

Протокол встречи «Евразийского сообщества за доступ к лечению» с Всемирной организацией здравоохранения

18 октября 2021 года, zoom-конференция

Представители организации:

- Елена Вовк, специалист программ отдела ВОЗ по борьбе с ТБ, ВИЧ/СПИДом, гепатитами и другими инфекционными заболеваниями, Европейское региональное бюро ВОЗ

	Фамилия и имя	Организация
1	Денис Годлевский	ITPCru, Россия
2	Алексей Михайлов	ITPCru, Россия
3	Мария Шибарева	ITPCru, Россия
4	Сергей Головин	ITPCru, Россия
5	Лилия Тен	Life4me+, Россия
5	Сергей Кондратюк	ITPC Global
7	Ирина Статкевич	ОО "Позитивное движение", Беларусь
8	Анатолий Лешенок	ОО «Люди плюс», Беларусь
9	Айбар Султангазиев	Ассоциация "Партнерская Сеть", Кыргызстан
10	Екатерина Новикова	Ассоциация "Партнерская Сеть", Кыргызстан
11	Елена Растокина	ОФ "Answer", Казахстан
12	Павел Савин	ОФ "Answer", Казахстан
13	Любовь Воронцова	Центрально-Азиатская Сеть ЛЖВ, Казахстан
14	Сергей Бирюков	NGO "AGEP'C"
15	Никита Трофименко	100%Life, Украина
16	Зоя Замиховская	100%Life, Украина

Начало встречи. Представление участников.

В июле 2021 года ВОЗ выпустил новое консолидированное руководство, оно состоит примерно из 600 страниц. Рекомендации по тестированию, профилактике и лечению были объединены в одно руководство. Также включена новая глава по получению услуг для ВИЧ-инфицированных пациентов. Документ на английском языке, мы ожидаем, что перевод будет готов в первом квартале 2022 года.

Одно из обновлений – переход на новый алгоритм тестирования. Ранее у нас было два алгоритма тестирования: для стран с высокой и низкой распространенностью ВИЧ-инфекции, когда нужно было 2 или 3 теста для подтверждения диагноза. Сейчас ситуация в мире изменилась, во всех странах распространенность ВИЧ-инфекции ниже 5% (даже в ключевых группах), поэтому стратегия тестирования предполагает три теста для подтверждения ВИЧ-инфекции. Важно подчеркнуть, что если делается тест (по слюне или по крови) в организациях на базе сообщества, то он считается скрининговым, сортировочным. В медучреждениях, где проходит подтверждение результатов, рекомендуется делать три подтверждающих теста.

Следующая рекомендация – уход от иммуноблотинга и линейного иммунного анализа в национальных стратегиях тестирования, так как данный тест подразумевает слишком длительное подтверждение диагноза. Мы даем рекомендацию такого применения тестов, а не тестирования на базе лабораторий. Тесты третьего-четвертого поколения дают возможность

подтвердить диагноз достаточно быстро, даже быстрее, чем в обозначенный на слайде 21 день. Из проведенных исследований ясно, что у большинства людей результаты тестов приходят уже на вторую-третью неделю. Если децентрализовать тестирование и приблизить пункты для тестирования к тем местам, где они нужны, то при использовании комбинации быстрых тестов или ИФА и быстрых тестов в течение 14 дней будет поставлен диагноз. Для нашего региона это важно, так как здесь ставят диагноз долго, и постановка на учет происходит поздно.

Также стоит вопрос цены. Все хотят использовать тесты четвертого поколения, которые достаточно дорогие. Они есть у нас в рекомендациях, мы их не приоритизируем, главное, чтобы комбинация тестов была правильная. Если быстрые тесты используются на уровне сообщества, комбинация трех разных тестов может дать достаточно хороший быстрый результат. Если есть возможность использовать тесты ИФА, то это хорошо, разница только в том, что при их использовании нужно три раза забирать кровь. Если позволяют возможности и инфраструктура, то лучше использовать ИФА.

Обобщение руководства ВОЗ 2019 по тестированию на ВИЧ



Поиск "HTS Info"
в [App Store](#) / [Google Play](#)



<http://www.who.int/riv/mcdiagnosis/news/hts-info-app/en/>

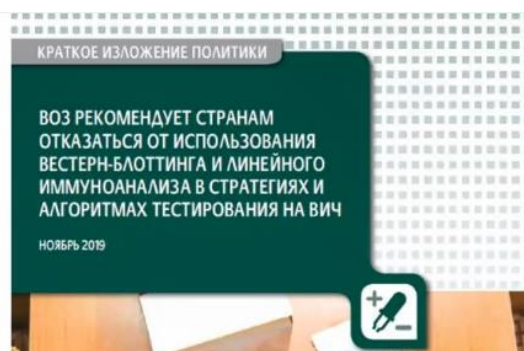
- Создание спроса:** Положение о надлежащей практике в отношении научно обоснованных методов, касающихся стимулирования услуг тестирования на ВИЧ, включая направление в систему оказания помощи.
- Приемление по консультированию:** Обновленное руководство по кратким формам общения с упором на направление в систему оказания помощи и наиболее свежей информации с преимуществами лечения и профилактических услуг.
- Самотестирование на ВИЧ:** Обновленные методы **самотестирования на ВИЧ** следует граждать в качестве подхода к услугам тестирования на ВИЧ.
- Подходы на базе социальных сетей:** Подходы на базе социальных сетей можно предлагать **ключевым группам населения** как вариант тестирования на ВИЧ в части комплексного пакета помощи и профилактики.
- Стратегии тестирования на ВИЧ:** Обновленные. В ответ на изменения в эпидемии ВИЧ-инфекции ВОЗ призывает страны **при установлении ВИЧ-положительного диагноза руководствоваться тремя последовательными реактивными результатами тестов.**
- Иммуноблоттинг:** Вестерн-блотт и линейный иммунный анализ **не следует использовать** в национальных стратегиях и алгоритмах тестирования на ВИЧ.
- Двойные экспресс-тесты на ВИЧ/сифилис:** Всех беременных женщин следует обследовать на ВИЧ, сифилис и поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg)*, максимально рано и, по меньшей мере, один раз. Двойные экспресс-тесты на ВИЧ/сифилис (ДЭТ) могут быть первым анализом в стратегиях и алгоритмах тестирования на ВИЧ в рамках дорожного скрининга.
- Оптимальные сроки повторного обследования матерей.** Обновленные. В условиях высокого бремени повторное тестирование рекомендуется всем беременным женщинам с неизвестным или отрицательным ВИЧ-статусом на поздних сроках беременности (третий триместр). «Догоняющее» обследование необходимо в случае потери или отсутствия первого теста или повторного анализа. Страны с высоким бременем ВИЧ-инфекции могли бы рассмотреть дополнительное повторное тестирование в послеродовом периоде для определенных районов или регионов с высоким бременем или инцидентностью ВИЧ, среди женщин из ключевых групп населения или тех, у кого есть партнер с ВИЧ, на достижимый подявления вирусной нагрузки.

Активация



WHO Recommendation

Western blotting and line immunoassays should not be used in HIV testing strategies/algorithms.
(strong recommendation, low quality evidence).

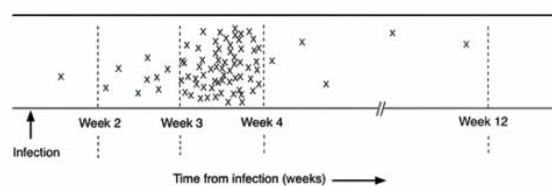
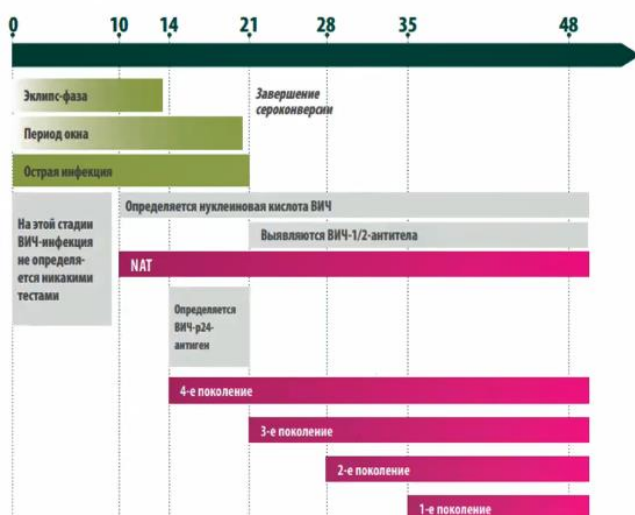


НОВАЯ рекомендация ВОЗ

В стратегиях/алгоритмах тестирования на ВИЧ не следует применять вестерн-блоттинг и линейный иммуноанализ
(сильная рекомендация, низкое качество доказательств).

Выявление ВИЧ-инфекции с помощью тестов различных форматов и поколений в процессе естественного течения инфекции

Число дней после заражения



Each 'x' represents the time when a different person develops HIV antibodies. Testing is only useful when the majority of infections would be detected. Testing after 2 or 3 weeks is not very useful.

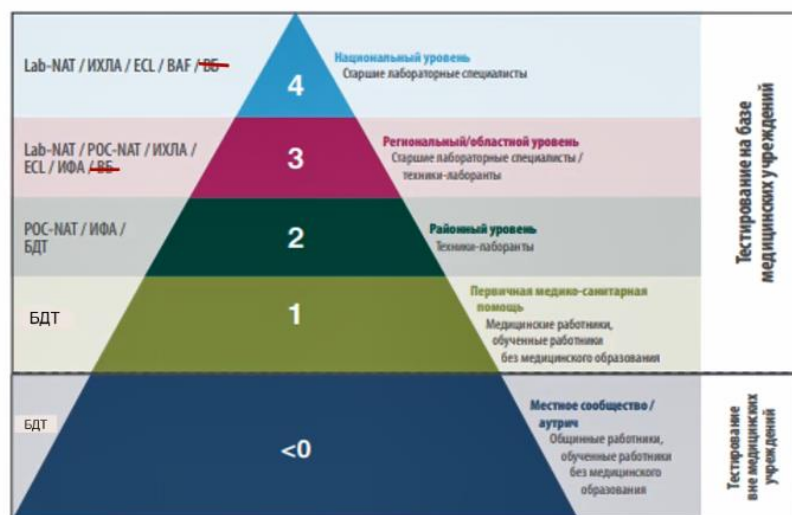
Используя нынешние подходы и диагностические средства диагноз ВИЧ + можно подтвердить в течении 14 дней максимум



18/10/2021

Ниже слайд о том, какие тесты и на каких уровнях использовать. Вестерн-блот уже с нескольких уровней убран, это будет важно тем, кто работает непосредственно с государственными структурами. Все опасаются, что переход на быстрые тесты подразумевает то, что СПИД-центры и другие специализированные учреждения потеряют свою роль в диагностике ВИЧ. Это не так. Если правильно наладить службу и усилить роль специалистов в лабораториях по улучшению качества (ведь они должны делать достаточно много, вплоть до верификации алгоритмов тестирования, проверки качества тестов, поступающих на рынок и т.д.), будет только лучше.

Многоуровневые услуги тестирования с выбором формата теста и указанием квалификации персонала



Lab-NAT – лабораторный анализ нуклеиновых кислот; POC-NAT – анализ нуклеиновых кислот на месте; ИХЛА – иммунохемилюминесцентный анализ; ECL – электрохемилюминесцентный иммуноанализ; ИФА – иммуноферментный анализ; ~~WB~~ – Вестерн-блот (иммуноблоттинг); БДТ – быстрый диагностический тест

Какие тесты и где использовать

Source: HTS, WHO

Что поменялось в лечении. Режимы по первой и второй линии антиретровирусной терапии остались теми же с 2019 года, ничего нового с того времени не появилось. Изменения произошли в рекомендациях по мониторингу лечения: алгоритм, порог и кратность мониторинга вирусной нагрузки и использование диагностических средств, которые позволяют проведение быстрой и удобной диагностики непосредственно для мониторинга лечения ближе к местам

оказания помощи. Это нужно для определения вирусной нагрузки и CD4 достаточно быстро и того, чтобы пациент тратил время и деньги на дорогу до медучреждения.

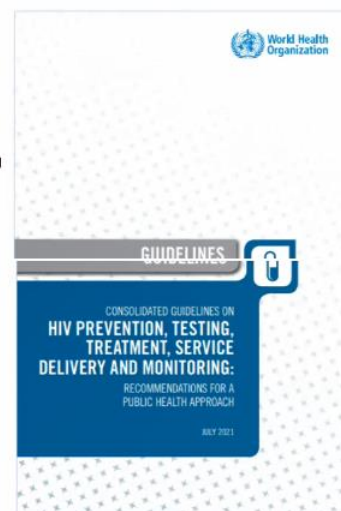
Изменился алгоритм ранней диагностики младенцев.

Изменилась кратность посещения ЛПУ, так как ситуация с коронавирусом показала, что нужно выдавать препараты на шесть месяцев.

Лечение

- Без изменений по режимам 1вой и 2ой линии АРТ (ссылка на рекомендации 2019 г)
- Изменения были сделаны по
 - Мониторингу лечения (алгоритм и порог мониторинга ВН) и использования диагностических средств позволяющих быструю удобную диагностику ближе к местам оказания помощи
 - Алгоритму ранней диагностики младенцев
 - Кратности посещений ЛПУ
 - Началу АРТ в контексте скрининга и лечения ТБ

<https://www.who.int/publications/item/9789240031593>



Что касается общих рекомендаций ВОЗ по использованию АРВ-препаратов для лечения, то они те же самые:

- Предпочтительные и альтернативные режимы АРТ первого ряда не изменились – TDF+3TC (или FTC)+DTG и TDF+3TC+EFV 400 мг соответственно.
- Эфавиренз 600 мг – назначение при особых обстоятельствах.
- TAF появился еще в 2019 году как возможная опция для особых обстоятельств, так как не было понятно, как его использовать у беременных, у людей с ко-инфекцией ВИЧ/туберкулез, у детей, и есть ли при его применении прибавка в весе.

Голубым шрифтом внизу на слайде указана информация о резистентности. Важно сказать, что в странах, где национальные репрезентативные исследования говорят о том, что резистентность к АРВ-препарату до начала лечения превышает 10%, то препараты группы ННИОТ использовать не рекомендуется.

Мы рекомендуем максимально гармонизировать и упростить схемы лечения второй линии. Когда долутегравир есть в первой, второй и третьей линии, то это упрощает возможности тем странам, которые не могут его закупать в большом количестве из-за больших затрат. Допустим, на каждых 10-12 пациентов, получающих особые препараты, стоимость будет превышена. Поэтому тактика такова, чтобы использовать примерно те же препараты, которые можно использовать и у взрослых, у беременных и у детей. Поэтому долутегравир был внесен в ту терапию, где можно дать такие рекомендации.

Что касается дарунавира, то он рекомендован как альтернативный режим второго ряда. Однако мы думаем, что дарунавир остался во второй линии и используется в наших странах более чем атазанавир, так как до 2018 года, когда поменялись рекомендации, дарунавир еще был во второй линии как более-менее предпочтительная опция, потому что тогда еще не было долутегравира.

Рекомендации ВОЗ 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; приоритизировать переход на TLE пациентов с подавленной ВН
- ✓ TAF включен в рекомендованные режимы для особых ситуаций из-за отсутствия данных в некоторых популяциях и наличии данных о НЯ как прибавка веса
- ✓ 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 2ой линии АРТ 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 (± 1-2 НИОТ в случае необходимости)



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*	TDF ^b + 3TC (или FTC) + DTG ^c	AZT + 3TC + ATV/r (или LPV/r) ^d	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) ^d	AZT + 3TC + DRV/r ^d
	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) ^d
	AZT + 3TC + NVP	ABC + 3TC + DTG ^e	ABC + 3TC + LPV/r (или ATV/r) ^d или DRV/r ^d

3TC: ламивудин; ABC: абаквир; 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 дигидрофосфат.

*Секвенирование, если ИП использовалось в качестве АРТ первого ряда: ATV/r (или LPV/r или DRV/r в зависимости от особенностей программ) + TDF + 3TC (или FTC), а затем AZT + 3TC + DTG в качестве АРТ второго ряда.

^bЭффективная 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, исключив забеременеть или не использующим (не имеющим доступ) к ним формам 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).

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

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

^eЕвропейское 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 отвечающих на лечение НИОТ, и RAL для детей, не отвечающих на LPV/r). TAF (тенофовир алафенамид) может использоваться в качестве альтернативы НИОТ у детей весом не менее 25 кг.

^fATV/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 фиксированной дозы и необходимость отдельного назначения ритонавира в качестве бустера.

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

Ниже таблица, объясняющая переходы на предпочтительные схемы, а также указаны моменты, связанные с тем, если есть ко-инфекция ВИЧ и туберкулеза и необходимо назначить долутегравир.

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

Сценарий перехода лечения	Предпочтительный подход	Комментарии
DTG для людей, живущих с ВМЧ, начинающих АРТ		
Взрослые и подростки ^a	Назначить TDF + 3TC + DTG	- Потенциальный риск дефектов нервной трубки среди младенцев с контактом с DTG в период до и после зачатия - Женщины, использующие контрацепцию или имеющие нежелательный доступ к желаемой контрацепции, могут принимать DTG или EFV в качестве основного средства со связанным риском в преимущественного режима назначения
Беременные и кормящие женщины ^b	1 Назначить TDF + 3TC + DTG	Сохраняется возможность зачатия во время грудного вскармливания
Континекция ВМЧ/Б	Назначить TDF + 3TC + DTG (неосложнив коррекцию дозы CTO)	CTO 50 мг два раза в день при применении рифампицина в схемах профилактики туберкулеза
DTG для людей, живущих с ВМЧ, уже получающих режим АРТ первого ряда		
Клиническая или иммунологическая неудача лечения или отсутствие подавления вирусной нагрузки	Перейти на AZT + 3TC + DTG или ИГР ^c	- Нет данных в поддержку эффективности DTG при его применении в комбинации с нуклеозидной основой или ИИОТ - Соблюдать поддержку приверженности
Вирусная нагрузка не достигла	Можно рассмотреть замену на TDF + 3TC + DTG в соответствии с национальными рекомендациями	- Замена должна рассматриваться в контексте обеспечения лекарственными препаратами, выбора пациента - Замена может стать причиной проявления новых побочных действий и ухудшить приверженность - Режимы с DTG могут оказаться лучше в долгосрочной перспективе
Клиническая или иммунологическая стабильность ^d при выявлении вирусной нагрузки	Отдать приоритет определению вирусной нагрузки или рассмотреть инициацию программы или клинического наблюдения к переходу на АРТ на основе DTG	- Нет данных в поддержку эффективности DTG при его применении в комбинации с нуклеозидной основой или ИИОТ - Соблюдать поддержку приверженности
Стабильность субтерапевтических режимов АРТ первого ряда	Заменивать на TDF + 3TC + DTG	- Замена может стать причиной проявления новых побочных действий - Соблюдать поддержку приверженности

3TC: ламивудин; AZT: зидовудин; DTG: далакринавир; EFV: эфавиренз; ИИОТ: ингибиторы интегразы обратной транскриптазы; ИГР: ингибиторы протеазы, комбинированная терапия; TDF: тенофовидисовый фосфат; 3TC: зидовудин; DTG: далакринавир; ИИОТ: ингибиторы интегразы обратной транскриптазы; ИГР: ингибиторы протеазы, комбинированная терапия. DTG можно назначать беременным и кормящим женщинам с достаточным уровнем подавления вирусной нагрузки. DTG можно назначать беременным и кормящим женщинам с достаточным уровнем подавления вирусной нагрузки. DTG можно назначать беременным и кормящим женщинам с достаточным уровнем подавления вирусной нагрузки. DTG можно назначать беременным и кормящим женщинам с достаточным уровнем подавления вирусной нагрузки.

ПРОГРАММНЫЕ СООБРАЖЕНИЯ

Основные факторы, способные повлиять на переход на DTG

Возможные препятствия к переходу	Потенциальные	Программные и управленческие
- Наличие недостаточных знаний о DTG - Наличие недостаточных знаний о DTG - Наличие недостаточных знаний о DTG	- Наличие DTG в аптеке - Наличие DTG в аптеке - Наличие DTG в аптеке	- Выполнение в национальных рекомендациях - Выполнение в национальных рекомендациях - Выполнение в национальных рекомендациях

Что касается третьей линии, то ВОЗ не рекомендует тестирование на резистентность при переходе с первой линии на вторую или на третью, потому что препараты, которые рекомендуются из предпочтительной схемы, имеют достаточно высокий генетический барьер к резистентности. Соответственно, будет меньше риск резистентности, и не имеет смысла делать дорогостоящие тесты.

Тем не менее, мы рекомендуем делать один раз в три года национальные репрезентативные выборки и проверять национальный репрезентативный уровень резистентности до начала лечения тех пациентов, которые находятся на лечении.

Третья линия – это бустированный дарунавир плюс долутегравир плюс один-два НИОТ. В случае необходимости, нужно учесть оптимизацию лечения, используя генотипирование.



**АРТ 3ей
линии
и
мониторинг
ЛУ ВИЧ**

3-я линия АРТ

DRV/r^a + DTG ± 1-2 НИОТ

В случае необходимости учесть оптимизацию режима используя генотипирование (тест на ЛУ)

a) Для людей с опытом лечения ИП рекомендуемая доза DRV/r должна составлять 600 мг/100 мг два раза в день.

ВОЗ не рекомендует тестирование на резистентность при назначении АРТ или для смены терапии в 1 и 2ой линии АРТ

ВОЗ рекомендует проводить **приоритетные исследования национальной репрезентативности каждые три года** среди групп пациентов, начинающих АРТ, для определения распространенности первичной ЛУ (PDR) и среди тех, кто получает АРТ (ADR)

Тип обследования	Целевая группа населения	Критерии оценки исхода	Адаптивность для программы	Рекомендуемая периодичность
PDR	Лица, приступающие к АРТ	Расчетные данные по 30 ВМЧ среди лиц, приступающих к АРТ, репрезентативных на национальном уровне	Изменить оптимальную терапию на основе АРТ, исходя из данных о тератогенности, так и фармакологической совместимости	Приоритетный элемент. Следует повторять каждые 3 года.
ADR	Пациенты, получающие АРТ в течение 3 (12-15) месяцев и 6 (не менее 48) месяцев	Национальные репрезентативные расчетные данные о тератогенности и фармакологической совместимости	Изменить оптимальную терапию на основе АРТ, исходя из данных о тератогенности, так и фармакологической совместимости	Приоритетный элемент. Следует повторять каждые 3 года.

Что касается начала лечения, то наша рекомендация состоит в том, чтобы при начале лечения делать тест на CD4, но множество стран из нашего региона делают все-таки тест на вирусную нагрузку. Это нюанс возможностей региона, ничего в этом плохого нет, есть только немного повышенные затраты. Тест на вирусную нагрузку рекомендуется делать первый раз через шесть

месяцев, потом – каждые 12 месяцев, если пациент стабильный. И тест на CD4 также рекомендуется делать каждые шесть месяцев.

Рекомендуемые тесты для скрининга на ВИЧ и мониторинга лечения ВИЧ-инфекции; подходы к скринингу сопутствующих инфекций и неконтагиозных заболеваний



Фаза ведения ВИЧ	Рекомендуемо	Желательно (при выполнении)
Установление диагноза ВИЧ-инфекция	Тестирование на ВИЧ (серологическое у взрослых и детей 18 месяцев и старше: РМД для детей до 18 месяцев) Количество клеток CD4 Скрининг симптомов ТБ	Серологический анализ на ВГВ (HBsAg) ^a Серологический анализ на ВГС Антиген критикока - при уровне CD4 ≤ 100 клеток/мм ³ Скрининг на ИППП Тест на беременность, для того чтобы оценить, необходимо ли приоритетное начало АРТ для предотвращения передачи ВИЧ ребенку Оценка серьезных неконтагиозных хронических заболеваний и сопутствующих состояний ^b
Контрольное обследование перед АРТ	Количество клеток CD4 (каждые 6-12 месяцев в ситуации, когда начало АРТ откладывается)	
Начало АРТ		Определение уровня гемоглобина перед началом АРТ ^c Тест на беременность Измерение артериального давления Сывороточный креатинин и расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKD) перед началом ТДР ^d Определение аланинаминотрансферазы перед лечением NVP ^e Исходный уровень клеток CD4
Процесс проведения АРТ	Вирусная нагрузка ВИЧ (через 6 и 12 месяцев после начала АРТ, затем каждые 12 месяцев) Количество клеток CD4 (каждые 6 месяцев, пока пациенты находятся на постоянной АРТ)	Сывороточный креатинин и pCKD - при лечении ТДРв Тест на беременность, в особенности у женщин детородного возраста, не планирующих беременность и получающих лечение ДТГ или низкими дозами EFV
Предполагаемая неудача лечения	Сывороточный креатинин и pCKD - при лечении ТДР ^d Тест на беременность, в особенности у женщин детородного возраста, не планирующих беременность и получающих лечение ДТГ или низкими дозами EFV	Серологический анализ на ВГС (HbSag) ^{f,g} (перед переходом на другую схему АРТ, если тестирование не проводилось или результат был отрицательным на исходном уровне, и после этого пациент не получал вакцинацию)

World Health Organization

Что изменилось в мониторинге лечения. Ниже на слайде видно, что изменен порог мониторинга лечения. Возможно, вам будет полезна эта информация при работе с государственными структурами, так как многие из наших стран определяют порог вирусной нагрузки не выше 1000 копий/мл, а менее 50 или менее 200 копий/мл. Поэтому сейчас ВОЗ дает возможность тем, у кого есть возможность тестировать вирусную нагрузку на тестах с большей чувствительностью, использовать разные пороги. Но, тем не менее, первая рекомендация ВОЗ, которая была до этого, что, когда мы тестируем на вирусную нагрузку, и есть вопрос о вирусологической неудаче, иметь в виду, что первые два-три месяца работать над приверженностью, а только после этого тестировать. Если нет улучшения, то тогда менять терапию. В этом смысл рекомендации в целом.

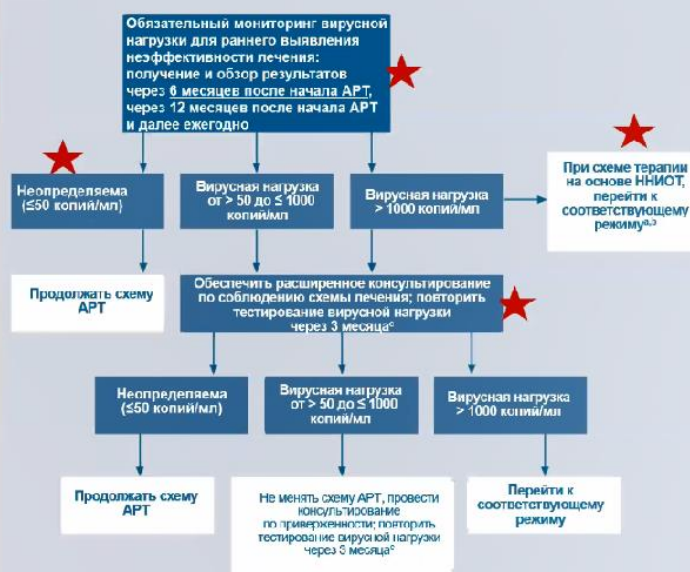
2021 алгоритм мониторинга лечения

Новое 2021 г



<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340150>

2021 Обновленный алгоритм мониторинга лечения



Нижне слайд об оказании услуг ЛЖВ в деталях.

Рекомендации

Рекомендация	Обновл. или новая	Ссылка на раздел
Могут быть предложены визиты (приведены А-1 вне медицинского учреждения) (Сильная рекомендация; доказательные данные с высокой уверенностью)	Новая	Раздел 3
Людям, проходящим АРТ, следует предлагать визиты на визитный прием каждые 3-6 месяцев, предпочтительно каждые шесть месяцев, если это возможно (Сильная рекомендация; доказательные данные с умеренной уверенностью)	Обновлено*	Раздел 5
Людям, проходящим АРТ, следует предлагать препараты АРТ на 3-6 месяцев, предпочтительно на шесть месяцев, если это возможно (Сильная рекомендация; доказательные данные с умеренной уверенностью)	Обновлено*	Раздел 5
При приеме на ВИЧ следует учитывать два источника инфекций, прекративших лечение, в оказании поддержки для возобновления лечения (Сильная рекомендация; доказательные данные с высокой уверенностью)	Новая	Раздел 5
Услуги по сексуальной и репродуктивной здоровью, включая услуги контрацепции, могут быть интегрированы со службами ВИЧ (Сильная рекомендация; доказательные данные с высокой уверенностью)	Обновлено*	Подраздел 8.1
Услуги по лечению диабета и гипертензии могут быть интегрированы с услугами по лечению ВИЧ (Сильная рекомендация; доказательные данные с высокой уверенностью)	Новая	Подраздел 8.2
Всем подросткам и молодым взрослым, живущим с ВИЧ, должна оказываться психосоциальная поддержка (Сильная рекомендация; доказательные данные с высокой уверенностью)	Новая	Раздел 9
Получение необходимой информации о состоянии здоровья и тестирование по месту нахождения пациента допустимо при ограниченных профессиональных кадровых ресурсах (Сильная рекомендация; доказательные данные с умеренной уверенностью)	Обновлено*	Раздел 10

* Обновлено по результатам строгой рекомендации, установленной в 2016 г., которая была основана на доказательных данных с умеренной уверенностью.
 * Обновлено по результатам строгой рекомендации, установленной в 2016 г., которая была основана на доказательных данных с высокой уверенностью.
 * Обновлено по результатам умеренной рекомендации, установленной в 2016 г., которая была основана на доказательствах данных с низкой уверенностью.
 * Обновлено по результатам рекомендаций по передовой практике, установленной в 2016 г.

Оказание услуг по лечению и уходу за ЛЖВ

Положения передовой практики

Положения передовой практики	Обновл. или новая	Ссылка на раздел
Системы здравоохранения должны сделать инвестиции в проекты информатизации, ориентированные на пациентов, включая непрерывное обучение, расширение возможностей работников, мониторинг качества и мониторинг работников здравоохранения для улучшения отношений между пациентами и медицинскими работниками	Новое	Раздел 2
Предоставление визитов АРТ в день посещения для тех, кто не может прийти на визит, улучшение приема, соблюдение схемы лечения и продолжение лечения, также как индивидуальное обучение пациента, консультация и поддержка	Новое	Раздел 4
Мониторинг вирусной нагрузки при лечении должен дополняться регулярными индивидуальными подходами по оценке соблюдения схемы лечения	Новое	Раздел 7
При приеме по борьбе с заболеваниями, особенно по ВИЧ и ТБ, должны активно работать на создание скоординированной интеграции диагностических услуг	Новое	Раздел 11

У нас есть новые рекомендации по поводу частоты врачебных приемов. Людям, принимающим АРТ, рекомендуется предлагать визиты в ЛПУ каждые 3-6 месяцев, предпочтительно каждые 3-6 месяцев, если это возможно, то есть снизить кратность посещений. Препараты можно выдавать на дом на 3-6 месяцев, предпочтительно на 6 месяцев. Всеобщий опыт пандемии Covid-19 показал, что это возможно, и страны сейчас более открыты для обсуждения такого подхода.

Частота врачебных приемов и выдача препаратов АРТ

Людям, проходящим АРТ, следует предлагать являться в медицинское учреждение каждые 3-6 месяцев, предпочтительно каждые шесть месяцев, если это возможно (Сильная рекомендация; средний уровень доказательств)

- В 3 рандомизированных контролируемых исследованиях и 3 наблюдательных исследованиях были получены сопоставимые результаты

Новое 2021 г

Людям, проходящим АРТ, следует предлагать препараты АРТ на 3-6 месяцев, предпочтительно на шесть месяцев, если это возможно (Сильная рекомендация; средний и низкий уровень доказательств)

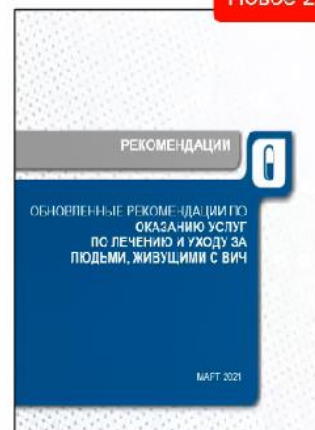
- В 1 рандомизированном контролируемом исследовании и 2 наблюдательных исследованиях были получены сопоставимые результаты

Другая рекомендация состоит в том, что нужно внедрять дополнительные инструменты для отслеживания ЛЖВ, прекративших лечение, и оказывать поддержку для возобновления лечения. Очень многие пациенты выпадают из лечения, и никто ими не занимается, когда они приходят получать препараты. Затраты на лечение становятся намного выше, и отсутствует хороший подход на индивидуальном уровне.

Программам по ВИЧ следует внедрять инструменты для отслеживания ЛЖВ, прекративших лечение, и оказания поддержки для возобновления лечения
(Сильная рекомендация; средний уровень доказательств)

Новое 2021 г

- Системный обзор определил 37 исследований для поддержки отслеживания и возобновления лечения
- Всего около 60% лиц возобновляют лечение
- Подходы, использованные в обзоре, включали удаленную коммуникацию (телефонные звонки, текстовые сообщения, почта и электронная почта), отслеживание при личной встрече и сочетание этих подходов
- Клиентам необходимо предоставить возможность дать согласие на отслеживание



<https://apps.who.int/iris/handle/10665/340190>

Что касается начала лечения у людей, проходящих противотуберкулезное лечение, АРВ-терапия должна быть начата как можно раньше в течение двух недель после начала лечения туберкулеза независимо от количества клеток CD4. Наша предыдущая рекомендация была направлена на то, что нужно на короткий срок отложить АРВ-терапию на время исследования симптомов туберкулеза (даже при подозрении туберкулеза при подтвержденной ВИЧ-инфекции), то сейчас мы рекомендуем людям, живущим с ВИЧ с симптомами туберкулеза, за исключением людей с менингитом, начинать АРТ при быстром обследовании на туберкулез и следить за пациентом семь дней для начала противотуберкулезного лечения при подтвержденном ТБ.

Новое 2021 г

Начало АРТ для лиц, проходящих противотуберкулезное лечение

Рекомендация

У людей, живущих с ВИЧ, АРТ должна быть начата как можно раньше, в течение двух недель после начала лечения ТБ, независимо от числа CD4-клеток^a

Взрослые и подростки

(Сильная рекомендация, средний и низкий уровень доказательств)

Дети и младенцы

(Сильная рекомендация; низкий уровень доказательств)

^aЗа исключением случаев, при которых присутствуют признаки и симптомы менингита.

Блок 5. Клинические аспекты для оценки быстрого начала АРТ для людей, живущих с ВИЧ

Группа по разработке рекомендаций предложила следующее обновление по существующим рекомендациям по быстрому началу АРТ (2):

- **предыдущая клиническая рекомендация:** короткая задержка начала АРТ на время исследования симптомов ТБ;
- **новая клиническая рекомендация:** среди людей, живущих с ВИЧ, с признаками и симптомами ТБ, за исключением людей с заболеванием центральной нервной системы (менингит), начать АРТ при быстром обследовании на ТБ, с тщательным наблюдением в течение семи дней с целью начала лечения ТБ в случае его подтверждения

Определяющие факторы для принятия решения:

- ☐ Отсутствие значительного вреда
- ☐ Минимальное влияние на программы с точки зрения затрат, выполнимости и ресурсов
- ☐ Способствует упрощению программ
- ☐ Профилактика потери для наблюдения* после постановки диагноза «ВИЧ»
- ☐ Продемонстрированные преимущества по раннему началу АРТ

От вас поступал вопрос, выпустит ли ВОЗ рекомендации по ВИЧ и Covid-19. Поскольку Covid-19 – это общая проблема, было решено выпустить рекомендации по непрерывному оказанию основных услуг здравоохранения, и по неинфекционным и инфекционным заболеваниям есть руководство ВОЗ от июня 2020 года. Там указаны некоторые нюансы по поводу лечения, профилактики и тестирования ВИЧ-инфекции. Ниже краткая информация из нашего руководства. Мы рекомендуем расширять самотестирование, ОЗТ давать на дом. Некоторые страны уже

обращались к нам с этим вопросом, так как во время пандемии этот подход был изменен. Некоторые страны оставили эту рекомендацию при возможности тщательно следить и оказывать помощь и поддержку людям: АРВ-препараты и доконтактную профилактику давать на несколько месяцев (3-6 месяцев), задействовать разные инструменты для работы с сообществом и т.д. Следующее руководство – это теле- и видео-консультации, аутрич-работа и восстановление тестирования по вирусной нагрузке и внедрение инструментов диагностических средств.

Руководство по непрерывному оказанию основных услуг здравоохранения

- **Рекомендует практические действия по реорганизации и обеспечению непрерывного доступа к основным услугам здравоохранения во время локдауна:**
 - Расширять масштабы самотестирования
 - Брать домой препараты ОЗТ
 - Распределение препаратов АРТ и доконтактной профилактики на несколько месяцев (6 месяцев)
 - Задействование курьерских компаний или групп местных сообществ для поддержки доставки лекарственных препаратов на дом
 - Теле- и видео-консультации
- **Описывает рекомендацию по возобновлению и восстановлению услуг после смягчения локдауна**
 - Восстановление аутрич-работы по профилактике и информационных кампаний о тестировании для ключевых популяций
 - Восстановление тестирования по вирусной нагрузке ВИЧ



<https://www.who.int/publications-detail/10665-332240>

В июле 2021 года ВОЗ также выпустил отчет, который показал, что все-таки риск развития тяжелой болезни Covid-19 был на 30% выше у людей, живущих с ВИЧ, по сравнению с людьми, у которых не была подтверждена ВИЧ-инфекция. Он есть на русском языке, и мы думаем, что до 1 декабря, а то и раньше, мы его выпустим. Наша штаб-квартира работала с клиниками из 37 стран, которые согласились давать отчеты, и данные оттуда показали, что больше, чем у четверти всех людей, живущих с ВИЧ и заразившихся коронавирусом, к сожалению, был летальный исход. Для нас было очень важно посмотреть, есть ли здесь какая-нибудь связь. Это исследование также показало, что у ЛЖВ, чаще у мужчин старше 65 лет, все-таки есть дополнительные факторы риска (диабет, гипертония), что повышает риск тяжелого течения Covid-19. На нашем сайте (ссылка на слайде ниже) опубликованы ответы на вопросы по коронавирусу и ВИЧ и по вакцинации от коронавируса для ЛЖВ. К нам поступали предложения, и мы рассматриваем вопрос о том, чтобы сделать вебинар по Covid-19 и ВИЧ для разъяснения некоторых нюансов.

WHO warns that HIV infection increases risk of severe and critical COVID-19

15 July 2021 | Departmental news | Reading time: 2 min (425 words)

A new WHO report confirms that HIV infection is a significant independent risk factor for both severe/critical COVID-19 presentation at hospital admission and in-hospital mortality. Overall, nearly a quarter (23.1%) of all people living with HIV who were hospitalized with COVID-19, died.

The report is based on clinical surveillance data from 37 countries regarding the risk of poor COVID-19 outcomes in people living with HIV (PLHIV) admitted to hospital for COVID-19.

It found that the risk of developing severe or fatal COVID-19 was 30% greater in PLHIV

Related

WHO report on clinical features and prognostic factors of COVID-19 in people living with HIV hospitalized with SARS-CoV-2 infection

WHO Global Clinical Platform Dashboard

Questions & answers on COVID-19 vaccines and people living with HIV

- **Новый отчет ВОЗ подтверждает, что ВИЧ-инфекция является важным независимым фактором риска как тяжелого / критического проявления COVID-19 при госпитализации, так и внутрибольничной смертности. (23,1%) всех людей, живущих с ВИЧ, госпитализированных с COVID-19, умерли.**
- **Отчет основан на данных клинического наблюдения из 37 стран относительно риска неблагоприятных исходов COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), госпитализированных по поводу COVID-19. Было обнаружено, что риск развития тяжелой или смертельной болезни COVID-19 был на 30% выше у ЛЖВ по сравнению с людьми без ВИЧ-инфекции.**
- **Среди ЛЖВ распространены такие основные заболевания, как диабет и гипертония. Среди ЛЖВ-мужчин старше 65 лет диабет и гипертония были связаны с повышенным риском более тяжелого и смертельного COVID-19. Известно, что эти состояния подвергают людей повышенному риску тяжелых заболеваний и смерти.**

<https://www.who.int/news/item/15-07-2021-who-warns-that-hiv-infection-increases-risk-of-severe-and-critical-covid-19>



Электронные приложения, с которыми мы работаем, на слайде ниже, вы их знаете.

WHO HIV apps



WHO HTS Info: новое мобильное приложение
Мобильное приложение с руководством ВОЗ по тестированию ВИЧ



HIV Tx app
Мобильное приложение по лечению и уходу при ВИЧ



Oral PrEP Tool app
Мобильное приложение ВОЗ по доконтактной профилактике

<https://www.who.int/teams/global-hiv-hepatitis-and-stis-programmes>

• Следуйте рекомендациям ВОЗ

- Электронные версии рекомендаций теперь у вас на ладони !



World AIDS Day 2020

Ниже таблица о том, как наши рекомендации соотносятся с рекомендациями других экспертных организаций.

Различные международные рекомендации - АРТ 1вой линии

WHO ^[1]	IAS-USA ^[2]	EACS ^[3]	DHHS ^[4]
Preferred First-line Regimen DTG + 3TC(FTC)+ TDF	Generally Recommended Initial Regimens - BIC/FTC/TAF - DTG/ABC/3TC - DTG + FTC/TAF	Recommended Regimens (Preferred) - BIC/FTC/TAF - DTG/ABC/3TC - DTG + FTC/TAF or XTC/TDF - RAL + FTC/TAF or XTC/TDF	Recommended Initial Regimens for Most PWH - BIC/FTC/TAF - DTG/3TC* - DTG/ABC/3TC - DTG + XTC + (TAF or TDF) - RAL + XTC + (TAF or TDF)
Alternative EFV400+3TC(FTC) + TDF		Recommended Regimens - DOR + FTC/TAF or XTC/TDF - DRV + (COBI or RTV) + (FTC/TAF or XTC/TDF) - DTG + 3TC - RPV + FTC/TAF or XTC/TDF	

*Except when HIV RNA > 500,000 copies/mL, HBV coinfectd, or ART to be started before RT genotypic resistance testing or HBV testing results available.

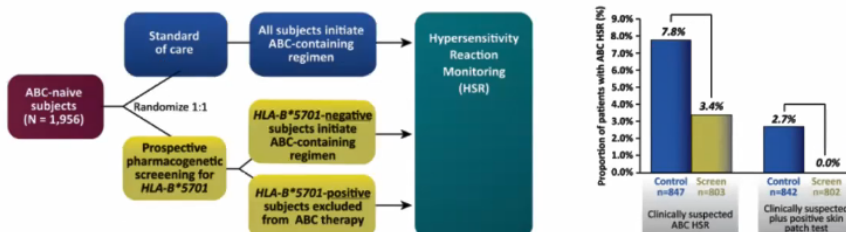
1. WHO Policy Brief, July 2019. 2. Saag. JAMA. 2018;320:379.
3. EACS Guidelines. November 2019. 4. DHHS Guidelines. December 2019

ВОЗ не рекомендует комбинированную схему с абакавиром. Дело в том, что для назначения абакавира нужен тест на гиперчувствительность к нему, так как может быть летальный исход. Аллергическая реакция возникает у 8% людей, которые начинают лечение этим препаратом. В странах нашего региона этот тест не делают. Грузия начала первой делать такой тест. В нашем регионе один такой тест стоит примерно 15-25 долларов, поэтому если подсчитываются затраты, то это превышает средства национального уровня.

Исследования показывают, что приблизительно у 8% людей, начинающих лечение абакавиrom, возникает аллергическая реакция на препарат (реакция гиперчувствительности к абакавиру). Это связано с геном HLA-B*5701.

Перед началом лечения абакавиrom, обязательно нужен тест на наличие гена HLA-B*5701.

Если тест покажет присутствие гена, абакавир противопоказан, как и его комбинации с другими препаратами. Если результат теста отрицательный, можно принимать абакавир, однако при появлении таких симптомов, как высокая температура, сыпь, головокружение, рвота или боли в желудке, пациент должен немедленно обратиться к врачу, потому что аллергическая реакция на препарат все равно возможна, хотя и маловероятна. Если прервал прием абакавира из-за аллергической реакции, не надо возобновлять его применение – это очень опасно, возможен даже летальный исход.



Цена на тест на HLA-B*5701 в странах ВЕЦА: 17-25\$
(по информации ЕРБ ВОЗ в рамках работы со странами ВЕЦА)

От вас были вопросы о биктегравире и ралтегравире. Про долутегравиру все ясно: низкий риск развития резистентности, более универсальный, есть фиксированные комбинированные дозы. Ралтегравир сейчас находится в предпочтительном режиме для новорожденных и в альтернативной схеме АРТ первого ряда у младенцев и детей, если нет соответствующей дозировки долутегравира. В некоторых странах такие дозировки уже появляются, и мы даже опубликовали нашу позицию по поводу новых форм долутегравира для детей.

Также есть альтернативный режим второй линии для взрослых и подростков, он не указан в наших таблицах, но если вы посмотрите примечание, то там есть ралтегравир с бустированным лопинавиром. В контексте планирования программ, в которых еще необходимо максимально рационализировать и рассчитать ресурсы и затраты на программы по профилактике ВИЧ-инфекции, биктегравир пока не рассматривается как приемлемый вариант. Учитывая то, что в некоторых странах есть также контекст высокого бремени туберкулеза, то отрицательным фактором является лекарственное взаимодействие с противотуберкулезными препаратами. Еще не все перешли на новые противотуберкулезные препараты, а они, в свою очередь, еще недостаточно исследованы. Есть недостаток данных по исследованию биктегравира у беременных, а также недостаточно данных про его взаимодействие с другими лекарственными препаратами. Также есть данные о повышении массы тела при использовании ингибиторов интегразы, в особенности с использованием биктегравира в фиксированной комбинированной дозировке с TAF.

Про ингибиторы интегразы

Долутегравир остается предпочтительной опцией для АРТ первого и второго ряда благодаря:

- безопасности и эффективности препарата а также удобства использования и наличия разных форм (единичная доза и ФКД)
- низкого риска развития ЛУ (и соответственно снижения затрат на генотипирование)
- большим возможностям для национальных программ упростить АРТ и гармонизировать подходы к лечению (стадии, популяции)
- доказанной возможности сокращения затрат для программ на национальном уровне при гармонизации схем лечения

Ралтегравир рекомендован ВОЗ

- в составе предпочтительного режима для новорожденных
- в составе альтернативной схемы АРТ 1-го ряда для младенцев и детей в отсутствии соответствующей дозировки/формы DTG.
- Комбинация RAL +LPV/r может применяться как альтернативный режим 2ой линии для взрослых и подростков

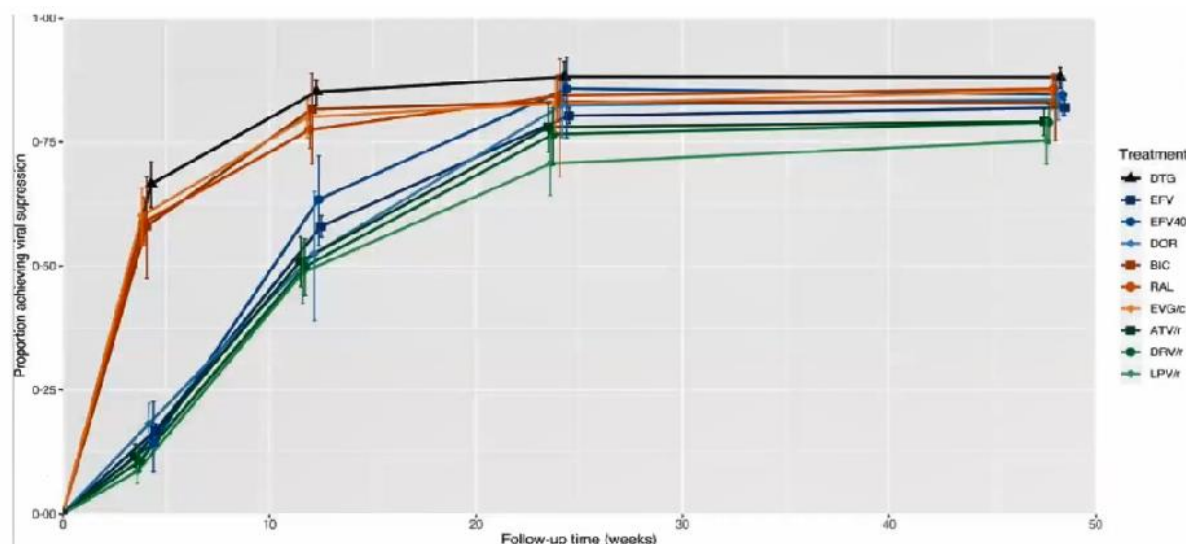
Стоимость RAL пока остается высокой.

В контексте планирования программ лечения в странах, в которых необходимо максимально рационально рассчитать ресурсы национальных программ на обеспечение полноценных услуг по профилактике и лечению ВИЧ инфекции, **Биктегравир (BIC)** пока не рассматривается как приемлемый вариант учитывая

- контекст высокого бремени ТБ в некоторых странах и внушительные лекарственные взаимодействия с ПТБ препаратами (RIF, RFB)
- недостаточность данных об использовании BIC у беременных
- недостаточно изученные взаимодействия с другими лекарственными средствами

18-06-21 данные исследований о повышении массы тела при использовании ИИ и особенно использование BIC в ФКД с TAF (TAF также: способность прибавки в весе)

Последняя наша публикация от ноября 2020 года, оценки и моделирование также указывают на то, что ингибиторы интегразы, в частности долутегравир, имеют лучший эффект в снижении вирусной нагрузки через 4, 12, 24 и 48 недель.



Эффективность АРВП через 4, 12, 24 и 48 недель. Оценки указывают на более быстрое достижение **неопределяемой вирусной нагрузки** при использовании долутегравира (DTG) и других ингибиторов интегразы по сравнению с EFV и EFV400.

Comparative efficacy, tolerability and safety of dolutegravir and efavirenz 400mg among antiretroviral therapies for first-line HIV treatment: A systematic literature review and network meta-analysis, Kusters et al *EClinicalMedicine*. 2020 Nov; 28: 100573.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700905/>

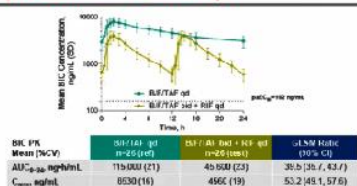
18/10/2021

27

Что касается TAF, то у него есть такой неприятный момент, как прибавка веса, она достаточно внушительная по сравнению и использованием тенофовира. Также он остается дорогим в виде монопрепарата. Ниже приведены исследования, показывающие взаимодействие биктегравира с препаратами противотуберкулезного назначения, в частности с рифампицином, который используется в наших странах. Даже повышая дозу биктегравира, мы не сможем добиться нужного эффекта, поэтому он у нас в целях больших программ не рекомендуется.

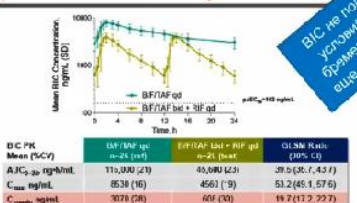
Новые АРВ препараты (BIC и TAF) – в чем недостаток для рекомендаций с подходом общественного здравоохранения ?

Results: Plasma BIC PK Following B/F/TAF qd vs B/F/TAF bid + RIF qd



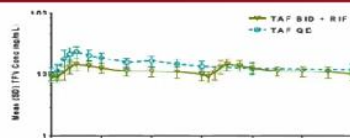
* Daily BIC exposure (AUC₀₋₂₄) is expected to be ~60% lower following administration of B/F/TAF bid + RIF qd vs B/F/TAF qd

Results: Plasma BIC PK Following B/F/TAF qd vs B/F/TAF bid + RIF qd



* Daily BIC exposure (AUC₀₋₂₄) is expected to be ~50% lower following administration of B/F/TAF bid + RIF qd vs B/F/TAF qd
* Following administration of B/F/TAF bid + RIF qd, mean EIC C₀ was reduced by ~50% vs B/F/TAF qd

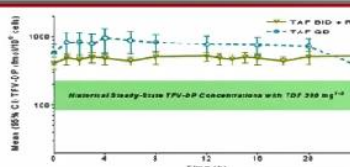
Results: Plasma TFV PK Following TAF BID + RIF vs TAF QD



TFV PK	TAF BID + RIF n=25 (bid)	TAF QD n=25 (qd)	GLSM Ratio (90% CI)
Mean (SD)	340 (20)	211 (19)	1.99 (1.73, 2.23)
AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)			

* The total overall systemic plasma TFV exposure over 24 hours is expected to be ~20% lower following BID administration of TAF + RIF, versus TAF QD

Results: Intracellular PBMC-Associated TFV-DP Following TAF BID + RIF vs TAF QD



TFV-DP PK	TAF BID + RIF n=25 (bid)	TAF QD n=25 (qd)	GLSM Ratio (90% CI)
Mean (SD)	76.3 (58.7, 99.2)		
AUC ₀₋₂₄ (fmol·h/10^6 cells)			

* Following BID administration of TAF + RIF, the total 24 hour exposure of the intracellular PBMC-associated TFV-DP is expected to be modestly decreased by ~24%, versus TAF QD

1. Proenca 2007 AASD 2007; 2. Diamond JGIM 2010; 3. Hellewell JAGG 2005

Есть определенная комбинированная форма с биктегравиром в одной таблетке, но при этом рекомендации по дозировке еще разнятся в разных популяциях. По поводу беременных нет достаточных рандомизированных исследований по эффективности биктегравира по сравнению, допустим, с долутегравиром или ралтегравиром. Также недостаточно данных по дозировке в этой группе. Данных о проникновении биктегравира через плацентарный барьер также нет. Нет достаточных данных по тератогенному эффекту, так как препарат не был достаточно изучен. Даже нет данных о тератогенном эффекте на животных. С точки зрения применения биктегравира в общественном здравоохранении во всех группах населения (взрослых, беременных, подростков и т. д.), этот препарат не является правильным выбором. Биктегравир можно применять в пищу одновременно с препаратами, содержащими железо или кальций, включая витамины, но не следует его принимать в течение двух часов после приема этих препаратов натошак. Препарат можно принимать как минимум за два часа до или через 6 часов после антацидов, содержащих алюминий или магний. Это маленький, но важный нюанс приемлемости для повседневной жизни людей, принимающих АРТ. В разработке своих рекомендаций мы смотрим не только с точки зрения доказательности, но и приемлемости для популяций.

Что мы знаем об использовании Биктегравира (BIC) и почему он не включен в руководства ВОЗ по использованию АРВП для профилактики и лечения ВИЧ инфекции

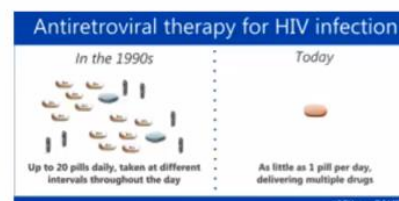
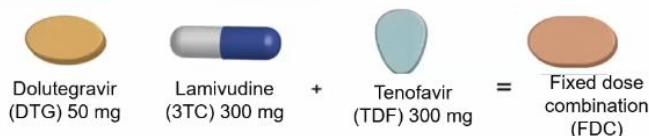


Общее название (аббревиатура)	Форма	Рекомендации по дозированию ^a	Использование при беременности
Биктегравир / Эмтрицитабин / Тенофовир Алафенамид (BIC / FTC / TAF)	BIC / FTC / TAF: • BIC 50 мг / FTC 200 мг / TAF 25 мг таблетка	Стандартные дозы для взрослых • Одна таблетка один раз в день с едой или без Беременность: • Нет исследований РК при беременности у человека. Дозирование у беременных: • Недостаточно данных для рекомендаций по дозировке.	Данных о проникновении BIC через плацентарный барьер нет. Недостаточно данных для оценки тератогенного эффекта (на плод) у человека. Нет доказательств тератогенного влияния у животных (крыс и кроликов). Особенности приема: BIC можно принимать с пищей одновременно с препаратами, содержащими железо или кальций, включая витамины, но не следует принимать в течение 2 часов после приема этих препаратов натошак. BIC можно принимать как минимум за 2 часа до или через 6 часов после антацидов, содержащих алюминий или магний.

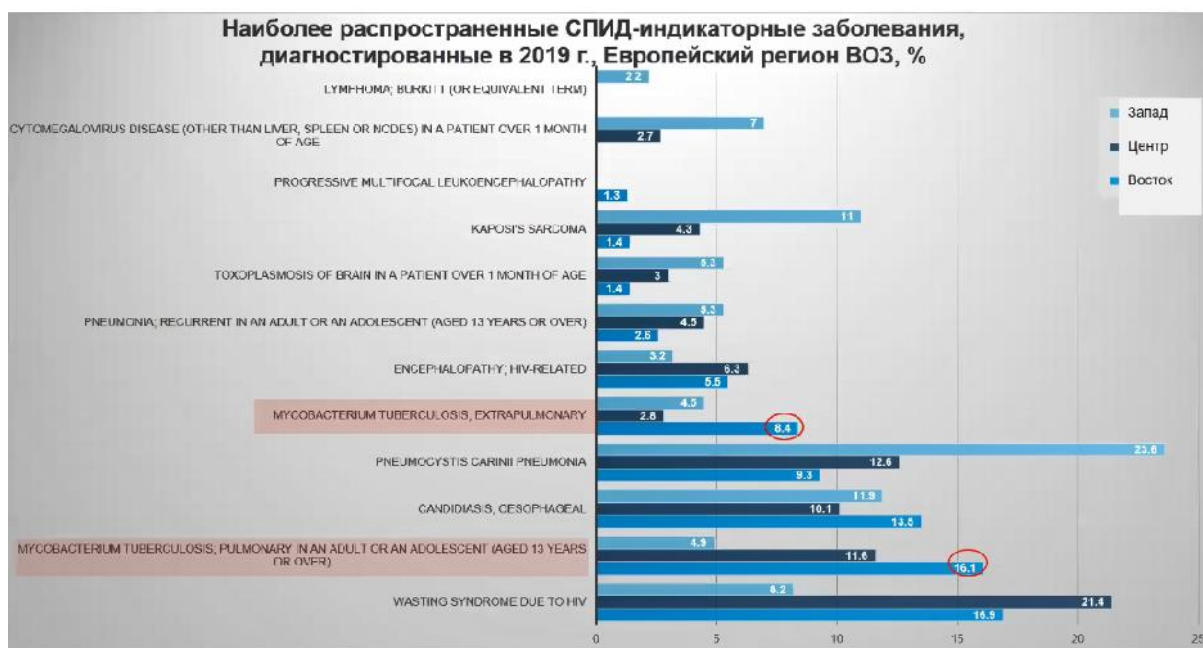
^a У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью может потребоваться корректировка индивидуальных доз АРВ-препаратов. Расшифровка сокращений АРВ = антиретровирусный препарат, БИК = биктегравир, FDC = комбинация с фиксированной дозой, FTC = эмтрицитабин, РК = фармакокинетический, TAF = тенофовир алафенамид

Принцип использования или рекомендации препаратов как предпочтительных или альтернативных – это также наличие фиксированных комбинированных доз. Если раньше было несколько таблеток два раза в день, то сейчас есть возможность дать лучшую терапию.

Фиксированные комбинированные дозы препаратов => лучше приверженность, меньшее кол-во режимов, меньше затрат на замену терапии и лечение продвинутых стадий ВИЧ-инфекции



Ниже на слайде красным цветом обозначено, что в регионе ВЕЦА СПИД-индикаторными заболеваниями пока что является легочный или внелегочный туберкулез. Опять же, поэтому биктегравир не рекомендован как предпочтительная опция.



Ниже таблица про лекарственные взаимодействия АРВ-препаратов, в частности ингибиторов интегразы, с противотуберкулезными препаратами, например, биктегравира с деламаидом и бедаквилином. С биктегравиром у ингибиторов интегразы проблем нет, но пока что нет достаточных исследований по взаимодействию с деламаидом. Совместное применение биктегравира с рифампицином невозможно, так как рифампицин и рифабутин снижают концентрацию биктегравира. Использование изониазида с биктегравиром недостаточно изучено, поэтому у нас изониазид стоит как рекомендация профилактического подхода.

Лекарственные взаимодействия АРВ-препаратов и противотуберкулезных препаратов

АРВ	Бедаквилин	Деламамид	Рифампицин	Рифабутин	Изониазид
Эфавиренс	Возможное взаимодействие - полностью принимаются не рекомендуется	Возможное слабое взаимодействие	Возможное слабое взаимодействие	Возможное взаимодействие	Отсутствие взаимодействия
Невиратин	Отсутствие информации о четкой дозировке	Возможное взаимодействие	Совместное применение невозможно	Возможное слабое взаимодействие	Отсутствие взаимодействия
Ралтегравир	Предположительное отсутствие взаимодействия	Предположительное отсутствие взаимодействия	Совместное применение невозможно	Возможное взаимодействие	Отсутствие взаимодействия
LPV/r	Повышение концентрации BDQ	Повышение концентрации BDQ	Совместное применение невозможно	Возможное взаимодействие	Отсутствие взаимодействия
ATV/r	может спровоцировать токсический эффект	может спровоцировать токсический эффект	Совместное применение невозможно	Возможное взаимодействие	Отсутствие взаимодействия
DRV/r	токсический эффект	токсический эффект	Совместное применение невозможно	Возможное взаимодействие	Отсутствие взаимодействия
Ралтегравир	Предположительное отсутствие взаимодействия	Недостаточно изучено, но взаимодействия не предполагается	Возможное взаимодействие – необходимо RAL x 2 р/д	Отсутствие взаимодействия	Отсутствие взаимодействия
Долутегравир	Предположительное отсутствие взаимодействия	Недостаточно изучено, но взаимодействия не предполагается	Возможное взаимодействие, но достаточно удвоить дозу DTG	Отсутствие взаимодействия	Отсутствие взаимодействия
Биктегравир	Предположительное отсутствие взаимодействия	Недостаточно изучено, но взаимодействия не предполагается	Совместное применение невозможно – RIF и RIF-B снижают эффективность и изменяют фармакокинетику DTG	Отсутствие взаимодействия	Взаимодействие недостаточно изучено

● Do Not Co-administer ■ Potential interaction ▲ Potential Weak interaction ◆ No Interaction Expected

<https://www.hiv-druginteractions.org>

	3TC	ABC	ATV	ATV/r	CAB (oral)	DOR	DRV/r	DTG	EFV	ETR	FTC	LPV	MVC	NVP	RAL	RPV	SQV	TDF	ZDV	BIC/FTC/TAF
Bedaquiline	◆	◆	■	■	◆	◆	■	◆	■	■	◆	■	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Delamanid	◆	◆	■	■	◆	◆	■	◆	▲	◆	◆	■	◆	◆	◆	▲	◆	◆	◆	◆
Isoniazid	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆
Rifabutin	◆	◆	■	■	◆	■	■	◆	■	■	◆	■	■	▲	◆	■	■	◆	◆	◆
Rifampicin	◆	▲	■	■	◆	■	■	■	▲	■	◆	■	■	■	■	■	■	◆	■	◆
Rifapentine	◆	◆	■	■	◆	■	■	■	▲	■	◆	■	■	■	■	■	■	◆	■	◆

Активация

В таблице ниже представляет современные и новые схемы профилактического лечения туберкулеза и доказательные данные их использования со схемами АРВ-терапии. При более детальном рассмотрении видно, что по ингибиторам интегразы у нас больше убедительных данных по использованию долутегравира и ралтегравира. Ралтегравир еще пока остается дорогостоящей опцией для многих стран.

González Fernández L et al. Journal of the International AIDS Society 2020, 23:e25438
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jia2.25438/full> | <https://doi.org/10.1002/jia2.25438>

Table 1. Tuberculosis preventive therapy and antiretroviral therapy co-administration

TPT regimen	WHO Recommendation for the TPT regimen	Recommended for children	Compatible ART	Supporting evidence and ongoing DDI trials	Knowledge gaps
IPT	Strong recommendation	Any age	Any		Ideal length of treatment Use in pregnancy
3HR	Strong recommendation	Any age	Any NRTI, possibly including TAF EFV 600 mg QD EFV 400 mg QD with HR DTG 50 mg BID (Adults only) RAL 800 BID	RIFT (TAF + RIF in HIV) study [42] STRIDE study [43] Cerrone et al. [37] INSPIRING trial ongoing [44] Taburet et al. [45] Farenc et al. [46] DOLPHIN study [36] Weiner et al. [47]	TAF/FTC + RIF in patients with HIV – study in progress in South Africa
3HP	Conditional recommendation	>2 years old only	EFV 600 mg QD DTG 50 mg QD RAL 400 mg BID		3HP dosing for children <2 years old 3HP with TAF – healthy volunteer study in progress at US NIH NCT03510468
1HP	Under review	>13 years old only	EFV 600 mg QD	BRIEF-TB PK study [48]	1HP dosing for children <13 years old 1HP with TAF 1HP with dolutegravir – ACTG trial in development (A5372)

Современные и новые схемы профилактического лечения туберкулеза + доказательные данные их использования со схемами антиретровирусной терапии (АРТ)

Был вопрос о том, почему ВОЗ рекомендует бустированный атазанавир. Вы знаете об этой ситуации еще с 2017 года. Мы работали с Глобальным фондом для снижения использования бустированного лопинавира, так как атазанавир имеет тот же эффект, но при этом гораздо меньше стоит. Но там, где нужно закупать больше лопинавира в связи с большим бременем туберкулеза, эта рекомендация у нас осталась. Наши предыдущие рекомендации говорили о том, что нужно использовать бустированный атазанавир, а не дарунавир, потому что бремя с количеством таблеток меньше, он предпочтителен, так как его нужно принимать один раз в день, он есть в фиксированных комбинированных дозах. Есть, конечно, при использовании атазанавира такое нежелательное явление как гипербилирубинемия, но количество людей, у которых оно развивается, на момент исследования было недостаточным, чтобы отдать предпочтение дарунавиру. Также стоимость бустированного дарунавира достаточно высока. Опять же, генерического атазанавира больше, чем бустированного дарунавира, поэтому

рекомендация отдана атазанавиру. Проблема с вирусологической неудачей у всех этих препаратов на одном уровне. Вирусная супрессия и неопределяемая вирусная нагрузка достигается практически на тех же сроках, у атазанавира нет значительно меньшего эффекта, но есть меньше нежелательных явлений, чем у дарунавира и ралтегравира. Переносимость атазанавира может быть хуже в некоторых случаях, но, тем не менее, вопрос цены в национальных программах – это достаточно веский фактор для рекомендации ВОЗ атазанавира.

ATV/r vs DRV/r – some evidence



Table 7.20 Comparative analysis: ATV/r versus LPV/r versus DRV/r

Major parameters	ATV/r	LPV/r	DRV/r
Consistency with paediatric regimens	No ^a	Yes	No ^b
Number of pills per day (standard dose as a fixed-dose combination)	1	4	2 to 4
Convenience (once- versus twice-daily regimen)	Once daily	Twice daily	Once or twice daily
Safety in pregnancy	Yes	Yes	Yes
Gastrointestinal intolerance (diarrhoea)	Not frequent	Common	Not frequent
Availability of co-formulations (as heat-stable fixed-dose combinations)	Yes	Yes	No ^c
Use with a TB treatment regimen that contains rifampicin	No	Yes ^d	No
Hyperbilirubinaemia	+	–	–
Dyslipidaemia	±	+	±
Potential for future reduction in cost	Low	High	Low
Availability of generic formulations	Yes	Yes	No

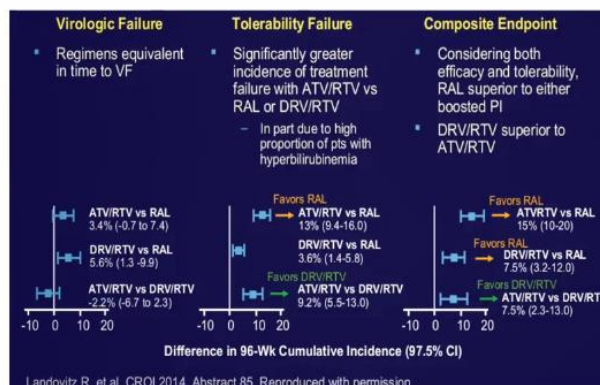
^a Approved only for children >6 years old.

^b Approved only for children >3 years old.

^c Only if used in higher doses.

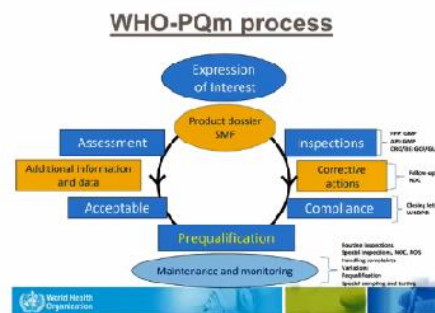
^d A heat stable FDC is currently under development.

18/10/2021 https://www.who.int/hiv/pub/guidelines/art2013/art2013_CG_table_7.20.pdf



Landovitz R, et al. CROI 2014. Abstract 85. Reproduced with permission.

У нас есть новый сайт (ссылка на слайде ниже), где можно посмотреть информацию по всем препаратам, которые уже были преквалифицированы ВОЗ, и досье которых находятся еще на рассмотрении. Для того чтобы препарат прошел преквалификацию, он должен быть нетоксичным и не удален ВОЗ из перечня жизненно важных лекарственных средств. У нас нет такого принципа, что если препарат не рекомендован в предпочтительных схемах, то его не нужно преквалифицировать. Дело в производителях, хотят ли они платить за дорогостоящий и длительный процесс прохождения преквалификации, потому что это значит, что их нужно проверять очень детально. Например, этравирин: он не предпочтителен, но преквалифицирован, и это последняя возможность для пациента, когда больше ничего не действует. Препарат очень дорогой, этравирин для пяти пациентов будет стоить около 200 тысяч долларов. Поэтому производителям это очень интересно, но национальным программам или ВОЗ это не будет интересно.



<https://extranet.who.int/pqweb/>

Вопрос: Вопрос касается ненуклеозидных ингибиторов второго поколения. В короткой версии протокола есть строка о том, что в качестве препаратов третьей линии рекомендуются ингибиторы интегразы и второе поколение ННИОТ с минимальным риском резистентности. Есть ли у ВОЗ какая-то позиция по выбору конкретных препаратов из ННИОТ в третьей линии: рилпивирин, доравирин? Интерес к доравирину на международной арене повышается, идут разговоры о подаче патентных возражений на него. Каковы, на ваш взгляд, перспективы у этих препаратов?

Ответ: Официальной позиции ВОЗ на этот счет пока нет. То, что указано в примечании, это, скорее всего, предпочтения, указанные нашими экспертами в области клинических рекомендаций. В перспективе все зависит от того, насколько быстро будут выпущены результаты больших клинических рандомизированных исследований. С нашей стороны, при наличии веской причины рекомендации и новых доказательств могут выйти быстро, хотя бы быть опубликованными с нашей позицией на сайте ВОЗ. Как только FDA приняло решение по детским формам, нами была выдана позиция даже до проведения встреч. Для нас очень важно учитывать специфику всех стран, не только с очень низким уровнем дохода. Мы немного опередили события, недавно состоялась встреча ВОЗ по подросткам, взрослым, детям (PADO/CADO) с производителями и т. д. В этих отчетах, возможно, что-то опубликовано, мы посмотрим. Также были вопросы по поводу специальных формулировок для детей, и мы нашли это только в этих отчетах, рекомендации еще не были выпущены. Через несколько недель мы сможем вам ответить.

Вопрос: Есть ли у вас какие-то новости по лицензии на долутегравир для стран с доходом выше среднего? Мы знаем, что с двумя поставщиками уже определились, «ViiV» дала лицензии компаниям «Hetero» и «Viatris». Известно ли вам что-нибудь про третью компанию, цену и еще что-то новое?

Ответ: Этот вопрос не к нам, а к Медицинскому патентному пулу лекарственных средств. Мы со своей стороны давно ждали этой лицензии и надеялись, что в Казахстане и Беларуси внедрение долутегравира пойдет быстрее. Россия, к сожалению, не была включена в лицензию по своим причинам. Когда с самого начала обсуждался вопрос перехода на долутегравир в нашем регионе, у нас не было сильной рекомендации о том, чтобы стабилизировать пациентов, доводить до неопределяемой вирусной нагрузки тех, которые были на эфавирензе. Если у них была вирусологическая неудача, то только после этого рекомендовалось переходить на долутегравир. Мы рекомендовали, независимо от вирусной нагрузки, всех людей переводить на долутегравир. Но были исследования, говорящие о том, что, если слишком быстро переводить без достижения неопределяемой вирусной нагрузки, то есть определенный риск развития

резистентности даже от ингибиторов интегразы. Поэтому клиницисты в странах относились и относятся к переходу на долутегравир с опасением, и поэтому общий переход стран не такой быстрый. У нас сейчас идет много обсуждений с группой по мониторингу резистентности, и не ясно, кто достаточно тестирует на резистентность к ингибиторам интегразы. Данных мало, поэтому появляется необходимость интенсифицировать исследования по этому вопросу.

Вопрос: Насколько регулярно и как часто обновляется новый сайт по преквалификации ВОЗ?

Ответ: Скорость обновления сайта достаточно высокая. Обновления происходят вовремя, так как информация связана с производителями, это дорогостоящий процесс, и результаты должны быть выданы быстро.

Вопрос: Относительно запросов на подачу предложений по конкретным препаратам. Мы связывались с некоторыми производителями, и возник вопрос по поводу комбинации абакавир/долутегравир/ламивудин в одной таблетке. Насколько мы понимаем, ВОЗ пока что не публиковал документ о подаче предложений на преквалификацию этого препарата? Есть ли у вас какая-то информация по этому поводу? Потребность в препарате, судя по всему, есть, коллеги из Украины, возможно, подробнее прокомментируют. Нюанс состоит в том, что генерики абакавир/долутегравир/ламивудин на рынке были, но они не могли формально получить преквалификацию ВОЗ, так как не публиковался документ о подаче предложений.

Ответ: Нам нужно проверить эту информацию. Насколько нам известно, публикуется общий документ, а не на один определенный препарат или комбинацию. Мы можем отдельно связаться с вами по этому вопросу. Иногда случается так, что производитель сам недостаточно заинтересован в преквалификации, так как у него нет достаточного объема рынка. Может быть дело в том, что этот документ не так часто появляется, и кто-то из производителей может не успеть подать заявку и т.д.

Вопрос: Проходят ли сейчас дискуссии о возможном исключении абакавира из клинических рекомендаций в связи с необходимостью делать дополнительные тесты и т.д.?

Ответ: Нет, абакавир у нас остается в рекомендациях для применения в особых случаях, так как у него действительно есть преимущества, когда другие опции не работают. Рекомендации EACS, американские, британские и т.д. ссылаются на использование этого препарата или его комбинации в предпочтительной схеме, но у них также четко указано, что необходимо провести тест. В наших детальных рекомендациях с точки зрения общественного здравоохранения мы не указали, что нужно делать тест, это наш минус. Очень многие страны нашего региона закрыли на это глаза. Когда мы просматривали заявки Глобального фонда, то мы напоминали о необходимости проведения теста. Из Кыргызстана задавался вопрос о том, сколько стоит тест и где его можно найти, и в результате тест был включен. Когда Грузия обсуждала, что использовать, долутегравир или абакавир, то невозможно было взять много абакавира, так как это будет дорого для национальной программы. Не всегда есть возможность закупить такие тесты или их делать, например, из-за удаленности лабораторий.

Вопрос: Претоманид рекомендуется использовать только при операционных исследованиях. Существуют ли какие-либо планы по утверждению программы использования претоманида для лечения лекарственно-устойчивых форм туберкулеза?

Ответ: На сегодняшний день претоманид рекомендуется для использования в составе схемы BPaL (бедаквилин, претоманид и линезолид), а не в качестве отдельного препарата, пациентам с МЛУ/ЛУ-ТБ и с дополнительной устойчивостью к фторхинолонам («пре-ШЛУ-ТБ» по новому определению). Он будет использоваться как часть схемы BPaL до тех пор, пока не появятся новые доказательства его использования, и он будет включен в группу лекарств от лекарственно-устойчивого туберкулеза. Появились новые данные об использовании схемы BPaL из двух испытаний – ZeNIX и TB PRACTECAL, но опять же, это не претоманид как отдельное лекарство, а как часть схемы.

Вопрос: Известно ли ВОЗ о проблеме с новыми правилами регистрации в Евразийском экономическом союзе? Основываясь на информации, содержащейся в нашем недавнем отчете,

ускоренная регистрация продуктов, прошедших предварительную квалификацию ВОЗ, в странах ЕАЭС может оказаться невозможной. Вы следили за этой тенденцией? Обращалась ли к вам какая-либо из стран по поводу этой потенциальной проблемы? На недавнем совещании по доступу к лечению в Кыргызстане мы получили информацию о том, что новые правила ЕАЭС могут повлиять на закупки и поставки с использованием международных механизмов закупок (т. е. такие поставки больше не будут разрешены). Можете ли вы подтвердить эту информацию? Получали ли вы такие сигналы?

Ответ: До нас доходила эта информация через представителей сообщества балканских стран. Их очень интересует возможность совместных закупок. Они не могут получать лицензии и препараты по ним по сниженным ценам, потому что доходы этих стран выше среднего, не могут претендовать на снижение цены на основании закупки большого количества препаратов, и им надо рассматривать общие договоренности между несколькими странами на закупку препаратов и хотя бы на маркетинговые исследования. Они тоже задались целью изучить вопрос о возможности упрощенной регистрации. Мы уже направили этот вопрос нашим коллегам из другой программы. На встрече, в которой участвовали Денис Г. и Сергей Г., они уже поднимали этот вопрос, это подходящая платформа, и нужно посмотреть, какой будет ответ. У нас есть возможность задать этот вопрос официально тем же агентствам, но такой запрос пока официально не поступал. Вы можете отправить нам письменный официальный запрос на имя регионального директора, объяснив, что есть опасения нескольких НКО по этой теме.

Вопрос: В новых рекомендациях по лечению ВИЧ от 2021 года ВОЗ рекомендует бустированный атазанавир в качестве предпочтительной терапии второй линии. Однако в нашем регионе бустированный дарунавир встречается чаще. Кроме того, в некоторых странах, например, в Молдове и Кыргызстане, пациенты отказываются принимать атазанавир из-за побочных эффектов. Не могли бы вы объяснить, в чем заключаются преимущества с клинической точки зрения атазанавира во второй строке? И каковы недостатки дарунавира по сравнению с атазанавиром? Было бы полезно, если бы вы могли поделиться самыми последними и обоснованными исследованиями, касающимися рассматриваемой проблемы.

Ответ: Исследования, которые мы можем прислать, подтверждают, что атазанавир не менее эффективен, чем дарунавир и бустированный лопинавир. Но действительно есть побочный эффект – гипербилирубинемия, но мы не знаем, насколько он распространен. В нашем регионе никто не делает мониторинг токсичности препаратов для того, чтобы точно сказать какой процент ЛЖВ сталкивается с этим побочным эффектом. И могут ли покрыть эту проблему схемы для применения в специальных ситуациях, потому что все зависит от того, насколько распространено это нежелательное явление. 5-10% – это одно, если превышает 50%, то это другое. Еще есть вопрос человеческого фактора и «сарафанного радио». ВОЗ принимает свои рекомендации с точки зрения общественного здравоохранения, потому что нам очень важно, чтобы все пациенты были на лечении, а не закупать более дорогостоящие препараты, как, например, дарунавир, и иметь возможность давать терапию только отдельному количеству пациентов. Также имеет значение вопрос цены, поэтому дарунавир не рекомендуется ВОЗ. С 2018 года у нас во второй линии появился долутегравир, до этого был дарунавир, и многие страны продолжают его закупать.

Вопрос: Планирует ли ВОЗ включить битерапию долутегравир/ламивудин в свои рекомендации? ВОЗ продолжает рекомендовать зидовудин в особых случаях, и мы слышим от пациентов, что это важная опция, когда вылетают другие НИОТ. Есть ли мысли, чтобы по примеру эфавиренза рассмотреть вариант снижения дозировки зидовудина с 600 мг? Важная ли эта тема или она для исключительных случаев?

Ответ: Мы делали отдельный вебинар по битерапии. Почему битерапия включена в другие рекомендации, а в рекомендации ВОЗ нет? Дело в том, что нет достаточных данных для того, чтобы применить этот подход для лечения достаточно большого количества людей в странах с низким уровнем дохода; также есть проблема с приверженностью. Даже если послушать тех врачей, которые активно используют битерапию в западных странах, если у них есть хотя бы один случай неуверенности, они никогда не выпишут битерапию. Если один препарат

необходимо заменить по какой-то причине, и если это одна фиксированная комбинированная доза, то есть определенные проблемы с приверженностью. Есть большое опасение по применению битерапии в нашем регионе, тем более у нас есть проблемные ключевые группы с низкой приверженностью. Поэтому у битерапии есть свои нюансы, хотя исследовательский интерес довольно большой. Ранее (в 2015 или в 2017 году) нами было принято решение разделить пациентов на стабильных и нестабильных. В наших рекомендациях (в новых они немного изменены) есть критерии стабильности пациентов, и для стабильных, наверное, можно рассмотреть битерапию. Но пока таких официальных рекомендаций нет, так как показатели каскада лечения низкие, битерапию для нашего региона рекомендовать пока рано.

Напишите нам отдельный вопрос про зидовудин и клинические случаи с ним, и мы можем прислать информацию по тем данным, которые у нас есть.

Как вы знаете, у нас есть группа высокого уровня по ВИЧ, и мы предлагали отдельно обсудить с российскими производителями профили нового препарата элсульфавирин, который был включен в национальные рекомендации в России. Нам нужно узнать профиль резистентности, делается ли работа в этом направлении. Мы отправили запрос на получение информации, но пока что ответ не получен. Если национальный репрезентативный уровень резистентности к ННИОТ превышает 10%, то ННИОТ не следует использовать ни в предпочтительных, ни в альтернативных схемах. У нас есть опасение, что сейчас элсульфавирин указан в национальных протоколах как предпочтительный. Возможно, данные по резистентности к ННИОТ укажут на необходимость большего внедрения ингибиторов интегразы.

Окончание встречи.