

Обновлённые рекомендации ВОЗ по лечению ВИЧ-инфекции

Елена Викторовна ВОВК, медицинский специалист

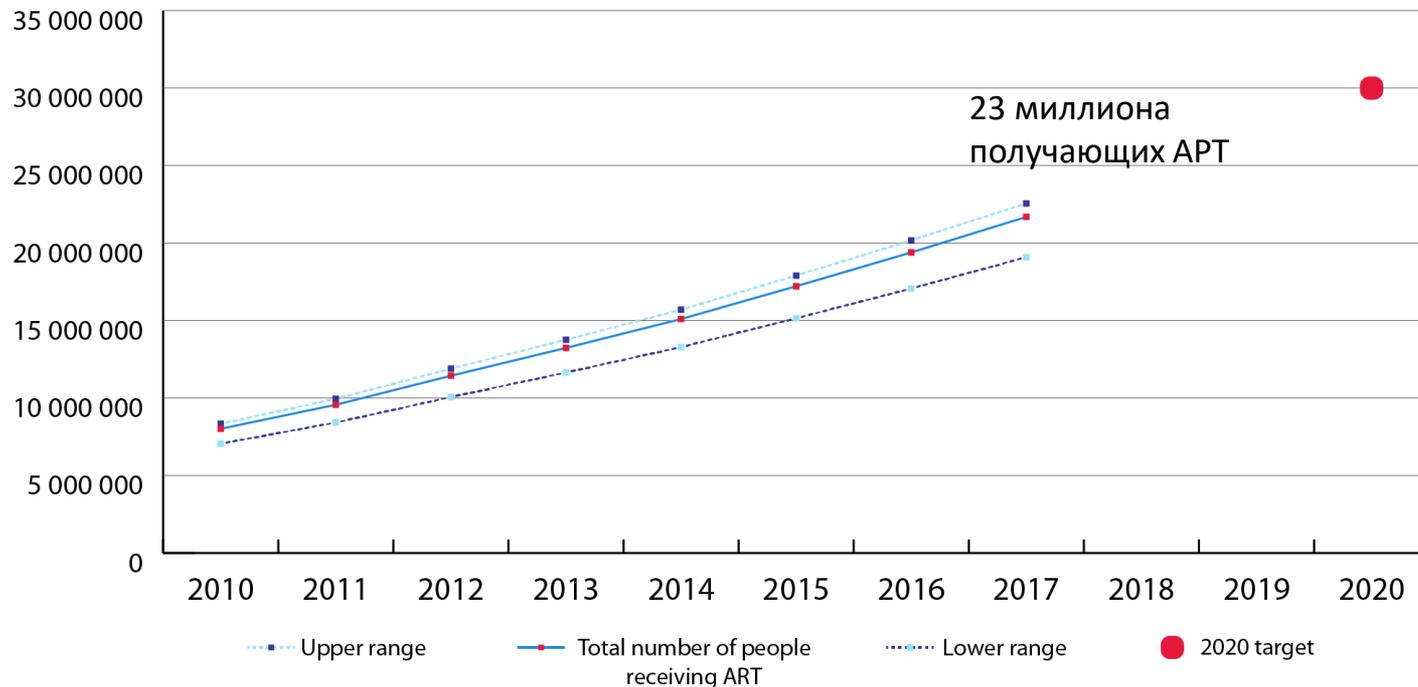
Программа по контролю за ВИЧ, ТБ и вирусными гепатитами

Европейское региональное бюро ВОЗ

vovce@who.int



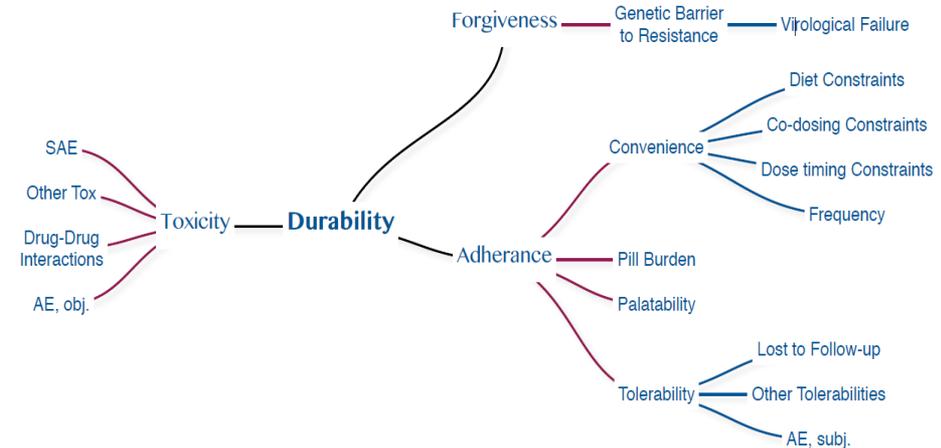
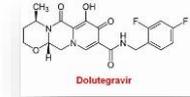
Увеличение числа людей, получающих АРТ, на протяжении времени (62% охват АРТ)



Источник: UNAIDS/WHO estimates

Долутегравир – общая характеристика препарата

- Ингибитор интегразы (дозировка на однократный прием)
- Эффективный (быстрое подавление вирусной нагрузки)
- Хорошо переносится
- Высокий генетический барьер резистентности
- Незначительные лекарственные взаимодействия
- Дженерические лекарственные формы доступны и для монотерапии, и для лечения комбинациями фиксированных доз
- Стоимость сравнима с затратами на режимы, используемые в настоящее время в странах с низким и средним уровнем доходов (есть хороший потенциал дальнейшего снижения стоимости)



Оптимизация текущего профиля – результаты сравнительного анализа АРВ-препаратов

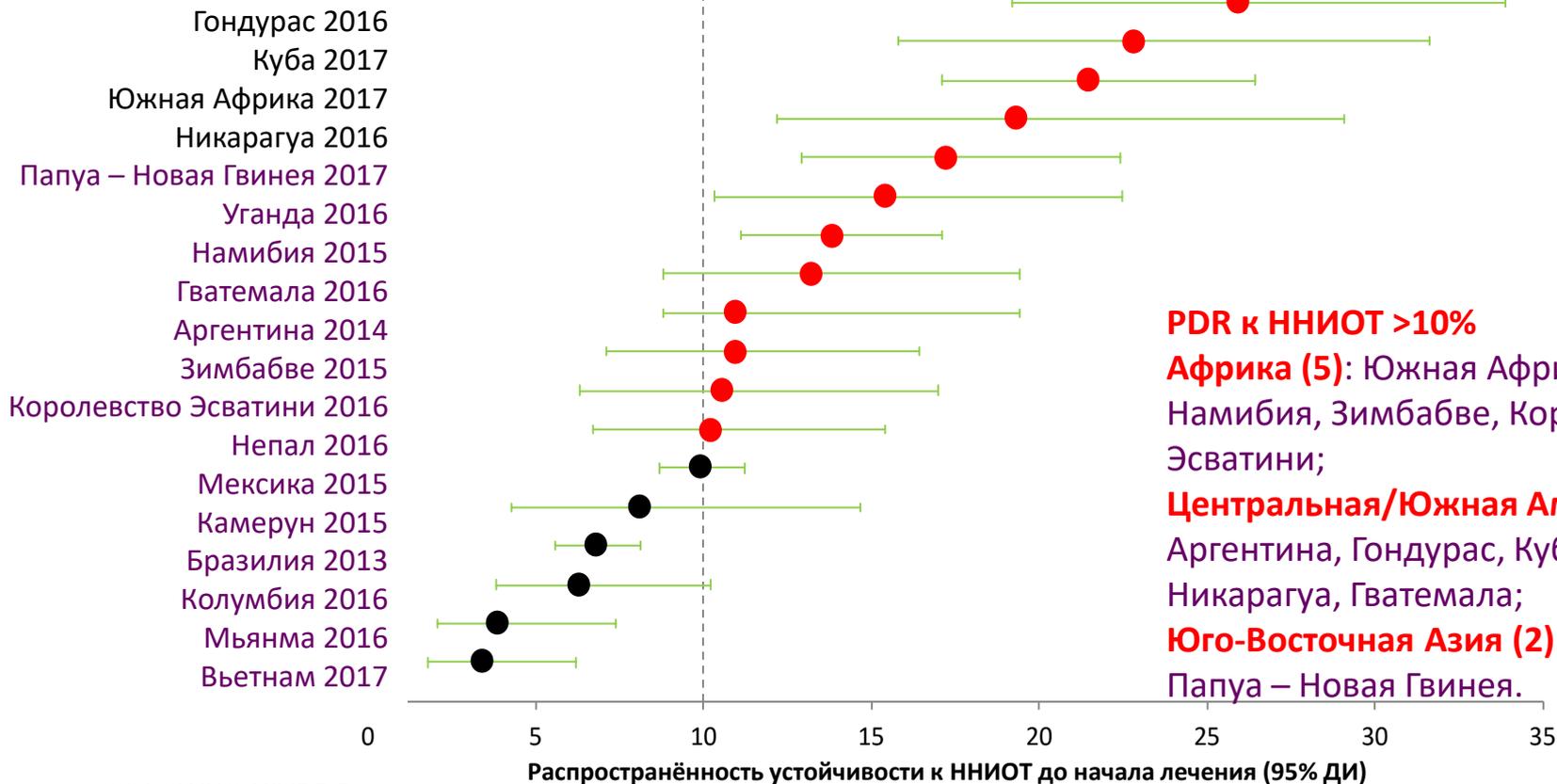
Критерии оптимизации		DTG	EFV ₄₀₀	TAF	DRV/r _{400/50}
Эффективность и безопасность	Потентность вирусного подавления	Green	Green	Green	Green
	Более низкая токсичность	Green	Green	Green	Green
	Высокий генетический барьер резистентности	Green	Red	Red	Green
Упрощение	Доступны дженерические КФД	Green	Green	Yellow	Red
	Меньшее время приема таблеток/их размера	Green	Green	Green	Yellow (*)
Гармонизация	Применяется у беременных женщин	Green	Green	Yellow	Green
	Применяется у женщин детородного возраста	Yellow	Green	Yellow	Green
	Применяется у маленьких детей	Yellow	Red	Yellow	Red
	Применяется при ВИЧ-ассоциированном ТБ	Green	Green	Yellow	Yellow
	Незначительные лекарственные взаимодействия	Green	Red	Yellow	Red
Затраты	Низкая стоимость	Green	Green	Green	Red



World Health Organization

* Изучался DRVr 400/100 на однократный прием.

Распространенность лекарственной устойчивости к ННИОТ до начала лечения (PDR к ННИОТ), по стране



PDR к ННИОТ >10%

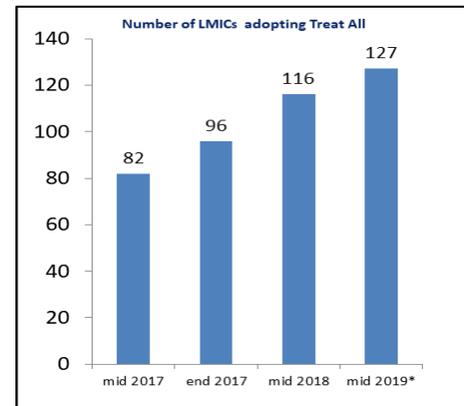
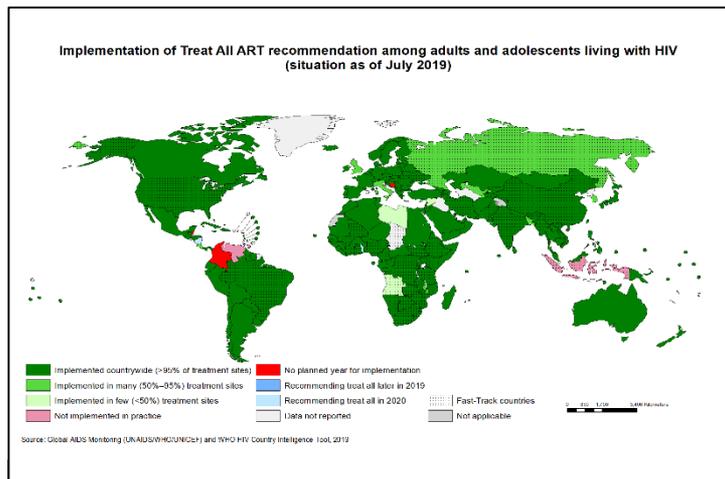
Африка (5): Южная Африка, Уганда, Намибия, Зимбабве, Королевство Эсватини;

Центральная/Южная Америка (5): Аргентина, Гондурас, Куба, Никарагуа, Гватемала;

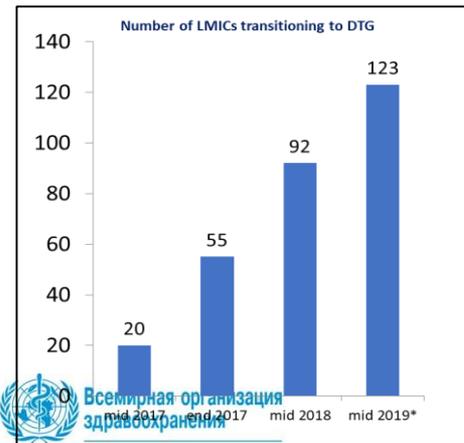
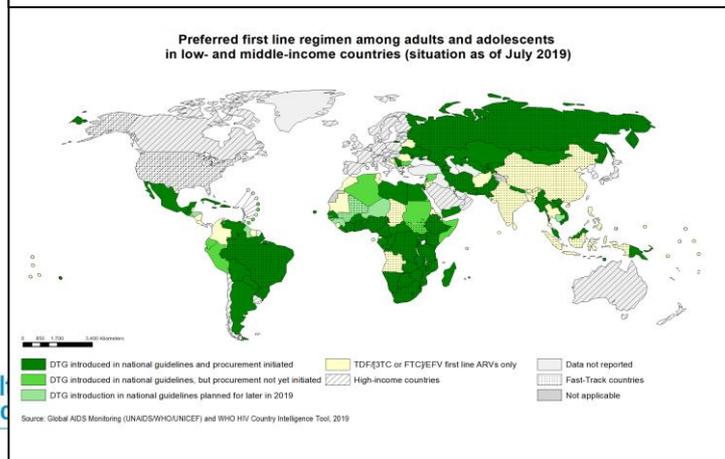
Юго-Восточная Азия (2): Непал, Папуа – Новая Гвинея.

Использование основных подходов к лечению ВИЧ в странах с низким и средним уровнем доходов

Лечить всех



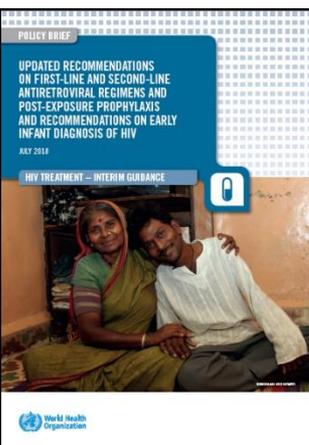
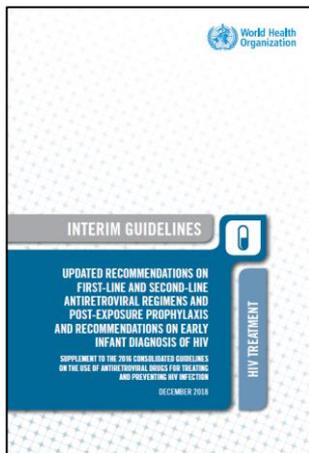
Переход на DTG



Руководство ВОЗ по АРТ 2019 г.: что изменилось?

Тема	Промежуточное руководство 2018 г.	Обновления 2019 г.
<p>Использование DTG в терапии 1^{го} ряда</p>	<p>DTG как предпочтительный вариант</p> <ul style="list-style-type: none"> Условная рекомендация Средний уровень достоверности доказательств для взрослых Очень низкий уровень достоверности доказательств для женщин репродуктивного возраста (предостережение в отношении применения DTG и эффективной контрацепции) 	<p>DTG как предпочтительный вариант</p> <ul style="list-style-type: none"> Сильная рекомендация Средний уровень достоверности доказательств для взрослых (обоснование – программные соображения и данные анализа рисков/преимуществ для женщин репродуктивного возраста) Сосредоточение на подходе, ориентированном на нужды женщин
<p>Использование EFV в терапии 1^{го} ряда</p>	<p>EFV 400 и EFV600 как альтернативные варианты</p> <ul style="list-style-type: none"> Условная рекомендация Средний уровень достоверности доказательств Ограниченные данные об эффективности EFV400 при ТБ и у беременных женщин 	<p>EFV400 как альтернативный вариант (включая ТБ и беременных женщин)</p> <ul style="list-style-type: none"> Сильная рекомендация Средний уровень достоверности доказательств <p>EFV600 применяется в особых ситуациях</p>
<p>Использование DTG в терапии 2^{го} ряда</p>	<p>DTG как предпочтительный вариант, если он не применялся в терапии 1^{го} ряда</p> <ul style="list-style-type: none"> Условная рекомендация Средний уровень достоверности доказательств (предостережение в отношении применения DTG у женщин репродуктивного возраста) 	<p>DTG как предпочтительный вариант, если он не применялся в терапии 1^{го} ряда</p> <ul style="list-style-type: none"> Условная рекомендация Средний уровень достоверности доказательств (обоснование – данные анализа рисков/преимуществ для женщин репродуктивного возраста) <p>ИП как предпочтительный вариант, если DTG не использовался в терапии 1^{го} ряда</p> <ul style="list-style-type: none"> Сильная рекомендация Средний уровень достоверности доказательств

Рекомендации ВОЗ 2018 г.: режимы АРТ первого ряда



1. A dolutegravir (DTG)-based regimen is recommended as the preferred first-line regimen for people living with HIV initiating ART (*conditional recommendation*)

- **Взрослые и подростки** (*средний уровень достоверности доказательств*)
- **Женщины и девочки-подростки с детородным потенциалом** (*очень низкий уровень достоверности доказательств*)
- **Infants and children with approved DTG dosing** (*low-certainty evidence*)

2. A raltegravir (RAL)-based regimen may be recommended as an alternative first-line regimen for infants and children for whom approved DTG dosing is not available (*conditional recommendation, low-certainty evidence*).

3. A RAL-based regimen is recommended as the preferred first-line regimen for neonates (*conditional recommendation, very-low-certainty evidence*)

^aWHO 2016 consolidated guidelines on the use of ARV drugs for treating and preventing HIV infection.



Руководства ВОЗ 2018 г. : Предостережение в отношении применения DTG у женщин и девочек-подростков с детородным потенциалом

- Exposure to DTG at the time of conception may be associated with neural tube defects among infants.
- DTG appears to be safe when started later in pregnancy: after the period of risk of neural tube defects,

ВСТАВКА 3: ПОДХОД, ОРИЕНТИРОВАННЫЙ НА НУЖДЫ ЖЕНЩИН

Медицинское обслуживание, ориентированное на нужды женщин, подразумевает подход к охране здоровья, при котором принимаются во внимание взгляды женщин и их семей и сообществ. Это означает, что службы здравоохранения рассматривают женщин как активных участников и бенефициаров доверенных систем здравоохранения, отвечающих потребностям, правам и предпочтениям женщин и действующих на основе гуманизма и целостного восприятия пациентов (без принуждения). Помощь оказывается таким образом, чтобы уважать автономию женщин в принятии решений, касающихся здоровья; службы должны предоставлять информацию и предлагать варианты, позволяющие женщинам сделать осознанный выбор. Потребности и взгляды женщин, их семей и сообществ играют центральную роль в оказании помощи и разработке и осуществлении программ и услуг. Подход, ориентированный на нужды женщин, основан на двух руководящих принципах – содействии правам человека и гендерному равенству.

Источник: Сводное руководство по охране сексуального и репродуктивного здоровья и защите прав женщин, живущих с ВИЧ (3).

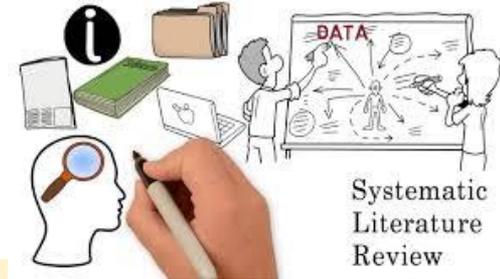
me pregnant can
and DTG have no

the WHO 2016
od of potential risk
).^a

en for women and
of contraceptives,
ion level, drug

- A woman-centred approach to health care should be take that consciously adopts the perspectives of women and their families and communities, with care provided in ways that respect women's autonomy in decision-making and services provide information and options to enable women to make informed choices.

Вопросы PICO* для обновлений 2019 г.



DTG как 1^й ряд

- **PICO 1a:** Следует ли рекомендовать режимы на основе DTG в качестве **предпочтительных режимов первого ряда** со схемами НИОТ для лечения ВИЧ у взрослых и подростков?

НОВОЕ

- **PICO 1b:** Следует ли рекомендовать режимы на основе ИП в качестве альтернативных первого ряда для лечения ВИЧ у **женщин и девочек-подростков** с детородным потенциалом в условиях неудовлетворительного доступа к контрацепции и **высоких уровней устойчивости к НИОТ?**

DTG как 2^й ряд

- **PICO 2:** Следует ли рекомендовать **DTG** в качестве **предпочтительного** антиретровирусного препарата **второго ряда** в комбинации с оптимизированной основой из НИОТ для лечения ВИЧ?

Роль EFV₄₀₀

- **PICO 3:** Следует ли использовать **EFV₄₀₀** в качестве **альтернативы EFV₆₀₀** в комбинации со схемой НИОТ для лечения ВИЧ у взрослых и подростков?

Роль TAF

- **PICO 4:** Следует ли использовать **TAF** в качестве **альтернативы TDF** в комбинации с ЗТС (или FTC) в схеме НИОТ для лечения ВИЧ?

НОВОЕ

Что нового относительно пересмотра 2018 г.?

- Новые данные ключевых исследований (ADVANCE, DAWNING, DOLPHIN, NAMSAL, TSEPAMO) – некоторые сведения конфиденциальны
- Были включены/расширены дополнительные конечные результаты
 - Время до подавления ВН
 - Исходы в отношении матери и ребенка (в том числе – дефекты нервной трубки [NTD])
 - Нежелательные явления: увеличение веса тела, побочные явления со стороны ЦНС, костной ткани, воздействия на почки и метаболизм (3-4 степени)
- Больше подгрупп населения: женщины и девочки-подростки детородного возраста

*Пациент или популяция, вмешательство, сравнение, исход

Процесс составления Руководства по использованию АРВ-препаратов 2019 г.



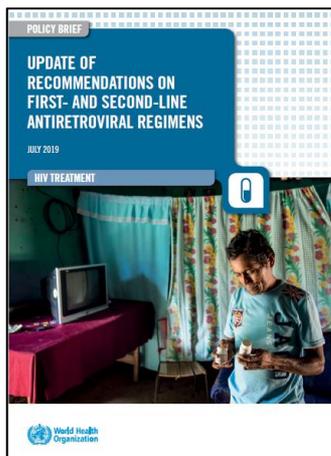
* Кейптаунский университет

** Служба по обеспечению средств для лечения и диагностики СПИДа

*** Глобальный мониторинг эпидемии СПИДа

**** Глобальный механизм отчетности о ценах

Рекомендации ВОЗ 2019 г.: режимы АРТ первого ряда



Режимы АРТ первого ряда^a

1. Долутегравир (DTG) в комбинации с основной – нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы (НИОТ) рекомендуется в качестве предпочтительного режима первого ряда для людей, живущих с ВИЧ и начинающих АРТ
 - Взрослые и подростки^b (*сильная рекомендация, средний уровень достоверности доказательств*)
 - Младенцы и дети при наличии одобренной дозировки DTG (*условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств*)
2. Эфавиренз в низкой дозе (EFV 400 мг) в комбинации с основой из НИОТ рекомендуется в качестве альтернативного режима первого ряда для взрослых и подростков, живущих с ВИЧ, начинающих АРТ^c (*сильная рекомендация, средний уровень достоверности доказательств*)
3. Режим на основе RAL можно рекомендовать в качестве альтернативного режима первого ряда для младенцев и детей в отсутствие одобренной дозировки DTG (*условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств*)
4. Режим на основе RAL можно рекомендовать в качестве предпочтительного режима для новорожденных (*условная рекомендация, очень низкий уровень достоверности доказательств*)

^aПо вопросам выбора АРВ-препаратов см. Таблицу 1.

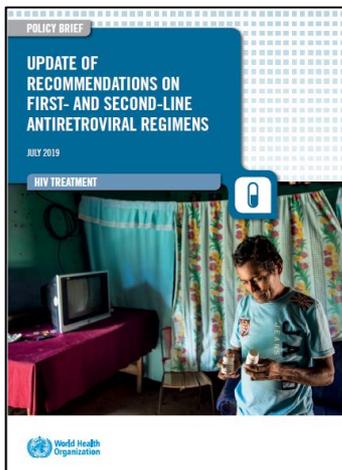
^bПо вопросам ведения женщин и девочек-подростков с потенциалом деторождения, использующих DTG, см. Вставку 2.

^cЗа исключением ситуаций, когда уровень лекарственной устойчивости ВИЧ к EFV/невирапину (NVP) до начала лечения превышает 10%.

Рекомендации ВОЗ 2019 г.: режимы АРТ первого ряда

Таблица 1: Предпочтительные и альтернативные режимы АРТ первого ряда

Группа населения	Предпочтительный режим первого ряда	Альтернативный режим первого ряда	Особые обстоятельства
Взрослые и подростки	TDF + 3TC (или FTC) + DTG ^a	TDF + 3TC + EFV 600 мг ^b	TDF + 3TC (или FTC) + EFV 600 мг ^b AZT + 3TC + EFV 600 мг ^b TDF + 3TC (или FTC) + ИП/г ^b TDF + 3TC (или FTC) + RAL TAF ^c + 3TC (или FTC) + DTG ABC + 3TC + DTG ^a
Дети	ABC + 3TC + DTG ^d	ABC + 3TC + LPV/г ABC + 3TC + RAL ^e TAF + 3TC (или FTC) + DTG ^f	ABC + 3TC + EFV (или NVP) AZT + 3TC + EFV ^g (или NVP) AZT + 3TC + LPV/г (или RAL)
Новорожденные	AZT + 3TC + RAL ^h	AZT + 3TC + NVP	AZT + 3TC + LPV/г ⁱ



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

^aЭффективная контрацепция должна быть предложена взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом.

^bDTG можно назначать взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом, желающим забеременеть или не использующим (не имеющим доступ) иные формы последовательной и эффективной контрацепции, при условии, что они были полностью проинформированы о потенциальном увеличении риска дефектов нервной трубки (при зачатии и до конца первого триместра). Если женщины узнают о своей беременности после первого триместра, DTG следует начинать или продолжать на протяжении всего срока беременности) (Вставка 2).

^cВ АРТ на основе EFV не следует использовать в условиях, когда национальные оценочные значения устойчивости к EFV до лечения составляют 10% или более. АРТ на основе DTG является предпочтительным; если DTG недоступен, следует использовать режим на основе бустированного ИП. Выбор ИП г зависит от программных характеристик.

^dTAF может быть рассмотрен для людей с проявлениями остеопороза и/или нарушениями функции почек.

^eДля возрастных и весовых категорий при наличии одобренной дозировки DTG.

^fRAL следует назначать в качестве альтернативного режима только в случае отсутствия твердых лекарственных форм LPV/г.

^gДля возрастных и весовых категорий при наличии одобренной дозировки TAF.

^hEFV не следует применять у детей в возрасте младше трех лет.

ⁱНоворожденных, начавших АРТ с режима на основе RAL, необходимо максимально рано перевести на твердую лекарственную форму LPV/г.

^jСироп или гранулы LPV/г можно применять со второй недели жизни ребенка.

UPDATE

Безопасность DTG – сведения о дефектах нервной трубки (ДНТ), появившиеся после 2018 г.

- Обновлённый систематический обзор

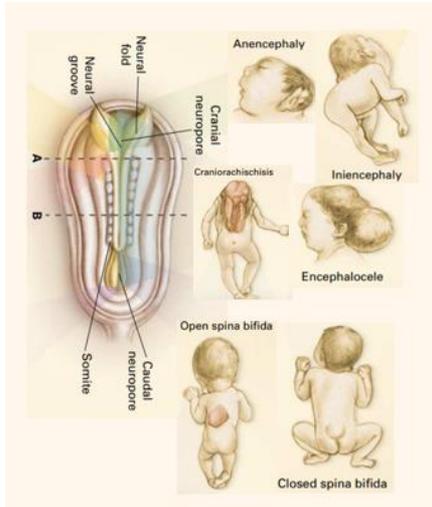
- Май 2018: 12 статей, в основном, тезисов/описаний случаев
- Июнь 2019: 24 публикации (11 новых статей и 19 тезисов (включая 2 анализа рисков/преимуществ и 3 фундаментальных научных исследования)

- Конфиденциальные сведения нескольких исследователей для обсуждения на совещании Группы по разработке руководства (GDG)

- Эпиднадзор за родами в исследовании Тсерато
- Эпиднадзор за родами Центров по контролю и профилактике заболевания (ЦКЗ [CDC])/Минздрава Ботсваны
- Бразильское исследование случай-контроль
- Обновления Международного регистра антиретровирусных препаратов у беременных
- Наблюдаемые когорты – PHACS, EPICC; обзор электронных историй болезни (IMPAACT)
- Фундаментальные научные исследования: ViiV, Gilead, Baylor, Университет Торонто, Университет штата Небраска
- Приводящиеся исследования DTG при незапланированных беременностях: ADVANCE, NAMSAL

Обновленные сведения о распространенности ДНТ по состоянию на март 2019 г.

Различные фенотипы ДНТ



Локализация и уровень дефектов нервной трубки будут зависеть от времени и места воздействия токсичности, обуславливая различные фенотипы ДНТ

ДНТ/контакты	5/1683	15/14792	3/7959	1/3840	70/89372
% с ДНТ (95% ДИ)	0,30% (0,13; 0,69)	0,10% (0,06; 0,17)	0,04% (0,01; 0,11)	0,03% (0,0; 0,15)	0,08% (0,06; 0,10)
Различия в распространённости (95% ДИ)	ref	0,20% (0,01; 0,59)	0,26% (0,07; 0,66)	0,27% (0,06; 0,67)	0,22% (0,05; 0,62)

CEPAC: Tsepamo May 2019 NTD risk, NMA ARV efficacy, PDR 10.7%

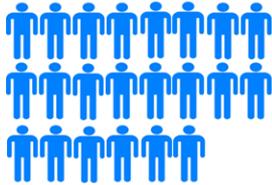
For every 1 NTD averted with use of **EFV** compared to **DTG**, it is predicted that there will be this many additional outcomes:

EFV vs DTG

5 Deaths among women



22 Sexual transmissions



4 MTCT transmissions



<1 more child deaths*

0.3 more child deaths

SYNTHESIS: Tsepamo May 2019 NTD risk, incl. ADVANCE/NAMSAL, PDR 9%

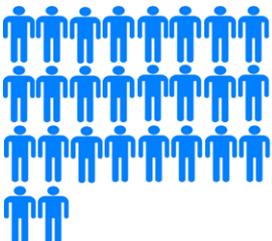
For every 1 adverse infant outcome (NTD+NND) averted with use of **TLE** compared to **TLD**, it is predicted that there will be this many additional outcomes:

TLD vs TLE

21 Deaths among women



26 Sexual transmissions



14 MTCT transmissions



Difference in child deaths not modelled

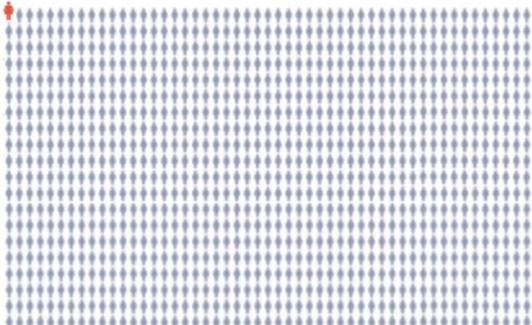
125 additional DALYs

Обе модели демонстрируют, что использование EFV у женщин с детородным потенциалом, начинающих АРТ, вместо DTG во избежание ДНТ (и неонатальной смертности), скорее всего, приведет к проявлению других значительных негативных воздействий на популяционном уровне.

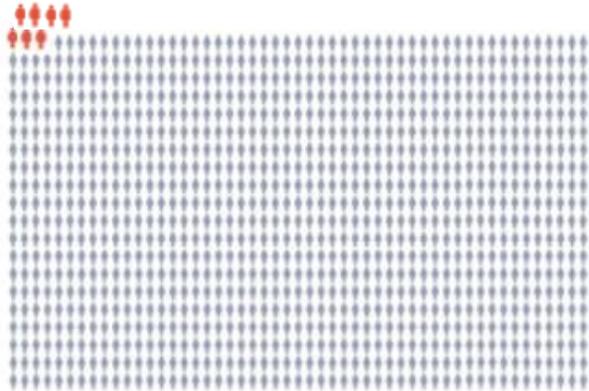
Важно понимать, что

- Риск возникновения дефектов нервной трубки не равен нулю и в отсутствии медикаментозного лечения
- Риск, при его подтверждении, остается относительно невысоким
- Например, показатель годового темпа прироста в процентах (APR) составляет 0,4%: 1 на 1000 в общей популяции без обогащения продуктов питания фолиевой кислотой с потенциальным повышением до 4 на 1000 – дополнительные 3 ДНТ на 1000 контактов

Без контакта с препаратами
Без обогащения продуктов питания фолиевой кислотой:
распространенность ДНТ составляет 0,1%



ДНТ на фоне DTG с показателем APR
→ 0,40% =
Увеличение на 3 ДНТ на 1000 контактов





Обогащение пищевых продуктов фолиевой кислотой и ДНТ



Fortified daily
with 220 ucg
of Folic Acid

Начало
обогащения

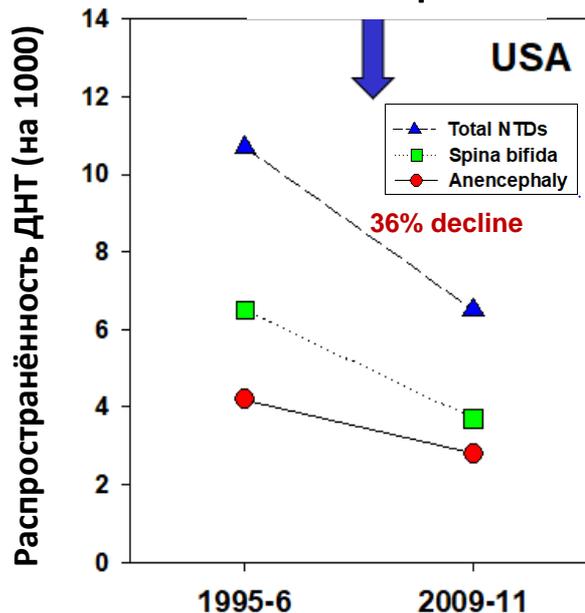


Table 2. Regional meta-analysis of overall birth prevalence of neural tube defects

Region	Number of studies	Overall NTD birth prevalence per 10,000 live births	95% Confidence intervals
Australasia	1	12.10	10.45–13.94
Latin America and the Caribbean: with folic acid fortification	12	7.78	6.58–8.97
Latin America and the Caribbean: without folic acid fortification	1	22.89	18.01–28.69
Eastern Europe and Central Asia	6	9.92	7.6–12.24
Sub-Saharan Africa: with folic acid fortification ^a	1	9.95	7.26–13.30
Sub-Saharan Africa: without folic acid fortification	6	15.27	10.19–20.34
East Asia	9	19.44	15.46–23.41
Northern Africa and Western Asia ^b	9	17.45	13.56–21.34
Europe	17	8.63	6.80–10.47
Southeast Asia ^c	2	6.76	5.77–7.75
North America	NA	Both countries in region have data	
Southern Asia ^d	11	31.96	23.81–40.12

↑ 66% снижение

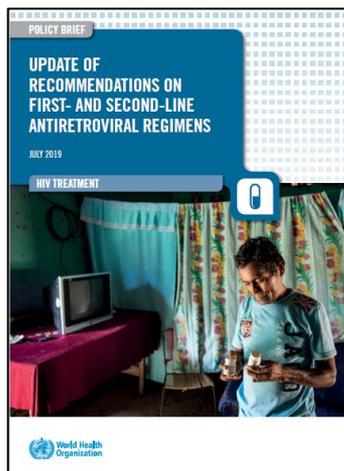
^aBased on a single South African study.¹

^bStudies are highly heterogeneous. Pooled regional data regardless of folic fortification (see Appendix S6, online only).

^cLikely underestimate: used pooled hospital-based data from SEARO Newborn and Birth Defects Database in estimates.²

^dIran is the only country in the region with high coverage of folic fortification; we assumed that South Africa postfortification rates apply.¹

Рекомендации ВОЗ 2019 г.: режимы АРТ второго ряда



Режимы АРТ второго ряда^а

1. DTG в комбинации с оптимизированной основной из НИОТ может быть рекомендован в качестве предпочтительного режима второго ряда для людей, живущих с ВИЧ, не отвечающих на лечение схемами лечения не на основе DTG.

- Взрослые и подростки^б (условная рекомендация, средний уровень достоверности доказательств)
- Дети при наличии одобренной дозировки DTG (условная рекомендация, низкий уровень достоверности доказательств)

2. Бустированные ингибиторы протеазы в комбинации с оптимизированной основной из НИОТ рекомендуются в качестве предпочтительного режима назначений второго ряда для людей, живущих с ВИЧ, не отвечающих на лечение схемами лечения не на основе DTG

^аПо вопросам выбора АРВ-препаратов см. Таблицу 1.

^бПо вопросам ведения женщин и девочек-подростков с потенциалом деторождения, использующих DTG, см. Вставку 2.

Рекомендации ВОЗ 2019 г.: режимы АРТ второго ряда

Таблица 2. Предпочтительные и альтернативные режимы АРТ второго ряда

Группа населения	Режим первого ряда, повлекший за собой неудачу лечения	Предпочтительный режим второго ряда	Альтернативный режим второго ряда
Взрослые и подростки ^а	TDF ^b + 3TC (или FTC) + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (или LPV/r)	AZT + 3TC + DRV/r ^d
	TDF + 3TC (или FTC) + EFV (или NVP)	AZT + 3TC + DTG^c	AZT + 3TC + ATV/r (или LPV/r или DRV/r) ^d
	AZT + 3TC + EFV (или NVP)	TDF ^b + 3TC (или FTC) + DTG ^c	TDF ^b + 3TC (или FTC) + ATV/r (or LPV/r или DRV/r) ^d
Дети и младенцы	ABC + 3TC + DTG ^e	AZT + 3TC + LPV/r (или ATV/r) ^f	AZT + 3TC + DRV/r ^g
	ABC (или AZT) + 3TC + LPV/r	AZT (или ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (или ABC) + 3TC + RAL
	ABC (или AZT) + 3TC + EFV	AZT (или ABC) + 3TC + DTG ^e	AZT (или ABC) + 3TC + LPV/r (или ATV/r) ^f
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG ^e	ABC + 3TC + LPV/r (или ATV/r) ^f или DRV/r ^g

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

^аСеквенирование, если ИП использовались в качестве АРТ первого ряда: ATV/r (или LPV/r или DRV/r в зависимости от особенностей программы) + TDF + 3TC (или FTC), а затем AZT + 3TC + DTG в качестве АРТ второго ряда.

^бЭффективная контрацепция должна быть предложена взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом. DTG можно назначать взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом, желающим забеременеть или не использующим (не имеющим доступ) иные формы последовательной и эффективной контрацепции, при условии, что они были полностью проинформированы о потенциальном увеличении риска дефектов нервной трубки (при зачатии и до конца первого триместра). Если женщины узнают о своей беременности после первого триместра, DTG следует начинать или продолжать на протяжении всего срока беременности) (Вставка 2).

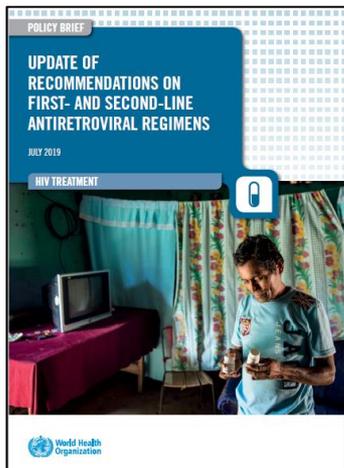
^сTAF (tenofovir alafenamide) может применяться у взрослых и подростков в качестве альтернативы НИОТ в особых ситуациях.

^дКомбинация RAL + LPV/r может применяться у взрослых и подростков в качестве альтернативного режима АРТ второго ряда.

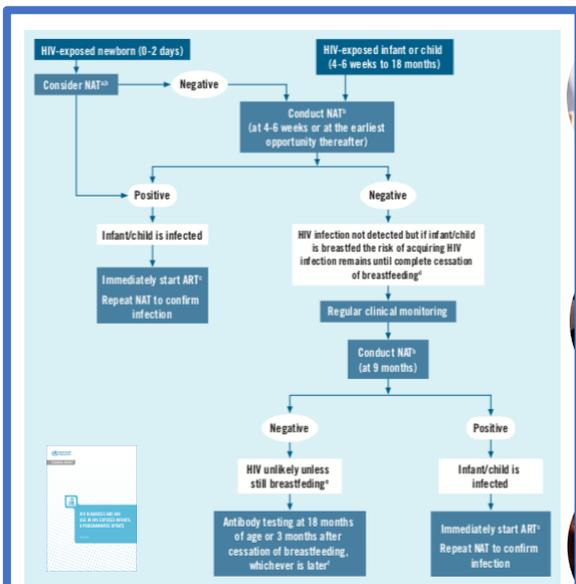
^еЕвропейское агентство лекарственных средств одобрило применение DTG только у детей весом не менее 15 кг и более широко среди тех, чей вес превышает 20 кг, способных принимать таблетки для взрослых 50 мг, покрытые пленочной оболочкой. Продолжаются исследования по уточнению дозировки для детей младшего возраста, одобрение которой ожидается в начале 2020 г., но рекомендации ВОЗ 2016 г. по АРТ второго ряда остаются в силе (режим на основе ИП для детей, не ответивших на лечение НИОТ, и RAL для детей, не ответивших на LPV/r). TAF (тенофовир алафенамид) может использоваться в качестве альтернативы НИОТ у детей весом не менее 25 кг.

^фATV/r может использоваться в качестве альтернативы LPV/r у детей в возрасте старше трех месяцев, но при выборе этой схемы необходимо учитывать ограниченную доступность приемлемых препаратов для детей в возрасте младше шести лет, отсутствие комбинаций фиксированных доз и необходимость отдельного назначения ритонавира в качестве бустера.

^гDRV не следует назначать детям в возрасте младше трех лет; его необходимо комбинировать с соответствующей дозировкой ритонавира.



Дети – рекомендации и Руководство ВОЗ 2018 г.



Внедрение диапазона неопределенных результатов при ранней диагностике ВИЧ у детей (EID)

Переход на алгоритм многократного NAT-тестирования на ВИЧ: при рождении (где это имеет значение) + в 6 недель + в 9 месяцев + каждый раз, когда дети из перинатального контакта с ВИЧ заболевают

Выполняется подтверждающее тестирование положительных результатов NAT-тестирования

Диагностика не заканчивается без «заключительного диагноза», устанавливаемого по окончании периода риска передачи инфекции

Упростить и оптимизировать диагностику

Отказаться от назначения режимов на основе ННИОТ

Максимально рано назначать DTG

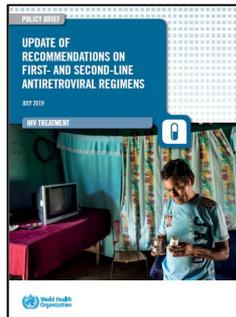
Использовать наиболее мощный вариант ННИОТ

	НОВОРОЖДЕННЫЕ	ДЕТИ
Предпочтительные	AZT+3TC+RAL ¹	ABC+3TC+DTG ²
Альтернативные	AZT+3TC+NVP	ABC+3TC+LPV/r ABC+3TC+RAL ¹
Особые обстоятельства ³	AZT+3TC+LPV/r	ABC (или AZT)+3TC+EFV ABC (или AZT)+3TC+RAL AZT+3TC+LPV/r AZT+3TC+RAL AZT+3TC+NVP

¹ На максимально короткое время до того, как можно будет назначить твердые лекарственные формы LPV/r или DTG

² Для возрастных групп и весовых категорий, для которых есть одобренная дозировка DTG (таблетка TLD 50 мг для взрослых весом от 20 кг может назначаться подросткам весом свыше 30 кг), и при недоступности LPV/r

³ В случаях, когда нет иных альтернатив



ПРОГРАММНЫЕ СООБРАЖЕНИЯ

Основные факторы, способные повлиять на переход на DTG

Клинические и эпидемиологические	Продукция	Программа и политика
<ul style="list-style-type: none"> • %ВИЧ+ женщин с детородным потенциалом • % людей с ВИЧ, получающих субоптимальные режимы АРТ первого ряда (такие как NVP и ИП/г) • Доступность режимов второго и третьего ряда • % лекарственной устойчивости к ННИОТ до лечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Запасы EFV и DTG • Доступ к вариантам контрацепции • Доступ к определению вирусной нагрузки • Доступ к комбинациям фиксированных доз и комбинированным препаратам • Доступность дженерических препаратов 	<ul style="list-style-type: none"> • Включение в национальные руководства • Потенциал цепочки поставок • Нарастание потенциала и подготовка поставщиков медицинских услуг • Разъяснение политики сообществам • Мониторинг токсичности и системы мониторинга безопасности применения при беременности

Таблица 3. Соображения относительно перехода на TDF + 3TC + DTG у взрослых и подростков

Сценарий перехода лечения	Предпочтительный подход	Комментарии
DTG для людей, живущих с ВИЧ, начинающих АРТ		
Взрослые и подростки ^a	Назначить TDF + 3TC + DTG	<ul style="list-style-type: none"> • Потенциальный риск дефектов нервной трубки среди младенцев с контактом с DTG в период до и после зачатия • Женщины, не использующие контрацепцию или не имеющие к ней доступа или желающие забеременеть, могут принимать DTG или EFV в качестве осознанного выбора со знанием рисков и преимуществ каждого режима назначений
Беременные и кормящие женщины ^b	Назначить TDF + 3TC + DTG	<ul style="list-style-type: none"> • Сохраняется возможность зачатия во время грудного вскармливания
Коинфекция ВИЧ/ТБ	Назначить TDF + 3TC + DTG (необходима корректировка дозы DTG)	<ul style="list-style-type: none"> • DTG 50 мг два раза в день при применении рифампицина в схеме противотуберкулезного лечения
DTG для людей, живущих с ВИЧ, уже получающих режим АРТ первого ряда		
Клиническая или иммунологическая неудача лечения или отсутствие подавления вирусной нагрузки	Перейти на AZT + 3TC + DTG или ИП/г ^c	<ul style="list-style-type: none"> • Нет данных в поддержку эффективности DTG при его применении в комбинации с неактивной основой из НИОТ • Обеспечить поддержку приверженности
Вирусная нагрузка подавлена	Можно рассмотреть замену на TDF + 3TC + DTG в соответствии с национальными рекомендациями	<ul style="list-style-type: none"> • Замена должна рассматриваться в контексте обеспечения лекарственными препаратами и выбора пациента • Замена может стать причиной проявления новых побочных действий и ухудшить приверженность • Режимы с DTG могут оказаться лучше в долгосрочной перспективе
Клинически или иммунологически стабильн ^d при неизвестной вирусной нагрузке	Отдать приоритет определению вирусной нагрузки или рассмотреть иные программные или клинические показания к переходу на АРТ на основе DTG	<ul style="list-style-type: none"> • Нет данных в поддержку эффективности DTG при его применении в комбинации с неактивной основой из НИОТ • Обеспечить поддержку приверженности
Стабильнен на субоптимальных режимах АРТ первого ряда	Заменить на TDF + 3TC + DTG	<ul style="list-style-type: none"> • Замена может стать причиной проявления новых побочных действий • Обеспечить поддержку приверженности

3TC: ламивудин; AZT: зидовудин; DTG: долутеграvir; EFV: эфавиренс; НИОТ: нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; ИП/г: ингибитор протеазы, усиленный ритонавиром; TDF: тенофовир дигидрохлорид фумарат; TB: туберкулез.

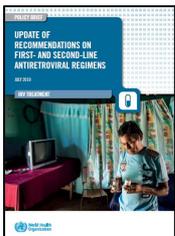
^aЭффективная контрацепция должна быть предложена взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом. DTG можно назначать взрослым и женщинам и девочкам-подросткам детородного возраста или с детородным потенциалом, желающим забеременеть или не использующим (не имеющим доступ) иные формы последовательной и эффективной контрацепции, при условии, что они были полностью проинформированы о потенциальном увеличении риска дефектов нервной трубки (при зачатии и до конца первого триместра).

^bЕсли женщины узнают о своей беременности после первого триместра, DTG следует начинать или продолжать на протяжении всего срока беременности.

^cПосле контроля приверженности и при персистирующей определяемой вирусной нагрузке.

^dОпределение стабильности основано на национальных руководствах.

Дети – переход к оптимальным режимам



Цели перехода

- Улучшение исходов
- Гармонизация
- Упрощение
- Бесперебойное снабжение

Дети с показаниями к переходу

- Уже на АРТ
- Клинически стабильны (определение стабильности дается в национальных руководствах)
- Приоритетны дети, получающим режим на основе ННИОТ

Текущий режим	Вес	Оптимальный режим для перехода	Соображения
AZT/ЗТС/NVP AZT/ЗТС/EFV ABC/ЗТС/NVP	<20 кг	ABC/ЗТС/LPVr	При стабильности перевод на DTG можно осуществить по достижении веса 20 кг
	20-30 кг	ABC/ЗТС/DTG	При стабильности перевод на TLD можно осуществить по достижении им веса 30 кг
	> 30 кг	TLD	-
ABC/ЗТС/EFV	<20 кг	Без изменений до достижения веса 20 кг, но без неудачи лечения	Имеет значение по достижении веса 20 кг, когда можно назначить DTG с сохранением возможности однократного приема
	20-30 кг	ABC/ЗТС/DTG	При стабильности перевод на TLD можно осуществить по достижении веса 30 кг
	> 30 кг	TLD	
ABC/ЗТС/LPVr AZT/ЗТС/LPVr	<20 кг	Без изменений до достижения веса 20 кг, но без неудачи лечения	Для сокращения бремени приема препаратов важно максимально рано обеспечить применение таблеток. Для сокращения бремени приема препаратов можно также рассмотреть переход от AZT/ЗТС/LPVr к ABC/ЗТС/LPVr
	20-30 кг	ABC/ЗТС/DTG	При стабильности перевод на TLD можно осуществить по достижении веса 30 кг
	> 30 кг	TLD	-

Ингибиторы переноса цепи интегразой (INSTI) и новая история – прибавка веса среди ЛЖВ

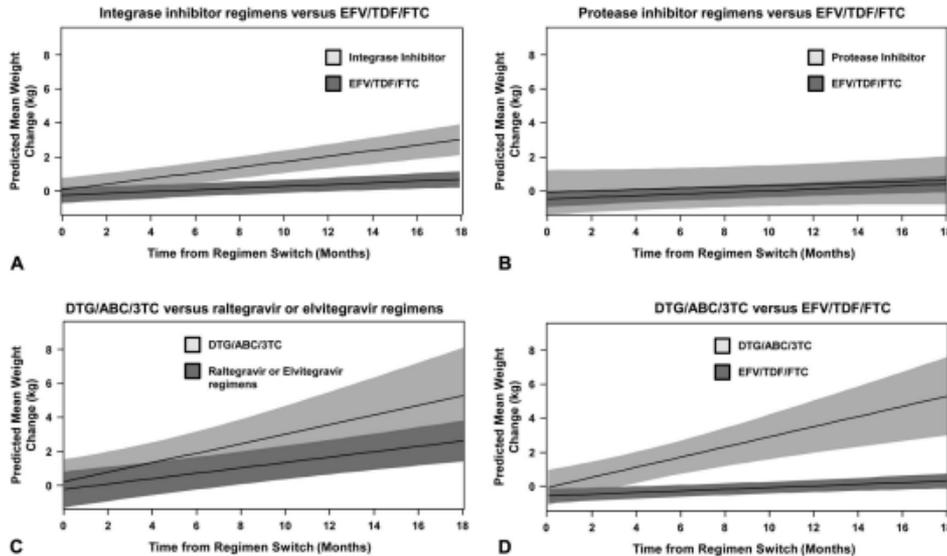
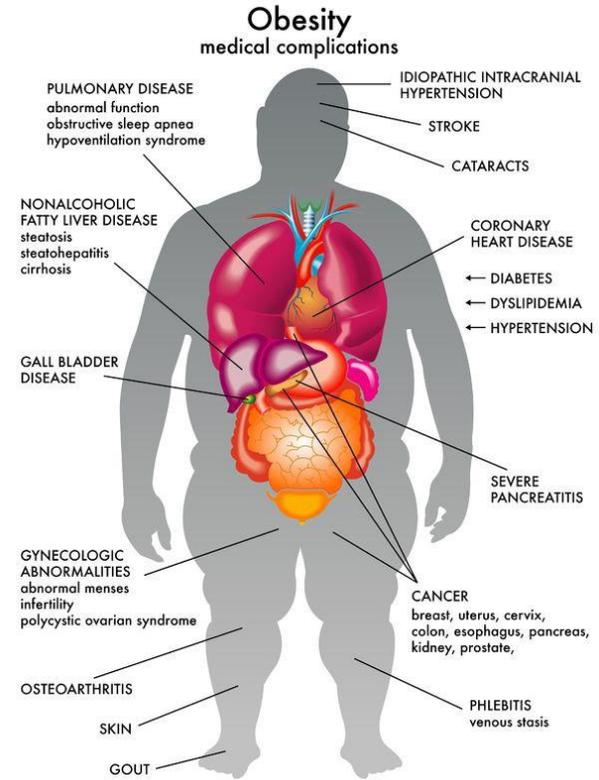


FIGURE 1. Weight change at 18 months among patients switching to an integrase inhibitor-based regimen versus remaining on EFV/TDF/FTC (panel A), switching to a protease inhibitor-based regimen versus remaining on EFV/TDF/FTC (panel B), switching to DTG/ABC/3TC versus a raltegravir or elvitegravir-based regimen (panel C), or switching to DTG/ABC/3TC versus remaining on EFV/TDF/FTC (panel D). Models adjusted for age, sex, race, total duration of ART, and baseline CD4⁺ T-cell count and weight.



Мониторинг токсичности и фармакобдительность

- Пробелы в данных о безопасности и дозировке DTG у беременных и кормящих женщин и детей в сочетании с проблемами, связанными с сигналом о ДНТ
- Рассмотрение новых АРВ-препаратов и поддержка их безопасного внедрения: необходимость мониторинга долгосрочных и непредвиденных осложнений с учетом озабоченности в связи с увеличением веса, восполнения пробелов в мониторинге АРВ-токсичности у беременных женщин, детей и подростков
- ВОЗ поддерживает страны в проведении активного мониторинга токсичности и эпиднадзора за взрослыми, подростками, детьми и беременными женщинами посредством:
 - **Нормативного регулирования:**
Консультативный комитет ВОЗ по безопасности лекарственных средств (ACSoMP), руководство по АРТ
 - **Руководящей роли:** методики внедрения, систематические обзоры научных данных,
 - **Глобальной базы данных о токсичности АРВ-препаратов и центрального регистра беременных:** обобщение собранных данных на уровне страны для быстрого выявления сигналов
 - **Поддержки стран:** плановый объем готовности и эпиднадзор за токсичностью на местах
 - **Созывов совещаний:** консультативного комитета по осуществлению надзора и мониторинга токсичности с исследователями, партнерами и ключевыми странами: подготовка технических заданий и проведение 1^е совещания в четвертом квартале 2019 г.



World Health Organization | human reproduction programme | research for impact

Health topics | Data | Media centre | Publications | Countries | Programmes | Governance | About WHO

Sexual and reproductive health

Sexual and reproductive health and rights (SRHR) and HIV



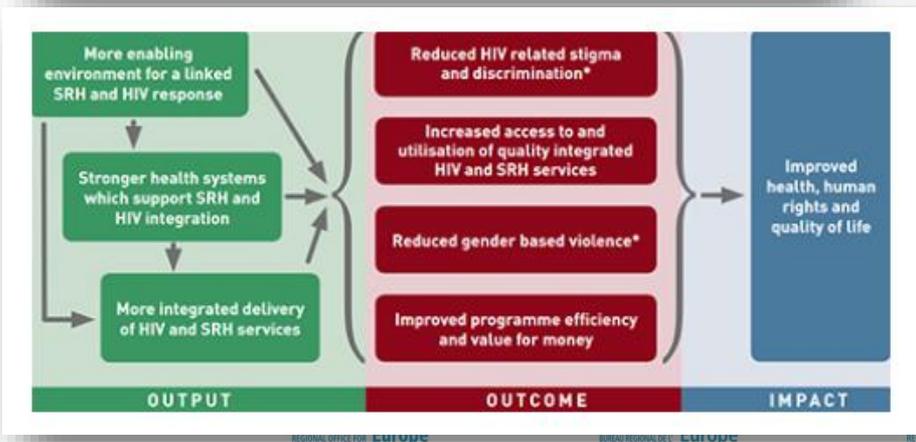
UNICEF/Dejean

SRHR/HIV linkages are bidirectional synergies in policy, programmes, and service delivery that support comprehensive sexual and reproductive health needs and rights of all people, including people living with HIV and people at risk of HIV, within a framework of gender equality and human rights.

- Read more
- A theory of change for SRHR and HIV linkages
- Supporting joint SRHR and HIV outcomes
- Publications and journal articles

<p>AIDS free</p> <h3>Women</h3> <p>HIV is a leading cause of death in women of reproductive age.</p> <p>SRHR of women living with HIV</p>	<p>Start free</p> <h3>Children</h3> <p>In 2016 five countries have eliminated new paediatric HIV and syphilis infections.</p> <p>Dual elimination of syphilis and HIV</p>	<p>Stay free</p> <h3>Adolescents</h3> <p>2 500 young people are newly infected with HIV every day.</p> <p>SRHR of AGYW at risk of HIV</p>
---	---	---

Программам необходимо совершенствовать **интеграцию услуг по охране сексуального и репродуктивного здоровья с программами лечения ВИЧ** для обеспечения надёжного и постоянного доступа к контрацепции для женщин и девочек-подростков, живущих с ВИЧ.



Weltgesundheitsorganisation



Всемирная организация здравоохранения

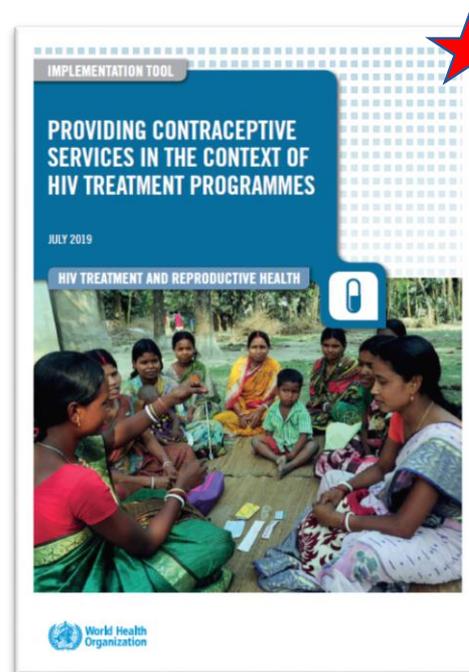
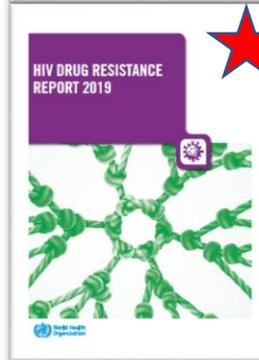
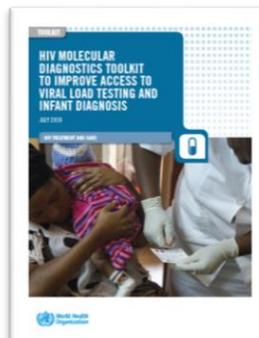
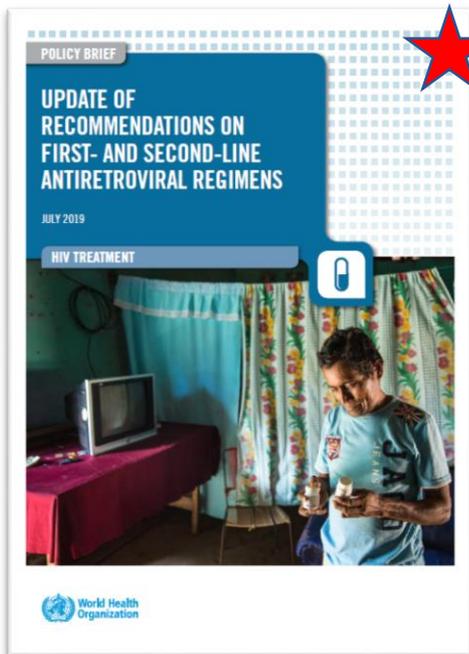
REGIONALBURO FÜR Europa

Европейское региональное бюро

Рекомендации 2019 г. по использованию АРВ-препаратов – краткое резюме

- ✓ TLD в качестве предпочтительного режима АРТ 1^{го} ряда для всех ЛЖВ (при наличии соответствующей дозировки DTG)
- ✓ TLE400 в качестве альтернативного варианта 1^{го} ряда. TLE600 при особых обстоятельствах
- ✓ Рекомендуется перевод стабильных пациентов, получающих субоптимальные режимы; следует рассмотреть возможность перевода на TLE пациентов с подавленной ВН
- ✓ Режимы назначения DTG как предпочтительный вариант АРТ 2^{го} ряда у тех, кто не принимал DTG в схеме 1^{го} ряда
- ✓ Бустированный ИП как предпочтительный вариант для тех, кто уже принимал DTG в схеме 1^{го} ряда
- ✓ Прием DTG два раза в день пациентами с ТБ/ВИЧ, получающими рифампицин, безопасен
- ✓ DRV/r – ведущий препарат (якорь) в схеме 3^{его} ряда, ассоциированный с DTG два раза в день (\pm 1-2 НИОТ в случае необходимости)





Health
zation

<https://www.who.int/hiv/en/>

<https://www.who.int/hiv/pub/en/>

Новое электронное приложение ВОЗ по лечению ВИЧ

Руководство ВОЗ по использованию АРВ-препаратов и лечению ВИЧ в режиме онлайн - 2019



WHO HIV Tx App

World Health Organization

WHO's consolidated guidelines for HIV treatment and care — all in one great app.

- ✓ Explore
- ✓ Save and share content
- ✓ See it offline
- ✓ Make it your own

Download on the App Store | GET IT ON Google Play



WHO HIV Tx App

Towards universal health coverage

Search, share and scale up

All WHO recommendations on HIV treatment, first- and second-line regimens, advanced HIV diseases, HIV/TB and *Cryptococcus*, service delivery models — for all populations in one app.

Easy to use and share with people living with HIV, health workers, and policymakers.

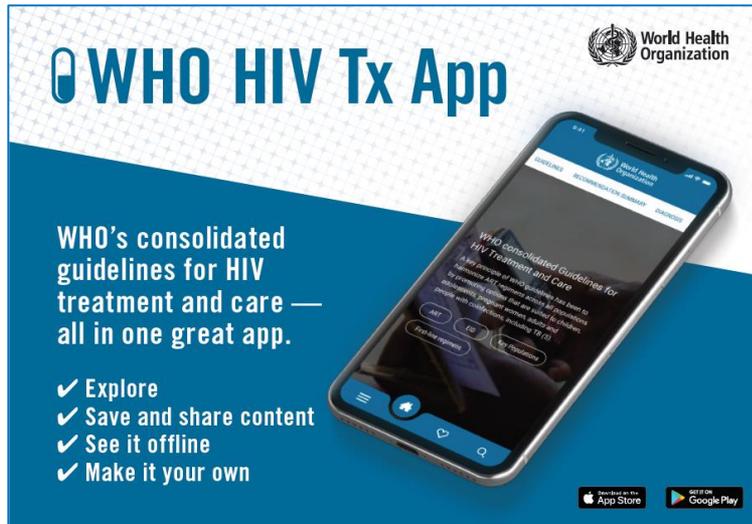
World Health Organization | **WHO HIV TREATMENT AND CARE GUIDELINES**

- <https://hivtx.org>
- <https://hivtx.org/iphone>
- <https://hivtx.org/android>

- Это – не окончательная версия; нам нужны ваши отзывы!

WHO HIV Tx App & WHO HTS INFO

Найдите приложения он лайн
Руководства ВОЗ по лечению ВИЧ и
по Услугам тестирования на ВИЧ



WHO HIV Tx App World Health Organization

WHO's consolidated guidelines for HIV treatment and care — all in one great app.

- ✓ Explore
- ✓ Save and share content
- ✓ See it offline
- ✓ Make it your own

Download on the App Store | GET IT ON Google Play

The advertisement features a smartphone displaying the app's interface, which includes a header with the WHO logo and the text 'WHO consolidated Guidelines for HIV Treatment and Care'. Below the header, there is a sub-header 'A key process of WHO guidance has been to...'. The main content area shows a list of topics: 'ART', 'EP', and 'Key messages'. At the bottom, there are icons for 'Explore', 'Save and share content', 'See it offline', and 'Make it your own'. The background is a blue and white grid pattern.



WHO HTS INFO World Health Organization
HIV Testing Services (HTS)

WHO HTS Info makes it easy to view WHO guidance on HIV testing on smartphones and tablets, online or off, everywhere.

Global partners commit to expand access to HIV testing

- ✓ One Population
- ✓ One Self-Test
- ✓ One Economic
- ✓ One and Adolescent Women
- ✓ One Partner Notification

Download on the App Store | GET IT ON Google Play

The advertisement features a smartphone displaying the app's interface, which includes a header with the WHO logo and the text 'WHO HTS INFO'. Below the header, there is a sub-header 'HIV Testing Services (HTS)'. The main content area shows a list of topics: 'One Population', 'One Self-Test', 'One Economic', 'One and Adolescent Women', and 'One Partner Notification'. At the bottom, there are icons for 'Explore', 'Save and share content', 'See it offline', and 'Make it your own'. The background is a green and white grid pattern.

- <https://hivtx.org>
- <https://hivtx.org/iphone>
- <https://hivtx.org/android>

Выражение признательности

Всем членам Группы по разработке руководства

- Elaine Abrams и Serge Eholie
- Tamara Kredó

Команде ВОЗ по лечению и оказанию помощи

- Meg Doherty
- Marco Vitoria
- Martina Penazzato
- Francoise Renaud
- Nathan Ford
- Silvia Bertagnolio
- Lara Vojnov

- Vindi Singh
- Morkor Newman
- Serena Brusamento
- Chantal Migone

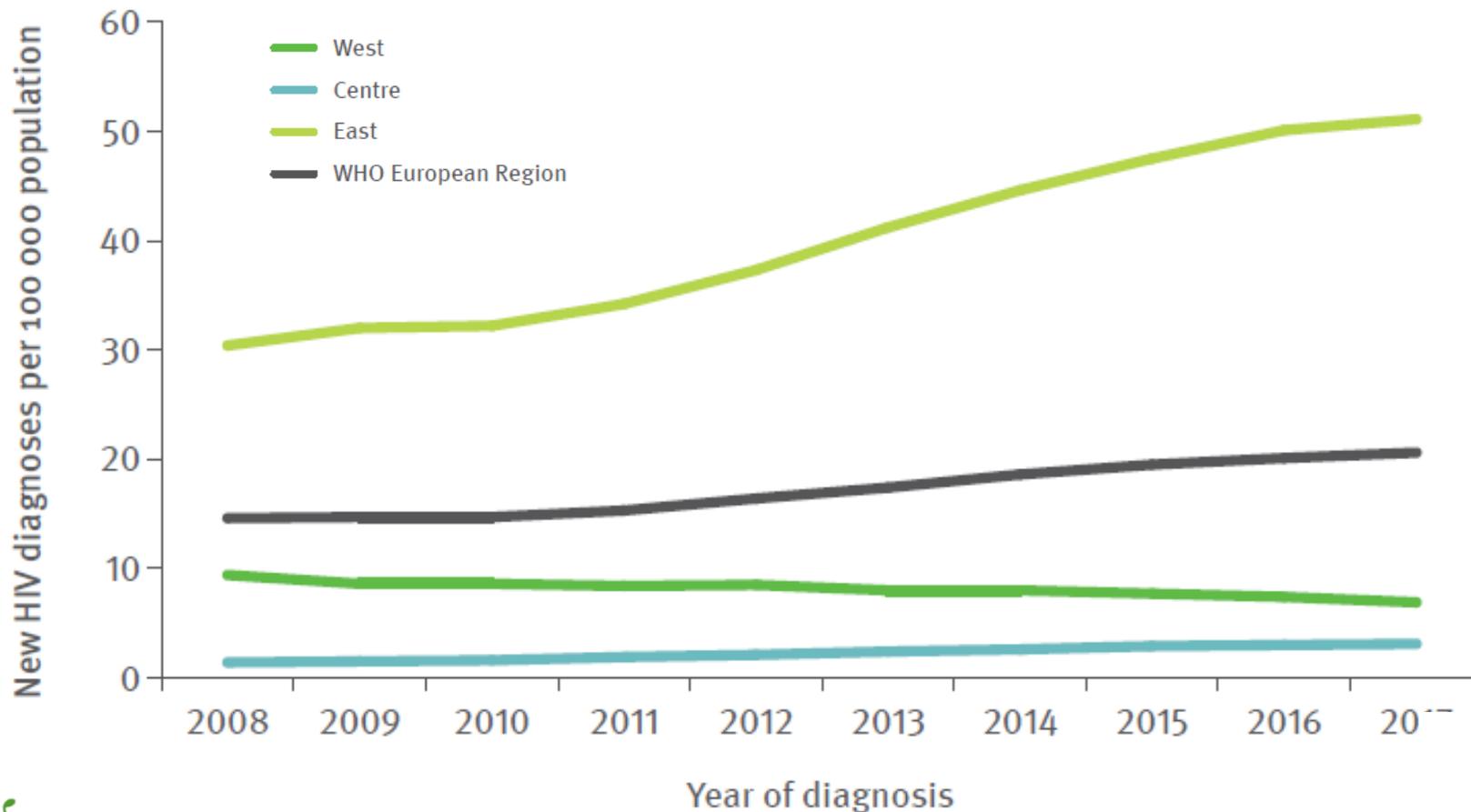
- Ajay Rangaraj
- Anisa Ghadrshenasa

- ПЕПФАР, ЮНИТЭЙД, ГФСТМ, Фонду Билла и Мелинды Гейтс, ЦКЗ, АМР США, ЮНЭЙДС, ЮНИСЕФ

- AFROСAB, iBASE, ITPC, Salamander Trust, ICW, GPN+, APN+

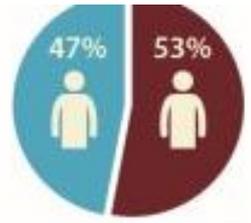


New HIV Diagnoses in the WHO European Region, 2017



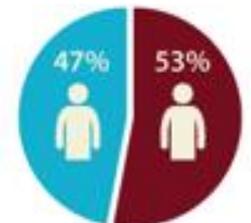
Поздняя диагностика – проблема в регионе

Ранняя диагностика способствует более длительной и здоровой жизни и снижает риск передачи инфекции.

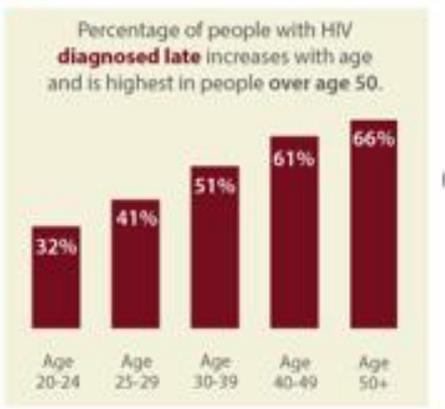
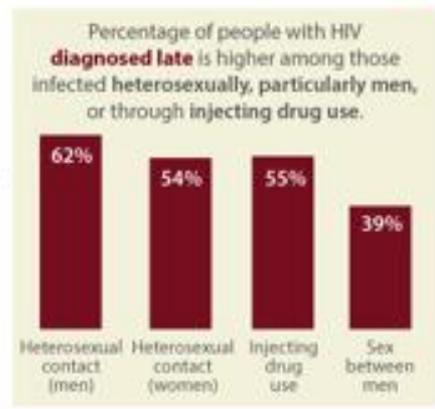
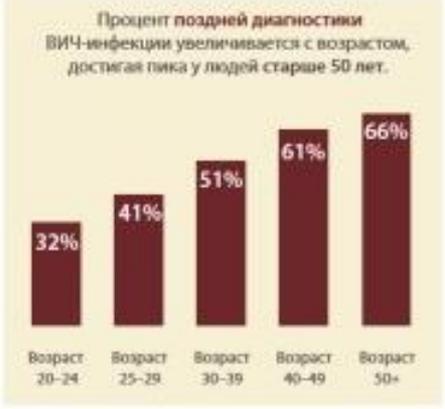
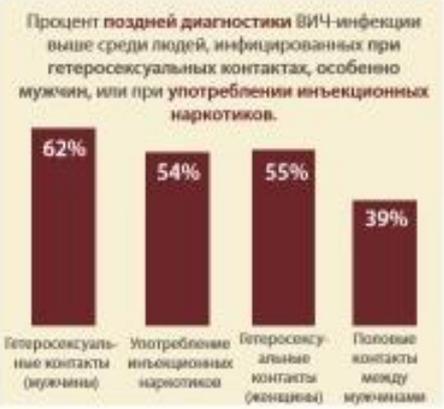


Поздняя диагностика задерживает лечение и повышает риск СПИДа и смерти.

Early diagnosis results in longer and healthier lives and reduces transmission.



Late diagnosis delays treatment and increases the risk of AIDS and death.



Сделайте тестирование на ВИЧ бесплатным и легкодоступным

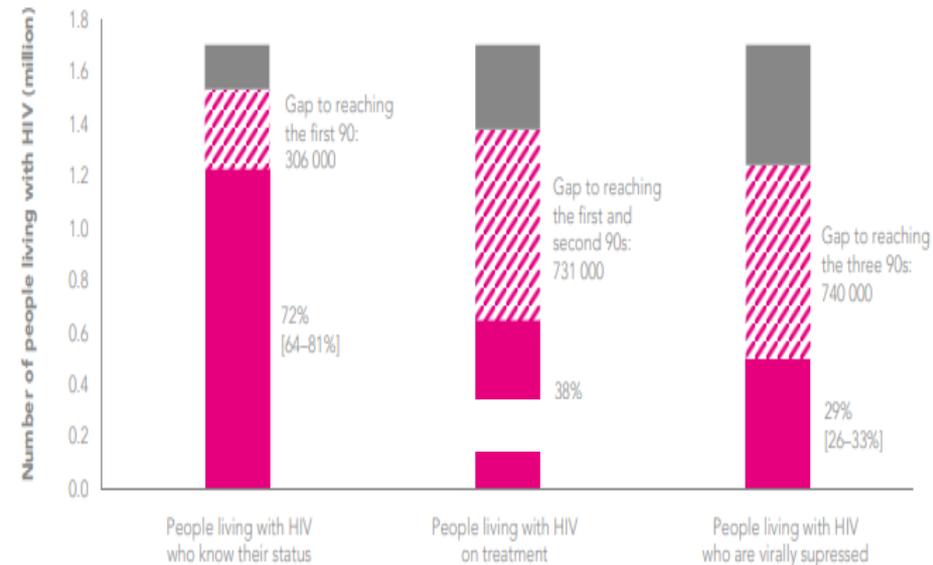
Лечение и помощь при ВИЧ-инфекции следует оказывать незамедлительно

Make HIV testing free and easy to access

Ensure rapid HIV treatment and care

На Востоке региона остаются проблемы ...

HIV testing and treatment cascade, eastern Europe and central Asia, 2018



- Поздняя диагностика, позднее начало лечения -> пересмотреть политики тестирования на ВИЧ и использовать БДТ
- Дорогие и не всегда эффективные режимы лечения -> оптимизировать АРТ, мониторинг лечения и ЛУ ВИЧ
- ВИЧ в ключевых группах -> политика профилактики, снизить стигму

тестируй

лечи

останови

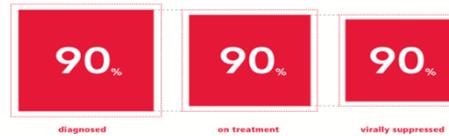
Source: UNAIDS special analysis, 2019; see annex on methods for more details.

2020 targets set by Action plan on HIV

Prevention targets are to reduce:

- by **75%** new infections, including among key populations.
- to **< 2%** MTCT in non-breastfeeding and to < 5% in breastfeeding populations.
- to **≤ 50** / 100000 live births the rate of congenital syphilis & rate of HIV in children due to MTCT

Testing and treatment



AIDS-related deaths . Reduce:

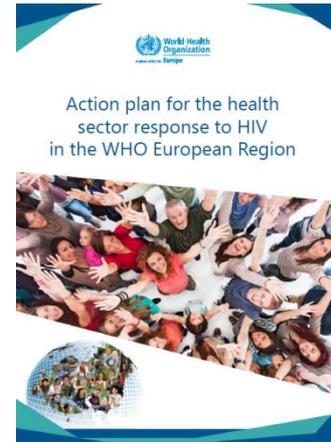
- **below 30 000** AIDS-related deaths (global AIDS-related deaths below 500 000)
- by **75%** tuberculosis deaths among PLHIV
- by **10%** hepatitis B and C deaths among people co-infected with HIV

Discrimination

- Zero HIV-related discriminatory policies and legislation.

Financial sustainability

- Increase the number of countries sustainably funded for the HIV response, with increased domestic financing, to more than **90%**.



WHO regional platforms

HIV Treatment Reference Group (HIV -TRG)



European Laboratory Initiative (ELI)



Regional Validation Committee elimination of mother to child transmission of HIV and syphilis



- Three European countries successfully validated elimination:
 - Armenia: HIV
 - Belarus: HIV and syphilis
 - Republic of Moldova: syphilis