема й дефекту нервової трубки, серед жінок, що приймали інші інгібітори інтегрази, наразі свідчать про їхню безпеку, хоча кількість проспективних приконцепційних контактів є обмеженою, і більшість інформації надходить із багатих на ресурси місцевостей із національними програмами з фолієвої фортифікації продуктів. Необхідне подальше спостереження, щоби впевненіше підтвердити чи спростувати дані про дефект нервової трубки; наразі цьому присвячено кілька досліджень.

Рисунок 3. Орієнтація на жінку

Медичні послуги, що орієнтуються на жінку, передбачають підходи до лікування, що свідомо переймають перспективу жінок та їхніх родин і громад. Це означає, що медичні послуги сприймають жінок як активних учасниць та бенефіціарок надійних систем охорони здоров'я, що відповідають на потреби, права та побажання жінок у гуманний і холистичний спосіб (без примусу). Лікування надається з повагою до жіночої автономії щодо ухвалення рішень про своє здоров'я, а послуги охоплюють інформування та забезпечення вибору, що дає жінкам змогу ухвалювати поінформовані рішення. Потреби та погляди жінок та їхніх родин і громад є центральними в контексті надання медичної допомоги, а також розробки та втілення програм та послуг. Медичні послуги, що орієнтуються на жінку, підкріплюються двома керівними принципами: промоцією прав людини та ґендерної рівності.

Підхід до АРТ на основі прав людини

Вся АРТ повинна призначатися з дотриманням підходу, що базується на правах людини. Це означає, що жінки дітородного віку, а також вагітні жінки чи ті, що годують грудьми, отримують повну інформацію про ризики та переваги АРТ та медичного супроводу, що стосується їхнього випадку, та здобувають підтримку в ухваленні добровільних рішень щодо початку медичної терапії, її продовження та прихильності/утримання на лікуванні. Працівники сфери охорони здоров'я повинні допомагати жінкам отримувати допомогу згідно зі їхніми потребами щодо здоров'я та потребами їхніх дітей.

Джерело: Консолідовані настанови щодо сексуального та репродуктивного здоров'я та прав жінок, які живуть із ВІЛ. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2017.

Моделі ризику-користі демонструють, що переваги DTG для жінок дітородного віку, які вперше починають АРТ, що включають вищу материнську вірусну супресію та меншу кількість материнських смертей і випадків передачі сексуальним і вертикальним шляхом, ймовірно, переважають ризики, серед яких – захворюваність серед дорослих у зв'язку зі збільшенням ваги, асоційованим із DTG, та дитяча смертність серед немовлят вагітних жінок зі збільшеною вагою, асоційованою з DTG. Згідно з оцінками, DTG буде також більш економічно ефективним препаратом за рахунок попередження більшої кількості років життя з поправкою на інвалідність за меншу вартість, ніж EFV.



Рисунок 4. Збільшення ваги та застосування нових АРВ-препаратів

Оновлений мережевий метааналіз для вказівок 2019 року показав, що станом на 48 тиждень прийому АРТ на основі DTG є потенційно можливим збільшення маси тіла на 3-5 кг (докази низької достовірності). Найзначнішим збільшення ваги було в тих, що приймали схему TAF + 3TC + DTG. З огляду на це після початку лікування на основі DTG лікарі мають наголошувати на важливості здорової дієти, відмови від тютюну та регулярних фізичних вправ із метою контролю ваги.

Необхідні подальші дослідження у межах пацієнтських громад та груп адвокації для розуміння соціальних наслідків збільшення ваги. Перша реакція на збільшення ваги з боку залучених до досліджень громад і жінок, що мали досвід збільшення ваги при прийомі DTG, була позитивною, проте вони також бажали отримувати подальшу інформацію щодо потенційних наслідків для здоров'я в міру її доступності. Цими групами підкреслювалась важливість належного консультування та підтримки у зв'язку з потенційним збільшенням ваги.

DTG схвалений для використання серед дітей віком від шести років, що важать понад 15 кг, і широкодоступний для дітей вагою принаймні 20 кг, які можуть приймати дорослі, покриті плівкою таблетки в дозуванні 50 мг. Дозування DTG для дітей, що важать до 20 кг, очікуються наприкінці 2019 року; також наразі розробляються дисперговані таблетки для дітей; очікується, що вони будуть затверджені в середині 2020 року. Серед дітей, які не мають доступу до схваленого дозування DTG, ефективним варіантом, який схвалений до використання з моменту народження, є ралтегравір (RAL). RAL успішно зменшує вірусне навантаження серед немовлят із високою віремією, є безпечним та гарно переноситься новонародженими та немовлятами з високим ризиком інфікування.

Для людей із коінфекцією ВІЛ/ТБ дозування DTG слід підвищити до 50 мг двічі на день через лікарську взаємодію з рифампіцином. Ця додаткова доза DTG гарно переноситься й за ефективністю щодо вірусної супресії та відновлення кількості клітин CD4 порівнювана з EFV (17, 18).

400 мг EFV у схемі АРТ першого ряду

Оновлений систематичний огляд продемонстрував, що 400 мг EFV переноситься краще, ніж стандартна доза (600 мг EFV), що знижує ризик припинення лікування й серйозних побічних ефектів. Схеми, що містять 400 мг і 600 мг EFV, мають подібну вірусну супресію, смертність, а також побічні ефекти, пов'язані з психічним станом та нервовою системою.

400 мг EFV доступний у таблетках меншого розміру; таке дозування може потенційно зменшити витрати на лікування в порівнянні зі стандартним; обидва доступні як генерики в комбінаціях із фіксованою дозою.

Очікується, що використання 400 мг EFV замість 600 мг буде безпечнішим для вагітних жінок. Дані з дослідження Тсерато в Ботсвані показують, що прийом 600 мг EFV під час вагітності безпечніший, ніж прийом схем на основі лопінавіру/ритонавіру (LPV/r) або невірапіну (NVP) на момент зачаття; його безпечність порівнювана з безпечністю в контексті вагітності DTG без збільшення ризику розвитку дефекту нервової трубки (19). Фармакокінетичні та фармакодинамічні дослідження свідчать, що концентрація лікарської речовини при прийомі 400 мг EFV дещо знижується, проте залишається в межах терапевтичного діапазону й навряд чи впливає на зниження ефективності (6). Не рекомендується застосовувати ні 400 мг, ні 600 мг EFV у контексті великого поширення попередньої резистентності до препаратів проти ВІЛ.

400 мг EFV можна приймати разом із препаратами проти туберкульозу на основі рифампіцину, оскільки спільне використання добре переноситься, а концентрація в плазмі перевищує показник, який вважається нижнім лімітом ефективності (5).

Загалом докази підтримують використання DTG у схваленому дозуванні як препарату першого ряду, якому віддають перевагу, серед усіх людей, що живуть із ВІЛ, зокрема дорослих, вагітних жінок, жінок і дівчат дитородного віку, дітей і людей із коінфекцією ВІЛ/ТБ. 400 мг EFV рекомендується як альтернативний препарат, вживання ж 600 мг EFV допускається в особливих випадках. RAL рекомендується застосовувати для немовлят; він може вважатися альтернативою в тому разі, коли тверді рецептури LPV/r недоступні для дітей вагою до 20 кг (Таблиця 1).

Надавачі медичних послуг повинні пропонувати жінкам точну та надійну інформацію, яка відповідає їхньому віку, та надавати варіанти, які забезпечать їх можливістю ухвалювати поінформовані рішення щодо використання позитивних схем АРТ (Рисунок 3).

Таблиця 1. Пріоритетні та альтернативні схеми АРТ першого ряду

Група населення	Пріоритетна схема першого ряду	Альтернативна схема першого ряду	Особливі випадки
Дорослі та підлітки	TDF + 3TC (або FTC) + DTG ^a	TDF + 3TC + EFV 400 мг ^b	TDF + 3TC (або FTC) + EFV 600 мг ^b AZT + 3TC + EFV 600 мг ^b TDF + 3TC (або FTC) + ІП/г ^b TDF + 3TC (або FTC) + RAL TAF ^c + 3TC (або FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^a
Діти	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/r ABC + 3TC + RAL ^e TAF + 3TC (або FTC) + DTG ^f	ABC + 3TC + EFV (або NVP) AZT + 3TC + EFV ^g (або NVP) AZT + 3TC + LPV/r (або RAL)
Немовлята	AZT + 3TC + RAL ^h	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/r ⁱ

3TC: ламівудин; ABC: абакавір; AZT: зидовудин; DTG: долутеґравір; EFV: ефавіренц; FTC: емтрицитабін; LPV/г: лопінавір/ритонавір; NVP: невірапін; ІП/г: інгібітор протеази, підсилений ритонавіром; RAL: ралтеґравір; TAF: тенофовір алафенамід; TDF: тенофовір дизопроксил fumarat.

^a Дорослим жінкам та дівчаткам дітородного віку або потенціалу слід пропонувати ефективну контрацепцію. DTG можна призначати дорослим жінкам та дівчаткам дітородного віку або потенціалу, які планують завагітніти або не використовують чи не мають доступу до постійної та ефективної контрацепції, якщо вони були повністю поінформовані про можливе збільшення ризику виникнення дефектів нервової трубки (при зачатті та до кінця першого триместру). Якщо жінки виявляють вагітність після першого триместру, DTG слід починати або продовжувати протягом всієї тривалості вагітності (Рисунок 2).

^b Схема АРТ на основі EFV не повинна застосовуватися в умовах, де оцінка поширеність попередньої резистентності до EFV становить або перевищує 10%. Схема АРТ на основі DTG є тою, якій віддається перевага, а якщо DTG недоступний, слід використовувати схему з підсиленням ІП. Вибір ІП/г залежить від програмних характеристик.

^c TAF можна розглядати для людей із наявним остеопорозом та/або порушенням функції нирок.

^d Для вікових та вагових груп зі схваленим дозуванням DTG.

^e RAL слід застосовувати як альтернативну схему лише в тому випадку, коли тверді рецептури LPV/r недоступні.

^f Для вікових та вагових груп зі схваленим дозуванням TAF.

^g EFV не слід застосовувати для дітей віком до трьох років.

^h Немовлят, що починають АРТ зі схеми на основі RAL, слід якнайшвидше переводити на LPV/r твердої рецептури.

ⁱ Сироп або гранули LPV/г можна застосовувати при початку після двотижневого віку.



DTG у схемі АРТ другого ряду

Оновлені огляди доказів оцінили ефективність і безпечність DTG у комбінації з оптимізованим НІЗТ як основою для людей із лікувальною невдачею схеми першого ряду не на основі DTG. Аналіз підтвердив рекомендації 2018 року, продемонструвавши, що DTG у цілому безпечніший і ефективніший, ніж схеми другого ряду на основі інгібітора протеази (ІП).

Це, а також інші переваги, як-от нижча вартість, менше потенційних взаємодій між препаратами, менша кількість таблеток і наявність комбінацій фіксованих щоденних доз, є причиною того, що DTG рекомендується як препарат, якому віддається перевага, для схем АРТ другого ряду для дорослих, підлітків та дітей із лікувальною невдачею схеми першого ряду не на основі DTG. Серед людей із лікувальною невдачею схеми першого ряду на основі DTG слід застосовувати схему на основі підсиленого ІП (Таблиця 2).

Таблиця 2. Пріоритетні та альтернативні схеми АРТ другого ряду

Група населення	Неефективна схема першого ряду	Пріоритетна схема другого ряду	Альтернативна схема другого ряду
Дорослі та підлітки ^a	TDF ^b + 3TC (або FTC) + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (або LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r ^d
	TDF + 3TC (або FTC) + EFV (або NVP)	AZT + 3TC + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (або LPV/r чи DRV/r) ^d
	AZT + 3TC + EFV (або NVP)	TDF ^b + 3TC (або FTC) + DTG ^c	TDF ^b + 3TC (або FTC) + ATV/r (або LPV/r чи DRV/r) ^d
Діти та немовлята	ABC + 3TC + DTG ^e	AZT + 3TC + LPV/r (або ATV/r ^f)	AZT + 3TC + DRV/r ^g
	ABC (або AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (або ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (або ABC) + 3TC + RAL
	ABC (або AZT) + 3TC + EFV	AZT (або ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (або ABC) + 3TC + LPV/r (або ATV/r ^f)
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG ^e	ABC + 3TC + LPV/r (або ATV/r ^f чи DRV/r ^g)

3TC: ламівудин; ABC: абакавір; ATV/r: атазанавір/ритонавір; AZT: зидовудин; DRV/r: дарунавір/ритонавір; DTG: долутегравір; EFV: ефавіренц; FTC: емтрицитабін; LPV/r: лопінавір/ритонавір; NVP: невірапін; RAL: ралтегравір; TDF: тенофовір дизопроксил фумарат.

^a Послідовність, якщо в АРТ першого ряду використовувався ІП: ATV/r (або LPV/r чи DRV/r, залежно від програмних міркувань) + TDF + 3TC (або FTC), а потім AZT + 3TC + DTG у АРТ другого ряду.

^b Дорослим жінкам та дівчаткам дітородного віку або потенціалу слід пропонувати ефективну контрацепцію. DTG можна призначати дорослим жінкам та дівчаткам дітородного віку або потенціалу, які планують завагітніти або не використовують чи не мають доступу до постійної та ефективної контрацепції, якщо вони були повністю поінформовані про можливе збільшення ризику виникнення дефектів нервової трубки (при зачатті та до кінця першого триместру). Якщо жінки виявляють вагітність після першого триместру, DTG слід починати або продовжувати протягом всієї тривалості вагітності (Рисунок 2).

^c За особливих обставин TAF (тенфовір алафенамід) може використовуватися як альтернативний НІЗТ для дорослих та підлітків.

^d RAL + LPV/r може використовуватися як альтернативна схема АРТ другого ряду для дорослих та підлітків.

^e Європейське агентство з лікарських засобів наразі схвалює використання DTG лише для дітей вагою принаймні 15 кг і більш широко – для дітей вагою понад 20 кг, які можуть приймати дорослі таблетки з плівковою оболонкою в 50 мг. Наразі тривають дослідження, спрямовані з'ясувати дозування для маленьких дітей; схвалені рекомендації очікуються 2020 року, проте залишаються чинними рекомендації ВООЗ 2016 року (ІП для дітей із лікарською невдачею ННІЗТ і RAL для дітей із лікарською невдачею LPV/r). TAF (тенфовір алафенамід) може застосовуватися як альтернативний НІЗТ для дітей вагою принаймні 25 кг.

^f ATV/r може застосовуватися як альтернатива LPV/r для дітей віком понад три місяці, проте при виборі цієї схеми слід враховувати обмежену наявність рецептур для дітей віком до шести років, брак рецептур із фіксованою дозою та вимогу щодо окремого прийому підсилювача ритонавіру.

^g DRV не повинен використовуватися для дітей віком до трьох років і мусить поєднуватися з відповідним дозуванням ритонавіру.

Перехід на DTG та 400 мг EFV у національних програмах із ВІЛ

Наразі понад один мільйон людей у країнах із низьким та середнім рівнем доходів, які живуть із ВІЛ, приймають DTG. Ботсвана, Бразилія, Кенія, Нігерія та Уганда почали застосовувати DTG як препарат першого ряду, якому віддається перевага, повсюдно та за різних вихідних умов. Станом на початок 2019 року понад 75 країн із низьким та середнім рівнем достатку додали DTG до своїх національних рекомендацій, понад 35 почали закупівлі; багато країн очікують отримати перші поставки генеричних DTG-препаратів.

Багато постачальників здатні виготовляти DTG як окремий продукт і як частину комбінації з фіксованою дозою й уже почали розширювати свою спроможність у відповідь на збільшення попиту. Наразі не очікується жодної нестачі виробничих потужностей, проте країни повинні здійснювати ефективне планування поставок.

Кенія, Замбія та Зімбабве перейшли з дозування EFV у 600 мг на 400 мг, й наразі приблизно 1.7 мільйона людей, що живуть із ВІЛ, отримують TDF + 3TC + EFV 400 мг. Понад 25 країн додали схеми, що містять 400 мг EFV, до своїх національних керівництв, і, згідно з Глобальним фондом боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, 18 країн налагодили процеси закупівель TDF + 3TC + EFV 400 мг на 2019 рік.

Клінічні міркування та особливості реалізації

Ризик виникнення взаємодій між препаратами є низьким, проте DTG не повинен використовуватися з певними протисудомними засобами (як-от фенітоїном та фенобарбіталом) і не повинен вживатися разом із катіонітами, що містять антациди (як-от кальцієм і магнієм), проносними засобами та полівітамінними добавками через ризик хеляції, що призводить до субтерапевтичного рівня DTG. Якщо не можна уникнути використання цих засобів, DTG слід вживати за дві години до або шість годин після препаратів, що містять полівалентні катіони (20).

Програми з ВІЛ повинні бути ретельно сплановані для забезпечення того, що пропозиція DTG зможе задовільнити очікуваний попит; рекомендується застосовувати поетапний підхід. Кілька країн затвердили підходи до початку переходу на DTG серед людей, які починають АРТ першого ряду та/або тих, хто вже отримують схеми АРТ першого ряду на основі ННІЗТ, проте не переносять чи мають протипоказання до прийому ННІЗТ. Протягом перехідного періоду слід забезпечити достатні запаси чинних і нових схем.

Не всі країни можуть здійснити перехід одночасно або з однаковою швидкістю. Деякі країни мають обмежену спроможність розробляти та управляти одночасно кількома політиками зі впровадження. Слід враховувати кілька клінічних, операційних і програмних факторів (Рисунок 5). Партнери зі впровадження розробили спеціальні набори інструментів та контрольні списки, які мають допомогти країнам під час переходу (21,22).

Рисунок 5. Основні фактори, які можуть впливати на перехід на DTG

Клінічні та епідеміологічні		Логістичні		Програмні та керівні	
					
• % ВІЛ+ жінок репродуктивного потенціалу • ЛЖВ на субоптимальних схемах першого ряду (як-от NVP та ІП/р) • Доступність варіантів другого та третього ряду • % попередньої резистентності до ННІЗТ		• Запаси EFV та DTG • Доступ до варіантів контрацепції • Доступ до тестування вірусного навантаження • Наявність комбінацій із фіксованою дозою та окремих рецептур • Доступність генеричних рецептур		• Включення в національні рекомендації • Спроможність ланцюгів постачання • Розвиток потенціалу та навчання надавачів медичних послуг • Роз'яснення керівництв громаді • Моніторинг токсичності та системи моніторингу безпечності під час вагітності	

Важливою деталлю є те, яким чином переводити стабільних людей на схеми АРТ на основі DTG (Таблиці 3 та 4). Оскільки перехід на оптимальні схеми може мати клінічні та програмні переваги, країнам слід широко розглядати подібний варіант. Слід заохочувати здійснення рутинного моніторингу вірусного навантаження як хорошої практики згідно з рекомендаціями ВООЗ, проте тестування вірусного навантаження не повинно бути умовою переходу на оптимальну схему. Втім, тестування вірусного навантаження може бути пріоритетом після зміни схеми для людей, чиє вірусне навантаження не тестувалося перед переходом. Якщо країни затвердять перехід на інші АРВ-препарати за відсутності результатів тестування на вірусне навантаження, заохочується уважний моніторинг популяційного рівня вірусного навантаження та нагляд за резистентністю до препаратів.

Перехід на DTG та інші оптимальні препарати для дітей підтримується додатком щодо дозування ВООЗ від 2019 року та переліком оптимальних АРВ-препаратів та списком обмеженого використання від 2018 року (23). Рекомендації щодо найкращого переходу на оптимальні препарати також надаються партнерами Робочої групи з питань закупівель АРВП, яка продовжує сприяти пулінгу закупівель і постачання АРВ-препаратів для дітей у країнах із низьким та середнім рівнем достатків (24).

Інші ключові інтервенції для посилення під час перехідного періоду охоплюють активне спостереження за токсичністю та підтримку й консультування щодо прихильності.



Таблиця 3. Інформація щодо переходу на TDF + 3TC + DTG серед дорослих та підлітків

Сценарій переходу на лікування	Рекомендований підхід	Коментарі
DTG для людей, які живуть із ВІЛ та починають АРТ		
Дорослі та підлітки ^a	Починайте TDF + 3TC + DTG	- Потенційний ризик дефекту нервової трубки серед немовлят, які мали контакт із DTG на момент зачаття. - Жінки, які не використовують або не мають доступу до контрацепції, а також ті, що планують вагітність, можуть використовувати як DTG, так і EFV, якщо їх було поінформовано про ризики та переваги кожної схеми.
Вагітні жінки та ті, що годують грудьми ^b	Починайте TDF + 3TC + DTG	Залишається шанс зачаття під час вигодовування грудьми.
Коінфекція ТБ	Починайте TDF + 3TC + DTG (необхідне коригування дози DTG)	DTG 50 мг двічі на день за використання рифампіцину як схеми лікування ТБ.
DTG для людей, які живуть із ВІЛ та вже використовують схему АРТ першого ряду		
Клінічна або імунна невдача чи відсутність вірусної супресії	Переходьте на AZT + 3TC + DTG чи ІП/р ^c	- Відсутні докази, які би підтверджували ефективність DTG при використанні в комбінації з неактивною основою НІЗТ. - Надавайте підтримку прихильності.
Пригнічене вірусне навантаження	Згідно з національними рекомендаціями, може розглядатися заміна на TDF + 3TC + DTG	- Заміна повинна розглядатися в контексті забезпеченості препаратами та бажань пацієнтів. - Заміна може спричиняти нові побічні ефекти та впливати на прихильність. - Схеми на основі DTG можуть бути надійніші в довготривалій перспективі.
Клінічна та імунологічна стабільність ^d та невідоме вірусне навантаження	Пріоритезуйте тестування на вірусне навантаження чи оцініть інші програмні чи клінічні індикатори для заміни на АРТ на основі DTG	- Відсутні докази, які би підтверджували ефективність DTG при використанні в комбінації з неактивною основою НІЗТ. - Надавайте підтримку прихильності.
Стабільність ^d на субоптимальних схемах АРТ першого ряду	Замініть на TDF + 3TC + DTG	- Заміна може спричиняти нові побічні ефекти. - Надавайте підтримку прихильності.

ЗТС: ламівудин; AZT: зидовудин; DTG: долутеґравір; EFV: ефавіренц; НІЗТ: нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази; ІП/р: інгібітор протеази, підсилений ритонавіром; TDF: тенофовір дизопроксил фумарат; ТБ: туберкульоз.

^a Жінкам та дівчатам дітородного віку повинна пропонуватися ефективна контрацепція. DTG може призначатися дорослим жінкам та дівчатам дітородного віку, які бажають завагітніти або не приймають чи не мають доступу до постійної та ефективної контрацепції, якщо вони були повністю поінформовані про потенційне збільшення ризику розвитку дефекту нервової трубки (під час зачаття та до кінця першого триместру).

^b Якщо жінка дізнається про вагітність після першого триместру, DTG слід почати або продовжити протягом усієї тривалості вагітності.

^c Після оцінки прихильності та стабільно визначального вірусного навантаження.

^d Стабільність згідно з національними керівництвами.

Таблиця 4. Інформація щодо переходу на оптимальні схеми АРТ для стабільних згідно з національними керівництвами дітей

Чинний режим	Вага	Оптимальний режим для переходу	Умови
AZT + 3TC + NVP	<20 кг	ABC + 3TC + LPV/r	За умови стабільності дітей можна переводити на DTG після досягнення ними ваги в 20 кг
AZT + 3TC + EFV	20–30 кг	ABC + 3TC + DTG	За умови стабільності дітей можна переводити на TDF + 3TC + DTG після досягнення ними ваги в 30 кг
ABC + 3TC + NVP			
	>30 кг	TDF + 3TC + DTG	—
ABC + 3TC + EFV	<20 кг	Жодних змін до досягнення ваги в 20 кг, за винятком виникнення лікувальної невдачі	Перехід на оптимальні схеми для таких дітей є важливим після досягнення ними ваги в 20 кг; DTG може застосовуватися при прийомі один раз на день
	20–30 кг	ABC + 3TC + DTG	За умови стабільності дітей можна переводити на TDF + 3TC + DTG після досягнення ними ваги в 30 кг
	>30 кг	TDF + 3TC + DTG	—
ABC + 3TC + LPV/r AZT + 3TC + LPV/r	<20 кг	Жодних змін до досягнення ваги в 20 кг, за винятком виникнення лікувальної невдачі	Забезпечте якнайшвидший перехід для зменшення кількості таблеток, що мають споживатися. Перехід із AZT + 3TC + LPV/r на ABC + 3TC + LPV/r може також розглядатися як шлях зменшення кількості таблеток і збереження антивірусної переваги послідовності НІЗТ
	20–30 кг	ABC + 3TC + DTG	За умови стабільності дітей можна переводити на TDF + 3TC + DTG після досягнення ними ваги в 30 кг
	>30 кг	TDF + 3TC + DTG	—

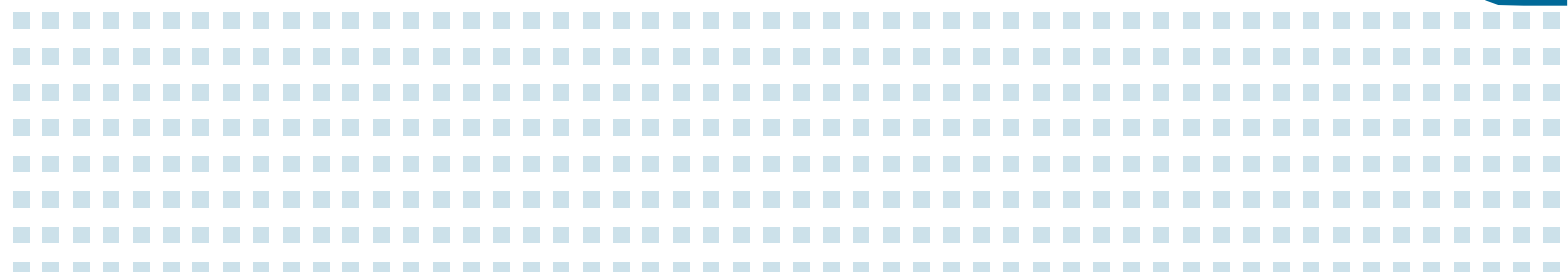
3TC: ламівудин; ABC: абакавір; AZT: зидовудин; DTG: долутеґравір; EFV: ефавіренц; LPV/r: лопінавір/ритонавір; НІЗТ: нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази; NVP: невірапін; TDF: тенофовір дизопроксил фумарат.



©JohnRaeNYC

ДЖЕРЕЛА

- 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).
- 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.
- 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_2018final.pdf), accessed 10 July 2019.
- 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].
- Cerrone M, Wang X, Neary M, Weaver C, Fedele S, Day-Weber I et al. Pharmacokinetics of efavirenz 400 mg once daily coadministered with isoniazid and rifampicin in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2018;68:446–52.
- 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.
- 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).
- Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52:981–94.
- Llibre JM, Pulido F, García F, García Delgado M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev*. 2015;17:56–64.
- 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.
- 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.
- 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.
- Hill A, Waters L, Pozniak A. Are new antiretroviral treatments increasing the risks of clinical obesity? *J Virus Erad*. 2019;5:e45–7.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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 Defic Syndr*. 2013;62:21–7.
- 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].
- 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.
- HIV drug interactions [online database]. Liverpool: University of Liverpool; 2018 (<https://www.hiv-druginteractions.org>, accessed 10 July 2019).
- 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).
- HIV new product introduction guide. Boston: Clinton Health Access Initiative, 2017 (<https://clintonhealth.app.box.com/s/1kshjlcxrss8l37g7onpf4jj5te1dcxc>, accessed 10 July 2019).
- 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).
- 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).



Звертайтеся для більш детальної інформації:

Всесвітня організація охорони здоров'я
Відділ із ВІЛ/СНІДу
проспект Апіа, 20
1211 Женева 27
Швейцарія

E-mail: hiv-aids@who.int

www.who.int/hiv