



World Health  
Organization

## ТИМЧАСОВІ НАСТАНОВИ



**ОНОВЛЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СХЕМ  
АРТ ПЕРШОГО ТА ДРУГОГО РЯДУ І  
ПОСТКОНТАКТНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ, ТА  
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО РАННЬОЇ  
ДІАГНОСТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У НЕМОВЛЯТ**

ДОДАТОК ДО КОНСОЛІДОВАНИХ НАСТАНОВ 2016 РОКУ З  
ВИКОРИСТАННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ  
ЛІКУВАННЯ ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

ГРУДЕНЬ 2018

ЛІКУВАННЯ ВІЛ



**ОНОВЛЕНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО СХЕМ  
АРТ ПЕРШОГО ТА ДРУГОГО РЯДУ І  
ПОСТКОНТАКТНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ, ТА  
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО РАННЬОЇ  
ДІАГНОСТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ У НЕМОВЛЯТ**

ДОДАТОК ДО КОНСОЛІДОВАНИХ НАСТАНОВ 2016 РОКУ З  
ВИКОРИСТАННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ  
ЛІКУВАННЯ ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

ГРУДЕНЬ 2018

Обмеження відповідальності: Цей переклад українською мовою не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу. Єдиним автентичним виданням є оригінальне видання ВООЗ англійською мовою.

WHO/CDS/HIV/18.51

### © Всесвітня організація охорони здоров'я 2018

Деякі права застережені. Даний матеріал доступний 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 даною ліцензією, ви можете копіювати, поширювати і адаптувати цю роботу з некомерційною метою, за умов належного цитування, як зазначено нижче. Будь-яке використання цієї роботи можливе за умов відсутності тверджень або натяків, що ВООЗ підтримує будь-яку конкретну організацію, товари або послуги. Використання логотипу ВООЗ не дозволяється. Якщо ви адаптуєте даний матеріал, то ліцензія на ваш матеріал має бути такою ж, або еквівалентною ліцензії Creative Commons. Якщо ви перекладаєте дану роботу, то слід додати наступне застереження разом із посиланням на оригінал: «Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). ВООЗ не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу. Єдиним автентичним виданням є оригінальне видання ВООЗ англійською мовою».

Будь-яка медіація спорів, що виникають стосовно ліцензії, має проводитися відповідно до правил медіації Всесвітньої організації інтелектуальної власності.

**Пропонований формат цитування.** Оновлені рекомендації щодо схем АРТ першого та другого ряду і постконтактної профілактики, та рекомендації щодо ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят. Додаток до консолідованих настанов 2016 року з використання антиретровірусних препаратів для лікування та попередження ВІЛ-інфекції: Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2018 (WHO/CDS/HIV/18.51). Ліцензія: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

**Бібліографічні дані CIP.** Бібліографічні дані CIP доступні за посиланням: <http://apps.who.int/iris>.

**Продажі, права й ліцензування.** Для придбання публікацій ВООЗ, див. <http://apps.who.int/bookorders>. Для відправлення запитів на комерційне використання або отримання інформації про права і ліцензування, див. <http://www.who.int/about/licensing>.

**Матеріали третіх сторін.** Якщо ви бажаєте повторно використати матеріали з даної публікації, які належать третій стороні, наприклад, таблиці, графіки або зображення, то ви самі відповідаєте за визначення, чи необхідно отримувати дозвіл на таке використання, і за отримання дозволу від власника авторських прав. Ризик претензій, пов'язаних із порушенням прав на будь-який компонент, що належить третім сторонам, покладається лише на користувача.

**Загальні застереження.** Застосовані визначення і подача матеріалу в цій публікації не означають вираження будь-якої думки з боку ВООЗ стосовно правового статусу будь-якої країни, території, міста чи області, або відповідних органів влади, або стосовно визначення відповідних меж чи кордонів. Пунктирні або штрих-пунктирні лінії на карті означають відповідні межі, стосовно яких може ще не бути досягнуто повної згоди.

Зазначення окремих компаній або продукції окремих виробників не означає, що вони підтримуються або рекомендуються ВООЗ більше ніж інші подібні, але не згадані компанії або продукція. За винятком помилок і пропусків, назви патентованої продукції пишуться з великої літери.

ВООЗ вживає усіх можливих заходів для перевірки інформації, що міститься в цій публікації. Проте, опублікований матеріал поширюється без жодних гарантій, явно чи неявно висловлених. Відповідальність за тлумачення і використання цього матеріалу покладається на читача. У жодному випадку ВООЗ не відповідає за збитки, пов'язані з його використанням.



# Зміст

Подяки	vi
Визначення ключових термінів	viii
Скорочення та аббревіатури	ix
Основні положення	x
<b>1. Цілі та цільова аудиторія настанов</b>	<b>13</b>
1.1 Цілі	13
1.2 Цільова аудиторія	13
1.3 Основоположні принципи	13
<b>2. Схеми АРВ-препаратів для осіб, які розпочинають АРТ</b>	<b>14</b>
2.1 Стисла інформація	15
2.2 Підтверджувальні доказові дані	16
2.3 Обґрунтування доцільності рекомендацій	22
2.4 Клінічні міркування та реалізація рекомендацій	26
2.5 Прогалини у наукових дослідженнях	30
<b>3. Схеми АРВ-препаратів другої лінії</b>	<b>31</b>
3.1 Стисла інформація	31
3.2 Підтверджувальні доказові дані	32
3.3 Обґрунтування доцільності рекомендацій	34
3.4 Прогалини у наукових дослідженнях	36
<b>4. Яку схему застосовувати для постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції</b>	<b>37</b>
4.1 Стисла інформація	37
4.2 Підтверджувальні доказові дані	38
4.3 Врахування аспектів, пов'язаних з реалізацією рекомендації	39
4.4 Прогалини у наукових дослідженнях	39
<b>5. Рання діагностика немовлят</b>	<b>40</b>
5.1 Стисла інформація	40
5.2 Підтверджувальні докази	40
5.3 Обґрунтування доцільності рекомендацій	41
5.4 Врахування аспектів, пов'язаних з реалізацією рекомендації	43
5.5 Прогалини у наукових дослідженнях	43
<b>6. Плани щодо оновлення, поширення та оцінки</b>	<b>44</b>
<b>Посилання</b>	<b>45</b>
<b>Додатки</b>	<b>52</b>
Додаток 1. Методи розробки даних настанов	53
Додаток 2. Лікарська токсичність та взаємодія АРВ-препаратів	57
Додаток 3. Дозування АРВ-препаратів	61
Додаток 4. Стандартна операційна процедура для раннього діагностичного тестування немовлят	76
Додаток 5. Переглянутий спрощений алгоритм ранньої діагностики у немовлят	77

# Веб-додатки

<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/>

## **Веб-додаток А.**

Декларація інтересів членів Групи з розробки настанов та Групи зовнішніх рецензентів

WHO/CDS/HIV/18.24

## **Веб-додаток Б.**

Систематичний огляд літератури та мета-аналіз мережі для оцінки АРТ першого ряду

WHO/CDS/HIV/18.25

## **Веб-додаток В.**

Звіт щодо безпеки долутегравіру для вагітних та годуючих жінок

WHO/CDS/HIV/18.26

## **Веб-додаток Г.**

Опитування щодо цінностей та переваг

WHO/CDS/HIV/18.27

## **Веб-додаток Ґ.**

Рекомендації щодо застосування гормональних контрацептивів жінками, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ

WHO/CDS/HIV/18.28

## **Веб-додаток Д.**

Систематичний огляд: на яку схему АРТ слід перейти у разі невдачі лікування препаратами першого ряду

WHO/CDS/HIV/18.29

## **Веб-додаток Е.**

Систематичний огляд безпеки та ефективності АРВ-препаратів для постконтактної профілактики

WHO/CDS/HIV/18.30

## **Веб-додаток Є.**

Мета-аналіз та огляд літератури щодо невизначених результатів, отриманих під час діагностичного раннього тестування немовлят на ВІЛ

WHO/CDS/HIV/18.31

## **Веб-додаток Ж.**

Звіт щодо рентабельності впровадження діапазону невизначених результатів для ранньої діагностики немовлят на ВІЛ

WHO/CDS/HIV/18.32

## **Веб-додаток З.**

Таблиця лікарської взаємодії

WHO/CDS/HIV/18.33

## ПОДЯКИ

### Група з розробки настанов

**Співголови:** Елейн Абрамс (ICAP, Колумбійський університет, США) та Серж Ехолі (Абіджанський університет, навчальна лікарня Трейчвіль, Кот-д'Івуар)

**Методист:** Ненсі Сантессо (методист з системи GRADE, Університет імені Макмастера, Канада)

**Флоренс Анам** (ICW Global, Кенія), **Сергій Антоняк** (Український центр громадського здоров'я), **Лінда Барлоу-Моша** (Університет Макерере, Науково-дослідна співпраця з університетом Джона Хопкінса, Уганда), **Марк Бойд** (Університет Аделаїди, Австралія), **Олександра Калмі** (Університетська лікарня Женеви, Швейцарія), **Мохамед Чакрун** (Університетська лікарня м. Монастір, Туніс), **Мартін Чу** (Товариство з підтримки хворих на СНІД в Куала-Лумпурі, Малайзія), **Марк Коттон** (Університет Стелленбош, Південна Африка), **Тендані Гаолате** (Міністерство охорони здоров'я, Ботсвана), **Ерік Гемаер** (MSF, Південна Африка), **Андреас Ян** (ITESH, Малаві), **Нагалінгесваран Кумарасамі** (Медичний центр YRGCARE, Індія), **Туї Ле** (Дюкський університет, США), **Валеріана Лерой** (Національний інститут охорони здоров'я та медичних досліджень, Національне агентство з дослідження СНІДу, Франція), **Отман Меллук** (Міжнародна коаліція по готовності до лікування, Марокко), **Ірен Мукуї** (Міністерство охорони здоров'я, Кенія), **Анжела Мушаві** (Міністерство охорони здоров'я та догляду за дітьми, Зімбабве), **Ландон Майер** (Університет Кейптауна, Південна Африка), **Тханьяве Путханакіт** (Університет Чулалонга, Бангкок, Таїланд), **Пабло Рохо** (Комплутенський університет Мадрида, Іспанія), **Гейл Шерман** (Університет Вітватерстранда, Південна Африка), **Венді Стівенс** (NHLS та Університет Вітватерстранда, Південна Африка), **Франсуа Вентер** (Університет Вітватерстранда, Південна Африка) та **Енмері Венсінг** (Університетський медичний центр м. Утрехт, Нідерланди).

### Декларація інтересів членів Групи з розробки настанов

Між трьома членами Групи з розробки настанов виник конфлікт інтересів, в результаті чого вони були відсторонені від процесу прийняття рішень щодо рекомендацій для схем антиретровірусних препаратів. У Веб-додатку А надано детальну інформацію про управління конфліктами інтересів.

### Представники агентств ООН та інших партнерських організацій

**Хізер Олександр** (Центри контролю та профілактики захворювань, США), **Каролін Амоле** (Ініціатива фонду Клінтона з ВІЛ/СНІДу), **Ава Авалос** (Міністерство охорони здоров'я, Ботсвана), **Кармен Перес Касас** (Unitaid, Швейцарія), **Смілька де Луссіні** (Unitaid), **Шаффік Ессаджі** (ЮНІСЕФ), **Аде Факоя** (Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Швейцарія), **Пітер Годфрі-Фауссет** (ЮНЕЙДС), **Крістін Малаті** (Агентство США з міжнародного розвитку), **Елліот Ріазес** (Центри контролю та профілактики захворювань, США), **Джиліан Сакс** (Ініціатива фонду Клінтона з ВІЛ/СНІДу), та **Джордж Сіберрі** (Апарат Глобального координатора США з питань протидії СНІД, США).

### Команда з підготовки систематичних оглядів

**Лаура Бройлес**, **Дебі Боерас**, **Роберт Луо** (Global Health Impact Group, США), **Натан Форд** (ВООЗ, Швейцарія), **Ендрю Хілл** (Ліверпульський університет, Велика Британія), **Стівен Кантерс** (Precision Xtract, Канада) та **Зара Шубер** (Імперський коледж Лондона, Велика Британія).

### Особи, які зробили внесок у підготовку підтверджувальних доказових даних

Надання інформації щодо фармакокінетики долутегравіру при вагітності та лікуванні коінфекції туберкульозу: **Марта Боффіто** (Імперський коледж Лондона); підготовка звіту для ВООЗ щодо безпеки долутегравіру при вагітності та грудному вигодовуванні: **Лінн Мофенсон** (Фонд Елізабет Глазер з лікування дітей, хворих на СНІД); підготовка звіту про ефективність витрат невизначеного діапазону для ранньої діагностики ВІЛ у дітей молодшого віку: **Девід Дауді**, **Карл Джонсон**, **Філ Сальваторе** та (Школа громадського здоров'я Блумберга, Університет Джона Гопкінса), надання попередніх результатів



стосовно дефекту нервової трубки з дослідження Цепамо, Ботсвана: Ребекка Заш (Партнерство Інституту боротьби зі СНІДом Ботсвани та Гарварду)

## Група зовнішніх рецензентів

Ціці Аполло (Міністерство охорони здоров'я, Зімбабве), Мартін Отон (Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією), Шаффік Ессаджі (ЮНІСЕФ, Нью-Йорк, США), Аде Факоя (Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Женева, Швейцарія), Марсело Фрейтас (ICAP, Мозамбік), Беатріс Грінштейн (Фундасо Освальдо Крус, Бразилія), Дайан Хавлір (Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, США), Синтія Мур (Відділ вроджених та здобутих вад розвитку, Національний центр з вроджених та здобутих вад розвитку, Центри контролю та профілактики захворювань США, США), Когі Найду (CAPRISA, Південна Африка), Ейєрусалем Негуссі (Міністерство охорони здоров'я, Ефіопія), Седрик Нінінахазве (Глобальна мережа молодих людей, що живуть з ВІЛ, Нідерланди), Сильвія Ожу (Інститут вірусології людини Мерілендського університету, Кенія), Ендрю Прендергаст (Лондонський університет королеви Марії, Велика Британія та Інститут Звітамбо, Зімбабве), Еліот Ріазес (Центри контролю та профілактики захворювань США, США), Натан Шаффер (незалежний консультант), Джордж Сіберрі (Апарат Глобального координатора США з питань протидії СНІД, США), Аннетт Сон (TREAT Asia and amfAR, Таїланд) та Міріам Таегтмейер (Ліверпульська школа тропічної медицини, Велика Британія).

## Керівна група ВООЗ з розробки настанов

Аннабель Баддлі (Глобальна програма ВООЗ з туберкульозу), Сильвія Бертаньоліо, Мег Догерті, Натан Форд, Боніфаций Донгмо Нгуїмфак, Мартина Пенаццато, Франсуаза Рено, Вінді Сінг, Марко Віторія, Лара Войнов (Департамент ВІЛ), Френк Люл (Регіональне бюро ВООЗ у Африці), і Найджел Роллінз (Департамент здоров'я матері та дитини).

## Персонал, консультанти та інтерни ВООЗ

Наступні працівники та консультанти ВООЗ сприяли розробці цих настанов: Ян Аскеу, Джеймс Кіарі, Мері-Елuned Гаффільд, Манджула Нарасімхан, Олуфемі Оладапо (Департамент репродуктивного здоров'я та досліджень), Серена Брусаменто, Аніса Гадршенас, Шанталь Мігоне, Аджай Рангарадж (Департамент ВІЛ), Мерседес Перес Гонзалес, Віола Маколік Сарінік (Департамент основних лікарських засобів та медичних препаратів), Андреас Рейс (Департамент глобальної етики у сфері охорони здоров'я). Жасмін Лейтеріо, Лоран Пулен, Даніло Сальвадор та Мехді Зубеїді (Департамент ВІЛ) надали адміністративну підтримку.

## Загальна координація процесу та написання тексту

Мег Догерті, Натан Форд, Шанталь Мігоне, Мартина Пенаццато, Марко Віторія, Лара Войнов та Сильвія Бертагноліо здійснювали координацію загального процесу розробки настанов під керівництвом Готтфріда Гірншала. (Департамент СНІДу, ВООЗ).

**Редакційна підтримка:** Ян Грубб, Девід Броєр

**Формат та дизайн:** 400.co.uk

Фінансування розробки цих Настанов здійснювалося завдяки грантам Надзвичайного плану Президента США з боротьби зі СНІДом (PEPFAR), Центру контролю та профілактики захворювань США, Агентства США з міжнародного розвитку та Unitaid.

# ВИЗНАЧЕННЯ КЛЮЧОВИХ ТЕРМІНІВ

<p><b>Вікові групи та групи населення</b></p>	<p>З метою розробки рекомендацій для конкретних вікових груп в цих настановах використовуються наступні визначення для дорослих, підлітків, дітей та немовлят. У різних країнах визначення можуть відрізнятися залежно від національного законодавства:  Дорослий – людина старша 19 років.  Підліток – від 10 до 19 років.  Дитина – від 1 до 9 років.  Немовля – молодше 1 року.  Новонароджений – немовля молодше чотирьох тижнів.</p>
<p><b>Дівчата-підлітки та жінки репродуктивного (дітородного) віку</b></p>	<p>Дівчата-підлітки та жінки репродуктивного віку – жінки в пременопаузальний період, здатні завагітніти.</p>
<p><b>Нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (НІЗТ)</b></p>	<p>Антиретровірусний препарат, який зв'язується зі зворотною транскриптазою (ферментом ВІЛ) і блокує її. Антиретровірусні препарати цього класу включають абакавір, емтрицитабін, ламівудин, тенофовір та зидовудин.</p>
<p><b>Ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ)</b></p>	<p>Антиретровірусний препарат, який зв'язується зі зворотною транскриптазою (ферментом ВІЛ) і блокує її. До антиретровірусних препаратів цього класу належать невірапін та ефавіренц.</p>
<p><b>Невизначальний рівень</b></p>	<p>Рівень еквівалентів вірусної копії, який є занадто низьким для точного діагностування ВІЛ-інфекції.</p>
<p><b>Інгібітор інтегрази</b></p>	<p>Антиретровірусний препарат, який зв'язується зі зворотною транскриптазою (ферментом ВІЛ) і блокує її. До антиретровірусних препаратів цього класу відносяться долутегравір і ралтегравір.</p>
<p><b>Оптимізована основа НІЗТ</b></p>	<p>Комбінація двох антиретровірусних препаратів з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази з відомою або передбачуваною протидією ВІЛ у поєднанні з третім антиретровірусним препаратом (DTG, EFV або IP/r).</p>
<p><b>Прекоцепційний період</b></p>	<p>Період від зачаття до раннього терміну вагітності (до кінця першого триместру).</p>
<p><b>Інгібітор протеази</b></p>	<p>Антиретровірусний препарат, який блокує протеазу, фермент ВІЛ. Антиретровірусні препарати цього класу включають атазанавір, давунавір та лопінавір.</p>
<p><b>Повідомлення про небезпеку препарату</b></p>	<p>Повідомлення про можливий причинно-наслідковий зв'язок між несприятливою подією та застосуванням препарату, при цьому взаємозв'язок невідомий або раніше не підтверджувався повністю. Зазвичай для генерування повідомлення повинно надійти більше одного повідомлення, залежно від серйозності події та якості наданої інформації. Повідомлення – це гіпотеза, яка включає дані та аргументи. Зверніть увагу: повідомлення має не тільки невизначений, але й орієнтовний характер.</p>

# СКОРОЧЕННЯ ТА АБРЕВІАТУРИ

ЗТС	ламівудин
ABC	абакавір
АРТ	антиретровірусна терапія
АРВ	антиретровірусний
AZT	зидовудин
Сt	значення порогового циклу
DTG	долутегравір
EFV	ефавіренц
РДН	рання діагностика інфекції у немовлят
FTC	емтрицитабін
GRADE	Система градації якості аналізу, розробки та оцінки рекомендацій
LPV	лопінавір
ТНК	тест на виявлення нуклеїнової кислоти
НІЗТ	нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
ННІЗТ	ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази
NVP	невірапін
PCR	полімеразна ланцюгова реакція
ПКП	постконтактна профілактика
ІП	інгібітори протеази
PICO	популяція, інтервенція, компаратор та результат
RAL	ралтегравір
RTV	ритонавір
/r	низька доза ритонавіру
ТАФ	тенофовір алафенамід
ТБ	туберкульоз
TDF	тенофовір дизопроксил фумарат
TLD	тенофовір, ламівудин та долутегравір
TLE	тенофовір, ламівудин та ефавіренц
ХТС	ЗТС або FTC

# ОСНОВНІ ПОЛОЖЕННЯ

У 2016 році ВООЗ опублікувала оновлені консолідовані настанови щодо використання АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. Ці настанови включали рекомендації щодо вибору антиретровірусної терапії за допомогою АРВ-препаратів першого та другого ряду. Схема на основі ефавіренцу (EFV 600 мг) рекомендовалася в якості бажаної терапії першого ряду, а схеми на основі долутегравіру (DTG) або ефавіренцу (400 мг) рекомендовалися в якості альтернативних варіантів через обмежені дані про ефективність та безпечність їх застосування під час вагітності та при одночасному лікуванні туберкульозу (ТБ). Рекомендації щодо антиретровірусної терапії для дітей у 2016 році залишилися незмінними порівняно з 2013 роком через відсутність затвердженої дози DTG для дітей.

З того часу накопичилося достатньо досвіду та доказів застосування DTG у антиретровірусній терапії першого та другого ряду, у тому числі для лікування вагітних жінок, дітей, а також при одночасному лікуванні туберкульозу. Дані настанови містять оновлені рекомендації щодо застосування DTG серед цих груп населення та оновлені рекомендації щодо використання АРВ-препаратів для постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції. Також надана нова рекомендація щодо інтерпретації результатів раннього діагностичного тестування немовлят з метою підвищення точності діагнозу.

Рекомендації були складені відповідно до стандартів ВООЗ з розробки настанов на основі сучасних систематичних оглядів доказових даних, доповнених додатковою інформацією про цінності та переваги, можливість реалізації та прийнятність, а також вартість.

Під час перегляду доказових даних для цих настанов було отримане важливе повідомлення про потенційну небезпеку DTG для жінок, які отримують цей препарат у прекоцепційний період, в зв'язку з підвищеним ризиком народження у них немовлят з дефектами нервової трубки. У відповідь, 18 травня 2018 року ВООЗ опублікувала попередження про небезпеку препарату та порадила уникати використання DTG протягом прекоцепційного періоду до отримання більшої кількості доказових даних.

У цих настановах надається більш повна оцінка застосування DTG серед всіх груп населення, включаючи жінок репродуктивного віку, розглядається повний діапазон користі та потенційної шкоди препарату, підкреслюється важливість жінкоцентрованого підходу під час надання послуг у сфері охорони здоров'я, підтримується поважне ставлення до самостійного прийняття рішень жінками, заохочується надання інформації та варіантів жінкам, щоб вони мали змогу робити інформований вибір. ВООЗ веде активну співпрацю з національними міністерствами охорони здоров'я, навчальними закладами та партнерами з реалізації з метою проведення постійної оцінки потенційного ризику застосування DTG жінками дітородного віку. З огляду на це, дані настанови є тимчасовими, а рекомендації щодо застосування DTG будуть оновлені за наявності достатньої кількості даних для обґрунтування змін.

У нижчезазначеній таблиці містяться оновлені рекомендації та розглянуті актуальні рекомендації з консолідованих настанов ВООЗ за 2016 рік щодо використання АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції.

## Таблиця рекомендацій

### Схеми АРВ-препаратів першого ряду

1. Схема на основі долутегравіру (DTG) рекомендується в якості бажаної схеми першого ряду для ЛЖВ, які розпочинають АРТ (*умовна рекомендація*)

- Для дорослих та підлітків (*середня якість доказів*)
- Для жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку (*дуже низька якість доказів*)
- Для немовлят та дітей із затвердженою дозою DTG (*низька якість доказів*)

**Застереження щодо застосування DTG серед жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку у прекоцепційний період:**

- Застосування DTG на момент зачаття може викликати дефекти нервової трубки серед немовлят.
- DTG видається безпечним при застосуванні на пізніших термінах вагітності: після закінчення періоду, коли існує ризик виникнення дефектів нервової трубки, а також після закінчення першого триместру.
- Дівчата-підлітки та жінки репродуктивного віку, які наразі не бажають вагітніти, можуть отримувати DTG разом з постійними надійними контрацептивами; згідно з обмеженими даними, не було виявлено лікарської взаємодії між гормональними контрацептивами та DTG.
- Схема на основі EFV є безпечною та ефективною схемою АРТ першого ряду і її рекомендується застосовувати відповідно до настанов ВООЗ від 2016 року. Її можна застосовувати серед жінок репродуктивного віку протягом періоду потенційного ризику розвитку дефектів нервової трубки плоду (від зачаття до кінця першого триместру вагітності)<sup>a</sup>.
- При виборі оптимальної схеми АРВ-препаратів для жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку національні програми повинні враховувати такі фактори, як рівень народжуваності, доступність та забезпечення контрацептивами, наявність дольквальної резистентності до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази на рівні населення, доступність препарату та його профіль токсичності для матері та малюка.
- Необхідно застосовувати жіноцентований підхід при наданні послуг у сфері охорони здоров'я зі свідомим відношенням до перспектив жінок, їхніх сімей та громад, та надавати медичну допомогу з поважним ставленням до самостійного прийняття рішень жінкою. Медичні служби повинні надавати інформацію та варіанти, які дозволять жінкам робити інформований вибір.

### Інші примітки

- Ця рекомендація застосовується до всіх немовлят та дітей за наявності затвердженої дози DTG.
- Через обмежений досвід довготривалого застосування DTG серед дітей та дорослих, слід розглянути питання активного моніторингу токсичності препарату. ВООЗ розробила спеціальні настанови та інструменти (*Інструмент ВООЗ для моніторингу токсичності нових антиретровірусних та протівірусних препаратів у програмах ВІЛ та вірусних гепатитів*, ВООЗ, 2018 & [http://www.who.int/tdr/research/tb\\_hiv/drug-safety-pregnancy/en/](http://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/drug-safety-pregnancy/en/)).

2. Схему на основі ралтегравіру (RAL) можна рекомендувати в якості альтернативної схеми АРТ першого ряду для немовлят та дітей, для яких немає затвердженої дози DTG (*умовна рекомендація, низька якість доказів*).

3. Схема на основі ралтегравіру рекомендується в якості бажаної схеми АРТ першого ряду для новонароджених (*умовна рекомендація, дуже низька якість доказів*).

<sup>a</sup>Консолідовані настанови ВООЗ від 2016 року щодо використання АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції.

НОВА

НОВА

НОВА

## Схеми АРВ-препаратів другого ряду

**НОВА**  
DTG у поєднанні з оптимізованою основою нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази рекомендується в якості бажаної схеми другого ряду для ЛЖВ<sup>a</sup>, для яких схеми без DTG не є ефективними (умовна рекомендація, середня якість доказів)

**НОВА**  
DTG у поєднанні з оптимізованою основою нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази рекомендується в якості бажаної схеми другого ряду для дітей із затвердженою дозою DTG, для яких схеми без DTG не є ефективними (умовна рекомендація, низька якість доказів)

<sup>a</sup> Див. Вставка 1 про жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку, які застосовують DTG.

## Схеми АРВ-препаратів для постконтактної профілактики ВІЛ

Схема із застосуванням двох АРВ-препаратів для постконтактної профілактики є ефективною, але перевага віддається застосуванню трьох АРВ-препаратів (умовна рекомендація, низька якість доказів)<sup>a</sup>

### Дорослі та підлітки

**НОВА**  
TDF + ЗТС (або FTC) рекомендуються в якості бажаної основної схеми для постконтактної профілактики ВІЛ (сильна рекомендація, низька якість доказів)<sup>a</sup>

**НОВА**  
DTG рекомендується в якості бажаного третього препарату для постконтактної профілактики ВІЛ серед дітей, для яких є затверджена доза DTG (сильна рекомендація, низька якість доказів)<sup>b</sup>

За наявності, ATV/r, DRV/r, LPV/r and RAL можна розглядати в якості альтернативних третіх препаратів для постконтактної профілактики (умовна рекомендація, низька якість доказів)

### Діти<sup>a</sup>

**НОВА**  
AZT + ЗТС рекомендуються в якості бажаної основної схеми для постконтактної профілактики ВІЛ серед дітей. ABC + ЗТС або TDF + ЗТС (або FTC) можна розглядати в якості альтернативних схем лікування (сильна рекомендація, низька якість доказів)<sup>a</sup>

**НОВА**  
DTG рекомендується в якості бажаного третього препарату для постконтактної профілактики ВІЛ серед дітей, для яких є затверджена доза DTG (сильна рекомендація, низька якість доказів)

За наявності, ATV/r, DRV/r, LPV/r and RAL можна розглядати в якості альтернативних третіх препаратів для постконтактної профілактики (умовна рекомендація, низька якість доказів)

<sup>a</sup> Консолідовані настанови ВООЗ від 2016 року щодо використання АРВ-препаратів для лікування та попередження ВІЛ-інфекції.

<sup>b</sup> Див. Вставка 1 про жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку, які застосовують DTG.

<sup>a</sup> Вибір АРВ-препаратів для дітей залежатиме від наявності затвердженої дози препарату та лікарської форми відповідно до віку дітей. DTG застосовується для лікування всіх дітей та немовлят, для яких є затверджена доза DTG.

## **НОВА** Рання діагностика ВІЛ-інфекції у немовлят

Невизначальний рівень<sup>a</sup> необхідно використовувати для підвищення точності всіх аналізів на основі нуклеїнової кислоти для ранньої діагностики немовлят (сильна рекомендація, середня якість доказів)

<sup>a</sup> Невизначальний рівень: рівень еквівалентів вірусної копії, який є занадто низьким для встановлення точного позитивного діагнозу. Запропонований невизначальний рівень наразі оцінюється приблизно еквівалентом значення порогового циклу 33 аналізу Roche COBAS<sup>®</sup> Ampliprep/COBAS<sup>®</sup> TaqMan<sup>®</sup> HIV-1 якісного тесту v2.0.

# 1. ЦІЛІ ТА ЦІЛЬОВА АУДИТОРІЯ НАСТАНОВ

## 1.1 Цілі

Метою цих настанов є надання оновлених та науково обґрунтованих рекомендацій з таких питань:

- вибір антиретровірусних препаратів першого та другого ряду для лікування ВІЛ (антиретровірусна терапія), у тому числі серед жінок репродуктивного віку та людей із супутньою інфекцією ТБ;
- вибір АРВ-препаратів для профілактики ВІЛ-інфекції (постконтактної профілактики); та
- використання невизначального діапазону у вірусологічних тестах, що застосовуються для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят.

## 1.2 Цільова аудиторія

Ці настанови в першу чергу призначені для використання керівниками національних програм з протидії ВІЛ. Вони також будуть корисні для:

- ЛЖВ та організацій на рівні громад;
- національних консультативних рад з питань лікування та профілактики ВІЛ;
- клініцистів та інших працівників у сфері охорони здоров'я;
- керівників національних лабораторій; та
- міжнародних та міжурядових структур і організацій, які надають фінансову та технічну підтримку програмам з протидії ВІЛ у країнах з низьким та середнім рівнем доходу.

## 1.3 Керівні принципи

В даних настановах дотримувалися нижчезазначених принципів. Ними потрібно керуватися під час виконання цих рекомендацій.

- Настанови повинні сприяти реалізації Цілей сталого розвитку шляхом досягнення ключових глобальних та національних цілей з протидії ВІЛ.
- У настановах відображений підхід сфери охорони здоров'я до розширення масштабів використання АРВ-препаратів уздовж континууму послуг з профілактики, догляду та лікування ВІЛ-інфекції.
- Впровадження цих настанов повинне супроводжуватися зусиллями щодо підтримки та захисту громадянських прав людей, яким необхідні ВІЛ-послуги, включаючи забезпечення інформованої неупередженої конфіденційної згоди, запобігання стигми та дискримінації у наданні послуг, та просування гендерної рівності.
- У цих настановах заохочується застосування жінкоцентрованого підходу до надання послуг у сфері охорони здоров'я зі свідомим відношенням до перспектив жінок, їхніх сімей та громад, та надання послуг з поважним ставленням до самостійного прийняття рішень жінками щодо їхнього здоров'я. Медичні служби повинні надавати інформацію та варіанти, що дозволить жінкам робити інформований вибір.
- Рекомендації, які містяться в цих настановах, повинні базуватися на правах людини. Також необхідно враховувати місцеві умови, включаючи епідеміологію ВІЛ, наявність ресурсів, організацію та потенціал системи охорони здоров'я та потенційну рентабельність.

Додаток 1 містить інформацію про методи розробки цих настанов.

## 2. СХЕМИ АРВ-ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛЮДЕЙ, ЯКІ РОЗПОЧИНАЮТЬ АРТ

### Положення щодо належної практики (1,2)

АРТ необхідно починати, дотримуючись загальних принципів надання людиноцентрованої допомоги. Людиноцентрована допомога має бути орієнтована на потреби, вподобання та очікування людей та громад у сфері здоров'я, та її необхідно надавати з повагою до гідності людини, особливо це стосується вразливих груп населення. Людиноцентрована допомога повинна заохочувати людей та сім'ї брати активну участь у власному лікуванні шляхом інформованого прийняття рішень. Не слід примушувати людей негайно розпочинати АРТ. Необхідно підтримувати інформований вибір пацієнтів щодо того, коли розпочинати АРТ та яку схему АРВ-препаратів обрати.

### Рекомендації

1. Схема на основі долутегравіру (DTG) рекомендується в якості бажаної схеми першого ряду для ЛЖВ, які розпочали АРТ (умовна рекомендація)

- Для дорослих та підлітків (середня якість доказів)
- Для жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку (дуже низька якість доказів)
- Для немовлят та дітей із затвердженою дозою DTG (низька якість доказів)



#### Застереження щодо застосування DTG серед жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку у прекоцепційний період

- Застосування DTG на момент зачаття може викликати дефекти нервової трубки серед немовлят.
- DTG видається безпечним при застосуванні на пізніших термінах вагітності: після закінчення періоду, коли існує ризик виникнення дефектів нервової трубки, та після закінчення першого триместру.
- Дівчата-підлітки та жінки репродуктивного віку, які наразі не бажають вагітніти, можуть отримувати DTG разом з постійними надійними контрацептивами; згідно з обмеженими даними, лікарської взаємодії між гормональними контрацептивами та DTG не було виявлено.
- Схема на основі EFV є безпечною та ефективною схемою АРТ першого ряду і її рекомендують застосовувати відповідно до настанов ВООЗ від 2016 року. Схему можна застосовувати серед жінок репродуктивного віку протягом періоду потенційного ризику розвитку дефектів нервової трубки плоду (від зачаття до кінця першого триместру вагітності)<sup>a</sup>.
- При виборі оптимальної схеми АРВ-препаратів для жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку, національні програми повинні враховувати такі фактори, як рівень народжуваності, доступність та забезпечення контрацептивами, наявність долікувальної резистентності до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази на рівні населення, доступність препарату та його профіль токсичності для матері та малюка.
- Необхідно застосовувати жінкоцентрикований підхід при наданні послуг у сфері охорони здоров'я зі свідомим відношенням до перспектив жінок, їхніх сімей та громад, та надавати медичну допомогу з поважним ставленням до самостійного прийняття рішень жінкою. Медичні служби повинні надавати інформацію та варіанти, які дозволять жінкам робити інформований вибір.

#### Інші примітки

- Ця рекомендація застосовується до всіх немовлят та дітей за наявності затвердженої дози DTG.
- Через обмежений досвід довготривалого застосування DTG для дітей та дорослих, слід розглянути питання активного моніторингу токсичності препарату. ВООЗ розробила конкретні настанови та інструменти (Інструмент ВООЗ для моніторингу токсичності нових антиретровірусних та протівірусних препаратів у програмах ВІЛ та вірусних гепатитів. ВООЗ, 2018 & [http://www.who.int/tdr/research/tb\\_hiv/drug-safety-pregnancy/en/](http://www.who.int/tdr/research/tb_hiv/drug-safety-pregnancy/en/)).



2. Схему на основі ралтегравіру (RAL) можна рекомендувати в якості альтернативної схеми АРТ першого ряду для немовлят та дітей, для яких немає затвердженої дози DTG (умовна рекомендація, низька якість доказів).

НОВА

3. Схема на основі ралтегравіру рекомендується в якості бажаної схеми АРТ першого ряду для новонароджених (умовна рекомендація, дуже низька якість доказів).

НОВА

<sup>A</sup> Консолідовані настанови ВООЗ від 2016 року щодо використання АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції.

## 2.1 Стисла інформація

У консолідованих настановах ВООЗ від 2016 року рекомендувалося застосовувати стандартну дозу TDF + 3TC (або FTC) + EFV обсягом 600 мг (EFV 600) в якості бажаної схеми АРТ першого ряду для дорослих та підлітків через відомий профіль безпеки та ефективності препарату, а також для кращої гармонізації схем лікування серед більшості підгруп населення (2). DTG рекомендувався в якості альтернативного препарату у схемах АРТ першого ряду, оскільки дані про безпеку та ефективність DTG серед вагітних жінок чи людей з ВІЛ та ТБ, які застосовували рифампіцин, не були встановлені. Вища вартість та відсутність комбінацій з фіксованою дозою генерика також були важливими обмежуючими факторами для рекомендуванню DTG в якості бажаного препарату першого ряду.

З 2016 року під час декількох досліджень була проведена оцінка безпеки та ефективності застосування DTG серед вагітних жінок, людей з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ та серед дітей старше шести років (3). Крім того, зростання резистентності до нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) до початку лікування у країнах з низьким та середнім рівнем доходу створює попит на альтернативні АРВ-препарати. У 2017 році ВООЗ розробила настанови, в яких рекомендувала країнам з долікувальною резистентністю інфекції до EFV або невірапіну (NVP) від 10% або вище терміново розглянути питання використання схеми без ННІЗТ в якості бажаної схеми АРТ першого ряду (4). Наразі одноразова лікарська форма генерика та таблетки з комбінацією фіксованої дози DTG вже є в наявності.

На даний момент проводяться дослідження щодо застосування низької дози EFV обсягом 400 мг (EFV 400), результати яких будуть розглянуті у наступних версіях даних настанов. В контексті цих настанов EFV 400 має залишатися альтернативною схемою першого ряду для дорослих та підлітків, як вказано в настановах ВООЗ від 2016 року.

Основним принципом настанов ВООЗ є гармонізація схем АРТ серед всіх груп населення шляхом промоції варіантів, які підходять дітям, підліткам, вагітним жінкам, дорослим та людям з ко-інфекціями, включаючи ТБ (5). Незважаючи на значні успіхи у розробці АРВ-препаратів для дорослих, дітей все ще лікують за допомогою схем із застосуванням субоптимальних препаратів та лікарських форм. Прихильність до субоптимальних лікарських засобів внаслідок відсутності дитячих лікарських форм та тривале застосування схем на основі NVP, незважаючи на високу долікувальну резистентність ВІЛ до ННІЗТ, сприяють зниженню рівня вірусної супресії серед дітей порівняно з дорослими (6,7). В багатьох країнах Африки на південь від Сахари були проведені дослідження в національних масштабах, які виявили дуже високий рівень резистентності інфекції до ННІЗТ (до 60%) серед немовлят та дітей молодше 18 місяців (8).

З 2013 до 2016 року Настанови ВООЗ щодо схем першого ряду для немовлят та дітей залишалися незмінними через відсутність новіших, надійніших та більш переносимих варіантів терапії. З того часу DTG затвердили для дітей старше шести років, а RAL затвердили для застосування з народження, що надало додаткові можливості лікування для новонароджених, немовлят та дітей, які живуть з ВІЛ (2).

## 2.2 Підтверджувальні доказові дані

### Дорослі та підлітки

У 2018 році був проведений оновлений систематичний огляд ефективності та безпеки DTG серед ЛЖВ, які починають терапію першого ряду (Веб-додаток Б). Огляд включав 70 випробувань за участю 33 148 осіб, яких рандомізовано розподілили в 161 групу для лікування. Під час аналізу були отримані докази високої та середньої якості, які продемонстрували, що схема з двома НІЗТ у поєднанні з DTG загалом була більш ефективною (спостерігалася вища супресія вірусу, вища швидкість відновлення кількості клітин CD4 та нижчий ризик припинення лікування) порівняно зі схемами з двома НІЗТ у поєднанні з EFV 600 серед АРТ-наївних дорослих. DTG також був більш ефективним за інші інгібітори інтегрази за рівнем вірусної супресії. Схеми із застосуванням DTG та EFV 600 були аналогічними за показниками смертельних випадків, розвитку СНІД-визначальних захворювань та виникнення серйозних несприятливих подій.

DTG має інші переваги порівняно з EFV 600 мг, включаючи нижчу потенційну лікарську взаємодію (9), швидші середні темпи вірусної супресії (10) та більш високий генетичний бар'єр до розвитку резистентності інфекції до препарату (11). Тривалий період напіврозпаду, низька вартість і низька доза DTG роблять можливим включення цього препарату в комбінацію з фіксованою дозою один раз на добу (5). DTG також продемонстрував лабораторну та клінічну активність відносно інфекції ВІЛ-2, яка має природну резистентність до EFV (12-14). Наявність цього препарату в якості генерика з фіксованою дозою за потенційно зниженою ціною для більшості країн з низьким і середнім рівнем доходу також є фактором на підтримку рекомендації щодо застосування DTG в якості бажаного варіанту для початку АРТ (15). Застосування DTG пов'язане з підвищеним ризиком безсоння та виникнення інших нервово-психічних побічних реакцій, що потребує подальшого дослідження. Наявні дані не свідчать про частіші випадки виникнення інших серйозних несприятливих подій у короткий термін в зв'язку з прийомом препарату порівняно з іншими АРВ-препаратами, включаючи серцево-судинні ускладнення, запальний синдром відновлення імунітету або суїцидальну поведінку (16).

Визначення найбільш відповідних схем лікування для підлітків є надзвичайно важливим, враховуючи, що в деяких місцевостях вони знаходяться під ризиком субоптимальної прихильності на відміну від дорослих, що ставить їх під загрозу відмови від лікування та розвитку резистентності інфекції до препаратів. У цьому контексті велике значення було надано більш прийнятним, переносимим та щадним схемам для підлітків (17). Існує обмежена кількість доказів щодо більшої ефективності DTG порівняно з EFV серед підлітків. Група з розробки настанов підтвердила обґрунтованість екстрапольованих даних з випробувань за участю дорослих щодо ефективності препарату, проте прямі порівняльні докази ефективності препарату для підлітків відсутні (18).

Клінічний та програмний досвід застосування DTG у країнах з низьким та середнім рівнем доходу є обмеженим, а безпека DTG при довгостроковому застосуванні досі не встановлена (19). Під час тривалого спостережного дослідження у Ботсвані виникло питання щодо безпеки лікарського засобу в зв'язку з тим, що у жінок, які застосовували DTG на момент зачаття, народилися немовлята з дефектами нервової трубки (20).

*Веб-додаток В.* Існує потреба у більшій кількості даних щодо безпеки та ефективності застосування DTG під час зачаття та серед пацієнтів, які отримують рифампіцин для лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу. Наразі проводяться програмні оцінювання та клінічні випробування, які можуть вплинути на майбутню стратегію (Вставка 1).

### Новонароджені та діти

У короткостроковому періоді DTG продемонстрував безпечність, переносимість, ефективність та сприятливу фармакокінетику серед дітей віком старше шести років (21-24). Проте, досвід застосування DTG для дітей молодше шести років є обмеженим. За попередніми фармакокінетичними даними з тривалого випробування серед дітей (25), застосування спрощеної дози (від 50-мг дози для дорослих) підтримується для дітей вагою 25 кг та більше.

Подібно до лопінавіру/ритонавіру (LPV/r), DTG долає високу долікувальну резистентність інфекції до ННІЗТ. Нещодавнє когортне дослідження (26) демонструє, що DTG може досягати високого рівня вірусної супресії серед дітей старше шести років і вагою більше 15 кг, а також є безпечним та переносимим поза межами місцевості, де проводяться рандомізовані контрольовані випробування. Наразі визначається відповідна доза з розрахунку ваги для дітей молодше шести років і вагою менше 15 кг. Інформація про затверджену дозу препарату очікується в кінці 2019 року. Доза препарату для лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу у дітей досі визначається.

Група з оптимізації антиретровірусних препаратів для дітей, дорадча група ВООЗ, підтвердила обґрунтованість екстрапольованих даних щодо ефективності препарату з випробувань за участю дорослих, в той час як прямі порівняльні докази ефективності препарату для дітей відсутні. Дані щодо безпеки та фармакокінетичних властивостей препарату для дітей повинні залишатися базою для розгляду будь-яких нових АРВ-препаратів у настановах з лікування немовлят та дітей, які живуть з ВІЛ, доки не з'являться конкретні обґрунтування (18). Оскільки існує недостатньо доказів щодо порівняння лікування за допомогою DTG та існуючого стандарту лікування дітей (EFV для дітей старше трьох років та LPV/r для дітей молодше трьох років), дані були екстраполіровані з досліджень за участю дорослих. При аналізі даних дорослих та непрямому порівнянні несприятливих подій, схема на основі DTG дала кращі результати вірусної супресії на 48 та 96 тижнях, було менше випадків припинення лікування та виникнення непередбачуваних серйозних несприятливих подій порівняно зі схемою на основі LPV/r (Веб-додаток Б).

З цих причин Група з розробки настанов погодила рекомендацію щодо застосування DTG в якості бажаної схеми першого ряду для дітей, для яких є затверджена доза DTG (низька якість доказів через екстраполяцію даних з досліджень за участю дорослих). З середини 2018 року DTG можна приймати дітям старше шести років вагою щонайменше 15 кг, а до кінця 2019 року очікується затверджена доза препарату для немовлят віком від чотирьох тижнів. Через обмежений досвід застосування DTG серед дітей Група з розробки настанов також порадила вжити заходів з впровадження регулярного моніторингу активної токсичності препарату (2).

RAL – це єдиний інгібітор інтегрази, який можна застосовувати з народження серед дітей, для яких затвердженої дози DTG ще немає в наявності. RAL було затверджено на підставі даних з випробувань за участю дітей, де препарат продемонстрував відповідну фармакокінетику, безпеку, переносимість та ефективність для немовлят, дітей та підлітків віком від чотирьох тижнів до 18 років, а також даних про фармакокінетику препарату та безпеку для новонароджених (27-30). RAL успішно знижує вірусне навантаження серед немовлят з високим вірусним навантаженням (31) та є безпечним і добре переноситься новонародженими та дітьми з високим ризиком зараження (30). Здатність препарату швидко знижувати вірусне навантаження робить його придатним для застосування в схемах першого ряду серед немовлят та дітей молодшого віку, для яких затвердженої дози DTG ще немає в наявності (28,31). Нові дані підтримують використання RAL для дітей з ВІЛ-асоційованою інфекцією туберкульозу та лікування туберкульозу препаратом, що містить рифампіцин (доза RAL обсягом 12 мг/кг двічі на добу у вигляді жувальної лікарської форми) (32).

Наразі немає прямих доказів ефективності АРТ на основі RAL порівняно з АРТ на основі LPV/r або EFV серед дітей, які живуть з ВІЛ, що розпочинають лікування. Подібно до ситуації з DTG, Група з розробки настанов екстрапольовала докази з досліджень за участю дорослих (Веб-додаток Б), де RAL продемонстрував кращий рівень вірусної супресії; менша кількість людей припинила лікування через несприятливі події, та прийом препарату викликав менше серйозних несприятливих подій порівняно зі схемою на основі EFV та LPV/r. Якість доказів була низькою, оскільки дані були екстрапольовані з досліджень за участю дорослих.

На сьогодні RAL та NVP – це єдині варіанти лікування новонароджених. Через відсутність порівняльних даних RAL та NVP для новонароджених, існує потреба в екстраполяції даних з досліджень щодо ефективності препарату за участю дорослих. Виходячи з даних для дорослих, RAL у поєднанні з основою НІЗТ відповідно до віку є кращим за схему на основі NVP з точки зору вірусної супресії та зміни кількості клітин CD4 (Веб-додаток Б). Відмінності не були статистично достовірними для будь-яких інших результатів. Докази отримали дуже низьку оцінку, оскільки дані були екстрапольовані з досліджень за участю дорослих.

Відомо, що RAL має менший генетичний бар'єр до розвитку резистентності порівняно з іншими інгібіторами інтегрази, незважаючи на більш високу загальну ефективність порівняно зі стандартом лікування (11,33). Група з розробки настанов висловила занепокоєння стосовно того, що в умовах частково активної основи НІЗТ внаслідок долікувальної резистентності інфекції до НІЗТ (що спостерігалось приблизно серед 20% АРТ-наївних новонароджених та дітей молодшого віку) існує потенційний ризик субоптимальної вірусної супресії та вибіркової резистентності до інгібіторів інтегрази (8). Крім того, рекомендація ВООЗ від 2016 від року використовувати DTG два рази на добу у разі невдачі RAL-вмісних схем робить застосування RAL менш оптимальним у АРТ першого ряду за відсутності інших ефективних варіантів. Застосування RAL в АРТ першого ряду підтримується серед новонароджених за відсутності надійних альтернативних варіантів, оскільки баланс між ризиком та користю для цього препарату відрізняється при його використанні немовлятами старшого віку та дітьми, які можуть вживати тверді лікарські форми LPV/г.

З цих причин Група з розробки настанов зробила висновок, що до отримання даних про належні дози DTG, RAL є бажаним препаратом для новонароджених, а для немовлят та дітей – альтернативною схемою першого ряду. Група з розробки настанов відзначила, що новонароджені, які починають АРТ зі схеми лікування на основі RAL, не повинні лікуватися за цією схемою довше трьох місяців, оскільки саме після закінчення цього терміну вони можуть переходити на тверді лікарські форми препарату LPV/г, щоб мінімізувати вибіркoву резистентність інфекції до інгібіторів інтегрази.

## Вагітні жінки, годуючі жінки, дівчата-підлітки та жінки репродуктивного віку

Згідно з фармакокінетичними даними двох досліджень (23,34), у вагітних і невагітних жінок рівень DTG є дещо схожим, хоча під час вагітності він є нижчим, ніж після пологів. Однак, рівень DTG залишається в межах терапевтичного діапазону під час вагітності. Також DTG передається з грудним молоком, що призводить до його значних концентрацій у плазмі крові серед немовлят (35).

Група з розробки настанов висловила свою думку з приводу інформації з різних джерел щодо можливої тератогенності DTG. Доклінічні дослідження на тваринах та ранні клінічні дані щодо впливу DTG на людей не виявили зв'язку між прийомом препарату та вродженими вадами. Проте, за попередніми результатами спостережного дослідження у Ботсвані 4 дитини народилися з дефектами нервової трубки у 426 жінок, які застосовували DTG під час зачаття, 14 дітей – у 11 300 жінок, які застосовували схему без DTG, та 3 дітей – у 5 787 жінок, які застосовували схеми на основі EFV у період до зачаття (36). Отже, частота виникнення дефектів нервової трубки плоду становить 0,94% (95% довірчий інтервал 0,37-2,40) серед жінок, які приймають DTG, порівняно з 0,12% (95% довірчий інтервал 0,07-0,21) серед жінок, які застосовують інші АРВ-препарати під час зачаття (20). Іншими словами, ризик виникнення дефектів нервової трубки плоду мають 10/1000 жінок, які застосовують DTG, на відміну від 1/1000 жінок, які використовують інші АРВ-препарати. Ці дані свідчать про те, що препарат може бути потенційно небезпечним в зв'язку з тим, що жінка приймає DTG у прекоцепційний період, а не під час вагітності. У цьому ж дослідженні немає інших повідомлень про немовлят із вадами нервової трубки, народжених у жінок, які почали застосовувати DTG на пізніших термінах вагітності (після закінчення періоду, коли існує ризик розвитку дефектів нервової трубки, тобто, через 6-8 тижнів після зачаття) (37). Наразі ведуться активні дослідження та спостереження за додатковими вагітними жінками в Ботсвані та інших країнах, де жінки застосовували DTG на момент зачаття, для кращого розуміння даного питання щодо потенційної небезпеки препарату (20).

Частота виникнення інших несприятливих наслідків в зв'язку із застосуванням DTG під час вагітності (мертвонародження, спонтанні аборти, передчасні та дуже передчасні пологи, меншої та набагато меншої ваги для свого гестаційного віку немовлята) є подібною або нижчою, порівняно з частотою виникнення несприятливих наслідків в зв'язку з отриманням АРТ на основі DTG під час вагітності. Показник смертності новонароджених суттєво не відрізняється серед жінок, які починають АРТ на основі DTG під час вагітності порівняно з жінками, які починають АРТ на основі EFV (37).

## **Вставка 1. Потенційна небезпека лікарського засобу для жінок, які живуть з ВІЛ та застосовують DTG при зачатті (20)**

Нервова трубка є основою спинного мозку, головного мозку та кісток і тканин, які його оточують. Дефекти нервової трубки виникають, коли нервова трубка не формується повністю; формування нервової трубки відбувається у період між 0 і 28 днем після зачаття (38). Причини виникнення дефектів нервової трубки є багатофакторними і можуть бути пов'язані з фолатною недостатністю, використанням певних лікарських препаратів або з обтяженою спадковістю (39).

Дане повідомлення щодо потенційної небезпеки лікарського засобу з'явилося під час аналізу тривалого спостережного дослідження в Ботсвані, протягом якого у чотирьох малюків виявили дефекти нервової трубки, які народилися у 426 жінок, що завагітніли у період прийому АРТ на основі DTG (36). В Ботсвані та інших країнах триває спостереження за додатковою групою вагітних жінок, які застосовували DTG під час зачаття. Ці дані нададуть більше інформації про безпеку DTG для жінок репродуктивного віку. Це ж спостережне дослідження демонструє, що АРТ на основі DTG, яку розпочали на пізніших термінах вагітності (після формування нервової трубки) так само впливає на завершення вагітності як і АРТ на основі EFV, яку розпочали під час вагітності.

Дослідження в Ботсвані мало перевагу у вигляді команди, яка створила в пологових будинках перспективну систему спостереження та штат кваліфікованих медичних кадрів. У потенційних звітах інших країн не було повідомлень про дефекти нервової трубки, які виникли через застосування DTG. Це могло бути пов'язане з меншою кількістю випадків, про які не повідомлялося (оскільки завагітніло менше жінок, які приймають DTG, порівняно з жінками, які приймали інші АРВ-препарати) або з тим, що повідомлення про потенційну небезпеку лікарського засобу у Ботсвані – це здогадка. На виникнення дефектів могли вплинути інші фактори.

ВООЗ серйозно ставить питання щодо безпеки лікарського засобу та тісно співпрацює з відповідними стейкхолдерами, включаючи міністерства охорони здоров'я, дослідників, компанію-виробника та партнерські організації для дослідження цих попередніх висновків. Регулюючі органи також розглядають це питання. ВООЗ оновить ці дані та надасть додаткову інформацію, як тільки вона стане доступною.

Група з розробки настанов детально обговорила питання щодо безпеки лікарського засобу для жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку. При складанні цих настанов було докладено максимум зусиль для дотримання жінкоцентрованого підходу, поважного ставлення до вибору та вподобань жінки (Вставка 2).

## Вставка 2. Жінкоцентрований підхід

Жінкоцентровані послуги у сфері охорони здоров'я передбачають підхід до медичної допомоги з усвідомленим ставленням до перспектив жінок, їхніх сімей та громад. Це означає, що медичні служби повинні сприймати жінок як активних учасників і бенефіціарів надійних систем охорони здоров'я, які гуманно та комплексно реагують на потреби жінок, враховують їхні права та вподобання (без примусу). Медичні послуги необхідно надавати з належною повагою до права жінки самостійно приймати рішення щодо здоров'я, тож медичні служби повинні надавати інформацію та пропонувати варіанти, що дозволяють жінкам робити інформований вибір. Потреби і перспективи жінок, їхніх сімей та громад мають центральне значення при наданні медичних послуг і беруться до уваги при розробці та впровадженні програм і послуг. Жінкоцентрований підхід спирається на два основні принципи: дотримання прав людини та сприяння гендерній рівності.

### Підхід до АРТ з врахуванням прав людини

АРТ необхідно призначати з врахуванням прав людини. Це означає, що вагітна або годуюча жінка отримує повну інформацію та медичні вказівки, що відповідають її ситуації, а також підтримку у прийнятті добровільного вибору щодо початку, продовження та дотримання/утримання на лікуванні, залежно від обставин. Медичні працівники повинні допомогати жінкам та їхнім дітям задовольняти потреби у сфері охорони здоров'я належним чином.

*Джерело: Консолідовані настанови щодо сексуального і репродуктивного здоров'я та прав жінок, які живуть з ВІЛ. Женева: Міжнародна організація охорони здоров'я; 2017.*

## ВІЛ-асоційована інфекція туберкульозу

Клінічні дані про ефективність та безпеку DTG при одночасному застосуванні з рифампіцином серед людей з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ ґрунтуються на фармакокінетичних дослідженнях за участю здорових добровольців дорослого віку та на результатах одиночного випробування серед дорослих з ВІЛ та ТБ (40). Дані дослідження показали, що дозу DTG необхідно збільшувати до 50 мг двічі на добу через лікарську взаємодію з рифампіцином, що добре переносилося пацієнтами. DTG має подібну ефективність до EFV в плані вірусної супресії та відновлення кількості клітин CD4.

Наразі проводяться додаткові дослідження з метою подальшого інформування про застосування DTG серед людей з ВІЛ-асоційованою інфекцією туберкульозу, включаючи оцінювання ефективності 100 мг дози DTG один раз на добу для подолання лікарської взаємодії з рифампіцином (41). Також проводяться фармакокінетичні дослідження, що аналізують лікарську взаємодію DTG з іншими препаратами від туберкульозу серед людей з інфекціями ВІЛ та ТБ. Рифабутин та DTG можна одночасно застосовувати у стандартних дозах з безпекою для здоров'я (41).

Для лікування прихованого туберкульозу проводилося фармакокінетичне дослідження DTG з рифапентином за участю здорових добровольців дорослого віку, але воно було передчасно припинене через те, що у двох з чотирьох учасників дослідження виникли несподівані та серйозні симптоми системної токсичності (42). Згідно з попередніми висновками триваючого дослідження, рифапентин та DTG можна застосовувати серед людей, які живуть з ВІЛ з безпекою для здоров'я (43), але схема дозування все ще не є зрозумілою. В зв'язку з цим продовжуються подальші дослідження для встановлення дозування та ефективності препаратів.

### Таблиця 1. Бажані та альтернативні схеми АРТ першого ряду для дорослих та підлітків

Групи населення		Бажана схема першого ряду	Альтернативна схема(и) першого ряду	Особливі ситуації
Дорослі чоловіки та хлопці-підлітки		TDF + 3TC (або FTC) + DTG	TDF + 3TC (or FTC) + EFV 600мг  TDF + 3TC (або FTC) + EFV 400мг	AZT + 3TC + EFV 600мг  TDF + 3TC (або FTC) + 1П/г <sup>b</sup>
Дорослі жінки та дівчата-підлітки	Вагітні або годуючі жінки <sup>a</sup>			
	Жінки нерепродуктивного віку			
	Жінки репродуктивного віку	Жінки, яким запропонували та які використовують ефективні контрацептиви	Жінки, яким запропонували ефективні контрацептиви, але вони їх не використовують або жінки без доступу до контрацептивів	Жінки, які зробили інформований вибір DTG
	або жінки, які бажають завагітніти <sup>g</sup>	TDF + 3TC (або FTC) + EFV 600мг	TDF + 3TC (або FTC) + EFV 400мг  TDF + 3TC (або FTC) + ATV/г <sup>d</sup>	AZT + 3TC + EFV 600мг  TDF + 3TC (або FTC) + RAL
Діти		ABC + 3TC + DTG <sup>c</sup>	ABC + 3TC + LPV  ABC + 3TC + RAL <sup>d</sup>	ABC + 3TC + EFV <sup>e</sup> (або NVP)  AZT + 3TC + EFV <sup>e</sup> (або NVP)  AZT + 3TC + LPV/г (або RAL)
Новонароджені		AZT + 3TC + RAL	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/г <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Виходячи з програмної практичності та невизначеності можливих наслідків застосування DTG після закінчення формування нервової трубки на 28-й день вагітності, як зазначають джерела та FDA, попередній безпечний період після 8 тижнів вагітності тепер поширюється на період після першого триместру. На практиці більшість жінок ще не знають, що вони вагітні протягом перших 8-12 тижнів вагітності.

<sup>b</sup> Якщо на національному рівні резистентність до лікування EFV або NVP становить 10% або вище, або якщо інших альтернатив немає.

<sup>c</sup> Для вікових та вагових груп населення із затвердженою дозою DTG.

<sup>d</sup> RAL може використовуватися в якості альтернативної схеми, якщо тверді лікарські форми LPV/г відсутні.

<sup>e</sup> EFV не слід застосовувати серед дітей молодше трьох років.

<sup>f</sup> Якщо починати з 2-тижневого віку.

<sup>g</sup> Жінки репродуктивного віку, які мають намір завагітніти або не застосовують ефективні контрацептиви, можуть використовувати схеми на основі DTG, якщо їм надали інформацію про можливе підвищення ризику виникнення дефектів нервової трубки плоду (при зачатті та до закінчення першого триместру) (Див. таблиці на стор. 24-25). Однак, багато дівчат-підлітків та жінок, які знаходяться в групі ризику, можуть не мати змоги узгодити, коли хочуть завагітніти та/або можуть не знати, що вони вагітні.



## 2.3 Обґрунтування доцільності рекомендації

### Вартість та рентабельність препарату

DTG наразі доступний у вигляді комбінації з фіксованою дозою та є надзвичайно рентабельним, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Середні ціни на лікарські форми генерика, що містять DTG та EFV з фіксованою дозою, є аналогічними (75-80 дол. США на людину на рік). Однак, очікується, що за рахунок обсягів ціна на DTG складе 17-21 дол. США на людину на рік та буде нижчою за поточні ціни на препарати схем першого ряду (44).

В огляді 12-ти досліджень (44-55), де проводилася оцінка рентабельності DTG в якості препарату АРТ першого ряду для дорослих, дійшли висновку, що схеми на основі DTG є надзвичайно рентабельними порівняно зі стандартом лікування. Жодна з моделей не проводила оцінку із врахуванням потенційних наслідків застосування DTG при зачатті у вигляді дефектів нервової трубки та можливого виключення жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку з групи населення, яка застосовує схеми на основі DTG.

Вартість та рентабельність препарату для дітей є менш зрозумілими. Лікарські форми RAL та DTG для дітей недоступні для широкого використання та все ще реєструються на національному рівні. Хоча лише виробник оригінального продукту наразі виробляє лікарські форми DTG та RAL для дітей, доступні ціни на препарат вже обговорюються, і вони видаються подібними до цін на інші рекомендовані АРВ-препарати та мають оптимальне співвідношення ціна/якість, враховуючи досить невеликий попит на них (18).

### Справедливість та прийнятність

Група з розробки настанов за підтримки представника Департаменту глобальної етики у сфері охорони здоров'я ВООЗ детально обговорила потенційний вплив рекомендації щодо справедливості. Група погодилася, що надання DTG всім особам, які можуть вживати препарат з безпекою для здоров'я, є найбільш справедливим підходом. Група також зазначила, що, враховуючи повідомлення про небезпеку DTG, забезпечення альтернативної схеми (EFV 600) буде справедливим.

ВООЗ проводила структуровані онлайн-опитування серед ЛЖВ, медичних працівників та керівників національних програм з ВІЛ, щоб оцінити прийнятність, можливість реалізації, цінності та переваги широкомасштабного впровадження схем з вмістом DTG (Веб-додаток Г). Результати опитувань показали, що більшість людей, які живуть з ВІЛ, медичні працівники та керівники національних програм віддали перевагу схемі з DTG в якості препарату АРТ першого ряду серед АРТ-наївних людей, які розпочинають лікування (63%, 79% та 75% відповідно). Однак, важливим недоліком даного дослідження є те, що на момент його проведення останні дані про потенційну небезпеку DTG у прекоцепційний період ще не були відомі.

Також проводилося опитування щодо цінностей та переваг бажаної схеми АРВ при застосуванні рифампіцину. Третина людей, які живуть з ВІЛ, бажала приймати EFV один раз на добу за умови прийому рифампіцину для лікування туберкульозу, а 42% людей бажали застосовувати схеми з DTG двічі на добу. Більше половини медичних працівників (58%) та 40% керівників національних програм обрали DTG двічі на добу в якості бажаної схеми для людей з коінфекцією ВІЛ/ТБ.



Після отримання повідомлення про потенційний зв'язок між застосуванням DTG у прекоцепційний період та виникненням дефектів нервової трубки плоду, організація громадянського суспільства, яка консультувала жінок в Африці на південь від Сахари з цього питання, розробила та поширила пілотне онлайн-опитування жінок, які живуть з ВІЛ. В опитуванні взяла участь 51 жінка, 75% – віком молодше 45 років. Жінок запитали, яку схему повинна рекомендувати ВООЗ в якості АРТ першого ряду. 53% опитуваних вважали кращою схему з DTG, а 20% – схему з EFV; відповіді інших були невизначені.

Жінок також запитали, чи слід жінкам та дівчатам-підліткам починати АРТ зі схеми на основі DTG. Відповіді розділилися – 37% відповіли «ні», а 37% відповіли «так»; 20% жінок не визначилися або мали інші коментарі (6%). Аналогічно, на запитання, чи слід вагітним жінкам та дівчатам-підліткам починати АРТ зі схеми на основі DTG, відповіді розділилися – 37% відповіли «так», а 31% – «ні»; решта жінок не визначилася (24%) або мала інші коментарі (8%).

Жінок також запитали, як вони почуватимуться, якщо медичний працівник порадить їм приймати DTG лише разом з надійними контрацептивами через можливий зв'язок між застосуванням DTG та виникненням дефектів нервової трубки плоду. Більше половини жінок (57%) бажали, щоб медичний працівник надав інформацію, на підставі якої вони приймуть самостійне рішення щодо DTG; 22% відповіли, що будуть дотримуватися порад медичного працівника; і 20% відповіли, що не прийматимуть DTG. Решта жінок не визначилася.

Через занепокоєння щодо потенційної безпеки застосування DTG серед жінок та дівчат-підлітків репродуктивного віку, велику частку населення, яка не користується постійними контрацептивами, можуть відсторонити від застосування схем з цим препаратом (Вставка 1). Це є особливо актуальним в місцевостях з високим показником незапланованої вагітності та високою поширеністю ВІЛ, особливо в Африці на південь від Сахари, де 60-70% людей, що живуть з ВІЛ, – це жінки або дівчата-підлітки. У Африці на південь від Сахари лише 36% жінок дітородного віку мають фактичний доступ до засобів контрацепції (56). Серед жінок та підлітків, які живуть з ВІЛ, проводяться опитування для оцінки аспектів, пов'язаних з потенційним ризиком використання DTG у прекоцепційний період, який важко з точністю визначити. Члени Групи з розробки настанов оцінили прийнятність та можливість безпечного використання DTG у прекоцепційний період і дійшли висновку, що програмам, а також жінкам та дівчатам-підліткам дітородного віку необхідна інформація, самостійне право вибору, та особистісно-орієнтований підхід до застосування DTG (Вставка 3). Поточна рекомендація та застереження для жінок та дівчат-підлітків дітородного віку, які застосовують DTG, відображені в даній оцінці цінностей та переваг.

### Вставка 3. Вибір засобів контрацепції. Цінності та переваги.

Під час глобального опитування щодо цінностей та переваг, жінки, які живуть з ВІЛ, висловили думку, що медична допомога для жінок та дівчат, які живуть з ВІЛ, повинна бути наявною і доступною, та включати комплекс послуг з сексуального та репродуктивного здоров'я. Опитані жінки повідомили про негативний досвід вибору контрацептивів: багатьом жінкам медичні працівники радили використовувати лише презервативи; інших жінок примушували застосовувати довгострокові або постійні контрацептиви. Крім того, іноді така контрацепція надавалася в якості умови для отримання інших послуг, таких як безпечний аборт та післяабортне лікування або отримання АРТ. Більш того, лише близько половини опитаних жінок повідомили, що отримували практичну підтримку для безпечного зачаття або для реалізації своїх бажань щодо дітонародження. Також повідомлялося, що досвід жорстокого ставлення з боку медичних працівників є перешкодою для досягнення оптимальних результатів зі збереження сексуального та репродуктивного здоров'я.

Майже 60% опитаних жінок мали досвід незапланованої вагітності. Лише 40% отримали доступ до послуг з планування дітонародження. Учасниці опитування в деяких місцевостях мали дуже низький рівень розуміння, обізнаності та освіти з питань сексуальності, вагітності та запобігання вагітності. Це стосується багатьох жінок, включаючи молодих жінок та дівчат-підлітків, жінок із ключових груп населення, а також РКС. Гендерна динаміка відіграє ключову роль у прийнятті рішень щодо доступу та використання контрацептивів, кількості народжуваних дітей та інтервалу між народженням дітей.

Жінки, які живуть з ВІЛ, зазначили, що всім жінкам, які живуть з ВІЛ, слід надавати гуманну, комплексну, неупереджену медичну допомогу та підтримку. Також всі жінки повинні мати право на інформований вибір в зв'язку з отриманням послуг, пов'язаних з їхнім бажаннями вагітності, народжувати дітей та вести здорове статеве життя. Опитувані висловили потребу та право жінок, які живуть з ВІЛ, вагітніти та народжувати дітей, вступати в сексуальні відносини та шлюб, а також бажання вважатися «нормальними» в межах медичних закладів та загалом у громаді. Жінки хочуть мати можливість обирати, коли розкривати інформацію про свій статус партнерам, чи розкривати взагалі, а також отримувати підтримку тоді, коли забажають.

Опитувані жінки зазначили, що їм зазвичай не дають право вибору та виключають з процесу прийняття рішень щодо методів забезпечення свого сексуального та репродуктивного здоров'я. Також вони порекомендували дотримуватись принципів прав людини у стратегії, практиці та професійній підготовці спеціалістів у сфері охорони здоров'я. Зокрема, на жінок ніколи не слід чинити тиск чи примушувати їх до будь-яких дій (особливо примушувати перервати вагітність), без явної на це згоди чи навіть мимовільно.

*Джерело: Консолідовані настанови щодо сексуального і репродуктивного здоров'я та прав жінок, які живуть з ВІЛ. Женева: Міжнародна організація охорони здоров'я; 2017.*

Після появи повідомлення щодо безпеки DTG, жінки, які живуть з ВІЛ, висловили бажання самостійно робити вибір щодо того, коли розпочинати АРТ та/або застосовувати контрацептиви (чи застосовувати взагалі), без ризиків для здоров'я, вдома та в клініках. Це означає, що жінка має право на повний інформований безпечний доступ до комплексних послуг у сфері сексуального та репродуктивного здоров'я без упередженого ставлення, включаючи підтримку у розвитку прихильності до препарату, та отримання інформації про потенційні наслідки та побічні ефекти, незалежно від прийнятих рішень (57). (Вставка 4)

#### **Вставка 4. Врахування аспектів, пов'язаних з лікуванням дівчат-підлітків дитородного віку. Ключові інструменти для реалізації рекомендації ВООЗ щодо застосування DTG**

За оцінками, 15% з 252 мільйонів дівчат-підлітків віком 15-19 років, які живуть у регіонах, що розвиваються (Латинська Америка та Кариби, Африка та Азія за винятком Австралії, Японії та Нової Зеландії) ведуть статеве життя, і серед цих дівчат-підлітків 23 мільйони мають нереалізовану потребу в сучасній контрацепції. За оцінками, 21 мільйон дівчат віком 15-19 років та 2 мільйони дівчат молодше 15 років завагітніли у 2016 році у регіонах, що розвиваються. Приблизно половина цих вагітностей була незапланованою (58).

В рамках зобов'язань відповідно до Цілей сталого розвитку, Держави-члени погодилися забезпечити загальний доступ до послуг у сфері статевого та репродуктивного здоров'я, включаючи планування дітонародження, інформування, навчання та включення інформації про репродуктивне здоров'я в національні стратегії та програми.

У рішеннях щодо політики застосування DTG дівчатами-підлітками та жінками дитородного віку слід переглянути питання доступу до послуг у сфері сексуального та репродуктивного здоров'я для людей, які живуть з ВІЛ, та оцінити статус інтеграції ВІЛ послуг до послуг у сфері статевого та репродуктивного здоров'я у країнах з низьким та середнім рівнем доходів.

Надання медичними працівниками ефективних засобів планування дітонародження є важливим для забезпечення того, що дівчата-підлітки, які живуть з ВІЛ, мають повну інформацію про наявні варіанти попередження незапланованої вагітності, надання медичної допомоги у період до настання вагітності, щоб уникнути впливу DTG у прекоцепційний період, та забезпечення альтернативних АРВ-препаратів для жінок, які бажають завагітніти.

Схеми на основі DTG особливо підходять підліткам через вищий ризик субоптимальної прихильності та через те, що прийом EVF може спричинити відомі побічні ефекти з боку центральної нервової системи. Високий генетичний бар'єр DTG до резистентності інфекції має особливе значення для групи населення, в якій ризик трикласової резистентності та вірусологічної невдачі вищий, ніж у будь-якій іншій віковій групі (59,60). Тому слід уважно розглянути можливість сприяння безпечному використанню DTG у такій групі населення.

Існує необхідність у диференційованому підході до надання сприятливих для підлітків комплексних послуг у сфері сексуального та репродуктивного здоров'я та ВІЛ; ці послуги повинні враховувати потенційні перешкоди та підходи до зростаючого попиту, пропозиції, використання та прихильності як до лікування ВІЛ, так і до використання контрацептивів, при цьому особливо увагу необхідно приділяти соціальним та економічним перешкодам в отриманні доступу до лікування (61). Зважаючи на поступовий перехід до моделей надання послуг поза ЗОЗ, громадські мережі та медико-санітарні працівники повинні надавати ВІЛ-послуги та послуги з сексуального та репродуктивного здоров'я, використовуючи підхід, сприятливий для підлітків.

Нарешті, програми повинні залучати підлітків безпосереднім шляхом, за допомогою медичних працівників та на рівні громади для підвищення обізнаності про методи контрацепції та покращення сексуального та репродуктивного здоров'я, а також пояснювати, чому це важливо робити в зв'язку з прийомом DTG.

Найпоширенішими проблемами, пов'язаними з вибором DTG в якості бажаного варіанту терапії першого ряду, були: забезпечення системи активного моніторингу довгострокової токсичності препарату, запобігання дефіциту запасів, підтримка ланцюжка поставок протягом перехідного періоду та забезпечення прийому DTG двічі на добу серед людей з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ.

В цілому бажаними є комбінації з фіксованою дозою, проте, комбінації з фіксованою дозою, що містять DTG, наразі відсутні для дітей. Вони можуть з'явитися у доступі лише через два роки (62). Тим часом очікується, що невелика таблетка один раз на добу або подрібнені таблетки з насічкою (наразі у розробці) у поєднанні з основою НІЗТ відповідно до віку у комбінації з фіксованою дозою будуть прийнятними. У Південній Африці було проведено оцінку доцільності та прийнятності використання гранул RAL для лікування новонароджених. Було виявлено, що RAL в гранулах є прийнятним та можливим для реалізації для більшості учасників цієї низькоресурсної місцевості. Точність застосування препарату залежала від рівня підготовки медичного працівника. Забезпечення належної підготовки медичних працівників для точного введення препарату є край важливим (63).

## Можливість реалізації

На початку 2018 року близько 500 000 людей, які живуть з ВІЛ, використовували DTG у всьому світі, дві третини – у країнах з високим рівнем доходу. Серед країн з низьким і середнім рівнем доходу Ботсвана, Бразилія та Кенія почали застосовувати DTG в якості бажаної терапії першого ряду, використовуючи різні критерії придатності (64-66). Інші країни, включаючи Грузію, М'янму, Нігерію, Уганду, Україну, Об'єднану Республіку Танзанію та Замбію вже отримали від виробників генериків перші поставки лікарських форм DTG (62).

На кінець 2017 року майже 70 країн з низьким та середнім рівнем доходу (49%) повідомили ВООЗ, що включили або планують включити DTG до свого плану та будуть переходити на схеми на основі DTG у національних настановах (5). Багато постачальників здатні виготовляти DTG як єдиний продукт і як комбінацію з фіксованою дозою, та вже почали нарощувати потужності, щоб впоратися з попитом, який потенційно підвищиться. Дефіциту потужностей не очікується (62).

Впровадження схеми на основі DTG для дітей старше шести років видається можливим для реалізації, особливо за можливості використання спрощеної дози лікарської форми генерика DTG обсягом 50 мг для дітей вагою щонайменше від 25 кг.

Для лікування новонароджених необхідна рання діагностика немовлят та постановка на облік у перші чотири тижні життя. Очікується, що у відповідних місцевостях використання гранул RAL буде можливим, як продемонстровано у швидкій оцінці, проведеній у Квазулу-Наталь, Південна Африка (67).

Через складнощі впровадження 25-мг жувальних таблеток RAL для лікування дітей віком від чотирьох тижнів до шести років препаратами першого ряду, виникло питання щодо забезпечення закупівель та постачання. Робоча група з закупівель антиретровірусних препаратів визнає наявність проблем у країнах, які впроваджують RAL на обмежений час, доки DTG не буде в наявності, і повідомила про потенційно високий ризик виникнення ситуацій із надмірними запасами препарату чи його нестачею.

## 2.4 Клінічні міркування та реалізація рекомендації

Незважаючи на менший ризик лікарської взаємодії порівняно з ННІЗТ та посиленими ІП, DTG не можна застосовувати з деякими протисудомними препаратами (наприклад, карбамазепіном) і не слід одночасно вживати з антацидами, що містять катіони, проносними та полівітамінними добавками через ризик хеляції. У поєднанні з іншими препаратами, DTG слід приймати за дві години до або через шість годин після прийому ліків, що містять полівалентні катіони (68). Ці вказівки однаково стосуються всіх груп населення та особливо актуальні для вагітних жінок та дітей, які часто отримують вітамінні добавки (Додаток 4). Повідомлення або очікування щодо лікарської взаємодії DTG з гормональною контрацепцією, яка застосовується дівчатами-підлітками та жінками, відсутні, хоча дані з цього питання є обмеженими.

Веб-додаток Г містить детальну інформацію про варіанти контрацептивів для жінок та дівчат-підлітків, які живуть з ВІЛ, включаючи тих, які приймають інгібітори інтегрази. У додатку Б наведені варіанти методів контрацепції для жінок та дівчат-підлітків, які застосовують ралтегарвір. Те ж саме застосовується до долутегравіру.

Люди з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ, які лікувалися за допомогою схем з рифампіцином, повинні отримати додаткові 50 мг DTG через 12 годин після прийому основного АРВ-препарату.

Враховуючи субоптимальну вірусну супресію за допомогою схем на основі ННІЗТ, що було продемонстровано зростаючою кількістю доказів програмних даних та даних спостережень, використання схем на основі ННІЗТ не рекомендується, якщо є інші альтернативи. Схеми на основі LPV/r можуть стати надійнішим варіантом лікування, долаючи потенційну резистентність до ННІЗТ і даючи можливість гармонізувати схеми лікування для дитячих вікових груп, доки не з'явиться інформація про дозування DTG для дітей молодше шести років. Схеми на основі EFV можуть застосовуватися в якості схем першого ряду для дітей 3-6 років за особливих обставин.

Коли гранули RAL застосовуються на початку лікування новонароджених з діагнозом ВІЛ, слід обережно змінити відповідну дозу АРВ-препарату після першого тижня життя малюка, а потім знову через чотири тижні (Додаток 3) та забезпечити належну підготовку медичних працівників, які повинні провести інструктаж для середнього медперсоналу, адже існують труднощі в зв'язку з правильним розведенням та введенням лікарської форми у гранулах.

Через труднощі застосування RAL немовлятами старше чотирьох тижнів в зв'язку з гранульованою лікарською формою препарату, а також через відсутність відповідних альтернатив для цієї вікової групи, Робоча група з дитячих антиретровірусних препаратів після перегляду лабораторних даних щодо розчинності та біоеквівалентності таблеток та гранул рекомендує використовувати 25-мг жувальні таблетки, що диспергуються (67).

Програми з ВІЛ повинні бути ретельно сплановані, щоб забезпечити доступність DTG для задоволення очікуваного попиту. Настійно рекомендується поетапно підходити до впровадження програм. У кількох країнах люди, які починають АРТ першого ряду/або вже отримують АРТ першого ряду на основі ННІЗТ та мають непереносимість або протипоказання до ННІЗТ, вже почали переходити на DTG. Для забезпечення безпеки поставок під час переходу на схеми, що містять DTG, національні програми повинні планувати замовлення за 6-12 місяців і розбивати великі замовлення на декілька поставок для уникнення перевантаження системи закупівель. Забезпечення достатніх резервних запасів існуючих та нових схем протягом усього перехідного періоду також є важливим. Партнери з реалізації розробили конкретні набори інструментів та контрольні списки для, того, щоб країни могли скеровувати свою діяльність (44).

Не всі країни можуть зробити даний перехід в однаковому темпі. Деякі країни мають обмежений потенціал для розробки та управління кількома політиками впровадження. Необхідно враховувати декілька клінічних, операційних та програмних факторів. Наприклад, доступність інформації на рівні країни щодо резистентності ВІЛ-інфекції до EFV або NVP може прискорити перехід на DTG (Вставка 5), а відсутність доступу до комбінацій з фіксованою дозою генерика та великі запаси схем, що містять EFV, можуть бути перешкодою для швидкого збільшення DTG у деяких країнах (4). Забезпечення наявності EFV в широкому доступі є вкрай важливим в процесі переходу країн на DTG, враховуючи повідомлення про небезпеку препарату для жінок та дівчат-підлітків дитородного віку.

Додаткові фактори, які слід враховувати під час переходу – навчання медичних працівників, відповідна взаємодія з громадами та перегляд інструментів моніторингу.

## Вставка 5. Врахування аспектів для країн з національними оцінками долікувальної резистентності ВІЛ до EFV або NVP $\geq 10\%$

Підвищення долікувальної резистентності ВІЛ до препаратів серед людей, які починають або відновлюють АРТ першого ряду підтвердилося у багатьох країнах з низьким та середнім рівнем доходу (69). За оцінками на національному рівні, долікувальна резистентність ВІЛ до EFV чи NVP коливається від 4% до 19% і перевищує 10% у 6 з 11 країн Африки, Азії, Центральної та Південної Америки (70).

Систематичний огляд 26 досліджень продемонстрував, що дорослі та діти з ВІЛ, в яких розвинулася резистентність до EFV або NVP, які розпочали схеми лікування на основі ННІЗТ, найімовірніше зазнають вірусологічної невдачі, припиняють лікування та отримують нові мутації резистентності. Через ці дані ВООЗ порекомендувала не застосовувати ННІЗТ в АРТ першого ряду в країнах з національною поширеністю долікувальної резистентності ВІЛ до EFV чи NVP, що перевищує 10% (71).

Жінки знаходяться у групі населення з високим ризиком долікувальної резистентності до EFV або NVP, який є десь вдвічі вищим, ніж у чоловіків. Ймовірно, така резистентність виникає через попереднє використання АРВ-препаратів для запобігання передачі інфекції матері від дитини (70). Незважаючи на те, що TDF + 3ТС + DTG є загалом бажаною схемою, DTG слід пропонувати дівчатам-підліткам та жінкам дітородного віку лише разом з постійними та надійними контрацептивами. Атазанавір/ритонавір (АТВ/г) видається гарною альтернативою за критеріями вартості, доступності, профілю токсичності, добової дози таблеток та генетичних бар'єрів до резистентності. Однак, слід враховувати більш високу порівняльну вартість та потенційно підвищений ризик того, що використання ІП протягом вагітності вплине на немовлят, які в результаті народяться недоношеними чи матимуть низьку масу тіла. Інші ІП/г можуть мати подібні ризики для вагітних жінок. Більша доза LPV/г разом з TDF протягом третього триместру вагітності також може потенційно підвищити ризики настання ранньої смерті серед немовлят (71).

Отже, за цих обставин вибір альтернатив препарату EFV повинен здійснюватися шляхом порівняння наявності лікарських засобів та профілей токсичності. У країнах з високим рівнем долікувальної резистентності ВІЛ до препаратів слід ретельно оцінювати співвідношення ризику та користі, і необхідно розглянути можливість застосування DTG (із постійною та надійною контрацепцією для дівчат-підлітків та жінок дітородного віку) або АТВ/г в якості варіантів.

Серед людей, які починають АРТ на основі ННІЗТ з підтвердженням попереднім використанням АРВ-препаратів (наприклад, серед жінок, які застосовували препарат для запобігання передачі інфекції від матері до дитини, і серед людей, які повторно розпочали АРТ після перерви у лікуванні), долікувальна резистентність ВІЛ до EFV або NVP становить від 10% до 33% і є значно вищою, ніж у групах населення, які до цього не отримували лікування («наївні») у всіх регіонах ВООЗ (3). ВООЗ рекомендує людям із попереднім досвідом отримання АРВ-препаратів, які починають АРТ, застосовувати схему лікування без ННІЗТ, незалежно від поширеності в країні долікувальної ВІЛ-резистентності до ННІЗТ (4).

Якщо використання схеми без ННІЗТ є неможливим, країни можуть використати тест на резистентність ВІЛ-інфекції до препарату для скеровування вибору схем АРТ першого ряду, якщо такі можливості та ресурси існують (4). Для забезпечення високоякісної інформації про резистентність ВІЛ-інфекції до препаратів при прийнятті національних рішень, ВООЗ розробила стандартизовані методи спостереження за резистентністю ВІЛ-інфекції до лікарських засобів (72).



Важливим фактором є питання про перехід на схему на основі DTG для пацієнтів, які стабільно приймають схеми першого ряду з вмістом ННІЗТ (Вставка 6).

## **Вставка 6. Врахування аспектів, пов'язаних з заміною схем першого ряду на схеми на основі DTG зі збереженням тієї ж основи НІЗТ**

Серед людей, які стабільно приймають (відсутні ознаки клінічної або імунної невдачі) TDF + ЗТС (або FTC) + ННІЗТ з підтвердженим пригніченням вірусних навантажень, перехід на TDF + ЗТС + DTG може мати ряд клінічних та програмних переваг, включаючи зменшення побічних ефектів з боку центральної нервової системи, спрощення ланцюжків поставок, зменшення ризику дефіциту запасів і потенційну рентабельність (15), як продемонстровано в кількох дослідженнях (73,74). Це також стосується дітей, для яких доступна затверджена доза DTG та які стабільно отримують лікування за схемами на основі ННІЗТ або ІП (18). Однак, такий підхід може не бути оптимальним для людей, які продемонстрували недостатнє пригнічення вірусних навантажень, враховуючи високий рівень резистентності інфекції до НІЗТ та невідому ефективність DTG у поєднанні з неактивною основою НІЗТ (див. Вставка 7).

Багато країн з низьким та середнім рівнем доходу мають обмежений доступ до регулярного моніторингу вірусного навантаження і не зможуть ідентифікувати осіб, для яких АРТ не є ефективною та які можуть бути під ризиком отримання субоптимальної терапії за умови прийняття цієї стратегії.

Через програмні переваги, пов'язані з широкомасштабною заміною TDF + ЗТС (або FTC) + ННІЗТ на TDF + ЗТС + DTG, почали розглядати можливість використання останньої схеми для всіх пацієнтів зі стабільною клінічною картиною, які отримують АРТ на основі ННІЗТ, незалежно від рівня вірусної супресії. Консолідація схем АРВ-препаратів є особливо важливою для дітей для зменшення фрагментації ринку, полегшення процесу закупівель та постачання лікарських форм препаратів для дітей, зниження ризику дефіциту запасів та збільшення наявності лікарських форм для дітей. Однак, при переході на нову схему лікування необхідно співставити потенційні програмні переваги з потенційним зростаючим ризиком виникнення несприятливих подій серед людей, які добре переносять існуюче лікування (75).

ВООЗ проводила структуровані онлайн-опитування серед людей, які живуть з ВІЛ, медичних працівників та керівників національних програм ВІЛ, щоб оцінити прийнятність, можливість реалізації, цінності та переваги широкомасштабного впровадження схем на основі DTG (Веб-додаток 4). Опитування цікавило думкою учасників щодо можливості переходу людей, які стабільно отримують схему лікування з вмістом EFV 600, на схему лікування з вмістом DTG. Майже 60% опитаних людей, які живуть з ВІЛ, бажали за вибором залишитися на схемі лікування з EFV 600, а 25% бажали перейти на схему з DTG; 43% керівників програм та 44% медичних працівників зазначили, що людям, які стабільно знаходяться на схемі лікування на основі EFV 600 краще залишитися на поточній схемі лікування, а 45% керівників програм та 52% медичних працівників зазначили, що бажано перейти на DTG, навіть якщо пацієнти стабільно отримують схему лікування на основі EFV.

За оцінками, резистентність як до TDF, так і до ЗТС є поширеною та спостігається приблизно у 60% людей, для яких схеми на основі ННІЗТ не є ефективними, і приблизно у 10% всіх людей, які отримують АРТ, незалежно від того, ефективне лікування, чи ні (76,77). Оскільки ефективність DTG за наявності неактивної основи НІЗТ невідома, заміна NVP або EFV на DTG без тестування вірусного навантаження може спричинити підвищений ризик вибіркової резистентності та передачі DTG у населення. Це може вплинути на майбутню ефективність DTG і виключити можливість подальшого використання DTG в резервній терапії (78).

Хоча моніторинг вірусного навантаження перед заміною TDF + ЗТС (або FTC) + ННІЗТ на TDF + ЗТС + DTG рекомендується і вважається ефективною практикою, якщо країни приймуть цю заміну за відсутності тестування вірусного навантаження, рекомендується ретельний контроль результатів та оцінка рівня вірусного навантаження та резистентності до препаратів за допомогою стандартизованих проспективних досліджень та перехресних національних опитувань щодо резистентності ВІЛ-інфекції для генерування даних, які можна простіше розтлумачити та порівняти в різних місцевостях (15, 68).

## 2.5 Прогалини у наукових дослідженнях

Наразі існує надзвичайна необхідність у проведенні активних досліджень та спостережень, щоб оцінити ризик виникнення дефектів нервової трубки у новонароджених, чиї матері застосовували DTG у прекоцепційний період.

Необхідні також подальші дослідження для визначення безпеки DTG при його довготривалому застосуванні у різних підгрупах населення, включаючи немовлят, яких вигодовують жінки, що отримують DTG. Ці дослідження повинні включати характеристику людей у програмах лікування, наприклад: вагітні жінки, жінки та дівчата-підлітки дитородного віку, діти, підлітки та люди з ко-інфекцією ТБ та іншими супутніми захворюваннями.

Аналогічно, зв'язок DTG з ускладненнями центральної нервової системи та серцево-судинної системи, запальним синдромом імунної реконструкції та іншими побічними реакціями, включаючи втому та головний біль, потребують подальшого тривалого дослідження для забезпечення безпечної гармонізації серед груп населення. Системи спостереження за токсичністю, впроваджені разом з АРТ, можуть надати дані для кращого розуміння частоти та клінічного значення різних видів токсичності.

Також необхідно краще розуміти фармакокінетику та відповідне дозування DTG для новонароджених та дітей молодше шести років, включаючи дітей з ко-інфекцією ТБ. Також необхідна більша кількість доказів для оцінки ризику вибіркової резистентності до інгібіторів інтегрази за допомогою застосування RAL в терапії першого ряду та того, як це вплине на подальше використання DTG.

Перехід клінічно стабільних людей з пригніченням вірусу з TDF + ЗТС (або FTC) + EFV на TDF + ЗТС + DTG може підтримувати пригнічення вірусу, але необхідно більше даних про користь щодо зменшення несприятливих подій (75). Докази стосовно користі та ризиків такого підходу потребують негайного дослідження.



## 3. СХЕМИ АРВ-ПРЕПАРАТІВ ДРУГОГО РЯДУ

### Рекомендації

**НОВИ**  
Рекомендується застосовувати DTG у поєднанні з оптимізованою основою НІЗТ в якості бажаної схеми другого ряду для лікування людей, які живуть з ВІЛ<sup>a</sup>, для яких схеми без DTG не є ефективними (умовна рекомендація, середня якість доказів)

**НОВИ**  
DTG у поєднанні з оптимізованою основою НІЗТ рекомендується в якості бажаної схеми другого ряду для дітей із затвердженою дозою DTG, для яких схеми без застосування DTG не є ефективними (умовна рекомендація, низька якість доказів)

<sup>a</sup>Див. Вставка 1 щодо жінок та дівчат-підлітків дитородного віку, які застосовують DTG.

### 3.1 Стисла інформація

Завдяки збільшенню масштабів застосування АРТ, у всьому світі значно скоротилися випадки захворюваності та смертності, пов'язані з ВІЛ, (79). Через більше число людей, які живуть з ВІЛ та отримують АРТ, а також завдяки вдосконаленню процесу раннього виявлення нездатності пригнічувати вірусне навантаження шляхом проведення моніторингу у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, очікується, що багатьом людям доведеться перейти на застосування препаратів другого ряду та відповідних схем АРТ (80).

За оцінками, до 2020 року 2-3 мільйони людей, які живуть з ВІЛ, отримуватимуть АРТ другого ряду (58). Тим не менш, проведена оцінка показує, що у країнах з низьким та середнім рівнем доходу менше 1 мільйона дорослих та 100 000 дітей, які живуть з ВІЛ, наразі отримують лікування препаратами другого ряду. Обмежений доступ до процедури моніторингу вірусного навантаження та відсутність спрощених схем та лікарських форм (особливо для дітей) є важливими проблемами на шляху своєчасного переходу на схеми другого ряду (81).

В консолідованих настановах ВООЗ від 2016 року (2) рекомендувалося застосовувати 2 НІЗТ + LPV/г або ATV/г в якості бажаної схеми другого ряду для пацієнтів, яким не підійшли схеми на основі EFV або DTG; 2 НІЗТ + DRV/г та LPV/г + RAL рекомендувалися в якості альтернативних варіантів через обмеження на витрати і через те, що термостійка комбінована лікарська форма DRV/г поки що відсутня (5). Вибір основи НІЗТ в АРТ другого ряду все ще залежить від того, який НІЗТ використовувався в АРТ першого ряду (якщо застосовували ABC + ЗТС або TDF + ЗТС (або FTC), слід застосовувати AZT + ЗТС в АРТ другого ряду та навпаки) з метою оптимізації послідовності за умови відсутності доступу до генотипування.

З моменту опублікування консолідованих Настанов ВООЗ у 2016 році було проведено декілька досліджень для вивчення різних стратегій терапії другого ряду, у тому числі стратегій із застосування класів АРТ, відмінних від ІП та НІЗТ, схем без НІЗТ та стратегій для оптимізації доз ІП (19, 82).

Існує потреба у більш надійних препаратах другого ряду для лікування дітей, які показали нижчі показники вірусної супресії при АРТ порівняно з дорослими, про що було нещодавно повідомлено у дослідженні впливу ВІЛ-інфекції на рівні населення, яке проводилося у кількох країнах Африки. Дані дослідження припускають, що показник пригнічення вірусних навантажень є найнижчим серед дітей віком молодше п'яти років (18,83), які мають високий ризик невдачі лікування та яким, ймовірно, знадобиться лікування препаратами другого ряду.

Незважаючи на значні досягнення у розробці АРВ-препаратів для дорослих, при лікуванні дітей часто використовують субоптимальні схеми препаратів та лікарські форми. За винятком LPV/r, комбінованих посиленних форм ІП все ще немає в наявності.

У консолідованих Настановах ВООЗ від 2016 року були проаналізовані бажані схеми АРТ другого ряду для дітей, де RAL рекомендувався в якості бажаного варіанту у схемах другого ряду для немовлят та дітей, яким не підійшли схеми на основі LPV/r. ATV/r також визначили еквівалентним до LPV/r в терапії другого ряду для дітей, яким не підходять схеми на основі ННІЗТ. Через відсутність інформації про дозування та офіційного дозволу на використання препаратів серед зазначених груп населення, DTG рекомендувався лише для АРТ третього ряду (2).

ВООЗ продовжує сприяти процесу оптимізації схем другого ряду для зниження рівня токсичності, зменшення добової кількості таблеток та впровадження одноразової добової дози препарату, мінімізації або відсутності перехресної резистентності та для розробки бажаних схем лікування, які можна застосовувати для всіх груп населення (84,85).

## 3.2 Підтверджувальні доказові дані

### Дорослі та підлітки

В оновленому систематичному огляді, проведеному у 2018 році, була надана оцінка ефективності та безпеки застосування DTG у комбінації з оптимізованою основою НІЗТ серед ЛЖВ, яким не підійшла схема лікування першого ряду на основі ННІЗТ або ІП (Веб-додаток Д). Усі дослідження, які вивчали застосування DTG в АРТ другого ряду, зазвичай обирають найкращу наявну основу НІЗТ на основі історії захворювання або результатів генотипування (Вставка 7).

Огляд включав сім випробувань за участю 3 877 осіб, яких рандомізовано розподілили в 16 лікувальних груп. Аналіз надав доказові дані високої та середньої якості, що 2 НІЗТ + DTG загалом є більш ефективною схемою, з вищим рівнем вірусної супресії та меншим ризиком припинення лікування через несприятливі події порівняно з 2 НІЗТ + LPV/r. Також були отримані доказові дані найбільшої ефективності DTG у пригніченні вірусу порівняно з іншими інгібіторами інтегрази. Схеми із застосуванням DTG були аналогічними до інших за показниками смертельних випадків, розвитку СНІД-визначальних захворювань та виникнення серйозних несприятливих подій.

Як було зазначено вище, DTG має інші переваги порівняно з іншими препаратами другого ряду, а саме: нижчу вартість, кращу переносимість, меншу схильність до лікарської взаємодії, меншу добову кількість таблеток та наявність комбінацій з фіксованою дозою один раз на добу (9,82).

Досвід застосування DTG у країнах з низьким та середнім рівнем доходу в якості препарату другого ряду є дуже обмеженим порівняно з практикою застосування LPV/r та інших посиленних ІП. Понад 70% людей у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, які приймають АРВ-препарати другого ряду, отримують лікування за схемою на основі LPV/r (58). Також існує занепокоєння щодо безпеки застосування DTG під час зачаття та ускладнень в зв'язку з необхідністю подвоєння дози препарату при одночасному застосуванні рифампіцину.

### Діти

З часу опублікування консолідованих Настанов ВООЗ від 2016 року щодо застосування АРВ-препаратів, Група з питань оптимізації антиретровірусних препаратів для дітей ухвалила швидке впровадження інгібіторів інтегрази для немовлят та дітей з перевагою DTG перед RAL. Група також підтримала застосування DTG в схемах другого ряду та сприяла екстраполяції даних про ефективність з випробувань за участю дорослих, тоді як прямі порівняльні доказові дані щодо дітей наразі відсутні (18).

Незважаючи на те, що застосування DTG в якості препарату другого ряду для лікування дітей все ще знаходиться на стадії оцінки (результати очікуються у 2020 році), Група з розробки настанов, ґрунтуючись на екстрапольованих даних з випробувань за участю дорослих, погодилася, що застосування DTG у поєднанні зі схемою оптимізованої основи слід рекомендувати в якості бажаної схеми другого ряду для всіх дітей, для яких є затверджена доза DTG.

Наразі DTG можна застосовувати лише для дітей старше шести років та вагою щонайменше 15 кг. До кінця 2019 року очікується затверджена доза препарату для немовлят віком від чотирьох тижнів. Через обмежений досвід застосування DTG серед дітей, Група з розробки настанов також рекомендувала забезпечити регулярний моніторинг токсичності препарату при впровадженні даної рекомендації.

Схеми на основі посиленних ІП та RAL все ще є бажаними для дітей, для яких немає затвердженої дози DTG, та яким не підійшли схеми АРТ першого ряду на основі ННІЗТ або ІП, відповідно (2).

**Таблиця 2. Резюме варіантів послідовності для схем АРТ першого, другого та третього ряду для дорослих (включаючи вагітних жінок та дівчат-підлітків) та дітей**

Група населення	Неефективні схеми першого ряду	Бажані схеми другого ряду <sup>b</sup>	Альтернативні схеми другого ряду
Дорослі та підлітки (включаючи жінок та дівчат-підлітків дитородного віку, або вагітних жінок) <sup>a</sup>	2 НІЗТ + DTG <sup>b</sup>	2 НІЗТ + (АТV/г або лопінавір/ритонавір (LPV/г))	Дарунавір/ритонавір (DRV/г) <sup>g,h</sup> ± DTG <sup>i,b</sup> 1-2 НІЗТ (за можливості, розгляньте питання оптимізації з використанням генотипування)
	2 НІЗТ + EFV <sup>c</sup>	2 НІЗТ + DTG <sup>b</sup>	
Діти	2 НІЗТ + DTG	2 НІЗТ + (АТV/г <sup>d</sup> або LPV/г)	
	2 НІЗТ + LPV/г	2 НІЗТ + DTG <sup>e</sup>	
	2 НІЗТ + ННІЗТ	2 НІЗТ + DTG <sup>f</sup>	

<sup>a</sup> Слід використовувати оптимізовану основу НІЗТ, таку як зидовудин (AZT) після невдачі TDF або абакавіру (ABC) та навпаки.

<sup>b</sup> DTG можуть застосовувати жінки та дівчата-підлітки дитородного віку, які використовують постійну та ефективну контрацепцію, та які повністю поінформовані про переваги та ризики. Жінки не знаходяться під ризиком виникнення дефектів нервової трубки плоду після закінчення першого триместру вагітності, а АРТ на основі DTG є безпечним варіантом для осіб, які розпочинають АРТ або переходять на схеми другого ряду. Жінки дитородного віку, які мають намір завагітніти або не використовують контрацепцію в інших випадках, мають бути поінформовані щодо потенційного збільшення ризику виникнення дефектів нервової трубки плоду (при зачатті та до кінця першого триместру) перш ніж їм запропонують застосовувати DTG.

<sup>c</sup> Якщо до початку лікування показник резистентності до EFV або NVP на рівні населення становить  $\geq 10\%$ , необхідно обрати альтернативні до EFV препарати з урахуванням наявності лікарського засобу та профілю токсичності. Жінки дитородного віку, які мають намір завагітніти або не використовують контрацепцію в інших випадках, мають бути поінформовані щодо потенційного збільшення ризику виникнення дефектів нервової трубки плоду (при зачатті та до кінця першого триместру) перш ніж їм запропонують застосовувати DTG.

<sup>d</sup> АТV/г можна застосовувати в якості альтернативи до препарату LPV/г серед дітей старше трьох місяців. При виборі даної схеми слід враховувати обмежену наявність лікарських форм для дітей молодше шести років, відсутність лікарських форм з фіксованою дозою та необхідність роздільного введення бустерної дози ритонавіру.

<sup>e</sup> Це стосується дітей, для яких є затверджена доза DTG. RAL повинен залишатися бажаною схемою другого ряду для дітей, для яких немає затвердженої дози DTG (Додаток 3).

<sup>f</sup> АТV/г або LPV/г повинні залишатися бажаними препаратами другого ряду для дітей, для яких немає затвердженої дози DTG. Це стосується дітей, для яких є затверджена доза DTG.

<sup>g</sup> Для людей, які мають досвід застосування ІП, рекомендована доза DRV/г повинна становити 600 мг/100 мг двічі на добу.

<sup>h</sup> Дітям віком молодше трьох років не слід застосовувати DRV/г.

<sup>i</sup> АРТ третього ряду на основі DTG після застосування інгібіторів інтегрази необхідно вводити разом з DTG двічі на добу.

## 3.3 Обґрунтування доцільності рекомендації

### Вартість та рентабельність препарату

Середня ціна на DTG значно нижча за ціну посилених ІП, які наразі застосовуються в АРТ другого ряду, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем доходу (58). Однак, деякі країни з рівнем доходів вище за середній не мають доступу до генеричних лікарських форм DTG за зниженими цінами внаслідок патентного та ліцензійного обмеження.

В чотирьох дослідженнях, одне з яких проводилося в Африці на південь від Сахари, оцінювали рентабельність DTG в АРТ другого ряду (44-46, 53). За результатами усіх досліджень дійшли висновку, що застосування схем на основі DTG є надзвичайно рентабельним порівняно зі стандартом лікування (або з національною політикою лікування, або порівняно з чинними рекомендаціями ВООЗ), адже препарат має нижчу загальну вартість, сприяє значній економії витрат та має кращі клінічні результати.

Вартість та рентабельність препарату для дітей є менш зрозумілими. Лікарські форми DTG для дітей не є загальнодоступними і реєструються на національному рівні компанією-виробником. Хоча лише виробник оригінального продукту наразі виробляє лікарські форми DTG для дітей, доступні ціни на препарат вже обговорюються, і вони видаються подібними до цін на інші рекомендовані АРВ-препарати та мають оптимальне співвідношення ціна/якість (58).

### Справедливість та прийнятність

Вибір схеми АРТ другого ряду має важливі наслідки для громадського здоров'я та програм. Ефективність, переносимість та безпека схем лікування залишаються ключовими питаннями. Такі питання, як вартість, моніторинг, доставка та зберігання препаратів також необхідно розглянути для забезпечення справедливого та прийняттого вибору АРТ другого ряду та резервної терапії.

Стосовно АРТ першого ряду, Група з розробки настанов за підтримки представника Департаменту глобальної етики у сфері охорони здоров'я ВООЗ детально обговорила потенційний вплив рекомендації щодо справедливості. Група погодилася, що надання DTG всім особам, які можуть вживати препарат з безпекою для здоров'я, є найбільш справедливим підходом. Група також зазначила, що, враховуючи повідомлення про небезпеку DTG, забезпечення альтернативної схеми (наприклад, схеми на основі посилених ІП) буде справедливим. Таким чином, було визнано, що використання DTG замість посилених ІП сприятиме зростанню справедливості серед груп населення у країнах з низьким та середнім рівнем доходу.

Застосування комбінацій з фіксованою дозою зазвичай є більш прийнятним серед підлітків та дітей, проте, жодна комбінація з фіксованою дозою для дітей не містить DTG, як і інші схеми другого ряду (86). Тим часом, прийнятним буде застосування комбінації з фіксованою дозою невеликої таблетки DTG в поєднанні з основою НІЗТ відповідно до віку, особливо порівняно зі схемою ATV/r, яка потребує окремого введення ATV та ритонавіру.

### Можливість реалізації

Серед країн з низьким та середнім рівнем доходу, Ботсвана, Бразилія та Кенія першими запровадили застосування DTG в якості бажаного препарату першого ряду та здійснюють програмний перехід на DTG (5). Лише Ботсвана планує використовувати DTG в АРТ другого ряду.

Впровадження схем на основі DTG для дітей старше шести років та вагою щонайменше 25 кг видається можливим, особливо з огляду на можливість застосування спрощеного підходу до дозування із застосуванням 50-мг генеричної лікарської форми DTG.

## **Вставка 7. Застосування TDF + ЗТС + DTG у схемах АРТ другого ряду після невдачі TDF + ЗТС (або FTC) + EFV: міркування щодо резистентності ВІЛ до препаратів**

Перевага надається застосуванню DTG у поєднанні з оптимізованою основою НІЗТ та рекомендується в якості ефективної практики (AZT + ЗТС слід застосовувати в якості основи НІЗТ в схемі другого ряду, якщо TDF + ЗТС (або FTC) використовувалися в схемі першого ряду, яка виявилася неефективною, та навпаки). Дійсно, після невдачі TDF + ЗТС (або FTC) + EFV, використання TDF + ЗТС + DTG в АРТ другого ряду хоч і може мати програмні переваги, проте викликає занепокоєння щодо можливого використання субоптимальної терапії. Вірусна резистентність до TDF та ЗТС є поширеною серед людей, для яких АРТ на основі НІЗТ не є ефективною. Майже дві третини людей мають вірусну резистентність до TDF, а у переважній більшості цих людей резистентність спостерігається і до ЗТС (76).

Наразі немає доказових даних щодо ефективності DTG в поєднанні з основою НІЗТ, активність якої послаблюється в присутності однієї або декількох головних мутацій в зв'язку з виникненням резистентності. Тому рекомендується застосовувати DTG у поєднанні з оптимізованою основою.

Явно високий генетичний бар'єр DTG до резистентності ВІЛ-інфекції спонукає досліджувати DTG у двокомпонентній терапії або монотерапії, а також у схемах з частково активною основою НІЗТ.

Незважаючи на те, що DTG у поєднанні з ЗТС видається дуже ефективним серед АРТ-наївних пацієнтів та те, що препарат може потенційно стати високоефективним в якості підтримуючої терапії серед людей з пригніченням вірусних навантажень (87, 88), обмежені доказові дані наразі підтримують застосування препарату серед людей, у яких спостерігається недостатнє пригнічення вірусного навантаження та є підтверджена резистентність до ЗТС.

Під час дослідження «DAWNING» пацієнтів перевели зі схеми на основі НІЗТ на схему АРТ на основі DTG з щонайменше одним активним НІЗТ, розрахованим за допомогою тесту на визначення генотипової резистентності. Хоча застосування DTG видається ефективним щонайменше з одним активним НІЗТ серед людей, яким не підходить АРТ на основі НІЗТ, ретроспективний аналіз показує, що при виборі послідовності основи НІЗТ відповідно до настанов ВОЗ досягається помірна, але значно більша супресія вірусних навантажень (85).

Більш того, безпосередня оцінка DTG з основою НІЗТ, яка повинна була бути неактивною за прогнозами тесту на визначення генотипової резистентності, не проводилася. Проте, результати досліджень монотерапії із застосуванням DTG показали швидке накопичення мутацій інгібітора інтегрази (89,90).

Загалом наразі існує недостатньо доказових даних на підтримку застосування DTG у комбінації з TDF та ЗТС в якості схеми АРТ другого ряду для людей, для яких схема першого ряду у вигляді TDF + ЗТС (або FTC) + EFV виявилася неефективною. Існує потреба у більшій кількості даних про ефективність застосування DTG серед людей з резистентністю до ЗТС та TDF (78).

## 3.4 Прогалини у наукових дослідженнях

Існує потреба в додаткових доказових даних щодо регулярного застосування TDF + ЗТС + DTG у схемах другого ряду після невдачі TDF + ЗТС (або FTC) + EFV. Також необхідні додаткові дослідження для кращого розуміння стратегії вибору та послідовності в АРТ другого та третього ряду, особливо це стосується дітей та підлітків. Поточні дослідження з порівняння DTG та інших інгібіторів інтегрази у поєднанні з іншими класами АРВ-препаратів допоможуть отримати більше даних стосовно відповідних схем другого ряду, включаючи підходи без НІЗТ та з обмеженими НІЗТ. Нарешті, існує необхідність у додаткових даних стосовно повторного використання основи НІЗТ у схемах другого ряду на основі DTG після невдачі схеми першого ряду TDF + ЗТС (або FTC) + EFV. Наразі проводиться декілька випробувань, щоб дослідити впровадження та підтримуючу терапію з використанням інгібіторів інтегрази (включаючи DTG) у монотерапії чи в поєднанні з ЗТС (або FTC).

Необхідні подальші дослідження для оцінки можливого впливу резистентності ВІЛ до основи НІЗТ на ефективність у довгостроковому періоді та на тривалість схем АРТ другого ряду з DTG. Існує ймовірність залишкової активності НІЗТ (активність TDF, ЗТС та FTC) або зниженої вірусної реплікативності за наявності певних мутацій резистентності, що може надати певний захист проти вибіркової резистентності до DTG, але жодні клінічні випробування або спостережні дослідження не оцінювали вплив цих препаратів на людей, які отримують таку схему лікування.

## 4. ЯКУ СХЕМУ ЗАСТОСОВУВАТИ ДЛЯ ПОСТКОНТАКТНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

### Рекомендації

#### Загальні

Схема постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції із застосуванням двох АРВ-препаратів є ефективною, але перевага надається застосуванню трьох препаратів (*умовна рекомендація, низька якість доказів*)<sup>a</sup>

#### Для дорослих та підлітків

Для постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції рекомендується застосовувати TDF + 3ТС (або FTC) в якості бажаної основи у схемі (*сильна рекомендація, низька якість доказів*)<sup>a</sup>

Для постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції рекомендується застосовувати DTG в якості бажаного третього препарату (*сильна рекомендація, низька якість доказів*)<sup>b</sup>

За наявності, для постконтактної профілактики ВІЛ можна розглядати ATV/r, DRV/r, LPV/r та RAL в якості альтернативних третіх препаратів (*умовна рекомендація, низька якість доказів*)

#### Для дітей<sup>c</sup>

Для постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції у дітей, рекомендується застосовувати AZT + 3ТС в якості бажаної основи у схемі. Застосування ABC + 3ТС або TDF + 3ТС (або FTC) можна розглядати в якості альтернативних схем (*сильна рекомендація, низька якість доказів*)<sup>a</sup>

DTG рекомендується в якості бажаного третього препарату для постконтактної профілактики ВІЛ серед дітей, для яких є затверджена доза DTG (*сильна рекомендація, низька якість доказів*)

За наявності, для постконтактної профілактики ВІЛ можна розглядати ATV/r, DRV/r, LPV/r та RAL в якості альтернативних третіх варіантів (*умовна рекомендація, низька якість доказів*)

<sup>a</sup>Консолідовані настанови ВООЗ від 2016 року щодо застосування АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції.

<sup>b</sup> Див. Вставка 1 щодо жінок та дівчат-підлітків дітородного віку, які застосовують DTG.

<sup>c</sup> Вибір АРВ-препаратів для лікування дітей буде залежати від наявності затверджених доз препаратів та лікарських форм відповідно до віку дитини. DTG застосовується для всіх немовлят та дітей, для яких є затверджена доза DTG.

### 4.1. Стисла інформація

Настанови ВООЗ щодо постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції від 2014 року мали на меті забезпечити спрощений підхід до надання постконтактної профілактики, враховуючи субоптимальний прийом та завершення постконтактної профілактики (91-93). Метою настанов було узгодження рекомендацій щодо впровадження постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції за допомогою АРВ-препаратів, наявних у країнах з низьким та середнім рівнем доходу для лікування та попередження ВІЛ-інфекції.

Настанови від 2014 року містили рекомендацію щодо застосування TDF + 3ТС (або FTC) в якості бажаної основи у схемі для постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції для дорослих та підлітків. Для дітей віком 10 років і молодше було рекомендовано застосовувати AZT + 3ТС в якості основи у схемі.



В якості третіх препаратів, ATV/r або LPV/r рекомендувалися для дорослих, а LPV/r – для дітей. При цьому було запропоновано декілька альтернативних варіантів, залежно від наявності препаратів, вікових обмежень та наявності відповідних лікарських форм для дітей. Відтоді були опубліковані результати додаткових досліджень з інформацією щодо переносимості препарату пацієнтами та показниками завершення схем лікування, рекомендованих ВООЗ для постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції, а також дані щодо новіших АРВ-препаратів, зокрема DTG.

Дані настанови містять оновлені рекомендації щодо АРВ-препаратів для постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції. Консолідовані настанови ВООЗ від 2016 року містять додаткові рекомендації з надання підтримки щодо вибору препарату, хронометражу лікування, призначення лікування та розвитку прихильності до лікування, а також клінічні міркування (2). Клінічні настанови ВООЗ щодо реагування на випадки сексуальних домагань до дітей та підлітків, містять подальші клінічні міркування стосовно надання належної допомоги дітям та підліткам, які зазнали сексуального насильства (94).

## 4.2 Підтверджувальні доказові дані

В оновленому систематичному огляді проводилася оцінка переносимості постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції та завершення різних схем АРВ-терапії, які були рекомендовані настановами ВООЗ від 2016 року (Веб-додаток Е). Під час систематичного огляду було виявлено 16 досліджень, які містили інформацію про результати впровадження різних схем постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції з використанням основ TDF + 3ТС (або FTC). Усі дослідження проводилися за участю дорослих. Додаткових доказових даних щодо постконтактної профілактики ВІЛ для дітей та підлітків не було отримано. Загалом найвищі показники завершення лікування при постконтактній профілактиці ВІЛ-інфекції були зареєстровані при застосуванні TDF + 3ТС (або FTC) у поєднанні з DRV/r (93%, 95% довірчий інтервал 89-97%) або DTG (90%, 95% довірчий інтервал 84-96%). При застосуванні даних схем лікування також спостерігалася найменша кількість випадків припинення або заміщення лікування через несприятливі події (1%, 95% довірчий інтервал 0-2% для DRV/r; 1%, 95% довірчий інтервал 1-4% для DTG).

Група з розробки настанов рекомендує застосовувати DTG для дорослих в якості бажаного третього препарату для постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції. У даній рекомендації було розглянуто високі показники завершення постконтактної профілактики та низькі показники виникнення несприятливих подій, а також підтверджену високу переносимість DTG при його включенні до схеми АРТ (Веб-додаток Б). Перевагою препарату також була його вартість, поточна та очікувана наявність, низький потенціал лікарської взаємодії та бажаність узгодження з рекомендаціями щодо АРТ. До альтернативних третіх препаратів можна віднести ATV/r, DRV/r, LPV/r та RAL. При цьому вибір препарату необхідно робити з урахуванням його переносимості та показників завершення лікування, а також вартості, наявності та прийнятності (Таблиця 3).

У настановах ВООЗ від 2014 року щодо постконтактної профілактики зазначалося про відсутність даних щодо застосування EFV у постконтактній профілактиці ВІЛ-інфекції. Також було висловлене занепокоєння щодо призначення препарату, який викликає ранні несприятливі події з боку центральної нервової системи та порушення стану психічного здоров'я у ВІЛ-негативних людей, які можуть відчувати тривогу в зв'язку з ризиком зараження ВІЛ. Відтоді були опубліковані дані, в яких містилося припущення про зв'язок прийому EFV з високою частотою припинення ПКП через виникнення несприятливих подій з боку центральної нервової системи (95). Тому EFV слід застосовувати лише в якості третього препарату за відсутності інших варіантів.

Для дітей не було опубліковано жодних нових доказових даних з часу перегляду настанов від 2014 року. Проте, наразі включена рекомендація щодо застосування DTG в якості бажаного препарату для цієї групи населення. Дані були екстрапольовані з досліджень за участю дорослих з метою узгодження рекомендацій для дорослих та підлітків. На даний час DTG рекомендується лише для дітей старше шести років та вагою більше 15 кг. Однак, наразі очікується дозвіл на використання даного препарату серед молодших вікових груп. Дана рекомендація може бути розширена у подальшому з появою затверджених доз препарату. Оскільки інші рекомендовані АРВ-препарати для дітей також мають вікові обмеження, вибір АРВ-препаратів для дітей залежить від поточних вікових обмежень та наявності лікарських форм відповідно до віку.



## Міркування щодо дівчат-підлітків та жінок дітородного віку

Застосування DTG для постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції залежить від доступу до послідовної та надійної контрацепції, враховуючи занепокоєння щодо безпеки застосування DTG у прекоцепційний період (Вставка 1). В рамках надання комплексних послуг з ПКП, усім жінкам необхідно пропонувати пройти тест на вагітність до та після профілактичного лікування. Екстрені контрацептиви необхідно пропонувати дівчатам та жінкам якнайшвидше, а також протягом п'яти днів після статевого контакту. Жінкам, які відмовляються від застосування екстрених контрацептивів, слід надати альтернативу DTG.

### 4.3. Врахування аспектів, пов'язаних з реалізацією рекомендації

Показники ефективності та завершення ПКП ВІЛ-інфекції є субоптимальними, тому рекомендації стосовно схем ПКП ВІЛ-інфекції необхідно розглядати разом з існуючими рекомендаціями ВООЗ, які спрямовані на покращення показників завершення схеми ПКП ВІЛ-інфекції, включаючи підтримку прихильності та забезпечення повного 28-денного курсу прийому ліків на момент першого візиту до клініки (2, 91).

При виборі схеми ПКП ВІЛ-інфекції слід враховувати АРВ-препарати, які вже закуповують в рамках національних програм боротьби з ВІЛ. Необхідно також приділити увагу таким питанням, як наявність термостійких лікарських форм, добова доза препарату, наявність та цінова доступність (Таблиця 3).

Деякі люди можуть перебувати під постійно високим ризиком зараження ВІЛ, в результаті чого їм будуть призначені численні препарати для ПКП. У таких випадках медичні працівники повинні обговорити зі своїми клієнтами потенційні переваги переходу на доконтактну профілактику ВІЛ-інфекції (96,97).

**Таблиця 3. Характеристика третіх препаратів для постконтактної профілактики**

Критерій вибору	ATV/r	DRV/r	DTG	LPV/r	RAL
Частота припинення постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції	9.3%	0.9%	1.4%	5.2%	2.7%
Схема дозування препарату	Один раз на добу	Один раз на добу	Один раз на добу	Двічі на добу	Один раз або двічі на добу
Наявність термостійкої лікарської форми	Ні	Ні	Так	Так	Так
Доступність у країнах (статус реєстрації)	Низька	Низька	Середня	Висока	Низька
Прийнятність для медичних працівників	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока
Доступність ціни	Середня	Середня	Висока	Середня	Низька
Вік пацієнта	>3 місяців	>3 років	>6 років	>14 днів	При народженні

### 4.4 Прогалини у накових дослідженнях

Необхідно проводити постійні дослідження для документального підтвердження випадків завершення схем лікування та випадків припинення застосування лікарських засобів, пов'язаних з прийомом різних схем АРВ-препаратів при постконтактній профілактиці ВІЛ-інфекції.

## 5. РАННЯ ДІАГНОСТИКА НЕМОВЛЯТ

### Рекомендація

**Необхідно використовувати невизначальний рівень<sup>a</sup> для підвищення точності всіх ранніх діагностичних тестів на виявлення нуклеїнових кислот ВІЛ серед немовлят (сильна рекомендація, середня якість доказів)**

<sup>a</sup>Невизначальний рівень – це діапазон еквівалентів вірусної копії, який є занадто низьким для точного діагностування ВІЛ-інфекції.

Запропонований невизначальний рівень наразі вважається еквівалентом значення порогового циклу 33 аналізу Roche COBAS® AmpliPrep/COBAS® TaqMan® HIV-1 якісного тесту v2.0

### 5.1 Стисла інформація

У 2016 році ВООЗ порекомендувала застосовувати тест на виявлення нуклеїнових кислот ВІЛ (ТНК) для діагностики ВІЛ-інфекції серед немовлят та дітей молодше 18 місяців, а також невідкладно розпочинати АРТ під час відбору другого зразка для підтвердження початкового позитивного результату ТНК (2). Підтверджуючий тест є надзвичайно важливим через ризик отримання хибнопозитивних результатів, потенційного зараження материнською кров'ю (та вірусом), неправильного маркування або змішування зразків, лабораторного або перехресного забруднення зразків та тенденцію низького виявлення ВІЛ як серед матерів, так і немовлят через підвищений вплив лікування матері та посилену профілактику інфікування немовлят (98). Можливість отримання хибнопозитивних результатів викликає особливе занепокоєння у місцевостях, де показник передачі інфекції від матері до дитини становить менше 5%, оскільки позитивне прогнозоване значення високочутливих технологій на виявлення нуклеїнових кислот може знизитися майже до 70% (99). Однак, у деяких країнах Африки на південь від Сахари менше 10% немовлят з початковим позитивним результатом тесту проходить підтверджуючий тест, що потенційно може призвести до значного збільшення частки (12,5%) немовлят, які почнуть лікуватися впродовж життя без потреби в цьому.

Незважаючи на те, що результати тесту можуть бути хибнопозитивними з багатьох причин, більшість дітей із хибнопозитивними результатами мають низький рівень віремії. Проте, настанови містять обмежену інформацію щодо тлумачення низького рівня віремії, виявленої при проведенні ранніх діагностичних тестів серед немовлят. Усі результати тестів (де вірус був виявлений), отримані за допомогою технології ТНК, зазвичай вважаються позитивними, керуючись пороговими значеннями виявлення вірусу, які передбачили виробники. Розглядалися різні підходи для забезпечення того, що немовлята не розпочнуть пожиттєве лікування без потреби. У настановах Сполучених Штатів Америки міститься припущення, що немовлята не повинні вважатися ВІЛ-позитивними, якщо тест не виявив у них еквівалента щонайменше 5000 вірусних копій/мл (100). Тим часом, Південна Африка впровадила подальше тестування немовлят з невизначальним рівнем вірусу до встановлення доказаного діагнозу та початку лікування (101).

Зростаюче занепокоєння щодо хибнопозитивних результатів тестів не було детально розглянуто у попередніх настановах ВООЗ. Крім того, наразі немає конкретних рекомендацій щодо того, який рівень віремії слід вважати істинно-позитивним результатом серед немовлят.

### 5.2 Підтверджувальні доказові дані

Систематичний огляд 32 досліджень, де проводилося тестування немовлят з невизначальним рівнем вірусу, виявив 14 753 результатів тестів, які не були негативними, з яких 2436 (16,5%, 95% довірчий інтервал 15,9-17,1%) були невизначеними (Веб-додаток Є). Під час одного дослідження, в якому повідомлялося про остаточні діагнози немовлят з невизначальним рівнем вірусу, було встановлено, що 76% немовлят з первинним невизначеним результатом тесту були ВІЛ-негативні при повторному тестуванні.

Це означає, що більшість немовлят не були ВІЛ-інфіковані, незважаючи на початковий результат тесту, який не був негативним. Такі дані вказують на те, що у країнах, які не застосовують подальше тестування немовлят з невизначальним рівнем вірусу для управління результатами ранніх діагностичних тестів, до 12,5% (76% від 16,5%) результатів, які не були негативними, могли бути хибнопозитивними при первинному тестуванні та потенційно завдати шкоди немовлятам через призначення пожиттєвого лікування без необхідності.

Оптимальний невизначальний рівень вірусу вважається приблизним еквівалентом значення порогового циклу 33 аналізу Roche COBAS® Ampliprep/COBAS® TaqMan® HIV-1 якісного тесту v2.0. Він відображав баланс між часткою немовлят, які живуть з ВІЛ, з помилковим невизначальним діапазоном вірусу (приблизно 8-13%), та часткою немовлят без ВІЛ-інфекції, які потенційно почнуть лікування без потреби (близько 2-7%). Значення порогового циклу залежать від аналізу та не можуть безпосередньо застосовуватися для різних технологій або аналізів. Серед істинно-позитивних немовлят з низьким рівнем віремії зазвичай спостерігається менш швидке прогресування захворювання, тому вони повинні знаходитися на спостереженні до встановлення остаточного діагнозу. З огляду на це, Група з розробки настанов визначила, що більш прийнятною буде наявність більшої частки пацієнтів з істинно-позитивними результатами, яким помилково визначили невизначений рівень вірусу, ніж пацієнтів з хибнопозитивними результатами, оскільки за всіма пацієнтами з невизначеними результатами тесту необхідно вести спостереження та якомога швидше провести повторне тестування до призначення пожиттєвого лікування.

Впровадження подальшого тестування невизначального рівня вірусу сприятиме більш точній ранній діагностиці нуклеїнових кислот ВІЛ серед немовлят. Ймовірно, менша кількість ВІЛ-негативних немовлят розпочне пожиттєве лікування без потреби, оскільки більшість немовлят з хибнопозитивними результатами входить у категорію з невизначальним рівнем вірусу, а не буде визначена ВІЛ-позитивною. Це зменшить плутанину та проблеми при тлумаченні потенційних протиріч стосовно результатів тесту, якщо немовля вже визначили ВІЛ-позитивним та розпочали лікування. Нарешті, на додаток до зменшення випадків лікування без необхідності шляхом обмеження кількості хибнопозитивних результатів, невизначені результати у немовлят сприятимуть посиленню уваги до проведення підтверджуючого тестування усіх попередніх тестів, які не були негативними, та спонукатиме до впровадження коригувальних дій для мінімізації потенційного зараження у місці збору аналізів або у лабораторії.

При виявленні можливої шкоди виникне потенційна потреба в додаткових зразках, що може затримати початок лікування. Також існує пов'язаний з цим ризик, що ВІЛ-позитивні немовлята з невизначеними результатами першого зразка будуть втрачені для супроводу. Однак, очікується, що у немовлят з низьким рівнем віремії (невелика частка ВІЛ-позитивних немовлят з невизначальним діапазоном вірусу) інфекція прогресуватиме повільніше до стадії клінічних проявів та смерті (102). Крім того, впровадження невизначального діапазону може знизити довіру медичних працівників до програм раннього діагностичного тестування інфекції у немовлят, якщо буде велика потреба у повторному взятті зразків та проведенні повторного тесту.

## 5.3 Обґрунтування доцільності рекомендації

### Вартість та рентабельність

Впровадження тестування невизначального рівня обумовлене необхідністю в економії витрат, оскільки існуватиме мінімальна потреба у залученні додаткових ресурсів для повторного тестування усіх зразків, які не були негативними, і особливо зразків з початковим невизначеним результатом тесту, порівняно з витратами на пожиттєве лікування.

Модель рентабельності порівнювала стандарт лікування (без тестування невизначального діапазону) з різноманітними варіантами тестування невизначального рівня, в результаті чого був зроблений висновок, що впровадження тестування невизначального рівня є набагато ефективнішим порівняно зі стандартом лікування різних вірусних рівнів (неопубліковані дані). Зі зменшенням показників поширеності, позитивних результатів та передачі інфекції від матері до дитини у кожний момент тестування, рентабельність використання тестування невизначального рівня збільшується та допомагає економити значні кошти порівняно з ситуацією, коли таке тестування невизначального рівня відсутнє.

## Справедливість та прийнятність

Впровадження тестування невизначального рівня може сприяти покращенню справедливості, гарантуючи, що ВІЛ-негативні немовлята не будуть змушені розпочинати лікування впродовж усього життя без потреби. Це також може забезпечити доступ до лікування немовлят, яким за результатами тесту правильно встановили ВІЛ-позитивний діагноз.

Опитування щодо цінностей та переваг, в якому брали участь ЛЖВ, медичні працівники та керівники програм, показало високу прийнятність використання невизначального діапазону. Більшість опитаних осіб бажали, щоб матері та інші особи, які забезпечують медичний супровід, отримували чітке роз'яснення щодо невизначальних результатів тесту. Основне занепокоєння серед усіх груп викликала можливість плутанини через недостатньо обґрунтовані пояснення щодо необхідності повторного відбору зразків та повторного тестування немовлят. Проте, якщо матері та особи, які забезпечують медичний супровід, отримуватимуть чіткі роз'яснення щодо значення невизначального результату тесту, то невизначеність щодо прийнятності впровадження такого тесту буде меншою.

## Можливість реалізації

Очікується, що практичне застосування тестування невизначального рівня буде можливим, особливо якщо використовуватимуться ті ж самі зразки для повторного аналізу у разі отримання невизначальних результатів при проведенні первинного тесту. Під час опитування керівників програм більша половина осіб зазначила, що в їхній країні вже існує прописана стандартна операційна процедура запиту на отримання другого зразка у випадку недійсних результатів тестування. Однак, виникали певні занепокоєння щодо необхідності у додатковому часі для проведення повторного аналізу усіх зразків з невизначеними результатами тестів, та необхідності зберігання зразків в лабораторних умовах.

Для полегшення прийнятності, можливості реалізації та застосування тестування невизначального діапазону, була розроблена стандартна операційна процедура, яка буде підтримувати та скеровувати діяльність країн на основі думок експертів та цінностей і переваг, визначених у ході опитувань (Додаток 4 та Веб-додаток Г). Розроблена стандартна операційна процедура передбачає проведення повторного аналізу всіх попередніх тестів з невизначеним результатом, використовуючи той самий зразок, за наявності. Очікується, що остаточні результати більшості тестів з невизначеними результатами будуть встановлені шляхом проведення повторного тесту того ж самого зразка, що зменшить потребу у отриманні нового зразка немовляти та затримку при оформленні запиту на його отримання (98). Якщо той самий зразок неможливо повторно дослідити, у такому випадку необхідно подати запит на отримання нового зразка та провести аналіз якомога швидше. Повторне тестування одного і того ж зразка може виявитися неможливим за допомогою технологій дослідження на місці, коли зразок пацієнта безпосередньо наноситься на картридж. Однак, у таких випадках необхідно відібрати новий зразок та негайно провести тест на підтвердження позитивного результату.

Рекомендацію щодо використання тестування невизначального діапазону для встановлення більш точного діагнозу у немовлят необхідно застосовувати до будь-якого тесту на основі нуклеїнової кислоти, який проводиться для немовлят молодше 18 місяців, включаючи тестування при народженні та у віці шість тижнів. Крім того, останні доказові дані свідчать про необхідність перегляду використання серологічних аналізів на ВІЛ для виключення ВІЛ-інфекції серед безсимптомних ВІЛ-інфікованих немовлят у дев'ятимісячному віці. Зміни динаміки передачі, а також політики та практики ускладнили використання швидкого діагностичного тесту для визначення статусу інфікування. Значний вплив лікарських препаратів на немовля у результаті впровадження політики лікування матері та посилення постнатальної профілактики ВІЛ-інфікованих немовлят призвело до зниження вірусного навантаження та затримки вироблення антитіл у ВІЛ-інфікованих немовлят. Нарешті, виникнення інфекції у матері на пізніх термінах вагітності або у післяпологовий період може стати причиною відсутності пасивної передачі антитіл до ВІЛ немовлятам, які зазнали впливу ВІЛ-інфекції.

Такі занепокоєння підтверджується даними, отриманими при проведенні досліджень в Уганді та Кенії, де 15-40% дітей віком до двох років, які були визначені як ВІЛ-інфіковані, мали позитивний результат ТНК, але негативний результат ШДТ (103,104). У цьому контексті група експертів, скликана ВООЗ у травні 2018 року, підтвердила важливість тестування матерів для точної оцінки статусу впливу на немовлят. Експертна група також виступала за проведення тестування на основі нуклеїнової кислоти замість проведення серологічного тесту через дев'ять місяців для всіх відомих симптоматичних та безсимптомних немовлят, які зазнали експозиції ВІЛ-інфекції, з метою визначення діагнозу ВІЛ до досягнення 18-місячного віку (приклад алгоритму надається у Додатку 5).

## 5.4 Врахування аспектів, пов'язаних з реалізацією рекомендації

Як правило, ранні діагностичні тести для немовлят визначають наявність вірусу за допомогою технологій на визначення нуклеїнової кислоти вірусу у реальному часі, які зазвичай дають інформацію про значення порогового циклу. Значення порогового циклу (цикл полімеразної ланцюгової реакції, коли спостерігається ампліфікація) є зворотно пропорційним до одиниць вірусу у зразку.

На основі мета-аналізу та моделювання рентабельності, Група з розробки настанов оцінила, що виявлення приблизного еквівалента значення порогового циклу 33 аналізу Roche COBAS® Ampliprep/COBAS® TaqMan® HIV-1 якісного тесту v2.0 буде найбільш належним значенням для балансування ризиків та переваг від впровадження тестування невизначального діапазону. Зауважте, що значення порогового циклу залежать від аналізу, який використовується, і не можуть бути безпосередньо застосовані для різних технологій та аналізів. Крім того, може знадобитися додатковий розгляд для країн, які використовують плазму як тип зразка для тестування немовлят, а не цільну кров або сухі краплі крові, оскільки останні типи зразків зазвичай фіксують та посилюють внутрішньоклітинні нуклеїнові кислоти, що може покращувати виявлення рівнів вірусу.

## 5.5 Прогалини у наукових дослідженнях

Пріоритети дослідження щодо використання тестування невизначального діапазону включають необхідність отримання більш детальних доказових даних щодо впливу застосування невизначального діапазону у групах населення з підвищеною експозицією препаратів та посиленою профілактикою серед немовлят; часу проведення тесту (раніший час тестування одразу після народження), різних типів зразків, відмінностей поширення вірусу та різних підтипів вірусів. Необхідно провести більше досліджень для покращення інформування медичних працівників, матерів та інших осіб, які надають медичний супровід, а також для вироблення оптимальної стандартної операційної процедури управління невизначеними результатами тестів. Крім того, важливе значення матиме розуміння можливості впровадження невизначального діапазону з усіма доступними технологіями тестування на основі нуклеїнової кислоти для ранньої діагностики інфекції у немовлят та у різних місцях реалізації програми.

## 6. ПЛАНИ ЩОДО ОНОВЛЕННЯ, ПОШИРЕННЯ ТА ОЦІНКИ

Дані настанови будуть підготовані для подальшого поширення в паперовому та електронному форматі. Вони також будуть доповнюватися рецензованою публікацією систематичних оглядів, на яких базуються дані настанови. Стислий опис стратегії надаватиметься разом з публікацією цих настанов.

ВООЗ також включить дані рекомендації до наступного повного оновленого випуску консолідованих настанов ВООЗ з питань антиретровірусних препаратів, публікація якого запланована на 2019 рік. ВООЗ ретельно відстежуватиме дані щодо потенційного зв'язку між застосуванням DTG та виникненням дефектів нервової трубки плоду, та проводитиме регулярний аналіз нових даних. ВООЗ оновить рекомендації щодо використання DTG, як тільки з'являться відповідні доказові дані.

ВООЗ вестиме тісну співпрацю з регіональними та національними бюро ВООЗ, національними міністерствами охорони здоров'я, партнерами з реалізації та громадами людей, які живуть з ВІЛ, з метою оперативного поширення, адаптації та впровадження нових рекомендацій. Основні етапи поширення інформації включають: представлення рекомендацій на міжнародних конференціях; проведення семінарів з питань адаптації настанов на національному рівні; розробка інструментів адаптації для надання допомоги країнам у визначенні пріоритетів; забезпечення проведення брифінгів та спільного планування з міжнародними та національними партнерами з реалізації. Рівень включення даних рекомендацій до національних настанов буде оцінюватися у 2020 році.

# ПОСИЛАННЯ

1. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/advanced-HIV-disease/en>, accessed 29 July 2018).
2. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, accessed 29 July 2018).
3. HIV drug resistance report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/hivdr-report-2017/en>, accessed 29 July 2018).
4. 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 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines-2017/en>, accessed 29 July 2018).
5. Transition to new antiretroviral drugs in HIV programmes: clinical and programmatic considerations. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/transition-to-new-arv-technical-update/en>, accessed 29 July 2018).
6. Penazzato M, Watkins M, Morin S, Lewis L, Pascual F, Vicari M et al. Catalysing the development and introduction of paediatric drug formulations for children living with HIV: a new global collaborative framework for action. *Lancet HIV*. 2018;5:e259-e64.
7. Boerma RS, Sigaloff KC, Akanmu AS, Inzaule S, Boele van Hensbroek M, Rinke de Wit T et al. Alarming increase in pretreatment HIV drug resistance in children living in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;72:365-71.
8. Jordan MR, Penazzato M, Cournil A, Vubil A, Jani I, Hunt G et al. Human immunodeficiency virus (HIV) drug resistance in African infants and young children newly diagnosed with HIV: a multicountry analysis. *Clin Infect Dis*. 2017;65:2018-25.
9. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamic and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharm*. 2013;52:981-94.
10. Rahangdale L, Cates J, Potter J, Badell ML, Seidman D, Miller ES et al. Integrase inhibitors in late pregnancy and rapid HIV viral load reduction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:e1-7.
11. Llibre JM, Pulido F, García F, García Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev*. 2015;17:56-64.
12. Descamps D, Peytavin G, Viseaux B, Tubiana R, Damond F, Campa P et al. Dolutegravir in HIV-2-infected patients with resistant virus to first-line integrase inhibitors from the French named patient program. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1521-7.
13. 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.
14. 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.



15. 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.
16. Hill AM, Mitchell N, Hughes S, Pozniak AL. Risks of cardiovascular or central nervous system adverse events and immune reconstitution inflammatory syndrome, for dolutegravir versus other antiretrovirals: meta-analysis of randomized trials. *Curr Opin HIV AIDS*. 2018;13:102-11.
17. Kim S-H, Gerver S, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV. *AIDS*. 2014;28:1945-56.
18. Paediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) Meeting 3. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization-pado3/en>, accessed 29 July 2018).
19. Vitoria M, Ford N, Clayden P, Pozniak AL, Hill AM. When could new antiretrovirals be recommended for national treatment programmes in low-income and middle-income countries: results of a WHO think tank. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12:414-22.
20. Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception. Geneva: World Health Organization; 2018 ([http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement\\_on\\_DTG\\_18May\\_2018final.pdf](http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Statement_on_DTG_18May_2018final.pdf), accessed 29 July 2018).
21. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E et al. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: forty-eight-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:1207-13.
22. Wiznia AAC, Fenton T, George K, Townley E, Hazra R. IMPAACT 1093: dolutegravir in 6- to 12-year-old HIV-infected children: 48-week results. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22-26 February 2016, Boston, MA, USA.
23. Rimawi BH, Johnson E, Rajakumar A, Tao S, Jiang Y, Gillespie S et al. Pharmacokinetics and placental transfer of elvitegravir, dolutegravir, and other antiretrovirals during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61:e02213-16.
24. Ruel T, Acosta E, Singh RP, Alvero C, George K, Popson S et al. Dolutegravir pharmacokinetics, safety and efficacy in HIV+ children 2 to <6 years old. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 13-16 February 2017, Seattle, WA, USA.
25. Turkova A, Bollen P, Kaudha E, Chidziva E, Lugemwa A, Kekitiinwa A, et al. Steady-state pharmacokinetics and early safety data in HIV-infected African children weighing  $\geq$  25kg after switching to 50mg film-coated dolutegravir tablets in the ODYSSEY trial. 10th International Workshop on HIV Pediatrics; 20-21 July 2018, Amsterdam, The Netherlands.
26. Collins I, Crichton S, Gibb D, Judd A, On behalf of the CHIPS Steering Committee. Safety and effectiveness of dolutegravir (DTG) in children and adolescents with HIV in the UK/Ireland. 10th International Workshop on HIV Pediatrics; 20-21 July 2018, Amsterdam, The Netherlands.
27. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis*. 2014;58:413-22.
28. Nachman S, Alvero C, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. Pharmacokinetics and 48-week safety and efficacy of raltegravir for oral suspension in human immunodeficiency virus type-1-infected children 4 weeks to 2 years of age. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2015;4:e76-83.
29. Rizk ML, Du L, Bennetto-Hood C, Wenning L, Teppler H, Homony B et al. Population pharmacokinetic analysis of raltegravir pediatric formulations in HIV-infected children 4 weeks to 18 years of age. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:748-56.



30. Clarke DF, Chain A, Cababasay M, Wang J, Teppler H, Smith B et al. IMPAACT P1110: raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose-finding study. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 13-16 February 2017, Seattle, WA, USA.
31. Ripamonti D, Tatarelli P, Mangili G, Gotta C, Benatti SV, Bruzzone B et al. Potential role of raltegravir-based therapy to induce rapid viral decay in highly viraemic HIV-infected neonates. *J Chemother.* 2016;28:337-40.
32. Meyers T, Samson P, Acosta EP, Moyer J, Townley E, Bradford S et al. P1101: Phase I/ II study of raltegravir containing regimen in HIV/TB cotreated children. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4-7 March 2018, Boston, MA, USA.
33. Messiaen P, Wensing AM, Fun A, Nijhuis M, Brusselaers N, Vandekerckhove L. Clinical use of HIV integrase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e52562.
34. Mulligan N, Best BM, Wang J, Capparelli EV, Stek A, Barr E et al. Dolutegravir pharmacokinetics in pregnant and postpartum women living with HIV. *AIDS.* 2018;32:729-37.
35. Kobbe R, Schalkwijk S, Dunay G, Eberhard JM, Schulze-Sturm U, Hollwitz B et al. Dolutegravir in breast milk and maternal and infant plasma during breastfeeding. *AIDS.* 2016;30:2731-3.
36. Zash R, Makhema J, Shapiro RL. Neural-tube defects with dolutegravir treatment from the time of conception. *N Engl J Med.* 2018;379(10):979-81.
37. Zash R, Jacobson DL, Diseko M, Mayondi G, Mmalane M, Essex M et al. Comparative safety of dolutegravir-based or efavirenz-based antiretroviral treatment started during pregnancy in Botswana: an observational study. *Lancet Glob Health.* 2018;6:e804-10.
38. Sadler TW. *Langman's medical embryology*: Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
39. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects. *Congenit Anom (Kyoto).* 2006;46:55-67.
40. Dooley K, Mwelase N, Grinsztejn B, Ticona E, Lacerda M, Cahn P et al. Safety and efficacy of dolutegravir-based ART in TB/HIV coinfecting adults at week 24. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4-7 March 2018, Boston, MA, USA.
41. 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.
42. Brooks KM, George JM, Pau AK, Rupert A, Mehaffy C, De P et al. Cytokine-mediated systemic adverse drug reactions in a drug-drug interaction study of dolutegravir with once-weekly isoniazid and rifampentine. *Clin Infect Dis.* 2018;67:193-201.
43. Personal communication, Kelly E. Dooley, Johns Hopkins University School of Medicine, June 2018.
44. Ripin D, Prabhu VR. A cost-savings analysis of a candidate universal antiretroviral regimen. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12:403-7.
45. Stetka R, Psenkova M, Ondrusova M, Hlavinkova L, Trnovec P. Cost-utility analysis of dolutegravir compared to raltegravir in treatment naive and treatment experienced patients in Slovak settings. *Value Health.* 2014;17:A679.
46. Despiegel N, Anger D, Martin M, Monga N, Cui Q, Rocchi A et al. Cost-effectiveness of dolutegravir in HIV-1 treatment-naive and treatment-experienced patients in Canada. *Infect Dis Ther.* 2015;4:337-53.

47. Parrondo J, Moreno S, Losa JE, Berenguer J, Martinez-Sesmero JM, Grasset E et al. Cost- utility analysis of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) as a single tablet treatment of naive HIV infected patients. *Value Health*. 2015;18:A588-9.
48. Peng S, Tafazzoli A, Dorman E, Rosenblatt L, Villasis-Keever A, Sorensen S. Cost- effectiveness of DTG + ABC/3TC versus EFV/TDF/FTC for first-line treatment of HIV-1 in the United States. *J Med Econ*. 2015;18:763-76.
49. Pialoux G, Marcelin AG, Despiegel N, Espinas C, Cawston H, Finkielsztejn L et al. Cost-effectiveness of dolutegravir in HIV-1 treatment-experienced (TE) patients in France. *PLoS One*. 2015;10:e0145885.
50. Girouard MP, Sax PE, Parker RA, Taiwo B, Freedberg KA, Gulick RM et al. The cost- effectiveness and budget impact of 2-drug dolutegravir-lamivudine regimens for the treatment of HIV infection in the United States. *Clin Infect Dis*. 2016;62:784-91.
51. Meyer-Rath GMS. Cost impact of replacing efavirenz with dolutegravir in first-line antiretroviral treatment of adults in Південна Африка. Johannesburg: Health Economics and Epidemiology Research Office; 2016.
52. Moreno Guillen S, Losa Garcia JE, Berenguer Berenguer J, Martinez Sesmero JM, Cenoz Gomis S, Graefenhain R et al. Cost-utility analysis of the fixed-dose combination of dolutegravir/abacavir/lamivudine as initial treatment of HIV+ patients in Spain. *Farm Hosp*. 2017;41:601-10.
53. Restelli U, Rizzardini G, Antinori A, Lazzarin A, Bonfanti M, Bonfanti P et al. Cost- effectiveness analysis of dolutegravir plus backbone compared with raltegravir plus backbone, darunavir + ritonavir plus backbone and efavirenz/tenofovir/emtricitabine in treatment naive and experienced HIV-positive patients. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:787-97.
54. Pialoux G, Marcelin AG, Cawston H, Guilmet C, Finkielsztejn L, Laurisse A et al. Cost- effectiveness of dolutegravir/abacavir/lamivudine in HIV-1 treatment-naive (TN) patients in France. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2018;18:83-91.
55. Zheng A, Kumarasamy N, Huang M, Paltiel AD, Mayer KH, Rewari BB et al. The cost- effectiveness and budgetary impact of a dolutegravir-based regimen as first-line treatment of HIV infection in India. *J Int AIDS Soc*. 2018;21:e25085.
56. United Nations. World Family Planning 2017 highlights. New York, 2017.
57. Anam F, Chung C, Dilmitis S, Kenkem C, Matheson-Omondi R, Moroz S et al. Time to realise our sexual and reproductive health and rights. *Lancet Glob Health*. 2018; 6 (10):e1064-65.
58. Darroch JE, Woog V, Bankole A, Ashford LS. Adding it up: costs and benefits of meeting the contraceptive needs of adolescents. New York: Guttmacher Institute; 2016.
59. Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE), Castro H, Judd A, Gibb DM, Butler K, Lodwick RK et al. Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;377:1580-7.
60. Judd A, Lodwick R, Noguera-Julian A, Gibb DM, Butler K, Costagliola D et al. Higher rates of triple-class virological failure in perinatally HIV-infected teenagers compared with heterosexually infected young adults in Europe. *HIV Med*. 2017;18:171-80.
61. Chandra-Mouli V, Parameshwar PS, Parry M, Lane C, Hainsworth G, Wong S et al. A never-before opportunity to strengthen investment and action on adolescent contraception, and what we must do to make full use of it. *Reprod Health*. 2017;14:85.

62. Joint UNAIDS/WHO annual consultation with pharmaceutical companies, partner organizations and stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2018.
63. Personal communication, Moherndran Archary, Department of Paediatrics and Child Health, Nelson R. Mandela School of Medicine, University of KwaZulu-Natal, Durban, Південна Африка, May 2018.
64. Handbook of 2016 integrated HIV clinical care guidelines. Gaborone: Ministry of Health, Botswana; 2016.
65. Kenya to introduce better treatment for people living with HIV. Paris: UNITAID; 2017 (<https://unitaid.eu/news-blog/kenya-introduce-better-treatment-people-living-hiv/#en>, accessed 29 July 2018).
66. Batista CJ, Fonseca FF, Pati Pascom AR, Rick F, Perini F, Carneiro R et al. Safety profile of dolutegravir: real-life data of large scale implementation in Brazil. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 4-7 March 2018, Boston, MA, USA.
67. Teppler HTK, Chain A, Mathe M, Nachman S, Clarke D. Crushing of raltegravir (RAL) chewable tablets for administration in infants and young children. 9th International Workshop on HIV Pediatrics, 21 July 2017, Paris, France.
68. Back D, Marzolini C, Gibbons S, McAllister K, Chiong J, Marra F et al. HIV drug interactions. Liverpool: University of Liverpool; 2018 (<https://www.hiv-druginteractions.org>, accessed 29 July 2018).
69. Gupta RK, Gregson J, Parkin N, Haile-Selassie H, Tanuri A, Andrade Forero L et al. HIV-1 drug resistance before initiation or re-initiation of first-line antiretroviral therapy in low-income and middle-income countries: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:346-55.
70. ARV transition readiness assessment for country program managers. New York: ICAP at Columbia University; 2018 (<https://optimize.icap.columbia.edu/resource/country-readiness-assessment>, accessed 29 July 2018).
71. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Flynn PM, Chipato T et al. Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *N Engl J Med.* 2016;375:1726-37.
72. Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART (acquired HIV drug resistance): concept note. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/acquired\\_drugresistance/en](http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/acquired_drugresistance/en), accessed 29 July 2018).
73. Trottier B, Lake JE, Logue K, Brinson C, Santiago L, Brennan C et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIIVING): a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, phase IIIb study. *Antivir Ther.* 2017;22:295-305.
74. Gatell JMAL, Moyle G. Switching from a boosted protease inhibitor (PI/r) based regimen to a dolutegravir regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk or age >50 years is non-inferior and decreases lipids. 9th IAS Conference on HIV Science, 23-26 July 2017, Paris, France.
75. Hill A MN, Hughes S, Liew Z, Pozniak A. Meta-analysis of dolutegravir for 7340 patients in 13 randomised trials: effects of current HIV RNA suppression on efficacy and safety. 4th Joint Conference of BHIVA and BASHH, 17-20 March 2018, Edinburgh, United Kingdom.
76. TenoRes Study Group. Global epidemiology of drug resistance after failure of WHO recommended first-line regimens for adult HIV-1 infection: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:565-75.

77. Steegen K, Bronze M, Papathanasopoulos A, van Zyl G, Goedhals D, Variava E, et al. HIV-1 antiretroviral drug resistance patterns in patients failing NNRTI-based treatment: results from a national survey in Південна Африка. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 72(1):210-219.
78. WHO HIVResNet meeting report: Johannesburg, Південна Африка, 11-12 November 2017. Geneva: World Health Organization; 2018 (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/273133>, accessed 29 July 2018).
79. UNAIDS data 2017. Geneva: UNAIDS; 2017 ([http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017\\_data\\_book](http://www.unaids.org/en/resources/documents/2017/2017_data_book), accessed 29 July 2018).
80. Peter T, Zeh C, Katz Z, Elbireer A, Alemayehu B, Vojnov L et al. Scaling up HIV viral load - lessons from the large-scale implementation of HIV early infant diagnosis and CD4 testing. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(Suppl. 7).
81. Arpadi SM, Shiao S, De Gusmao EP, Violari A. Routine viral load monitoring in HIV-infected infants and children in low- and middle-income countries: challenges and opportunities. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(Suppl. 7):e25001.
82. Vitoria M, Hill AM, Ford NP, Doherty M, Khoo SH, Pozniak AL. Choice of antiretroviral drugs for continued treatment scale-up in a public health approach: what more do we need to know? *J Int AIDS Soc*. 2016;19:20504.
83. The PHIA Project. New York: ICAP at Columbia University; 2018 (<http://phia.icap.columbia.edu>, accessed 29 July 2018).
84. Vitoria M, Vella S, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: adapting guidance to meet the challenges. *Curr Opin HIV AIDS*. 2013;8:12-8.
85. Aboud MBC, Lu H, Supparatpinyo K, Hercilla L, Sievera J. DTG versus LPV/r in second line (DAWNING): outcomes by WHO-recommended NRTI backbone. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 4-7 March 2018, Boston, MA, USA.
86. Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G et al. Systematic review and meta-analysis: patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*. 2014;19:501-13.
87. Taiwo BO, Zheng L, Stefanescu A, Nyaku A, Bezins B, Wallis CL et al. ACTG A5353: a pilot study of dolutegravir plus lamivudine for initial treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1)-infected participants with HIV-1 RNA <500,000 copies/mL. *Clin Infect Dis*. 2017;66:1689-97.
88. Charpentier C, Montes B, Perrier M, Meftah N, Reynes J. HIV-1 DNA ultra-deep sequencing analysis at initiation of the dual therapy dolutegravir+ lamivudine in the maintenance DOLULAM pilot study. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72:2831-6.
89. Wijting I, Rokx C, Boucher C, van Kampen J, Pas S, de Vries-Sluijs T et al. Dolutegravir as maintenance monotherapy for HIV (DOMONO): a phase 2, randomised non-inferiority trial. *Lancet HIV*. 2017;4:e547-54.
90. Blanco J, Oldenbuettel C, Thomas R, Mallolas J, Wolf E, Brenner B, editors. Pathways of resistance in subjects failing dolutegravir monotherapy. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23-26 February 2017.
91. Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach - December 2014 supplement to the 2013 consolidated ARV guidelines. Geneva: World Health Organization; 2014 ([http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement\\_dec2014/en](http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en), accessed 29 July 2018).

92. Ford N, Shubber Z, Calmy A, Irvine C, Rapparini C, Ajose O et al. Choice of antiretroviral drugs for post-exposure prophylaxis for adults and adolescents: a systematic analysis. *Clin Infect Dis.* 2015;60(Suppl. 3):S170-6.
93. Penazzato M, Dominguez K, Cotton M, Barlow-Mosha L, Ford N. Choice of antiretroviral drugs for postexposure prophylaxis for children: a systematic review. *Clin Infect Dis.* 2015;60(Suppl. 3):S177-81.
94. Responding to children and adolescents who have been sexually abused. WHO clinical guidelines. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/violence/clinical-response-csa/en>, accessed 29 July 2018).
95. Wiboonchutikul S, Thientong V, Suttha P, Kowadisaiburana B, Manosuthi W. Significant intolerance of efavirenz in HIV occupational postexposure prophylaxis. *J Hosp Infect.* 2016;92:372-7.
96. WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis of HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/prep/prep-implementation-tool/en>, accessed 29 July 2018).
97. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva: World Health Organization; 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>, accessed 29 July 2018).
98. Mazanderani AH, Moyo F, Kufa T, Sherman GG. Brief report: declining baseline viremia and escalating discordant HIV-1 confirmatory results within South Africa's early infant diagnosis program, 2010-2016. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;77:212-6.
99. Feucht U, Forsyt B, Kruger M. False-positive HIV DNA PCR testing of infants: implications in a changing epidemic. *S Afr Med J.* 2012;102:149-52.
100. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Washington (DC): United States Department of Health and Human Services; 2017 (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/brief-html/2/pediatric-arv/55/diagnosis-of-hiv-infection-in-infants-and-children>, accessed 29 July 2018).
101. Mazanderani AH, Technau K-G, Hsiao N-Y, Maritz J, Carmona S, Sherman GG. Recommendations for the management of indeterminate HIV PCR results within South Africa's early infant diagnosis programme. *S Afr J HIV Med.* 2016;17:1-5.
102. Luzuriaga K, Mofenson LM. Challenges in the elimination of pediatric HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2016;374:761-70.
103. Wagner AD, Njuguna IN, Andere RA, Cranmer LM, Okinyi HM, Benki-Nugent S et al. Infant/child rapid serology tests fail to reliably assess HIV exposure among sick hospitalized infants. *AIDS.* 2017;31:F1-7.
104. Urick B, Fong Y, Okiira C, Nabukeera-Barungi N, Nansera D, Ochola E et al. Rapid serological tests ineffectively screen for HIV exposure in HIV-positive infants. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2018;77(3):331-6.

# ДОДАТКИ

Додаток 1. Методи розробки даних настанов	53
Додаток 2. Лікарська токсичність та взаємодія АРВ-препаратів	57
Додаток 3. Дозування АРВ-препаратів	61
Додаток 4. Стандартна операційна процедура для раннього діагностичного тестування немовлят	76
Додаток 5. Переглянутий спрощений алгоритм ранньої діагностики у немовлят	77

# Додаток 1. МЕТОДИ РОЗРОБКИ ДАНИХ НАСТАНОВ

## Методи синтезу доказових даних

### Джерела основної інформації

Керівна група ВООЗ з розробки настанов сформулювала питання PICO (популяція, інтервенція, компаратор та результат) задля керування систематичними оглядами, що проводилися під час розробки даних настанов (101). Було визначено чотири питання PICO, що стосуються даних настанов, а саме:

1. Чи варто рекомендувати DTG (або RAL для дітей, для яких ще не затвердили дозування DTG) у комбінації з НІЗТ, відповідно до віку, як основний АРВ-препарат першого ряду при лікуванні ВІЛ-інфекції?
2. Чи варто рекомендувати DTG, у комбінації з оптимізованими НІЗТ, як основний препарат АРТ другого ряду при лікуванні ВІЛ-інфекції?
3. Чи варто рекомендувати DTG як основний АРВ-препарат, у комбінації з тенофовір дизопроксил фумаратом (ТДФ) або ЗТС або FTC (ХТС), при постконтактній профілактиці ВІЛ-інфекції?
4. Чи варто застосовувати діапазон невизначених результатів для більш точної молекулярної діагностики у дітей молодше 18 місяців?

Перелік потенційних результатів щодо кожного запитання надали для ознайомлення усім членам Групи з розробки настанов, щоб вони оцінили важливість по шкалі від 1 (не важливо) до 9 (дуже важливо). Середня оцінка для кожного результату потім застосовувалася для прийняття рішень.

Група рецензентів розробила протоколи та провела систематичні огляди, відповідно до системи звітування PRISMA, що призначена для систематичних оглядів та мета-аналізів.

### Оцінка ризику дефектів нервової трубки плоду у зв'язку з прийомом DTG протягом прекоцепційного періоду

З метою отримання доказових даних для складання цих настанов, був проведений систематичний огляд для оцінки доказів безпеки прийому DTG під час вагітності. У цілях такого огляду, дослідників чинного дослідження у Ботсвані попросили надати інформацію щодо вагітності та результатів пологів жінок, які приймали різні схеми АРТ протягом прекоцепційного періоду. За результатами такого аналізу, був встановлений потенційний зв'язок між прийомом DTG при зачатті та розвитком дефектів нервової трубки плоду, що обговорюється у даних настановах.

Потім рецензенти ретельно переглянули інші бази даних, системи епіднадзора та інші джерела інформації, щоб з'ясувати, чи були ще випадки виявлення дефектів нервової трубки плоду, що пов'язані з прийомом DTG, включаючи дані постмаркетингового спостереження від виробників, реєстри вагітності (Реєстр вагітних жінок, які проходять АРТ) і народження (Національне дослідження ВІЛ-інфікованих вагітних жінок та дітей у Великобританії та Ірландії та група дослідження Європейської співпраці з дослідження ВІЛ-інфікованих вагітних жінок та дітей), а також дані від органів з регулювання лікарських засобів.

Результати аналізу, включаючи аналіз дослідження у Ботсвані, надавалися Групі з розробки настанов на умовах угоди про конфіденційність.

## Цінності та переваги

Для оцінки цінностей та переваг було проведено онлайн-опитування серед ЛЖВ з метою з'ясування їхньої точки зору з приводу сформульованих рекомендацій. Опитування розповсюдили через мережу громадських організацій та організацій ЛЖВ. Опитування проводилося до появи повідомлень щодо потенційного ризику розвитку дефектів нервової трубки плоду у разі прийому DTG протягом прекоцепційного періоду. Після попередження щодо небезпеки прийому DTG, була представленою та включеною у дані настанови інформація стосовно цінностей та переваг для жінок репродуктивного віку (2).

У веб-додатку Г представлені результати перших оглядів. Також у веб-додатку Г надані дані пілотного огляду за участі жінок, які живуть з ВІЛ, що проводився після появи повідомлень щодо безпеки прийому долутегравіру (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ARV2018update/en/>).

## Можливість реалізації та прийнятність

Щоб дослідити можливість реалізації та прийнятність можливих рекомендацій, були проведені онлайн-опитування серед медпрацівників та керівників ВІЛ-програм. З медпрацівниками зв'язувалися через існуючі мережі організацій медпрацівників. З керівниками програм зв'язувалися через регіональних консультантів ВООЗ, які розповсюдили опитування серед керівників національних програм в своїх регіонах. Опитування проводилися до появи повідомлення щодо потенційного ризику розвитку дефектів нервової трубки плоду, у разі прийому DTG протягом прекоцепційного періоду. Крім того, проводилася оцінка можливості реалізації та прийнятності спеціально для повідомлення результатів застосування гранул RAL. Оцінка проводилася у Квазулу-Наталь, у співпраці з місцевим науковим інститутом.

У веб-додатку Г представлені результати цього огляду.

## Достовірність доказів та сила рекомендацій

Метод GRADE (3) застосовувався до оцінки достовірності доказових даних та визначення сили рекомендацій. Підхід GRADE до розробки рекомендацій, прийнятий ВООЗ, визначає достовірність доказових даних за ступенем впевненості у тому, що повідомлені доказові дані про ефект (бажаний або небажаний) близькі до фактичних даних про такий ефект. Сила рекомендації відображає ступінь впевненості Групи з розробки настанов в тому, що бажаний ефект рекомендації переважає небажані. Бажані ефекти (потенційні переваги) можуть включати переваги для здоров'я (наприклад, зниження захворюваності та смертності), зменшення навантаження на пацієнта та/або систему охорони здоров'я та потенційну економію коштів. Небажані ефекти (потенційна шкода) включають негативні впливи на пацієнтів, їх родини, суспільство або систему охорони здоров'я. Додатково також розглядалися такі аспекти як використання ресурсів та вартість реалізації рекомендацій і клінічні результати (такі як хіміорезистентність та лікарська токсичність).

Щодо сили (настійності), рекомендація може бути сильною та умовною.

**Сильна рекомендація** (на користь або проти) – існує впевненість, що бажані ефекти дотримання рекомендації чітко переважають небажані ефекти.

**Умовна рекомендація** (на користь або проти) – якщо достовірність доказових даних низька, або стосується лише певних груп або місцевості, Група з розробки настанов робить висновки, що бажані ефекти дотримання рекомендації можливо переважають небажані ефекти, або вони збалансовані, але Група з розробки настанов не впевнена, що такий баланс переваг та недоліків збережеться в усіх ситуаціях.



При визначенні сили рекомендацій враховуються достовірність доказів, цінності та переваги для кінцевих споживачів, можливість реалізації, застосування ресурсів та розгляд потенційних переваг і недоліків.

### **Засідання Групи розробки настанов**

Група з розробки настанов збиралася на три дні в Женеві, Швейцарія, 16-18 травня 2018 року. Три члени групи брали участь у засіданні шляхом відео-конференції. Групі були представлені систематичні огляди та підтверджуючі докази, включаючи цінності та переваги, прийнятність, можливість реалізації та вартість. Таблиці доказових даних для прийняття рішень були підготовлені відповідно до підходу GRADE та також представлені Групі, а методист сприяв їх обговоренню. На початку засідання Група погодилася, що для прийняття рішення потрібно 70% голосів її членів. Голосування вимагалось щодо рекомендації призначення DTG як основного препарату першого ряду. Усі рекомендації були сформульовані за згодою членів Групи.

Після засідання Групи розробки настанов у Женеві, 13 червня 2018 року було проведено наступне засідання шляхом відео-конференції. Засідання проводилося з метою підтвердження рекомендацій Групи, оскільки органи регулювання лікарських препаратів та інші агенції зробили декілька заяв щодо безпеки DTG для жінок та дівчат-підлітків дитородного віку після травневого засідання. Група з розробки настанов підтвердила рекомендації, зроблені під час травневого засідання.

### **Експертне рецензування**

Проект настанов був надісланий для ознайомлення членам Групи з розробки настанов та Групи зовнішніх рецензентів. Група з розробки настанов розглянула зауваження та включила їх у заключний документ з належним урахуванням будь-яких конфліктів інтересів. Коментарі трактувалися з урахуванням будь-яких заявлених конфліктів інтересів (Веб-додаток А). Будь-які суперечливі чи спірні коментарі обговорювались з Керівною групою ВООЗ з розробки настанов. Розбіжності вирішувалися шляхом досягнення консенсусу Керівною групою ВООЗ з розробки настанов.

### **Декларація інтересів та біографії членів Групи розробки настанов**

Усі зовнішні експерти, які брали участь у розробці цих настанов, заповнили бланк ВООЗ щодо декларації інтересів. Сюди входили систематичні рецензенти та учасники збору підтверджуючих доказів, а також усі члени Групи розробки настанов та Групи зовнішніх рецензентів. Відповідно до політики ВООЗ щодо декларації інтересів експертами, на веб-сайті ВООЗ з питань ВІЛ було опубліковано коротку біографію кожного з членів Групи розробки настанов з описом мети засідання. Жодних публічних зауважень чи заперечень щодо членів Групи не надходило.

Відповідальний технічний персонал переглянув усі форми декларацій інтересів, що були заповнені членами Групи розробки настанов. Було докладено всіх зусиль щодо мінімізації конфлікту інтересів представників Групи з розробки настанов. Був узгоджений план врегулювання для кожного заявленого конфлікту інтересів. Усі заявлені конфлікти інтересів та стратегії їх врегулювання були обговорені з головами та методистом перед засіданням Групи розробки настанов. Групі з розробки настанов повідомили про усі конфлікти інтересів на початку засідання, за участю в якому уважно стежили відповідальні технічні працівники та методист GRADE.

Під час огляду форм декларацій конфлікту інтересів визначили двох членів, які були головними дослідниками у двох клінічних дослідженнях схем лікування DTG (Франсуа Вентер та Пабло Рохо). Вони були виключені з надання рекомендацій щодо режимів лікування цим препаратом, але могли надавати рекомендації щодо ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят.

Ще один член Групи з розробки настанов був виключений з надання рекомендацій щодо режимів АРТ через фінансовий конфлікт інтересів, який вважався значним (Марк Бойд). Він заявив про свою участь у дорадчій раді з питань ВІЛ компанії Gilead, за що отримав 7500 доларів США. Він також брав участь у дорадчій раді компанії ViiV (на даний час) та отримав за це 15 000 доларів США. Цей член Групи міг давати рекомендації щодо ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят. У веб-додатку А детально описуються усі конфлікти інтересів та плани їх врегулювання.

Інші конфлікти інтересів були врегульовані наступним чином. Туй Ле заявила, що є співдослідником у двох дослідженнях, які отримали фінансування від промисловості. Однак вона особисто не отримала фінансування, оскільки фінансування надійшло до науково-дослідної установи. Керівна група ВООЗ з настанов та відповідальний технічний працівник переглянули цю інформацію та визначили доцільність повноцінної участі. Таняві Пусанакіт отримала фінансування через фонд PENTA від промисловості. Фінансування досліджень надійшло до її закладу, особистого фінансування не надходило. Керівна група ВООЗ з настанов та відповідальний технічний працівник переглянули цю інформацію та визначили доцільність повноцінної участі. Венді Стівенс отримала фінансування досліджень, пов'язаних з діагностикою туберкульозу (немає прямого відношення до настанов) від Фонду Білла і Мелінди Гейтс та MRC. Це не вважалося конфліктом інтересів керівною групою ВООЗ з настанов та відповідальним технічним працівником, отже, повноцінну участь було дозволено.

Відповідальні технічні працівники оцінили всі заповнені форми декларації конфлікту інтересів для інших зовнішніх учасників складання настанов, включаючи Групу зовнішніх рецензентів. Індивідуальна участь була переглянута з урахуванням заявлених конфліктів інтересів.

### Група зовнішніх рецензентів

Кожному члену Групи зовнішніх рецензентів було запропоновано заповнити та підписати форму декларації конфлікту інтересів. Сюди входили члени організацій-партнерів, включаючи Центри з контролю і профілактики захворювань США та ЮНІСЕФ. Відповідальні технічні працівники переглянули їх, щоб виявити будь-який конфлікт інтересів. Зауваження Групи зовнішніх рецензентів трактувалися з огляду на будь-який конфлікт інтересів. У веб-додатку А детально описуються конфлікти інтересів та плани їх врегулювання для членів Групи зовнішніх рецензентів.

Усі форми декларацій конфлікту інтересів розміщуються в електронному файлі у відділі ВООЗ з питань ВІЛ та зберігаються щонайменше 10 років.

### Посилання

1. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
2. Anam F, Chung C, Dilmitis S, Kenkem C, Matheson-Omondi R, Moroz S et al. Time to realise our sexual and reproductive health and rights. *Lancet Glob Health.* 2018 [Epub ahead of print].
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336:924-6.

## ДОДАТОК 2. ЛІКАРСЬКА ТОКСИЧНІСТЬ ТА ВЗАЄМОДІЯ АРВ-ПРЕПАРАТІВ

Таблиця 1 Типи токсичності, що притаманна АРВ-препаратам першого, другого та третього ряду

АРВ-препарат	Основні типи токсичності	Фактори ризику	Запропонована тактика
ABC	Реакція гіперчутливості	Наявність гену <i>HLA-B*5701</i>	Не приймати ABC у разі наявності гену <i>HLA-B*5701</i> . Замінити на AZT або TDF.
ATV/r	Відхилення електрокардіограми (подовження інтервалу PR та QRS-комплексу)	Пацієнти з ураженням провідної системи в анамнезі Одночасний прийом інших препаратів, що можуть подовжити інтервал PR або QRS-комплекс Вроджений синдром подовженого інтервалу QT	Застосовувати з обережністю пацієнтам з ураженням провідної системи в анамнезі або які одночасно приймають інші препарати, що можуть подовжити інтервал PR або QRS-комплекс.
	Непряма гіпербілірубінемія (клінічна жовтяниця)	Наявність ензиму УДФ-глюкуронозилтрансферази 1-1 (ген <i>UGT1A1*28</i> )	З клінічної точки зору, дане явище не є шкідливим, але потенційно може призвести до стигматизації. Заміна препарату лише у разі, якщо це впливає на прихильність до лікування.
	Сечокам'яна хвороба	Сечокам'яна хвороба в анамнезі	Замінити на LPV/r або DRV/r. Якщо посилені інгібітори протеази протипоказані, а НІЗТ не довели ефективність під час АРТ першого ряду, замінити інгібіторами інтергрази.
AZT	Анемія, нейтропенія	Наявність нейтропенії та анемії до початку лікування Кількість CD4 клітин $\leq 200$ клітин/мм <sup>3</sup>	Замінити на TDF або ABC. Можливо, знизити дозування зидовудину.
	Лактоцидоз або сильна гепатомегалія з ліподистрофією печінки, м'язів	ІМТ > 25 (або маса тіла > 75 кг) Тривалий вплив НІЗТ	Замінити на TDF або ABC.
DTG <sup>a</sup>	Гепатотоксичність Реакції гіперчутливості	Ко-інфекція гепатиту В або С Захворювання печінки	Замінити препаратом іншого терапевтичного класу: EFV або посилені ІП.
	Безсоння	Старше 60 років Жінки	Приймати дозу зранку або замінити на EFV, посилені ІП або RAL.
DRV/r	Гепатотоксичність	Основне захворювання печінки Ко-інфекція гепатиту В або С Одночасний прийом гепатотоксичних препаратів	Замінити на ATV/r або LPV/r. У разі застосування при АРТ препаратами третього ряду, кількість варіантів обмежена. У разі реакцій гіперчутливості, замінити препаратом іншого терапевтичного класу.
	Сильні шкірні та алергічні реакції	Алергічна реакція на сульфонамід	

АРВ-препарат	Основні типи токсичності	Фактори ризику	Запропонована тактика
EFV	Стіяка токсичність з боку ЦНС (наприклад, запаморочення, безсоння та незвичні сновидіння) або симптоми психічного розладу (тривожність, депресія та сплутана свідомість)	Депресія або інший психічний розлад (в анамнезі або існуючий) Денне дозування	У разі появи симптомів з боку ЦНС, перейти на дозування перед сном. Можливо, знизити дозування EFV (400 мг/день) або приймати інгібітор інтергази (DTG), якщо 400 мг EFV є неефективною дозою для зменшення симптомів.
	Конвульсії	Судоми в анамнезі	
	Гепатотоксичність	Основне захворювання печінки Ко-інфекція гепатиту В або С Одночасний прийом гепатотоксичних препаратів	У разі сильної гепатотоксичності або реакцій гіперчутливості, замінити препаратом іншого терапевтичного класу (інгібітори інтергази або посилені інгібітори протеази (ІП)).
	Сильні шкірні та алергічні реакції	Фактори ризику невідомі	
	Гінекомастія	Фактори ризику невідомі	
ETV	Сильні шкірні та алергічні реакції	Фактори ризику невідомі	Замінити препаратом іншого терапевтичного класу (інгібітори інтергази або посилені інгібітори протеази (ІП)).
LPV/r	Відхилення електрокардіограми (подовження інтервалу PR та QRS-комплексу, двоспрямована тахікардія)	Пацієнти з ураженням провідної системи в анамнезі Одночасний прийом інших препаратів, що можуть подовжити інтервал PR або QRS-комплекс Вроджений синдром подовженого інтервалу QT Гіпокаліємія	Застосовувати з обережністю пацієнтам з ураженням провідної системи в анамнезі або які одночасно приймають інші препарати, що можуть подовжити інтервал PR або QRS-комплекс.
	Гепатотоксичність	Основне захворювання печінки Ко-інфекція гепатиту В або С Одночасний прийом гепатотоксичних препаратів	Якщо LPV/r використовується як препарат АРТ першого ряду для дітей, замінити RAL або DTG, у разі, якщо дитина молодша або старша за 6 років, відповідно. Якщо інгібітори інтергази недоступні, можна використати EFV, NVP або посилений ATV. Якщо LPV/r використовується як препарат АРТ другого ряду для дорослих та пацієнтів з невдачею лікування НІЗТ, як препаратами АРТ першого ряду, можливо, застосувати інгібітори інтергази.
	Панкреатит	Прогресуюча ВІЛ-інфекція, зловживання алкоголем	Замінити препаратом іншого терапевтичного класу (інгібітори інтергази).
	Дисліпідемія	Фактори ризику з боку серцево-судинної системи, наприклад, ожиріння та діабет	Замінити препаратом іншого терапевтичного класу (інгібітори інтергази).
	Діарея	Фактори ризику невідомі	Замінити ATV/r, DRV/r або інгібіторами інтергази.

АРВ-препарат	Основні типи токсичності	Фактори ризику	Запропонована тактика
NVP	Гепатотоксичність Сильні шкірні висипи та алергічні реакції, включаючи синдром Стивенса-Джонсона	Основне захворювання печінки Ко-інфекція гепатиту В або С Одновременний прийом гепатотоксичних препаратів Висока вихідна кількість клітин CD4 (кількість CD4 клітин >250 клітин/мм3 для жінок або >400 клітин/мм3 для чоловіків)	Якщо ступінь гепатотоксичності помірний, можливо, замініть на EFV, включаючи і для дітей від 3 років. У разі сильної гепатотоксичності та алергічної реакції, а також у випадку дітей молодше 3 років, замінити препаратом іншого терапевтичного класу (інгібітори інтегрази або посилені інгібітори протеази (ІП)).
RAL	Рабдоміоліз, міопатія та міаглія	Одновременний прийом інших препаратів, що підвищують ризик розвитку міопатії та рабдоміолізу, включаючи статини	Припинити АРТ. Коли симптоми зникнуть, замінити препаратом іншого терапевтичного класу (інгібітори інтегрази або посилені інгібітори протеази (ІП)).
	Гепатити та печінкова недостатність Сильні шкірні висипи та алергічні реакції	Фактори ризику невідомі	
TDF	Хронічне захворювання нирок Гостра ниркова недостатність та синдром Фанконі	Основне захворювання нирок Вік старше 50 років ІМТ <18,5 або низька вага (<50 кг), особливо, у жінок Нелікований діабет Нелікована гіпертонія Одновременний прийом нефротоксичних препаратів або посилені ІП	Замінити на AZT або ABC Не починати прийом TDF у разі розрахункової швидкості клубочкової фільтрації <50 мл/хв, неконтрольованої гіпертонії, нелікованого діабету або ниркової недостатності
	Зниження мінеральної щільності кісток	Остеомаліяція (у дорослих) та рахіт (у дітей) в анамнезі, а також патологічні переломи кісток Фактори ризику розвитку остеопорозу або втрати мінеральної щільності кісток Дефіцит вітаміну D	
	Лактоцидоз або сильна гепатомегалія з ліпидистрофією печінки	Тривалий вплив аналогів нуклеозидів Ожиріння Захворювання печінки	

<sup>3</sup>Потенційне повідомлення про дефект нервової трубки у новонароджених, які підлягали впливу DTG під час першого триместру вагітності. У Вставці 1 зазначені клінічні міркування щодо жінок та дівчат-підлітків дитородного віку.

**Таблиця 2 Основні взаємодії АРВ-препаратів з DTG, EFV та посиленими інгібіторами протеази (ІП), а також пропонувані тактики**

АРВ-препарат	Основні взаємодії	Запропонована тактика
Посилені ІП (ATV/r, DRV/r та LPV/r)	Рифампіцин	Замінити рифампіцин рифабутином Скоригувати дозування LPV/r або замінити трьома НІЗТ (для дітей)
	Галофантрин	Використати альтернативний протималарійний препарат
	Ловастатин та симвастатин	Використати альтернативний статин (наприклад, правастатин)
	Гормональні контрацептиви	Використати альтернативний або додатковий метод контрацепції
	Метформін	Скоригувати відповідним чином дози метадону та бупренорфіну
	Астемізол та терфенадін	Використати альтернативний антигістамінний препарат
	TDF	Контролювати ниркову функцію
	Сімпревір	Використати альтернативний антивірусний препарат прямої дії
	Омбітасвір + парітапревір/ритонавір + дасабувір	Використати альтернативний антивірусний препарат прямої дії
DTG	Дофетилід	Використати альтернативний антиаритмічний препарат
	Рифампіцин	Скоригувати дозування DTG або замінити рифабутином
	Карбамазепін, фенобарбітал та феноїтін	Використати альтернативний протисудомний препарат (наприклад, вальпроєва кислота або габапентин)
	Полівалентні катіонні продукти, що містять Mg, Al, Fe, Ca та Zn	Приймати DTG щонайменше за дві години, або, щонайменше через 6 годин після прийому добавок, що містять полівалентні катіони, включаючи, але не обмежуючись наступну продукцію: мультивітамінні добавки, що містять Fe, Ca, Mg або Zn; мінеральні добавки, послаблюючі засоби та антациди, що містять катіони Al, Ca або Mg. Контроль ефективності зниження ВН.
EFV	Амодіахін	Використати альтернативний протималарійний препарат
	Цизаприд	Використати альтернативний препарат для ШКТ
	Метадон	Скоригувати відповідним чином дозу метадону
	Гормональні контрацептиви	Використати альтернативний або додатковий метод контрацепції
	Астемізол та терфенадін	Використати альтернативний антигістамінний препарат
	Ерготамін та дигідроерготамін	Використати альтернативний препарат від мігрені
	Сімпревір	Використати альтернативний антивірусний препарат прямої дії
	Мідазолам та тріазолам	Використати альтернативний транквілізатор

<sup>a</sup> Дана таблиця розроблена на основі схем лікарської взаємодії Ліверпульського Університету: [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org) та [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org). У веб-додатку 1 надається більш детальна таблиця щодо лікарської взаємодії АРВ-препаратів.

## ДОДАТОК 3. ДОЗУВАННЯ АРВ-ПРЕПАРАТІВ

### Визначення доз АРВ-препаратів для дорослих та підлітків

Дорослі та підлітки	
Назва генеричного препарату	Дозування
<b>Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ)</b>	
Абакавір (ABC)	300 мг двічі на день або 600 мг раз на день
Емтрицитабін (FTC)	200 мг двічі на день
Ламавудин (ЗТС)	150 мг двічі на день або 300 мг раз на день
Зидовудин (AZT)	250–300 мг двічі на день
<b>Нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази (НТІЗТ)</b>	
Тенофовір (TDF)	300 мг раз на день
<b>Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ)</b>	
Ефавіренц (EFV)	400-600 мг раз на день
Етравірін (ETV)	200 мг двічі на день
Невірапін (NVP)	200 мг раз на день протягом 14 днів, після цього 200 мг двічі на день (Пам'ятайте, будь ласка, що режими на основі NVP вже не є рекомендованими та застосовувати їх можна лише за певних обставин).
<b>Інгібітори протеази (ІП)</b>	
Атазанавір + ритонавір (ATV/r)	300 мг + 100 мг раз на день
Дарунавір + ритонавір (DRV/r)	800 мг + 100 мг раз на день або 600 мг + 100 мг двічі на день
Лопінавір + ритонавір (LPV/r)	400 мг + 100 мг двічі на день
	<b>Особи, які отримують лікування від ТБ</b> У разі прийому рифампіцину, необхідно скоригувати дозування LPV/r (LPV 800 мг + ритонавір 200 мг двічі на день або LPV 400 мг + ритонавір 400 мг двічі на день), та проводити ретельний моніторинг. У разі прийому рифабутину, коригування дозування не потрібне.
<b>Інгібітори перенесення ланцога інтергазою (ІПЛІ)</b>	
Долутегравір (DTG)	50 мг раз на день*
Ральтегравір (RAL)	400 мг двічі на день
	<b>Особи, які отримують лікування від ТБ</b> У разі прийому рифампіцину, необхідно скоригувати дозування DTG (50 мг двічі на день) та RAL (800 мг двічі на день), та проводити ретельний моніторинг. У разі прийому рифабутину, коригування дозування не потрібне.

\* TLD (Тенофовір 300 мг, Ламівудин 300 мг, Долутегравір 50 мг – комбінований препарат з фіксованим дозуванням) можна приймати раз на день дітям та підліткам, які живуть з ВІЛ, вага яких становить щонайменше 30 кг.

# РОЗРАХОВАНЕ НА ВАГУ ТІЛА ДОЗУВАННЯ АРВ-ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ НЕМОВЛЯТ ТА ДІТЕЙ

## Інформація щодо призначення та дозування, із розрахунку на вагу тіла, наявних АРВ-препаратів для немовлят та дітей

У цьому додатку міститься інформація про АРВ-препарати, щодо яких є педіатричні показання, рецептури або достатньо інформації та доказів, щоб можна було надавати рекомендації щодо їх призначення та дозування для немовлят, дітей та підлітків віком молодше 18 років. ВООЗ провела роботу з розробки та оновлення спрощених рекомендацій щодо застосування АРВ-препаратів у дітей за допомогою робочої групи з питань дитячих АРВ-препаратів.1

Для спрощення та зручності реалізації, дози виражаються на діапазон ваги, а не на кілограм або на квадратний метр площі тіла. Коли було розроблено таке спрощене дозування, що залежить від ваги, ретельно розглянули очікувану площу тіла у дітей з країн з низьким та середнім рівнем доходів у кожному діапазоні ваги. Основним джерелом інформації, що враховувалася при складанні настанови, є інструкція із застосування препарату від виробника.

Пізніше були додані дані інших клінічних досліджень, а також експертних консультацій з дитячої фармакології. Для комбінованих препаратів з фіксованою дозою був використаний інструмент моделювання дозування (<http://www.who.int/hiv/paediatric/generictool/en/index.html>) з метою прогнозування дози, що забезпечується кожним компонентом препарату, відповідно до рекомендованої схеми дозування. У деяких випадках доза компоненту у певному діапазоні ваги може бути дещо вищою або нижчою за цільову дозу, що рекомендується виробником. Це неминуче, враховуючи обмеження, що створюються комбінованими препаратами з фіксованою дозою, але слід бути обережним, щоб дитина ні в якому разі не отримувала на 25% більше максимальної цільової дози або більше ніж на 5% менше мінімальної цільової дози. Дослідження ефективності та безпечності фармакокінетики також підтвердили загальну безпеку такого способу дозування. Для спрощення, препарати АРВ, які вже не вважаються переважними або альтернативними варіантами для дітей, були вилучені з інструкцій щодо дозування.

У контексті посилення впровадження вірусологічних тестів при народженні та переходу до лікування немовлят раніше, намагаючись знизити ранню смертність, ці вказівки включають дозування на основі ваги для доношених дітей віком <4 тижнів, включаючи тих, хто важить менше 3 кг. Однак, існують обмежені дані щодо початку лікування ВІЛ-інфікованих новонароджених віком <2 тижнів, також не вистачає даних про фармакокінетику, щоб надати повну інформацію про точне дозування для більшості препаратів у новонароджених, які переживають швидкий ріст та дозрівання функції нирок та печінки. Дані щодо фармакокінетики у недоношених дітей доступні лише для AZT; існує значна невизначеність щодо відповідного дозування для NVP, RAL та 3TC для недоношених та дітей з низькою масою тіла при народженні. Крім того, розчин LPV/r не слід вводити недоношеним дітям до досягнення ними гестаційного віку 42 тижнів, через ризик виникнення несприятливих подій у цій популяції. Лікування ВІЛ у недоношених новонароджених надзвичайно ускладнене через відсутність відповідної інформації щодо фармакокінетики, безпеки та дозування, а також відповідних лікарських форм. Дозування для постнатальної профілактики для ВІЛ-контактних немовлят не передбачається у даному документі, але цю інформацію можна знайти на веб-сайті: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/annexes-5Sep2016.pdf?ua=1>.



У цьому перегляді настанов щодо АРВ-препаратів 2018 року, інгібітори інтегрази були включені до числа бажаних схем, що рекомендовані ВООЗ. На момент оновлення цих настанов DTG був єдиним затвердженим препаратом для дітей старше 6 років та вагою більше 15 кг у Європі, та для дітей вагою понад 30 кг – у Сполучених Штатах. Очікується, що реєстраційні випробування сприятимуть отриманню даних щодо дозування DTG для дітей віком до 4 тижнів на початку 2019 року, з можливим затвердженням регуляторних норм наприкінці 2019 року. Цей додаток щодо дозування включає інформацію про затвержене дозування DTG, а також спрощене дозування на основі даних про фармакокінетику та безпеку, отримані в ході дослідження, що проводилося у багатьох країнах, під час якого також досліджувалася фармакокінетика DTG у дітей, які одночасно отримують лікування від ТБ. У деяких діапазонах ваги (14-24,9 кг) спрощене дозування базується на попередніх висновках, які, як очікується, будуть підтверджені на початку 2019 року. Оскільки впровадження педіатричного DTG потребує часу, програмам рекомендується почати планувати використання DTG у педіатричних групах населення, доки очікується підтвердження спрощеного дозування.

Гранули RAL також були додані з метою забезпечення відповідної лікарської форми для доставки RAL новонародженим. Через занепокоєння щодо складності прийому гранульованої форми, для дітей старше 4 тижнів та вагою щонайменше 3 кг, Робоча група з питань АРВ-препаратів для дітей (PAWG) схвалила 25 мг таблетки, що диспергуються. Це рішення в значній мірі ґрунтувалося на даних *in vitro* про розчинність та біоеквівалентність між таблетками та гранулами RAL, а також з урахуванням обмеженої кількості відповідних альтернативних лікарських форм для цієї вікової групи.

Цей додаток щодо дозування та схема спрощеного дозування будуть регулярно переглядатися та оновлюватися, по мірі надходження додаткової інформації та доступності нових лікарських форм.

АРВ-препарати виробляються декількома компаніями, отже, дозування таблеток, капсул та рідких лікарських форм може відрізнитися від інформації, що тут надається. Наразі розробляються декілька оптимальних форм дозування для дітей, але вони ще не були схвалені на момент складання даних оновлених настанов. Керівники національних програм повинні бути впевненими у тому, що продукція, яку вони планують використовувати, була затверджена компетентним органом та що її якість та стабільність є прийнятними. Керівництво щодо забезпечення якості лікарських препаратів можна переглянути на веб-сайті

ВООЗ ([http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/about/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/about/en/index.html)), а також можна отримати доступ до оновленої інформації щодо препаратів та засобів діагностики ВІЛ/СНІД прийнятної якості: <http://www.who.int/hiv/amds/selection/en/index.html>. Чинний перелік прекваліфікованих ВООЗ препаратів знаходиться за посиланням: <http://apps.who.int/prequal>. Чинний перелік затверджених та умовно затверджених Управлінням з контролю за продуктами харчування та ліками США АРВ-препаратів знаходиться за посиланням: <http://www.fda.gov/InternationalPrograms/PEPFAR/ucm119231.htm>. Політика Глобального Фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією щодо закупівель та забезпечення якості знаходиться за посиланням: <https://www.theglobalfund.org/en/sourcing-management/quality-assurance/medicines/>.

## Загальні принципи

### Принципи розробки таблиць ВООЗ щодо спрощення дозування включають наступне:

- Перевага надається використанню комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням відповідно до віку, у разів їх наявності.
- Необхідно уникати, якщо можливо, рідких оральних препаратів або препаратів у формі сиропу. Таблетки, що диспергуються (або гранули для орального розчину) є переважними оральними твердими формами дозування, тому що кожену таблетку можна перевести у рідку форму на момент прийому.
- Якщо немає відповідних комбінованих препаратів з фіксованим дозуванням, що диспергуються, та потрібно використати оральні рідкі лікарські форми, рекомендується якнайшвидше перевести таких дітей на препарати твердої оральної форми.
- Внаслідок того, що введення точної дози новонародженим потребує застосування оральних рідких лікарських форм, рекомендується перейти на тверді оральні форми препарату якнайшвидше.
- Якщо дітям необхідно приймати препарати для дорослих, необхідно уникати недо- та передозування. Перевага надається використанню таблеток з насічкою, які можна поділити, щоб забезпечити точне дозування, особливо у разі прийому форм дорослого дозування. Слід уникати поділу таблеток без спеціальної насічки, тому що у такому разі не можна забезпечити рівномірний розподіл активної речовини препарату.
- Деякі стабільні до нагрівання таблетки, наприклад, LPV/r або ATV, мають спеціальну матричну рецептуру (зпатентована технологія екструзії плавлення, що стабілізує молекули препарату, які, зазвичай, термолабільні) та їх не можна розрізати, розколювати, розчиняти, розжовувати або розкусувати, внаслідок значного зниження біодоступності у разі, якщо препарат не ковтати цілком.
- Під час кожного візиту до клініки дітей необхідно зважувати, а потім коригувати дозування на основі їх росту та зміни ваги тіла.
- Національні програми під час розробки національних рекомендацій щодо лікування дітей повинні враховувати регуляторний статус препарату у країні, а також доступність певних форм дозування на місцевому рівні.
- Проводяться дослідження кількох АРВ-препаратів у цілях складання рекомендацій щодо дозування для новонароджених, немовлят та дітей молодшого віку. Зазначені нижче показання щодо кожного з препаратів за віком ґрунтуються на наявних наразі доказових даних, що будуть оновлюватися по мірі надходження нових рекомендацій.

**Таблиця 1 Спрощене дозування для твердих лікарських форм, які приймаються двічі на добу, з урахуванням вікових особливостей немовлят та дітей віком від 4 тижнів і старше<sup>a</sup>**

Препарат	Дозування для дітей	Кількість таблеток, які приймаються вранці та ввечері, що розрахована за діапазоном ваги										Дозування для дорослих	Кількість таблеток, що розрахована за діапазоном ваги	
		3-5.9 кг		6-9.9 кг		10-13.9 кг		14-19.9 кг		20-24.9 кг			25-34.9 кг	
		ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір		ранок	вечір
AZT/ЗТС	Таблетка (що диспергується) 60 мг/30 мг	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	300 мг/150 мг	1	1
AZT/ЗТС/ NVP <sup>b</sup>	Таблетка (що диспергується) 60 мг/30 мг/50 мг	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	300 мг/150 мг/ 200 мг	1	1
ABC/ЗТС	Таблетка (що диспергується) 60 мг/30 мг	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	600 мг/300 мг	0.5	0.5
ABC/ЗТС	Таблетка (що диспергується) 120/60 мг	0.5	0.5	0.5	1	1	1	1	1.5	1.5	1.5	600 мг/300 мг	0.5	0.5

<sup>a</sup> Для інформації щодо немовлят молодше 4 тижнів, див. Таблицю 4, в якій представлено більш точні дані щодо дозування, внаслідок того, що воно знижується через зменшену здатність виводити та метаболізувати лікарські препарати. Для немовлят віком 4 тижні, але вагою менше 3 кг, проблема незрілості ниркових та печінкових шляхів виведення вже не є такою нагальною, але все ще існує невпевненість щодо відповідного дозування АРВ-препаратів для недоношених та немовлят з низькою вагою тіла.

<sup>b</sup> Пам'ятайте, що даний режим та лікарська форма вже не є рекомендованими, їх застосовують лише за особливих обставин, якщо необхідні за віком лікарські форми є недоступними.

**Таблиця 2 Спрощене дозування для твердих лікарських форм, які приймаються один раз на день, з урахуванням вікових особливостей немовлят та дітей віком від 4 тижнів і старше<sup>a</sup>**

Препарат	Дозування для дітей	Кількість таблеток або капсул, які приймаються вранці та ввечері, що розрахована за діапазоном ваги					Дозування для дорослих	Кількість таблеток або капсул, що розрахована за діапазоном ваги
		3-5.9 кг	6-9.9 кг	10-13.9 кг	14-19.9 кг	20-24.9 кг		
EFV <sup>b</sup>	Таблетка (з насінкою) 200 мг	-	-	1	1.5	1.5	-	2
ABC/3TC	Таблетка (що диспергується) 60/30 мг	2	3	4	5	6	600 мг/300 мг	1
ABC/3TC	Таблетка (що диспергується) 120/60 мг	1	1.5	2	2.5	3	600 мг/300 мг	1
ATV <sup>c</sup>	Капсули 100 мг	-	-	2	2	2	300 мг	1 <sup>d</sup>
	Капсули 200 мг	-	-	1	1	1		
DRV <sup>e</sup>	Таблетка 600 мг	-	-	-	1	1	600 мг	1
	Таблетка 150 мг	-	-	-	4	4		
RTV <sup>f</sup>	Таблетка 25 мг	-	-	-	4	4	100 мг	1
	Таблетка 50 мг	-	-	-	2	2		
DTG <sup>g</sup>	Таблетка 50 мг	-	-	-	-	TBC <sup>g</sup>	50 мг	1

<sup>a</sup> Для інформації щодо немовлят молодше 4 тижнів, див. Таблицю 4, в якій представлено більш точне дозування, внаслідок того, що воно знижується через зменшену здатність виводити та метаболізувати лікарські препарати. Для немовлят віком 4 тижні, але вагою менше 3 кг, проблема незрілості ниркових та печінкових шляхів виведення вже не є такою нагальною, але все ще існує невпевненість щодо відповідного дозування АРВ-препаратів для недоношених та немовлят з низькою вагою тіла.

<sup>b</sup> EFV не рекомендовано для дітей молодше 3 років та вагою менше 10 кг.

<sup>c</sup> Лише ATV затверджений для прийому дітьми від 3 місяців. Капсули ATV єдиної концентрації вводять разом з RTV 100 мг для усіх діапазонів ваги. ATV у формі порошку є у обмеженому доступі у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, але така форма препарату дає змогу вводити ATV немовлятам та дітям віком 3 місяці. Немовлятам та дітям вагою 5-15 кг слід вводити 200 мг порошку ATV (4 пакети по 50 мг) разом з 80 мг орального розчину RTV (1 мл). Див. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2018/021567s042\\_206352s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/021567s042_206352s007lbl.pdf)

<sup>d</sup> Дозування 300 мг для діапазону ваги 25-29.9 кг рекомендоване на основі результатів дослідження PRINCE-2<sup>vii</sup>.

<sup>e</sup> DRV у комбінації з RTV слід застосовувати для дітей старше 3 років один раз на день, якщо до цього не приймалися ІП. Затвержене дозування для ваги тіла 30-35 кг складає 675 мг, попередні дані досліджень дорослих пацієнтів передбачають, що навіть нижчі дози DRV можуть бути ефективними, тому, прийом дози 600 мг застосовується до усього діапазону ваги 25-35 кг.

<sup>f</sup> RTV застосовувати лише у якості підсилюючого агенту у комбінації з ATV або DRV.

<sup>g</sup> На час даного оновлення таблетки DTG, що вкриті оболонкою, були затверджені для дітей старше 6 років Управлінням США з контролю за харчовими продуктами та ліками (35 мг при вазі від 30 до <40 кг, 50 мг при вазі  $\geq$  40 кг)<sup>iii</sup> та Європейською Агенцією з лікарських засобів (20 мг при вазі від 15 до <20, 25 мг при вазі від 20 до <30, та 35 мг при вазі від 30 до <40, 50 мг при вазі  $\geq$  40 кг)<sup>ii</sup> на основі даних дослідження IMPAACT 1093<sup>iv</sup>. Спрощене дозування за діапазоном ваги вивчається наразі у дослідженні Odyssey, дані якого підтверджують доцільність використання 50 мг дози для усіх дітей  $\geq$  25 кг, згідно з запропонованою тактикою у цих настановах. Передбачене дозування 50 мг для дітей вагою 20-25 кг основане на очікуваному впливі, згідно з результатами дослідження фармакокінетики DTG 25 мг (FCT) для даного діапазону ваги, отримання додаткових даних для підтвердження цього, а також для оптимізації дозування для діапазону ваги 14-25 кг, очікується на початку 2019 року, вони будуть включені до оновленої версії даного додатку. Для підлітків, які живуть з ВІЛ, вагою більше 30 кг, можна та потрібно використовувати препарати з фіксованим дозуванням TDF 300 мг / 3ТС 300 мг / DTG 50 мг (TLD).

**Таблиця 3 Спрощене дозування для твердих та рідких оральних лікарських форм, які приймаються двічі на день, з урахуванням вікових особливостей немовлят та дітей віком від 4 тижнів і старше<sup>a</sup>**

Препарат	Дозування таблетованих або рідких оральних лікарських форм для дітей	Кількість таблеток або мл розчину, які приймаються вранці та ввечері, що розрахована за діапазоном ваги										Дозування таблеток для дорослих	Кількість таблеток, що розрахована за діапазоном ваги	
		3-5.9 кг		6-9.9 кг		10-13.9 кг		14-19.9 кг		20-24.9 кг			25-34.9 кг	
		ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір		ранок	вечір
<b>Тверді лікарські форми</b>														
AZT	Таблетка (що диспергується) 60 мг	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	300 мг	1	1
ABC	Таблетка (що диспергується) 60 мг	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	300 мг	1	1
NVP <sup>b</sup>	Таблетка (що диспергується) 50 мг	1	1	1.5	1.5	2	2	2.5	2.5	3	3	200 мг	1	1
LPV/r <sup>c</sup>	Таблетка 100 мг/25 мг	-	-	-	-	2	1	2	2	2	2	-	3	3
	Пелети 40 мг/10 мг	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	-	-	-
DRV <sup>d</sup>	Таблетка 75 мг	-	-	-	-	-	-	5	5	5	5	400 мг	1	1
RTV <sup>e</sup>	Таблетка 25 мг	-	-	-	-	-	-	2	2	2	2	100 мг	1	1
	Таблетка 50 мг	-	-	-	-	-	-	1	1	1	1			
RAL <sup>f</sup>	Жувальні таблетки 25 мг	1	1	2	2	3	3	4	4	6	6	400 мг	1	1
	Жувальні таблетки 100 мг	-	-	-	-	-	-	1	1	1.5	1.5	400 мг	1	1

Препарат	Дозування таблетованих або рідких оральних лікарських форм для дітей	Кількість таблеток або розчину, які приймаються вранці та ввечері, що розрахована за діапазоном ваги										Дозування таблеток для дорослих	Кількість таблеток, що розрахована за діапазоном ваги		
		3-5.9 кг		6-9.9 кг		10-13.9 кг		14-19.9 кг		20-24.9 кг			25-34.9 кг		
		ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір		ранок	вечір	
<b>Рідкі лікарські форми</b>															
AZT	10 мг/мл	6 мл	6 мл	9 мл	9 мл	12 мл	12 мл	-	-	-	-	-	-	-	-
ABC	20 мг/мл	3 мл	3 мл	4 мл	4 мл	6 мл	6 мл	-	-	-	-	-	-	-	-
ЗТС	10 мг/мл	3 мл	3 мл	4 мл	4 мл	6 мл	6 мл	-	-	-	-	-	-	-	-
NVP <sup>b</sup>	10 мг/мл	5 мл	5 мл	8 мл	8 мл	10 мл	10 мл	-	-	-	-	-	-	-	-
LPV/r <sup>c</sup>	80/20 мг/мл	1 мл	1 мл	1.5 мл	1.5 мл	2 мл	2 мл	2.5 мл	2.5 мл	3 мл	3 мл	-	-	-	-
DRV <sup>d</sup>	100 мг/мл	-	-	-	-	2.5 мл	2.5 мл	3.5 мл	3.5 мл	-	-	-	-	-	-
RTV <sup>e</sup>	80 мг/мл	-	-	-	-	0.5 мл	0.5 мл	0.6 мл	0.6 мл	-	-	-	-	-	-
RAL <sup>f</sup>	10 мг/мл (Гранули для приготування суспензії: 100 мг/саше)	3 мл	3 мл	5 мл	5 мл	8 мл	8 мл	10 мл	10 мл	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> Для інформації щодо немовлят молодше 4 тижнів, див. Таблицю 4, в якій представлено більш точно дозування, внаслідок того, що воно знижується через зменшену здатність виводити та метаболізувати лікарські препарати. Для немовлят віком 4 тижні, але вагою менше 3 кг, проблема незрілості ниркових та печінкових шляхів виведення вже не є такою нагальною, але все ще існує невпевненість щодо відповідного дозування АРВ-препаратів для недоношених та немовлят з низькою вагою тіла.

<sup>b</sup> На початку АРТ все ще рекомендується збільшувати дозу NVP на півдози на 2 тижні задля уникнення токсичності внаслідок високих рівнів NVP. Однак дані вторинного аналізу дослідження CHAPAS-1, що проводилося нещодавно, передбачають, що діти молодшого віку підлягають меншому ризику розвитку токсичності, тому, можна розглядати прийом повної дози на початку лікування<sup>6</sup>. Очікується отримання остаточної доказів від дослідження, що триває. Пам'ятайте, що даний режим та лікарська форма вже не є рекомендованими, їх застосовують лише за особливих обставин, якщо необхідні за віком лікарські форми є недоступними.

<sup>c</sup> Рідкі форми LPV/r вимагають дотримання при транспортуванні та зберіганні холодового ланцюгу. Стийкі до нагрівання таблетки LPV/r необхідно ковтати цілком, не розділяючи, не розжовуючи, не розчиняючи та не подрібнюючи їх. Таблетку для дорослих 200/50 можуть приймати пацієнти вагою 14-24.9 кг (по 1 таблетці вранці та ввечері) та пацієнти 25-34.9 кг (по 2 таблетки вранці та ввечері). Пелети LPVr не можна застосовувати для немовлят молодше 3 місяців. Більш детальна інформація щодо прийому гранул LPVr знаходиться за посиланням: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193543/Factsheet1ATT\\_WHO\\_UNICEF\\_topinavir\\_eng.pdf?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193543/Factsheet1ATT_WHO_UNICEF_topinavir_eng.pdf?sequence=1). Дана схема дозування застосовується до еквівалентних твердих форм, які можуть з'явитися найближчим часом (гранули).

<sup>d</sup> DRV, у разі прийому дітьми віком від 3 років, вводиться разом з 0.5 мл оральної суспензії RTV 80 мг/мл при вазі менше 15 кг, та з твердою лікарською формою RTV 25 або 50 мг при вазі від 15 до 30 кг.

<sup>e</sup> RTV застосовувати лише у якості підсилюючого агенту у комбінації з ATV або DRV.

<sup>f</sup> Гранули RAL можна приймати від народження. Можливість реалізації та прийнятність таких лікарських форм ще не досліджені повністю, виникають занепокоєння щодо їх застосування за умов обмеження ресурсів. Внаслідок цього, PAWG схвалила для прийому немовлятами та дітьми віком від 4 тижнів та вагою від 3 кг жувальні таблетки 25 мг. Це рішення ґрунтується на даних порівняння, що отримані *in vitro*, розчинності та біодоступності таблеток та гранул<sup>7</sup> а також з урахуванням обмеженості адекватних альтернатив для даної вікової групи. Однак результати оцінки можливості реалізації та прийнятності, що проводилася у Південній Африці, демонструють, що прийом гранул RAL у сільській місцевості є можливим, за умови проведення відповідного навчання та консультування.

Таблиця 4 Дозування рідких лікарських форм для немовлят *молодше 4 тижнів*<sup>a</sup>

Препарат	Дозування рідкої оральної лікарської форми	2-3 кг		3-4 кг		4-5 кг		
		ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	
AZT	10 мг/мл	1 мл	1 мл	1.5 мл	1.5 мл	2 мл	2 мл	
NVP	10 мг/мл	1.5 мл	1.5 мл	2 мл	2 мл	3 мл	3 мл	
ЗТС	10 мг/мл	0.5 мл	0.5 мл	0.8 мл	0.8 мл	1 мл	1 мл	
LPV/r <sup>b</sup>	80/20 мг/мл	0.6 мл	0.6 мл	0.8 мл	0.8 мл	1 мл	1 мл	
RAL	10 мг/мл (Гранули для приготування суспензії: 100 мг/саше) <sup>c</sup>	<1 тижня	0.4 мл (раз на день) <sup>c</sup>		0.5 mL (раз на день) <sup>c</sup>		0.7 мл (раз на день) <sup>c</sup>	
		>1 тижня	0.8 мл	0.8 мл	1 мл	1 мл	1.5 мл	1.5 мл

<sup>a</sup> Дані щодо фармакокінетики для недоношених немовлят існують лише стосовно AZT; відповідне дозування NVP, RAL та ЗТС для недоношених немовлят та немовлят з низькою вагою при народженні не визначене. Крім того, не можна давати розчин LPV/r недоношеним немовлятам, доки вони не досягли гестаційного віку 42 тижні, внаслідок ризику появи побічних ефектів у цій віковій групі. Настанови будуть оновлені по мірі отримання доказових даних досліджень, що тривають.

<sup>b</sup> Не можна давати розчин LPV/r немовлятам віком <2 тижнів. Не можна давати пелети LPVr немовлятам молодше 3 місяців. Більш детальна інформація про прийом пелет LPVr знаходиться за посиланням <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>.

<sup>c</sup> Гранули RAL для приготування оральної суспензії можна давати новонародженим вагою від 2 кг раз на день протягом першого тижня життя ([http://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/i/isentress/isentress\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/i/isentress/isentress_pi.pdf)).



**Таблиця 5 Дозування RTV для підсилення дії LPV/g для дітей, які отримують лікування ТБ рифампіцином<sup>a</sup>**

Препарат	Дозування таблетованих або рідких оральних лікарських форм для дітей	Кількість таблеток або мл розчину, які приймаються вранці та ввечері, що розрахована за діапазоном ваги										Дозування таблеток для дорослих	Кількість таблеток, що розрахована за діапазоном ваги	
		3-5.9 кг		6-9.9 кг		10-13.9 кг		14-19.9 кг		20-24.9 кг			25-34.9 кг	
		ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір		ранок	вечір
<b>Для дітей, які можуть ковтати таблетки</b>														
LPV/g <sup>b</sup>	Таблетки 100/25 мг	-	-	-	-	2	1	2	2	2	2	-	3	3
RTV	Таблетки 100 мг	-	-	-	-	1	1	1	2	1	2	100 мг	2	2
	Таблетки 50 мг	-	-	-	-	2	2	3	3	3	3			
	Таблетки 25 мг	-	-	-	-	4	4	6	6	6	6			
<b>Для дітей, які не можуть ковтати таблетки</b>														
LPV/g	Оральний розчин <sup>c</sup> 80/20 мг/мл	1 мл	1 мл	1.5 мл	1.5 мл	2 мл	2 мл	2.5 мл	2.5 мл	3 мл	3 мл	-	-	-
	Пелети <sup>d</sup> 40 мг/10 мг	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	-	-	-
RTV <sup>e</sup>	Оральний розчин 80 мг/мл	0.8 мл	0.8 мл	1.2 мл	1.2 мл	1.5 мл	1.5 мл	2 мл	2 мл	2.3 мл	2.3 мл	-	-	-
RTV	Порошок 100 мг/пакет	-	-	1	1	1	1	1	2	1	2	-	-	-

<sup>a</sup> Запропонована доза RTV слугує для підсилення, з метою досягнення такої самої дози, як і LPV у мг, у пропорції 1:1. Такий підхід до дозування підтримується даними дослідження, під час якого цей підхід застосовувався по відношенню до дітей молодшого віку, які приймали LPVr<sup>e</sup>.

<sup>b</sup> Стейжі до нагрівання таблетки LPV/g необхідно ковтати цілком, не розділяючи, не розжовуючи, не розчиняючи та не подрібнюючи їх. Таблетку для дорослих 200/50 можуть приймати пацієнти вагою 14-24.9 кг (по 1 таблетці вранці та ввечері) та пацієнти 25-34.9 кг (по 2 таблетки вранці та ввечері).

<sup>c</sup> Рідкі форми RTV вимагають при транспортуванні та зберіганні дотримання холодового ланцюгу.

<sup>d</sup> Не можна давати пелети LPVg немовлятам молодше 3 місяців. Більш детальна інформація про прийом пелет LPVg знаходиться за посиланням <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>. Надана схема дозування застосовується також і для еквівалентних твердих лікарських форм, що можуть стати доступними, наприклад, гранули LPVg.

<sup>e</sup> Дозування орального розчину RTV ґрунтується на даних щодо дозування, яке перевірялося під час дослідження, що підтримують застосування підсилення.

**Table 6** Спрощене дозування при профілактиці ізоніазидом (INH) та ко-тримоксазолом (CTX) для немовлят та дітей віком від 4 тижнів

Препарат	Дозування таблетованих або рідких оральних лікарських форм для дітей	Кількість таблеток або мл розчину, які приймаються раз на день, що розрахована за діапазоном ваги					Дозування таблеток для дорослих	Кількість таблеток, що розрахована за діапазоном ваги
		3-5.9 кг	6-9.9 кг	10-13.9 кг	14-19.9 кг	20-24.9 кг		
INH	100 мг	0.5	1	1.5	2	2.5	300 мг	1
CTX	Суспензія 200/40 на 5 мл	2.5 мл	5 мл	5 мл	10 мл	10 мл	-	-
	Таблетки (що диспергуються) 100/20 мг	1	2	2	4	4	-	-
	Таблетки (з насічкою) 400/80 мг	-	0.5	0.5	1	1	400 мг/80 мг	2
	Таблетки (з насічкою) 800/160 мг	-	-	-	0.5	0.5	800 мг/160 мг	1
INH/CTX/B6 <sup>a</sup>	Таблетки (з насічкою) 300 мг/960 мг/25 мг	-	-	-	0.5	0.5	960 мг/300 мг/25 мг	1

<sup>a</sup>Таблетка з насічкою (480 мг/150 мг/12.5 мг) у процесі розробки.

## Оптимальний формуляр АРВ-препаратів для дітей

Останніми роками стали доступними ряд оптимізованих АРВ-препаратів, наприклад, такі, що диспергуються, препарати з фіксованим дозуванням та насічкою для поділу, що замінюють традиційні рідкі лікарські форми. Ці продукти значним чином спростили надання допомоги дітям з ВІЛ у країнах з низьким рівнем доходу; однак, поширення різних варіантів лікарських форм препаратів призвело до великої кількості лікарських форм, що зазначаються у різних режимах та діапазонах ваги. Виробники генеричних препаратів застосовують ефект масштабу, щоб підтримувати ціни на доступному рівні, але фрагментація попиту на занадто велику кількість дублюючих продуктів створює нестабільність надійного постачання педіатричних лікарських форм АРВ та ускладнює управління закупівлями та ланцюгами поставок.

Партнери робочої групи із закупівель АРВ (APWG) та Глобального активатора педіатричних рецептур (GAP-f) надають фармакологічні настанови програмам щодо вибору оптимальних педіатричних АРВ, визначених за допомогою надійного набору критеріїв. Оптимальний формуляр наразі включає 8 рекомендованих продуктів та відповідні режими першого та другого ряду для всіх діапазонів ваги у дітей. Формуляр був вперше розроблений у 2011 році, але він регулярно переглядається, щоб відповідати чинним рекомендаціям ВООЗ та наявним продуктам. Програмам рекомендується купувати дитячі лікарські форми, що включені до Оптимального формуляру АРВ-препаратів для дітей. Під час перехідних періодів або за особливих обставин (наприклад, лікування новонароджених, лікування туберкульозу та терапія препаратами третього ряду) відповідне охоплення забезпечується лікарськими формами, що входять до формуляру АРВ-препаратів обмеженого застосування<sup>xvi</sup>.

## Необхідність нових лікарських форм

Робоча група з питань АРВ-препаратів для дітей та Група з питань їх оптимізації<sup>xii, xiii</sup> продовжують свою роботу задля виявлення нагальної потреби у кращих лікарських формах для немовлят та дітей, які живуть з ВІЛ, відповідно до віку. Ряд твердих лікарських форм наразі проходить останній етап розробки (ABC/ЗТС/гранули LPVr та ABC/ЗТС/EFV і таблетки DTG 10 мг з насічкою, що диспергуються). Крім того, наявність комбінованих препаратів DRV/r з фіксованим дозуванням у стабільній до нагрівання формі значним чином полегшує послідовність лікування та проведення лікування 2-го та 3-го ряду у майбутньому. Ряд лікарських форм, що містять затверджені АРВ-препарати для педіатричного застосування, були офіційно визначені як пріоритетні та зазначаються у Таблиці 6. Нарешті, були розглянуті додаткові рецептури, що містять нові лікарські засоби, для яких наразі немає педіатричних показань, та також була з'ясована основна майбутня роль DTG та TAF в оптимізації дозування, послідовності лікування та уніфікації між віковими групами.

З метою оптимізації лікарських засобів для дітей та підлітків, ВООЗ продовжуватиме працювати над спрощенням настанов з призначення, видачі та дозування, а також працюватиме з фармацевтичною промисловістю (з виробниками генеричної та оригінальної продукції) та іншими партнерами для розробки більш практичних рекомендацій щодо спектру лікарських форм, необхідних для безпечного прискорення збільшення масштабів проведення АРТ для дітей.

Таблиця 7 Очікуване спрощене дозування для лікарських форм, що розробляються.

Препарат	Вміст активної речовини у дозі (мг)	Кількість таблеток або розкритих капсул або саше за вагою тіла											
		3-5,9 кг		6-9,9 кг		10-13,9 кг		14-19,9 кг		20-24,9 кг		25-34,9 кг	
		Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір	Ранок	Вечір
ABC/3TC/LPV/r	30 мг/15 мг/40 мг/10 мг	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	-	
DRV/r	120 мг/20 мг	-	-	-	-	2	2	3	3	3	3	4	4
ABC/3TC/EFV	150 мг/75 мг/150 мг	-		-		1.5		2		2.5		3	
DTG <sup>a</sup>	10 мг (диспергується)	1		1.5		2		2.5		3		-	
ABC/3TC/DTG <sup>b</sup>	60 мг/30 мг/5 мг	2		3		4		5		6		-	

<sup>a</sup> Таке дозування було представлено групою з оптимізації АРВ-препаратів для дітей у грудні 2017<sup>xiv</sup> на основі доступної на той час достовірної інформації. Однак оптимальне дозування DTG для дітей вагою менше 25 кг все ще досліджується, тому, дане запропоноване дозування буде переглядатися по мірі надходження доказових даних досліджень, що ще тривають.

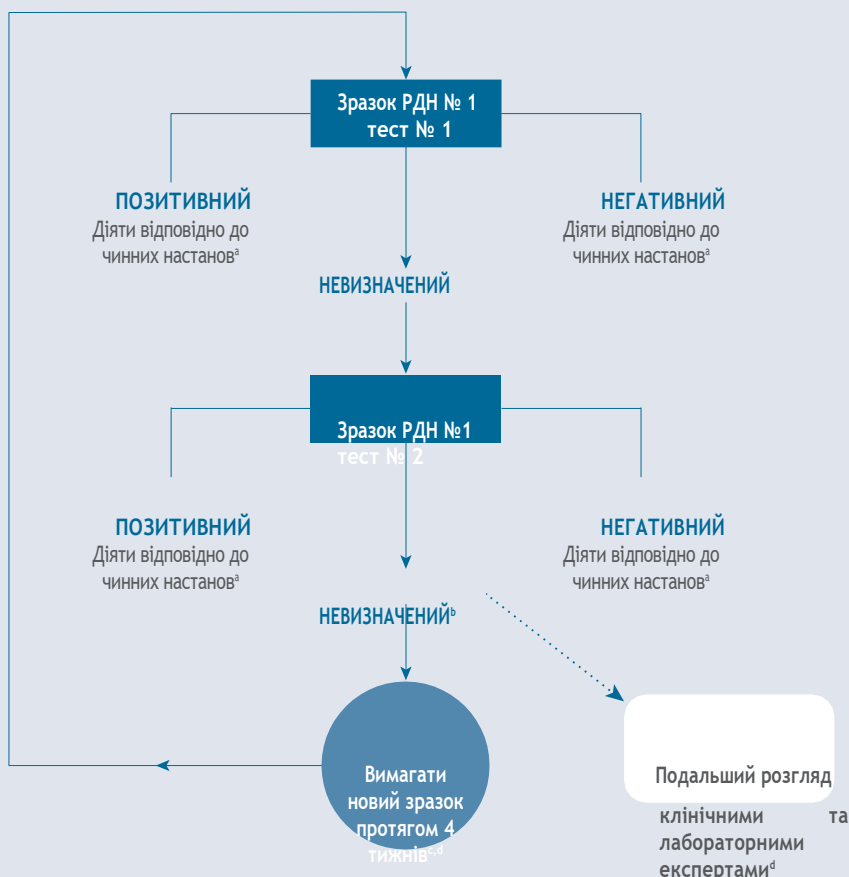
<sup>b</sup> Таке дозування було представлено групою з оптимізації АРВ-препаратів для дітей<sup>viii</sup> на основі доступної на той час достовірної інформації, як таке, що найвірогідніше забезпечить відповідну дозу. Однак Група наголосила на важливості верифікації такого дозування та співвідношення, як тільки буде затверджене остаточне дозування DTG до досягнення віку 4 тижнів. Таблетки з насічкою з подвійною силою кожного компоненту препарату (ABC/3TC/DTG 120/60/10 мг) посприяють зниженню кількості таблеток, що приймаються дітьми, але необхідно подолати труднощі щодо забезпечення точності дозування при поділі комбінацій рьох препаратів з фіксованими дозами. Виробники, які зацікавлені у розробці ABC/3TC/DTG, можуть починати розробляти прототип, але їм слід відкласти свої плани щодо розробки, доки не буде затвердженим дозування та співвідношення (очікується на початку 219).

- 1 Члени Робочої групи з питань АРВ-препаратів для дітей: Елейн Абрамс (ICAP при Колумбійському університеті, США); Мо Арчарі (Університет Квазулу-Наталь, Південна Африка); Йодіт Белью (Управління США з контролю продуктів харчування та лікарських засобів Департаменту охорони здоров'я та соціальних служб США); Девід Бергер (Медичний центр Університету Радбуда, Неймеген, Нідерланди); Едмунд Капареллі (Каліфорнійський університет Сан-Дієго, США); Діана Кларк (Бостонський медичний центр, США); Поллі Клейден (i-Base ВІЛ, Великобританія); Тімоті Р. Крессі (Програма з профілактики та лікування ВІЛ-інфекції/IRD/Гарвард), Т.Г. Чан (Школа громадського здоров'я та Університет Чанг Май, Таїланд); Анжела Колберс (Медичний центр Університету Радбуда, Неймеген, Нідерланди); Муца Дангарембізі (Університет Зімбабве, Зімбабве); Паоло Денти (Університет Кейптауна, Південна Африка); Андреа Екер (Європейське агентство з лікарських засобів, Нідерланди); Шаффік Ессаджі (ЮНІСЕФ, США); Карло Джакіно (Університет Падуї, Італія); Діана Гібб (відділення клінічних випробувань MRC, Великобританія); Рохан Хазра (Національний інститут дитячого здоров'я та розвитку людини, США); Менсур Хан (Фармацевтичний коледж Рангела Техаського університету, США); Марк Лаллемант (Ініціатива «Препарати для лікування забутих захворювань», Швейцарія); Джаніс Лі (Ініціатива «Препарати для лікування забутих захворювань», Швейцарія); Лана Лі (USAID, США); Лінда Льюїс (Ініціатива Клінтона, США); Хелен МсІллерон (Університет Кейптауна, Південна Африка); Аніта Месіч (Лікарі без кордонів, Франція); Марк Х. Мірочнік (Медичний центр Бостона, США); Лінн Мофенсон (Фонд СНІДу у дітей ім. Єлізабет Глазер, США); Віктор Мусімі (Спільний клінічний дослідницький центр, Уганда); Єлізабет Обімбо (Університет Найробі, Кенія); Atieno Ojoo (ЮНІСЕФ, Данія); Фернандо Паскуаль (Патентний фонд UNITAID, Швейцарія); Хорхе Пінто (Федеральний університет Мінас-Жерайс Белу-Орізонті, Бразилія); Нанде Путта (ЮНІСЕФ, США); Нателла Рахманіна (Фонд СНІДу у дітей ім. Єлізабет Глазер, США); Пабло Рохо (лікарня 12 жовтня, Мадрид, Іспанія); Тед Руель (Каліфорнійський університет, Сан-Франциско, США); Сент-Реймонд Агнес (Європейське агентство з лікарських засобів, Великобританія); Джордж Сіبری (Управління американського глобального координатора зі СНІДу Державного департаменту США, США); Нандіта Суганді (ICAP при Колумбійському університеті, США); Марісса Вікарі (Міжнародне товариство зі СНІДу, Швейцарія); Мелінда Уоткінс (Ініціатива Клінтона, США); Каролайн Йонаба (Resau EVA, Буркіна-Фасо).
- i [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_information/human/002753/WC500160680.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_information/human/002753/WC500160680.pdf)
- ii [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2017/204790s014lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204790s014lbl.pdf)
- iii <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302847?term=P1093&rank=2>
- iv Turkoval et al. 2018 10th International Workshop on HIV Pediatrics 20 - 21 July 2018, Amsterdam, The Netherlands.
- v Teppler H, Thompson K, Chain A, Mathe M, Nachman S, Clarke D. Crushing of Raltegravir (RAL) chewable tablets for administration in infants and young children. Abstract 37. 9th International Workshop on HIV Pediatrics 21 - 22 July 2017, Paris, France
- vi Cotton MF, Liberty A, Torres-Escobar I, Gonzalez-Tome MI, Lissens J, Zaru L, et al. Safety and Efficacy of Atazanavir Powder and Ritonavir in HIV-1-Infected Infants and Children From 3 Months to <11 Years of Age: The PRINCE-2 Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Jun;37(6):e149-e156.
- vii Fillekes Q, Mulenga V, Kabamba D, Kankasa C, Thomason MJ, Cook A, et al. Pharmacokinetics of nevirapine in HIV-infected infants weighing 3 kg to less than 6 kg taking paediatric fixed dose combination tablets. *AIDS*. 2012 Sep 10;26(14):1795-800
- viii <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22739394>
- ix Rabie H, Denti P, Lee J, Masango M, Coovadia A, Pillay S, Liberty A, McIlleron H, Cotton M, Lallemand M. Lopinavir/Ritonavir 1:1 superboosting overcomes rifampicin interactions in children. Proceedings of the Conference on Retroviruses and Opportunity Infections; 2017 Feb 13-16; Seattle, USA. This link has our abstract: [https://www.ndi.org/wp-content/uploads/2018/04/Rabie\\_et\\_al\\_Super\\_Boosting\\_Children\\_Abstract\\_CROI2017.pdf](https://www.ndi.org/wp-content/uploads/2018/04/Rabie_et_al_Super_Boosting_Children_Abstract_CROI2017.pdf)
- x APWG <https://www.arvprocurementworkinggroup.org/>
- xi GAPf <https://www.gap-f.org/>
- xii World Health Organization. Meeting report: Paediatric Antiretroviral Drug Optimization (PADO) Meeting 3. Geneva, Switzerland: WHO; 2016. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization-pado3/en/>. Accessed on November 29, 2017.
- xiii World Health Organization. Meeting report: Paediatric ARV drug optimization 3 review <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/pado3-review/en/index1.html>
- xiv <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization-pado3/en/>
- xvi The 2018 optimal formulary and limited-use list for paediatric ARVs. Policy brief <http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/optimal-paediatric-arv-formulary/en/>

## ДОДАТОК 4. СТАНДАРТНА ОПЕРАЦІЙНА ПРОЦЕДУРА ДЛЯ РАНЬОГО ДІАГНОСТИЧНОГО ТЕСТУВАННЯ У НЕМОВЛЯТ (РДН)

Усі тести з невизначеними результатами слід повторно проводити на тому самому зразку, якщо є можливість. Якщо це неможливо, слід надати запит на отримання нового зразку та протестувати його якомога швидше.

У разі отримання двох невизначених результатів тестів поспіль, слід вимагати надання нового зразку. Для немовлят, результати тестів яких декілька разів були невизначеними, рекомендується провести експертний перегляд клінічної інформації та результатів тестів та визначити найкращий спосіб подальшого спостереження.



<sup>а</sup> Див. Консолідовані настанови ВООЗ 2016 року щодо АРВ-препаратів.

<sup>б</sup> Не враховувати як позитивний результат та не починати АРТ, продовжувати профілактику відповідно до чинних настанов.

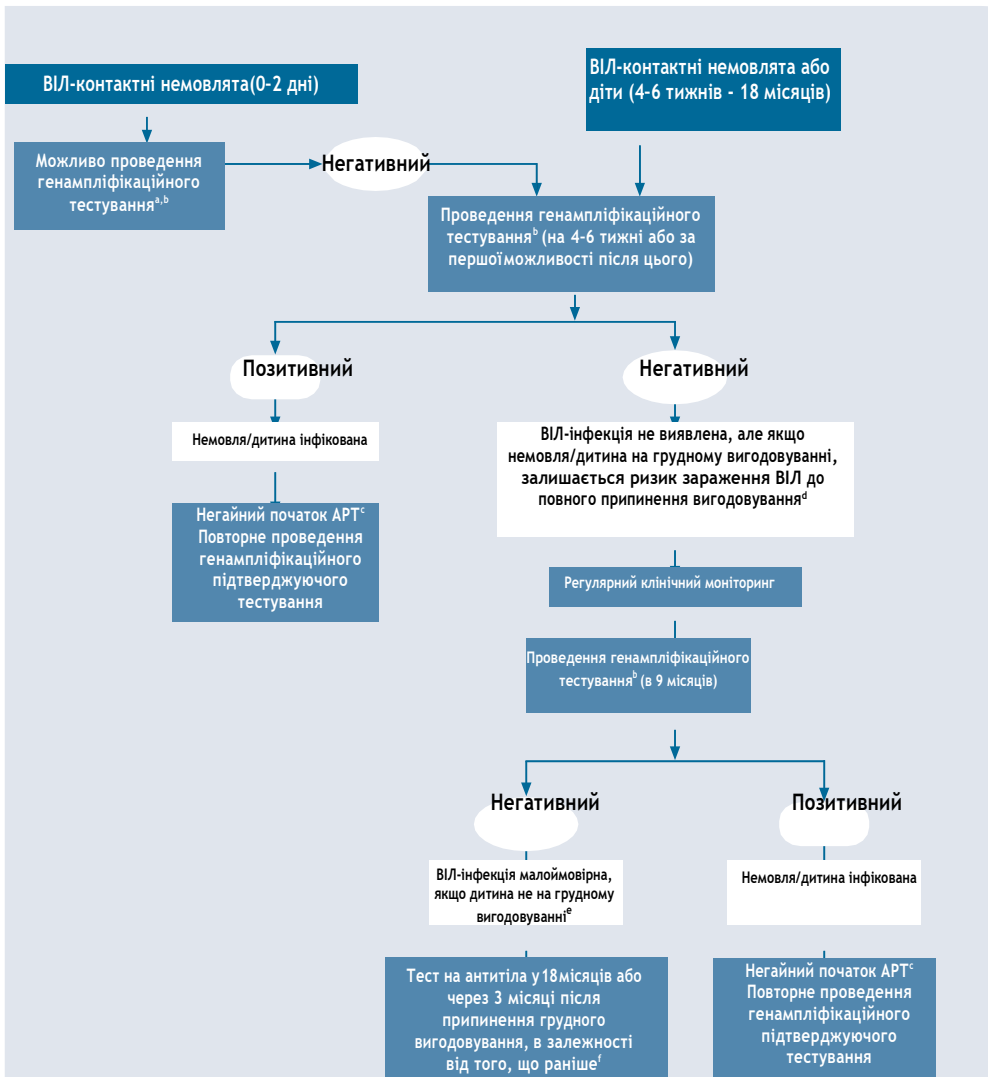
<sup>в</sup> Пріоритетними у роботі лабораторії є повторні зразки.

<sup>д</sup> Команда клінічних, лабораторних експертів або педіатрів, експертів зі складних випадків (у разі можливості) та піклувальників повинні розглянути повторний невизначений результат двох окремих зразків, разом з клінічною інформацією. Немовлят необхідно активно відстежувати та забезпечити подальше спостереження та проходження повного курсу.

## ДОДАТОК 5. ПЕРЕГЛЯНУТИЙ СПРОЩЕНИЙ АЛГОРИТМ РАННЬОЇ ДІАГНОСТИКИ У НЕМОВЛЯТ

Основні принципи встановлення того, чи заражені ВІЛ немовлята та діти молодше 18 місяців у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, базуються на існуючих рекомендаціях ВООЗ.

- Оцінити статус впливу ВІЛ-інфекції шляхом тестування на антитіла матері.
- Провести генампліфікаційне тестування будь-якій дитині поза національного алгоритму тестування немовлят з клінічними симптомами, незалежно від попередніх результатів генампліфікаційного тестування.
- У віці 9 місяців провести генампліфікаційне тестування для ВІЛ-контактних немовлят, незалежно від наявності симптомів та від попередніх результатів генампліфікаційного тестування при народженні.
- Переконайтесь, що проводиться підтверджуюче тестування після отримання будь-якого позитивного результату.
- Переконайтесь, що у разі отримання невизначених результатів, тестування негайно повторюється та є пріоритетним для швидкого вирішення.
- Забезпечити регулярне спостереження за всіма ВІЛ-контактними немовлятами до остаточного діагнозу, включаючи проведення профілактики ко-тримоксазолом та клінічної оцінки і оцінки харчування.



<sup>a</sup> На основі Консолідованих настанов ВООЗ 2016 року щодо АРВ-препаратів, необхідно розглянути додавання проведення генамплікаційного тестування при народженні до існуючого алгоритму тестування.

<sup>b</sup> Генамплікаційне тестування за місцем проживання можна використовувати для ВІЛ-діагностики та підтвердження позитивного результату.

<sup>c</sup> Негайний початок АРТ. Одночасно з цим, провести підтвердуюче тестування. Внаслідок розширення охоплення лікування матерів та зниження передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини, очікується отримання більшої кількості хибно-позитивних результатів; тому, повторне тестування після отримання першого позитивного результату є важливим, щоб уникнути непотрібного лікування, особливо у місцевостях з низьким рівнем передачі. Якщо результат другого тесту негативний, необхідно провести третє генамплікаційне тестування перед тим, як припинити АРТ.

<sup>d</sup> Для дітей, які ніколи не були на грудному вигодовуванні, додаткове тестування після отримання негативного результату генамплікаційного тестування на 4-6 тижнів включене у даний алгоритм з метою врахування можливості отримання хибно-негативного результату під час попереднього генамплікаційного тестування.

<sup>e</sup> Ризик передачі ВІЛ-інфекції існує до припинення грудного вигодовування. Якщо тест у віці 9 місяців проводився менше ніж через три місяці після припинення грудного вигодовування, можливо, не виявлена інфекція, що виникла протягом останніх днів годування. Повторне тестування у віці 18 місяців або через три місяці після припинення грудного вигодовування (в залежності від того, що раніше) проводиться з метою остаточної оцінки ВІЛ-статусу.

<sup>f</sup> Якщо грудне вигодовування триває більше 18 місяців, остаточний діагноз щодо ВІЛ-статусу можна встановити лише після припинення вигодовування. Якщо грудне вигодовування завершується раніше 18 місяців, остаточний діагноз щодо ВІЛ-статусу можна встановити лише у 18 місяців шляхом тестування на антитіла. Тестування на антитіла проводиться, щонайменше, через три місяці після припинення грудного вигодовування (щоб антитіла до ВІЛ встигли сформуватися). Для немовлят молодше 18 місяців генамплікаційне тестування повинно проводитися лише з метою підтвердження наявності інфекції. Якщо немовля старше 18 місяців, негативний результат тесту на антитіла підтверджує, що дитина не інфікована; позитивний результат тесту на антитіла підтверджує, що дитина інфікована.



## Веб-додатки

<b>Веб-додаток А</b>	Декларація інтересів членів Групи розробки настанов та Групи зовнішніх рецензентів
<b>Веб-додаток Б</b>	Систематичний огляд літератури та мета-аналіз мережі для оцінки АРТ першого ряду
<b>Веб-додаток В</b>	Звіт щодо безпеки долутегравіру для вагітних та годуючих жінок
<b>Веб-додаток Г</b>	Опитування щодо цінностей та переваг
<b>Веб-додаток Г'</b>	Рекомендації щодо застосування гормональних контрацептивів жінками, які живуть з ВІЛ, та отримують АРТ
<b>Веб-додаток Д</b>	Систематичний огляд: на яку схему АРТ слід перейти у разі невдачі лікування препаратами першого ряду
<b>Веб-додаток Е</b>	Систематичний огляд безпеки та ефективності АРВ-препаратів для постконтактної профілактики
<b>Веб-додаток Є</b>	Мета-аналіз та огляд літератури щодо невизначених результатів, отриманих під час діагностичного раннього тестування немовлят на ВІЛ
<b>Веб-додаток Ж</b>	Звіт щодо рентабельності впровадження діапазону невизначених результатів для ранньої діагностики немовлят на ВІЛ
<b>Веб-додаток З</b>	Таблиця лікарської взаємодії

Для отримання додаткової інформації звертайтеся за адресою:

Всесвітня організація охорони  
здоров'я Департамент ВІЛ/СНІД  
Адреса: 20, avenue Appia  
1211 Geneva (Женева)  
27 Switzerland (Швейцарія)

Ел. пошта: [hiv-aids@who.int](mailto:hiv-aids@who.int)

[www.who.int/hiv](http://www.who.int/hiv)

WHO/CDS/HIV/18.51