

ЗАТВЕРДЖЕНО
наказ Міністерства охорони
здоров'я України
05.06.2019 №1292

**НОВИЙ КЛІНІЧНИЙ ПРОТОКОЛ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯ
АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ТА
ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ**

Цей документ є перекладом «Зведеної настанови із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції: рекомендації з позицій громадського здоров'я» (2-ге видання, 2016 р.), розробленої Всесвітньою організацією охорони здоров'я.

Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я.

Всесвітня організація охорони здоров'я не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу.

Оригінальне видання англійською мовою є автентичним виданням.

ПЕРЕДМОВА

В цій оновленій Зведеній настанові із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) вперше рекомендує надавати антиретровірусну терапію (АРТ) всім людям, що живуть із ВІЛ. Ця рекомендація є важливим кроком у досягненні успіху при лікуванні й догляді у зв'язку з ВІЛ та допоможе усунути загрозу розповсюдження СНІДу щодо громадського здоров'я в цілому. У цій настанові також наведено рекомендації щодо надання послуг, а саме – яким чином можна розширити охоплення лікуванням 37 млн людей, що живуть із ВІЛ. Ключові рекомендації спрямовані на підвищення якості лікування ВІЛ та наближення нас до загальнодоступної медичної допомоги з її основоположними принципами, які включають комплексні послуги, підходи, що зосереджені у громаді та впроваджуються нею, а також спільну відповідальність за ефективне впровадження програм з лікування та догляду у зв'язку з ВІЛ.

За допомогою рекомендації «лікування для всіх» ВООЗ усуває всі обмеження відповідності для отримання АРТ серед людей, що живуть із ВІЛ; всі групи населення та вікові групи тепер відповідають критеріям, зокрема вагітні жінки та діти. Одну комбіновану таблетку, яку приймають один раз на добу, відтепер рекомендовано до застосування в усіх дорослих, що живуть із ВІЛ, зокрема в осіб з туберкульозом, гепатитом та іншими коінфекціями. Очікуваний вплив цієї настанови є значущим: у ній запропоновано спрощений підхід, який міцно ґрунтується на доказових даних. Рекомендації настанови враховують результати останніх клінічних досліджень, які підтверджують доцільність раннього застосування АРТ для збереження життя та здоров'я людей, що живуть із ВІЛ, а також зниження ризику передачі вірусу їхнім статевим партнерам та партнерам з прийому наркотиків. Крім того, ранній початок лікування допомагає спростити оперативні вимоги до програм.

Додаткові рекомендації настанови покликані допомогти програмам у наданні послуг ближче до місця проживання людей, швидкому отриманні результатів тестування, поєднанні лікування ВІЛ з антенатальними, протитуберкульозними, протинаркотичними та іншими заходами, а також у залученні більшої кількості медичних працівників до лікування та подальшого спостереження.

Задля досягнення загальнодоступної медичної допомоги необхідно забезпечити тривалий доступ до АРТ та інших пов'язаних з ВІЛ послуг тим, хто потребує їх найбільше. Інтеграція основних послуг щодо ВІЛ у державні пакети гарантованих послуг, заохочення інноваційного партнерства між державним та приватним сектором з метою покращення доступу до антиретровірусних препаратів, посилення систем охорони здоров'я й громадських систем для надання комплексних та якісних послуг є основними елементами ефективного реагування на проблему ВІЛ.

ВООЗ підготувала цю настанову на прохання низки країн щодо надання вчасних практичних рекомендацій, що відповідають останнім науковим

доказам та уможлиблюють надання соціально справедливих і стійких послуг всім групам населення в усіх країнах. Я вважаю, що ця знакова настанова матиме значний вплив на виконання цього запиту.

У новій настанові наведено науково обґрунтовані втручання, які можуть підвищити ефективність та результативність охоплення більшої кількості осіб за допомогою наявних ресурсів. Проте впровадження рекомендацій цієї настанови потребуватиме більших інвестицій з боку країн, а також спільної відповідальності. Повноцінне впровадження рекомендацій цієї настанови матиме безпрецедентний вплив щодо попередження виникнення нових випадків ВІЛ, зниження рівня смертності внаслідок ВІЛ в майбутньому. Кількість осіб, що відповідають критеріям для початку АРТ, збільшується з 28 до 37 млн людей, які на сьогодні живуть із ВІЛ в усьому світі.

Основною метою є розширення доступу до послуг лікування до 2020 р., оскільки це допоможе ліквідувати епідемію ВІЛ як загрозу громадському здоров'ю до 2030 р. Цілі стратегії «90–90–90»: 90% людей, що живуть із ВІЛ, знатимуть про свій статус; 90% людей, що живуть із ВІЛ та знають про свій статус, стабільно отримуватимуть АРТ; 90% всіх людей, що живуть із ВІЛ та отримують АРТ, матимуть тривале пригнічення вірусного навантаження.

Я впевнена, що боротьба з ВІЛ у майбутньому піде тим самим шляхом, що й в недалекому минулому, тобто полягатиме у постійному прагненні ґрунтувати нові досягнення на вже отриманих успішних результатах та реагувати на нові виклики. Це допоможе створити рушійну силу для незворотного зниження епідемії ВІЛ. Я наполегливо заохочую країни та їхніх партнерів з розвитку скористатися цією безпрецедентною можливістю.



A handwritten signature in black ink, which appears to read 'M. Chan'.

д-р Margaret Chan,
Генеральний директор,
Всесвітня організація охорони здоров'я

ЗМІСТ

ПЕРЕДМОВА	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ	8
ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ	12
КОРОТКИЙ ОГЛЯД.....	17
КОРОТКИЙ ОГЛЯД РЕКОМЕНДАЦІЙ	20
ДОСВІД НАЙКРАЩИХ ПРАКТИК.....	53
1. ВСТУП.....	55
1.1. Контекст	55
1.2. Цілі	56
1.3. Цільова аудиторія	56
1.4. Керівні принципи	56
1.5. Методи розробки настанови	57
1.5.1. Експерти, які зробили внесок у розробку настанови	57
1.5.2. Конкуруючі інтереси.....	58
1.5.3. Синтез доказових даних.....	59
1.5.4. Зовнішнє рецензування.....	66
1.6. Структура настанови	67
1.6.1. Зміст розділів	67
1.6.2. Подання рекомендацій.....	69
2. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: ДІАГНОСТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ.....	71
2.1. Вступ.....	71
2.2. Повторне тестування перед початком лікування	73
2.3. До- та післятестові послуги	74
2.3.1. Загальний огляд	74
2.3.2. Дотестові послуги.....	75
2.3.3. Післятестові послуги.....	76
2.4. Принципи та підходи до надання послуг	79
2.4.1. Покращення якості та ефективності	79
2.4.2. Підходи до надання послуг з тестування на ВІЛ	81
2.5. Діагностика ВІЛ-інфекції у немовлят та дітей	83
2.5.1. Загальний огляд	83
2.5.2. Час проведення вірусологічного тесту	86
2.5.3. Методи діагностики ВІЛ-інфекції серед немовлят та дітей у закладах надання медичної допомоги	92
2.5.4. Тестування на ВІЛ-інфекцію та консультивання з ініціативи медичного працівника для немовлят та дітей	100
2.6. Інші пріоритетні групи населення	104
2.6.1. Підлітки	104
2.6.2. Вагітні жінки.....	105
2.6.3. Пари та партнери	106
2.6.4. Чоловіки	107
2.6.5. Ключові групи населення	107
2.7. Діагностика	108
3. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: АНТИРЕТРОВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ.....	114
3.1. Пероральна доконтактна профілактика для попередження передачі ВІЛ-інфекції.....	114
3.2. Постконтактна профілактика	126
3.3. Комбіновані заходи з попередження ВІЛ	129
4. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: АНТИРЕТРОВІРУСНА ТЕРАПІЯ.....	136
4.1. Підготовка до антиретровірусної терапії людей, що живуть із ВІЛ	136
4.1.1. Прискорений початок АРТ	137

4.2. Чого слід очікувати від АРТ в перші місяці застосування.....	138
4.3. Коли починати АРТ.....	139
4.3.1. Терміни початку АРТ у дорослих (>19 років).....	139
4.3.2. Терміни початку АРТ у вагітних жінок та жінок, що годують груддю.....	147
4.3.3. Терміни початку АРТ у підлітків (10–19 років).....	154
4.3.4. Терміни початку АРТ у немовлят та дітей молодше 10 років.....	157
4.3.5. Терміни початку АРТ у дорослих та дітей із ТБ.....	162
4.3.6. Діагностика та лікування нещодавно набутої ВІЛ-інфекції.....	165
4.4. З чого почати: АРТ першого ряду.....	166
4.4.1. АРТ першого ряду для дорослих.....	167
4.4.2. Комбінації з фіксованим дозуванням та схеми, які приймають один раз на добу.....	176
4.4.3. АРТ першого ряду для підлітків.....	177
4.4.4. АРТ першого ряду для дітей віком 3–10 років.....	181
4.4.5. АРТ першого ряду для дітей віком до 3 років.....	185
4.4.6. Лікування дітей з коінфекцією ВІЛ/ТБ.....	192
4.4.7. Профілактика у немовлят.....	194
4.4.8. Годування немовлят у контексті ВІЛ.....	200
4.5. Моніторинг відповіді на АРТ та діагностика невдачі лікування.....	203
4.5.1. Лабораторний моніторинг до та після початку АРТ.....	203
4.5.2. Моніторинг відповіді на АРТ та діагностика невдачі лікування.....	206
4.5.3. Моніторинг резистентності до АРВ-препаратів.....	214
4.6. Моніторинг та заміна АРВ-препаратів при виникненні токсичності.....	216
4.6.1. Керівні принципи.....	216
4.6.2. Основні типи токсичності АРВ-препаратів.....	216
4.6.3. Моніторинг токсичності TDF.....	222
4.6.4. Моніторинг токсичності ІПЛІ.....	224
4.6.5. Моніторинг токсичності інших АРВ-препаратів у дорослих, підлітків та дітей.....	225
4.6.6. Особливості моніторингу токсичності під час вагітності та грудного вигодовування.....	227
4.6.7. Заміна АРВ-препаратів при токсичності.....	232
4.7. Найважливіші взаємодії АРВ-препаратів.....	232
4.8. АРТ другого та третього ряду.....	236
4.8.1. АРТ другого ряду для дорослих та підлітків.....	237
4.8.2. АРТ другого ряду для дітей.....	243
4.8.3. АРТ третього ряду.....	248
5. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: ЛІКУВАННЯ ПОШИРЕНИХ КОІНФЕКЦІЙ ТА СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	290
5.1. Вступ.....	290
5.2. Профілактика, скринінг та лікування поширених коінфекцій.....	290
5.2.1. Профілактика ко-тримоксазолом.....	290
5.2.2. Туберкульоз.....	295
5.2.3. Криптококова інфекція.....	305
5.2.4. Вірусний гепатит В та С.....	309
5.2.5. Малярія.....	311
5.2.6. Інфекції, що передаються статевим шляхом, та рак шийки матки.....	312
5.2.7. Вакцинація людей, які живуть з ВІЛ.....	315
5.2.8. Пов'язані з ВІЛ захворювання шкіри та ротової порожнини.....	316
5.3. Профілактика, скринінг та лікування інших супутніх захворювань у людей, що живуть з ВІЛ, й надання їм тривалої допомоги.....	317
5.3.1. Оцінювання та лікування неінфекційних захворювань.....	317

5.3.2. Оцінювання та лікування депресії у людей, що живуть з ВІЛ	321
5.3.3. Вживання психоактивних речовин та пов'язані з цим розлади.....	323
5.3.4. Харчування та підтримка.....	324
5.3.5. Паліативна допомога: симптоматичне лікування та догляд за хворими, які помирають	325
5.3.6. Загальна медична допомога людям, що живуть із ВІЛ	325
6. НАДАННЯ ПОСЛУГ	342
6.1. Вступ.....	342
6.2. Диференційований підхід до надання медичної допомоги	343
6.3. Моделі забезпечення АРВ-препаратами на рівні громади	346
6.4. Перенаправлення з тестування на ВІЛ до отримання медичної допомоги	348
6.4.1. Втручання для забезпечення вчасного перенаправлення.....	348
6.4.2. Визначення кількості клітин CD4 за місцем надання допомоги	354
6.4.3. Зв'язок із лабораторіями.....	356
6.5. Утримання у системі лікування	358
6.6. Прихильність до лікування.....	363
6.7. Частота відвідувань закладу охорони здоров'я та відпуску препаратів	368
6.8. Перерозподіл та делегування обов'язків.....	371
6.9. Децентралізація.....	377
6.10. Інтеграція та перенаправлення для отримання послуг	379
6.10.1. Надання АРТ у закладах охорони здоров'я матері та дитини	379
6.10.2. Проведення АРТ в протитуберкульозних закладах та протитуберкульозне лікування у закладах, що надають допомогу при ВІЛ-інфекції.....	381
6.10.3. АРТ у закладах з надання замісної підтримувальної терапії	382
6.10.4. ППСШ та планування сім'ї при лікуванні ВІЛ-інфекції.....	383
6.10.5. Перехід від отримання одних медичних послуг до інших	386
6.11. Надання ВІЛ-послуг підліткам.....	386
6.12. Підвищення якості послуг лікування ВІЛ.....	393
6.13. Системи управління закупівлями та постачанням засобів для лікування ВІЛ	397
6.13.1. Огляд.....	397
6.13.2. Аспекти впровадження рекомендацій.....	398
6.13.3. Особливості схем АРТ у дітей та підлітків.....	405
6.13.4. Особливості проведення АРТ у дітей.....	408
6.13.5. Контрольний перелік для введення нових препаратів та поступової відмови від старих	409
6.13.6. Корисні ресурси для систем управління закупівлями та постачанням.....	411
6.14. Лабораторні та діагностичні послуги	411
6.14.1. Огляд.....	411
6.14.2. Посилення та розширення лабораторних та діагностичних послуг.....	413
6.14.3. Підтримка спеціальної системи відправлення зразків на дослідження	414
6.14.4. Підвищення доступу до визначення вірусного навантаження ВІЛ.....	414
6.14.5. Планування для належного впровадження досліджень з визначення кількості клітин CD4 при покращенні доступу до визначення вірусного навантаження	414
6.14.6. Розширення діагностичних послуг при наданні медичних послуг	415
6.14.7. Забезпечення належного впровадження діагностичних методів.....	415
7. МОНІТОРИНГ ТА ОЦІНЮВАННЯ	432
7.1. Вступ.....	432
7.2. Відбір показників.....	433
7.3. Збір та розбивка даних	440
7.4. Перегляд та посилення систем моніторингу та оцінювання.....	440
7.5. Оцінювання, зокрема вплив та ефективність програми	444

7.5.1. Аналіз каскаду надання послуг	444
7.6. Інші ключові аспекти моніторингу	444
7.6.1. Моніторинг токсичності антиретровірусних препаратів	444
7.6.2. Нагляд за резистентністю до лікарських засобів	446
8. ПУБЛІКАЦІЯ, РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА ОЦІНЮВАННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ	450
8.1. Публікація	450
8.2. Розповсюдження та впровадження	450
8.3. Корисні засоби для планування	452
8.4. Оцінювання рекомендацій	453
Додаток 1. Декларація інтересів, Клінічна група з розробки настанови, червень 2015	455
Додаток 2. Декларація інтересів, Оперативна група з розробки настанови, червень 2015	465
Додаток 3. Декларація інтересів, Група зовнішніх рецензентів	475
Додаток 4. Декларація інтересів, Основна група	483
Додаток 5. Декларація інтересів, Внутрішня Керівна група	489
Додаток 6. Стратегії тестування на ВІЛ-інфекцію в умовах високої поширеності ВІЛ	497
Додаток 7. Стратегія тестування на ВІЛ в умовах низької поширеності ВІЛ	498
Додаток 8. Стратегія тестування для РДН	499
Додаток 9. Контрольний перелік для оцінювання готовності: на шляху до АРТ для вагітних жінок та жінок, що годують груддю	502
Додаток 10. Клінічні стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ у дорослих, підлітків та дітей	507
Додаток 11. Дозування рекомендованих антиретровірусних препаратів	511
Додаток 12. Стратегія проведення досліджень з визначення вірусного навантаження	524
Додаток 13. Основні характеристики взаємодії лікарських засобів та АРВ-препаратів	525
Додаток 14. Алгоритм ведення ЛЖВ з підозрою на ТБ (амбулаторні клієнти)	555
Додаток 15. Алгоритм ведення ЛЖВ з підозрою на ТБ (тяжкохворі клієнти)	557
Додаток 16. Контрольний перелік для періодичного оцінювання заходів з протитуберкульозного контролю у закладах охорони здоров'я	559
Додаток 17. Контрольний перелік для прийняття рішень та впровадження	564
Додаток 18. Моделі та практичний досвід різних країн щодо поетапного впровадження політик	570
Додаток 19. Оновлені рекомендації щодо препаратів першої та другої ліній, які застосовуються у режимах антиретровірусної терапії та постконтактної профілактики, і рекомендації щодо ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку (немовлят)	580

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ ТА СКОРОЧЕНЬ

Скорочення назв лікарських засобів

ЗТС	ламівудин
ABC	абакавір
ATV	атазанавір
ATV/r	атазанавір/ритонавір
AZT	азидотимідин (також відомий як зидовудин)
COBI або c	кобіцистат
CTX	ко-тримоксазол
d4T	ставудин
ddI	диданозин
DRV	дарунавір
DRV/r	дарунавір/ритонавір
DTG	долутегравір
EFV	ефавіренц
ETV	етравірин
EVG	елвітегравір
EVG/c	елвітегравір/кобіцистат
FPV	фозампренавір
FTC	емтрицитабін
IDV	індинавір
IDV/r	індинавір/ритонавір
LPV	лопінавір
LPV/r	лопінавір/ритонавір
NVP	невірапін
RAL	ралтегравір
RPV	рилпівірин
RTV або r	ритонавір
SQV	саквінавір
SQV/r	саквінавір/ритонавір
TAF	тенофовіру алафенамід фумарат
TDF	тенофовіру дизопроксил фумарат
TPV	типранавір
TPV/r	типранавір/ритонавір

Скорочення загальних термінів

AUC	площа під кривою
CDC	Центри з контролю та профілактики захворювань США
C_{max}	максимальна концентрація у сироватці крові
C_{min}	мінімальна концентрація у сироватці крові
CrAg	антиген криптококу
D:A:D	Збір даних про небажані явища на фоні застосування препаратів для лікування ВІЛ (дослідження)
EIA	імуноферментне діагностичне дослідження
ELISA	твердофазний імуноферментний аналіз
FDA	Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США
GPRS	загальний сервіс пакетної радіопередачі
GRADE	система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання
GSM	глобальна система мобільних комунікацій
HBeAg	Е-антиген вірусного гепатиту В
HBsAg	поверхневий антиген вірусного гепатиту В
HLA	лейкоцитарний антиген людини
LA	метод латекс-аглютинації
LAM	ліпоарабіноманан
LF	імунохроматографічне дослідження сечі (дослідження на туберкульоз)
LF-LAM	імуноферментний аналіз сечі на ліпоарабіноманан
mHealth	мобільні медичні послуги (мобільний додаток)
mhGAP	Програма ВООЗ з покращення обслуговування осіб з психічними та неврологічними розладами, а також з розладами, спричиненими вживанням психоактивних речовин
PEN	комплекс основних втручань ВООЗ щодо неінфекційних захворювань
PICO	населення, втручання, компаратор, результат
sdNVP	одна доза NVP
SMS	послуга коротких повідомлень
UNAIDS	Об'єднана Програма ООН з ВІЛ/СНІДу

UNODC	Управління ООН з наркотиків та злочинності
Us p24 Ag	ультрачутливий антиген p24
АЛТ	аланінамінотрансфераза
АРВ-препарат	антиретровірусний препарат
АРТ	антиретровірусна терапія
ВГВ	вірусний гепатит В
ВГС	вірусний гепатит С
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВІЛ ЛР	резистентність ВІЛ до лікарських засобів
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВПГ	вірус простого герпесу
ДІ	довірчий інтервал
ДКП	доконтактна профілактика
ЗПТ	замісна підтримувальна терапія
ІМТ	індекс маси тіла
ІП	інгібітор протеази
ІПЛІ	інгібітор перенесення ланцюга інтегрази (відомий також як інгібітор інтегрази)
ІПСШ	інфекції, що передаються статевим шляхом
КФД	комбінація з фіксованим дозуванням
ЛВІН	люди, що вживають ін'єкційні наркотики
ЛГБТ	лесбійки, геї, бісексуали, трансгендери та інтерсексуали
ЛЖВ	люди, які живуть з ВІЛ
МіО	моніторинг і оцінювання
МРТБ	мультирезистентний туберкульоз
МЩКТ	мінеральна щільність кісткової тканини
НІЗ	неінфекційне захворювання
НІЗТ	нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази
НК	нуклеїнова кислота
ННІЗТ	ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази
ОІ	опортуністична інфекція
ПВЛ	папіломавірус людини
ПКП	постконтактна профілактика

ПЛІ	профілактичне лікування ізоніазидом
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ППМД	профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини
ПППД	протівірусний препарат прямої дії
ПТВ	послуги з тестування на ВІЛ
РДН	рання діагностика новонароджених
РКС	робітники комерційного сексу
РПП	ранній попереджувальний показник
РРТБ	туберкульоз з розширеною резистентністю
рШКФ	розрахункова швидкість клубочкової фільтрації
СВІС	синдром відновлення імунної системи
СКК	суха крапля крові
СНІД	синдром набутого імунodefіциту людини
ССЗ	серцево-судинне захворювання
ТБ	туберкульоз
ТКІМП	тестування та консультування за ініціативи медичного працівника
ХОЗЛ	хронічне обструктивне захворювання легенів
ЦНС	центральна нервова система
ЧСЧ	чоловіки, що мають сексуальні стосунки з чоловіками
ШТ ВІЛ	швидкі тести для діагностики ВІЛ

ВИЗНАЧЕННЯ ОСНОВНИХ ТЕРМІНІВ

Загальні терміни

Загальний термін «ВІЛ» означає вірус імунодефіциту людини. Існує два типи ВІЛ: *ВІЛ-1* та *ВІЛ-2*.

ВІЛ-1 викликає переважну більшість ВІЛ-інфекцій в усьому світі.

Гостра інфекція – період між інфікуванням ВІЛ та моментом, коли антитіла можна виявити за допомогою серологічного дослідження.

Вікові групи та групи населення

Наступні визначення термінів «дорослі», «підлітки», «діти» та «немовлята» використовують у цій настанові з метою впровадження рекомендацій для певних вікових груп. Проте визнається, що країни можуть мати інші визначення згідно національного законодавства.

Дорослий – це особа віком старше 19 років.

Підліток – це особа віком від 10 до 19 років включно.

Дитина – це особа віком від 1 до 10 років.

Немовля – це дитина віком до 1 року.

Ключові групи населення – це групи високого ризику з непропорційним тягарем ВІЛ за усіх епідеміологічних умов. Вони часто стикаються з юридичними та соціальними проблемами, які підвищують їхню вразливість до ВІЛ, зокрема з перешкодами доступу до профілактики ВІЛ, лікування та інших медичних і соціальних послуг. Ключові групи населення включають: 1) чоловіків, що мають сексуальні стосунки із чоловіками; 2) людей, що вживають ін'єкційні наркотики; 3) осіб у в'язницях та інших закритих закладах; 4) осіб, що надають сексуальні послуги на комерційній основі; 5) трансгендерних людей.

Вразливі групи населення – це групи людей, вразливих до ВІЛ у певних ситуаціях або контекстах, а саме – підлітки (особливо дівчата-підлітки у країнах Африки на Південь від Сахари), діти-сироти, люди з обмеженими можливостями, мігранти та мобільні працівники. Вони також можуть стикатися з перешкодами у доступі до профілактики та лікування ВІЛ. У різних країнах ці групи населення вражені ВІЛ та епідемією різною мірою і можуть входити до складу ключових груп населення. Кожній країні слід визначити певні групи населення, які є вразливими та ключовими, з огляду на епідемію та реагування на неї відповідно до епідеміологічного й соціального контексту.

Значний ризик ВІЛ-інфекції умовно визначають як захворюваність на ВІЛ вище 3-х на 100 людино-років за відсутності доконтактної профілактики. Особиста небезпека в межах груп значного ризику виникнення ВІЛ-інфекції варіюється залежно від особистої поведінки та характеристик статевих партнерів. Особи із значним ризиком виникнення ВІЛ-інфекції є в більшості країн, до них відносяться деякі (але не всі) представники ключових та вразливих груп населення й деякі особи, що не входять до цих груп.

Серодискордантні пари – це пари, в яких один партнер живе з ВІЛ, а інший має ВІЛ-негативний статус. Пара – це дві особи, що перебувають у

партнерських та сексуальних стосунках; кожен з цих осіб називають партнером у цих стосунках. Особи визначають свої стосунки по-різному, залежно від їхнього культурного та соціального контексту.

Антиретровірусна терапія

Антиретровірусні препарати (АРВ-препарати) – це лікарські засоби для лікування ВІЛ.

Антиретровірусна терапія (АРТ) – це застосування комбінації з трьох або більше АРВ-препаратів для лікування ВІЛ-інфекції. АРТ передбачає довічне лікування. Комбінована АРТ та високоефективна АРТ є синонімами.

Застосування АРВ-препаратів для профілактики ВІЛ – це профілактичний захід щодо ВІЛ із застосуванням АРВ-препаратів для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, зменшення ризику передачі ВІЛ статевим партнерам у серодискордантних парах та попередження зараження ВІЛ при контакті з ВІЛ-інфікованою особою (постконтактна профілактика та доконтактна профілактика).

Вірусологічна супресія – зниження вірусного навантаження нижче порогу виявлення при проведенні вірусологічних дослідженнях.

Вірусологічна невдача – це неможливість досягти або підтримувати вірусологічну супресію нижче певного порогового значення. Вірусологічна невдача визначається як стійке виявлення вірусного навантаження на рівні понад 1000 копій/мл (два послідовних визначення вірусного навантаження протягом 3-місячного інтервалу з підтримкою прихильності до лікування між дослідженнями) як мінімум через 6 міс після початку АРТ.

Загальний доступ до АРТ в широкому розумінні визначається як високий рівень охоплення (80% осіб або більше з груп населення, що відповідають критеріям) доступним, зокрема фінансово, лікуванням. Це не обов'язково має бути 100% охоплення.

Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини – застосування АРВ-препаратів для попередження передачі ВІЛ від матері до дитини під час вагітності та годування груддю. У попередній настанові ВООЗ використовували терміни «варіанти А, В та В+» для позначення різних підходів до профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.

Тестування та профілактика ВІЛ

Комбінована профілактика – це поєднання поведінкових, біомедичних та структурних підходів до профілактики ВІЛ для досягнення максимального впливу на ризик передачі та інфікування ВІЛ.

Рання діагностика новонароджених – це тестування немовлят для визначення їхнього ВІЛ-статусу після можливого контакту з ВІЛ під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді через грудне вигодовування.

Тестування на ВІЛ у місці надання медичних послуг щодо ВІЛ – тестування проводять у місці надання медичних послуг або близько до цього місця. Результати дослідження зазвичай готові швидко, що дає можливість вчасно приймати економічно доцільні клінічні рішення.

Постконтактна профілактика ВІЛ – це застосування АРВ-препаратів ВІЛ-негативними особами, які могли мати контакт із ВІЛ, для блокування ВІЛ-інфекції.

Пероральна доконтактна профілактика ВІЛ – це застосування АРВ-препаратів ВІЛ-негативними особами для блокування ВІЛ-інфекції.

Швидкий діагностичний тест – імунохроматографічне або імунофільтраційне дослідження *in vitro* для визначення антитіл до ВІЛ-1 і ВІЛ-2 та/або антигену ВІЛ p24.

Кадрові ресурси системи охорони здоров'я

Працівники системи охорони здоров'я у громаді – це працівники галузі охорони здоров'я, які отримали стандартизовану та визнану на національному рівні підготовку, крім навчання медичних сестер, акушерок або лікарів.

Непрофесійний медичний працівник – це будь-яка особа, що виконує функції, пов'язані з наданням медичної допомоги, яка пройшла навчання з надання певних послуг, але не отримала сертифікат щодо професійної, або парапрофесійної, або вищої освіти.

Акушерки – це медичні працівники, які успішно пройшли програму акушерського навчання, визнану у країні впровадження програми. До них відносяться зареєстровані акушерки, патронажні акушерки та медичні сестри-акушерки.

Медичні працівники без статусу лікаря – це професійні працівники охорони здоров'я, які можуть виконувати більшість діагностичних та клінічних функцій лікаря, але не мають лікарської освіти. Їх часто називають медичні працівники, клінічні співробітники, асистенти лікаря, практикуючі медичні сестри або клінічні медичні сестри; в деяких країнах ці люди відіграють важливу роль у догляді та лікуванні ВІЛ.

Медичні сестри – це особи, які мають повноваження працювати у галузі сестринської справи або пройшли навчання для отримання базових навичок медичної сестри. До них відносяться дипломовані медичні сестри, клінічні медичні сестри-спеціалісти, ліцензовані медичні сестри, молодші медичні сестри, стоматологічні медичні сестри та медичні сестри, що працюють у закладах надання первинної медичної допомоги.

Перерозподіл та делегування обов'язків – це раціональний перерозподіл задач від працівників охорони здоров'я, що пройшли більш тривале навчання, до працівників, що пройшли менш тривале навчання, а саме – непрофесійних медичних працівників.

Надання послуг

Прихильність – міра, якою поведінка особи (прийняття лікарських засобів, дотримання дієти та/або зміна способу життя) відповідає узгодженим рекомендаціям медичного працівника.

Континуум послуг щодо ВІЛ – це комплексний пакет послуг з тестування, профілактики, лікування та догляду, які надають людям з ризиком інфікування ВІЛ, людям, що живуть з ВІЛ, та їхнім сім'ям. Приклади таких послуг: комбінована профілактика ВІЛ, зокрема доконтактна профілактика; тестування на ВІЛ та перенаправлення для отримання допомоги; контроль

опортуністичних інфекцій та інших супутніх захворювань; початок, продовження та моніторинг АРТ; перехід на АРТ другого та третього ряду; паліативна допомога.

Видача АРТ клієнтам – це видача лікарських засобів особам, які вже отримують АРТ, між регулярними візитами до медичних закладів та оцінювання будь-яких нових ознак та симптомів, а також проведення моніторингу та підтримання прихильності.

Розповсюдження АРТ – це процес фізичного транспортування АРТ з однієї географічної точки до іншої. Необхідно розрізняти такі аспекти:

- оптове розповсюдження – транспортування великої кількості АРВ-препаратів на довгі відстані;
- клінічне розповсюдження або повторна видача препаратів – відбір, пакування і передача АРВ-препаратів, які відомі користувачам та вважаються найкращим варіантом схеми лікування з урахуванням наявних коштів, конкретним користувачам або їхнім опікунам;
- розповсюдження у громадах – це видача обмеженої кількості АРВ-препаратів в обмеженому географічному регіоні конкретним людям, які вже отримують АРТ.

Комплексні медичні послуги – це послуги, які регулюють та надають таким чином, щоб гарантувати отримання людьми континууму послуг, до складу яких входять заходи з покращення стану здоров'я, профілактика захворюваності, діагностика, лікування, клінічне ведення захворювань, реабілітація та паліативна допомога на різних рівнях та ланках медичної допомоги у межах системи охорони здоров'я, відповідно до їхніх потреб протягом всього життя.

Перенаправлення визначається як сукупність дій та заходів для заохочення осіб, що проходять тестування на ВІЛ та в яких виявлено ВІЛ, щодо отримування ними послуг з профілактики, лікування та догляду відповідно до статусу ВІЛ. У ВІЛ-позитивних людей це поняття стосується періоду, який починається з моменту виявлення ВІЛ до залучення особи до системи догляду або лікування.

Утримання у системі лікування означає, що людина, яка живе з ВІЛ та залучена до системи догляду у зв'язку з ВІЛ, регулярно отримує такі послуги відповідно до особистих потреб. До цієї категорії не відносяться особи, які померли або вийшли з-під нагляду.

Соціально-орієнтована медична допомога передбачає такий підхід до послуг, при якому свідомо сприймаються інтереси окремих осіб, сімей та громад, і вони виступають як учасники та бенефіціари надійних систем охорони здоров'я, що відповідають їхнім потребам та вподобанням гуманно й комплексно. Медичні послуги, що враховують інтереси людей, передбачають отримання людьми інформації та підтримки, необхідної для прийняття рішень та участі у власному лікуванні. Вони зосереджені на потребах та очікуваннях людей, а не на захворюваннях.

Підхід щодо громадського здоров'я враховує медичні потреби населення або загальний стан здоров'я людей; він не зосереджується на веденні окремих

випадків. Метою цього підходу є забезпечення максимального доступу населення до високоякісних послуг та лікарських засобів за допомогою спрощених та стандартизованих підходів, а також збереження балансу між впровадженням найкращих доведених стандартів медичної допомоги та методів, доцільних у масштабних програмах в умовах з обмеженими ресурсами. Основними елементами підходу громадського здоров'я при лікуванні ВІЛ є: використання спрощених формулярів лікарських засобів; широке застосування комбінацій лікарських засобів з фіксованим дозуванням для терапії першого ряду у дорослих, підлітків та дітей; безкоштовне надання медичної допомоги та лікарських засобів людям у місцях надання медичних послуг; децентралізація та інтеграція послуг, зокрема перерозподіл обов'язків; застосування спрощеного підходу до клінічного моніторингу.

КОРОТКИЙ ОГЛЯД

Ця настанова дає рекомендації щодо діагностики вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ), застосування АРВ-препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції та догляду за людьми, що живуть із ВІЛ. Вони структуровані відповідно до континууму послуг із тестування, профілактики, лікування та догляду у зв'язку з ВІЛ-інфекцією.

Обґрунтування

Вперше ВООЗ опублікувала «Настанову із застосування антиретровірусної терапії для лікування ВІЛ у дорослих та підлітків» у 2002 р. та «Настанову із застосування антиретровірусних препаратів для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини» – у 2004 р. За оновленням, проведеним у 2006 р., було введено до настанови концепцію з позиції громадського здоров'я із спрощеними та узгодженими схемами АРТ. У 2013 р. ВООЗ було вперше переглянуто та поєднано ці та інші настанови, пов'язані з АРТ, у зведену настанову, в якій розглянуто застосування АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ в усіх вікових групах та групах населення згідно з континуумом надання послуг у зв'язку з ВІЛ. Це видання, оприлюднене наприкінці 2015 р. та опубліковане у 2016 р., оновлює зведену настанову із застосування АРВ-препаратів 2013 р. на основі ретельного аналізу доказових даних та консультацій, проведених в середині 2015 р.

Спрощену зведену настанову було розроблено у відповідь на заяви програм окремих країн щодо необхідності включити всі вікові групи та групи населення з урахуванням як клінічних, так і оперативних аспектів. Дотримання цього підходу дозволяє узгодити всі рекомендації, що впливають на континуум послуг у зв'язку з ВІЛ, відповідно до позиції громадського здоров'я.

З 2013 р. у сфері ВІЛ відбулося декілька важливих змін. Щодо лікування, були отримані переконливі доказові дані, які свідчать, що ранній початок АРТ, порівняно з більш пізнім, призводить до кращих клінічних результатів у людей, що живуть із ВІЛ. Крім того, з'являються безпечніші та ефективніші АРВ-препарати, а новий клас препаратів – інгібіторів інтегрази – стає фінансово більш доступним у країнах з низьким та середнім рівнем доходів. Більшість країн перейшли або зараз переходять до надання довічної АРТ незалежно від кількості клітин CD4 усім вагітним жінкам та жінкам, що годують груддю. Крім того, багато країн впроваджують визначення вірусного навантаження як метод моніторингу людей, що знаходяться на АРТ, якому віддають перевагу. Новий метод визначення вірусного навантаження у місці надання послуг забезпечує можливість більш широкого застосування цього підходу.

Щодо профілактики, результати клінічних досліджень підтвердили ефективність АРВ-препарату тенофовіру дизопроксил фумарат (TDF), окремо або в комбінації з емтрицитабіном (FTC), при застосуванні під час доконтактної профілактики для попередження інфікування ВІЛ у різних умовах та групах населення. Впроваджуються нові інноваційні підходи до

тестування на ВІЛ, зокрема тестування вдома, на рівні громад та самостійне тестування. Можливості застосування АРВ-препаратів для більш ефективного лікування та профілактики ВІЛ швидко зростають.

Хоча країни знаходяться на різних етапах охоплення АРТ та впровадження рекомендацій настанови 2013 р., існує послідовна тенденція до більш раннього початку АРТ та розширення застосування АРВ-препаратів для профілактики ВІЛ з метою досягнення кращих результатів. Крім того, розуміння, що розширення доступу до тестування, лікування та профілактики ВІЛ в умовах найвищого тягара ВІЛ-інфекції для найбільш вразливих груп населення, а також докладання додаткових зусиль для вирішення проблеми стигматизації та дискримінації, є вкрай важливим для забезпечення постійного нагляду та посилення відповіді на епідемію.

Ця настанова містить декілька нових рекомендацій, зокрема щодо проведення довічної АРТ в усіх дітей, підлітків та дорослих, включаючи всіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю, які живуть з ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4. ВООЗ також розширила наведені раніше рекомендації щодо проведення доконтактної профілактики в обраних людей із значним ризиком інфікування ВІЛ. Були рекомендовані альтернативні схеми лікування першого ряду, зокрема застосування інгібіторів інтегрази як варіанту в умовах обмежених ресурсів та зниженого дозування основного рекомендованого препарату першого ряду – ефавіренцу (EFV) – для покращення переносності та зниження вартості. Через очікуваний вплив на громадське здоров'я нових рекомендацій щодо термінів початку АРТ та застосування доконтактної профілактики, що наявні у цій настанові, вони були оприлюднені у вересні 2015 р.

Впровадження всіх рекомендацій даної настанови на національному та міжнародному рівнях має важливе значення для визначення пріоритетів при розробленні програм, прийнятті рішень щодо фінансування та надання послуг. Як і видання 2013 р., ця настанова містить оперативні рекомендації, спрямовані на допомогу країнам у впровадженні нових підходів та посилення каскаду лікування. Ця настанова містить 10 нових рекомендацій щодо підвищення якості та ефективності надання послуг людям, що живуть із ВІЛ. Впровадження рекомендацій щодо початку АРТ в усіх людей означає, що більше людей почнуть АРТ раніше. Важливо відзначити, що у цій настанові ВООЗ наголошує на необхідності застосування диференційованих підходів до надання допомоги клієнтам у стабільному стані на фоні АРТ, а саме – зниження частоти візитів до медичних закладів та видача АРВ-препаратів на рівні громади. Такі заходи мають велике значення для країн з високим тягарем ВІЛ-інфекції, в яких необхідно надавати допомогу зростаючій кількості людей, що отримують АРТ, оскільки це дозволяє знизити навантаження на клієнтів та медичні заклади.

Друге видання «Зведеної настанови із застосування антиретровірусних препаратів» публікується в мінливому міжнародному контексті ВІЛ та охорони здоров'я в цілому. Мети із забезпечення лікуванням 15 млн людей з ВІЛ до кінця 2015 р. було досягнуто. З 2016 р. країнам необхідно посилити

зусилля задля досягнення амбіційних цілей стратегії Fast-Track до 2020 р., зокрема знизити рівень пов'язаної із ВІЛ смертності, а також стратегії «90–90–90»: 90% людей, що живуть із ВІЛ, знатимуть про свій статус; 90% людей, що живуть із ВІЛ та знають про свій статус, стабільно отримуватимуть АРТ; 90% всіх людей, що живуть із ВІЛ та знаходяться на АРТ, матимуть тривале пригнічення вірусного навантаження. Клінічні та оперативні рекомендації у цій настанові разом з рекомендаціями щодо надання послуг з тестування на ВІЛ та стратегічною інформацією, опублікованою у 2015 р., повинні допомогти у досягненні поставленої мети протягом наступних років, а також у визначенні інших пріоритетів у сфері охорони здоров'я та розробок у межах цілей сталого розвитку. Глобальна стратегія сектору охорони здоров'я з ліквідації ВІЛ протягом 2016–2021 рр., публікація якої очікується, описує внесок ВООЗ у досягнення цілей сталого розвитку, пов'язаних із ВІЛ та охороною здоров'я.

Процес розробки настанови

Це видання настанови було переглянуто відповідно до процедур, визначених Комітетом перегляду настанов ВООЗ. Нові клінічні та оперативні рекомендації у цій настанові ґрунтуються на підході до оцінювання доказів за Системою градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання (GRADE). Для обґрунтування рекомендацій у цій настанові використали моделювання, експертні консультації та приклади окремих країн. В процесі також були визначені основні пробіли у знаннях, які необхідно врахувати при плануванні майбутніх досліджень у сфері ВІЛ.

Цільова аудиторія

Основною цільовою аудиторією даної настанови є керівники національних програм боротьби з ВІЛ у країнах з низьким та середнім рівнем доходів. Крім того, настанова буде корисним джерелом інформації для практикуючих лікарів та допоможе керівникам агенцій з розвитку, міжнародним організаціям, неурядовим організаціям та іншим партнерам із впровадження програм визначити пріоритети на наступні декілька років. Настанова також буде мати цінність для людей, що живуть із ВІЛ, громад та громадських організацій, які відіграватимуть важливу роль в успішному впровадженні викладених у ній рекомендацій.

«Зведена настанова із застосування антиретровірусних препаратів» 2016 р. є важливим кроком у напрямку досягнення загальної мети, поставленої десятиріччя тому, а саме – щодо загальної доступності АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ, а також головної мети – припинення епідемії ВІЛ як основної загрози громадському здоров'ю до 2030 р.

КОРОТКИЙ ОГЛЯД РЕКОМЕНДАЦІЙ

В таблиці нижче наведено всі включені до цієї настанови рекомендації, зокрема їхню силу та якість доказових даних.

Розділ	Рекомендація
2. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: ДІАГНОСТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ	
2.2. Повторне тестування перед початком лікування	
WHO reminds national programmes to retest all newly diagnosed people with HIV. WHO information note – 22 October 2014. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/retest-newly-diagnosed-plhiv-full/en).	
	Програми національного рівня повинні охопити повторним тестуванням усіх людей, які нещодавно дізналися про свій статус або яким було попередньо діагностовано ВІЛ-інфекцію, перед їхнім перенаправленням до системи медичної допомоги та початком АРТ.
	Повторне тестування людей, залучених до АРТ, не є рекомендованим, оскільки існують потенційні ризики встановлення неправильного діагнозу, особливо в рамках діагностики <i>in vitro</i> , що спирається на використання зразків рідини з ротової порожнини (слини).
2.3. До- та післятестові послуги	
Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age. Geneva, World Health Organization. 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en).	
	Необхідно розгорнути відповідні ініціативи захисту приватної інформації та впровадити політики, закони і норми, спрямовані на попередження дискримінації та сприяння реалізації прав ЛЖВ. Це допоможе у створенні сприятливого середовища, в межах якого буде легше здійснити добровільне розкриття ВІЛ-статусу (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).
2.4. Принципи та підходи до надання послуг	
Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/).	
Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. Geneva, World Health Organization. 2007 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/pitc2007/en).	
2.4.1. Покращення якості та ефективності	Працівники, що пройшли спеціальне навчання, але не мають медичної освіти, під ретельним наглядом можуть незалежно здійснювати безпечне та ефективне тестування на ВІЛ-інфекцію із застосуванням ШТ ВІЛ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
2.4.2. Підходи до надання послуг з тестування на ВІЛ Послуги з тестування на ВІЛ на рівні медичного закладу й тестування та консультування за ініціативи медичного працівника (ТКІМП)	<i>Генералізована епідемія ВІЛ</i> ТКІМП слід пропонувати всім людям та у рамках всіх медичних послуг (зокрема разом із послугами з лікування ПСШ, вірусного гепатиту, ТБ, імунізації дітей віком до 5 років, лікування недостатності чи порушення харчування, допологового спостереження, а також разом із усіма послугами для ключових груп населення) як дієвий та ефективний спосіб ідентифікації людей з ВІЛ-інфекцією. <i>Концентрована епідемія ВІЛ</i> ТКІМП слід пропонувати особам (дорослі, підлітки та діти) у клінічних умовах, якщо в них наявні симптоми або медичні стани, що можуть вказувати на наявність ВІЛ-інфекції, включно із ймовірними та підтвердженими випадками ТБ. <i>Незалежно від епідемічного типу</i> ТКІМП слід пропонувати у закладах лікування недостатності чи порушення харчування, ПСШ, гепатиту та ТБ, жіночих консультаціях та закладах, що надають послуги ключовим групам населення. Стосовно ТБ, планове тестування на ВІЛ-інфекцію слід пропонувати всім особам із ймовірним та підтвердженим діагнозом ТБ; партнерам осіб зі встановленим діагнозом ТБ та відомим ВІЛ-статусом слід пропонувати добровільні ПТВ з допомогою у взаємному розкритті свого ВІЛ-статусу (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних відповідно до рекомендацій для партнерів усіх ЛЖВ), а програми контролю ТБ повинні гарантувати надання ПТВ у рамках своїх планових заходів та послуг.
Послуги з тестування на ВІЛ (ПТВ) на рівні громади	<i>Генералізована епідемія ВІЛ</i> ВООЗ рекомендує надання ПТВ на рівні громади із перенаправленням до послуг з профілактики, лікування та догляду на додачу до планового направлення до ТКІМП для усіх груп населення, особливо ключових груп населення (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). <i>Концентрована епідемія ВІЛ</i> ВООЗ рекомендує надання ПТВ на рівні громади із перенаправленням до послуг з профілактики, лікування та догляду на додачу до ТКІМП для ключових груп населення (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
2.5. Діагностика ВІЛ-інфекції у немовлят та дітей Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en). Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en). WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en).	
2.5.1. Загальний огляд	Наполегливо рекомендовано, щоб серологічне тестування на ВІЛ, використовуване для цілей клініко-діагностичного тестування, характеризувалося низькою чутливістю на рівні 99% та специфічністю на рівні 98% й проводилося у лабораторних умовах з гарантованою якістю (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Наполегливо рекомендовано, щоб вірусологічні аналізи на ВІЛ, використовувані у клініко-діагностичному тестуванні (зазвичай на 6-му тижні життя чи після цього віку), характеризувалися чутливістю на рівні мінімум 95%, оптимально – вище 98%, та специфічністю на рівні 98% чи більше й проводилися у лабораторних умовах з гарантованою якістю відповідно до стандартизованих та схвалених методик (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Наполегливо рекомендовано використовувати вірусологічні аналізи на ВІЛ для діагностики ВІЛ-інфекції серед немовлят та дітей віком до 18 місяців (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Для немовлят та дітей, що проходять вірусологічні тестування, наполегливо рекомендовано використовувати наступні тест-системи (та відповідні типи зразків): ДНК ВІЛ із застосуванням зразка цільної крові чи методу СКК; РНК ВІЛ із застосуванням плазми крові чи методу СКК; Us p24 Ag із застосуванням плазми крові чи методу СКК (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Наполегливо рекомендовано в усіх немовлят, що мають частий контакт з ВІЛ-інфекцією, проводити вірусологічне тестування на ВІЛ на 4–6-му тижні життя чи за першої ж можливості після досягнення цього віку (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
	Немовлятам із початково позитивним результатом вірусологічного тесту наполегливо рекомендовано розпочинати АРТ негайно, і разом з тим необхідно відібрати другий зразок для підтвердження першого позитивного результату вірусологічного тесту. Важливо не допустити затримки із початком АРТ. Негайний початок АРТ рятує життя, тому з ним не можна зволікати, паралельно очікуючи на результати підтверджувального тестування (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Наполегливо рекомендовано повертати результати вірусологічного тесту немовлят до клініки, дитині/матері/опікуну якомога швидше, найпізніший можливий термін – через 4 тижні з моменту забору зразка. Позитивні результати тестування повинні бути негайно передані матері за спрощеною схемою у якомога коротші терміни, що дозволить уможливити якомога швидший початок АРТ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Наполегливо рекомендовано, щоб усі немовлята з невідомим чи невизначеним^a ризиком інфікування ВІЛ були оглянуті у закладах охорони здоров'я при народженні чи у перші дні після появи на світ, при першому післяпологовому візиті (зазвичай на 4–6-му тижні) чи при одному із подальших візитів із встановлення стану здоров'я дитини, що дозволить оцінити частотність їхнього контакту з ВІЛ-інфекцією (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Наполегливо рекомендовано провести серологічний тест на ВІЛ у дітей, що мають частий контакт з ВІЛ-інфекцією, стан яких є задовільним, у віці близько 9 міс (або під час імунізаційного візиту). Немовлята, тестування яких було проведено із застосуванням реактивної серологічної тест-системи у віці 9 міс, повинні пройти й вірусологічний тест для ідентифікації осіб із позитивним ВІЛ-статусом для оцінювання потреби у АРТ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Наполегливо рекомендовано немовлятам із ознаками чи симптомами, характерними для ВІЛ-інфекції, пройти серологічний тест на ВІЛ і, якщо він позитивний (реактивний), – вірусологічний тест (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
	Наполегливо рекомендовано дітям (віком 18 міс чи старше) із підозрою на ВІЛ-інфекцію чи ризиком інфікування ВІЛ пройти серологічний тест на ВІЛ, який слід виконати відповідно до стандартного алгоритму діагностичного серологічного тестування на ВІЛ для дорослих (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Примітка. ^a Невідома частотність контактів з ВІЛ-інфекцією: у дитини є матір, вона ніколи не проходила тестування на ВІЛ. Невстановлена частотність контакту з ВІЛ-інфекцією: мати померла, неможливо провести тестування на ВІЛ.
2.5.2. Час проведення вірусологічного тесту	Додавання методу ампліфікації НК при народженні до вже існуючого методу РДН можна розглядати як засіб виявлення ВІЛ-інфекції у немовлят, що зазнають частого контакту з ВІЛ-інфекцією (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). НОВЕ
2.5.3. Методи діагностики ВІЛ-інфекції серед немовлят та дітей у закладах надання медичної допомоги	Тестування методом ампліфікації НК, розроблене та затверджене для використання у закладах надання медичної допомоги чи поруч із ними, можна використовувати у РДН (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). НОВЕ ШТ ВІЛ у рамках серологічного обстеження на ВІЛ можна використовувати з метою оцінювання ризику інфікування ВІЛ виключно для немовлят, молодших за 4 міс. Статус контакту із ВІЛ-інфекцією серед немовлят та дітей віком 4–18 міс повинен бути встановлений шляхом проведення серологічного тесту на ВІЛ у матері (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). НОВЕ ШТ ВІЛ для серологічного обстеження на ВІЛ можна використовувати у немовлят віком 9 міс з метою виключення ВІЛ-інфекції у асимптоматичних немовлят, що мають високий ризик інфікування ВІЛ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). ШТ ВІЛ для серологічного обстеження на ВІЛ можна використовувати для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей віком понад 18 міс відповідно до національної стратегії тестування (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).
2.5.4. Тестування на ВІЛ-інфекцію та консультування з ініціативи	За умови генералізованої епідемії, немовлята та діти з невідомим ВІЛ-статусом, які проходять стаціонарне лікування чи просто відвідують лікувальні заклади, що спеціалізуються на проблемах недостатності НОВЕ

Розділ	Рекомендація
медичного працівника для немовлят та дітей	чи порушення харчування, повинні у плановому порядку проходити тестування на ВІЛ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). За умови генералізованої епідемії, немовлятам та дітям з невідомим ВІЛ-статусом слід пропонувати тестування на ВІЛ-інфекцію у стаціонарних лікувальних закладах чи кабінетах щеплень (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).
2.6. Інші пріоритетні групи населення Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en). Guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en). Guidance on couples HIV testing and counselling, including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Geneva. World Health Organization. 2012 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/index.html). Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en).	
2.6.1. Підлітки	Послуги з тестування на ВІЛ із перенаправленням до отримання послуг з профілактики, лікування та догляду слід пропонувати підліткам із ключових груп населення за будь-яких епідеміологічних умов (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Підлітки з ВІЛ повинні отримати консультування щодо ряду потенційних переваг та ризиків розкриття свого ВІЛ-статусу, розширення прав та можливостей й підтримки у визначенні, чи варто, коли, як та кому розкривати свій ВІЛ-статус (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). <i>Генералізована епідемія ВІЛ</i> Послуги з тестування на ВІЛ із перенаправленням до отримання послуг з профілактики, лікування та догляду слід пропонувати усім підліткам в умовах генералізованої епідемії ВІЛ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). <i>Концентрована епідемія ВІЛ</i> Послуги з тестування на ВІЛ із перенаправленням до отримання послуг з профілактики, лікування та догляду повинні бути доступними підліткам за умов неінтенсивної чи концентрованої епідемії ВІЛ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
2.6.2. Вагітні жінки	<i>Умови, що характеризуються високим рівнем поширеності ВІЛ</i> ТКІМП для жінок слід розглядати як обов'язковий компонент пакету послуг з догляду в рамках усіх закладів, що надають послуги із допологового догляду, при народженні дитини, впродовж післяродового періоду та у закладах догляду за дітьми. В умовах, де грудне вигодовування є нормою, матері, результат тестування на ВІЛ яких є негативним, повинні періодично проходити повторне тестування впродовж усього періоду грудного вигодовування. Усі вагітні жінки, результат тестування на ВІЛ яких є негативним, повинні пройти повторне тестування у третьому триместрі, впродовж післяродового періоду та/або під час пологів з огляду на високий ризик інфікування ВІЛ впродовж вагітності. <i>Умови, що характеризуються низьким рівнем поширеності ВІЛ</i> ТКІМП для вагітних жінок можна сприйняти як частину допологового спостереження з метою: • уникнення передачі ВІЛ від матері до дитини; • інтеграції тестування на ВІЛ-інфекцію до інших ключових тестувань (вірусний гепатит, сифіліс тощо) залежно від актуальності за існуючих умов; • охоплення повторним тестуванням ВІЛ-негативних вагітних жінок із серодискордантних пар, ключових груп населення або ж за наявності поточного ризику інфікування ВІЛ.
2.6.3. Пари та партнери	Парам та партнерам слід пропонувати ПТВ з допомогою у взаємному розкритті особистого ВІЛ-статусу. Це стосується й пар та партнерів із ключових груп населення (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). В умовах допологового спостереження парам та партнерам слід пропонувати добровільні ПТВ з допомогою у взаємному розкритті особистого ВІЛ-статусу (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). ПТВ для пар та партнерів з допомогою у взаємному розкритті особистого ВІЛ-статусу слід пропонувати особам із відомим ВІЛ-статусом та їхнім партнерам (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
	даних для усіх осіб з ВІЛ-інфекцією незалежно від епідемічної ситуації; умовна рекомендація, низька якість доказових даних для ВІЛ-негативних осіб залежно від поширеності ВІЛ у конкретній країні).
2.6.5. Ключові групи населення	ПТВ слід пропонувати у плановому порядку особам з усіх ключових груп населення у громаді, зокрема у закладах закритого типу (в'язницях), та у закладах охорони здоров'я. Рекомендованими є ПТВ на рівні громади для ключових груп населення з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду на додачу до планових ПТВ у закладах охорони здоров'я за будь-яких епідеміологічних умов (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).
2.7. Діагностика Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en). Technical guidance update on quality assurance for HIV rapid diagnostic tests. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181244/1/WHO_HIV_2015.28_eng.pdf?ua=1&ua=1).	
	<i>Умови, що характеризуються високим рівнем поширеності ВІЛ</i> Коли поширеність ВІЛ в обстежуваній популяції становить понад 5%, ВІЛ діагностику слід проводити в осіб, яким вже було проведено два реактивні тести. В осіб із суперечливими результатами тестування, коли тест 1 – реактивний, тест 2 – нереактивний і тест 3 – реактивний, результат слід розглядати як суперечливий, а клієнту необхідно повернутися через 14 днів для проходження повторного тестування. В осіб із суперечливими результатами тестування, коли тест 1 – реактивний, тест 2 – нереактивний і тест 3 – нереактивний, остаточний результат слід вважати ВІЛ-негативним. <i>Умови, що характеризуються низьким рівнем поширеності ВІЛ</i> Коли поширеність ВІЛ в обстежуваній популяції становить менше 5%, ВІЛ діагностику слід проводити в осіб з трьома послідовними реактивними тестами. Коли в особи результат тесту 1 – реактивний, а тесту 2 – нереактивний, остаточний результат слід вважати ВІЛ-негативним. Проте у випадку отримання таких

Розділ	Рекомендація
	результатів та за умови, що тест 1 – це тест четвертого покоління (антитіло/антиген), а тест 2 – це тест виключно на антитіла, результат слід розглядати як суперечливий й особа повинна пройти повторне тестування через 14 днів. В осіб із суперечливими результатами тестування, коли тест 1 – реактивний, тест 2 – реактивний і тест 3 – нереактивний, результат слід розглядати як суперечливий, а клієнту необхідно повернутися через 14 днів для проходження повторного тестування. <i>Усі умови</i> ПТВ можуть спиратися на використання комбінації ШТ ВІЛ чи комбінації ШТ ВІЛ/імуноферментне діагностичне дослідження (EIA)/додаткові тест-системи, але не слід використовувати комбінацію EIA/лабораторний аналіз Вестерн-блот.
3. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: АНТИРЕТРОВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ	
3.1. Пероральна доконтактна профілактика для попередження передачі ВІЛ-інфекції	
	Пероральну ДКП, що містить тенофовіру НОВЕ дизопроксил фумарат (TDF), слід пропонувати як додаткову профілактичну опцію для людей з групи високого ризику інфікування ВІЛ у складі комбінованих заходів з попередження ВІЛ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).
3.2. Постконтактна профілактика	
Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach – December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en).	
	Схема ПКП ВІЛ із застосуванням двох АРВ-препаратів є ефективною, проте перевагу слід віддавати схемам із застосування трьох АРВ-препаратів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). <i>АРВ-схеми ПКП для дорослих та підлітків</i> TDF+3TC (або FTC) є рекомендованою основною схемою^a, якій слід надавати перевагу в рамках ПКП ВІЛ для дорослих та підлітків (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). LPV/r або ATV/r є рекомендованим третім препаратом, якому слід надавати перевагу в рамках ПКП ВІЛ для дорослих та підлітків (умовна рекомендація, низька

Розділ	Рекомендація
	якість доказових даних). За наявності, RAL, DRV/r або EFV можна розглядати як альтернативні схеми. <i>АРВ-схеми ПКП для дітей віком до 10 років</i> AZT+3TC є рекомендованою основною схемою, якій слід надавати перевагу в рамках ПКП ВІЛ для дітей віком до 10 років. ABC+3TC або TDF+3TC (або FTC) слід розглядати як альтернативні схеми (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). LPV/r є рекомендованим третім препаратом, якому слід надавати перевагу в рамках ПКП ВІЛ для дітей віком до 10 років (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Належними альтернативними схемами, що відповідають віковій категорії, є ATV/r, RAL, DRV, EFV та NVP. <i>Клінічні аспекти</i> NVP не слід застосовувати у дітей віком старше 2 років. <i>Практика призначень</i> Рецепт на 28-денний курс АРВ-препаратів в рамках ПКП ВІЛ виписують після проведення первинного оцінювання ризиків (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Консультування з прихильності до лікування^b рекомендовано особам, що тільки розпочинають ПКП ВІЛ (умовна рекомендація, середня якість доказових даних). Примітка. ^a Основна схема – це АРТ-схема з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) (що зазвичай складається з трьох АРВ-препаратів). ^b Поглиблений рівень консультування з прихильності до лікування включає базове оцінювання індивідуальних потреб, консультаційні сесії з питань прихильності до лікування, просвітницькі заходи та телефонні дзвінки з метою подальшого спостереження.
4. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: АНТИРЕТРОВІРУСНА ТЕРАПІЯ	
4.3. Коли починати АРТ	
4.3.1. Терміни початку АРТ у дорослих (>19 років)	НОВЕ АРТ слід починати в усіх дорослих ЛЖВ незалежно від клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ та при будь-якій кількості клітин CD4 (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Насамперед слід починати АРТ в усіх дорослих з важкою або пізньою клінічною стадією ВІЛ (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та у дорослих з кількістю

Розділ	Рекомендація
	клітин $CD4 \leq 350$ клітин/мм ³ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).
4.3.2. Терміни початку АРТ у вагітних жінок та жінок, що годують груддю	АРТ слід починати в усіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю, які живуть із ВІЛ, незалежно від клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ за будь-якої кількості клітин $CD4$ та продовжувати лікування довічно (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). НОВЕ
4.3.3. Терміни початку АРТ у підлітків (10-19 років)	АРТ слід починати в усіх підлітків-ЛЖВ незалежно від клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ та за будь-якої кількості клітин $CD4$ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). НОВЕ Пріоритетним є початок АРТ в усіх підлітків з важкою або пізньою клінічною стадією ВІЛ-інфекції (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та у підлітків з кількістю клітин $CD4 \leq 350$ клітин/мм ³ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).
4.3.4. Терміни початку АРТ у немовлят та дітей молодше 10 років	АРТ слід починати в усіх дітей-ЛЖВ незалежно від клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ та при будь-якій кількості клітин $CD4$: - у дітей з діагнозом, встановленим протягом першого року життя (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних); НОВЕ - у дітей-ЛЖВ віком 1–10 років (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). Пріоритетним є початок АРТ в усіх дітей віком до 2 років, дітей віком до 5 років з клінічними ознаками ВІЛ-інфекції 3–4 стадії за класифікацією ВООЗ або при кількості клітин $CD4 < 750$ клітин/мм ³ чи $CD4 < 25\%$, а також у дітей старше 5 років з клінічними ознаками ВІЛ-інфекції 3–4 стадії за класифікацією ВООЗ або кількістю клітин $CD4 < 350$ клітин/мм ³ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).
4.3.5. Терміни початку АРТ у дорослих та дітей з ТБ	АРТ необхідно розпочинати в усіх ЛЖВ із ТБ незалежно від кількості клітин $CD4$ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) ^a . НОВЕ Починати слід з лікування ТБ, а потім, якомога швидше, додавати АРТ протягом перших 8 тижнів лікування (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) ^a . У ВІЛ-позитивних осіб із ТБ, в яких відзначено виражену імуносупресію (наприклад, кількість клітин $CD4 < 50$

Розділ	Рекомендація
	клітин/мм³), слід починати АРТ протягом перших двох тижнів після початку протитуберкульозної терапії. АРТ слід починати у будь-якої дитини з активною формою ТБ якомога швидше незалежно від кількості клітин CD4 та клінічної стадії, а протягом 8 тижнів після початку АРТ починати протитуберкульозну терапію (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Примітка. ^a Якість доказових даних для цієї рекомендації було підвищено до високої у 2015 р. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).
4.4. З чого почати: АРТ першого ряду	
4.4.1. АРТ першого ряду для дорослих	АРТ першого ряду для дорослих^a складається з двох НІЗТ та нуклеозидного інгібітору зворотної транскриптази (ННІЗТ) або ІПЛІ: TDF+3TC (або FTC)+EFV у вигляді комбінації з фіксованим дозуванням (КФД) рекомендовано застосовувати як варіант початкової АРТ, якому слід надавати переваги (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Якщо комбінація TDF+3TC (або FTC)+EFV протипоказана або недоступна, рекомендовано застосовувати один з наступних альтернативних варіантів: • AZT+3TC+EFV; • AZT+3TC+NVP; • TDF+3TC (або FTC)+NVP (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). TDF+3TC (або FTC)+DTG або TDF+3TC (або FTC)+EFV в дозі 400 мг/добу можна застосовувати як альтернативний варіант для початку АРТ (умовна рекомендація, середня якість доказових даних). В усіх країнах слід припинити застосування d4T у схемах першого ряду з огляду на його загальновідомі метаболічні токсичні ефекти (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Примітка. ^a До дорослих осіб відносять вагітних жінок та жінок, що годують груддю (щодо додаткових рекомендацій див. блок 4.3). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health

Розділ	Рекомендація
	approach. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).
4.4.2. Комбінації з фіксованим дозуванням та схеми, які приймають один раз на добу	НОВЕ При проведенні АРТ перевагу слід надавати КФД та схемам, які приймають один раз на добу (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).
4.4.3. АРТ першого ряду для підлітків	Схема АРТ першого ряду для підлітків повинна складатися з двох НІЗТ, одного ННІЗТ або одного ПЛІ: • TDF+3TC (або FTC)+EFV у формі КФД є рекомендованою схемою при початку АРТ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних); • TDF+3TC (або FTC)+DTG або TDF+3TC (або FTC)+EFV₄₀₀^a можна використовувати як альтернативні схеми для початку АРТ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). НОВЕ Якщо застосування рекомендованих схем є неможливим через протипоказання або відсутність, слід застосовувати один з таких альтернативних варіантів (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних): ABC+3TC+EFV ABC+3TC+NVP AZT+3TC+EFV AZT+3TC+NVP TDF+3TC (або FTC)+NVP Примітка. ^a EFV в нижчій дозі (400 мг/добу).
4.4.4. АРТ першого ряду для дітей віком 3–10 років	У дітей віком від 3 до 10 років необхідно застосовувати одну з наведених нижче основних схем НІЗТ, за порядком наведення (умовна рекомендація, середня якість доказових даних ^a): • ABC+3TC; • AZT або TDF+3TC (або FTC). У дітей віком понад 3 роки EFV є рекомендованим ННІЗТ при лікуванні першого ряду, NVP є рекомендованою альтернативою (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Примітка. ^a Силу доказових даних переглянуто у 2015 р.
4.4.5. АРТ першого ряду для дітей віком до 3 років	Для немовлят та дітей до 3 років основним НІЗТ для схеми АРТ повинен бути ABC або AZT+3TC (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних) ^a .

Розділ	Рекомендація
	Схему на основі LPV/r необхідно застосовувати як схему АРТ першого ряду для всіх дітей-ЛЖВ молодше 3 років (36 міс) незалежно від застосування ННІЗТ. Якщо застосування LPV/r не є доцільним, необхідно починати лікування за схемою на основі NVP (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). За умови можливості проведення моніторингу вірусного навантаження, слід розглянути заміну LPV/r на EFV у 3-річному віці після досягнення вірусологічної супресії (умовна рекомендація, середня якість доказових даних)^a. Для немовлят та дітей віком менше 3 років, що живуть з ВІЛ, ABC+3TC+AZT рекомендовано як варіант для тих з них, в кого розвинувся ТБ на фоні застосування схеми АРТ, що містить NVP або LPV/r. Після завершення протитуберкульозної терапії застосування цієї схеми слід припинити та повернутися до застосування первинної (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Примітка. ^a Переглянуто у 2015 р.
4.4.7. Профілактика у немовлят	НОВЕ Немовлята, що народжені у ВІЛ-позитивних матерів та знаходяться у групі високого ризику інфікування ВІЛ^a, повинні отримувати подвійну профілактику AZT (два рази на добу) та NVP (один раз на добу) протягом принаймні перших шести тижнів життя незалежно від того, чи вони знаходяться на грудному вигодовуванні, чи отримують суміш (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Немовлята, що знаходяться на грудному вигодовуванні та належать до групи високого ризику інфікування ВІЛ, зокрема ті немовлята, в яких вперше виявлено контакт із ВІЛ у післяпологовому періоді, повинні продовжувати профілактику новонароджених протягом додаткових 6 тижнів (всього 12 тижнів профілактики новонароджених) із застосуванням AZT (два рази на добу) та NVP (один раз на добу) або лише NVP (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
	Новонароджені у матерів, що знаходяться на АРТ та годують груддю, повинні отримувати профілактику новонароджених із застосуванням NVP щодня протягом шести тижнів. Якщо немовлята знаходяться на альтернативному вигодовуванні, вони повинні отримувати профілактику новонароджених із застосуванням NVP щодня протягом 4–6 тижнів (або AZT два рази на тиждень) (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних лише для новонароджених, що знаходяться на альтернативному вигодовуванні). Примітка. ^a Новонароджені відносяться до групи високого ризику, якщо вони: • народжені у жінок із встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, які отримували АРТ протягом менше 4 тижнів до часу пологів; • народжені у жінок із встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції та з вірусним навантаженням >1000 копій/мл за 4 тижні до пологів, якщо є можливість визначити вірусне навантаження; • народжені у жінок, в яких ВІЛ було вперше виявлено під час вагітності або годування груддю; • були виявлені вперше у післяпологовому періоді з негативним або позитивним результатом пренатального тестування на ВІЛ.
4.4.8. Годування немовлят у контексті ВІЛ	Національним або регіональним органам охорони здоров'я слід прийняти рішення, чи взагалі буде включено до медичних послуг консультування та підтримка матерів-ЛЖВ щодо одночасного годування груддю та отримання АРТ^a, чи більш доцільним буде уникати грудного вигодовування. За умови, коли національні органи охорони здоров'я прийняли рішення щодо просування та підтримання послугами охорони материнства і дитинства годування груддю на фоні АРТ (що максимально підвищить шанси немовлят, народжених у ВІЛ-позитивних матерів, на виживання без ВІЛ), матері-ЛЖВ повинні годувати своїх дітей виключно груддю протягом перших 6 місяців життя, вводячи додатковий прикорм після 6 місяців, та продовжуючи грудне вигодовування принаймні до 12 місяців^b. Грудне вигодовування слід припинити лише за умови, якщо без грудного молока можна забезпечити відповідне, з огляду на поживність, та безпечне харчування (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних для перших 6 місяців; низька якість доказових даних для 12 місяців).

Розділ	Рекомендація
	Примітка. ^a Всі жінки-ЛЖВ відповідають критеріям початку АРТ незалежно від кількості клітин CD4. ^b Для ВІЛ-позитивних немовлят подовжене грудне вигодовування є корисним і його слід продовжувати, доки це буде доцільно. Guidelines on HIV and infant feeding 2010. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en).
4.5. Моніторинг відповіді на АРТ та діагностика невдачі лікування	
4.5.2. Моніторинг відповіді на АРТ та діагностика невдачі лікування)	Регулярний моніторинг вірусного навантаження можна проводити на 6-му, 12-му місяці та кожні 12 місяців після цього, якщо стан людини є стабільним на фоні застосування АРТ, щоб узгодити проведення цього моніторингу із стандартним моніторингом та звітуванням щодо результатів тестування^a (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).
	За умови можливості проведення регулярного моніторингу вірусного навантаження, можна припинити моніторинг кількості клітин CD4 в осіб, що знаходяться у стабільному стані на фоні АРТ та в яких відзначено вірусологічну супресію^b (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).
	Примітка. ^a Визначення вірусного навантаження слід проводити недовзі після початку АРТ (протягом 6 місяців), на 12-му місяці та кожні 12 місяців після цього для виявлення невдачі лікування. Якщо регулярне визначення вірусного навантаження неможливе, для діагностики невдачі лікування можна використовувати визначення кількості клітин CD4 та клінічний моніторинг з проведенням цілеспрямованого визначення вірусного навантаження для підтвердження вірусологічної невдачі, за першої можливості. ^b За визначенням ВООЗ, люди на фоні АРТ знаходяться у стабільному стані, якщо вони відповідають таким критеріям: отримують АРТ протягом 1 року, не мають активних захворювань або вагітності, добре розуміють необхідність довічної прихильності до лікування та мають докази успішного лікування (два результати визначення вірусного навантаження <1000 копій/мл). У розділі 6 цієї настанови, що стосується надання медичних послуг, наведено додатковий критерій: «відсутні небажані побічні реакції, які вимагають постійного моніторингу», проте цієї рекомендації він не стосується. Визначення вірусного навантаження рекомендовано як найкращий метод моніторингу для діагностики та підтвердження невдачі лікування^a (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
	Якщо регулярне визначення вірусного навантаження неможливе, для діагностики невдачі лікування слід використовувати визначення кількості клітин CD4 та клінічний моніторинг (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Вірусологічна невдача визначається як стійке виявлення вірусного навантаження на рівні >1000 копій/мл (два послідовних визначення вірусного навантаження протягом 3-місячного інтервалу з підтримкою прихильності між дослідженнями) як мінімум через 6 міс після початку нової схеми АРТ. Для визначення вірусного навантаження можна використовувати зразки венозної або капілярної СКК. Для визначення вірусологічної невдачі при використанні зразків СКК граничним значенням вважається 1000 копій/мл, як визначено і для дослідження плазми крові^a (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). НОВЕ Примітка. ^a Для визначення вірусного навантаження перевагу надають зразкам плазми крові. Зразки СКК рекомендовано використовувати за умови, коли логістичні, інфраструктурні та оперативні перешкоди заважають проведенню регулярного моніторингу вірусного навантаження з використанням зразків плазми крові.
4.8. АРТ другого та третього ряду	
4.8.1. АРТ другого ряду для дорослих та підлітків	Схема АРТ другого ряду у дорослих повинна складатися з двох НІЗТ плюс ІІ, посилений RTV. Рекомендовано наступну послідовність варіантів НІЗТ другого ряду: - після невдачі зі схемою першого ряду на основі TDF+3ТС (або FTC), слід застосовувати AZT+3ТС як основу з НІЗТ у схемах другого ряду; - після невдачі зі схемою першого ряду на основі AZT або d4T+3ТС, слід застосовувати TDF+3ТС (або FTC) як основу з НІЗТ у схемах другого ряду. Застосування основних НІЗТ у формі КФД рекомендовано як підхід, якому слід надавати переваги (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Термостабільні КФД ATV/г та LPV/г є варіантами посилених ІІ, яким слід надавати переваги, для АРТ другого ряду (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
	Термостабільні КФД DRV/г можна застосовувати як альтернативний варіант посиленого ІІ для АРТ другого ряду (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). НОВЕ Комбінацію RAL плюс LPV/г можна застосовувати як альтернативну схему АРТ другого ряду (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).
4.8.2. АРТ другого ряду для дітей	Після невдачі лікування із застосуванням схеми першого ряду на основі LPV/г дітей віком до 3 років слід переводити на схему другого ряду на основі RAL (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). НОВЕ Після невдачі лікування із застосуванням схеми першого ряду на основі LPV/г дітей віком старше 3 років слід переводити на схему другого ряду, що містить два НІЗТ+EFV або RAL (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Після невдачі лікування із застосуванням схеми першого ряду на основі ННІЗТ дітей слід переводити на схему з посиленням ІІ. Переваги слід надавати LPV/г або ATV/г (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Після невдачі лікування із застосуванням схеми першого ряду, що складалася з ABC або TDF+3TC (або FTC), рекомендованим варіантом на основі НІЗТ для АРТ другого ряду є AZT+3TC (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Після невдачі лікування із застосуванням схеми першого ряду, що складалася з AZT або d4T+3TC (або FTC), рекомендованим варіантом на основі НІЗТ для АРТ другого ряду є ABC або TDF+3TC (або FTC) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).
4.8.3. АРТ третього ряду	Національні програми повинні розробити стратегії для АРТ третього ряду (умовні рекомендації, низька якість доказових даних). Схеми третього ряду повинні включати нові препарати з мінімальним ризиком виникнення перехресної резистентності до раніше використовуваних схем, зокрема схем на основі ІІІІ та ННІЗТ, та ІІ другого покоління (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
	Люди з невдачею лікування за схемою другого ряду, за відсутності нових варіантів лікування АРВ-препаратами, повинні продовжувати застосування переносної схеми (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).
5. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: ЛІКУВАННЯ ПОШИРЕНИХ КОІНФЕКЦІЙ ТА СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ	
5.2. Профілактика, скринінг та лікування поширених коінфекцій	
5.2.1. Профілактика ко-тримоксазолом	Профілактику СТХ рекомендовано дорослим (зокрема вагітним жінкам) з важкою або пізньою клінічною стадією ВІЛ (стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або кількістю клітин $CD4 \leq 350$ клітин/мм³ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). • В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику СТХ слід починати незалежно від кількості клітин CD4 або стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ (умовна рекомендація, середня якість доказових даних). • Профілактику СТХ може бути припинено у дорослих ЛЖВ (зокрема у вагітних жінок-ЛЖВ) у стабільному стані на фоні АРТ з ознаками відновлення імунітету та наявністю вірусологічної супресії (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). • В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику СТХ слід продовжувати незалежно від кількості клітин CD4 або клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ (умовна рекомендація, середня якість доказових даних). Стандартну профілактику СТХ слід проводити в усіх ВІЛ-позитивних осіб з активною формою ТБ незалежно від кількості клітин CD4 (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Профілактику СТХ рекомендовано проводити у немовлят, дітей та підлітків, що живуть із ВІЛ, незалежно

Розділ	Рекомендація
	від клінічних показників та стану імунної системи. Пріоритет слід надавати всім дітям до 5 років незалежно від кількості клітин CD4 і клінічної стадії ВІЛ та дітям з важкою або пізньою клінічною стадією ВІЛ (стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або кількістю клітин $CD4 \leq 350$ клітин/мм³ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). • В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику СТХ слід продовжувати до досягнення дорослого віку незалежно від того, чи надається АРТ (умовна рекомендація, середня якість доказових даних). • В умовах з низьким рівнем поширеності малярії та бактеріальних інфекцій профілактику СТХ можна припинити у дітей віком від 5 років у стабільному клінічному стані та/або з ознаками вірусологічної супресії на фоні проведення АРТ принаймні шість місяців та з кількістю клітин $CD4 > 350$ клітин/мм³ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Профілактику СТХ рекомендовано починати у немовлят, що мають контакт із ВІЛ, віком від 4 до 6 тижнів та продовжувати до моменту виключення ВІЛ-інфекції за допомогою ВІЛ-тестування, що відповідає віку, для встановлення кінцевого діагнозу після повного припинення грудного вигодовування (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of cotrimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach – December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en).
5.2.2. Туберкульоз	Метод Хpert МТВ/RIF слід застосовувати замість традиційного мікроскопічного, культурального дослідження та дослідження чутливості до препаратів у дорослих та дітей з підозрою на МРТБ або асоційований з ВІЛ ТБ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних для дорослих, дуже низька якість доказових даних для дітей).

Розділ	Рекомендація
	Методу Xpert MTB/RIF слід надавати переваги перед стандартним мікроскопічним та культуральним дослідженням при діагностичному дослідженні зразків спинномозкової рідини в осіб із підозрою та туберкульозний менінгіт (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Метод Xpert MTB/RIF можна застосовувати замість звичайних методів (стандартного мікроскопічного, культурального та гістопатологічного дослідження) при дослідженні окремих нереспіраторних зразків (лімфатичних вузлів та інших тканин) в осіб із підозрою на позалегеневий ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: WHO policy update. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/tb/laboratory/xpert_policyupdate/en). За виключенням випадків, конкретно описаних нижче, у ЛЖВ з низьким показником кількості клітин CD4 або тяжко хворих^a не слід застосовувати дослідження сечі на виявлення LF-LAM-антигену для діагностики ТБ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Метод LF-LAM можна застосовувати як допоміжний метод діагностики активної форми ТБ у госпіталізованих дорослих ЛЖВ з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) при кількості клітин CD4$\leq$100 клітин/мм³ або тяжко хворих незалежно від кількості клітин CD4, або з невизначеним рівнем кількості клітин CD4 (умовна рекомендація, низька якість доказових даних)^b. Метод LF-LAM не слід застосовувати як скринінгове дослідження на виявлення активної форми ТБ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Примітка. ^a «Тяжко хворі» визначаються за чотирма основними ознаками небезпеки: частота дихання >30/хв, температура тіла >39°C, частота скорочень серця >120/хв та нездатність рухатися без сторонньої допомоги. ^b Визначена на основі узагальнених даних щодо стаціонарних клієнтів, ця рекомендація також стосується дорослих амбулаторних клієнтів-ЛЖВ з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегеневого) при кількості клітин CD4$\leq$100

Розділ	Рекомендація
	клітин/мм³ або тяжко хворих^a незалежно від кількості клітин CD4 або з невизначеним рівнем кількості клітин CD4. Ця рекомендація також стосується дітей-ЛЖВ з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегенового); вона визначена на основі узагальнених даних щодо дорослих, враховуючи крайню обмеженість даних та занепокоєність щодо низької специфічності дослідження сечі із застосуванням тесту LF-LAM у дітей. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: Policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633_eng.pdf). ВІЛ-позитивним людям із ТБ та людям із ТБ, які живуть в умовах значної поширеності ВІЛ, слід призначати схему лікування, що містить рифампіцин. Оптимальна частота дозування – щоденно протягом інтенсивної та підтримувальної фази (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, World Health Organization. 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en).
Профілактичне лікування ізоніазидом (ПЛІ)	У дорослих та підлітків, що живуть із ВІЛ, необхідно проводити скринінг за допомогою клінічного алгоритму; мало ймовірно, що особи, які не повідомляють про жоден із симптомів, а саме – кашель, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість, мають активну форму ТБ – їм необхідно запропонувати ПЛІ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, з невідомим або позитивним результатом туберкулінової проби слід проводити ПЛІ протягом принаймні шести місяців у складі комплексної допомоги щодо ВІЛ. ПЛІ необхідно призначати таким особам незалежно від ступеня імуносупресії, а також особам, що знаходяться на АРТ, людям, що раніше проходили лікування ТБ, та вагітним жінкам (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, з невідомим або позитивним результатом туберкулінової проби, а також за умови виключення в них діагнозу ТБ, слід проводити ПЛІ протягом принаймні 36 днів. ПЛІ необхідно призначати таким особам незалежно від того, чи вони отримують АРТ. ПЛІ необхідно призначати незалежно від ступеня імуносупресії, лікування ТБ в

Розділ	Рекомендація
	анамнезі та вагітності (умовна рекомендація, середня якість доказових даних). Малоймовірно, що діти-ЛЖВ, які нормально набирають масу тіла, не мають лихоманки або кашлю, мають активну форму ТБ. Вірогідно, що діти-ЛЖВ, які погано набирають масу тіла, мають лихоманку, кашель або контактують із особою з ТБ, мають активну форму ТБ і потребують обстеження на ТБ та інші захворювання. Якщо обстеження не виявляє ТБ, їм слід запропонувати ПЛІ незалежно від віку (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Діти-ЛЖВ старше 12 міс, які мають низьку ймовірність наявності ТБ за скринінгом на основі симптомів та не мають контакту із особою з ТБ, повинні отримувати ПЛІ протягом шести місяців (10 мг/кг маси тіла/добу) у межах комплексної допомоги щодо ВІЛ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Серед немовлят-ЛЖВ віком до 12 місяців лише ті, хто має контакт із особою з ТБ та проходять обстеження на ТБ (шляхом досліджень), повинні отримувати ПЛІ протягом шести місяців, якщо під час обстеження не виявлено ТБ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Всі діти-ЛЖВ після успішного лікування ТБ повинні отримувати ПЛІ протягом додаткових шести місяців (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization. 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).
Інфекційний контроль	<i>Адміністративні аспекти (комітет та протоколи з інфекційного контролю на рівні закладу)</i> Забезпечення наявності системи сортування для виявлення людей з підозрою на ТБ та мінімізація затримки оперативної діагностики (наприклад, метод Xpert MTB/RIF). Відокремлення людей з підозрюваним або підтвердженим ТБ. Забезпечення етикету кашлю та гігієни органів дихання. Мінімізація часу, проведеного у закладі охорони здоров'я (наприклад, шляхом залучення громади) (всі

Розділ	Рекомендація
	рекомендації щодо адміністративних аспектів: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). <i>Медичні працівники та опікуни</i> Інформування та заохочення медичних працівників, що мають симптоми ТБ, до проходження діагностичних обстежень, а також ВІЛ-тестування та консультування. Забезпечення комплексного лікування ВІЛ-позитивних співробітників (АРТ та ПЛІ) та переведення медичних працівників-ЛЖВ у місця з нижчим ризиком (всі рекомендації щодо медичних працівників: наполеглива рекомендація в умовах високої поширеності ВІЛ, умовна рекомендація в умовах низької поширеності ВІЛ, висока якість доказових даних). <i>Використання респіраторів</i> Забезпечення медичних працівників, що доглядають за людьми з інфекційним ТБ (підозрюваним або підтвердженим), засобами особистого захисту (маски, респіратори, що відповідають або перевищують стандарти №95, встановлені CDC/NIOSH, або стандарти FFP2, сертифіковані CE) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). <i>Контроль за станом навколишнього середовища</i> Вентиляція (природна та/або механічна) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Герміцидне ультрафіолетове опромінення верхньої частини кімнати (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva, World Health Organization. 2009 (http://www.who.int/tb/publications/2009/9789241598323/en).
МРТБ та ВІЛ	Починати АРТ рекомендовано в усіх ЛЖВ, які також мають МРТБ та потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4 якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозного лікування (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva, World Health Organization. 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf).

Розділ	Рекомендація
5.2.3. Криптококова інфекція	
Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva, World Health Organization. 2011 (www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en).	
Діагностування криптококової інфекції	Кращим методом діагностики є негайне проведення спинномозкової пункції з вимірюванням тиску спинномозкової рідини та виконання експрес-тесту на визначення CrAg у спинномозковій рідині або сироватці крові (метод латекс-аглотинації (LA) або імунохроматографічний аналіз (LFA – lateral flow assay) (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).
Профілактика криптококової інфекції	Проведення регулярної протигрибкової первинної профілактики криптококозу у ВІЛ-позитивних осіб з кількістю клітин CD4<100 клітин/мм³ при негативному результаті аналізу на CrAg або при невідомому CrAg-статусі до початку АРТ не рекомендовано, за винятком тих випадків, коли початок АРТ, вірогідніше, буде відкладено на тривалий термін (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних). Розглянути питання щодо регулярного скринінгу на CrAg у сироватці або плазмі крові до початку АРТ з подальшим проведенням протигрибкового лікування при CrAg-позитивному статусі для уповільнення розвитку криптококової інфекції можна у таких випадках: • в осіб з кількістю клітин CD4<100 клітин/мм³; • за умови високої поширеності (>3%)^a криптококової антигенемії в обстежуваній популяції (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). Примітка. ^aЗа даними нещодавно проведеного дослідження, порогова захворюваність, вище якої скринінг стає економічно доцільним, становить 1% при використанні LFA (Meya D, Rajasingham R, Rolfes M, Birkenkamp K, Boulware D. Cost benefit of integrating cryptococcal antigen screening and preemptive treatment into routine HIV care. In: International AIDS Conference, Washington DC, 22–27 July 2012. Abstract MOAB0102). Граничний показник економічної доцільності залежить від поширеності захворювання та, цілком ймовірно, змінюється залежно від вартості застосовуваного дослідження для виявлення антигену (LA проти LFA) та вартості медикаментозного лікування.
Індукційні, консолідуючі та підтримувальні схеми	В індукційній фазі лікування ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей з криптококовим захворюванням (менінгеальною або дисемінованою неменінгеальною формами) рекомендовано застосування таких

Розділ	Рекомендація
протигрибкової терапії	двотижневих протигрибкових схем (за порядком наведення): • амфотерицин В+флуцитозин (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних); • амфотерицин В+флуконазол (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних); • короткий курс амфотерицину В (5–7 днів) +флуконазол у високих дозах (до завершення 2-тижневої індукції) за умови неможливості застосування протягом всього двотижневого періоду індукції мінімального комплексу – попередньої гідратації та відновлення електролітів, а також проведення моніторингу та контролю токсичності (умовна рекомендація, низька якість доказових даних); • флуконазол у високих дозах+флуцитозин, якщо амфотерицин В недоступний (умовна рекомендація, низька якість доказових даних); • флуконазол у високих дозах, якщо амфотерицин В недоступний (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). Для консолідуючої фази лікування ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей з криптококовим менінгітом та дисемінованою неменінгеальною формою рекомендовано застосування наступних 8-тижневих схем протигрибкової терапії: • флуконазол в дозі 400–800 мг/добу після проведення 2-тижневої індукційної терапії амфотерицином В (від 6–12 мг/кг маси тіла/добу до 400–800 мг/добу для вікових груп до 19 років); • флуконазол в дозі 400–800 мг/добу після проведення індукційного лікування коротким курсом амфотерицину В або флуконазолом (флуконазол в дозі від 12 мг/кг маси тіла/добу до 800 мг/добу для вікових груп до 19 років) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Для підтримувального лікування криптококової інфекції у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей рекомендовано застосування флуконазолу у пероральній формі в дозі 200 мг/добу (від 6 мг/кг маси тіла/добу до 200 мг/добу для вікових груп до 19 років) (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
	При локалізованому неменінгеальному ураженні або в осіб з позитивним результатом аналізу на CrAg у сироватці крові (якщо активна форма криптококового менінгіту виключена) рекомендовано застосовувати наступну схему: флуконазол в дозі 800 мг/добу (або 12 мг/кг маси тіла/добу для вікових груп 19 років) протягом двох тижнів, потім – 400 мг/добу (або від 6 мг/кг маси тіла/добу до 400–800 мг/добу для вікових груп до 19 років) протягом восьми тижнів із подальшою безперервною підтримувальною терапією флуконазолом в дозі 200 мг/добу. Оптимальну схему протигрибової терапії для цієї групи ще необхідно визначити (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).
Попередження, моніторинг та лікування токсичних ефектів амфотерицину В	У ВІЛ-позитивних дорослих, в яких застосовують схему на основі амфотерицину В для лікування криптококової інфекції, рекомендовано впровадження мінімального комплексу заходів щодо профілактики, моніторингу та контролю токсичності для попередження виникнення серйозних токсичних ефектів (гіпокаліємії та нефротоксичності) (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).
Терміни початку АРТ	У ВІЛ-позитивних людей з криптококовим менінгітом не рекомендовано негайно починати АРТ з огляду на високий ризик виникнення СВІС, який може становити загрозу для життя (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). При встановленому діагнозі криптококового менінгіту слід відкласти початок АРТ до появи ознак стійкої клінічної відповіді на протигрибову терапію – після 4 тижнів індукційного та консолідаційного лікування амфотерицином В у комбінації з флуцитозином чи флуконазолом або після 4–6 тижнів індукційного та консолідаційного лікування флуконазолом у пероральній формі у високих дозах (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).
Відміна підтримувальної терапії протигрибовими препаратами класу азолів (вторинна профілактика)	У ВІЛ-позитивних дорослих та підлітків з успішним лікуванням криптококозу (менінгеального та неменінгеального) припиняти підтримувальну протигрибову терапію рекомендовано на підставі наступних критеріїв: • якщо відсутня можливість визначення вірусного навантаження ВІЛ: стабільний стан і прихильність клієнтів до АРТ та протигрибової

Розділ	Рекомендація
	підтримувальної терапії протягом принаймні одного року; якщо є можливість визначення вірусного навантаження ВІЛ: стабільний стан і прихильність клієнтів до АРТ та протигрибкової підтримувальної терапії протягом принаймні одного року із визначенням в них кількості клітин $CD4 \geq 100$ клітин/мм³ (два вимірювання з інтервалом у 6 міс) та наявністю вірусологічної супресії (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). У ВІЛ-позитивних дітей віком 2–5 років з успішним лікуванням криптококозу (менінгеального та неменінгеального) припиняти підтримувальну протигрибкову терапію рекомендовано у наступних випадках: якщо дитина стабільна, має прихильність до АРТ та протигрибкової підтримувальної терапії протягом принаймні одного року, відсотковий показник кількості клітин $CD4$ становить в неї понад 25% або кількість клітин $CD4 > 750$ клітин/мм³ (два вимірювання з інтервалом у 6 міс) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Підтримувальну терапію криптококової інфекції не слід припиняти у дітей віком до двох років (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Підтримувальну терапію криптококозу слід відновити, якщо кількість клітин $CD4$ знижується до ≤ 100 клітин/мм³ у ВІЛ-позитивних дорослих та підлітків (або кількість клітин $CD4 \leq 25\%$ чи 750 клітин/мм³ у дітей віком 2–5 років) або якщо відзначено клінічні ознаки 4-ї стадії за класифікацією ВООЗ незалежно від віку особи (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).
5.3. Профілактика, скринінг та лікування інших супутніх захворювань у людей, що живуть з ВІЛ, й надання їм тривалої допомоги	
5.3.1. Оцінювання та лікування неінфекційних захворювань	Оцінювання та контроль ризику виникнення ССЗ слід проводити в усіх ЛЖВ за стандартними протоколами, рекомендованими для загального населення^a (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Примітка. ^aПротокол ВООЗ PEN стосується скринінгу на ССЗ людей із такими ознаками: вік > 40 років, курці, особи з артеріальною

Розділ	Рекомендація
	гіпертензією або цукровим діабетом, ожиріння (жінки з окружністю талії >90 см та чоловіки із окружністю талії >110 см), наявність цукрового діабету або ранніх ССЗ у сімейному анамнезі. Детальніше про PEN див. за посиланням: www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en .
5.3.2. Оцінювання та лікування депресії у людей, що живуть з ВІЛ	Оцінювання та лікування депресії слід включити до комплексу послуг з надання допомоги при ВІЛ-інфекції для всіх ЛЖВ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). НОВЕ
6. Надання послуг	
6.4. Перенаправлення з тестування на ВІЛ до отримання медичної допомоги	
6.4.1. Втручання для забезпечення вчасного перенаправлення	Після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції слід запропонувати людині низку допоміжних втручань для своєчасного залучення всіх ЛЖВ до системи лікування та допомоги (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Наведені нижче втручання підвищують ефективність залучення до системи лікування та допомоги після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції: • послідовні втручання, що скорочують час між встановленням діагнозу та початком лікування, зокрема: 1) інтенсифікація перенаправлення людей до лікування; 2) підтримка при розкритті ВІЛ-статусу; 3) супровід клієнтів; 4) підготовка персоналу до надання численних послуг; 5) надання стандартних послуг (середня якість доказових даних); • взаємна підтримка за принципом «рівний–рівному»^a та орієнтування на забезпечення перенаправлення (середня якість доказових даних); • підхід до покращення якості із застосуванням заходів щодо покращення перенаправлення (низька якість доказових даних). Примітка. ^a Взаємна підтримка за принципом «рівний–рівному» включає підтримку з боку ЛЖВ-консультантів. НОВЕ
6.4.2. Визначення кількості клітин CD4 за місцем надання допомоги	Визначення кількості клітин CD4 за місцем надання допомоги дозволяє виявити людей, які потребують першочергового включення до системи лікування та негайного початку АРТ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). НОВЕ
6.4.3. Зв'язок із лабораторіями	Для забезпечення максимально швидкого впровадження заходів за результатами РДН та інших основних лабораторних досліджень результати НОВЕ

Розділ	Рекомендація
	досліджень можна надавати в електронному вигляді (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).
6.5. Утримання у системі лікування	НОВЕ Програми повинні передбачити підтримку ЛЖВ з боку громади для кращого утримання у системі лікування ВІЛ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Наведені нижче втручання на рівні місцевої громади сприяють утриманню клієнтів у системі лікування: • комплекс втручань на рівні громади^a (діти: низька якість доказових даних; дорослі: дуже низька якість доказових даних); • спільноти щодо підвищення прихильності^b (середня якість доказових даних); • додаткові заходи для осіб з високим ризиком (дуже низька якість доказових даних). Примітка. ^aЗахист інтересів клієнта, лікування та підтримка за принципом «рівний–рівному», що забезпечує дотримання схеми лікування та надання психосоціальної підтримки у місцевій громаді. ^b Взаємна підтримка за принципом «рівний–рівному», видача АРВ-препаратів та обстеження, що проводять не у клініці або непрофесійні медпрацівники.
6.6. Прихильність до лікування	НОВЕ Для ЛЖВ необхідно проводити втручання з підтримки прихильності до лікування (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Втручання з покращення прихильності та досягнення вірусологічної супресії: • взаємне консультування за принципом «рівний–рівному» (середня якість доказових даних); • телефонні текстові повідомлення (середня якість доказових даних); • засоби нагадування (середня якість доказових даних); • когнітивно-поведінкова терапія (середня якість доказових даних); • тренінги щодо розвитку поведінкових навичок та прихильності до лікування (середня якість доказових даних); • застосування КФД та схем, які приймають один раз на добу (середня якість доказових даних).
6.7. Частота відвідувань закладу	Людам у стабільному стані на фоні АРТ рекомендовано знизити частоту відвідувань НОВЕ

Розділ	Рекомендація
охорони здоров'я та відпуску препаратів	медичного закладу (кожні 3–6 міс) (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)^a. Людам у стабільному стані на фоні АРТ рекомендовано знизити частоту відвідувань для отримання лікарських засобів (кожні 3–6 міс) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних)^b. Примітка. ^a Призначення регулярних клінічних консультацій має бути узгоджено з планованим отриманням лікарських засобів для зниження частоти відвідувань закладу охорони здоров'я. ^b Необхідно вдосконалювати систему управління поставками АРВ-препаратів для забезпечення достатньої кількості АРВ-препаратів та попередження вичерпання запасів в умовах зниження частоти отримання лікарських засобів.
6.8. Перерозподіл та делегування обов'язків	НОВЕ Непрофесійні медичні працівники, що пройшли спеціальне навчання, під контролем можуть відпускати АРВ-препарати для АРТ дорослим, підліткам та дітям, що живуть із ВІЛ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Непрофесійні медичні працівники, акушерки та медичні сестри, що пройшли спеціальне навчання, можуть починати АРТ першого ряду у дорослих, підлітків та дітей, що живуть із ВІЛ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Непрофесійні медичні працівники, акушерки та медичні сестри, що пройшли спеціальне навчання, можуть продовжувати АРТ першого ряду у дорослих, підлітків та дітей, що живуть із ВІЛ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Громадські працівники охорони здоров'я, що пройшли спеціальне навчання, під спостереженням можуть відпускати клієнтам АРВ-препарати для АРТ у період між регулярними візитами до клініки (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Ці рекомендації стосуються всіх дорослих, підлітків та дітей, що живуть із ВІЛ. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).
6.9. Децентралізація	Децентралізація лікування та надання допомоги при ВІЛ-інфекції слід розглядати як спосіб підвищення доступності та утримання у системі лікування:

Розділ	Рекомендація
	• початок АРТ у лікарні та продовження АРТ у медичних закладах віддалених районів (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних); • початок та продовження АРТ у медичних закладах віддалених районів (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних); • початок АРТ у медичних закладах віддалених районів та продовження АРТ на рівні громади (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)^a. Примітка. ^a Заходи на рівні місцевої громади включають наявність виїзних бригад, місцевих медичних пунктів, надання послуг допомоги вдома або у місцевій громадській організації. Частота клінічних візитів буде залежати від стану здоров'я. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/).
6.10. Інтеграція та перенаправлення для отримання послуг	
6.10.1. Надання АРТ у закладах охорони здоров'я матері та дитини	В умовах генералізованої епідемії АРТ слід починати та продовжувати у вагітних жінок та жінок у післяпологовому періоді, якщо вони відповідають критеріям для початку АРТ^a, та у немовлят в закладах охорони здоров'я матері та дитини з перенаправленням до програми лікування ВІЛ-інфекції та отримання АРТ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Примітка. ^a На сьогодні в усіх ЛЖВ слід починати АРТ незалежно від кількості клітин CD4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/).
6.10.2. Проведення АРТ в проти-туберкульозних закладах та протитуберкульозне лікування у закладах, що надають допомогу при ВІЛ-інфекції	При високому рівні поширеності ВІЛ-інфекції та ТБ починати АРТ слід у ЛЖВ, що знаходяться в протитуберкульозному закладі, з подальшим перенаправленням згідно програми лікування ВІЛ-інфекції та отримання АРТ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). При високому рівні поширеності ВІЛ-інфекції та ТБ лікування ТБ можна надавати ЛЖВ у закладі лікування ВІЛ-інфекції (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Розділ	Рекомендація
	Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).
6.10.3. АРТ у закладах з надання замісної підтримувальної терапії	АРТ слід починати та проводити у ЛЖВ, що відповідають критеріям^a, у закладах з надання ЗПТ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Примітка. ^a На сьогодні всі ЛЖВ відповідають критеріям для початку АРТ незалежно від кількості клітин CD4. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).
6.10.4. ІПСШ та планування сім'ї при лікуванні ВІЛ-інфекції	Послуги з лікування ІПСШ та планування сім'ї НОВЕ можуть бути поєднані з послугами лікування ВІЛ-інфекції (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).
6.11. Надання ВІЛ-послуг підліткам	Надання дружніх до підлітків медичних послуг НОВЕ слід включити до послуг ВІЛ для забезпечення вищого рівня залучення та покращення результатів (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних). Впровадження підходів до надання послуг на рівні громад можуть підвищити прихильність та утримання підлітків-ЛЖВ у системі лікування (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Навчання медичних працівників може сприяти підвищенню рівня прихильності та утримання підлітків-ЛЖВ у системі лікування (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Підлітків необхідно консультувати щодо потенційних переваг та ризиків розкриття особистого ВІЛ-статусу та заохочувати й підтримувати їхнє рішення щодо того, чи повідомляти цю інформацію, коли це робити, яким чином та кому (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en).

ДОСВІД НАЙКРАЩИХ ПРАКТИК

В таблиці нижче наведено положення з досвіду найкращих практик, виділені групами з розробки настанови 2015 р.

Розділ	Досвід найкращих практик
2.5.4. Тестування на ВІЛ-інфекцію та консультування з ініціативи медичного працівника для немовлят та дітей	За будь-яких епідеміологічних умов, дітям батьків-ЛЖВ слід у плановому порядку пропонувати проходження тестування на ВІЛ-інфекцію і, якщо підтвердиться їхній позитивний ВІЛ-статус або існує високий ризик інфікування через грудне вигодовування, направляти до отримання послуг з лікування чи профілактики. НОВЕ
4.1.1. Прискорений початок АРТ	Слід докласти зусиль для скорочення проміжку часу між встановленням діагнозу ВІЛ та початком АРТ на основі оцінювання готовності людини. НОВЕ
4.4.7. Профілактика у немовлят	АРТ необхідно розпочинати невідкладно в усіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю, навіть якщо їх виявили на пізніх термінах вагітності або у післяпологовому періоді, оскільки найефективнішим шляхом ППМД є зниження вірусного навантаження в матері ^a . Примітка. ^a За будь-якої можливості, необхідно вживати всіх заходів для виявлення ВІЛ-позитивних вагітних жінок якомога раніше для уникнення необхідності профілактики, що пов'язана з високим ризиком. НОВЕ
5.3.1. Оцінювання та лікування неінфекційних захворювань Оцінювання та ведення клієнтів із ССЗ	Стратегії запобігання та зниження ризику виникнення ССЗ шляхом усунення таких факторів, як високий артеріальний тиск, куріння, ожиріння, неправильне харчування та недостатня фізична активність, повинні бути застосовані до всіх ЛЖВ. НОВЕ
6.8. Перерозподіл та делегування обов'язків	Персонал без спеціальної освіти, що пройшов навчання та працює під контролем, зокрема непрофесійні медичні працівники, можуть взяти зразок крові з пальця. НОВЕ
6.12. Підвищення якості послуг лікування ВІЛ	Програми надання допомоги при ВІЛ повинні: НОВЕ забезпечувати допомогу з урахуванням потреб людей, яка зосереджена та організована з урахуванням медичних потреб, побажань та очікувань людей і громад на засадах гідності та особистої поваги, зокрема стосовно вразливих груп населення; залучати та підтримувати людей та їхні сім'ї для більш активної їх участі у

Розділ	Досвід найкращих практик
	власному лікуванні шляхом прийняття обґрунтованих рішень; • вчасно пропонувати безпечні, прийнятні та відповідні клінічні й неклінічні послуги для зниження захворюваності та смертності, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією, для покращення результатів заходів охорони здоров'я та якості життя загалом; • заохочувати до ефективного та результативного використання ресурсів.

1. ВСТУП

1.1. Контекст

У цій настанові наведено вказівки щодо діагностики інфекції, викликаной вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), системи медичних послуг для людей, які живуть з ВІЛ (ЛЖВ), та використання антиретровірусних (АРВ) препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. Документ структуровано за континуумом послуг із тестування, профілактики, лікування та догляду у зв'язку з ВІЛ-інфекцією. Це видання є зведеною настановою ВООЗ 2013 р. щодо використання антиретровірусних препаратів (1), оновленою у 2015 р. за результатами ретельного аналізу нових доказових даних.

Незважаючи на різний ступінь охоплення антиретровірусною терапією (АРТ) та впровадження рекомендацій настанови 2013 р. у різних країнах з 2016 р. спостерігається стійка тенденція до збільшення доступу до АРВ-препаратів, раннього початку лікування та застосування АРВ-препаратів для профілактики ВІЛ-інфекції. У цій настанові представлено декілька нових рекомендацій, а саме – щодо необхідності надання довічної АРТ усім дітям, підліткам та дорослим ЛЖВ, зокрема вагітним жінкам та жінкам, які годують груддю, незалежно від кількості клітин CD4. Крім того, ВООЗ розширила надані раніше рекомендації щодо застосування заходів доконтактної профілактики (ДКП) з окремих ключових груп населення до усіх категорій населення, захворюваність на ВІЛ-інфекцію в яких становить понад 3 особи на 100 людино-років¹. На сьогодні, в умовах обмежених ресурсів, як варіант терапії першого ряду рекомендовано новий клас АРВ-препаратів, а також раніше рекомендований препарат – ефавіренц (EFV) – у зниженій дозі для покращення переносності.

Впровадження викладених у цій настанові нових рекомендацій і підходів на національному та міжнародному рівнях матиме важливе значення для визначення пріоритетів тих чи інших програм, їхнього фінансування та надання послуг у межах цих програм. Як і у виданні 2013 р., в цій настанові наведено оперативні рекомендації та вказівки щодо надання послуг і допомоги різним країнам для впровадження нових підходів, зокрема рекомендації щодо ефективної інтеграції ВІЛ-послуг і стратегій з метою оптимізації якості континууму послуг, як-от перенаправлення, утримання в системі надання послуг, прихильність до лікування та надання медичних послуг, дружніх до підлітків. Важливо, що у настанові 2016 р. (розділ 6) наголошується на необхідності використання диференційованого підходу до надання медичної допомоги за рахунок зменшення кількості візитів до медичних закладів та натомість розповсюдження АРТ на рівні громад, щоб допомогти країнам давати раду зростаючій кількості людей, які стабільно приймають АРВ-

¹ Через очікуваний вплив на громадське здоров'я наведені в цій настанові рекомендації щодо початку АРТ та проведення ДКП були опубліковані у вересні 2015 р.: Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>, accessed 6 October 2015).

препарати, зменшити навантаження на людей, які отримують лікування, та на заклади охорони здоров'я, оскільки, за даними цієї настанови, кількість людей, які відповідають вимогам до початку лікування, все зростає.

1.2. Цілі

Цілі даної настанови є такими:

- надати оновлені, науково-обґрунтовані клінічні рекомендації з позиції громадського здоров'я, які визначають підхід до забезпечення АРВ-препаратами для профілактики та лікування ВІЛ-інфекції усіх групах населення в контексті надання континууму ВІЛ-послуг з особливою увагою за умови обмеження ресурсів та спроможності системи охорони здоров'я;
- надати рекомендації щодо основних оперативних питань та питань із надання медичних послуг для покращення доступу до цих послуг, посилення континууму ВІЛ-послуг, а також подальшої інтеграції способів розповсюдження АРВ-препаратів у системи охорони здоров'я;
- надати спеціалістам, які ухвалюють рішення та займаються плануванням програм на національному рівні, вказівки стосовно адаптації та визначення пріоритетів клінічних та практичних рекомендацій, а також їхнього впровадження та моніторингу.

1.3. Цільова аудиторія

Насамперед ця настанова призначена для керівників національних програм із боротьби з ВІЛ-інфекцією; крім того, вона може також зацікавити такі аудиторії:

- національні консультативні ради з лікування та профілактики ВІЛ-інфекції;
- керівників національних програм із боротьби з туберкульозом;
- керівників національних програм із боротьби з гепатитом;
- керівників служб боротьби з інфекціями, що передаються статевим шляхом;
- керівників програм із надання медичних послуг матерям, новонародженим і дітям, а також програм із статевого та репродуктивного здоров'я;
- лікарів та інших працівників охорони здоров'я;
- керівників національних лабораторних служб;
- ЛЖВ та громадські організації;
- міжнародні та двосторонні агенції й організації, які надають фінансову і технічну допомогу програмам із боротьби з ВІЛ-інфекцією в країнах із низьким та середнім рівнем доходу.

1.4. Керівні принципи

Наведені нижче принципи є основою даної настанови і повинні бути враховані під час впровадження рекомендацій:

- настанова повинна прискорювати досягнення ключових глобальних і національних цілей щодо боротьби з ВІЛ-інфекцією на 2016–2021 рр. (2) та сприяти реалізації Цілей сталого розвитку (3);
- настанова базується на підході громадського здоров'я до розширення застосування АРВ-препаратів у континуумі профілактики, лікування та догляду у зв'язку з ВІЛ-інфекцією;
- при розробці та впровадженні настанови слід враховувати права та обов'язки ЛЖВ, а також принципи їхнього залучення (GIPA² та MIRA³);
- крім посилення континууму ВІЛ-послуг, рекомендації настанови необхідно впроваджувати також з метою посилення системи охорони здоров'я та забезпечення її загальнодоступності;
- впровадження рекомендацій повинне супроводжуватися заходами із просування та захисту прав людей, які потребують ВІЛ-послуг, зокрема отриманням інформованої згоди, запобіганням стигматизації та дискримінації при наданні послуг і підтримкою гендерної рівності;
- рекомендації цієї настанови слід впроваджувати з урахуванням контексту, зокрема епідеміології ВІЛ-інфекції, наявних ресурсів та супутніх захворювань, рівня організації та спроможності системи охорони здоров'я, а також очікуваної економічної доцільності.

1.5. Методи розробки настанови

1.5.1. Експерти, які зробили внесок у розробку настанови

Для виконання тих чи інших функцій з розробки даної настанови ВООЗ створила п'ять груп.

- Внутрішня Керівна група ВООЗ координувала процес розробки документа.
- Основна група зовнішніх експертів здійснювала стратегічне управління процесом розробки настанови. Крім того, члени Основної групи експертів проводили зовнішнє рецензування настанови.
- Клінічна група з розробки настанови аналізувала доказові дані і розробляла клінічні рекомендації щодо тестування на ВІЛ та використання АРВ-препаратів для профілактики та лікування ВІЛ-інфекції.
- Оперативна група з розробки настанови аналізувала доказові дані і розробляла рекомендації щодо надання медичної допомоги та послуг у зв'язку із ВІЛ.
- Група зовнішніх рецензентів виконувала додаткове зовнішнє рецензування всього документа.

Склад Клінічної та Оперативної груп із розробки настанови відповідав вимогам процедур ВООЗ щодо розробки настанов (4) – вони включали експертів з ВІЛ-інфекції, наукових дослідників, керівників програм, епідеміологів, експертів з прав людини, представників Організації Об'єднаних Націй та громадських організацій і об'єднань ЛЖВ. Враховувався відповідний

² GIPA – більш значне залучення людей, що живуть з ВІЛ/СНІД (Greater Involvement of People Living with HIV).

³ MIRA – значуще залучення людей, які живуть з ВІЛ/СНІД (Meaningful Involvement of People Living with HIV).

розподіл за регіонами та за статтю. Представників громади було відібрано шляхом висування кандидатур; з понад 90 заявок було відібрано 8 учасників. У цьому відборі брала участь група ВООЗ зі зв'язків з громадськістю щодо питань ВІЛ-інфекції. Голови обох груп із розробки настанови також брали участь у роботі Основної групи експертів з метою забезпечення узгодженості дій. Члени Групи зовнішніх рецензентів обиралися за принципом забезпечення географічної репрезентації.

1.5.2. Конкуруючі інтереси

Конфлікти інтересів регулювалися таким чином.

1. Всі незалежні учасники розробки цієї настанови, зокрема члени Основної, Клінічної та Оперативної груп, а також Групи зовнішніх рецензентів, перш ніж приступити до роботи над настановою і до початку участі у нарадах з розробки настанови, повинні були заповнити форму ВООЗ «Декларація інтересів». Всі учасники були зобов'язані негайно інформувати ВООЗ у разі виникнення змін у наведеній ними інформації протягом участі в роботі з розробки настанови.

2. Відповідно до правил «Декларації інтересів» ВООЗ для експертів, на веб-сайті ВООЗ, присвяченому ВІЛ-інфекції, протягом 14-денного періоду було опубліковано коротку біографію всіх членів груп із розробки настанови з описанням мети нарад груп. Жодних коментарів від громадськості або заперечень щодо членства у групах отримано не було.

3. Заповнені форми «Декларацій інтересів» було переглянуто Керівною групою ВООЗ із розробки настанови з метою управління заявленими інтересами щодо використання АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. У разі інформування про наявність конфлікту інтересів Керівна група ВООЗ із розробки настанови визначала, чи вони достатньо серйозні, щоб вплинути на об'єктивне оцінювання експерта та процес розробки настанови й надання рекомендацій. Для забезпечення узгодженості дій Керівна група ВООЗ із розробки настанови застосовувала критерії оцінювання серйозності конфлікту інтересів, викладені в «Інструкції ВООЗ із розроблення настанов» (4).

4. Управління заявленими конфліктами інтересів здійснювалося відповідно до «Інструкцій ВООЗ щодо декларації інтересів (експерти)». Конфлікти інтересів, які вимагали втручання Керівної групи ВООЗ із розробки настанови, виникали в тих випадках, коли експерти отримували фінансування від органу або організації на виконання первинних досліджень, безпосередньо пов'язаних із будь-якою з рекомендацій настанови. На нарадах груп з розробки настанови обмежували право відповідних експертів на участь у дискусіях та/або формування рекомендацій, якщо вони стосувалися їхніх академічних конфліктів інтересів.

5. Всі відповідні заявлені інтереси («х із х» для Клінічної групи з розробки настанови та «х із х» для Оперативної групи з розробки настанови) було узагальнено разом із узгодженим планом управління (див. Додаток 1, 2).

Більшість учасників груп із розробки настанови не заявили про значущі конфлікти інтересів на жодному засіданні.

6. Всі учасники груп із розробки настанови були ознайомлені з заявленими інтересами, тож групи були поінформовані щодо всіх наявних інтересів своїх членів.

7. Коментарі щодо настанови, отримані від Групи зовнішніх рецензентів, були розглянуті у зв'язку з інтересами, заявленими їхніми окремими членами.

8. Всі форми «Декларації інтересів» знаходяться в електронному файлі Департаменту ВООЗ із ВІЛ/СНІДу та будуть зберігатися протягом 10 років.

Керівна група ВООЗ із розробки настанови визнає, що обмеження участі ключових експертів є проблематичним з огляду на значний внесок фармацевтичних компаній у дослідження ВІЛ-інфекції та випробування АРВ-препаратів, а також участь у цих дослідженнях певних експертів.

Розробка цієї настанови була здійснена завдяки фінансовій підтримці Фонду Білла й Мелінди Гейтс (Bill & Melinda Gates Foundation), Надзвичайного плану Президента США для надання допомоги у боротьбі з ВІЛ/СНІДом (PEPFAR), Агентства США з міжнародного розвитку (USAID) та Центрів з контролю та профілактики захворювань США (CDC).

1.5.3. Синтез доказових даних

Систематичний огляд доказових даних

Для проведення систематичного огляду Керівна група ВООЗ із розробки настанови сформулювала запитання, використовуючи підхід PICO⁴ (населення, втручання, компаратор, результат). Цьому сприяли такі технічні консультативні наради, що відбулися в 2014 та 2015 рр.:

- консультація щодо лікування ВІЛ-інфекції у підлітків (5);
- консультація щодо нових стратегій оптимізації лікування у постнатальному періоді: профілактика, вигодовування та діагностика у немовлят;
- друга конференція з оптимізації застосування АРВ-препаратів для дітей (6);
- майбутнє з ДКП у комбінованій профілактиці ВІЛ-інфекції, ВООЗ та Об'єднана Програма ООН з ВІЛ/СНІДу (UNAIDS); можливості розроблення подальших рекомендацій щодо використання ДКП для попередження передачі ВІЛ статевим шляхом та Група технічного консультування щодо ДКП;
- попередня консультація щодо комплексної допомоги ЛЖВ (7);
- попередня консультація щодо хронічних супутніх захворювань у ЛЖВ (8);
- попередня консультація щодо пріоритетних сфер та необхідної роботи з огляду на токсичність АРВ-препаратів (9);

⁴ Population, intervention, comparator, outcome.

- попередня нарада з використання тестів на вірусне навантаження та кількість клітин CD4 при лікуванні ВІЛ-інфекції;
- консультація щодо підвищення якості клінічних ВІЛ-послуг в умовах обмежених ресурсів.

Групи систематичного огляду (веб-додаток В) розробили протоколи та здійснили огляди. Для представлення результатів оглядів було використано настанову PRISMA⁵ (бажані параметри звітування для систематичних оглядів та метааналізу) (10). У веб-додатку В описані стратегії пошуку, оцінювання якості та синтез результатів усіх систематичних оглядів, проведених у 2015 р. Дані систематичних оглядів було узагальнено та представлено у вигляді доказового профілю з використанням підходу GRADE⁶ (система градації рекомендацій, експертиз, розвитку та оцінювання) (11).

Кілька оглядів було виконано методом мережевого метааналізу для оцінювання висновків із порівняльної ефективності втручань, які могли порівнюватись або не порівнюватись одне з одним. Проводились консультації з робочою групою ВООЗ із підходу GRADE щодо тлумачення результатів та використання цієї системи при оцінюванні загальної якості доказових даних таких оглядів.

Точність діагностичних тестів визначали Кокранівськими методами. Профілі узагальнення доказових даних були розроблені з використанням адаптованого підходу GRADE за участі Аналітичного комітету ВООЗ із розробки настанови та методиста Клінічної групи з розробки настанови.

Значення результатів

Перелік потенційних очікуваних результатів було надано для ознайомлення членам обох Груп із розробки настанови. Членів груп просили дати бальну оцінку за шкалою від 1 (неважливо) до 9 (вкрай важливо) з позиції ЛЖВ для визначення важливості результатів для користувачів послуг. Середнє значення бальних оцінок та варіабельність кожного результату використовували для визначення результатів, що відіграють важливу роль в ухваленні рішень.

Загальна якість доказових даних

Для оцінювання загальної якості доказових даних використовували підхід GRADE (таблиця 1.1).

Якість доказових даних визначається як впевненість у тому, що оцінки, яка наводиться, достатньо для формування конкретної рекомендації. Згідно до системи GRADE, якість даних може характеризуватися як висока, середня, низька та дуже низька. Рандомізовані контрольовані дослідження вважаються джерелом доказових даних високої якості, проте їхня категорія може бути знижена з кількох причин, зокрема внаслідок ризику виникнення систематичної похибки, неузгодженості результатів, опосередкованості

⁵ Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

⁶ Grading of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation.

доказових даних, неточності або упередженості, пов'язаної з частішою публікацією досліджень із значущими результатами. Обсерваційні дослідження типово вважають джерелом доказових даних низької якості, проте їхня категорія може бути підвищена, якщо масштаби результатів лікування дуже великі, доказові дані свідчать про зв'язок між дозою та лікувальним ефектом або якщо всі наявні похибки вказують на можливість зниження продемонстрованого ефекту чи його підвищення у тому випадку, якщо він не спостерігався.

Сила рекомендації відображає ступінь впевненості груп з розробки настанови в тому, що бажані ефекти рекомендації переважають її небажані ефекти (12). До бажаних ефектів (потенційних переваг) можуть належати позитивний вплив на стан здоров'я (зокрема зниження захворюваності на ВІЛ-інфекцію, зниження частоти виникнення ускладнень та рівня смертності); зниження тягаря в окремих осіб та/або у системі охорони здоров'я; потенційна економія коштів для окремих осіб, громад, програми та/або системи охорони здоров'я. Небажані ефекти (потенційна шкода) охоплюють несприятливий вплив на конкретних осіб, сім'ї, громаду або послуги з охорони здоров'я. До них можуть належати використання ресурсів та зміна витрат у разі впровадження рекомендацій, небажані клінічні наслідки (ВІЛ ЛР або лікарська токсичність), а також правові наслідки, за яких ті чи інші практики стають протизаконними.

Таблиця 1.1. Якість доказових даних за підходом GRADE

Якість доказових даних	Обґрунтування
Висока	Існує тверда впевненість у тому, що реальний ефект близький до прогнозованого
Середня	Існує достатня впевненість у точності оцінювання ефекту: вірогідніше, реальний ефект буде близьким до прогнозованого, проте існує ймовірність, що вони істотно відрізнятимуться
Низька	Впевненість у точності оцінювання ефекту є обмеженою: реальний ефект може істотно відрізнитися від прогнозованого
Дуже низька	Впевненість у точності оцінювання ефекту є низькою: вірогідніше, реальний ефект істотно відрізнятиметься від прогнозованого

Сила рекомендацій

Рекомендації можуть бути наполегливими або умовними.

Наполеглива рекомендація свідчить про впевненість її авторів у тому, що бажані ефекти дотримання рекомендації суттєво переважатимуть небажані.

Умовна рекомендація означає, що групи з розробки настанови дійшли висновку, що бажані ефекти від дотримання рекомендації, ймовірно, переважатимуть небажані або є досить збалансованими, проте групи невпевнені щодо деяких аспектів. Для усунення цієї невизначеності при впровадженні рекомендацій необхідно забезпечити ретельний моніторинг і оцінювання (МіО), що дозволить отримати нові дані щодо шляхів подолання будь-яких проблем, пов'язаних із впровадженням рекомендацій.

Основні джерела інформації

Моделювання потенційного впливу

Моделювання даних щодо наслідків втручань було використано для підтримки ухвалення рішень. Аналіз моделювання причин, який порівнює впливи різних критеріїв початку лікування на показники смертності та реакцію росту в дітей і підлітків віком 5–16 років, застосовували для підтримки рекомендацій щодо моменту початку АРТ серед дітей та підлітків. Моделі, розроблені для симуляції впливу негайного початку АРТ незалежно від рівня клітин CD4 на рівень смертності від ВІЛ-інфекції та передачу ВІЛ у країнах Африки на південь від Сахари, сприяли ухваленню рішення щодо рекомендацій стосовно моменту початку АРТ серед дорослих.

Крім того, було проведено моделювання переваг альтернативних підходів до моніторингу осіб, які отримують АРТ, зокрема прогнозування однорічної летальності із застосуванням поточного відсоткового показника CD4 та кількості клітин CD4 у дітей, які отримують АРТ. За результатами цієї роботи з'явилися CD4-критерії для переведення дітей на інше лікування за відсутності можливості моніторингу вірусного навантаження. У процесі ухвалення рішень також використовували результати порівняння вартості та наслідків моніторингу вірусного навантаження методом сухої краплі крові (СКК) та з використанням зразків плазми крові у країнах із низьким і середнім рівнем доходів.

Використання ресурсів

Ціни на лікарські засоби, що входять до схем АРТ, було отримано за допомогою Глобальної цінової звітності ВООЗ (<http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd/>).

Соціальна справедливість та прийнятність

Дані щодо прийнятності та поглядів користувачів послуг збирали за допомогою підходу змішаних методів. Керівна група ВООЗ зі створення настанови провела аналіз усіх запитань, сформульованих за допомогою підходу РІСО, для виявлення тих, за якими збір даних від користувачів послуг мав би найбільш значущий вплив на ухвалення рішень. До таких користувачів належали ЛЖВ, опікуни дітей-ЛЖВ, а також медичні працівники.

Якісний синтез доказових даних було проведено за такими чотирма напрямками: 1) вплив токсичності АРВ-препаратів на прихильність до лікування ЛЖВ; 2) фактори, що перешкоджають і сприяють втручанню із покращення перенаправлення; 3) фактори, що перешкоджають і сприяють

втручанням із підвищення прихильності до АРТ; 4) фактори, що перешкоджають і сприяють втручанням із покращення утримання осіб, що отримують АРТ, у програмі лікування. Для оцінювання достовірності результатів, отриманих при якісному синтезі доказових даних, було використано метод CERQual⁷ (достовірність доказових даних, отриманих при аналізі якісних досліджень) (13) із врахуванням чотирьох чинників (таблиця 1.2).

Таблиця 1.2. Компоненти CERQual, використані для оцінювання достовірності результатів

Компонент	Описання
Методологічні обмеження	Ступінь вираженості проблем, пов'язаних із плануванням або проведенням первинних досліджень, які вплинули на аналіз доказових даних
Актуальність	Ступінь застосовності сукупних доказових даних результату аналізу, отриманих із первинних досліджень, у контексті основного питання аналізу
Достовірність даних	Загальне визначення ступеня розмаїття та кількості даних на користь результату аналізу
Обґрунтованість	Визначає ступінь обґрунтованості результату аналізу даними первинних досліджень

Якісні огляди літератури (опублікованої та «сірої») було проведено за такими темами: 1) момент початку АРТ в усіх групах населення (зокрема серед вагітних та жінок, що годують груддю); 2) тривалість профілактики в немовлят; 3) ДКП; 4) частота візитів до медичного закладу та отримання препаратів; 5) початок АРТ у день тестування на ВІЛ; 6) перерозподіл завдань із забору зразків та діагностичного тестування; 7) надання послуг із лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), та послуг з планування сім'ї у клінічних закладах, які надають ВІЛ-послуги.

Було проведено громадські консультації щодо моменту початку АРТ та використання тестів з визначення вірусного навантаження для моніторингу стану ЛЖВ. Сім мереж ЛЖВ за підтримки всесвітньої дослідницької організації провели 24 семінари для оцінювання прийнятності раннього початку АРТ серед ЛЖВ, опікунів та надавачів послуг у восьми країнах (Індії, Індонезії, Кенії, Перу, Португалії, Україні, Замбії та Зімбабве). Додаткова міжнародна консультація щодо лікування та догляду за підлітками й ситуаційний аналіз на рівні закладів охорони здоров'я також сприяли зміцненню доказових даних щодо прийнятності раннього початку АРТ серед підлітків.

Громадські об'єднання провели обговорення у фокус-групах для з'ясування поглядів щодо раннього встановлення діагнозу в немовлят, народжених ВІЛ-позитивними жінками, та вагітних, які контактували з ВІЛ, у Кенії, Намібії і Нігерії. Онлайн-опитування щодо якості ВІЛ-послуг, які

⁷ Confidence in the Evidence from Reviews of Qualitative Research.

отримували ЛЖВ, зібрало відповіді 534 осіб і було покладене в основу інструкцій щодо якості послуг, наведених у розділі 6.

Доцільність

Під час ухвалення рішень було використано дані за результатами впровадження програм у різних країнах. Групам із розробки настанови були представлені дані програм у Бразилії, Руанді, Таїланді, Уганді та В'єтнамі (14). Для з'ясування точки зору керівників програм із боротьби з ВІЛ у трьох регіонах ВООЗ та підтвердження висновків цих тематичних дискусій щодо доцільності втручань було проведено якісні інтерв'ю та онлайн-опитування.

Крім того, ВООЗ провела опитування у країнах з низьким та середнім рівнем доходів щодо доступності й використання методів ВІЛ-діагностики (15) та АРВ-препаратів. Рішення ухвалювали за результатами зустрічей із виробниками діагностичного обладнання (16).

Засідання груп із розробки настанови

Клінічна та Оперативна групи з розробки настанови зустрілися в Женеві (Швейцарія) у червні 2015 р. для аналізу отриманих даних та формулювання рекомендацій. Оперативна група з розробки настанови зустрічалася після Клінічної групи, щоб учасники могли врахувати міркування, сформульовані на клінічному засіданні.

Клінічна група з розробки настанови розглянула доказові дані за питаннями, сформульованими з використанням підходу PICO від A1.1 до E1.1. Оперативна група з розробки настанови розглянула доказові дані за питаннями, сформульованими з використанням підходу PICO від F1.1 до F6.2. Клінічна група провела додаткове віртуальне засідання у вересні 2015 р. з двох питань, не до кінця визначених у червні. На цій нараді був присутній кворум Клінічної групи; для досягнення консенсусу за рекомендаціями був використаний підхід «круглого столу». Після цього всі члени Клінічної групи електронною поштою висловили згоду з рекомендаціями, сформульованими під час віртуальної дискусії.

На цих засіданнях було представлено систематичні огляди й таблиці доказових даних для ухвалення рішень, підготовані за підходом GRADE (таблиця 1.3). Модератором дискусії був відповідний методист. У веб-додатку А наведено всі таблиці доказових даних для ухвалення рішень, зокрема й таблиці профілів доказових даних, що відповідають підходу GRADE, з усіх запитань, сформульованих з використанням підходу PICO, що призвели до формулювання рекомендації.

Таблиця 1.3. Критерій включення доказових даних до таблиці схвалення рішень

Сфера використання	Обґрунтування
Якість даних	Цей термін означає ступінь впевненості в точності оцінювання ефекту, тобто ймовірність того, що ефект

Сфера використання	Обґрунтування
	не буде істотно відрізнятися від ефекту, виявленого під час досліджень. Вираз «істотно відрізняється» означає достатньо велику різницю, яка може вплинути на рішення.
Співвідношення переваг та ризиків	При розробці нової рекомендації потрібно ретельно зіставляти бажані ефекти (користь) з небажаними ефектами (ризиками), враховуючи при цьому всі попередні рекомендації або інші альтернативні підходи. Чим більше користь переважає над ризиками, тим вищою є ймовірність ухвалення наполегливої рекомендації.
Цінність наслідків	Судження стосовно того, наскільки люди, які зазнають впливу втручання, цінують його наслідки. Необхідно враховувати, як люди самі оцінюють наслідки, при зважуванні бажаних та небажаних ефектів лікування.
Фінансові та інші наслідки	Якими є потреби в ресурсах, пов'язані з використанням як досліджуваного, так і альтернативного втручання. Витрати: вартість ресурсів, використаних при впровадженні досліджуваного або альтернативного втручання (а саме: вартість робочого часу персоналу, лікарських засобів, використання обладнання). У контексті цього документу термін «економічна доцільність» означає співвідношення між витратами на лікування та отриманими результатами. Менші витрати (кошти, інфраструктура, обладнання або людські ресурси) або значна економічна ефективність підвищують імовірність того, що рекомендація буде класифікована як наполеглива.
Соціальна справедливість	Відсутність відмінностей у стані здоров'я, які можна попередити або усунути, для груп людей, об'єднаних за соціальною, економічною, демографічною або географічною ознаками.
Прийнятність	Ступінь, до якого ті чи інші види лікування або рекомендації є прийнятними для людей, що зазнають впливу лікування, або для тих, хто їх впроваджує. Якщо існує ймовірність широкого впровадження або високої оцінки рекомендації, вона, швидше за все, буде класифікована як наполеглива. Високий ступінь варіативності або наявності вагомих підстав вважати, що рекомендований порядок дій навряд чи буде

Сфера використання	Обґрунтування
	прийнятим, підвищують ймовірність того, що рекомендація буде класифікована як умовна.
Доцільність	Чи доцільно впроваджувати втручання та продовжувати його? Якщо втручання можливо впровадити за умови вірогідного очікування максимального ефекту, є доречним ухвалення наполегливої рекомендації.

Групи з розробки настанови ухвалювали рішення на основі консенсусу. Клінічна група з розробки настанови додатково голосувала для встановлення сили рекомендації за питанням про момент початку АРТ у дорослих (рішення більшістю голосів у 70%). Інші голосування з питань сили або спрямованості рекомендацій не проводили.

Досвід найкращих практик

Заяви щодо досвіду найкращих практик було зроблено у тих випадках, коли групи з розробки настанови вважали, що позитивні ефекти істотно переважають будь-які небажані наслідки. У багатьох випадках при цьому враховували безліч непрямих даних із непрямими порівняннями на користь ухвалення рішення. Використано принципи розробки положень досвіду найкращих практик (17). Формальні методи GRADE до цих положень не застосовували. У тих випадках, коли посилання на ці положення були отримані з інших настанов (так званих принципів кращої або стандартної практики), вказували джерело посилання.

1.5.4. Зовнішнє рецензування

Члени Групи зовнішніх рецензентів були запрошені й відібрані за принципом географічної та гендерної рівності. Члени з великим досвідом роботи у сфері громадського здоров'я, управління програмами, а також представники громадськості ознайомилися з проектом настанови та внесли коментарі щодо обґрунтованості, достовірності та доцільності рекомендацій. Коментарі та пропозиції щодо виправлень збирали в онлайн-форматі. Цей формат дозволив усім зовнішнім експертам ознайомитися з коментарями колег та погодитися або не погодитися з ними, аби зрештою дійти згоди. Після цього всі коментарі були проаналізовані відповідним членом Керівної групи ВООЗ із розробки настанови. Всі отримані коментарі реєстрували із зазначенням подальших дій, а саме – чи були у відповідь на коментарі внесені конкретні зміни. Проект настанови було переглянуто групами з розробки настанови та Основною групою зовнішніх експертів.

1.6. Структура настанови

1.6.1. Зміст розділів

Структура настанови базується на континуумі послуг з тестування на ВІЛ, профілактики, лікування та догляду (рисунок 1.1).

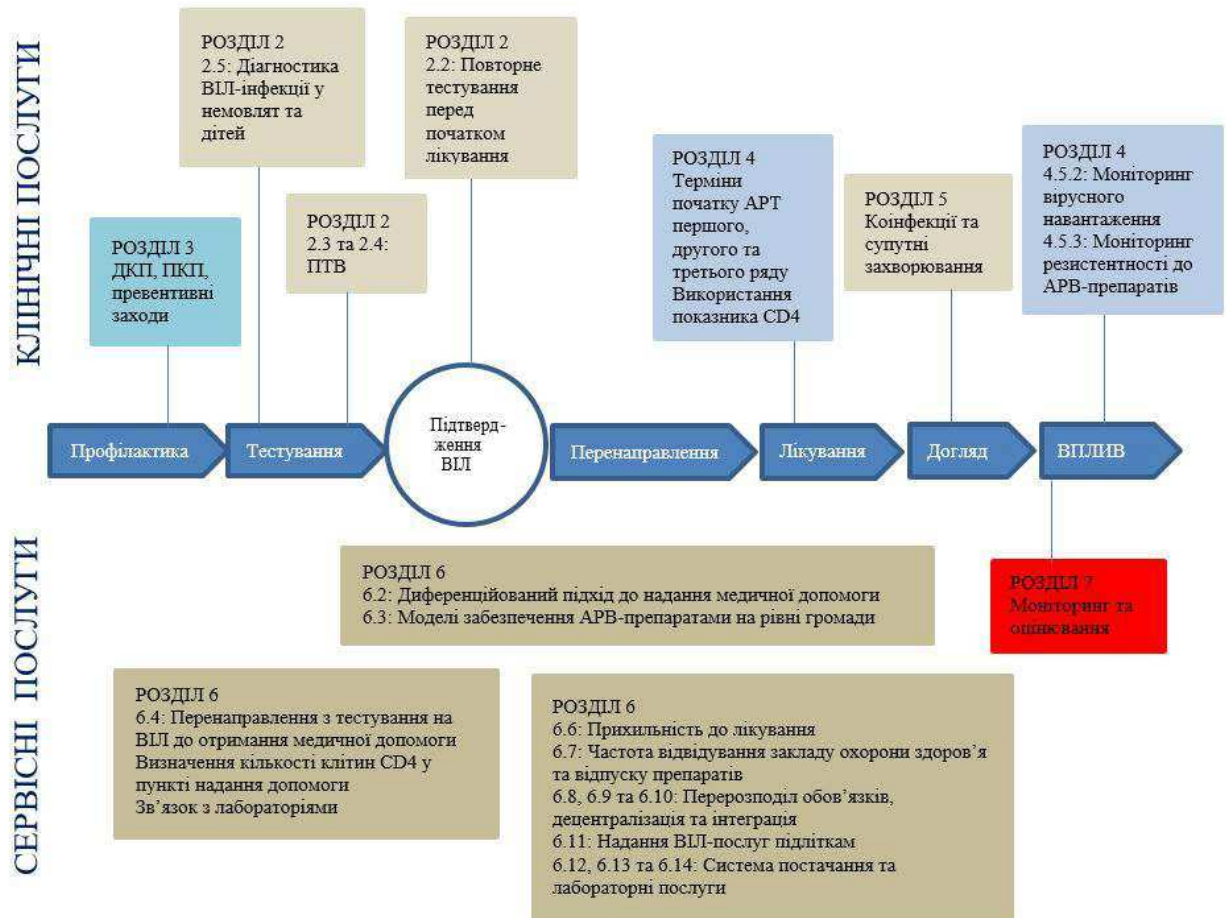


Рисунок 1.1. Континуум медичної допомоги та відповідні розділи настанови

Розділи настанови містять таку інформацію.

У розділі 2 обговорено та підсумовано наявні рекомендації ВООЗ щодо послуг із тестування на ВІЛ (ПТВ), зокрема інформацію, яку слід надавати під час до- та післятестового консультування, підходи до надання послуг та особливості пріоритетних груп населення. Детально проаналізовано нові доказові дані щодо діагностики ВІЛ-інфекції у немовлят і дітей, нові рекомендації щодо термінів та підходів до вірусологічного тестування немовлят, а також використання нових методів тестування.

У розділі 3 йдеться про використання АРВ-препаратів для профілактики ВІЛ-інфекції. Наведено нову рекомендацію 2015 р. щодо застосування пероральної ДКП для профілактики ВІЛ. Узагальнено наявні рекомендації щодо постконтактної профілактики (ПКП) із зазначенням важливості комбінованої профілактики ВІЛ.

У розділі 4 розглянуто питання застосування АРТ в ЛЖВ, зокрема момент початку лікування (схеми першого ряду для дорослих, підлітків і дітей) та схеми, на які слід переходити (схеми другого і третього ряду).

У розділі наведено нові рекомендації, згідно з якими в усіх дорослих, підлітків та дітей слід починати АРТ незалежно від кількості клітин CD4 і стадії захворювання; при цьому вагітні жінки та жінки, що годують груддю, повинні отримувати довічну терапію. Бажаними схемами першого ряду для дорослих і підлітків є нові варіанти зі зниженим дозуванням EFV, а також, вперше, новий клас препаратів – інгібітори перенесення ланцюга інтегрази (ІПЛІ). Крім того, розглянуто доказові дані рекомендованих підходів до терапії першого ряду для дітей віком до трьох років та віком від 3 до 10 років. Представлено переглянуті рекомендації щодо АРТ другого та третього ряду для дорослих і дітей та профілактики АРВ-препаратами в немовлят. Узагальнено наявні рекомендації щодо термінів початку АРТ при ТБ та у немовлят, яких годують груддю жінки-ЛЖВ. У розділі наведено нові рекомендації щодо припинення визначення кількості клітин CD4 при можливості визначення вірусного навантаження, описано нові методи визначення вірусного навантаження та детально розглянуто вказівки щодо контролю токсичності АРВ-препаратів та основні лікарської взаємодії останніх.

У розділі 5 узагальнено наявні вказівки ВООЗ щодо ведення поширених коінфекцій та супутніх ВІЛ-асоційованих захворювань, зокрема щодо профілактичної терапії ко-тримоксазолом (СТХ), виявлення випадків ТБ та лікування активної форми ТБ, криптококової інфекції та вірусного гепатиту. У двох нових рекомендаціях щодо серцево-судинних захворювань (ССЗ) та депресії наголошено на важливості оцінювання і контролю ризику виникнення неінфекційних захворювань (НІЗ) у ЛЖВ.

У розділі 6 обговорено основні питання щодо надання послуг АРТ та обґрунтовано концепцію впровадження диференційованого підходу до надання медичної допомоги людям із пізніми стадіями ВІЛ-інфекції та людям, які стабільно отримують АРТ. Наведено нову рекомендацію щодо зменшення частоти візитів до медичних закладів та видачі препаратів людям у стабільному стані на фоні АРТ, а також використання більш зручних та доступних підходів до видачі АРВ-препаратів для зниження навантаження на людей, які отримують АРТ, та на заклади охорони здоров'я. Представлено також нові рекомендації щодо забезпечення перенаправлення у системі охорони здоров'я після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції та тривалого утримання у програмі лікування, зокрема підходи на рівні громад і заходи з підтримки прихильності до лікування. Узагальнено наявні рекомендації щодо перерозподілу функцій, інтеграції та децентралізації медичних послуг. У цьому розділі настанови наголошено на важливості надання медичних послуг, дружніх до підлітків, з урахуванням їхніх нагальних потреб.

У розділі 7 узагальнено рекомендовані підходи до МіО програм континууму тестування, профілактики та лікування, зокрема щодо використання рекомендованих програмних індикаторів, стратегій моніторингу токсичності АРВ-препаратів та резистентності до них.

У розділі 8 розглянуто питання публікації цієї настанови та її розповсюдження серед зацікавлених сторін. Наведено вказівки щодо її

застосування й адаптації, а також посилання на засоби для підтримки впровадження.

У додатках наведено алгоритми, довідкові таблиці для обґрунтування ключових рекомендацій, контрольні списки та клінічні випадки для адаптації настанови до умов різних країн.

У веб-додатку представлено приклади використання доказових даних для ухвалення рішень, огляди доказових даних, консультації та іншу значущу інформацію, зібрану під час створення цієї настанови.

1.6.2. Подання рекомендацій

Нові рекомендації, розроблені у 2015 р., виділено та зазвичай представлено у такому форматі, що відображає аналіз доказових даних та інші міркування груп із розробки настанови.

Рекомендація. Наведено рекомендацію із зазначенням сили та якості доказових даних.

Передумови. Попередня настанова ВООЗ у цій галузі та зміни з моменту останнього перегляду. Якщо рекомендація стосується конкретної групи населення, можуть бути коротко узагальнені основні особливості цієї групи населення.

Обґрунтування та доказові дані. Узагальнено нові доказові дані, що покладено в основу рекомендації, та інші основні оперативні та програмні міркування, враховані при розробці рекомендації.

Впровадження рекомендацій. Обговорюються основні моменти впровадження конкретної рекомендації.

Прогалини у наукових дослідженнях. Коротко описані питання, які потребують подальшого вивчення.

Література

1. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en>, accessed 25 August 2015).
2. Global Health Sector Strategy for HIV 2016–2021. Draft for consultation. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://www.who.int/hiv/draft-hiv-strategy-2016-2021_en.pdf?ua=1, accessed 25 August 2015).
3. Sustainable Development Goals Sustainable Knowledge Platform (<https://sustainabledevelopment.un.org/?menu=1300>, accessed 6 October 2015).
4. WHO handbook for guideline development. 2nd ed. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/kms/handbook_2nd_ed.pdf, accessed 25 August 2015).
5. Report of the consultation on the treatment of HIV among adolescents: meeting report. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultation-hiv-treatment-adolescents/en>, accessed 25 August 2015).
6. Paediatric ARV Drug Optimization 2 Meeting report. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization/en/>, accessed 6 October 2015).

7. Scoping consultation on care packages for people living with HIV, meeting report. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultation-carepackages-plhiv/en/>, accessed 6 October 2015).
8. Scoping consultation on chronic comorbidities in people living with HIV. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultation-comorbidities-plhiv/en/>, accessed 6 October 2015).
9. Scoping consultation on priority areas and required work on ARV toxicity. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/scoping-consultation-report/en/>, accessed 6 October 2015).
10. PRISMA: transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses. PRISMA Statement (<http://www.prisma-statement.org>, accessed 25 August 2015).
11. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64: 380–382.
12. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y et al. GRADE guidelines. 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*, 2013, 66: 719–725.
13. Lewin S, Glenton C, Munthe-Kaas H, Carlsen B, Colvin CJ, Gulmezoglu M, Noyes J et al. Using qualitative evidence in decision making for health and social interventions: An approach to assess confidence in findings from qualitative evidence syntheses (GRADE-CERQual). *PLoS Med*, 2015, 12(10): e1001895.
14. Programmatic update on antiretrovirals: maximising the treatment and prevention potential of antiretroviral drugs: early country experiences towards implementing a treat-all policy. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-programmatic-update/en/>, accessed 8 December 2015).
15. The availability and use of diagnostics for HIV: a 2012/2013 WHO survey of low- and middle-income countries. Technical report. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/amds/amds-diagnostics-survey-dec2014/en/>, accessed 6 October 2015).
16. Global forecasts of diagnostic demand for 2014–2018: WHO annual meeting with diagnostic manufacturers and stakeholders Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/amds/diagnostic-forecasting-meeting-2015/en/>, accessed 6 October 2015).
17. Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not guide good practice statements. *J Clin Epidemiol*, 2015, 68: 597–600.

2. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: ДІАГНОСТИКА ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

2.1. Вступ

Тестування на ВІЛ-інфекцію – це шлях до отримання профілактики, лікування, догляду та інших супутніх послуг, пов'язаних із ВІЛ-інфекцією. ПТВ охоплюють вичерпний діапазон послуг, які надають у рамках тестування на ВІЛ-інфекцію, зокрема із консультуванням (дотестове інформування та післятестове консультування), перенаправленням до відповідних установ, що надають послуги із профілактики, лікування та догляду за ВІЛ-інфікованими, та іншими клінічними послугами, а також із координацією з лабораторіями задля підтримки системи забезпечення якості та видачі точних результатів.

До всеохоплюючих цілей ПТВ належать:

- ідентифікація людей з ВІЛ-інфекцією шляхом надання якісних ПТВ окремим особам, парам та сім'ям;
- забезпечення ефективного направлення осіб та їхніх сімей для отримання послуг з лікування ВІЛ, догляду та підтримки, а також послуг з профілактики ВІЛ-інфекції відповідно до їхнього статусу;
- забезпечення більш масштабного охоплення втручаннями, що характеризуються високим рівнем впливу, задля скорочення ризику передачі ВІЛ та зниження рівня захворюваності та смертності, пов'язаної з ВІЛ.

Діагностика ВІЛ включає ПТВ у закладах охорони здоров'я, за допомогою незалежних установ та у рамках широкого спектру заходів на рівні громади, зокрема самостійне тестування на ВІЛ. Такі підходи більш детально описано у зведеній настанові ВООЗ від 2015 р. щодо послуг з тестування на ВІЛ-інфекцію (1).

Використання швидких тестів для діагностики ВІЛ (ШТ ВІЛ) безпосередньо у лікувальних закладах стало важливою стратегією розширення доступу, отримання результатів у день тестування та уможливлення негайного перенаправлення і початку нагляду. Країнам варто обирати стратегічне поєднання моделей надання послуг задля досягнення однакового доступу до ПТВ, враховуючи ситуацію на місцях, природу епідемії, аналіз економічної ефективності та доступні ресурси. Таке поєднання сприятиме виявленню якомога більшої кількості ЛЖВ на якомога більш ранньому етапі для своєчасного взяття під нагляд та забезпечення доступу до АРТ.

П'ять англійських літер «С», що використовує ВООЗ, – згода (consent), конфіденційність (confidentiality), консультування (counselling), коректні результати тестування (correct test results) та перенаправлення до отримання послуг з догляду та лікування (connection to care and treatment) – це основоположні принципи усіх моделей ПТВ за будь-яких обставин. Розглянемо п'ять понять, перші літери яких починаються з англійської «С».

- Згода (consent). Люди, які отримують ПТВ, повинні надавати інформовану згоду на проведення тестування та консультування.

Отримання усної згоди є достатнім; письмова згода не вимагається. Люди повинні отримати інформацію щодо процесу консультування та тестування на ВІЛ та їхнього права на відмову від проходження тестування.

- Конфіденційність (confidentiality). ПТВ необхідно проводити із дотриманням принципів конфіденційності, тобто усе, що обговорює особа-надавач ПТВ та клієнт, не розкриватиметься жодній третій стороні без отримання попередньої згоди особи, яка проходить тестування. Слід дотримуватись конфіденційності, проте вона не має посилювати секретність, стигму чи осудження. Часто дуже корисним є розділення конфіденційності із партнером, членами сім'ї, довіреними особами та надавачем медичних послуг.
- Консультування (counselling). Дотестове інформування можна проводити у форматі групової сесії, проте за наявності відповідного запиту усі особи повинні мати змогу ставити запитання за більш приватного формату зустрічі. Будь-які форми тестування на ВІЛ-інфекцію слід супроводжувати належним та високоякісним післятестовим консультуванням залежно від результату тестування на ВІЛ та повідомленням ВІЛ-статусу. Для забезпечення надання високоякісного консультування необхідно гарантувати наявність механізмів забезпечення якості, а також допоміжних систем нагляду та моніторингу.
- Коректні результати тестування (correct test results). Заклади, що здійснюють тестування на ВІЛ-інфекцію, повинні намагатися надавати високоякісні ПТВ. Системи управління якістю (включно із системами забезпечення якості) повинні бути впроваджені в рамках усіх ПТВ незалежно від того, де відбувається таке тестування, що дозволить гарантувати забезпечення правильної діагностики. Системи забезпечення якості повинні включати як внутрішні так і зовнішні заходи, а також повинні заручатися підтримкою з боку національних референсних лабораторій. Усі люди, що отримали позитивний результат тестування на ВІЛ, повинні пройти повторне тестування для підтвердження діагнозу перед початком лікування ВІЛ та залученням до системи нагляду.
- Перенаправлення до послуг із нагляду та лікування (connection to care and treatment). Послуги з профілактики, лікування та нагляду повинні включати ефективне та належне спостереження, зокрема із підтримкою довготривалої профілактики та лікування.

Усі ПТВ слід надавати у рамках застосування затвердженого національного алгоритму тестування. Враховуючи рівень поширеності ВІЛ-інфекції у групі, що підлягає тестуванню, необхідно застосовувати рекомендовану ВООЗ стратегію тестування для низького чи високого рівня поширеності (див. Додаток 6, 7).

2.2. Повторне тестування перед початком лікування

Рекомендації

Програми національного рівня повинні охопити повторним тестуванням усіх людей, які нещодавно дізналися про свій статус або яким було попередньо діагностовано ВІЛ-інфекцію, перед їхнім перенаправленням до системи медичної допомоги та початком АРТ.

Повторне тестування людей, залучених до АРТ, не є рекомендованим, оскільки існують потенційні ризики встановлення неправильного діагнозу, особливо в рамках діагностики *in vitro*, що спирається на використання зразків рідини з ротової порожнини (слини).

Джерело:

WHO reminds national programmes to retest all newly diagnosed people with HIV. WHO information note – 22 October 2014. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/vct/retest-newly-diagnosed-plhiv-full/en>).

Пріоритетним напрямком діяльності є охоплення повторним тестуванням усіх людей, яким було діагностовано ВІЛ, перед їх залученням до системи нагляду та/або лікування ВІЛ-інфекції з метою з'ясування їхнього серологічного статусу (2). Неможливість організувати такий захід в окремих випадках може призвести до встановлення хибного діагнозу, що потенційно може мати вагомí довготривалі наслідки.

Повторне тестування особи, в якій було діагностовано позитивний ВІЛ-статус, з метою перевірки діагнозу повинно включати:

- повторне тестування заново відібраного зразка в кожній особі, яка нещодавно проходила тестування; бажано щоб такий відбір здійснювався іншим надавачем послуг із застосуванням того ж алгоритму тестування до початку АРТ;
- повторне тестування, яке, за ідеальних умов, повинно проводитися в іншому місці, зокрема там, де буде прийматися рішення щодо початку АРТ.

Метою повторного тестування є виключення ймовірної технічної чи людської помилки, зокрема використання для тестування зразка іншої особи через неправильне маркування на етикетці або помилки у присвоєнні коду, а також іншої несистемної помилки з боку постачальника послуг чи приладів, за допомогою яких проводилося тестування. Попри те, що повторне тестування не може виключити можливості постановки хибного діагнозу внаслідок порушення процесу тестування, ризики є мінімальними завдяки належній валідації алгоритму тестування.

Певні окремі ПТВ, а саме – послуги з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД) із залученням до АРТ усіх вагітних жінок та жінок-породіль, що живуть з ВІЛ, є програмними послугами, які передбачають проведення тестування на ВІЛ, постановку діагнозу та надання можливості негайного початку АРТ. В рамках таких програм не завжди можливим є

проведення повторного тестування в іншому місці, хоча проведення повторного тестування іншим надавачем послуг із використанням нового зразка зазвичай можливе. За умови, що ВІЛ-статус залишається незмінним і після проведення повторного тестування, позитивний ВІЛ-статус особи повинен розглядатися як встановлений. Якщо ж після проведення повторного тестування статус відрізняється від попереднього, особа чи її зразок повинні бути перенаправлені для додаткового тестування у закладі охорони здоров'я вищого рівня. Конкретні інструкції щодо проходження повторного тестування за таких умов можна знайти у додатку до зведеної настанови ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ та оновленій технічній настанові із системи забезпечення якості для ШТ ВІЛ (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181244/1/WHO_HIV_2015.28_eng.pdf?ua=1&ua=1).

Проведення повторного тестування людей, залучених до АРТ, не рекомендовано, оскільки існує потенційний ризик встановлення неправильного діагнозу. Вплив АРТ на пригнічення реплікації вірусу може також проявлятися у пригніченні імунної відповіді та, відповідно, появі антитіл. Як тільки особа розпочала АРТ, низький титр антитіл – особливо якщо застосовуються ШТ ВІЛ – ускладнює можливість встановлення того факту, чи особа дійсно є ВІЛ-позитивною (3–5).

Люди, які проходять тестування на ВІЛ, повинні бути поінформовані щодо ризику встановлення неправильного діагнозу у випадку, якщо вони знаходяться на АРТ і не повідомлять про це. Усіх людей, що проходять тестування на ВІЛ, необхідно спитати, чи проходили вони тестування раніше, чи було їм повідомлено про їхній ВІЛ-позитивний статус та/або чи перебувають вони зараз на АРТ або чи вони будь-коли раніше перебували на АРТ. ВООЗ було опубліковано звіт за результатами зустрічі з питань хибного діагностування ВІЛ (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/hiv-misdiagnosis-report/en>).

2.3. До- та післятестові послуги

2.3.1. Загальний огляд

Отримання висновку щодо позитивного ВІЛ-статусу слід супроводжувати можливістю підтримки особи у прийнятті поінформованого рішення щодо профілактики, лікування та догляду з приводу ВІЛ-інфекції, що сприятиме припиненню передачі ВІЛ та буде корисним безпосередньо для здоров'я такої особи. Перенаправлення для отримання належних послуг відразу після встановлення діагнозу необхідно розглядати як ключовий компонент ефективних та всеохоплюючих ПТВ (див. рис. 2.1).

Усі заклади охорони здоров'я, що надають ПТВ, повинні відповідально ставитися до питання дотримання конфіденційності – одного із п'яти ключових принципів ПТВ ВООЗ. Принцип конфіденційності є застосовним не тільки до результатів тестування та медичних висновків щодо ВІЛ-статусу, але й до будь-якої іншої особистої інформації, а саме – інформації щодо сексуальної поведінки та використання наркотичних засобів, вживання яких заборонено законом. При наданні ПТВ слід уникати практик, які можуть

призвести до розкриття іншим особам результатів тестування клієнтів чи їхній ВІЛ-статус у кімнаті очікування чи у закладі охорони здоров'я.



Рис. 2.1. Континуум послуг з перенаправлення до системи медичної допомоги та профілактики

Рекомендація

Необхідно розгорнути відповідні ініціативи захисту приватної інформації та впровадити політики, закони і норми, спрямовані на попередження дискримінації та сприяння реалізації прав ЛЖВ. Це допоможе у створенні сприятливого середовища, в межах якого буде легше здійснити добровільне розкриття ВІЛ-статусу (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Джерело:

Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age. Geneva, World Health Organization. 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en).

2.3.2. Дотестові послуги

Тривале та інтенсивне дотестове консультування та індивідуальне оцінювання ризиків не є рекомендованими практиками, адже вони можуть створювати перешкоди у наданні послуг та бути надто часозатратними для працівників сфери охорони здоров'я, вимагаючи надто багато ресурсів і часто пропонуючи клієнтам мінімальні переваги. Залежно від місцевих умов та ресурсів, в рамках програм можна забезпечити дотестове інформування шляхом організації індивідуальних чи групових інформаційних сесій, а також за допомогою використання медіа-продукції, а саме – постерів, брошур, веб-сайтів та коротких відео, що демонструватимуть у залах очікування. Коли ПТВ надають дітям та підліткам, інформацію слід презентувати у спосіб, що відповідає віковим особливостям; при цьому, виключно у випадках, коли це доцільно, інформацію варто надати й батькам чи опікунам, що дозволить гарантувати її донесення (6, 7). Заходи, що можуть підвищити попит на

використання ПТВ, описано у Зведених настановах ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ від 2015 р. (1).

Сесії з дотестового інформування для людей, які проходять тестування на ВІЛ-інфекцію, повинні включати чітко зрозумілу інформацію щодо:

- переваг тестування на ВІЛ-інфекцію;
- значення ВІЛ-позитивного та ВІЛ-негативного результату тестування;
- послуг, що є доступними при встановленні ВІЛ-позитивного статусу, включаючи інформацію щодо можливого місця надання АРТ;
- короткого описання можливих варіантів профілактики та заохочення тестування сексуального партнера;
- того факту, що результат тестування та будь-яка інформація, яку надає клієнт, є конфіденційними;
- того факту, що людина має право відмовитися від проведення тестування;
- потенційних ризиків для клієнта, особливо для тих, чия сексуальна чи інша поведінка є стигматизованою;
- можливості поставити закладові охорони здоров'я додаткові запитання;
- надання інформованої згоди на здійснення тестування.

2.3.3. Післятестові послуги

Післятестове інформування та консультування для людей з негативним результатом тестування на ВІЛ повинно включати:

- роз'яснення результатів тестування;
- інформацію щодо методів попередження інфікування ВІЛ та надання чоловічих та/або жіночих презервативів, лубрикантів та інструкцій щодо їхнього застосування;
- наголошення на важливості обізнаності щодо статусу сексуального партнера та інформації щодо доступності ПТВ для сексуальних партнерів та пар;
- перенаправлення до відповідних послуг з профілактики ВІЛ-інфекції, а саме – залучення до програм обміну голочок та шприців, замісної підтримувальної терапії (ЗПТ) для людей, що вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН), ПКП, ДКП та, у країнах, що належать до пріоритетної групи, добровільне медичне обрізання чоловіків;
- пораду особам, результат тестування яких є негативним, але які розповіли про нещодавню ризиковану поведінку, повернутися через 4 тижні для повторного тестування; якщо через 4 тижні результат тестування на ВІЛ знову виявиться негативним, людям, які й далі дотримуються ризикованої поведінки, слід порадити проходити тестування кожні 6–12 міс;
- заохочення до проходження тестування сексуальним партнером якщо результат тестування вагітної жінки на ВІЛ є негативним, проте вона проживає у середовищі, що характеризується високим рівнем

поширеності ВІЛ, адже розвиток ВІЛ-інфекції під час вагітності та у післяродовому періоді пов'язаний із високим ризиком передачі ВІЛ від матері до дитини;

- відсутність жодних вимог щодо повторного тестування (період вікна) для людей, поведінка яких у нещодавній період не була ризикованою.

Післятестове інформування та консультування для людей, результати тестування яких виявили ВІЛ-позитивний статус, повинно включати:

- роз'яснення результатів тестування із наданням людині часу на сприйняття результату, допомагаючи їй впоратися з емоціями, викликаними результатами діагностики;
- обговорення безпосередніх занепокоєнь та надання допомоги людині у прийнятті рішення щодо того, хто із її соціального оточення може надати безпосередню підтримку;
- оцінювання ризику насильницької реакції з боку сексуального партнера та обговорення можливих кроків для забезпечення фізичної безпеки клієнта;
- оцінювання ризику створення суїциду, виникнення депресії та інших наслідків ВІЛ-позитивного статусу для психічного здоров'я та перенаправлення задля отримання відповідних послуг;
- надання чіткої інформації щодо АРТ та її переваг у підтриманні належного стану здоров'я та зниженні ризику передачі ВІЛ, а також щодо місця та умов отримання АРТ;
- призначення конкретної дати та часу для активного перенаправлення та подальше спостереження за особами, яких не вдається перенаправити до закладу охорони здоров'я у день проведення діагностики;
- інформацію щодо попередження передачі ВІЛ, зокрема щодо зниження рівня передачі інфекції через вірусну супресію завдяки АРТ;
- надання чоловічих чи жіночих презервативів та лубрикантів з інструкціями щодо їхнього застосування;
- обговорення ризиків та переваг розкриття статусу, особливо серед пар та партнерів; крім того, слід запропонувати консультування для пар з метою сприяння взаємному розкриттю статусу;
- заохочення та пропозицію тестування на ВІЛ-інфекцію для сексуальних партнерів, дітей та інших членів сім'ї, що можуть його проходити в індивідуальному порядку, методом тестування пар, як індексне тестування, сімейне тестування або повідомлення партнеру;
- надання послуг з профілактики, консультування, підтримки та інших належних послуг чи перенаправлення для їх отримання, зокрема проведення скринінгового тесту та лікування туберкульозу (ТБ), ПСШ, профілактика опортуністичних інфекцій (ОІ), надання контрацептивів, проведення допологового спостереження, ЗПТ та доступ до стерильних голок та шприців;

- відведення часу клієнтові для відповіді на усі додаткові запитання.

Розуміння усієї цієї інформації в ході однієї зустрічі може виявитися досить складним завданням, тому може знадобитися додаткова зустріч. Такий підхід є доцільним якщо людина має бажання привести на таку консультацію партнера, члена сім'ї або друга.

На додачу до наведеної вище інформації, консультування вагітних жінок, результат тестування яких виявив позитивний ВІЛ-статус, повинно включати наступне:

- обговорення планів щодо народження дитини та заохочення до народження у закладі охорони здоров'я, що важливо для особистого благополуччя та забезпечення доступу до послуг ППМД;
- використання АРВ-препаратів для підтримання здоров'я жінки та попередження передачі ВІЛ дитині;
- важливість проходження тестування сексуальним партнером та надання інформації щодо доступності ПТВ для пар;
- забезпечення скринінговим тестом на ТБ та тестуванням щодо наявності інших інфекцій, зокрема сифілісу та вірусного гепатиту В (ВГВ);
- консультування щодо харчування матері, зокрема надання інформації щодо споживання продуктів, багатих залізом та фолієвою кислотою, інформування щодо варіантів вигодовування новонародженого та підтримка у впровадженні обраного варіанту вигодовування дитини;
- тестування немовлят на ВІЛ-інфекцію та проведення необхідного подальшого спостереження за немовлятами, що контактують із ВІЛ.

Суперечливий результат тестування означає, що перший результат реактивного тестування не було підтверджено після проведення додаткового тестування або ж що перші два результати тестування є реактивними, а третій – ні. Усі люди із суперечливим статусом повинні бути поінформовані щодо повернення через 14 днів для проведення додаткового тестування (1, 8). Суперечливі результати можуть збити з пантелику та спричинити стрес в особи чи пари; також закладу охорони здоров'я буває важко їх пояснити. Проблема більшості суперечливих результатів можна вирішити шляхом проведення повторного тестування через 14 днів.

Інтенсивне післятестове консультування у поєднанні із подальшим консультуванням з боку медичних працівників може виявитися необхідним для ключових груп населення, результати тестування яких виявили ВІЛ-позитивний статус. ЛВІН слід перенаправляти до отримання послуг зі зниження шкоди, зокрема на ЗПТ та програми обміну голочок та шприців, коли це необхідно та можливо. Деяким представникам ключових груп населення, яким бракує соціальних контактів та/або які не мають сім'ї, готової надати їм підтримку та допомогти прийняти їхній статус, може знадобитися додаткове консультування та підтримка у форматі «рівний–рівному».

На додачу до стандартної інформації, що надається усім людям, в яких встановлено ВІЛ-позитивний статус, післятестове консультування для

підлітків, результат тестування яких виявив позитивний ВІЛ-статус, повинно включати:

- нестандартні поради із перенаправленням до послуг із догляду та лікування ВІЛ-інфекції;
- консультування та перенаправлення до спеціалізованих закладів, що надають психологічну підтримку, та психіатричних закладів, які без проблем чи осудження сприймуть ситуацію, за якої трапилося інфікування, та з розумінням ставитимуться до віку особи;
- інформацію щодо прав та обов'язків підлітків, особливо права на конфіденційність;
- консультування, направлення та перенаправлення до спеціалізованих закладів, що надають консультації стосовно сексуального та репродуктивного здоров'я, зокрема із забезпеченням контрацептивами, та є відкритими до відповіді на будь-які запитання й обговорення питання сексуальності;
- індивідуалізоване планування щодо того, як, коли та кому повідомити інформацію стосовно ВІЛ-статусу;
- перенаправлення на групове консультування та групи підтримки у форматі «рівний–рівному».

2.4. Принципи та підходи до надання послуг

2.4.1. Покращення якості та ефективності

Декілька рекомендованих ВООЗ програмних практичних заходів здатні покращити якість та ефективність ПТВ у клінічних та амбулаторних умовах. Такі заходи включають:

- інтегрування ПТВ до інших послуг охорони здоров'я;
- децентралізація ПТВ у заклади первинної медико-санітарної допомоги та заклади, що не входять до системи охорони здоров'я;
- розподіл відповідальності за проведення ПТВ для підвищення ролі немедичних працівників, що пройшли спеціальне навчання.

Інтегрування

ВООЗ рекомендує інтегрувати послуги з профілактики та лікування ВІЛ, зокрема ПТВ, до ряду інших взаємопов'язаних клінічних послуг, а саме – лікування ТБ, охорони здоров'я матері та дитини, сексуального та репродуктивного здоров'я, програм зі зниження шкоди для ЛВІН та, у країнах, що належать до пріоритетної групи, програм з добровільного медичного обрізання чоловіків. Першочерговою метою такого інтегрування є підвищення зручності ПТВ для людей, які відвідують заклади охорони здоров'я, переслідуючи інші цілі, та підвищення попиту на тестування ВІЛ-інфекції. Інтегрування є необхідним незалежно від епідемічної ситуації та є особливо важливим для територій з високим рівнем поширеності ВІЛ.

Децентралізація

Децентралізація ПТВ є актуальною як для територій, де рівень поширеності ВІЛ є високим, так і для територій з низьким поширенням ВІЛ.

Наприклад, забезпечення тестування на ВІЛ-інфекцію у закладах, що розташовані ближче до місць проживання людей, може знизити затрати на проїзд та час очікування, що є значним у центральних міських та районних лікарнях, і, тим самим, підвищити привабливість послуги та попит на неї. Тестування на рівні громад також має загальну підтримку у рекомендаціях ВООЗ та широко практикується (9). Тісна співпраця між програмами на рівні громади, які організовують тестування на ВІЛ-інфекцію, та сусідніми закладами охорони здоров'я і постачальниками медичних послуг мають потенціал покращити показник раннього взяття під нагляд. Перенаправлення для проходження АРТ та отримання послуг із догляду слід здійснювати на якомога більш ранньому етапі в рамках усіх децентралізованих установ та програм.

Децентралізація ПТВ може не бути актуальною чи прийнятною для потенційних користувачів. За окремих умов, централізовані послуги з ВІЛ можуть забезпечувати вищий ступінь анонімності, ніж послуги «по сусідству», для ключових груп населення чи інших категорій осіб, які бажають уникнути стигми та дискримінації. За умови низького рівня поширеності ВІЛ, децентралізація ПТВ може виявитися неефективним заходом, що потребує значних коштів. Контекст, потреби, недостатнє охоплення послугами та загальні витрати і переваги повинні бути зважені для визначення обсягу та способу децентралізації ПТВ.

Розподіл завдань та функцій

Багато країн продовжують поставати перед проблемою нестачі кваліфікованих працівників системи охорони здоров'я. Розподіл завдань та функцій – раціональний перерозподіл завдань між працівниками постачальника медичних послуг з делегуванням їх частини від працівників, що пройшли більш тривале навчання, працівникам, що пройшли менш тривале навчання – є прагматичною відповіддю на нестачу спеціалізованих працівників у системі охорони здоров'я. Такі заходи допоможуть підвищити ефективність та результативність наявного персоналу та, водночас, дозволять існуючим працівникам надавати ПТВ більшій кількості людей. ВООЗ було рекомендовано перерозподіл зобов'язань у сфері охорони здоров'я, а за теперішніми рекомендаціями, працівники, що пройшли спеціальне навчання, але не мають медичної освіти, під ретельним наглядом повинні надавати ПТВ в установах на рівні громади та у закладах охорони здоров'я.

Рекомендація

Працівники, що пройшли спеціальне навчання, але не мають медичної освіти, під ретельним наглядом можуть незалежно здійснювати безпечне та ефективне тестування на ВІЛ-інфекцію із застосуванням ШТ ВІЛ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Джерело:

2.4.2. Підходи до надання послуг з тестування на ВІЛ

ВООЗ рекомендує цілий ряд підходів до надання ПТВ у закладах охорони здоров'я та в установах на рівні громади. Зведені настанови ВООЗ щодо ПТВ від 2015 р. містять інструкції щодо планування та прийняття рішень стосовно рекомендованих підходів.

ПТВ на рівні медичного закладу

ПТВ на рівні медичного закладу, що також часто називають тестуванням та консультуванням за ініціативи медичного працівника (ТКІМП), – це послуги, які у плановому порядку пропонують у закладах охорони здоров'я чи закладах приватної медичної практики. Їх можуть пропонувати у різних клінічних умовах залежно від типу епідемії, групи, що обслуговується, чи профілю закладу охорони здоров'я.

Рекомендації

Генералізована епідемія ВІЛ

ТКІМП слід пропонувати всім людям та у рамках всіх медичних послуг (зокрема разом із послугами з лікування ІПСШ, вірусного гепатиту, ТБ, імунізації дітей віком до 5 років, лікування недостатності чи порушення харчування, допологового спостереження, а також разом із усіма послугами для ключових груп населення) як дієвий та ефективний спосіб ідентифікації людей з ВІЛ-інфекцією.

Концентрована епідемія ВІЛ

ТКІМП слід пропонувати особам (дорослі, підлітки та діти) у клінічних умовах, якщо в них наявні симптоми або медичні стани, що можуть вказувати на наявність ВІЛ-інфекції, включно із ймовірними та підтвердженими випадками ТБ.

Незалежно від епідемічного типу

ТКІМП слід пропонувати у закладах лікування недостатності чи порушення харчування, ІПСШ, гепатиту та ТБ, жіночих консультаціях та закладах, що надають послуги ключовим групам населення.

Стосовно ТБ, планове тестування на ВІЛ-інфекцію слід пропонувати всім особам із ймовірним та підтвердженим діагнозом ТБ; партнерам осіб зі встановленим діагнозом ТБ та відомим ВІЛ-статусом слід пропонувати добровільні ПТВ з допомогою у взаємному розкритті свого ВІЛ-статусу (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних відповідно до рекомендацій для партнерів усіх ЛЖВ), а програми контролю ТБ повинні гарантувати надання ПТВ у рамках своїх планових заходів та послуг.

Джерела:

Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities. Geneva, World Health Organization. 2007 (<http://www.who.int/hiv/pub/vct/pitc2007/en/>).

ПТВ на рівні громади

ПТВ на рівні громади було загально впроваджено у деяких країнах. Це важливий підхід, що дозволяє охопити осіб, які вперше проходить тестування, та людей, які рідко звертаються по клінічні послуги, включно із особами з ключових груп населення за будь-яких епідеміологічних умов. Такий підхід також сприяє проведенню ранньої діагностики, особливо за умови генералізованої епідемії (10). Послуги можуть пропонуватися в установах на рівні громади, зокрема у громадських організаціях, школах, на робочих місцях та у релігійних установах. Мобільні послуги можуть надаватися за допомогою мобільних клінік та у місцях громадських розваг, а саме – барах та клубах. За окремих умов, може знадобитися перенаправлення людей з реактивними результатами на підтверджувальне тестування, часом відоме як «сортувальне тестування». Більш детальну інформацію щодо послуг на рівні громади, а також про «сортувальне тестування», можна знайти у Зведених настановах ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ від 2015 р.

Необхідним є проведення тісної співпраці між програмами з тестування на рівні громад та клінічними закладами. Це є запорукою того, що усі люди, які отримали реактивний результат тестування у закладі на рівні громади, отримають підтверджувальні результати у відповідному клінічному закладі, а люди із підтвердженим ВІЛ-позитивним результатом тестування відчують переваги швидкого та ефективного направлення до послуг з догляду та лікування.

Рекомендації

Генералізована епідемія ВІЛ

ВООЗ рекомендує надання ПТВ на рівні громади із перенаправленням до послуг з профілактики, лікування та догляду на додачу до планового направлення до ТКІМП для усіх груп населення, особливо ключових груп населення (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Концентрована епідемія ВІЛ

ВООЗ рекомендує надання ПТВ на рівні громади із перенаправленням до послуг з профілактики, лікування та догляду на додачу до ТКІМП для ключових груп населення (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Джерела:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>).

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>).

Самостійне тестування на ВІЛ

Самостійне тестування на ВІЛ є процесом, в рамках якого особа, що хоче дізнатися про свій ВІЛ-статус, самостійно виконує тест та інтерпретує результат, часто наодинці. Цей підхід, який тільки розвивається, може допомогти в охопленні ПТВ людей, які неспроможні або не бажають долучатися до існуючих ПТВ, а також людей, які часто проводять повторне тестування (1).

За допомогою самостійного тестування на ВІЛ не можливо поставити клінічний діагноз. Реактивний результат самостійного тестування на ВІЛ завжди вимагає проведення додаткового тестування відповідно до ухваленого національного діагностичного алгоритму тестування. Особі, яка самостійно приймає рішення про початок застосування АРВ-препаратів після самостійного тестування на ВІЛ, слід пройти повторне тестування за національним алгоритмом, починаючи із першого тесту. Після проведення наступного тестування, як і для будь-якого іншого тестування на ВІЛ-інфекцію, рекомендованим є перенаправлення до подальшої профілактики, лікування та отримання послуг із догляду.

Заклади охорони здоров'я, які розповсюджують тест-системи для самостійного тестування на ВІЛ, повинні рекомендувати усім, в кого виявлено негативний результат самостійного тестування на ВІЛ, пройти повторне тестування за умови, що особа нещодавно піддавалася ризику зараження ВІЛ-інфекцією. Осіб з ВІЛ, які перебувають на АРТ, необхідно поінформувати, що самостійне тестування на ВІЛ може продемонструвати хибно-негативний результат, особливо при використанні ШТ ВІЛ на основі слини. ПТВ, що надають у закладах охорони здоров'я чи на рівні громади, є більш пріоритетним варіантом для тих, хто відчуває невпевненість у проведенні самостійного тестування на ВІЛ та інтерпретації результатів або не може здійснити це самостійно. Обов'язкове чи насильницьке тестування на ВІЛ-інфекцію ніколи не є виправданим (11).

Країни, які розглядають впровадження самостійного тестування на ВІЛ, повинні провести демонстраційні (пілотні) проекти та зважити усі їхні потенційні ризики і переваги. Більш детальну інформацію щодо самостійного тестування на ВІЛ можна знайти у Зведених настановах ВООЗ щодо послуг із тестування на ВІЛ-інфекцію від 2015 р. ВООЗ надасть оновлені настанови з цього питання наприкінці 2016 р.

2.5. Діагностика ВІЛ-інфекції у немовлят та дітей

2.5.1. Загальний огляд

З огляду на дуже високий рівень смертності протягом першого року життя серед немовлят з ВІЛ-інфекцією, яку не лікували, раннє тестування на ВІЛ-інфекцію, швидке отримання результатів та швидкий початок лікування є вкрай важливими елементами (12, 13). Саме серед цієї популяції ВІЛ-інфекція може бути остаточно підтвердженою виключно за допомогою вірусологічного тестування із застосуванням методу ампліфікації нуклеїнових кислот (НК). Це обумовлено тим, що трансплацентарно передані від матері антитіла до ВІЛ

можуть перебувати в тілі дитини до 18-місячного віку, не дозволяючи використати серологічний тест для діагностики ВІЛ-інфекції (14, 15). Доступ до ранньої діагностики новонароджених (РДН) значною мірою покращився протягом останніх декількох років, проте у 2014 р. лише 50% усіх немовлят, що мали контакт з ВІЛ, пройшли тестування до другого місяця життя (16). Щодо немовлят, які пройшли тестування, для них і досі мають місце затримка в отриманні результатів та подальше вибуття з каскаду «від тестування до лікування», внаслідок чого лише 30% (17) інфікованих перинатально немовлят направляють до закладів охорони здоров'я для отримання послуг та своєчасно розпочинають АРТ. Інноваційні підходи, а сама – використання тест-систем за місцем надання медичних послуг та методу ампліфікації НК при народженні чи у перші дні після народження (0–2 дні), здатні покращити швидке виявлення та негайний початок лікування немовлят (18–20).

Тоді як РДН є критично важливою для мінімізації ранньої смертності, інші можливості залучення до тестування є також вкрай важливими для охоплення ВІЛ-інфікованих немовлят та дітей, які є потенційно інфікованими або які не були охоплені послугами з РДН. У дітей старше 18 міс проводять серологічний тест у тому ж форматі, що й для дорослих, відповідно до національного затвердженого алгоритму тестування. Оскільки добровільне консультування та ПТВ є тими послугами, що не дуже активно надаються педіатричній групі населення, надання послуг ТКІМП є вкрай важливим для підвищення рівня виявлення дітей з ВІЛ, особливо тих, які були народжені матерями, що не дотримувались заходів ППМД (1).

Рекомендації

Наполегливо рекомендовано, щоб серологічне тестування на ВІЛ, використовуване для цілей клініко-діагностичного тестування, характеризувалося низькою чутливістю на рівні 99% та специфічністю на рівні 98% й проводилося у лабораторних умовах з гарантованою якістю (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Наполегливо рекомендовано, щоб вірусологічні аналізи на ВІЛ, використовувані у клініко-діагностичному тестуванні (зазвичай на 6-му тижні життя чи після цього віку), характеризувалися чутливістю на рівні мінімум 95%, оптимально – вище 98%, та специфічністю на рівні 98% чи більше й проводилися у лабораторних умовах з гарантованою якістю відповідно до стандартизованих та схвалених методик (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Наполегливо рекомендовано використовувати вірусологічні аналізи на ВІЛ для діагностики ВІЛ-інфекції серед немовлят та дітей віком до 18 місяців (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Для немовлят та дітей, що проходять вірусологічні тестування, наполегливо рекомендовано використовувати наступні тест-системи (та відповідні типи зразків): ДНК ВІЛ із застосуванням зразка цільної крові чи методу СКК; РНК

ВІЛ із застосуванням плазми крові чи методу СКК; ультрачутливий антиген p24 (Us p24 Ag) із застосуванням плазми крові чи методу СКК (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Наполегливо рекомендовано в усіх немовлят, що мають частий контакт з ВІЛ-інфекцією, проводити вірусологічне тестування на ВІЛ на 4–6-му тижні життя чи за першої ж можливості після досягнення цього віку (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Немовлятам із початково позитивним результатом вірусологічного тесту наполегливо рекомендовано розпочинати АРТ негайно, і разом з тим необхідно відібрати другий зразок для підтвердження першого позитивного результату вірусологічного тесту. Важливо не допустити затримки із початком АРТ. Негайний початок АРТ рятує життя, тому з ним не можна зволікати, паралельно очікуючи на результати підтверджувального тестування (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Наполегливо рекомендовано повертати результати вірусологічного тесту немовлят до клініки, дитині/матері/опікуну якомога швидше, найпізніший можливий термін – через 4 тижні з моменту забору зразка. Позитивні результати тестування повинні бути негайно передані матері за спрощеною схемою у якомога коротші терміни, що дозволить уможливити якомога швидший початок АРТ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Наполегливо рекомендовано, щоб усі немовлята з невідомим чи невизначеним^a ризиком інфікування ВІЛ були оглянуті у закладах охорони здоров'я при народженні чи у перші дні після появи на світ, при першому післяпологовому візиті (зазвичай на 4–6-му тижні) чи при одному із подальших візитів із встановлення стану здоров'я дитини, що дозволить оцінити частотність їхнього контакту з ВІЛ-інфекцією (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Наполегливо рекомендовано провести серологічний тест на ВІЛ у дітей, що мають частий контакт з ВІЛ-інфекцією, стан яких є задовільним, у віці близько 9 міс (або під час імунізаційного візиту). Немовлята, тестування яких було проведено із застосуванням реактивної серологічної тест-системи у віці 9 міс, повинні пройти й вірусологічний тест для ідентифікації осіб із позитивним ВІЛ-статусом для оцінювання потреби у АРТ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Наполегливо рекомендовано немовлятам із ознаками чи симптомами, характерними для ВІЛ-інфекції, пройти серологічний тест на ВІЛ і, якщо він позитивний (реактивний), – вірусологічний тест (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Наполегливо рекомендовано дітям (віком 18 міс чи старше) із підозрою на ВІЛ-інфекцію чи ризиком інфікування ВІЛ пройти серологічний тест на ВІЛ, який слід виконати відповідно до стандартного алгоритму діагностичного

серологічного тестування на ВІЛ для дорослих (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Примітка. ^aНевідома частотність контактів з ВІЛ-інфекцією: у дитини є матір, вона ніколи не проходила тестування на ВІЛ. Невстановлена частотність контакту з ВІЛ-інфекцією: мати померла, неможливо провести тестування на ВІЛ.

Джерела:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en).

WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Geneva, World Health Organization, 2010 (<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en>).

2.5.2. Час проведення вірусологічного тесту

Рекомендації

НОВЕ

Додавання методу ампліфікації НК при народженні до вже існуючого методу РДН можна розглядати як засіб виявлення ВІЛ-інфекції у немовлят, що зазнають частого контакту з ВІЛ-інфекцією (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Передумови

У немовлят, в яких методом ампліфікації НК було виявлено ВІЛ при народженні та які були інфіковані ВІЛ, ймовірно, внутрішньоутробно, стан захворювання прогресуватиме швидко і за відсутності лікування з великою вірогідністю призведе до смерті протягом перших кількох місяців життя (12, 13, 21, 22). Немовлята, інфікування яких відбулося під час пологів чи приблизно у цей період, можуть не мати такого рівня вірусу, який можна визначити за допомогою методу ампліфікації НК протягом перших днів чи тижнів життя. На можливість виявлення вірусу у крові за допомогою методу ампліфікації НК може впливати застосування АРВ-препаратів, які приймає матір або немовля з метою постнатальної профілактики і які можуть стати причиною отримання хибно-негативних результатів. Однією з цих причин може бути наявність препарату у грудному молоці внаслідок прийому матір'ю АРВ-препаратів у період грудного вигодовування (23, 24). Крім того, оскільки поширеність ВІЛ в популяції знижується в результаті ефективних втручань з ППМД, кількість хибно-позитивних результатів тестування методом ампліфікації НК збільшується, що тільки наголошує на необхідності ефективного підтвердження тих результатів, які було ідентифіковано як позитивні (20). Насамкінець, існуючий ризик інфікування ВІЛ у процесі годування груддю може затримати остаточне встановлення ВІЛ-статусу на термін понад 18 міс. З усіх наведених вище причин визначення оптимального часу та кількості тестувань немовлят є проблематичним. Існуючі підходи до тестування мали на меті сприяти програмній простоті, максимізувати

привабливість ПТВ та підвищити попит на них шляхом узгодження часу проведення тестування таким чином, щоб він співпадав з часом імунізації. Проте, враховуючи нещодавнє зниження вартості тест-систем і розширення спектру програм РДН, зараз можна розглянути альтернативні підходи до тестування, що здатні максимізувати привабливість послуги та попит на неї, утримання в системі лікування та своєчасний початок лікування, паралельно беручи до уваги зміни у тенденціях епідемії та динаміку передачі вірусу (20).

Обґрунтування та доказові дані

Оптимальність часу проведення вірусологічного тесту з діагностики ВІЛ-інфекції для немовлят визначається чотирма факторами: 1) коли відбулося інфікування (в процесі внутрішньоутробного розвитку, інтранатально (в процесі пологів) чи у післяродовому періоді в процесі годування груддю); 2) чутливість, специфічність та прогностичне значення тест-системи, що застосовується; 3) ризик смерті з розбивкою за віком; 4) утримання в каскаді «тестування – лікування» (20). Актуальні доказові дані, на основі яких було сформульовано цю рекомендацію, включають криві виживання, наявні дані щодо каскаду «тестування – лікування» та нещодавнього огляду діагностичної достовірної ефективності методу ампліфікації НК при народженні (0–2 дні) та на 4–6-му тижні життя в контексті прийому АРВ-препаратів (25).

Тоді як наявні певні занепокоєння щодо потенційної затримки виявлення ВІЛ в результаті прийому АРВ-препаратів (23, 24), на сьогодні не існує жодних прямих доказів на підтвердження того факту, що ефективність методу ампліфікації НК на СКК на 4–6-му тижні є нижчою за умови прийому АРВ препаратів (сумарна чутливість та специфічність становила 100 та 99,0% відповідно (95% довірчий інтервал (ДІ), 98,2–99,9%). Проте якість наявних доказових даних є низькою, тому терміново необхідно отримати більше даних щодо ефективності вірусологічних тестів, особливо у контексті прийому АРВ-препаратів матір'ю та розширеної (протягом тривалого часу, з використанням ряду лікарських засобів) постнатальної профілактики немовлят. З огляду на наявні доказові дані, спроможність виявити факт інфікування в процесі внутрішньоутробного розвитку та інтранатально (в процесі пологів) й продовжувати отримання планових послуг охорони здоров'я матері та дитини, а саме – планові візити для імунізації та профілактики СТХ, період у 4–6 тижнів залишається критичним проміжком часу, у якому необхідно виконати вірусологічний тест, як це рекомендовано наявними стратегіями тестування (див. Додаток 8).

Було проведено огляд діагностичної достовірності (25) з метою визначення доцільності додавання методу ампліфікації НК до тестів при народженні задля виявлення перинатальної передачі ВІЛ-інфекції. Загалом було ідентифіковано два дослідження із загальною чутливістю та специфічністю на рівні 67,8 (95% ДІ, 60,9–74,8%) та 99,7% (95% ДІ, 99,4–100,0%) відповідно, що відображає складність виявлення інтранатальної передачі інфекцій (в процесі пологів). З огляду на відносно недостатню чутливість, про що свідчать наявні зараз доказові дані, одноразове

використання методу ампліфікації НК для тестування при народженні може призвести до випускання з уваги цілого ряду інфекцій, тому цей метод слід розглядати як додатковий варіант тестування, а не заміну існуючим підходам з тестування на 4–6-му тижні життя.

Загалом слід відзначити недостатню кількість емпіричних доказових даних для надання рекомендації щодо універсального впровадження методу ампліфікації НК для тестування при народженні чи у перші дні після появи на світ (0–2 дні) до основних способів покращення результатів для людини та досягнень програми загалом. Проте існує ряд потенційних переваг на підтримку застосування такого підходу, адже він надає додаткову можливість для тестування та сприяє ранньому виявленню інфікованих немовлят у контексті неналежного підвищення рівня РДН. Проведення тестування при народженні із негайним початком АРТ та догляду потенційно впливає на зниження рівня ранньої смертності та захворюваності, яка спостерігається серед немовлят, що були інфіковані в період внутрішньоутробного розвитку, і в яких прогресування захворювання протікає швидше. З огляду на перспективи планування існують ряд потенційних переваг, проте водночас і бракує досвіду, щодо додавання методу ампліфікації НК до тестів при народженні (0–2 дні), та певні сумніви між рівнем клінічних переваг й виникненням потенційних труднощів у лікуванні новонароджених, а також потенційні складнощі та затрати, пов'язані із впровадженням додаткового тесту у нових пунктах надання послуг. Також виникає ряд проблем, пов'язаних із початком лікування новонароджених та недоношених немовлят, з огляду на перелік доступних на сьогодні АРВ-препаратів для цієї вікової групи (*див.* розділ 4.3.4 та Додаток 11С, таблицю 4).

Обговорення у фокус групах (26) із залученням 105 жінок-ЛЖВ з Кенії, Намібії та Нігерії дозволяють зробити висновок, що більш раннє тестування немовлят могло б бути доречним, враховуючи, що матері є вмотивованими стосовно більш ранньої діагностики ВІЛ-інфекції та уникнення прогресування захворювання немовляти. Проте існують також занепокоєння щодо потенційного бракування доказів стосовно доцільності охоплення повторним тестуванням немовлят з негативним результатом тестування методом ампліфікації НК, що призводить до їх втрати із системи подальшого нагляду. Існує також ризик виникнення ускладнень, пов'язаних із потенційним емоційним перенавантаженням жінок безпосередньо після народження дитини та проблемами збереження конфіденційності за умов присутності сім'ї, партнера та інших людей у пологовому залі та післяпологовій палаті. Загалом, жінки під час обговорення у фокус групах висловили думку щодо певного неприйняття планового вірусологічного тесту при народженні та хотіли б мати ще ряд варіантів, тобто можливість вибору.

Було проведено базовий аналіз моделі (27), що підтримує підхід оптимізації 6-тижневого тестування перед додаванням методу ампліфікації НК при народженні. Крім того, застосування цієї моделі передбачає, що за ідеального сценарію повного охоплення послугою із подальшим утриманням

у системі лікування (100% немовлят з високим ризиком інфікування ВІЛ проходять тестування та не випадають з каскаду «тестування – лікування»), стратегія проведення двох тестувань методом ампліфікації НК (коли перше тестування проводять при народженні, а друге – на 6-му тижні життя) покращить рівень виживання порівняно із виконанням одного тесту на 6-му тижні життя. Будь-яка програма тестування (чи то при народженні, чи на 6-му тижні життя) повинна характеризуватися якомога швидшим отриманням результатів тестування та перенаправленням ВІЛ-інфікованих немовлят до закладів з отримання послуг із догляду та АРТ. За допомогою використання програмних та клінічних даних із дослідження немовлят з високим ризиком інфікування ВІЛ, а також даних щодо вартості надання ПТВ у Південній Африці, моделювання показало, що програма тестування при народженні та на 6-му тижні життя може бути дуже економічно-ефективною в умовах, подібних до таких у Південній Африці. Аналіз цієї моделі підтвердив, що кількість отриманих хибно-позитивних результатів може бути значущою (близько 30 позитивних результатів із 100 можуть бути хибно-позитивними), навіть при відносно високій специфічності тест-систем (98,0–99,0%), особливо за умови, що ризик передачі від матері до дитини є низьким (менше за 2% на 6-му тижні життя). Задля мінімізації токсичності, стигми та витрат на тестування неінфікованих немовлят із хибно-позитивним результатом підтверджувальне тестування є критично важливим.

Враховуючи ризики, переваги, можливу прийнятність та потенційну економічну ефективність, додавання методу ампліфікації НК до тестування при народженні чи у перші дні після появи на світ (0–2 дні) можна розглядати виключно у випадку, коли це є доцільним, та у поєднанні із зусиллями, спрямованими на посилення та розширення вже існуючих підходів до РДН. Наявні рекомендації відносно того, що в немовлят із позитивним результатом першого вірусологічного тесту слід починати АРТ без жодних зволікань, залишаються важливими. Проте необхідно відібрати другий зразок для підтвердження першого позитивного результату вірусологічного тесту. Негайний початок АРТ рятує життя, тому його не слід відкладати, очікуючи на результати підтверджувального тесту.

Впровадження рекомендації

Оскільки впровадження програм з РДН стає все більш актуальним, необхідно докласти усіх можливих зусиль задля того, щоб підвищити прихильність до тестування методом ампліфікації НК на 4–6-му тижні життя, посилити утримання у системі лікування та у рамках каскаду «тестування – лікування», забезпечити підтвердження позитивних результатів тестування методом ампліфікації НК із використанням другого зразка, а також гарантувати, що немовлята, результат тестування яких методом ампліфікації НК є негативним, залишаться у системі охорони здоров'я до встановлення остаточного діагнозу. Якщо все ж розглядається можливість додавання тестування методом ампліфікації НК при народженні, необхідно забезпечити ефективне направлення матері на проходження скринінгового тесту на ВІЛ

при народженні дитини; при цьому слід переконатись щодо дотримання наступних заходів:

- збір даних щодо ефективності та реалістичності тестування під час народження під час впровадження;
- підвищення рівня прихильності до послуги та попиту на неї з подальшим утриманням у каскаді «тестування – лікування»;
- активне відстеження немовлят з негативним результатом тестування методом ампліфікації НК при народженні, що дозволить забезпечити їх повернення для проходження повторного тестування на 6-му тижні життя та початку терапії із застосуванням СТХ;
- повторне тестування немовлят, результат яких виявився позитивним при народженні, з відбором другого зразка у якомога коротші терміни. АРТ необхідно розпочати негайно після отримання першого позитивного результату тестування і, якщо другий зразок демонструє негативний результат, перед припиненням АРТ необхідно зробити третій тест методом ампліфікації НК.

В умовах низького ризику передачі ВІЛ (<5% на 6-му тижні життя) завдяки впровадженню заходів із ППМД можна розглянути додаткове тестування при народженні, адже лишається ризик (до 70%) внутрішньоутробного та інтранатального (в процесі пологів) інфікування немовлят (28). Проте, оскільки позитивна прогностична цінність будь-якого тесту за умови низької поширеності ВІЛ у певній групі буде нижчою, кількість хибно-позитивних результатів буде відносно високою. Тому критично важливим є проведення повторного тестування усіх осіб, що отримали позитивний результат, методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). АРТ необхідно розпочинати, не очікуючи на отримання результату другого тестування, оскільки існує високий ризик смерті внаслідок внутрішньоутробного інфікування; якщо результат тестування другого зразка є негативним, третій тест методом ампліфікації НК слід виконати до переривання АРТ. В умовах низького ризику передачі ВІЛ для ідентифікації одного інфікованого немовляти доведеться протестувати значну кількість немовлят (близько 27:1). Таким чином, слід враховувати доступні ресурси та пріоритети фінансування (29).

В умовах високого ризику передачі ВІЛ (>5% на 6-му тижні життя) в результаті неналежного охоплення послугами ППМД кількість дітей із внутрішньоутробним інфікуванням є нижчою, але загалом кількість немовлят з ВІЛ буде значно вищою. Таким чином, тестування при народженні може бути дуже ефективним в межах першого тесту (невелика кількість тестів на кількість ідентифікованих немовлят, приблизно 4:1). Проте негативна прогностична цінність тесту при перинатальній інфекції (внутрішньоутробній та інтранатальній) в умовах високого ризику передачі ВІЛ є низькою. З огляду на це критично важливим є забезпечення утримання у каскаді тестування та активного нагляду немовлят, результат тестування яких методом ампліфікації НК є негативним при народженні (29) (таблиця 2.1).

Таблиця 2.1. Рекомендації щодо додавання тестування методом ампліфікації НК при народженні: очікувана кількість тестів, що виконуватимуться, на кількість ідентифікованих немовлят та очікувана кількість хибно-позитивних результатів, виходячи з даних щодо ефективності методу ампліфікації НК та показників передачі ВІЛ (29)

ППМД	Використання методу ампліфікації НК на 6-му тижні	Використання методу ампліфікації НК при народженні та на 6-му тижні
Відсутність ППМД (очікується рівень передачі у 30% станом на 6 тижні життя: 1/3 – IU, 2/3 – IP) ^a	ВІЛ-позитивні жінки: 5000 ВІЛ-інфіковані немовлята: 1500 Загальна кількість необхідних тестувань методом ампліфікації НК: 6535 Кількість тестів на кількість ідентифікованих позитивних немовлят: 4.36 На 100 немовлят із позитивним результатом тестування при першому використанні тесту методом ампліфікації НК: 2 хибно-позитивних	ВІЛ-позитивні жінки: 5000 ВІЛ-інфіковані немовлята: 1500 Загальна кількість необхідних тестувань методом ампліфікації НК: 11 035 Кількість тестів на кількість ідентифікованих позитивних немовлят: 7.36 На 100 немовлят із позитивним результатом тестування при першому використанні тесту методом ампліфікації НК: 4 хибно-позитивних
Наявність ППМД (очікується рівень передачі у 5% станом на 6 тижні життя: 2/3 – IU, 1/3 – IP) ^a	ВІЛ-позитивні жінки: 5000 ВІЛ-інфіковані немовлята: 250 Загальна кількість необхідних тестувань методом ампліфікації НК: 5297 Кількість тестів на кількість ідентифікованих позитивних немовлят: 21.2 На 100 немовлят із позитивним результатом тестування при першому	ВІЛ-позитивні жінки: 5000 ВІЛ-інфіковані немовлята: 250 Загальна кількість необхідних тестувань методом ампліфікації НК: 10 130 Кількість тестів на кількість ідентифікованих позитивних немовлят: 40.5 На 100 немовлят із позитивним результатом тестування при першому

ППМД	Використання методу ампліфікації НК на 6-му тижні	Використання методу ампліфікації НК при народженні та на 6-му тижні
	використанні тесту методом ампліфікації НК: 16 хибно-позитивних	використанні тесту методом ампліфікації НК: 27 хибно-позитивних

Примітка. ^a При використанні високоефективних втручань із ППМД до 75% (2/3) незначного ризику інфікування немовлят (в процесі внутрішньоутробного розвитку – ІУ та інтранатально (в процесі пологів) – ІР) відзначено у процесі внутрішньоутробного розвитку (28). Це суперечить природній історії передачі ВІЛ від матері до дитини, адже без будь-яких втручань з ППМД для більшості інфекцій характерною є інтранатальна (в процесі пологів) передача.

2.5.3. Методи діагностики ВІЛ-інфекції серед немовлят та дітей у закладах надання медичної допомоги

РДН у закладах надання медичної допомоги

Рекомендація	НОВЕ
Тестування методом ампліфікації НК, розроблене та затверджене для використання у закладах надання медичної допомоги чи поруч із ними, можна використовувати у РДН (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).	

Передумови

Вірусологічні методи розроблено для виявлення або вірусної нуклеїнової кислоти (ДНК ВІЛ, РНК ВІЛ чи загальний рівень нуклеїнової кислоти), або Us p24 Ag. На сьогодні якісний показник відстеження ДНК чи РНК ВІЛ методом ампліфікації НК найчастіше визначають з використанням венозної та/або капілярної крові методом СКК на фільтр-папері, при цьому зразки відбирають та готують у місцевих закладах охорони здоров'я й транспортують для проведення тестування до централізованих лабораторій. Застосування нових методів тестування, а саме – технології методу ампліфікації НК, які можна використовувати у закладах надання медичної допомоги чи поруч із ними, допомагає у потенційному вирішенні проблем системи надання послуг лабораторними службами, зокрема видачі результатів у день тестування, робить надання ПТВ простішим, підвищує попит на них та уможливорює краще перенаправлення до системи медичної допомоги. Клінічна значущість РДН у закладах надання медичної допомоги може бути вищою, якщо збільшення часу для опрацювання зразків та отримання лабораторних результатів пов'язано із втратою для подальшого спостереження пари «мати–немовля» та підвищеним рівнем смертності немовлят (19).

Обґрунтування та доказові дані

З метою оцінювання ефективності технологій РДН у закладах надання медичної допомоги, порівняно із «золотим стандартом» – тестуванням методом ампліфікації НК в лабораторних умовах, було проведено огляд

діагностичної достовірності (30). В рамках трьох досліджень у закладах надання медичної допомоги оцінювали показники вірусологічного тестування з використанням двох платформ ПЛР зі зворотною транскриптазою (31–33). Усі дослідження проводили у країнах Африки на південь від Сахари: одне у закладі із власними лабораторіями та два з надсиланням відібраних зразків для проведення тестування до лабораторії. Загальна чутливість і специфічність становили 97,8 (95% ДІ, 96,0–98,8%) та 99,9% (95% ДІ, 99,5–100,0%) відповідно. Дослідження були обмежені тим фактом, що при проведенні жодного з них не використовували доступні на ринку тест-системи або ті варіанти тест-систем, які отримали схвалення наглядового органу. Тільки два дослідження проводили незалежно від платформ тестування виробника (31, 32), тоді як платформи РДН у закладах надання медичної допомоги зарекомендували себе високою точністю; досліджуваний діагностичний тест в рамках усіх досліджень часто виконували у лабораторних умовах, а не у наближених до реальності умовах, де ефективність може бути нижчою. Також відсутні доступні дані щодо ефективності використання цих тест-систем при народженні.

Очікувані переваги РДН у закладах надання медичної допомоги є значними: швидке отримання результатів, менша кількість випадків втрат з каскаду тестування, відносна портативність та потенціал для делегування зобов'язань від референсних лабораторій до клінік і менш устаткованих лабораторій. Рівність доступу можна покращити за рахунок охоплення віддалених та сільських районів. Такий підхід також дає змогу більш гнучкого застосування завдяки потенційному включенню таких тестів як вірусне навантаження ВІЛ та діагностика ТБ, що може сприяти інтегруванню програм. Проте існують потенційні ризики, пов'язані із незначною втратою чутливості порівняно із тестуванням у лабораторних умовах, ймовірністю помилок, які можуть потребувати відбору додаткових зразків для п'яткового тесту, та низькою пропускну здатністю для більшості одиниць обладнання. Деякі платформи не підходять для використання у закладах первинно-санітарної допомоги, проте вони були б більш доречними у районних лабораторних умовах з огляду на рівень кваліфікації, необхідний для роботи з обладнанням, та енергоспоживання.

Досвід щодо тестування на кількість клітин CD4 у закладах надання медичної допомоги свідчить, що впровадження РДН у закладах надання медичної допомоги є цілком можливим та абсолютно прийнятним для клієнтів й постачальників медичних послуг, порівняно із таким у лабораторних умовах (33–35). Тестування на кількість клітин CD4 у закладах надання медичної допомоги також свідчить про реалістичність делегування обов'язків від лабораторій до клініцистів та працівників без медичної освіти.

Навіть за дещо нижчої чутливості, застосування тест-систем для РДН у закладах надання медичної допомоги пов'язано із потенційно швидким отриманням результатів, свідчить про наявність клінічних переваг для ВІЛ-інфікованих немовлят, порівняно із тестуванням методом ампліфікації НК, що здійснюється в лабораторних умовах, а також очікується, що застосування цих тест-систем буде більш економічно-ефективним за багатьох умов (27). Подібні

результати було отримано незалежно від того, чи перше тестування, проведене безпосередньо у лікувальних закладах, було підтверджено методом ампліфікації НК в лабораторних умовах чи другим тестуванням методом ампліфікації НК, проведеним безпосередньо в лікувальних закладах, за умови, що вірогідність отримання результатів була високою в обох випадках.

Незважаючи на обмеженість досвіду щодо використання цієї технології, потенційні переваги та очікуваний позитивний вплив підвищення рівня РДН безпосередньо у лікувальних закладах є більш тісно пов'язаним із використанням РДН у закладах надання медичної допомоги в рамках ВІЛ діагностики немовлят спільно із проведенням другого тесту для підтвердження позитивного результату, як для будь-якого методу ампліфікації НК. До переваг слід віднести швидке отримання результатів, більш швидкий початок лікування та покращене утримання у каскаді «тестування – лікування».

Впровадження рекомендацій

На сьогодні існує недостатньо програмного досвіду щодо впровадження тестування в рамках РДН у закладах надання медичної допомоги. Рішення щодо практичних аспектів (а саме – яким чином забезпечити контроль якості, як підтвердити результат першого тестування, що свідчить про наявність ВІЛ, методом ампліфікації НК, коли розпочинати АРТ після отримання позитивного результату тестування у закладах надання медичної допомоги та як гарантувати, що тестування у закладах надання медичної допомоги охоплюватиметься національною базою даних РДН) слід приймати шляхом цільового впровадження досліджень та методик, підтверджених програмним досвідом. Очікується, що проведення РДН у закладах надання медичної допомоги доповнить та розширить традиційні підходи до тестування, забезпечить гнучкий та більш швидкий підхід до тестування, який можна було б реалізувати без залучення лабораторних співробітників (36). Децентралізація АРТ чи посилення системи перенаправлення для початку АРТ матимуть критично важливе значення для забезпечення зниження часу опрацювання зразка, адже від своєчасно отриманого результату тестування напряду залежить добробут немовляти.

Експрес-тести для серологічного обстеження на ВІЛ

Рекомендації	НОВЕ
ШТ ВІЛ у рамках серологічного обстеження на ВІЛ можна використовувати з метою оцінювання ризику інфікування ВІЛ виключно для немовлят, молодших за 4 міс. Статус контакту із ВІЛ-інфекцією серед немовлят та дітей віком 4–18 міс повинен бути встановлений шляхом проведення серологічного тесту на ВІЛ у матері (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). ШТ ВІЛ для серологічного обстеження на ВІЛ можна використовувати у немовлят віком 9 міс з метою виключення ВІЛ-інфекції у асимптоматичних немовлят, що мають високий ризик інфікування ВІЛ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).	

ШТ ВІЛ для серологічного обстеження на ВІЛ можна використовувати для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей віком понад 18 міс відповідно до національної стратегії тестування (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Передумови

ВООЗ рекомендує застосування серологічного обстеження на ВІЛ задля діагностики ВІЛ у дітей віком старше 18 міс, а також для встановлення факту контакту із ВІЛ серед новонароджених та дітей віком до 18 міс. Використання серологічного обстеження на ВІЛ також необхідно рекомендувати для застосування у немовлят віком 9 міс, що почуваються добре, але мають високий ризик інфікування ВІЛ, з метою виключення ВІЛ-інфекції (37).

Діти, в яких розпочато АРТ у віці 3–6 міс, скоріш за все не розвинули імунну відповідь на вірус та можуть отримати хибно-негативний результат тестування на ВІЛ при застосуванні серологічного тесту. Таким чином, не слід використовувати тестування на антитіла для підтвердження чи виключення ВІЛ-інфекції у дітей, що вже отримують АРТ (38–40).

Аналіз на наявність антитіл до ВІЛ надійно відстежує антитіла до ВІЛ серед дітей, проте не може розмежувати материнські антитіла до ВІЛ та антитіла, що виробляються організмом дитини. Таким чином, позитивний тест на антитіла до ВІЛ у немовлят та дітей віком молодше 18 міс підтверджує контакт з ВІЛ, проте не здатен діагностувати безпосередньо наявність інфекції. На противагу цьому, присутність антитіл до ВІЛ – це простий та надійний шлях впевненого діагностування ВІЛ-інфекції у дітей віком понад 18 міс, адже материнські антитіла до ВІЛ зазвичай вже не відстежуються у цьому віці. За даними поточних настанов ВООЗ, рекомендовано використовувати тести на визначення антитіл до ВІЛ з мінімальною чутливістю у 99% та мінімальною специфічністю у 98% (41).

ШТ ВІЛ, ефективність яких співставна з традиційним лабораторним серологічним обстеженням на ВІЛ, є доступними на ринку. Ці тест-системи можуть бути особливо вдалим варіантом для застосування в умовах, для яких характерним є обмеження ресурсів, адже їх можна використовувати у клініках чи закладах на рівні громади за наявності мінімальної інфраструктури. Проте існують певні занепокоєння щодо ефективності ШТ ВІЛ, зокрема їхньої здатності визначати контакт та ефективно виключати наявність ВІЛ-інфекції у різному віці (41).

Обґрунтування та доказові дані

Оцінювання ризику інфікування ВІЛ серед немовлят та дітей віком молодше 18 міс

Для дослідження ефективності ШТ ВІЛ у рамках серологічного обстеження на ВІЛ з метою оцінювання ризику інфікування ВІЛ та діагностики ВІЛ-інфекції у різний час та на різних етапах було проведено огляд діагностичної достовірності (42). За даними чотирьох наявних досліджень, діагностична точність доступних зараз на ринку ШТ ВІЛ максимально відповідає референтному стандарту (твердофазний імуноферментний аналіз – ELISA) серед немовлят віком 0–3 міс, коли материнські антитіла піддаються виявленню, із середньою чутливістю на рівні

95,4% (95% ДІ, 89,3–98,1%) та середньою специфічністю на рівні 99,7% (95% ДІ, 92,2–100,0%). Ефективність ШТ ВІЛ у віці після 4 міс життя була нижчою, з нижчою середньою чутливістю виявлення ВІЛ-інфекції на рівні 51,9% (95% ДІ, 40,9–62,8%), що певно є результатом зниження рівня відстежуваності материнських антитіл.

Хоча застосування ШТ ВІЛ і має значний потенціал щодо розширення доступу до лікування, підвищення рівня прихильності до тестування на ВІЛ-інфекцію та попиту на нього, зокрема у сільських та віддалених районах, наявні доказові дані дозволяють зробити висновок, що існує потенційно високий ризик неможливості охоплення такими тестами немовлят віком понад 4 міс з високим ризиком інфікування ВІЛ. Тестування матерів є найкращим методом із встановлення контакту із ВІЛ, тому його слід пріоритетизувати за будь-яких наявних можливостей. Коли тестування матері не можливе, можна застосовувати експрес-тест з діагностики ВІЛ для визначення ризику інфікування ВІЛ серед немовлят віком молодше 4 міс. Проте коли ШТ ВІЛ використовують у немовлят та дітей віком 4–18 міс, негативний результат тестування не слід розглядати як стовідсоткове виключення ризику інфікування ВІЛ, тобто необхідно провести повторне тестування у віці 18 міс. Якщо дитина віком молодше 18 міс хворіє, а мати не є доступною для оцінювання наявності контакту з ВІЛ-інфекцією, необхідно вдатися до тестування методом ампліфікації НК незалежно від результату ШТ ВІЛ (таблиця 2.2).

Виключення діагнозу ВІЛ-інфекції серед немовлят віком 9 міс, що мають високий ризик інфікування ВІЛ

Проведення серологічного тесту у віці 9 міс рекомендовано як можливість виключення ВІЛ-інфекції та отримання більш швидкого остаточного діагнозу для тих немовлят з високим ризиком інфікування ВІЛ, що не знаходяться на грудному вигодовуванні, на противагу очікуванню доки дитина досягне віку 18 міс. Проте існує занепокоєння щодо ефективності серологічних ШТ ВІЛ для виключення ВІЛ-інфекції серед немовлят із відомим ризиком інфікування ВІЛ. Доказові дані щодо оцінювання діагностичної точності при застосуванні ШТ ВІЛ серед немовлят та дітей було зібрано з 11 досліджень, в яких використовували доступні на ринку тест-системи (42). За даними цих досліджень, діагностична точність є недостатньо високою серед немовлят віком 0–9 міс, оскільки присутність у них материнських антитіл призводить до високого рівня хибно-позитивних результатів. Середній показник для віку 7–9 міс: чутливість – 94,2% (95% ДІ, 83,2–98,2%), специфічність – 81,2% (95% ДІ, 61,1–92,2%). Коли аналіз було обмежено до кількості немовлят із відомим високим ризиком інфікування ВІЛ, показник чутливості покращився до 99,8% (95% ДІ, 99,5–100,0%), що свідчить про дуже низький рівень ризику отримання хибно-негативних результатів. З огляду на дуже низький рівень ризику отримання хибно-негативних результатів, що особливо стосується немовлят із відомим високим ризиком інфікування ВІЛ, ШТ ВІЛ можна застосовувати у віці 9 міс як серологічне тестування для виключення ВІЛ-інфекції. Проте для немовлят, що перебувають на грудному вигодовуванні, і, відповідно, знаходяться у зоні ризику інфікування ВІЛ, необхідно розробити стратегію тестування, яка б

відповідала їхньому віку наприкінці періоду грудного вигодовування для гарантованого виключення можливості діагнозу ВІЛ-інфекції та остаточного визначення ВІЛ-статусу. Немовлята з високим ризиком інфікування ВІЛ та позитивним результатом експрес-тесту у віці 9 міс чи пізніше повинні пройти тестування методом ампліфікації НК для підтвердження діагнозу ВІЛ. Якщо результат тестування методом ампліфікації НК виявиться позитивним, необхідно розпочати АРТ, не очікуючи підтвердження діагнозу другим тестом за методом ампліфікації НК. Якщо результат такого другого тесту є негативним, можна виключити діагноз ВІЛ-інфекції, проте це не стосується випадків, коли дитина продовжує перебувати на грудному вигодовуванні, адже за цієї умови необхідно провести повторне тестування для остаточного визначення ВІЛ-статусу після завершення грудного вигодовування.

Таблиця 2.2. Використання ШТ ВІЛ при серологічному тестуванні на ВІЛ з огляду на вік, статус контакту із ВІЛ-інфекцією та практику грудного вигодовування

Вікова група	Відомий статус контакту із ВІЛ-інфекцією	Невідомий статус контакту із ВІЛ-інфекцією та грудне вигодовування	Невідомий статус контакту із ВІЛ-інфекцією та відсутність грудного вигодовування^a
0–4 міс	Жодних переваг, адже статус контакту із ВІЛ-інфекцією є встановленим, а ШТ ВІЛ не можуть визначити статус інфікування.	Тестування матері дитини. Якщо доступу до матері немає, ШТ ВІЛ можуть надійно оцінити контакт із ВІЛ-інфекцією у дитини.	Тестування матері дитини. Якщо доступу до матері немає, ШТ ВІЛ можуть надійно визначити контакт із ВІЛ-інфекцією у дитини.
5–8 міс	Жодних переваг, адже статус контакту із ВІЛ-інфекцією є встановленим, а ШТ ВІЛ не можуть визначити статус інфікування у цьому віці.	Тестування матері дитини. Якщо доступу до матері немає, позитивний результат ШТ ВІЛ може встановити наявність контакту із ВІЛ-інфекцією, проте негативний результат ШТ ВІЛ не може повністю його виключити. Немовлята із позитивним результатом ШТ ВІЛ все одно потребуватимуть	Тестування матері дитини. Якщо доступу до матері немає, застосування ШТ ВІЛ не може повністю виключити наявність контакту дитини із ВІЛ-інфекцією. Якщо дитина хворіє, а мати не є доступною для оцінювання контакту з ВІЛ-інфекцією, необхідно провести тестування

Вікова група	Відомий статус контакту із ВІЛ-інфекцією	Невідомий статус контакту із ВІЛ-інфекцією та грудне вигодовування	Невідомий статус контакту із ВІЛ-інфекцією та відсутність грудного вигодовування^a
		проведення тестування методом ампліфікації НК для підтвердження наявності інфекції. Немовлята із негативним результатом ШТ ВІЛ, що перебувають на грудному вигодовуванні, все одно потребуватимуть проведення тестування методом ампліфікації НК після завершення грудного вигодовування. Якщо дитина хворіє, а мати не є доступною для оцінювання контакту з ВІЛ-інфекцією, необхідно вдатися безпосередньо до тестування методом ампліфікації НК з метою оцінювання ВІЛ-статусу.	методом ампліфікації НК з метою оцінювання ВІЛ-статусу.
9–18 міс	ШТ ВІЛ є корисними для виключення встановленої ВІЛ-інфекції. Немовлята із позитивним результатом ШТ ВІЛ все одно потребуватимуть проведення тестування методом ампліфікації НК	Тестування матері дитини. Якщо доступу до матері немає, позитивний результат ШТ ВІЛ може встановити наявність контакту із ВІЛ-інфекцією, проте негативний результат ШТ ВІЛ не може повністю його виключити. Немовлята із позитивним результатом ШТ ВІЛ все одно потребуватимуть	Тестування матері дитини. Якщо доступу до матері немає, застосування ШТ ВІЛ не може повністю виключити наявність контакту дитини із ВІЛ-інфекцією. ШТ ВІЛ є корисними для виключення встановленої ВІЛ-інфекції.

Вікова група	Відомий статус контакту із ВІЛ-інфекцією	Невідомий статус контакту із ВІЛ-інфекцією та грудне вигодовування	Невідомий статус контакту із ВІЛ-інфекцією та відсутність грудного вигодовування ^a
	для підтвердження наявності інфекції. Немовлята із негативним результатом ШТ ВІЛ, що перебувають на грудному вигодовуванні, все одно потребуватимуть проведення тестування методом ампліфікації НК після завершення грудного вигодовування.	проведення тестування методом ампліфікації НК для підтвердження наявності інфекції. ШТ ВІЛ є корисними для виключення встановленої ВІЛ-інфекції. Немовлята із позитивним результатом ШТ ВІЛ все одно потребуватимуть проведення тестування методом ампліфікації НК для підтвердження наявності інфекції. Немовлята із негативним результатом ШТ ВІЛ, що перебувають на грудному вигодовуванні, все одно потребуватимуть проведення тестування методом ампліфікації НК після завершення грудного вигодовування. Якщо дитина хворіє, а мати не є доступною для оцінювання контакту з ВІЛ-інфекцією, необхідно вдатися безпосередньо до тестування методом ампліфікації НК з метою оцінювання ВІЛ-статусу^b.	- Немовлята із позитивним результатом ШТ ВІЛ все одно потребуватимуть проведення тестування методом ампліфікації НК для підтвердження інфекції. - Немовлята із негативним результатом ШТ ВІЛ, що не перебувають на грудному вигодовуванні, можуть вважатися неінфікованими. Якщо дитина хворіє, а мати не є доступною для оцінювання контакту з ВІЛ-інфекцією, необхідно провести тестування методом ампліфікації НК з метою оцінювання ВІЛ-статусу.
>18 міс	Застосування серологічного тесту (включно із використанням ШТ ВІЛ) є рекомендованим для оцінювання ВІЛ-статусу за виключенням випадків, коли дитина перебуває на грудному вигодовуванні. Якщо дитина перебуває на грудному вигодовуванні, серологічний тест (включно із використанням ШТ ВІЛ) слід проводити через 3 міс після припинення грудного вигодовування.		

Примітка. ^a Не перебуває на грудному вигодовуванні щонайменше 12 тижнів до моменту проведення тестування.

^b Необхідно розглянути початок АРТ за наявності вагової підозри щодо можливої ВІЛ-інфекції, паралельно очікуючи результати тестування методом ампліфікації НК, особливо якщо результат експрес-тесту для діагностики ВІЛ-інфекції виявився позитивним.

Діагностика ВІЛ-інфекції серед дітей віком старше 18 міс

За даними п'ятох актуальних досліджень, діагностична точність проведеного серед дітей віком старше 18 міс тестування за допомогою доступних зараз на ринку ШТ ВІЛ відповідає вимогам існуючих стандартів ВООЗ у рамках серологічного тестування із середньою чутливістю на рівні 97,6% (95% ДІ, 89,7–99,5%) та середньою специфічністю на рівні 99,1% (95% ДІ, 97,7–99,7%) (33). Ризик отримання хибно-негативного чи хибно-позитивного результату буде, скоріш за все, обмеженим, а переваги, зокрема потенційне зростання рівня прихильності до тестування та підвищення попиту на нього, будуть значнішими за такі ризики, особливо за умови дотримання національного затвердженого алгоритму тестування для дорослих.

Впровадження рекомендацій з використання ШТ ВІЛ серед немовлят та дітей

Загалом, використання ШТ ВІЛ у немовлят та дітей зробить тестування на ВІЛ-інфекцію доступним для сільських та віддалених районів. У той час як формальне оцінювання необхідних фінансових затрат на сьогодні є недоступним, ШТ ВІЛ є менш затратними, ніж серологічні аналізи, що виконують у лабораторних умовах (враховуючи загальну вартість тестування, а не виключно вартість самих тестів), і, очевидно, їхнє використання є більш економічно ефективним, про що свідчать дані результатів подібних аналізів, проведених для дорослого населення (43), та дані результатів застосування ШТ ВІЛ для виявлення сифілісу та малярії (44–46).

2.5.4. Тестування на ВІЛ-інфекцію та консультування з ініціативи медичного працівника для немовлят та дітей

Рекомендації	НОВЕ
За умови генералізованої епідемії, немовлята та діти з невідомим ВІЛ-статусом, які проходять стаціонарне лікування чи просто відвідують лікувальні заклади, що спеціалізуються на проблемах недостатності чи порушення харчування, повинні у плановому порядку проходити тестування на ВІЛ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).	
За умови генералізованої епідемії, немовлятам та дітям з невідомим ВІЛ-статусом слід пропонувати тестування на ВІЛ-інфекцію у стаціонарних лікувальних закладах чи кабінетах щеплень (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).	

Досвід найкращих практик	НОВЕ
--------------------------	------

За будь-яких епідеміологічних умов, дітям батьків-ЛЖВ слід у плановому порядку пропонувати проходження тестування на ВІЛ-інфекцію і, якщо підтвердиться їхній позитивний ВІЛ-статус або існує високий ризик інфікування через грудне вигодовування, направляти до отримання послуг з лікування чи профілактики.

Передумови

Доступ немовлят до ранньої діагностики ВІЛ є здебільшого обмеженим колом немовлят, що народжені матерями, вже залученими до програм ППМД. У цих жінок показники вертикальної трансмісії ВІЛ зазвичай дуже низького рівня, тому більшість немовлят, в яких проводять ранню діагностику, матиме негативні результати тестування. На противагу цьому, матері, що отримують неналежні послуги з ППМД або не отримують їх взагалі, матимуть більш високі показники передачі ВІЛ, тому сам факт проведення тестування та встановлення ВІЛ-позитивного статусу їхнім немовлятам є незначним. Це призводить до сильного розриву між охопленням АРТ й потребою у АРТ серед дітей, а також до високого рівня смертності, пов'язаного із ВІЛ. Попередні настанови ВООЗ наголошували на важливості виявлення випадків захворювання та тестування й за межами програм ППМД для ідентифікації дітей, що не були охоплені послугами ППМД, але з ряду причин програму ТКІМП не було оптимально реалізовано в цих дітей (20).

Обґрунтування та доказові дані

Було проведено систематичний огляд, спрямований на порівняння стандартних підходів тестування немовлят та дітей, охоплених програмами ППМД, із тестуванням в ряді клінічних установ, що не беруть участі у реалізації програм ППМД (47). Перші розглянуті результати стосувалися ВІЛ-серопозитивності та прийнятності для осіб, що здійснюють догляд. Метою було надання додаткових доказових даних для визначення та посилення керівних принципів з тестування дітей на ВІЛ.

Не проводили порівняння результативності тестування у рамках програм ППМД із такою за межами цих програм. Проте було ідентифіковано 24 дослідження, що містять дані про результативність ТКІМП у дітей віком до 5 років в різних медичних закладах, зокрема у стаціонарах, амбулаторно-поліклінічних закладах, перинатальних центрах та кабінетах щеплень. Двадцять два із 24 досліджень було проведено у країнах Африки на південь від Сахари та 18 з них – в умовах високої поширеності ВІЛ-інфекції (>5%). Одне дослідження містило дані як щодо амбулаторно-поліклінічних закладів, так і щодо кабінетів щеплень (41), проте інші оцінювали результативність тестування виключно у закладах якогось одного напрямку (16 – у стаціонарах, 2 – у амбулаторно-поліклінічних закладах, 3 – у перинатальних центрах та 2 – у кабінетах щеплень).

Третину досліджень проводили у 2013 р. чи раніше, коли ВООЗ було опубліковано настанови з використання схеми АРТ із застосуванням трьох препаратів для усіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю (варіант В чи В+). Кількість позитивних результатів тестування була дуже високою в умовах

педіатричних стаціонарів (22,5%; 95% ДІ, 16,0–29,0%) та високою у перинатальних центрах (14,2%; 95% ДІ, 2,3–26,1%). В кабінетах щеплень ці показники становили 3,3% (95% ДІ, 0–6,9%), в амбулаторно-поліклінічних закладах – 2,7% (95% ДІ, 0,3–5,2%). Кількість позитивних результатів тестування значною мірою відрізнялася залежно від регіону. У рамках 18 досліджень, які проводили у східній та південній Африці, поширеність становила 22,6% (95% ДІ, 17,2–28,0%), тоді як у рамках 4 досліджень, що проводили у західній та Центральній Африці (де поширеність ВІЛ є нижчою), поширеність була вдвічі меншою – 9,7% (95% ДІ, 2,2–17,2%). Для проведення аналізу ситуації у Азії та Океанії кількість досліджень була недостатньою.

Загалом було ідентифіковано 8 досліджень, в яких використовували універсальний підхід до тестування в умовах педіатричних стаціонарів; їх було порівняно із вісьмома дослідженнями, в яких використовували підхід оцінювання симптомів для визначення того, яких саме дітей охоплювати тестуванням. Хоча підходи до тестування, що базуються на симптоматиці, показали дещо вищий показник виявлення позитивних результатів: 23,1% (95% ДІ, 14,9–31,3%) порівняно із 21,9% (95% ДІ, 12,4–31,4%), така різниця не була статистично значущою.

Дані з країн із нижчим рівнем поширеності ВІЛ були обмеженими, проте, за даними одного дослідження у західній Африці, відсоток позитивних результатів тестування, проведених у перинатальних центрах, становив 25% (49), що дозволяє зробити висновок: якщо у рамках заходів із ППМД охоплення АРВ-препаратами матерів було недостатнім, результативність ТКІМП в обраних закладах може бути високою, навіть якщо загалом поширеність ВІЛ у країні є низькою. Неопубліковані дані з Ефіопії дозволяють зробити висновок, що рівень поширеності ВІЛ серед дітей – навіть у стаціонарних умовах – значною мірою знизився протягом останніх 10 років, проте у глобальному масштабі все ж залишився досить високим – понад 5% серед дітей обстежуваних осіб (Tsague T, UNICEF, personal communication, June 2015).

Жодних звітів щодо аналізу економічної ефективності тестування дітей на ВІЛ у конкретних дитячих закладах охорони здоров'я ідентифіковано не було. Було визначено загальну економічну ефективність інтеграції послуг щодо ВІЛ (включно із тестуванням на ВІЛ-інфекцію) до інших програм охорони здоров'я, проте економічна ефективність ТКІМП для дітей (особливо у рамках програм з імунізації та в амбулаторно-поліклінічних закладах, де кількість позитивних результатів є, ймовірно, нижчою) залежатиме від поширеності ВІЛ серед матерів та охоплення послугами з ППМД (50). За умови високої поширеності ВІЛ серед матерів та низького рівня охоплення послугами з ППМД існує ймовірність, що тестування немовлят та дітей буде економічно-ефективною стратегією попередження смертності, асоційованої з ВІЛ. Крім того, за допомогою ТКІМП в ранньому дитинстві можна виявити немовлят, що мають контакт із ВІЛ-інфекцією та мають відстежуваний рівень антитіл, проте ще не є інфікованими, що дозволить попередити передачу ВІЛ у процесі грудного вигодовування.

Із 24 досліджень, оцінювання яких було проведено у межах систематичного огляду, у 13 повідомляється про прихильність до тестування дітей на ВІЛ-інфекцію з боку осіб, що забезпечують догляд. Рівні прихильності до тестування відрізнялися залежно від місця проведення тестування, а також за регіонами, проте загальний середній показник прихильності був високим – на рівні 92,2% (діапазон 73–100%). Більшість опитаних осіб, що здійснюють догляд, схилилися до проведення тестування через бажання дізнатися про ВІЛ-статус дитини (78,1%). Незначна меншість (4,9%) зазначила фактор впливу з боку інших батьків, чийх дітей було протестовано. За даними дослідження у Південній Африці, метою якого було оцінювання прийнятності та здійсненості планового тестування на ВІЛ-інфекцію у кабінетах щеплень, більше половини усіх дітей та осіб, що здійснюють догляд, які відповідали критеріям, прийняли рішення про тестування на ВІЛ-інфекцію (51). Група з розробки рекомендацій надала наполегливу рекомендацію: надавати планове тестування на ВІЛ-інфекцію немовлятам та дітям, які поступили до стаціонару, або під час відвідання клініки, що спеціалізується на проблемах недостатності чи порушення харчування; було наведено широкий досвід існуючих програм та результативність тестування спільно із зазначенням високого рівня здійсненості та прийнятності не зважаючи на низьку якість доказових даних.

Впровадження рекомендацій

Не зважаючи на той факт, що настанови з активного відстеження випадків ВІЛ-інфекції та проведення ТКІМП серед дітей існували ще з 2007 р., реалізація цієї рекомендації була впроваджена на неналежному рівні. Питання, пов'язані із досягненням повноліття та побоюваннями щодо розкриття статусу в закладах охорони здоров'я, мали свій внесок до відсутності прихильності та попиту щодо послуги, особливо у підлітків та дітей старшого віку. За даними нещодавнього дослідження у шести ключових клініках Зімбабве, відзначено ряд інших причин, зокрема незначної віри у важливість тестування дітей старшого віку та відчуття, що тестування асимптоматичних дітей не є важливим (52). Бракування часу та реактивів, дискомфорт, пов'язаний із зверненням до чоловіків-надавачів послуг, також відзначено серед причин відмови від проходження тестування. Разом з тим, дослідження ВООЗ працівників системи охорони здоров'я, осіб, відповідальних за прийняття рішень, та програмних менеджерів із 17 країни з'ясувало, що майже половина усіх респондентів вважали, що тестування дітей у кабінетах щеплень буде просто чи дуже просто впровадити, зауважуючи, що дотримання такої політики є дуже реалістичним. Досвід країн, які намагалися розгорнути ТКІМП для дітей, свідчить про важливість ретельного перенаправлення до системи надання медичної допомоги та послуг для дітей, що мають контакт з ВІЛ-інфекцією або є інфікованими. Перенаправлення до системи надання медичної допомоги може бути легшим для дітей у стаціонарних умовах, ніж для дітей, що обслуговується у перевантажених амбулаторно-поліклінічних закладах. Негативний вплив тестування на прихильність до інших втручань для дітей, а саме – імунізації, вказувався як аргумент проти впровадження тестування у кабінетах щеплень (53). Дослідження в Об'єднаній Республіці

Танзанія продемонстрували, що, тоді як впровадження тестування на ВІЛ-інфекцію дозволило підвищити рівень імунізації в міських осередках, цей рівень знизився у сільських закладах, можливо внаслідок вищого рівня стигми у сільських громадах (54).

Прогалини у наукових дослідженнях

Ряд критичних прогалин у наукових дослідженнях вимагає негайного вирішення для повноцінного впровадження стратегій тестування немовлят. Визначення оптимального часу для проведення першого вірусологічного тестування для діагностики ВІЛ серед немовлят з високим ризиком інфікування ВІЛ вимагає подальших досліджень у контексті більш широкого застосування АРТ матір'ю та використання ряду лікарських засобів для постнатальної профілактики. Таким чином, більше досвіду та даних необхідно зібрати з метою оцінювання впливу додавання вірусологічного тесту при народженні на успішний початок АРТ для новонароджених та прихильність до проходження вірусологічних тестів, а також підвищення попиту на них на 6-му тижні життя. Впровадження та прийнятність вірусологічних тестувань при народженні також необхідно більш глибоко дослідити у контексті програми національного рівня в рамках різних варіантів поширеності та за різних епідемічних умов.

Дослідження доступних на ринку технологій, що пропонуються у місцях надання медичної допомоги, є також необхідним для підтвердження точності результатів та стратегічного осмислення впровадження таких технологій у масштабі програм національного рівня. Крім того, необхідно провести більш глибокі дослідження з метою оцінювання впливу застосування РДН у закладах надання медичної допомоги на ведення справи клієнта, лікування та його результати для немовлят. Необхідно дослідити частотність тестування в період годування груддю та відлучення від неї для сприяння ранній діагностиці у цей період.

2.6. Інші пріоритетні групи населення

2.6.1. Підлітки

В умовах високого рівня поширеності ВІЛ існує дві групи підлітків (віком 10–19 років), що потребують доступу до тестування на ВІЛ-інфекцію: 1) перинатально інфіковані підлітки, яким не було встановлено відповідний діагноз у ранньому дитинстві; 2) підлітки, які зазнали інфікування ВІЛ через сексуальні стосунки чи вживання ін'єкційних наркотиків, особливо – із ключових груп населення. ВООЗ було опубліковано конкретні рекомендації щодо надання ПТВ підліткам (7).

Рекомендації

ПТВ із перенаправленням до отримання послуг з профілактики, лікування та догляду слід пропонувати підліткам із ключових груп населення за будь-яких епідеміологічних умов (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Підлітки з ВІЛ повинні отримати консультування щодо ряду потенційних переваг та ризиків розкриття свого ВІЛ-статусу, розширення прав та можливостей й підтримки у визначенні, чи варто, коли, як та кому розкривати свій ВІЛ-статус (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Генералізована епідемія ВІЛ

ПТВ із перенаправленням до отримання послуг з профілактики, лікування та догляду слід пропонувати усім підліткам в умовах генералізованої епідемії ВІЛ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Концентрована епідемія ВІЛ

ПТВ із перенаправленням до отримання послуг з профілактики, лікування та догляду повинні бути доступними підліткам за умов неінтенсивної чи концентрованої епідемії ВІЛ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Джерела:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>).

2.6.2. Вагітні жінки

ВООЗ було опубліковано детальні рекомендації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію для вагітних жінок у рамках як низького, так і високого рівня поширеності ВІЛ (1). Ідентифікація ВІЛ-позитивних вагітних жінок та негайне перенаправлення їх до програм лікування має значні переваги для жінок, немовлят та сексуальних партнерів жінок. Тестування вагітних жінок є одним з найуспішніших прикладів ТКІМП популяційного масштабу, при чому багато країн з високим тягарем ВІЛ зараз звітують про прихильність до послуги та попит на неї – понад 90% (55). Планове надання можливості проходження тестування на ВІЛ-інфекцію під час першого візиту до медичної установи з патронажу вагітних було критичною умовою розгортання універсального охоплення АРТ усіх вагітних жінок-ЛЖВ (варіант В+) та супутнього значного зниження кількості нових випадків інфікування немовлят.

Рекомендації

Умови, що характеризуються високим рівнем поширеності ВІЛ

ТКІМП для жінок слід розглядати як обов'язковий компонент пакету послуг з догляду в рамках усіх закладів, що надають послуги із допологового догляду, при народженні дитини, впродовж післяродового періоду та у закладах догляду за дітьми. В умовах, де грудне вигодовування є нормою, матері, результат тестування на ВІЛ яких є негативним, повинні періодично проходити повторне тестування впродовж усього періоду грудного вигодовування.

Усі вагітні жінки, результат тестування на ВІЛ яких є негативним, повинні пройти повторне тестування у третьому триместрі, впродовж післяродового періоду та/або під час пологів з огляду на високий ризик інфікування ВІЛ впродовж вагітності.

Умови, що характеризуються низьким рівнем поширеності ВІЛ

ТКІМП для вагітних жінок можна сприйняти як частину допологового спостереження з метою:

- уникнення передачі ВІЛ від матері до дитини;
- інтеграції тестування на ВІЛ-інфекцію до інших ключових тестувань (вірусний гепатит, сифіліс тощо) залежно від актуальності за існуючих умов;
- охоплення повторним тестуванням ВІЛ-негативних вагітних жінок із серодискордантних пар, ключових груп населення або ж за наявності поточного ризику інфікування ВІЛ.

Джерела:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization, 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv_re_testing/en/index.htm).

2.6.3. Пари та партнери

Партнерам та членам сімей (включно із дітьми) усіх людей, залучених до системи догляду та лікування ВІЛ-інфекції, слід пропонувати тестування на ВІЛ-інфекцію. Існує достатня кількість доказових даних, що багато ЛЖВ, зокрема особи, які отримують АРТ, мають неінфікованих партнерів. У популяціях людей з ТБ планове тестування на ВІЛ-інфекцію слід пропонувати усім особам із ймовірним та підтвердженим діагнозом ТБ; партнерам осіб зі встановленим діагнозом ТБ та відомим ВІЛ-статусом слід пропонувати добровільне ПТВ з допомогою у взаємному розкритті ВІЛ-статусу (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних відповідно до рекомендацій для партнерів усіх ЛЖВ), а програми контролю ТБ повинні гарантувати надання ПТВ у рамках своїх планових заходів та послуг, зокрема особам на АРТ та їх неінфікованим партнерам (такі пари називають серодискордантними парами). ВООЗ було опубліковано детальні рекомендації з надання послуг серодискордантним парам та парам, в яких обидва партнери є інфікованими та потребують лікування (56).

Рекомендації

Парам та партнерам слід пропонувати ПТВ з допомогою у взаємному розкритті особистого ВІЛ-статусу. Це стосується й пар та партнерів із ключових груп населення (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

В умовах допологового спостереження парам та партнерам слід пропонувати добровільні ПТВ з допомогою у взаємному розкритті особистого ВІЛ-статусу (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

ПТВ для пар та партнерів з допомогою у взаємному розкритті особистого ВІЛ-статусу слід пропонувати особам із відомим ВІЛ-статусом та їхнім партнерам (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних для усіх осіб з ВІЛ-інфекцією незалежно від епідемічної ситуації; умовна рекомендація, низька якість доказових даних для ВІЛ-негативних осіб залежно від поширеності ВІЛ у конкретній країні).

Джерела:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>).

Guidance on couples HIV testing and counselling, including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples. Geneva, World Health Organization. 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/index.html>).

2.6.4. Чоловіки

В умовах високого рівня поширеності ВІЛ менше чоловіків, ніж жінок, повідомляють про проходження хоча б одного тестування на ВІЛ. Внаслідок цього чоловіки зазвичай пізніше розпочинають АРТ, тобто на пізнішій стадії ВІЛ. Перешкодами для чоловіків, що хотіли б отримати доступ до тестування на ВІЛ-інфекцію, є страх, стигма, хибне сприйняття, що заклади охорони здоров'я є закритим клубом для жінок, а також прямі затрати та втрати від нереалізованих альтернативних можливостей. Слід наголосити на потребі у більшому охопленні чоловіків як ПТВ, так і перенаправленням до отримання послуг з догляду та лікування.

2.6.5. Ключові групи населення

Рекомендації

ПТВ слід пропонувати у плановому порядку особам з усіх ключових груп населення у громаді, зокрема у закладах закритого типу (в'язницях), та у закладах охорони здоров'я.

Рекомендованими є ПТВ на рівні громади для ключових груп населення з прив'язкою до послуг з профілактики, лікування та догляду на додачу до планових ПТВ у закладах охорони здоров'я за будь-яких епідеміологічних умов (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Джерело:

Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>).

За більшості умов, захворюваність на ВІЛ є високою серед ключових груп населення, для яких характерним є обмежений доступ до послуг з ВІЛ, зокрема тестування та АРТ. Вони потребують спеціально розроблених

підходів до тестування на ВІЛ-інфекцію та впровадження відповідної мотивації.

Працівники системи охорони здоров'я повинні проходити належне періодичне навчання та отримувати пояснювальну інформацію, що дозволить їм розвинути навички та зрозуміти специфіку надання послуг дорослим та підліткам із ключових груп населення. Працівники системи охорони здоров'я повинні поважати право кожної людини на здоров'я, конфіденційність та недискримінуюче ставлення. Зв'язки із мережами ключових груп населення та громадськими організаціями задля підтримки чи надання ПТВ, зокрема із послугами у форматі «рівний–рівному», можуть допомогти підвищити охоплення, прихильність до послуги, попит на неї та прийнятність ПТВ у цих групах населення.

2.7. Діагностика

Детальні рекомендації з належних стратегій тестування на ВІЛ-інфекцію для різних типів епідеміологічних умов є доступними у Зведених настановах ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ-інфекцію від 2015 р. Всі установи та заклади, що надають ПТВ, повинні брати участь у програмах забезпечення якості. Принципи забезпечення якості, впроваджені у системи управління якістю, є вкрай важливими для будь-яких ПТВ – від тестування на ВІЛ-інфекцію у лабораторних умовах та закладах охорони здоров'я до тестування на рівні громади, зокрема із використанням ШТ ВІЛ працівниками без медичної освіти. Детальні рекомендації щодо систем забезпечення якості наведено у Зведених настановах ВООЗ щодо послуг з тестування на ВІЛ-інфекцію від 2015 р. та інших відповідних публікаціях (57, 58).

Рекомендації

Умови, що характеризуються високим рівнем поширеності ВІЛ

Коли поширеність ВІЛ в обстежуваній популяції становить понад 5%, ВІЛ діагностику слід проводити в осіб, яким вже було проведено два реактивні тести.

В осіб із суперечливими результатами тестування, коли тест 1 – реактивний, тест 2 – нереактивний і тест 3 – реактивний, результат слід розглядати як суперечливий, а клієнту необхідно повернутися через 14 днів для проходження повторного тестування.

В осіб із суперечливими результатами тестування, коли тест 1 – реактивний, тест 2 – нереактивний і тест 3 – нереактивний, остаточний результат слід вважати ВІЛ-негативним.

Умови, що характеризуються низьким рівнем поширеності ВІЛ

Коли поширеність ВІЛ в обстежуваній популяції становить менше 5%, ВІЛ діагностику слід проводити в осіб з трьома послідовними реактивними тестами.

Коли в особи результат тесту 1 – реактивний, а тесту 2 – нереактивний, остаточний результат слід вважати ВІЛ-негативним. Проте у випадку отримання таких результатів та за умови, що тест 1 – це тест четвертого покоління (антитіло/антиген), а тест 2 – це тест виключно на антитіла, результат слід розглядати як суперечливий й особа повинна пройти повторне тестування через 14 днів.

В осіб із суперечливими результатами тестування, коли тест 1 – реактивний, тест 2 – реактивний і тест 3 – нереактивний, результат слід розглядати як суперечливий, а клієнту необхідно повернутися через 14 днів для проходження повторного тестування.

Усі умови

ПТВ можуть спиратися на використання комбінації ШТ ВІЛ чи комбінації ШТ ВІЛ/імуноферментне діагностичне дослідження (EIA)/додаткові тест-системи, але не слід використовувати комбінацію EIA/лабораторний аналіз Вестерн-блот.

Джерела:

Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Technical guidance update on quality assurance for HIV rapid diagnostic tests. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/181244/1/WHO_HIV_2015.28_eng.pdf?ua=1&ua=1).

Література

1. Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en/>, accessed 23 September 2015).
2. WHO reminds national programmes to retest all newly diagnosed people with HIV. WHO information note – 22 October 2014. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/vct/retest-newly-diagnosed-plhiv-full/en/>, accessed 23 September 2015).
3. Jaspard M, Le Moal G, Saberan-Roncato M, Plainchamp D, Langlois A, Camps P et al. Finger-stick whole blood HIV-1/-2 home-use tests are more sensitive than oral fluid-based in-home HIV tests. *PLoS One*, 2014, 9(6): e101148.
4. Malamud D, Friedman HM. HIV in the oral cavity: virus, viral inhibitory activity, and antiviral antibodies: a review. *Crit Rev Oral Biol Med*, 1993, 4: 461–466.
5. Stekler JD, O’Neal JD, Lane A, Swanson F, Maenza J, Stevens CE et al. Relative accuracy of serum, whole blood and oral fluid HIV tests among Seattle men who have sex with men. *J Clin Virol*, 2013, 58(Suppl. 1): e19–e22.
6. Guidance on HIV disclosure counselling for children 12 years of age and younger. Geneva, World Health Organization. 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en/, accessed 26 October 2015).
7. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en/>, accessed 26 October 2015).

8. Delivering HIV test results and messages for re-testing and counselling in adults. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/vct/hiv_re_testing/en/index.htm, accessed 15 November 2015).
9. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>, accessed 23 September 2015).
10. Suthar A, Ford N, Bachanas PJ, Wong VJ, Rajan JS, Saltzman AK et al. Towards universal voluntary HIV testing and counselling: a systematic review and meta-analysis of community-based approaches. *PLoS Med*, 2013, 10(8): e1001496.
11. Statement on HIV testing and counseling: WHO, UNAIDS re-affirm opposition to mandatory HIV testing. 28 November 2012 (http://www.who.int/hiv/events/2012/world_aids_day/hiv_testing_counselling/en/, accessed 31 October 2015).
12. Marston M, Becquet R, Zaba B, Moutleon LH, Gray G, Coovadia H et al. Net survival of perinatally and postnatally HIV-infected children: a pooled analysis of individual data from sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol*, 2011, 40(2): 385–396.
13. Newell M, Coovadia H, Cortina Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*, 2004, 364(9441): 1236–1243.
14. Moodley D, Bobat RA, Coutsoudis A and Coovadia HM. Predicting perinatal human immunodeficiency virus infection by antibody patterns. *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14(10): 850–852.
15. Chantry CJ, Cooper ER, Pelton SI, Zorilla C, Hillyer GV, Diaz C. Seroreversion in human immunodeficiency virus-exposed but uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J*, 1995, 14(5): 382–387.
16. UNAIDS. Global AIDS Response Progress Reporting 2015. (In press) (http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/GARPR_2015_guidelines, accessed 31 October 2015).
17. Chatterjee A, Tripathi S, Gass R, Hamunime N, Panha S, Kiyaga C et al. Implementing services for early infant diagnosis (EID) of HIV: a comparative descriptive analysis of national programs in four countries. *BMC Public Health*, 2011, 11: 553.
18. Penazzato M, Revill P, Prendergast AJ, Collins IJ, Walker S, Elyanu PJ et al. Early infant diagnosis of HIV infection in low-income and middle-income countries: does one size fit all? *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(7): 650–655.
19. Ciaranello AL, Park JE, Ramirez-Avila L, Freedberg KA, Walensky RP, Leroy V. Early infant HIV-1 diagnosis programs in resource-limited settings: opportunities for improved outcomes and more cost-effective interventions. *BMC Med*, 2011, 9: 59.
20. March 2014 Supplement to the 2013 Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and prevention HIV infection. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/, accessed 16 October 2015).
21. Bourne DE, Thompson M, Brody LL, Cotton M, Draper B, Laubscher R et al. Emergence of a peak in early infant mortality due to HIV/AIDS in South Africa. *AIDS*, 2009, 23(1): 101–106.
22. Innes S, Lazarus E, Ot wombe K, Liberty A, Germanus R, Van Rensburg AJ et al. Early severe HIV disease precedes early antiretroviral therapy in infants: are we too late? *J Int AIDS Soc*, 2014, 17: 18914.

23. Burgard M, Blanche S, Jasseron C, Descamps P, Allemon MC, Ciraru-Vigneron N et al. Agence Nationale de Recherche sur le SIDA et les Hepatites virales French Perinatal Cohort. Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis. *J Pediatr*, 2012, 160(1): 60–66.e1.
24. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH et al. NICHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol Team. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*, 2012, 366(25): 2368–2379.
25. Mallampati D, Hannaford A, Sugandhi N, Markby J, Penazzato M. The performance of virological testing for early infant diagnosis of HIV: a systematic review [Poster]. 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015. Vancouver, Canada. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/posters/ias2015-poster8/en/>, accessed 15 November 2015).
26. International Community of Women Living with HIV (ICW) and Global Network of People Living with HIV (GNP+). Early infant diagnosis: understanding the perceptions, values and preferences of women living with HIV in Kenya, Namibia and Nigeria. 2015 (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/08/ICW-GNP-Early-Infant-Diagnosis-Perspectives-of-Women-Living-with-HIV.pdf>, accessed 31 October 2015).
27. Ciaranello A on behalf of the CEPAC-Pediatric Team Massachusetts General Hospital. Strategies for early infant diagnosis (EID) among known HIV-exposed infants: model-based analyses. Web Supplement C.
28. Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11(3): 171–180.
29. Mallampati D, Markby J, Doherty M, Penazzato M. The impact of adding a virological testing at birth to the existing WHO infant testing algorithm in the 21 Global Plan countries. In: International Workshop on HIV Pediatrics, 2015. Vancouver, Canada (http://www.infectiousdiseasesonline.com/7th-hivped-workshop_presentations/, accessed 15 November 2015).
30. Ochodo E, Mallett S, Soares-Weiser K, Kakourou A, Deeks J. A systematic review of point-of-care tests for early infant diagnosis (POC EID) of HIV. Web Supplement B.
31. Jani IV, Meggi B, Mabunda N, Vubil A, Siteo NE, Tobaiwa O et al. Accurate early infant HIV diagnosis in primary health clinics using a point-of-care nucleic acid test. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(1): e1–e4.
32. Odhiambo C, Zeh C, Ouma K. Evaluation of the simple amplification-based assay (SAMBA) qualitative point-of-care HIV-1 viral detection assay on whole blood among HIV-exposed infants in Western Kenya. ASLM International Conference 2014, 44: Oral session 3.3.
33. Hsiao NY, Kroon M, Dunning L, Myer L. Evaluation of the Alere q for point-of-care early infant HIV diagnosis in South Africa. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015. 23–26 February 2015. Seattle, Washington (Abstract 34).
34. Herbert S, Carrick G, Edwards S, Copas A, George B, Long L et al. Enhancing services for HIV-positive patients: the role of point-of-care CD4 testing. *HIV Med*, 2011, 12(Suppl. 1): 15 (Abstract P4).
35. Pinto IC, Sabido M, Pereira AB, Mello MB, de Melo Xavier Shimizu A, Protti BL et al. Field evaluation of a point-of-care CD4 analyzer for monitoring HIV patients in the interior of the Amazon Region, Brazil. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0121400.
36. Mangwiro AZ1, Makomva K, Bhattacharya A, Bhattacharya G, Gotoro T, Owen M et al. Does provision of point-of-care CD4 technology and early knowledge of CD4 levels affect early initiation and retention on antiretroviral treatment in HIV-positive pregnant women in the

context of Option B+ for PMTCT? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(Suppl 2): S139–S144.

37. Garcia-Prats AJ, Draper HR, Sanders JE, Agrawal AK, Mohapi EQ, Schutze GE. False-negative post-18-month confirmatory HIV tests in HIV DNA PCR-positive children: a retrospective analysis. *AIDS*, 2012, 26(15): 1927–1934.
38. Essajee S, Vojnov L, Penazzato M, Jani I, Siberry G, Fiscus R et al. Reducing mortality in HIV-infected infants and achieving the 90.90.90 target through innovative diagnoses approaches. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18(Suppl 6): 20299.
39. Kuhn L, Schramm DB, Shiao S, Strehlau R, Pinillos F, Technau K et al. Young age at start of antiretroviral therapy and negative HIV antibody results in HIV-infected children when suppressed. *AIDS*, 2015, 29(9): 1053–1060.
40. Payne H, Mkhize N, Otjombe K, Lewis J, Panchia R, Callard R et al. Reactivity of routine HIV antibody tests in children who initiated antiretroviral therapy in early infancy as part of the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) trial: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(7): 803–809.
41. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. Geneva, World Health Organization. 2010 (<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/diagnosis/en/>, accessed 16 October 2015).
42. Deeks J, Mallett S, Perez Gonzalez M. A systematic review of rapid antibody tests for infant and childhood diagnosis of HIV exposure and infection. Web Supplement B.
43. Sanders GD, Anaya HD, Asch S, Hoang T, Golden JF, Bayoumi AM et al. Cost-effectiveness of strategies to improve HIV testing and receipt of results: economic analysis of a randomized controlled trial. *J Gen Intern Med*, 2010, 25(6): 556–563.
44. Schackman BR, Neukermans CP, Fontain SN, Nolte C, Joseph P, Pape JW et al. Cost-effectiveness of rapid syphilis screening in prenatal HIV testing programs in Haiti. *PLoS Med*, 2007, 4(5): e183.
45. Uzochukwu BS, Obikeze EN, Onwujekwe OE, Onoka CA, Griffiths UK. Cost-effectiveness analysis of rapid diagnostic test, microscopy and syndromic approach in the diagnosis of malaria in Nigeria: implications for scaling-up deployment of ACT. *Malar J*, 2009, 8: 265.
46. Batwala V, Magnussen P, Hansen KS, Nuwaha F. Cost-effectiveness of malaria microscopy and rapid diagnostic tests versus presumptive diagnosis: implications for malaria control in Uganda. *Malar J*, 2011, 10: 372.
47. Cohn J, Whitehouse K, Trang T, Tuttle J, Lueck K. Where to test? Targeting pediatric HIV testing beyond PMTCT: a systematic review. Web Supplement B.
48. McCollum ED, Johnson DC, Chasela CS, Siwande LD, Kazembe PN, Olson D et al. Superior uptake and outcomes of early infant diagnosis of HIV services at an immunization clinic versus an «under-five» general pediatric clinic in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 60(4): e107–e110.
49. Asafo-Agyei SB, Antwi S, Nguah SB. HIV infection in severely malnourished children in Kumasi, Ghana: a cross-sectional prospective study. *BMC Pediatr*, 2013, 13: 181.
50. Sweeney S, Obure CD, Maier CB, Greener R, Dehne K, Vassall A. Costs and efficiency of integrating HIV/ AIDS services with other health services: a systematic review of evidence and experience. *Sex Transm Infect*, 2012, 88(2): 85–99.
51. Ramirez-Avila L, Noubary F, Pansegrouw D, Sithole S, Giddy J, Losina E et al. The acceptability and feasibility of routine pediatric HIV testing in an outpatient clinic in Durban, South Africa. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(12): 1348–1353.

52. Kranzer K, Meghji J, Bandason T, Dauya E, Mungofa S, Busza J et al. Barriers to provider-initiated testing and counselling for children in a high HIV prevalence setting: a mixed methods study. *PLoS Med*, 2014, 11(5): e1001649.
53. Ndirangu J, Bärnighausen T, Tanser F, Tint K and Newell ML. Levels of childhood vaccination coverage and the impact of maternal HIV status on child vaccination status in rural KwaZulu-Natal, South Africa. *Trop Med Int Health*, 2009, 14(11): 1383–1393.
54. Goodson JL, Finkbeiner T, Davis NL, Lyimo D, Rwebembera A, Swartzendruber AL et al. Evaluation of using routine infant immunization visits to identify and follow-up HIV-exposed infants and their mothers in Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63(1): e9–e15.
55. UNAIDS. Global AIDS Response Progress Reporting 2015. (In press). (http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/GARPR_2015_guidelines, accessed 31 October 2015).
56. Guidance on couples HIV testing and counselling including antiretroviral therapy for treatment and prevention in serodiscordant couples: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241501972/en/>, accessed 23 September 2015).
57. Laboratory quality management system: handbook. Geneva, World Health Organization. 2011 (<http://www.who.int/ihr/publications/lqms/en/>, accessed 16 October 2015).
58. Improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring reliability and accuracy of test results. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/199799/1/9789241508179_eng.pdf, accessed 11 February 2016).

3. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: АНТИРЕТРОВІРУСНІ ПРЕПАРАТИ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ

3.1. Пероральна доконтактна профілактика для попередження передачі ВІЛ-інфекції

Рекомендація

НОВЕ

Пероральну ДКП, що містить тенофовіру дизопроксил фумарат (TDF), слід пропонувати як додаткову профілактичну опцію для людей з групи високого ризику інфікування ВІЛ у складі комбінованих заходів з попередження ВІЛ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Джерело:

Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>).

Передумови

Пероральна ДКП полягає у застосуванні АРВ-препаратів до контакту з ВІЛ-інфікованими людьми з метою попередження передачі ВІЛ.

Дванадцять клінічних досліджень з ефективності пероральної ДКП було проведено серед серодискордантних пар, гетеросексуальних чоловіків, жінок, чоловіків, що мають сексуальні стосунки з чоловіками (ЧСЧ), ЛВІН та трансгендерних жінок (1–12). За умови високого рівня прихильності, було досягнуто вагомих результатів, що свідчить про високу цінність таких втручань у комплексі комбінованих профілактичних заходів.

У 2012 р. ДКП було рекомендовано ВООЗ для впровадження серед серодискордантних пар, ЧСЧ та трансгендерних людей за умови, що для визначення оптимальних підходів необхідно було втілити демонстраційні проекти (13). За даними «Зведеної настанови із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ від 2013 р., рекомендовано ДКП у контексті реалізації демонстраційних проектів. У 2014 р ВООЗ було розроблено зведені настанови з ВІЛ для ключових груп населення, зокрема ЧСЧ, ЛВІН, робітників комерційного сексу (РКС), трансгендерних людей та людей, що перебувають у в'язниці чи інших закладах закритого типу (14). У цих настановах ДКП наполегливо рекомендовано ЧСЧ.

Ця рекомендація замінює попередню рекомендацію ВООЗ з ДКП та дозволяє розглянути ДКП як опцію для людей, що мають високий ризик інфікування ВІЛ, замість того, щоб обмежувати таку рекомендацію, розповсюджуючи її виключно на певні групи населення. У блоці 3.1 обговорюється визначення поняття «значного ризику». Нова рекомендація дозволить більшій кількості населення отримати переваги від такого додаткового варіанту профілактики. Цей підхід також дозволяє запропонувати ДКП, враховуючи місцеві епідеміологічні дані та індивідуалізоване оцінювання, на відміну від попереднього врахування лише групи ризику, що сприятиме забезпеченню впровадження інтервенцій з урахуванням місцевих умов та обставин передачі ВІЛ.

Блок 3.1. Визначення поняття «значного ризику»

«Значний ризик» ВІЛ-інфекції умовно визначається як захворюваність на ВІЛ на рівні приблизно 3 на 100 людино-років чи більше за відсутності ДКП. Захворюваність на ВІЛ на рівні вище ніж 3 на 100 людино-років було виявлено серед певних груп ЧСЧ, трансгендерних жінок у рамках багатьох умов та гетеросексуальних чоловіків і жінок, чий сексуальні партнери мають недиагностовану ВІЛ-інфекцію або не залучені до послуг з її лікування. Індивідуальний ризик відрізняється від групи до групи у контексті «значного ризику» залежно від індивідуальних особливостей поведінки та характеристик сексуального партнера. Більшість клінічних досліджень щодо ДКП, які переглядали в контексті цієї рекомендації, ідентифікували та залучили групи з високим ризиком інфікування ВІЛ, що було продемонстровано рівнем захворюваності на ВІЛ серед учасників із контрольної групи, який коливався у проміжку 3–9 на 100 людино-років в рамках більшості досліджень. І справді так, захворюваність на ВІЛ серед контрольної групи клінічних досліджень з ДКП часто була вищою, ніж очікувалося, дозволяючи зробити висновок, що до послуг ДКП залучено більше людей із особливо високим рівнем ризику (11). У місцевостях, де загальна захворюваність на ВІЛ-інфекцію є низькою, існує ймовірність проживання людей з групи «значного ризику», які потребують послуг з ДКП і які приносили б їм користь.

Захворюваність на ВІЛ на рівні більше 2 на 100 людино-років розглядали як достатню підставу до пропонування пероральної ДКП в рамках рекомендацій, наданих Міжнародним протівірусним товариством – експертною організацією США – у 2014 р. (15). Порогові значення для залучення до ДКП можуть відрізнятися залежно від різних факторів, зокрема епідеміологічного контексту чи тенденцій, доступних ресурсів та відносних затрат, реалістичності впровадження та попиту на ДКП.

Інструменти оцінки ризиків для кращого визначення «значних ризиків» зараз розробляються у рамках Настанов ВООЗ із впровадження ДКП, які будуть опубліковані у 2016 р.

Обґрунтування та доказові дані

Системний огляд та метааналіз клінічних досліджень з ДКП із застосуванням TDF свідчить, що ДКП є ефективною у зниженні ризику інфікування ВІЛ. Рівень захисту не відрізнявся при розподіленні за віком, статтю, схемою лікування (TDF порівняно з емітрицитабіном (FTC)+TDF) та способом інфікування ВІЛ (ректальний, пенісний чи вагінальний контакт) (16). Рівень захисту дуже сильно залежав від прихильності до лікування.

ВІЛ-інфекція

ВІЛ-інфекцію оцінювали в 11 рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях, в яких порівнювали ДКП із плацебо; у 3 рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях порівнювали ДКП із відсутністю ДКП

(а саме – затримку з ДКП чи метод «без таблеток»), також було проведено 3 неекспериментальні дослідження. Метааналіз даних із 10 клінічних досліджень, в яких порівнювали ДКП із плацебо, свідчить про зниження ризику передачі ВІЛ-інфекції на 51% при проведенні ДКП порівняно із застосуванням плацебо (16–18).

Шлях передачі інфекції

Коли дослідження було стратифіковано за шляхом передачі інфекції (ректальний, пенісний чи вагінальний контакт), ДКП продемонструвала подібну ефективність в рамках різних груп. При ректальному контакті відносний ризик інфікування ВІЛ при проходженні ДКП порівняно із плацебо становив 0,34 (95% ДІ, 0,15–0,80; $P=0,01$). Що стосується пенісного чи вагінального контакту, відносний ризик інфікування ВІЛ при проходженні ДКП порівняно із плацебо становив 0,54 (95% ДІ, 0,32–0,90; $P=0,02$) (16). Парентеральний контакт із ВІЛ окремо не аналізували, адже тільки одне дослідження включало саме ЛВІН, а їхній ризик контакту із ВІЛ зростав внаслідок сексуальних практик та неповноцінного доступу до стерильного ін'єкційного обладнання.

Стать та гендер

Із 10 рандомізованих клінічних досліджень з ДКП, де повідомлялося про результати профілактики та лікування ВІЛ, жінок було включено до шести досліджень, у той час як чоловіків – до семи. ДКП була ефективною як у чоловіків, так і у жінок. Відносний ризик передачі ВІЛ-інфекції при проходженні ДКП порівняно із плацебо становив 0,57 (95% ДІ, 0,34–0,94; $P=0,03$) серед жінок та 0,38 (95% ДІ, 0,20–0,60; $P=0,0001$) серед чоловіків. Два плацебо-контрольованих клінічних дослідження, спрямовані виключно на оцінювання ситуації у жінок, продемонстрували прихильність до ДКП та попит на неї дуже низького рівня (менше за третину) у активній групі та відсутність ефективності в загальній групі, що включала усіх осіб, відібраних на початку дослідження (7, 10). Ефективність ДКП серед жінок в рамках чотирьох клінічних досліджень, що включали як чоловіків, так і жінок, була вищою. Для прикладу, серед жінок віком молодше 30 років у рамках дослідження, що включало як чоловіків, так і жінок, ефективність становила 72% (95% ДІ, 29–92%; $P=0,01$) при застосуванні TDF та 77% (95% ДІ, 25–90%; $P=0,01$) при застосуванні FTC+TDF в рамках ДКП (4). Результати нещодавнього дослідження (HPTN 067) серед молодих, переважно незаміжніх, жінок із Південної Африки, які отримували під час ДКП FTC+TDF без контролю плацебо, свідчать, що у молодих жінок можна втримати прихильність до лікування, причому у 80% із них значну концентрацію препарату відзначали вже на 4-му тижні, а в 65% – на 24-му тижні у групі, яка щодня отримувала ДКП (19). Щодо ДКП у трансгендерних групах населення, необхідно зібрати більше інформації.

Прихильність до прийому препаратів

Коли усі дослідження було разом проаналізовано, результати продемонстрували значну неоднорідність. Результати аналізу методом метарегресії, проведеного з метою визначення, які певні окремі фактори

робили більш помірним вплив ДКП на зниження ризику інфікування ВІЛ, свідчать, що прихильність є значним модеруючим фактором.

Коли дослідження було стратифіковано відповідно до рівня прихильності відносно прийому препаратів (високий, помірний та низький, що базувалося на кількісному відношенні рівня лікарського засобу у крові), неоднорідність ефективності значною мірою знижувалася у підгрупах за рівнем прихильності; це дозволяє зробити висновок, що найбільш значну неоднорідність між дослідженнями можна пояснити різним рівнем прихильності до прийому препаратів. У підгрупах з визначення прихильності ДКП була найбільш ефективною у групі з високим рівнем прихильності (понад 70% виявлення лікарських засобів у крові, показник прихильності до лікування був на рівні понад 80%) та лише значною мірою знижувала ризик інфікування ВІЛ в рамках досліджень із помірним показником прихильності (41–70% виявлення лікарських засобів у крові). Серед досліджень із низьким рівнем прихильності до прийому препаратів (нижче 40% виявлення лікарських засобів у крові) застосування ДКП не призводить до жодного вагомого зниження рівня передачі ВІЛ (16).

Безпечність

Десять рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, в яких порівнювали ДКП із плацебо, надали дані щодо будь-якого роду побічних реакцій (небажаних явищ). В рамках усіх досліджень показник будь-якого роду небажаних явищ не відрізнявся при застосуванні ДКП порівняно із плацебо. Таким чином, не було зареєстровано жодної статистично значущої різниці у частоті виникнення небажаних явищ в межах підгруп, зокрема за такими показниками, як шлях передачі інфекції, прихильність до прийому препаратів, стать, схема прийому лікарських засобів, дозування лікарських засобів чи вік (16).

Одинадцять рандомізованих контрольованих клінічних досліджень, в яких порівнювали ДКП із плацебо, надали дані щодо будь-яких небажаних явищ 3-го чи 4-го ступеня. В рамках усіх досліджень не було відзначено жодної статистично значущої різниці у показниках будь-якого роду небажаних явищ 3-го чи 4-го ступеня при застосуванні ДКП порівняно із плацебо, а також не було виявлено жодної статистично значущої різниці при аналізі підгруп, зокрема за такими показниками, як прихильність до прийому препаратів, стать, схема прийому лікарських засобів, дозування лікарських засобів чи вік (16).

За даними декількох досліджень, відзначено субклінічне зниження функції нирок та мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) серед користувачів ДКП (20–22). Такі субклінічні зміни не призвели до клінічних наслідків та не прогресували з часом.

Резистентність до лікарських засобів

Ризик виникнення резистентності до FTC загалом був низьким (11 людей із ВІЛ-інфекцією, резистентною до FTC чи TDF, з 9222 користувачів ДКП, або 0,1%), і його відзначено в основному у людей, що мали гостру стадію ВІЛ під час початку ДКП: 7 людей із 11 із ВІЛ-інфекцією,

резистентною до FTC чи TDF, із 9222 користувачів ДКП. Співвідношення людей із ВІЛ-інфекцією, резистентною до лікарських засобів (ВІЛ ЛР), суттєво не відрізнялось у групах ДКП та плацебо, проте кількість відповідних випадків була низькою (6 інфікованих людей). Виникненню численних випадків ВІЛ-інфекції (8–50) вдалося запобігти у кожному випадку резистентності до FTC, пов'язаної із початком ДКП за умов наявної гострої ВІЛ-інфекції (16). За прогнозом, виникнення ВІЛ ЛР, обумовленої АРТ, істотно перевершує кількість випадків резистентності, пов'язаної з ДКП (23). Не зважаючи на те, що за допомогою математичних моделей можливо вирахувати ризик розвитку резистентності, їхні результати покладаються на дані клінічних досліджень та роблять припущення щодо ризиків селекції вірусу, резистентного до лікарських засобів, під час ДКП. Досі невідомо, як впровадження ДКП у великому обсязі впливає на резистентність загалом. З огляду на це може знадобитися активний нагляд у процесі розширення масштабів ДКП.

Сексуальне та репродуктивне здоров'я

Жодні доказові дані не свідчать про те, що ДКП призводить до компенсації ризиків у сексуальній практиці (зниження частоти застосування презервативу, збільшення кількості сексуальних партнерів) (24, 25).

Вірогідно, ДКП не впливає на ефективність гормональних контрацептивів, хоча в рамках двох досліджень було відзначено тенденцію до вищого показника виникнення вагітностей серед користувачів пероральних контрацептивів, які також проходили ДКП. При врахуванні супутніх чинників у багатофакторному аналізі цей взаємозв'язок виявився незначним. Застосування пероральної ДКП не було пов'язано із підвищенням рівня виникнення побічних реакцій щодо вагітності серед жінок, залучених до ДКП під час раннього етапу вагітності (4, 10). Все ще необхідно зібрати більше інформації щодо взаємодії між ДКП та гормональною терапією, яку використовують трансгендерні люди.

Метою систематичного огляду було проведення оцінювання ефективності ДКП як профілактики ВІЛ-інфекції у контексті доступу до комбінації стандартних підходів у рамках профілактики ВІЛ-інфекції (16). В рамках усіх клінічних досліджень, ДКП надавали у комплексі пакету послуг з профілактики ВІЛ-інфекції, зокрема із періодичним тестуванням на ВІЛ-інфекцію та консультуванням, наданням презервативів, проведенням скринінгових тестів та лікуванням ПСШ, консультаціями з прихильності до лікування та іншими заходами, актуальними для популяції дослідження, а саме – доступом до контрацептивів для жінок та ЗПТ для ЛВІН.

Витрати та економічна доцільність

Порогове значення захворюваності на ВІЛ для визначення економічної доцільності впровадження ДКП не завжди є однаковим та залежить від відносних витрат на ДКП порівняно із затратами на лікування ВІЛ-інфекції, а також очікуваною ефективністю ДКП. За певних умов ДКП може призводити до скорочення загальних витрат, проте інші втручання можуть бути більш успішними щодо скорочення витрат та більш вагомими. Не слід враховувати

лише вартість у грошовому еквіваленті, адже життя, вільне від ВІЛ, та контроль за ризиками передачі ВІЛ – це нематеріальна цінність для людей та громад.

Очікується, що впровадження ДКП в умовах, де захворюваність на ВІЛ є вищою за 3 на 100 людино-років, буде призводити до скорочення витрат. Впровадження ДКП за умови нижчих порогових значень захворюваності все ще може бути економічно-ефективним заходом.

За даними огляду досліджень з економічної ефективності надання ДКП, в рамках генералізованих епідемій ВІЛ пріоритезація застосування ДКП в осіб зі значним ризиком інфікування ВІЛ є доцільною з огляду на підвищення позитивного впливу (26). За даними деяких з цих досліджень, ДКП є економічно-ефективною з огляду на розширення охоплення АРТ; проте за даними інших досліджень, жодних переваг не виявлено. При концентрованих епідеміях (для прикладу, серед ЧСЧ у Сполучених Штатах Америки) ДКП може мати значний позитивний вплив. За даними досліджень, ДКП може бути економічно-ефективною залежно від вартості лікарського засобу та систем забезпечення за умови, що прихильність до послуги ДКП та попит на неї є високими серед людей, що належать до групи значного ризику. Вищу прихильність до ДКП та попит на неї відзначено серед ЧСЧ у рамках демонстраційних проєктів (2, 27). Результати впровадження ДКП значною мірою відрізняються залежно від типу епідемії, місця її протікання та параметрів моделі, зокрема результативності, вартості, рівня захворюваності на ВІЛ та цільової групи населення (28).

Соціальна справедливість та прийнятність

Профілактика ВІЛ серед користувачів ДКП здатна впливати на рівність показників здоров'я шляхом підтримки здоров'я користувачів ДКП та здоров'я їхніх сексуальних партнерів. ДКП також розкриває можливості доступу до послуг із сексуального здоров'я, що є важливим, оскільки люди зі значним ризиком інфікування ВІЛ часто недостатньо охоплені медичними послугами та мають менше варіантів отримання ефективної профілактики щодо ВІЛ-інфекції. Розширення рекомендацій щодо проведення ДКП у більшій кількості груп населення (зокрема у ЧСЧ та серодискордантних парах) дозволяє забезпечити більш рівний (соціально-справедливий) доступ до послуг, є менш стигматизуючим підходом, ніж націлювання на конкретні групи ризику, та гарантує загальне зниження вартості майбутнього лікування, дозволяючи попередити розвиток ВІЛ-інфекції серед груп населення із високим рівнем захворюваності.

Прийнятність ДКП було відзначено у різних групах населення, зокрема у жінок, у серодискордантних парах, у жінок-РКС, у молодих жінок, у ЛВІН, у трансгендерних людей та ЧСЧ. За даними якісного огляду літератури (131 наукова стаття та 46 витягів) (29), особи з цих груп зацікавлені у доступі до ДКП як до додаткової опції профілактики ВІЛ-інфекції. Підтримка з боку населення щодо ДКП базувалася на розумінні безпечності, ефективності та сумісності ДКП з іншими стратегіями з профілактики.

Доцільність

Доцільність надання пероральної ДКП різним групам населення було доведено у ряді клінічних випробувань та демонстраційних проектів. Два плацебо-контрольованих клінічних дослідження серед жінок (7, 10) виявили значні перешкоди у прихильності до ДКП, пов'язані із соціальною стигмою через ідентифікацію особи як ЛЖВ, прийомом лікарських засобів, культурними бар'єрами та відсутністю сім'ї чи соціальної підтримки. Проте умови реалізації програм відрізняються від клінічних досліджень. Прихильність до ДКП серед жінок є досить високою при наданні ДКП без контролю плацебо (19, 30).

За даними проектів iPrEx OLE та Partners Demonstration Project, впровадження ДКП є доцільним для різних груп населення, що включають як чоловіків, так і жінок (1, 2). За даними дослідження PROUD, проведеного у Великобританії серед ЧСЧ та впроваджуване з метою моделювання реальних умов, ДКП є доцільною, ефективною та не пов'язана із підвищенням рівня ризикованої поведінки (11). Дані інших демонстраційних проектів з ДКП, що були впроваджені у Ботсвані, Південній Африці, Таїланді та Сполучених Штатах Америки, підтвердили досягнення рівня прихильності, необхідного для захисту, у більшості користувачів ДКП (19, 30–34), хоча і залишається ряд проблем, пов'язаних із досягненням високого рівня прихильності до ДКП серед молодих людей (34).

Впровадження рекомендацій

Існують значні занепокоєння щодо впровадження ДКП, особливо з огляду на правовий аспект, коли можуть порушуватися права людей, що певною мірою може призвести до значного ризику інфікування ВІЛ. ДКП не повинна замінити собою чи поставити під загрозу впровадження ефективних та добре зарекомендованих інтервенцій з профілактики ВІЛ-інфекції, а саме – програм з розповсюдження презервативів та послуг зі зменшення шкоди. Стигма супроводжує ВІЛ та її рівень може знижуватися чи підвищуватися залежно від того, наскільки добре організованим є впровадження ДКП. ДКП слід пропонувати на засадах свідомого вибору людям, які цього потребують, та впроваджувати у їхніх громадах спільно з іншими належними інтервенціями та послугами з профілактики, зокрема із послугами щодо сексуального та репродуктивного здоров'я.

У 2016 р. ВООЗ буде опубліковано всеохоплюючі керівні рекомендації щодо впровадження ДКП. Настанови включатимуть практичні рекомендації з використання людських ресурсів, лабораторного нагляду, фармацевтики, закупівлі лікарських засобів, консультування, комунікації, залучення громади, координації послуг (зокрема тестування, лікування, ДКП, ПКП та інших послуг щодо сексуального та репродуктивного здоров'я) та програмного менеджменту. Ряд питань із впровадження розглянуто нижче.

Навчання надавачів медичних послуг

Надавачі медичних послуг повинні пройти навчання та отримати відповідну підготовку у розумінні сексуальної поведінки й ризиків вживання ін'єкційних наркотиків, розуміти механізм надання допомоги людям з огляду

на існуючі ризики інфікування ВІЛ, вивчити весь діапазон можливих варіантів профілактики, зокрема ДКП. Це передбачає надання послуг, що поважають людську гідність та є інклюзивними, ознайомлення з методами обговорення делікатних питань та налагодження міцного зв'язку «клієнт – заклад охорони здоров'я», що допоможе вільному обговоренню сприятливих чинників та перешкод до залучення у каскад надання послуг, прихильності до лікування та догляду за собою. Надавачі медичних послуг повинні усвідомлювати, яких емоційних та фізичних травм зазнають люди зі значним ризиком інфікування ВІЛ (35). Для роботи з людьми, що пережили травматичні моменти, необхідним є розвиток комунікаційних та інших специфічних навичок. Послуги, орієнтовані на потреби молодих людей – особливо молодих жінок та людей з ключових груп населення, є вкрай важливими елементами успіху всіх програм з лікування та профілактики ВІЛ-інфекції, зокрема ДКП.

Залучення громад

Задоволення потреб осіб, що входять до групи високого ризику інфікування ВІЛ, вимагає повноцінної участі громад у розробці та впровадженні програм. Далі наведено корисні поради, що сприяють підвищенню рівня залучення.

- Визнання лідерства та спроможності ключових груп населення у вирішенні проблеми епідемії ВІЛ як на місцевому, так і на глобальному рівні; сприяння такому залученню на належному рівні шляхом відповідного фінансування та підтримки з боку громадських організацій.
- Забезпечення доступу до точної інформації щодо ДКП і раннього лікування шляхом посилення спроможності громадських організацій у влаштуванні просвітницьких кампаній та тренінгів для громад з питань застосування ДКП.
- Популяризація та підвищення кількості послуг на рівні громади, особливо послуг, що надаються ключовим групам населення.
- Гарантія того, що ДКП пропонується на добровільній основі, без жодного примусу, із паралельним доступом до інших стратегій профілактики, яким особа, що належить до групи значного ризику, віддає перевагу.
- Посилення державних зобов'язань щодо дотримання прав людини, зокрема прав людей з ключових груп населення, шляхом декриміналізації сексуальної поведінки, на яку дали згоду усі партнери, та вираження гендерної приналежності.

Інтегрування ДКП до інших послуг з охорони здоров'я та послуг, що надаються на рівні громади

Люди зі значним ризиком інфікування ВІЛ часто бувають недостатньо охоплені медичними послугами та мають менше варіантів ефективної профілактики ВІЛ-інфекції, зіштовхуючись із соціальними чи правовими перешкодами. Надання ДКП може розширити можливості покращеного доступу до ряду інших послуг з охорони здоров'я та соціальної підтримки,

зокрема до послуг з вакцинації від ВГВ, до послуг з репродуктивного та сексуального здоров'я (для прикладу, ведення ІПСШ), до послуг з покращення психічного здоров'я, до первинної медико-санітарної допомоги та правових послуг.

Громадські організації (особливо ті, що працюють з ключовими групами населення) повинні відігравати ключову роль у масштабному розгортанні ДКП, залучаючи людей, що належать до груп значного ризику, надаючи інформацію щодо доступності й використання ДКП та сприяючи перенаправленню від закладів охорони здоров'я, що надають ДКП, до інших соціальних послуг та послуг, що надаються на рівні громади.

ДКП як складова комбінованої профілактики

ДКП завжди слід надавати у комплексі з іншими послугами щодо профілактики ВІЛ-інфекції. Інтервенції зі зниження шкоди, зокрема із доступом до стерильного чи нового ін'єкційного обладнання, – це одна із запорук попередження передачі ВІЛ внаслідок недотримання безпеки ін'єкційних практик, тому відповідне надання стерильного обладнання для ін'єкцій повинно бути доступним для ЛВІН. Презервативи та лубриканти повинні бути доступними, особливо для РКС, які повинні мати право наполягати на їх використанні (36).

Очікується, що нові рекомендації щодо раннього початку лікування та ДКП, наведені у цих настановах, сприятимуть ідентифікації нещодавно інфікованих ВІЛ людей. За будь-якої можливості, люди у своїх соціальних мережах та серед своїх сексуальних партнерів повинні пропонувати послуги з тестування, лікування та профілактики ВІЛ-інфекції. ПКП та ДКП повинні розглядатися у комбінації з іншими послугами з профілактики, зокрема як послуги для ВІЛ-неінфікованих партнерів осіб, яким нещодавно було встановлено ВІЛ-позитивний статус.

Тестування на ВІЛ-інфекцію

Тестування на ВІЛ-інфекцію слід провести до ДКП і проводити періодично вже під час отримання ДКП (для прикладу, кожні 3 міс). Люди з негативним результатом тестування на ВІЛ та з високим ризиком інфікування можуть бути перенаправлені до послуг з профілактики, в ході яких можна оцінити потенціал ДКП. Часте тестування на ВІЛ-інфекцію під час ДКП також є ідеальним варіантом для проведення скринінгових тестів на ІПСШ та ведення відповідних випадків. Застосування тестів на ВІЛ гарантованої якості є важливим, проте застосування більш чутливих тестів надає цілий ряд переваг, зокрема проведення більш ранньої діагностики та лікування ВІЛ-інфекції, вищий рівень консультування для людей із гострою ВІЛ-інфекцією та мінімізує ризик виникнення ВІЛ ЛР під час ДКП та ПКП. Перед початком ДКП застосовують ШТ ВІЛ третього покоління, що визначають антитіла до ВІЛ (цільна кров з пальця чи вени); їм віддають перевагу перед аналізом пероральної рідини (слини) чи ШТ ВІЛ другого покоління. Перенаправлення людей, результати тестування яких виявили ВІЛ-позитивний статус, до послуг з лікування є вкрай важливим.

Моніторинг функції нирок

В рамках усіх клінічних досліджень з ДКП ниркову функцію перевіряли одноразово з визначенням показника креатиніну у сироватці крові перед початком ДКП та щоквартально під час отримання ДКП; учасників, в яких було відзначено неприйнятні результати такого тестування, підтверджені повторним тестуванням, виключали з клінічних досліджень та припиняли надання їм досліджуваного препарату. Після припинення ДКП ниркова функція приходила до норми за виключенням декількох осіб, які мали супутні захворювання, а саме – системну гіпертензію та цукровий діабет. За умови відсутності більшої кількості даних, аналіз рівня креатиніну слід проводити перед початком ДКП та щоквартально під час отримання ДКП протягом перших 12 міс, після цього – один раз на рік. Зараз аналіз креатиніну та тестування на ВІЛ є доступним у закладах надання медичної допомоги та у лабораторіях.

Вірусний гепатит В

У багатьох країнах світу, де рівень інфікування ВІЛ є високим, ВГВ є ендемічним. Лікарські засоби, що застосовують при ДКП, також є активними проти ВГВ. Припинення активного лікування ВГВ може призвести до вірусологічного та клінічного рецидиву. В рамках клінічних досліджень, до яких було включено людей із хронічним ВГВ, клінічних рецидивів під час або після проведення ДКП не відзначено (6, 8). До цих клінічних досліджень не включали людей із клінічними проявами цирозу печінки та людей із підвищеними показниками печінкової проби. Під час ДКП рекомендовано проводити тестування на поверхневий антиген ВГВ (HBsAg). Люди із підвищенням відстежуваного рівня HBsAg та аланінамінотрансферази (АЛТ) понад у два рази відносно верхньої межі норми чи із клінічними ознаками цирозу печінки тільки виграють від довготривалої терапії ВГВ. Швидкі тести на HBsAg є доступними у закладах надання медичної допомоги.

Прихильність до ДКП

Підтримка прихильності до ДКП повинна включати інформацію про високу ефективність цього заходу. Коротке консультування, орієнтоване на потреби клієнта, яке прив'язує щоденне використання лікарських засобів до звичок повсякденного життя (як-от прокидання, відхід до сну чи прийом їжі), може бути корисним. Можуть знадобитися також спеціальні програми сприяння прихильності до лікування серед окремих груп – молоді чи жінок. Групи підтримки для користувачів ДКП, зокрема групи у соціальних мережах (для прикладу, <https://www.facebook.com/groups/PrEPFacts>), можуть бути корисними для передачі досвіду за принципом «рівний–рівному» та у вирішенні проблем.

Люди, що розпочали ДКП, протягом перших тижнів прийому препаратів можуть повідомляти про побічні реакції. Такі побічні реакції як нудота, спазми в животі чи головний біль протікають, переважно, у м'якій формі та не потребують лікування або припинення ДКП. Проте люди, що були поінформовані щодо можливості виникнення таких побічних реакцій до початку ДКП, матимуть вищий рівень прихильності.

ДКП може бути припинено за умови, що особа, залучена до ДКП, перестає належати до групи ризику й, вірогідно, утримуватиме цей статус. Залучення до груп підтримки на рівні громади є важливим щодо сприяння розумінню обставин, що є пов'язаними зі значним ризиком інфікування ВІЛ. ДКП може виявитися необхідною лише впродовж ризикованих періодів, а не як довічна опція. Такі періоди ризику можуть починатися та завершуватися зі змінами в особистому житті (статус стосунків), періодами вживання алкоголю та наркотиків, покиданням школи чи дому, травмами, міграцією чи іншими подіями (37, 38).

Споживачів ДКП необхідно повідомити, що захисний ефект ДКП досягається після застосування 7 доз (39). За даними фармакологічних досліджень, повний захист може вимагати прийому 4 доз при анальних сексуальних стосунках та 7 доз при вагінальних сексуальних стосунках (39, 40).

Людей, які повідомили про контакт із ВІЛ ще до досягнення повного захисту завдяки ДКП, слід розглядати як кандидатів до проведення ПКП (41). Як і у випадку з ПКП, ДКП можна припинити через 28 днів після останнього потенційного контакту із ВІЛ за умови, що людина не зазнає тривалого значного ризику інфікування ВІЛ.

Вагітність

Вагітність пов'язана із більш високим ризиком інфікування ВІЛ, а ВІЛ-інфекція, набута впродовж вагітності чи грудного вигодовування, в свою чергу, пов'язана із підвищеним ризиком передачі ВІЛ немовляті. За даними клінічних досліджень, ДКП із застосуванням TDF під час першого триместру вагітності не була пов'язана із виникненням побічних реакцій під час вагітності та не становила загрози для немовлят. З'являється все більше доказових даних щодо безпечності застосування TDF та FTC+TDF впродовж вагітності і грудного вигодовування для лікування ВІЛ або ВГВ у матерів (42). Послуги з розповсюдження контрацептивів, планування безпечного зачаття та перенаправлення до послуг з пренатального спостереження під час вагітності повинні бути доступними для жінок паралельно із ДКП. Ризики, переваги та альтернативи продовження застосування ДКП впродовж вагітності та грудного вигодовування повинні бути індивідуально обговорені з кожним клієнтом. Для досконалого оцінювання застосування ДКП впродовж вагітності та грудного вигодовування необхідним є подальше дослідження.

Прогалини у наукових дослідженнях

Створення попиту на послуги з профілактики (зокрема ПКП та ДКП), ідентифікації та залучення людей, що мають значний ризик інфікування ВІЛ, все ще вимагає проведення досліджень із впровадження втручань за різних умов. Зараз є потреба у проведенні додаткових досліджень щодо формування та підтримання прихильності до лікування, особливо серед підлітків, молодих жінок і трансгендерних людей. Такі дослідження повинні поєднати вже наявні практичні знання та отримані навички.

Наявність гострої довготривалої токсичності, пов'язаної із застосуванням TDF для лікування ВІЛ-інфекції, є рідкісним явищем. Нагляд за широкомасштабним впровадженням ДКП може виявити рідкісні, проте

важливі, побічні реакції. Приділення більшої уваги щодо ретельного нагляду під час проведення ДКП є виправданим задля досягнення лікувальних ефектів із меншою кількістю небажаних явищ (ВІЛ ЛР та вплив на репродуктивне здоров'я). Питання, пов'язані із токсичністю TDF, розглянуто у розділі 4.6.3.

Вплив ДКП на сексуальні практики може відрізнятися залежно від соціального та культурного контексту. Впровадження ДКП у різних ситуаціях надасть можливості кращого розуміння, яким саме чином ДКП впливає на сексуальну практику; до такого впливу може належати покращене сексуальне здоров'я та емоційний добробут, зниження рівня стигми та дискримінації щодо ЛЖВ або більш активне використання інших методів профілактики ВІЛ-інфекції. Виникнення негативних поведінкових та соціальних наслідків також є можливими, хоча на сьогодні їх не спостерігали. Роль гендерних норм також може вплинути на прихильність до втручань з профілактики та лікування, зокрема із ДКП, що може зробити цю тему корисною для якісних досліджень із впровадження таких втручань.

У клінічному випробуванні IPERGAY відзначено високу результативність ДКП до та після статевого акту серед ЧСЧ, які повідомляли про високу сексуальну активність (31). Під час клінічного випробування HPTN 067 у рандомізованому порядку порівнювали застосування щоденних та нещоденних схем прийому ДКП: рекомендація щодо щоденного прийому до та після статевого акту була пов'язана із вищою концентрацією лікарського засобу, найбільш високим рівнем прихильності до лікування та високим рівнем охоплення серед ЧСЧ у Бангкоку і Нью-Йорку та жінок із Кейптауну (Південно-Африканська Республіка) (19, 31, 32). Потреба у прийомі лікарських засобів та загальний рівень їх використання був вищим в рамках рандомізованої щоденної схеми. Також щоденному прийому віддали перевагу більшість користувачів. Дослідження з впровадження таких втручань можуть вирішити питання, яким чином найкраще адаптувати рекомендації щодо ДКП задля зміни сексуальної поведінки.

Витрати щодо ДКП не обмежуються вартістю лікарського засобу, а й включають вартість роботи співробітників закладів охорони здоров'я, лабораторних тестувань, фармацевтичних засобів, просвітницьких заходів для громадськості та співробітників закладів охорони здоров'я, МіО. Дослідження з мінімізації витрат повинні включати оцінювання стратегій, які б не ставили під загрозу безпечність, ефективність або якість інформації, що надається майбутнім користувачам ДКП. Зниження витрат на лікарські засоби та лабораторне тестування може бути досягнуто за рахунок об'єму закупівель. Створення послідовної системи обслуговування може сприяти вдосконаленню ДКП за рахунок делегування обов'язків з надання послуг до іншого менш високооплачуваного персоналу.

Необхідно також провести дослідження з визначення можливості зменшення частоти моніторингу ВІЛ-статусу та функції нирок без підвищення ризику виникнення побічних реакцій. Оптимальні рекомендації щодо початку та припинення ДКП з метою максимізації її використання впродовж періоду

значних ризиків має потенціал знизити рівень використання лікарських засобів та максимізувати вплив на припинення передачі ВІЛ.

Також корисним було б проведення додаткового дослідження з метою визначення, як найефективніше інтегрувати ДКП у ряд інших послуг. Надання послуг ДКП є сумісним із тестуванням на ВІЛ-інфекцію, послугами з лікування ВІЛ-інфекції, покращення сексуального здоров'я, програмами забезпечення презервативами, поведінковими консультаціями, послугами зі зниження шкоди, програмами розширення прав та можливостей, програмами розповсюдження контрацептивів, послугами з репродуктивного здоров'я та первинною медико-санітарною допомогою. ПКП, яку було розпочато після нещодавнього контакту із ВІЛ, може перейти у ДКП через 28 днів, якщо існує тривалий значний ризик. На сьогодні не існує універсального підходу з найкращого впровадження ДКП до існуючих послуг, адже за різних умов підходи можуть відрізнятися.

3.2. Постконтактна профілактика

Передумови

Найновіші настанови ВООЗ щодо ПКП ВІЛ було опубліковано у грудні 2014 р. (43). З метою покращення прихильності до послуг ПКП та підвищення попиту на них, у настановах не розрізняються джерела контакту, а натомість наведено рекомендації у рамках усіх типів контакту. Цей розділ підсумовує основні рекомендації та клінічні аспекти таких настанов. Повний текст настанови містить більш детальну інформацію, зокрема із веденням випадків можливого контакту з іншими інфекціями (вірусним гепатитом, ППСШ, правцем) чи веденням вагітності.

Оцінювання критеріїв прийнятності

ПКП ВІЛ слід пропонувати та впроваджувати на якомога більш ранньому етапі для всіх осіб, що мають контакт з інфекцією, в результаті якого потенційно могла відбутися передача ВІЛ, за ідеального сценарію протягом 72 год. Стосовно осіб, які можуть не мати доступу до послуги протягом цього періоду часу, заклади охорони здоров'я повинні розглянути ряд ключових втручань та схем перенаправлення, які слід пропонувати особам, що звернулися по допомогу пізніше за 72 год з моменту контакту.

За можливості, оцінювання критеріїв прийнятності послуг повинно базуватися на ВІЛ-статусі джерела інфікування, враховувати загальну поширеність інфекції та місцеві епідеміологічні особливості.

Контакти, що є підставою для початку ПКП ВІЛ, включають наступне:

- рідини тіла: кров, слина з домішками крові, грудне молоко, виділення статевих органів та спинномозкова, амніотична, перитонеальна, синовіальна, перикардіальна або плевральна рідини. Тоді як саме ці рідини пов'язані із високим рівнем ризику передачі ВІЛ-інфекції, наведений перелік не є вичерпним. Усі випадки повинні пройти оцінювання з клінічної точки зору, а працівники системи охорони здоров'я повинні прийняти рішення щодо того, чи такий контакт становить значний ризик.

- типи контакту: 1) слизова оболонка (для прикладу, сексуальний контакт); потрапляння крапель в очі, ніс чи ротову порожнину; 2) парентеральний.

Контакти, що не є підставою для початку ПКП ВІЛ, включають наступне:

- якщо людина, що мала контакт, вже має ВІЛ-позитивний статус;
- якщо встановлено, що потенційне джерело інфікування є ВІЛ-негативним;
- контакт з рідинами тіла, що не становлять значного ризику (сльози, слина без домішок крові, сеча тощо).

У випадках, які не передбачають використання ПКП, людина, що мала контакт з інфекцією, повинна отримати консультування щодо обмеження ризиків контакту з ВІЛ-інфекцією у майбутньому. Хоча тестування на ВІЛ-інфекцію не є обов'язковим, воно може бути проведено за бажанням людини, що мала контакт з інфекцією.

Рекомендації

Схема ПКП ВІЛ із застосуванням двох АРВ-препаратів є ефективною, проте перевагу слід віддавати схемам із застосування трьох АРВ-препаратів (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

АРВ-схеми ПКП для дорослих та підлітків

TDF+ламівудин (ЗТС) (або FTC) є рекомендованою основною схемою^a, якій слід надавати перевагу в рамках ПКП ВІЛ для дорослих та підлітків (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Лопінавір/ритонавір (LPV/r) або атазанавір/ритонавір (ATV/r) є рекомендованим третім препаратом, якому слід надавати перевагу в рамках ПКП ВІЛ для дорослих та підлітків (умовна рекомендація, низька якість доказових даних). За наявності, ралтегравір (RAL), дарунавір/ритонавір (DRV/r) або EFV можна розглядати як альтернативні схеми.

АРВ-схеми ПКП для дітей віком до 10 років

Азидотимідин (AZT)+ЗТС є рекомендованою основною схемою, якій слід надавати перевагу в рамках ПКП ВІЛ для дітей віком до 10 років. Абакавір (ABC)+ЗТС або TDF+ЗТС (або FTC) слід розглядати як альтернативні схеми (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

LPV/r є рекомендованим третім препаратом, якому слід надавати перевагу в рамках ПКП ВІЛ для дітей віком до 10 років (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). Належними альтернативними схемами, що відповідають віковій категорії, є ATV/r, RAL, дарунавір (DRV), EFV та невірапін (NVP).

Клінічні аспекти

NVP не слід застосовувати у дітей віком старше 2 років.

Практика призначень

Рецепт на 28-денний курс АРВ-препаратів в рамках ПКП ВІЛ виписують після проведення первинного оцінювання ризиків (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Консультування з прихильності до лікування^b рекомендовано особам, що тільки розпочинають ПКП ВІЛ (умовна рекомендація, середня якість доказових даних).

Примітка. ^a Основна схема – це АРТ-схема з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) (що зазвичай складається з трьох АРВ-препаратів).

^b Поглиблений рівень консультування з прихильності до лікування включає базове оцінювання індивідуальних потреб, консультаційні сесії з питань прихильності до лікування, просвітницькі заходи та телефонні дзвінки з метою подальшого спостереження.

Джерело:

Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach – December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, World Health Organization, 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en).

Клінічні аспекти

Як і при ДКП, існує потенційний ризик загострення гепатиту в осіб із хронічним ВГВ після припинення застосування ПКП на основі TDF, 3ТС або FTC. Оцінювання статусу ВГВ не повинно бути передумовою для надання ПКП на основі TDF, 3ТС або FTC, проте у людей із встановленим хронічним ВГВ слід проводити моніторинг з метою відстеження стану загострення гепатиту після припинення ПКП. Серед людей з невідомим статусом ВГВ, за наявності тестування на ВГВ у загальному доступі, людей, в яких розпочато ПКП на основі TDF, 3ТС або FTC, слід протестувати на ВГВ з метою виявлення активного ВГВ та для оцінювання необхідності тривалого лікування ВГВ і припинення ПКП.

NVP не слід використовувати для ПКП у дорослих, підлітків та дітей старшого віку з огляду на ризик виникнення серйозних побічних реакцій, що загрожують життю, серед ВІЛ-негативних дорослих, які застосовують цей препарат.

EFV наявний у загальному доступі та є третім препаратом, що застосовують як елемент схеми АРТ першої лінії; йому надають широку перевагу. EFV добре переноситься, проте його використання є дещо обмеженим при ПКП, оскільки існують певні занепокоєння щодо розвитку внаслідок застосування цього препарату психоневрологічних побічних реакцій серед ВІЛ-негативних людей, які можуть відзначати тривожні стани, пов'язані зі страхом інфікування ВІЛ.

NVP тривалий час широко застосовували для ППМД та у недоношених дітей або немовлят віком молодше двох тижнів, коли LPV/r не можна використовувати перорально. Проте з огляду на невідомий статус профілю

токсичності NVP за межами періоду раннього дитинства застосування цього препарату слід уникати у дітей віком старше двох років.

Повний текст рекомендацій з ведення інших станів, пов'язаних із можливим контактом з ВІЛ, наведено у настановах з ПКП ВІЛ та профілактики інфекцій, пов'язаних із ВІЛ, ко-тримоксазолом серед дорослих, підлітків та дітей від 2014 р. (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en).

3.3. Комбіновані заходи з попередження ВІЛ

Програми комбінованої профілактики використовують поєднання біомедичних, поведінкових та структурних втручань для задоволення поточних потреб у профілактиці ВІЛ-інфекції окремих осіб і громад, що дозволить досягнути максимального можливого впливу на зниження рівня виникнення нових випадків інфікування. Належним чином розроблені програми комбінованої профілактики повинні задовольняти потреби на національному та місцевому рівнях і відповідати конкретним умовам. Вони сконцентровують ресурси на впровадженні ряду програмних заходів та зусиль, спрямованих на зміну політик, впровадження яких є необхідним для контролювання безпосередніх ризиків та факторів вразливості. Подібні програми необхідно ретельно спланувати таким чином, щоб вони працювали у синергії послідовно на різноманітних рівнях (для прикладу, на рівні особи, стосунків, громади та суспільства) протягом тривалого часу. Комбінована профілактика мобілізує ресурси громади, приватного сектору, урядів та глобальні ресурси заради спільного добробуту. Вона потребує партнерства та координації, повинна включати механізми навчання, розкриття потенціалу та впровадження гнучких підходів для безперервного покращення та пристосування до середовища, яке змінюється.

АРВ-препарати відіграють провідну роль у профілактиці ВІЛ-інфекції. Люди, які знаходяться на АРТ та досягають оптимального пригнічення вірусного навантаження, мають дуже незначний ризик інфікування своїх сексуальних партнерів ВІЛ. АРВ-препарати, які застосовують у людей без ВІЛ з метою проведення ДКП або ПКП, є вкрай ефективними щодо профілактики ВІЛ.

Інші біомедичні втручання, що знижують ризик інфікування ВІЛ внаслідок дотримання певних практик та/або ймовірність передачі ВІЛ під час одного контакту, включають наступне:

- Чоловічі та жіночі презервативи й лубриканти, сумісні з презервативами: за попередніми оцінками чоловічі презервативи знижують рівень передачі ВІЛ при гетеросексуальних контактах щонайменше на 80% та надають до 64% захисту при анальному сексі серед ЧСЧ за умови постійного та правильного використання (44, 45). Існує менше даних щодо ефективності жіночих презервативів, проте доказові дані дозволяють зробити висновок, що вони можуть мати подібний профілактичний ефект (46).
- Програми обміну голочок та шприців є тісно пов'язаними зі зниженням ризику передачі ВІЛ через вживання ін'єкційних наркотиків (47).

- ЗПТ метадоном чи бупренорфіном є найбільш ефективним варіантом лікування опіоїдної залежності та має додаткові переваги щодо ефективного зниження рівня ризикованої поведінки й передачі ВІЛ внаслідок вживання ін'єкційних наркотиків. Застосування ЗПТ також сприяє досягненню прихильності до АРТ (48, 49).
- Добровільне медичне обрізання чоловіків: за даними трьох рандомізованих клінічних досліджень, проведених в Африці, відзначено приблизно 60% зниження рівня ризику передачі інфекції сексуальним шляхом від жінки до чоловіка (50–52). В умовах високого рівня поширення інфекції ВООЗ та UNAIDS рекомендували проведення добровільного медичного обрізання чоловіків як додаткової важливої стратегії при наявності ВІЛ-інфекції, набутої гетеросексуальним шляхом. Добровільне медичне обрізання чоловіків слід пропонувати як елемент всеохоплюючого пакету профілактики ВІЛ-інфекції, зокрема із просвітницькими заходами щодо більш безпечних сексуальних практик, забезпеченням презервативами та заохоченням до їхнього використання, наданням ПТВ та перенаправленням до системи надання медичної допомоги осіб, які цього потребують, а також проведенням лікування ПСШ. Такими заходами у східній та південній Африці було охоплено понад 10 млн чоловіків (53).

Впровадження поведінкових втручань допоможе знизити кількість виникнення потенційних ситуацій, пов'язаних з інфікуванням:

- Цільове інформування та просвітницькі заходи: це програми, в яких використовують різні комунікаційні підходи, для прикладу, шкільні просвітницькі заходи на тему сексуальних стосунків, консультування за підходом «рівний–рівному», а також міжособистісне консультування та консультування на рівні громади, зокрема із короткими заходами з мотивування щодо поведінкових змін. Такі заходи спонукають людей уникати ризикованої поведінки та дотримуватись поведінки, яка визначається як безпечна (безпечніше споживання наркотиків, більш пізній початок статевого життя, зниження частоти випадків незахищеного сексу із рядом партнерів з правильним та послідовним використанням чоловічих і жіночих презервативів й обізнаністю щодо свого ВІЛ-статусу та статусу партнера). Зараз все ширше визнається той факт, що соціальні мережі та мобільні технології є важливими інструментами, які можна задіяти до програм профілактики ВІЛ-інфекції та які можуть бути особливо корисними в інформуванні щодо надання послуг з профілактики таким групам населення як ЧСЧ.
- Структурні інтервенції та заходи з підтримки можуть розширити доступ до втручань, сприяти підвищенню рівня прихильності та попиту на них, підвищити прихильність до поведінкових та біомедичних втручань. Такі заходи допоможуть подолати соціальні, правові, політичні та екологічні умови, сприятливі для передачі ВІЛ, зокрема із правовими та політичними реформами, заходами зі

зниження рівня стигми та дискримінації (також у сфері охорони здоров'я). Крім того, вони сприятимуть гендерній рівності, повазі до прав лесбійок, геїв, бісексуалів, трансгендерів та інтерсексуалів (ЛГБТ), а також попередженню гендерного насильства, розширенню економічних прав та можливостей, доступу до шкільної освіти та заходів з підтримки, розроблених задля посилення перенаправлення, прихильності до лікування, утримання в каскаді послуг та залучення громади.

Комбінована профілактика для ключових груп населення

ВООЗ надає всеохоплюючий пакет рекомендацій щодо ВІЛ, які базуються на доказових даних, для усіх ключових груп населення. Такий пакет складається з ряду клінічних втручань та ключових заходів з реалізації, необхідних для успішного впровадження програм для п'яти ключових груп населення (блок 3.2).

Блок 3.2. Всеохоплюючий пакет інтервенцій з профілактики ВІЛ-інфекції для ключових груп населення

А. Ключові втручання з боку сектору охорони здоров'я:

- 1) всеохоплюючі програми забезпечення презервативами та лубрикантами;
- 2) втручання зі зниження рівня шкоди внаслідок вживання наркотиків (зокрема програми обміну голвок та шприців, ЗПТ та налоксон);
- 3) поведінкові втручання;
- 4) ПТВ;
- 5) лікування ВІЛ-інфекції та догляд;
- 6) профілактика та ведення пацієнтів з коінфекцією та іншими супутніми захворюваннями (вірусний гепатит, ТБ, психічні розлади);
- 7) втручання у сфері сексуального та репродуктивного здоров'я.

Б. Ключові стратегії формування сприятливого середовища:

- 1) сприятливе законодавство, політичні та фінансові гарантії, зокрема із декриміналізацією певних окремих типів поведінки ключових груп населення;
- 2) вирішення проблеми стигми та дискримінації, зокрема із перетворенням послуг охорони здоров'я на доступні, досяжні та прийнятні;
- 3) розширення прав та можливостей громади;
- 4) вирішення проблем насильства щодо людей із ключових груп населення.

Джерело:

Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en>).

Література

1. Baeten JM, Heffron R, Kidoguchi L, Mugo N, Katabira E, Bukusi E et al. Partners Demonstration Project Team. Near elimination of HIV transmission in a demonstration project of PrEP and ART. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 (Abstract 24) (http://depts.washington.edu/nwaetc/presentations/uploads/187/croi_2015_hiv_prevention_updates.pdf, accessed 19 November 2015).
2. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 820–829.
3. Martin MT, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock P, Leethochawalit M et al. Preliminary follow-up of injecting drug users receiving preexposure prophylaxis. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 (Abstract 971) (<http://www.croiconference.org/sessions/preliminary-follow-injecting-drug-users-receiving-preexposure-prophylaxis>, accessed 8 December 2015).
4. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, Mugo NR, Campbell JD, Wangisi J et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*, 2012, 367: 399–410.
5. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Leethochawalit M et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection in injecting drug users in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2013, 381: 2083–2090.
6. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, McMahan V, Liu AY, Vargas L et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*, 2010, 363: 2587–2599.
7. Marrazzo JM, Ramjee G, Richardson BA, Gomez K, Mgodhi N, Nair G et al. Tenofovir-based preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*, 2015, 372: 509–518.
8. Peterson L, Taylor D, Roddy R, Belai G, Phillips P, Nanda K et al. Tenofovir disoproxil fumarate for prevention of HIV infection in women: a phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *PLoS Clin Trials*, 2007, 2: e27.
9. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, Smith DK, Rose CE, Segolodi TM et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*, 2012, 367: 423–434.
10. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, Agot K, Lombaard J, Kapiga S et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*, 2012, 367: 411–422.
11. McCormack S, Dunn D. Pragmatic open-label randomised trial of preexposure prophylaxis: the PROUD Study. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 (Abstract 22LB) (<http://www.croiconference.org/sessions/pragmatic-open-label-randomised-trial-preexposure-prophylaxis-proud-study>, accessed 19 November 2015).
12. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, Liu AY, Thompson M, Mayer KH et al. Randomized trial of clinical safety of daily oral tenofovir disoproxil fumarate among HIV-uninfected men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 64: 79–86.
13. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men and transgender women who have sex with men at high risk of HIV: recommendations for use in

- the context of demonstration projects. Geneva, World Health Organization. 2012 (http://www.who.int/hiv/pub/guidance_prep/en, accessed 25 August 2015).
14. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en>, accessed 25 August 2015).
 15. Marrazzo JM, del Rio C, Holtgrave DR, Cohen MS, Kalichman SC, Mayer KH et al. HIV prevention in clinical care settings: 2014 recommendations of the International Antiviral Society – USA Panel. *JAMA*, 2014, 312: 390–409.
 16. Fonner G, Grant R, Baggaley R. Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for all populations: a systematic review and meta-analysis of effectiveness, safety, and sexual and reproductive health outcomes. (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 11 February 2016).
 17. Baeten JM, Donnell D, Mugo NR, Ndase P, Thomas KK, Campbell JD et al. Single-agent tenofovir versus combination emtricitabine plus tenofovir for pre-exposure prophylaxis for HIV-1 acquisition: an update of data from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 1055–1064.
 18. Wilton J, Senn H, Sharma M, Tan DH. Pre-exposure prophylaxis for sexually-acquired HIV risk management: a review. *HIV/AIDS (Auckland, NZ)*, 2015; 7: 125–136.
 19. Bekker LG, Grant R, Hughes J, Roux S, Amico R, Hendrix P et al. HPTN 067/ADAPT Cape Town: a comparison of daily and nondaily PrEP dosing in African women. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 (Abstract 978LB).
 20. Martin M, Vanichseni S, Suntharasamai P, Sangkum U, Mock PA, Gvetadze RJ et al. Renal function of participants in the Bangkok tenofovir study – Thailand, 2005–2012. *Clin Infect Dis*, 2014, 59: 716–724.
 21. Solomon MM, Lama JR, Glidden DV, Mulligan K, McMahan V, Liu AY et al. Changes in renal function associated with oral emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate use for HIV pre-exposure prophylaxis. *AIDS*, 2014, 28: 851–859.
 22. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, Irvin R, Mulligan K, Mayer K et al. Bone mineral density in HIV - negative men participating in a tenofovir pre-exposure prophylaxis randomized clinical trial in San Francisco. *PLoS One*, 2011, 6: e23688.
 23. van de Vijver DA, Nichols BE, Abbas UL. Preexposure prophylaxis will have a limited impact on HIV-1 drug resistance in sub-Saharan Africa: a comparison of mathematical models. *AIDS*, 2013, 27: 2943–2951.
 24. Marcus JL, Glidden DV, Mayer KH, Liu AY, Buchbinder SP, Amico KR et al. No evidence of sexual risk compensation in the iPrEx trial of daily oral HIV preexposure prophylaxis. *PLoS One*, 2013, 8: e81997.
 25. Guest G, Shattuck D, Johnson L, Akumatey B, Clarke EE, Chen PL et al. Changes in sexual risk behavior among participants in a PrEP HIV prevention trial. *Sex Transm Dis*, 2008, 35: 1002–1008.
 26. Gomez GB, Borquez A, Case KK, Wheelock A, Vassall A, Hankins C. The cost and impact of scaling up pre-exposure prophylaxis for HIV prevention: a systematic review of cost-effectiveness modelling studies. *PLoS Med*, 2013, 10: e1001401.
 27. Hoagland B, Veloso VG, De Boni RB, Madruga JV, Kallas EG, Fernandes NM et al. Awareness and willingness to take pre-exposure prophylaxis (PrEP) among men who have sex with men and transgender women: preliminary findings from the PrEP Brasil study. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention. Vancouver, Canada. 19–22 July 2015.

28. Untangling the web of antiretroviral price reductions, 17th edition. Geneva, Medecins Sans Frontieres. 2014 (https://www.msfaccess.org/sites/default/files/MSF_UTW_17th_Edition_4_b.pdf, accessed 31 October 2015).
29. Koechlin F. Values and preferences on the use of pre-exposure prophylaxis (PrEP) – a systematic review of the literature 2015. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 11 February 2016).
30. Henderson FL, Taylor AW, Chirwa LI, Williams TS, Borkowf CB, Kasonde M et al. Characteristics and oral PrEP adherence in the TDF2 open - label extension in Botswana. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention. Vancouver, Canada. 19–22 July 2015.
31. Mannheimer S, Hirsch-Moverman Y, Loquere A, Franks J, Hughes J, Ou SS et al. HPTN 067/ADAPT study: a comparison of daily and intermittent pre-exposure prophylaxis (PrEP) dosing for HIV prevention in men who have sex with men and transgender women in New York city. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention. Vancouver, Canada. 19–22 July 2015.
32. Holtz TH, Chitwarakorn A, Curlin ME, Hughes J, Amico KR, Hendrix C et al. HPTN 067/ADAPT study: a comparison of daily and non-daily pre-exposure prophylaxis dosing in Thai men who have sex with men, Bangkok, Thailand. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention. Vancouver, Canada. 19–22 July 2015.
33. Liu A, Cohen S, Vittinghoff E, Anderson P, Doblecki-Lewis S, Bacon O et al. Adherence, sexual behavior and HIV/STI incidence among men who have sex with men (MSM) and transgender women (TGW) in the US PrEP demonstration (Demo) project. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention. Vancouver, Canada. 19–22 July 2015.
34. Hosek S, Rudy B, Landovitz R, Kapogiannis B, Siberry G, Liu N et al. An HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) demonstration project and safety study for young men who have sex with men in the United States (ATN 110). In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention. Vancouver, Canada. 19–22 July 2015.
35. Machtinger EL, Cuca YP, Khanna N, Rose CD, Kimberg LS. From treatment to healing: the promise of trauma-informed primary care. *Womens Health Issues*, 2015, 25: 193–197.
36. Bekker LG, Johnson L, Cowan F, Overs C, Besada D, Hillier S et al. Combination HIV prevention for female sex workers: what is the evidence? *Lancet*, 2015, 385: 72–87.
37. Haberer JE, Bangsberg DR, Baeten JM, Curran K, Koechlin F, Amico KR et al. Defining success with HIV pre-exposure prophylaxis: a prevention-effective adherence paradigm. *AIDS*, 2015, 29: 1277–1285.
38. Carlo Hojilla J, Koester KA, Cohen SE, Buchbinder S, Ladzekpo D, Matheson T et al. Sexual behavior, risk compensation, and HIV prevention strategies among participants in the San Francisco PrEP demonstration project: a qualitative analysis of counseling notes. *AIDS Behav*, 2015, published online 3 April 2015 (Epub ahead of print) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25835463>, accessed 19 November 2015).
39. Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Predhomme JA et al. Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis*, 2015, 60: 804–810.
40. Cottrell ML, Yang KH, Prince HMA, Sykes C, White N, Malone S et al. Predicting effective Truvada® PrEP dosing strategies with a novel PK-PD model incorporating tissue active metabolites and endogenous nucleotides (EN). R4P, Cape Town, South Africa, 28–31 October 2014. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30(Suppl 1): A60 (doi: 10.1089/aid.2014.5107a.abstract).

41. Ford N, Mayer KH for the World Health Organization Postexposure Prophylaxis Guideline Development Group. World Health Organization guidelines on postexposure prophylaxis for HIV: recommendations for a public health approach. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(Suppl 3): S161–S164.
42. Ehrhardt S, Xie C, Guo N, Nelson K, Thio CL. Breastfeeding while taking lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate: a review of the evidence. *Clin Infect Dis*, 2015, 60: 275–279.
43. Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach – December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/december2014supplementARV.pdf>, accessed 16 October 2015).
44. Smith DK, Herbst JH, Zhang X, Rose CE. Condom effectiveness for HIV prevention by consistency of use among men who have sex with men in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 68(3): 337–344.
45. Weller SC, Davis-Beaty K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (1): CD003255.
46. French PP, Latka M, Gollub EL, Rogers C, Hoover DR, Stein ZA. Use-effectiveness of the female versus male condom in preventing sexually transmitted disease in women. *Sex Transm Dis*, 2003, 30(5): 433–439.
47. Evidence for Action Technical Papers. Effectiveness of sterile needle and syringe programming in reducing HIV/AIDS among injecting drug users. Geneva, World Health Organization. 2004 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/effectivenesssterileneedle.pdf?ua=1, accessed 19 November 2015).
48. Evidence for Action Technical Papers. Effectiveness of drug dependence treatment in preventing HIV among injecting drug users. Geneva, World Health Organization. 2005 (www.who.int/entity/hiv/pub/idu/drugdependencefinaldraft.pdf, accessed 16 October 2015).
49. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva, World Health Organization. 2009 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf, accessed 19 October 2015).
50. Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, Sobngwi-Tambekou J, Sitta R et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 Trial. *PLoS Med*, 2005, 2(11): e298 (doi: 10.1371/journal.pmed.0020298).
51. Bailey RC, Moses S, Parker CB, Agot K, Maclean I, Krieger JN et al. Male circumcision for HIV prevention in young men in Kisumu, Kenya: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007, 369: 643–656.
52. Gray RH, Kigozi G, Serwadda D, Makumbi F, Watya S, Nalugoda F et al. Male circumcision for HIV prevention in men in Rakai, Uganda: a randomised trial. *Lancet*, 2007, 369: 657–666.
53. Male Circumcision for HIV Prevention. WHO Technical advisory group on innovations in male circumcision, meeting report. 30 September – 2 October 2014, Geneva, Switzerland. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/171780/1/9789241508803_eng.pdf?ua=1, accessed 31 October 2015).

4. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: АНТИРЕТРОВІРУСНА ТЕРАПІЯ

4.1. Підготовка до антиретровірусної терапії людей, що живуть із ВІЛ

Перед початком АРТ медичні працівники повинні провести детальне обговорення щодо бажання та готовності людини почати АРТ, режиму лікування АРВ-препаратами, дозування, графіку прийому, можливих переваг, можливих побічних реакцій, необхідного спостереження та візитів для проведення моніторингу. Якщо йдеться про ВІЛ-позитивну дитину, ця бесіда має проводитися безпосередньо з опікуном цієї дитини та включати обговорення щодо розкриття ВІЛ-статусу дитини. Перед початком АРТ рекомендується проводити повторне тестування всіх ЛЖВ, щоб підтвердити правильність діагнозу ВІЛ-інфекції. Починаючи АРТ, завжди слід враховувати харчовий статус людини, супутні захворювання та інші лікарські засоби, які він/вона приймає, для оцінювання можливих взаємодій, протипоказань та корекції дозування.

Рішення щодо початку АРТ або відмови від неї зрештою залежить від самої людини або її опікуна; у випадку відмови від початку АРТ, під час наступних візитів лікування слід запропонувати знову. Якщо людина стикається з проблемами психічного здоров'я або зловживання наркотиків, або має інші потенційні перешкоди на шляху до початку АРТ чи прихильності до нього, слід надати необхідну підтримку та регулярно повторно оцінювати готовність щодо початку АРТ. Підтримка громади та членів соціальної групи може допомогти людині підготуватися і прийняти рішення щодо початку лікування.

Осіб, які починають лікування, та їхніх опікунів необхідно інформувати про те, що перша схема АРТ дає найкращу можливість досягнення ефективної вірусологічної супресії, відновлення імунітету а, отже, має сприятливий клінічний ефект, та що для успішного результату застосування АРТ всі препарати потрібно приймати згідно з призначенням. Важливо зазначити, що бувають ситуації, коли затримка початку АРТ може мати негативні наслідки, зокрема серед осіб, що мають ТБ, виражену імуносупресію або високий ризик смерті. Слід звернути увагу людини на те, що багато побічних реакцій носять тимчасовий характер або піддаються контролю, і що нерідко АРВ-препарати, що спричиняють виникнення побічних реакцій, можуть бути замінені на інші. При підготовці до початку лікування важливо оцінити, чи потребує людина психосоціальної підтримки, для того щоб досягти оптимальної прихильності до лікування. Людей, які отримують АРТ, та їхніх опікунів слід регулярно запитувати про інші лікарські засоби, які вони приймають, зокрема рослинні препарати та харчові добавки.

Особам, які розпочинають АРТ, слід дати рекомендації щодо безпечного сексу, зокрема використання презервативів, та щодо необхідності уникнення інших ризикованих дій, а саме – спільного використання ін'єкційного обладнання, для попередження передачі ВІЛ іншим людям.

4.1.1. Прискорений початок АРТ

Досвід найкращих практик

НОВЕ

Слід докласти зусиль для скорочення проміжку часу між встановленням діагнозу ВІЛ та початком АРТ на основі оцінювання готовності людини.

Початок АРТ часто розглядається як планове втручання, а для підготовки людей до початку лікування застосовуються різні підходи. Проте все частіше визнаються переваги раннього початку АРТ, наприклад, серед вагітних жінок, для попередження неприйнятно високих показників виходу осіб з-під нагляду після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції. Але все ще існує занепокоєння, що прискорений початок АРТ може призвести до того, що пацієнти будуть починати лікування до того моменту, як будуть до нього готові, що призведе до несприятливих наслідків з огляду на прихильність та результати лікування.

Поточний досвід впровадження раннього початку АРТ здебільшого отриманий завдяки оцінюванню застосування варіанту В+ (довічна АРТ для всіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю). Незважаючи на те, що початок АРТ в цих програмах не завжди збігається з днем проведення тестування, більшість жінок починають лікування протягом короткого проміжку часу. З майже 22 000 жінок, які почали АРТ в рамках варіанту В+ в Малаві, 17% вийшли з-під нагляду через шість місяців після початку АРТ. Найвищий рівень виходу з-під нагляду спостерігався серед жінок, які почали АРТ у великих клініках в день встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції (1).

В ході проведення систематичного огляду (2) було виявлено два дослідження, що зараз тривають, в яких оцінюють прискорений початок АРТ, зокрема початок лікування в день встановлення діагнозу ВІЛ, з метою зниження кількості осіб, що вийшли з-під нагляду. У дослідженні «Швидкий початок антиретровірусної терапії для заохочення раннього лікування ВІЛ/СНІДу в Південній Африці» (RapIT) людей випадковим чином розподілили на групи швидкого початку лікування та стандартної терапії (3). Попередні дані свідчать про відносний ризик початку АРТ протягом 90 днів, який становив 1,33, при цьому різниця ризиків склала 24% (73% – в групі стандартної терапії та 97% – в групі зі швидким початком лікування). Дослідження з прискореного початку лікування START вивчає прискорений початок АРТ в Уганді (4). Дослідження START включає наступні компоненти: 1) визначення рівня показника CD4 в місці надання послуг; 2) перенаправлення інформації про пацієнта медичним працівникам; 3) зворотний зв'язок та звітність перед медичними закладами та медичними працівниками.

Результати консультацій зі спеціалістами показали, що ранній початок АРТ є прийнятним, проте початок АРТ в день встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції в усіх випадках вважається проблематичним з огляду на дуже різний рівень розуміння людьми значення результатів тестування та готовності до

початку довічної терапії (5). Спостерігаються явні відмінності мотивації до початку АРТ у хворої та здорової людини.

Хоча цією настановою рекомендовано починати АРТ серед всіх ВІЛ-позитивних людей незалежно від кількості клітин CD4 або стадії захворювання, а попередні дані свідчать про можливість прискореного початку АРТ, наявних на сьогодні даних недостатньо для обґрунтування наведеної у настанові рекомендації щодо початку АРТ в день встановлення діагнозу або прискореного початку АРТ в іншому розумінні.

При створенні рекомендацій в майбутньому можна враховувати такі положення.

- Лікування слід починати за наявності інформованої згоди людини щодо початку АРТ.
- Слід вживати заходи, спрямовані на усунення перешкод для початку АРТ, після того, як у людини встановлено діагноз ВІЛ.
- Програми попередження та боротьби з ВІЛ повинні сприяти підвищенню рівня поінформованості про лікування серед ЛЖВ, зокрема надання інформації про переваги раннього початку лікування, необхідність довічного лікування, ризику затримки початку терапії та доступної підтримки для забезпечення прихильності до лікування.
- Медичних працівників слід вчити спільному прийняттю рішень лікарем та пацієнтом.
- Незважаючи на те, що початок АРТ зазвичай плановий, за деяких обставин може знадобитися його прискорення, наприклад, якщо є серйозна загроза здоров'ю та під час пологів вагітних жінок з позитивним ВІЛ-статусом.

4.2. Чого слід очікувати від АРТ в перші місяці застосування

Незважаючи на те, що АРТ є довічною, перші місяці лікування є особливо важливими. За умови прихильності особи до АРТ, можна очікувати досягнення клінічного й імунологічного покращення та вірусологічної супресії, проте можуть розвиватися ОІ та/або синдром відновлення імунної системи (СВІС), а також ранні побічні реакції, зокрема реакція гіперчутливості, особливо протягом перших трьох місяців лікування. АРТ істотно знижує загальні показники смертності, проте разом з цим ризик смерті є найбільш високим в перші три місяці прийому АРВ-препаратів. Ці ускладнення найчастіше зустрічаються серед осіб, які починають АРТ на пізніх стадіях ВІЛ (із важким імунодефіцитом), мають коінфекції та/або супутні захворювання, вкрай низький рівень гемоглобіну, низький індекс маси тіла (ІМТ) та дуже низький показник кількості клітин CD4, або ж надзвичайно виснажені (6, 7). Низький рівень прихильності до лікування в цей період також пов'язаний із ризиком ранньої невдачі лікування та швидким розвитком ВІЛ ЛР.

4.3. Коли починати АРТ

4.3.1. Терміни початку АРТ у дорослих (>19 років)

Рекомендація	
АРТ слід починати в усіх дорослих ЛЖВ незалежно від клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ та при будь-якій кількості клітин CD4 (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).	НОВЕ
Насамперед слід починати АРТ в усіх дорослих з важкою або пізньою клінічною стадією ВІЛ (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та у дорослих з кількістю клітин $CD4 \leq 350$ клітин/мм ³ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).	
<i>Джерела:</i> Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en). Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).	

Передумови

Рекомендації ВООЗ щодо АРТ, вперше опубліковані у 2002 р., було змінено з огляду на розширення доказової бази, дані якої підтверджують доцільність раннього початку АРТ (8). У настанові ВООЗ щодо застосування АРВ-препаратів 2013 р. рекомендовано починати АРТ в усіх дорослих ЛЖВ з кількістю клітин $CD4 \leq 500$ клітин/мм³ незалежно від клінічної стадії за класифікацією ВООЗ, надаючи пріоритет особам з важкою чи пізньою стадією ВІЛ (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) або кількістю клітин $CD4 \leq 350$ клітин/мм³ (9). Ця наполеглива рекомендація ґрунтувалася на доказових даних середньої якості, отриманих в ході 3 рандомізованих контрольованих досліджень (10–12) та 21 обсерваційного дослідження (13–34), які виявили, що початок АРТ при пороговому рівні $CD4 \leq 500$ клітин/мм³ порівняно з більш пізнім початком призводить до зниження ризику прогресування до стадії СНІДу та/або смерті, розвитку ТБ та не-СНІД-індикаторних захворювань, а також підвищення вірогідності відновлення імунітету. Крім того, доказові дані високої якості з одного рандомізованого контрольованого дослідження свідчать про те, що ранній початок АРТ призводить до вираженого зниження ризику передачі інфекції ВІЛ-негативним партнерам у гетеросексуальних парах статевим шляхом (11).

Математичні моделі та екологічні дослідження також свідчать про те, що більш ранній початок АРТ може вплинути на показники захворюваності на ВІЛ на популяційному рівні за умови достатнього охоплення та регулярного тестування на ВІЛ, відповідного охоплення АРТ та безперервного лікування (35–39). У настанові 2013 р. наведено рекомендації щодо осіб із певними клінічними станами – коінфекціями ТБ, ВГВ, які потребують лікування – у

вагітних жінок та жінок, що годують груддю, а також у ВІЛ-серодискордантних парах починати АРТ незалежно від клінічної стадії ВІЛ або при будь-якій кількості клітин CD4.

За даними на березень 2015 р., в усьому світі охоплення АРТ ЛЖВ досягло приблизно 41% (15 млн осіб) (40). За даними інформаційної бази даних ВООЗ, на червень 2014 р. 60% з 58 цільових країн ВООЗ прийняли щодо ВІЛ рекомендований пороговий рівень показника $CD4 \leq 500$ клітин/мм³ як критерій для початку АРТ; а 7% країн вже підвищили пороговий рівень до $CD4 \geq 500$ клітин/мм³ (41). Незважаючи на те, що медіана кількості клітин CD4 на момент початку АРТ зростає, вона залишається істотно нижчою за 350 клітин/мм³ майже повсюди, включаючи країни з високим рівнем доходу (42, 43). Більш пізній початок лікування пов'язаний з високими показниками ранньої смертності, збільшенням прямих медичних витрат та низькими показниками утримання клієнтів у системі лікування (44–46). Підвищення рівня поінформованості про ВІЛ-статус, посилення зв'язків між тестуванням та отриманням допомоги, вдосконалення систем охорони здоров'я для управління кількістю клієнтів, забезпечення оптимального довготривалого утримання на лікуванні та прихильності залишаються значними проблемами багатьох країн (47).

Обґрунтування та доказові дані

Початок АРТ серед всіх дорослих ЛЖВ незалежно від клінічної стадії за класифікацією ВООЗ або кількості клітин CD4

З 2013 р. доказові дані та досвід відповідних програм продовжують свідчити на користь раннього початку АРТ, оскільки він призводить до зниження показників смертності, захворюваності та ризику передачі ВІЛ. Нові дані систематичних оглядів та когортних досліджень також свідчать про те, що ВІЛ-інфекція, яка не лікується, може призвести до розвитку деяких не-СНІД-індикаторних захворювань, зокрема ССЗ, захворювань нирок та печінки, розвитку деяких типів злоякісних пухлин і нейрокогнітивних розладів (48–51), та що початок АРТ на ранніх етапах сприяє зниженню ризику виникнення таких випадків та покращенню показників виживаності. Нові дані великого рандомізованого контрольованого дослідження свідчать про те, що, як і у гетеросексуальних серодискордантних парах, АРТ значно знижує частоту передачі інфекції ВІЛ-негативним партнерам статевим шляхом і у гомосексуальних парах (52).

Рекомендація щодо початку АРТ при будь-якій кількості клітин CD4 ґрунтувалася на систематичному аналізі профілю даних за системою GRADE, в рамках якого досліджували якість та силу даних одного рандомізованого контрольованого дослідження (53) та 17 обсерваційних досліджень (18, 19, 22–26, 28, 30, 34, 37, 54–59), що містять дані про клінічні, вірусологічні та імунологічні результати, а також про передачу ВІЛ.

Аналіз даних середньої якості рандомізованого контрольованого дослідження (TEMPRANO) (категорія якості знижена через недостатню точність) показав, що початок АРТ при кількості клітин $CD4 > 500$ клітин/мм³ за відсутності інших показань до початку лікування супроводжується зниженням важкості перебігу ВІЛ (комбінований результат, що включає

смерть, розвиток СНІДу та важких захворювань, що не відносяться до СНІД-індикаторних, зокрема злоякісні новоутворення та бактеріальні інфекції) порівняно із випадками, коли лікування починали при кількості клітин $CD4 \leq 500$ клітин/мм³ (53).

Дані іншого рандомізованого контрольованого дослідження (START), хоча і підтверджують нові рекомендації, проте не були опубліковані на момент засідання групи з розробки даної клінічної настанови (60). Планувалося, що дослідження START завершиться у 2018 р., але після проведення проміжного аналізу в середині 2015 р. Комітет з моніторингу даних щодо безпеки даного дослідження рекомендував негайно опублікувати його результати у зв'язку із заздалегідь встановленими правилами припинення дослідження. Дані цього дослідження неможливо було включити до систематичного огляду або таблиці GRADE, оскільки групи порівняння не відповідали підходу PICO, а тому не могли бути враховані з огляду на якість даних. У блоці 4.1 представлені основні дані дослідження.

Блок 4.1. Стратегія визначення термінів початку АРТ (дослідження START)

У дослідженні взяли участь 4685 осіб з кількістю клітин $CD4 > 500$ клітин/мм³ у 215 дослідницьких центрах 35 країнах. Жінок було 27%, ЧСЧ – приблизно половина. Дослідження вивчало показники частоти виникнення серйозних СНІД-індикаторних захворювань або смерті серед людей, випадковим шляхом розподілених на групи, в одній з яких починали АРТ негайно, а в іншій – через деякий час (коли показник кількості клітин $CD4$ в них становив < 350 клітин/мм³). У групі, в якій починали АРТ при наборі у дослідження, медіана вихідної кількості клітин $CD4$ становила 651 клітину/мм³. У групі відкладеного початку лікування медіана $CD4$ на початку АРТ становила 408 клітин/мм³. Період спостереження тривав в середньому 3 роки. Серед осіб, які почали лікування пізніше, відзначено в цілому 86 випадків смерті або виникнення серйозних явищ, пов'язаних та непов'язаних зі СНІДом; серед осіб, які почали АРТ негайно, відзначено 41 такий випадок, що свідчить про зниження на 57% ризику виникнення несприятливих наслідків серед осіб, які починають лікування раніше. В обох групах більшість негативних наслідків відзначено при кількості клітин $CD4 > 500$ клітин/мм³. Крім того, дані дослідження свідчать, що негайний початок АРТ призводить до зниження кількості виникнення серйозних явищ як пов'язаних, так і не пов'язаних зі СНІДом, проте переважно це були СНІД-асоційовані явища. ТБ, саркому Капоші та лімфому (найбільш поширені СНІД-асоційовані захворювання) у групі негайного початку АРТ спостерігали не так часто. Частота виникнення випадків розвитку злоякісних пухлин (комбінованих СНІД-асоційованих та не-СНІД-асоційованих пухлин) у групі з негайним початком АРТ була нижчою, проте частота виникнення випадків ССЗ у двох групах була майже однаковою. В обох групах не відзначено значних відмінностей показників виникнення побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням лікарських засобів. Ці результати були узгодженими у країнах з різним рівнем доходу та у різних географічних регіонах.

Аналіз обсерваційних досліджень виявив істотне зниження ризику прогресування ВІЛ (57), а моделювання на основі даних рандомізованого контрольованого дослідження TEMPRANO показало, що знижується також і частота передачі ВІЛ неінфікованим партнерам (53), хоча якість даних в обох випадках є дуже низькою. Проте проміжні дані клінічного дослідження HPTN 052 свідчать, що ранній початок АРТ є дуже ефективним щодо попередження передачі ВІЛ статевим шляхом (61). Аналогічно дослідженню START, відповідні дані дослідження HPTN 052 не було опубліковано на момент проведення засідання групи з розроблення цієї настанови та вони не увійшли до систематичного огляду через використання у дослідженні препарату порівняння, який відрізнявся від тих, що застосовували в огляді. Ці дані узагальнено у блоці 4.2.

Блок 4.2. Дослідження систем профілактики передачі ВІЛ (HPTN 052)

У дослідженні HPTN 052 взяли участь 1753 ВІЛ-серодискордантні пари з 13 центрів у дев'яти країнах світу. Спостереження тривало близько чотирьох років. Гетеросексуальними були 97% пар. ВІЛ-позитивних партнерів у парах, що брали участь в дослідженні, було випадковим чином розподілено на такі, що негайно розпочали АРТ або розпочали АРТ після зниження кількості клітин CD4 до рівня 250 клітин/мм³ або після діагностування СНІД-асоційованого захворювання. Всі учасники в обох групах отримували консультації з питань безпечної статевої поведінки, безкоштовні презервативи, лікування ПСШ, проходили часте тестування на ВІЛ та обстеження й лікування з приводу будь-яких ускладнень, пов'язаних із ВІЛ. Медіана кількості клітин CD4 при включенні у дослідження становила 436 клітин/мм³.

Три з 46 випадків інфікування відбулися у групі раннього початку АРТ, і 43 – у групі пізнього початку АРТ, що призвело до зниження ризику передачі ВІЛ на 93%. За даними підсумкового аналізу, всі випадки інфікування від партнера, які були виявлені після початку АРТ, виникли в той період, коли супресії вірусу досягнуто не було (4 з 8 випадків). Не виявлено жодного випадку інфікування, коли вірус ВІЛ-позитивного партнера знаходився у стані стабільної супресії під дією АРТ. Результати свідчать про те, що АРТ є високоефективною для профілактики гетеросексуальної передачі ВІЛ, якщо досягнута та підтримується вірусологічна супресія.

Дані середньої якості з дослідження TEMPRANO свідчать про те, що початок АРТ при кількості клітин CD4 > 500 клітин/мм³ не пов'язаний із підвищенням ризику виникнення побічних реакцій 3–4-го ступеня важкості (53). Доказові дані низької якості з обсерваційних досліджень вказують на підвищений ризик виникнення будь-яких небажаних явищ, підтверджених лабораторно, та побічних реакцій щодо печінки серед осіб, в яких починають АРТ при кількості клітин CD4 > 500 клітин/мм³, хоча лікування при цьому припиняли (55).

Результати впровадження програми у декількох країнах, де ранню АРТ надавали або всім ВІЛ-інфікованим, або тільки окремим групам населення, свідчать про значне збільшення охоплення АРТ та покращення перенаправлення для отримання лікування, скорочення проміжку часу між встановленням діагнозу ВІЛ-інфекції та початком АРТ незалежно від початкової кількості клітин CD4, та збільшення медіани кількості клітин CD4 на момент початку АРТ. Кількість осіб, які утримувалися на лікуванні, була різною для групи клієнтів, які розпочинали лікування при кількості клітин CD4 > 500 клітин/мм³, та клієнтів, які починали лікування відповідно до стандартних вимог (62–64).

Першочерговий початок АРТ у дорослих людей з важкою чи пізньою стадією ВІЛ-інфекції або з кількістю клітин CD4 ≤ 350 клітин/мм³

Переваги початку АРТ найбільш очевидні в осіб з симптоматичною ВІЛ-інфекцією та в осіб з низьким рівнем клітин CD4. Сила і якість даних цієї рекомендації, встановлені у настанові ВООЗ «Антиретровірусна терапія ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків» (2010) (65), залишаються незмінними. Дані середньої якості з двох рандомізованих контрольованих досліджень та кількох обсерваційних досліджень свідчать, що початок АРТ при кількості клітин CD4 ≤ 350 клітин/мм³ призводить до значного зниження показника смертності, прогресування захворювання та частоти виникнення ОІ, зокрема ТБ і захворювань, що не відносяться до СНІД-індикаторних (66). Крім того, за даними декількох досліджень та результатами впровадження програм, пізня діагностика (що часто визначається як кількість клітин CD4 ≤ 350 клітин/мм³) та пізній початок лікування є дуже розповсюдженими навіть у країнах з високим рівнем доходів (67, 68).

Порівняння користь/ризик

До переваг раннього початку АРТ слід віднести зменшення кількості явищ, викликаних захворюванням на ВІЛ важкого ступеня, та випадків прогресування захворювання, покращення охоплення лікуванням та первинного перенаправлення для отримання допомоги, підвищення ймовірності відновлення імунітету та зниження ризику передачі ВІЛ. Незважаючи на статистичну значущість, відмінності у результатах між групами досліджень з високою кількістю клітин CD4 (350–500 клітин/мм³ та > 500 клітин/мм³) були незначними. Крім того, не всі обсерваційні дослідження стабільно демонстрували сприятливий ефект початку АРТ при кількості клітин CD4 ≥ 500 клітин/мм³ з огляду на смертність, частоту виникнення явищ запалення, які не асоціюються зі СНІДом, та тривалу вірусну реплікацію порівняно із початком лікування при кількості клітин CD4 ≤ 500 клітин/мм³. Також є певні сумніви відносно того, що, з урахуванням обмежених ресурсів, дуже ранній початок лікування може призвести до ситуацій, коли деяких людей, що дійсно потребують невідкладного лікування, буде відсунуто тими клієнтами, лікування яких, можливо, виявиться ефективним, але є не настільки терміново необхідним. Тривалий профіль безпеки АРТ та можливий вплив раннього початку лікування на резистентність, токсичність, прихильність до лікування та утримання у системі лікування необхідно ретельно

контролювати. Для оцінювання потенційних ризиків та переваг довічної АРТ необхідно провести подальше спостереження.

Все частіше визнають, що в середовищах з високим тягарем ВІЛ та ТБ більше охоплення АРТ пов'язано зі зниженням кількості виникнення випадків ТБ; ймовірно, додаткове покращення цього показника буде спостерігатися при ранньому початку АРТ.

В результаті моделюючого дослідження на основі національних когортних даних з чотирьох країн Центральної та Західної Африки зробили висновок, що успіх впровадження програми та показник зниження смертності зростали при виключенні періоду без АРТ; це свідчить про те, що надання послуг лікування кожній людині, що живе із ВІЛ, посилить континуум лікування та догляду (69).

Витрати та економічна доцільність

В тому ж моделюючому дослідженні відзначено, що розширення критерію для початку АРТ до рівня $CD4 > 500$ клітин/мм³ або початок АРТ незалежно від кількості CD4 та перенаправлення для отримання послуг щодо ВІЛ дозволять знизити рівень смертності, пов'язаної з ВІЛ, на 6–14% протягом наступного десятиріччя (69). У цьому дослідженні сприятливий ефект здебільшого пов'язаний із тим, що більше людей починають АРТ своєчасно і таким чином уникають небажаних наслідків протягом періоду до початку АРТ, а не отримують безпосередні терапевтичні переваги. Додаткова вартість ранньої АРТ частково може компенсуватися завдяки подальшому зниженню витрат (зокрема за рахунок зменшення кількості випадків госпіталізації та підвищення продуктивності) та попередженню ВІЛ-інфікування. За даними моделювання, впровадження такої зміни, ймовірно, буде економічно доцільним у багатьох середовищах, якщо люди, що почали АРТ, дотримуватимуться лікування та будуть утримані у системі лікування. Витрати істотно зростуть, проте будуть набагато нижчими, якщо у програму будуть включені додаткові інформаційні втручання, необхідні для утримання людей у системі лікування до початку АРТ.

За оцінками UNAIDS, розширення обсягів АРТ для покриття всіх ЛЖВ до 2030 р. допоможе попередити 21 млн випадків смерті, пов'язаної зі СНІДом, та 28 млн нових випадків інфікування (70). Проте для досягнення цих переваг необхідно забезпечити високий рівень охоплення тестуванням та лікуванням, а також забезпечити прихильність та утримання у системі лікування. Фінансові наслідки на регіональному та державному рівнях також можуть варіюватися та вимагають більш детального вивчення, оскільки в різних країнах спостерігається різний рівень охоплення лікуванням та діють різні місцеві чинники формування витрат залежно від місцевого контексту та ресурсів.

Соціальна справедливість та прийнятність

Розкриття ВІЛ-статусу відіграє важливу роль у забезпеченні підтримки прихильності до лікування та може виявитися особливо проблематичним для людей, які ніколи не хворіли. З цієї причини пріоритетним напрямком цієї настанови є рекомендація щодо початку АРТ у дорослих людей з важкою або

пізньою стадією ВІЛ-інфекції або кількістю клітин $CD4 \leq 350$ клітин/мм³. Крім того, є певні занепокоєння, що у маргіналізованих групах високого ризику може бути використаний обов'язковий або насильницький підхід, тому наголошується на важливості відповідного інформування людей, отримання поінформованої згоди, проведення належного навчання медичних працівників та відповідної законодавчої бази, що ґрунтується на повазі до прав людини, для забезпечення доступу до лікування.

Під час глобальної наради, проведеної за ініціативою громадськості, було вивчено прийнятність раннього початку АРТ при найвищій кількості клітин CD4 для ЛЖВ, їхніх опікунів і надавачів медичної допомоги та виявлено, що ранній початок лікування є для них прийнятним (5). Учасники наради наголосили на необхідності ухвалення спільних рішень за участі надавачів медичної допомоги для переконання, що остаточне рішення про початок АРТ залишається за ЛЖВ. Мотивація щодо початку лікування та його дотримання може бути більш складною для людей, які почувають себе добре і мають більшу кількість клітин CD4, порівняно з тими, хто почувається хворим. Стигматизація та дискримінація залишаються перешкодою на шляху забезпечення доступу до лікування та формування прихильності. Важливі фактори заохочення до постійної участі у лікуванні та дотримання прихильності включають регулярне забезпечення безкоштовними або фінансово доступними АРВ-препаратами, наявність закладів, до яких є доступ та які забезпечують конфіденційність, мають чуйний персонал та надають відповідну допомогу для формування прихильності.

За даними якісного огляду літератури, прийнятність більш раннього лікування є вищою в осіб, які знають, що лікування знижує ризик смерті. Медичні працівники визнають клінічні та профілактичні ефекти ранньої АРТ та необхідність раннього початку АРТ серед людей, в яких ВІЛ протікає без симптомів. Серед ЛЖВ прийнятність зростає за наявності у них супутніх захворювань або станів, пов'язаних з підвищеним ризиком передачі ВІЛ. Питання, відзначені в огляді літератури, підтверджують дані, виявлені під час наради з представниками громадськості (71).

Доцільність

За даними когортних досліджень та результатами впровадження національних програм, кількість людей, які потребують лікування, може зрости більше ніж на 35%, якщо АРТ буде починатися при будь-якій кількості клітин CD4, а не за умови ≤ 500 клітин/мм³ (70). Моделювання свідчить про більш низькі показники – близько 7–21% за п'ять років, оскільки не всім ВІЛ-позитивним людям поставлено діагноз, отже, вони навряд чи почнуть лікування та догляд негайно. Досвід різних країн також свідчить, що перехід до вищого порогового рівня CD4 як критерію щодо початку АРТ не обов'язково призводить до значного збільшення кількості людей, які фактично отримують лікування, якщо це не супроводжується одночасним розширенням охоплення тестуванням на ВІЛ, перенаправлення на лікування, відповідним моніторингом лікування та постійною підтримкою прихильності. Пізній початок лікування все ще залишається розповсюдженим явищем з медіанною

кількістю клітин CD4 на початку АРТ <350 клітин/мм³ у більшості країн, зокрема з високим рівнем доходів.

Впровадження рекомендацій

Незалежно від характеру епідемії та тягара захворювання, пріоритет слід віддавати людям із симптоматичною ВІЛ-інфекцією або з кількістю клітин CD4 ≤ 350 клітин/мм³, високим ризиком смертності та найбільш вірогідним позитивним результатом початку АРТ протягом короткого проміжку часу.

Початок АРТ при кількості клітин CD4 >500 клітин/мм³ може зумовити необхідність додаткових людських, фінансових та інфраструктурних ресурсів. Різні країни мають різну спроможність систем охорони здоров'я, охоплення АРТ та якість виконання програм. Може знадобитися поетапний підхід до впровадження, особливо в умовах високого тягара ВІЛ, низького рівня охоплення АРТ, низьких показників тестування, недостатнього нагляду перед початком АРТ, обмежених людських ресурсів, обмежених лабораторних можливостей, бюджетних обмежень та/або конкуруючих медичних пріоритетів. За таких умов питання рівності та пріоритетної уваги до людей, які найбільше потребують лікування, повинні бути керівним фактором при впровадженні нових програм (див. розділ 8.2).

Зростаюча потреба в АРТ, що асоціюється з раннім початком лікування, може стати підґрунтям для регулювання системою охорони здоров'я певних умов, які можуть спричинювати підвищення ризику виникнення резистентності, зокрема, при вичерпанні запасів лікарських засобів, недостатній підготовці людей до лікування та недостатньому рівні прихильності до лікування. З метою максимального підвищення довготривалої ефективності схем АРТ першого ряду та забезпечення отримання клієнтами найбільш ефективної схеми лікування, розширення масштабів АРТ має супроводжуватися заходами, спрямованими на моніторинг та підвищення якості послуг на місцях та на рівні програми (див. розділи 6.12, 6.13).

В усіх випадках необхідно забезпечити безперервний моніторинг тривалого профілю безпеки АРВ-препаратів та наслідків раннього початку лікування, зокрема резистентності, токсичності та прихильності до лікування. Важливим залишається також врахування структурних та соціальних бар'єрів на шляху до забезпечення доступу до лікування для ключових груп населення, а саме – криміналізації, стигматизації та дискримінації (72–74).

Прогалини у наукових дослідженнях

У декількох дослідженнях, що тривають, проводять оцінювання можливості, прийнятності, економічної доцільності та значущості негайного початку лікування для всіх ЛЖВ незалежно від кількості клітин CD4 (дослідження SEARCH і MaxART) (75, 76). Первинні результати дослідження очікуються не раніше 2017 або 2018 рр. В трьох великих рандомізованих дослідженнях оцінюють ефект раннього початку АРТ з огляду на рівень захворюваності та смертності, пов'язаних із ВІЛ (дослідження комбінованої профілактики в Ботсвані, HPTN-071 (PopART); дослідження 12249 ANRS TasP); результати цих досліджень будуть отримані після 2016 р. (77–79).

Іншими пріоритетними напрямками досліджень є оцінювання частоти виникнення короткотермінових та довготермінових побічних реакцій при застосуванні АРТ; бар'єрів та факторів, що сприяють прихильності та тривалому утриманню у системі лікування; впливу раннього початку АРТ на каскад спостереження та лікування в цілому, а також масштаб результатів профілактики, особливо серед ключових груп населення та підлітків.

4.3.2. Терміни початку АРТ у вагітних жінок та жінок, що годують груддю

Рекомендація

НОВЕ

АРТ слід починати в усіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю, які живуть із ВІЛ, незалежно від клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ за будь-якої кількості клітин CD4 та продовжувати лікування довічно (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Джерело:

HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Geneva, World Health Organization, 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>).

Передумови

Програми з ППМД є одним з найбільш ранніх втручань системи громадського здоров'я, в яких АРВ-препарати застосовували для зниження ризику інфікування ВІЛ. Спочатку рекомендовані ВООЗ схеми були короткими курсами або одноразовими дозами АРВ-препаратів, що вводили матері та дитині в перші декілька днів життя. З розширенням масштабів національних програм боротьби з ВІЛ-інфекцією, починаючи з 2003 р. в настанові ВООЗ сталося важливе зрушення, відповідно до якого серед вагітних жінок-ЛЖВ слід було проводити оцінювання можливості проведення лікування; жінкам, які були визнані відповідними кандидатками на лікування, слід було запропонувати довічне застосування комбінованої АРТ заради їхнього власного здоров'я, тоді як ті жінки, у яких застосування такої терапії було неможливим, повинні були отримувати короткі курси АРВ-профілактики з метою ППМД. Незважаючи на зміну критеріїв відбору відповідних кандидатів та розроблення кращих режимів АРТ та ППМД, відмінність між лікуванням та профілактикою стала невід'ємною характеристикою програм ППМД.

У «Зведеній настанові з використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ (2013) (9) було рекомендовано починати АРТ незалежно від критеріїв клінічного відбору в усіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю. Ця рекомендація була підтверджена досвідом впровадження програм (зокрема досвідом у Малаві, де вперше було надано доступ до АРТ всім вагітним жінкам без винятку), який продемонстрував, що профілактика в рамках ППМД (з використанням різних лікарських засобів у різні проміжки часу протягом вагітності, пологів та народження, а також довгострокова профілактика інфікування дитини під час грудного вигодовування) була більш проблематичною для впровадження на

практиці, ніж надання АРТ всім вагітним жінкам (особливо якщо режим АРТ складався з прийому однієї комбінованої таблетки з фіксованим дозуванням один раз на добу). Проте у настанові ВООЗ 2013 року (9) й досі запропоновано варіанти або довічної АРТ для всіх жінок (варіант В+), або припинення АРТ після закінчення періоду можливої передачі ВІЛ від матері до дитини у жінок, які в іншому випадку не відповідали б критеріям відбору для початку лікування (варіант В). Варіант В+ вважається оптимальним в умовах високої поширеності ВІЛ, високої фертильності та більш тривалого періоду грудного вигодовування, коли початок АРТ в усіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю, може знизити захворюваність на ВІЛ та попередити передачу ВІЛ як при поточній, так і при майбутніх вагітностях.

Після виходу «Зведеної настанови із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ у 2013 р. (9) в багатьох країнах варіант В+ був обраний як підхід, якому віддавали перевагу при реалізації програм з ППМД як за низької, так і за високої поширеності ВІЛ. У «Звіті щодо статусу глобальної боротьби зі СНІДом» (2014–2015) зазначено, що більшість країн, зокрема майже всі 22 високопріоритетні країни, включені до «Глобального плану запобігання новим випадкам ВІЛ-інфекції серед дітей до 2015 р. і збереження життя їхніх матерів» (80), на сьогодні пілотують або впроваджують довічну АРТ для всіх вагітних жінок і жінок, що годують груддю, які живуть із ВІЛ, на національному рівні. Контрольні запитання для оцінювання готовності включають інструкції для країн, які планують цей перехід (див. Додаток 9).

Все більше даних на підтримку раннього початку АРТ в усіх дорослих людей, а також розповсюдженість прийняття варіанту В+ і поява даних про його успішне впровадження, також свідчать на користь переглянутої рекомендації 2015 р., яка відходить від ППМД і рекомендує всім вагітним жінкам та жінкам, що годують груддю, які живуть із ВІЛ, починати АРТ та продовжувати лікування довічно незалежно від клінічних факторів, кількості клітин CD4 або стадії захворювання.

Надання можливості отримання АРТ усіма вагітними жінками та жінками, що годують груддю, які живуть із ВІЛ, допомагає досягти трьох взаємозалежних цілей: 1) покращення стану здоров'я матері; 2) ППМД; 3) профілактика передачі ВІЛ від матері статевому партнеру. Важливо зауважити, що ці рекомендації мають значення за усіх епідемічних умов, хоча їхнє впровадження буде залежати від конкретного контексту. У зв'язку з тим, що АРТ забезпечує індивідуальний позитивний вплив на всіх ЛЖВ, рекомендація стосується як населення, де практикується грудне вигодовування, так і того, де таке вигодовування не є розповсюдженим явищем.

Обґрунтування та доказові дані

Докази на користь варіантів В та В+, клінічна та імунологічна значущість припинення АРТ у жінок в післяпологовому періоді були переглянуті Клінічною групою з розробки настанови у контексті більшої кількості даних, що демонструють позитивний ефект АРТ на всіх стадіях ВІЛ-

інфекції, та з огляду на рекомендації щодо початку АРТ в усіх дорослих з ВІЛ-інфекцією при будь-якій кількості клітин CD4.

В систематичному огляді (81) було проведено порівняння варіантів В та В+ з огляду на вплив щодо здоров'я матері. В огляді не виявлено рандомізованих контрольованих досліджень або обсерваційних досліджень, в яких би проводили пряме порівняння застосування варіантів В та В+. Проте у 18 дослідженнях повідомляли про результати застосування методу В, зокрема у 4 рандомізованих контрольованих дослідженнях (82–85), 3 дослідженнях без контрольної групи (86–88) та в 11 когортних дослідженнях (89–99), а в 10 когортних дослідженнях повідомляли про результати застосування варіанту В+ (100, 101–108). В усіх дослідженнях, які оцінювали варіант В+, відзначено, що жінки відчували позитивний вплив лікування на стан здоров'я за імунологічними та клінічними показниками. В жодному з досліджень, включених до огляду, не вказано, яким чином варіант В+ впливав на частоту передачі ВІЛ партнерам, хоча це є важливою потенційною перевагою лікування для жінок, що довічно продовжують АРТ.

Оскільки ключова відмінність між варіантами В та В+ полягає не в моменті початку АРТ, а у тому, чи вона припиняється, в окремому огляді було проведено аналіз літератури з клінічного та імунологічного впливу внаслідок припинення застосування АРТ для жінок у післяпологовому періоді. Було знайдено п'ять когортних досліджень та одне рандомізоване контрольоване дослідження, які вивчали зміни клінічних та імунологічних показників після припинення прийому АРВ-препаратів. В більшості цих досліджень використовували ретроспективне порогове значення (рекомендація 2010 р.) для початку АРТ при кількості клітин $CD4 < 350$ клітин/ $мм^3$, а в деяких випадках матері отримували АРВ-профілактику, а не АРТ, проте в усіх випадках після припинення прийому АРВ-препаратів відзначали поступове погіршення функції імунітету. Протягом шестимісячного періоду після відміни лікування від 6 до 20% жінок з вихідною кількістю клітин $CD4 < 500$ клітин/ $мм^3$ досягли порогового рівня, який слугував критерієм початку лікування – 350 клітин/ $мм^3$. При меншій вихідній кількості клітин $CD4$ також спостерігали збільшення у 2,5 рази ризику виникнення клінічних явищ 2-го або 3-го ступеня важкості за класифікацією ВООЗ (109).

Крім впливу на клінічні та імунологічні показники, існують програмні наслідки припинення АРТ у породіль. В одному когортному дослідженні, проведеному в Малаві, показник виходу з-під нагляду був значно вищим серед жінок з вихідною кількістю клітин $CD4 > 350$ клітин/ $мм^3$ (які не були відібрані до групи лікування), ніж у жінок з кількістю клітин $CD4 < 350$ клітин/ $мм^3$ (які були відібрані до групи лікування та почали АРТ) (110). Ці дані схожі з результатами дослідження у південноафриканській когорті, де ймовірність того, що жінки, які вважались такими, що не відповідають критеріям для початку АРТ, вийдуть з-під нагляду через 6 міс після пологів, була вдвічі вищою, ніж серед жінок, що почали лікування (111). Основною проблемою впровадження варіанту В є складність вибору між тими, хто є кандидатом на довічну терапію, та тими, хто не підходить для такого лікування, до початку АРТ.

Всі нові доказові дані свідчать про переваги довічної АРТ для вагітних жінок та жінок, що годують груддю, та підтверджують вагомі дані рандомізованих контрольованих досліджень (53, 60), які свідчать про те, що позитивний ефект АРТ при будь-якій кількості клітин CD4 незалежно від клінічної стадії захворювання можна очікувати серед всіх дорослих ЛЖВ.

Порівняння користь/ризик

Більшість країн рухаються у напрямку прийняття загальнодоступної АРТ для всіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю. Серед переваг такого підходу слід відзначити покращення показників здоров'я, зниження ризику передачі інфекції від матері до дитини та потенційну можливість зниження ризику горизонтальної передачі ВІЛ. Незважаючи на відсутність документальних доказів зниження ризику горизонтальної передачі ВІЛ, кількість серодискордантних партнерів досить висока. В одному дослідженні серед пар в п'яти африканських країнах від 30 до 40% жінок-ЛЖВ перебували у серодискордантних стосунках (112). Згідно з даними нещодавно проведеного демографічного медичного опитування в Кенії, частка серодискордантних пар перевищує 50% (113). Іншою важливою потенційною перевагою загальнодоступної АРТ для вагітних жінок та жінок, що годують груддю, може бути менша вірогідність виходу з-під нагляду після закінчення періоду ризику передачі інфекції та можливість уникнення деяких клінічних наслідків, пов'язаних із циклічністю припинення та відновлення АРТ при наступних вагітностях.

Можливі ризики надання довічної АРТ всім вагітним жінкам і жінкам, що годують груддю, які живуть із ВІЛ (на противагу застосуванню лише серед відібраних для лікування), включають ймовірність накопичення токсичних ефектів препаратів та можливість гіршої прихильності при тривалому застосуванні, що веде до розвитку ВІЛ ЛР. В цілому ризики для вагітних жінок і жінок, що годують груддю, аналогічні ризикам серед невагітних дорослих. АРТ в період перед зачаттям може асоціюватися з додатковими ризиками, пов'язаними як з результатом вагітності, так і з захворюваністю новонароджених. На сьогодні немає доказових даних, що свідчать про значне зниження ризику виникнення вроджених аномалій внаслідок застосування рекомендованих зараз схем АРТ першого ряду (114). Особливості моніторингу токсичності у вагітних жінок та жінок, що годують груддю, обговорюються у розділі 4.6.6.

В цілому переваги загальнодоступної АРТ для здоров'я вагітних жінок та жінок, що годують груддю, перевищують виникнення потенційних шкودливих наслідків, проте рішення щодо початку лікування залишається особистим вибором, який повинен бути зроблений на основі поінформованої згоди.

Доцільність та використання ресурсів

Для будь-якої групи населення витрати, пов'язані з впровадженням загальнодоступної АРТ для вагітних жінок та жінок, що годують груддю, вимагатимуть залучення додаткових ресурсів, особливо у короткостроковій перспективі. При моделюванні витрат загальна вартість (зокрема лікарські засоби, діагностика та надання послуг) застосування варіанту В+ протягом

п'яти років для жінки становить 2069 доларів США (115). Проте, оскільки спостереження за жінками, що не приймають АРТ, також пов'язане з витратами на моніторинг та нагляд, додаткові витрати при переході від варіанту В до варіанту В+ є відносно незначними та становлять від 92 до 605 доларів США залежно від вихідної кількості клітин CD4 та статусу грудного вигодовування. Декілька аналізів на основі моделювання оцінювали економічну доцільність стратегій ППМД при лікуванні ВІЛ-інфекції, при цьому багато даних свідчать про економію або істотну економічну доцільність варіантів В та В+ порівняно із варіантом А (застосування AZT у матері протягом вагітності, одноразова доза NVP+AZT та ЗТС для матері під час пологів і протягом одного тижня після пологів, а також 6-тижнева профілактика дитини із застосуванням NVP). При розгляданні результатів, крім передачі ВІЛ від матері до дитини, враховували такі фактори як здоров'я матері, ППМД при майбутніх вагітностях та профілактика горизонтальної передачі ВІЛ, і при цьому було виявлено, що варіант В+ є більш економічно доцільним порівняно із варіантом В (116, 117).

Соціальна справедливність та прийнятність

В результаті якісного огляду літератури щодо варіанту В+ було виявлено значну прийнятність довічної АРТ для вагітних жінок та жінок, що годують груддю, а також для надавачів послуг (71). Жінки виказували занепокоєння, пов'язане із токсичністю лікарських засобів для них та їхніх дітей, проте в цілому добре оцінювали переваги для здоров'я і можливість захистити дітей та своїх партнерів від інфікування ВІЛ (118, 119). Крім того, в огляді наголошується на деяких проблемах довічної терапії, а саме – розкритті особистого статусу партнерам та роботодавцям, стигматизації, відсутності підтримки, а також на витратах фінансів та робочого часу для відвідування медичного закладу та отримання лікарських засобів.

Ранній досвід впровадження програми у Південно-Африканській Республіці свідчить про те, що вагітні жінки вважають прийнятним початок АРТ у день встановлення діагнозу ВІЛ, зокрема це пов'язано з тим, що в цій ситуації багато жінок вже обізнані щодо свого статусу, володіють істотною інформацією щодо лікування та доступу до послуг підтримки (120). В Малаві, навпаки, початок АРТ у день встановлення діагнозу протягом перших років впровадження варіанту В+ був пов'язаний із високими показниками раннього виходу з-під нагляду: багато жінок не з'являлися на другий прийом (1). Що стосується національних програм, важливо знайти баланс між початком лікування вагітних жінок без затримки та впевненістю у тому, що вони достатньо підготовлені, приймають факт необхідності довічної АРТ та мають доступ до систем підтримки, зокрема до підтримки з боку інших клієнтів, для забезпечення прихильності до лікування.

Незважаючи на прийнятність загальнодоступної АРТ для всіх ЛЖВ, є обґрунтовані сумніви щодо доступності довічного лікування, обмеженого спектру варіантів лікування та стабільного ефекту тривалої АРТ. У міру впровадження цих рекомендацій у різних країнах, залишається вкрай важливим питання права жінок на поінформовану згоду щодо отримання всіх медичних послуг, включаючи початок АРТ. Підхід до АРТ, в основі якого

лежить дотримання прав жінок і який дає їм можливість прийняти поінформоване рішення, імовірніше, забезпечить кращу прийнятність та покращення результатів для здоров'я.

Впровадження рекомендацій

Багато питань щодо забезпечення довічною АРТ всіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю, стосуються впровадження цієї рекомендації. Незважаючи на те, що поточне тестування у закладах антенатального спостереження добре відпрацьоване та, як і раніше, рекомендується ВООЗ, його слід проводити у вагітних жінок під час першого візиту до жіночої консультації з метою досягнення максимальної користі від ранньої АРТ. При впровадженні цієї рекомендації керівники програм повинні забезпечити якість і точність тестування на ВІЛ із проведенням повторного тестування жінок з позитивним результатом до початку АРТ. Жінкам, у яких діагноз встановлено вперше, слід розповісти про переваги довічної терапії, а також про важливість прихильності до лікування та регулярного нагляду. Незважаючи на необхідність негайного початку АРТ, важливо дати жінкам можливість зробити поінформований вибір. Досвід Малаві та інших національних програм, які першими прийняли варіант В+, свідчить про те, що послуги АРТ можна ефективно децентралізувати та надавати в акушерських, неонатальних та педіатричних закладах (див. розділ 6.10.1).

Впровадження послуг є корисним для матерів та їхніх дітей та доцільним в умовах значного тягара ВІЛ. Проте досягнення інтеграції залежить від контексту та доступних ресурсів, зокрема часу персоналу і фізичного простору. В одному ретроспективному когортному дослідженні, проведеному в Малаві, 45% опитаних жінок повідомили, що, хоча вони почали АРТ у клініці антенатального спостереження, невдовзі після пологів їх було перенаправлено до окремих закладів для отримання АРТ (106). Не існує єдиного узгодженого підходу щодо часу переведення матерів, які отримують АРТ, з акушерських, неонатальних та педіатричних закладів, проте дані когортного дослідження (121), проведеного у Південно-Африканській Республіці, підкреслюють важливість цієї потенційної додаткової точки виходу з-під нагляду в рамках каскаду надання допомоги. Ретроспективний аналіз жінок, направлених до клінік надання АРТ у післяпологовому періоді, свідчить, що 25% з них через п'ять місяців після перенаправлення вже не спостерігалися в цих клініках (121). Розгортання загального доступу вагітних жінок до АРТ повинно супроводжуватись інформуванням та пропагандою у громаді для того, щоб наголосити на перевагах АРТ навіть для осіб, що не мають симптомів, та важливості продовжувати нагляд навіть після закінчення періоду ризику передачі інфекції від матері до дитини. Подібну інформацію слід узгодити з повідомленнями, що стосуються раннього початку лікування для всіх ЛЖВ.

Моніторинг вірусного навантаження є важливим для всіх осіб, які отримують АРТ, але він може мати особливе значення для вагітних жінок та жінок, що годують груддю, у яких додатковим позитивним ефектом лікування

є ППМД. В цій настанові рекомендовано проведення посиленої профілактичної АРТ для немовлят, що контактують із ВІЛ та мають підвищений ризик інфікування. Вірусне навантаження понад 1000 копій/мл у матері протягом останніх тижнів перед пологами є достовірним фактором, що визначає підвищений ризик зараження дитини. Визначення вірусного навантаження під час вагітності може бути корисним для прийняття клінічних рішень, тому у міру його впровадження на національному рівні вагітні жінки та жінки, що годують груддю, повинні мати пріоритетний доступ до нього.

Крім питань, пов'язаних із наданням послуг, важливими аспектами національних програм є необхідність у даних для відстеження жінок, які отримують АРТ, в різних акушерських установах, покращення лабораторної підтримки, зокрема доступу до визначення вірусного навантаження, та цілеспрямовані заходи для підтримання прихильності й утримання у системі лікування (див. розділи 6.4, 6.5 та 6.6). Жінкам, які починають довічну АРТ, а особливо тим, що мають маленьких дітей, може бути досить складно регулярно звертатися по медичну допомогу щодо ВІЛ-інфекції та дотримуватись схеми лікування. Зусилля, спрямовані на розширення охоплення лікуванням, потребують цілісного підходу з урахуванням ритму життя жінки та одночасних інвестицій у систему допомоги на рівні громад для підтримки та покращення грамотності жінок, готовності та спроможності залишатися під наглядом і дотримуватися рекомендацій щодо лікування.

Прогалини у наукових дослідженнях

Існує серйозний дефіцит даних про те, яким чином найкраще здійснювати впровадження загальнодоступної АРТ та як ставитися до проблем утримання та подальшого нагляду за парами «мати–дитина». Інтеграція поставок АРВ-препаратів до закладів антенатального спостереження, акушерських, неонатальних та педіатричних закладів (на противагу перенаправленню жінок до клінік з надання АРТ) вимагає набуття більш значного досвіду та оцінювання можливостей впровадження. З часом все більше жінок-ЛЖВ будуть отримувати АРТ ще до зачаття. Це дасть можливість зрозуміти вплив такої тенденції з урахуванням характеру епідемії на частоту передачі інфекції від матері до дитини, а також на інші результати вагітності, зокрема передчасні пологи та низьку масу тіла при народженні.

Підлітки та молоді жінки, що живуть із ВІЛ, стикаються з особливими проблемами ППМД і власними медичними потребами, включаючи недостатню доступність до послуг репродуктивного здоров'я, низьке охоплення тестуванням та слабе утримання у системі надання допомоги (122). Вкрай необхідним є встановлення причин несприятливих результатів у підлітків, визначення можливостей надання акушерських та неонатальних медичних послуг у дружній до підлітку формі і розробленні специфічних стратегій для покращення утримання у системі лікування.

Незважаючи на те, що АРТ під час вагітності та грудного вигодовування має безперечну перевагу для здоров'я матері і попереджає передачу інфекції дитині, можливі ефекти впливу АРТ (зокрема, перед зачаттям) на результат вагітності вимагають подальшого вивчення. Крім того, потенційний

довготривалий несприятливий ефект контакту плода і немовляти з лікарськими засобами, які приймає мати, не до кінця зрозумілий. Ризик виникнення вроджених дефектів при використанні рекомендованих на сьогодні схем АРВ-препаратів першого ряду, ймовірно, низький, проте щодо нових лікарських засобів, їхній вплив на розвиток і дозрівання органів при всмоктуванні АРВ-препаратів через плаценту та потраплянні у грудне молоко, відомо досить небагато.

4.3.3. Терміни початку АРТ у підлітків (10–19 років)

Рекомендації

НОВЕ

АРТ слід починати в усіх підлітків-ЛЖВ незалежно від клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ та за будь-якої кількості клітин CD4 (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Пріоритетним є початок АРТ в усіх підлітків з важкою або пізньою клінічною стадією ВІЛ-інфекції (клінічна стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та у підлітків з кількістю клітин $CD4 \leq 350$ клітин/мм³ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Джерело:

Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva, World Health Organization, 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>).

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Передумови

За попередніми даними приблизно 2,1 млн підлітків (10–19 років) були інфіковані ВІЛ у 2013 р. За розрахунками, з 2000 р. кількість випадків смерті, пов'язаної з ВІЛ, серед підлітків потроїлася, що зробило ВІЛ другою за частотою причиною смерті підлітків у світі (123).

Підлітковий період характеризується швидкими фізичними, нейропсихічними, емоційними та соціальними змінами (124). Незважаючи на відсутність точних даних щодо ВІЛ-асоційованої смертності у цій віковій групі, підлітки виявляються недостатньо охопленими в рамках надання сучасних ВІЛ-послуг. Порівняно із дорослими, вони мають істотно гірший доступ до послуг та нижче охоплення АРТ, вищий ризик виходу з-під нагляду (125–127), а їхня прихильність до лікування знаходиться на неналежному рівні; крім того, існують особливі вимоги щодо комплексного втручання, зокрема надання психосоціальної підтримки, охорона статевого та репродуктивного здоров'я (128–130). Також підлітки зіштовхуються із значними перешкодами щодо доступу до послуг охорони здоров'я та підтримки, зокрема це пов'язано із політичними та законодавчими/правовими перешкодами, що стосуються віку отримання згоди (131).

У підлітків, інфікованих у перинатальному періоді, вище ймовірність розвитку хронічних захворювань та затримки нейропсихічного і статевого

розвитку порівняно із здоровими дітьми такого ж віку. Старші підлітки, які були інфіковані ВІЛ внаслідок власної ризикованої поведінки, не мають зазначених вище клінічних особливостей, проте частіше стикаються з більш серйозними проблемами стигматизації та проблемами відсутності підтримки сім'ї і громади при доступі до системи лікування.

У «Зведеній настанові щодо використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ (2013) (9) клінічні та імунологічні критерії відбору підлітків для АРТ відповідають критеріями для дорослих (початок лікування при 3–4-й стадії захворювання за класифікацією ВООЗ або при кількості клітин $CD4 \leq 500$ клітин/мм³) з метою спрощення програми та усунення ймовірності затримки початку лікування, пов'язаної з оцінюванням критеріїв відбору.

Обґрунтування та доказові дані

Аналіз даних, інформації щодо впровадження програм, технічних аспектів, цінностей та переваг, характерних для молодих ЛЖВ, було взято за основу для розробки окремої рекомендації для підлітків, створеної у 2015 р. Ця рекомендація підкреслює найважливіші аспекти початку АРТ та забезпечення лікування й нагляду для підлітків-ЛЖВ.

Рекомендації ґрунтуються на істотних технічних та програмних перевагах узгодження критеріїв початку АРТ у дорослих і дітей, а також на клінічних перевагах, наведених у дослідженнях серед дорослих (53). Є певні обмеження в екстраполяції даних, отриманих серед дорослих або дітей, на підлітків та певна невизначеність щодо потенційних переваг, які негайний початок АРТ може забезпечити підліткам з огляду на стан їхнього здоров'я, з урахуванням специфічних перешкод, які можуть виникнути при спробі досягнення довгострокової прихильності та утримання підлітків у системі лікування.

Систематичний аналіз даних не виявив досліджень, які б вивчали стратегії початку АРТ саме у підлітків. Ця підгрупа не розглядається і в дослідженнях, що проводили серед дорослих для оцінювання клінічних переваг негайного початку АРТ порівняно з відтермінованою АРТ (132, 133). Тому загальна якість даних щодо лікування всіх підлітків-ЛЖВ вважається низькою через використання непрямих даних, отриманих у дорослих.

З метою оцінювання потенційних переваг раннього початку АРТ провели моделювання даних, отриманих у південній і західній Африці та Європі. У цьому дослідженні взяли участь 4553 підлітка, що раніше не отримували АРТ, віком 10–15 років (медіана віку – 12,4 року), інфікованих у перинатальному періоді; з них у 14% кількість клітин $CD4$ перевищувала встановлений критерій відбору для початку лікування (500 клітин/мм³). В цьому аналізі тривалість спостереження становила 656 днів. Рівень смертності виявився вищим при дуже пізньому початку АРТ. Проте після чотирьох років спостереження відмінність між групою, що негайно почала АРТ, і групою, що почала АРТ при кількості клітин $CD4 \leq 500$ клітин/мм³, виявилася незначною. Ці відмінності були такими ж у підлітків, у яких на початку дослідження кількість клітин $CD4$ була >500 клітин/мм³. Непрямі дані свідчать про те, що

у підлітків, інфікованих перинатально, в яких початок лікування було відкладено до 10-річного віку, спостерігається низька ймовірність нормалізації показника кількості клітин CD4 (135), а після виникнення хронічного захворювання легенів не настає повного відновлення легеневої функції (136). Це свідчить про те, що інфіковані у перинатальному періоді підлітки, які не отримували АРТ у дитячому віці, можуть мати обмежені переваги від раннього початку АРТ порівняно із початком лікування у молодшому дитячому віці.

Високий ризик виходу з-під нагляду в цій віковій групі, зокрема серед підлітків 15–19 років (137–141), є важливим фактором оцінювання співвідношення ризиків та переваг раннього початку АРТ. Крім того, відомо, що у підлітків показники прихильності до лікування гірші, ніж у дорослих та маленьких дітей (142). У двох систематичних оглядах, присвячених прихильності до лікування та вірусологічній супресії, відзначено різні показники прихильності серед підлітків (143, 144); при багаторазовому аналізі невдачу лікування спостерігали у 10% з 1007 інфікованих у перинатальному періоді дітей, причому ризик був вищим при більш тривалому застосуванні АРТ та у разі початку лікування у підлітковому віці (145).

Непрямі докази, що стосуються підлітків, інфікованих у перинатальному періоді, було отримано з педіатричних когортних досліджень, проте не виявлено жодних даних щодо моменту початку АРТ, які б стосувалися безпосередньо клінічних характеристик підлітків, інфікованих через власну поведінку.

Клінічні докази, що свідчать на користь раннього початку лікування у підлітків, як при перинатальному інфікуванні, так і при інфікуванні, пов'язаному з поведінковими аспектами, є обмеженими. Незважаючи на ймовірність несприятливого впливу АРВ-препаратів щодо кісткової тканини, головного мозку та інших органів, що знаходяться у процесі розвитку, а також занепокоєння щодо ризику розвитку ВІЛ ЛР через низьку прихильність, наявний на сьогодні досвід свідчить про те, що застосування критеріїв початку АРТ, подібних до таких у дорослих, сприятиме спрощенню планування лікування та більш широкому охопленню АРТ (146). Крім того, це надасть можливості залучення ВІЛ-інфікованих підлітків до системи нагляду.

Соціальна справедливість та прийнятність

Під час нарад з представниками громадськості підлітки, медичні працівники, батьки та опікуни наголосили на важливості надання пріоритетної уваги підліткам, які найбільше потребують лікування, а також зауважили важливість проблеми прихильності (5, 147–149). До найважливіших проблем відносяться пропуск прийому препаратів (забування), відсутність стабільності у житті, що перешкоджає щоденному прийому препаратів, страх розкриття ВІЛ-позитивного статусу та відносна обмеженість можливостей щодо прийняття рішень. Це додатково доводить важливість створення оптимальних лікарських форм, які будуть добре переноситись при застосуванні та сприятимуть більш успішному лікуванню.

Доцільність та використання ресурсів

Ймовірно, ранній початок АРТ у підлітків буде доцільним у рамках існуючих систем охорони здоров'я. З урахуванням пізнього встановлення діагнозу (150), багато підлітків вже відповідають критеріям початку лікування (ВООЗ, 2013), таким чином збільшення загального числа підлітків, які починають лікування, буде відносно невеликим (147). Проте, збільшення кількості пацієнтів, які отримуватимуть ці послуги, призведе до підвищення вимог до систем постачання та навантаження надавачів послуг. Досвід впровадження деяких національних програм показав, що, хоча всі підлітки 10–15 років можуть отримувати лікування, існують проблеми, пов'язані з необхідністю постачання товарів, зміцнення лабораторних систем та проведення навчання персоналу (148).

Очікуваним є, що підвищення потреб у товарах, людських ресурсах та інфраструктурі потягне за собою необхідність додаткового фінансування. Аналіз витрат показав, що АРВ-препарати є найбільш значущим чинником, що визначає вартість (151), лабораторні матеріали є другим значущим чинником, а за ними вже йдуть людські ресурси та кошти на закупівлю СТХ.

Впровадження рекомендацій

Щоб забезпечити встановлення діагнозу у підлітків та своєчасне отримання ними АРТ, необхідно створити дружні по відношенню до них медичні послуги (див. розділ 6.11), забезпечити відповідну підготовку фахівців та впровадити програми, які наголошують на важливості підтримки прихильності й утримання у системі лікування, зокрема за допомогою підтримки підлітків іншими пацієнтами за принципом «рівний–рівному». Необхідно також звернути увагу на особливі проблеми, з якими стикаються дівчата-підлітки, зокрема стигматизацію та гендерну нерівність.

Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідно провести подальші дослідження, щоб встановити, яким чином ранній початок АРТ впливає на утримання осіб у системі лікування, прихильність до лікування та розвиток резистентності у підлітків з менш вираженою стадією ВІЛ. Крім того, для кращого розуміння характерних для підлітків проблем і потреб необхідно розбити за віком існуючі дані когортних досліджень.

4.3.4. Терміни початку АРТ у немовлят та дітей молодше 10 років

Рекомендації	
АРТ слід починати в усіх дітей-ЛЖВ незалежно від клінічної стадії захворювання за класифікацією ВООЗ та при будь-якій кількості клітин CD4:	
- у дітей з діагнозом, встановленим протягом першого року життя (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних); - у дітей-ЛЖВ віком 1–10 років (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).	
Пріоритетним є початок АРТ в усіх дітей віком до 2 років, дітей віком до 5 років з клінічними ознаками ВІЛ-інфекції 3–4 стадії за класифікацією ВООЗ	

НОВЕ

або при кількості клітин $CD4 < 750$ клітин/ mm^3 чи $CD4 < 25\%$, а також у дітей старше 5 років з клінічними ознаками ВІЛ-інфекції 3–4 стадії за класифікацією ВООЗ або кількістю клітин $CD4 < 350$ клітин/ mm^3 (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Джерела:

Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva, World Health Organization, 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en>).

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Передумови

Немовлята та діти молодшого віку, що живуть із ВІЛ, мають високий ризик виникнення несприятливих наслідків: за відсутності будь-яких втручань до 52% дітей, що народилися з ВІЛ, гинуть до 2-річного віку (152). У віці до 5 років ризик смертності та прогресування захворювання за відсутності лікування знижується до показників, характерних для молоді (153, 154). Покращення доступу до РДН призвело до підвищення виявлення ВІЛ-позитивних дітей, проте показники початку АРТ в них залишаються нижчими за встановлені, незважаючи на те, що всі немовлята без винятку повинні отримувати лікування. В цілому, більшість дітей, які відповідають критеріям початку АРТ, і досі не отримують лікування, а охоплення АРТ серед дітей суттєво відстає від цього показника у дорослих: 32% порівняно із 40% у світі протягом 2014 р. (155).

Встановлення діагнозу та утримання дітей, що контактують та живуть із ВІЛ, у системі лікування пов'язане зі специфічними потребами щодо їхньої залежності від опікунів. Частота виходу дітей з-під нагляду є особливо високою (156), при цьому найскладнішим є утримання у системі лікування дітей, що живуть із ВІЛ, але не отримують АРТ (157).

У «Зведеній настанові із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ 2013 р. (9) клінічні та імунологічні критерії відбору дітей старше 5 років для АРТ узгоджено із критеріями для дорослих, тобто починати лікування рекомендовано при клінічних ознаках захворювання 3–4 стадії за класифікацією ВООЗ або при кількості клітин $CD4 \leq 500$ клітин/ mm^3 . АРТ рекомендовано також проводити в усіх ВІЛ-інфікованих дітей до 5 років незалежно від клінічного та імунологічного статусу, керуючись виключно функціональними перевагами. Серед дітей від 1 до 5 років рекомендовано надавати пріоритет дітям до 2 років із клінічними ознаками захворювання 3–4 стадії за класифікацією ВООЗ або з відсотковим рівнем $CD4 < 25\%$ чи кількістю клітин $CD4 < 750$ клітин/ mm^3 . У дітей віком до 1 року так само наполегливо рекомендовано починати лікування незалежно від клінічного та імунологічного стану, проте існує складність у лікуванні немовлят протягом перших 2 тижнів життя, що пов'язано із відсутністю варіантів лікування з безпечним та ефективним дозуванням, а також відсутністю світового досвіду. Крім того, лікування

ускладнюється через високу частоту народження недоношених немовлят та немовлят із низьку масу тіла при народженні у країнах з низьким та середнім рівнем доходу.

Країни з високим тягарем ВІЛ серед дітей швидко прийняли критерії щодо початку лікування, розроблені ВООЗ у 2013 р. (155); деякі країни вирішили поширити АРТ на всіх дітей і підлітків до 15 років для спрощення проведення АРТ (158).

Обґрунтування та доказові дані

Аналіз доказів, програмних даних та технічних аспектів призвів до створення оновлених рекомендацій у 2015 р., в яких наголошено на необхідності початку АРТ в усіх ВІЛ-інфікованих дітей, що уподібнює рекомендації для дітей з рекомендаціями для дорослих та підлітків.

У систематичному огляді (132), проведеному у 2013 р. та оновленому у 2015 р., наведено лише одне рандомізоване контрольоване дослідження (PREDICT), в якому оцінювали клінічну перевагу раннього початку АРТ у дітей (159). До цього дослідження увійшли 300 дітей (від 1 до 12 років, медіана віку – 6,4 року) з відсотковою кількістю CD4 > 15% та без стадії С захворювання за класифікацією CDC; випадковий розподіл проводили за групами раннього та відтермінованого лікування (яке починали, коли відсоткова кількість клітин CD4 опускалася нижче 15%). Між двома групами не відзначено відмінностей щодо прогресування захворювання до стадії СНІДу або порушень нейропсихічного розвитку, проте прибавка в рості була більшою у дітей, в яких почали АРТ раніше (160).

У ході каузального моделювання причин (161), яке також було оновлено у 2015 р. з використанням більш широких проспективних даних, оцінювали результати лікування у 7358 дітей віком 5–10 років, які раніше не отримували АРТ (медіана віку – 7,2 року); у 26% (1903 осіб) з них кількість клітин CD4 значно перевищувала встановлений на сьогодні критерій відбору для початку лікування (500 клітин/мм³). У цьому аналізі, за результатами 5-річного спостереження, рання АРТ супроводжувалася невеликою, але значною перевагою щодо показників рівня смертності порівняно із групою, де лікування починали лише після зниження кількості клітин CD4 < 500 клітин/мм³. Аналіз каузальних моделей свідчить також про значно більш виражену реакцію росту серед дітей, які відразу ж почали АРТ (134).

За іншими даними, ранній початок АРТ може сприяти пом'якшенню несприятливого впливу ВІЛ-інфекції на показник росту та розвиток нервової системи, а також статеве дозрівання (135, 162–167).

Крім того, більш ранній початок АРТ може сприяти відновленню імунітету. За даними ретроспективного когортного дослідження з довготривалих ефектів АРТ щодо динаміки кількості клітин CD4 у дітей, які отримують АРТ на підставі критерію початку (ВООЗ, 2010), показники CD4 у дітей з більш вираженою імуносупресією на вихідному рівні не відновлювалися достатньою мірою до нормальних значень (CD4 > 25%) навіть після 5-річної АРТ, тоді як у дітей, що почали АРТ при більш високій кількості клітин CD4, відсоткова кількість клітин CD4 нормалізувалася протягом року після початку АРТ (168). Як свідчить нормалізація рівня маркерів запалення,

більш ранній початок АРТ також сприяє ослабленню хронічної активації імунітету, спричиненої ВІЛ, що може попереджати розвиток хронічного захворювання легенів та ризик виникнення ССЗ, клінічні кореляти яких у дітей поки не виявлені (169).

Рекомендація щодо негайного початку АРТ у дітей-ЛЖВ віком від 1 до 10 років є умовною, оскільки кількість даних на підтвердження доцільності початку АРТ незалежно від клінічних та імунологічних умов у цій групі населення, є недостатньою (134). Проте передбачається, що цей підхід може забезпечити значні переваги при реалізації програми, особливо в умовах обмежених можливостей імунологічного тестування, високого тягаря ВІЛ-інфекції та низького охоплення дітей АРТ.

Порівняння користь/ризик

Крім клінічних факторів, існує ймовірність, що ранній початок АРТ може сприяти розширенню охоплення лікуванням осіб цієї вікової групи. У ході прискореного оцінювання впровадження програми лікування всіх дітей молодше 15 років в Уганді було відзначено збільшення кількості дітей, в яких вперше розпочали АРТ, на 74% та загальне збільшення охоплення дітей АРТ з 22% до 32% в період з 2013 по 2014 рр. (146). Зниження охоплення тестуванням та АРТ не було відзначено, проте частка дітей, які отримують АРТ у закладах охорони здоров'я більш низького рівня, збільшилася з 29% до 35%; це свідчить про те, що критерії початку лікування можуть бути корисними і для ефективної децентралізації послуг АРТ. Крім того, період часу щодо відбору осіб для початку АРТ істотно скоротився, що свідчить про те, що спрощення критеріїв щодо початку лікування дозволяє швидше розпочати АРТ. Досвід впровадження програм показує, що діти, які отримують АРТ, мають вищий показник утримання на лікуванні, ніж у діти, що лише знаходяться на обліку, проте не отримують АРТ (146). В Уганді показник утримання у системі лікування був подібним до такого серед дітей, що почали АРТ відповідно до критеріїв відбору або при кількості клітин CD4>500 клітин/мм³, проте через шість місяців відзначено зниження цього показника, що свідчить про необхідність забезпечення відповідного консультування для дітей та їхніх опікунів, а також надання підтримки, спрямованої на продовження спостереження (145).

Потенційні ризики раннього початку АРТ включають нетривалі побічні реакції, які можуть стати причиною втрати прихильності до АРТ та, як наслідок, призвести до невдачі лікування (170, 171), розвитку лікарської резистентності та необхідності переходу на схеми другого і третього ряду, варіанти яких для дітей залишаються обмеженими. За даними мультикогортного аналізу, невдачу лікування було відзначено в 10% випадків, при цьому ризик був вище тоді, коли діти довше отримували АРТ та були більш старшого віку на момент початку застосування АРТ (145).

Вичерпання запасів лікарських засобів та спричинене цим переривання терапії також можуть спричинити невдачу лікування та розвиток ВІЛ ЛР, підвищуючи вимоги до систем охорони здоров'я. Тривалі побічні реакції та хронічні захворювання можуть призводити до виникнення більшої кількості ускладнень, впливаючи на якість життя в дорослому віці. Загалом, ймовірні

клінічні та програмні переваги ранньої АРТ переважають над можливими ризиками.

Соціальна справедливість та прийнятність

Очікується, що поширення АРТ на кожну дитину-ЛЖВ, підвищить ступінь неупередженості та сприйматиметься позитивно. В ході нарад з представниками громадськості прийнятність раннього початку лікування для дітей-ЛЖВ була узгоджена із батьками, опікунами та медичними працівниками і ґрунтувалася на передбачуваних перевагах щодо здоров'я дитини. Проте було наголошено на важливості психосоціальної підтримки батьків та опікунів, зокрема щодо розкриття ВІЛ-статусу, у сприянні початку лікування та забезпеченні прихильності до лікування (172).

Доцільність та використання ресурсів

Ймовірно, впровадження цих рекомендацій буде доцільним, оскільки вони передбачають відносно невелике додаткове навантаження на сучасну систему охорони здоров'я (146). Пізнє встановлення діагнозу досі зустрічається досить часто (150) та понад 80% дітей, у яких виявлено ВІЛ, вже відповідають критеріям початку АРТ згідно до настанови ВООЗ 2013 р. Проте збільшення кількості дітей, які отримують АРТ, може зумовити зростання вимог до систем постачання та збільшення навантаження на медичних працівників. Лабораторний моніторинг слід посилити з метою контролю ефективності лікування та виявлення випадків невдачі лікування серед дітей. Досвід впровадження деяких національних програм свідчить, що лікування всіх дітей-ЛЖВ є доцільним, але дуже важливим є надійне постачання товарів, відповідне навчання медичних працівників та забезпечення сталості ресурсів (146).

Через підвищені вимоги до засобів, людських ресурсів та інфраструктури для забезпечення лікування ВІЛ, може знадобитися додаткове фінансування. Аналіз витрат, проведений у Замбії, свідчить, що, ймовірно, основним джерелом витрат будуть АРВ-препарати, що становитиме 81% загальної вартості лікування дітей 0–14 років. Лабораторні матеріали є другим за значущістю джерелом витрат, а за ними – людські ресурси та витрати на СТХ (151).

Впровадження рекомендацій

При поширенні АРТ на всіх дітей незалежно від їхнього клінічного та імунологічного статусу пріоритет слід надавати певним групам. До них відносяться діти віком до 2 років, діти з клінічними ознаками ВІЛ-інфекції 3–4 стадії за класифікацією ВООЗ або відсотковим рівнем клітин CD4<25% чи кількістю клітин CD4≤750 клітин/мм³ (для дітей віком до 5 років) та ≤350 клітин/мм³ (для дітей старше 5 років). Це пов'язано з підвищеним ризиком смерті та швидкого прогресування захворювання в цій групі дітей.

Заходи із практичного впровадження рекомендації повинні включати використання можливості проведення АРТ в умовах акушерських, неонатальних та педіатричних медичних закладів (173).

Розширення надання послуг АРТ у дітей потребує розроблення стратегій для покращення утримання дітей у системі лікування та підтримки їхньої прихильності до нього. Ретельний клінічний моніторинг залишається найважливішим фактором оцінювання ризику невдачі лікування, проте

відсутність лабораторного моніторингу не повинна перешкоджати початку АРТ (174).

Прогалини у наукових дослідженнях

Слід провести подальші дослідження для визначення того, яким чином ранній початок АРТ впливає на утримання у системі лікування, прихильність до лікування та потенційну ВІЛ ЛР у дітей. Для забезпечення швидкого виявлення ВІЛ-позитивних немовлят та дітей для початку АРТ необхідно створити оптимальні моделі надання послуг, а також розробити стратегії забезпечення комплексним пакетом медичних послуг для зниження загальних показників дитячої смертності.

4.3.5. Терміни початку АРТ у дорослих та дітей із ТБ

Рекомендації	
АРТ необхідно розпочинати в усіх ЛЖВ із ТБ незалежно від кількості клітин CD4 (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) ^a .	НОВЕ
Починати слід з лікування ТБ, а потім, якомога швидше, додавати АРТ протягом перших 8 тижнів лікування (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних) ^a .	
У ВІЛ-позитивних осіб із ТБ, в яких відзначено виражену імуносупресію (наприклад, кількість клітин CD4 < 50 клітин/мм ³), слід починати АРТ протягом перших двох тижнів після початку протитуберкульозної терапії.	
АРТ слід починати у будь-якої дитини з активною формою ТБ якомога швидше незалежно від кількості клітин CD4 та клінічної стадії, а протягом 8 тижнів після початку АРТ починати протитуберкульозну терапію (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).	
Примітка. ^a Якість доказових даних для цієї рекомендації було підвищено до високої у 2015 р.	
<i>Джерело (diti):</i> Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).	

Передумови

Ранній початок АРТ серед людей з ВІЛ-асоційованим ТБ є вкрай важливим для зниження рівнів захворюваності та смертності. З 2010 р. ВООЗ рекомендує починати АРТ в усіх ЛЖВ з ТБ незалежно від кількості клітин CD4 якомога швидше протягом перших 8 тижнів після початку протитуберкульозної терапії. З того часу було опубліковано додаткові результати декількох рандомізованих контрольованих досліджень. У 2015 р. було проведено систематичний огляд для переоцінювання оптимальних термінів щодо початку АРТ серед ЛЖВ з активною формою ТБ для зниження рівня смертності, попередження СНІД-індикаторних захворювань, запобігання виникненню побічних реакцій важкого перебігу, пов'язаних із лікуванням, та випадків СВІС.

Обґрунтування та доказові дані

Перегляд доказів щодо відносних переваг ранньої АРТ, розпочатої протягом 2 тижнів (визначається як «більш ранній початок») або 8 тижнів (визначається як «ранній початок») з початку протитуберкульозної терапії, порівняно із АРТ, розпочатою після 8 тижнів (визначається як «відтермінований початок»). Ранній та більш ранній початок також порівнювали з відтермінованим початком АРТ (після 8 тижнів лікування, але до завершення протитуберкульозної терапії). Особливу увагу приділяли людям з глибокою імуносупресією (кількість клітин $CD4 < 50$ клітин/ mm^3).

Доказові дані високої якості з восьми випробувань (175–182) свідчать, що за умови зниження кількості клітин $CD4$ ранній початок АРТ (протягом 8 тижнів протитуберкульозної терапії) призводить до зниження загального рівня смертності порівняно із початком АРТ після 8 тижнів протитуберкульозної терапії або після її закінчення. При додатковому дослідженні осіб з кількістю клітин $CD4 < 50$ клітин/ mm^3 зниження показників смертності було статистично значущим (175, 178, 183, 184). Доказові дані високої якості чотирьох випробувань свідчать про зниження рівня показників смертності при впровадженні АРТ протягом двох тижнів після початку протитуберкульозної терапії порівняно з більш пізнім початком АРТ впродовж протитуберкульозної терапії при будь-якій кількості клітин $CD4$ (175–177, 181). Так само, більш ранній початок АРТ в осіб з кількістю клітин $CD4 < 50$ клітин/ mm^3 пов'язаний із зниженням рівня показників смертності (175, 184). Крім того, в ході одного випробування досягли комбінованих результатів – зниження рівня виникнення СНІД-індикаторних захворювань або смертності – у цій групі (185).

Загалом, за даними систематичного огляду, відзначено однакову частоту виникнення побічних реакцій 3 та 4 ступеня, не пов'язаних із СВІС, серед осіб, що почали АРТ на ранніх або дуже ранніх стадіях за будь-якої кількості клітин $CD4$ порівняно із особами, що почали АРТ пізніше (186). Додаткове дослідження осіб з кількістю клітин $CD4 < 50$ клітин/ mm^3 показав подібні результати при порівнянні раннього та пізнього початку АРТ протягом 24 тижнів з початку протитуберкульозної терапії.

Виявлено тенденцію до зниження кількості виникнення СНІД-індикаторних захворювань в осіб з будь-якою кількістю клітин $CD4$ при порівнянні раннього та більш раннього початку АРТ з її відтермінованим початком під час протитуберкульозної терапії. Додаткове дослідження осіб з кількістю клітин $CD4 < 50$ клітин/ mm^3 показав подібні результати при порівнянні раннього (175) та більш раннього початку АРТ з її відтермінованим початком протягом 24 тижнів з початку протитуберкульозної терапії.

Проте загалом відзначено статистично значуще збільшення частоти виникнення СВІС серед осіб, які почали АРТ протягом 8 тижнів від початку лікування ТБ, порівняно із особами, що почали АРТ пізно незалежно від кількості клітин $CD4$, та з особами з додаткового дослідження людей з кількістю клітин $CD4 < 50$ клітин/ mm^3 . Окреме додаткове дослідження було проведено із застосуванням доказових даних високої якості з п'яти

рандомізованих контрольованих досліджень з метою оцінювання показників смертності, пов'язаної із СВІС. Хоча і було відзначено статистично значуще збільшення показників смертності, пов'язаної із СВІС, кількість смертельних випадків була невеликою (9/335) порівняно із загальною кількістю летальних випадків (177, 178, 180, 182, 187, 188).

Спираючись на ці доказові дані, АРТ слід починати в усіх ЛЖВ з ТБ незалежно від кількості клітин CD4, враховуючи переваги раннього початку АРТ в цілому. Пряме порівняння лікувального ефекту у людей, в яких почали АРТ протягом 2 тижнів та після 2 тижнів, але не пізніше 8 тижнів від початку протитуберкульозної терапії, було недоцільним. Проте початок АРТ протягом 2 тижнів є важливим для людей з кількістю клітин CD4 < 50 клітин/мм³, оскільки показники смертності у цій групі особливо високі. Неможливість визначення кількості клітин CD4 не повинна перешкоджати більш ранньому початку АРТ.

Дані переглянутих досліджень спочатку включали дорослих і підлітків та не були розділені за віком, отже не було можливості визначити ефект раннього початку АРТ серед дітей з ВІЛ-асоційованим ТБ. Проте, за даними одного обсерваційного дослідження, проведеного у Південній Африці, відзначено підвищення показника смертності та погіршення вірусологічної відповіді у дітей із ВІЛ-асоційованим ТБ при початку АРТ більше ніж через 8 тижнів після початку протитуберкульозної терапії, зокрема у дітей з тяжкою імуносупресією (189). Таким чином, даною настановою підтверджуються наявні наполегливі рекомендації, розроблені у 2010 р., засновані на доказових даних низької якості.

Необхідно проявляти обережність за наявності у ЛЖВ туберкульозного менінгіту, оскільки негайний початок АРТ значною мірою пов'язаний з виникненням більш важких побічних реакцій порівняно з ситуацією, коли АРТ починають через 2 міс після початку протитуберкульозної терапії (190).

Доцільність та використання ресурсів

У 2013 р. серед усіх ВІЛ-позитивних осіб з ТБ в 70% було розпочато АРТ під час протитуберкульозної терапії, результати чого свідчили про загальну доцільність цього втручання (191). Стандартних даних щодо термінів початку АРТ у світовій практиці не наведено. Проте дані збирають у рамках спеціальних опитувань в деяких країнах. Наприклад, результати опитування, проведеного у 22 центрах з надання АРТ в Індії, що були обрані випадковим чином, свідчать про доцільність раннього початку АРТ серед осіб з ТБ: 70% осіб почали АРТ протягом 30 днів, 88% – протягом 2 міс від початку лікування ТБ (Реварі, ВООЗ Індія, неопубліковані дані, червень 2015).

Не прогнозується жодних суттєвих відмінностей щодо використання ресурсів при порівнянні раннього та пізнього початку АРТ серед осіб із ТБ, оскільки є очікуваним, що всі вони розпочнуть АРТ протягом декількох місяців. Проте через зростання кількості виникнення випадків СВІС, пов'язаного з раннім початком АРТ, можуть знадобитися додаткові ресурси для діагностики та управління цим станом.

Впровадження рекомендацій

Необхідно проводити ретельне спостереження за пацієнтами для оцінювання виникнення побічних ефектів, пов'язаних з комплексним лікуванням, та ТБ-асоційованого СВІС, який часто розвивається в осіб із ТБ, що почали АРТ, і зазвичай минає без проведення додаткового лікування. Зацікавлені сторони та надавачі послуг повинні створити механізми для забезпечення можливості проведення протитуберкульозної терапії разом з АРТ, бажано в одному закладі, приділяючи особливу увагу інтегрованим та зосередженим на клієнті медичній допомозі (див. розділ 6.10.2).

Прогалини у наукових дослідженнях

Основні прогалини в наукових дослідженнях включають питання, що стосуються оптимальних термінів початку АРТ серед дітей-ЛЖВ, які проходять лікування ТБ, та осіб, які мають резистентний ТБ. Також є потреба у проведенні досліджень з порівняння ефективності початку АРТ протягом 2 тижнів та в період 2–8 тижнів від початку протитуберкульозної терапії. Крім того, є необхідність більш детального дослідження оптимальних термінів початку АРТ у дорослих з туберкульозним менінгітом.

4.3.6. Діагностика та лікування нещодавно набутої ВІЛ-інфекції

Нещодавно набутою ВІЛ-інфекцією вважають період до 6 міс після інфікування ВІЛ, протягом якого специфічні антитіла до ВІЛ можна виявити шляхом серологічних досліджень (сероконверсія); в цей період рівновага вірусного навантаження (контрольна точка) та вірусні резервуари зазвичай визначені (192–194). Протягом перших тижнів цієї стадії у людей, які нещодавно були інфіковані ВІЛ, може (але не завжди) розвинути гострий клінічний синдром, пов'язаний з першим та швидким сплеском віремії, яка характеризується наявністю певних проявів та симптомів, а саме – лихоманки, болю у м'язах, фарингіту та висипань. Зазвичай ці симптоми зникають через 2–4 тижні (195). На цій ранній стадії ВІЛ-інфекції також починається ураження імунної системи та нерідко інфікована людина, яка нічого не підозрює, може становити найбільшу інфекційну загрозу для інших (196–198).

Із зростанням доступності більш точних діагностичних методів тестування, впровадженням більш ефективних лікарських схем та кращим розумінням динаміки передачі ВІЛ й вірусних резервуарів, рання діагностика нещодавно набутої ВІЛ-інфекції розглядається як можливість впровадження заходів лікування та профілактики з потенційно важливим впливом щодо громадського здоров'я.

Клінічні дослідження свідчать, що початок АРТ на фоні нещодавно набутої ВІЛ-інфекції може зменшити розмір латентного вірусного резервуару та затримати вірусну реплікацію після припинення АРТ (199–203). Таким чином, встановлення діагнозу та лікування людей із нещодавно набутою ВІЛ-інфекцією може відігравати дуже важливу роль у дослідженнях з лікування ВІЛ, оскільки є вірогідність, що такі люди мають менші резервуари, низьку реплікацію вірусу та генетичне розмаїття, збережену функцію Т- і В-лімфоцитів та кращий потенціал відновлення імунітету. Крім того, в них не спостерігають поширених реакцій запалення та супутніх захворювань,

пов'язаних із хронічними інфекціями, і нарешті, вони не отримували АРТ раніше або отримували її в обмеженій кількості (11). Декілька клінічних досліджень вивчали це питання (204–208).

Передача ВІЛ може значно посилитися та фоні нещодавно набутої інфекції (209, 210), оскільки вірус, що її викликав, є найнебезпечнішим у цей період (211), а показники вірусного навантаження у людей з нещодавно набутою інфекцією вкрай високі (212). Таким чином, діагностика та лікування людей з нещодавно набутою ВІЛ-інфекцією є потенційно важливим втручанням щодо громадського здоров'я. Проте кількість випадків передачі ВІЛ, обумовлених нещодавно набутою інфекцією, дуже важко дослідити та визначити через складність встановлення діагнозу. Вплив передачі ВІЛ на ранніх стадіях інфекції моделювали у різних умовах та групах населення, причому дослідження показали доволі різні результати: від 2% до 89% випадків передачі ВІЛ на цій стадії інфекції (209, 213–222). Такі великі розходження у результатах досліджень можна пояснити варіабельністю декількох ключових факторів, зокрема тривалістю інфекції, поведінкою, застосуванням бар'єрних методів, кластеруванням та епідеміологічною фазою, які впливають на кількість випадків передачі ВІЛ на стадії нещодавно набутої ВІЛ-інфекції за різних умов, але вони потребують кращого розуміння.

Виявлення людей з нещодавно набутою ВІЛ-інфекцією ускладнюється тим, що ця фаза є дуже короткою, симптоми, асоційовані з гострою інфекцією, неспецифічні, а антитіла до ВІЛ на початку відсутні. Оскільки традиційні та наявні в місцях надання послуг діагностичні тести не можуть безпомилково виявити інфекцію на самому ранньому етапі, при діагностуванні нещодавно набутої інфекції покладаються на пряме виявлення вірусу, яке є складним, потребує значних коштів та не завжди є доступним. Виявлення людей з нещодавно набутою інфекцією або осіб з високим ризиком інфікування, або шляхом одномоментного скринінгу є вкрай проблематичним, і в більшості випадків можливість діагностування впродовж цієї фази втрачається (223). Діагностика, перенаправлення та лікування також доволі сильно пов'язані із суттєвими фінансовими, технічними та організаційними перешкодами (224, 225).

ВООЗ ще не визначила стратегію діагностики та не надала конкретних рекомендацій щодо можливості та попередження проблем, пов'язаних із виявленням або лікуванням людей під час цієї фази інфекції. Проте визначено важливий простір пошуку, який допоможе організувати процес спостереження, діагностики та лікування нещодавно набутої ВІЛ-інфекції, особливо у країнах з низьким та середнім рівнем доходу. Вкрай важливими є подальші технічні досягнення та отримання нових даних щодо патогенезу ранніх стадій ВІЛ-інфекції, що дозволить більш ефективно виявляти людей з нещодавно набутою ВІЛ-інфекцією з метою вдосконалення результатів лікування ВІЛ та запобігання передачі вірусу.

4.4. З чого почати: АРТ першого ряду

Таблиця 4.1. Схеми АРТ першого ряду для дорослих, вагітних жінок або жінок, що годують груддю, підлітків та дітей

Група	Рекомендовані схеми першого ряду	Альтернативні схеми першого ряду ^{a,b}
Дорослі	TDF+3TC (або FTC)+EFV	AZT+3TC+EFV (або NVP) TDF+3TC (або FTC)+DTG ^c TDF+3TC (або FTC)+EFV ₄₀₀ ^{c,e} TDF+3TC (або FTC)+NVP
Вагітні жінки та жінки, що годують груддю	TDF+3TC (або FTC)+EFV	AZT+3TC+EFV (або NVP) TDF+3TC (або FTC)+NVP
Підлітки	TDF+3TC (або FTC)+EFV	AZT+3TC+EFV (або NVP) TDF (або ABC)+3TC (або FTC)+DTG ^{c,d} TDF (або ABC)+3TC (або FTC)+EFV ₄₀₀ ^{c,d,e} TDF (або ABC)+3TC (або FTC)+NVP
Діти від 3 до 10 років	ABC+3TC+EFV	ABC+3TC+NVP AZT+3TC+EFV (або NVP) TDF+3TC (або FTC)+EFV (або NVP)
Діти до 3 років	ABC (або AZT)+3TC+LPV/r	ABC (або AZT)+3TC+NVP

Примітка. ^a Для дітей та підлітків, від ставудину (d4T) як варіанту лікування першого ряду слід відмовитися.

^b ABC або посилені інгібітори протеази (ІП) (ATV/r, DRV/r, LPV/r) можна застосовувати за особливих умов.

^c Дані щодо ефективності та безпеки застосування DTG та EFV₄₀₀ у вагітних жінок, людей з коінфекцією ВІЛ/ТБ та підлітків до 12 років на сьогодні відсутні.

^d Умовна рекомендація, середня якість доказових даних.

^e EFV в нижчій дозі (400 мг/добу).

Скорочення. DTG – долутегравір

4.4.1. АРТ першого ряду для дорослих

Рекомендації
АРТ першого ряду для дорослих ^a складається з двох НІЗТ та нуклеозидного інгібітору зворотної транскриптази (ННІЗТ) або ІПЛІ:
TDF+3TC (або FTC)+EFV у вигляді комбінації з фіксованим дозуванням (КФД) рекомендовано застосовувати як варіант початкової АРТ, якому слід надавати переваги (наполеглива рекомендація, середня якість доказових

даних).

Якщо комбінація TDF+3TC (або FTC)+EFV протипоказана або недоступна, рекомендовано застосовувати один з наступних альтернативних варіантів:

- AZT+3TC+EFV;
- AZT+3TC+NVP;
- TDF+3TC (або FTC)+NVP (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

TDF+3TC (або FTC)+DTG або TDF+3TC (або FTC)+EFV в дозі 400 мг/добу можна застосовувати як альтернативний варіант для початку АРТ (умовна рекомендація, середня якість доказових даних).

НОВЕ

В усіх країнах слід припинити застосування d4T у схемах першого ряду з огляду на його загальновідомі метаболічні токсичні ефекти (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Примітка. ^a До дорослих осіб відносять вагітних жінок та жінок, що годують груддю (щодо додаткових рекомендацій див. блок 4.3).

Джерело:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

**Таблиця 4.2. Схеми АРТ першого ряду для дорослих
(щодо дозування див. Додаток 11)**

Рекомендована схема	TDF+3TC (або FTC)+EFV
Альтернативні схеми	AZT+3TC+EFV (або NVP) TDF+3TC (або FTC)+DTG ^a TDF+3TC (або FTC)+EFV ₄₀₀ ^b TDF+3TC (або FTC)+NVP
Особливі обставини ^{c,d}	Схеми, що містять ABC та посилені ІП

Примітка. ^a Даних щодо безпеки застосування та ефективності DTG у вагітних жінок та жінок, що годують груддю, а також при коінфекції ТБ, поки не отримано.

^b Даних щодо безпеки застосування та ефективності EFV у меншій дозі (400 мг/добу) у вагітних жінок та жінок, що годують груддю, а також при коінфекції ТБ, поки не отримано.

^c Особливі обставини можуть включати ситуації, при яких рекомендовані чи альтернативні схеми недоступні або неприйнятні через значну токсичність, передбачувані лікарські взаємодії, проблеми наявності та постачання лікарських засобів або з інших причин.

^d Використання d4T у схемах першого ряду слід припинити.

Передумови

Для забезпечення громадського здоров'я ВООЗ сприяє впровадженню АРТ, яке включає менш токсичні, більш зручні та спрощені схеми з обмеженою кількістю рекомендованих варіантів терапії першого ряду для застосування в різних групах населення. Проте ці схеми повинні бути фармакологічно сумісними з рекомендованими варіантами лікування коінфекцій та супутніх захворювань, які часто спостерігають у ЛЖВ (226–232).

У «Зведеній настанові ВООЗ щодо використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» (2013) (9) в якості основної рекомендованої схеми першого ряду для початку лікування дорослих, що раніше не отримували АРТ, було рекомендовано використання TDF у комбінації з 3TC (або FTC та EFV), переважно у вигляді КФД. Порівняно з іншими схемами на основі ННІЗТ та ІП, цей підхід має клінічні, технічні та програмні переваги (9, 233). У настанові 2013 р. також наголошено на важливості припинення застосування d4T у схемах першого ряду через його загальновідомі тривалі мітохондріальні токсичні ефекти (234–238).

Наприкінці 2014 р. майже в 70% людей, яким проводять АРТ першого ряду, використовували цю бажану комбінацію, проте всього у 60% застосовували її у вигляді КФД. Глобальне припинення використання d4T в основних рекомендованих схемах АРТ першого ряду є істотним: цей препарат застосовують у менше ніж 5% ЛЖВ під час АРТ (239).

Значна клінічна та програмна доказова база, що відображає приблизно 15 млн людино-років застосування лікування, підтверджує доцільність

застосування EFV в дозі 600 мг/добу у різних популяціях в комбінації з TDF та 3TC (або FTC) (240–242). Це забезпечує рівень достовірності, який не відзначено у разі застосування доступних на сьогодні альтернативних варіантів, включаючи ефективність цієї дози в осіб, що отримують супутнє лікування ТБ на основі рифампіцину, та ефективність даної схеми під час вагітності. Проте, за даними обсерваційних досліджень, відзначено, що до половини осіб, які отримують EFV, можуть відчувати побічні реакції щодо центральної нервової системи (ЦНС), а саме – запаморочення, порушення сну, незвичайні сновидіння та депресію. Такі побічні реакції значною мірою нашаровуються на інші нейропсихічні прояви ВІЛ-інфекції, що ускладнює встановлення справжньої причини та частоти виникнення таких явищ у людей, що отримують EFV (243). Нещодавно проведений аналіз даних дослідження виявив дворазове підвищення ризику скоєння суїциду на початку лікування з використанням схем, що містять EFV, порівняно зі схемами без нього (244). Проте явних доказів цього в інших дослідженнях не відзначено (245–247).

Нові розробки АРВ-препаратів та лікарських форм включають впровадження нових класів препаратів і дослідження зниження дозування деяких ключових АРВ-препаратів першого ряду, що свідчить про зниження ризику токсичності при забезпеченні подібної або більш високої терапевтичної ефективності порівняно з використовуваними на сьогодні стандартними варіантами лікування. Потенційно це може призвести до розширення переваг та тривалості використання схем лікування ВІЛ (248–254).

Обґрунтування та доказові дані

Застосування TDF+3TC (або FTC)+EFV як основної рекомендованої схеми АРТ першого ряду

У систематичному огляді, проведеному з метою визначення базової рекомендованої схеми АРТ першого ряду, для «Зведеної настанови ВООЗ щодо використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» 2013 р. (9), виявлено середню якість доказових даних, що свідчать про те, що застосування комбінації TDF+3TC (або FTC)+EFV один раз на день рідше пов'язано із виникненням побічних реакцій важкого перебігу та забезпечує кращу вірусологічну відповідь і відповідь на лікування порівняно з іншими схемами на основі ННІЗТ або ПІ при застосуванні один або два рази на день (255). Крім того, застосування схеми TDF+3TC (або FTC)+EFV дає можливість використання єдиної тактики лікування для різних популяцій: TDF+FTC або TDF+3TC є кращою основою НІЗТ для осіб із коінфекцією ВІЛ/ВГВ та може також використовуватися для людей з коінфекцією ТБ та вагітних жінок. EFV також є рекомендованим препаратом класу ННІЗТ для осіб з ВІЛ та ТБ з огляду на фармакологічну сумісність із протитуберкульозними препаратами, а в осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГВ – з огляду на менший ризик виникнення гепатотоксичності. За даними опублікованого метааналізу та подальшого оновленого аналізу щодо порівняння застосування EVF та інших АРВ-препаратів в першому триместрі вагітності не виявили підвищеного ризику вроджених дефектів, застосування

EVF у вагітних жінок є можливим (114, 256, 257).

У 2015 р. було проведено систематичний огляд порівняльної безпеки схем, що містять EVF, та виникнення внаслідок їх застосування побічних реакцій щодо ЦНС. За даними огляду, в 90% осіб продовжували лікування за схемами, що містять EFV (медіана спостереження – 78 тижнів). Незважаючи на наявність відносного ризику припинення лікування внаслідок виникнення побічних реакцій був вище, ніж при використанні інших схем першого ряду, абсолютна різниця була невеликою (<5%). В цьому порівняльному аналізі не було відзначено відмінностей за частотою виявлення важких побічних реакцій (247).

Обнадійливими є також нещодавно отримані дані щодо безпеки застосування TDF та EFV під час вагітності, що підтверджено результатами досліджень, розглянутих при розробленні «Зведеної настанови з використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» (257, 258). Немає даних, що свідчили б про значне збільшення ризику вроджених дефектів при застосуванні TDF або EFV порівняно з іншими АРВ-препаратами (259, 260). Ризик виникнення вад розвитку нервової трубки, що пов'язаний із застосуванням EFV, залишається незначним та є порівняним із загальнопопуляційним у Сполучених Штатах Америки (259, 261) (додаткові дані щодо токсичності TDF або EFV див. у розділі 4.6).

Доступність цієї схеми у формі генерика КФД та значне зниження вартості протягом кількох останніх років також підтверджують доцільність застосування схеми TDF+3TC (або FTC)+EFV як кращого варіанту для початку АРТ.

DTG та EFV у дозі 400 мг/добу як новий альтернативний варіант лікування першого ряду

У 2015 р. було проведено систематичний огляд та мережевий метааналіз з метою оцінювання прямих і непрямих порівняльних доказів ефективності та безпеки ІПЛІ DTG, RAL та елвітегравіру/кобіцистату (EVG/c), а також EFV у низькій дозі (400 мг/добу) серед дорослих ЛЖВ (262). До цього огляду включено 71 дослідження за участі 34 032 осіб, що випадковим чином були розподілені за 161 лікувальною групою. Прямі порівняльні дані було отримано у 7 рандомізованих контрольованих дослідженнях (263–269). Аналіз виявив доказові дані середньої якості, які свідчать про те, що застосування двох НІЗТ+ІПЛІ зазвичай є більш ефективною схемою лікування (забезпечує більш виражену вірусологічну супресію та відновлення клітин CD4 при меншому ризику дострокової відмови від лікування), ніж застосування двох НІЗТ+EVF у стандартному дозуванні 600 мг/добу у дорослих осіб, які раніше не отримували АРТ, а також що DTG забезпечує ефективність лікування, яку можна порівняти з ефектом RAL, але більш виражену, ніж ефективність EVG/c, за показниками вірусологічної супресії та частоти відміни лікування. При використанні DTG відзначено статистично незначну тенденцію до більш вираженої вірусологічної супресії порівняно з EFV, який застосовували у меншій дозі – 400 мг/добу.

В тому ж систематичному огляді виявлено доказові дані середньої якості, що вказують на те, що EFV у дозі 400 мг/добу можна порівняти з EFV

у дозі 600 мг/добу за показниками вірусологічної супресії, проте EFV у дозі 400 мг/добу виявився кращим щодо швидкості відновлення кількості клітин CD4 та частоти відміни лікування, пов'язаного із виникненням побічних реакцій. Крім того, всі схеми лікування були співставними щодо показників смертності, частоти виникнення СНІД-індикаторних захворювань (низька якість доказових даних) та серйозних побічних реакцій, за винятком NVP (середня якість доказових даних).

Застосування DTG також має інші клінічні та програмні переваги порівняно із застосуванням EFV у дозі 600 мг/добу, зокрема низьку вірогідність виникнення лікарських взаємодій, скорочену медіану часу до досягнення вірусологічної супресії та більш високий бар'єр щодо генетичної резистентності порівняно з EFV та іншими АРВ-препаратами. Його тривалий період напіввиведення, низька вартість та низьке дозування свідчать про доцільність включення DTG до невеликих комбінованих таблеток з фіксованим дозуванням, які приймають один раз на добу (270). *In vitro* та у клінічних умовах DTG продемонстрував активність щодо інфекції ВІЛ-2, яка зазвичай резистентна до EFV (271, 272). EFV в дозі 400 мг/добу (порівняно зі стандартною дозою EFV) також характеризується меншою токсичністю, меншою вартістю та меншими розмірами таблетки.

Безпека та ефективність застосування DTG і EFV в дозі 400 мг/добу під час вагітності та в осіб з коінфекцією ВІЛ/ТБ, які застосовують рифампіцин, не встановлені. За даними фармакокінетичних досліджень, лікування на основі рифампіцину при застосуванні у стандартній дозі 600 мг/добу протягом перших 2 тижнів супроводжується короточасним зниженням рівня EFV в організмі, проте у декількох фармакокінетичних дослідженнях відзначено, що після тривалого лікування спільно з комбінаціями, що містять рифампіцин, відбувалось стабільне підвищення вмісту EFV у сироватці крові (273). Проте незрозуміло, чи спостерігатиметься аналогічний ефект лікування при використанні меншої дози EFV (400 мг/добу). Крім того, відомо, що рифампіцин істотно знижує концентрацію DTG у плазмі крові, тому може виникнути потреба у збільшенні кількості прийомів препарату до двох разів на добу, але досліджень та досвіду із застосування цих комбінацій дуже мало, зокрема в лікуванні людей з коінфекцією ТБ (274).

У двох нещодавно проведених дослідженнях встановлено, що вагітність може призводити до зниження концентрації EFV в плазмі крові (275, 276), проте нещодавній огляд шести досліджень свідчить, що в третьому триместрі вагітності зміни фармакокінетики EFV при застосуванні у стандартній дозі 600 мг один раз на добу є незначними (277). В цих дослідженнях частота вертикальної передачі ВІЛ була невеликою. На сьогодні відсутні опубліковані дані щодо безпеки або ефективності застосування DTG під час вагітності та грудного вигодовування. Крім того, кальцій та залізо, які нерідко використовуються як добавки під час вагітності, можуть істотно знижувати вміст препарату DTG в організмі (278).

Однокомпонентні лікарські форми та КФД, що містять ці препарати, ймовірно з'являться у 2017 та 2018 рр. відповідно. Конкуренція з генериками,

що є очікуваною у найближчому майбутньому, ймовірно призведе до зниження цін на ці препарати (281, 282).

Клінічні та потенційні програмні переваги застосування DTG і EFV у дозі 400 мг/добу для більшості людей дають підґрунтя для включення цих препаратів до нових альтернативних варіантів АРТ першого ряду. Проте необхідним є проведення подальших досліджень з метою встановлення можливості їхнього використання під час вагітності та у поєднанні з одночасною протитуберкульозною терапією на основі рифампіцину.

Інші альтернативні схеми АРТ першого ряду

Оскільки DTG та EFV в дозі 400 мг/добу як самостійні препарати та КФД навряд чи будуть доступні протягом найближчих декількох років, в якості альтернативних схем у настанові 2013 р. запропоновано схеми на основі AZT та NVP. Якщо схема TDF+3TC (або FTC)+EFV не може бути застосована як альтернативна схема першого ряду в осіб, які раніше не отримували АРТ, можна застосувати схеми, що містять ННІЗТ, для прийому один або два рази на добу (AZT+3TC+EFV, AZT+3TC+NVP та TDF+3TC (або FTC)+NVP), проте вони мають потенційні клінічні та програмні недоліки порівняно із рекомендованою та новою альтернативною схемою (DTG та EVF в дозі 400 мг/добу). В окремих випадках прийнятним потенційним додатковим варіантом є застосування ABC та посилені ІІ, проте їх не слід застосовувати в якості рекомендованої альтернативи; їх можна використовувати лише за умови недоступності інших варіантів.

Існують деякі побоювання щодо високого ризику виникнення важких побічних реакцій при застосуванні NVP порівняно із застосуванням EFV та інших АРВ-препаратів, особливо у людей, які раніше не отримували АРТ і мають високу вихідну кількість клітин CD4 (283–286). За даними систематичного огляду, проведеного при створенні «Зведеної настанови щодо використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» (2013), ймовірність дострокового припинення лікування внаслідок виникнення побічних реакцій в осіб, які отримують NVP, є вдвічі вищою, ніж при застосуванні EVF (256). Аналіз нових варіантів АРТ першого ряду, проведений у 2015 р., підтвердив ці дані – доказові дані середньої якості свідчать, що всі досліджувані режими були порівнюваними за частотою виникнення серйозних побічних реакцій, за винятком NVP (262). В деяких дослідженнях відзначено підвищений ризик виникнення важких реакцій з боку печінки та шкіри при застосуванні NVP, зокрема у вагітних жінок (287–290). Проте, за даними інших досліджень, зокрема систематичного огляду ризику виникнення NVP-асоційованої токсичності у вагітних жінок, частота побічних реакцій була підвищеною, але не перевищувала таку у загальній популяції дорослих ЛЖВ (291–294). Таким чином, сучасні доказові дані підтверджують підвищений ризик виникнення побічних реакцій внаслідок застосування NVP. NVP слід використовувати обережно як альтернативу в осіб з високою вихідною кількістю клітин CD4, зокрема у вагітних жінок та жінок, які можуть виявитися вагітними. Проте слід надати перевагу використанню інших альтернативних препаратів, що в цілому мають кращий

профіль токсичності. Необхідно провести додаткові дослідження з цього питання (додаткову інформацію щодо токсичності NVP див. у розділі 4.6.5).

ВООЗ рекомендує припинити використання схем лікування, що містять d4T (295). За умови використання схем з d4T на початку АРТ, слід прискорити виключення d4T та його заміну на схеми першого ряду, що містять TDF (296).

Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідним є проведення подальших досліджень, спрямованих на оцінювання безпеки застосування DTG та ефективності EFV в дозі 400 мг/добу у людей з коінфекцією ВІЛ/ТБ, у вагітних жінок та жінок, які годують груддю. EFV має виражену індивідуальну фармакокінетичну варіабельність, пов'язану з генетичними факторами, що може ускладнити проведення точного фармакокінетичного та фармакодинамічного аналізу. Є необхідність проведення такого моделювання як в африканській популяції, так і в інших популяціях, а також в осіб без генотипу CYP2B6.

Блок 4.3. АРТ у вагітних жінок та жінок, які годують груддю

У цій настанові наведено рекомендації щодо загальнодоступного лікування при будь-якій кількості клітин CD4 та будь-якій стадії захворювання, що є єдиними для всіх популяцій, зокрема вагітних жінок та жінок, які годують груддю. Рекомендовану схему першого ряду також узгоджено для всіх дорослих людей та підлітків, вагітних та невагітних жінок, проте є деякі ключові відмінності щодо альтернативних схем АРТ першого ряду. Незважаючи на відсутність даних щодо токсичної дії на плід будь-яких ІІПІ, зокрема DTG, дію DTG при застосуванні у вагітних жінок не було настільки досконало вивчено, щоб його можна було рекомендувати як альтернативу в цій популяції, крім випадків, коли передбачувані переваги перевершують потенційний ризик. Крім того, ефективність застосування EFV в невеликих дозах під час вагітності не вивчали. Таким чином, альтернативна схема АРТ першого ряду для вагітних жінок та жінок, що годують груддю, включає тільки NVP, який замінює EFV, та AZT, який замінює TDF. Для вагітних жінок, в яких застосовують АРТ другого ряду, варіанти такі самі, як і для невагітних дорослих – вони включають посилені ІІ, а саме – LPV/r та ATV/r, проте слід зауважити, що додаткове дослідження групи жінок, які отримували LPV/r у дослідженні PROMISE (297), свідчить про взаємозв'язок між використанням посилених ІІ та недоношеністю (див. розділ 4.6.6).

Загальнодоступна АРТ є важливим елементом ППМД, проте з метою профілактики виникнення нових випадків інфікування серед дітей програми ППМД повинні включати ряд заходів, зокрема профілактику ВІЛ-інфекції у ВІЛ-негативних жінок, можливість використання засобів планування сім'ї для попередження небажаної вагітності, загальну розповсюдженість тестування вагітних жінок на ранніх етапах антенатального спостереження, підтримку прихильності жінок-ЛЖВ до АРТ та безперервне спостереження за ними протягом вагітності та грудного вигодовування, а також протягом всього життя. Якщо жінка з негативним результатом тестування на ВІЛ живе

в умовах високого тягаря ВІЛ-інфекції, тестування слід повторити на більш пізніх термінах вагітності, а також під час грудного вигодовування для виявлення ВІЛ-інфекції.

Крім АРТ, вагітним жінкам-ЛЖВ слід запропонувати скористатися рекомендованим набором заходів, пов'язаним із наглядом за перебігом вагітності, та додатковими заходами, зокрема скринінгом на ПСШ (ВГВ та сифіліс), додатковим харчуванням, консультуванням з питань вигодовування дитини та рекомендаціями щодо планування сім'ї. Рекомендовано проводити ретельний моніторинг розвитку гіпертензії, пов'язаної з вагітністю, та прееклампсії, зокрема у жінок, які отримували АРТ до вагітності.

Протягом вагітності слід дотримуватися ключових принципів та правил безпечного материнства. Зокрема рекомендовано заохочувати жінку відвідувати перинатальний центр та направити її на пологи за участю досвідченого персоналу в спеціалізованому закладі. За можливості, під час пологів слід уникати застосування інструментальних методів; новонародженого слід відмити від крові та провести його огляд, за можливості використовуючи неінвазивні методи. Медичні працівники повинні вживати загальноприйнятих запобіжних заходів при будь-яких пологах, зокрема при пологах жінок-ЛЖВ. В майбутньому необхідно зосередити зусилля на виключенні стигматизації та забезпеченні моральної підтримки під час пологів жінок-ЛЖВ.

Хоча плановий кесарів розтин захищає дитину від інфікування ВІЛ, зокрема за відсутності АРВ-препаратів або у разі високих показників вірусного навантаження, ВООЗ не рекомендує використовувати цей метод в умовах з обмеженими ресурсами лише через наявність ВІЛ-інфекції; таке втручання рекомендовано проводити за акушерськими та іншими медичними показаннями.

Профілактика ВІЛ-інфекції у новонароджених залишається важливим аспектом ППМД, тому в цій настанові для матерів, що почали отримувати АРТ на пізніх термінах вагітності, рекомендовано використовувати посилені заходи профілактики, які передбачають більш тривалу профілактику з використанням декількох препаратів (див. розділ 4.4.7).

Джерела:

Packages of interventions: family planning, safe abortion, maternal, newborn, child health. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/fch_10_06/en).

Consolidated guidelines on HIV testing services. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Pregnancy, childbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/924159084X/en).

IMAI/IMPAC clinical training for integrated PMTCT services. Geneva, World Health Organization (<http://www.who.int/hiv/topics/mtct/training/en>).

Option B/B+ toolkit, updated version May 2015. Geneva: Interagency Task Team on the Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Children. 2015

(<http://www.emtct-iatt.org/toolkit>).

Monitoring & evaluation framework for antiretroviral treatment for pregnant and breastfeeding women living with HIV and their infants. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/mtct/iatt-me-framework/en>).

WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/postnatal-care-recommendations/en).

4.4.2. Комбінації з фіксованим дозування та схеми, які приймають один раз на добу

Рекомендація

НОВЕ

При проведенні АРТ перевагу слід надавати КФД та схемам, які приймають один раз на добу (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Передумови

З 2003 р. ВООЗ визнає потенційні переваги КФД та схем, які приймають один раз на добу, для АРТ. ВООЗ рекомендує також впровадження КФД у лікуванні інших захворювань, а саме – ТБ та малярії, з метою покращення прихильності, спрощення процесу призначення та закупівлі, а також зниження кількості помилок при призначенні лікарських засобів (298, 299). Існують нові АРВ-препарати та лікарські форми, застосування яких має доказову базу, дозволяючи провести ретельне оцінювання клінічного та програмного впливу схем КФД, які приймають один раз на добу.

Обґрунтування та доказові дані

У двох систематичних оглядах оцінювали переваги КФД (233) та схем, які приймають один раз на добу (300).

За даними першого огляду, до якого увійшло 21 дослідження, виявлено тенденцію до більш високого рівня прихильності до лікування серед осіб, які отримували КФД, порівняно із людьми, що приймали окремі таблетки; це стосувалось як рандомізованих досліджень, так і обсерваційних когортних досліджень (233). Також у рандомізованих та обсерваційних когортних дослідженнях у людей, що приймали КФД, спостерігали тенденцію до виникнення більш вираженої вірусологічної супресії. За даними усіх досліджень, пацієнти надавали переваги КФД. Загальну якість доказових даних визначили як середню для рандомізованих досліджень та як низьку – для обсерваційних досліджень. За даними другого огляду, що включав 19 рандомізованих досліджень, середній рівень прихильності до схем, які приймають один раз на добу, був вищим порівняно зі схемами, які приймають двічі на добу (300). Загальну якість доказових даних визначили як середню через ризик виникнення систематичної похибки.

Адміністративна група із розроблення настанов зробила висновок, що рекомендації на користь застосування КФД та схем, які приймають один раз на добу, повинні бути наполегливими з огляду на те, що пацієнти явно віддають їм перевагу, про що свідчить покращена якість життя (301–304), задоволеність людей (302, 304–306), їх прихильність до такого лікування (302,

303, 307, 308) та простота використання схем (309). Керівники програм та постачальники також визнали ці переваги (310).

Впровадження рекомендацій

Деякі рекомендовані ВООЗ схеми на сьогодні відсутні у формі КФД, зокрема для дітей молодшого віку, що заохочує виробників досліджувати можливість створення комбінованих форм препаратів. У випадку заміни лікарського засобу через непереносність, протипоказання або розвиток резистентності пацієнти можуть бути змушені перейти на окремі таблетки; в таких випадках необхідно проводити додаткові консультації щодо прихильності для забезпечення успішності таких змін. Нарешті, в деяких країнах схеми КФД дорожчі, ніж відповідні схеми, що складаються з окремих таблеток, тому донорам та постачальникам знадобиться знайти баланс між вартістю та перевагами.

4.4.3. АРТ першого ряду для підлітків

Рекомендації	
Схема АРТ першого ряду для підлітків повинна складатися з двох НІЗТ, одного ННІЗТ або одного ІІЛІ:	
• TDF+3TC (або FTC)+EFV у формі КФД є рекомендованою схемою при початку АРТ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних);	
• TDF+3TC (або FTC)+DTG або TDF+3TC (або FTC)+EFV ₄₀₀ ^a	НОВЕ
можна використовувати як альтернативні схеми для початку АРТ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).	
Якщо застосування рекомендованих схем є неможливим через протипоказання або відсутність, слід застосовувати один з таких альтернативних варіантів (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних):	
ABC+3TC+EFV	
ABC+3TC+NVP	
AZT+3TC+EFV	
AZT+3TC+NVP	
TDF+3TC (або FTC)+NVP	
Примітка. ^a EFV в нижчій дозі (400 мг/добу).	

Таблиця 4.3. Узагальнені рекомендації щодо схем АРТ першого ряду для підлітків

Рекомендовані схеми ^a	TDF+3TC (або FTC)+EFV
Альтернативні схеми	TDF (або ABC)+3TC (або FTC)+DTG
	TDF (або ABC)+3TC (або FTC)+EFV ₄₀₀
	ABC+3TC+EFV
	ABC+3TC+NVP
	AZT+3TC+EFV

	AZT+3TC+NVP
	TDF+3TC (або FTC)+NVP
За особливих обставин ^{b,c}	Схеми, що містять посилені ІІ

Примітка. ^a На сьогодні досвід застосування EFV та DTG у низьких дозах серед підлітків є обмеженим. При застосування EFV в дозі 400 мг/добу обмежень за віком або масою тіла немає; його можна застосовувати при вазі від 20 кг (див. Додаток 11С), тоді як застосування DTG затверджено тільки для підлітків від 12 років вагою від 40 кг (311). Крім того, дані щодо безпеки застосування та фармакокінетики при коінфекції ТБ під час вагітності все ще недоступні.

^b До особливих обставин можуть належати ситуації, коли рекомендовані або альтернативні схеми можуть бути недоступними або недоцільними через виражену токсичність, очікувану лікарську взаємодію, проблеми в управлінні закупівлями та постачанням або за інших причин.

^c Використання d4T як варіанту лікування першого ряду необхідно відмінити.

Передумови

Вкрай важливим є визначення схеми, що найбільше підходить для підлітків, з огляду на задокументований ризик низької прихильності серед підлітків порівняно із дорослими (143, 144), що може призвести до невдачі лікування та розвитку ВІЛ ЛР (145).

Профіль токсичності рекомендованих схем для дорослих, зокрема вплив EFV у стандартному дозуванні щодо ЦНС, є потенційною проблемою через можливий вплив цих побічних реакцій на якість життя та рівень прихильності. З огляду на це для підлітків було запропоновано більш прийнятні та щадні схеми, але їхнє впровадження із збереженням узгодженості схем залишається проблематичним.

Зведеною настановою із застосування АРВ-препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції ВООЗ 2013 р. рекомендовано починати лікування підлітків за схемами, що містять EFV в комбінації з TDF+FTC або 3TC для зменшення кількості таблеток та сприяння узгодженості зі схемами та лікарськими формами для дорослих. Нові рекомендації 2015 р. ґрунтуються на ретельному оцінюванні ризиків та переваг, враховуючи фактори, яким віддають перевагу підлітки-ЛЖВ, а також на користі, яку програми можуть мати завдяки повному узгодженню з рекомендаціями щодо лікування першого ряду для дорослих.

Обґрунтування та доказові дані

Було проведено два систематичні огляди (312, 313) для оцінювання альтернативних варіантів схем першого ряду для підлітків, але було знайдено лише одне рандомізоване контрольоване дослідження із застосування схеми першого ряду на основі ННІЗТ порівняно з ІІ. Рандомізоване контрольоване дослідження РЕНРАСТ 1 (314) було проведено у країнах з високим та середнім рівнем доходів (Європа, США, Бразилія, Аргентина, Багами та Пуерто Ріко) та включало підлітків. Через 4 роки після початку АРТ не було виявлено жодних значущих відмінностей між двома групами з огляду на ефективність та токсичність, а результати не відрізнялися залежно від віку. Проте загальна якість доказових даних низька через значну опосередкованість даних, оскільки

група підлітків була недостатньою у популяції дослідження (медіанний вік становив 6,5 року) та в багатьох з них було застосовано схему, що містила NVP або нелфінавір, а не рекомендовані на сьогодні схеми першого ряду. Загалом, потенційне застосування схем на основі ІП у терапії першого ряду є доцільним, але може ускладнити програми лікування через навіть більшу диверсифікацію використання лікарських засобів в різних вікових групах.

З огляду на це та недостатню кількість доказових даних, є можливість екстраполювати доказові дані щодо дорослих та рекомендувати повне узгодження схем першого ряду для підлітків. Таким чином, схеми на основі DTG та EFV при застосуванні у низькій дозі є рекомендованими альтернативними схемами за умови, коли вони є наявними та відповідають віку. Ці варіанти вважаються особливо доречними для підлітків з огляду на потенційне зменшення кількості побічних ефектів та зниження частоти виникнення ВІЛ ЛР (269). DTG, застосування якого зараз дозволено у підлітків віком від 12 років та вагою від 40 кг (315), має дуже сприятливий генетичний бар'єр до резистентності, який може знизити ризик виникнення селекції мутацій резистентності, навіть за умови низької прихильності до лікування (316). Проте через відсутність конкретних порівняльних доказів із досліджень існує деяка невизначеність щодо застосування цих схем у підлітків.

Клінічні аспекти

Загалом, при виборі схем для підлітків слід враховувати необхідність використання дієвих та щадних схем першого ряду для мінімізації токсичності; зручність прийому лікарських засобів один раз на добу та застосування КФД за будь-якої можливості; рекомендацію щодо використання аналогів, які не містять тимідин – ABC або TDF – у схемах першого ряду для максимізації відповіді на AZT у схемах АРТ другого ряду; узгодженість рекомендованих схем для підлітків з таким схемами для дорослих.

Окремої уваги клініцистів та інших надавачів медичної допомоги потребують питання можливості та шляхів внесення змін до схем для стабільних з клінічної точки зору підлітків, які почали застосування АРТ в дитинстві. У міру того, як діти дорослішають, з'являється більше варіантів лікування з перевагами над поточними схемами першого ряду, а саме – КФД, покращений профіль токсичності та переваги щодо дозування. Зміна схем АРТ клінічно стабільних підлітків може спростити процес управління лікуванням та узгодити схеми, що використовуються зараз. Вибір між повною зміною схеми та заміною одного лікарського засобу необхідно робити з урахуванням узгодженості зі схемами для дорослих та зручності лікарських засобів, які приймають один раз на добу, у найкращій наявній лікарській формі. У таблиці 4.4 узагальнено відповідні аспекти для спрощення та узгодження АРТ для підлітків, що не зазнали минулому невдачі лікування.

Таблиця 4.4. Розгляд аспектів спрощення та узгодження АРТ для підлітків, у яких не було досвіду терапевтичної невдачі лікування при застосуванні будь-якої схеми у минулому^a

Схема, що містить:	Рекомендація	Індивідуальні переваги	Програмні переваги
d4T	Зміна d4T на відповідний за віком НІЗТ згідно із схемою, рекомендованою національною програмою.	Зниження ризику токсичності, пов'язаного із застосуванням d4T. Можливість покращення прихильності до лікування внаслідок прийому один раз на добу (якщо обрані ABC або TDF).	Узгодження зі схемами для дорослих.
LPV/r	Потреби у зміні немає, але слід розглянути можливість заміни LPV/r на EFV ₆₀₀ ^b , EFV ₄₀₀ ^c або DTG.	Можливість покращення прихильності до лікування внаслідок прийому один раз на добу. Зменшення ризику виникнення метаболічних змін.	Узгодження зі схемами для дорослих. Збереження ІП для АРТ другого ряду.
AZT	Потреби у зміні немає, але можна розглянути заміну на TDF.	Можливість покращення прихильності до лікування внаслідок прийому один раз на добу (якщо застосовується EFV або DTG). Можливість зниження ризику виникнення гострої анемії.	Узгодження зі схемами для дорослих.
ABC	Потреби у зміні немає, але можна розглянути заміну на TDF, особливо для підлітків вагою більше 35 кг.	Можливість застосування КФД (якщо також застосовується EFV).	Узгодження зі схемами для дорослих.
NVP	Потреби у зміні немає, але можна розглянути перехід на EFV ₆₀₀ ^b , EFV ₄₀₀ ^c або DTG.	Можливість покращення прихильності внаслідок прийому	Узгодження зі схемами для дорослих.

Схема, що містить:	Рекомендація	Індивідуальні переваги	Програмні переваги
		один раз на добу (при поєднанні з TDF).	

Примітка. ^a Визначено відповідно до критеріїв визначення невдачі лікування, затверджених на національному рівні, бажано, з використанням тестування на вірусне навантаження, якщо це можливо та доцільно.

^b EFV при стандартному дозуванні (600 мг/на добу).

^c EFV при зниженому дозуванні (400 мг/на добу).

Прогалини у наукових дослідженнях

Тривала ефективність і безпека застосування TDF та EFV або DTG у рекомендованих схемах для підлітків вимагають подальшого дослідження. Необхідним є виявлення більшої кількості даних щодо впливу TDF на кісткову тканину, зріст та профілі ниркової токсичності серед підлітків, зокрема в умовах недостатнього харчування, затримки росту та загального розвитку (наприклад, у пубертатний період). Так само побічні реакції внаслідок застосування EFV у підлітковому віці, зокрема вплив щодо ЦНС, вимагають подальшого вивчення для того, щоб гарантувати безпечне узгодження із схемами для дорослих. Системи нагляду за токсичністю, впроваджені на фоні АРТ, зокрема для нових схем, що містять DTG або EFV у низькій дозі, можуть надати дані для кращого розуміння частоти виникнення та клінічної значущості токсичності. Крім того, необхідно визначити пріоритетність досліджень, що проводяться з метою отримання інформації для розроблення лікарських форм тривалої дії вже існуючих та нових сполук, які можуть бути особливо корисними для населення.

4.4.4. АРТ першого ряду для дітей віком 3–10 років

Рекомендації
У дітей віком від 3 до 10 років необхідно застосовувати одну з наведених нижче основних схем НІЗТ, за порядком наведення (умовна рекомендація, середня якість доказових даних ^a):
• ABC+3TC; • AZT або TDF+3TC (або FTC).
У дітей віком понад 3 роки EFV є рекомендованим ННІЗТ при лікуванні першого ряду, NVP є рекомендованою альтернативою (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).
Примітка. ^a Силу доказових даних переглянуто у 2015 р.

Таблиця 4.5. Узагальнені рекомендації щодо схем АРТ першого ряду для дітей віком 3-10 років

Рекомендовані схеми	ABC+3TC+EFV
Альтернативні схеми	ABC+3TC+NVP AZT+3TC+EFV

	AZT+3TC+NVP TDF+3TC (або FTC)+EFV TDF+3TC (або FTC)+NVP
--	---

Передумови

Незважаючи на покращений доступ до діагностики у ранньому віці та загальну доступність декількох КФД, які підходять дітям, покриття АРТ серед дітей значно відстає від такого серед дорослих (317). Рекомендації щодо лікування дітей необхідно впроваджувати на всіх рівнях системи охорони здоров'я, зокрема на первинній ланці, та це повинні робити й надавачі послуг ВІЛ, а не лише педіатри.

Для дітей від 3 років та старше «Зведеною настановою із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ 2013 р. рекомендовано починати АРТ зі схеми із вмістом EFV у поєднанні з основним НІЗТ. Незважаючи на відсутність прямих порівнянь, рекомендовані основні НІЗТ, за порядком наведення, включають ABC+3TC, AZT або TDF+3TC (або FTC). Хоча з 2013 р. з'явилися більш ефективні та краще переносні лікарські засоби, зокрема DTG, для дорослих та підлітків, EFV залишається єдиним загальнодоступним варіантом для забезпечення узгодженості схем для різних вікових груп. Водночас з'явилися нові доказові дані для обґрунтування вибору основного НІЗТ (318), що призвело до перегляду рекомендацій у 2015 р.

Обґрунтування та доказові дані

Було проведено систематичний огляд для порівняння ефективності та безпеки застосування схем, що містять ABC, зі схемами, що містять AZT та TDF. Було визначено лише одне рандомізоване контрольоване дослідження, в якому порівнювали різні основні НІЗТ у комбінації з ННІЗТ у великій когорті дітей з Африки. Дані цього дослідження (318) свідчать про порівнянність ABC та AZT з огляду на клінічну, імунологічну та вірусологічну відповіді, а також безпеку та переносність. Проте вибір НІЗТ першого ряду впливає на АРТ другого ряду, а невдача лікування AZT призводить до акумуляції тимідинааналогових мутацій, що знижує чутливість до ABC або TDF у подальших схемах (за наявності двох або більше тимідинааналогових мутацій). Саме тому, схема ABC+3TC повинна залишатися рекомендованим варіантом основної схеми НІЗТ першого ряду при лікуванні дітей цієї вікової групи.

Систематичний огляд не виявив жодних досліджень, які б містили пряме порівняння TDF із AZT або ABC. Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США (FDA) та Європейська агенція з лікарських засобів ухвалили використання TDF для дітей віком старше 2 років у 2011 р. (319, 320), надавши можливості запропонувати однакові схеми для дітей та дорослих. Узгодження рекомендацій щодо лікування за схемам, що застосовуються при лікуванні дорослих, може покращити доступ дітей до АРТ. Інші переваги застосування TDF включають можливість його комбінування з 3TC та EFV для створення дієвої схеми для дітей, яку приймають один раз на добу (321, 322). Крім того, той факт, що резистентність ВІЛ до TDF – зокрема мутації K65R – може посилити противірусний ефект AZT у наступних схемах, може зробити TDF вдалим вибором для лікування

першого ряду (323–325). Проте досвід застосування TDF у дітей молодшого віку досить обмежений і хоча застосування TDF пов'язано із зниженням рівня МЩКТ (326), динаміка, тривалість та наслідки цих змін (подальші особливості росту та ризик виникнення переломів) окреслені нечітко. За даними систематичного огляду щодо токсичності TDF (327), зниження показників ниркової функції у динаміці (кліренс креатиніну, гіпофосфатемія, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ) та МЩКТ на 24-му тижні свідчить про можливість виникнення токсичності, пов'язаної із застосуванням TDF, у дітей та підлітків, подібної до такої у дорослих (328, 329). Проте даних все ще недостатньо і токсичність щодо нирок та кісткової тканини у дітей та підлітків, які зростають, все ще викликає занепокоєння. Крім того, лікарські форми TDF для дітей молодшого віку не є загальнодоступними і на сьогодні відсутні дитячі КФД із вмістом TDF. ABC має багато спільних з TDF переваг (дозування один раз на добу та сприятливий профіль резистентності), але на відміну від TDF, застосування ABC серед дітей досліджено краще, він добре переноситься та не викликає токсичності щодо кісткової тканини та нирок. ABC також наявний у педіатричній КФД, але він значно дорожчий за інші НІЗТ. У людей з алельним геном HLA-B*5701 він може викликати потенційно летальну реакцію гіперчутливості. Реакція гіперчутливості може вражати до 3–4% дітей європеїдної та монголоїдної раси, але дуже рідко зустрічається серед дітей негроїдної раси (330). Дані систематичного огляду свідчать, що застосування ABC не супроводжується високими показниками токсичності або припиненням лікування через її виникнення, отже ABC можна безпечно застосовувати у АРТ першого та другого ряду для дітей та підлітків (331).

За даними огляду доказових даних, проведеного у 2013 р., EFV має кращий профіль короткострокової токсичності та його застосування пов'язано із кращою вірусологічною відповіддю порівняно із застосуванням NVP (332, 333). Водночас через наявність КФД більшість дітей зараз лікують із застосуванням схем, що містять NVP, тоді як у дорослих в якості рекомендованого ННІЗТ все частіше обирають EFV. Дітям з добре контрольованим ВІЛ та у стабільному стані на фоні застосування схем, що містять NVP, не слід замінювати NVP на EFV, проте EFV може виявитися кращим варіантом для тих, хто починає прийом АРВ-препаратів з іншими лікарськими засобами, які приймають один раз на добу.

Клінічні аспекти розширення охоплення АРТ у дітей

Загалом, при виборі схем для цієї вікової групи слід враховувати:

- важливість використання дієвих схем першого ряду;
- зручність дозування (один раз на добу) та використання КФД за кожної можливості;
- рекомендацію щодо використання аналогів, що не містять тимідин – ABC або TDF – у схемах першого ряду для максимізації відповіді на AZT у схемах АРТ другого ряду;
- необхідність узгодження рекомендацій щодо лікування більш старших дітей з такими рекомендаціями для підлітків та дорослих.

Важливим аспектом, що потребує обговорення за участю клініцистів та інших надавачів медичної допомоги, є питання можливості та шляхів внесення

змін до схем для стабільних з клінічної точки зору дітей. У міру того, як діти дорослішають, можуть з'явитися нові КФД з перевагами щодо поточних схем першого ряду, зокрема із покращеним профілем токсичності або із зручнішим способом дозування. Можна розглянути можливість заміни схем АРТ у клінічно стабільних осіб для спрощення управління лікуванням та узгодження схем, що використовуються зараз. Відповідні аспекти наведено у таблиці 4.6.

Таблиця 4.6. Розгляд аспектів спрощення та узгодження схем АРТ для дітей, у яких не було досвіду терапевтичної невдачі лікування при застосуванні будь-якої схеми у минулому^a

Схема, що містить:	Рекомендація	Індивідуальні переваги	Програмні переваги
d4T	Відповідно до рекомендованої національною програмою схеми, заміна d4T на НІЗТ, який відповідає віку.	Зниження ризику токсичності, пов'язаної із застосуванням d4T. Можливе покращення прихильності до лікування внаслідок дозування один раз на добу (якщо обрані ABC або TDF).	Узгодження зі схемами для дорослих.
LPV/r	Потреби у зміні немає, але слід розглянути заміну LPV/r з NVP або EFV, якщо є стійка вірусологічна відповідь на LPV/r.	Можливе підвищення прихильності до лікування внаслідок покращення смакових якостей та застосування більш зручних лікарських форм КФД (таблетки один раз на добу). Зниження ризику виникнення метаболічних змін.	Узгодження зі схемами для дорослих. Збереження ІП для АРТ другого ряду. Відсутність вимог щодо «холодового ланцюгу». Зниження вартості лікарських засобів.
AZT	Потреби у зміні немає, але можна розглянути заміну на ABC або TDF.	Можливе покращення прихильності до лікування внаслідок дозування один раз на добу (якщо застосовується EFV). Можливе зниження ризику виникнення гострої анемії.	Узгодження зі схемами для дорослих.
ABC	Потреби у зміні немає, але можна розглянути заміну на	Можливим є застосування КФД	Узгодження зі схемами для дорослих.

Схема, що містить:	Рекомендація	Індивідуальні переваги	Програмні переваги
	TDF, особливо у підлітків, що мають масу тіла вище 35 кг.	(якщо застосовується EFV).	
NVP	Потреби у зміні немає, але можна розглянути перехід на EFV, зокрема у дітей віком від 3 років.	Можливе покращення прихильності до лікування внаслідок дозування один раз на добу (у поєднанні з ABC або TDF).	Узгодження зі схемами для дорослих.

Примітка. ^a Визначено відповідно до критеріїв невдачі лікування, прийнятих на національному рівні, бажано за допомогою визначення вірусного навантаження, якщо це можливо.

Прогалини у наукових дослідженнях

Тривала ефективність та безпека застосування TDF, ABC та EFV і рекомендованих комбінацій потребують подальшого вивчення. Потрібно отримати більше даних щодо впливу TDF на кісткову тканину, зріст та профілі ниркової токсичності серед дітей, зокрема за умов недостатнього харчування та припинення росту. Так само, побічні реакції, що виникають внаслідок застосування EFV, зокрема у підлітковому віці, а саме – вплив на ЦНС, вимагають подальшого дослідження для гарантування безпечного узгодження зі схемами для лікування дорослих. Системи нагляду за токсичністю, впроваджені на фоні АРТ, можуть надати дані для кращого розуміння частоти та клінічної значущості такої токсичності. Крім того, фармакокінетичні дослідження, проведені для обґрунтування створення кращих КФД та впровадження більш нових, дієвих та менш токсичних компонентів, а саме – ІПЛІ та тенофовіру алафенамід фумарату (ТАФ), залишаються вкрай важливими для цієї групи населення.

4.4.5. АРТ першого ряду для дітей віком до 3 років

Рекомендації
Для немовлят та дітей до 3 років основним НІЗТ для схеми АРТ повинен бути ABC або AZT+3TC (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних) ^a .
Схему на основі LPV/r необхідно застосовувати як схему АРТ першого ряду для всіх дітей-ЛЖВ молодше 3 років (36 міс) незалежно від застосування ННІЗТ. Якщо застосування LPV/r не є доцільним, необхідно починати лікування за схемою на основі NVP (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).
За умови можливості проведення моніторингу вірусного навантаження, слід розглянути заміну LPV/r на EFV у 3-річному віці після досягнення

вірусологічної супресії (умовна рекомендація, середня якість доказових даних)^a.

Для немовлят та дітей віком менше 3 років, що живуть з ВІЛ, ABC+3TC+AZT рекомендовано як варіант для тих з них, в кого розвинувся ТБ на фоні застосування схеми АРТ, що містить NVP або LPV/r. Після завершення протитуберкульозної терапії застосування цієї схеми слід припинити та повернутися до застосування первинної (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Примітка. ^a Переглянуто у 2015 р.

Джерело:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Передумови

Оптимізація АРТ першого ряду для дітей віком менше 3 років є вкрай важливою для досягнення ефективного та швидкого контролю реплікації вірусу з огляду на високе вірусне навантаження та швидке зростання немовлят. Фактори, що можуть призвести до пошуку альтернативних підходів до лікування порівняно з тими, що застосовуються у дорослих, включають обмежену кількість наявних лікарських засобів у відповідних лікарських формах, тривалу токсичність АРВ-препаратів, проблеми прихильності та можливість наявності ВІЛ ЛР через використання АРВ-препаратів для ППМД (337).

На основі доказових даних рандомізованих контрольованих досліджень, які виявили перевагу застосування схем на основі LPV/r над схемами на основі NVP для лікування дітей (338–340), «Зведеною настановою із використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції ВООЗ» 2013 р. (9) рекомендовано застосування схем на основі LPV/r для лікування дітей віком до 36 міс незалежно від попередньо проведеного лікування із ННІЗТ. Через відсутність надійних доказових даних щодо порівняння основних НІЗТ, застосування ABC та AZT у комбінації з 3TC рівною мірою рекомендовано як і застосування основних НІЗТ, яким надають переваги, при лікуванні дітей віком молодше 3 років.

Для вирішення проблем, пов'язаних із застосуванням схем на основі LPV/r, або отримання дієвих альтернатив в умовах, коли застосування LPV/r не є доцільним або є проблематичним через високу розповсюдженість ТБ, рекомендовано також застосування альтернативних стратегій. Такі стратегії включали заміну LPV/r на ННІЗТ (EFV, для дітей віком від 3 років) після досягнення вірусологічної супресії або після застосування схем з НІЗТ для дітей, в яких розвинувся ТБ під час лікування за схемою АРТ із вмістом NVP або LPV/r.

З 2013 р. з'явилися нові доказові дані для обґрунтування вибору основного НІЗТ (318) та безпеки й ефективності стратегій для заміни LPV/r на

ННІЗТ після досягнення вірусологічної супресії (341, 342). Це призвело до перегляду рекомендацій у цій настанові.

Таблиця 4.7. Узагальнені рекомендації щодо схем АРТ першого ряду для дітей віком менше 3 років

Рекомендовані схеми	ABC ^a або AZT+ 3TC+LPV/r ^b
Альтернативні схеми ^c	ABC ^a або AZT+3TC+NVP
За особливих обставин ^d	ABC ^a або AZT+3TC+RAL ^e

Примітка. ^a Враховуючи загальний принцип використання аналогів без вмісту тимідину у схемах першого ряду та тимідин-вмісних аналогів у схемах другого ряду, за будь-якої можливості, ABC необхідно вважати НІЗТ, якому слід надавати перевагу. Необхідно враховувати наявність та вартість.

^b За рекомендаціями FDA США, використання LPV/r у формі рідини для перорального застосування слід уникати у недоношених немовлят (народжених на 1 міс або більше раніше очікуваної дати пологів) до 14-го дня після очікуваної дати пологів та у малюків до 14-го дня після народження (335). Дозування для дітей віком до 6 тижнів слід обчислювати на основі площі поверхні тіла (див. Додаток 11С). Обмеження також стосуються застосування LPV/r у формі гранул у немовлят віком до 3 міс. Додаткову інформацію щодо оптимального застосування цієї лікарської форми буде наведено із появою нових даних (335).

^c Можуть виникнути складнощі при початку лікування у перші два тижні життя після встановлення раннього діагнозу або народження, зокрема у випадку недоношеності або низької маси тіла при народженні. За таких умов необхідно починати застосування схеми на основі NVP та вмістом AZT і 3TC, та за першої ж можливості NVP слід замінити на LPV/r, бажано у віці двох тижнів, коли стане можливим прийом LPV/r у формі сиропу (див. Додаток 11С). В умовах, коли LPV/r у формі сиропу є недоступним та LPV/r у формі гранул є єдиною доступною лікарською формою, прийом NVP слід продовжувати до трьох місяців, проводячи ретельний клінічний моніторинг дітей з високим ризиком виникнення резистентності до ННІЗТ (а саме – дітей з подовженою постнатальною профілактикою на основі NVP або за наявності задокументованої невдачі лікування матері із застосуванням ННІЗТ).

^d Особливі обставини можуть включати ситуації, коли рекомендовані або альтернативні схеми відсутні чи не підходять через значну токсичність, очікувані взаємодії лікарських засобів, проблеми з управлінням закупівлею або постачанням тощо.

^e RAL ухвалений для застосування у немовлят та дітей віком від 4 тижнів, проте доказових даних щодо застосування RAL як препарату першого ряду у немовлят та дітей молодшого віку бракує (336). Використання цього НІЗТ можна розглядати, за його наявності, у випадках поганої переносності або складнощів при застосуванні LPV/r, пов'язаних із прийомом, зокрема в умовах, де внаслідок швидкого розширення лікування матерів немовлята та діти мають дуже високий ризик наявності вірусу резистентності до ННІЗТ. Проте при застосуванні RAL необхідно враховувати складнощі, пов'язані із прийомом існуючих препаратів у формі гранул – хоча вони і є прийнятними для застосування у немовлят віком від 4 тижнів, такі препарати слід розчиняти у воді перед прийомом. Хоча RAL у формі жувальних таблеток розглядається як потенційна альтернатива, додаткову інформацію щодо доречності застосування цієї лікарської форми буде наведено із появою нових даних.

Обґрунтування та доказові дані

Рекомендована схема на основі LPV/r при лікуванні немовлят та дітей молодшого віку

За даними систематичного огляду двох рандомізованих контрольованих досліджень (338–340), у дітей до 36 міс відзначено більш низький ризик переривання терапії та виникнення вірусологічної невдачі або смерті, якщо в них застосовують схему на основі LPV/r замість NVP. На 24-му тижні, було відзначено перевагу LPV/r над NVP незалежно від прийому ННІЗТ для ППМД (338). Крім того, нагляд за лікарською резистентністю у дітей віком до 18 міс (343, 344) свідчить про наявність додаткових доказів щодо резистентності до ННІЗТ, яку можна виявити навіть у немовлят та дітей молодшого віку, що живуть з ВІЛ, які не приймали ННІЗТ для ППМД в минулому, або у тих, чий статус щодо прийому ННІЗТ в минулому невідомий, і це свідчить про те, що факт прийому ННІЗТ для ППМД може не бути надійним маркером для визначення дітей з більш високим ризиком виникнення резистентності до ННІЗТ. Відомо, що LPV/r має кращий профіль резистентності, який захищає від селекції резистентності до НІЗТ без загрози щодо використання інших ПП у схемах другого ряду (314, 323, 345, 346). Крім того, за даними рандомізованого контрольованого дослідження, в якому порівнювали застосування LPV/r зі схемами АРТ на основі NVP або EFV серед дітей в Уганді, що отримували комбінацію препаратів артеметер+люмефантрин для лікування малярії, потенційну перевагу можна отримати шляхом значного зниження захворюваності на малярію серед дітей, які отримують АРТ на основі LPV/r (347).

У деяких країнах з обмеженими ресурсами можуть виникнути складнощі щодо забезпечення лікуванням за схемами на основі LPV/r немовлят та дітей віком до 3 років. Наявний зараз LPV/r у формі сиропу слід зберігати в умовах «холодового ланцюга» до моменту видачі. Як зазначають опікуни та медичні працівники, сироп неприємний на смак, через що існує ризик зниження показників прихильності до лікування. Крім того, ризик виникнення метаболічних ускладнень серед дітей, які починають прийом LPV/r у ранньому віці, невідомий. Було доведено, що LPV/r у формі гранул – термостабільна лікарська форма, яка нещодавно була попередньо ухвалена FDA США (348, 349) – є більш прийнятним для батьків та опікунів варіантом, ніж сироп (350), та очікується, що завдяки цьому буде підвищено доцільність цієї рекомендації. Проте смакові якості залишаються неоптимальними та все ще існує деяка невизначеність щодо найкращого шляху прийому цієї лікарської форми грудними дітьми віком до 3 міс (335). Обидві лікарські форми LPV/r є дорожчими за NVP, а застосування LPV/r на фоні протитуберкульозної терапії є складним через зниження рівнів лікарських засобів рифампіцином.

Запропоновано альтернативні підходи для вирішення цих проблем. У рандомізованих контрольованих дослідженнях (312) було оцінено стратегію, при якій починають з прийому LPV/r, а потім, після підтвердження вірусологічної супресії, його замінюють на ННІЗТ (NVP або EFV). Метою

таких стратегій, що виключають ІІ, є скорочення термінів застосування LPV/r, забезпечення більш простого підходу до продовження лікування та збереження варіанту лікування на основі ІІ для АРТ другого ряду. За даними систематичного огляду (341, 342, 351, 352), в умовах клінічного дослідження цей підхід є безпечним та ефективним для дітей із стійкою вірусологічною супресією, досягнутою після застосування терапії першого ряду на основі LPV/r, зокрема за умови відсутності резистентності ВІЛ до ННІЗТ на початку АРТ (352). Ця стратегія продемонструвала кращі результати при зміні LPV/r на EFV порівняно із заміною на NVP у дітей віком від трьох років (341), що призвело до перегляду рекомендацій у 2015 р. Проте все ще існує невизначеність щодо доцільності впровадження цієї стратегії у дітей, чий матері приймали АРВ-препарати під час вагітності та отримували стандартну або посилену післяпологову профілактику під час годування груддю. Під час проведення рандомізованих контрольованих досліджень, що обґрунтовують застосування цього підходу, було визначено вірусологічну супресію ≤ 400 копій/мл (342, 351) або < 50 копій/мл (341) з метою виявлення дітей, для яких безпечний перехід з LPV/r на ННІЗТ є більш доцільним. Слід зазначити, що використання більш високого граничного показника для визначення вірусного навантаження у контексті цієї стратегії не досліджували. Крім того, цей підхід також може ускладнити програми лікування та, через потребу у проведенні вірусного моніторингу, він є актуальним лише за умови можливості визначення вірусного навантаження та/або генотипу.

Вибір НІЗТ для немовлят та дітей молодшого віку

Метою вибору НІЗТ повинно бути створення найбільш доцільної міцної та надійної основи із мінімальною токсичністю та вартістю. При проведенні систематичного огляду визначено одне рандомізоване дослідження, в якому порівнювали ефективність та безпеку різних основних НІЗТ (312). При застосуванні ABC та AZT у комбінації з 3ТС відзначено порівнянні показники клінічної, імунологічної та вірусологічної відповіді, а також профілю безпеки та переносності (318). Проте вибір НІЗТ першого ряду впливає на АРТ другого ряду, а невдача лікування при застосуванні AZT може призвести до акумуляції тимідинаналогових мутацій, що знижує чутливість до ABC або TDF у наступних схемах (за наявності двох та більше тимідинаналогових мутацій). Майбутній ризик є вищим при застосуванні схеми на основі ННІЗТ; таким чином, застосування класу препаратів ННІЗТ у складі схеми на основі LPV/r може бути менш проблематичним. І навпаки, резистентність ВІЛ до ABC зберігає, або навіть підвищує, чутливість ВІЛ до AZT при застосуванні у схемах другого ряду (354).

Хоча перевага може надаватися ABC з огляду на послідовність АРТ (354) та узгодженість зі схемами для більш старших дітей, цей препарат не завжди наявний в умовах обмежених ресурсів. Крім того, вартість ABC може стати значною перешкодою на шляху до впровадження його до схем лікування у багатьох країнах, зокрема при комбінуванні з LPV/r. Ці фактори разом із результатами технічних консультацій щодо оптимізації (355) педіатричних

АРВ-препаратів призвели до того, що рекомендації, розроблені у 2013 р., залишились без змін.

З 2010 р. ВООЗ рекомендує виводити d4T з використання через його тривалу токсичність. З 2013 р. рівень застосування d4T значно знижено як серед дітей, так і серед дорослих. Тому доступ до АВС є вкрай важливим за умови, коли AZT не може бути рекомендованим через високий ризик виникнення анемії (наприклад, при епідемії малярії).

Клінічні аспекти

Загалом, при виборі схем лікування для цієї групи слід спиратися на такі аспекти:

- важливість наявності дієвої схеми першого ряду з доказами хорошої вірусологічної відповіді, як зазначено у рандомізованих контрольованих дослідженнях, проведених у цій віковій групі;
- потребу вирішення проблеми збільшення доказів щодо резистентності ВІЛ до ННІЗТ серед дітей віком до 18 міс, зокрема у контексті рекомендацій щодо лікування всіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю, за схемами на основі EFV для ППМД;
- потребу у рекомендованій схемі для дітей молодше 3 років, пропонуючи також альтернативні стратегії, які залишаються менш вартісними, зберігають варіанти для лікування другого ряду та є доцільними;
- рекомендації щодо використання аналогів, що не містять тимідин, у схемах першого ряду для збереження відповіді на AZT у схемах АРТ другого ряду та для узгодження схем для старших дітей та дорослих, враховуючи додаткові витрати;
- визначення підгрупи дітей, для яких можуть бути корисними альтернативні підходи, щоб зберегти можливість використання ІІ у схемах АРТ другого ряду, як зазначено у рандомізованому контрольованому дослідженні.

Важливим питанням для розгляду надавачами медичної допомоги є проблеми, пов'язані із наданням LPV/r дітям раннього віку. Коли клініцисти прогнозують виникнення значних складнощів із зберіганням та прийомом LPV/r у формі рідини або у формі гранул, можна розглянути можливість застосування NVP (зокрема КФД на основі NVP).

Дозування LPV/r для дітей молодше 6 тижнів необхідно обраховувати за площею поверхні тіла (*див.* Додаток 11С). Крім того, застосування LPV/r у формі рідини слід уникати при лікуванні недоношених дітей або дітей, що народились у належний термін, але є молодшими за 14 днів від народження (335). Хоча LPV/r у формі гранул не потребує «холодового ланцюга» та його закупівлі не пов'язані з такими проблемами, що виникають при закупівлі сиропу, досвід прийому гранул зовсім маленькими дітьми віком до 3 міс дуже обмежений. Додаткову інформацію щодо оптимального застосування цієї лікарської форми буде наведено із появою нових даних.

Проблеми також можуть виникнути на початку лікування протягом перших двох тижнів життя після встановлення раннього діагнозу при народженні або невдовзі після народження, зокрема у випадку недоношеності або низької маси тіла. АРТ для немовлят віком до двох тижнів необхідно почати зі схеми AZT+3TC+NVP та при першій нагоді замінити NVP на LPV/r, бажано у віці двох тижнів, коли буде можливим застосування LPV/r у формі сиропу (див. Додаток 11С). Коли LPV/r у формі сиропу відсутній, а LPV/r у формі гранул є єдиною доступною лікарською формою, застосування NVP необхідно продовжувати до 3 міс, забезпечуючи клінічний моніторинг дітей з високим ризиком наявності резистентності ННІЗТ внаслідок подовженої післяпологової профілактики на основі NVP або задокументованої невдачі лікування із застосуванням ННІЗТ у матері. За наявності, RAL також можна розглядати як варіант за певних обставин, коли LPV/r у будь-якій з вище наведених лікарських форм відсутній.

Таблиця 4.8. Послідовність лікарських форм АРВ-препаратів для новонароджених, що починають лікування після народження

Режим терапії	0–2 тиж →	2 тиж – 3 міс →	3–36 міс
Рекомендована схема	AZT+3TC+NVP	ABC або AZT+3TC+LPV/r (сироп)	ABC або AZT+3TC+LPV/r (гранули)
Альтернативна схема	AZT+3TC+NVP		ABC або AZT+3TC+LPV/r (гранули)
За особливих обставин	AZT+3TC+NVP	ABC або AZT+3TC+RAL	

Прогалини у наукових дослідженнях

Додатково необхідно дослідити, якою мірою нові підходи до ППМД впливають на профіль резистентності дітей, що зазнають інфікування ВІЛ, незважаючи на прийом АРВ-препаратів. З огляду на це, необхідно зібрати більше доказових даних для підтвердження відповідного дозування та безпеки застосування схем із вмістом EFV, що є варіантами першого ряду для дітей віком до трьох років, або у рамках стратегій, при яких уникають застосування ІІ через відсутність можливості визначення вірусного навантаження або проведення генотипування. Також, необхідно провести дослідження для вивчення тривалих метаболічних наслідків застосування схем на основі LPV/r у немовлят та дітей молодшого віку. Крім того, вкрай важливо провести дослідження для пошуку покращених і більш безпечних лікарських форм LPV/r для новонароджених та альтернативних варіантів (а саме – ІІІ) з високоефективними та добре переносними лікарськими засобами, приємними на смак, які б підходили для застосування у новонароджених, немовлят та дітей молодшого віку.

4.4.6. Лікування дітей з коінфекцією ВІЛ/ТБ

ТБ є однією з найрозповсюдженіших ОІ, що вражає ВІЛ-позитивних дітей. Хоча профілактичне лікування ізоніазидом (ПІІ) наполегливо рекомендують проводити в усіх дітей-ЛЖВ у складі комплексних послуг з лікування ВІЛ, показники впровадження цієї рекомендації залишаються низькими і ТБ продовжує бути розповсюдженою причиною захворюваності та смертності (356). Ретельне відстеження та регулярне виявлення випадків також рекомендовано для забезпечення ранньої діагностики та підвищення показників виживаності. За наявності цього діагнозу, АРТ слід починати якнайшвидше, протягом 8 тижнів з початку протитуберкульозного лікування (див. розділ 4.3.5). Проте вибір схем, співставних з протитуберкульозною терапією, залишається складним, зокрема через взаємодію рифампіцину з LPV/г або NVP.

«Зведеною настановою з використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ 2013 р. на основі результатів рандомізованого контрольованого дослідження серед дітей рекомендовано використання потрібної нуклеозидної терапії (174). З цього дослідження отримано попередні доказові дані щодо ефективності потрібної нуклеозидної терапії як варіанту, що підходить дітям, які потребують протитуберкульозного лікування та вже знаходяться на АРТ, з подальшим переходом до стандартної схеми першого ряду після завершення протитуберкульозної терапії (таблиця 4.9). З 2010 р. ВООЗ рекомендує підхід «супер-підсилення» LPV/г додатковим прийомом ритонавіру (RTV) (співвідношення LPV/г 1:1 замість 1:4, тобто рівні дози LPV/г та RTV) для проведення одночасного лікування ТБ на основі рифампіцину у дітей, в яких застосовують схеми на основі LPV/г. Проміжний аналіз відкритого нерандомізованого фармакокінетичного дослідження, що зараз триває, підсилив підтримку цього підходу (357), але потрібно провести кінцевий аналіз для підтвердження цих результатів. У таблиці 4.9 узагальнено рекомендовані схеми для початку АРТ у дітей, в яких діагностовано ТБ, разом з більш розгорнутими рекомендаціями щодо вибору схеми одночасного лікування ВІЛ та ТБ.

Таблиця 4.9. Узагальнені рекомендації щодо схем АРТ для дітей, що потребують протитуберкульозної терапії

Рекомендовані схеми для дітей та підлітків, що починають АРТ під час протитуберкульозного лікування		
До 3 років		Три НІЗТ (AZT+3TC+ABC) ^с .
Понад 3 роки		Два НІЗТ+EFV.
Рекомендовані схеми для немовлят та дітей, що починають протитуберкульозне лікування під час АРТ^а		
Діти, що отримують стандартне лікування за схемою на основі ННІЗТ (два НІЗТ+EFV або NVP)	До 3 років	Продовження застосування NVP, забезпечуючи дозу 200 мг/м ² або три НІЗТ (AZT+3TC+ABC) ^с .
	Понад 3 роки	Якщо дитина приймає EFV – продовжити застосування EFV. Якщо дитина приймає NVP, замінити на EFV або три НІЗТ (AZT+3TC+ABC) ^с .
Рекомендовані схеми для немовлят та дітей, що починають протитуберкульозне лікування під час АРТ^а		
Діти, що отримують стандартне лікування на основі ІІ (два НІЗТ+LPV/r)	До 3 років	Три НІЗТ (AZT+3TC+ABC) ^с . Або продовжити застосування LPV/r, додавши RTV для досягнення повної терапевтичної дози ^д .
	Понад 3 роки	Якщо у дитини в минулому не було невдачі лікування за схемою на основі ННІЗТ: замінити на EFV ^с або три НІЗТ (AZT+3TC+ABC) ^с , або продовжувати застосування LPV/r, додавши RTV для досягнення повної терапевтичної дози ^д . Якщо у дитини в минулому була невдача лікування за схемою на основі ННІЗТ: три НІЗТ (AZT+3TC+ABC) ^с або продовжувати застосування LPV/r, додавши RTV для досягнення повної терапевтичної дози ^д . Слід розглянути можливість консультації з експертами при створенні схеми другого ряду.

Примітка. ^аСлід забезпечити оптимальне дозування рифампіцину відповідно до рекомендацій щодо дозування (див. Додаток 11С).

^бСлід замінити АРВ-препарати відповідно до схеми АРТ для даної вікової групи згідно з рекомендаціями на національному рівні щодо АРТ першого ряду.

^сЗастосування трьох НІЗТ рекомендовано лише під час проведення протитуберкульозного лікування; застосування схеми, що відповідає віковій групі, на основі ІІ або НІЗТ необхідно відновити після закінчення лікування на основі рифампіцину. За результатами

дослідження ARROW (174), ця схема повинна вважатися схемою, якій слід надавати переваги, при лікуванні дітей до 3 років, в яких застосовують схему на основі LPV/г на початку протитуберкульозної терапії. Дозвіл FDA США щодо застосовування EFV у дітей віком від 3 міс до 3 років та масою тіла понад 3,5 кг пропонує потенційну альтернативу підходу із застосуванням трьох НІЗТ (358). Схема на основі EFV для дітей віком від 3 міс до 3 років все ще залишається рекомендованою, оскільки необхідні фармакокінетичні дані для впевнення, що одночасний прийом з рифампіцином не знижує рівні препаратів нижче терапевтичного. Застосування трьох НІЗТ також необхідно розглядати як рекомендовану схему при лікуванні дітей старше 3 років з невдачею лікування за схемою на основі ННІЗТ у минулому.

^d Підвищення дози RTV до досягнення такого дозування, при якому людина приймає LPV та RTV у співвідношенні 1:1.

^e Заміну на EFV необхідно розглянути як рекомендований варіант (359); прийом EFV можна продовжувати після закінчення протитуберкульозної терапії для спрощення та узгодження зі схемами АРВ-препаратів, які застосовують для лікування дітей старшого віку.

4.4.7. Профілактика у немовлят

Досвід найкращих практик

НОВЕ

АРТ необхідно розпочинати невідкладно в усіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю, навіть якщо їх виявили на пізніх термінах вагітності або у післяпологовому періоді, оскільки найефективнішим шляхом ППМД є зниження вірусного навантаження в матері^a.

Примітка. ^a За будь-якої можливості, необхідно вживати всіх заходів для виявлення ВІЛ-позитивних вагітних жінок якомога раніше для уникнення необхідності профілактики, що пов'язана з високим ризиком.

Рекомендації

НОВЕ

Немовлята, що народжені у ВІЛ-позитивних матерів та знаходяться у групі високого ризику інфікування ВІЛ^a, повинні отримувати подвійну профілактику AZT (два рази на добу) та NVP (один раз на добу) протягом принаймні перших шести тижнів життя незалежно від того, чи вони знаходяться на грудному вигодовуванні, чи отримують суміш (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Немовлята, що знаходяться на грудному вигодовуванні та належать до групи високого ризику інфікування ВІЛ, зокрема ті немовлята, в яких вперше виявлено контакт із ВІЛ у післяпологовому періоді, повинні продовжувати профілактику новонароджених протягом додаткових 6 тижнів (всього 12 тижнів профілактики новонароджених) із застосуванням AZT (два рази на добу) та NVP (один раз на добу) або лише NVP (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Новонароджені у матерів, що знаходяться на АРТ та годують груддю, повинні отримувати профілактику новонароджених із застосуванням NVP щодня протягом шести тижнів. Якщо немовлята знаходяться на альтернативному

вигодовуванні, вони повинні отримувати профілактику новонароджених із застосуванням NVP щодня протягом 4–6 тижнів (або AZT два рази на тиждень) (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних лише для новонароджених, що знаходяться на альтернативному вигодовуванні).

Примітка. ^a Новонароджені відносяться до групи високого ризику, якщо вони:

- народжені у жінок із встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції, які отримували АРТ протягом менше 4 тижнів до часу пологів;
- народжені у жінок із встановленим діагнозом ВІЛ-інфекції та з вірусним навантаженням >1000 копій/мл за 4 тижні до пологів, якщо є можливість визначити вірусне навантаження;
- народжені у жінок, в яких ВІЛ було вперше виявлено під час вагітності або годування груддю;
- були виявлені вперше у післяпологовому періоді з негативним або позитивним результатом пренатального тестування на ВІЛ.

Джерело:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Передумови

Хоча показники передачі ВІЛ від матері до дитини останнім часом знизилися, у 2014 р. близько 220 000 новонароджених народились із ВІЛ. Було запропоновано декілька факторів для пояснення цієї ситуації, серед яких неотримання жінками антенатального тестування або лікування, пізні звернення жінок для антенатального спостереження та інфікування жінок ВІЛ під час вагітності або годування груддю. В деяких країнах вважається, що вперше виявлена ВІЛ-інфекція у матерів є значним джерелом інфікування дітей, оскільки показники передачі у такому випадку дуже високі (360, 361). Вперше виявлена ВІЛ-інфекція часто діагностується лише під час пологів або у післяпологовому періоді. Проте, за даними когортного дослідження у Зімбабве, 20% всіх випадків передачі ВІЛ, пов'язаних із годуванням груддю, відбувається серед жінок, які зазнають інфікування ВІЛ у період після пологів (362).

Попередження виникнення таких ситуацій вимагає постійної уваги до забезпечення загальнодоступного тестування та лікування в антенатальний період, а також проведення повторного тестування жінок з негативними результатами антенатального тестування під час пологів та годування груддю для виявлення можливого інфікування ВІЛ, особливо в умовах високого тягаря ВІЛ. Водночас важливо переглянути заходи щодо профілактики немовлят, народжених у матерів, що не отримували ранню ефективну АРТ.

Рекомендації ВООЗ щодо профілактики новонароджених, якщо мати знаходиться на АРТ, не змінювалися з 2010 р. Новонародженим на грудному вигодовуванні рекомендовано кожного дня протягом 6 тижнів приймати NVP, а тим, яких годують сумішшю – або AZT один раз на добу, або NVP два рази на добу протягом 4–6 тижнів.

У попередніх настановах ВООЗ зазначено, що при початку АРТ матері на пізніх термінах вагітності, під час пологів або у післяпологовий період

немовлята на грудному вигодовуванні можуть не мати відповідного захисту щодо ВІЛ, оскільки для досягнення вірусологічної супресії у матері повинно пройти декілька тижнів. За таких умов, програмам рекомендовано розглянути можливість збільшення тривалості профілактики у новонароджених до 12 тижнів замість прийому NVP протягом 6 тижнів. Проте останнім часом з'явилися нові дані, які свідчать про більшу ефективність застосування комбінованої профілактики новонароджених порівняно із монопрофілактикою для попередження інтранатальної передачі ВІЛ від матері до дитини у новонароджених, матері яких не отримували АРВ-препарати у передпологовому періоді.

Метою створення нових рекомендацій є оптимізація профілактики у новонароджених та подальше зниження показників передачі ВІЛ під час пологів та грудного вигодовування, зокрема для новонароджених, чиї матері не отримували оптимального лікування.

Обґрунтування та доказові дані

Було проведено систематичний огляд з метою виявлення доказових даних щодо підвищення кількості АРВ-препаратів, які надаються для профілактики у новонароджених та/або для продовження профілактики, порівняно з поточними рекомендаціями для новонароджених у групі високого ризику інфікування ВІЛ через недостатність або відсутність АРТ матері та/або високе вірусне навантаження в неї. ВООЗ також провела консультацію з експертами для перегляду доказових даних та інших аспектів.

Систематичний огляд (363) зосереджувався на дослідженнях, які вивчали результати застосування комбінованих та/або подовжених схем профілактики у новонароджених порівняно із стандартними втручаннями, які застосовуються зараз. Хоча деякі переглянуті дослідження були проведені в умовах, де годування сумішшю вважається нормою, результати можна застосувати і до груп новонароджених на грудному вигодовуванні, оскільки передача ВІЛ при пологах є важливим фактором передачі ВІЛ від матері до дитини в обох ситуаціях. Чотири дослідження відповідали критеріям включення: два з них були рандомізованими контрольованими дослідженнями, а два – обсерваційними.

У дослідженні HPTN 040 новонароджені, що належали до групи високого ризику, яких годували сумішшю, та матері яких не отримували АРВ-препаратів під час вагітності, були випадковим чином розподілені за трьома схемами профілактики: один препарат (AZT протягом 6 тижнів), два препарати (AZT протягом 6 тижнів плюс три дози NVP протягом першого тижня життя) або три препарати (AZT протягом 6 тижнів плюс нелфінавір та ЗТС протягом перших 2 тижнів). Показник інтранатальної передачі був значно нижчим у групах, що отримували схеми з двома та трьома препаратами, порівняно з профілактикою лише AZT (364). З усіх новонароджених 8,4% мали серйозні побічні реакції, що можливо були пов'язані з досліджуваними лікарськими засобами, а 3,4% мали серйозні побічні реакції, що ймовірно були пов'язані з ними. Більш високі показники спостерігали у групі, в якій застосовували схему з трьох препаратів (12,2% та 4,9%), порівняно із групою

профілактики лише AZT (6,9% та 3,7%) або із групою, в якій застосовували схему з двома препаратами (6,2% та 1,8%). Серйознішими побічними реакціями були нейтропенія та анемія другого ступеня. Відзначено лише два випадки виникнення серйозних побічних реакцій, пов'язаних зі шкірою (по одному у групах з двома та трьома препаратами), але жоден з них не був пов'язаний із досліджуваними препаратами. Відмінностей у показниках смертності в досліджуваних групах виявлено не було.

HPTN 046 – рандомізоване контрольоване дослідження, проведене у країнах Африки на південь від Сахари. Немовлята на грудному вигодовуванні, що контактували з ВІЛ, отримували NVP протягом 6 тижнів та надалі були випадковим чином розподілені на групи, які протягом додаткових 4,5 місяців отримували NVP або плацебо. У цій групі на грудному вигодовуванні показники передачі ВІЛ серед немовлят, які отримували NVP протягом 6 місяців, були на 54% нижчими порівняно із показниками у групі, що отримувала препарат протягом 6 тижнів. Більшість матерів у цьому дослідженні не отримували АРТ ані у передпологовому, ані у післяпологовому періодах. Проте слід зазначити, що серед немовлят, народжених у матерів, які отримували АРТ на момент випадкового розподілу на групи, показники післяпологової передачі ВІЛ були вкрай низькими, а відмінностей між групами більш тривалої профілактики за допомогою NVP та у групі плацебо не було. Серйозні побічні реакції серед немовлят не відрізнялися у групі подовженої профілактики NVP (16%) та у групі плацебо (15%), а частота виникнення побічних ефектів загалом та показники смертності суттєво не відрізнялися між групами лікування (365).

Одне з обсерваційних досліджень, визначених оглядом, включало аналіз 5285 пар «мати–дитина» групи високого ризику (відсутність лікування матерів АРВ-препаратами або лікування лише в інтранатальний період, або підвищені показники вірусного навантаження під час пологів, які можна виявити) з восьми європейських когорт. Неонатальну профілактику було проведено у 88% новонароджених, 24% з яких отримували комбіновану неонатальну профілактику. Хоча профілактика новонароджених значно знизила частоту передачі ВІЛ від матері до дитини, не відзначено жодних відмінностей у показниках ризику між групами профілактики у новонароджених за допомогою одного препарату та за допомогою комбінації препаратів: показник передачі ВІЛ становив 18% у групі без профілактики, 3,4% – у групі профілактики із застосуванням одного препарату та 6,3% – у групі комбінованої профілактики. Проте існує ймовірність, що ці результати були не коректні, оскільки комбіновану профілактику асоціювали із відомими факторами ризику передачі, зокрема із збільшеною у чотири рази вірогідністю того, що новонароджені, які отримували комбіновану профілактику, були народжені у матерів з вірусним навантаженням нижче 1000 копій/мл під час пологів. Автори надали дані щодо токсичності стосовно підгрупи (32%) когорти. Загалом, відмінностей між частотою виникнення серйозних побічних реакцій у новонароджених, що отримали один, два або три препарати, не відзначено. Коли у групах двох та трьох препаратів порівнювали частоту

виникнення нейтропенії, було відзначено тенденцію до виникнення більшої кількості таких випадків у групі трьох препаратів, проте вона не була значущою (366).

Друге обсерваційне дослідження було без контрольної групи з ретроспективним обсерваційним контролем серед новонароджених, яких годували сумішшю, у Таїланді. У цьому дослідженні, якщо матері отримували передпологову АРТ протягом 8 тижнів, новонароджені отримували протягом 2 тижнів AZT+3TC+NVP, а потім протягом ще двох тижнів – AZT+3TC (стандартна схема профілактики: AZT протягом 4–6 тижнів). У цьому дослідженні не відзначено випадків інтранатального інфікування у 88 пар «мати–дитина» порівняно із передбачуваною на основі ретроспективних даних частотою 2,0%, коли застосовували лише AZT для новонароджених. Частота виникнення серйозних побічних реакцій у новонароджених, які отримували інтенсифіковану профілактику, становила 13,6% порівняно із 21,7% в ретроспективній обсерваційній когорті (367).

Жодне з переглянутих досліджень не стосувалося новонароджених, виявлених у післяпологовому періоді або тих, що мали контакт з особою з ранньою стадією ВІЛ-інфекції під час вагітності або годування груддю. Проте є ймовірність, що результати систематичного огляду можуть бути застосовні і за цих умов.

Важливо зазначити, що рекомендації щодо подовженої профілактики у немовлят на грудному вигодовуванні засновані на факті, що АРТ в матерів починалось під час або до початку профілактики у новонароджених (чи при народженні, чи при виявленні ВІЛ у матері у післяпологовому періоді), оскільки профілактика новонароджених проводиться лише для забезпечення проміжного захисту дитини у період, доки показники вірусного навантаження матері не знизяться під дією АРТ.

Віднесення немовлят до групи високого ризику

При оцінюванні ризику може враховуватися спектр факторів, хоча це питання не розглядалося у систематичному огляді.

Такі фактори як затримка розриву навколоплідного міхура, передчасні пологи та низька маса тіла при народженні більше не вважається факторами підвищеного ризику передачі ВІЛ за умови отримання матір'ю АРТ. Важливими визначальними показниками ризику передачі ВІЛ в еру АРТ є вірусне навантаження та тривалість АРТ матері. Такі сценарії можуть вважатися робочим визначенням «високого ризику»:

- рання ВІЛ-інфекція у вагітних жінок та жінок, що годують груддю (визначена як новий діагностований випадок ВІЛ у вагітних жінок та жінок, що годують груддю, з негативним результатом ВІЛ тестування під час вагітності);
- контакт немовляти на грудному вигодовуванні з ВІЛ вперше виявлений під час пологів або у післяпологовому періоді;
- за можливості визначення вірусного навантаження, вагітні жінки з вірусним навантаженням вище 1000 копій/мл протягом чотирьох тижнів до пологів;

- за відсутності можливості визначити вірусне навантаження, вагітні жінки, що знаходяться на АРТ менше чотирьох тижнів.

Зміна підходу до тестування

Подібно до рекомендацій щодо РДН, немає рекомендацій щодо конкретних підходів до тестування немовлят груп високого ризику. Проте оскільки немовлята, що визначені як такі, що контактують з ВІЛ після пологів, мають високий кумулятивний ризик інфікування ВІЛ до початку профілактики, необхідно провести ВІЛ тестування методом ПЛР під час початку профілактики. Це допоможе мінімізувати ризик розвитку резистентності через подовжену профілактику ВІЛ-позитивних немовлят та заохотити до перенаправлення для вчасного початку АРТ.

Соціальна справедливість та прийнятність

Було проведено якісний огляд літератури для дослідження прийнятності з огляду на тривалість АРТ та кількість АРВ-препаратів, які застосовують у профілактиці немовлят (368). Дев'ять опублікованих досліджень та один звіт глобального опитування включали оцінювання та визначення переваг щодо проведення профілактики у новонароджених в цілому серед опікунів немовлят, що мають контакт із ВІЛ, та медичних працівників. Загалом дослідження виявили, що важливість захисту дітей від інфікування ВІЛ для матерів є дуже високою та короткострокові втручання для захисту новонароджених від інфікування ВІЛ зазвичай є прийнятними. У деяких дослідженнях відзначено складнощі, пов'язані із прийомом препаратів немовлятами, наголошено на потребі у кращих лікарських формах та спрощеному дозуванні. Матері висловили занепокоєння щодо тривалих ризиків внаслідок застосування АРВ-препаратів, які приймають діти, та відзначили проблему недостатності інформації щодо дозувань та потенційної токсичності. Під час опитування медичних працівників більшість з них заявили, що буде складно давати немовлятам декілька препаратів для профілактики та, якщо б існувала зручна для немовлят «таблетка для профілактики у новонароджених», це б значно покращило прийнятність та знизило б ймовірність помилок під час призначення.

Впровадження рекомендацій

Доцільність посиленої профілактики пов'язана з оперативними питаннями. Вони включають віднесення новонароджених до групи високого ризику та застосування в них профілактичних схем. Визначення показників вірусного навантаження матері під час пологів є, мабуть, найбільш надійним показником ризику передачі ВІЛ, але можливість його визначення та вчасне отримання результатів можуть бути забезпечені не завжди. Наявність засобів тестування у місцях надання послуг може спросити процес вірусологічного тестування при пологах, але за відсутності таких переваг клінічні показники повинні бути простими і зрозумілими. Також, необхідно розглянути тактики при ранній ВІЛ-інфекції та у випадках відмови матерів від АРТ.

Прийом декількох препаратів немовлятами є складним з оперативної точки зору та, оскільки AZT та NVP пропонують на основі наявних даних, перший приймають один раз на добу, а другий – два рази на добу. Проведення

навчання надавачів медичної допомоги є важливим фактором для успішного впровадження цих рекомендацій, а інноваційні підходи до дозування (наприклад, NVP, який приймають два рази на добу) можуть полегшити процес прийому. Наявність розчинної таблетки з КФД, що містить відповідні для профілактики новонароджених дозування, значно сприяла би впровадженню цих рекомендацій, що необхідно розглядати як пріоритет у розробленні лікарських засобів. Коли рекомендована схема недоступна або недоцільна, можна розглянути можливість застосування потрійної КФД із вмістом AZT, NVP та 3TC для полегшення прийому. Визнається, що хоча й немає доведених переваг застосування трьох препаратів замість двох і є деякий ризик підвищеної токсичності, на практиці ця токсичність є незначною та нетривалою. Оскільки дозування доступних на ринку трикомпонентних КФД є вищими, ніж зазначено для профілактики, рекомендовано провести експертні консультації, щоб визначити, яким чином можна поділити та приймати таблетку КФД під час проведення профілактики у немовлят з груп високого ризику.

Прогалини у наукових дослідженнях

Потенційні області для дослідження включають клінічні та фармакологічні питання для обґрунтування щодо розроблення покращених лікарських форм АРВ-препаратів, зокрема КФД у відповідному дозуванні для новонароджених та немовлят. Крім того, було б корисно провести наукові дослідження для оцінювання оптимального визначення високого ризику в умовах загальнодоступної АРТ для матерів. Також слід розглянути можливість проведення досліджень з використання альтернативних профілактичних препаратів з кращою переносністю та вищою ефективністю, таких як ІПЛІ, для профілактики у новонароджених.

4.4.8. Годування немовлят у контексті ВІЛ

Рекомендації

Національним або регіональним органам охорони здоров'я слід прийняти рішення, чи взагалі буде включено до медичних послуг консультування та підтримка матерів-ЛЖВ щодо одночасного годування груддю та отримання АРТ^a, чи більш доцільним буде уникати грудного вигодовування.

За умови, коли національні органи охорони здоров'я прийняли рішення щодо просування та підтримання послугами охорони материнства і дитинства годування груддю на фоні АРТ (що максимально підвищить шанси немовлят, народжених у ВІЛ-позитивних матерів, на виживання без ВІЛ), матері-ЛЖВ повинні годувати своїх дітей виключно груддю протягом перших 6 місяців життя, вводячи додатковий прикорм після 6 місяців, та продовжуючи грудне вигодовування принаймні до 12 місяців^b. Грудне вигодовування слід припинити лише за умови, якщо без грудного молока можна забезпечити відповідне, з огляду на поживність, та безпечне харчування (наполеглива

рекомендація, висока якість доказових даних для перших 6 місяців; низька якість доказових даних для 12 місяців).

Примітка. ^a Всі жінки-ЛЖВ відповідають критеріям початку АРТ незалежно від кількості клітин CD4.

^b Для ВІЛ-позитивних немовлят подовжене грудне вигодовування є корисним і його слід продовжувати, доки це буде доцільно.

Джерело:

Guidelines on HIV and infant feeding 2010. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en).

Рекомендації ВООЗ щодо ВІЛ та годування новонароджених наголошують на зростаючих рівнях виживання без ВІЛ серед немовлят, що мають контакт із ВІЛ. Ці рекомендації не змінювалися з 2010 р., але оновлені рекомендації ВООЗ щодо ВІЛ та годування немовлят вийдуть у 2016 р. та стосуватимуться саме тривалості періоду грудного вигодовування у контексті довічної АРТ матерів.

У країнах, де діарея, пневмонія та недостатнє харчування залишаються значними причинами дитячої смертності, метою рекомендацій є зниження ризику передачі ВІЛ із грудним молоком. Це досягається здебільшого шляхом забезпечення АРТ матерів-ЛЖВ та проведення профілактики ВІЛ у їхніх дітей з одночасним уникненням недостатнього харчування та попередженням виникнення серйозних інфекцій у немовлят та дітей завдяки заохоченню до грудного вигодовування. За інших умов, на сьогодні рекомендовано уникати грудного вигодовування.

Рекомендації ВООЗ ґрунтуються на доказових даних, що найбільшу користь від грудного вигодовування для попередження смертності від діареї, пневмонії та недостатнього харчування дитина отримує протягом перших 12 місяців життя та що ризик передачі ВІЛ із грудним молоком є низьким, якщо мати знаходиться на АРТ (369, 370). У 2010 р. годування груддю після 12 місяців не рекомендували через невпевненість, що системи охорони здоров'я зможуть утримувати матерів на лікуванні та підтримувати їхню прихильність до АРТ протягом тривалого часу. Також доступні лише обмежені дані щодо виникнення потенційних побічних реакцій серед немовлят, які отримують низькі дози АРВ-препаратів із грудним молоком (371–373).

Впровадження рекомендацій ВООЗ на національному рівні у різних країнах було досить схожим, проте декілька країн подовжили рекомендовану тривалість грудного вигодовування для матерів-ЛЖВ до 24 місяців, подібно до такої для ВІЛ-негативних матерів. Незважаючи на рекомендації ВООЗ, деякі країни продовжують рекомендувати годування груддю протягом менше 12 місяців.

Впровадження рекомендацій

У рекомендаціях ВООЗ особливо наголошено на важливості заохочення та підтримки матерів-ЛЖВ під час грудного вигодовування їхніх дітей до 12-місячного віку. Визнається той факт, що деякі матері можуть не мати змоги без грудного вигодовування забезпечити безпечне та відповідне харчування дітям після 12 місяців. За таких умов, пропонується продовжене грудне вигодовування, якщо матері отримують АРТ. Зараз ВООЗ розглядає можливість надання рекомендації щодо необмеженого за часом грудного вигодовування серед матерів-ЛЖВ, що знаходяться на АРТ.

Клінічні аспекти заохочення матерів-ЛЖВ до грудного вигодовування

Ключові клінічні та практичні аспекти впровадження рекомендацій щодо грудного вигодовування матерями-ЛЖВ на фоні АРТ включають:

- чітке та ефективне донесення до медичних працівників, матерів та громади інформації щодо ефективності АРТ для зниження ризиків передачі ВІЛ із грудним молоком після пологів;
- підкреслення важливості грудного вигодовування для здоров'я, розвитку та виживання дітей у матерів-ЛЖВ за умови, що матері отримують АРТ;
- впровадження та підтримку специфічних втручань (а саме – інтегроване спостереження з вакцинацією та надання інших послуг щодо забезпечення здоров'я дитини) для покращення післяпологового спостереження за парами «мати–дитина», а також підтримку грудного вигодовування та прихильність до АРТ;
- організацію післяпологової профілактики для немовлят: новонароджені в матерів, які знаходяться на АРТ та годують груддю, повинні отримувати профілактику із застосуванням NVP щодня протягом 6 тижнів або, за умови приналежності до групи високого ризику, – посилену профілактику із застосуванням AZT та NVP протягом 6 тижнів із подальшим прийомом AZT та NVP або лише NVP протягом додаткових 6 тижнів (див. розділ 4.4.7);
- встановлення зв'язку між результатами ранньої діагностики новонароджених та відповідними практиками годування немовлят: ВІЛ-позитивних немовлят необхідно годувати груддю до 24 місяців або довше.

Крім того, є потреба у забезпеченні посиленого моніторингу потенційної токсичності тривалого контакту немовлят з АРВ-препаратами через грудне молоко та продовженні нагляду за токсичністю у міру додавання нових препаратів до схем АРТ матерів. Зокрема необхідно краще зрозуміти вплив АРВ-препаратів на показники розвитку нервової системи, зріст та здоров'я нирок і кісток. Цього можна досягти шляхом моніторингу когорт немовлят протягом перших двох років життя. Для немовлят, які інфіковані попри

втручання з ППМД, контакт із препаратами через грудне молоко несе ризик розвитку резистентності та токсичності, а це може вплинути на успішність застосування схем АРТ у дитини.

Прогалини у наукових дослідженнях

Для більш точного визначення кількості немовлят, яких інфіковано після пологів, крім даних щодо тривалості грудного вигодовування серед жінок-ЛЖВ, необхідною є також наявність програмних даних щодо прихильності до АРТ та профілю утримання на лікуванні. Дані щодо частоти виникнення ранньої ВІЛ-інфекції серед матерів, що годують груддю, у місцях високого поширення ВІЛ-інфекції також є необхідними для визначення чисельності цієї групи населення та певних ризиків, з якими вони можуть стикатися.

Необхідно провести додаткові дослідження щодо коротко- та довгострокових наслідків тривалого контактування з АРВ-препаратами у низьких дозах (особливо EFV та TDF) через грудне молоко, зокрема впливу на показники розвитку нервової системи, харчовий статус (зокрема мікроелементи), метаболізм кісток та зріст. Процес проникнення АРВ-препаратів у грудне молоко вивчено не до кінця, тому є необхідним проведення фармакологічних досліджень для визначення співвідношення концентрації препаратів у грудному молоці та у материнській плазмі крові, а також рівнів концентрації лікарських засобів у плазмі крові немовлят, для кращого розуміння рівнів препаратів в грудному молоці та доз препаратів, отриманих з ним немовлятами, для багатьох АРВ-препаратів, що застосовуються зараз. Отримання таких даних є необхідним для кожного АРВ-препарату, оскільки є ймовірність, що ці характеристики відрізнятимуться для різних лікарських засобів.

Необхідно забезпечити краще розуміння зв'язку вірусного навантаження та передачі ВІЛ після пологів з урахуванням отримання АРВ-препаратів матір'ю. Також необхідно дослідити втручання для покращення утримання на лікуванні та підвищення прихильності до АРТ та грудного вигодовування після пологів.

4.5. Моніторинг відповіді на АРТ та діагностика невдачі лікування

4.5.1. Лабораторний моніторинг до та після початку АРТ

Клінічне оцінювання та лабораторні дослідження відіграють важливу роль у виявленні коінфекцій, НІЗ та інших супутніх захворювань, які можуть мати вплив щодо відповіді на лікування, після встановлення позитивного діагнозу ВІЛ. Проведення окремих лабораторних тестів рекомендовано для моніторингу відповіді на лікування та виявлення можливої токсичності АРВ-препаратів. У таблиці 4.10 узагальнено рекомендовані лабораторні дослідження для тестування та моніторингу ВІЛ, а також підходи до скринінгу на коінфекції та НІЗ.

Таблиця 4.10. Рекомендовані дослідження для тестування і моніторингу ВІЛ та підходи до скринінгу на коінфекції та НІЗ

Фаза управління ВІЛ	Рекомендовано	Бажано (якщо доцільно)
Діагностика ВІЛ	Тестування на ВІЛ (серологічні дослідження для дорослих та дітей від 18 місяців; рання діагностика новонароджених для дітей до 18 місяців). Кількість клітин CD4 Скринінг на ТБ.	Серологічне дослідження (HBsAg) на ВГВ ^a . Серологічне дослідження на вірусний гепатит С (ВГС). Тестування на антиген криптококу (CrAg), якщо кількість клітин CD4 ≤ 100 клітин/мм ^{3b} . Скринінг на ІПСШ. Тестування на вагітність для визначення, чи пріоритетом початку АРТ повинна бути ППМД. Оцінювання для виявлення основних хронічних НІЗ та супутніх захворювань ^c .
Спостереження до початку АРТ	Визначення кількості клітин CD4 (кожні 6–12 місяців за умови, що початок АРТ відтерміновано).	
Початок АРТ		Визначення рівня гемоглобіну для початку лікування AZT ^d . Тест на вагітність. Вимірювання артеріального тиску. Визначення рівня креатиніну у сироватці крові та рШКФ для початку лікування TDF ^e . Визначення рівня АЛТ для початку лікування NVP ^f . Визначення кількості клітин CD4 на початку лікування.
Отримання АРТ	Визначення вірусного навантаження (на 6-му та 12-му місяці після	Визначення рівня креатиніну у сироватці

Фаза управління ВІЛ	Рекомендовано	Бажано (якщо доцільно)
	початку АРТ та кожні 12 місяців після цього). Визначення кількості клітин CD4 кожні 6 місяців до досягнення стабільності на фоні застосування АРТ.	крові та рШКФ при застосуванні TDF ^c . Проведення тесту на вагітність, особливо у жінок дітородного віку, які не отримують послуги щодо планування сім'ї та приймають DTG або EFV у низьких дозах.
Підозрювана невдача лікування	Визначення рівня креатиніну у сироватці крові та рШКФ при застосуванні TDF ^c . Проведення тесту на вагітність, особливо у жінок дітородного віку, які не отримують послуги щодо планування сім'ї та приймають DTG або EFV у низьких дозах.	Серологічне дослідження на ВГВ (HBsAg) ^{a,g} (перед зміною схеми АРТ, якщо тестування не проводили або якщо результат був негативним на початку лікування, а людина не мала щеплення після цього).

Примітка. ^a Якщо це є доцільним, тестування на HBsAg слід проводити перед початком лікування для виявлення осіб з коінфекцією ВІЛ та ВГВ, яким слід почати проведення АРТ із вмістом TDF.

^b За умови високої поширеності криптококової антигенемії (>3%).

^c Слід розглянути можливість наявності хронічних станів, які можуть впливати на АРТ, а саме – артеріальної гіпертензії та інші ССЗ, цукрового діабету та ТБ, відповідно до Комплексу основних втручань ВООЗ щодо неінфекційних захворювань (PEN), Програми ВООЗ з покращення обслуговування осіб з психічними та неврологічними розладами, а також з розладами, спричиненими вживанням психоактивних речовин (mhGAP) або згідно із національними протоколами (див. розділ 5.3). Моніторинг може включати спектр досліджень, зокрема визначення креатиніну у сироватці крові та рШКФ, визначення рівнів фосфату у сироватці крові та проведення аналізу сечі на протеїнурію та глюкозурію за допомогою тест-смужок (див. формулу для визначення рШКФ у примітці до розділу 4.6.3).

^d Серед дітей та дорослих з високим ризиком виникнення побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням AZT (низька кількість клітин CD4 або низький ІМТ).

^e Серед людей з високим ризиком виникнення побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням TDF (захворювання нирок, старша вікова група, низький ІМТ, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та одночасне застосування посиленних ІП або потенційно нефротоксичних препаратів).

^f Серед людей з високим ризиком виникнення побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням NVP (наївні для АРТ пацієнти), жінки-ЛЖВ з кількістю клітин CD4 > 250 клітин/мм³ та особи з коінфекцією ВГС). При цьому рівень печінкових ферментів має невелике прогностичне значення для моніторингу токсичності щодо NVP.

^g Для осіб з коінфекцією ВІЛ/ВГВ, які вже приймають схеми із вмістом TDF та в яких розвивається невдача лікування, цей НІЗТ слід зберегти незалежно від обраної схеми другого ряду.

4.5.2. Моніторинг відповіді на АРТ та діагностика невдачі лікування

Рекомендації щодо регулярного моніторингу

НОВЕ

Регулярний моніторинг вірусного навантаження можна проводити на 6-му, 12-му місяці та кожні 12 місяців після цього, якщо стан людини є стабільним на фоні застосування АРТ, щоб узгодити проведення цього моніторингу із стандартним моніторингом та звітуванням щодо результатів тестування^a (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

За умови можливості проведення регулярного моніторингу вірусного навантаження, можна припинити моніторинг кількості клітин CD4 в осіб, що знаходяться у стабільному стані на фоні АРТ та в яких відзначено вірусологічну супресію^b (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Примітка. ^a Визначення вірусного навантаження слід проводити недовзі після початку АРТ (протягом 6 місяців), на 12-му місяці та кожні 12 місяців після цього для виявлення невдачі лікування. Якщо регулярне визначення вірусного навантаження неможливе, для діагностики невдачі лікування можна використовувати визначення кількості клітин CD4 та клінічний моніторинг з проведенням цілеспрямованого визначення вірусного навантаження для підтвердження вірусологічної невдачі, за першої можливості.

^b За визначенням ВООЗ, люди на фоні АРТ знаходяться у стабільному стані, якщо вони відповідають таким критеріям: отримують АРТ протягом 1 року, не мають активних захворювань або вагітності, добре розуміють необхідність довічної прихильності до лікування та мають докази успішного лікування (два результати визначення вірусного навантаження <1000 копій/мл). У розділі 6 цієї настанови, що стосується надання медичних послуг, наведено додатковий критерій: «відсутні небажані побічні реакції, які вимагають постійного моніторингу», проте цієї рекомендації він не стосується.

Рекомендації щодо діагностики невдачі лікування

Визначення вірусного навантаження рекомендовано як найкращий метод моніторингу для діагностики та підтвердження невдачі лікування^a (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Якщо регулярне визначення вірусного навантаження неможливе, для діагностики невдачі лікування слід використовувати визначення кількості клітин CD4 та клінічний моніторинг (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Вірусологічна невдача визначається як стійке виявлення вірусного навантаження на рівні >1000 копій/мл (два послідовних визначення вірусного навантаження протягом 3-місячного інтервалу з підтримкою прихильності між дослідженнями) як мінімум через 6 місяців після початку нової схеми АРТ.

Для визначення вірусного навантаження можна використовувати зразки венозної або капілярної СКК. Для визначення вірусологічної невдачі при використанні зразків СКК граничним значенням вважається 1000 копій/мл, як визначено і для дослідження плазми крові^a (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

НОВЕ

Примітка. ^a Для визначення вірусного навантаження перевагу надають зразкам плазми крові. Зразки СКК рекомендовано використовувати за умови, коли логістичні, інфраструктурні та оперативні перешкоди заважають проведенню регулярного моніторингу вірусного навантаження з використанням зразків плазми крові.

Джерело:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Передумови

Важливо проводити моніторинг людей, що отримують АРТ, для забезпечення успішного лікування, визначення проблем, пов'язаних з прихильністю, та встановлення необхідності переходу на інші схеми АРТ у випадку невдачі лікування. У 2013 р. ВООЗ порекомендувала визначення вірусного навантаження як найкращого методу моніторингу для діагностики та підтвердження невдачі лікування АРВ-препаратами. Порівняно із клінічним або імунологічним моніторингом, вірусне навантаження раніше та точніше сигналізує про невдачу лікування та потребу щодо переведення зі схем першого ряду на препарати другого ряду, знижуючи накопичення мутацій резистентності до лікарських засобів та покращуючи клінічні результати. Визначення вірусного навантаження також може допомогти розрізнити невдачу лікування та відсутність прихильності. Дослідження показали, що близько 70% всіх людей, які знаходяться на АРТ першого ряду та які на початку лікування мають високе вірусне навантаження, знову досягають вірусологічної супресії після проведення втручань, спрямованих на покращення прихильності (375), що свідчить про те, що у більшості випадків причиною високого вірусного навантаження є відсутність прихильності. Вірусне навантаження також можна використовувати як сурогатний показник для оцінювання ризику передачі та ефективності профілактики як на рівні окремої особи, зокрема для вагітних жінок (376), так і на рівні групи населення (377).

На сьогодні багато національних настанов рекомендують проводити або цілеспрямований, або регулярний моніторинг вірусного навантаження та країни знаходяться у процесі розширення доступу до цього підходу. Проте постійний доступ до регулярного визначення вірусного навантаження залишається обмеженим і це можна вважати основною причиною того, що частота невдачі лікування в умовах з обмеженими ресурсами нижче, ніж можна очікувати (378).

Регулярне та цілеспрямоване визначення вірусного навантаження

Моніторинг вірусного навантаження слід проводити регулярно на 6-му, 12-му місяці та кожні 12 місяців після цього, якщо стан людини стабільний на фоні прийому АРТ. Це дозволить раніше та більш точно виявити невдачу лікування. Був проведений систематичний огляд для оцінювання оптимального часу проведення першого визначення вірусного навантаження та подальшого тестування (380). Попри низьку якість доказових даних цього огляду, Група з розроблення клінічної настанови визнала важливість створення чітких рекомендацій щодо термінів проведення регулярних досліджень для визначення вірусного навантаження та дала умовні рекомендації для узгодження регулярного моніторингу вірусного навантаження із системами регулярного моніторингу, спираючись на кращу узгодженість результатів, доцільність та прийнятність (380).

Для попередження непотрібних переходів на схеми АРТ другого ряду в умовах з обмеженим доступом до засобів визначення вірусного навантаження слід застосовувати цілеспрямовану стратегію для підтвердження невдачі лікування на основі імунологічних та клінічних критеріїв. Вартість цілеспрямованого визначення вірусного навантаження нижча, ніж регулярного, але як і при проведенні клінічного та імунологічного моніторингу, при цьому існує вірогідність більш пізнього переходу на АРТ другого ряду, що, як наслідок, може підвищити ризик прогресування захворювання, селекції резистентності до АРВ-препаратів та передачі ВІЛ.

Граничний показник для визначення вірусологічної невдачі

Оптимальний граничний показник для визначення вірусологічної невдачі та для зміни схем АРТ поки не визначено. ВООЗ рекомендує використовувати граничний показник 1000 копій/мл, керуючись тим фактом, що ризик передачі ВІЛ та прогресування захворювання дуже низькі при показниках вірусного навантаження <1000 копій/мл (381–383), і що нижче цього граничного показника, під час ефективного лікування можуть відзначатися вірусологічні сплески або незначна інтермітуюча віремія (50–1000 копій/мл), але вони не пов'язані з підвищеним ризиком невдачі лікування (384). Більшість стандартних методів дослідження вірусного навантаження у зразках плазми крові пропонують належну діагностичну точність при цьому нижчому граничному показнику. Попередні занепокоєння щодо чутливості зразків СКК було вирішено під час проведення систематичного огляду при підготовці до розроблення цієї настанови.

Таблиця 4.11. Визначення ВООЗ клінічної, імунологічної та вірусологічної невдачі для прийняття рішень щодо переходу на інші схеми АРТ

Невдача	Визначення	Коментарі
Клінічна невдача	Дорослі та підлітки Вперше виявлене або рецидивуюче клінічне явище, що вказує на тяжку форму імунодефіциту (клінічна стадія 4	Цей стан необхідно відрізняти від СВІС, який виникає після початку АРТ. Для дорослих, певні стани клінічної стадії 3 за

Невдача	Визначення	Коментарі
	за класифікацією ВООЗ) ^a після 6 місяців ефективного лікування. Діти Вперше виявлене або рецидивуюче клінічне явище, що вказує на пізню стадію або тяжку форму імунодефіциту (клінічна стадія 3 та 4 за класифікацією ВООЗ, за виключенням ТБ) після 6 місяців ефективного лікування.	класифікацією ВООЗ (легеневий ТБ та важкі бактеріальні інфекції) також можуть свідчити про невдачу лікування ^a .
Імунологічна невдача	Дорослі та підлітки Кількість клітин CD4<250 клітин/мм ³ внаслідок клінічної невдачі ^b або стійкий рівень CD4<100 клітин/мм ³ . Діти <i>Віком до 5 років</i> Стійкий рівень CD4<200 клітин/мм ³ . <i>Віком понад 5 років</i> Стійкий рівень CD4<100 клітин/мм ³ .	Без супутніх або нещодавно перенесених інфекцій, які можуть призвести до транзитного зниження кількості клітин CD4. Поточні клінічні та імунологічні критерії ВООЗ мають низьку чутливість та позитивну прогностичну цінність для визначення осіб з вірусологічною невдачею. На сьогодні немає жодних запропонованих альтернативних визначень невдачі лікування та жодного підтвердженого визначення імунологічної невдачі.
Вірусологічна невдача	Вірусне навантаження >1000 копій/мл у двох послідовних дослідженнях вірусного навантаження протягом 3 місяців з підтримкою прихильності після першого дослідження вірусного навантаження.	Перед тим, як можна буде зробити висновок про невдачу лікування, людина повинна приймати АРВ-препарати принаймні 6 місяців.

Примітка. ^a Див. перелік клінічних станів, пов'язаних із пізніми стадіями або важкою формою ВІЛ, у Додатку 10.

^b Попередня настанова визначала імунологічну невдачу на основі зниження показників CD4 порівняно з такими показниками на початку лікування, але цей підхід більше не є актуальним у контексті початку лікування незалежно від показників кількості клітин CD4. Критерій, що базується на кількості клітин CD4<250 клітин/мм³ внаслідок клінічної невдачі, ґрунтується на аналізі даних, отриманих в Уганді та Зімбабве (379).

Встановлення невдачі лікування при відсутності моніторингу вірусного навантаження

Якщо неможливо провести моніторинг вірусного навантаження, рекомендовано проводити клінічний моніторинг та дослідження кількості клітин CD4. Проте імунологічні та клінічні критерії мають низьку чутливість та специфічність для виявлення невдачі лікування, зокрема при більшій кількості клітин CD4, тому визначення більш точних імунологічних критеріїв ще попереду (385). За відсутності кращих критеріїв для прогнозування невдачі лікування важливо застосовувати показник кількості клітин CD4 та дані клінічного оцінювання для визначення осіб, які мають найвищий ризик прогресування захворювання та смертності. Попередня настанова визначала імунологічну невдачу на основі зниження показників кількості клітин CD4 порівняно з такими показниками на початку лікування, але цей підхід більше не є актуальним у контексті початку лікування незалежно від показників кількості клітин CD4. Визнаючи обмеження поточних критеріїв, декілька досліджень запропонували альтернативні підходи, зокрема одноразову реєстрацію кількості клітин $CD4 \leq 250$ клітин/мм³ внаслідок клінічної невдачі (379) та використання графіків ризику на основі показників кількості клітин CD4 з оптимальними граничними значеннями для прийняття рішень щодо цілеспрямованого визначення вірусного навантаження (386). Такі підходи потребують підтвердження в інших умовах.

В ході когортного аналізу, оновленого під час перегляду цієї настанови (387), який досліджував ризик смертності, асоційований з кількістю клітин CD4 у дітей, було підтверджено доцільність наявних граничних показників CD4, що застосовуються при виявленні новонароджених і дітей з невдачею АРТ та у групі найвищого ризику смертності (річний ризик смертності вище 5%). З часу публікації настанови 2013 р., у великому рандомізованому контрольованому дослідженні серед дітей (174) було виявлено, що моніторинг CD4 має клінічну перевагу перед клінічним моніторингом після першого року прийому АРВ-препаратів, а затримки у розвитку є вагомим показником невдачі лікування. Зв'язок між поганим набором маси тіла та підвищеним ризиком смерті описано у великому обсерваційному наборі даних (388), в якому підкреслено важливість моніторингу росту дітей-ЛЖВ у рамках регулярного клінічного оцінювання (див. розділ 4.3.4), а також відзначено, що втрата та поганий набір маси тіла є потенційними ознаками невдачі лікування.

Припинення моніторингу кількості клітин CD4 при можливості визначення вірусного навантаження

За даними останніх досліджень, в ситуаціях, коли є можливість проведення регулярного визначення вірусного навантаження та за умови, що у людини спостерігається вірусологічна супресія, довготерміновий моніторинг кількості клітин CD4 не дає значних додаткових даних, а припинення визначення кількості клітин CD4 з метою моніторингу забезпечить значну економію коштів. В багатьох країнах стандартний моніторинг рівня клітин CD4 стали проводити з меншою частотою або відмінили зовсім для осіб у стабільному стані на фоні АРТ. В таких випадках,

для моніторингу відповіді на АРТ та виявлення потенційної вірусологічної невдачі застосовують лише визначення вірусного навантаження.

Систематичний огляд визначив 13 досліджень, проведених в Азії, Африці, Європі, Сполучених Штатах Америки та Австралії, за даними яких, зниження кількості клітин CD4 у дорослих та дітей, що знаходяться у стані вірусологічної супресії на фоні АРТ, спостерігається рідко та є, здебільшого, короточасним явищем, яке в основному пояснюється факторами, не пов'язаними з ВІЛ, зокрема супутньою імуносупресивною терапією. Загалом докази свідчать про те, що в осіб у стабільному стані на фоні АРТ, які проходять вірусологічний моніторинг, регулярний моніторинг із використанням показника CD4 слід припинити (383). Додатковим обґрунтуванням доцільності цієї рекомендації є значна економія, якої можна досягти припинивши регулярний моніторинг рівнів CD4 (389–391), а також моделювання. Останнє свідчить про економічну доцільність проведення визначення вірусного навантаження в осіб у стабільному стані, якщо його проводять у рамках комплексу заходів, що передбачає рідші візити до клініки та припинення моніторингу рівнів CD4 (див. розділ 6).

Важливо зазначити, що докази стосовно дітей були обмежені одним дослідженням, в якому ймовірність зниження кількості клітин CD4 була найнижчою (2,8%) для дітей старше 2 років без або з незначною імуносупресією (392). Моніторинг кількості клітин CD4 все ще може бути доцільним для дітей молодше цього віку.

Вірусне навантаження для визначення ризику передачі ВІЛ

За деяких клінічних умов, визначення вірусного навантаження має додаткову цінність при оцінюванні ризику передачі ВІЛ. Особливо це стосується вагітних жінок, коли за відсутності АРТ вірусне навантаження є пропорційним ризику передачі ВІЛ від матері до дитини (393). Хоча АРТ значно знижує ризик передачі ВІЛ, залишається такий самий зв'язок між ризиком передачі ВІЛ та вірусним навантаженням. Цією настановою запропоновано проведення посиленої профілактики у новонароджених із застосуванням AZT та NVP у комбінації, а не AZT або NVP, як засобу зменшення кількості випадків передачі ВІЛ серед новонароджених з груп високого ризику (394). Хоча ризик можна визначити за допомогою клінічних критеріїв, вірусне навантаження є найкращим показником ризику. Можливість забезпечення втручання та потенційного попередження інфікування новонароджених є потужним обґрунтуванням пріоритетного впровадження визначення вірусного навантаження у жінок під час вагітності та в період, близький до пологів.

Зразки СКК для моніторингу вірусного навантаження

Зразки СКК дають можливість покращити охоплення та підвищити доступність визначення вірусного навантаження, зокрема у віддалених та сільських місцевостях, де можливості підготовки та транспортування зразків плазми крові є обмеженими через необхідність дотримання вимог щодо «холодового ланцюга» та відсутність кваліфікованих спеціалістів для проведення венопункцій і підготовки плазми крові. В декількох країнах

розпочали впровадження використання зразків СКК для проведення досліджень з визначення вірусного навантаження, керуючись протоколами, рекомендованими виробниками, незважаючи на те, що використання не відповідає інструкції; зразки СКК широко використовуються під час РДН разом із якісним дослідженням НК, що супроводжується високою прийнятністю.

В «Зведеній настанові із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ 2013 р. зазначено, що при використанні зразків СКК для виявлення неефективності лікування може знадобитися вище порогове значення з урахуванням невпевненості щодо точності зразків СКК при визначенні вірусного навантаження <1000 копій/мл.

При проведенні систематичного огляду виявлено 43 дослідження, в яких порівнювали зразки СКК із зразками плазми крові для визначення вірусного навантаження. Загалом, результати зразка СКК мали прийнятну чутливість та специфічність для визначення вірусологічної невдачі порівняно із контрольним зразком цього ж дослідження із використанням відповідних зразків плазми крові: найрозповсюдженіші технології приймали кількість 1000 копій/мл як порогове значення (див. таблицю 4.12) (395). Проте слід зауважити, що деякі типи досліджень мали низьку чутливість на момент проведення цього оцінювання (до червня 2015 р.) та їх слід уникати. Хоча така знижена чутливість свідчить, що для визначення вірусного навантаження краще застосовувати зразки плазми крові, моделювання виявило: якщо визначення вірусного навантаження із зразками СКК може проводитись із достатньою чутливістю та специфічністю ($>85\%$), вартість та результати не відрізнятимуться. Інше моделювання, яке було проведено для обґрунтування рекомендацій цієї настанови, показало, що визначення вірусного навантаження за допомогою зразків СКК є економічно доцільним для визначення вірусного навантаження при граничному показнику 1000 копій/мл та при рівні точності, визначеному у ході метааналізу, де це дослідження використовували для обґрунтування диференційованого підходу до надання медичної допомоги (див. розділ 6) (396).

Важливим обмеженням доказів на користь застосування зразків СКК при визначенні вірусного навантаження є те, що в більшості досліджень, включених до огляду, використовували зразки венозної крові, виготовлені у лабораторії за допомогою піпеток високої точності для розподілу крові на фільтрувальному папері, а не зразки, отриманні у клінічних умовах. Крім того, коли зразки плазми крові використовують для моніторингу вірусного навантаження, недотримання вимог щодо «холодового ланцюга» може вплинути на точність. Необхідно провести дослідження для підтвердження ефективності використання зразків СКК у стандартних програмних умовах, приділяючи особливу увагу підготовці зразків менш кваліфікованими медичними працівниками з використанням інших типів фільтрувального паперу.

Таблиця 4.12. Характеристики різних типів дослідження із застосуванням зразків СКК порівняно із зразками плазми крові з граничним показником 1000 копій/мл

Критерій	Abbott RealTime	Biocentric Charge Virale	bioMerieux Nucleisens	Roche TaqMan FVE	Roche TaqMan SPEX	Siemens kPCR
Чутливість ^a (95% ДІ)	95% (82–99%)	95% (71–99%)	84% (79–89%)	85% (77–91%)	99% (97–100%)	91% (69–98%)
Специфічність ^a (95% ДІ)	92% (79–97%)	55% (35–74%)	95% (86–98%)	94% (85–98%)	44% (18–74%)	88% (75–94%)

Примітка. ^a Об'єднане оцінювання чутливості та специфічності на основі даних, опублікованих до червня 2015 р. (395).

Впровадження рекомендацій

Головним пріоритетом повинно бути забезпечення доступу до АРТ в усіх вікових групах, а недостатні можливості тестування з метою моніторингу відповіді на лікування не повинні бути перешкодою для початку АРТ. Якщо можливості визначення вірусного навантаження обмежені, його слід проводити покроково. Приклади покрокового підходу включають:

- використання визначення вірусного навантаження як цілеспрямованого дослідження для підтвердження невдачі лікування;
- використання існуючих систем збору та транспортування зразків СКК для діагностики немовлят з метою впровадження визначення вірусного навантаження у закладах охорони материнства та дитинства;
- пріоритетне визначення вірусного навантаження у вагітних жінок та жінок, що годують груддю, зокрема в період, близький до пологів, оскільки стійка вірусологічна супресія є вкрай важливою для ППМД, та задокументоване високе вірусне навантаження при пологах є показанням для посиленої профілактики у немовлят;
- переважне визначення вірусного навантаження у ВІЛ-позитивних немовлят і дітей з особливо низьким рівнем кількості клітин CD4 та з огляду на обмежену кількість варіантів препаратів для довічного лікування; крім того, відзначено, що немовлята, які мають контакт з АРТ матері та/або під час післяпологової профілактики, мають вищий ризик інфікування та селекції ВІЛ ЛР (343), внаслідок чого мають вищий ризик невдачі лікування на ранніх етапах, зокрема якщо їх лікують схемами на основі ННІЗТ;
- за умови, що моніторинг вірусного навантаження є загальнодоступним, розгляд можливості частішого визначення вірусного навантаження у підлітків в групі найвищого ризику виникнення ВІЛ ЛР, у яких моніторинг прихильності може бути особливо складним;
- забезпечення належного навчання надавачів медичної допомоги для можливості проведення ними визначення вірусного навантаження вчасно та застосування ними відповідних клінічних заходів, а саме – інтенсивної підтримки прихильності та можливої зміни схеми при високих показниках вірусного навантаження.

Погляди, виражені під час громадських консультацій, проведених при підготовці цієї настанови, вказують на важливість підвищення рівня грамотності щодо визначення вірусного навантаження (5). Загалом зрозуміло, що доступ до визначення вірусного навантаження певною мірою дає клієнтам розуміння, контроль та мотивацію щодо прихильності до лікування та контролювання власної ВІЛ-інфекції. Консультування щодо прихильності повинно висвітлювати значення визначального або невизначального рівнів вірусного навантаження, зокрема в умовах, де раніше успішність лікування визначалася лише показником збільшення кількості клітин CD4.

Визначення кількості клітин CD4 для моніторингу АРТ слід припинити лише в тих умовах, де можливим є забезпечення моніторингу вірусного навантаження. Визначення кількості клітин CD4 все ще відіграє важливу роль при вихідному оцінюванні ризику прогресування захворювання, зокрема в осіб на пізніх стадіях захворювання, у прийнятті рішень щодо початку або припинення профілактики ОІ та визначенні пріоритетів при початку АРТ в умовах, коли неможливо забезпечити загальний доступ до лікування. Визначення кількості клітин CD4 також може бути важливим для людей із невдачею АРТ.

Стратегії визначення вірусного навантаження для виявлення та підтвердження невдачі лікування і переходу на інші схеми АРТ для дорослих, підлітків та дітей викладено у Додатку 12.

Прогалини у наукових дослідженнях

Хоча докладається все більше зусиль для покращення доступу до визначення вірусного навантаження, слід визнати, що за деяких умов доступ до його визначення може залишатися складним ще протягом певного часу. Тому є необхідність у подальшому підтвердженні точності альтернативних клінічних та імунологічних стратегій для прогнозування вірусологічної невдачі.

4.5.3. Моніторинг резистентності до АРВ-препаратів

Наявні підходи до визначення резистентності залишаються занадто дорогими та складними для регулярного застосування у рамках заходів із забезпечення громадського здоров'я, тому ВООЗ на сьогодні не рекомендує проводити регулярне визначення резистентності при виборі схеми АРТ.

У деяких країнах використовують визначення резистентності для обґрунтування рішень щодо лікування. ВООЗ визнає важливість визначення резистентності в окремих осіб у таких ситуаціях за умов наявності відповідних варіантів лікування та достатнього досвіду місцевих експертів для тлумачення результатів.

Для обґрунтування прийняття рішень на рівні групи населення ВООЗ рекомендує проводити регулярний нагляд за ВІЛ ЛР у групах населення, які починають АРТ, вже отримують АРТ протягом 12 місяців та понад 48 місяців. Результати цих опитувань свідчать на користь вибору рекомендованих схем АРТ першого та другого ряду, а також ДКП та ПКП (397).

Виникнення ВІЛ ЛР у групах населення, що отримували лікування, асоціюється з чинниками, пов'язаними із доглядом за клієнтом (та визначенням вірусологічної супресії на 12-му місяці лікування), з поведінкою людини (прихильність), управлінням на рівні закладу з надання допомоги та програмним управлінням (затримка із АРТ першого ряду, пов'язана з управлінням закупівлями та постачанням АРВ-препаратів).

Багато чинників пов'язані із виникненням ВІЛ ЛР. Загалом, ці чинники можна розділити на три категорії: 1) вірусологічні чинники (а саме – підтип, здатність до реплікації та вихідні поліморфізми); 2) чинники, пов'язані з лікарськими засобами (а саме – активність лікарського засобу, фармакокінетика, взаємодії лікарських засобів, переносність та генетичний бар'єр резистентності); 3) програмні чинники (а саме – прихильність до призначеної АРТ, безперервність постачання лікарських засобів та утримання пацієнтів на лікуванні). Хоча вірусологічні фактори та фактори, пов'язані з лікарськими засобами, часто знаходяться поза межами контролю органів охорони здоров'я та керівників програм, моніторинг програмних чинників із забезпечення АРТ можуть попередити заклади, що надають АРТ, та спеціалісти з планування програм, попереджуючи ситуації, які можуть призвести до вірусологічної невдачі на рівні групи населення та/або до виникнення резистентності. Після виявлення таких ситуацій, заходи на рівні закладу або програми можуть вживатися для оптимізації догляду за клієнтами, таким чином мінімізуючи виникнення ВІЛ ЛР, яку можна попередити.

ВООЗ рекомендує впровадження заходів із попередження ВІЛ ЛР до національних програм протидії ВІЛ шляхом щорічного моніторингу ранніх попереджувальних показників (РПП) та за допомогою впровадження нагляду за ВІЛ ЛР (див. розділ 7.6.2).

Метод оцінювання прихильності до АРТ на основі даних щодо кількості таблеток або рецептів надає об'єктивних даних шляхом обчислення на основі отримання регулярних аптечних даних та, як було продемонстровано, може надавати прогнози щодо вірусологічних результатів та результатів, пов'язаних із ВІЛ ЛР (398).

За даними рандомізованих контрольованих досліджень, принаймні у 70% осіб з вірусологічною невдачею було виявлено ВІЛ ЛР (399), при чому у деяких дослідженнях на початку АРТ ознак резистентності виявлено не було (400). Численні дослідження виявили розвиток ВІЛ ЛР у значної частини осіб з підтвердженою вірусологічною невдачею (401–404).

Важливою є можливість проведення моніторингу РПП на основі стандартних програмних даних. Проведення такого моніторингу відповідає глобальним цілям. Аналіз показників та планування заходів за результатами цього аналізу підтримують оптимізацію лікування ВІЛ та мінімізують виникнення ВІЛ ЛР. Більш детально питання моніторингу ВІЛ ЛР розглянуто у розділі 7.6.2.

4.6. Моніторинг та заміна АРВ-препаратів при виникненні токсичності

4.6.1. Керівні принципи

- Наявність лабораторного моніторингу не є обов'язковою для початку АРТ.
- Для осіб, які отримують АРТ, можна використовувати лабораторний моніторинг щодо безпеки та токсичності з урахуванням симптомів.

4.6.2. Основні типи токсичності АРВ-препаратів

Як і настановою 2013 р., поточною настановою рекомендовано застосування лабораторного моніторингу безпеки та токсичності схем АРТ з урахуванням симптомів. Водночас, є рекомендація (але не вимога) до проведення декількох досліджень з моніторингу токсичності у певних осіб, які мають високий ризик виникнення токсичності внаслідок застосування певних лікарських засобів. У таблиці 4.13 наведено ключові типи токсичності для основних АРВ-препаратів та пов'язані з ними фактори ризику.

Питання моніторингу токсичності препаратів із застосуванням підходу на основі симптомів необхідно дослідити більш детально для оптимізації результатів лікування. Також необхідно більше даних для визначення, чи стандартний лабораторний моніторинг щодо певних типів токсичності (зокрема моніторинг токсичності щодо нирок серед осіб, що приймають TDF) необхідно проводити в усіх пацієнтів, чи лише в тих осіб, що знаходяться у групі ризику. Загалом, у випадку виникнення тяжкої та загрозової життю токсичності або гіперчутливості, АРТ слід припинити, доки не будуть куповані симптоми та не буде розпочато схему, що замінює попередню.

В цьому розділі наведено інформацію щодо системного моніторингу токсичності АРВ-препаратів.

Таблиця 4.13. Типи токсичності, пов'язаної із застосуванням АРВ-препаратів першого, другого та третього ряду

АРВ-препарат	Основні типи токсичності	Фактори ризику	Запропоновані тактики
ABC	Реакція гіперчутливості.	Наявність алелів гену HLA-B*5701.	Не слід застосовувати ABC за наявності алелів гену HLA-B*5701. Заміна на AZT або TDF.
ATV/r	Відхилення на електрокардіограмі (подовження інтервалу PR або QRS).	Особи, що вже мають системні захворювання в анамнезі. Одночасне застосування інших лікарських засобів, які	Слід призначати з обережністю людям із захворюваннями в анамнезі або особам, що одночасно приймають інші

АРВ-препарат	Основні типи токсичності	Фактори ризику	Запропоновані тактики
		можуть подовжувати інтервал PR або QRS. Вроджений синдром подовженого інтервалу QT.	лікарські засоби, які можуть подовжувати інтервал PR або QRS.
	Непряма гіпербілірубінемія (клінічна жовтяниця).	Наявність алелю уридиндифосфат-глюкуронозил трансферази 1A1*28 (UGT1A1*28).	З клінічної точки зору, ця побічна реакція має легку форму перебігу, проте може спричинити порушення прихильності до лікування. Заміна рекомендована лише у випадку порушення прихильності.
	Нефролітіаз.	Нефролітіаз в анамнезі	Слід змінити на LPV/r або DRV/r. При протипоказаннях щодо застосування посилених ІП та невдачі лікування ННІЗТ в АРТ першого ряду, слід розглянути можливість зміни на ІПЛ.
AZT	Анемія важкого ступеня, нейтропенія.	Кількість клітин $CD4 \leq 200$ клітин/мм ³ .	Слід змінити на TDF або ABC. Слід розглянути можливість застосування AZT у низькій дозі (405).
	Лактацидоз або гепатомегалія важкого ступеня із стеатозом. Ліпоатрофія. Ліподистрофія. Міопатія.	ІМТ > 25 (або маса тіла > 75 кг). Подовжений контакт з НІЗТ.	Слід замінити на TDF або ABC.

АРВ-препарат	Основні типи токсичності	Фактори ризику	Запропоновані тактики
DTG	Гепатотоксичність. Реакції гіперчутливості.	Коінфекція ВГВ або ВГС. Захворювання печінки.	Якщо DTG застосовується при АРТ першого ряду та відзначено реакцію гіперчутливості, слід замінити препаратом іншого терапевтичного класу (EFV або посилений ІП).
DRV/r	Гепатотоксичність.	Захворювання печінки. Коінфекція ВГВ та ВГС. Одночасне застосування гепатотоксичних препаратів.	Слід замінити на ATV/r або LPV/r. Обмеженість варіантів при застосуванні в АРТ третього ряду. У випадку виникнення реакції гіперчутливості, слід замінити препаратом іншого терапевтичного класу.
	Тяжкі реакції з боку шкіри та реакція гіперчутливості.	Алергічна реакція на сульфонамід.	
EFV	Стійкий токсичний вплив на ЦНС (запаморочення, безсоння, незвичайні сновидіння) або симптоми психічного характеру (тривожність, депресія, сплутаність свідомості).	Депресія або інші психічні розлади (в минулому або на початку лікування).	Для симптомів з боку ЦНС – вечірня доза. Для зменшення симптомів слід розглянути можливість застосування EFV у нижчій дозі (400 мг/добу) або замінити на NVP чи ІПЛІ (DTG), якщо EFV у дозі 400 мг/добу виявився неефективним.
	Судоми.	Епілептичні напади в анамнезі.	У випадку
	Гепатотоксичність.	Захворювання печінки. Коінфекція ВГВ та ВГС. Одночасне застосування	гепатотоксичності важкого ступеня слід замінити препаратом іншого терапевтичного класу

АРВ-препарат	Основні типи токсичності	Фактори ризику	Запропоновані тактики
		гепатотоксичних препаратів.	(ІПЛ або посиленим ІП).
	Тяжкі реакції з боку шкіри та реакція гіперчутливості.	Фактори ризику невідомі.	
	Гінекомастія.	Фактори ризику невідомі.	Слід замінити на NVP або препарат іншого терапевтичного класу (ІПЛ або посилений ІП).
ETV	Тяжкі реакції з боку шкіри та реакція гіперчутливості.	Фактори ризику невідомі.	Слід замінити препаратом іншого терапевтичного класу (ІПЛ або посиленим ІП).
LPV/r	Відхилення на електрокардіограмі (подовження інтервалу PR або QRS, двонаправлена тахікардія).	Особи, що вже мають системні захворювання в анамнезі. Одночасне застосування інших лікарських засобів, які можуть подовжувати інтервал PR або QRS. Вроджений синдром подовженого інтервалу QT. Гіпокаліємія.	Слід з обережністю призначати людям із захворюваннями в анамнезі або особам, що одночасно приймають інші лікарські засоби, які можуть подовжувати інтервал PR або QRS.
	Гепатотоксичність.	Захворювання печінки. Коінфекція ВГВ та ВГС. Одночасне застосування гепатотоксичних препаратів.	Якщо LPV/r застосовується в АРТ першого ряду у дітей, слід замінити на NVP або RAL для дітей віком до 3 років та на EFV для дітей віком від 3 роки. ATV можна застосовувати для дітей віком від 6 років. Якщо LPV/r застосовується в АРТ

АРВ-препарат	Основні типи токсичності	Фактори ризику	Запропоновані тактики
			другого ряду у дорослих, а при АРТ першого ряду відзначено невдачу лікування із застосуванням ННІЗТ, слід розглянути можливість застосування ІПЛІ.
	Панкреатит.	Пізні стадії ВІЛ, зловживання алкоголем.	
	Дисліпідемія.	Фактори ризику ССЗ, зокрема ожиріння та цукровий діабет.	Слід замінити препаратом іншого терапевтичного класу (ІПЛІ).
	Діарея.		Слід замінити на ATV/r, DRV/r або ІПЛІ.
NVP	Гепатотоксичність. Шкірне висипання важкого ступеня та реакція гіперчутливості, зокрема синдром Стівенса–Джонсона.	Захворювання печінки. Коінфекція ВГВ та ВГС. Одночасне застосування гепатотоксичних препаратів. Високий показник кількості клітин CD4 ($CD4 > 250$ клітин/мм ³ у жінок або $CD4 > 400$ клітин/мм ³ у чоловіків).	При гепатотоксичності легкого ступеня слід розглянути можливість заміни на EFV, зокрема у дітей віком від 3 років. У випадку гепатотоксичності важкого ступеня та у дітей віком до 3 років слід замінити препаратом іншого терапевтичного класу (ІПЛІ або посиленим ІП).
RAL	Рабдоміоліз, міопатія, міалгія.	Одночасне застосування інших лікарських засобів, які підвищують ризик виникнення міопатії та	Слід замінити препаратом іншого терапевтичного класу (ETV, посилений ІП).

АРВ-препарат	Основні типи токсичності	Фактори ризику	Запропоновані тактики
		рабдоміолізу, зокрема статинів.	
	Гепатит та печінкова недостатність. Шкірне висипання важкого ступеня та реакція гіперчутливості.	Фактори ризику невідомі.	
TDF	Хронічне захворювання нирок. Гостре враження нирок та синдром Фанконі.	Захворювання печінки. Вік понад 50 років. ІМТ<18,5 або низька маса тіла (<50 кг), зокрема у жінок. Нелікований цукровий діабет. Нелікована артеріальна гіпертензія. Одночасне застосування нефротоксичних лікарських засобів або посиленого ІП.	Слід замінити на AZT або ABC. Не слід починати застосування TDF при рШКФ<50 мл/хв, неконтрольованій артеріальній гіпертензії, нелікованому цукровому діабеті або нирковій недостатності.
	Зниження рівня МЩКТ.	Остеомалія (у дорослих), рахіт (у дітей) та патологічний перелом в анамнезі. Фактори ризику виникнення остеопорозу або зниження рівня МЩКТ. Нестача вітаміну D.	
	Лактацидоз або гепатомегалія важкого ступеня із стеатозом.	Подовжений контакт з нуклеозидними аналогами. Ожиріння. Захворювання печінки.	

Примітка. ETV – етравірин; ATV – атазанавір.

4.6.3. Моніторинг токсичності TDF

Моніторинг токсичності TDF у дорослих

Ниркова токсичність TDF характеризується дисфункцією проксимальних ниркових каналців, яка може бути спричинена ураженням нирок або хронічною нирковою недостатністю, а також зниженням рівня МЩКТ (406, 407). Проте частота виявлення клінічно значущої ниркової токсичності при застосуванні TDF у рандомізованих контрольованих дослідженнях є дуже низькою – підвищення рівня креатиніну 3–4-го ступеня відзначено в 1% випадків (408–410). За даними систематичного огляду щодо токсичності TDF, проведеного у 2015 р. (411), застосування TDF, порівняно із застосуванням AZT та d4T, призводило до виникнення меншої кількості випадків відміни лікування загалом та через виникнення побічних реакцій зокрема. Проте занепокоєність щодо токсичності TDF залишається. За даними огляду, TDF спричинює незначне зниження показників рШКФ⁸ та кліренсу креатиніну, зниження рівня МЩКТ як таку, так і хребта, а також підвищення рівня креатиніну у сироватці крові. Систематичний огляд показав, що порівняно з TDF, застосування TAF пов'язано з більш низькими показниками смертності, меншою кількістю випадків відміни лікування загалом та через побічні реакції, а також зі значно вищим рівнем показників рШКФ на 48-му тижні (412).

У квітні 2016 р., FDA США ухвалило застосування TAF – експериментального пролікарського препарату TDF з меншою дозою активного інгредієнта, але доступ до цього препарату залишається обмеженим. Систематичний огляд наголосив на необхідності подальшого моніторингу для визначення, чи зниження показників рШКФ на фоні застосування TDF стабілізується через 48 тижнів лікування. За даними одного дослідження, зміни рівнів рШКФ, які було відзначено на ранніх етапах після початку лікування, пізніше стабілізувалися (413). Проте при поєднанні показників у групах, за якими спостерігали більш тривалий час, було виявлено тенденцію до постійного зниження показників рШКФ протягом більш тривалого періоду. Необхідним є проведення подальших досліджень для з'ясування, чи порушення функції нирок є оборотним після припинення лікування із застосуванням TDF (414–416). Загалом, серед осіб, що приймали TDF, частота виникнення випадків хронічної ниркової недостатності залишалась низькою, а гострого ураження нирок – дуже низькою (417–420). Доказові дані свідчать, що загальне покращення ниркової функції в результаті застосування АРТ може знизити ризик виникнення токсичності TDF серед ЛЖВ, які не мають вторинної ниркової недостатності та факторів ризику.

Дослідження рівнів креатиніну у сироватці крові та клубочкової фільтрації не завжди дозволяють адекватно оцінити рівень ушкодження

⁸ Із застосуванням для оцінювання формули Кокрофта–Голта (КГ) або формули Кокрофта–Голта із дослідження «Модифікація дієти при ниркових захворюваннях» (МДНЗ). Формула КГ: $\text{рШКФ} = 140 - \text{вік (роки)} \times \text{маса тіла (кг)} \times 0,85$ (у жінок) / $(72 \times \text{креатинін у сироватці крові (мг/дл)})$ (<http://nephron.com/cgi-bin/CGSI.cgi>). Формула МДНЗ: $\text{рШКФ} = 175 \times (\text{креатинін у сироватці крові})^{-1,154} \times (\text{вік})^{-0,203} \times (1,212 \text{ у негроїдної раси}) \times (0,742 \text{ для жінок})$ (http://touchcalc.com/e_gfr).

канальців. Найкращий показник для моніторингу ниркової токсичності, пов'язаної з прийомом TDF, ще потрібно визначити; а на сьогодні лабораторний моніторинг із застосуванням тесту для визначення рівнів креатиніну не є обов'язковим для початку лікування TDF. Проте рекомендовано виявляти та попереджати подальший розвиток порушення функції нирок у людей групи високого ризику. Основними факторами ризику враження нирок при застосуванні TDF є захворювання нирок в анамнезі, вік понад 50 років, низька маса тіла (<50 кг) (особливо у жінок), нелікована артеріальна гіпертензія та цукровий діабет. Застосування TDF з іншими нефротоксичними засобами, зокрема безрецептурними, нестероїдними протизапальними препаратами, посиленими ІІ та ледіпасвіром, противірусними препаратами прямої дії (ПППД), препаратами для лікування ВГС, насамперед призводить до більш значного погіршення функції нирок. Таке погіршення може посилюватися, якщо TDF приймають у комбінації з ATV/r порівняно із прийомом у комбінації з LPV/r (420). Людям із порушеннями показників рШКФ на початку лікування (<50 мл/хв) не слід призначати TDF.

В багатьох країнах рекомендовано проводити моніторинг показників кліренсу креатиніну, але відсутність доступу до таких досліджень не повинна перешкоджати початку лікування TDF. У систематичному огляді (421) було розглянуто питання щодо ефективності дослідження сечі за допомогою тест-смужок для виявлення зниження ниркової функції або проксимальної дисфункції проксимальних канальців за умови відсутності стандартних лабораторій. Крім того, було розглянуто докази щодо результатів порівняння тестування рівнів глюкози або альбумінових білків за допомогою тест-смужок. Не було виявлено жодних доказів, на яких можна було б ґрунтувати практичні рекомендації з оцінювання точності результатів тест-смужок при виявленні ниркової токсичності серед ЛЖВ, які отримують TDF, за умови неможливості проведення лабораторного дослідження. Крім того, непрямі дані вказали на низьку чутливість визначення протеїнурії за допомогою тест-смужок для виявлення ушкодження нирок при проведенні стандартного моніторингу (422). Було зазначено застосування рШКФ, співвідношення альбумін/креатинін, співвідношення альбумін-протеїн або проведення досліджень низькомолекулярних білків у зразках сечі, але й досі не зрозуміло, яким чином ці показники пов'язані з клінічно значущими станами, пов'язаними із токсичністю TDF (423). Таким чином, не можна дати жодних рекомендацій щодо проведення моніторингу ниркової токсичності при застосуванні TDF за допомогою тест-смужок у місцях надання послуг (424).

Моніторинг токсичності TDF у підлітків та дітей

За даними систематичного огляду, токсичність при застосуванні TDF у дітей та підлітків може бути подібною до токсичності у дорослих (411). Проте даних все ще недостатньо, а зростаюча кількість випадків ниркової та кісткової токсичності у дітей та підлітків викликають занепокоєння. З огляду на відсутність педіатричних лікарських форм, слід розглянути питання

посилення моніторингу токсичності TDF, зокрема у дітей та підлітків з низькою масою тіла, які приймають розділені таблетки для дорослих (321).

У більшості випадків провести рентгенівську денситометрію неможливо, але рекомендовано проводити ретельний моніторинг росту підлітків та дітей, поки вони приймають TDF (328). Якщо можливо визначити рівень фосфату у сироватці крові (шляхом екстраполяції), при низьких його рівнях у сироватці крові можна припустити наявність зниження рівня МЩКТ. Підвищення точності дозування для дітей та підлітків є вкрай важливим для зниження токсичності (329) (див. Додаток 11).

Клінічні аспекти

- Проведення лабораторного скринінгу для початку лікування із застосуванням TDF не є обов'язковим.
- Дані систематичного моніторингу артеріального тиску слід використовувати для оцінювання ризику виникнення артеріальної гіпертензії.
- Якщо дослідження рівнів креатиніну є загальнодоступним, перед початком лікування із застосуванням TDF-вмісної схеми слід визначити рШКФ.
- Не можна починати лікування із застосуванням TDF при показниках рШКФ < 50 мл/хв, неконтрольованій артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті та нирковій недостатності.
- Необхідно провести дослідження щодо відповідних факторів ризику із подальшим лікуванням, зокрема артеріальної гіпертензії або цукрового діабету. Слід проводити моніторинг лікування таких пацієнтів.
- Важливо здійснювати ретельний моніторинг росту дітей, які приймають TDF.

4.6.4. Моніторинг токсичності ІПЛІ

Під час клінічних досліджень застосування нових ІПЛІ відзначено сприятливий профіль безпеки та низький потенціал лікарської взаємодії (425–427). У 2015 р. було проведено систематичний огляд токсичності ІПЛІ RAL та DTG (411), що виявив нижчі загальні показники відміни лікування порівняно із EFV та NVP; також було відзначено тенденцію до виникнення меншої кількості випадків переривання лікування через виникнення побічних реакцій (2–3%).

DTG зазвичай може викликати нудоту, головний біль та діарею низького або середнього ступеня, які не обмежують лікування. Серйозні побічні реакції включають порушення функції печінки, зокрема в осіб з коінфекцією ВГВ або ВГС, та виникнення потенційно небезпечних реакцій гіперчутливості (428). Застосування DTG не потребує додавання посилюючого агенту (RTV або кобіцистату (COBI)), що знижує можливість виникнення лікарських взаємодій (429). Відзначено, що DTG впливає на функцію нирок, спричинюючи підвищення рівнів креатиніну у сироватці крові на 10% через пригнічення ниркового транспортного білку, що в результаті призводить до зниження

розрахункового кліренсу креатиніну, але не впливає на показники рШКФ. Відсутні повідомлення щодо випадків виникнення тубулопатії або відміни лікування із застосуванням DTG через виникнення ниркової токсичності (429).

RAL загалом має сприятливий профіль, але можливе виникнення таких найбільш поширених побічних реакцій як діарея, нудота та головний біль легкого або середнього ступеня, що не обмежує лікування (430). Про серйозні побічні реакції – висипання, реакції гіперчутливості, гостру ниркову недостатність важкого ступеня та депресію – повідомляли лише зрідка. Застосування RAL також пов'язано із випадками виникнення синдрому Стівенса–Джонсона, що може супроводжуватися розладами печінки. За попередніми даними, RAL можна застосовувати під час протитуберкульозної терапії (із застосуванням рифампіцину), при цьому лікарської взаємодії не спостерігали, а кількість побічних ефектів була незначною. Проте через невеликий обсяг дослідження, ці результати потребують більш ретельного оцінювання (431). За доказовими даними систематичного огляду (411), ймовірність розвитку дисліпідемії при застосуванні RAL є нижчою, ніж при застосуванні LPV/r, та його вплив на показники МЦКТ є меншим, ніж при лікуванні EFV, DRV/r та ATV/r.

Профіль токсичності RAL при застосуванні у дітей та підлітків віком від 2 до 18 років співставний з таким профілем у дорослих (411). Профіль токсичності DTG при застосуванні у дітей віком до 12 років, з масою тіла нижче 40 кг або у дітей з досвідом застосування ІПЛІ та задокументованою чи підозрюваною за клінічними показниками резистентністю до ІПЛІ, визначений не був. Дані щодо застосування ІПЛІ (DTG та RAL) серед вагітних жінок або жінок, що годують груддю, обмежені (див. розділ 4.6.6).

4.6.5. Моніторинг токсичності інших АРВ-препаратів у дорослих, підлітків та дітей

Моніторинг токсичності ABC

Застосування ABC є обмеженим через його профіль токсичності, зокрема підвищений ризик виникнення реакції гіперчутливості та інфаркту міокарда у дорослих (432). Реакції гіперчутливості, пов'язані із наявністю алеля HLA-B-5701, є основною проблемою для дітей (433–435). За даними оновленого систематичного огляду та метааналізу, проведеного для підготовки до розроблення цих настанов (331), виникнення побічних реакцій відзначено у 1769 дітей (від 0 до 18 років), які мали контакт з ABC-вмісними схемами, з 2546 осіб, які отримували лікування. Попри гетерогенність між дослідженнями з огляду на частоту виникнення побічних реакцій, огляд не виявив збільшення кількості випадків реакції гіперчутливості, відміни лікування через токсичність, реакцій 3–4 ступеня або смерті, спричинених контактом з ABC, порівняно із застосуванням інших АРВ-препаратів. За даними систематичного огляду, приблизна частота виникнення реакцій гіперчутливості серед дітей, що мали контакт з ABC, була низькою (2,2%), як і кількість смертельних випадків (3,3%), при чому жоден з цих смертельних випадків не був пов'язаний із токсичністю ABC.

Серед дорослих відзначено тісний зв'язок між пов'язаними з ABC реакціями гіперчутливості та наявністю генотипу, що містить алель HLA-B-

5701 (436), але цей зв'язок не досліджували у дітей. До огляду увійшли порівняльні дані з двох рандомізованих контрольованих досліджень (437, 438), проведених в одній групі з високим рівнем поширеності алелю HLA-B-5701 до введення скринінгу для його виявлення перед початком лікування та в одній групі з низькою поширеністю цього алелю. Ймовірно, поширеність генотипу, що містить алель HLA-B-5701, значно відрізняється залежно від етнічної приналежності – розповсюдженість перевищує 5% серед населення європейського походження, є помірною серед осіб азійського походження (4,0% в осіб тайського та 3,4% в осіб камбоджійського походження), нижчою за 2% серед осіб африканського походження та нижчою за 0,6% серед осіб китайського походження. Скринінг на алель HLA-B-5701 перед початком лікування ABC рекомендовано інструкцією із застосування препарату, розробленою FDA США, та Настановою із застосування АРВ-препаратів для лікування дітей у Сполучених Штатах Америки 2008 р., а також інструкцією із застосування препарату, розробленою Європейською агенцією з лікарських засобів. Необхідним є отримання більшої кількості доказових даних для оцінювання поширеності алелю HLA-B-5701 у групах населення азійського походження. Водночас, оскільки частота виникнення реакцій гіперчутливості залишається низькою, за неможливості проведення скринінгу необхідно забезпечити клінічний нагляд за пацієнтами, який здійснюється медичними працівниками, що пройшли відповідне навчання. Також важливо забезпечити надання відповідної інформації опікунам та дітям більш старшого віку.

Загалом, за даними огляду, виявлено високу частоту відміни лікування через токсичність, зокрема через виникнення побічних реакцій важкого ступеня та інших більш слабких реакцій (1–2-го ступеня: блювання, нудота, лихоманка, діарея, висипання) при застосуванні педіатричних препаратів (ABC, AZT або d4T). Також було відзначено занепокоєння опікунів щодо виникнення побічних реакцій, які часто призводять до відмови дітей приймати АРВ-препарати (середня якість доказових даних) (439). Необхідно забезпечити клінічний нагляд під час проведення АРТ у дітей та підлітків, щоб бути готовими до виникнення побічних реакцій.

Моніторинг токсичності EFV

Основним типом токсичності при застосуванні EFV є побічні реакції щодо ЦНС, які зазвичай проходять через декілька тижнів. У деяких випадках вони можуть тривати декілька місяців або не пройти зовсім (440).

За даними останнього систематичного огляду, що порівнював ризик відміни лікування через побічні реакції, пов'язані із застосуванням EFV, порівняно з іншими АРВ-препаратами схеми першого ряду, EFV переносився добре та понад 90% осіб продовжували застосування EFV-вмісної схеми першого ряду при середній тривалості спостереження 78 тижнів. Хоча відносний ризик відміни лікування в осіб, що приймали EFV, був вищим порівняно з більшістю інших схем першого ряду, абсолютні відмінності становили менше 5%, а різниця у показниках ризику виникнення клінічних побічних реакцій важкого перебігу не відзначено взагалі. Частота виникнення суїцидальних думок була низькою (0,6%), а про випадки суїциду не

повідомлялося (247). У дітей необхідно проводити більш ретельний моніторинг токсичності щодо ЦНС, оскільки дітям молодшого віку буде складно охарактеризувати симптоми.

За даними рандомізованого дослідження, під час якого порівнювали застосування EFV у стандартній дозі (600 мг/добу) та зменшеній дозі (400 мг/добу) у невагітних дорослих, при застосуванні більш низької дози відзначено меншу кількість виникнення побічних реакцій, пов'язаних із прийомом EFV, зокрема менше симптомів з боку ЦНС. Цей результат став основою нової рекомендації щодо застосовування нижчої дози у схемах АРТ першого ряду (269) (див. розділ 4.4.1).

Попри побоювання щодо потенційного ризику виникнення тератогенності, пов'язаної з прийомом EFV під час вагітності, за даними оновленого систематичного огляду 2015 р., загалом не було виявлено підвищення частоти виникнення вроджених вад при застосуванні EFV у першому триместрі вагітності порівняно із застосуванням інших АРВ-препаратів (259). У розділі 4.6.6 питання безпеки EFV для вагітних жінок обговорюється більш детально.

Моніторинг токсичності NVP

Лабораторне визначення рівнів печінкових ферментів має дуже низьку прогностичну цінність щодо виникнення побічних реакцій при застосуванні схем, що містять NVP. Проте, за можливості, рекомендовано проводити моніторинг печінкових ферментів, зокрема у жінок-ЛЖВ з кількістю клітин CD4 > 250 клітин/мм³ та у ВІЛ-позитивних осіб з коінфекцією ВГВ та ВГС.

Моніторинг токсичності AZT

Застосування AZT пов'язано з ризиком виникнення гематологічної токсичності, тому слід розглянути можливість визначення рівнів гемоглобіну перед початком АРТ, здебільшого у дорослих та дітей із низькою масою тіла, низькою кількістю клітин CD4 та на пізніх стадіях ВІЛ. Рекомендовано проводити моніторинг щодо важкої форми анемії на початку лікування (гемоглобін < 6,5 г/дл) та під час терапії у дорослих та дітей, зокрема в осіб, які отримують AZT у схемах першого ряду (див. розділ 4.6.2).

4.6.6. Особливості моніторингу токсичності під час вагітності та грудного вигодовування

Безпека застосування EFV та TDF під час вагітності

За даними оновленого систематичного огляду та метааналізу 2015 р., застосування EFV та TDF під час вагітності є безпечним, що підтверджує результати попередніх оглядів, проведених ВООЗ при підготовці до розроблення «Зведеної настанови з використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» 2013 р. (259, 260, 441).

Огляд доказових даних не виявив підвищеного ризику виникнення вроджених вад при застосуванні EFV порівняно із застосуванням інших АРВ-препаратів. Ризик виникнення вад невральної трубки, пов'язаний із застосуванням EFV, залишився низьким (0,05%) та був співставним з такими показниками ризику серед загального населення у Сполучених Штатах

Америки (0,02–0,2%). Це підтверджує результати досліджень, які вивчали при підготовці до розроблення «Зведеної настанови з використання антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції ВООЗ» 2013 р. (259, 441, 442).

За даними огляду, не виявлено доказових даних щодо підвищеного ризику виникнення патологій у період вагітності, а саме – вроджених вад, порушень росту та здоров'я кісток, низької або середньої маси тіла при народженні, передчасних пологів, невиношування плоду при вагітності, викиднів або інших серйозних побічних реакцій у матерів, що приймають АРТ на основі TDF, порівняно з іншими вагітними жінками, які приймають інші потрібні схеми без TDF. Результати огляду доказових даних відповідають даним Реєстру застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності (442), який на сьогодні включає достатню кількість випадків застосування TDF протягом першого триместру, що уможливорює виключення підвищеного ризику виникнення вроджених аномалій загалом як мінімум у 1,5 разу, оскільки поширеність виникнення вроджених вад при прийомі TDF протягом першого триместру становила 2,3% і є співставною з цим показником серед загального населення Сполучених Штатів Америки, який становить 2,7%. За наявними актуальними клінічними даними, застосування TDF не підвищує ризик виникнення основних вроджених вад розвитку.

Проте кількість даних щодо материнської токсичності, росту немовлят та виникнення побічних реакцій щодо кісткової тканини при застосуванні TDF залишається обмеженою. Лише в одному дослідженні безпосередньо визначали рівень МЩКТ у новонароджених, що мали контакт з TDF, порівняно з тими, хто такого контакту не мав. Втім дані тривалого спостереження відсутні, а клінічна значущість цього висновку залишається невизначеною (443). Попри відсутність значущих відмінностей у антропометричних показниках між новонародженими, що мали контакт з TDF і тими, хто такого контакту не мав, в одному дослідженні відзначено незначне зниження середнього вікового показника росту у новонароджених, що контактували з TDF, порівняно з тими, хто з цим препаратом не контактував, у віці одного року. Проте в іншому дослідженні, що тривало два роки, таку відмінність виявлено не було (370, 444).

Безпека застосування DTG та RAL під час вагітності

Даних щодо безпеки застосування ІПЛІ під час вагітності недостатньо (411, 442). Безпеку застосування DTG, зокрема під час вагітності, чітко не визначено, що пов'язано із відсутністю опублікованих даних щодо результатів безпечного та ефективного лікування жінок із застосуванням DTG під час вагітності. Крім того, прийом кальцію та заліза під час вагітності може значно знизити концентрацію DTG в організмі (445). Незважаючи на відсутність даних досліджень на тваринах, на основі яких можна було б припустити можливість токсичності будь-яких ІПЛІ для плоду, оновлений Реєстр застосування антиретровірусних препаратів під час вагітності містить лише 391 задокументоване повідомлення про контакт з ІПЛІ під час вагітності (442). Через відсутність добре контрольованих досліджень серед вагітних жінок,

DTG та RAL слід застосовувати лише у тих випадках, коли переваги є більш значними, ніж ризики. З практичних міркувань, за більшості випадків, в основі лікування першого ряду вагітних жінок, як і раніше, повинні бути препарати, даних щодо безпеки яких достатньо. Тому, схемам на основі EFV надають перевагу порівняно із застосуванням схем на основі DTG, доки не будуть отримані нові дані.

Безпека застосування NVP під час вагітності

Занепокоєння щодо вищих ризиків виникнення реакцій важкого перебігу з боку печінки та реакцій шкіри при застосуванні NVP порівняно із EFV розглянуто у «Зведеній настанові із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ 2013 р. За даними систематичного огляду, проведеного у цей період, частота виникнення таких реакцій зросла, але не більше, ніж у загальній групі населення, тому було зроблено висновок, що NVP у вагітних жінок та жінок, які можуть бути вагітними, слід застосовувати з обережністю (294). Вищий ризик виникнення реакцій з боку печінки та шкіри при застосуванні NVP під час вагітності та за умови підвищеної кількості клітин CD4 лягли в основу рекомендацій 2013 р., за якими слід надавати переваги EFV як ННІЗТ першого ряду.

Особливі аспекти безпеки АРТ до зачаття

При застосуванні АРТ під час вагітності, зокрема коли її починають до зачаття, за даними деяких досліджень, проведених як у країнах з високим рівнем доходів, так і в умовах обмежених ресурсів, відзначено підвищений ризик небажаних результатів пологів, а саме – передчасні пологи та низька маса тіла при народженні (446–449). У 2015 р. у процесі підготовки до розроблення цієї настанови було проведено систематичний огляд з метою вивчення безпеки застосування АРТ з огляду на вагітність: при застосуванні АРТ до зачаття та під час вагітності (450). За доказовими даними, виявлено підвищений ризик небажаних результатів вагітності, а саме – передчасні пологи (12 досліджень, низька якість доказових даних), низька маса тіла при народженні (3 дослідження, середня якість доказових даних), мертвонародження (1 дослідження, дуже низька якість доказових даних), викидень (1 дослідження, дуже низька якість доказових даних), а також можливий ризик виникнення артеріальної гіпертензії, спричиненої вагітністю, та прееклампсії, пов'язаної із застосуванням АРТ до зачаття (2 дослідження, дуже низька якість доказових даних). Проте недоношеність важкого ступеня та показники низької маси тіла при пологах в опублікованій літературі чітко не зазначено, та в жодній науковій роботі не обговорюється зв'язок застосування АРТ перед зачаттям та частотою зазначення крайнього ступеня недоношеності (<34 тижнів гестації) або вкрай низької маси тіла (<1500 г), які очікувано могли б мати більш серйозні неонатальні наслідки порівняно із передчасними пологами (на 34–37-му тижнях) та низькою масою тіла при народженні (1500–2500 г). Хоча потрібно більше даних щодо масштабу та впливу АРТ, очевидні переваги застосування АРТ під час вагітності як для матері, так і для дитини, переважають над ризиком виникнення побічних реакцій. Крім того, оскільки артеріальна гіпертензія, спричинена вагітністю,

та прееклампися були визначені як провісники небажаних результатів вагітності, активний скринінг та лікування артеріальної гіпертензії, спричиненої вагітністю, повинен бути пріоритетом при спостереженні за жінками груп високого ризику, зокрема тих, що отримують АРТ, та тих, хто отримував АРТ до зачаття.

Безпека застосування рекомендованих схем першого ряду (TDF+FTC або 3TC+EFV)

У рандомізованому контрольованому дослідженні PROMISE (297) порівнювали профілактичну ефективність та безпеку застосування схем АРТ, які отримували жінки із здоровою імунною системою (кількість клітин CD4>350 клітин/мм³). В цьому дослідженні порівнювали профілактичну схему із застосуванням AZT з 14-го тижня вагітності з подальшим прийомом одноразової дози NVP (sdNVP) під час пологів та двотижневим прийомом TDF+TFC після пологів з однією із двох трикомпонентних схем (AZT+3TC+LPV/r та TDF+FTC+LPV/r). За даними дослідження, виявлено значно нижчий ризик передачі ВІЛ від матері до дитини при застосуванні потрібних схем (0,6% порівняно із 1,8% при використанні AZT+sdNVP). Проте також відзначено значно вищий ризик низької маси тіла при народженні (<2500 г) та настання передчасних пологів (<37 тижнів) при застосуванні потрібних схем порівняно із профілактичною схемою AZT+sdNVP. Крім того, за даними додаткового дослідження, в якому порівнювали дві потрібні схеми, застосування схеми TDF+FTC+LPV/r було пов'язано із вищим ризиком настання передчасних пологів (<34 тижнів) та ранньою смертністю новонароджених (найчастішою причиною цієї смертності була недоношеність) порівняно із застосуванням схеми AZT+3TC+LPV/r. Це додаткове дослідження включало приблизно третину осіб, що брали участь у дослідженні, і зараз проводиться подальше вивчення.

Рекомендована ВООЗ схема першого ряду для вагітних жінок відрізняється від схем на основі LPV/r, які застосовували у ході дослідження PROMISE. За результатами інших досліджень, не зазначено зв'язку застосування TDF або TDF+FTC із підвищеною частотою виникнення небажаних результатів вагітності. Навпаки, було відзначено, що застосування ІІ, зокрема LPV/r, було пов'язано із недоношеністю та низькою масою тіла при народженні. Крім того, відзначено можливість виникнення фармакокінетичних взаємодій між TDF та LPV/r, які можуть призвести до підвищених рівнів TDF. Оскільки схеми на основі LPV/r рекомендовані при терапії другого ряду, токсичність, пов'язану з їх застосуванням, потрібно дослідити більш детально. Хоча аналіз щодо цього питання все ще триває, результати дослідження PROMISE, отримані до цього часу, підтверджують рекомендації поточної настанови щодо довічної АРТ для всіх вагітних жінок, а також щодо застосування TDF+3TC або FTC+EFV як рекомендованої схеми (451).

Клінічні аспекти

Пріоритетом при спостереженні за жінками груп високого ризику, зокрема тими, що отримують АРТ, та тими, хто отримував АРТ до зачаття,

повинен бути активний скринінг та лікування артеріальної гіпертензії при вагітності.

Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідним є подальше проведення досліджень із отриманням більшої кількості доказових даних щодо зв'язку між виникненням клінічно значущих порушень функції нирок та прийомом TDF. Необхідно проводити подальший нагляд для визначення динаміки показників ниркової функції серед людей, що приймають TDF, та потенційної зворотності порушень функції нирок після припинення прийому TDF. Також необхідним є проведення додаткових досліджень для визначення, які лабораторні тести достовірно виявляють пов'язані з TDF ниркові розлади та можуть використовуватися як референтні дослідження. Потрібні більш точні та економічно доступні методи моніторингу токсичності щодо кісткової тканини для дітей та підлітків. Вкрай необхідним є проведення досліджень задля оптимізації переносності та безпечного використання лікарських засобів у дітей. Також необхідно провести дослідження, які дозволять оцінити нові інструменти визначення кліренсу креатиніну у місцях надання допомоги.

В умовах обмежених ресурсів необхідно проводити подальші дослідження та нагляд щодо профілів токсичності ПЛП, зокрема з'ясування їхнього зв'язку із гепатотоксичністю, факторами ризику розвитку серйозних реакцій та можливість їх використання під час вагітності і годування груддю. Необхідним є оцінювання ризику виникнення гепатотоксичності та побічних реакцій при одночасному застосуванні з іншими потенційно гепатотоксичними препаратами для лікування супутніх захворювань.

Необхідним є отримання більшої кількості даних щодо алеля HLA-B*5701, наявність якого пов'язана із виникненням реакцій гіперчутливості при застосуванні ABC, зокрема у дітей та в осіб монголоїдної раси.

Існує нагальна потреба у продовженні активного нагляду за токсичністю при впровадженні довічної АРТ у вагітних жінок та жінок, що годують груддю. Необхідним є проведення подальших досліджень для оцінювання масштабу та наслідків небажаних результатів вагітності при застосуванні АРТ до зачаття, для виявлення відмінностей між типами схем АРТ та їх вплив на рівень смертності серед новонароджених і немовлят та для кращого розуміння патогенезу й визначення, чи існують потенційні втручання, які можуть знизити ризик виникнення таких наслідків.

Необхідно отримати більше даних щодо впливу TDF на внутрішньоутробний розвиток кісткової тканини, ріст немовлят та токсичність для матері. Також потрібно більше даних для визначення, чи застосування TDF під час годування груддю підвищує ризик нормального зниження рівня МЩКТ, яке спостерігається при грудному вигодовуванні (лактація пов'язана із зниженням рівня МЩКТ, який відновлюється після припинення лактації), та, що більш важливо, з'ясувати, якщо виявлено швидке зниження рівня МЩКТ, чи він відновлюється після припинення грудного вигодовування. Це ключове питання, оскільки застосування TDF може призвести до надмірної ламкості кісток у жінок під час годування груддю або в майбутньому.

4.6.7. Заміна АРВ-препаратів при токсичності

Для управління токсичністю препаратів та уникнення лікарської взаємодії може виникнути необхідність у зміні схеми лікування або одного препарату. Затримка із зміною препаратів або переведенням до іншої схеми при виникненні побічних реакцій важкого перебігу може зашкодити та негативно вплинути на прихильність, призводячи до відміни лікування, виникнення резистентності та невдачі лікування.

Коли необхідно перервати застосування препаратів, зокрема через тяжкі та загрозливі для життя побічні реакції, важливо враховувати різний час напіввиведення АРВ-препаратів. Наприклад, за необхідності припинення прийому ННІЗТ, слід застосовувати покроковий підхід, при якому прийом основного НІЗТ подовжується на два або три тижні. Як варіант, ННІЗТ можна тимчасово замінити на ІІ.

4.7. Найважливіші взаємодії АРВ-препаратів

Фармакологічні взаємодії можуть знизити ефективність АРТ та/або підвищити вираженість пов'язаних з АРТ ефектів токсичності. Основні лікарські взаємодії АРВ-препаратів наведено у таблиці 4.14 та розглянуто більш детально у Додатку 13. Надавачі медичних послуг повинні знати про всі препарати, які приймають пацієнти на момент початку АРТ, включаючи препарати, що відносяться до альтернативної медицини, зокрема рослинні засоби та харчові добавки, а також про нові препарати, які додаються у процесі проведення лікування.

Протитуберкульозні препарати

У Настанові ВООЗ з лікування туберкульозу розглянуто ключові питання одночасного лікування ТБ та ВІЛ-інфекції (452). Основною протипоказаною комбінацією лікарських засобів є комбінація рифампіцину та ІІ. Якщо люди з ВІЛ-асоційованим ТБ приймають посилений ІІ, може знадобитися заміна рифампіцину на рифабутин. Якщо рифабутин відсутній, то протягом всього лікування ТБ можна застосовувати LPV/r зі збільшенням стандартної дози вдвічі або збільшенням посилюючої дози RTV (див. розділ 4.8.1). У дітей слід розглянути також можливість застосування трикомпонентної схеми НІЗТ (AZT+3TC+ABC). В осіб з коінфекцією ВІЛ/ТБ та розширеною резистентністю ТБ (РРТБ) або мультирезистентним ТБ (МРТБ) інформація щодо лікарської взаємодії АРВ-препаратів з новими препаратами для лікування ТБ, а саме – бедаквіліном та деламанідом, є вкрай обмеженою. Оскільки бедаквілін метаболізується в основному під дією CYP3A4, одночасне застосування EFV та ІІ може призвести до зміни концентрації препаратів і має здійснюватися з крайньою обережністю в умовах ретельного клінічного моніторингу; слід також розглянути застосування альтернативних варіантів АРТ (453). Відомо, що рифампіцин суттєво знижує концентрацію DTG у плазмі крові, що може вимагати збільшення дози препарату шляхом прийому два рази на добу. Проте кількість досліджень щодо цього питання є вкрай малою, а клінічний досвід

застосування такої комбінації є досить обмеженим, зокрема у ВІЛ-позитивних осіб з активною формою ТБ (див. розділ 4.4.1).

Препарати для лікування ВГС

При застосуванні АРВ-препаратів та ПППД для лікування ВГС, слід враховувати потенційні лікарські взаємодії. Сімепревір та комбінацію омбітасвір+парітапревір+ритонавір з дасабувіром не слід призначати одночасно з будь-яким ІП або ННІЗТ. Даклатасвір призводить до розвитку значущих лікарських взаємодій з багатьма ННІЗТ та ІП; спільне застосування цього препарату з іншими препаратами вимагає обережності, корекції доз або розгляду альтернативних варіантів ПППД. При застосуванні ледіпасвіру та софосбувіру відзначено зниження рівня потенціальних лікарських взаємодій з АРВ-препаратами, оскільки їх метаболізм протікає з використанням інших метаболічних шляхів (454, 455). Незважаючи на обмежену доступність ПППД за багатьох умов, рибавірин та пегільований інтерферон альфа-2а починають використовувати дедалі рідше для лікування ВГС. Застосування обох препаратів разом з AZT призводить до підвищеного ризику виникнення анемії та декомпенсації функції печінки. Людям з коінфекцією ВІЛ/ВГС, які отримують AZT, може знадобитися перехід на TDF. Повний перелік лікарських взаємодій представлено на веб-сайті www.hep-druginteractions.org.

Протигрибкові препарати

Ітраконазол та кетоконазол часто використовують для лікування грибкових інфекцій. За даними досліджень, NVP здатний знижувати концентрації цих протигрибкових препаратів до субтерапевтичних рівнів. Для відповідного лікування грибкових інфекцій у ЛЖВ можна застосовувати альтернативні протигрибкові препарати, а саме – флуцитозин та флуконазол.

Протималарійні препарати

ВООЗ рекомендує застосування комбінованих схем на основі артемізиніну для лікування неускладненої малярії, спричиненої *Plasmodium falciparum* (456). Варіантами такої комбінованої терапії на основі артемізиніну є артесунат та амодіахін. EFV викликає підвищення концентрації у плазмі крові амодіахіну та значно підвищує рівень печінкових трансаміназ. Галофантрин та лумефантрин не слід використовувати одночасно з ІП. Альтернативні комбіновані схеми на основі артемізиніну (наприклад, артесунат+мефлохін або артесунат+сульфадоксин-піриметамін) можна застосовувати з метою запобігання виникненню важких токсичних ефектів у ЛЖВ.

Замісна підтримувальна терапія

ВООЗ рекомендує застосовувати метадон та бупренорфін для лікування залежності від опіатів (457). Одночасний прийом EFV веде до зниження концентрації метадоноу. Згодом це може призвести до розвитку синдрому відміни та підвищення ризику рецидиву вживання опіатів. Особи, які приймають метадон та ННІЗТ, потребують уважного спостереження, а людям, які перебувають на етапі відмови від опіатів, можливо знадобиться корегування дози метадоноу.

Гормональні контрацептиви

АРВ-препарати потенціально можуть або підвищувати, або знижувати рівень стероїдних гормонів у складі гормональних контрацептивів (458). Можливим є розвиток лікарських взаємодій між деякими ННІЗТ та ІП, посиленими RTV, з гормональними контрацептивами; ці взаємодії можуть призводити до зниження ефективності як гормональних контрацептивів, так і АРВ-препаратів. Загалом, проблеми, пов'язані із взаємодією гормональних контрацептивів з НІЗТ та новими ННІЗТ, менш істотні (див. Додаток 13). Контрацептивна ефективність ін'єкційних лікарських форм депо-медроксипрогестерону ацетату для внутрішньом'язового або підшкірного введення не залежить від АРВ-препаратів; ці препарати можна використовувати без обмежень (459). У жінок, які перебувають на АРТ із вмістом EFV, існує можливість послаблення ефекту лише прогестеронових систем тривалої дії (у формі імплантату). Якщо жінка, що перебуває на АРТ, вирішить почати або продовжувати використання гормональних контрацептивів, рекомендовано постійне застосування нею презервативів та інших методів контрацепції для запобігання як передачі ВІЛ, так і небажаної вагітності. Рекомендації ВООЗ 2014 р. щодо використання гормональних контрацептивів у жінок, які перебувають на АРТ, наведено на веб-сайті www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en.

Антигістамінні препарати

Одночасне застосування посилених ІП та ННІЗТ з деякими антигістамінними препаратами (зокрема астемізолом та терфенадином) пов'язано із важкими та загрозливими для життя реакціями (порушення ритму серця). Альтернативними антигістамінними препаратами є лоратадин та цетиризин.

Статини

ВООЗ рекомендує використання статинів в осіб, у яких 10-річний ризик смертності від ССЗ перевищує 30% (460). Застосування посилених ІП може призводити до підвищення концентрації ловастатину та симвастатину, що супроводжується підвищенням рівня ризику виникнення серйозних побічних реакцій, зокрема міопатії, включаючи рабдоміоліз. Для запобігання виникненню важких токсичних ефектів у ЛЖВ слід застосовувати альтернативні препарати для зниження рівня холестерину.

Інші взаємодії

DTG не слід застосовувати разом із катіонвмісними антацидами, проносними засобами та полівітамінами або мінеральними добавками, оскільки це пов'язано з ризиком утворення хелатних зв'язків. У випадку комбінованого застосування, DTG слід приймати за 2 години до або через 6 годин після прийому препаратів, що містять полівалентні катіони (445).

Таблиця 4.14. Найважливіші взаємодії АРВ-препаратів та запропонована тактика управління

АРВ-препарат	Найважливіші взаємодії	Запропонована тактика
AZT	Рибавірин та пегільований інтерферон альфа-2a	Замінити AZT на TDF.
Посилений ІІІ (ATV/r, DRV/r, LPV/r)	Рифампіцин	Замінити рифампіцин на рифабутин. Корекція дози LPV/r або заміна на три НІЗТ (у дітей).
	Галофантрин та лумефантрин	Застосувати альтернативний протималарійний препарат.
	Ловастатин та симвастатин	Застосувати альтернативний препарат для зниження рівня холестерину.
	Гормональні контрацептиви	Застосувати альтернативні або додаткові методи контрацепції.
	Метадон та бупренорфін	За необхідності, корекція доз метадону та бупренорфіну.
	Астемізол та терфенадин	Застосувати альтернативний антигістамінний препарат.
	TDF	Моніторинг функції нирок.
	Сімепревір	Застосувати альтернативний ПППД.
	Омбітасвір+ парітапревір+ ритонавір з дасабувіром	Застосувати альтернативний ПППД.
DTG	Карбамазепін, фенобарбітал та фенітоїн	Застосувати альтернативний протисудомний препарат.
	Полівалентні катіони, включно з Mg, Al, Fe, Ca та Zn	Приймати DTG принаймні за 2 години до або через 6 годин після прийому добавок, що містять полівалентні катіони, зокрема (але не обмежуючись цими засобами): полівітамінно-мінеральні добавки із вмістом Fe, Ca, Mg або Zn, мінеральні добавки, катіон-вмісні проносні засоби та антациди, що містять Al, Ca або Mg. Моніторинг вірусологічної ефективності.
EFV	Амодіахін	Застосувати альтернативний протималарійний препарат.
	Метадон	За необхідності, корекція дози метадону.
	Гормональні контрацептиви	Застосувати альтернативні або додаткові методи контрацепції для запобігання

АРВ-препарат	Найважливіші взаємодії	Запропонована тактика
		передачі ВІЛ та небажаний вагітності, оскільки EFV може знижувати ефективність деяких гормональних контрацептивів тривалої дії.
	Астемізол та терфенадин	Застосувати альтернативний антигістамінний препарат.
	Сімепревір	Застосувати альтернативний ППІД.
	Омбітасвір+ парітапревір+ ритонавір з дасабувіром	Застосувати альтернативний ППІД.
NVP	Рифампіцин	Замінити NVP на EFV.
	Метадон	За необхідності, корекція дози метадону.
	Астемізол та терфенадин	Застосувати альтернативний антигістамінний препарат.
	Ітраконазол та кетоконазол	Застосувати альтернативний протигрибковий препарат.
	Сімепревір	Застосувати альтернативний ППІД.
	Омбітасвір+ парітапревір+ ритонавір з дасабувіром	Застосувати альтернативний ППІД.

Цю таблицю було розроблено з використанням карт лікарських взаємодій університету Ліверпуля, з якими можна ознайомитися на веб-сайтах www.hiv-druginteractions.org та www.hep-druginteractions.org. Більш повну таблицю взаємодій АРВ-препаратів наведено у Додатку 13.

4.8. АРТ другого та третього ряду

Таблиця 4.15. Рекомендовані схеми АРТ другого ряду для дорослих, підлітків, вагітних жінок та дітей

Група населення		Неуспішна схема першого ряду	Рекомендована схема другого ряду	Альтернативні схеми другого ряду
Дорослі та підлітки		Два НІЗТ+EFV (або NVP)	Два НІЗТ ^b +ATV/r або LPV/r	Два НІЗТ ^b +DRV/r ^c
		Два НІЗТ+DTG		
Вагітні жінки та жінки, що годують груддю		Два НІЗТ+EFV (або NVP)	Два НІЗТ ^b +ATV/r або LPV/r	Два НІЗТ ^b +DRV/r
Діти	до 3 років	Два НІЗТ+LPV/r	Два НІЗТ ^b +RAL	Зберегти неуспішну схему

				на основі LPV/r до 3-х років та замінити на два НІЗТ ^b +DRV/r
		Два НІЗТ+NVP	Два НІЗТ ^b +LPV/r	Два НІЗТ ^b +RAL ^d
	від 3 до 10 років	Два НІЗТ+LPV/r ^a	Два НІЗТ ^b +EFV	Два НІЗТ ^b +RAL ^d
		Два НІЗТ+EFV (або NVP)	Два НІЗТ ^b +LPV/r	Два НІЗТ ^b +ATV/r ^d

Примітка. ^a ATV/r може бути застосовано як альтернативний ІІ у дітей віком старше 3 місяців.

^b Якщо ABC+3TC або TDF+3TC (або FTC) були використані у неуспішній схемі першого ряду, AZT+3TC слід застосовувати в АРТ другого ряду та навпаки.

^c RAL+LPV/r можна застосовувати як альтернативну схему другого ряду у дорослих та підлітків.

^d DRV/r можна застосовувати як альтернативний варіант ІІ за особливих обставин.

4.8.1. АРТ другого ряду для дорослих та підлітків

Таблиця 4.16. Рекомендовані схеми АРТ другого ряду для дорослих та підлітків

Група населення	Рекомендована схема другого ряду ^a	
Дорослі та підлітки	Якщо застосовували d4T або AZT в АРТ першого ряду	TDF+3TC (або FTC)+ATV/r або LPV/r ^{b,c}
	Якщо застосовували TDF в АРТ першого ряду	AZT+3TC+ATV/r або LPV/r ^{b,c}
Вагітні жінки та жінки, що годують груддю	Та ж схема, що рекомендована для дорослих та підлітків	
Люди з коінфекцією ВІЛ/ТБ	З наявності рифабутину	Стандартні схеми з ІІ, які рекомендовано для дорослих та підлітків
	За відсутності рифабутину	Основні схеми з НІЗТ, які рекомендовано для дорослих та підлітків із додаванням подвійної дози LPV/r (тобто, LPV/r у дозі 800/200 мг два рази на добу) ^d
Люди з коінфекцією ВІЛ/ВГВ	AZT+TDF+3TC (або FTC)+(ATV/r або LPV/r) ^b	

Примітка. ^a ABC та диданозин (ddI) можна використовувати як резервні варіанти НІЗТ, але вони є більш складними, вартісними та не надають додаткових клінічних переваг.

^b DRV/г можна застосовувати як альтернативний варіант ІІ.

^c RAL+LPV/г можна застосовувати як альтернативну схему другого ряду (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

^d Стандартні дози LPV/г та саквінавіру, посиленого RTV (SQV/г), з відкоригованою дозою RTV (а саме – LPV/г в дозі 400/400 мг або SQV/г в дозі 400/400 мг два рази на добу) можна застосовувати як альтернативний варіант.

Рекомендації

Схема АРТ другого ряду у дорослих повинна складатися з двох НІЗТ плюс ІІ, посилений RTV.

Рекомендовано наступну послідовність варіантів НІЗТ другого ряду:

- після невдачі зі схемою першого ряду на основі TDF+3TC (або FTC), слід застосовувати AZT+3TC як основу з НІЗТ у схемах другого ряду;
- після невдачі зі схемою першого ряду на основі AZT або d4T+3TC, слід застосовувати TDF+3TC (або FTC) як основу з НІЗТ у схемах другого ряду.

Застосування основних НІЗТ у формі КФД рекомендовано як підхід, якому слід надавати переваги (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Термостабільні КФД ATV/г та LPV/г є варіантами посилених ІІ, яким слід надавати переваги, для АРТ другого ряду (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Термостабільні КФД DRV/г можна застосовувати як альтернативний варіант посиленого ІІ для АРТ другого ряду (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

НОВЕ

Комбінацію RAL плюс LPV/г можна застосовувати як альтернативну схему АРТ другого ряду (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Джерело:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Передумови

«Зведеною настановою із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ 2013 р. (9) рекомендовано включати до схеми АРТ другого ряду два НІЗТ та посилений ІІ. Ці рекомендації надають особливого значення використанню простіших схем другого ряду, в ідеалі, термостабільних лікарських форм та КФД. Рекомендованими варіантами ІІ/г для АРТ другого ряду були термостабільні КФД ATV/г або LPV/г. DRV/г можна було застосовувати за особливих умов, але його було рекомендовано як препарат третього ряду, якому слід було надавати переваги, оскільки на той час він не мав форми термостабільної КФД,

посиленої низькою дозою RTV, та мав високу вартість порівняно з іншими варіантами. Лікарські засоби, які застосовували у терапії першого ряду, повинні були визначати вибір основної схеми НІЗТ у схемах другого ряду.

З 2013 р. було опубліковано дані декількох досліджень з вивчення різних стратегій щодо АРТ другого ряду, зокрема зосереджених на застосуванні інших класів лікарських засобів ніж ІІ та НІЗТ, схемах з меншою кількістю НІЗТ та стратегіях оптимізації дозування ІІ (461–465).

Оскільки схеми АРТ першого ряду повинні, переважно, базуватись на ННІЗТ, схеми на основі ІІ рекомендовані для терапії другого ряду. Обираючи варіанти ІІ, перевагу слід надавати ATV/r та LPV/r. DRV/r застосовують для терапії другого ряду у країнах з високим рівнем доходів (466, 467). Проте декілька чинників стали на перешкоді рекомендації щодо застосування DRV/r як варіанту, якому слід надавати переваги, у «Зведеній настанові із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ 2013 р.

До них відноситься обмежена кількість порівняльних досліджень щодо застосування DRV/r як варіанту другого ряду, висока вартість порівняно з іншими препаратами ІІ та обмеження, пов'язані із наявністю у формі КФД. Як результат, DRV/r застосовували частіше у схемах третього ряду в умовах з обмеженими ресурсами (468).

Обґрунтування та доказові дані

Так само як і в АРТ першого ряду, ВООЗ наголошувала на рекомендаціях з позиції громадського здоров'я щодо АРТ другого ряду з обмеженою кількістю рекомендованих схем, які можна застосовувати у різних груп населення, зокрема у дорослих, підлітків, дітей, вагітних жінок та жінок, що годують груддю, а також у людей з коінфекцією ТБ, ВГВ та ВГС. Також є потреба у менш токсичних, більш зручних, із доброю переносністю, міцних та дієвих термостабільних КФД.

Рекомендації щодо схем другого ряду для людей з коінфекцією ВІЛ/ТБ та ВІЛ/ВГВ 2013 р. залишаються незмінними.

Основний НІЗТ для схеми АРТ другого ряду для дорослих та підлітків

Вибір схем другого ряду повинен відповідати принципам оптимізації АРТ, а саме – наявність КФД, переносність та ризик виникнення мутації резистентності, схеми другого ряду визначаються з урахуванням НІЗТ, які застосовували в схемі першого ряду (9). Якщо у складі схеми першого ряду застосовували нетимідиновий аналог НІЗТ AZT або d4T, то у схемі другого ряду слід застосовувати TDF. Якщо ж у складі АРТ першого ряду застосовували нетимідиновий аналог НІЗТ TDF, то у схемі другого ряду слід застосовувати AZT. Інші лікарські засоби класу НІЗТ, такі як ABC та ddI, є прийнятними як потенційні запасні варіанти за особливих обставин, але не є рекомендованими альтернативними варіантами, яким слід надавати переваги, оскільки вони не мають конкретної переваги, проте роблять схеми складними та вартісними, хоча не надають додаткових клінічних переваг.

Варіанти ІІІ для АРТ другого ряду серед дорослих та підлітків

Було проведено систематичний огляд та мережевий метааналіз для порівняння схем на основі DRV/r та рекомендованих на сьогодні варіантів посиленних ІІ при застосуванні у схемах другого ряду, враховуючи безпечність та ефективність (470). Аналіз був обмежений особами, в яких відзначено невдачу лікування за схемами першого ряду на основі НІЗТ. Дані чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень (464, 471–473) та двох обсерваційних когортних досліджень (474, 475) свідчать про низьку та дуже низьку якість доказів відносно того, що схеми, які містять DRV/r не відрізняються від схем, що містять ATV/r або LPV/r, з огляду на пригнічення вірусного навантаження, смертність та побічних явища 3–4 ступеня тяжкості. Проте не було проведено ані прямих, ані непрямих порівнянь схем на основі DRV/r за іншими результатами.

Також було проведено порівняння щодо рівноцінності застосування схеми з DRV/r, який приймали один раз на добу, зі схемою з DRV/r, який приймали двічі на добу, проте порівняння частоти прийому та дозування у дослідженнях серед осіб з невдачею лікування за схемами на основі НІЗТ не проводили. Коли визначення досліджуваної групи населення розширили та включили осіб із досвідом невдачі лікування за будь-якою схемою АРТ (тобто включили осіб на схемах третього ряду), було ідентифіковано п'ять рандомізованих контрольованих досліджень (476–480), за даними яких розрахункова вірусологічна ефективність DRV/r у дозі 800/100 мг один раз на добу була порівнянною з ефективністю DRV/r у дозі 600/100 мг двічі на добу (середня якість доказових даних), але ДІ були занадто великими для встановлення еквівалентності. Проте за даними загальної кількості досліджень, розрахункові показники вказували на переваги застосування один раз на добу, хоча висновки статистичного аналізу були незначущими (низька якість доказових даних). Незважаючи на обмежену кількість даних, було становлено, що застосування DRV/r у нижчих дозах один раз на добу призводило до досягнення нижчих рівнів вірусологічної супресії та відміни лікування, хоча ця відмінність була статистично незначущою (низька якість доказових даних).

Враховуючи, що доказова база огляду складалася із недостатньо нової інформації, для обґрунтування змін рекомендацій щодо варіантів посиленних ІІ, яким слід надавати переваги, та дозування DRV/r, визначеного у настанові ВООЗ 2013 р., необхідно провести додаткові дослідження у цій сфері. DRV/r продовжують рекомендувати як альтернативний варіант до LPV/r або ATV/r для АРТ другого ряду.

ІІІІ для АРТ другого ряду у дорослих та підлітків

За даними того ж мережевого метааналізу, у двох рандомізованих контрольованих дослідженнях проводили оцінювання порівняльної ефективності RAL+LPV/r та два НІЗТ+LPV/r (464, 465). Дослідження виявило доказові дані від середньої до низької якості, які підтверджують еквівалентність схем з меншим вмістом НІЗТ (наприклад, ІІІІ+ІІ/r) порівняно зі схемами з двома НІЗТ+ATV/r або LPV/r. Окрім підвищення

показника кількості клітин CD4 в осіб, які приймали RAL+LPV/r, статистично значущих відмінностей в оцінюваних результатах не відзначено. Проте ДІ були достатньо вузькими, щоб свідчити про рівнозначність. Порівняння схем, що склалися з RAL+LPV/r та двох НІЗТ+DRV/r, не проводили.

Хоча доказові дані, виявлені під час дослідження, дозволяють зробити висновки про доцільність застосування схем з меншим вмістом НІЗТ для АРТ другого ряду, вони не дозволили зробити висновки щодо застосування схем другого ряду, що складаються з двох НІЗТ+ІПЛІ. Відсутність таких доказових даних пояснюється низьким пороговим значенням ВІЛ ЛР до цієї схеми (263), що обмежує застосування доступних на сьогодні ІПЛІ із простими основними НІЗТ в осіб із невдачею АРТ.

Схеми другого ряду при коінфекції ТБ та ВГВ

Для людей з активною формою ТБ, що отримують рифампіцин, усі посилені ІІ у стандартному дозуванні є протипоказаними через взаємодії лікарських засобів з рифампіцином та суттєве зниження концентрації ІІ у плазмі крові (481–484). За таких обставин, рифабутин можна використовувати замість рифампіцину та одночасно приймати з усіма посиленими ІІ у їх стандартних дозах. Рифабутин можна приймати у скоригованій дозі 150 мг один раз на добу або 300 мг три рази на тиждень (485); важливим є проведення ретельного моніторингу для виявлення побічних ефектів, зокрема нейтропенії (486). Якщо рифабутин відсутній, можна застосовувати LPV/r у подвоєній щоденній дозі (тобто, LPV/r у дозі 800/200 мг два рази на добу) або відкоригувати підвищення дози RTV (тобто, LPV/r у дозі 400/400 мг два рази на добу), але це часто пов'язано з високим рівнем токсичності та потребує ретельного клінічного та лабораторного моніторингу (483, 487, 488).

Рекомендація щодо застосування LPV/r у дозі 800/200 мг два рази на добу базується на доказових даних низької якості та пов'язано з подібним або дещо нижчим рівнем токсичності порівняно із застосуванням LPV/r у дозі 400/400 мг два рази на добу (486, 487). Проте варіант подвійного дозування може бути менш складним та більш доцільним, оскільки LPV/r є загальнодоступним у вигляді єдиної термостабільної лікарської форми, на відміну від RTV.

Для людей, що мають коінфекцію ВІЛ/ВГВ, чия схема першого ряду містить TDF+3ТС (або FTC), застосування цих НІЗТ слід продовжувати у схемі другого ряду для протидії ВГВ та зменшення ризику виникнення загострень з боку печінки незалежно від обраної схеми другого ряду, яка повинна бути такою: AZT+TDF+3ТС (або FTC)+посилений ІІ (489).

Небагато досліджень присвячені ефективності та безпечному застосуванню схем другого ряду, оснований на ІПЛІ, серед осіб з коінфекцією ТБ та ВГВ. Незважаючи на низький у цілому потенціал розвитку лікарських взаємодій при використанні ІПЛІ порівняно з ІІ, рифаміцин може суттєво знижувати концентрації RAL та DTG, що може потребувати коригування дози (275, 490, 491).

Впровадження рекомендацій

При переході з АРТ першого ряду до АРТ другого ряду може допомогти клінічне та програмне спрощення. При невдачі лікування за схемами на основі AZT або d4T, слід застосовувати схему другого ряду із одноразовим щоденним дозуванням посиленого ІІ та НІЗТ (TDF+3TC (FTC) +ATV/r). При невдачі лікування за схемами на основі TDF, слід застосовувати посилений ІІ та НІЗТ у дозуванні два рази на добу (AZT+3TC+LPV/r).

Застосування DRV/r як варіанту посиленого ІІ та схеми з меншим вмістом НІЗТ, а саме – RAL+LPV/r, підвищує вартість АРТ другого ряду та не надає кращих результатів порівняно з поточними стандартними схемами (тобто, два НІЗТ+ATV/r або LPV/r). Очікується, що DRV/r у формі термостабільних КФД з'явиться тільки наприкінці 2016 р., але матиме хороший потенціал щодо зниження вартості через конкуренцію з генериком (281). Тому такий варіант рекомендовано як альтернативний для АРТ другого ряду.

Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідно провести додаткові дослідження для кращого розуміння стратегій вибору та послідовності застосування варіантів ІІ в АРТ другого та третього ряду. Декілька поточних досліджень, що порівнюватимуть різні лікарські засоби та класи АРВ-препаратів, дадуть додаткові дані щодо застосування відповідних схем другого ряду, зокрема схем з більшим та меншим вмістом НІЗТ. Різні профілі токсичності ATV/r, DRV/r та LPV/r, протипоказання до одночасного застосування ATV/r та DRV/r з рифампіцином та ухвалене ВООЗ застосування ATV/r та DRV/r у дітей молодшого віку наведено у таблиці 4.17. Необхідно провести подальші дослідження щодо ролі посиленого DRV у схемах другого та третього ряду, включаючи оптимальне дозування у дорослих та дітей, КФД з іншими посилюючими препаратами та ІІІІ і стратегії послідовного застосування.

Таблиця 4.17. Порівняльний аналіз: ATV/r, LPV/r та DRV/r

Основні параметри	ATV/r	LPV/r	DRV/r
Узгодженість з педіатричними схемами	Ні ^a	Так	Ні ^b
Кількість таблеток на добу (стандартна доза у формі КФД)	1	4	2–4
Зручність (прийом один раз на добу/два рази на добу)	Один раз на добу	Два рази на добу	Один або два рази на добу
Безпечність під час вагітності	Так	Так	Так
Непереносність з боку шлунково-кишкового тракту (діарея)	Не часто	Часто	Не часто

Основні параметри	ATV/r	LPV/r	DRV/r
Доступність подібних лікарських форм (у формі термостабільних КФД)	Так	Так	Ні ^d
Застосування зі схемою лікування ТБ, що містить рифампіцин	Ні	Так ^c	Ні
Гіпербілірубінемія	+	–	–
Дисліпідемія	±	+	±
Доступність (стан реєстрації)	Помірна	Висока	Низька
Доступність генериків	Так	Так	Ні

Примітка. ^a Ухвалено для застосування тільки у дітей віком від 3 місяців.

^b Ухвалено для застосування тільки у дітей віком від 3 років.

^c Можливе застосування із корекцією дози.

^d Очікується, що генерик DRV/r (400/50 мг) у формі термостабільної КФД буде доступний наприкінці 2016 р.

Зараз проводяться декілька досліджень щодо вивчення індукції та підтримання ефекту з використанням монотерапії ІП/г або у комбінації з 3ТС як підтримувальної терапії. Необхідно також розглянути можливість включення рифабутину до КФД при лікуванні ТБ.

4.8.2. АРТ другого ряду для дітей

Рекомендації
Після невдачі лікування із застосуванням схеми першого ряду на основі LPV/r дітей віком до 3 років слід переводити на схему другого ряду на основі RAL (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних). НОВЕ
Після невдачі лікування із застосуванням схеми першого ряду на основі LPV/r дітей віком старше 3 років слід переводити на схему другого ряду, що містить два НІЗТ+EFV або RAL (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).
Після невдачі лікування із застосуванням схеми першого ряду на основі ННІЗТ дітей слід переводити на схему з посиленням ІП. Переваги слід надавати LPV/r або ATV/r (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).
Після невдачі лікування із застосуванням схеми першого ряду, що складалася з ABC або TDF+3ТС (або FTC), рекомендованим варіантом на основі НІЗТ для АРТ другого ряду є AZT+3ТС (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Після невдачі лікування із застосуванням схеми першого ряду, що складалася з AZT або d4T+3TC (або FTC), рекомендованим варіантом на основі НІЗТ для АРТ другого ряду є ABC або TDF+3TC (або FTC) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Джерело:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Передумови

Очікуваним є, що 20% з 1,5 млн дітей, які, за прогностичними даними, потребуватимуть АРТ до 2020 р., в якийсь момент очікує вірусологічна невдача (355). Рекомендувати потужні та ефективні схеми другого ряду для немовлят та дітей складно через відсутність даних щодо умов з обмеженими ресурсами та відсутність доступних лікарських форм. Ця проблема вказує на важливість вибору потужних та ефективних схем першого ряду та необхідність дотримання оптимальної прихильності до лікування для забезпечення тривалої ефективності цих схем (492).

У «Зведеній настанові із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ 2013 р. рекомендовано застосування ІІ, посиленого RTV, у комбінації з двома НІЗТ для АРТ другого ряду у дітей, які зазнали невдачі лікування за схемою з двох НІЗТ+ННІЗТ (9). Для немовлят та дітей молодшого віку, в яких застосовували схему першого ряду на основі ІІ, було рекомендовано нову схему на основі НІЗТ та ННІЗТ для АРТ другого ряду, оскільки ННІЗТ були єдиним доступним новим класом лікарських засобів. Додатково, за даними рандомізованих контрольованих досліджень серед дітей більш старшого віку (314), отримано непрямі докази на підтримку безпечного застосування схеми другого ряду на основі ННІЗТ. Проте існують побоювання щодо ефективності цього підходу з огляду на можливість повторного виникнення архівної резистентності внаслідок контакту з ННІЗТ під час грудного вигодовування та післяродової профілактики.

З 2013 р. було проведено дослідження щодо безпечності та дозування RAL, який тепер ухвалено для обов'язкового застосування у дітей віком від 4 тижнів (336, 353). Крім того, хоча комбінація DRV з RTV на ринку відсутня ані для дорослих, ані для дітей, завдяки програмам надання обмеженої допомоги в деяких країнах Африки на південь від Сахари з'явилась єдина форма цього лікарського засобу, яку можна використовувати у дітей віком від 3 років (493).

Таблиця 4.18. Узагальнені рекомендації щодо схем АРТ першого та другого ряду для дітей

Режим терапії	Діти (зокрема підлітки)	Схема АРТ першого ряду	Схема АРТ другого ряду
Схема першого ряду на основі LPV/r	Віком до 3 років	ABC+3TC+LPV/r AZT+3TC+LPV/r	AZT або ABC+3TC+RAL ^a
	Віком старше 3 років	ABC+3TC+LPV/r	AZT+3TC+EFV або RAL
		AZT+3TC+LPV/r	ABC або TDF ^b +3TC+EFV або RAL
Схема першого ряду на основі ННІЗТ	Всі вікові групи	ABC+3TC+EFV (або NVP)	AZT+3TC+ATV/r або LPV/r ^c
		TDF ^b +3TC (або FTC)+EFV (або NVP)	
		AZT+3TC+EFV (або NVP)	ABC або TDF+3TC ^c (або FTC)+ATV/r або LPV/r ^c

Примітка. ^a Якщо RAL недоступний, вносити зміни не рекомендовано, крім випадків вираженого клінічного прогресування захворювання або відсутності прихильності до лікування, що безпосередньо пов'язано із поганими смаковими якостями LPV/r. За таких умов слід розглянути перехід до схеми другого ряду на основі NVP. Відповідно до схваленого застосування EFV у дітей віком до 3 років, можна розглянути схему на основі EFV як альтернативний варіант. Проте необхідно більше даних для надання рекомендацій щодо того, як краще застосовувати EFV у цих групах населення.

^b TDF схвалено для застосування лише у дітей віком старше 2 років.

^c ATV/r можна застосовувати як альтернативу до LPV/r у дітей віком від 3 місяців. Проте при виборі цього режиму слід враховувати обмежену доступність відповідних лікарських форм для дітей віком до 6 років, недостатню кількість КФД та необхідність окремого прийому посилювача RTV.

Обґрунтування та доказові дані

За даними систематичного огляду, проведеного для оцінювання клінічних результатів застосування лікарських засобів у схемах АРТ другого та третього ряду (494), виявлено 13 когортних досліджень та 7 клінічних досліджень без контрольної групи. За результатами досліджень, всі лікарські засоби, що були розглянуті, виявились ефективними та добре переносними. Проте було неможливо встановити чіткі переваги на основі ефективності через відсутність порівняльних даних.

Переглянувши дані щодо дорослих та дітей з урахуванням таких факторів, як наявність термостабільної КФД, оптимальна добова доза, узгодження схеми зі схемою для дорослих, вартість та наявність альтернатив, основні рекомендації ВООЗ 2013 р. було збережено. Додали схеми на основі

RAL як варіант другого ряду для застосування у випадку невдачі лікування у немовлят та дітей за схемою першого ряду на основі LPV/r.

Для дітей, які зазнали невдачі лікування за схемою першої ряду на основі ІІ, ІІІ мають переваги над ННІЗТ, зокрема через можливість отримання дієвих, приємних на смак лікарських форм без попередньої резистентності, які можна застосовувати у немовлят віком від 4 тижнів. Проте, з огляду на існуючу обмежену доступність RAL, важливо посилити прихильність до лікування та розглянути можливість застосування EFV як можливого варіанту для дітей віком від 3 років, оскільки ННІЗТ є єдиним новим класом лікарських засобів, який може бути введено. За даними рандомізованих контрольованих досліджень серед старших дітей (314), отримано непрямі докази на підтримку безпечного застосування схеми другого ряду на основі ННІЗТ, але залишаються занепокоєння щодо цього підходу у немовлят та дітей молодшого віку. З урахуванням субоптимальної ефективності схем на основі NVP, появою обмежених даних для обґрунтування застосування EFV у дітей віком до 3 років (339, 340) та потенційною повторною активізацією архівного ННІЗТ, резистентного до ВІЛ, очікується, що схеми другого ряду на основі НІЗТ будуть мати обмежену тривалість застосування у цій віковій групі (495).

Все більше доказів свідчать про те, що у маленьких дітей, які зазнали невдачі лікування за схемами на основі LPV/r, селекція основних мутацій до ІІ відбувається рідко, а накопичення мутацій резистентності до аналогу тимідину є дуже обмеженим (346, 496–499). Тому за умови недоступності схем, що містять RAL, у дітей віком до 3 років із невдачею лікування слід продовжувати застосування LPV/r до 3 років. Проте в ситуаціях, коли неефективність була обумовлена низькою прихильністю до лікування через погані смакові якості LPV/r, та на пізніх стадіях ВІЛ слід розглянути можливість більш раннього переходу на іншу схему лікування. У цих випадках дітей віком до 3 років слід перевести на схему з NVP, при цьому необхідно здійснювати ретельний моніторинг для забезпечення відповідної прихильності до лікування.

Для дітей з невдачею лікування за схемою першого ряду на основі ННІЗТ рекомендованим варіантом для АРТ другого ряду залишаються схеми на основі ІІ, оскільки вони є дешевшими та більш загальнодоступними, ніж нові препарати, а саме – RAL та DTG. LPV/r та ATV/r є варіантами, яким слід надавати переваги.

Огляди клінічних випробувань та обсерваційних досліджень, а також досліджень з фармаконагляду, не виявили прямих порівнянь між LPV/r, ATV/r та DRV/r. Незважаючи на профіль побічних реакцій та обмежену роль при коінфекції ВІЛ/ТБ, застосування ATV/r, ймовірно, є хорошою альтернативою LPV/r у дітей віком від 3 місяців через нижчу частоту виникнення побічних реакцій щодо шлунково-кишкового тракту, більш сприятливий ліпідний профіль, можливість прийому один раз на добу та нижчу вартість.

Проте прийнятність цього препарату може бути нижчою через виникнення гіпербілірубінемії, пов'язаної із застосуванням ATV, яка хоча і є зазвичай легкою та швидкоплинною, проте виникає у 50% випадків (500), а

також через відсутність спільних КФД, що містять ATV/r. Вкрай необхідним є проведення валідаційних досліджень для розробки відповідних педіатричних лікарських форм ATV/r.

З огляду на ефективність, високий генетичний бар'єр до резистентності та гарний профіль безпеки, застосування DRV/r може бути доцільним (500). Проте через відсутність прийнятних лікарських форм, що містять також RTV, він є значно дорожчим та відсутній у програмі надання гуманітарної допомоги (493), та протипоказаний для застосування у дітей віком до 3 років. Тому DRV/r не рекомендовано застосовувати у схемах другого ряду, але його застосування можна розглянути у майбутньому, якщо буде доступна генерична педіатрична лікарська форма. Застосування DRV/r можна розглядати у терапії третього ряду, якщо препарат є доступним.

Оскільки застосування непомічених ІП, таких як фозампренавір (FPV), DRV та ATV, та інших ІП, таких як індинавір/ритонавір (IDV/r), SQV/r, FPV/r і типранавір/ритонавір (TPV/r), пов'язано зі зниженням вірусологічної супресії, великою кількістю таблеток та/або вищою частотою виникнення побічних реакцій, їх використання не рекомендовано (9).

Послідовність застосування НІЗТ оцінювали для випадків невдачі лікування ІП та ННІЗТ, на основі принципів оптимізації АРВ-препаратів та необхідності досягнення максимальної противірусної активності, враховуючи селекції мутацій резистентності. Якщо при невдачі лікування за схемою першого ряду застосовували аналоги тимідину (AZT або d4T), то у схемі другого ряду слід застосовувати ABC або TDF. Якщо при невдачі лікування за схемою першого ряду застосовували нетимідинові аналоги НІЗТ (ABC або TDF), то схемі другого ряду слід застосовувати AZT. Використання ddI у схемах другого ряду більше не рекомендовано; ймовірно, варіантом, якому слід надавати переваги, є продовження застосування ЗТС навіть за умови виникнення резистентності до нього. За даними, отриманими *in vitro*, ВІЛ із резистентністю до ЗТС (M184V) може мати знижену реплікаційну здатність та викликати певний ступінь повторної сенсибілізації до AZT або TDF (354, 501).

Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідним є отримання додаткових даних для вибору схем другого ряду, зокрема для дітей молодшого віку з невдачею лікування за схемою першого ряду на основі LPV/r. Проведення валідаційного дослідження для затвердження спрощеного дозування є критичним для забезпечення наявності ефективних альтернатив ATV/r та DRV/r у формі КФД. Також є необхідним проведення досліджень щодо можливості застосування у дітей інноваційних стратегій другого ряду, зокрема використання ІП у комбінації з ІПЛІ, або впровадження індуктивних та підтримувальних підходів із застосуванням монотерапії з посиленням ІП. Також, з позицій громадського здоров'я, будуть корисними подальші дослідження для вивчення ролі та можливості проведення генотипування для обґрунтування вибору терапії другого ряду.

4.8.3. АРТ третього ряду

Рекомендації

Національні програми повинні розробити стратегії для АРТ третього ряду (умовні рекомендації, низька якість доказових даних).

Схеми третього ряду повинні включати нові препарати з мінімальним ризиком виникнення перехресної резистентності до раніше використовуваних схем, зокрема схем на основі ІІІІ та ННІЗТ, та ІІ другого покоління (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Люди з невдачею лікування за схемою другого ряду, за відсутності нових варіантів лікування АРВ-препаратами, повинні продовжувати застосування переносної схеми (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Джерело:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Передумови

У 2010 р. ВООЗ було розроблено рекомендації щодо АРТ третього ряду у контексті обмеження доказових даних для лікування осіб із невдачею терапії другого ряду (65). Хоча існує мало досліджень щодо новітніх препаратів, дані когортного дослідження свідчать про високий рівень смертності серед людей із невдачею лікування при АРТ другого ряду (502). Були рекомендовані «схеми порятунку» з новими препаратами, а саме – DRV/r, ETV та RAL, з або без раніше використовуваних АРВ-препаратів, що потенційно підтримують залишкову вірусологічну активність, зокрема класу НІЗТ (503–505). Ці рекомендації було підтверджено у 2013 р., ґрунтуючись на даних додаткового дослідження (506–509), проте було наголошено на необхідності пошуку більш ефективного з клінічної та технічної точки зору підходу до розробки стратегії і тактики з позиції громадського здоров'я щодо АРТ третього ряду (9).

Обґрунтування та доказові дані

Останнім часом було отримано дані декількох рандомізованих контрольованих випробувань та обсерваційних когортних досліджень щодо застосування схем на основі DRV/r, ETV, DTG та RAL у дорослих, які раніше отримували лікування, проте більшість досліджень проводили у країнах з середньо-високим та високим рівнем доходів (430, 510–515). Застосування багатьох з цих АРВ-препаратів було ефективним у проспективних дослідженнях серед дітей та підлітків (494). Загалом, дані свідчать про ефективність застосування нових АРВ-препаратів, зокрема ІІІІ, ІІ та ННІЗТ другого покоління, у людей з невдачею АРТ другого ряду.

Проте в осіб з невдачею АРТ першого та другого ряду часто спостерігають множинну резистентність до препаратів НІЗТ зі зниженням вірусологічної ефективності цих препаратів; крім того, існує деяка невизначеність щодо того, чи дозволяє продовження або циклічне повторення застосування НІЗТ, які застосовували раніше, отримати позитивний клінічний ефект за рахунок зниження життєздатності вірусу та/або посилення чутливості, яке було відзначено *in vitro* та спричинено деякими мутаціями, у поєднанні з певною залишковою протівірусною активністю цих препаратів (516–518). Крім того, оскільки застосування НІЗТ найчастіше пов'язано з виникненням кумулятивної токсичності, продовження їхнього застосування у схемах третього ряду, ймовірно, не є оптимальним варіантом, може призвести до прийому більшої кількості таблеток та ризику виникнення лікарських взаємодій. Відмова від НІЗТ у схемах третього ряду на сьогодні стала можливішою через покращення доступності нових класів АРВ-препаратів з різним профілем резистентності.

Було проведено систематичний огляд та мережевий метааналіз для порівняння схем без НІЗТ (тобто схем, які не включають НІЗТ та містять нові препарати з мінімальним ризиком виникнення перехресної резистентності щодо схем, які застосовували раніше) та нових схем з НІЗТ в осіб із невдачею лікування при АРТ першого та другого ряду (470). Вимогам цього огляду відповідали три порівняльні дослідження, що включали нові схеми для осіб з невдачею лікування за схемами, що містять ННІЗТ та ІІ. Одне дослідження було відкритим випробуванням ІІ фази із залученням 360 осіб (519). Інші два були проспективними обсерваційними когортними дослідженнями, що включали 122 та 689 осіб відповідно (520, 521). Доступними є лише обмежені дані щодо АРТ третього ряду для дітей, підлітків та вагітних жінок. За відсутності даних для цих груп населення, доцільним є екстраполювання з досліджень серед дорослих, проте дані щодо фармакокінетики та безпеки застосування нових лікарських засобів є дуже важливими для дітей та вагітних жінок.

Аналіз показав, що ці схеми були порівнюваними з точки зору вірусологічної супресії. Ефективність, що визначалася за кількістю клітин CD4, вказувала на переваги застосування схем із більшим вмістом НІЗТ, проте відмінність не була статистично значущою. Інші наслідки, зокрема смертність, виникнення СНІД-індикаторних захворювань, серйозних побічних реакцій, серйозних побічних реакцій, пов'язаних з лікуванням та відміною лікування, відміна лікування внаслідок виникнення побічних реакцій, виникнення ВІЛ ЛР, вказували на переваги застосування схем із меншим вмістом НІЗТ, проте статистично значущих відмінностей також не відзначено. Ці дані свідчать про те, що схеми із меншим вмістом НІЗТ, можливо, мають кращу переносність, проте необхідні додаткові докази цього припущення щодо людей з великим досвідом лікування.

З огляду на обмеженість даних про ідентичну ефективність схем з меншим вмістом НІЗТ та схем з вищим вмістом НІЗТ, рекомендації ВООЗ 2013 р. щодо лікування третього ряду перенесені до настанови 2015 р.

Необхідним є отримання додаткових даних щодо фармакокінетики, безпеки та ефективності застосування «схем порятунку» у дітей, підлітків та вагітних жінок. Країни повинні знайти золоту середину між необхідністю розробки політик для АРТ третього ряду та продовження розширення й оптимального застосування АРТ першого та другого ряду. Багато країн також стикаються з фінансовими труднощами, які обмежують прийняття схем третього ряду. У таблиці 4.19 підсумовано потенційні варіанти схем третього ряду залежно від рекомендованих варіантів та інших схем, що застосовували раніше у терапії першого та другого ряду.

Таблиця 4.19. Огляд варіантів послідовності для схем першого, другого та третього ряду АРТ у дорослих, підлітків, вагітних жінок та дітей

Групи населення	Схеми першого ряду	Схеми другого ряду	Схеми третього ряду
Дорослі та підлітки (>10 років)	2 НІЗТ+EFV	2 НІЗТ+ATV/r або LPV/r ^a	DRV/r ^b +DTG ^c (або RAL)±1–2 НІЗТ
		2 НІЗТ+DRV/r ^b	
	2 НІЗТ+DTG	2 НІЗТ+ATV/r або LPV/r	DRV/r ^b +2 НІЗТ±НІЗТ
		2 НІЗТ+DRV/r	Слід оптимізувати застосування схем, використовуючи профіль генотипу
Вагітні жінки або жінки, що годують груддю	2 НІЗТ+EFV	2 НІЗТ+ATV/r або LPV/r ^a	DRV/r ^b +DTG ^c (або RAL)±1–2 НІЗТ
		2 НІЗТ+DRV/r ^b	
Діти (0–10 років)	2 НІЗТ+LPV/r	<3 років: 2 НІЗТ+RAL ^d	RAL (або DTG) ^f +2 НІЗТ
		>3 років: 2 НІЗТ+EFV або RAL	
	2 НІЗТ+EFV	2 НІЗТ+ATV/r ^e або LPV/r	DRV/r ^g +2 НІЗТ DRV/r ^g +RAL (або DTG) ^f ±1–2 НІЗТ

Примітка. ^a RAL+LPV/r можна використовувати як альтернативну схему другого ряду для дорослих та підлітків.

^b Для осіб, що проходили лікування ПП, рекомендована доза DRV/r повинна бути 600/100 мг два рази на добу.

^c Дані щодо безпеки та ефективності застосування DTG у підлітків до 12 років та вагітних жінок на сьогодні відсутні.

^d Якщо RAL є недоступним, жодних змін не рекомендовано, за виключенням випадків вираженого клінічного прогресування захворювання або відсутності прихильності до лікування (особливо якщо це пов'язано із незадовільними смаковими якостями LPV/r). У цьому випадку слід розглянути перехід на схему другого ряду на основі NVP. На підставі схвалення застосування EFV у дітей віком до 3 років, можна розглянути застосування альтернативної схеми на основі EFV. Проте необхідно більше даних для надання інформації щодо кращих варіантів застосування EFV у цих груп населення (див. таблицю 4.18).

^e ATV/г можна застосовувати як альтернативу LPV/г у дітей віком від 3 місяців. Проте при виборі цієї схеми необхідно враховувати обмежену доступність відповідних лікарських форм для дітей віком до 6 років, відсутність КФД та необхідність окремого прийому посилюючої дози RTV.

^f RAL можна застосовувати у дітей із невдачею лікування другого ряду на основі ПІ, якщо DTG недоступний, а RAL не застосовували у попередній схемі. Застосування DTG на сьогодні ухвалено тільки у дітей віком від 12 років; проте зараз тривають дослідження щодо визначення дозування для дітей молодшого віку та очікується, що найближчим часом буде отримано схвалення щодо молодших вікових груп.

^g DRV/г не слід застосовувати у дітей віком до 3 років.

Впровадження рекомендацій

За оцінюванням ВООЗ, менше 1% людей, що знаходяться на АРТ, в усьому світі використовують схеми третього ряду, але попит на схеми третього ряду збільшуватиметься, оскільки доступ до моніторингу вірусного навантаження та застосування АРТ першого та другого ряду продовжують зростати (239). АРВ-препарати третього ряду мають або вищу вартість, ніж препарати першого та другого ряду, або відсутні на ринку, що може обмежити застосування схем третього ряду в багатьох країнах з обмеженими ресурсами. Хоча розробка політики щодо доступу до АРТ третього ряду є бажаною, це не повинно ставити під загрозу доступ до АРТ першого та другого ряду.

Аспекти застосування у дітей, підлітків та вагітних жінок

Було проведено обмежену кількість досліджень щодо застосування багатьох нових АРВ-препаратів у складі схем третього ряду у дітей та підлітків, під час вагітності та грудного вигодовування; особливо бракує даних щодо фармакокінетики та безпеки застосування. Тому необхідним є розроблення стратегій, що дозволять збалансувати переваги та ризики, коли лікування другого ряду зазнає невдачі.

За даними систематичного огляду та мережевого метааналізу, проведеного для обґрунтування цих рекомендацій, виявлено, в цілому, хорошу ефективність та переносність нових препаратів в осіб, які вже проходили лікування раніше (494). Проте не було виявлено жодного прямого порівняльного дослідження щодо повного оцінювання клінічних переваг одного препарату над іншими. З огляду на наявність обмежених доказових даних, DRV та DTG рекомендовано застосовувати у схемах третього ряду для дітей (355). Існує невизначеність щодо того, чи ці препарати слід використовувати у комбінації або як частину стандартної основної схеми НІЗТ. DRV не можна застосовувати у дітей віком до 3 років, а його постачання забезпечується у вигляді окремого препарату в рамках гуманітарної допомоги лише до окремих країн (493).

Крім того, відсутня педіатрична форма КФД DRV з RTV. На сьогодні застосування DTG схвалено у підлітків з 12 років, але очікується, що наявність цього препарату буде обмеженою. Зараз проводиться дослідження щодо безпеки та дозування (дослідження ІМРААСТ 1093), завершення якого очікується у 2016 р. Результати цього дослідження стануть підґрунтям для ухвалення застосування препарату у дітей регуляторними органами, які

здійснюють контроль. RAL є альтернативним варіантом для застосування у дітей, в яких відзначено невдачу АРТ другого ряду на основі ІП, можливість його застосування слід враховувати, коли неможливим є застосування DTG (див. таблицю 4.18).

У дітей із невдачею лікування за схемою другого ряду, за відсутності нових варіантів АРВ-препаратів, слід продовжувати застосування схеми, яку вони можуть переносити. Якщо АРТ припиняється, слід звернути увагу на профілактику ОІ, симптоматичне полегшення та знеболення.

Існують обмежені дані про використання новітніх препаратів третього ряду у вагітних жінок та жінок, що годують груддю. В останній версії Реєстру застосування АРВ-препаратів під час вагітності повідомляється про лише 200 задокументованих випадків внутрішньоутробного контакту з ІПЛІ, хоча, ймовірно, ця кількість збільшуватиметься із розширенням застосування DTG як препарату першого ряду (442). Хоча відсутні дані, отримані в ході дослідження на тваринах, на основі яких можна було б припустити, що будь-які ІПЛІ можуть мати будь-яку токсичність для плоду, але за відсутності добре контрольованих досліджень у вагітних жінок, а також фармакокінетичних даних для обґрунтування дозування ІПЛІ під час вагітності, слід застосовувати DTG тільки за умови, якщо це чітко вказано. Відомо про достатню кількість випадків застосування DRV під час першого триместру вагітності для виявлення щонайменше подвійного підвищення ризику виникнення вроджених дефектів, але досі про випадки виникнення подібних дефектів не повідомлялося. У випадку, коли вагітна жінка потребує АРТ третього ряду, може бути рекомендовано використання як DRV, так і DTG, оскільки переваги, ймовірно, перевищать будь-які потенційні ризики (див. таблицю 4.19).

Прогалини у наукових дослідженнях

Проведення подальших досліджень у різних сферах є необхідним для визначення стратегій АРТ третього ряду для країн з обмеженими ресурсами. До пріоритетних напрямків відноситься моніторинг критичних результатів лікування для людей, що знаходяться на АРТ другого ряду, дозування один раз на добу при застосуванні DRV/г та RAL як альтернативи схемам на основі НІЗТ у рамках АРТ другого ряду, розроблення термостабільних лікарських форм DRV/г та оцінювання фармакокінетики, безпечності та ефективності застосування нових препаратів у дітей, підлітків та вагітних жінок. Особливо необхідним є оцінювання фармакокінетики та безпечності застосування DTG у вагітних жінок. Також необхідним є проведення досліджень з фармаконагляду, зокрема вивчення тривалої безпеки застосування та потенційної взаємодії з препаратами, що використовують при лікуванні ТБ, малярії, вірусного гепатиту та при ЗПТ. У міру розвитку епідемії в країнах з обмеженими ресурсами, вкрай необхідним є проведення пілотних досліджень щодо впровадження АРТ третього ряду у країнах з обмеженими можливостями та ресурсами.

Література

1. Tenthani L, Haas AD, Tweya H, Jahn A, van Oosterhout JJ, Chimbwandira F et al. Retention in care under universal antiretroviral therapy for HIV-infected pregnant and breastfeeding women («option B+») in Malawi. *AIDS*, 2014, 28(4): 589–598.
2. Fox M, Rosen S. Systematic review of interventions to facilitate linkage to care to support development of the WHO 2015 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Web Supplement B.
3. Rosen S, Maskew M, Fox MP, Nyon C, Mongwenyana C et al. Rapid ART initiation reduces loss between HIV testing and treatment: the RapIT Trial. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2015, Seattle, Washington, 23–26 February 2015 (Abstract 1091).
4. ClinicalTrials.gov [website]. The START (a streamlined ART initiation strategy) Study (START-ART) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01810289>, accessed 2 February 2016).
5. Pangaia Global AIDS Foundation. Preliminary report of the community consultation for the WHO 2015 consolidated treatment guidelines update. Acceptability of early initiation of antiretroviral therapy (ART) and viral load monitoring: values and preferences of service users and providers. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
6. Gupta A, Nadkarni G, Yanf WT, Chandrasekhar A, Gupte N, Bisson GP et al. Early mortality in adults initiating antiretroviral therapy (ART) in low- and middle-income countries (LMIC): a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2011, 6: e28691.
7. Brinkhof MW, Boule A, Weigel R, Messou E, Mathers C, Orrell C et al. Mortality of HIV-infected patients starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: comparison with HIV-unrelated mortality. *PLoS Med*, 2009, 6: e1000066.
8. Vitoria M, Ford N, Doherty M, Flexner C. Simplification of antiretroviral therapy: a necessary step in the public health response to HIV/AIDS in resource-limited settings. *Antivir Ther*, 2014, 19(Suppl. 3): 31–37.
9. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en>, accessed 25 August 2015).
10. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, Babiker A, Cohen CJ, Gatell JM et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis*, 2008, 197: 1133–1144.
11. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour MC, Kumarasamy N et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2011, 365: 493–505.
12. Grant P, Tierney C, Katzenstein D, Sax P, Budhathoki C, Mollan K et al. Association of baseline viral load, CD4 count, and week 4 virologic response (VR) with virologic failure (VF) in ACTG Study A5202. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 5–8 March 2011 (<http://retroconference.org/2011/PDFs/535.pdf>, accessed 25 August 2015).
13. Sterne JA, May M, Costagliola D, de Wolf F, Phillips AN, Harris R et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*, 2009, 373: 1352–1363.

14. Ahdieh-Grant L, Yamashita TE, Phair JP, Detels R, Wolinsky SM, Margolick JB et al. When to initiate highly active antiretroviral therapy: a cohort approach. *Am J Epidemiol*, 2003, 157: 738–746.
15. Althoff K, Justice AC, Gange SJ, Deeks SG, Saag MS, Silverberg MJ et al. Virologic and immunologic response to HAART, by age and regimen class. *AIDS*, 2010, 24: 2469–2479.
16. Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Prognostic importance of initial response in HIV-1 infected patients starting potent antiretroviral therapy: analysis of prospective studies. *Lancet*, 2003, 362: 679–686.
17. Antiretroviral Therapy (ART) Cohort Collaboration. Effect of baseline CD4 cell counts on the clinical significance of short term immunologic response to antiretroviral therapy in individuals with virologic suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 52: 357–363.
18. CASCADE Collaboration. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med*, 2011, 171: 1560–1569.
19. CASCADE Collaboration. Short-term CD4 cell response after highly active antiretroviral therapy initiated at different times from seroconversion in 1500 seroconverters. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 32: 303–310.
20. Cozzi Lepri A, Phillips AN, d'Arminio Monforte A, Castelli F, Antinori A, de Luca A et al. When to start highly active antiretroviral therapy in chronically HIV-infected patients: evidence from ICONA study. *AIDS*, 2001, 15: 983–990.
21. Egger M, May M, Chêne G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*, 2002, 360: 119–129.
22. Garcia F, de Lazzari E, Plana M, Castro P, Mestre G, Nomdedeu M et al. Long-term CD4+ T-cell response to highly active antiretroviral therapy according to baseline CD4+ T-cell count. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 36: 702–713.
23. Gras L, Kesselring AM, Griffin JT, van Sighem AI, Fraser C, Ghani AC et al. CD4 cell counts of 800 cells/mm³ or greater after 7 years of highly active antiretroviral therapy are feasible in most patients starting with 350 cells/mm³ or greater. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45: 183–192.
24. HIV-CAUSAL Collaboration. The effect of combined antiretroviral therapy on the overall mortality of HIVinfected individuals. *AIDS*, 2010, 24: 123–137.
25. HIV-CAUSAL Collaboration. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries. *Ann Intern Med*, 2011, 154: 509–515.
26. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, Merriman B, Saag MS, Justice AC et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1815–1826.
27. Krishnan S, Schouten JT, Jacobson DL, Benson CA, Collier AC, Koletar SL et al. Incidence of non-AIDSdefining cancer in antiretroviral treatment-naïve subjects after antiretroviral treatment initiation: an ACTG longitudinal linked randomized trials analysis. *Oncology*, 2011, 80: 42–49.
28. Merito M, Pezzotti P. Comparing costs and effectiveness of different starting points for highly active antiretroviral therapy in HIV-positive patients. *Eur J Health Econ*, 2006, 7: 30–36.

29. Opravil M, Ledergerber B, Furrer H, Hirschel B, Imhof A, Gallant S et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4 cell count >350 cells/mm³. *AIDS*, 2002, 16: 1371–1381.
30. Palella F Jr, Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med*, 2003, 138: 620–626.
31. Phillips A, Staszewski S, Weber R, Kirk O, Francioli P, Miller V et al. HIV viral load response to antiretroviral therapy according to the baseline CD4 cell count and viral load. *JAMA*, 2001, 286: 2560–2567.
32. Plettenberg A, Brockmeyer NH, Haastert B, Michalik C, Dupke S, Schewe K et al. Impact of earlier HAART initiation on the immune status and clinical course of treated patients on the basis of cohort data of the German Competence Network for HIV/AIDS. *Infection*, 2011, 39: 3–12.
33. Gallant JE, Hulbert E, Harley C. Health outcomes associated with the timing of antiretroviral therapy initiation. In: 6th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rome, Italy, 17–20 July 2011 (Abstract CDB320) (<http://www.iasociety.org/Abstracts/A200742892.aspx>, accessed 25 August 2015).
34. When to Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*, 2009, 373: 1352–1362.
35. Stover J, Gopalappa C, Mahy M, Doherty MC, Easterbrook PJ, Weiler G et al. The impact and cost of the 2013 WHO recommendations on eligibility for antiretroviral therapy. *AIDS*, 2014, 28(Suppl. 2): S225–S230.
36. Tanser F, Barnighausen T, Graspera E, Zaidi J, Newell ML. High coverage of ART associated with decline in risk of HIV acquisition in rural Kwa-Zulu Natal. *South Afr Sci*, 2013, 339: 966.
37. He N, Duan S, Ding Y, Rou K, McGoogan J, Jia M et al. Antiretroviral therapy reduces HIV transmission in discordant couples in rural Yunnan, China. *PLoS One*, 2013, 8: e77981.
38. Kato M, Granich R, Bui DD, Tran HV, Nadol P, Jacka D et al. The potential impact of expanding antiretroviral therapy and combination prevention in Vietnam: towards elimination of HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 63: e142–e149.
39. Eaton JW, Menzies NA, Stover J, Cambiano V, Chindelevitch L, Cori A et al. Health benefits, costs, and cost-effectiveness of earlier eligibility for adult antiretroviral therapy and expanded treatment coverage: a combined analysis of 12 mathematical models. *Lancet Glob Health*, 2014, 2: e23–e34.
40. How AIDS changed everything – MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. Geneva, UNAIDS. 2015 (http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/MDG6Report_en.pdf, accessed 25 August 2015).
41. WHO, UNICEF, UNAIDS. Global update on HIV treatment 2013: results, impact and opportunities. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/progressreports/update2013/en>, accessed 25 August 2015).
42. Siedner MJ, Ng CK, Bassett IV, Katz IT, Bangsberg DR, Tsai AC. Trends in CD4 count at presentation to care and treatment initiation in sub-Saharan Africa, 2002–2013: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2015, 60: 1120–1127.
43. Kiertiburanakul S, Boettiger D, Lee MP, Omar SF, Tanuma J, Ng OT et al. Trends of CD4 cell count levels at the initiation of antiretroviral therapy over time and factors associated

with late initiation of antiretroviral therapy among Asian HIV-positive patients. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17: 18804.

44. Ford N, Mills EJ, Egger M. Immunodeficiency at start of antiretroviral therapy: the persistent problem of late presentation to care. *Clin Infect Dis*. 2015, 60: 1128–1130.
45. Fleishman JA, Yehia BR, Moore RD, Gebo KA. The economic burden of late entry into medical care for patients with HIV infection. *Med Care*, 2010, 48: 1071–1079.
46. Mocroft A, Lundgren JD, Sabin ML, Monforte AD, Brockmeyer N, Casabona J et al. Risk factors and outcomes for late presentation for HIV-positive persons in Europe: results from the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe Study (COHERE). *PLoS Med*, 2013, 10: e1001510.
47. Holmes C, Pillay Y, Mwango A, Perriens J, Ball A, Barrenche O et al. Health systems implications of the 2013 WHO consolidated antiretroviral guidelines and strategies for successful implementation. *AIDS*, 2014, 28(Suppl. 2): S231–S239.
48. Hirschhorn LR, Kaaya SF, Garrity PS, Chopyak E, Fawzi MCS. Cancer and the «other» noncommunicable chronic diseases in older people living with HIV/AIDS in resource-limited settings: a challenge to success. *AIDS*, 2012, 26(Suppl. 1): S65–S75.
49. Haregu T, Oldenburg B, Sestwe G, Elliott J, Nanayakkara V. Epidemiology of comorbidity of HIV/AIDS and non-communicable diseases in developing countries: a systematic review. *J Glob Health Care Syst*, 2012, 2: 142.
50. Nigatu T. Integration of HIV and noncommunicable diseases in health care delivery in low- and middleincome countries. *Prev Chron Dis*, 2012, 9: E93.
51. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration. Causes of death in HIV-1 infected patients treated with antiretroviral therapy, 1996–2006: collaborative analysis of 13 HIV cohort studies. *Clin Infect Dis*, 2010, 15: 1387–1396.
52. Rodger A, Bruun T, Cambiano V, Vernazza P, Estrada V, Van Lunzen J et al. HIV transmission risk through condomless sex if HIV+ partner on suppressive ART: PARTNER Study. In: 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, USA, 3–6 March 2014 (oral late breaker abstract 153LB).
53. The TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med*, 2015, 373: 795–807.
54. Jia Z, Mao Y, Zhang F, Ruan Y, Ma Y, Li J et al. Antiretroviral therapy to prevent HIV transmission in serodiscordant couples in China (2003–11): a national observational cohort study. *Lancet*, 2013, 382: 1195–1203.
55. Jose S, Quinn K, Hill T, Leen C, Walsh J, Hay P et al. Laboratory adverse events and discontinuation of therapy according to CD4+ cell count at the start of antiretroviral therapy. *AIDS*, 2014, 28: 1333–1339.
56. Le T, Wright E, Smith D, He W, Catano G, Okulicz JF et al. Enhanced CD4+ T-cell recovery with earlier HIV-1 antiretroviral therapy. *N Engl J Med*, 2013, 368: 218–230.
57. Okulicz JF, Le TD, Agan BK, Camargo JF, Landrum ML, Wright E et al. Influence of the timing of antiretroviral therapy on the potential for normalization of immune status in human immunodeficiency virus 1-infected individuals. *JAMA Intern Med*, 2015, 175: 88–99.
58. Schneider G, Juday T, Wentworth C 3rd, Lanes S, Hebden T, Seekins D. Impact of health care payer type on HIV stage of illness at time of initiation of antiretroviral therapy in the USA. *AIDS Care*, 2013, 25: 1470–1476.
59. Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR et al. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet*, 2010, 375: 2092–1098.

60. The INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med*, 2015, 373: 808–822.
61. Cohen M, Chen Y, McCauley M, Gamble T, Hosseinipour M, Kumarasamy N et al. Final results of the HPTN 052 randomized controlled trial: antiretroviral therapy prevents HIV transmission. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18(5Suppl. 4): 20479.
62. Boletim Epidemiológico – AIDS e DST, Ano III, no. 1. Brasília, Ministry of Health. 2014.
63. Nsanzimana S. Rapid assessment report of Rwanda’s test and treat strategy for key populations as part of 2013 HIV treatment guidelines (data from HIV, STI and Viral Hepatitis, Rwanda Biomedical Center, 2015) (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183599/1/WHO_HIV_2015.35_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
64. Kato M, Long NH, Duong BD, Nhan do T, Nguyen TT, Hai NH et al. Enhancing the benefits of antiretroviral therapy in Vietnam: towards ending AIDS. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2014, 11: 487–495.
65. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf, accessed 25 August 2015).
66. Anglemyer A, Rutherford GW, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitória M, Jan M et al. Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults and adolescents: a systematic review. *AIDS*, 2014, 28(Suppl. 2): S105–S108.
67. Johnson M, Sabin C, Girardi E. Definition and epidemiology of late presentation in Europe. *Antivir Ther*, 2010, 15(Suppl. 1): 3–8.
68. Geng EH, Hunt PW, Diero LO, Kimaiyo S, Somi GR, Okong P et al. Trends in the clinical characteristics of HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in Kenya, Uganda and Tanzania between 2002 and 2009. *J Int AIDS Soc*, 2011, 14: 46.
69. The HIV Modelling Consortium. Priorities for HIV care in sub-Saharan Africa: a population perspective. 2015. (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/uploads/documents/meeting-reports/WSI%20HIVMC%20GRC%20report_2015-09-29.pdf, accessed 2 February 2016).
70. The UNAIDS gap report. Geneva, UNAIDS. 2014 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf, accessed 19 October 2015).
71. Irvine C. Values and preferences regarding timing of ART initiation. Web Supplement C.
72. Arreola S, Santos GM, Beck J, Sundararaj M, Wilson PA, Hebert P et al. Sexual stigma, criminalization, investment, and access to HIV services among men who have sex with men worldwide. *AIDS Behav*, 2015, 19: 227–234.
73. Mahajan AP, Sayles JN, Patel VA, Remien RH, Sawires SR, Ortiz DJ et al. Stigma in the HIV/AIDS epidemic: a review of the literature and recommendations for the way forward. *AIDS*, 2008, 22(Suppl. 2): S67–S79.
74. Pulerwitz J, Bongartz J. Tackling stigma: fundamental to an AIDS-free future. *Lancet Glob Health*, 2014, 2: e311–e312.
75. Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH) [website]. San Francisco: Sustainable East Africa Research in Community Health (SEARCH). 2015 (<http://www.searchendaids.com>, accessed 25 August 2015).

76. The max ART Project [website]. Victoria, Canada: The Communication Initiative. 2013 (<http://www.comminit.com/africa/content/maxart-project>, accessed 25 August 2015).
77. Botswana Combination Prevention Project (BCPP) [website]. London: PANGAEA HIV. 2015 (<http://www.pangea-hiv.org/Network/botswana-prevention>, accessed 25 August 2015).
78. HPTN 071 (popART) [website]. HIV Prevention Trials Network. 2015 (http://www.hptn.org/research_studies/hptn071.asp, accessed 25 August 2015).
79. ANRS 12249 TasP Protocol. Mtubatuba: Africa Centre for Health and Population Studies, University of KwaZulu-Natal. 2012 (http://www.africacentre.ac.za/Portals/0/TasP/Protocol/TasPprotocol_20July2012.pdf, accessed 25 August 2015).
80. Global Plan towards the elimination of new HIV infections among children by 2015 and keeping their mothers alive 2011–2015. Geneva, UNAIDS. 2011 (<http://www.unaids.org/en/resources/campaigns/globalplan>, accessed 25 August 2015).
81. Azman H, Taylor KD, Horvath H, Leidich A, Keating R, Essajee S et al. Option B+ versus option B for improving outcomes for women with HIV infection and their infants: a systematic review, 2015. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
82. Kesho Bora Study Group. Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11: 171–180.
83. Kesho Bora Study Group. Maternal HIV-1 disease progression 18–24 months post-delivery according to antiretroviral prophylaxis regimen (triple-antiretroviral prophylaxis during pregnancy and breastfeeding vs. zidovudine/single-dose nevirapine prophylaxis): the Kesho Bora randomised controlled trial. *Clin Infect Dis*, 2012, 55: 449–460.
84. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C et al. Antiretroviral regimens in pregnancy and breast-feeding in Botswana. *N Engl J Med*, 2010, 362: 2282–2294.
85. Shapiro RL, Kitch D, Ogwu A, Hughes MD, Lockman S, Powis K et al. HIV transmission and 24-month survival in a randomized trial of HAART to prevent MTCT during pregnancy and breastfeeding in Botswana. *AIDS*, 2013, 27: 1911–1920.
86. Minnear TD, Girde S, Angira F, Mills LA, Zeh C, Peters PJ et al. Outcomes in a cohort of women who discontinued maternal triple-antiretroviral regimens initially used to prevent mother-to-child transmission during pregnancy and breastfeeding – Kenya, 2003–2009. *PLoS One*, 2013, 9: e93556.
87. Okonji JA, Zeh C, Weidle P, Williamson J, Akoth B, Masaba RO et al. CD4, viral load response, and adherence among antiretroviral-naïve breast-feeding women receiving triple antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission of HIV in Kisumu, Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61: 249–257.
88. Thomas TK, Masaba R, Borkowf CB, Ndivo R, Zeh C, Misore A et al. Triple-antiretroviral prophylaxis to prevent mother-to-child HIV transmission through breastfeeding – the Kisumu Breastfeeding Study, Kenya: a clinical trial. *PLoS Med*, 2011, 8: e1001015.
89. Ayou P, Musick B, Liu H, Braitstein P, Nyandiko W, Otieno-Nyunya B et al. Frequency and factors associated with adherence to and completion of combination antiretroviral therapy for prevention of mother to child transmission in western Kenya. *J Int AIDS Soc*, 2013, 16: 17994.

90. Ekouevi D, Abrams EJ, Schlesinger M, Myer L, Phanuphak N, Carter RJ; MTCT-Plus Initiative. Maternal CD4+ cell count decline after interruption of antiretroviral prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *PLoS One*, 2012, 7: e43750.
91. Gartland MG, Chintu NT, Li MS, Lembalemba MK, Mulenga SN, Bweupe M et al. Field effectiveness of combination antiretroviral prophylaxis for the prevention of mother-to-child HIV transmission in rural Zambia. *AIDS*, 2013, 27: 1253–1262.
92. Giuliano M, Andreotti M, Liotta G, Jere H, Sagnò JB, Maulidi M et al. Maternal antiretroviral therapy for the prevention of mother-to-child transmission of HIV in Malawi: maternal and infant outcomes two years after delivery. *PLoS One*, 2013, 8: e68950.
93. Linguissi LS, Bisseye C, Sagna T, Nagalo BM, Ouermi D, Djigma FW et al. Efficiency of HAART in the prevention of mother to children HIV-1 transmission at Saint Camille medical centre in Burkina Faso, West Africa. *Asian Pac J Trop Med*, 2012, 5: 991–994.
94. Liotta G, Mancinelli S, Nielsen-Saines K, Gennaro E, Scarcella P, Magid NA et al. Reduction of maternal mortality with highly active antiretroviral therapy in a large cohort of HIV-infected pregnant women in Malawi and Mozambique. *PLoS One*, 2013, 8: e71653.
95. Philips T, Thebus E, Bekker LG, Mcintyre J, Abrams EJ and Myer L. Disengagement of HIV-positive pregnant and postpartum women from antiretroviral therapy services: a cohort study. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17: 19242.
96. Thistle P, Bolotin S, Schwarz D, Pilon R, Ndawana B, Simor AE et al. Highly active antiretroviral therapy in the prevention of mother-to-child transmission of HIV in rural Zimbabwe during the socio-economic crisis. *Med Confl Surviv*, 2011, 27: 165–176.
97. Ngemu EK, Khayeka-Wandabwa C, Kweka EJ, Choge JK, Anino E, Oyoo-Okoth E. Effectiveness of option B highly active antiretroviral therapy (HAART) prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) in pregnant HIV women. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 52.
98. Nyandiko WM, Otieno-Nyunya B, Musick B, Bucher-Yiannoutsos S, Akhaabi P, Lane K et al. Outcomes of HIV-exposed children in western Kenya: efficacy of prevention of mother to child transmission in a resource-constrained setting. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 54: 42–50.
99. Palombi L, Galluzzo CM, Pirillo MF, Liotta G, Andreotti M, Jere H et al. Viro-immunological response and emergence of resistance in HIV-infected women receiving combination antiretroviral regimens for the prevention of mother-to-child transmission in Malawi. *J Antimicrob Chemother*, 2014, 69: 749–752.
100. Coulborn RM, Trivino Duran L, Metcalf C, Namala Y, Chirwa Z, Murowa M et al. Preliminary findings of a routine PMTCT option B+ program in a rural district in Malawi. In: 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June – 3 July 2013 (Abstract MOAD0203).
101. Herce M, Hosseinipour M, van der Horst C, Mtande T, Mofolo I, Chingondole C et al. Option B+ scaleup and comprehensive PMTCT service delivery in Central Malawi. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, USA, 23–26 February 2015 (Abstract 874/Session P-T3).
102. Kamuyango A, Hirschhorn L, Wang W, Jansen P, Hoffman RM. One-year outcomes of women started on antiretroviral therapy during pregnancy before and after the implementation of option B+ in Malawi: a retrospective chart review. *World J AIDS*, 2014, 4: 332–337.
103. Kim M, Ahmed S, Hosseinipour M, Giordano T, Chiao E, Yu X et al. The impact of option B+ on the antenatal PMTCT cascade in Lilongwe, Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 68: e77–e83.

104. Lu L, Adler M, Marston B, Domercant J, Jean-Louis R, Puttkamer N et al. Retention amongst HIV-infected pregnant women initiating lifelong antiretroviral treatment (option B+) in Haiti. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, USA, 23–26 February 2015 (Abstract 875/Session P-T3).
105. Namukwaya Z, Namara-Lugolobi E, Mubiru M, Musingye E, Kyarimpa M, Kanya S et al. The implementation of option B+. Sharing early challenges among women who refused to take up option B+ drugs. Experiences reported by HIV-infected mothers at Mulago National Referral Hospital, Kampala, Uganda. In: 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June–3 July 2013 (Abstract MOPE112).
106. Price A, Kayange M, Zaba B, Chimbwandira F, Jahn A, Chirwa Z et al. Uptake of prevention of mother-to-child-transmission using option B plus in northern rural Malawi: a retrospective cohort study. *Sex Transm Infect*, 2014, 90: 309–314.
107. Speight C, Phiri S, Hosseinipour M, Tweya H, Chimbwandira F, Chikonda J et al. Implementing option B+ for prevention of mother-to-child-transmission at Bwaila Maternity Unit, Lilongwe: the first 18 months. In: 7th International AIDS Society (IAS) Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June–3 July 2013 (Abstract WELBC01).
108. Tweya H, Gugsu S, Hosseinipour M, Speight C, Ng'ambi W, Bokosi M et al. Understanding factors, outcomes and reasons for loss to follow-up among women in option B+ PMTCT programme in Lilongwe, Malawi. *Trop Med Int Health*, 2014, 19: 1360–1366.
109. Pilotte JH. Maternal outcomes after highly active antiretroviral therapy for the prevention of mother-to-child transmission in HIV-infected women in Brazil. *Antiretroviral Ther*, 2011, 16: 349–356.
110. Giuliano M, Liotta G, Andreotti M, Mancinelli S, Buonomo E, Scarcella P et al. Retention, transfer out and loss to follow-up 2 years after delivery in a cohort of HIV+ pregnant women in Malawi. *Int J STD AIDS*, 2016, 27: 462–468.
111. Clouse K, Pettifor A, Shearer K, Maskew M, Bassett J, Larson B et al. Loss to follow-up before and after delivery among women testing HIV positive during pregnancy in Johannesburg, South Africa. *Trop Med Int Health*, 2013, 18: 451–460.
112. De Walque D. Sero-discordant couples in five African countries: implications for prevention strategies. *Popul Dev Rev*, 2007, 33(3): 501–523.
113. Kenya AIDS Indicator Survey, 2012. Nairobi, Ministry of Health, Kenya. 2012 (<http://www.nacc.or.ke/images/documents/KAIS-2012.pdf>, accessed 27 October 2015).
114. Use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective: technical update on treatment optimization. Geneva, World Health Organization. 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70920/1/9789241503792_eng.pdf, accessed 16 October 2015).
115. O'Brien L, Shaffer N, Sangrujee N, Abimbolaa T. The incremental cost of switching from option B to option B+ for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *Bull World Health Organ*, 2014, 92: 162–170.
116. Gopalappa CL, Stover J, Shaffer N, Mahy M. The costs and benefits of option B+ for the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *AIDS*, 2014, 28(Suppl. 1): S5–S14.
117. Ishikawa N, Shimbo T, Miyano S, Sikazwe I, Mwango A, Ghidinelli MN et al. Health outcomes and cost impact of the new WHO 2013 guidelines on prevention of mother-to-child transmission of HIV in Zambia. *PLoS One*, 2014, 9: e90991.

118. Ngarina M, Tarimo EA, Naburi H, Kilewo C, Mwanyika-Sando M, Chalamilla G et al. Women's preferences regarding infant or maternal antiretroviral prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission of HIV during breastfeeding and their views on option B+ in Dar es Salaam, Tanzania. *PLoS One*, 2014, 9: e85310.
119. Hsieh AC, Mburu G, Garner AB, Teltschik A, Ram M, Mallouris C et al. Community and service provider views to inform the 2013 WHO consolidated antiretroviral guidelines: key findings and lessons learnt. *AIDS*, 2014, 28(Suppl. 2): S205–S216.
120. Myer L, Phillips T, Manuelli V, McIntyre J, Bekker LG, Abrams EJ. Evolution of antiretroviral therapy services for HIV-infected pregnant women in Cape Town, South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015 Feb 26 [Epub ahead of print].
121. Phillips T, McNairy M, Zerbe A, Myer L, Abrams EJ. Postpartum transfer of care among HIV-infected women initiating antiretroviral therapy during pregnancy. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015 Jul 28 [Epub ahead of print].
122. Woldesenbet S, Jackson D, Lombard C, Dinh TH, Puren A, Sherman G. Missed opportunities along the prevention of mother-to-child transmission services cascade in South Africa: uptake, determinants, and attributable risk (the SAPMTCTE). *PLoS One*, 2015, 10: e0132425 (doi: 10.1371/journal.pone.0132425.eCollection 2015).
123. Global health estimates 2013: summary tables: DALYs, YLLs and YLDs by cause, age and sex by WHO regional group and World Bank income classification, 2000–2012 (provisional estimates). Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en, accessed 25 August 2015).
124. Health for the world's adolescents: a second chance in the second decade. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/adolescent/seconddecade>, accessed 25 August 2015).
125. Auld AF, Agolory SG, Shiraishi RW, Wabwire-Mangen F, Kwesigabo G, Mulenga M et al. Antiretroviral therapy enrolment characteristics and outcomes among HIV-infected adolescents and young adults compared with older adults – seven African countries, 2004–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014, 63: 1097–1103.
126. Lamb MR, Fayorsey R, Nuwagaba-Biribonwoha H, Viola V, Mutabazi V, Alwar T et al. High attrition before and after ART initiation among youth (15–24 years of age) enrolled in HIV care. *AIDS*, 2014, 28: 559–568.
127. Grimsrud A, Balkan S, Casas E, Lujan J, Van Cutsem G, Poulet E et al. Outcomes of antiretroviral therapy over a 10-year period of expansion: a multicohort analysis of African and Asian HIV programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67: e55–e66.
128. Lost in transitions: current issues faced by adolescents living with HIV in Asia Pacific. Bangkok: Asia Pacific Network of People Living with HIV/AIDS. 2013 (http://www.unicef.org/eapro/Lost_in_Transitions.pdf, accessed 31 October 2015).
129. Mavhu W, Berwick J, Chirawu P, Makamba M, Copas A, Dirawo J et al. Enhancing psychosocial support for HIV positive adolescents in Harare, Zimbabwe. *PLoS One*, 2013, 8: e70254.
130. Denison J, Banda H, Dennis A, Parker C, Nyambe N, Stalter RM et al. «The sky is the limit»: adhering to antiretroviral therapy and HIV self-management from the perspectives of adolescents living with HIV and their adult caregivers. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18: 19358.
131. HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV: recommendations for a public health approach and considerations for policy-makers and managers. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>, accessed 25 August 2015).

132. Siegfried N, Davies MA, Penazzato M, Muhe LM, Egger M. Optimal time for initiating antiretroviral therapy (ART) in HIV-infected, treatment-naïve children aged 2 to 5 years old. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (10): CD010309.
133. Anglemeyer A, Rutherford G, Horvath H, Vitória M, Doherty M. Universal antiretroviral therapy for asymptomatic adults and adolescents with HIV-1 infection and CD4+ T-cell counts ≥ 500 cells/ μ l: a systematic review and meta-analysis. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
134. The paediatric team of the IeDEA Southern Africa, IeDEA West Africa and COHERE collaborations. When to start antiretroviral therapy for children and adolescents? A causal modelling analysis from Africa and Europe. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
135. Picat MQ, Lewis J, Musiime V, Prendergast A, Nathoo K, Kekitiinwa A et al. Predicting patterns of longterm CD4 reconstitution in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a cohort-based modelling study. *PLoS Med*, 2013, 10: e1001542.
136. Ferrand RA, Desai SR, Hopkins C, Elston CM, Copley SJ, Nathoo K et al. Chronic lung disease in adolescents with delayed diagnosis of vertically acquired HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2012, 55: 145–152.
137. Evans D, Menezes C, Mahomed K, Macdonald P, Untiedt S, Levin L et al. Treatment outcomes of HIVinfected adolescents attending public-sector HIV clinics across Gauteng and Mpumalanga, South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2013, 29: 892–900.
138. Koech E, Teasdale C, Wang C, Fayorsey R, Alwar T, Mukui IN et al. Epidemiology and social characteristics and outcomes of HIV-infected youth and young adolescents enrolled in HIV care in Kenya. *AIDS*, 2014, 28: 2729–2738.
139. Vinikoor MJ, Joseph J, Mwale J, Marx MA, Goma FM, Mulenga LB et al. Age at antiretroviral therapy initiation predicts immune recovery, death, and loss to follow-up among HIV-infected adults in urban Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30: 949–955.
140. Berheto TM, Haile DB, Mohammed S. Predictors of loss to follow-up in patients living with HIV/AIDS after initiation of antiretroviral therapy. *N Am J Med Sci*, 2014, 6: 453–459.
141. Bygrave H, Mtangirwa J, Ncube K, Ford N, Kranzer K, Munyaradzi D. Antiretroviral therapy outcomes among adolescents and youth in rural Zimbabwe. *PLoS One*, 2012, 7: e52856.
142. Nachega J, Hislop M, Nguyeb H, Dowdy D, Chaisson R, Regensberg L et al. Antiretroviral therapy adherence, virologic and immunologic outcomes in adolescents compared with adults in southern Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51: 65–71.
143. Kima SH, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2014, 28: 1945–1956.
144. Hudelson C, Cluver L. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy among adolescents living with HIV/AIDS in low- and middle-income countries: a systematic review. *AIDS Care*, 2015, 27: 805–816.
145. The Pursuing Later Treatment Options II (PLATO II) project team for the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research Europe (COHERE). Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2011, 377: 1580–1587.

146. Documenting the implementation of test and treat for children and adolescents less than 15 years: a rapid assessment. Kampala, Ministry of Health, Uganda. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183599/1/WHO_HIV_2015.35_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
147. Ngoksin E, Ninahazwe C, Bhila J, Musah L, Beryl CA, Watson K et al. «Taking them forever and taking them on time»: the treatment and care needs of adolescents living with HIV. 2015 In: 18th International Conference on AIDS and STIs in Africa. Harare, Zimbabwe 29 November – 4 December 2015 (Poster A-751-0002-01669).
148. Mark D, Andrade C, Armstrong A, Runciman T, Penazzato M, Hatane L et al. Availability of appropriate HIV treatment and care services for adolescents in sub-Saharan Africa: a situational analysis. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 8 February 2016).
149. Bernays S, Paparini S, Rhodes T, Seeley J. Summary report to address PICO questions for young people living with HIV: findings from the ARROW and BREATHER qualitative research projects in Uganda, Zimbabwe, USA, UK and Ireland. On behalf of Breather and ARROW social science teams. May 2015.
150. Koller M, Patel K, Chi BH, Wools-Kaloustian K, Dicko F, Chokephaibulkit K et al. Immunodeficiency in children starting antiretroviral therapy in low-, middle-, and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 68: 62–72.
151. Paediatric and adolescent antiretroviral treatment in Zambia: estimating the cost of universal access 2014–2018. New York: Interagency Task Team on the Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Children. 2015 (<http://www.emtct-iatt.org/2015/01/paediatric-andadolescent-antiretroviral-treatment-in-zambia-estimating-the-cost-of-universal-access-2014-2018>, accessed 25 August 2015).
152. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F; Ghent International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV Infection in Women and Children et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet*, 2004, 364: 1236–1243.
153. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D et al. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis*, 2008, 197: 398–404.
154. Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS*, 2008, 22: 97–105.
155. Global AIDS Response Progress Reporting 2015. Geneva, UNAIDS (in press) (http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/JC2702_GARPR2015guidelines_en.pdf, accessed 31 October 2015).
156. Raguenaud M, Isaakidis P, Zachariah R, Te V, Soeung S, Akao K et al. Excellent outcomes among HIV+ children on ART, but unacceptably high pre-ART mortality and losses to follow-up: a cohort study from Cambodia. *BMC Pediatr*, 2009, 9: 54.
157. Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc*, 2012, 15: 17383.
158. December 2013 addendum to the antiretroviral treatment guidelines for Uganda. Kampala: Ministry of Health, Uganda; 2013 (<http://www.kisiizihospital.org.ug/wp-content/uploads/files/2013/10/AddednumNational-ART-Rx-Guidelines-Dec-2013.pdf>, accessed 31 October 2015).

159. Wongsawat J, Puthanakit T, Kanjanavanit S, Hansudewechakul R, Ngampiyaskul C, Kerr SJ et al. CD4 cell count criteria to determine when to initiate antiretroviral therapy in human immunodeficiency virusinfected children. *Pediatr Infect Dis J*, 2010, 29: 966–968.
160. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Vibol U et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12: 933–941.
161. Schomaker M, Egger M, Ndirangu J, Phiri S, Moultrie H, Technau K et al. When to start antiretroviral therapy in children aged 2–5 years: a collaborative causal modelling analysis of cohort studies from southern Africa. *PLoS Med*, 2013, 10: e1001555.
162. McGrath CJ, Chung MH, Richardson BA, Benki-Nugent S, Warui D, John-Stewart GC. Younger age at HAART initiation is associated with more rapid growth reconstitution. *AIDS*, 2011, 25: 345–355.
163. Laughton B, Cornell M, Grove D, Kidd M, Springer PE, Dobbels E et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS*, 2012, 26: 1685–1690.
164. Williams PL, Abzug MJ, Jacobson DL, Wang J, Van Dyke RB, Hazra R et al. Pubertal onset in children with perinatal HIV infection in the era of combination antiretroviral treatment. *AIDS*, 2013, 27: 1959–1970.
165. Szubert AJ, Musiime V, Bwakura-Dangarembizi M, Nahirya-Ntege P, Kekitiinwa A, Gibb DM et al. Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy. *AIDS*, 2015, 29: 609–618.
166. Lewis J, Walker AS, Castro H, De Rossi A, Gibb DM, Giaquinto C. Age and CD4 count at initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected children: effects on long-term T-cell reconstitution. *J Infect Dis*, 2012, 205: 548–556.
167. Desmonde S, Dicko F, Koueta F, Eboua T, Balestre E, Amani-Bosse C et al. Association between age at antiretroviral therapy initiation and 24-month immune response in west-African HIV-infected children. *AIDS*, 2014, 28: 1645–1655.
168. Patel K, Henan MA, Williams PL, Seeger JD, McIntosh K, Dyke RB et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy on CD4+ cell evolution among children and adolescents infected with HIV: 5 years and counting. *Clin Infect Dis*, 2008, 46: 1751–1760.
169. Kenny J, Cook A, Rapala A, Deanfield J, Gibb D, Klein N et al. Structural cardiovascular changes are reversible in HIV-infected children in Zambia and Uganda. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, WA, USA, 23–26 February 2015 (Abstract 37).
170. Wintergerst U, Hoffmann F, Jansson A, Notheis G, Huss K, Kurowski M et al. Antiviral efficacy, tolerability and pharmacokinetics of efavirenz in an unselected cohort of HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61: 1336–1339.
171. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisson RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med*, 2007, 146: 564–573.
172. Penazzato M, Nelson L, Ellis J, Essajee S, Nardone A, Baller A et al. Paediatric antiretroviral treatment (ART): health care worker perspectives contributing to the WHO 2013 consolidated guidelines development. In: 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment, and Prevention, Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June–3 July 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/posters/iasposter_paed_art/en, accessed 25 August 2015).

173. Barker PM, Mate K. Eliminating mother-to-child HIV transmission will require major improvements in maternal and child health services. *Health Aff*, 2012, 31: 1489–1497.
174. ARROW Trial team; Kekitiinwa A, Cook A, Nathoo K, Mugenyi P, Nahirya-Ntege P, Bakeera-Kitaka S et al. Routine versus clinically driven laboratory monitoring and first-line antiretroviral therapy strategies in African children with HIV (ARROW): a 5-year open-label randomised factorial trial. *Lancet*, 2013, 381: 1391–1403.
175. Amogne W, Aderaye G, Habtewold A, Yimer G, Makonnen E, Worku A et al. Efficacy and safety of antiretroviral therapy initiated one week after tuberculosis therapy in patients with CD4 counts <200 cells/ μ l: TB-HAART Study, a randomized clinical trial. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0122587 (doi: 10.1371/journal.pone.012258).
176. Xavier Blanc F, Sok T, Laureillard D, Torand L, Rekacewicz D, Nerrienet E et al. for the CAMELIA (ANRS 1295-CIPRA KH001) Study Team. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1471–1481.
177. Havlir D, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba S et al. for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1482–1491.
178. Manosuthi W, Mankatitham W, Lueangniyomkul A, Thongyen S, Likanonsakul S, Suwanvattana P et al. for the TIME Study Team. Time to initiate antiretroviral therapy between 4 weeks and 12 weeks of tuberculosis treatment in HIV-infected patients: results from the TIME Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 60: 377–383.
179. Mfinanga S, Kirenga B, Chanda D, Mutayoba B, Mthiyane T, Yimer G et al. Early versus delayed initiation of highly active antiretroviral therapy for HIV-positive adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (TB-HAART): a prospective, international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 563–571.
180. Naidoo K, Yende-Zuma N, Padayatchi N, Naidoo K, Jithoo N, Nair G et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome following antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients: findings from the SAPiT Trial. *Ann Intern Med*, 2012, 157(5): 313–324 (doi: 10.7326/0003-4819-157-5-201209040-00004).
181. Shao H, Crump J, Ramadhani H, Uiso L, Ole-Nguyaine S, Moon A et al. Early versus delayed fixed dose combination abacavir/lamivudine/zidovudine in patients with HIV and tuberculosis in Tanzania. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2009, 25(12): 1277–1285 (doi: 10.1089/aid.2009.0100).
182. Sinha S, Shekhar R, Singh G, Shah N, Ahmad H, Kumar N et al. Early versus delayed initiation of antiretroviral therapy for Indian HIV-infected individuals with tuberculosis on antituberculosis treatment. *BMC Infect Dis*, 2012, 12: 168.
183. Abdool Karim S, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1492–1501.
184. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A et al. Optimal Timing of antiretroviral therapy initiation for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015, 163: 32–39.
185. Havlir D, Kendall M, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba S et al. for the AIDS Clinical Trials Group Study A5221. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1482–1491.
186. Keating R, Horvath H, Taylor K, Azman H, Leidich A, Baddeley A et al. Optimal timing of antiretroviral therapy in patients with HIV infection and active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. 2015. Web Supplement B.

187. Laureillard D, Marcy O, Madec Y, Chea S, Chan S, Borand L et al. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome after early initiation of antiretroviral therapy in a randomized clinical trial. *AIDS*, 2013, 27: 2577–2586.
188. Luetkemeyer A, Kendall M, Nyirenda M, Wu X, Ive P, Benson C et al. Tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome in A54221 STRIDE: timing, severity, and implications for HIV-TB programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 65: 423–428.
189. Yotebieng M, Van Rie A, Moultrie H, Cole S, Adimora A, Behets F et al. Effect on mortality and virological response of delaying antiretroviral therapy initiation in children receiving tuberculosis treatment. *AIDS*, 2010, 24: 1341–1349.
190. Torok ME, Bich Yen NT, Hong Chau TT, Hoang Mai HT, Phu NP, Mai PP et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculosis meningitis. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(11): 1374–1383.
191. Global tuberculosis report 2015. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1, accessed 31 October 2015).
192. Cooper DA, Gold J, Maclean P, Donovan B, Finlayson R, Barnes TG et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of clinical illness associated with seroconversion. *Lancet*, 1985, 1: 537.
193. Kelley CF, Barbour JD, Hecht FM. The relation between symptoms, viral load, and viral load set point in primary HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 45: 445.
194. Chun TW, Engel D, Berrey MM, Shea T, Corey L, Fauci AS. Early establishment of a pool of latently infected, resting CD4⁺ T cells during primary HIV-1 infection. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 8869–8873.
195. Kinloch-de Loes S, de Saussure P, Saurat JH, Stalder H, Hirschel B, Perrin LH. Symptomatic primary infection due to human immunodeficiency virus type 1: review of 31 cases. *Clin Infect Dis*, 1993, 17(1): 59–65.
196. Pilcher CD, Tien HC, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Leu SY, Stewart PW et al. Brief but efficient: acute HIV infection and the sexual transmission of HIV. *J Infect Dis*, 2004, 189(10): 1785–1792.
197. Pilcher CD, Eron JJ Jr, Vernazza PL, Battegay M, Harr T, Yerly S et al. Sexual transmission during the incubation period of primary HIV infection. *JAMA*, 2001, 286: 1713–1714.
198. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, Goonetilleke N, Haynes BF. The immune response during acute HIV1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(1): 11–23.
199. Ananworanich J, Schuetz A, Vandergeeten C, Sereti I, de Souza M, Rerknimitr R et al. Impact of multitargeted antiretroviral treatment on gut T cell depletion and HIV reservoir seeding during acute HIV infection. *PLoS One*, 2012, 7: e33948.
200. Wyl Vv, Gianella S, Fischer M, Niederoest B, Juster H, Battegay M et al. Early antiretroviral therapy during primary HIV-1 infection results in a transient reduction of the viral setpoint upon treatment interruption. *PLoS One*, 2011, 6: e27463.
201. Hocqueloux L, Avettand-Fenoel V, Jacquot S, Prazuck T, Legac E, Melard A et al. Long-term antiretroviral therapy initiated during primary HIV-1 infection is key to achieving both low HIV reservoirs and normal T cell counts. *J Antimicrob Chemother*, 2013, 68: 1169–1178.
202. Sáez-Cirión A, Bachus C, Hocqueloux L, Avettand-Fencel V, Girault I, Lecuroux C et al. Post-treatment HIV-1 controllers with a long-term virological remission after the

- interruption of early initiated antiretroviral therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathog*, 2013, 9: e1003211.
203. Steingrover R, Pogany K, Fernandez Garcia E, Jurrians S, Brinkman K et al. HIV-1 viral rebound dynamics after a single treatment interruption depends on time of initiation of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2008, 22: 1583–1588.
 204. Hogan CM, Degruittola V, Sun X, Fiscus SA, Del Rio C, Hare CB et al. The Setpoint Study (ACTG A5217): effect of immediate versus deferred antiretroviral therapy on virologic set point in recently HIV-1-infected individuals. *J Infect Dis*, 2011, 205(1): 87–96.
 205. Buzon MJSK, Stone AB, Pereyra P, Rosenberg E, Yu XG, Lichterfeld M. Reduced HIV-1 reservoir size after 10 years of suppressive antiretroviral therapy in patients initiating treatment during primary infection,. In: The Fifth International Workshop on HIV Persistence During Therapy, St Maarten, West Indies, 6–9 December 2011 (Abstract 33).
 206. Grijzen M, Steingrover R, Wit F, de Wolf F, Lange J, Verbon A et al. An RCT comparing no treatment with 24 or 60 weeks of temporary ART during primary HIV infection. In: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, MA, 27 February to 2 March 2011 (Abstract 161).
 207. Chéret A, Nembot G, Mélard A, Lascoux C, Siamia L, Mialhes P et al. Intensive five-drug antiretroviral therapy regimen versus standard triple-drug therapy during primary HIV-1 infection (OPTIPRIM-ANRS 147): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15: 387.
 208. Schuetz A, Deleage C, Sereti I, Rerknimitr R, Phanuphak N, Phuang-gem Y et al. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation. *PLoS Pathog*, 2014, 10(12): e1004543.
 209. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, Serwadda D, Li X, Laeyendecker O et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis*, 2005, 191: 1403–1409.
 210. Powers KA, Ghani AC, Miller WC, Hoffman IF, Pettifor AE, Kamanga G et al. The role of acute and early HIV infection in the spread of HIV and implications for transmission prevention strategies in Lilongwe, Malawi: a modelling study. *Lancet*, 2011, 378: 256–268.
 211. Carlson JM, Schaefer M, Monaco DC, Batorsky R, Claiborne DT, Prince J et al. HIV transmission. Selection bias at the heterosexual HIV-1 transmission bottleneck. *Science*, 2014, 345: 1254031.
 212. Cohen MS, Dye C, Fraser C, Miller WC, Powers KA, Williams BG. HIV treatment as prevention: debate and commentary will early infection compromise treatment-as-prevention strategies? *PLoS Med*, 2012, 9: e1001232.
 213. Fonner VA, Denison J, Kennedy CE, O'Reilly K, Sweat M. Voluntary counseling and testing (VCT) for changing HIV-related risk behavior in developing countries. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (9): CD001224.
 214. Bellan SE, Dushoff J, Galvani AP, Meyers LA. Reassessment of HIV-1 acute phase infectivity: accounting for heterogeneity and study design with simulated cohorts. *PLoS Med*, 2015, 12(3): e1001801.
 215. Pinkerton SD. How many sexually-acquired HIV infections in the USA are due to acute-phase HIV transmission? *AIDS*, 2007, 21(12): 1625–1629.
 216. Xiridou M, Geskus R, de Wit J, Coutinho R, Kretzschmar M. Primary HIV infection as source of HIV transmission within steady and casual partnerships among homosexual men. *AIDS*, 2004, 18(9): 1311–1320.

217. Coutinho FA, Lopez LF, Burattini MN, Massad E. Modelling the natural history of HIV infection in individuals and its epidemiological implications. *Bull Math Biol*, 2001, 63(6): 1041–1062.
218. Kretzschmar M, Dietz K. The effect of pair formation and variable infectivity on the spread of an infection without recovery. *Math Biosci*, 1998, 148(1): 83–113.
219. Koopman JS, Jacquez JA, Welch GW, Simon CP, Foxman B, Pollock SM et al. The role of early HIV infection in the spread of HIV through populations. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 14(3): 249–258.
220. Pinkerton SD, Abramson PR. Implications of increased infectivity in early-stage HIV infection. Application of a Bernoulli-process model of HIV transmission. *Eval Rev*, 1996, 20(5): 516–540.
221. Jacquez JA, Koopman JS, Simon CP, Longini IM Jr. Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1994, 7(11): 1169–1184.
222. Prabhu VS, Hutchinson AB, Farnham PG, Sansom SL. Sexually acquired HIV infections in the United States due to acute-phase HIV transmission: an update. *AIDS*, 2009, 23(13): 1792–1794.
223. Cohen MS, Gay CL, Busch MP, Hecht FM. The detection of acute HIV infection. *J Infect Dis*, 2010, 202(Suppl. 2): S270–S277.
224. Schackman BR, Goldie SJ, Weinstein MC, Losina E, Zhang H, Freedberg KA. Cost-effectiveness of earlier initiation of antiretroviral therapy for uninsured HIV-infected adults. *Am J Public Health*, 2001, 91(9): 1456–1463.
225. Priddy FH, Pilcher CD, Moore RH, Tambe P, Park MN, Fiscus SA et al. Detection of acute HIV infections in an urban HIV counseling and testing population in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44(2): 196–202.
226. The treatment 2.0 framework for action: catalysing the next phase of treatment, care and support. Geneva, World Health Organization. 2011 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/treatment/en/index.html>, accessed 16 October 2015).
227. Short-term priorities for antiretroviral drug optimization; meeting report (London, UK, 18–19 April 2011). Geneva, World Health Organization. 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44642/1/9789241501941_eng.pdf, accessed 16 October 2015).
228. Developing dosing guidance for new and upcoming formulations of paediatric antiretrovirals in line with Treatment 2.0 priorities; meeting report (Geneva, Switzerland, 25–26 October 2011). Geneva, World Health Organization. 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric_arv/en/, accessed 16 October 2015).
229. Hirschall G, Schwartlander B. Treatment 2.0: catalysing the next phase of scale-up. *Lancet*, 2011, 378(9787): 209–211.
230. WHO informal consultation on medium- and long-term priorities for ARV drug optimization (Montreux, Switzerland, 29–31 May 2012). Geneva, World Health Organization. 2012 (http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/think_tank/en/, accessed 16 October 2015).
231. Vitoria M, Vella S, Ford N. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: adapting guidance to meet the challenges. *Curr Opin HIV/AIDS*, 2013, 8(1): 12–18.
232. Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children. *Curr Opin HIV/AIDS*, 2013, 8(6): 591–599.

233. Ramjan R, Calmy A, Vitoria M, Mills EJ, Hill A, Cooke G et al. Systematic review and meta-analysis: patient and programme impact of fixed-dose combination antiretroviral therapy. *Trop Med Int Health*, 2014, 19(5): 501–513.
234. van Oosterhout JJ, Mallewa J, Kaunda S, Cahgoma N, Njalale Y, Kampira E et al. Stavudine toxicity in adult longer-term ART patients in Blantyre, Malawi. *PLoS One*, 2012, 7: e42029.
235. Menezes CN, Maskew M, Sanne I, Crowther NJ, Raal FJ. A longitudinal study of stavudine-associated toxicities in a large cohort of South African HIV infected subjects. *BMC Infect Dis*, 2011, 11: 244.
236. Castelnuevo B, Kiragga A, Kanya MR, Manabe Y. Stavudine toxicity in women is the main reason for treatment change in a 3-year prospective cohort of adult patients started on first-line antiretroviral treatment in Uganda. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 56: 59–63.
237. Phan V, Thai S, Choun K, Lynen L, van Griensven J. Incidence of treatment-limiting toxicity with stavudinebased antiretroviral therapy in Cambodia: a retrospective cohort study. *PLoS One*, 2012, 7: e30647.
238. Brinkman K. Stavudine in antiretroviral therapy: is this the end? *AIDS*, 2009, 23: 1727–1729.
239. Antiretroviral medicines in low-and-middle-income countries: forecasts of global and regional demand for 2014–2018: technical report. Geneva, World Health Organization. July 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/amds/arv-forecast2014-2018/en/>, accessed 16 October 2015).
240. Vrouenraets SM, Wit FW, van Tongeren J, Lange JM. Efavirenz: a review. *Expert Opin Pharmacother*, 2007, 8(6): 851–71.
241. Maggiolo F. Efavirenz: a decade of clinical experience in the treatment of HIV. *J Antimicrob Chemother*, 2009, 64(5): 910–928.
242. Kryst J, Kawalec P, Pilc A. Efavirenz-based regimens in antiretroviral-naïve HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0124279.
243. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, González-García M, Moltó J, Negredo E et al. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. *AIDS Rev*, 2009, 11(2): 103–109.
244. Mollan KR, Smurzynski M, Eron JJ, Daar ES, Campbell TB, Sax PE et al. Association between efavirenz as initial therapy for HIV-1 infection and increased risk for suicidal ideation or attempted or completed suicide: an analysis of trial data. *Ann Intern Med*, 2014, 161: 1–10.
245. Napoli AA, Wood JJ, Coumbis JJ, Soitkar AM, Seekins DW, Tilson HH. No evident association between efavirenz use and suicidality was identified from a disproportionality analysis using the FAERS database. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17: 19214.
246. Smith C, Ryom L, Monforte A, Resiss P, Mocroft A, El-Sadr W et al. Lack of association between use of efavirenz and death from suicide: evidence from the D:A:D study. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17: 19512.
247. Ford N, Shubber Z, Pozniak A, Vitoria M, Doherty M, Kirby C et al. Comparative safety and neuropsychiatric adverse events associated with efavirenz use in first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 69(4): 422–429.

248. Hill A, Ananworanich J, Calmy A. Dose optimisation: a strategy to improve tolerability and lower antiretroviral drug prices in low and middle-income countries. *Open Infect Dis J*, 2010, (4): 85–91.
249. Hill A. Optimizing HIV treatment. *Curr Opin HIV AIDS*, 2013, 8(1): 34–40.
250. Flexner C, Plumley B, Brown Ripin DH. Treatment optimization: an outline for future success. *Curr Opin HIV AIDS*, 2013, 8(6): 523–527.
251. Vento S, Lanzafame M, Lattuada E, Cainelli F, Restelli U, Foglia E. Dose reduction of antiretrovirals: a feasible and testable approach to expand HIV treatment in developing countries. *Trop Med Int Health*, 2013, 18(1): 40–44.
252. Crawford KW, Ripin DH, Levin AD, Campbell JR, Flexner C; Participants of Conference on Antiretroviral Drug Optimization. Optimising the manufacture, formulation, and dose of antiretroviral drugs for more cost-efficient delivery in resource-limited settings: a consensus statement. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12: 550–560.
253. Lundgren JD, Phillips A. Antiretroviral dose reduction: good for patients and rollout. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1442–1443.
254. Osterholzer DA, Goldman M. Dolutegravir: a next-generation integrase inhibitor for treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis*, 2014, 59(2): 265–271.
255. WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2013: web annexes. What ART regimen to start with in adults, pregnant women, adolescents and children living with HIV (once-daily NNRTI regimens), Systematic reviews and GRADE tables (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/90758/1/WHO_HIV_2013.29_eng.pdf, accessed 16 October 2015).
256. Pillay P, Ford N, Shubber Z, Ferrand RA. Outcomes for efavirenz versus nevirapine-containing regimens for treatment of HIV-1 infection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2013, 8: e68995.
257. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M et al. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2014, 28(Suppl. 2): S1–S9.
258. WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: Web annex. 2013. Monitoring for renal toxicity in people receiving tenofovir and on tenofovir toxicity and how it affects disability-adjusted life-years and quality-adjusted life-years. Systematic reviews and GRADE tables (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/127935/1/WHO_HIV_2014.1_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 10 July 2015).
259. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic literature review report – Safety of efavirenz in pregnancy, 2015 (Web Supplement B).
260. Nachega JB, Uthman OA, Mofenson LM, Anderson J, Kanters S, Renaud F et al. Tenofovir Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. In press.
261. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2015. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center. 2015 (www.APRegistry.com, accessed 8 July 2015).
262. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines – systematic literature review report – What ART regimen to use as first-line, 2015 (Web Supplement B).
263. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS et al. STARTMRK investigators. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination

- therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet*, 2009, 374(9692): 796–806.
264. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutiérrez F et al. SINGLE Investigators. Dolutegravir plus abacavir–lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2013, 369(19): 1807–1818.
 265. Stellbrink HJ, Reynes J, Lazzarin A, Voronin E, Pulido F, Felizarta F et al. SPRING-1 Team. Dolutegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1: 96-week results from a randomized dose-ranging study. *AIDS*, 2013, 27(11): 1771–1778.
 266. Murray JM, Emery S, Kelleher AD, Law M, Chen J, Hazuda DJ et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS*, 2007, 21(17): 2315–2321.
 267. Cohen C, Elion R, Ruane P, Shamblaw D, DeJesus E, Rashbaum B et al. Randomized, phase 2 evaluation of two single-tablet regimens elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate versus efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate for the initial treatment of HIV infection. *AIDS*, 2011, 25(6): F7–F12.
 268. Wohl DA, Cohen C, Gallant JE, Mills A, Sax PE, DeJesus E et al. A randomized, double-blind comparison of single-tablet regimen elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir DF versus single-tablet regimen efavirenz/emtricitabine/tenofovir DF for initial treatment of HIV-1 infection: analysis of week 144 results. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 65(3): e118–e121.
 269. ENCORE1 Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz versus standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naïve adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, 2014, 383(9927): 1474–1482.
 270. McCormack PL. Dolutegravir: a review of its use in the management of HIV-1 infection in adolescents and adults. *Drugs*, 2014, 74: 1241–1252.
 271. Treviño A, Cabezas T, Lozano AB, Garcia-Delgado R, Force L, Fernandez-Montero JM et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol*, 2015, 64: 12–15.
 272. Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, Tubiana R, Damond F, Campa P et al. Dolutegravir in HIV-2-infected patients with resistant virus to first-line integrase inhibitors from the French named patient program. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(10): 1521–1527.
 273. Hill A, Khoo S, Back D, Pozniak A, Boffito M. The drug interaction between rifampicin and efavirenz is time-dependent: systematic review of 12 pharmacokinetic studies. In: International AIDS Conference. Melbourne, Australia, July 2014 (Abstr MOPE040).
 274. Dooley KE, Denti P, Martinson N, Cohn S, Mashabela F, Hoffmann J et al. Pharmacokinetics of efavirenz and treatment of HIV-1 among pregnant women with and without tuberculosis coinfection. *J Infect Dis*, 2015, 211(2): 197–205.
 275. Dooley KE, Sayre P, Borland J, Purdy E, Chen S, Song I et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 62(1): 21–27.
 276. Olagunju A, Bolaji O, Amara A, Else L, Okafor O, Adejuyigbe E et al. Pharmacogenetics of pregnancy-induced changes in efavirenz pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(3): 298–306.
 277. Hill A, Ford N, Boffito M, Pozniak A, Cressey T. Does pregnancy affect the pharmacokinetics of efavirenz? *AIDS*, 2014, 28(10): 1542–1543.

278. Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*, 2015, 55(5): 490–496.
279. National Institutes of Health. Open-label study of dolutegravir or efavirenz for human immunodeficiency virus (HIV) tuberculosis (TB) co-infection (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT02178592>, accessed 31 October 2015).
280. National Institutes of Health. Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in pregnant HIV mothers and their neonates: a pilot study (DolPHIN1) (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02245022> , accessed 31 October 2015).
281. Clinton Health Access Initiative (CHAI). Product availability and cost savings opportunities for new ARVs. May 2015 (http://www.clintonhealthaccess.org/content/uploads/2015/11/CHAI-ARV-MarketReport-2015_FINAL.pdf, accessed 8 February 2016).
282. Global forecasts of antiretroviral demand for 2014-2018 and projection modelling for new antiretroviral formulations for 2015–2024 and update on hepatitis B & C: meeting report. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/amds/ARV-forecasting-meeting-2015/en/>, accessed 19 October 2015).
283. van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial; the 2NN Study. *Lancet*, 2004, 363(9417): 1253–1263.
284. Jamisse L, Balkus J, Hitti J, Gloyd S, Manuel R, Osman N et al. Antiretroviral-associated toxicity among HIV-1-seropositive pregnant women in Mozambique receiving nevirapine-based regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 44(4): 371–376.
285. Knobel H, Guelar A, Montero M, Carmona A, Luque S, Berenguer N et al. Risk of side effects associated with the use of nevirapine in treatment-naïve patients, with respect to gender and CD4 cell count. *HIV Med*, 2008, 9(1): 14–18.
286. Baylor MS, Johann-Liang R. Hepatotoxicity associated with nevirapine use. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 35(5): 538–539.
287. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 36(3): 772–776.
288. Lyons F, Hopkins S, Kelleher B, McGeary A, Sheehan G, Geoghegan J et al. Maternal hepatotoxicity with nevirapine as part of combination antiretroviral therapy in pregnancy. *HIV Med*, 2006, 7(4): 255–260.
289. Aaron E, Kempf MC, Criniti S, Tedaldi E, Gracely E, Warriner A et al. Adverse events in a cohort of HIV infected pregnant and non-pregnant women treated with nevirapine versus non-nevirapine antiretroviral medication. *PLoS One*, 2010, 5(9): e12617.
290. Bera E, Mia R. Safety of nevirapine in HIV-infected pregnant women initiating antiretroviral therapy at higher CD4 counts: a systematic review and meta-analysis. *S Afr Med J*, 2012, 102: 855–859.
291. Ouyang DW1, Brogly SB, Lu M, Shapiro DE, Hershow RC et al. Lack of increased hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving nevirapine compared with other antiretrovirals. *AIDS*, 2010, 24(1): 109–114.
292. Ouyang DW, Shapiro DE, Lu M, Brogly SB, French AL, Leighty RM et al. Increased risk of hepatotoxicity in HIV-infected pregnant women receiving antiretroviral therapy independent of nevirapine exposure. *AIDS*, 2009, 23(18): 2425–2430.

293. Marazzi MC, Germano P, Liotta G, Guidotti G, Loureiro S, da Cruz Gomes A et al. Safety of nevirapine-containing antiretroviral triple therapy regimens to prevent vertical transmission in an African cohort of HIV-1-infected pregnant women. *HIV Med*, 2006, 7(5): 338–344.
294. Ford N, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Hargreaves S, Mills EJ, Shubber Z. Adverse events associated with nevirapine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2013, 27(7): 1135–1143.
295. Phasing out stavudine: progress and challenges. in: March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Recommendations for a public health approach. Geneva, WHO. 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/, accessed 16 October 2015).
296. Ford N, Gadot L, Lee J. Cost and cost-effectiveness of switching from d4T or AZT to a TDF-based first-line regimen in a resource-limited setting in rural Lesotho. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 58(3): e68–e74.
297. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, Currier JS, Makanani B, Martinson F et al. PROMISE: efficacy and safety of 2 strategies to prevent perinatal HIV transmission. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle, Washington, 23–26 February, 2015 (Abstract 31LB) (<http://www.croiconference.org/sessions/promise-efficacy-and-safety-2-strategies-prevent-perinatal-hiv-transmission>, accessed 04 February 2016).
298. Blomberg B, Spinaci S, Fourie B, Laing R. The rationale for recommending fixed-dose combination tablets for treatment of tuberculosis. *Bull WHO*, 2001, 79(1): 61–68.
299. Fixed-dose combinations for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria. Geneva, World Health Organization. 2003 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6172e/>, accessed 31 October 2015).
300. Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, Gross R, Dowdy DW, Sax PE et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(9): 1297–1307.
301. Airoidi M, Zaccarelli M, Bisi L, Bini T, Antinori A, Mussini C et al. One-pill once-a-day HAART: a simplification strategy that improves adherence and quality of life of HIV-infected subjects. *Patient Prefer Adherence*, 2010, 4: 115–125.
302. Clotet B, Carmena J, Pulido F, Luque I, Rodriguez-Alcantara F, Members COLCS. Adherence, quality of life, and general satisfaction with co-formulated zidovudine, lamivudine, and abacavir on antiretroviral-experienced patients. *HIV Clin Trials*, 2004, 5(1): 33–39.
303. Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDs*, 2010, 24(2): 87–96.
304. Manfredini V, Murri R, Mameli C, Trotta S, De Matteis G, Di Nello F et al. One-pill once a day HAART: simplification strategy maintaining adherence, efficacy and improving physical and psychological outcomes in a cohort of HIV-infected adolescents and youths. In: Italian Conference on AIDS and Retroviruses, Florence, Italy, 27–29 March 2011. *Infection*, 2011, 39(Suppl.1): S69.
305. Rutland E and Mani R. Patient treatment satisfaction after simplification to a fixed-dose combination of efavirenz/emtricitabine/tenofovir. *HIV Med*, 2009, 10(Suppl. 1): 11–56.

306. Watson M H-ZC, Sosa N, DeJesus E, Florance A. Patient satisfaction with abacavir (ABC)-lamivudine (3TC) fixed dose combination (FDC) tablet once daily (QD) compared with ABC and 3TC twice daily (BID) in HIV-1 infected patients. In: Seventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, 14–18 November 2004 (ESS30008).
307. Rosso R, Di Biagio A, Maggiolo F, Nuivesu L, Callegaro A, Taramasso L. Patient-reported outcomes and low-level residual HIV-RNA in adolescents perinatally infected with HIV-1 after switching to one-pill fixeddose regimen. *AIDS Care*, 2012, 24(1): 54–58.
308. Willig JH, Abroms S, Westfall AO, Routman J, Adusumili S, Varshney M et al. Increased regimen durability in the era of once-daily fixed-dose combination antiretroviral therapy. *AIDS*, 2008, 22(15): 1951–1960.
309. Hodder SL, Mounzer K, Dejesus E, Ebrahimi R, Grimm K, Esker S et al. Patient-reported outcomes in virologically suppressed, HIV-1-Infected subjects after switching to a simplified, single-tablet regimen of efavirenz, emtricitabine, and tenofovir DF. *AIDS Patient Care STDs*, 2010, 24(2): 87–96.
310. Royal Tropical Institute KIT Health and Education. National HIV programme manager's perspectives on implementing interventions for treating and preventing HIV infection. 2015 (Web Supplement C).
311. Dolutegravir (Tivicay) [package insert]. Food and Drug Administration. 2013 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204790lbl.pdf/, accessed 28 September 2015).
312. Chang B, Mohsin A, Sugandhi N, Prendergast A J, Abrams E, Penazzato M. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. In press.
313. Ferrand RA, Briggs D, Ferguson J, Penazzato M, Armstrong A, MacPherson P et al. Viral suppression in adolescents on antiretroviral treatment: a review of the literature and critical appraisal of methodological challenges. *Trop Med Int Health*, 2016, 25: 325–333.
314. PENPACT-1 (PENTA 9/PACTG 390) Study Team. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIVinfected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis*, 2011, 11: 273–283.
315. Viani RM, Alvero C, Fenton T, Acosta EP, Hazra R, Townley E et al. P1093 Study Team. Safety, pharmacokinetics and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 48-week results from IMPAACT P1093. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34: 1207–1213.
316. Dehority W, Abadi J, Wiznia A, Viani RM. Use of integrase inhibitors in HIV-infected children and adolescents. *Drugs*, 2015, 75: 1483–1497.
317. 15 by 15 report. Geneva, UNAIDS, July 2015 (http://www.unaids.org/en/resources/documents/2015/15_by_15_a_global_target_achieved, accessed 19 October 2015).
318. Musiime V, Kekitiinwa A, Mulenga V, Cook A, Abongomera M, Thomason M et al. CHAPAS 3: a randomized trial comparing stavudine vs zidovudine vs abacavir as NRTI backbone in NNRTI-based first-line ART in 478 HIV-infected children in Uganda and Zambia. In: 6th International Workshop on HIV Pediatrics, 2014. Melbourne, Australia, 18–19 July 2014.
319. Viread. Washington, DC: United States Food and Drug Administration. 2013 (<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm190464.htm>, 31 October 2015).

320. Viread. London, European Medicines Agency. 2013 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000533-PIP01-08-M04/pip_000375.jsp&mid=WC0b01ac058001d129, accessed 29 October 2015).
321. Use of tenofovir in HIV-infected children and adolescents: a public health perspective – technical update on treatment optimization. Geneva, World Health Organization. 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/treatment2/tenofovir/en>, accessed 19 October 2015).
322. Hazra R, Gafni RI, Maldarelli F, Balis FM, Tullio AN, DeCarlo E et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy for pediatric HIV infection. *Pediatrics*, 2005, 116: e846.
323. Fitzgerald F, Penazzato M, Gibb D. Development of antiretroviral resistance in children with HIV in low and middle-income countries. *J Infect Dis*, 2013, 207(Suppl 2): S85–S92.
324. Lyseng-Williamson KA, Reynolds NA, Plosker GL. Tenofovir disoproxil fumarate: a review of its use in the management of HIV infection. *Drugs*, 2005, 65: 413–432.
325. Martin A, Bloch M, Amin J, Baker D, Cooper DA, Emery S et al. Simplification of antiretroviral therapy with tenofovir-emtricitabine or abacavir-lamivudine: a randomized, 96-week trial. *Clin Infect Dis*, 2009, 49: 1591–1601.
326. Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in HIV-infected children and adolescents. *J Pediatr*, 2008, 152: 582–584.
327. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic review report – adverse events associated with tenofovir and integrase inhibitors. 2015 (Web Supplement B).
328. Hall A.M. Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatr Nephrol*, 2013, 28: 1011–1123.
329. Prasitsuebsai W, Puthanakit T, Apornpong T, Keadpudsa S, Bunupuradah T, Chuanjaroen T et al. Bone and renal safety at 96 weeks of TDF-containing regimens in HIV-infected Thai children. *Top Antivir Med*, 2014, 22(e-1): 474.
330. Puthanakit T, Bunupuradah T, Kosalaraksa P, Vibol U, Hansudewechakul R, Ubolyam S et al. and the PREDICT Study Group. Prevalence of human leukocyte antigen-B*5701 among HIV-infected children in Thailand and Cambodia: implications for abacavir use. *Pediatr Infect Dis*, 2013, 32: 252–253.
331. Jesson J, Dahourou DL, Renaud F, Penazzato M, Leroy V. Adverse events associated with abacavir use in HIV-infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*, 2016, 3(2): e64–e75.
332. Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M, Renaud-Théry F, Shaffer N et al. Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2013, 27: 1403–1412.
333. Tang MW, Kanki PJ, Shafer RW. A review of the virological efficacy of the 4 World Health Organization-recommended tenofovir-containing regimens for initial HIV therapy. *Clin Infect Dis*, 2012, 54: 862–875.
334. Kaletra (lopinavir/ritonavir): label change – serious health problems in premature babies. United States Food and Drug Administration. Washington, DC. 2013 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021251s045,021906s038lbl.pdf accessed 31 October 2015).
335. Interagency Task Team on Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Their Children (IATT). Fact sheet on lopinavir and ritonavir oral pellets 40

mg/10 mg (<http://www.emtctiatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>, accessed 16 October 2015).

336. Nachman S, Zheng N, Acosta EP, Teppler H, Homony B, Graham B et al. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials (IMPAACT) P1066 Study Team. Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years. *Clin Infect Dis*, 2014, 58(3): 413–422.
337. Prendergast AJ, Penazzato M, Cotton M, Musoke P, Mulenga V, Abrams EJ et al. Treatment of young children with HIV infection: using evidence to inform policymakers. *PLoS Med*, 2012, 9(7): e1001273 (doi: 10.1371/journal.pmed.1001273).
338. Penazzato M, Prendergast AJ, Muhe LM, Tindyebwa D, Abrams E. Optimization of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (5): CD004772.
339. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T et al. Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med*, 2010, 363: 1510–1520.
340. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, Mujuru HA, Barlow-Mosha L, Kamthunzi P et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*, 2012, 366: 2380–2389.
341. Coovadia A, Abrams EJ, Strehlau K, Shiao S, Pinillos F, Martens L et al. Efavirenz-based antiretroviral therapy among nevirapine-exposed HIV-infected children in South Africa: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2015, 314(17): 1808–1817.
342. Timité-Konan M, Meda N, Avit D, Coulibaly M, Amourissani-Folquet M, Malatestes M et al. Efavirenz-based therapy may simplify antiretroviral LPV-based therapy initiated in HIV-1-infected children before the age of 2 in West-Africa: the MONOD trial ANRS 12206. In: 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015. Vancouver, Canada, 17–18 July 2015 (Abstract 5).
343. Kuhn L, Hunt G, Technau KG, Coovadia A, Ledwaba J, Pickerill S et al. Drug resistance among newly diagnosed HIV-infected children in the era of more efficacious antiretroviral prophylaxis. *AIDS*, 2014, 28(11): 1673–1678.
344. Chakanyuka-Musanhu CC, Penazzato M, Apollo T, Dzangare J, Mtapuri-Zinyowera S, Mugurungi O et al. World Health Organization HIV drug resistance surveillance in children less than 18 months newly diagnosed with HIV in Zimbabwe. In: 7th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. Kuala Lumpur, Malaysia, 30 June – 3 July 2013 (TUPE278 – Poster presentation).
345. Violari A, Cotton M, Otjombe K, Hunt G, Kalimashe M, Panchia R et al. Does early initiation of ART in infants affect virological and resistance outcomes? Data from the CHER trial after 6 years of follow up. In: Eleventh International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow, United Kingdom. 11–15 November 2012 (O224 – oral abstract).
346. Donegan KL, Walker AS, Dunn D, Judd A, Pillay D, Menson E et al. Collaborative HIV Paediatric Study; UK HIV Drug Resistance Database. The prevalence of darunavir-associated mutations in HIV-1-infected children in the UK. *Antivir Ther*, 2012, 17: 599–603.
347. Achan J, Kahuru A, Ikilezi G, Ruel T, Clark T, Charlebois E et al. Antiretroviral agents and prevention of malaria in HIV-infected Ugandan children. *N Engl J Med*, 2012, 367: 2110–2118.
348. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services, New Drug Application approval. (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2015/205425Orig1s000TA1tr.pdf, accessed 19 October 2015).

349. Musiime V, Fillekes Q, Kekitiinwa A, Kendall L, Keishanyu R, Namuddu R et al. The pharmacokinetics and acceptability of lopinavir/ritonavir minitab sprinkles, tablets, and syrups in African HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 66(2): 148–154.
350. Kekitiinwa A, Musiime V, Thomason M, Lallemand M, Baptiste D, Walker SA et al. Acceptability of lopinavir/r minitabs (pellets), tablets and syrups in HIV-infected children. In: 22nd Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, Washington. 23–26 February 2015 (Poster 955) (<http://www.croiconference.org/sessions/acceptability-lopinavirr-minitabs-tablets-and-syrups-hiv-infectedchildren>, accessed 19 October 2015).
351. Coovadia A, Abrams EJ, Stehlau R, Meyers T, Martens L, Sherman G et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitor-based viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2010, 304: 1082–1090.
352. Kuhn L, Coovadia A, Strehlau R, Martens L, Hu CC, Meyers T et al. Switching children previously exposed to nevirapine to nevirapine-based treatment after initial suppression with a protease-inhibitor-based regimen: long-term follow-up of a randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12: 521–530.
353. Isentress [package insert]. Food and Drug Administration. 2013 (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/022145s028,203045s005lbl.pdf, accessed 28 September 2015).
354. Pillay D, Albert J, Bertagnolio S, Boucher C, Brun-Vezinet F, Clotet B et al. Implications of HIV drug resistance on first- and second-line therapies in resource-limited settings: report from a workshop organized by the Collaborative HIV and Anti-HIV Drug Resistance Network. *Antivir Ther*, 2013, 18(6): 831–836.
355. Paediatric ARV Drug Optimization 2. Meeting report; 8–9 December 2014. Geneva, WHO. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization/en/>, accessed 19 October 2015).
356. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*, 2015, 2: e438–e444.
357. Rabie H, Denti P, Lee J, Kindra G, Coovadia A, Pillay S et al. Lopinavir ritonavir (1:1 ratio) in the presence of rifampicin is not inferior to lopinavir ritonavir (4:1 ratio) in the absence of rifampicin in human immune deficiency virus (HIV) children. Interim analysis of an open label sequential non-randomized pharmacokinetics study. In: 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015. Vancouver, Canada. 17–18 July 2015 (LB1 – Oral presentation).
358. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arvguidelines/123/efavirenz>, accessed 19 October 2015).
359. van Dijk JH1, Sutcliffe CG, Hamangaba F, Bositis C, Watson DC, Moss WJ. Effectiveness of efavirenz-based regimens in young HIV-infected children treated for tuberculosis: a treatment option for resource-limited settings. *PLoS One*, 2013, 8: e55111.
360. Drake AL, Wagner A, Richardson B, John-Stewart G. Incident HIV during pregnancy and postpartum and risk of mother-to-child HIV transmission: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*, 2014, 11(2): e1001608.
361. Moodley D, Esterhuizen T, Reddy L, Moddley P, Singh B, Ngaleka L et al. Incident HIV infection in pregnant and lactating women and its effect on mother-to-child transmission in South Africa. *J Infect Dis*, 2011, 203: 1231–1234.

362. Humphrey J, Marind E, Mutas K, Moulton LH, Iliff PJ, Ntozini R et al. Mother to child transmission of HIV among Zimbabwean women who seroconverted postnatally: a prospective cohort study. *BMJ*, 2010, 341: c6580.
363. Beste S, Essajee S, Hannaford A, Dara J, Penazzato M. Optimal ARV prophylaxis in infants at high-risk of acquiring HIV. 2015 (Web Supplement B).
364. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, Bryson YJ, Joao EC, Pilotto JH et al.; NICHD HPTN 040/PACTG 1043 Protocol team. Three postpartum antiretroviral regimens to prevent intrapartum HIV infection. *N Engl J Med*, 2012, 366(25): 2368–2379.
365. Coovadia HM, Brown ER, Fowler MG, Chipato T, Moddley D, Manji K et al. Efficacy and safety of an extended nevirapine regimen in infant children of breastfeeding mothers with HIV-1 infection for prevention of postnatal HIV-1 transmission (HPTN 046): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2012, 379(9812): 221–228.
366. Chiappini E, Galli L, Giaquinto C, Ene L, Goetghebeur T, Judd A et al. Use of combination neonatal prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV infection in European high-risk infants. *AIDS*, 2013, 27: 991–1000.
367. Lallemand M. ARV intensification to prevent intrapartum HIV transmission in late comers. In: 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. Vancouver, Canada. 19–22 July 2015 (Abstract MOAC0204).
368. Irvine C. Values and preferences regarding the duration of infant prophylaxis. 2015 (Web Supplement C).
369. Schneider S, Peltier A, Gras A, Arendt V, Karasi-Omes C, Mujawamariwa A et al. Efavirenz in human breast milk, mothers', and newborns' plasma. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 48: 450–454.
370. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R et al.; DART Trial team. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med*, 2012, 9(5): e1001217.
371. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arrive E et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Côte d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55: 1315.
372. Breastfeeding and HIV International Transmission Study Group, Coutoudis A, Dabis F, Fawzi W, Gaillard P, Haverkamp G et al. Late postnatal transmission of HIV-1 in breast-fed children: an individual patient data meta-analysis. *J Infect Dis*, 2004, 189: 2154–2166.
373. Kuhn L, Aldrovandi GM, Sinkala M, Kankasa C, Mwiya M, Thea DM. Potential impact of new WHO criteria for antiretroviral treatment for prevention of mother-to-child HIV transmission. *AIDS*, 2010, 24: 1374–1377.
374. Harrigan R. Measuring viral load in the clinical setting. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995, 10: 34–40.
375. Bonner K, Mezochow A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 64: 74–78.
376. Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C et al. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*, 2008, 22: 289–299.
377. Miller WC, Powers KA, Smith MK, Cohen MS. Community viral load as a measure for assessment of HIV treatment as prevention. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(5): 459–464.

378. Estill J, Ford N, Salazar-Vizcaya L, Haas A, Blaser N, Egger M et al. and IeDEA Southern Africa. The estimated need of second-line antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa 2015–2030: mathematical modelling study. 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment & Prevention. Vancouver, Canada. 19–22 July 2015 (Abstract WEAD0304).
379. Gilks CF, Walker AS, Munderi P, Kityo C, Reid A, Katabira E et al. A single CD4 test with 250 cells/mm³ threshold predicts viral suppression in HIV-infected adults failing first-line therapy by clinical criteria. *PLoS One*, 2013, 8(2): e57580.
380. Mallett S, Karkourou A, Iokwundu C, Young T, Deeks J, Soares-Weiser K et al. A systematic review of initial viral load (VL) testing after ART initiation. *Enhance Reviews*. 2015 (Web Supplement B).
381. Loutfy MR, Wu W, Letchumanan M, Bondy L, Antoniou T, Margolese S et al. Systematic review of HIV transmission between heterosexual serodiscordant couples where the HIV-positive partner is fully suppressed on antiretroviral therapy. *PLoS One*, 2013, 8: e55747.
382. Opportunistic Infections Project Team of the Collaboration of Observational HIV Epidemiological Research in Europe (COHERE), Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Girard E, Morlat P et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/μl? *Clin Infect Dis*, 2010, 51: 611–619.
383. Ford N, Stinson K, Gale H, Mills E, Stevens W, Pérez González M et al. CD4 changes among virologically suppressed patients on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18: 20061.
384. Havlir DV, Bassett R, Levitan D, Gilbert P, Tebas P, Collier AC et al. Prevalence and predictive value of intermittent viremia with combination HIV therapy. *JAMA*, 2001, 286: 171–179.
385. Rutherford GW, Anglemyer A, Easterbrook PJ, Horvath T, Vitoria M, Penazzato M et al. Predicting treatment failure in adults and children on antiretroviral therapy: a systematic review of the performance characteristics of the 2010 WHO immunologic and clinical criteria for virologic failure. *AIDS*, 2014, 28: 161–169.
386. Koller M, Fatti G, Chi BH, Keiser O, Hoffmann CJ, Wood R et al. Implementation and operational research: risk charts to guide targeted HIV-1 viral load monitoring of ART: development and validation in patients from resource-limited settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 70(3): e110–e119.
387. Predicting 1-year mortality using current CD4 percent and count in children on antiretroviral therapy. The IeDEA Southern Africa Collaboration (Web Supplement C).
388. Yotebieng M, Meyers T, Behets F, Davies MA, Keiser O, Ngonyani KZ et al. Age-specific and sex-specific weight gain norms to monitor antiretroviral therapy in children in low-income and middle-income countries. *AIDS*, 2015, 29(1): 101–109.
389. Chow E, Read T, Chen M, Fehler G, Bradshaw C, Fairley C. Routine CD4 cell count monitoring seldom contributes to clinical decision-making on antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-infected patients. *HIV Med*, 2015, 16(3): 196–200.
390. Hyle EP, Sax PE, Walensky RP. Potential savings by reduced CD4 monitoring in stable patients with HIV receiving antiretroviral therapy. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(18): 1746–1748.
391. Duncan C, Schmid M, Schwab U, Price D, Ong E. Futility of CD4+ monitoring in HIV-1 patients with CD4+ cell count above 350 cells/μl on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*, 2014, 28(17): 2638–2639.

392. Davies MA, Ford N, Rabie H, Fatti G, Stinson K, Giddy J et al. Reducing CD4 monitoring in children on antiretroviral therapy with virologic suppression. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34: 1361–1364.
393. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2002, 29(5): 484–494.
394. Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000–2011. *AIDS*, 2014, 28(7): 1049–1057.
395. Vojnov L. Dried blood spot samples can be used for HIV-1 viral load testing with most currently available viral load technologies: a pooled data meta-analysis and systematic review (Web Supplement B).
396. Phillips A, Shroufi A, Vojnov L, Cohn J, Roberts T, Ellman T et al. Sustainable HIV treatment in Africa through viral-load-informed differentiated care. *Nature*, 2015, 528; S66–S76.
397. WHO HIV drug resistance surveillance concept notes (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/>, accessed 27 October 2015).
398. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WW, Yip B, Wynhoven B, Woodward J et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis*, 2005, 191(3): 339–347.
399. Bussmann H, Wester CW, Thomas A, Novitsky V, Okezie R, Muzenda T et al. Response to zidovudine/didanosine-containing combination antiretroviral therapy among HIV-1 subtype C-infected adults in Botswana: two-year outcomes from a randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009, 51: 37–46.
400. Lyagoba F, Dunn DT, Pillay D, Kityo C, Robertson V, Tugume S et al. Evolution of drug resistance during 48 weeks of zidovudine/lamivudine/tenofovir in the absence of real-time viral load monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 55: 277–283.
401. Ahoua L, Guenther G, Pinoges L, Anguzu P, Chaix ML, Le Tiec C et al. Risk factors for virological failure and subtherapeutic antiretroviral drug concentrations in HIV-positive adults treated in rural northwestern Uganda. *BMC Infect Dis*, 2009, 9: 81.
402. Ferradini L, Jeannin A, Pinoges L, Izopet J, Odhiambo D, Mankhambo L et al. Scaling up of highly active antiretroviral therapy in a rural district of Malawi: an effectiveness assessment. *Lancet*, 2006, 367: 1335–1342.
403. Garrido C, Zahonero N, Fernandes D, Serrano D, Silva AR, Ferraria N, Autunes F et al. Subtype variability, virological response and drug resistance assessed on dried blood spots collected from HIV patients on antiretroviral therapy in Angola. *J Antimicrob Chemother*, 2008, 61: 694–698.
404. Kouanfack C, Montavon C, Laurent C, Aghokeng A, Kenfack A, Bourgeois A et al. Low levels of antiretroviral-resistant HIV infection in a routine clinic in Cameroon that uses the World Health Organization (WHO) public health approach to monitor antiretroviral treatment and adequacy with the WHO recommendation for second-line treatment. *Clin Infect Dis*, 2009, 48: 1318–1322.
405. Rougemont, M, Nchotu Ngang P, Stoll B, Delhumeau C, Hill A, Ciaffi L. Safety of zidovudine dose reduction in treatment-naïve HIV infected patients. A randomized controlled study (MiniZID). *HIV Med*, 2016, 17: 206–215.

406. Kohler JJ, Hosseini SH, Hoying-Brandt A, Green E, Johnaon DM, Russ R et al. Tenofovir renal toxicity targets mitochondria of renal proximal tubules. *Lab Invest*, 2009, 89(5): 513–519.
407. Grigsby IF, Pham L, Mansky LM, Gopalakrishnan R, Mansky KC. Tenofovir-associated bone density loss. *Ther Clin Risk Manag*, 2010, 6: 41–47.
408. Pozniak AL, Gallant JE, Dejesus E, Arribas JR, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz vs. fixed-dose zidovudine/lamivudine and efavirenz in antiretroviral-naïve patients: virologic, immunologic, and morphologic changes – a 96-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2006, 43: 535–540.
409. Izzedine H, Hulot JS, Vittecoq D, Gallant JE, Staszewski S, Launay-Vacher V et al. Long-term renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral-naïve HIV-1-infected patients. Data from a double-blind randomized active-controlled multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20: 743–746.
410. Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, DeJesus E, Suleiman JM, Miller MD et al. for the 903 Study Group. Efficacy and safety of tenofovir DF vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, 292: 191–201.
411. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic literature review report – adverse reactions associated with tenofovir and integrase inhibitors. 2015 (Web Supplement B).
412. Sax PE, Zolopa A, Brar I, Elion R, Ortiz R, Post F et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate in single tablet regimens for initial HIV-1 therapy: a randomized phase 2 study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(1): 52–58.
413. Sax PE, Wohl D, Yin MT, Post F, DeJesus E, Saag M et al. Tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*, 2015, 385(9987): 2606–2615.
414. Bonjoch A, Echeverria P, Perez-Alvarez N, Puig J, Estany C, Clotet B et al. High rate of reversibility of renal damage in a cohort of HIV-infected patients receiving tenofovir-containing antiretroviral therapy. *Antivir Res*, 2012, 96: 65–69.
415. Scherzer R, Estrella M, Li Y, Choi AI, Deeks SG, Grunfeld C, Shlipak MG. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*, 2012, 26: 867–875.
416. Young J, Wang Q, Fux CA, Bernasconi E, Furrer H, Vernazza P et al. The rate of recovery in renal function when patients with HIV infection discontinue treatment with tenofovir. *HIV Med*, 2014, 15(8): 505–510.
417. Kamkuemah M1, Kaplan R, Bekker LG, Little F, Myer L. Renal impairment in HIV-infected patients initiating tenofovir-containing antiretroviral therapy regimens in a primary healthcare setting in South Africa. *Trop Med Int Health*, 2015, 20(4): 518–526.
418. Cooper RD, Wiebe N, Smith N, Keiser P, Naicker S, Tonelli M. Systematic review and meta-analysis: renal safety of tenofovir disoproxil fumarate in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2010, 51(5): 496–505 (doi: 10.1086/655681).
419. Fernandez-Fernandez B, Montoya-Ferrer A, Sanz AB, Sanchez-Nino MD, Izquierdo MC, Poveda J et al. Tenofovir nephrotoxicity: 2011 update. *AIDS Res Treat*, 2011, 2011: 354908.
420. Young J, Schafer J, Fux CA, Furrer H, Bernasconi E, Vernazza P et al. Renal function in patients with HIV starting therapy with tenofovir and either efavirenz, lopinavir or atazanavir. *AIDS*, 2012, 26: 567–575.

421. Mallett S, Soares-Weisre K, Grande A, Ochodo E, Young T and Deeks J. A systematic review of the accuracy of urine glucose dipstick testing, for detecting the development of renal toxicity in HIV-infected patients taking tenofovir. 2015 (Web Supplement B).
422. KDIGO Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease, 2012 [website] (<http://kdigo.org/home/guidelines/ckd-evaluation-management/>, accessed 7 July 2015).
423. De Leon JIL, Mata-Marin JA, Andrade-Fuentes K, Huerta-Garcia G, Dominguez-Hemosillo JC, Gaytan-Martinez J. Strong correlation between protein reagent strip and protein-to-creatinine ratio for detection of renal dysfunction in HIV-infected patients: a cross-sectional study. *AIDS Res Ther*, 2015, 12: 8.
424. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic literature review report – assessing the accuracy of glycosuria or proteinuria/albuminuria dipsticks for screening and monitoring tubulopathy associated with tenofovir in resource limited setting. 2015 (Web Supplement B).
425. van Lunzen J, Maggiolo F, Arribas JR, Rakhmanova A, Yeni P, Young B et al. Once daily dolutegravir (S/GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*, 2012, 12(2): 111–118.
426. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*, 2013, 381(9868): 735–743.
427. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis*, 2013, 207(5): 740–748.
428. Koteff J, Borland J, Chen S, Song I, Peppercorn A, Koshiha T et al. A phase 1 study to evaluate dolutegravir's effect on renal function via measurement of iohexol and para-aminohippurate clearance in healthy subject. *Br J Clin Pharmacol*, 2012, 75(4): 990–996.
429. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamics and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet*, 2013, 52(11): 981–994.
430. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, Clotet B, Gatell JM, Kumar PN et al. for the BENCHMRK Study teams. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(7): 587–596.
431. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, Veloso VG, Morgado M, Pilotto JH for the ANRS 12 180 Reflate TB study group. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14: 459–467.
432. D.A.D Study Group, Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*, 2008, 371(9622): 1417–1426.
433. Giaquinto C, Rampon O, Penazzato M, Fregonese F, De Rossi A, D'Elia R. Nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitors in children. *Clin Drug Invest*, 2007, 27(8): 509–531.

434. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J et al. for the PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*, 2008, 358(6): 568–579.
435. Guo Y, Shi L, Hong H, Su Z, Fuscoe J, Ning B. Studies on abacavir-induced hypersensitivity reaction: a successful example of translation of pharmacogenetics to personalized medicine. *Sci China Life Sci*, 2013, 56(2): 119–124 (Erratum in: *Sci China Life Sci*, 2013, 56(3): 292).
436. Tangamornsuksan W, Lohitnavy O, Kongkaew C, Chaikunapruk N, Reisfeld B, Scholfield NC et al. Association of HLA-B*5701 genotypes and abacavir-induced hypersensitivity reaction: a systematic review and meta-analysis. *J Pharm Pharm Sci*, 2015, 18(1): 68–76.
437. Paediatric European Network for Treatment (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor regimens with and without nevirapine in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet*, 2002, 359(9308): 733–740.
438. Saez-Llorens X, Nelson RP Jr, Emmanuel P, Wiznia A, Mitchell C, Church JA et al. A randomized, double-blind study of triple nucleoside therapy of abacavir, lamivudine, and zidovudine versus lamivudine and zidovudine in previously treated human immunodeficiency virus type 1-infected children. The CNA3006 Study Team. *Pediatrics*, 2001, 107(1): E4.
439. Li H, Marley G, Ma W, Wei C, Cai W, Tucker J et al. The role of ARV toxicities/side effects in influencing adherence among HIV-infected individuals: a qualitative meta-synthesis. PROSPERO International prospective register of systematic reviews (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017265, accessed 8 February 2016).
440. Muñoz-Moreno JA, Fumaz CR, Ferrer MJ, González-García M, Moltó J, Negredo E et al. Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. *AIDS Rev*, 2009, 11(2): 103–109.
441. Ford N, Mofenson L, Shubber Z, Calmy A, Andrieux-Meyer I, Vitoria M et al. Safety of efavirenz in the first-trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. 2013 WHO Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs: evidence and implementation. *AIDS*, 2014, 28(Suppl. 2): S1–S9.
442. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2015. Wilmington, NC, Registry Coordinating Center. 2015 (www.APRRegistry.com, accessed 8 July 2015).
443. Siberry GK, Jacobson DL, Kalkwarf H. Lower newborn bone mineral content associated with maternal use of tenofovir disoproxil fumarate. In: 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, MA. 3–6 March 2014 (Oral presentation, March 5, 2014, Abs #71).
444. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, Seage GR 3rd, Jacobson DL, Hazra R et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: Early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*, 2012, 26(9): 1151–1159.
445. Patel P, Song I, Borland J, Patel A, Lou Y, Chen S et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66: 1567–1572.
446. Ades V, Mwesigwa J, Natureeba P, Clark TD, Plenty A, Charlebois E et al. Neonatal mortality in HIV-exposed infants born to women receiving combination antiretroviral therapy in Rural Uganda. *J Trop Pediatr*, 2013, 59(6): 441–446.

447. Chen JY, Ribaudo HJ, Souda S, Parekh N, Ogwu A, Lockman S et al. Highly active antiretroviral therapy and adverse birth outcomes among HIV-infected women in Botswana. *J Infect Dis*, 2012, 206(11): 1695–1705.
448. Short CE, Douglas M, Smith JH, Taylor GP. Preterm delivery risk in women initiating antiretroviral therapy to prevent HIV mother-to-child transmission. *HIV Med*, 2014, 15(4): 233–238.
449. Sibiude J, Warszawski J, Tubiana R, Dollfus C, Faye A, Rouzioux C, Teglas JP et al. Premature delivery in HIV-infected women starting protease inhibitor therapy during pregnancy: role of the ritonavir boost? *Clin Infect Dis*, 2012, 54(9): 1348–1360.
450. Timing of Antiretroviral Therapy and Adverse Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and MetaAnalysis, Uthman OA, Nachega JB, Anderson J, Kanters S, Mills EJ, Renaud F et al. (In press).
451. First PROMISE study results confirm WHO recommendations to treat pregnant women and reduce mother-to-child-transmission of HIV. World Health Organization, Press release, notes for media, 18 November 2014 (<http://www.who.int/hiv/mediacentre/news/promise-study-result/en/>, accessed 8 July 2015).
452. Treatment of tuberculosis guidelines – fourth edition. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44165/1/9789241547833_eng.pdf, accessed 16 October 2015).
453. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drugresistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/130918/1/9789241548809_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 16 October 2015).
454. Rodriguez-Torres M. Focus on drug interactions: the challenge of treating hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral drugs in the HIV-positive patient. *Curr Opin Infect Dis*, 2013, 26(1): 50–57.
455. Bichupan K, Dietrich DT. Hepatitis C in HIV-infected patients: impact of direct-acting antivirals. *Drugs*, 2014, 74: 951–961.
456. Guidelines for the treatment of malaria, third edition. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/162441/1/9789241549127_eng.pdf?ua=1, accessed 31 October 2015).
457. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf, accessed 31 October 2015).
458. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/, accessed 15 February 2016).
459. Tseng A, Hills-Nieminen C. Drug interactions between antiretrovirals and hormonal contraceptives. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2013, 9(5): 559–572.
460. Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in lowresource settings. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en/, accessed 30 September 2015).
461. Achhra AC, M Boyd MA. Antiretroviral regimens sparing agents from the nucleoside(tide) reverse transcriptase inhibitor class: a review of the recent literature. *AIDS Res Ther*, 2013, 10(1): 33.

462. De Luca A, Hamers RL, Schapiro JM. Antiretroviral treatment sequencing strategies to overcome HIV type 1 drug resistance in adolescents and adults in low-middle-income countries. *J Infect Dis*, 2013, 207(Suppl 2): S63–S69.
463. Barnhart M, Shelton JD. ARVs: the next generation. Going boldly together to new frontiers of HIV treatment. *Glob Health Sci Pract*, 2015, 3(1): 1–11.
464. Paton NI, Kityo C, Hoppe A, Reid A, Kambugu A, Lugemwa A et al. on behalf of the EARNEST Trial Team. Assessment of second-line antiretroviral regimens for HIV therapy in Africa. *N Engl J Med*, 2014, 371: 234–247.
465. Amin J, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Losso MH, Nwizu CA et al. Raltegravir non-inferior to nucleoside based regimens in second-line therapy with lopinavir/ritonavir over 96 weeks: a randomized open label study for the treatment of HIV-1 infection. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0118228.
466. McKeage K, Perry CM, Keam SJ. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs*, 2009, 69(4): 477–503.
467. Deeks ED. Darunavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*, 2014, 74: 99–125.
468. Khan S, Das M, Andries A, Deshpande A, Mansoor H, Saranchuk P et al. Second-line failure and first experience with third-line antiretroviral therapy in Mumbai, India. *Glob Health Action*, 2014, 7: 24861.
469. Ford N, Flexner C, Vella S, Ripin D, Vitoria M. Optimization and simplification of antiretroviral therapy for adults and children. *Curr Opin HIV/AIDS*, 2013, 8(6): 591–599.
470. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines – systematic literature review report – Which ART regimen to switch to when failing treatment. 2015 (Web Supplement B).
471. Bunupuradah T, Chetchotisakd P, Ananworanich J, Munsakul W, Jirajariyavej S, Kantipong P et al. A randomized comparison of second-line lopinavir/ritonavir monotherapy versus tenofovir/lamivudine/lopinavir/ritonavir in patients failing NNRTI regimens: the HIV STAR study. *Antivir Ther*, 2012, 17(7): 1351–1361.
472. Ciaffi L, Koulla-Shiro S, Le Moing V, Ndeye FTG, Sawadogo A et al. on behalf of the 2LADY study group. Efficacy and safety of three second line antiretroviral regimens in HIV-infected patients in Africa. *AIDS*, 2015, 29: 1473–1481.
473. Laker E, Mambule I, Nalwanga D, Musaazi J, Kiragga A, Parkes-Ratanshi R. Boosted lopinavir vs boosted atazanavir in patients failing a NNRTI first line regimen in an urban clinic in Kampala. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17(4 Suppl. 3): 19792.
474. Patel AK, Patel KK, Naik E, Jingyi D, Ranjan R, Patel JK et al. Comparison of the effectiveness of low-dose indinavir/ritonavir (IDV/r)- versus atazanavir/ritonavir (ATV/r)-based generic antiretroviral therapy in NNRTI-experienced HIV-1-infected patients in India. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*, 2011, 10(2): 111–118.
475. SECOND-LINE Study Group, Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, Nwizu C, Losso MH, Mohapi L et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet*, 2013, 381(9883): 2091–2099.
476. Katlama C, Esposito R, Gatell JM, Goffard JC, Grinsztejn B, Pozniak A et al. Efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients: 24-week results of POWER 1. *AIDS*, 2007, 21(4): 395–402.

477. Haubrich R, Berger D, Chiliade P, Colson A, Conant M, Gallant J et al. Week 24 efficacy and safety of TMC114/ritonavir in treatment-experienced HIV patients. *AIDS*, 2007, 21(6): F11–F18.
478. Cahn P, Fourie J, Grinsztejn B, Hodder S, Molina JM, Ruxrungtham K et al. Week 48 analysis of oncedaily vs. twice-daily darunavir/ritonavir in treatment-experienced HIV-1-infected patients. *AIDS*, 2011, 25(7): 929–939.
479. Madruga JV, Berger D, McMurchie M, Suter F, Banhegyi D, Ruxrungtham K et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir compared with that of lopinavir-ritonavir at 48 weeks in treatment-experienced, HIV-infected patients in TITAN: a randomised controlled phase III trial. *Lancet*, 2007, 370(9581): 49–58.
480. Molto J, Valle M, Ferrer E, Domingo P, Curran A, Santos JR et al. Reduced darunavir dose is as effective in maintaining HIV suppression as the standard dose in virologically suppressed HIV-infected patients: a randomized clinical trial. *J Antimicrob Chemother*, 2015, 70(4): 1139–1145.
481. Acosta EP, Kendall MA, Gerber JG, Alston-Smith B, Koletar SL, Zolopa AR et al. Effect of concomitantly administered rifampin on the pharmacokinetics and safety of atazanavir administered twice daily. *Antimicrob Agents Chemother*, 2007, 51: 3104–3110.
482. Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006, 50: 3336–3342.
483. Justesen US, Andersen AB, Klitgaard NA, Brosen K, Gerstoft J et al. Pharmacokinetic interaction between rifampin and the combination of indinavir and low-dose ritonavir in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2004, 38: 426–429.
484. la Porte C, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ et al. Pharmacokinetics of adjusteddose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*, 2004, 48: 1553–1560.
485. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services (<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>, accessed 10 August 2015).
486. Mudzviti T, Shamu T, Chimbetete C, Maponga CC, Morse GD. Rifabutin for treating tuberculosis in HIVinfected adult patients receiving boosted protease inhibitor containing ART regimen: experiences of neutropenia from an urban clinic. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, USA. 23–26 February 2015 (Abstract TUPB276).
487. Nijland HM, L’homme RF, Rongen GA, van Uden P, van Crevel R, Boeree MJ et al. High incidence of adverse events in healthy volunteers receiving rifampicin and adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *AIDS*, 2008, 22(8): 931–935.
488. Decloedt EH, McIlleron H, Smith P, Merry C, Orrell C, Maartens G. Pharmacokinetics of lopinavir in HIVinfected adults receiving rifampin with adjusted doses of lopinavir/ritonavir tablets. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, 55: 3195–3200.
489. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Lars P et al. for the SMART INSIGHT study group. Frequent hepatitis B virus (HBV) rebound among HIV–HBV coinfectd patients following antiretroviral therapy interruption in the SMART study. *AIDS*, 2010, 24(6): 857–865.

490. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009, 53(7): 2852–2856.
491. Dooley KE, Kim PS, Williams SD, Hafner R. TB and HIV therapeutics: pharmacology research priorities. *AIDS Res Treat*, 2012, 2012: 874083.
492. Penazzato M, Lee J, Capparelli E, Essajee SM, Ford N, Ojoo A et al. Optimizing drugs to reach treatment targets for children and adolescents living with HIV. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18: 20270.
493. New horizons advancing pediatric HIV care. In: Elisabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation [website] (<http://www.pedaids.org/pages/treatmentdonation>, accessed 28 September 2015).
494. Lazarus E, Nicol S, Penazzato M, Cotton M, Tablante E, Violari A. Second and third line antiretroviral therapy options for children and adolescents: a systematic review. In: 7th International Workshop on HIV Pediatrics, 2015. Vancouver, Canada. 17–18 July 2015 (Abstract 23).
495. Zandoni BC, Sunpath H, Feeney ME. Pediatric response to second-line antiretroviral therapy in South Africa. *PLoS One*, 2012, 7(11): e49591.
496. Orrell C, Levison J, Ciaranello A, Bekker LG, Kuritzkes DR, Freedberg KA et al. Resistance in pediatric patients experiencing virologic failure with first- and second-line antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*, 2013, 32(6): 644–647.
497. van Zyl GU, van der Merwe L, Claassen M, Cotton MF, Rabie H, Prozesky HW et al. Protease inhibitor resistance in South African children with virologic failure. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28: 1125–1127.
498. Meyers T, Sawry S, Wong JY, Moultrie H, Pinillos F, Fairlie L et al. Virologic failure among children taking lopinavir/ritonavir-containing first-line antiretroviral therapy in South Africa. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(2): 175–179.
499. Taylor BS, Hunt G, Abrams EJ, Coovadia A, Meyers T, Sherman G et al. Rapid development of antiretroviral drug resistance mutations in HIV-infected children less than two years of age initiating protease inhibitor-based therapy in South Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2011, 27: 945–956.
500. Bailey H; on behalf of the European Pregnancy and Paediatric HIV Cohort Collaboration (EPPICC) in EuroCoord. Safety of atazanavir and darunavir in patients in paediatric cohorts in Europe and Thailand: a model for ART pharmacovigilance. In: 19th International Workshop on HIV Observational Databases. Catania, Sicily, 26–28 March 2015 (poster).
501. Götte M, Arion D, Parniak MA, Wainberg MA. The M184V mutation in the reverse transcriptase of human immunodeficiency virus type 1 impairs rescue of chain-terminated DNA synthesis. *J Virol*, 2000, 74(8): 3579–3585.
502. Ajose O, Mookerjee S, Mills EJ, Boule A, Ford N. Treatment outcomes of patients on second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2012, 26: 929–938.
503. Pozniak A, Opravil M, Beatty G, Hill A, de Bethune MP, Lefebvre E. Effect of baseline viral susceptibility on response to darunavir/ritonavir versus control protease inhibitors in treatment-experienced HIV type 1-infected patients: POWER 1 and 2. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2008, 24(10): 1275–1280.
504. Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med*, 2008, 359(4): 339–354.

505. Schiller DS, Youssef-Bessler M. Etravirine: a second-generation nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) active against NNRTI-resistant strains of HIV. *Clin Ther.*, 2009, 31(4): 692–704.
506. Gatell JM, Katlama C, Grinsztejn B, Eron JJ, Lazzarin A, Vittecoq D et al. Long-term efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir in patients with limited treatment options in a Phase II study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 53: 456–463.
507. Steigbigel RT, Cooper DA, Teppler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir combined with optimized background therapy in treatment experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis*, 2010, 50: 605–612.
508. Katlama C, Clotet B, Mills A, Trottier B, Molina JM, Grinsztejn B et al. Efficacy and safety of etravirine at week 96 in treatment-experienced HIV type-1-infected patients in the DUET-1 and DUET-2 trials. *Antivir Ther*, 2010, 15: 1045–1052.
509. Fagard C, Colin C, Charpentier C, Rami A, Jacomet C, Yeni P et al. Long-term efficacy and safety of raltegravir, etravirine, and darunavir/ritonavir in treatment-experienced patients: week 96 results from the ANRS 139 TRIO trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 59: 489–493.
510. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, Shuldyakov A, Brites C, Andrade-Villanueva JF et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, noninferiority SAILING study. *Lancet*, 2013, 382: 700–708.
511. Capetti A, Meraviglia P, Landonio S, Sterrantino G, Di Biagio A, Lo Caputo S et al. Four years data of raltegravir-based salvage therapy in HIV-1-infected, treatment-experienced patients: the SALIR-E Study. *Int J Antimicrob Agents*, 2014, 43(2): 189–194.
512. Gazzola L, Cicconi P, Ripamonti D, Di Filippo E, Gustinetti G, Di Biagio A et al. Efficacy and safety of darunavir/ritonavir plus etravirine dual regimen in antiretroviral therapy-experienced patients: a multicenter clinical experience. *HIV Clin Trials*, 2014, 15(4): 140–150.
513. Arathoon E, Bhorat A, Silaghi R, Crauwels H, Lavreys L, Tambuyzer L et al. Week 48 results of a phase IV trial of etravirine with antiretrovirals other than darunavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-experienced adults. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17(4 Suppl 3): 19783.
514. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, Wright D, Mills A, Grossberg R et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 Study. *J Infect Dis*, 2014, 210(3): 354–362.
515. Vingerhoets J, Calvez V, Flandre P, Marcelin AG, Ceccherini-Silberstein F, Perno CF et al. for the Etravirine Cohort Study Group. Efficacy of etravirine combined with darunavir or other ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-1-infected patients: an observational study using pooled European cohort data. *HIV Med*, 2015, 16(5): 297–306.
516. Prado JG, Parkin NT, Clotet B, Ruiz L, Martinez-Picado J. HIV type 1 fitness evolution in antiretroviral-experienced patients with sustained CD4+ T cell counts but persistent virologic failure. *Clin Infect Dis*, 2005, 41: 729–737.
517. Fox Z, Dragsted UB, Gerstoft J, Phillips AN, Kjaer J, Mathiesen L et al. for the COLATE study group. A randomized trial to evaluate continuation versus discontinuation of lamivudine in individuals failing a lamivudine-containing regimen: the COLATE trial. *Antivir Ther*, 2006, 11(6): 761–770.
518. Is reduction of viral fitness a valid antiviral approach? *Drug Discov Today Ther Strateg*, 2007, 4(4): 267–272.

519. Tashima K, Smeaton L, Andrade A et al. Omitting NRTI from ARV regimens is not inferior to adding NRTI in treatment-experienced HIV+ subjects failing a protease inhibitor regimen: the ACTG OPTIONS Study. In: 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA, 3–6 March 2013 (Abstract 153LB).
520. Imaz A, Llibre JM, Mora M, Mateo G, Camacho A, Blanco JR et al. Efficacy and safety of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing salvage therapy for multidrug-resistant HIV-1 infection based on new-class and new-generation antiretrovirals. *J Antimicrob Chemother*, 2011, 66(9): 2194.
521. Di Biagio A, Ricci E, Viscoli C, Mesini A, Menzaghi B, Carenzi L et al. for the CISAI Group. The use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors sparing regimens in treatment-experienced HIV-1 infected patients. *Curr HIV Res*, 2013, 11(3): 179–186.

5. КЛІНІЧНА НАСТАНОВА: ЛІКУВАННЯ ПОШИРЕНИХ КОІНФЕКЦІЙ ТА СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

5.1. Вступ

Коінфекції, супутні захворювання та інші патологічні стани здоров'я є розповсюдженими серед ЛЖВ та впливають на лікування й догляд за ними, зокрема на терміни початку АРТ та вибір АРВ-препаратів. В цьому розділі наведено короткий огляд найрозповсюдженіших та найважливіших патологічних станів. В ньому також узагальнено обрані основні рекомендації з вже існуючих настанов ВООЗ та пов'язані з ними матеріали із зосередженням на питаннях скринінгу, профілактики та визначення термінів початку АРТ при таких станах; але питання ведення осіб з такими станами в цьому розділі не розглянуто. Наведено посилання на відповідні рекомендації, опубліковані раніше. Ці рекомендації не аналізували у процесі розроблення настанови у 2015 р.

Аналіз доказових даних щодо пробного лікування ТБ, депресії та ССЗ у ЛЖВ було проведено у 2015 р. Настанова надається, попри відсутність офіційних рекомендацій щодо пробного лікування ТБ. Наведено нові рекомендації щодо скринінгу та ведення осіб із ССЗ.

5.2. Профілактика, скринінг та лікування поширених коінфекцій

5.2.1. Профілактика ко-тримоксазолом

Передумови та обґрунтування

СТХ – це КФД, що містить два протимікробні препарати (сульфаметоксазол і триметоприм) та застосовується для лікування багатьох бактеріальних, грибкових та протозойних інфекцій. Профілактика за допомогою СТХ є доцільним, добре переносним та недорогим втручанням для зниження пов'язаної з ВІЛ захворюваності та смертності серед ЛЖВ. СТХ – це непатентований лікарський засіб, що є загальнодоступним в умовах обмежених ресурсів.

У 2006 р. в першій настанові ВООЗ щодо профілактики СТХ в умовах з обмеженими ресурсами СТХ рекомендували як обов'язковий компонент лікування ВІЛ (1). Цю настанову було переглянуто у 2014 р. та оновлено з огляду на розширення доступу до раннього початку АРТ (2). Останнім часом, із розширенням доступу до АРТ, з'явилися нові дані, що свідчать про появу низки переваг профілактики СТХ, крім профілактики деяких ВІЛ-асоційованих ОІ (пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii* та токсоплазмозу), та зниження показників смертності, пов'язаної з ВІЛ, серед людей з малою кількістю клітин CD4. Ці переваги стосуються профілактики малярії та тяжких бактеріальних інфекцій у дітей та дорослих, що живуть з ВІЛ.

Рекомендації

Профілактика СТХ у дорослих

Профілактику СТХ рекомендовано дорослим (зокрема вагітним жінкам) з важкою або пізньою клінічною стадією ВІЛ (стадія 3 або 4 за класифікацією

ВООЗ) та/або кількістю клітин $CD4 \leq 350$ клітин/мм³ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику СТХ слід починати незалежно від кількості клітин CD4 або стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ (умовна рекомендація, середня якість доказових даних).

Профілактику СТХ може бути припинено у дорослих ЛЖВ (зокрема у вагітних жінок-ЛЖВ) у стабільному стані на фоні АРТ з ознаками відновлення імунітету та наявністю вірусологічної супресії (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику СТХ слід продовжувати незалежно від кількості клітин CD4 або клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ (умовна рекомендація, середня якість доказових даних).

Стандартну профілактику СТХ слід проводити в усіх ВІЛ-позитивних осіб з активною формою ТБ незалежно від кількості клітин CD4 (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Профілактика СТХ у ВІЛ-позитивних немовлят, дітей та підлітків

Профілактику СТХ рекомендовано проводити у немовлят, дітей та підлітків, що живуть із ВІЛ, незалежно від клінічних показників та стану імунної системи. Пріоритет слід надавати всім дітям до 5 років незалежно від кількості клітин CD4 і клінічної стадії ВІЛ та дітям з важкою або пізньою клінічною стадією ВІЛ (стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або кількістю клітин $CD4 \leq 350$ клітин/мм³ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

В умовах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій профілактику СТХ слід продовжувати до досягнення дорослого віку незалежно від того, чи надається АРТ (умовна рекомендація, середня якість доказових даних).

В умовах з низьким рівнем поширеності малярії та бактеріальних інфекцій профілактику СТХ можна припинити у дітей віком від 5 років у стабільному клінічному стані та/або з ознаками вірусологічної супресії на фоні проведення АРТ принаймні шість місяців та з кількістю клітин $CD4 > 350$ клітин/мм³ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Профілактику СТХ рекомендовано починати у немовлят, що мають контакт із ВІЛ, віком від 4 до 6 тижнів та продовжувати до моменту виключення ВІЛ-інфекції за допомогою ВІЛ-тестування, що відповідає віку, для встановлення кінцевого діагнозу після повного припинення грудного вигодовування (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Джерело:

Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach – December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of

Ефективність профілактики СТХ для зниження рівня смертності серед осіб, які починають АРТ, з кількістю клітин CD4 менше 350 клітин/мм³ та/або клінічною стадією 3 або 4 за класифікацією ВООЗ була підтверджена доказовими даними середньої якості з дев'яти обсерваційних досліджень (3–11). Крім того, нова розширена рекомендація щодо застосування профілактики СТХ ґрунтується на результатах недавнього систематичного огляду, які свідчать про ефективність профілактики СТХ щодо зниження показників смертності, частоти виникнення тяжких бактеріальних інфекцій, малярії та госпіталізації у дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, незалежно від клінічних та імунологічних показників (12). За даними одного рандомізованого клінічного дослідження серед дітей-ЛЖВ, що підтримало розширення профілактики СТХ у дітей, зокрема в умовах високої поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій, виявлено переваги щодо виживаності незалежно від віку та кількості клітин CD4.

Продовження профілактики СТХ незалежно від статусу АРТ, віку, кількості клітин CD4 або клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ в умовах значної поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій також рекомендовано на основі даних рандомізованих контрольованих досліджень, що виявили значне зниження ризику госпіталізації, рівня захворюваності на малярію та розвитку діареї серед дорослих та дітей з ВІЛ в умовах значної поширеності малярії та тяжких бактеріальних інфекцій (15–17). Крім того, рекомендації щодо продовження профілактики СТХ в умовах значної поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій можуть спростити ведення пацієнтів з ВІЛ, прогнозування та вирішення проблем управління постачанням.

Ризики та переваги продовження профілактики СТХ порівняно із її припиненням після досягнення вірусологічної супресії на фоні АРТ також оцінювали в умовах низького поширення малярії та тяжких бактеріальних інфекцій. За даними двох досліджень, виявлено, що кількість виникнення випадків пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii*, та смерті була майже однаковою серед людей, що отримували АРТ і досягли вірусологічної супресії, та серед осіб, що мали CD4 > 100 клітин/мм³. За таких умов рішення про відміну профілактики СТХ у дорослих ґрунтується на клінічних, імунологічних та вірусологічних показниках, що свідчать про відновлення імунітету на фоні АРТ, хоча якість доказових даних була від низького до дуже низького рівня (2). Проте в умовах низької поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій з обмеженим або відсутнім доступом до визначення рівня кількості клітин CD4 профілактику СТХ слід відмінити.

Рекомендація щодо застосування профілактики СТХ під час вагітності у жінок та підлітків, що живуть з ВІЛ, для попередження ускладнень малярії та уникнення одночасного переривчастого профілактичного лікування залишається, що обґрунтовано даними систематичних оглядів, які свідчать, що

профілактика СТХ є не гіршою за переривчасте профілактичне лікування малярії під час вагітності з огляду на показники смертності, низьку масу тіла при народженні, плацентарну малярію, показники смертності серед матерів та виникнення небажаних реакцій важкого перебігу (20). Рекомендація щодо припинення профілактики СТХ наприкінці періоду ризику у немовлят, що мають контакт із ВІЛ, також залишається, оскільки наявних доказових даних недостатньо, щоб визначити клінічну перевагу профілактики СТХ у ВІЛ-негативних немовлят, що мають контакт із ВІЛ.

У таблиці 5.1 узагальнено критерії для початку та припинення профілактики СТХ у дорослих, підлітків та вагітних жінок, а також дітей, що живуть із ВІЛ.

Таблиця 5.1. Критерії для початку та відміни профілактики СТХ

Група населення	Рекомендація	
	Критерії для початку профілактики СТХ	Критерії для припинення профілактики СТХ
Дорослі (зокрема вагітні жінки), що живуть з ВІЛ	Слід починати в усіх осіб з тяжкою або пізньою стадією ВІЛ (клінічна стадія 3 та 4 за класифікацією ВООЗ) або при кількості клітин $CD4 \leq 350$ клітин/мм ^{3a} . В умовах високої поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій ^b слід починати в усіх осіб незалежно від клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ та кількості клітин $CD4$.	Може бути припинена в осіб у стабільному стані ^c з ознаками відновлення імунітету та/або ознаками вірусологічної супресії на фоні АРТ ^{d,e} . В умовах високої поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій слід продовжувати.
Діти та підлітки, що живуть з ВІЛ	Слід починати в усіх осіб незалежно від клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ та кількості клітин $CD4$. Пріоритетні умови: 1) слід починати в усіх осіб віком до 5 років незалежно від клінічної стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ; 2) слід починати в усіх осіб віком від 5 років та в осіб з тяжкою та пізньою стадією ВІЛ (клінічна стадія 3 та 4 за	В умовах високої поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій слід продовжувати до досягнення дорослого віку. В умовах низької поширеності як малярії, так і тяжких бактеріальних інфекцій, може бути припинена в осіб старше 5 років у стабільному стані з ознаками відновлення імунітету ^f та/або ознаками вірусологічної супресії на фоні АРТ.

Група населення	Рекомендація	
	Критерії для початку профілактики СТХ	Критерії для припинення профілактики СТХ
	класифікацією ВООЗ) або при кількості клітин CD4 $\leq$ 350 клітин/мм ³ .	
ВІЛ-негативні немовлята, що мають контакт із ВІЛ	Слід починати в усіх немовлят з 4–6-го тижня після народження.	До кінця періоду ризику передачі ВІЛ або до виключення ВІЛ-інфекції ^g .
ЛЖВ з ТБ ^h	Слід починати в усіх осіб з активною формою ТБ незалежно від кількості клітин CD4.	До досягнення відповідних критеріїв відміни у дітей та дорослих.

Примітка. ^a Ця група також є пріоритетом для початку АРТ (за рекомендаціями «Зведеної настанови із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ 2013 р.).

^b Умови високої поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій здебільшого стосуються країни з низьким і середнім рівнем доходів та високими показниками смертності серед дітей віком до 5 років (http://www.who.int/gho/child_health/mortality/mortality_under_five/en).

^c Дорослі у стабільному клінічному стані визначаються як особи, що отримують АРТ принаймні один рік та не мають жодних явищ, характерних для 2, 3 або 4 стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ.

^d Кількість клітин CD4 $>$ 350 клітин/мм³ з вірусологічною супресією вважається показником відновлення імунітету (деякі країни можуть прийняти граничний показник кількості клітин CD4 $>$ 500 клітин/мм³).

^e ВООЗ визнає, що в умовах низької поширеності малярії та тяжких бактеріальних інфекцій, де СТХ здебільшого застосовують як профілактику деяких ОІ, пов'язаних із СНІДом (пневмонія, спричинена *Pneumocystis jirovecii*, та токсоплазмоз), існують рекомендації для припинення застосування СТХ у дорослих ЛЖВ при появі ознак вірусологічної супресії та відновлення імунітету при кількості клітин CD4 $>$ 200 клітин/мм³ на фоні АРТ протягом 1 року.

^f Показник відновлення імунітету у дітей віком $>$ 5 років: кількість клітин CD4 $>$ 350 клітин/мм³ та наявність вірусологічної супресії.

^g В умовах високої поширеності малярії необхідно розглянути можливість розширення профілактики СТХ серед ВІЛ-негативних немовлят, що контактують із ВІЛ, до двох років.

^h Першоджерело рекомендації: Політика ВООЗ щодо співробітництва у сфері ТБ/ВІЛ: настанова для національних програм та зацікавлених сторін. Женева, ВООЗ. 2012.

Впровадження рекомендацій

Основними перешкодами у впровадженні профілактики СТХ є проблеми управління із забезпечення лікарськими засобами та вичерпання запасів, перекладання на клієнтів витрат щодо лікарських засобів та/або спостереження, невідповідна підготовка, контролювання та/або наставництво медичних працівників, низьке охоплення тестуванням на ВІЛ та консультуванням, а також недостатня узгодженість між програмами.

Національні програми можуть ефективніше впроваджувати політику щодо профілактики СТХ та настанову шляхом застосування підходів, наведених у блоці 5.1.

Блок 5.1. Методи покращення впровадження політики профілактики СТХ та настанови на національному рівні

Адаптація настанови ВООЗ до місцевого контексту.

Посилення національної та місцевої системи управління щодо постачання лікарських засобів для забезпечення безперервного доступу до СТХ у закладах охорони здоров'я.

Забезпечення фінансування для надання профілактики СТХ, запобігаючи жодним витратам клієнтів щодо СТХ.

Узгодження рекомендацій, пов'язаних з переривчастим профілактичним лікуванням малярії у вагітних жінок та сезонного лікування малярії у дітей до 5 років, із національними програмами боротьби з малярією.

Забезпечення профілактикою СТХ людей, які відповідають критеріям, у медичних закладах, що надають послуги людям із ТБ, матерям, новонародженим та дітям, а також у місцях надання послуг ЗПТ.

Розширення навчання та інформування медичних працівників.

Підвищення рівня поінформованості щодо профілактики СТХ на рівні громади.

Забезпечення дотримання принципів прав людини (наприклад, проведення профілактики СТХ у ЛЖВ лише за умови їхньої згоди).

Забезпечення надання високоякісних лікарських форм СТХ.

Проведення моніторингу токсичності для виявлення побічних реакцій, зокрема у контексті постійного застосування профілактики СТХ.

Оцінювання прихильності до політики профілактики СТХ та її вплив на стан здоров'я населення.

5.2.2. Туберкульоз

Передумови

ТБ є найбільш розповсюдженою причиною смертності серед госпіталізованих дорослих ЛЖВ – приблизно третина таких осіб вмирають від ТБ. За даними систематичного огляду патологоанатомічних досліджень серед ВІЛ-позитивних дорослих, при дослідженні трупів було встановлено загальну поширеність ТБ майже у 40%, при чому майже в половини цих випадків не було становлено діагноз ТБ до розтину.

Проведення регулярного скринінгу для виявлення симптомів ТБ (лихоманка, кашель будь-якої тривалості, втрата маси тіла та нічна пітливість) допоможе виявити людей, яких терміново необхідно направити на діагностику ТБ або призначити терапію для профілактики ТБ. Було виявлено, що

одночасне застосування ПЛІ та АРТ має переваги як для попередження розвитку ТБ, так і для зниження показників смертності, зокрема у людей з вищим рівнем кількості клітин CD4 (23, 24). Вчасний початок АРТ та впровадження стратегії «трьох І» щодо ВІЛ/ТБ (інтенсивне виявлення випадків, ПЛІ та інфекційний контроль⁹) є вкрай важливим для попередження захворюваності на ТБ та зниження рівня смертності внаслідок ВІЛ-асоційованого ТБ.

Діагностика ВІЛ-асоційованого ТБ із застосуванням загальнодоступного методу – мікроскопічного дослідження мокротиння – є дуже складною у ЛЖВ, що призводить до пізнього та неправильно встановленого діагнозу. Ухвалені ВООЗ молекулярні тест-системи на основі НК (наприклад, Xpert MTB/RIF) покращують пропускну здатність та швидкість встановлення діагнозу, тому їх слід застосовувати в усіх клінічних умовах, пов'язаних із ВІЛ. У цьому розділі наведено огляд доказових даних та відповідних рекомендацій щодо застосування дослідження сечі на виявлення ліпоарабіноманан-антигену (LAM) для діагностики та пробного лікування ТБ у ЛЖВ із значно послабленим імунітетом. Нещодавній огляд доказових даних щодо початку АРТ для людей із ТБ наведено розділі 4.3.5.

Діагностика та лікування ТБ

Рекомендації

Метод Xpert MTB/RIF слід застосовувати замість традиційного мікроскопічного, культурального дослідження та дослідження чутливості до препаратів у дорослих та дітей з підозрою на МРТБ або асоційований з ВІЛ ТБ (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних для дорослих, дуже низька якість доказових даних для дітей).

Методу Xpert MTB/RIF слід надавати переваги перед стандартним мікроскопічним та культуральним дослідженням при діагностичному дослідженні зразків спинномозкової рідини в осіб із підозрою та туберкульозний менінгіт (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Метод Xpert MTB/RIF можна застосовувати замість звичайних методів (стандартного мікроскопічного, культурального та гістопатологічного дослідження) при дослідженні окремих нереспіраторних зразків (лімфатичних вузлів та інших тканин) в осіб із підозрою на позалегеновий ТБ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Джерело:

Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: WHO policy update. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/tb/laboratory/xpert_policyupdate/en).

За виключенням випадків, конкретно описаних нижче, у ЛЖВ з низьким показником кількості клітин CD4 або тяжко хворих^a не слід застосовувати

⁹ Increased TB case-finding, IPT, Infection control.

дослідження сечі на виявлення LF-LAM-антигену для діагностики ТБ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Метод LF-LAM можна застосовувати як допоміжний метод діагностики активної форми ТБ у госпіталізованих дорослих ЛЖВ з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегенового) при кількості клітин $CD4 \leq 100$ клітин/мм³ або тяжко хворих незалежно від кількості клітин $CD4$, або з невизначеним рівнем кількості клітин $CD4$ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних)^b.

Метод LF-LAM не слід застосовувати як скринінгове дослідження на виявлення активної форми ТБ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Примітка. ^a «Тяжко хворі» визначаються за чотирма основними ознаками небезпеки: частота дихання >30 /хв, температура тіла $>39^{\circ}C$, частота скорочень серця >120 /хв та нездатність рухатися без сторонньої допомоги.

^b Визначена на основі узагальнених даних щодо стаціонарних клієнтів, ця рекомендація також стосується дорослих амбулаторних клієнтів-ЛЖВ з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегенового) при кількості клітин $CD4 \leq 100$ клітин/мм³ або тяжко хворих^a незалежно від кількості клітин $CD4$ або з невизначеним рівнем кількості клітин $CD4$. Ця рекомендація також стосується дітей-ЛЖВ з ознаками та симптомами ТБ (легеневого та/або позалегенового); вона визначена на основі узагальнених даних щодо дорослих, враховуючи крайню обмеженість даних та занепокоєність щодо низької специфічності дослідження сечі із застосуванням тесту LF-LAM у дітей.

Джерело:

The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: Policy guidance. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633_eng.pdf).

ВІЛ-позитивним людям із ТБ та людям із ТБ, які живуть в умовах значної поширеності ВІЛ, слід призначати схему лікування, що містить рифампіцин. Оптимальна частота дозування – щоденно протягом інтенсивної та підтримувальної фази (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Джерело:

WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, World Health Organization. 2012 (http://www.who.int/tb/publications/2012/tb_hiv_policy_9789241503006/en).

Раннє виявлення ТБ у ЛЖВ шляхом ретельного оцінювання симптомів та ознак, проведення діагностики із застосуванням відповідного методу дослідження (а саме – Xpert MTB/RIF) та швидкий початок протитуберкульозної терапії є важливим для підвищення показників виживаності та якості життя, а також зниження вірогідності передачі ТБ у медичному закладі та громаді.

Всі ЛЖВ повинні регулярно проходити скринінг на ТБ із застосуванням діагностичного методу на основі симптомів (скринінгової анкети). Особи, що

повідомляють про наявність будь-якого з симптомів, можуть мати активну форму ТБ і повинні пройти обстеження на ТБ та інші захворювання. Метод Xpert MTB/RIF слід застосовувати як первинне діагностичне дослідження у дорослих та дітей з підозрою на асоційований з ВІЛ ТБ. Метод Xpert MTB/RIF також рекомендовано застосовувати як первинне діагностичне дослідження при обстеженні спинномозкової рідини у ЛЖВ з підозрою на туберкульозний менінгіт.

Діагностика ТБ у ЛЖВ завжди повинна бути прискореною, а протитуберкульозне лікування необхідно починати якомога швидше. У віддалених місцевостях, де відсутня можливість проведення дослідження на ТБ, слід застосовувати клінічне оцінювання з подальшим наданням окремим тяжко хворим особам пробного лікування ТБ. Методи діагностики для ЛЖВ з підозрою на ТБ наведено у Додатку 14, 15.

Із появою тестів на основі виявлення мікобактеріального ЛАМ-антигену в сечі з'явилася потенційна можливість проведення дослідження у місцях надання послуг. ЛАМ-антиген – це ліпополісахарид, що міститься у стінках клітин мікобактерій та виділяється з метаболічно активних або дегенеруючих бактеріальних клітин та, ймовірно, наявний лише у людей з активною формою ТБ. Тестова система LF-LAM (Alere Determine™ TB LAM Ag) – це доступна на ринку тест-смужка для виявлення активної форми ТБ.

У 2015 р. було переглянуто дані щодо точності дослідження сечі за допомогою тестової системи LF-LAM та його застосування для скринінгу або діагностики ТБ у ЛЖВ. Було визначено шістнадцять унікальних досліджень, в яких оцінювали діагностичну точність дослідження сечі із застосуванням тест-системи LF-LAM для виявлення ТБ у ЛЖВ з ознаками та симптомами ТБ (інструмент для діагностики ТБ) або у ЛЖВ незалежно від наявності ознак або симптомів ТБ (інструмент для скринінгу ТБ) (25). За даними огляду, виявлено, що загалом, дослідження сечі за допомогою тест-системи LF-LAM не слід застосовувати ані для діагностики, ані для скринінгу активної форми ТБ у дорослих ЛЖВ. Проте оскільки чутливість та специфічність цього дослідження була найвищою при застосуванні у дорослих з кількістю клітин $CD4 \leq 100$ клітин/мм³, що перебували на лікуванні у стаціонарі, дослідження сечі із застосуванням тест-системи LF-LAM можна використовувати як допоміжний інструмент при діагностиці активної форми ТБ у дорослих ВІЛ-позитивних осіб з підозрою на ТБ та кількістю клітин $CD4 \leq 100$ клітин/мм³. Дослідження сечі із застосуванням тест-системи LF-LAM можна проводити у тяжко хворих ВІЛ-позитивних осіб з ознаками небезпеки незалежно від кількості клітин CD4 як у стаціонарі, так і при амбулаторному лікуванні. Ця рекомендація також стосується дітей та визначена на основі узагальнених даних щодо дорослих, але враховуючи обмеженість даних та занепокоєність щодо низької специфічності дослідження сечі за допомогою тест-систем LF-LAM у дітей.

ВІЛ-позитивним людям з ТБ та людям з ТБ, що живуть в умовах значної поширеності ВІЛ, слід призначати щоденний прийом ізоніазиду, рифампіцину, піразинаміду та етамбутолу протягом двох місяців із подальшим призначенням лише рифампіцину та ізоніазиду протягом ще двох місяців. Легеневий та позалегеневий ТБ слід лікувати за однаковими схемами. Проте необхідно зауважити, що деякі спеціалісти рекомендують лікувати туберкульозний менінгіт протягом 9–12 міс з огляду на високий ризик інвалідності та смертності, а ТБ кісток та суглобів – 9 міс через складність визначення відповіді на лікування. Якщо немає підозри на ВІЛ ЛР, рекомендовано застосовувати ад'ювантну терапію туберкульозного менінгіту та перикардиту кортикостероїдами. При туберкульозному менінгіті етамбутол слід замінити на стрептоміцин.

Пробне лікування ТБ у ЛЖВ

Обґрунтуванням пробного лікування ТБ є попередження смерті у ЛЖВ за умови, коли прискорена діагностика ТБ неможлива або недоцільна через клінічний стан людини чи обмежений доступ до послуг діагностики ВІЛ. Незважаючи на відсутність чіткого визначення наявності ТБ, рекомендації ВООЗ включають призначення лікування ТБ у ЛЖВ, що отримують допомогу у медичних закладах віддалених місцевостей, на основі лише клінічної картини (без досліджень на ТБ), якщо людина тяжко хвора (є дихальна недостатність), відповідно до рішення лікаря (26). Цей підхід ґрунтується на висновках експертів із наголошенням на необхідності підтвердження діагнозу ТБ після початку пробного лікування ТБ та припинення лікування лише за наявності бактеріологічних, гістологічних та надійних клінічних доказів щодо альтернативного діагнозу.

У 2015 р. було проведено систематичний огляд для оцінювання ролі пробного лікування ТБ у ЛЖВ, враховуючи його ефективність щодо зниження рівня смертності та ризику виникнення тяжких небажаних явищ після лікування. Загалом було виявлено 2563 посилення, а також три рандомізовані контрольовані дослідження, що зараз тривають (27–29), та одне групове рандомізоване контрольоване дослідження з пробного лікування ТБ. У дослідженні REMEMBER, проведеному у декількох країнах, порівнювали забезпечення АРТ та протитуберкульозною терапією із АРТ та ПЛІ ВІЛ-позитивних осіб з кількістю клітин CD4 50 клітин/мм³, які ймовірно, не мали активної форми ТБ. Дослідження не виявило жодних доказів щодо зниження показників смертності, кількості випадків СНІД-асоційованих захворювань або досягнення вищої вірусологічної супресії внаслідок проведення пробного лікування у людей без підозри на ТБ та у яких цей діагноз було виключено шляхом проведення загального обстеження.

На основі наявних доказових даних ВООЗ не впроваджує жодних нових рекомендацій щодо пробного лікування ТБ у ЛЖВ та зазначає важливість подальших досліджень цього питання, зокрема для вивчення клінічних провісників щодо відбору ЛЖВ для пробного лікування та визначення, чи

медичні сестри або клінічні спеціалісти можуть його розпочинати. Проте спеціалісти продовжують підтримувати метод пробного лікування ТБ у медичних закладах віддалених районів у тяжко хворих ЛЖВ за умов наявності підозри на ТБ. Алгоритм, наведений у Додатку 15, може сприяти просуванню методу пробного лікування ТБ.

Позалегеновий ТБ у ЛЖВ

Ризик виникнення позалегенового ТБ є вищим у ЛЖВ, зокрема в осіб, що мають нижчий показник кількості клітин CD4 (30). ЛЖВ з позалегеновим ТБ часто мають дисеміноване захворювання із ризиком швидкого клінічного погіршення та смерті. Найбільш розповсюдженні форми включають: ТБ лімфатичних вузлів (особливо підшийних та пахвових); плевральний (зазвичай односторонній плевральний випіт) та дисемінований ТБ (захворювання, що не обмежується однією стороною тіла). Перикардіальний та менінгіальний ТБ є менш розповсюдженими формами позалегенового ТБ, але за їх наявності ризик смертельного наслідку є більш вірогідним (31).

Діагностика позалегенового ТБ є складною. У ЛЖВ з вираженою імуносупресією легеневі симптоми нерідко відсутні, а дисемінований ТБ часто може мати прояви неспецифічного лихоманкового захворювання. Наявність позалегенового ТБ є можливою в усіх ВІЛ-позитивних осіб, що мають симптоми ТБ. Крім того, за наявності симптомів, які дозволяють припустити ураження певного органу, а саме – задишка (ексудативний плеврит/перикардит), збільшені лімфатичні вузли ший чи під пахвами (лімфаденіт), хронічний головний біль та сплутаність свідомості (менінгіт), слід терміново провести додаткове обстеження на позалегеновий ТБ (31).

Підтвердження діагнозу часто є складним через низьку чутливість мікроскопічного дослідження мокротиння. За можливості, слід отримати позалегенові зразки. Для осіб з підозрою на туберкульозний менінгіт рекомендовано застосовувати Xpert MTB/RIF для дослідження спинномозкової рідини (32). Якщо є підозра на лімфаденіт, можна використати Xpert MTB/RIF для дослідження зразків, отриманих в результаті проведення пункційної тонкогільної аспіраційної біопсії (33). Застосування тесту LF-LAM також може допомогти при постановці діагнозу, оскільки ЛЖВ ймовірніше матимуть низький рівень показника CD4 (25). Точне встановлення діагнозу позалегенового ТБ вимагає комплексного підходу та є непростим, зокрема у закладах охорони здоров'я, що знаходяться в віддалених регіонах, з обмеженою підтримкою та діагностичною інфраструктурою. Таким чином, пробне лікування ТБ необхідно починати в осіб з ознаками небезпеки відповідно до клінічних алгоритмів (див. Додаток 14, 15).

Терміни початку АРТ у дорослих та дітей з ТБ

Ранній початок АРТ у ВІЛ-позитивних осіб з ТБ є вкрай важливим для зниження рівня смертності. У розділі 4.3.5 наведено більш детальну інформацію та рекомендацій щодо спільного лікування ТБ та ВІЛ.

ПЛІ

Рекомендації

У дорослих та підлітків, що живуть із ВІЛ, необхідно проводити скринінг за допомогою клінічного алгоритму; малоймовірно, що особи, які не повідомляють про жоден із симптомів, а саме – кашель, лихоманку, втрату маси тіла або нічну пітливість, мають активну форму ТБ – їм необхідно запропонувати ПЛІ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, з невідомим або позитивним результатом туберкулінової проби слід проводити ПЛІ протягом принаймні шести місяців у складі комплексної допомоги щодо ВІЛ. ПЛІ необхідно призначати таким особам незалежно від ступеня імуносупресії, а також особам, що знаходяться на АРТ, людям, що раніше проходили лікування ТБ, та вагітним жінкам (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

У дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ, з невідомим або позитивним результатом туберкулінової проби, а також за умови виключення в них діагнозу ТБ, слід проводити ПЛІ протягом принаймні 36 днів. ПЛІ необхідно призначати таким особам незалежно від того, чи вони отримують АРТ. ПЛІ необхідно призначати незалежно від ступеня імуносупресії, лікування ТБ в анамнезі та вагітності (умовна рекомендація, середня якість доказових даних).

Малоймовірно, що діти-ЛЖВ, які нормально набирають масу тіла, не мають лихоманки або кашлю, мають активну форму ТБ. Вірогідно, що діти-ЛЖВ, які погано набирають масу тіла, мають лихоманку, кашель або контактують із особою з ТБ, мають активну форму ТБ і потребують обстеження на ТБ та інші захворювання. Якщо обстеження не виявляє ТБ, їм слід запропонувати ПЛІ незалежно від віку (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Діти-ЛЖВ старше 12 міс, які мають низьку ймовірність наявності ТБ за скринінгом на основі симптомів та не мають контакту із особою з ТБ, повинні отримувати ПЛІ протягом шести місяців (10 мг/кг маси тіла/добу) у межах комплексної допомоги щодо ВІЛ (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Серед немовлят-ЛЖВ віком до 12 місяців лише ті, хто має контакт із особою з ТБ та проходять обстеження на ТБ (шляхом досліджень), повинні отримувати ПЛІ протягом шести місяців, якщо під час обстеження не виявлено ТБ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Всі діти-ЛЖВ після успішного лікування ТБ повинні отримувати ПЛІ протягом додаткових шести місяців (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Джерело:

Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization. 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44472/1/9789241500708_eng.pdf).

Щоденний прийом ізоніазиду в дозі 300 мг попереджає прогресування латентного ТБ до активної клінічної стадії захворювання. Було виявлено, що одночасне застосування ПЛІ та АРТ також має переваги як щодо попередження розвитку ТБ, так і щодо зниження показників смертності, зокрема у людей з вищим рівнем показника CD4 (23, 24).

Проведення туберкулінової проби повинно бути вимогою для початку ПЛІ у ЛЖВ. У ЛЖВ, результат туберкулінової проби яких невідомий, слід починати ПЛІ після скринінгу на ТБ на основі симптомів. Проте з урахуванням того, що особи з позитивною туберкуліною пробою, які не знаходяться на АРТ, отримують більше користі від ПЛІ, ніж ті, що мають негативний результат, дослідження бажано проводити в усіх можливих випадках.

Інфекційний контроль

Рекомендації

Адміністративні аспекти (комітет та протоколи з інфекційного контролю на рівні закладу)

Забезпечення наявності системи сортування для виявлення людей з підозрою на ТБ та мінімізація затримки оперативної діагностики (наприклад, метод Xpert MTB/RIF).

Відокремлення людей з підозрюваним або підтвердженим ТБ.

Забезпечення етикету кашлю та гігієни органів дихання.

Мінімізація часу, проведеного у закладі охорони здоров'я (наприклад, шляхом залучення громади) (всі рекомендації щодо адміністративних аспектів: наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Медичні працівники та опікуни

Інформування та заохочення медичних працівників, що мають симптоми ТБ, до проходження діагностичних обстежень, а також ВІЛ-тестування та консультування.

Забезпечення комплексного лікування ВІЛ-позитивних співробітників (АРТ та ПЛІ) та переведення медичних працівників-ЛЖВ у місця з нижчим ризиком (всі рекомендації щодо медичних працівників: наполеглива рекомендація в умовах високої поширеності ВІЛ, умовна рекомендація в умовах низької поширеності ВІЛ, висока якість доказових даних).

Використання респіраторів

Забезпечення медичних працівників, що доглядають за людьми з інфекційним ТБ (підозрюваним або підтвердженим), засобами особистого захисту (маски, респіратори, що відповідають або перевищують стандарти №95, встановлені CDC/NIOSH, або стандарти FFP2, сертифіковані CE) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Контроль за станом навколишнього середовища

Вентиляція (природна та/або механічна) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Герміцидне ультрафіолетове опромінення верхньої частини кімнати (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Джерело:

WHO policy on TB infection control in health-care facilities, congregate settings and households. Geneva, World Health Organization. 2009 (<http://www.who.int/tb/publications/2009/9789241598323/en>).

Заклади охорони здоров'я та громадські місця можуть становити ризик зараження ТБ (зокрема МРТБ) для ЛЖВ, а також медичних працівників. Національні програми протидії ТБ повинні задавати адміністративний напрямок для впровадження інфекційного контролю ТБ. Кожен заклад охорони здоров'я повинен мати план контролю ТБ, що включає заходи адміністративного та особистого захисту, захисту навколишнього середовища, а також заходи захисту для медичних працівників та опікунів щодо зниження ризику передачі ТБ у лікувальному закладі. Періодичне оцінювання методів інфекційного контролю є вкрай важливим для забезпечення впровадження відповідних заходів. Оцінювання контролю ТБ на рівні закладу необхідно включити до регулярної наглядової діяльності в усіх закладах охорони здоров'я, що надають допомогу ЛЖВ. Стандартизований листок контролю для періодичного оцінювання ефективності інфекційного контролю може бути застосований для такого оцінювання та допомогти встановити динаміку прогресу. Приклад такого листка контролю, який можна адаптувати до умов в різних країнах, наведено у Додатку 16.

Для зниження ризику передачі ТБ у родині та громаді необхідно надати ключову інформацію щодо ТБ також і членам сімей. До методів зниження ризику входить етикет кашлю, переваги окремого сну, уникнення скупчень людей та поїздок у громадському транспорті доки мазок дає позитивний результат, а також, за можливості, проведення якомога більше часу на свіжому повітрі.

МРТБ та ВІЛ

Рекомендація

Починати АРТ рекомендовано в усіх ЛЖВ, які також мають МРТБ та потребують протитуберкульозних препаратів другого ряду, незалежно від кількості клітин CD4 якомога раніше (протягом перших 8 тижнів) після початку протитуберкульозного лікування (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Джерело:

Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Geneva, World Health Organization. 2011 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44597/1/9789241501583_eng.pdf).

МРТБ – це ТБ, який не дає відповідь на лікування із застосуванням як мінімум ізоніазиду та рифампіцину. Люди з ВІЛ та МРТБ стикаються із складним клінічним веденням, меншою кількістю варіантів лікування та

гіршими результатами лікування (34). За даними систематичних оглядів відзначено зв'язок між ВІЛ та первинним МРТБ, що викликає певні занепокоєння (35, 36). Спалахи МРТБ серед ЛЖВ було задокументовано у медичних закладах та інших установах, особливо у країнах східної Європи та Північної Африки, де відзначено високий рівень поширеності ВІЛ (37). Серед факторів, що сприяють появі МРТБ, є невиявлена ВІЛ ЛР, яка дозволяє подальшу передачу, недотримання процедури ізоляції людей у медичних закладах та у місцях скупчення людей, а також неправильне лікування.

РРТБ – це форма ТБ, який резистентний до будь-якого вторхінолону та принаймні одного ін'єкційного препарату першого ряду (капреоміцин, канаміцин та амікацин), на додачу до мультирезистентності. Хоча зв'язок між ВІЛ та РРТБ залишається незрозумілим, відзначено швидке та смертельно небезпечне поширення РРТБ серед ЛЖВ (38, 39). Як і у випадку з МРТБ, є повідомлення про внутрішньолікарняні спалахи РРТБ серед ЛЖВ, що свідчить про потребу впровадження заходів щодо забезпечення інфекційного контролю у закладах охорони здоров'я (40–42).

Оскільки невиявлений ТБ з ВІЛ ЛР пов'язаний з дуже високим рівнем смертності у ЛЖВ, метод Хpert МТВ/RIF рекомендовано застосовувати як первинне діагностичне дослідження у дорослих та дітей з підозрою на ТБ, асоційований з ВІЛ. Людям з виявленим МРТБ або резистентністю до рифампіцину слід проводити подальші дослідження на ВІЛ ЛР для лікування другого ряду. У ЛЖВ з МРТБ/РРТБ слід розпочинати АРТ якомога швидше, протягом восьми тижнів після початку протитуберкульозного лікування.

Нещодавно ВООЗ було наведено рекомендації щодо застосування нових протитуберкульозних препаратів – деламаніду та бедаквіліну, які також можна застосовувати у ЛЖВ, проте бедаквілін слід призначати з обережністю та належним клінічним оцінюванням у людей віком старше 65 років, людей з цукровим діабетом, ВІЛ, значними порушеннями функції нирок та печінки або в осіб, що вживають алкоголь та інші речовини, враховуючи, що ефективність та безпека застосування за таких умов є дуже обмеженою або відсутньою (43). Загалом, доказові дані щодо частоти виникнення і ступеня тяжкості випадків токсичності та побічних реакцій через одночасне застосування АРТ та протитуберкульозних препаратів другого ряду є обмеженими. Проте серед ЛЖВ відзначено тенденцію до вищої частоти виникнення побічних реакцій як на протитуберкульозні, так і на інші препарати, а ризик їх виникнення збільшується із підвищенням рівня імуносупресії. Складність одночасного застосування схем АРВ та протитуберкульозних препаратів другого ряду, у кожного з яких є окремий профіль токсичності, а сила їх дії може підсилюватися через супутню терапію, вимагає ретельного клінічного моніторингу. Детальну інформацію щодо застосування протитуберкульозних препаратів другого ряду, зокрема деламаніду та бедаквіліну, наведено у Довідковій настанові з рекомендаціями ВООЗ щодо управління програмами туберкульозу, резистентного до ліків (http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en).

Впровадження відповідних заходів щодо інфекційного контролю в усіх закладах, що надають послуги ЛЖВ, та оптимізації прихильності щодо завершення лікування ТБ є важливими умовами для зниження захворювання на МРТБ. Ризик одночасного виникнення МРТБ та ВІЛ також можна мінімізувати шляхом посилення профілактики ВІЛ, покращуючи співпрацю між програмами боротьби з ВІЛ та ТБ та зосереджуючись на групах з найвищим ризиком виникнення МРТБ та ВІЛ, а саме – ЛВІН, а також ув'язнених та людях у закладах закритого типу.

Додаткові рекомендації

- Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization. 2011 (www.who.int/tb/challenges/hiv/ICF_IPTguidelines/en/index.html).
- Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, fourth edition. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf).
- Improving the diagnosis of and treatment of smear-negative pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization. 2007 (www.who.int/hiv/pub/tb/pulmonary/en).
- Xpert MTB/RIF implementation manual – technical and operational «how-to». Practical considerations. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/tb/publications/xpert_implem_manual/en).
- Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. Geneva, World Health Organization. 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/77741/1/9789241504492_eng.pdf).

5.2.3. Криптококова інфекція

Криптококовий менінгіт – це поширена ОІ, яка є провідною причиною смертності у ЛЖВ як до, так і після початку АРТ, особливо у країнах Африки на південь від Сахари та у Південно-Східній Азії (44–48). Основними причинами таких високих показників смертності є несвоєчасне звернення до лікаря, а також неналежна доступність та висока вартість лікування (49–52). Крім того, відсутні стандартизовані настанови з діагностики та лікування криптококової інфекції для країн з обмеженими ресурсами.

У 2011 р. ВООЗ була опублікована «Швидка допомога з діагностики, профілактики та лікування криптококової інфекції у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей». У ній розглянуто питання щодо діагностики, скринінгу та профілактики криптококової інфекції, застосування індукційних, консолідуючих та підтримувальних схем, моніторингу та ведення клієнтів при проявах токсичності, термінів призначення АРТ та скасування схем підтримувальної терапії (53). Ці рекомендації закликають до більш ранньої діагностики та призначення лікування на основі амфотерицину В у складі мінімального комплексу заходів з профілактики токсичності, моніторингу та лікування, а також до надання швидкої допомоги при підвищенні внутрішньочерепного тиску та систематичному оцінюванні осіб з

погіршенням клінічного стану. У цих рекомендаціях також наведено вказівки щодо термінів початку АРТ та припинення підтримувальної терапії.

Інфекційний контроль

Рекомендації

Діагностування криптококової інфекції

Кращим методом діагностики є негайне проведення спинномозкової пункції з вимірюванням тиску спинномозкової рідини та виконання експрес-тесту на визначення CrAg у спинномозковій рідині або сироватці крові (метод латекс-аглютинації (LA) або імунохроматографічний аналіз (LFA – lateral flow assay) (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Профілактика криптококової інфекції

Проведення регулярної протигрибкової первинної профілактики криптококозу у ВІЛ-позитивних осіб з кількістю клітин CD4<100 клітин/мм³ при негативному результаті аналізу на CrAg або при невідомому CrAg-статусі до початку АРТ не рекомендовано, за винятком тих випадків, коли початок АРТ, вірогідніше, буде відкладено на тривалий термін (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

Розглянути питання щодо регулярного скринінгу на CrAg у сироватці або плазмі крові до початку АРТ з подальшим проведенням протигрибкового лікування при CrAg-позитивному статусі для уповільнення розвитку криптококової інфекції можна у таких випадках:

- в осіб з кількістю клітин CD4<100 клітин/мм³;
- за умови високої поширеності (>3%)^a криптококової антигенемії в обстежуваній популяції (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Індукційні, консолідуючі та підтримувальні схеми протигрибкової терапії

В індукційній фазі лікування ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей з криптококовим захворюванням (менінгеальною або дисемінованою неменінгеальною формами) рекомендовано застосування таких двотижневих протигрибкових схем (за порядком наведення):

- амфотерицин В+флуцитозин (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних);
- амфотерицин В+флуконазол (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних);
- короткий курс амфотерицину В (5–7 днів)+флуконазол у високих дозах (до завершення 2-тижневої індукції) за умови неможливості застосування протягом всього двотижневого періоду індукції мінімального комплексу – попередньої гідратації та відновлення електролітів, а також проведення моніторингу та контролю токсичності (умовна рекомендація, низька якість доказових даних);
- флуконазол у високих дозах+флуцитозин, якщо амфотерицин В недоступний (умовна рекомендація, низька якість доказових даних);

- флуконазол у високих дозах, якщо амфотерицин В недоступний (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Для консолідувальної фази лікування ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей з криптококовим менінгітом та дисемінованою неменінгеальною формою рекомендовано застосування наступних 8-тижневих схем протигрибкової терапії:

- флуконазол в дозі 400–800 мг/добу після проведення 2-тижневої індукційної терапії амфотерицином В (від 6–12 мг/кг маси тіла/добу до 400–800 мг/добу для вікових груп до 19 років);
- флуконазол в дозі 400–800 мг/добу після проведення індукційного лікування коротким курсом амфотерицину В або флуконазолом (флуконазол в дозі від 12 мг/кг маси тіла/добу до 800 мг/добу для вікових груп до 19 років) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Для підтримувального лікування криптококової інфекції у ВІЛ-позитивних дорослих, підлітків та дітей рекомендовано застосування флуконазолу у пероральній формі в дозі 200 мг/добу (від 6 мг/кг маси тіла/добу до 200 мг/добу для вікових груп до 19 років) (наполеглива рекомендація, висока якість доказових даних).

При локалізованому неменінгеальному ураженні або в осіб позитивним результатом аналізу на CrAg у сироватці крові (якщо активна форма криптококового менінгіту виключена) рекомендовано застосовувати наступну схему: флуконазол в дозі 800 мг/добу (або 12 мг/кг маси тіла/добу для вікових груп до 19 років) протягом двох тижнів, потім – 400 мг/добу (або від 6 мг/кг маси тіла/добу до 400–800 мг/добу для вікових груп до 19 років) протягом восьми тижнів із подальшою безперервною підтримувальною терапією флуконазолом в дозі 200 мг/добу. Оптимальну схему протигрибкової терапії для цієї групи ще необхідно визначити (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Попередження, моніторинг та лікування токсичних ефектів амфотерицину В

У ВІЛ-позитивних дорослих, в яких застосовують схему на основі амфотерицину В для лікування криптококової інфекції, рекомендовано впровадження мінімального комплексу заходів щодо профілактики, моніторингу та контролю токсичності для попередження виникнення серйозних токсичних ефектів (гіпокаліємії та нефротоксичності) (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Терміни початку АРТ

У ВІЛ-позитивних людей з криптококовим менінгітом не рекомендовано негайно починати АРТ з огляду на високий ризик виникнення СВІС, який може становити загрозу для життя (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

При встановленому діагнозі криптококового менінгіту слід відкласти початок АРТ до появи ознак стійкої клінічної відповіді на протигрибкову терапію –

після 4 тижнів індукційного та консолідаційного лікування амфотерицином В у комбінації з флуцитозином чи флуконазолом або після 4–6 тижнів індукційного та консолідаційного лікування флуконазолом у пероральній формі у високих дозах (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Відміна підтримувальної терапії протигрибковими препаратами класу азолів (вторинна профілактика)

У ВІЛ-позитивних дорослих та підлітків з успішним лікуванням криптококозу (менінгеального та неменінгеального) припиняти підтримувальну протигрибкову терапію рекомендовано на підставі наступних критеріїв:

- якщо відсутня можливість визначення вірусного навантаження ВІЛ: стабільний стан і прихильність клієнтів до АРТ та протигрибкової підтримувальної терапії протягом принаймні одного року;
- якщо є можливість визначення вірусного навантаження ВІЛ: стабільний стан і прихильність клієнтів до АРТ та протигрибкової підтримувальної терапії протягом принаймні одного року із визначенням в них кількості клітин $CD4 \geq 100$ клітин/мм³ (два вимірювання з інтервалом у 6 міс) та наявністю вірусологічної супресії (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

У ВІЛ-позитивних дітей віком 2–5 років з успішним лікуванням криптококозу (менінгеального та неменінгеального) припиняти підтримувальну протигрибкову терапію рекомендовано у наступних випадках: якщо дитина стабільна, має прихильність до АРТ та протигрибкової підтримувальної терапії протягом принаймні одного року, відсотковий показник кількості клітин $CD4$ становить в неї понад 25% або кількість клітин $CD4 > 750$ клітин/мм³ (два вимірювання з інтервалом у 6 міс) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Підтримувальну терапію криптококової інфекції не слід припиняти у дітей віком до двох років (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Підтримувальну терапію криптококозу слід відновити, якщо кількість клітин $CD4$ знижується до ≤ 100 клітин/мм³ у ВІЛ-позитивних дорослих та підлітків (або кількість клітин $CD4 \leq 25\%$ чи 750 клітин/мм³ у дітей віком 2–5 років) або якщо відзначено клінічні ознаки 4-ї стадії за класифікацією ВООЗ незалежно від віку особи (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Примітка. ^a За даними нещодавно проведеного дослідження, порогова захворюваність, вище якої скринінг стає економічно доцільним, становить 1% при використанні LFA (Meya D, Rajasingham R, Rolfes M, Birkenkamp K, Boulware D. Cost benefit of integrating cryptococcal antigen screening and preemptive treatment into routine HIV care. In: International AIDS Conference, Washington DC, 22–27 July 2012. Abstract MOAB0102). Граничний показник економічної доцільності залежить від поширеності захворювання та, цілком ймовірно, змінюється залежно від вартості застосовуваного дослідження для виявлення антигену (LA проти LFA) та вартості медикаментозного лікування.

Джерело:

5.2.4. Вірусний гепатит В та С

З 36 млн ЛЖВ по всьому світу 5–20% страждають на хронічний ВГВ. Щодо ВГС, цей показник становить 5–15%, але серед ЛВІН він може сягати 90%. Тягар коінфекції ВІЛ/ВГВ є найвищим у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, особливо у Південно-Східній Азії та країнах Африки на південь від Сахари (54–56).

Вірусні гепатити все частіше стають причиною захворюваності та смертності серед ВІЛ-позитивних людей деяких регіонів, зокрема серед осіб, що знаходяться на АРТ. Комплексний підхід до цієї проблеми включає профілактику, обстеження на ВГВ та ВГС, вакцинацію щодо ВГВ, а також лікування та догляд за ВІЛ-позитивними людьми з ВГВ та/або ВГС.

Тактика ведення клієнтів з коінфекцією ВІЛ та ВГВ

Наявність ВІЛ значною мірою впливає на перебіг інфекції ВГВ, зокрема швидше відбувається прогресування захворювання до стадії цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, вищими є показники смертності, пов'язаної з ураженням печінки, та нижче рівень відповіді на лікування порівняно з ВІЛ-негативними людьми (57–62).

У Зведеній настанові щодо застосування АРВ-препаратів 2011 р. ВООЗ рекомендовано призначення АРТ всім людям з коінфекцією ВІЛ та ВГВ незалежно від кількості клітин CD4 за наявності ознак тяжкого хронічного захворювання печінки¹⁰. У 2015 р. цю рекомендацію було замінено новою, згідно якої, лікування слід призначати всім ЛЖВ незалежно від кількості клітин CD4. При цьому, за умови необхідності визначення пріоритетів, людям з коінфекцією ВІЛ/ВГВ та ознаками тяжкого хронічного захворювання печінки АРТ слід призначати у першу чергу. ВООЗ рекомендує дорослим, підліткам та дітям з хронічним ВГВ та клінічними ознаками цирозу печінки (або з діагнозом цирозу печінки, встановленим за результатами неінвазивного дослідження APRI > 2 балів у дорослих) надавати лікування незалежно від показників рівня АЛТ, статусу Е-антигену ВГВ (HBeAg) або рівнів ДНК ВГВ. У Настанові ВООЗ з профілактики, догляду та лікування людей з хронічним ВГВ (63) наведено рекомендації щодо визначення осіб для отримання лікування ВГВ, а також рекомендовано застосовувати НІЗТ або ентекавір для цього лікування.

Рекомендовані НІЗТ препарати для АРТ – TDF з 3ТС або FTC – є також активними проти ВГВ (64). Проте у настановах ВООЗ щодо ВГВ у людей з моноінфекцією ВГВ рекомендовано застосовувати тільки TDF. Крім того, лікування коінфекції ВІЛ/ВГВ без застосування у схемі TDF може призвести

¹⁰ Тяжкі хронічні захворювання печінки включають цироз і захворювання печінки на пізніх стадіях та класифікуються у компенсовані та декомпенсовані стадії. Декомпенсований цироз печінки визначається шляхом розвитку клінічно виражених ускладнень портальної гіпертензії (асцит, спонтанний бактеріальний перитоніт, варикозна кровотеча та печінкова енцефалопатія), сепсису або недостатності печінки (жовтяниці).

до спалахів ВГВ через АРТ-асоційоване відновлення імунної системи. Подібним чином, припинення прийому деяких препаратів, особливо ЗТС, викликало реактивацію ВГВ, підвищення активності АЛТ та, в окремих випадках, печінкову декомпенсацію. Якщо через ВІЛ ЛР або токсичність необхідно замінити АРВ-препарати, застосування TDF та ЗТС або FTC має бути продовжено разом із застосуванням нових АРВ-препаратів.

Ризик розвитку ВГВ у ВІЛ-позитивних дорослих може бути вищим. Всі люди з вперше діагностованою ВІЛ-інфекцією повинні бути обстежені на наявність HBsAg та щеплені за потреби.

Тактика ведення клієнтів з коінфекцією ВІЛ та ВГС

У людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС швидше прогресує захворювання печінки, спричинене ВГС, тому лікування ВГС в них є пріоритетним.

Початок лікування ВГС у ВІЛ-інфікованих є більш складним, ніж у людей з моноінфекцією ВГС, оскільки частота відповіді на лікування є нижчою, а ризик виникнення можливих токсичних ефектів вищий, лікування ускладнюється прийомом великої кількості таблеток, виникненням перехресної токсичності та взаємодії препаратів, що застосовуються для лікування ВГС та ВІЛ. Загалом, до початку лікування ВГС рекомендовано досягти клінічної стабілізації ВІЛ-інфекції за допомогою АРТ, особливо у людей з вираженою імуносупресією (кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм³). Новітні схеми лікування ВГС із застосуванням пероральних ПППД забезпечують схожі показники стійкої вірусологічної відповіді незалежно від статусу ВІЛ.

Важливо провести ретельне дослідження лікарських взаємодій для уникнення токсичності та забезпечення ефективності схем, які використовують для лікування як ВІЛ-інфекції, так і ВГС. Додаткову інформацію щодо вибору схем лікування ВГС, зокрема щодо потенційної лікарської взаємодії з АРВ-препаратами, наведено у публікації ВООЗ 2014 р. «Загальні рекомендації щодо скринінгу, догляду та лікування осіб, які живуть з інфекцією вірусного гепатиту С» (65). Лікування ВГС із застосуванням традиційних схем (пегільованого інтерферону та рибавіріну) зазвичай давало низькі показники результатів лікування у людей з коінфекцією ВГС/ВІЛ, але результати лікування ВГС за допомогою ПППД у людей з коінфекцією ВІЛ є співставними з такими при лікуванні моноінфекції ВГС. Оновлену настанову ВООЗ щодо лікування людей з ВГС-інфекцією, зокрема щодо лікування ВГС у ВІЛ-позитивних осіб, буде опубліковано у 2016 р. Застосування новітніх пероральних ПППД також супроводжується виникненням меншої кількості лікарських взаємодій, ніж застосування попередніх схем лікування на основі інтерферону (див. Додаток 13).

Під час прийняття рішення щодо початку АРТ у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС слід дотримуватися тих самих принципів, що й при моноінфекції ВІЛ. Потенційні побічні реакції при застосуванні АРВ-препаратів включають гепатотоксичність. Проте найвищий ступінь гепатотоксичності відзначено при застосуванні АРВ-препаратів, які зараз не часто використовують або рекомендують, зокрема d4T, ddI, NVP або RTV у повній дозі (600 мг двічі на

добу) (66). Для більшості людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС, зокрема хворих на цироз, користь від застосування АРТ перевершує ризики, пов'язані з побічними реакціями щодо печінки.

Додаткові рекомендації

- Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva, World Health Organization. 2016 (<http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2016/en>).
- Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. Geneva, World Health Organization, 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en>).
- Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva, World Health Organization. 2012 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/index.html).

5.2.5. Малярія

Географічне поширення ВІЛ та малярії істотно збігаються. ЛЖВ мають підвищений ризик частішого інфікування, важкого перебігу та смертності від малярії залежно від інтенсивності передачі цієї інфекції у регіоні.

Ключові заходи боротьби з малярією включають ранню діагностику, своєчасне та ефективне лікування із застосуванням комбінованої терапії на основі артемізиніну, використання протимоскітних сіток, оброблених інсектицидами, а також розпилення інсектицидів у приміщеннях для контролю чисельності комарів-переносників малярії. У районах стійкого поширення малярії для зниження ризику інфікування як ЛЖВ, так і загальне населення, повинні постійно використовували надліжкові сітки, оброблені інсектицидами, або повинні мати можливість проводити обробку інсектицидами в середині приміщень. У регіонах з високим рівнем поширеності малярії рекомендовано проводити профілактичне лікування малярії за переривчастою схемою під час вагітності, а також у періоди сезонного підвищення активності переносників малярії. Лікування або профілактичну терапію із застосуванням сульфадоксин-піриметаміну за переривчастою схемою не слід призначати особам з ВІЛ та немовлятам, що мають контакт із ВІЛ, які отримують профілактику СТХ.

ЛЖВ з малярією повинні отримувати своєчасне ефективне лікування із застосуванням протималярійних препаратів. Паразитологічне підтвердження діагнозу має бути проведене за допомогою мікроскопічного дослідження або методу експрес-діагностики в усіх осіб з підозрою на малярію. Проте навіть відсутність або затримка встановлення діагнозу не повинні впливати на негайний початок лікування малярії.

Деякі протималярійні та АРВ-препарати можуть мати однакову токсичність (зокрема сульфаніламідні препарати) та клінічно значущу фармакокінетичну взаємодію (це особливо стосується препаратів артемізинінового ряду, лумефантрину, ННІЗТ та ІП). Тому люди, які отримують лікування як ВІЛ-інфекції, так і малярії, підлягають ретельному моніторингу щодо побічних реакцій лікарських засобів, а у ВІЛ-позитивних

осіб, які отримують AZT або EFV, слід уникати, за можливості, застосування комбінованих амодіахін-вмісних схем на основі артемізиніну, оскільки така терапія пов'язана із підвищенням ризику розвитку нейтропенії при поєднанні з AZT та гепатотоксичності – при поєднанні з EFV.

Рекомендація

У країнах з високим рівнем поширеності малярії та/або тяжких бактеріальних інфекцій починати профілактику СТХ слід незалежно від кількості клітин CD4 або стадії за класифікацією ВООЗ (умовна рекомендація, середня якість доказових даних).

Джерело:

Guideline on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children. Recommendations for a public health approach. December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en).

Досвід найкращих практик

При лікуванні людей з ВІЛ та неускладненою малярією, спричиненою *P. falciparum*, не слід застосувати артесунат у комбінації з сульфадоксин-піриметаміном, якщо вони отримують СТХ, а також слід виключити застосування артесунату у комбінації з амодіахіном, якщо вони отримують EFV або AZT.

При вагітності не слід призначити профілактичне лікування малярії у доповнення до профілактики СТХ.

Джерело:

Guidelines for the treatment of malaria, third edition. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en>).

Додаткові рекомендації

- Guidelines for the treatment of malaria, third edition. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/malaria/publications/atoz/9789241549127/en>).
- WHO policy recommendation: seasonal malaria chemoprevention (SMC) for Plasmodium falciparum malaria control in highly seasonal transmission areas of the Sahel sub-region in Africa. Geneva, World Health Organization. 2012 (www.who.int/malaria/publications/atoz/who_smc_policy_recommendation/en/index.html).
- Intermittent preventive treatment for infants using sulfadoxine–pyrimethamine (SP-IPTi) for malaria control in Africa: implementation field guide. Geneva, World Health Organization, 2011 (www.who.int/malaria/publications/atoz/whoivb11_07/en/index.html).
- WHO website: www.who.int/topics/malaria/en.

5.2.6. Інфекції, що передаються статевим шляхом, та рак шийки матки

Загальновідомим є факт існування епідеміологічного зв'язку між ВІЛ та ПСШ (67). Більшість цих інфекцій протікає безсимптомно, особливо у жінок.

Проте навіть за відсутності симптомів інфекція може спричинювати ускладнення, передаватися статевим партнерам та сприяти передачі ВІЛ-інфекції. Доведено, що наявність *N. gonorrhoeae* істотно підвищує виділення ВІЛ-1 з чоловічих статевих шляхів до сім'яної рідини (68). Також доведено, що інфікування вірусом простого герпесу (ВПГ) пов'язано з підвищенням сприйнятливості до ВІЛ та сприяє його передачі (69–72). ВІЛ-інфекція може також змінити природний плин ІПСШ. Було виявлено, що ВІЛ-інфекція змінює природний плин ВПГ, призводячи до загрози виникнення більш частих рецидивів, здебільшого субклінічних, у коінфікованих осіб (73). Крім того, у людей з пізньою стадією ВІЛ-інфекції відзначено серйозні клінічні прояви ВПГ, папіломавірусу людини (ПВЛ), сифілісу та інших ІПСШ.

За даними систематичного огляду, поширеність ІПСШ серед ВІЛ-інфікованих осіб, які отримують АРТ, була настільки ж високою, як і серед людей, які не отримують АРТ, що свідчить про негативний вплив наявної коінфекції ІПСШ щодо дотримання АРТ у профілактичних цілях, якщо ІПСШ не були вилікувані (74). Необхідно належним чином виявляти, діагностувати та лікувати ІПСШ, особливо в осіб вразливих груп населення та у ЛЖВ. Надання венерологічних послуг повинно бути важливою частиною комплексної допомоги ВІЛ-позитивним дорослим та підліткам.

Настанова ВООЗ з лікування окремих ІПСШ (гонореї, хламідіозу, сифілісу та ВПГ) зараз оновлюється. Наявні рекомендації з ведення та скринінгу ІПСШ в РКС та ЧСЧ наведено нижче у переліку посилань.

Рак шийки матки можна попередити та вилікувати за умови раннього діагностування та своєчасно проведеного лікування. Жінки-ЛЖВ загалом мають схильність до ризику розвитку передракових захворювань та інвазивного раку шийки матки (75–77). Ризик розвитку та персистенція ПВЛ підвищується із зниженням кількості клітин CD4 та зростанням вірусного навантаження ВІЛ. У Жінок-ЛЖВ слід проводити ретельне періодичне обстеження на наявність ознак передракових змін у шийці матки незалежно від того, отримують вони АРТ чи ні, відстежувати рівень кількості клітин CD4 та рівень вірусного навантаження. Скринінг на рак шийки матки дозволяє виявити передракові та ракові ураження на ранній стадії, завдяки чому можна запобігти прогресуванню захворювання та виникненню смертельних наслідків. Тому в усіх жінок з ВІЛ незалежно від віку необхідно проводити скринінг на рак шийки матки. Слід забезпечувати невідкладне лікування передракових та ракових уражень. У настанові ВООЗ наведено рекомендації щодо профілактики та вакцинації від ПВЛ, скринінгу та лікування, а також щодо надання паліативної допомоги при захворюванні на рак шийки матки (78). Побоювання щодо безпеки або зниження ефективності щеплення серед жінок, які можуть мати ВІЛ-інфекцію, не повинні призводити відтермінування проведення широкомасштабних кампаній вакцинації проти ПВЛ. Тестування на ВІЛ не повинно розглядатися як передумова для проведення планової вакцинації проти ПВЛ.

Додаткові методичні рекомендації

Настанови ВООЗ щодо ІПСШ

- Sexually transmitted and other reproductive tract infections: a guide to essential practice. Geneva, World Health Organization. 2005 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9241592656/en>).
- STI treatment for specific STIs. Geneva, World Health Organization. Guideline revision in process.
- Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en>).
- Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings. Geneva, World Health Organization. 2008 (www.who.int/hiv/pub/prev_care/OMS_EPP_AFF_en.pdf).
- Global strategy for the prevention and control of sexually transmitted infections: 2006–2015. Breaking the chain of transmission. Geneva, World Health Organization. 2007 (www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/9789241563475/en/index.html).
- Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections for sex workers in low- and middle-income countries. Geneva, World Health Organization. 2012 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/sex_worker/en).
- Prevention and treatment of HIV and other sexually transmitted infections among men who have sex with men and transgender people: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization, 2011 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/msm_guidelines2011/en).
- Management of sexually transmitted infections – regional guidelines. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia. 2011 (<http://www.searo.who.int/entity/hiv/documents/9789290224105/en>).

Інші настанови щодо ІПСШ

- 2015 Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Atlanta: Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention. 2015 (<http://www.cdc.gov/std/tg2015>).
- British Association for Sexual Health and HIV. UK guidelines on STIs: BASHH Clinical Effectiveness Group guidelines (<http://www.bashh.org/BASHH/Guidelines/Guidelines/BASHH/Guidelines/Guidelines.aspx?hkey=072c83ed-0e9b-44b2-a989-7c84e4fbd9de>).
- International Union against Sexually Transmitted Infections. European STI guidelines (<http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>).
- Australian Sexual Health Alliance (ASHA). Australian STI management guidelines for use in primary care (<http://www.sti.guidelines.org.au>).

Рак шийки матки

- Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice, second edition. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/cervical-cancer-guide/en>).
- Treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ: cryotherapy, large loop excision of the transformation zone, and cold knife conization: WHO guidelines. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/treatment_CIN_2-3/en).

- Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, 2009, 84: 118–131 (www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf).
- Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. Geneva, World Health Organization. 2013 (www.who.int/reproductivehealth/topics/cancers/en/index.html).
- Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva, World Health Organization, 2013 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en).
- Use of cryotherapy for cervical intraepithelial neoplasia. Geneva, World Health Organization. 2011 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502856_eng.pdf).

5.2.7. Вакцинація людей, які живуть з ВІЛ

Вакцинація є важливим компонентом комплексу заходів щодо боротьби з ВІЛ у багатьох міжнародних настановах, тому ЛЖВ підлягають оцінюванню на предмет відповідності критеріям вакцинації на всіх етапах надання медичної допомоги (79–81).

Зазвичай дія вакцин є безпечнішою та ефективнішою у тих ВІЛ-позитивних людей, що отримують АРТ, та у осіб без наявності значної імуносупресії, особливо при кількості клітин CD4 > 200 клітин/мм³. Люди з важчою формою імуносупресії можуть мати вищий ризик виникнення ускладнень при застосуванні живих атенуйованих вакцин. Застосування інактивованих вакцин є безпечнішим, але може бути менш ефективним у цій групі, а також вимагати введення додаткових доз або ревакцинації після відновлення імунітету за допомогою АРТ. Також повідомлялося про транзиторне підвищення вірусного навантаження РНК ВІЛ у плазмі крові після введення декількох вакцин. Наявні доказові дані свідчать, що це транзиторне підвищення не є клінічно значущим (82, 83).

Загалом, немовлята, що контактують з ВІЛ, діти та підлітки, що живуть з ВІЛ, повинні отримувати всі вакцини за календарем планової вакцинації згідно з рекомендованими національними програмами щеплень (84, 85). Дорослим ЛЖВ часто показана імунізація проти деяких захворювань (грип, ВГВ, пневмококова інфекція та правець). Інші види щеплень можуть бути рекомендовані з урахуванням віку, факторів ризику або запланованих подорожей.

Рекомендовані на сьогодні програми з вакцинації та докладну настанову з імунізації для всіх вікових груп наведено у рекомендаціях ВООЗ з регулярної імунізації (зведені таблиці) за посиланням: www.who.int/immunization/policy/immunization_tables/en/index.html.

Офіційні положення щодо кожної вакцини, а також офіційний звіт про їхнє застосування у ЛЖВ, наведено на сайті: www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/index.html.

5.2.8. Пов'язані з ВІЛ захворювання шкіри та ротової порожнини

Наявність ВІЛ-інфекції підвищує рівень поширеності та тяжкість перебігу захворювань шкіри і ротової порожнини, особливо в осіб з кількістю клітин $CD4 < 200$ клітин/ $мм^3$. Тому у країнах з обмеженими ресурсами наявність захворювань шкіри та ротової порожнини відзначено майже у 90% дорослих та дітей, що живуть із ВІЛ. Побічні лікарські реакції щодо шкіри у ЛЖВ зустрічаються у 100 разів частіше, ніж у загального населення, а рівень їх поширеності підвищується відповідно до прогресування імунodefіциту. Прояви ВІЛ-інфекції на шкірі та у ротовій порожнині можуть посилити стигматизацію у деяких суспільствах, оскільки фізичні ознаки у вигляді шкірних захворювань, а саме – папульозних сверблячих висипань, які свідчать про можливу наявність ВІЛ-інфекції, можуть призвести до підвищення рівня дискримінації.

Деякі системні захворювання, зокрема саркома Капоші, можуть спочатку проявлятися на шкірі, що потребує термінового призначення АРТ для зниження рівня смертності. Інші прояви, які не завжди є причиною смертності, можуть спричинити серйозні ускладнення, наприклад, свербіж, який провокує розчісування, може стати причиною виникнення вторинних інфекцій, призвести до косметичних дефектів, порушення сну та психологічного стресу. Кандидоз, наприклад, може викликати біль при ковтанні, що обмежує здатність людини до прийому АРВ-препаратів.

Через нестачу послуг щодо своєчасної діагностики та лікування захворювань шкіри і ротової порожнини багато людей намагаються приховати захворювання шкіри або уникати соціальних контактів. Захворювання шкіри та ротової порожнини є найпоширенішими медичними проблемами, з якими працівникам охорони здоров'я, що надають допомогу ВІЛ-позитивним людям, доводиться стикатися найчастіше.

У 2014 р. ВООЗ було опубліковано настанову з лікування поширених ВІЛ-асоційованих захворювань шкіри та ротової порожнини у країнах з низьким і середнім рівнем доходів. Рекомендації цієї настанови можна застосовувати в усіх дорослих осіб, вагітних жінок, підлітків та дітей, що живуть із ВІЛ. За цією настановою, тестування на ВІЛ слід проводити в усіх осіб з невідомим ВІЛ-статусом, у яких відзначено наведені захворювання шкіри. Якщо ВІЛ-статус відомий, слід оцінити можливість призначення АРТ.

АРТ є першочерговим лікуванням, якому слід надавати переваги, при лікуванні цілої низки цих захворювань (наприклад, саркоми Капоші, папульозного сверблячого висипання, еозинофільного фолікуліту, контагіозного моллюску).

Додаткові методичні рекомендації

- Guidelines on the treatment of skin and oral HIV-associated conditions in children and adults. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136863/1/9789241548915_eng.pdf?ua=1&ua=1).

5.3. Профілактика, скринінг та лікування інших супутніх захворювань у людей, що живуть з ВІЛ, й надання їм тривалої допомоги

5.3.1. Оцінювання та лікування неінфекційних захворювань

Загальні відомості

За даними декількох досліджень, порівняно із загальним населенням, ЛЖВ мають схильність до підвищеного ризику розвитку цілої низки НІЗ, зокрема ССЗ, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ), захворювання нирок та онкологічних захворювань (86–91).

Виникнення НІЗ при ВІЛ-інфекції залежить від збільшення тривалості життя завдяки проведенню ефективної АРТ, способу життя, наявності віддалених ускладнень при застосуванні АРТ та інших патологічних станів, пов'язаних зі старінням (92, 93). Для лікування ЛЖВ з НІЗ потрібна ефективна система охорони здоров'я, що здатна надавати допомогу при гострих та хронічних станах, а також підтримувати у людей розуміння важливості суворого дотримання схем лікування. Надання регулярної медичної допомоги створює можливості щодо постійного оцінювання, моніторингу та лікування НІЗ, зокрема на рівні первинної ланки надання медичної допомоги. Інтеграція таких заходів, як оцінювання стану харчування, консультування та допомога з питань харчування, спонукання до припинення куріння, заохочення до ведення активного способу життя, контролювання артеріального тиску та, за можливості, рівня холестерину у рамках пакету надання послуг щодо ВІЛ, створює передумови для зниження пов'язаних із НІЗ ризиків серед ЛЖВ та покращення результатів лікування ВІЛ-інфекції (94, 95).

ВООЗ було визначено пакет основних заходів щодо НІЗ (PEN) та опубліковано рекомендації щодо оцінювання та ведення основних НІЗ на рівнях від первинної ланки медичної допомоги до районних стаціонарів. Головним чином, ці заходи зосереджені на оцінюванні та виявленні ризиків виникнення ССЗ, зокрема визначення підвищеного артеріального тиску, цукрового діабету другого типу, хронічних захворювань дихальних шляхів (астми та ХОЗЛ) та ранньому виявленні раку молочної залози і шийки матки.

Додаткові методичні рекомендації

- Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in low-resource settings. Geneva, World Health Organization. 2010 (www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en).
- Prevention and control of noncommunicable diseases: guidelines for primary health care in low-resource settings. Geneva, World Health Organization. 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/76173/1/9789241548397_eng.pdf).

Оцінювання та ведення клієнтів із ССЗ

Рекомендація

Оцінювання та контроль ризику виникнення ССЗ слід проводити в усіх ЛЖВ за стандартними протоколами, рекомендованими для загального населення^a (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

НОВЕ

Примітка. ^a Протокол ВООЗ PEN стосується скринінгу на ССЗ людей із такими ознаками: вік >40 років, курці, особи з артеріальною гіпертензією або цукровим діабетом, ожиріння (жінки з окружністю талії >90 см та чоловіки із окружністю талії >110 см), наявність цукрового діабету або ранніх ССЗ у сімейному анамнезі. Детальніше про PEN див. за посиланням: www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en.

Досвід найкращих практик

НОВЕ

Стратегії запобігання та зниження ризику виникнення ССЗ шляхом усунення таких факторів, як високий артеріальний тиск, куріння, ожиріння, неправильне харчування та недостатня фізична активність, повинні бути застосовані до всіх ЛЖВ.

Передумови та обґрунтування

За даними кількох досліджень, ЛЖВ зазнають підвищеного ризику розвитку ССЗ порівняно із ВІЛ-негативними людьми того ж віку, а смертність внаслідок ССЗ є поширеною серед людей цієї групи населення (96, 97). За даними великих когортних досліджень, ризик розвитку інфаркту міокарда або цереброваскулярного захворювання на 40–70% вище у ЛЖВ, ніж у ВІЛ-негативних осіб відповідного віку та статі з контрольних груп (98–103). Це спостереження стосувалось як людей, що отримують АРТ, так і осіб, що не отримували лікування. Подібні результати також було отримано у дітей та підлітків з ВІЛ (104). Механізми, що обумовлюють зв'язок між ВІЛ та ССЗ, є багатофакторними і включають спричинену ВІЛ хронічну активацію імунної системи та запалення, імунодефіцит та більш високу поширеність традиційних факторів ризику виникнення ССЗ у ЛЖВ (105–109).

Результати когортних досліджень свідчать про можливе підвищення ризику передчасного розвитку ССЗ при застосуванні АРТ, оскільки прийом АРВ-препаратів деяких класів призводить до порушення ліпідного профілю (110–113). Наявність зв'язку між застосуванням НІЗТ та ризиком розвитку ССЗ залишається предметом дискусій. Хоча, за даними деяких нещодавніх досліджень, відзначено сукупний вплив деяких НІЗТ, зокрема ddI та ABC, пов'язаний із підвищенням відносного ризику розвитку ССЗ (114–117), за даними інших досліджень, такий зв'язок був відсутнім (118, 119). Проте, незалежно від класу застосовуваного АРВ-препарату, очевидними є переваги проведення лікування за допомогою АРТ, ніж відсутність лікування. За даними декількох досліджень, припинення АРТ (120) та наявність визначального рівня вірусного навантаження (96) супроводжуються підвищеним ризиком розвитку ССЗ. Було висловлено припущення, що підвищення цього ризику у ЛЖВ пов'язане із посиленням активності імунної системи та хронічним запаленням, яке у ЛЖВ залишається навіть після

вірусної супресії (121, 122); обидва показники пов'язані з доклінічним та клінічним атеросклерозом. Таким чином, було продемонстровано, що загалом позитивний вплив АРТ на рівень захворюваності та смертності, пов'язані з ВІЛ, переважає потенційні ризики виникнення ССЗ у ЛЖВ.

У кількох клінічних настановах з ВІЛ було рекомендовано проводити скринінг на ССЗ у ЛЖВ із застосуванням певного оцінювання ризиків для розрахунку ймовірності розвитку ССЗ (123–127). За даними деяких досліджень, впровадження регулярного скринінгу ЛЖВ на ССЗ може покращити показники стану здоров'я та бути економічно ефективним (128–130). Дані систематичного огляду із впровадження заходів щодо виявлення людей з найвищим ризиком розвитку ССЗ для проведення первинної профілактики свідчать, що існує можливість знизити частоту розвитку ССЗ та рівень смертності внаслідок ССЗ; особливо це стосувалося досліджень із високою інтенсивністю втручання (131). Проте, незважаючи на єдину думку, що існуючі на сьогодні методи скринінгу на ССЗ, розроблені для загального населення, мають помірну дискримінативну здатність для виявлення ЛЖВ, які мають найвищий ризик розвитку ССЗ або відповідність критеріям для терапевтичного втручання, ці методи часто не повністю враховують ризик виникнення ССЗ у ЛЖВ та повинні бути скориговані або перевірені у групах населення з ЛЖВ (132–139). Дослідницька група проекту «Збір даних про небажані явища на фоні застосування препаратів для лікування ВІЛ» (D:A:D) описала алгоритм для виявлення ризику виникнення ССЗ, який включає деякі характерні для ВІЛ чинники, а саме – кількість клітин CD4 та прийом АРВ-препаратів, що з більшою точністю дозволяє прогнозувати серйозні ССЗ (140–142). Попри те, що ця методика є важливим кроком на шляху до покращення прогнозування ризику розвитку ССЗ, вона все ще має певні обмеження, оскільки групи населення, серед яких проводили дослідження, знаходились у країнах з високим рівнем доходу, мали генетичні та поведінкові профілі ризику виникнення ССЗ, що відрізняється від таких у більшості ЛЖВ загалом у світі. Крім того, як і у разі досліджень, що повідомляли про прогнози зниження безпосереднього ризику, методика дослідження D:A:D може також значно переоцінювати та недооцінювати ризик розвитку ССЗ (135–137).

Впровадження рекомендацій

У попередніх настановах ВООЗ не було жодних конкретних рекомендацій щодо лікування ССЗ у ЛЖВ. Проте у 2010 р. ВООЗ визначила пакет основних заходів боротьби з НІЗ (PEN) разом з рекомендаціями щодо скринінгу та лікування НІЗ серед загального населення. ВООЗ PEN (143) має низку програмних переваг щодо країн з обмеженими ресурсами, оскільки рекомендації враховують інші основні НІЗ на додаток до ССЗ: цей комплекс послуг може бути впроваджено на рівні первинної медико-санітарної допомоги, він може використовуватися не тільки лікарями, містить мінімальний пакет заходів та дозволяє досить точно виявляти осіб з високим ризиком розвитку ССЗ. Проте систематичний аналіз не виявив жодних досліджень з оцінювання впливу або використання заходів ВООЗ PEN у ЛЖВ з будь-якими результатами у країнах з низьким та середнім рівнем доходу.

Було виявлено дослідження заходів на основі протоколу ВООЗ РЕН серед загального населення у країнах з низьким та середнім рівнем доходу, які свідчать, що протокол РЕН та універсальне оцінювання ризику є економічно доцільним (144–146). Крім того, оцінювання короткострокових результатів РЕН у пілотних місцевостях свідчить про значне зниження ризику розвитку ССЗ та прихильність до здорового способу життя цільовій групі населення (139).

Повідомлялося про розбіжності у лікуванні ССЗ у ЛЖВ. За даними двох досліджень, у ЛЖВ було значно менше шансів отримати ацетилсаліцилову кислоту для профілактики ССЗ, ніж в осіб без ВІЛ (147, 148). За іншими даними щодо надання медичної допомоги при гострому інфаркті міокарда та його наслідках, ЛЖВ отримали значно менше процедур та/або лікарських засобів для лікування ССЗ, ніж люди, які не мали ВІЛ (149). Очікується, що регулярне оцінювання та управління ризиками виникнення ССЗ у ЛЖВ в результаті покращить надання медичної допомоги та зробить її менш упередженою.

Однією з основних перешкод на шляху справедливому доступу ЛЖВ до профілактики ССЗ та отримання ними медичної допомоги є відсутність якісних даних, що оцінюють проведення лікування ССЗ у цій групі населення. Наприклад, проспективні дослідження із застосуванням статинів у ЛЖВ зазвичай були невеликими за обсягом та не оцінювали важкі клінічні наслідки (150).

Об'єднана кампанія з виявлення захворюваності, яка була проведена в Лесото та Уганді (консорціум SEARCH), включала скринінг на ССЗ та тестування на ВІЛ, продемонструвавши можливість застосування комплексного скринінгу інфекційних захворювань та НІЗ у рамках програм з ВІЛ на рівні громади (151, 152). Було показано, що покращена діагностика та перенаправлення для отримання медичної допомоги щодо ССЗ також покращує перенаправлення для отримання ВІЛ-послуг та проведення АРТ (153). Впровадження пілотного комплексу заходів щодо боротьби із ССЗ/ВІЛ у Кенії, Нігерії та Замбії з 2012 р. свідчить, що комплексні заходи з боротьби із ССЗ, впроваджені у модель надання тривалої допомоги при ВІЛ-інфекції, є доцільними та прийнятними (154).

Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідним є проведення подальших досліджень для кращого розуміння складної патофізіології атерогенезу у ЛЖВ, з'ясування взаємозв'язків між традиційними і ВІЛ-асоційованими факторами ризику ССЗ та дослідження зміни цих взаємозв'язків під впливом АРТ. Також необхідним є проведення досліджень щодо впливу раннього початку АРТ на розвиток ССЗ, зокрема у підлітків та дітей, що живуть із ВІЛ. Клінічні дослідження з оцінювання методів попередження ризику та впровадження стратегій зі зниження ризику виникнення ССЗ у ЛЖВ будуть вкрай затребувані. Існує необхідність підтвердження спрощених протоколів скринінгу ССЗ та алгоритмів оцінювання ризику, які включають ВІЛ-специфічні фактори ризику для підвищення точності. Також важливим є використання супутніх

методів лікування ССЗ, зокрема із застосуванням статинів, ацетилсаліцилової кислоти, антигіпертензивних препаратів та метформіну, та оцінювання їх впливу на показники смертності від ВІЛ. Необхідним є проведення оцінювання специфічної патофізіології, факторів ризику та оптимального ведення ускладнень ССЗ, пов'язаних із ВІЛ, зокрема серцевої недостатності та аритмії. Подібні дослідження повинні бути проведені як у країнах з високим рівнем доходів, так і у країнах з обмеженими ресурсами.

5.3.2. Оцінювання та лікування депресії у людей, що живуть з ВІЛ

Рекомендація

НОВЕ

Оцінювання та лікування депресії слід включити до комплексу послуг з надання допомоги при ВІЛ-інфекції для всіх ЛЖВ (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

ЛЖВ мають найвищий ризик розвитку психічних та неврологічних порушень, а також розладів спричинених вживанням психоактивних речовин (155). Систематичні аналізи, проведені у країнах як з низьким, так і з високим рівнем доходів, свідчать, що у ЛЖВ депресія є одним з найпоширеніших супутніх психічних розладів (156, 157). За даними систематичного аналізу, проведеного у 2015 р., показник поширеності депресії серед ЛЖВ становив понад 80%, але мав широку варіативність у різних дослідженнях, що обумовлено застосуванням різних критеріїв скринінгу та діагностики (158). У багатьох дослідженнях, проведених у країнах Африки на південь від Сахари з високим рівнем поширеності ВІЛ, відзначено розповсюдженість симптомів депресії (159, 160).

ЛЖВ, у яких відзначено депресію, з меншою ймовірністю будуть дотримуватися оптимальної схеми лікування. Попри те, що умови довгострокового лікування ВІЛ-інфекції дають можливість виявляти та лікувати депресію у ЛЖВ, медичні працівники часто випускають її з уваги або не розпізнають. Лікування або відсутність лікування психічних розладів може впливати на загальний стан здоров'я, дотримання схеми лікування АРВ-препаратами та утримання людини у системі лікування, а також може призвести до того, що можливі побічні реакції та лікарські взаємодії будуть випущені з уваги (160–164).

Програма mhGAP, вперше опублікована ВООЗ у 2008 р. та оновлена у 2015 р., надає науково-обґрунтовані всеосяжні рекомендації з діагностики та лікування цілої низки психічних та неврологічних порушень, розладів, спричинених вживанням психоактивних речовин, а також порушень розвитку та поведінкових розладів у дітей та підлітків. Вона зосереджена на дев'яти пріоритетних умовах психічного здоров'я, зокрема діагностиці та лікуванні депресії (165). Реалізація програми mhGAP шляхом надання первинної медичної допомоги дозволить більш успішно виявляти та лікувати депресію у дорослих людей порівняно зі стандартним наданням медичної допомоги (166).

Було проведено систематичний аналіз для обґрунтування оновлення настанови у 2015 р. (167) з метою визначення, чи сприяє регулярний скринінг

та лікування депресії (зокрема за критеріями програми mhGAP) дотриманню схеми АРТ і покращенню результатів лікування у ЛЖВ. Не було виявлено жодного дослідження, яке чітко повідомляло б про застосування програми mhGAP у цій конкретній групі населення.

За непрямыми доказами, отриманими з систематичного аналізу щодо точності використовуваних скринінгових методів для виявлення депресії у ЛЖВ, виявлено 18 досліджень, в яких використовували 25 різних скринінгових методів порівняно зі стандартними критеріями для діагностики депресії (168). Дослідження включали загалом 5209 учасників; показник поширеності депресії, яку визначали за діагностичними критеріями, суттєво відрізнявся у різних регіонах та групах населення. Під час аналізу проводили оцінювання за допомогою мультиіндексного тесту та стандартних критеріїв, а також визначали площу під кривою (AUC) кожного тесту як узагальнюючий показник точності (AUC вище 0,9 вважається високою точністю; 0,7–0,9 – помірною точністю; 0,51–0,69 – низькою точністю) (168). Хоча деякі методи показали дуже хороші або навіть відмінні результати при діагностиці депресії у ЛЖВ, загальна якість доказових даних є дуже низькою. Група з розроблення клінічної настанови, посиляючись на відгуки кінцевих користувачів щодо прийнятності та доцільності, а також з огляду на відсутність шкідливих наслідків, надала умовну рекомендацію.

Хоча депресія зустрічається частіше у ЛЖВ порівняно із загальним населенням, необхідним є отримання більш послідовних та вичерпних доказових даних для підтвердження того, що лікування депресії покращує результати лікування ВІЛ-інфекції. Проте лікування депресії покращує психічне здоров'я та загальний стан ЛЖВ.

Обмежені дані щодо ВІЛ та моделей надання послуг з охорони психічного здоров'я свідчать, що інтеграція підтримує ефективність, проте не збільшує вартість медичної допомоги. Огляд даних з Південної Африки та регіону на південь від Сахари свідчить про те, що інтеграція охорони психічного здоров'я до існуючої системи охорони здоров'я є ефективним та економічно доцільним заходом із розширення доступу до послуг у сфері охорони психічного здоров'я для ЛЖВ у країнах з обмеженими ресурсами (169). Також зараз проводиться дослідження економічної доцільності скринінгу та лікування депресії у ЛЖВ у країнах Африки на південь від Сахари (170). Проте необхідно більше фактичних даних щодо ефективних моделей інтеграції охорони психічного здоров'я до системи надання медичної допомоги при ВІЛ у різних країнах (171).

За даними опитування керівників національних програм протидії ВІЛ (172), 38% респондентів повідомили, що скринінг психічного здоров'я проводиться у деяких медичних установах з надання допомоги при ВІЛ з подальшим направленням на лікування за наявності показань; 43% респондентів повідомили, що немає ані скринінгу психічного здоров'я, ані лікування, доступного для ЛЖВ. Жодна з країн не повідомила про те, що в медичних установах з надання допомоги щодо ВІЛ по всій країні впроваджений скринінг психічного здоров'я та надається відповідне лікування. Трьома основними проблемами, визначеними керівниками програм

з інтеграції охорони психічного здоров'я до установ з надання допомоги щодо ВІЛ, є нестача людських ресурсів, знань і навичок у медичних працівників та відсутність фінансування. За оцінками ВООЗ, у країнах з низьким та середнім рівнем доходів до 85% людей з важкими психічними розладами та 56% людей з депресією не мають можливості отримувати лікування (173).

Впровадження рекомендацій

Проведення скринінгу щодо депресії може підтримати прихильність до АРТ, утримання осіб у системі лікування, супресію вірусного навантаження та покращити якість життя. Якщо рекомендацію буде впроваджено, лікування депресії повинно здійснюватися відповідно до національних стандартів або програми mhGAP. Інтеграція або перенаправлення для отримання послуг охорони психічного здоров'я повинні бути впроваджені у тих умовах, де є інфраструктура системи охорони здоров'я та кваліфіковані людські ресурси. Реалізація програми лікування депресії у ЛЖВ може потребувати перерозподілу обов'язків, підвищення компетентності працівників охорони здоров'я, національної адаптації скринінгових методів та спрощення цих методів для застосування у неспеціалізованих установах первинної медичної допомоги.

Прогалини у наукових дослідженнях

Існує декілька прогалин у наукових дослідженнях щодо скринінгу та лікування психічних розладів і депресії у ЛЖВ:

- поточне оцінювання ВІЛ та депресії є неточним через значні розбіжності у звітах;
- комплекс заходів щодо боротьби із поширеними психічними розладами, вочевидь, є найбільш ефективним для ЛЖВ, які живуть у країнах з низьким та середнім рівнем доходу;
- необхідно дослідити тривалий вплив лікування депресії на протікання ВІЛ-інфекції;
- необхідно визначити оптимальний час для початку лікування порушень в області психічного здоров'я.

5.3.3. Вживання психоактивних речовин та пов'язані з цим розлади

ЛЖВ, що вживають психоактивні речовини, можуть мати цілу низку пов'язаних з цим розладів, включаючи наркотичну залежність, інтоксикацію, синдром відміни та передозування. Вживання ін'єкційних наркотиків супроводжується, крім ВІЛ, багатьма захворюваннями та інфекціями, зокрема вірусним гепатитом, ТБ, сепсисом та бактеріальним ендокардитом.

Експертами ВООЗ, Управлінням ООН з наркотиків та злочинності (UNODC) та UNAIDS рекомендовано застосування комплексного пакету з дев'яти видів заходів профілактики, лікування та догляду за ЛЖВ, що вживають ін'єкційні наркотики, а саме: програми обміну голок і шприців; ЗПТ; консультування і тестування на ВІЛ; АРТ; профілактика і лікування ПСШ; програми на підтримку використання презервативів; цільові інформаційно-просвітницькі заходи щодо сприяння зміні поведінки; профілактика і лікування вірусних гепатитів; профілактика, діагностика та лікування ТБ.

Додаткові рекомендації

- WHO, UNODC, UNAIDS. Technical guide for countries to set targets for universal access to HIV prevention, treatment and care for injecting drug users – 2012 revision. Geneva, World Health Organization. 2012 (www.who.int/hiv/pub/idu/targets_universal_access/en/index.html).
- Community management of opioid overdose. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/management_opioid_overdose/en).
- Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva, World Health Organization. 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547543_eng.pdf).
- Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva, World Health Organization. 2012 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/hepatitis/en/index.html).
- Policy guidelines for integrating collaborative TB and HIV activities within the comprehensive package of harm reduction for people who inject drugs. Geneva, World Health Organization. 2016 (In press).

5.3.4. Харчування та підтримка

Харчування дорослих та підлітків, що живуть із ВІЛ

Низькокалорійний раціон харчування у поєднанні з підвищеними потребами в енергії внаслідок ВІЛ-інфекції (174–176) та пов'язані з цим інфекції можуть призвести до зумовленої ВІЛ втрати маси тіла та виснаження організму. Крім того, порушення метаболізму, зниження апетиту та зростання частоти виникнення діареї можуть знижувати засвоєння та всмоктування поживних речовин, а також стати причиною їхньої втрати. Всі ці ефекти можуть посилюватися низьким рівнем доходів та продовольчим дефіцитом. Низька маса тіла у дорослих ($IMT < 18,5 \text{ кг/м}^2$), втрата маси тіла та загальне виснаження у дітей – все це незалежні фактори ризику прогресування ВІЛ-інфекції та смертності (177, 178). Оцінювання стану харчування (антропометричні дані, клінічні обстеження та оцінювання раціону харчування), а також консультування та підтримка з питань харчування, повинні бути складовою частиною заходів з надання допомоги при ВІЛ-інфекції – як під час первинного обстеження, так і на всіх інших етапах. Тим ЛЖВ, що страждають від нестачі харчування, особливо в умовах продовольчої дефіциту, крім АРТ можуть бути показані харчові добавки для відновлення повноцінного харчування. Втрата маси тіла або нездатність набрати чи підтримувати масу тіла у межах норми повинні служити підставою для проведення додаткового оцінювання та застосування відповідних заходів на будь-якій стадії ВІЛ-інфекції та/або під час АРТ.

ВООЗ переглядає рекомендації щодо надання лікувального харчування та підтримки у підлітків та дорослих, які живуть з ВІЛ, зокрема вагітних жінок та жінок, що годують груддю.

Харчування дітей-ЛЖВ

Оцінювання стану харчування – це найважливіший метод виявлення недостатності харчування та затримки росту на ранньому етапі. При кожному відвідуванні закладу охорони здоров'я слід проводити як первинне оцінювання стану харчування у немовлят та дітей (оцінювання аліментарного

статусу, раціону харчування та виявлення відповідних симптомів), зокрема зважування і вимірювання показників зросту, так і моніторинг динаміки розвитку з використанням стандартних кривих зростання, затверджених ВООЗ або на національному рівні. Моніторинг динаміки росту також слід включити до процедури оцінювання відповіді на АРТ (179). При виявленні незадовільної динаміки росту слід провести додаткове оцінювання з метою визначення причини цієї проблеми та скласти план коригувальних заходів. У настанові 2009 р. щодо впровадження інтегрованого підходу до надання лікувального харчування дітям-ЛЖВ докладно описано заходи, що стосуються харчування.

Додаткові рекомендації

- Nutrition assessment, education, counselling and support for adolescents and adults living with HIV: A programming guide. Food and nutrition in the context of HIV and TB. Geneva, World Food Programme, PEPFAR, USAID, UNAIDS. 2014 (<http://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/wfp271543.pdf>).
- Guidelines on HIV and infant feeding 2010: principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence. Geneva, World Health Organization, 2010 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599535_eng.pdf).
- Guidelines for an integrated approach to the nutritional care of HIV-infected children (6 months–14 years): handbook. Preliminary version for country introduction. Geneva, World Health Organization, 2009 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241597524_eng_Handbook.pdf).
- WHO, FAO. Nutritional care and support for people living with HIV/AIDS: a training course. Geneva, World Health Organization. 2009 (www.who.int/nutrition/publications/hiv aids/9789241591898/en/index.html).

5.3.5. Паліативна допомога: симптоматичне лікування та догляд за хворими, які помирають

На всіх стадіях ВІЛ, а також у процесі лікування, ЛЖВ можуть відчувати різні види болю та дискомфорту. Медичні працівники повинні, у міру можливості, виявляти й усувати першопричину, а також купірувати больові відчуття. Крім того, ефективне попередження та усунення побічних реакцій АРТ є важливим для забезпечення прихильності до лікування. Зараз ВООЗ розробляє настанови з паліативної допомоги.

Додаткові рекомендації

- IMAI district clinician manual: hospital care for adolescents and adults. Guidelines for the management of common illnesses with limited resources. Geneva, World Health Organization. 2011 (www.who.int/hiv/pub/imai/imai2011/en).

5.3.6. Загальна медична допомога людям, що живуть із ВІЛ

Країни повинні розробити пакет заходів щодо загальної медичної допомоги ЛЖВ на додаток до АРТ для зниження передачі ВІЛ, профілактики захворюваності та покращення якості життя. Загальна медична допомога включає основну профілактику ВІЛ, заходи зі зміцнення здоров'я ЛЖВ, а також скринінг, профілактику та лікування пов'язаних з ВІЛ коінфекцій та супутніх захворювань. ВООЗ випустила короткий посібник із загальної медичної допомоги та профілактичних заходів (180–182) і рекомендацій для застосування в умовах з обмеженими ресурсами пакету з 13 профілактичних

заходів для дорослих та підлітків, які живуть з ВІЛ (1). До цього пакету увійшли наступні заходи: 1) психосоціальне консультування та підтримка; 2) розкриття інформації щодо ВІЛ-статусу та повідомлення партнера; 3) профілактика СТХ; 4) консультування, скринінг і профілактичне лікування ТБ; 5) профілактика поширених грибкових інфекцій; 6) лікування ІПСШ та надання допомоги у сфері охорони репродуктивного здоров'я, зокрема профілактики і скринінгу на рак шийки матки; 7) профілактика малярії (СТХ, надліжкові протимоскітні сітки, профілактика малярії серед вагітних жінок); 8) вакцинація для профілактики пневмококової інфекції, грипу, ВГВ та жовтої лихоманки; 9) забезпечення адекватного харчування; 10) послуги з планування сім'ї; 11) ППМД; 12) програми обміну голочок і шприців для ЛВІН; 13) чиста вода, санітарія та гігієна.

Пакет загальної медичної допомоги буде відрізнятися залежно від типу епідемії, вражених груп населення, поширеності коінфекцій, інших супутніх захворювань та загального стану здоров'я. У таблиці 5.2 наведено огляд даних щодо заходів з пакету загальної медичної допомоги для ЛЖВ. В епоху загальнодоступного лікування для всіх ЛЖВ проміжок часу між встановленням діагнозу ВІЛ, призначенням лікування та початком АРТ може укладатися в одне відвідування, або всі ці заходи проводять у терміновому порядку, щоб зменшити втрати для подальшого спостереження та почати життєвонеобхідну АРТ якомога швидше. ВООЗ більше не рекомендує підготовчі візити до початку АРТ; більшість заходів, наведених у таблиці 5.2, можна здійснити після початку АРТ.

Таблиця 5.2. Огляд даних щодо ключових заходів загальної медичної допомоги в межах континууму послуг для ЛЖВ

Послуга	При встановленні діагнозу ВІЛ	При призначенні лікування	На початку АРТ	Стабільні клієнти, які отримують АРТ	При невдачі лікування та зміні схеми АРТ
Загальна допомога					
Клінічна стадія за класифікацією ВООЗ	✓	✓	✓		
Захворювання, пов'язані з ВІЛ, в минулому або в теперішній час					
Підготовка людей до АРТ	✓	✓	✓		
Підготовка, оцінювання та допомога у прихильності до схеми лікування	✓	✓	✓	✓	✓
Лікарські засоби, які приймаються зараз		✓	✓	✓	✓

Послуга	При встановленні діагнозу ВІЛ	При призначенні лікування	На початку АРТ	Стабільні клієнти, які отримують АРТ	При невдачі лікування та зміні схеми АРТ
Наявність вагітності	✓	✓	✓	✓	✓
Планування сім'ї та контрацепція					
Допомога у розкритті статусу ВІЛ та повідомленні партнера	✓	✓	✓	✓	✓
Консультавання щодо зниження ризику та комбіновані підходи до профілактики ВІЛ-інфекції	✓	✓	✓	✓	✓
Оцінювання, профілактика та лікування НІЗ	✓	✓	✓	✓	✓
Скринінг та лікування психічних порушень і розладів, спричинених вживанням психоактивних речовин	✓	✓	✓	✓	✓
Психосоціальне консультування та підтримка					
Купірування болю та симптомів болю	✓	✓	✓	✓	✓
Оцінювання стану харчування та консультування	✓	✓	✓	✓	✓
Оцінювання стану харчування, показників росту та розвитку у дітей та підлітків	✓	✓	✓	✓	✓
Годування немовлят та дітей					
Профілактика та лікування коінфекцій					
Профілактична терапія СТХ	✓	✓	✓	✓	✓

Послуга	При встановленні діагнозу ВІЛ	При призначенні лікування	На початку АРТ	Стабільні клієнти, які отримують АРТ	При невдачі лікування та зміні схеми АРТ
Інтенсивне виявлення випадків ТБ	✓	✓	✓		✓
ПЛІ		✓	✓		
Скринінг на криптококову інфекцію та профілактика грибкових захворювань		✓	✓		
Скринінг на ВГВ та ВГС		✓	✓		✓
Попередження малярії (оброблені інсектицидом надліжкові сітки та профілактика)	✓	✓	✓	✓	✓
Скринінг ПСШ	✓	✓	✓	✓	✓
Попередження та скринінг раку шийки матки		✓	✓	✓	✓
Оцінювання щодо захворювань, які можна попередити вакцинацією	✓	✓	✓	✓	✓

Література

1. Guidelines on co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among children, adolescents and adults: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/ctxguidelines.pdf>, accessed 16 October 2015).
2. Guidelines on post-exposure prophylaxis for HIV and the use of co-trimoxazole prophylaxis for HIV-related infections among adults, adolescents and children: recommendations for a public health approach – December 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, World Health Organization 2014 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en/, accessed 16 October 2015).
3. Alemu AW, Sebastián MS. Determinants of survival in adult HIV patients on antiretroviral therapy in Oromiyaa, Ethiopia. *Glob Health Action*, 2010; 3 (doi: 10.3402/gha.v3i0.5398).
4. Amuron B, Levin J, Birunghi J, Namara G, Coutinho A, Grosskurth H et al. Mortality in an antiretroviral therapy programme in Jinja, south-east Uganda: a prospective cohort study. *AIDS Res Ther*, 2011, 8: 39.
5. Auld AF, Mbofana F, Shiraishi RW, Sanchez M, Alfredo C, Nelson LJ et al. Four-year treatment outcomes of adult patients enrolled in Mozambique's rapidly expanding antiretroviral therapy program. *PLoS One*, 2011, 6: e18453.

6. Hoffmann CJ, Fielding KL, Charalambous S, Innes C, Chaisson RE, Grant AD et al. Reducing mortality with co-trimoxazole preventive therapy at initiation of antiretroviral therapy in South Africa. *AIDS*, 2010, 24: 1709–1716.
7. Lim PL, Zhou J, Ditangco RA, Law MG, Sirisanthana T, Kumarasamy N et al. Failure to prescribe pneumocystis prophylaxis is associated with increased mortality, even in the cART era: results from the Treat Asia HIV observational database. *J Int AIDS Soc*, 2012, 15: 1.
8. Lowrance D, Makombe S, Harries A, Yu J, Aberle-Grasse J, Eiger O et al. Lower early mortality rates among patients receiving antiretroviral treatment at clinics offering co-trimoxazole prophylaxis in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2007, 46: 56–61.
9. Madec Y, Laureillard D, Pinoges L, Fernandez M, Prak N, Ngeth C et al. Response to highly active antiretroviral therapy among severely immuno-compromised HIV-infected patients in Cambodia. *AIDS*, 2007, 21: 351–359.
10. van Oosterhout JJ, Ndekha M, Moore E, Kumwenda JJ, Zijlstra EE, Manary M. The benefit of supplementary feeding for wasted Malawian adults initiating ART. *AIDS Care*, 2010, 22: 737–742.
11. Walker AS, Ford D, Gilks CF, Munderi P, Ssali F, Reid A et al. Daily co-trimoxazole prophylaxis in severely immunosuppressed HIV-infected adults in Africa started on combination antiretroviral therapy: an observational analysis of the DART cohort. *Lancet*, 2010, 375: 1278–1286.
12. Suthar AB, Vitoria MA, Nagata JM, Anglaret X, Mbori-Ngacha D, Sued O et al. Co-trimoxazole prophylaxis in adults, including pregnant women, with HIV: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*, 2015, 2(4): e137–e150.
13. Walker AS, Mulenga V, Ford D, Kabamba D, Sinyinza F, Kankasa C and the CHAP Team. The impact of daily co-trimoxazole prophylaxis and antiretroviral therapy on mortality and hospital admissions in HIVinfected Zambian children. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: 1361–1367.
14. Mulenga V, Ford D, Walker AS, Mwenya D, Mwansa J, Sinyinza F and the CHAP Trial Team. Effect of co-trimoxazole on causes of death, hospital admissions and antibiotic use in HIV-infected children. *AIDS*, 2007, 21: 77–84.
15. Campbell JD, Moore D, Degerman R, Kaharuza F, Were W, Muramuzi E et al. HIV-infected Ugandan adults taking antiretroviral therapy with CD4 counts >200 cells/ μ L who discontinue co-trimoxazole prophylaxis have increased risk of malaria and diarrhea. *Clin Infect Dis*, 2012, 54: 1204–1211.
16. Polyak CS, Yuhua K, Singa B, Khaemba M, Watson J, Richardson B et al. CTX prophylaxis discontinuation among ART treated adults: a randomized non-inferiority trial. In: Twenty-first Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Boston, USA, 3–6 March 2014 (Abstract 98) (<http://www.croiconference.org/sites/default/files/abstracts/98.pdf>, accessed 11 November 2015).
17. Bwakura-Dangarembizi M, Kendall L, Bakeera-Kitaka S, Nahirya-Ntege P, Keishanyu R, Nathoo K and the Antiretroviral Research for Watoto (ARROW) Trial Team. A randomized trial of stopping or continuing cotrimoxazole in HIV-infected children. *N Engl J Med*, 2014, 370: 41–53.
18. Chaiwarith R, Praparattanapan J, Nuntachit N, Kotarathitithum W, Supparatpinyo K. Discontinuation of primary and secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients who had CD4+ cell count <200 cells/mm³ but undetectable plasma HIV-1 RNA: an open-label randomized controlled trial. *AIDS Patient Care STDs*, 2013, 27: 71–76.
19. Mocroft A, Reiss P, Kirk O, Mussini C, Girardi E, Morlat P et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in patients with virologically

- suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/ μ L? *Clin Infect Dis*, 2010, 51: 611–619.
20. Ford N, Shubber Z, Jao J, Abrams EJ, Frigati L, Mofenson L. Safety of cotrimoxazole in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 66(5): 512–521.
 21. Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ et al. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*, 2015, 2(10): e38–e44.
 22. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2015, 29(15): 1987–2002 (doi: 10.1097/QAD.0000000000000802).
 23. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, Glynn JR, Fielding K, van Cutsem G et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2014, 384(9944): 682–690.
 24. Danel C, Moh R, Gabillard D, Badje A, Le Carrou J, Kouame JM et al. Early ART and IPT in HIV-infected African adults with high CD4 count (Temprano Trial). In: Twenty-second Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Seattle, 23–24 February 2015 (Abstract 115LB) (<http://www.croiconference.org/sessions/early-art-and-ipt-hiv-infected-african-adults-high-cd4-count-temprano-trial>, accessed 11 November 2015).
 25. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV: Policy Guidance. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193633/1/9789241509633_eng.pdf, accessed 8 December 2015).
 26. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization. 2007 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/69463/1/WHO_HTM_TB_2007.379_eng.pdf, accessed 31 October 2015).
 27. NCT01380080. REMEMBER: Reducing Early Mortality & Morbidity by Empiric Tuberculosis (TB) Treatment. AIDS Clinical Trials Group, 2015 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01380080>, accessed 19 October 2015).
 28. NCT01417988. Prevention of early mortality by presumptive tuberculosis (TB) treatment (PrOMPT). Bethesda, MD, USA: US National Institutes of Health. 2014 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01417988?term¼NCT01417988&rank¼1Rangaka%20MX,%20Wilkinson%20RJ,%20Boulle%20A,%20Glyn>, accessed 16 October 2015).
 29. NCT02057796. Systematic Empirical vs. Test-guided Anti-TB Treatment Impact in Severely Immunosuppressed HIV-infected Adults Initiating ART With CD4 Cell Counts <100/mm³ (STATIS) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02057796>, accessed 16 October 2015).
 30. Naing C, Mak JW, Maung M, Wong F, Kassim AI. Meta-analysis: the association between HIV infection and extrapulmonary tuberculosis. *Lung*, 2013, 191: 27–34.
 31. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: Recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization. 2007 (<http://www.who.int/tb/publications/tbdiagnosisihivrecommendations/en>, accessed 19 May 2016).

32. Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children – Policy Update, World Health Organization, Geneva. 2013 (<http://www.who.int/tb/publications/xpert-mtb-rif-assay-diagnosis-policy-update/en/>).
33. Xpert MTB/RIF Implementation Manual – Technical and operational «how-to»: practical considerations. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/tb/publications/xpert_implement_manual/en/).
34. Post FA, Grint D, Werlinrud AM, Panteleev A, Riekstina V, Malashenkov EA et al. Multi-drug-resistant tuberculosis in HIV positive patients in Eastern Europe. *J Infect*, 2014, 68(3): 259–263.
35. Suchindran S, Brouwer ES, Van Rie A. Is HIV infection a risk factor for multi-drug resistant tuberculosis? A systematic review. *PLoS One*, 2009, 4(5): e5561 (doi: 10.1371/journal.pone.0005561).
36. Mesfin YM, Hailemariam D, Biadgilign S, Kibret KT. Association between HIV/AIDS and multi-drug resistance tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(1): e82235.
37. Zignol M, Falzon D, Getahun H. HIV infection and multidrug-resistant TB: 2 overlapping epidemics. In: Twentieth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, Georgia, USA, 3–6 March 2013.
38. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, Pawinski R, Govender T, Lalloo U et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*, 2006, 368(9547): 1575–1580.
39. Shah NS, Wright A, Bai G-H, Barrera L, Boulahbal F, Martín-Casabona N et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(3): 380–387 (doi: 10.3201/eid1303.061400).
40. Gandhi NE, Weissman D, Moodley P, Ramathal M, Elson I, Kreiswirth BN et al. Nosocomial transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in a rural hospital in South Africa. *J Infect Dis*, 2013, 207(1): 9–17 (doi: 10.1093/infdis/jis631).
41. Masjedi MR, Farnia P, Sorooch S, Pooramiri MV, Mansoori SD, Zarifi AZ et al. Extensively drug-resistant tuberculosis: 2 years of surveillance in Iran. *Clin Infect Dis*, 2006, 43(7): 841–847.
42. Moro ML, Gori A, Errante I, Infuso A, Franzetti F, Sodano L et al. An outbreak of multi-resistant tuberculosis involving HIV-infected patients of two hospitals in Milan, Italy. Italian multi-drug resistant tuberculosis outbreak study group. *AIDS*, 1998, 12(9): 1095–1102.
43. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/tb/publications/pmdt_companionhandbook/en/, accessed 16 October 2015).
44. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS*, 2009, 23(4): 525–530.
45. Jarvis JN, Meintjes G, Williams A, Brown Y, Crede T, Harrison TS. Adult meningitis in a setting of high HIV and TB prevalence: findings from 4961 suspected cases. *BMC Infect Dis*, 2010, 10: 67.

46. Loyse A, Thangaraj H, Easterbrook P, Ford N, Roy M, Chiller T et al. Cryptococcal meningitis: improving access to essential antifungal medicines in resource-poor countries. *Lancet Infect Dis*, 2013, 13(7): 629–637.
47. Louie JK, Chi NH, Thao le TT, Quang VM, Campbell J, Chau NV et al. Opportunistic infections in hospitalized HIV-infected adults in Ho Chi Minh City, Vietnam: a cross-sectional study. *Int J STD AIDS*, 2004, 15: 758–761.
48. Kong BN, Harwell JI, Suos P, Lynen L, Mohiuddin S, Reinert S et al. Opportunistic infections and HIV clinical disease stage among patients presenting for care in Phnom Penh, Cambodia. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2007, 38: 62–68.
49. Lessells RJ, Mutevedzi PC, Heller T, Newell ML. Poor long-term outcomes for cryptococcal meningitis in rural South Africa. *S Afr Med J*, 2011, 101(4): 251–252.
50. Bicanic T, Meintjes G, Wood R, Hayes M, Rebe K, Bekker LG et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis*, 2007, 45: 76–80.
51. Kambugu A, Meya DB, Rhein J, O'Brien M, Janoff EN, Ronald AR et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*, 2008, 46(11): 1694–1701.
52. Brizendine KD, Baddley JW, Pappas PG. Predictors of mortality and differences in clinical features among patients with cryptococcosis according to immune status. *PLoS One*, 2013, 8(3): e60431.
53. Rapid advice: diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children. Geneva, World Health Organization. 2011 (www.who.int/hiv/pub/cryptococcal_disease2011/en/, accessed 16 October 2015).
54. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman A, Wiersma S. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*, 2013, 57: 1333–1342.
55. Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, Wiessing L, Hickman M, Strathdee SA et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*, 2008, 372: 1733–1745.
56. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*, 2015, 386(100003): 1546–1555.
57. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis*, 2007, 7(6): 402–409.
58. Colin JF, Cazals-Hatem D, Lioriot MA, Martinot-Peignoux M, Pham BN, Auperin A et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B in homosexual men. *Hepatology*, 1999, 29(4): 1306–1310.
59. Konopnicki D, Mocroft A, de Wit S, Antunes F, Ledergerber B, Katlama C et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, 19(6): 593–601.
60. Puoti M, Spinetti A, Ghezzi A, Donato F, Zaltron S, Putzolu V et al. Mortality for liver disease in patients with HIV infection: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2000, 24(3): 211–217.

61. Hawkins C, Christian B, Ye J, Nagu T, Aris E, Chalamilla G et al. Prevalence of hepatitis B co-infection and response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in Tanzania. *AIDS*, 2013, 27(6): 919–927.
62. Wandeler G, Gsponer T, Bihl F, Bernasconi E, Cavassini M, Kovari H et al. Hepatitis B virus infection is associated with impaired immunological recovery during antiretroviral therapy in the Swiss HIV cohort study. *J Infect Dis*, 2013, 208(9): 1454–1458.
63. Guidelines for the prevention, care and treatment of people with chronic hepatitis B infection. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines-policy/en/>, accessed 16 October 2015).
64. deVries-Sluijs TE, Reijnders JG, Hansen BE, Zaaijer HL, Prins JM, Pas SD et al. Long-term therapy with tenofovir is effective for patients co-infected with human immunodeficiency virus and hepatitis B virus. *Gastroenterology*, 2010, 139(6): 1934–1941.
65. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en/>, accessed 9 December 2015).
66. Nunez M. Clinical syndromes and consequences of antiretroviral-related hepatotoxicity. *Hepatology*, 2010, 52(3): 1143–1155.
67. Wasserheit JN. Epidemiological synergy: interrelationships between human immunodeficiency virus infections and other sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis*, 1992, 19: 61–77.
68. Cohen MS, Hoffman I. Sexually transmitted diseases enhance transmission of HIV: no longer a hypothesis. *Lancet*, 1998, 351: 5–7.
69. Auvert B, Buvé A, Ferry B, Carael M, Morison L, Lagarde E et al. Ecological and individual level analysis of risk factors for HIV infection in four urban populations in sub-Saharan Africa with different levels of HIV infection. *AIDS*, 2001, 15(Suppl. 4): S15–S30.
70. Freeman EE, Weiss HA, Glynn JR, Cross PL, Whitworth JA, Hayes RJ. Herpes simplex virus 2 infection increases HIV acquisition in men and women: systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *AIDS*, 2006, 20(1): 73–83.
71. Sewadda D, Gray RH, Sewankambo NK, Wabwire-Mangen F, Chez MZ, Quinn TC et al. Human immunodeficiency virus acquisition associated with genital ulcer disease and herpes simplex virus type 2 infection: a nested case–control study in Rakai, Uganda. *J Infect Dis*, 2003, 188(10): 1492–1497.
72. McClelland RS, Wang CC, Overbaugh J, Richardson BA, Corey L, Ashley RL et al. Association between cervical shedding of herpes simplex virus and HIV-1. *AIDS*, 2002, 16(18): 2425–2430.
73. Schacker T, Zeh J, Hu HL, Hill E, Corey L. Frequency of symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 reactivations among human immunodeficiency virus-infected men. *J Infect Dis*, 1998, 178(6): 1616–1622.
74. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect*, 2011, 87(3): 183–190.
75. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst*, 2000, 92(18): 1500–1510.

76. De Vuyst H, Lillo F, Broutet N, Smith JS. HIV, human papillomavirus, and cervical neoplasia and cancer in the era of highly active antiretroviral therapy. *Eur J Cancer Prev*, 200, 17(6): 545–554.
77. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA*, 2000, 283(8): 1031–1037.
78. Guidelines for screening and treatment of precancerous lesions for cervical cancer prevention. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/cancers/screening_and_treatment_of_precancerous_lesions/en/, accessed 16 October 2015).
79. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2015 (http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_o.pdf, accessed 16 October 2015).
80. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. Recommendations from the National Institutes of Health, Centers for Disease Control and Prevention, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. 2015 (<https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/5/pediatric-opi-prevention-and-treatment-guidelines/0>, accessed 16 October 2015).
81. Geretti AM, on behalf of the BHIVA Immunization Writing Committee. BHIVA guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008. *HIV Med*, 2008, 9: 795–848 (<http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Immunisation/Immunization2008.pdf>, accessed 16 October 2015).
82. Kolber MA, Gabr AH, De La Rosa A, Glock JA, Jayaweera D, Miller N et al. Genotypic analysis of plasma HIV-1 RNA after influenza vaccination of patients with previously undetectable viral loads. *AIDS*, 2002, 16: 537–542.
83. Lee PD, Kieffer TL, Siciliano RF, Nettles RE. HIV-1 viral load blips are of limited clinical significance. *Antimicrob Chemother*, 2006, 57: 803–805.
84. Priority interventions: HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. Geneva, WHO. 2009 (http://www.who.int/hiv/pub/priority_interventions_web.pdf, accessed 31 October 2015).
85. Manual on Paediatric HIV Care and Treatment for District Hospitals: Addendum to the Pocket Book of Hospital Care of Children. Geneva, World Health Organization. 2011. (Chapter 7 Routine care for HIVexposed and infected infants and children) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304139/>, accessed 16 October 2015).
86. Smith CJ, Ryom L, Weber R, Morlat P, Pradier C, Reiss P et al. Trends in underlying causes of death in people with HIV from 1999 to 2011 (D:A:D): a multicohort collaboration. *Lancet*, 2014, 384(9939): 241–248.
87. Haregu TN, Oldenburg B, Sestwe G, Elliott J, Nanayakkara V. Epidemiology of comorbidity of HIV/AIDS and non-communicable diseases in developing countries: a systematic review. *J Glob Health Care Syst*, 2012, 2(1) (<http://jghcs.info/index.php/j/article/view/142>, accessed 11 November 2015).

88. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice AC. Increased COPD among HIV-positive compared to HIV-negative veterans. *Chest*, 2006, 130(5): 1326–1333.
89. Peck RN, Shedafa R, Kalluvya S, Downs JA, Todd J, Suthanthiran M et al. Hypertension, kidney disease, HIV and antiretroviral therapy among Tanzanian adults: a cross-sectional study. *BMC Med*, 2014, 12(1): 125.
90. Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, Schomaker M, Hoffmann CJ, Keiser O et al. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med*, 2013, 10(4): e1001418.
91. Crum-Cianflone N, Hullsiek KH, Marconi V, Weintrob A, Ganesan A, Barthel RV et al. Trends in the incidence of cancers among HIV-infected persons and the impact of antiretroviral therapy: a 20-year cohort study. *AIDS*, 2009, 23(1): 41–50.
92. Reiss P. HIV, co-morbidity and ageing. *J Int AIDS Soc*, 2012, 15(Suppl 4): 18073.
93. Negin J, Mills EJ, Bärnighausen T. Aging with HIV in Africa: the challenges of living longer. *AIDS*, 2012, 26(1): S1–S5.
94. Nigatu T. Integration of HIV and noncommunicable diseases in health care delivery in low- and middle-income countries. *Prev Chronic Dis*, 2012, 9: 110331 (doi: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd9.110331>).
95. Rabkin M, Nishtar S. Scaling up chronic care systems: leveraging HIV programs to support noncommunicable disease services. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 57: S87–S90.
96. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezil CM, Kawabata H, Burtcel B et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2003, 33: 506–512.
97. Islam FM, Wu J, Jansson J, Wilson DP. Relative risk of cardiovascular disease among people living with HIV: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med*, 2012, 13: 453–468.
98. Paisible AL, Chang CC, So-Armah KA, Butt AA, Leaf DA, Budoff M et al. HIV infection, cardiovascular disease risk factor profile, and risk for acute myocardial infarction. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 68(2): 209–216.
99. Chow FC, Regan S, Feske S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Comparison of ischemic stroke incidence in HIV-infected and non-HIV-infected patients in a US health care system. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 60(4): 351–358.
100. Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(7): 2506–2512.
101. Marcus JL, Leyden WA, Chao CR, Chow FC, Horberg MA, Hurley LB et al. HIV infection and incidence of ischemic stroke. *AIDS*, 2014, 28(13): 1911–1919.
102. Freiberg MS, Chang CC, Kuller LH, Skanderson M, Lowy E, Kraemer KL et al. HIV infection and the risk of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*, 2013, 173(8): 614–622.
103. Patel K, Wang J, Jacobson DL, Lipshultz SE, Landy DC, Geffner ME et al. Aggregate risk of cardiovascular disease among adolescents perinatally infected with the human immunodeficiency virus. *Circulation*, 2014, 129: 1204–1212.
104. Cerrato E, Calcagno A, D’Ascenzo F, Biondi-Zoccai G, Mancone M, Grosso Marra W et al. Cardiovascular disease in HIV patients: from bench to bedside and backwards. *Open Heart*, 2015, 2: e000174.

105. Benchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*, 2006, 12(12): 1365–1371.
106. Zanni, M. V. Schouten J, Grinspoon SK, Reiss P. Risk of coronary heart disease in patients with HIV infection. *Nat Rev Cardiol*, 2014, 11: 728–741.
107. Hunt PW, Brenchley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*, 2008, 197(1): 126–133.
108. Subramanian S, Tawakol A, Burdo TH, Abbbara S, Wei J, Wijayakumar J et al. Arterial inflammation in patients with HIV. *JAMA*, 2012, 308(4): 379–386.
109. Duprez DA, Neuhaus J, Kuller LH, Tracy R, Belloso W, De Wit S et al. Inflammation, coagulation and cardiovascular disease in HIV-infected individuals. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44454.
110. Iloeje UH, Yuan Y, L'Italien G, Mauskopf J, Holmberg SD et al. Protease inhibitor exposure and increased risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients. *HIV Med*, 2005, 6: 37–44.
111. Rhew DC, Bernal M, Aguilar D, Iloeje U, Goetz MB. Association between protease inhibitor use and increased cardiovascular risk in patients infected with human immunodeficiency virus: a systematic review. *Clin Infect Dis*, 2003, 37: 959–972.
112. D'Ascenzo F, Cerrato E, Biondi-Zoccai G, Moretti C, Omede P, Scuto F et al. Acute coronary syndromes in human immunodeficiency virus patients: a meta-analysis investigating adverse event rates and the role of antiretroviral therapy. *Eur Heart J*, 2012, 33: 875–880.
113. Bavinger C, Bendavid E, Niehaus K, Olshen RA, Olkin I, Sundaram V et al. Risk of cardiovascular disease from antiretroviral therapy for HIV: a systematic review. *PLoS One*, 2013, 8: e59551.
114. DAD Study Group, Friis-Moller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte AD et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2007, 356(17): 1723–1735.
115. Young J, Xiao Y, Moodie EE, Abrahamowicz M, Klein MB, Bernasconi E. Swiss HIV Cohort Study effect of cumulating exposure to abacavir on the risk of cardiovascular disease events in patients from the Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 69(4): 413–421.
116. D:A:D Study Group. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet*, 2008, 371(9622): 1417–1426.
117. Sabin C, Reiss P, Ryom L, de Wit S, Kirk O, Weber R et al. for the DAD study group. Is there continued evidence for an association between abacavir and myocardial infarction risk? In: Twenty-first Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston, 22–25 February 2014 (Abstract 747LB).
118. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G, Bosco O, Malena M, Mazzi R et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS*, 2011, 25(16): 1993–2004.

119. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, Miele P, Kornegay C, Soukup M et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(4): 441–447.
120. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*, 2006, 355(22): 2283–2296.
121. Brechley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*, 2006, 12(12): 1365–1371.
122. Hunt PW, Brechley J, Sinclair E, McCune JM, Roland M, Page-Shafer K et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*, 2008, 197(1): 126–133.
123. Krikke M, Hoogeveen RC, Hoepelman A, Visseren F, Arends JE. Cardiovascular risk prediction in HIV-infected patients: comparing the Framingham, atherosclerotic cardiovascular disease risk score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) risk prediction models. *HIV Med*, 2016, 17: 289–297.
124. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostina RB Sr, Gibbons R et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2935–2959.
125. Edward AO, Oladayo AA, Omolola AS, Adetiloye AA, Adedayo PA. Prevalence of traditional cardiovascular risk factors and evaluation of cardiovascular risk using three risk equations in Nigerians living with human immunodeficiency virus. *N Am J Med Sci*, 2013, 5(12): 680–688.
126. Edwards-Jackson N, Kerr S, Tieu H, Ananworanich J, Hammer S, Ruxrungtham K et al. Cardiovascular risk assessment in persons with HIV infection in the developing world: comparing three risk equations in a cohort of HIV-infected Thais. *HIV Med*, 2011, 12(8): 510–515.
127. Nery MW, Martelli CM, Silveira EA, Sousa CA, Falco MO, de Castro Ade C et al. Cardiovascular risk assessment: a comparison of the Framingham, PROCAM, and DAD equations in HIV-infected persons. *Scientific World Journal*, 2013, 2013: 969281 (doi: 10.1155/2013/969281).
128. Nolte JE, Neumann T, Manne JM, Lo J, Neumann A, Mostardt S et al. Cost-effectiveness analysis of coronary artery disease screening in HIV-infected patients. *Eur J Prev Cardiol*, 2014, 21(8): 972–979.
129. Hsue PY, Squires K, Bolger AF, Capili B, Mensah GA, Temesgen Z et al. Screening and assessment of coronary heart disease in HIV-infected patients. *Circulation*, 2008, 118: e41–e47.
130. Adeyemi A. Cardiovascular risk and risk management in HIV-infected patients. *Top HIV Med*, 2007, 15(5): 159–162.
131. Willis A, Davies M, Yates T, Khunti K. Primary prevention of cardiovascular disease using validated risk scores: a systematic review. *J R Soc Med*, 2012, 105(8): 348–356.
132. Friis-Møller, Worm SW. Can the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients be estimated from conventional risk prediction tools? *Clin Infect Dis*, 2007, 45(8): 1082–1084.

133. Knobel H, Jerico C, Montero M, Sorli ML, Velat M, Guelar A et al. Global cardiovascular risk in patients with HIV infection: concordance and differences in estimates according to three risk equations (Framingham, SCORE, and PROCAM). *AIDS Patient Care STDS*, 2007, 21(7): 452–457.
134. Parra S, Coll B, Aragones G, Marsillach J, Beltran R, Rull A et al. Nonconcordance between subclinical atherosclerosis and the calculated Framingham risk score in HIV-infected patients: relationships with serum markers of oxidation and inflammation. *HIV Med*, 2010, 11: 225–231.
135. Pirs M, Jug B, Erzen B, Sabovic M, Karner P, Poljak M et al. Cardiovascular risk assessment in HIVinfected male patients: a comparison of Framingham, SCORE, PROCAM and DAD risk equations. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat*, 2014, 23(3): 43–47.
136. Regan S, Meigs JB, Massaro J, D'Agostino R, Grinspoon SK, Triant VA. Evaluation of the ACC/AHA CVD risk prediction algorithm among HIV-infected patients. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI). Seattle, 23–24 February 2015 (Abstract 751).
137. Thompson-Paul A, Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Debes R. Cardiovascular disease risk prediction in the HIV Outpatient Study (HOPS). In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infection (CROI). Seattle, 23–24 February 2015 (Abstract 747).
138. Markowicz S, Delforge M, Necsoi C, De Wit S. Cardiovascular risk evaluation of HIV-positive patients in a case–control study: comparison of the D:A:D and Framingham equations. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17(4 Suppl 3): 19515.
139. Begovac J, Dragovic G, Viskovic K, Kusic J, Perovic Mihanovic M, Lukas D et al. Comparison of four international cardiovascular disease prediction models and the prevalence of eligibility for lipid lowering therapy in HIV infected patients on antiretroviral therapy. *Croat Med J*, 2015, 56(1): 14–23.
140. Friis-Møller N, Thiébaud R, Reiss P, Weber R, Monforte AD, De Wit S et al. Predicting the risk of cardiovascular disease in HIV-infected patients: the data collection on adverse effects of anti-HIV drugs study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010, 17: 491–501.
141. Friis-Møller N, Ryom L, Smith C, Weber R, Reiss P, Davis F et al. An updated prediction model of the global risk of cardiovascular disease in HIV-positive persons: the Data-collection on Adverse Effects of Anti-HIV Drugs (D:A:D) study. *Eur J Prev Cardiol*, 2016, 23: 214–223.
142. Serrano-Villar S, Estrada V, Gomez-Garre D, Avila M, Fuentes-Ferrer M, San RJ et al. Diagnosis of subclinical atherosclerosis in HIV-infected patients: higher accuracy of the D:A:D risk equation over Framingham and SCORE algorithms. *Eur J Prev Cardiol*, 2014, 21(6): 739–748.
143. Package of essential noncommunicable (PEN) disease interventions for primary health care in lowresource settings. Geneva, World Health Organization. 2010 (www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/pen2010/en, accessed 16 October 2015).
144. Wangchuk D, Viridi NK, Garg R, Mendis S, Nair N, Wangchuk D et al. Package of essential noncommunicable disease (PEN) interventions in primary healthcare settings of Bhutan: a performance assessment study. *WHO South-East Asia J Public Health*, 2014, 3(2): 154–160.
145. Zou G, Zhang Z, Walley J, Gong W, Yu Y, Hu R et al. Use of medications and lifestyles of hypertensive patients with high risk of cardiovascular disease in rural China. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0124484.
146. Wei ZX, Zou G, Gong W, Yin J, Yu Y. Cardiovascular disease risk reduction in rural China: a clustered randomized controlled trial in. *Trials*, 2013, 14: 354.

147. Burkholder GA, Tamhane AR, Salinas JL, Mugavero MJ, Raper JL, Westfall AO et al. Underutilization of aspirin for primary prevention of cardiovascular disease among HIV-infected patients. *Clin Infect Dis*, 2012, 55(11): 1550–1557.
148. Suchindran S, Regan S, Meigs JB, Grinspoon SK, Triant VA. Aspirin use for primary and secondary prevention in human immunodeficiency virus (HIV)-infected and HIV-uninfected patients. *Open Forum Infect Dis*, 2014, 1(3): ofu076 (doi: 10.1093/ofid/ofu076).
149. Pearce D, Ani C, Espinosa-Silva Y, Clark R, Fatima K, Rahman M et al. Comparison of in-hospital mortality from acute myocardial infarction in HIV sero-positive versus sero-negative individuals. *Am J Cardiol*, 2012, 110(8): 1078–1084.
150. Feinstein MJ, Achenbach CJ, Stone NJ, Lloyd-Jones DM. A systematic review of the usefulness of statin therapy in HIV-infected patients. *Am J Cardiol*, 2015, 115(12): 1760–1766.
151. MOAE0102: Tiam A Oyeibanji O, Nkonyana J, Ahimbisibwe A, Putsoane M. Family health days: an innovative approach to providing integrated health services for HIV and non-communicable diseases among adults and children in hard-to-reach areas of Lesotho. *J Int AIDS Soc*, 2012, 15(Suppl 3): 18443–01 (doi: 10.7448/IAS.15.5.18443).
152. Chamie G, Kwarisiima D, Clark TD, Kabami J, Jain V, Geng E et al.; and the SEARCH Collaboration. Leveraging rapid community-based HIV testing campaigns for non-communicable diseases in rural Uganda. Cameron DW, ed. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43400 (doi: 10.1371/journal.pone.0043400).
153. Kotwani P, Balzer L, Kwarisiima D, Clark TD, Kabami J, Byonanebye D et al. Evaluating linkage to care for hypertension after community-based screening in rural Uganda. *Trop Med Int Health*, 2014, 19(4): 459–468.
154. FHI360 fact sheet. Integration of HIV and noncommunicable disease care. July 2014 (http://www.fhi360.org/sites/default/files/media/documents/NCD_Factsheet_v3_WEB.pdf, accessed 16 October 2015).
155. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. *Arch Gen Psychiatry*, 2001, 58: 721–728.
156. Ciesla JA, Roberts JE. Meta-analysis of the relationship between HIV infection and risk for depressive disorders. *Am J Psychiatry*, 2001, 158: 725–730.
157. Rabkin JG. HIV and depression: 2008 review and update. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2008, 5(4): 163–171.
158. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment non-adherence: a review and meta-analysis. *JAIDS*, 2011, 58(2): 181–187.
159. Brandt R. The mental health of people living with HIV/AIDS in Africa: a systematic review. *Afr J AIDS Res*, 2009, 8(2): 123–133.
160. Nakimuli-Mpungu E, Bass JK, Alexandre P, Mills EJ, Musisi S, Ram M et al. Depression, alcohol use and adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *AIDS Behav*, 2012, 16: 2101–2118.
161. Berg CJ, Michelson SE, Safren SA. Behavioral aspects of HIV care: adherence, depression, substance use, and HIV-transmission behaviors. *Infect Dis Clin North Am*, 2007, 21: 181–200.
162. Springer SA, Dushaj A, Azar MM. The impact of DSM-IV mental disorders on adherence to combination antiretroviral therapy among adult persons living with HIV/AIDS: a systematic review. *AIDS Behav*, 2012, 16: 2119–2143.

163. Cook JA, Grey D, Burke J, Gurtman AC, Richardson JL, Wilson TE et al. Depressive symptoms and AIDS-related mortality among a multisite cohort of HIV-positive women. *Am J Public Health*, 2004, 94: 1133–1140.
164. Sin NL, DiMatteo MR. Depression treatment enhances adherence to antiretroviral therapy: a metaanalysis. *Ann Behav Med*, 2014, 47(3): 259–269.
165. mhGAP intervention guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings. Geneva, WHO. 2010 (http://www.who.int/mental_health/publications/mhGAP_intervention_guide/en/, accessed 16 October 2015).
166. Patel V, Weiss HA, Chowdhary N, Naik S, Pednekar S, Chatterjee S et al. Effectiveness of an intervention led by lay health counsellors for depressive and anxiety disorders in primary care in Goa, India (MANAS): a cluster randomised controlled trial. *Lancet*, 2010, 376(9758): 2086–2095.
167. Bosch-Capblanch X, Zuske M, Cobos D, Horvath H, Rutherford G. For adults and adolescents with HIV on ART, does routine screening and management of depression using mhGAP criteria improve antiretroviral treatment adherence and outcomes? A systematic review (Web Supplement B).
168. Horvath H, Taylor K, Rutherford G. Performance of screening instruments for detecting depression in people with HIV infection: Initial summary report of a systematic review. UCSF. 2015 (Web Supplement B).
169. Jack H, Wagner RG, Petersen I, Thom R, Newton CR, Stein A et al. Closing the mental health treatment gap in South Africa: a review of costs and cost-effectiveness. *Glob Health Action*, 2014, 7: 23431.
170. Wagner GJ, Ngo V, Glick P, Obuku EA, Musisi S, Akena D. INtegration of DEPression Treatment into HIV Care in Uganda (INDEPTH-Uganda): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2014, 15(1): 248.
171. Weaver MR, Conover CJ, Proescholdbell RJ, Arno PS, Ang A, Uldall KK et al. Cost-effectiveness analysis of integrated care for people with HIV, chronic mental illness and substance abuse disorders. *J Ment Health Policy Econ*, 2009, 12(1): 33.
172. Royal Tropical Institute KIT Health and Education National HIV Programme manager's perspectives on implementing interventions for treating and preventing HIV infection 2015 (Web Supplement C).
173. Mental health action plan 2013–2020. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/iris/bitstream/10665/89966/1/9789241506021_eng.pdf?ua=1, accessed 16 October 2015).
174. Executive summary of a scientific review. Consultation on nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lessons and recommendations for action. Durban, South Africa, 10–13 April 2005. Geneva, World Health Organization. 2005 (www.who.int/nutrition/topics/Executive_Summary_Durban.pdf, accessed 19 October 2015).
175. Nutrition counselling, care and support for HIV-infected women. Geneva, World Health Organization. 2005 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/nutri_eng.pdf, accessed 31 October 2015).
176. Participants' Statement (Annex). Consultation on nutrition and HIV/AIDS in Africa: evidence, lessons and recommendations for action. Durban, South Africa, 10–13 April 2005. Geneva, World Health Organization. 2005 (http://www.who.int/nutrition/topics/Participants_Statement_EB116.pdf?ua=1, accessed 31 October 2015).

177. Paton NI, Sangeetha S, Earnest A, Bellamy R. The impact of malnutrition on survival and the CD4 count response in HIV-infected patients starting antiretroviral therapy. *HIV Med*, 2006, 7: 323–330.
178. van der Sande MA, Schim van der Loeff MF, Avelka AA, Sabally S, Togun T, Sarge-Njle R. Body mass index at time of HIV diagnosis: a strong and independent predictor of survival. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2004, 37: 1288–1294.
179. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: methods and development. Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age. Geneva, World Health Organization. 2006 (http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/, accessed 31 October 2015).
180. Essential prevention and care interventions for adults and adolescents living with HIV in resource-limited settings. Geneva, World Health Organization. 2008 (http://www.who.int/hiv/pub/plhiv/plhiv_treatment_care.pdf, accessed 31 October 2015).
181. Priority interventions. HIV/AIDS prevention, treatment and care in the health sector. Geneva, World Health Organization. 2010 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/9789241500234_eng.pdf, accessed 19 October 2015).
182. IMAI district clinician manual: hospital care for adolescents and adults. Geneva, World Health Organization. 2011 (<http://www.who.int/hiv/pub/imai/imai2011/en>, 19 October 2015).

6. НАДАННЯ ПОСЛУГ

6.1. Вступ

Менше 30% ВІЛ-позитивних людей у країнах з обмеженими ресурсами повною мірою орієнтуються у континуумі надання допомоги (7, 2). В усьому світі менше 50% дорослих ЛЖВ залишаються у системі лікування через чотири роки після початку АРТ (3). Впровадження простої стандартизованої АРТ першого ряду наразі безпосередньо забезпечує підтримку прихильності до лікування, децентралізацію, передання обов'язків з надання допомоги командам під керівництвом медичних сестер та громадам, а також обумовлює більш ефективне управління закупівлями та постачанням. У 2013 р. ВООЗ було вперше опубліковано оперативні рекомендації з впровадження клінічних рекомендацій щодо застосування АРВ-препаратів. У цій настанові більш детально розглянуто аспекти впровадження клінічних рекомендацій, а також наведено 10 нових рекомендацій, три норми із досвіду найкращих практик, узгоджені визначення та нові принципи надання АРТ, спрямовані на допомогу країнам та керівникам програм у покращенні якості та ефективності надання медичних послуг.

В цьому розділі наведено рекомендації за трьома напрямками організації надання медичної допомоги:

1. Диференційована медична допомога:
 - врахування різноманітності потреб людей, які отримують медичну допомогу;
 - впровадження заходів для забезпечення АРВ-препаратами на рівні громади.
2. Рекомендації для посилення континууму лікування та догляду:
 - перенаправлення людей після ВІЛ-тестування до отримання лікування;
 - утримання людини у системі лікування;
 - прихильність людини до схеми лікування;
 - частота візитів до клініки та отримання лікарських засобів;
 - перерозподіл обов'язків;
 - децентралізація;
 - інтеграція послуг;
 - дружні до підлітків медичні послуги.
3. Аспекти безперервності і високої якості наданої медичної допомоги:
 - надання якісних послуг з охорони здоров'я;
 - забезпечення стабільного постачання АРВ-препаратів;
 - лабораторні та діагностичні послуги.

Нові рекомендації з надання медичних послуг, розроблені у 2015 р., включено до «Зведеної настанови ВООЗ із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» 2013 р. Критерії включення всіх систематичних оглядів, проведених для обґрунтування та прийняття рішення, охоплювали дорослих, ключові групи населення, вагітних

жінок та жінок, що годують груддю, дітей та підлітків. Загалом, дані для обґрунтування конкретних рекомендацій, що стосуються цих важливих груп населення, були обмеженими. Проте інформація, отримана при реалізації програм, допомогла виділити конкретні проблеми та знайти деякі можливі рішення щодо покращення якості надання медичних послуг.

Застосовування рекомендацій розділу «Надання послуг»

На відміну від більшості клінічних втручань, втручання, що стосуються надання послуг, зазвичай обумовлені відносною ефективністю та відносною важливістю за певних умов. Через високу поширеність захворювання, більшість доказових даних, що підтверджують рекомендації у цьому розділі, було отримано з досліджень, проведених у країнах Африки на південь від Сахари. Проте для більшості втручань доказові дані було також отримано і з інших регіонів. Якщо існує необхідність отримання доказових даних більш широкого діапазону, це зазначено у відповідному підрозділі як «прогалина у наукових дослідженнях».

Багато рекомендацій розділу «Надання послуг» є умовними, оскільки вони були ефективними за певних умов, отже, керівники програм можуть їх враховувати при розробці пакетів надання медичної допомоги.

6.2. Диференційований підхід до надання медичної допомоги

Підраховано, що на сьогодні 95% послуг з надання допомоги щодо ВІЛ впроваджено на базі медичних закладів (4). Майже в усіх країнах надання допомоги щодо ВІЛ-інфекції на початковому етапі впровадження ґрунтувалося на моделі надання «однакової для всіх» допомоги у медичних закладах, яка здебільшого не була диференційована із врахуванням потреб окремих людей (5). У процесі зміни національних настанов у напрямку призначення АРТ всім ЛЖВ незалежно від клінічного та імунологічного статусу (6) програмам боротьби з ВІЛ доведеться справлятися із зростаючою різноманітністю потреб клієнтів. На сьогодні кількість осіб, що отримують лікування протягом декількох років, зростає. Водночас існує необхідність розширення своєчасного доступу до АРТ для тих, кому ще тільки потрібно почати лікування. Хоча впровадження рекомендацій цих настанов означатиме, що все більше людей починатимуть лікування раніше, програми повинні також зберегти здатність реагувати на потреби осіб, що звертаються на пізніх стадіях захворювання та мають підвищений ризик захворюваності та смертності (7).

Під час попередньої консультації щодо затвердження комплексного пакету послуг з надання допомоги ЛЖВ ВООЗ було проаналізовано зростаючий спектр потреб клієнтів та визначено, яким чином програми можуть забезпечувати диференційований підхід до лікування та догляду з позиції громадського здоров'я (8). Загалом можна виділити чотири групи

клієнтів з конкретними потребами. Перша група – це люди, які звернулися по допомогу у задовільному стані, із досить великою кількістю клітин CD4, що можуть потребувати додаткової та цілеспрямованої підтримки прихильності до лікування та утримання у системі лікування для забезпечення АРТ протягом всього життя.

Друга група – це люди, які звернулися по допомогу на пізніх стадіях захворювання, вони можуть потребувати швидкого лікування та догляду з невідкладним початком АРТ для запобігання передчасній смерті та покращенню стану здоров'я.

Третя група – це люди, які вже отримують АРТ, але потребують ретельного моніторингу для забезпечення своєчасного впровадження певних заходів, зокрема клінічної медичної допомоги, додаткової підтримки прихильності до лікування та своєчасного переходу на схеми АРТ другого ряду при невдачі лікування. Остання група – це люди у стабільному стані, які, ймовірно, представляють більшість людей, що отримують АРТ; в них можна безпечно знизити частоту відвідувань медичного закладу, потенційно надаючи АРТ на рівні громади. Такий підхід може зменшити завантаженість медичних закладів, що дозволить більше уваги приділяти людям з важкими станами, які потребують своєчасної діагностики та лікування ОІ, додаткової підтримки прихильності до лікування, визначення вірусного навантаження та можливих змін схеми лікування, визначення резистентності до препаратів або іншої спеціалізованої медичної допомоги (8). Отримання допомоги ближче до дому для клієнтів та членів їхніх сімей також може знизити прямі і непрямі витрати, пов'язані з транспортом та тривалим очікуванням у медичному закладі. Хоча ці чотири групи мають окремі потреби, клієнти можуть переходити між групами протягом життя та у процесі лікування.

Елементи комплексної медичної допомоги ЛЖВ, наведені у таблиці 6.1, є мінімальними та можуть бути розширені відповідно до епідемічних і клінічних умов та системи охорони здоров'я. Ці заходи додатково підтверджуються принципами надання диференційованої медичної допомоги, що передбачають надання медичної допомоги в установах тим, хто потребує відповідних клінічних послуг, а також рідше відвідування медичних закладів клієнтами у стабільному стані. Диференціація потреб медичної допомоги для клієнтів у важкому стані – чи то через пізнє звернення по допомогу, чи то через невдачу лікування – та для клієнтів у стабільному стані на фоні АРТ, а також визначення, де і як має бути надано відповідну допомогу, є запорукою ефективності та досягнення максимальних результатів лікування. Низкою національних програм боротьби із ВІЛ вже прийнято диференційовані підходи до надання медичної допомоги при розширенні охоплення АРТ.

Таблиця 6.1. Розмаїття потреб щодо медичної допомоги у ЛЖВ

ЛЖВ	Елементи комплексної медичної допомоги
Люди у задовільному стані	Підтримка прихильності людини до схеми лікування та утримання її у системі лікування
Люди із захворюванням на пізній стадії	Комплекс клінічних заходів щодо зниження смертності та захворюваності
Люди у стабільному стані	Зменшення частоти візитів до медичного закладу та моделі отримання АРВ-препаратів на рівні громади
Люди в нестабільному стані	Підтримання прихильності до лікування, визначення вірусного навантаження, перехід на АРТ другого або третього ряду за наявності показань, моніторинг для виявлення ВІЛ РЛ

Принципи диференційованої медичної допомоги (рисунок 6.1) характеризуються чотирма компонентами її надання: 1) види послуг, що надаються; 2) місце надання послуг; 3) особи, які надають послуги; 4) частота надання послуг. Комбінації цих компонентів згідно принципів надання медичної допомоги можуть варіюватися залежно від країни та групи населення, але спільним завданням має бути покращення прийнятності та результатів лікування (5).

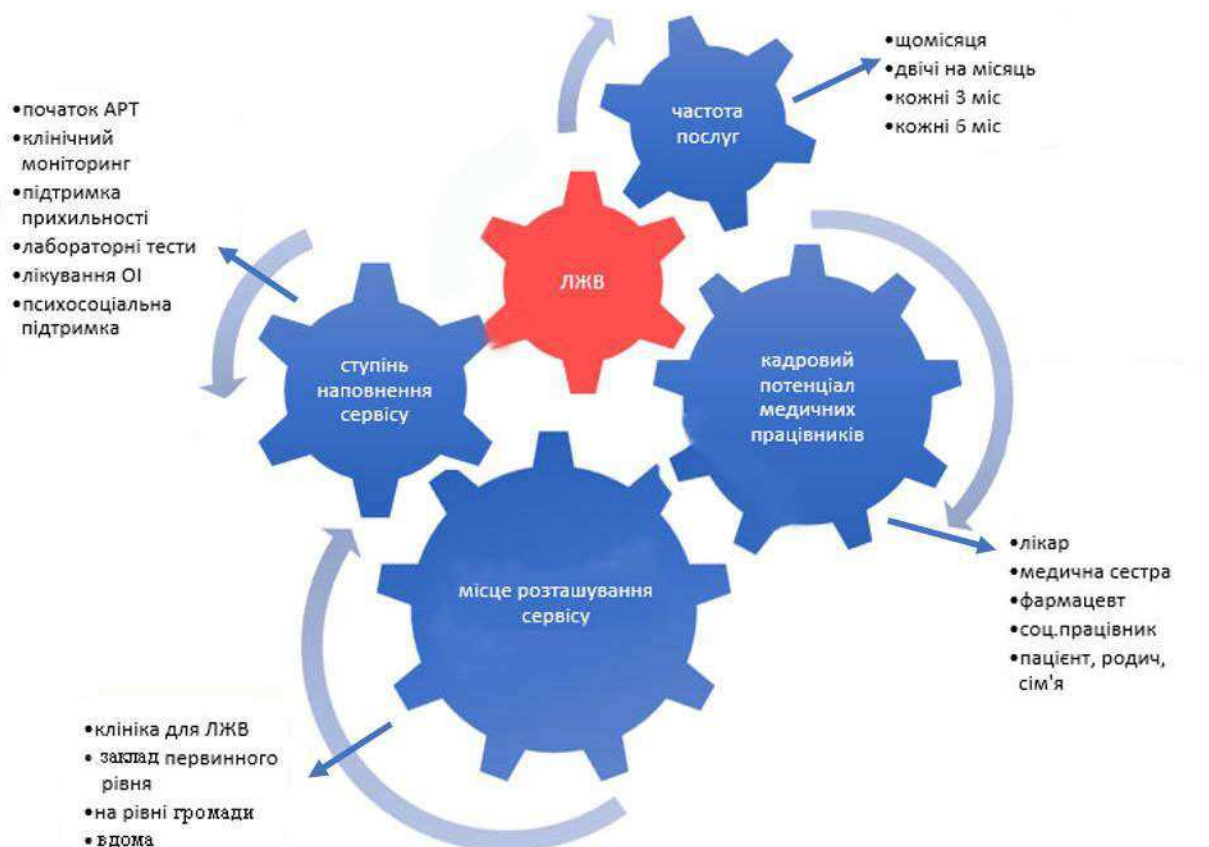


Рисунок 6.1. Ключові ланки диференційованої медичної допомоги

Дві ключові групи населення – люди, які пізно звертаються по медичну допомогу та люди у стабільному стані на фоні АРТ – потребують особливого підходу, який передбачає різні вимоги до ресурсів. Так, у ході опитування

експертів за дельфійським методом¹¹, узгоджене визначення ВООЗ та відповідний комплекс медичної допомоги були погоджені із підтриманням диференційованих підходів у наданні медичної допомоги цим двом групам.

Люди із захворюванням на пізній стадії визначаються як ті, хто у момент звернення по допомогу мав кількість клітин CD4 < 200 клітин/мм³ або мав стадію захворювання 3 та 4 за класифікацією ВООЗ. Комплекс медичної допомоги для таких осіб повинен включати:

- негайний початок АРТ (після виключення ризику розвитку СВІС¹²);
- систематичний скринінг на СrAg;
- скринінг та лікування ТБ або проведення ПЛІ за наявності показань¹³;
- скринінг на токсоплазмоз та профілактика СТХ;
- інтенсивне подальше спостереження.

Люди у стабільному стані визначаються як ті, що отримують АРТ протягом одного року, не мають жодних побічних реакцій, які вимагають регулярного моніторингу, активних захворювань або вагітності, не годують груддю та добре розуміють необхідність довічної прихильності до лікування, а також мають докази успішного лікування (а саме – два послідовні визначення вірусного навантаження < 1000 копій/мл). За відсутності моніторингу вірусного навантаження, підвищення рівнів CD4 або збільшення кількості клітин CD4 понад 200 клітин/мм³, об'єктивне визначення прихильності можна використовувати як показник успіху лікування. Комплекс медичної допомоги для таких осіб повинен включати:

- рідше відвідування медичного закладу (раз на 3–6 міс);
- рідше отримання лікарських засобів (раз на 3–6 міс);
- надання допомоги на рівні громади;
- припинення моніторингу кількості клітин CD4 за можливості визначення вірусного навантаження.

Хоча для осіб у стабільному стані рекомендовано рідше відвідування клініки, у дітей (0–5 років), які швидко ростуть, і підлітків слід проводити моніторинг частіше для змін дозування через зміну маси тіла та для підтримки прихильності.

6.3. Моделі забезпечення АРВ-препаратами на рівні громади

Щоб створити умови для підвищення кількості людей у стабільному стані, що отримують АРТ, та покращити показники утримання клієнтів у системі лікування, а також показники стану здоров'я, було розроблено інноваційні моделі видачі АРВ-препаратів на рівні громади. ВООЗ було повідомлено про зростаючу важливість впровадження таких моделей у 2014 р. (9). Вони наведені в таблиці 6.2. Декілька організацій-виконавців, зокрема незалежна міжнародна медична гуманітарна організація «Лікарі без кордонів», спільно з міністерствами охорони здоров'я вперше розробили такі моделі.

¹¹ Метод Дельфі спрямований на досягнення консенсусу. Він узагальнює висновки фахівців груп під час інтерактивного процесу узгодження. Після кожного раунду опитувань питання узагальнюються та перерозподіляються для обговорення у наступному раунді. В процесі узгодження, який включає виявлення загальних тенденцій та перевірку даних, що суттєво відхиляються, досягається загальний консенсус.

¹² СВІС – це сукупність клінічних симптомів, що, як вважається, пов'язані з відновленням імунітету під дією АРТ. Він розвивається у 10–30% людей, які починають АРТ, зазвичай протягом перших 4–8 тижнів після початку терапії.

¹³ Це рекомендовано для всіх ЛЖВ, але має бути пріоритетним для людей, що звертаються на пізніх стадіях захворювання.

Результати було повідомлено по чотирьох країнах Африки на південь від Сахари, їх вплив оцінювали за допомогою стандартних програмних даних (10). Досліджувані моделі включають встановлення інтервалу щодо періодичних клінічних візитів та візитів для повторного отримання лікарських засобів у Малаві, групи з надання АРВ-препаратів під керівництвом наставника у Південній Африці, громадські точки поширення АРВ-препаратів у Демократичній Республіці Конго та громадські групи з АРТ під керівництвом клієнтів-ЛЖВ у Мозамбіку. Виявлено, що всі ці підходи зменшують навантаження на ЛЖВ (скорочення часу та витрат на поїздки до клінік) та на систему охорони здоров'я (знижується частота відвідування клініки), зберігаючи при цьому високий показник утримання клієнтів у системі лікування (понад 90% ЛЖВ залишаються у системі лікування довше). Успіх моделей надання АРТ на рівні громади залежить від достатньої та надійної підтримки із наданням ресурсів, зокрема гнучкої та надійної системи постачання лікарських засобів, доступу до якісного ведення клієнтів, надійної системи моніторингу, за допомогою якої можна стежити за відвідуванням клініки клієнтами, та забезпеченням медичними працівниками на національному рівні.

Таблиця 6.2. Огляд альтернативних стратегій надання тривалої АРТ на рівні громади (10)

Основна мета	Інтервал між відвідуваннями та швидке повторне отримання АРВ-препаратів	При зверненні по допомогу		Пункти видачі АРТ у місцевій громаді	Групи АРТ у місцевій громаді
		Спільноти на базі закладів охорони здоров'я	Спільноти на рівні місцевих громад		
Для ЛЖВ					
Скорочення витрат (час та транспорт)	Так	Так	Так	Так	Так
Більше взаємної підтримки	Ні	Так	Так	Так	Так
Більш активна участь місцевої громади	Ні	Потенційно	Потенційно	Потенційно	Так
Для системи охорони здоров'я					
Зниження робочого навантаження					
Медсестра	Так	Так	Так	Так	Так
Фармацевт	Так	Так	Ні	Так	Так
Консультант/медичний працівник/особа, що надає підтримку	Невідомо	Ні	Ні	Ні	Ні
Підтримка та покращення медичної допомоги					
Утримання клієнта у системі лікування	Так	Так	Так	Так	Так
Покращення самоорганізації ЛЖВ	Так	Так	Так	Так	Так

6.4. Перенаправлення з тестування на ВІЛ до отримання медичної допомоги

6.4.1. Втручання для забезпечення вчасного перенаправлення

Рекомендація	НОВЕ
Після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції слід запропонувати людині низку допоміжних втручань для своєчасного залучення всіх ЛЖВ до системи лікування та допомоги (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних). Наведені нижче втручання підвищують ефективність залучення до системи лікування та допомоги після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції: • послідовні втручання, що скорочують час між встановленням діагнозу та початком лікування, зокрема: 1) інтенсифікація перенаправлення людей до лікування; 2) підтримка при розкритті ВІЛ-статусу; 3) супровід клієнтів; 4) підготовка персоналу до надання численних послуг; 5) надання стандартних послуг (середня якість доказових даних); • взаємна підтримка за принципом «рівний–рівному»^a та орієнтування на забезпечення перенаправлення (середня якість доказових даних); • підхід до покращення якості із застосуванням заходів щодо покращення перенаправлення (низька якість доказових даних). Примітка. ^a Взаємна підтримка за принципом «рівний–рівному» включає підтримку з боку ЛЖВ-консультантів.	

Передумови

Втрата пацієнтів після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції є серйозною глобальною проблемою, яка призводить до затримання початку АРТ, прогресування захворюваності та смертності, субоптимальних наслідків лікування, підвищення вартості медичної допомоги та передачі ВІЛ-інфекції. Проте виникненню цих проблем можна запобігти. За даними по країнах Африки на південь від Сахари, тільки 57% (42–70%) людей з діагнозом ВІЛ-інфекції перенаправляються для отримання допомоги (11). За даними ретроспективного когортного аналізу у Південній Африці, 25% осіб із вперше діагностованою ВІЛ-інфекцією не було перенаправлено для отримання допомоги, а 35% перенаправлених осіб так і не розпочали АРТ (12, 13). За даними, отриманими з когорт на основі громад у семи африканських країнах, більшість смертей серед людей з ВІЛ відбувається до початку АРТ (14). Підраховано, що зниження частоти виходу осіб з-під нагляду за рахунок раннього початку АРТ знижує смертність на 6–14% (13).

Багато факторів можуть перешкоджати успішному перенаправленню людей для отримання допомоги, зокрема віддалене розташування центрів з надання допомоги при ВІЛ, транспортні витрати, проблеми, пов'язані з розкриттям ВІЛ-статусу, стигматизація та тривале очікування у закладі охорони здоров'я (15). Чоловіки та молоді люди зазвичай мають меншу

вірогідність успішного перенаправлення для отримання допомоги при ВІЛ. У міру того, як програми розширюють доступ до тестування на ВІЛ, вкрай важливим є покращення перенаправлення для отримання допомоги при ВІЛ шляхом втручань, що допомагають людям на початкових етапах континууму ВІЛ-послуг. Такі втручання можуть змінюватися залежно від місцевих умов, зокрема від системи надання медичної допомоги, географічних умов та цільових груп населення.

Обґрунтування та доказові дані

Під час проведення систематичного огляду виявлено 60 досліджень, проведених у 16 країнах, в яких оцінювали вплив 63 втручань щодо перенаправлення людей з вперше діагностованою ВІЛ-інфекцією до отримання допомоги при ВІЛ (16). Більшість досліджень були обсерваційними, а цільовою групою були ВІЛ-позитивні дорослі та вагітні жінки, що живуть в Африці (80%). Було визначено три основні напрямки втручань: 1) стандартні втручання; 2) втручання за принципом «рівний–рівному»; 3) втручання щодо підвищення якості. Майже всі розглянуті дослідження було проведено з урахуванням критеріїв відповідності для отримання АРТ, розроблених ВООЗ у 2013 р., що за визначенням характеризувалося більш тривалим отриманням медичної допомоги, яка передує АРТ. Призначення АРТ всім ЛЖВ дозволить значно скоротити проміжок часу між встановленням діагнозу ВІЛ-інфекції та початком АРТ; тому більшість втручань, наведених нижче, можливо, буде потрібно переорієнтувати на прискорення початку АРТ, а також залучення клієнтів до лікування.

Стандартні втручання

У чотирьох дослідженнях оцінювали втручання, пов'язані з комплексами надання послуг, для стандартизації надання допомоги; два з них були обсерваційними з оцінюванням «до та після». Загалом щодо підвищення показників початку АРТ та залучення до отримання допомоги осіб, які відповідають критеріям, було отримано доказові дані середньої якості.

Комплексні втручання для скорочення часу між встановленням діагнозу та залученням до отримання допомоги і початку АРТ включали: 1) посилене перенаправлення людей до лікування; 2) підтримку у розкритті ВІЛ-статусу; 3) відстеження осіб, яких не було залучено до лікування; 4) підготовку персоналу до надання численних послуг; 5) стандартні послуги для прискорення початку АРТ. Було відзначено, що ці втручання сприяють швидшому початку АРТ (16). Такі перспективні підходи слід розглядати як частину стандартної медичної допомоги для покращення включення до системи надання АРТ. Проте оскільки ці дослідження оцінювали систему, що складається з декількох втручань, відзначені покращення не можуть стосуватись якоїсь конкретної складової, а, ймовіріше, вони стосуються впровадження різнопланових заходів в цілому. Через високу мінливість понять соціальної справедливості та доцільності використання методів впливу для покращення перенаправлення, це втручання не було включено до рекомендацій; проте слід зазначити, що комплексні стандартні послуги з надання допомоги можуть використовувати методи впливу щодо покращення

перенаправлення людей для отримання медичної допомоги та початку АРТ в окремих групах населення.

Підхід за принципом «рівний–рівному»

Під час проведення систематичного огляду було виявлено сім когортних досліджень, за даними яких, підхід за принципом «рівний–рівному» був ефективним у підвищенні показників перенаправлення людей для отримання допомоги (16). Оцінювані втручання включали відвідування вдома, взаємну підтримку, зокрема для кращого орієнтування у системі охорони здоров'я, а також розширені консультації. Через те, що дослідження були обсерваційними, доказові дані щодо втручань за принципом «рівний–рівному» з метою покращення показників перенаправлення для отримання допомоги були в цілому середньої якості. В розглянутих дослідженнях, особи, які надають підтримку за принципом «рівний–рівному», допомагали людям, направляючи їх з центрів тестування на ВІЛ на рівні громади до медичних закладів, що надають медичну допомогу при ВІЛ. В жодному дослідженні не було виявлено суттєвого несприятливого впливу цих втручань.

Консультативні втручання було відзначено у восьми включених дослідженнях (семи когортних дослідженнях та одному рандомізованому контрольованому дослідженні). Специфічні втручання включали індивідуальне післятестове консультування, групове консультування та консультування, яке проводять члени громади, що пройшли спеціальне навчання. За підсумками всіх втручань відзначено суттєве підвищення кількості осіб, що звернулися по допомогу до клініки, проте жодне втручання не призвело до будь-якого підвищення показників початку АРТ.

Підвищення якості

За даними одного кластерного рандомізованого контрольованого дослідження та чотирьох когортних досліджень, впровадження п'яти втручань для підвищення якості свідчить про значні переваги щодо перенаправлення для отримання допомоги. Чотири з цих досліджень, в яких відзначено найзначніші переваги, було проведено у межах програм ППМД (16). Всі втручання з підвищення якості зосереджувалися на використанні даних медичних закладів та розглядали специфічні для даної місцевості перешкоди щодо перенаправлення. Загальний показник якості був низьким через ризик виникнення систематичної похибки в окремих дослідженнях. Втручання включали навчальні інформаційні тренінги для медичних працівників, зміни у політиках та протоколах, а також покращення методів збору даних.

Інші підходи

Під час проведення систематичного огляду також виявлено доказові дані дуже низької якості, що демонструють вплив інтеграції послуг в установах, які надають допомогу при ВІЛ-інфекції, зокрема надання АРТ у протитуберкульозних закладах та закладах охорони здоров'я матері і дитини, задля скорочення проміжку часу між встановленням діагнозу та початком АРТ. Отримані дані узгоджуються з існуючими рекомендаціями ВООЗ (див. розділ 6.10). Визначення кількості клітин CD4 за місцем надання медичної

допомоги також можна використовувати для встановлення пріоритетності щодо термінового перенаправлення для отримання медичної допомоги та початку АРТ (див. розділ 6.4.2).

У Зведеній настанові з надання послуг тестування на ВІЛ також визначено досвід найкращих практик щодо перенаправлення для отримання допомоги, розроблені шляхом аналізу опублікованих матеріалів досліджень та досвіду впроваджених програм (17). Це корисні методи, отримані під час проведення тестування, які узгоджуються з наведеними вище новими рекомендаціями щодо покращення перенаправлення для отримання медичної допомоги. За рекомендаціям ВООЗ, ПТВ повинні надаватися із дотриманням таких п'яти правил: особиста згода клієнта, конфіденційність, консультування, правильні результати досліджень та зв'язок (перенаправлення на профілактику, лікування та догляд) (див. розділ 2.1). Поєднання нових рекомендацій та досвіду найкращих практик формує комплекс втручань, які вже довели свої переваги у покращенні перенаправлення на тестування, лікування та початок АРТ.

Витрати та економічна доцільність

Вартість проведення конкретних втручань може варіюватись залежно від їхніх складових та контексту впровадження. В жодному з досліджень, виявлених за допомогою систематичного аналізу, не повідомляли про оцінювання прямих витрат або економічну доцільність втручань. Ефективне перенаправлення для отримання допомоги при ВІЛ після встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції може підвищити ефективність програми, підтримати ранній початок АРТ та знизити показники виходу клієнтів з-під нагляду до початку лікування, таким чином, забезпечуючи потенційне зниження витрат на всіх рівнях континууму медичної допомоги.

Досвід найкращих практик щодо зв'язку тестування на ВІЛ та перенаправлення на лікування (17)

Повноцінне ВІЛ-тестування вдома, що включає пропозицію оцінювання умов проживання та початку АРТ вдома.

Надання інтегрованих послуг, коли тестування на ВІЛ, профілактика, лікування та догляд, скринінг на ТБ та ПСШ, а також інші відповідні послуги, надаються разом в окремому закладі охорони здоров'я або центрі.

Надання послуги з визначення кількості клітин CD4 негайно на місці з отриманням результатів того ж дня.

Надання допомоги щодо витрат, пов'язаних з транспортом, наприклад, надання проїзних квитків, якщо заклад охорони здоров'я, що проводить АРТ, розташований далеко від місця тестування на ВІЛ.

Децентралізація надання АРТ та видача АРВ-препаратів на рівні громад.

Підтримка та залучення непрофесійних надавачів послуг, що пройшли відповідне навчання, надають послуги за принципом «рівний–рівному», ведуть просвітницьку роботу серед місцевого населення щодо надання допомоги, а також проводять виявлення та охоплення людей, що вийшли з-під нагляду.

Проведення інтенсифікованого післятестового консультування громадськими медичними працівниками за допомогою комунікаційних технологій, а саме – мобільних телефонів та текстових повідомлень, які можуть допомогти у розкритті ВІЛ-статусу, дотриманні схеми лікування та утриманні у системі лікування, особливо серед підлітків та молоді.

При веденні клієнтів наголошення на їх сильних сторонах та рішучості, участі у плануванні та фокусуванні на майбутніх результатах, що допомагає клієнтам у постановці і досягненні цілей, встановлює хороші робочі взаємини між клієнтом, медичним працівником та іншими джерелами підтримки у місцевій громаді, а також допомагає у наданні послуг за межами кабінету лікаря.

Заохочення партнерів до тестування на ВІЛ може підвищити показники тестування та перенаправлення для отримання допомоги щодо ВІЛ-інфекції, так само як і впровадження заходів, які заохочують до участі чоловіків при ППМД.

За деяких умов, з дозволу ЛЖВ, можливе повідомлення партнера медичним працівником; це сприяє підвищенню показників виявлення ВІЛ-позитивних людей та раннього перенаправлення на лікування.

Соціальна справедливість та прийнятність

За допомогою синтезу якості доказових даних було визначено 25 досліджень щодо втручань, спрямованих на підтримку перенаправлення для отримання медичної допомоги (18). Основні області суміщення включали втручання з консультування та підтримки із наголошенням на важливості позитивної взаємодії з медичними працівниками та фахівцями, що ведуть клієнтів (висока якість доказових даних), сім'єю та особами, що надають взаємну підтримку (середня якість доказових даних). Всі втручання щодо надання послуг, процесу реалізації заходів та їхнього обговорення (висока якість доказових даних), а також перерозподілу обов'язків (висока якість доказових даних) були прийнятні для покращення перенаправлення. Програмам необхідно усунути перешкоди щодо перенаправлення для отримання допомоги при ВІЛ та початку АРТ. Це є особливо важливим для тих груп населення, що стикаються з численними перешкодами, як структурними, так і індивідуальними, на шляху до отримання послуг.

Демографічні фактори

Діти

Перенаправлення для отримання допомоги при ВІЛ та показники утримання у системі лікування завжди були дуже низькими серед дітей, особливо у тих, що були виявлені за допомогою РДН у межах програм з ППМД. З двох систематичних оглядів (16), що оцінювали втручання, проведені під час РДН (одне рандомізоване контрольоване дослідження та одне когортне дослідження), в обох відзначено значне підвищення показників початку АРТ при застосуванні комунікаційних технологій (автоматизовані текстові повідомлення для медичних працівників і матерів та швидке надання результатів за допомогою служби коротких повідомлень (SMS/GSM/GPRS) (див. розділ 6.4.3). Рекомендації з досвіду найкращих практик повинні вважатися актуальними для цих груп населення з огляду на відсутність негативних наслідків та потенційну перевагу. Крім того, РДН у місці надання допомоги слід використати для покращення перенаправлення щодо отримання допомоги (див. розділ 2.5.3) та розглянути можливість застосування моделей надання послуг, зосереджених на сім'ї.

Підлітки

Пов'язані з розвитком зміни у підлітковому віці можуть бути причиною того, що не всі підлітки можуть прийняти діагноз ВІЛ. Підлітки можуть бути також недостатньо обізнані щодо власних медичних потреб та наявних послуг на додачу до обмеженого життєвого досвіду та непевного орієнтування у системі надання медичних послуг. Вимоги щодо надання згоди також можуть обмежувати доступ до лікування та догляду. При проведенні систематичного огляду (16) було виявлено одне рандомізоване контрольоване дослідження, за даними якого, групи взаємної підтримки значно покращують перенаправлення для отримання допомоги при ВІЛ у цій віковій групі. Для даної групи населення слід розглядати й інші механізми перенаправлення для отримання допомоги при ВІЛ, зокрема проведення інформаційно-роз'яснювальної роботи серед підлітків-ЛЖВ. Ці механізми також включають втручання за принципом «рівний–рівному», надання послуг на рівні громади, групи підтримки та використання технологій мобільного зв'язку, соціальних мереж та колл-центрів. Всі механізми перенаправлення повинні запускатися у момент ВІЛ-тестування молодих людей-ЛЖВ.

Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідно провести оцінювання пакетів стратегій, спрямованих на покращення перенаправлення для отримання допомоги, щоб сформувати більш сильну доказову базу, зокрема пакетів, розроблених в еру доступності АРТ в усіх ЛЖВ незалежно від кількості клітин CD4. Подальші дослідження повинні розбити вплив цих стратегій за статтю, ключовими групами населення та віком. Для обґрунтування прийняття рішень на національному рівні необхідно провести аналіз витрат та оцінювання економічної доцільності.

6.4.2. Визначення кількості клітин CD4 за місцем надання допомоги

Рекомендація

НОВЕ

Визначення кількості клітин CD4 за місцем надання допомоги дозволяє виявити людей, які потребують першочергового включення до системи лікування та негайного початку АРТ (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).

Передумови

ВООЗ та національними настановами було рекомендовано більш ранній початок АРТ при вищих показниках кількості клітин CD4 (19, 20). Проте визнається, що негайне впровадження рекомендації щодо початку АРТ серед всіх ЛЖВ незалежно від кількості клітин CD4 за деяких умов може бути неможливим. Крім того, в усіх регіонах багато людей починають АРТ занадто пізно; в країнах Африки на південь від Сахари медіана рівня CD4 на початку АРТ все ще <200 клітин/мм³ (21). Це частково пояснюється пізньою діагностикою ВІЛ та затримкою у перенаправленні людей до лікування після встановлення позитивного діагнозу. Після перенаправлення для отримання допомоги тривалий термін очікування на результати лабораторних досліджень призводив до затримки початку АРТ та виходу з-під нагляду (1, 17, 22). Таким чином, незважаючи на те, що з часом потреба у визначенні кількості клітин CD4 може знизитися, визначення рівнів CD4 за місцем надання медичної допомоги залишається потенційно важливим підходом для покращення доступу до клінічного моніторингу та скорочення проміжку часу між встановленням діагнозу та початком терапії. В багатьох країнах Африки на південь від Сахари впровадили визначення рівня CD4 за місцем надання медичної допомоги, та, за даними кількох звітів, це може знизити показники виходу з-під нагляду та скоротити час очікування до початку АРТ (22).

Обґрунтування та доказові дані

Під час проведення систематичного огляду було виявлено 30 досліджень, здебільшого проведених в Африці, в яких оцінювали вплив визначення кількості клітин CD4 за місцем надання медичної допомоги під час обробки результатів, а також ризик виходу з-під нагляду та терміни початку АРТ, порівняно зі звичайним тестуванням на кількість клітин CD4 у лабораторії (23). За даними огляду, виявлено значне скорочення часу обробки результатів, що повертали надавачу послуг, який використовував визначення кількості клітин CD4 за місцем надання медичної допомоги (медіана – 0,1 дня), порівняно зі звичайним лабораторним визначенням рівня клітин CD4 (11 днів). Проміжок часу між встановленням діагнозу ВІЛ та початком АРТ був також коротшим (9 днів порівняно із 32 днями) (23). Результати досліджень були неоднорідні, з різним ступенем ризику виникнення систематичної похибки. Загалом, низька якість доказових даних свідчить про позитивний вплив визначення рівня клітин CD4 за місцем надання медичної допомоги на кожному етапі надання медичної допомоги – від тестування до початку АРТ.

Дані дослідження економічної доцільності у країнах з низьким рівнем доходів свідчать, що визначення рівня клітин CD4 за місцем надання медичної допомоги є економічно доцільним, навіть за умови необхідності початкового інвестування щодо обладнання у місці надання медичної допомоги, оскільки це компенсується за рахунок наявності переваг для здоров'я з огляду на зниження показників захворюваності та смертності (24, 25). Багато країн пілотували або впровадили на належному рівні стратегії визначення рівня клітин CD4 за місцем надання медичної допомоги, зокрема за допомогою перерозподілу обов'язків серед медичних працівників. За даними деяких досліджень, працівники, що не мають спеціальної освіти, пройшли спеціальне навчання та працюють під контролем, зокрема непрофесійні медпрацівники, можуть виконати забір крові з пальця та провести діагностичне дослідження у пункті надання медичної допомоги (19), зокрема провести визначення рівня клітин CD4 (26), що може полегшити визначення показників клітин CD4 за місцем надання медичної допомоги.

Було визначено умовну рекомендацію, оскільки застосування цього методу залежить від конкретних умов. Було розглянуто питання про прогнозоване скорочення необхідності визначення рівня клітин CD4, оскільки з часом рекомендацію про початок АРТ незалежно від рівня CD4 буде впроваджено повною мірою.

Соціальна справедливість та прийнятність

Вважається, що визначення рівня клітин CD4 за місцем надання медичної допомоги сприяє дотриманню принципу соціальної справедливості, оскільки воно проводитиметься ближче до місця проживання людини та забезпечить доступ до АРТ у сільській місцевості. Визначення кількості клітин CD4 за місцем надання медичної допомоги є прийнятним для ЛЖВ та є кращим за тестування на базі лабораторій (27, 28). Також це є прийнятним для медичних працівників завдяки простоті використання та тлумачення результатів (28).

Впровадження рекомендацій

Очікується, що в багатьох країнах буде прийнято поетапне впровадження принципу початку АРТ за будь-якої кількості клітин CD4, рекомендованого цією настановою. Проте програми боротьби з ВІЛ повинні, як і раніше, передбачати можливість визначення кількості клітин CD4 на початку та у разі неефективності лікування, оскільки цей показник залишається одним з кращих прогностичних факторів прогресування захворювання та виявлення ризику смертності (29).

Належне впровадження додаткових заходів за місцем надання медичної допомоги є ключовим фактором, виходячи з таких міркувань, як обсяг наданих послуг, відстань, вибуття з-під нагляду та витрати. Особливу увагу слід приділити вимогам до людських ресурсів та забезпеченню якості. Впровадження послуги щодо визначення рівня клітин CD4 за місцем надання допомоги мають вирішальне значення для моніторингу забезпечення якості, управління поставками, а також МіО програми загалом. Програми тестування за місцем надання допомоги повинні бути інтегровані до наявної системи

лабораторних та клінічних програм для забезпечення координації дій і зміцнення перенаправлення для отримання лікування та догляду.

Прогалини у наукових дослідженнях

З огляду на мінливість важливості визначення рівня клітин CD4 для початку лікування та моніторингу, які рекомендовані цією настановою, важливе значення матиме планування щодо кращого використання наявного обладнання для визначення кількості клітин CD4, зокрема при проведенні досліджень за місцем надання медичної допомоги.

6.4.3. Зв'язок із лабораторіями

Рекомендація	НОВЕ
Для забезпечення максимально швидкого впровадження заходів за результатами РДН та інших основних лабораторних досліджень результати досліджень можна надавати в електронному вигляді (умовна рекомендація, низька якість доказових даних).	

Децентралізація послуг первинної ланки надання допомоги при ВІЛ дозволяє розширити доступ до лікування та покращити його результати. Одним із завдань надання медичної допомоги у віддалених закладах охорони здоров'я є забезпечення швидкої та надійної обробки результатів лабораторних досліджень. Необхідність транспортування зразків може призвести до затримок або втрати результатів, що, зі свого боку, може відтермінувати прийняття клінічних рішень. Хоча цю проблему можна частково вирішити шляхом використання відповідного обладнання за місцем надання медичної допомоги, проте, за умови відсутності такого обладнання, необхідним є застосування альтернативних методів для зведення до мінімуму затримки щодо оброблення важливих результатів лабораторних досліджень, зокрема результатів РДН. Раннє виявлення ВІЛ-позитивних немовлят є вкрай важливим для своєчасного початку АРТ.

Використання SMS/GSM/GPRS-принтерів може допомогти у вирішенні цієї проблеми, оскільки у лабораторій з'явиться можливість пересилати повідомлення до клініки у режимі реального часу за допомогою стандартних телекомунікаційних мереж. В низці країн є добре налагоджені програми, які використовують SMS/GSM/GPRS-принтери, зокрема у Кенії, Мозамбіку, Руанді, ПАР, Замбії та Зімбабве. Кілька інших країн перебувають на етапі впровадження або пілотування використання SMS/GSM/GPRS-принтерів.

Обґрунтування та доказові дані

Було проведено систематичний огляд щодо скорочення термінів обробки результатів РДН на ВІЛ, в якому особливої уваги приділили можливостям електронної системи надання результатів (30). Найвищі показники смертності серед ВІЛ-позитивних немовлят відзначають у перші три місяці життя, проте РДН на ВІЛ та негайний початок АРТ можуть значно знизити цей ризик (31). Терміни обробки результатів досліджень за допомогою традиційних систем на основі бланків можуть сягати двох місяців,

що призводить до виходу матерів та їхніх немовлят з-під нагляду, і, за умови відкладення лікування, – підвищення показників дитячої смертності.

Під час проведення огляду було виявлено 11 ретроспективних когортних досліджень, проведених в Африці. Застосування SMS/GSM/GPRS-принтерів зменшувало середній термін обробки результатів на 17 діб (з 68 до 51 діб), причому в декількох дослідженнях повідомляли про обробку результатів менше ніж за 20 діб (30). Результати цього огляду було класифіковано як доказові дані низької якості через відсутність рандомізованих досліджень та недостатню кількість даних щодо клінічного впливу. Оскільки існує ймовірність, що подібної ефективності можна досягти і стосовно інших результатів лабораторних досліджень, електронну систему доставки результатів можна використовувати і для інших досліджень, а саме – визначення кількості клітин CD4, визначення вірусного навантаження та інших непов'язаних з ВІЛ досліджень.

Жодних формальних аналізів економічної доцільності не проводили; проте витрати на впровадження цього втручання, ймовірно, будуть компенсовані значною перевагою щодо здоров'я, пов'язаною з раннім виявленням ВІЛ-позитивних немовлят. Ця передумова також вважається доцільною і щодо інших важливих лабораторних досліджень.

Соціальна справедливість та прийнятність

SMS/GSM/GPRS-принтери є поширеними, їх використовують у багатьох країнах для оброблення лабораторних результатів. За допомогою цієї технології можливим є розширення доступу до лабораторних результатів у сільській місцевості, що покращує дотримання принципу соціальної справедливості. За результатами опитування фокус-груп за участю ВІЛ-інфікованих жінок, які народили протягом останніх трьох років, будь-які заходи з прискорення виявлення ВІЛ-позитивних дітей можуть зменшити занепокоєння матерів, тому прийнятність щодо впровадження таких заходів є дуже високою (32).

Впровадження рекомендацій

Достатнє покриття телефонної мережі, технічне обслуговування, усунення несправностей та система забезпечення витратних матеріалів для принтерів – все це має ключове значення для забезпечення повноти охоплення та безперервного обслуговування. Під час впровадження цих заходів слід враховувати необхідність гарантування безпеки даних та конфіденційності інформації клієнта. Задля уникнення перерв в обслуговуванні необхідно виділити відповідні ресурси для належної підготовки медичних працівників та забезпечення витратних матеріалів.

Прогалини у наукових дослідженнях

У подальших дослідженнях слід оцінювати клінічний вплив використання SMS/GSM/GPRS-принтерів на швидкість початку АРТ у немовлят, вихід з-під нагляду, смертність та захворюваність. Було б корисно оцінити практичність та вплив застосування SMS/GSM/GPRS-принтерів та інших технологій з обробки результатів цілої низки важливих лабораторних досліджень.

6.5. Утримання у системі лікування

Рекомендації

НОВЕ

Програми повинні передбачити підтримку ЛЖВ з боку громади для кращого утримання у системі лікування ВІЛ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).

Наведені нижче втручання на рівні місцевої громади сприяють утриманню клієнтів у системі лікування:

- комплекс втручань на рівні громади^a (діти: низька якість доказових даних; дорослі: дуже низька якість доказових даних);
- спільноти щодо підвищення прихильності^b (середня якість доказових даних);
- додаткові заходи для осіб з високим ризиком (дуже низька якість доказових даних).

Примітка. ^aЗахист інтересів клієнта, лікування та підтримка за принципом «рівний–рівному», що забезпечує дотримання схеми лікування та надання психосоціальної підтримки у місцевій громаді.

^bВзаємна підтримка за принципом «рівний–рівному», видача АРВ-препаратів та обстеження, що проводять не у клініці або непрофесійні медпрацівники.

Передумови

Низькі показники утримання клієнтів у системі лікування негативно позначаються на програмі та результатах лікування людей, зокрема на досягненні стійкої вірусологічної супресії. Глобальні зусилля щодо збільшення кількості ЛЖВ, що отримують АРТ, потребують забезпечення довічного отримання людьми такої допомоги. За даними систематичних оглядів, показник утримання у системі лікування через 12 місяців після початку АРТ становить від 64% до 94% (33, 34). Декілька країн повідомляють, що показник утримання людей у системі лікування після трьох років АРТ становить менше 60%; відзначено високий показник виходу з-під нагляду, що призводить до неможливості визначення результатів лікування. Утримання людей на АРТ є серйозною проблемою за будь-яких умов в усіх групах населення, особливо у дітей та підлітків, жінок у післяпологовому періоді та чоловіків. Багато факторів можуть впливати на показники виходу з-під нагляду, зокрема відстань до медичних закладів, відсутність транспорту або неможливість покрити витрати на проїзд, стигматизація та проблеми, пов'язані з розкриттям інформації щодо ВІЛ-статусу, занадто погане самопочуття та відсутність розуміння необхідності довічного лікування.

Обґрунтування та доказові дані

Під час проведення систематичного огляду (35) було виявлено шість досліджень (одне рандомізоване контрольоване дослідження та п'ять когортних досліджень), які вивчали втручання з утримання клієнтів у системі лікування, впроваджені на рівні місцевих громад: комплексні заходи на рівні місцевих громад, клуби з дотримання схем лікування та надання додаткової

допомоги людям групи найвищого ризику. Було прийнято рішення про надання наполегливої рекомендації попри загальну низьку якість доказових даних через значну перевагу користі над потенційною шкодою, ступінь прийнятності для ЛЖВ та програмні переваги, пов'язані з впровадженням заходів, що призводять до позитивних результатів як для клієнта, так і для програми загалом.

Комплекс втручань, що здійснюються на рівні місцевих громад

Заходи з позитивного впливу на утримання людей у системі лікування ВІЛ, які здійснюються на рівні місцевих громад, включають: підтримку, зосереджену на індивідуальних потребах, консультування та психосоціальну підтримку з боку непрофесійних консультантів або захисників особистих інтересів, що пояснюють необхідність прихильності до лікування, а також підтримку з боку сім'ї та інших ЛЖВ. Непрофесійні консультанти або захисники особистих інтересів допомагають їм у налагодженні взаємодії між лікувальними закладами та місцевими громадами, надають консультації та підтримку, зосереджену на конкретних потребах клієнтів, а також відвідують клієнтів вдома. Дані одного когортного дослідження (36) за участю дітей та підлітків (віком <16 років) свідчать про значне покращення показника утримання клієнтів у системі лікування через 36 міс (низька якість доказових даних). Надання допомоги ближче до місця проживання клієнтів шляхом децентралізації також покращує показники утримання їх у системі лікування ВІЛ, що і було рекомендовано ВООЗ у 2013 р. (див. розділ 6.9) (37).

Спільноти підвищення прихильності

При проведенні систематичного огляду було виявлено одне ретроспективне когортне дослідження (38), в якому вивчали вплив спільнот підвищення прихильності, створених на базі закладів охорони здоров'я, на показники виходу з-під нагляду або смертності на 40-му місяці, та, за даними цього дослідження, виявлено значне зниження цих показників порівняно із стандартним підходом до надання допомоги. При проведенні огляду не було виявлено досліджень з вивчення впливу спільнот підвищення прихильності на результати лікування дітей або підлітків.

Додаткова допомога для осіб з високим ризиком

При проведенні систематичного огляду було виявлено одне когортне дослідження, що проводилося у Кенії, в якому впровадили відвідування один або два рази на тиждень медсестрами та непрофесійними медпрацівниками клієнтів з ВІЛ-інфекцією на пізніх стадіях (тобто людей з кількістю клітин CD4<100 клітин/мм³) та вивчали вплив таких втручань на рівень смертності (39). Люди у стабільному стані на АРТ зустрічалися з непрофесійним медпрацівником для короткого обстеження, за необхідності, отримували направлення до медичної сестри, на додаток до заходів з підтримки за принципом «рівний–рівному» та видачу АРВ-препаратів кожні 2 міс. Дослідження також включало щорічний огляд клініцистом у межах подальшого спостереження. Показники смертності та необхідності тривалого подальшого спостереження значно знизилися на 40-му місяці (дуже низька якість доказових даних).

Витрати та економічна доцільність

Витрати на впровадження втручань на рівні місцевих громад варіюються залежно від умов та визначаються тим, чи налагоджені програми охорони здоров'я у місцевих громадах. Зазвичай витрати, пов'язані з навчанням та винагородою непрофесійних медпрацівників, набагато нижче вартості медичних послуг, що надаються на рівні закладів охорони здоров'я, та допомоги, що надається медичними працівниками. Витрати, пов'язані з підтримкою місцевої громади, взаємною підтримкою ЛЖВ та підтримкою з боку захисників особистих інтересів, часто стосуються навчання та орієнтування цих помічників і груп підтримки.

Соціальна справедливість та прийнятність

За допомогою синтезу якості доказових даних (40) було виділено основні прийнятні втручання, пов'язані з покращенням показників утримання ЛЖВ у системі лікування ВІЛ. До них відносяться: надання підтримки непрофесійними медичними працівниками (середня якість доказових даних), особливо, якщо вони є ЛЖВ; підтримка з боку сім'ї та друзів (середня якість доказових даних); використання мобільного додатку mHealth (середня якість доказових даних) та налагодження позитивних та неупереджених відносин з надавачами цих послуг (середня якість доказових даних).

Демографічні фактори

Вагітні жінки та жінки, що годують груддю

Для вагітних жінок-ЛЖВ перехід від послуг з допологової допомоги та послуг з охорони здоров'я матерів, новонароджених та дітей до послуг з надання АРТ є потенційною точкою виходу з-під нагляду. При проведенні систематичного огляду (41) було виявлено 10 досліджень (одне кластерне рандомізоване контрольоване дослідження, три індивідуальних рандомізованих контрольованих дослідження та шість когортних досліджень), в яких оцінювали втручання щодо покращення показників утримання у системі лікування жінок-ЛЖВ у післяпологовому періоді. За даними більшості досліджень, відзначено результати у ранньому післяпологовому періоді: використання телефонних дзвінків та SMS/GSM/GPRS покращують показники утримання людей у системі лікування у ранньому післяпологовому періоді (6–10 тижнів) (середня якість доказових даних). З огляду на бракування даних щодо тривалого впливу цих втручань, на підставі отриманих результатів можна зробити тільки обмежені висновки. Наявними є також дуже обмежені дані щодо економічної ефективності заходів для покращення показників утримання жінок у системі лікування у післяпологовому періоді. Проте, за даними систематичного огляду, відзначено позитивний вплив різних заходів, впроваджених за допомогою мобільного додатку mHealth (42). Враховуючи низьку вартість таких технологій як SMS або телефон, можна зробити висновок про ймовірну економічну доцільність таких втручань.

За даними огляду досвіду впровадження національних програм з надання АРТ в умовах допологової допомоги, відзначено цілу низку методів

роботи з жінками, які переходять від послуг охорони здоров'я матерів, новонароджених та дітей до клінік, що надають допомогу при ВІЛ. Цей перехідний період часто є критичною точкою, в якій значна кількість жінок та їхніх дітей припиняють лікування. Декілька країн проводять втручання з доведеною користю, серед них – організація координаційних центрів районного рівня, активне відстеження ЛЖВ та надання компенсації транспортних витрат. Багато програм впроваджують втручання на рівні місцевих громад: взаємна підтримка за принципом «рівний–рівному», наприклад, програми материнської взаємної підтримки та групи взаємної підтримки для вагітних жінок-підлітків-ЛЖВ. Підтримку під час перехідного періоду також можна забезпечувати шляхом надання структурованих консультацій та телефонних нагадувань.

Діти

Опікуни несуть відповідальність за розуміння важливості утримання дітей, якими вони опікуються, на лікуванні, особливо дітей молодшого віку. Розкриття інформації щодо діагнозу ВІЛ у дітей зазвичай відбувається досить пізно, тому виникають складнощі під час обговорення з ними важливості подальшого спостереження. ВООЗ рекомендує повідомляти дітям інформацію про діагноз ВІЛ з урахуванням їх віку (43). Шляхи вирішення цієї проблеми включають:

- підтримка опікунів задля здійснення візитів з метою подальшого спостереження;
- переконання опікунів щодо важливості процесу розкриття дитині інформації про діагноз ВІЛ; цей процес може початися рано за допомогою відповідних віку повідомлень та засобів.

Підлітки

Часті візити до клініки, час, витрачений на очікування обслуговування та необхідність пропускати шкільні заняття не сприяють активному залученню підлітків до медичної допомоги. Негативне ставлення медичних працівників, проблеми, пов'язані з особистим життям та конфіденційністю, та обмежені можливості щодо обговорення особистих проблем також перешкоджають утриманню молодих людей у системі лікування ВІЛ-інфекції. Віддалене розташування медичних закладів та пов'язані з цим витрати на транспорт з власної кишені також можуть перешкоджати їхньому залученню. Необхідно розглянути моделі надання медичної допомоги за межами закладів охорони здоров'я, які сприятимуть зверненню підлітків за допомогою, наприклад, заходи із взаємної підтримки однолітками за принципом «рівний–рівному» та надання допомоги на рівні місцевих громад. Підтримка з боку однолітків дуже високо цінується молодими людьми. Для покращення якості надання допомоги необхідно впроваджувати дружні до підлітків послуги охорони здоров'я (див. розділ 6.11).

Варто розглянути:

- надання медичної допомоги підліткам у певний час або в окремих приміщеннях з гнучкою системою запису на прийом, що враховує навчання в школі;
- впровадження комплексних послуг із врахуванням різноманітних потреб підлітків, зокрема надання психологічної підтримки та послуг з охорони статевого та репродуктивного здоров'я;
- проведення ретельного моніторингу щодо залучення підлітків до системи надання медичної допомоги, швидке й активне подальше спостереження та реалізація стратегій відновлення медичної допомоги.

Чоловіки

Під час проведення систематичного огляду (44) було виявлено 69 досліджень, дані яких свідчать, що після аналізу вихідних характеристик чоловіки мають на 37% вищий ризик смертності на фоні АРТ, ніж жінки. Це частково пояснюється тим фактом, що у чоловіків, зазвичай, встановлення діагнозу ВІЛ відбувається пізніше та, відповідно, пізніше починається АРТ. У кількох випадках для покращення показників звернення чоловіків по медичну допомогу було впроваджено заходи щодо їх залучення до програм ППМД. Інноваційні моделі надання медичної допомоги мають важливе значення для покращення показників доступу чоловіків до медичної допомоги при ВІЛ-інфекції та початку АРТ. Програми повинні регулярно здійснювати розбивку даних за статтю, щоб краще контролювати доступ до лікування та його результати як у чоловіків, так і у жінок.

Впровадження рекомендацій

Не існує єдиної моделі організації підтримки на рівні місцевої громади або взаємної підтримки за принципом «рівний–рівному», яка працювала б за будь-яких умов, тому у рамках програм необхідно адаптувати такі втручання згідно місцевого контексту. Деякі люди можуть відмовитися від отримання допомоги у місцевій громаді через побоювання щодо стигматизації та дискримінації. Заходи, що впроваджуються на рівні місцевої громади, потребують організації перенаправлення до медичних закладів для передачі та залучення людей до лікування, за необхідності, а також стратегічного планування та виділення ресурсів для забезпечення безперервного функціонування. В багатьох країнах програми, що впроваджують на рівні місцевих громад, все ще необхідно інтегрувати до національних планів організації надання медичної допомоги.

Прогалини у наукових дослідженнях

Для подальшого спрямування програм необхідним є вивчення процесу реалізації та оцінювання різних моделей підтримки на рівні місцевих громад за різних умов. Впровадження інноваційних підходів та ефективних стратегій є необхідним для підтримки перенаправлення чоловіків, жінок після пологів, підлітків та дітей для отримання медичної допомоги. Національну політику повинні визначати додаткові дані щодо вартості впровадження втручань на рівні місцевих громад за різних умов.

6.6. Прихильність до лікування

Рекомендації

НОВЕ

Для ЛЖВ необхідно проводити втручання з підтримки прихильності до лікування (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).

Втручання з покращення прихильності та досягнення вірусологічної супресії:

- взаємне консультування за принципом «рівний–рівному» (середня якість доказових даних);
- телефонні текстові повідомлення (середня якість доказових даних);
- засоби нагадування (середня якість доказових даних);
- когнітивно-поведінкова терапія (середня якість доказових даних);
- тренінги щодо розвитку поведінкових навичок та прихильності до лікування (середня якість доказових даних);
- застосування КФД та схем, які приймають один раз на добу (середня якість доказових даних) (для отримання більш детальної інформації див. розділ 4.4.2).

Передумови

Прихильність до АРТ є основним чинником досягнення вірусологічної супресії та попередження ризику передачі ВІЛ-інфекції, прогресування захворювання та смерті (45–47). Неналежна прихильність в усьому світі є основною проблемою, пов'язаною з різними особистісними та програмними факторами. До індивідуальних факторів можуть належати забування прийняти дозу препарату, знаходження не вдома, зміни у щоденному розкладі, наявність депресії та інших захворювань, зловживання наркотиками та алкоголем. Складнощі у дотриманні АРТ також можуть бути пов'язані з відсутністю підтримки для ЛЖВ, стигматизацією та дискримінацією. Фактори, пов'язані з лікарськими засобами, можуть включати побічні реакції та складність дозування у схемах, зокрема у дитячих. Фактори, пов'язані з системою охорони здоров'я, включають відстань, яку потрібно подолати для отримання послуг охорони здоров'я, довгий час очікування для отримання допомоги та препаратів за рецептами, отримання запасу препаратів лише на один місяць, вичерпання запасів в аптеках та тягар прямих і непрямих витрат на лікування (48, 49).

Певні групи населення стикаються із додатковими проблемами, пов'язаними з прихильністю до лікування, і це необхідно враховувати при впровадженні рекомендованих втручань.

Вагітні жінки та жінки у післяпологовому періоді

Вагітність та післяпологовий період пов'язані із значними біологічними, соціальними та економічними проблемами, які можуть вплинути на прихильність до лікування. За наявними даними, близько чверті вагітних жінок мають неналежну прихильність до АРТ, і цей показник підвищується у післяпологовому періоді (50). Стани, пов'язані із вагітністю, а саме – нудота та блювання, можуть негативно впливати на прихильність до лікування. Інші

індивідуальні фактори включають недостатню обізнаність щодо ВІЛ, АРТ та ППМД, нерозкриття статусу партнеру та недостатню підтримку, а також побоювання щодо стигматизації та дискримінації. Перешкоди щодо надання послуг включають низьку якість клінічних практик, пробіли у наданні інформації та навчання, поганий доступ до послуг та ставлення медичних працівників (51, 52).

Підлітки

За наявними даними, більше третини (38%) підлітків в усьому світі мають недостатній рівень дотримання АРТ, проте цей показник значно варіюється за регіонами (53). Крім загальних проблем, пов'язаних із прихильністю до лікування, підлітки стикаються із специфічними труднощами, а саме – психологічними проблемами, зокрема тиском з боку однолітків, бажання відповідати стандартам та мінливий щоденний розклад (54, 55). Підлітки часто не мають можливості приймати рішення та мають обмежену можливість щодо обговорення своєї занепокоєності, крім того, заходів з консультування для підвищення прихильності та обізнаності щодо лікування саме для підлітків дуже мало. У підлітків, яких переводять з дитячих закладів надання допомоги до закладів, що надають послуги підліткам, проблеми можуть бути пов'язані із взяттям більш значної відповідальності за власне лікування, з питаннями щодо розкриття статусу одноліткам та партнерам, із складністю орієнтування у системі охорони здоров'я, відсутністю зв'язку між послугами для дорослих і дітей та неналежною кваліфікацією медичних працівників (56).

Немовлята та діти молодшого віку

Успішне лікування дітей потребує зацікавленості та залучення відповідального опікуна. Батьки та інші члени сімей дітей-ЛЖВ також можуть бути ВІЛ-позитивними, а неналежний догляд та лікування членів сімей може призвести до неналежного догляду та лікування дитини. Інші проблеми можуть бути пов'язані з недостатністю підтримки щодо питань харчування, обмеженою наявністю педіатричних форм лікарських засобів, поганим смаком лікарських засобів у рідких формах, великою кількістю таблеток або застосуванням лікарських засобів у рідких формах, великим розміром таблеток, вимогами щодо частого прийому та складністю із проковтуванням таблетки (57–59).

Люди з психічними розладами та наркотичною/алкогольною залежністю

ЛЖВ з неконтрольованими симптомами депресії відносяться до групи високого ризику щодо низької прихильності до АРТ (60, 61). Прихильність ускладнюється наявністю супутніх психічних захворювань, що призводить до забування, неорганізованості та поганого розуміння планів лікування. Консультування при одночасній наявності ВІЛ та депресії з наданням відповідного лікування людям із психічними розладами може допомогти у підвищенні прихильності до лікування. ВООЗ рекомендує включити діагностику та лікування депресії до комплексу послуг для ЛЖВ (див. розділ 5.3.2).

Вживання алкоголю та інших речовин також може вплинути на прихильність до АРТ. Вживання алкоголю та інших речовин може призвести до забування, неорганізованості та витрати фінансових ресурсів (62, 63). Лікування депресії та лікування розладів, пов'язаних із вживанням наркотичних речовин, може покращити результати лікування ВІЛ (64, 65). ВООЗ рекомендує проводити лікування депресії та розладів, пов'язаних із зловживанням алкоголем та наркотичними речовинами, незалежно від статусу ВІЛ. Інші ключові послуги для ЛЖВ, які вживають наркотичні речовини, а саме – програми обміну голочок та шприців та ЗПТ, забезпечують подальшу можливість підтримки прихильності до лікування ВІЛ.

Ключові групи населення

Здебільшого ключові групи населення стикаються з багатьма проблемами, пов'язаними із стигматизацією та дискримінацією, які можуть впливати на доступ до медичних послуг, та кожна з цих проблем може негативно вплинути на прихильність (66, 67). Зведена настанова щодо профілактики, діагностики, лікування та догляду у ключових груп населення ВООЗ містить інформацію щодо специфічних аспектів підтримки прихильності для цих груп населення.

Обґрунтування та доказові дані

Під час проведення систематичного огляду та мережевого метааналізу було виявлено 84 рандомізованих контрольованих дослідження щодо втручань для підвищення прихильності (68). У 47 дослідженнях відзначено загальну вірусологічну супресію, а у 71 дослідженні – прихильність до лікування. Огляд виявив загальну середню якість доказових даних для обґрунтування низки втручань, які є корисними для підвищення прихильності та покращення показників вірусологічної супресії. Втручання були згруповані за ознакою схожості, як наведено нижче:

- взаємне консультування за принципом «рівний–рівному»: наявні прямі докази досягнення вищого ступеня прихильності порівняно із стандартною допомогою;
- телефонні текстові повідомлення (текстові повідомлення, надіслані на телефон клієнта в односторонньому або двосторонньому порядку): наявні прямі докази досягнення вищого ступеня прихильності порівняно із стандартною допомогою;
- засоби нагадування (втручання із застосуванням календарів, будильників, системних приладів для допомоги у боротьбі з захворюванням, а також пейджерів): наявні прямі докази, що засоби підтримки та прилади для нагадування призводять до кращої вірусологічної супресії;
- когнітивно-поведінкова терапія: наявні прямі докази досягнення кращої вірусологічної супресії порівняно із стандартною допомогою;
- тренінги для розвитку поведінкових навичок та прихильності до лікування (модульні втручання та заходи, створені для покращення життєвих навичок, ставлення, корекції поведінки та підвищення поінформованості населення щодо ВІЛ).

Переваги внаслідок впровадження всіх зазначених втручань є більш значними, ніж потенційна шкода. Взаємне консультування за принципом «рівний–рівному» зазвичай вважається невитратним втручанням та, за деяких умов, є дуже економічно доцільним. Такі втручання як когнітивно-поведінкова терапія та тренінги з розвитку поведінкових навичок потребують збільшення інвестицій на навчання та витрати. Засоби нагадування, телефонні дзвінки та телефонні текстові повідомлення є невитратними у більшості країн з низьким та середнім рівнем доходів. Економічна доцільність може варіюватися залежно від умов та епідеміологічного контексту. Адміністративна група із розроблення настанови надала статус наполегливої рекомендації з огляду на потенційні переваги щодо результатів лікування, доцільності за різних умов та низької вартості.

Підтримувальні втручання

Декілька втручань також можуть бути корисними у вирішенні деяких проблем, що впливають на прихильність та/або вірусологічну супресію. Оцінювання харчування, догляд та підтримка є важливими компонентами надання ВІЛ-послуг. Програми боротьби з ВІЛ повинні забезпечити дотримання існуючих національних стратегій щодо харчової підтримки для максимізації прихильності до АРТ та досягнення оптимальних результатів заходів охорони здоров'я, зокрема в умовах харчової нестабільності. Харчова підтримка може включати консультування щодо харчування, перерахування коштів, покриття витрат на харчування та/або надання продуктових карток. За даними досліджень, забезпечення харчовою підтримкою людей, що отримують АРТ, знижує ризик відсутності прихильності до лікування серед осіб з недостатнім рівнем харчування (69).

Надання фінансової підтримки може знизити ризик виникнення низької прихильності до лікування (70). Програми та надавачі медичної допомоги повинні розглянути можливість застосування більш широкого програмного підходу до зниження вартості надання допомоги ЛЖВ. До нього входить уникнення витрат «з власної кишені» у місцях надання допомоги (наприклад, витрати на лікарські засоби, діагностичні процедури та послуги), покриття транспортних витрат, децентралізація надання допомоги та зниження частоти відвідування медичних закладів. Програми повинні враховувати етичні аспекти, питання дотримання принципу соціальної справедливості надання фінансової допомоги та негрошового заохочення ЛЖВ. Може виникнути необхідність щодо розроблення стандартизованих критеріїв підтримки людей, що отримують АРТ, відповідно до національних рівнів доходів.

Соціальна справедливість та прийнятність

Під час проведення огляду якості доказових даних щодо прийнятності втручань для підвищення прихильності (71), було визначено тематику цих втручань. Вони включали освітні програми для осіб та сімей (висока якість доказових даних), мобільні текстові повідомлення (висока якість доказових даних), роз'яснювально-інформаційну роботу з медичними працівниками (помірна якість доказових даних) та комплексні втручання (низька якість доказових даних). Конфіденційність та недоторканість приватного життя і

соціальних мереж були визначені як наскрізні теми у 31 дослідженні. Втручання можуть бути більш прийнятними, якщо вони враховують культурні звичаї та релігійні вірування. Втручання за принципом «рівний–рівному» зазвичай добре сприймаються, зокрема серед підлітків, оскільки чути про досвід та вчитися в інших людей, що стикаються з тими самими проблемами, є дуже важливим для підтримки прихильності та залучення до медичної допомоги (72).

Впровадження рекомендацій – моніторинг прихильності

Ефективний моніторинг прихильності потребує поєднання підходів, врахування людського та фінансового потенціалу, прийнятності для ЛЖВ та медичних працівників, а також врахування місцевого контексту.

Моніторинг вірусного навантаження ВІЛ

Моніторинг вірусного навантаження вважається «золотим стандартом» у визначенні прихильності до лікування та підтвердженні відповіді на лікування. Хоча невдача лікування часто виникає внаслідок недостатньої прихильності до АРТ, вона також може залежати від інших факторів, зокрема ВІЛ ЛР, всмоктування лікарських засобів, лікарських взаємодій та інших факторів, пов'язаних з особливостями людини, захворювання та дією препаратів. Таким чином, необхідно розглянути інші підходи до моніторингу прихильності для отримання додаткової інформації щодо можливих причин виникнення вірусологічної невдачі або підтримати моніторинг прихильності в умовах, коли визначення вірусного навантаження є недоступним. ВООЗ рекомендує проводити втручання для забезпечення прихильності після першого виявлення високого вірусного навантаження (>1000 копій/мл) та перед проведенням другого. Було доведено, що такий підхід призводить до повторної вірусологічної супресії у 70% осіб (73). Моніторинг вірусного навантаження також має високий потенціал щодо мотивації прихильності.

Облік повторної видачі препаратів в аптечних закладах

Облік повторної видачі препаратів в аптечних закладах надає інформацію щодо часу видачі людям АРВ-препаратів (74, 75). Проведення обліку в аптечних закладах є більш надійними, ніж самозвітування (76); він вже став частиною національних систем МіО за багатьох умов.

Самозвітування

Дані самозвітування просто збирати та вони можуть бути корисним доповненням для виявлення відсутності прихильності, проте вони можуть містити похибки, пов'язані із забуванням. Проведення консультацій щодо важливості запам'ятовування дозувань АРТ та забезпечення умов, що сприяють чесному звітуванню про відсутність прихильності, є ключовими компонентами моніторингу прихильності АРТ у звичайних умовах надання медичних послуг.

Підрахунок таблеток

Підрахунок таблеток, що залишились у пляшці, може допомогти в оцінюванні прихильності. Підрахунок таблеток зазвичай відбувається під час планових візитів до медичного закладу. Проте деякі люди позбавляються таблеток перед візитом до медичного закладу, що призводить до вищої оцінки

прихильності. Підрахунок таблеток також займає багато часу медичних працівників та може не бути доцільним у звичайних умовах надання медичних послуг. Було виявлено, що підрахунок таблеток є більш ефективним у поєднанні із самозвітуванням щодо прихильності (78).

Прогалини у наукових дослідженнях

При проведенні подальших досліджень необхідно визначити наступе:

- оптимальні шляхи проведення активного моніторингу прихильності із визначенням тих осіб, які найбільше потребують підтримки щодо прихильності, шляхом простого сортування;
- втручання для підтримки прихильності у групах населення найвищого ризику виникнення неналежної прихильності (діти та підлітки, вагітні жінки, ЧСЧ, ЛВІН);
- можливість взаємопосилюючої дії двох або більше втручань, які можуть вплинути на індивідуальну, соціальну підтримку та фактори охорони здоров'я;
- ефективність АРТ тривалої дії у підвищенні прихильності та вірусологічної супресії.

6.7. Частота відвідувань закладу охорони здоров'я та відпуску препаратів

Рекомендації	НОВЕ
Людам у стабільному стані на фоні АРТ рекомендовано знизити частоту відвідувань медичного закладу (кожні 3–6 міс) (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних) ^a .	
Людам у стабільному стані на фоні АРТ рекомендовано знизити частоту відвідувань для отримання лікарських засобів (кожні 3–6 міс) (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних) ^b .	
Примітка. ^a Призначення регулярних клінічних консультацій має бути узгоджено з планованим отриманням лікарських засобів для зниження частоти відвідувань закладу охорони здоров'я.	
^b Необхідно вдосконалювати систему управління поставками АРВ-препаратів для забезпечення достатньої кількості АРВ-препаратів та попередження вичерпання запасів в умовах зниження частоти отримання лікарських засобів.	

Передумови

На ранньому етапі розширення масштабів проведення АРТ у країнах з низьким та середнім рівнем доходів більшість ЛЖВ звертаються по медичну допомогу на пізніх стадіях захворювання, що часто вимагає інтенсивного клінічного ведення (79). Це призвело до впровадження типової практики щомісячних відвідувань медичних закладів для клінічного обстеження (80). Оскільки зараз рекомендовано починати лікування на ранніх стадіях захворювання, зростає розуміння того, що за умови отримання ефективної АРТ та високої прихильності до лікування люди можуть мати близьку до нормальної тривалість життя (81–83). Програми боротьби з ВІЛ забезпечують АРТ все більшу кількість людей, які знаходяться у стабільному стані на фоні

АРТ, тому існує необхідність раціоналізації надання медичної допомоги для зменшення навантаження на системи охорони здоров'я, особливо у країнах з високим рівнем поширеності ВІЛ. Часті відвідування медичних закладів також створюють труднощі для людей, які отримують АРТ, а перспектива поїздки до клініки та фінансові витрати на це часто пов'язані з підвищеним ризиком зниження прихильності та показників утримання у системі лікування (84). Відповідно, заходи щодо зниження частоти відвідувань медичних закладів, зокрема надання АРТ на рівні громади, супроводжувалися покращенням показників утримання у системі лікування (85, 86).

Обґрунтування та доказові дані

Оскільки клінічні візити та отримання лікарських засобів часто пов'язані між собою, ці заходи разом було оцінено у комбінованому систематичному огляді, який виявив вісім досліджень (одне кластерне рандомізоване контрольоване дослідження, два рандомізованих контрольованих дослідження та п'ять когортних досліджень), проведених у Кенії, Малаві, ПАР, Уганді та США, в яких представлено порівняльні дані щодо впливу зниження частоти клінічних візитів. Загалом, за даними огляду, зниження частоти клінічних візитів серед людей у стабільному стані було пов'язано із значно кращими показниками утримання у системі лікування, без змін у показниках смертності. Під час проведення того ж огляду було виявлено три дослідження, проведені у Малаві, ПАР та Іспанії, за даними яких, зниження частоти отримання лікарських засобів також супроводжувалося покращенням показників утримання у системі лікування. Також було відзначено покращення прихильності до лікування (87). Не виявлено жодних доказових даних, які б свідчили, що зниження частоти отримання лікарських засобів призводило до додаткових ускладнень або припинення лікування.

Наполеглива рекомендація щодо зменшення частоти клінічних візитів та отримання лікарських засобів підтримується зростаючою доступністю АРТ і тим фактом, що люди звертаються по медичну допомогу раніше і, відповідно, їм потрібно менш інтенсивне лікування. Очікується, що цю тенденцію буде збережено у міру того, як країни рухатимуться у напрямку призначення АРТ всім ЛЖВ незалежно від кількості клітин CD4. Крім того, щомісячні клінічні візити людей, які стабільно отримують АРТ, супроводжуються істотними витратами як для них, так і для закладів охорони здоров'я. Зменшення частоти клінічних візитів та візитів для отримання лікарських засобів є економічно доцільним заходом як для клієнтів, так і для закладів охорони здоров'я. Аналізування всіх витрат, проведене у рамках систематичного огляду, свідчить про зниження вартості обслуговування одного клієнта при скороченні частоти відвідувань.

Соціальна справедливість та прийнятність

Впровадження цих рекомендацій, цілком ймовірно, сприятиме дотриманню принципу соціальної справедливості, оскільки знизить навантаження на людей, пов'язане з частими клінічними візитами та отриманням лікарських засобів. Це навантаження є найбільш високим у сільській місцевості (необхідність далеких поїздки) та місцях з дуже низьким

рівнем доходів (витрати, пов'язані з пропуском роботи). Ця рекомендація, як повідомлялось, відповідає вимогам молодих людей та дорослих, які відзначали більшу зручність такого підходу та меншу кількість переривань щоденного розпорядку дня.

Впровадження рекомендацій

Зниження частоти клінічних візитів та візитів для отримання АРВ-препаратів вже впроваджено у комплексі ВІЛ-послуг та лікування інших хронічних захворювань у різних країнах з низьким та середнім рівнем доходів. При впровадженні цих рекомендацій, програмам слід розглянути питання про узгодження регулярних клінічних консультацій з плановим отриманням лікарських засобів для зменшення частоти відвідувань. Системи управління закупівлями та постачанням АРВ-препаратів повинні бути оптимізовані з метою забезпечення достатньої кількості АРВ-препаратів та запобігання вичерпання їх запасів в умовах менш частого отримання лікарських засобів (див. розділ 6.10).

За деяких умов розглядається можливість ще менш частих (тобто щорічних) клінічних візитів для людей у стабільному стані на фоні АРТ. Хоча на сьогодні відсутні опубліковані дані, що підтвердили б цей підхід у якості офіційної рекомендації для даної настанови, слід визнати, що це може бути розумною мірою за певних умов та для певних груп населення.

Демографічні фактори

Вагітні жінки та жінки, що годують груддю

Вагітні жінки або жінки, що годують груддю, які отримують АРТ, можуть потребувати більш ретельного спостереження та більш частих візитів, ніж люди з інших груп населення. Ймовірно, слід розглянути необхідність психосоціальної підтримки та консультування, особливо щодо годування немовлят та післяпологового догляду. Від початку вагітності і до закінчення періоду годування груддю слід застосовувати моделі диференційованого надання допомоги.

Діти

Потреби дітей змінюються у міру того, як вони ростуть, особливо в періоди швидких фаз росту та розвитку, в ранньому підлітковому віці та під час розкриття ВІЛ-статусу. Моделі диференційованого надання допомоги слід пристосовувати відповідно до потреб дітей. Моніторинг динаміки зростання є важливою складовою педіатричної допомоги при ВІЛ-інфекції та необхідною умовою при корекції дози АРТ. Цьому слід приділяти особливої уваги у рамках застосування моделей диференційованої допомоги.

Підлітки

Швидкий розвиток підлітків може впливати на прихильність до лікування, утримання у системі лікування та потребу у підтримці. Необхідно враховувати процес дорослішання та підвищення рівня незалежності підлітків, а також залучення опікунів. Напружений графік та конкуруюча пріоритетність можуть стати на заваді частим відвідуванням клініки для підлітків. Ретельний моніторинг отримання підлітками медичної допомоги, швидке й активне подальше спостереження та реалізація стратегій поновлення отримання

медичної допомоги є критичними. Сприяння незалежності та самостійності може допомогти у наданні диференційованої допомоги підліткам. Спілкування з іншими ЛЖВ та отримання послуг, що надаються на рівні громади, також може сприяти своєчасному виявленню тих підлітків, які потребують додаткової підтримки та подальшого спостереження (див. розділ 6.11).

Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідним проведення подальших досліджень для виявлення додаткових доказових даних щодо доцільності впровадження й отримання переваг від збільшення інтервалів між клінічними візитами та між візитами для отримання лікарських засобів (понад 6 міс), і ці аспекти необхідно вивчати у людей з різних груп населення.

6.8. Перерозподіл та делегування обов'язків

Рекомендації	
Непрофесійні медичні працівники, що пройшли спеціальне навчання, під контролем можуть відпускати АРВ-препарати для АРТ дорослим, підліткам та дітям, що живуть із ВІЛ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).	НОВЕ
Непрофесійні медичні працівники, акушерки та медичні сестри, що пройшли спеціальне навчання, можуть починати АРТ першого ряду у дорослих, підлітків та дітей, що живуть із ВІЛ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).	
Непрофесійні медичні працівники, акушерки та медичні сестри, що пройшли спеціальне навчання, можуть продовжувати АРТ першого ряду у дорослих, підлітків та дітей, що живуть із ВІЛ (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).	
Громадські працівники охорони здоров'я, що пройшли спеціальне навчання, під спостереженням можуть відпускати клієнтам АРВ-препарати для АРТ у період між регулярними візитами до клініки (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних).	
Ці рекомендації стосуються всіх дорослих, підлітків та дітей, що живуть із ВІЛ.	
<i>Джерело:</i> Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en).	

Передумови

В умовах з високим рівнем поширеності ВІЛ кількість медичних працівників залишається недостатньою. Перерозподіл та делегування обов'язків передбачає перерозподіл функцій у групах працівників охорони здоров'я. Конкретні обов'язки передаються медичним працівникам з більш

низьким рівнем підготовки та нижчою кваліфікацією для оптимізації використання наявних людських ресурсів. Хоча збільшення кількості працівників охорони здоров'я також має важливе значення, клінічні обов'язки повинні розподілятися та перерозподілятися таким чином, щоб забезпечити достатню кількість медичних працівників.

У 2013 р. ВООЗ було опубліковано рекомендації щодо перерозподілу обов'язків, призначення та продовження АРТ, а також видачі АРВ-препаратів. Ці рекомендації підтверджуються даними систематичного огляду чотирьох рандомізованих контрольованих досліджень та шести обсерваційних досліджень (88). Загалом, за даними цього огляду, при призначенні або проведенні АРТ медичними сестрами чи особами без медичної освіти, або при проведенні АРТ працівниками охорони здоров'я у громаді не відзначено відмінностей у показниках смертності та виходу з-під нагляду порівняно з виконанням цих завдань лікарями. Якість надання допомоги у цих дослідженнях забезпечували шляхом навчання, наставництва та контролю медичних сестер, осіб без медичної освіти та працівників охорони здоров'я у громаді, чітких направлень до лікарів та ефективних систем МіО (88).

В цій настанові наведено нову рекомендацію для непрофесійних медичних працівників, що пройшли спеціальне навчання та працюють під контролем, щодо надання АРТ дорослим, підліткам та дітям, що живуть із ВІЛ. У деяких місцях з високим тягарем ВІЛ відзначено критичну нестачу фармацевтів для виконання цього завдання. Крім явної нестачі таких спеціалістів, фармацевти зазвичай вважають за краще працювати у міських умовах, великих лікарнях та приватних аптеках, посилюючи нестачу подібного персоналу у сільській місцевості та в установах надання первинної медичної допомоги (89–91). Надання АРТ на рівні громади людям у стабільному стані може знизити навантаження на ЛЖВ та заклади охорони здоров'я шляхом зниження частоти клінічних консультацій та візитів для отримання лікарських засобів. Крім того, дані ретроспективних когортних досліджень, проведених в Уганді, Об'єднаній Республіці Танзанії та Замбії, свідчать, що видача АРВ-препаратів на рівні громади супроводжується значно меншим виходом з-під нагляду клієнтів, ніж при наданні цих послуг у закладах охорони здоров'я (92).

Обґрунтування та доказові дані

За непрямыми доказовими даними систематичного огляду щодо порівняння результатів видачі АРВ-препаратів особами, які не є фармацевтами, та фармацевтами, виявлено два кластерних рандомізованих дослідження, в яких порівнювали результати надання допомоги ЛЖВ на рівні місцевих громад з наданням допомоги на базі медичних закладів (93). В першому дослідженні оцінювали результати лікування людей (вірусне навантаження, кількість клітин CD4, наявність ОІ та зміни схеми АРТ) в умовах надання АРТ на рівні громади консультантами, членами-ЛЖВ місцевої громади та порівнювали з наданням допомоги професійними медичними працівниками. На рівні громади АРВ-препарати видавали місцеві консультанти, що пройшли спеціальне навчання та підготовку для сортування

клієнтів та, за потреби, їхнього направлення до медичних закладів, а також видачі АРВ-препаратів, які були заздалегідь підготовлені персоналом аптеки. Люди, які отримували медичну допомогу на рівні місцевої громади, вже знаходились на АРТ більше шести місяців, не мали будь-яких клінічних ускладнень та суворо дотримувались схеми лікування, відповідно до самозвітів щодо прихильності до лікування (94). Люди з групи отримання стандартної медичної допомоги щомісяця відвідували заклади охорони здоров'я, отримували АРВ-препарати в аптеці при цих закладах, а послуги їм надавали медичні працівники. У другому дослідженні оцінювали причини відсутності вірусологічної відповіді серед тих осіб, яким АРТ надавали непрофесійні медичні працівники у місцевій громаді, та порівнювали зі стандартним наданням АРТ працівниками охорони здоров'я у медичних закладах (95).

За даними метааналізу, не виявлено відмінностей у показниках смертності та відсутності вірусологічної відповіді у людей, що отримували медичну допомогу на рівні місцевих громад, та в осіб, яким надавали допомогу професійні медичні працівники у закладах охорони здоров'я. У групі клієнтів, що отримували лікування на рівні місцевої громади, менше людей вийшло з-під нагляду. В обох групах було відзначено високі показники прихильності до лікування, за даними самозвітів, при цьому статистичних відмінностей між групами не відзначено. Загальна якість доказових даних є низькою. Непрофесійних медичних працівників також було залучено до втручання більш широкого масштабу на рівні місцевих громад разом із супутніми заходами для підтримання успішного впровадження всього втручання, а не тільки видачі АРВ-препаратів.

Було наведено наполегливу рекомендацію щодо можливості видачі АРВ-препаратів дорослим, підліткам та дітям, що живуть із ВІЛ, непрофесійними медичними працівниками, що пройшли спеціальне навчання та працюють під контролем, незважаючи на низьку якість доказових даних та враховуючи наявні результати впровадження програми щодо участі працівників охорони здоров'я у громаді, які пройшли спеціальне навчання та працюють під контролем, та непрофесійних медичних працівників, що виконують й інші завдання, в рамках тестування на ВІЛ, лікування та континууму надання допомоги при ВІЛ. Крім того, існують важливі приклади у секторі охорони здоров'я, коли працівникам охорони здоров'я у громаді з мінімальним рівнем підготовки довірено надання лікувально-профілактичної допомоги у галузі охорони здоров'я матері та дитини, діагностики малярії та надання медичної допомоги й догляду при ТБ.

Порівняння користь/ризик

Користь для охорони громадського здоров'я від надання АРТ непрофесійними медичними працівниками полягає у загальному збільшенні кількості медичних працівників, що дозволяє подолати нестачу персоналу у закладах охорони здоров'я, знизити завантаженість медичних закладів та надавати медичну допомогу ближче до місця проживання клієнтів, що сприяє їх утриманню у системі лікування. Там, де управління поставками АРВ-

препаратів та контролювання їхніх запасів не є надійним, видача АРВ-препаратів поза медичними закладами може збільшити кількість місць видачі лікарських засобів та посилити дефіцит запасів. До жодного з цих двох досліджень, виявлених під час проведення систематичного огляду, не входили люди із супутніми захворюваннями або діти. Хоча ця рекомендація є актуальною для даних груп населення, необхідні корегування дози у міру росту дитини безпечніше буде здійснити під час візиту до медичного закладу, при цьому отримання підтримувальної терапії можна продовжувати на рівні громади.

Витрати та економічна доцільність

Можуть знадобитися початкові фінансові витрати на навчання та інші витрати, пов'язані із впровадженням заходів з надання АРТ на рівні громади. Водночас, за даними досліджень, є повідомлення про значні витрати на клієнтів для компенсації грошових витрат на поїздки до централізованих закладів охорони здоров'я для отримання лікарських засобів. За даними дослідження, проведеного в Уганді, витрати на клієнтів, які отримували медичну допомогу на базі лікарень, були в три рази вище, ніж на клієнтів, які отримували допомогу вдома (95).

Соціальна справедливість та прийнятність

За допомогою синтезу якості доказових даних було визначено, що перерозподіл обов'язків може покращити процес перенаправлення для отримання допомоги та лікування, підвищити прихильність до лікування та сприяти програмам боротьби з ВІЛ у рішенні проблеми нестачі професійних медичних працівників (18). Налагодження взаємин між ЛЖВ та місцевими громадами може підвищити можливості окремих осіб. У Малаві членів місцевої громади було залучено в якості обслуговуючого персоналу аптек для фасування та відпуску АРВ-препаратів з метою підвищення можливостей фармацевтичних послуг; цей підхід полегшив перехід до збільшення інтервалів між візитами, скоротив час очікування у медичних закладах та знизив обсяг роботи персоналу закладів охорони здоров'я (96).

Впровадження рекомендацій

Як початкове, так і поточне навчання та наставництво, підтримувальний контроль та адміністративне планування, були вкрай важливими для успіху програм, що впровадили перерозподіл обов'язків. Програми, в яких застосовуються ці рекомендації, повинні проводити навчання, а також створювати систему регулярного підтримувального нагляду працівників охорони здоров'я, зокрема непрофесійних медичних працівників. Застосування стратегій з розподілу обов'язків та поділу завдань часто вимагає перегляду нормативно-правової бази та національної політики таким чином, щоб нові працівники охорони здоров'я могли виконувати нові завдання. ВООЗ рекомендує надавати відповідну винагороду всім працівникам галузі охорони здоров'я, зокрема й надавачам послуг (97), а практика реалізації програм свідчить про те, що складно здійснювати надання медичної допомоги, спираючись на добровольців. До розгляду низки питань, пов'язаних з практикою, визначенням посадових функцій та обов'язків працівників

охорони здоров'я, необхідно залучати національні регуляторні органи, професійні спільноти та представників інших зацікавлених сторін.

Для забезпечення належного запасу АРВ-препаратів важливо врахування місцевою системою постачання перерозподілу завдань та обов'язків, а також моделі постачання АРВ-препаратів на рівні громади. Логістична інформаційна система управління поставками повинна включати всі пункти видачі АРВ-препаратів, зокрема пункти видачі АРВ-препаратів непрофесійними медичними працівниками на рівні місцевих громад (див. розділ 6.13).

Досвід найкращих практик

НОВЕ

Персонал без спеціальної освіти, що пройшов навчання та працює під контролем, зокрема непрофесійні медичні працівники, можуть взяти зразок крові з пальця.

ВООЗ рекомендує залучення непрофесійних медичних працівників, що пройшли спеціальне навчання та працюють під контролем, до надання послуг з безпечного та ефективного обстеження на ВІЛ за допомогою діагностичних ШТ ВІЛ (див. розділ 2.3.1). Було проведено систематичний огляд (98) для оцінювання результатів передачі обов'язків забору зразків крові з пальця для діагностичних ШТ ВІЛ до нелaborаторного персоналу (клініцистів, медичних сестер та акушерок) та непрофесійних медпрацівників з подальшим порівнянням цих результатів з результатами виконання такої ж задачі фахівцями лабораторій. Під час проведення огляду було виявлено 27 досліджень (наглядових та технічних оцінювань), більшість яких проводили у країнах Африки на південь від Сахари (88%). Результати дослідження були суперечливими через залучення різних медичних працівників, використання різних типів тестів та застосування різних підходів до оцінювання результатів. За даними всіх досліджень, відзначено високий ступінь прийнятності клієнтами та працівниками сфери охорони здоров'я, що узгоджується з результатами синтезу якості доказових даних щодо прийнятності перерозподілу обов'язків (див. рекомендації з перерозподілу обов'язків). Суперечливі результати дослідження, високий ризик виникнення систематичної похибки, а також обмежені звітні дані, знижують можливість отримання чітких висновків, керуючись тільки даними систематичного огляду.

Щодо забору зразків крові з пальця для діагностичних тестів, було розроблено норми з досвіду найкращих практик, оскільки загальна користь такого підходу переважає будь-який потенційний ризик. Медичні сестри, акушерки та клініцисти охоче виконують тестування на ВІЛ, беруть участь у заборі зразків для РДН та проводять визначення кількості клітин CD4 за місцем надання допомоги, що й стало основою даних норм з досвіду найкращих практик. Перекладання обов'язків з забору зразка крові з пальця на непрофесійних медпрацівників сприятиме більш широкому доступу до основних діагностичних процедур та децентралізації лікування ВІЛ. В деяких

місцях непрофесійні медичні працівники, що пройшли спеціальне навчання та працюють під контролем, вже виконують тестування на ВІЛ та забір зразка крові з пальця. При впровадженні цього підходу не було виявлено ніякої шкоди; проте для ефективного та безпечного застосування цього підходу необхідна система забезпечення якості. В опублікованій ВООЗ «Зведеній настанові щодо надання послуг з тестування на ВІЛ» наведено додаткові міркування та основні заходи щодо успішного впровадження тестування й забору зразків непрофесійними медпрацівниками (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hiv-testing-services/en>).

Розвиток кадрового потенціалу

В умовах швидкого розширення масштабів допомоги та лікування ВІЛ останнім десятиріччям, проведення навчання без відриву від виробництва стало відігравати важливу роль для якнайшвидшого підвищення кваліфікації працівників охорони здоров'я. Всі медичні працівники, зокрема працівники охорони здоров'я у громаді та непрофесійні медпрацівники, потребують отримання регулярного навчання, наставництва та контролю за їх діяльністю для забезпечення високої якості допомоги та своєчасної реалізації оновленої національної політики. З огляду на швидкі темпи розширення досвіду щодо надання допомоги та лікування при ВІЛ-інфекції, країнам слід розглянути можливість створення системи постійного підвищення кваліфікації працівників охорони здоров'я, зокрема можливість клінічного наставництва та регулярного підтримувального нагляду (99). Використання нових технологій, зокрема комп'ютерного самостійного навчання, дистанційного навчання, проходження онлайн курсів та отримання консультацій по телефону, може доповнити процес навчання без відриву від виробництва та сприяти ефективному використанню робочого часу медичних працівників, а також інших ресурсів. Також важливо оптимізувати всі аспекти надання допомоги та лікування при ВІЛ-інфекції у рамках наявної медичної освіти для забезпечення підготовки та сертифікації працівників охорони здоров'я з цілого ряду дисциплін. Працівникам охорони здоров'я також слід мати навички ведення ВІЛ як хронічного захворювання, вміти працювати у команді та застосовувати на практиці нові національні настанови і протоколи з надання медичної допомоги.

Керівники програм повинні також підтримувати розробку та впровадження заходів, спрямованих на створення сприятливих умов для залучення та утримання, надання винагороди та мотивації медичних працівників у сільських та віддалених районах, де плінність кадрів та природне зниження обсягу робочої сили можуть бути значно вище, ніж у міських умовах.

В багатьох країнах ЛЖВ, працівники громад та волонтери беруть участь у програмах з консультування та тестування на ВІЛ, лікування ВІЛ-інфекції, а також надання допомоги та соціальної підтримки ЛЖВ. ЛЖВ також беруть участь у програмах навчання працівників охорони здоров'я як інструктори-експерти. Участь ЛЖВ як у навчанні працівників охорони здоров'я, так і у

наданні послуг допомоги при ВІЛ, також може сприяти подоланню стигматизації та дискримінації, пов'язаних із ВІЛ.

Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідним є проведення досліджень для визначення доцільності та безпеки подальших зусиль щодо перерозподілу обов'язків з метою покращення доступу до лікування, зокрема призначення та проведення АРТ на рівні місцевих громад із збільшенням інтервалів між клінічними візитами до медичного закладу.

Наявних доказових даних високої якості недостатньо для призначення нелікарським клінічним персоналом, акушерками та медсестрами, що пройшли спеціальне навчання, АРТ другого ряду. Подальші дослідження у цій області визначатимуть переваги та ризики впровадження цього підходу в умовах нестачі клінічних спеціалістів.

6.9. Децентралізація

Рекомендації

Децентралізація лікування та надання допомоги при ВІЛ-інфекції слід розглядати як спосіб підвищення доступності та утримання у системі лікування:

- початок АРТ у лікарні та продовження АРТ у медичних закладах віддалених районів (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних);
- початок та продовження АРТ у медичних закладах віддалених районів (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних);
- початок АРТ у медичних закладах віддалених районів та продовження АРТ на рівні громади (наполеглива рекомендація, середня якість доказових даних)^a.

Примітка. ^aЗаходи на рівні місцевої громади включають наявність виїзних бригад, місцевих медичних пунктів, надання послуг допомоги вдома або у місцевій громадській організації. Частота клінічних візитів буде залежати від стану здоров'я.

Джерело:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en/>).

Передумови

Швидке розширення програми боротьби з ВІЛ-інфекцією є серйозною проблемою для систем охорони здоров'я в умовах високої поширеності захворювання та обмежених ресурсів. За умови високої поширеності ВІЛ-інфекції, терміни очікування у медичних закладах є значними через велику кількість людей, що потребують допомоги. Децентралізація допомоги та лікування при ВІЛ-інфекції скорочує час очікування для осіб, які отримують допомогу у медичних закладах, та наближає послуги допомоги при ВІЛ-інфекції до місця проживання цих людей. Децентралізація допомоги та лікування при ВІЛ-інфекції також сприяє більш активній участі місцевої

громади, забезпечуючи взаємозв'язок заходів, що здійснюються на місцевому рівні, із заходами у закладах охорони здоров'я, а також може оптимізувати доступ до послуг, звернення по медичну допомогу та утримання людей у системі лікування. ЛЖВ, громади, на які вплинула ця проблема, а також втручання, що проводяться на рівні місцевих громад, грають ключову роль у наданні послуг з тестування на ВІЛ, лікування, допомоги та підтримки при ВІЛ-інфекції.

Обґрунтування та доказові дані

Ця рекомендація, опублікована у 2013 р., підтверджується даними систематичного огляду, під час проведення якого було виявлено 16 досліджень (два кластерних рандомізованих та 14 когортних) з вивчення моделі децентралізації лікування та допомоги при ВІЛ-інфекції. За даними огляду, децентралізація медичної допомоги щодо ВІЛ при перенесенні з лікарень до центрів первинної медико-санітарної допомоги чи з центрів первинної допомоги до пунктів допомоги на рівні місцевих громад розширює доступ до послуг для клієнтів та сприяє утриманню у системі лікування без ризику виникнення клінічних наслідків. Всі дослідження, крім одного, були проведені у країнах Африки на південь від Сахари, тому в інших країнах переваги децентралізації можуть відрізнятися (100).

Впровадження рекомендацій

Оптимальна модель децентралізації АРТ (часткової або повної) залежить від місцевих умов, зокрема ступеня поширеності ВІЛ-інфекції та системи надання медичної допомоги. Програми повинні визначити, які види лікувальних та діагностичних послуг будуть доступні на різних рівнях системи надання медичної допомоги.

Керівники програм повинні враховувати переваги та особисті побажання клієнтів, кількість людей, які ймовірно відвідуватимуть децентралізовані установи, та чи забезпечить процес децентралізації наближення послуг до місця проживання людей, яким в іншому випадку доведеться їздити на великі відстані для отримання АРТ.

Децентралізація повинна супроводжуватися зусиллями з покращення систем направлення та перенаправлення до спеціалістів. Програми з надання допомоги на рівні місцевих громад повинні включати можливості перенаправлення для отримання стандартної медичної допомоги на базі закладів охорони здоров'я, проведення досліджень за допомогою лабораторного обладнання належного рівня, а також мати зв'язок з діагностикою, МіО та системами управління поставками лікарських засобів.

Для кожного рівня системи охорони здоров'я повинні бути розроблені стандарти надання допомоги. Роль кожного рівня повинна відповідати його можливостям, а порядок підпорядкованості та відповідальності повинен бути чітким і зрозумілим. В більшості випадків децентралізація АРТ вимагає перерозподілу обов'язків для забезпечення відповідного штату працівників охорони здоров'я у закладах, що знаходяться у віддалених районах. Для виконання завдань різними працівниками охорони здоров'я необхідною умовою є створення відповідної нормативно-правової бази (закони, нормативні акти, політики та настанови).

Для конкретних груп населення може знадобитися адаптація цих документів. В умовах децентралізації може бути забезпечено надання допомоги та лікування ВІЛ-інфекції вагітним жінкам та жінкам у післяпологовому періоді, дітям, що контактують з ВІЛ, та ВІЛ-інфікованим дітям; цей варіант найбільш прийнятний в умовах значного поширення ВІЛ-інфекції та великої кількості жінок і дітей, які звертаються по допомогу до установ первинної медичної допомоги. У країнах з низьким поширенням ВІЛ-інфекції впровадження моделі надання централізованої допомоги із взаємодією з місцевими громадами може бути більш доцільним. Деякі групи населення, наприклад, підлітки та люди з ключових груп населення, можуть віддати перевагу медичній допомозі при ВІЛ-інфекції в установах, що знаходяться далеко від місця їх проживання, через побоювання щодо розкриття їхнього ВІЛ-статусу та стигматизацію. В таких випадках керівники програм повинні враховувати цінності та вподобання своїх клієнтів при розробленні відповідних моделей надання послуг.

6.10. Інтеграція та перенаправлення для отримання послуг

Надання тривалої допомоги вимагає інтеграції та взаємодії відповідних послуг для забезпечення всеохоплюючого та послідовного ведення клієнтів, зокрема надання відповідних послуг в одному місці, наявність системи обміну інформацією та ефективних механізмів щодо перенаправлення клієнтів для отримання спеціалізованої допомоги в інших місцях та в інших надавачів таких послуг. Інтеграція та взаємодія можуть знизити ймовірність невикористання або недостатнього використання можливостей проведення АРТ, можуть сприяти тривалій прихильності та оптимальному утриманню людей у системі лікування.

6.10.1. Надання АРТ у закладах охорони здоров'я матері та дитини

Рекомендація

В умовах генералізованої епідемії АРТ слід починати та продовжувати у вагітних жінок та жінок у післяпологовому періоді, якщо вони відповідають критеріям для початку АРТ^a, та у немовлят в закладах охорони здоров'я матері та дитини з перенаправленням до програми лікування ВІЛ-інфекції та отримання АРТ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Примітка. ^a На сьогодні в усіх ЛЖВ слід починати АРТ незалежно від кількості клітин CD4.

Джерело:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Передумови

Забезпечення доступу до АРТ для вагітних жінок-ЛЖВ та жінок-ЛЖВ, що годують груддю, залишається серйозною проблемою, так само як і надання основних видів допомоги немовлятам, що контактують із ВІЛ, та ВІЛ-

інфікованим немовлятам, а також забезпечення послугами з ППМД вагітних дівчат-підлітків, жінок-РКС та жінок-ЛВІН.

Оскільки багато жінок-ЛЖВ звертаються до медичних закладів лише у період вагітності, заклади охорони здоров'я матері та дитини відіграють найважливішу роль у забезпеченні доступу до АРТ (101, 102). У більшості генералізованих епідеміологічних умов послуги у сфері охорони здоров'я матері та дитини надаються на первинному рівні, де більшість вагітних жінок та дітей отримують доступ до послуг охорони здоров'я. ВООЗ рекомендує впровадження ТКІМП серед вагітних жінок як однієї з найважливіших послуг охорони здоров'я матері та дитини (див. розділ 2.6.2). ВООЗ також рекомендує проводити тестування на ВІЛ серед всіх вагітних жінок та їхніх партнерів у рамках надання послуг охорони здоров'я матері та дитини в умовах генералізованої епідемії та рекомендує розглянути можливість проведення тестування на ВІЛ серед ключових груп населення при концентрованих епідемії та епідемії низького рівня (17).

Слід забезпечити можливість проведення АРТ на базі закладів охорони здоров'я матері та дитини або зробити АРТ легкодоступною у пов'язаних з ними моделях надання допомоги. Країни з генералізованою епідемією можуть розглянути можливість використання поетапного підходу до надання послуг АРТ у закладах охорони здоров'я матері та дитини, які можуть бути ефективно трансформовані до пунктів проведення АРТ, надаючи пріоритету місцевостям з найбільш високими показниками тягаря ВІЛ та створюючи системи охорони здоров'я, що забезпечують безперервне проведення АРТ, прихильність до схем лікування та утримання людей у системі лікування.

Не всі заклади охорони здоров'я матері та дитини мають можливості щодо надання тривалої допомоги та лікування при ВІЛ жінкам, їхнім партнерам та дітям. Цим закладам слід визначити оптимальні терміни направлення матерів та їхніх дітей до лікування та забезпечити перенаправлення до закладів, що надають тривалу допомогу при ВІЛ-інфекції. До аспектів, що підлягають оцінюванню, слід віднести потенційні можливості та якість надання допомоги при ВІЛ-інфекції у межах закладів охорони здоров'я матері та дитини, прийнятність та близьке розташування альтернативних закладів допомоги при ВІЛ-інфекції, а також тягар ВІЛ.

Обґрунтування та доказові дані

У систематичному огляді, проведеному для підтвердження цієї рекомендації у 2013 р., оцінювали надання жінкам-ЛЖВ допомоги та лікування на базі закладів охорони здоров'я матері та дитини, порівнюючи з перенаправленням їх до закладів, що проводять АРТ, в умовах генералізованої епідемії ВІЛ. За даними одного кластерного рандомізованого дослідження та трьох обсерваційних досліджень, поєднання послуг покращує показники отримання АРТ та прихильності до лікування під час вагітності, але результати щодо материнської смертності, захворюваності, імунної відповіді, тестування немовлят на ВІЛ та передачі ВІЛ від матері до дитини практично не відрізнялися (103–107). Медичні працівники відзначили, що поєднання послуг сприяє підвищенню ефективності, зменшенню термінів очікування у

медичних закладах, покращенню взаємин між медичними працівниками та клієнтами, внаслідок чого знижується рівень стигматизації, покращується якість надання допомоги та прихильність до лікування (108). З огляду на потенціальне розширення доступу та забезпечення прийнятної рівня допомоги, підвищення прихильності до лікування та утримання у системі лікування, це – наполеглива рекомендація, незважаючи на дуже низьку якість доказових даних. Альтернативою надання АРТ закладами охорони здоров'я матері та дитини є направлення жінок з немовлятами до центрів з профілактики та боротьби з ВІЛ. В моделях, побудованих на системі перенаправлення клієнтів до лікарів, ВІЛ-позитивні жінки та діти можуть бути змушені отримувати допомогу та лікування в інших медичних закладах, що може призвести до труднощів у перенаправленні та зниження охоплення АРТ.

6.10.2. Проведення АРТ в протитуберкульозних закладах та протитуберкульозне лікування у закладах, що надають допомогу при ВІЛ-інфекції

Рекомендації

При високому рівні поширеності ВІЛ-інфекції та ТБ починати АРТ слід у ЛЖВ, що знаходяться в протитуберкульозному закладі, з подальшим перенаправленням згідно програми лікування ВІЛ-інфекції та отримання АРТ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

При високому рівні поширеності ВІЛ-інфекції та ТБ лікування ТБ можна надавати ЛЖВ у закладі лікування ВІЛ-інфекції (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Джерело:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Передумови

За підрахунками, у 2014 р. в 20 з 41 країни світу з найвищим тягарем ВІЛ та ТБ показник охоплення АРТ становив менше 40% серед загальної кількості людей з ВІЛ-асоційованим ТБ (109).

З 2010 р. ВООЗ рекомендує проведення АРТ в усіх ВІЛ-позитивних осіб з активною формою ТБ незалежно від кількості клітин CD4. Спочатку призначають протитуберкульозне лікування, а потім, у найкоротші можливі терміни, протягом восьми тижнів після початку протитуберкульозного лікування переходять до проведення АРТ (див. розділ 4.3.5). Всім ВІЛ-інфікованим людям з активною формою ТБ також рекомендовано проводити профілактичне лікування СТХ незалежно від кількості клітин CD4 (див. розділ 5.2.1). Ці рекомендації створено для розширення охоплення ЛЖВ з ТБ АРТ, а також забезпечення діагностики та лікування активного ТБ. Вкрай необхідним є впровадження заходів з інфекційного контролю ТБ (див. Додаток 16) у

місцях надання допомоги при ВІЛ-інфекції для мінімізації ризику внутрішньолікарняної передачі ТБ.

Обґрунтування та доказові дані

У систематичному огляді, проведеному для підтвердження цих рекомендацій 2013 р. (110), досліджували ефективність надання АРТ у протитуберкульозних закладах. Під час проведення огляду було виявлено 19 обсерваційних досліджень, дані більшості з яких свідчили про зростання показників вчасного початку АРТ. Проте дані щодо смертності та успішних результатів лікування ТБ були суперечливими. Під час проведення систематичного огляду з оцінювання ефективності надання протитуберкульозного лікування у місцях надання допомоги при ВІЛ-інфекції було виявлено п'ять обсерваційних досліджень. У двох дослідженнях відзначено зниження показників смертності, а в одному – співставні показники смертності. Показники успішності лікування ТБ та проведення АРТ у різних дослідженнях були співставними (110). При складанні рекомендацій якості доказових даних визначали з урахуванням програмних ризиків та переваг.

6.10.3. АРТ у закладах з надання замісної підтримувальної терапії

Рекомендація

АРТ слід починати та проводити у ЛЖВ, що відповідають критеріям^a, у закладах з надання ЗПТ (наполеглива рекомендація, дуже низька якість доказових даних).

Примітка. ^a На сьогодні всі ЛЖВ відповідають критеріям для початку АРТ незалежно від кількості клітин CD4.

Джерело:

Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/download/en>).

Передумови

У цій настанові наведено однакові рекомендовані критерії щодо надання АРТ в усіх ЛЖВ незалежно від того, чи вживають вони наркотики. ВООЗ рекомендує проведення ЗПТ (із застосуванням метадону або бупренорфіну) для лікування опіоїдної залежності у поєднанні з наданням психосоціальної допомоги (111). За можливості, лікування опіоїдної залежності слід інтегрувати до послуг ВІЛ та проводити у поєднанні з АРТ в осіб, які цього потребують. Хоча наявні деякі доказові дані, які дозволяють припустити, що ЗПТ покращує результати лікування ВІЛ у ЛВІН, проведення ЗПТ не повинно бути обов'язковою умовою для призначення або продовження АРТ в осіб, що вживають опіоїдні наркотичні засоби. Надання АРТ у місцях проведення ЗПТ може сприяти розширенню доступу до АРТ для ЛВІН.

З огляду на той факт, що ЛВІН часто потрапляють у місця позбавлення волі, слід докласти зусиль, щоб забезпечити наявність АРТ у межах тюремних послуг з охорони здоров'я. Безперервне надання допомоги та лікування слід

продовжувати, використовуючи відповідні механізми направлення людей до отримання послуг щодо ВІЛ після звільнення.

Обґрунтування та доказові дані

Під час проведення систематичного огляду для підтвердження цих рекомендацій у 2013 р. було виявлено одне рандомізоване та три обсерваційні дослідження, в яких оцінювали вплив надання АРТ у місцях проведення ЗПТ. У більшості цих досліджень розмір вибірки був невеликим. У деяких дослідженнях було відзначено тенденцію до покращення вірусологічної супресії та зниження рівня смертності, тоді як за результатами інших досліджень, показники вірусологічної супресії та смертності були співставним (112–114).

Дана рекомендація підтримує розширення масштабів АРТ шляхом її проведення у місцях надання ЗПТ. ЗПТ слід надавати безкоштовно або покриватися системою державного медичного страхування, вона повинна бути доступною для всіх, хто її потребує, зокрема для людей у тюрмах та закладах закритого типу. Програми боротьби з ВІЛ повинні продовжувати спільну роботу з іншими надавачами послуг для забезпечення успішного впровадження цієї рекомендації. Рекомендації з ефективного проведення ЗПТ наведено в опублікованій ВООЗ «Зведеній настанові з профілактики, діагностики, лікування та догляду за ВІЛ-інфекцією для ключових груп населення» (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1&ua=1).

6.10.4. ІПСШ та планування сім'ї при лікуванні ВІЛ-інфекції

Рекомендація	НОВЕ
Послуги з лікування ІПСШ та планування сім'ї можуть бути поєднані з послугами лікування ВІЛ-інфекції (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).	

Передумови

Відзначено значний збіг у демографічних даних та даних профілю ризику у людей, які отримують лікування ВІЛ-інфекції та користуються медичними послугами і послугами статевого та репродуктивного здоров'я. ВООЗ рекомендує регулярно пропонувати проходження тестування на ВІЛ людям з ІПСШ в усіх епідеміологічних умовах та отримувачам послуг планування сім'ї в умовах генералізованої епідемії. Дані, отримані у країнах Африки на південь від Сахари, підтверджують високу частоту виникнення небажаних вагітностей (51–84%) серед жінок-ЛЖВ (115–118). Існує також більш висока незадоволена потреба у послугах з планування сім'ї серед жінок-ЛЖВ, які отримують допомогу та лікування ВІЛ, порівняно із загальним населенням.

За даними дослідження, проведеного в Уганді, 75% жінок-ЛЖВ мають незадоволену потребу у послугах з планування сім'ї, тоді як у ВІЛ-негативних жінок ця потреба у два рази нижче (34%) (119). Обмежена, але все більш

зростаюча сукупність доказових даних свідчить про те, що багато жінок-ЛЖВ в Азії не мають доступу до послуг з планування сім'ї, і це призводить до непропорційно високих показників небажаних вагітностей та абортів (120). Жінки підліткового віку зазнають більшого ризику виникнення небажаної вагітності, виявлення під час вагітності вірусного навантаження та мають ризик більш високої частоти передачі ВІЛ від матері до дитини порівняно із матерями дорослого віку (121). Доступ до дружніх до підлітків послуг з планування сім'ї повинен бути пріоритетним для цієї групи населення.

Послуги з лікування ІПСШ та планування сім'ї слід надавати разом з довготерміновим лікуванням ВІЛ-інфекції в установах первинної медичної допомоги. Поєднання та перенаправлення для отримання цих послуг потенційно розширює доступ до кожної з них. Діагностика сифілісу у вагітних жінок все більше поєднується з ПТВ, а одночасне виключення передачі ВІЛ та сифілісу від матері до дитини є глобальною метою громадського здоров'я.

Обґрунтування та доказові дані

Під час проведення систематичного огляду виявлено три дослідження (одне ретроспективне когортне та два міжгрупові порівняльні дослідження), проведені у країнах з низьким та середнім рівнем доходів. В них оцінювали вплив послуг планування сім'ї на використання контрацептивів у медичних закладах боротьби із ВІЛ та на показник незапланованих або небажаних вагітностей серед людей, що отримують лікування ВІЛ-інфекції (122). За даними всіх досліджень, відзначено підвищення показників використання контрацептивів порівняно із направленням до зовнішніх закладів охорони здоров'я матері та дитини або клінік з планування сім'ї. За даними одного кластерного рандомізованого дослідження з вивчення інтегрування послуг планування сім'ї до ВІЛ-послуг у Кенії, це поєднання було доцільним, його впровадження недорогим та економічно доцільним (123). Під час проведення огляду не виявлено жодного дослідження, яке б оцінювало надання допомоги у закладах боротьби з ВІЛ. Загальна якість доказових даних є дуже низькою через обсерваційний характер досліджень та відсутність даних про надання послуг при ІПСШ у закладах боротьби з ВІЛ у країнах з низьким та середнім рівнем доходів. Наявні доказові дані свідчать, що поєднання послуг з надання допомоги є економічно доцільним та призводить до економії за рахунок збільшення їх обсягу (124–126).

Враховуючи досвід існуючих програм, потенціал для економії коштів та докази доцільності і прийнятності, рекомендації щодо надання послуг при ІПСШ та послуг з планування сім'ї разом із ВІЛ-послугами було надано статус умовної. Надання поєднаних послуг дозволить покращити доступ до них та розширити можливості надання послуг щодо ІПСШ і послуг з планування сім'ї для дорослих та підлітків з ключових груп населення.

Соціальна справедливість та прийнятність

Під час огляду якості доказових даних було виявлено 10 досліджень, проведених в Уганді, Гані, Кенії, Малаві, Свазіленді та Замбії (127–136). Були також проведені неофіційні переговори міжнародного співтовариства та фокус-груп у Бангладеш, Бурунді, Ефіопії, М'янмі та Уганді для оцінювання

прийнятності для ЛЖВ надання послуг при ІПСШ та послуг з планування сім'ї у закладах боротьби із ВІЛ. В трьох дослідженнях оцінювали прийнятність для надавачів послуг охорони здоров'я. Загалом, надання послуг допомоги при ІПСШ та послуг з планування сім'ї в установах боротьби з ВІЛ є прийнятним та виявилось кращою моделлю надання послуг як для ЛЖВ, так і для надавачів цих послуг. Багато ЛЖВ висловили бажання отримувати послуги з планування сім'ї в установах, що спеціалізуються на наданні допомоги при ВІЛ-інфекції.

Доцільність

Надання комплексної та інтегрованої допомоги при ВІЛ та ІПСШ вже є частиною національної політики в декількох країнах з високим рівнем поширеності ВІЛ (137). Доцільність та моделі інтеграції послуг при ІПСШ та послуг з планування сім'ї до установ боротьби з ВІЛ часто залежать від конкретних умов. Ефективне впровадження інтегрованих послуг у національному масштабі вимагає наявності сприятливих умов, включаючи співробітництво у рамках різних програм, зокрема надання людських ресурсів та забезпечення управління постачанням, впровадження контролю та спостереження, спільного планування програм, МіО. Основні проблеми, зазначені медичними працівниками та керівниками програм, включають неналежне ведення обліку клієнтів, дефіцит основних препаратів, неправильне уявлення клієнтів про побічні реакції деяких методів контрацепції та збільшення навантаження на працівників охорони здоров'я, особливо у галузі управління базами даних.

Впровадження рекомендацій

Дуже важливо забезпечити подальше спостереження жінок-ЛЖВ у післяпологовому періоді та їхніх дітей, які контактують із ВІЛ, як щодо ВІЛ-інфекції, так і у рамках стандартного післяпологового догляду та догляду за новонародженим. Початковий візит до закладу охорони здоров'я для подальшого спостереження за новонародженим зазвичай призначається одночасно з першою вакцинацією у віці 4–6 тижнів. Подальше спостереження для матері в ідеалі слід запланувати на той самий час. Таке спостереження повинно включати післяпологове обстеження, консультування з планування сім'ї, ознайомлення з прийомом схеми АРВ-препаратів та надання підтримки щодо прихильності до лікування (138). Слід якомога активніше просувати надання допомоги у закладах сімейного типу, де мати, її дитина та партнер отримують допомогу в одному місці.

Надання допомоги підліткам-ЛЖВ дає можливість представити комплексну інформацію щодо ІПСШ та пов'язаних з цим послуг, зокрема інформацію щодо безпечного сексу, профілактики та лікування ІПСШ, щодо сексуальних стосунків та статевого виховування, а також надати послуги з планування сім'ї. Питання сексуальних стосунків та сексуальності повинні розглядатися з позитивним, неупередженим ставленням щодо усіх підлітків незалежно від їхнього ВІЛ-статусу. Інтегровані моделі надання послуг також створюють можливість надання комплексних послуг ключовим групам населення.

6.10.5. Перехід від отримання одних медичних послуг до інших

Ефективна система надання безперервної допомоги при ВІЛ-інфекції гарантує, що клієнти залишаються у програмі лікування при переході між різними послугами охорони здоров'я та надавачами медичних послуг. На перехід між медичними послугами можуть негативно вплинути стигматизація та дискримінація, побоювання щодо розкриття особистого ВІЛ-статусу новим надавачам медичних послуг та занепокоєння або незручність, пов'язані зі зміною надавачів послуг, стилем їхньої роботи та місцем розташування. Приклади таких змін включають перехід підлітків від послуг педіатричної допомоги до послуг з надання медичної допомоги дорослим; перехід вагітних жінок та жінок у післяпологовому періоді від послуг охорони здоров'я матері та дитини до послуг боротьби із ВІЛ; перехід клієнтів від отримання допомоги у лікарнях до закладів первинної медичної допомоги; перехід клієнтів від допомоги у закладах охорони здоров'я до отримання допомоги на рівні місцевих громад; перехід людей з виправних закладів до загальної амбулаторної допомоги. Для полегшення цих переходів необхідно впроваджувати ефективне планування та підтримку клієнтів.

6.11. Надання ВІЛ-послуг підліткам

Рекомендації	
Надання дружніх до підлітків медичних послуг слід включити до послуг ВІЛ для забезпечення вищого рівня залучення та покращення результатів (наполеглива рекомендація, низька якість доказових даних).	НОВЕ
Впровадження підходів до надання послуг на рівні громад можуть підвищити прихильність та утримання підлітків-ЛЖВ у системі лікування (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).	
Навчання медичних працівників може сприяти підвищенню рівня прихильності та утримання підлітків-ЛЖВ у системі лікування (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).	
Підлітків необхідно консультувати щодо потенційних переваг та ризиків розкриття особистого ВІЛ-статусу та заохочувати й підтримувати їхнє рішення щодо того, чи повідомляти цю інформацію, коли це робити, яким чином та кому (умовна рекомендація, дуже низька якість доказових даних).	
<i>Джерело:</i> HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en).	

Передумови

Цією настановою рекомендовано починати АРТ в усіх підлітків-ЛЖВ (10–19 років) незалежно від кількості клітин CD4 та клінічної стадії захворювання (див. розділ 4.3.3). Відзначено зростання кількості підлітків-ЛЖВ, зокрема інфікованих з народження та інфікованих ВІЛ пізніше у

дитинстві або у підлітковому віці. Хоча даних щодо результатів лікування цієї вікової групи й досі недостатньо, наявні доказові дані свідчать про те, що підлітки-ЛЖВ отримують ВІЛ-послуги у недостатньому обсязі та мають значно гірший доступ до АРТ та охоплення нею (139). Серед підлітків відзначено високий ризик виходу з-під нагляду як до, так і після початку АРТ; люди віком 15–24 роки та жінки, що користуються послугами ППМД, належать до групи найвищого ризику (140–146).

Обґрунтування та доказові дані

Всі підлітки, зокрема підлітки-ЛЖВ, стикаються із значними перешкодами у доступі до медичних послуг через недостатню обізнаність щодо питань охорони здоров'я, обмежені можливості щодо орієнтування у системі охорони здоров'я, юридичні вимоги щодо згоди батьків або опікунів, а також недостатні ресурси для покриття прямих та непрямих витрат на медичні послуги (147, 148). Підлітки стикаються із значною стигматизацією та дискримінацією, особливо підлітки з ключових груп населення, де протизаконна діяльність – надання сексуальних послуг на комерційній основі, вживання наркотиків та гомосексуалізм – поглиблює соціальну маргіналізацію та перешкоджає у доступі до медичних послуг та послуг підтримки (149, 150).

Низька якість послуг також не сприяє залученню підлітків до отримання медичної допомоги. Підлітки часто вважають медичні послуги неприйнятними через занепокоєння щодо питань конфіденційності та негативного ставлення з боку надавачів медичних послуг (150, 151, 153). Нерідко заклади, що надають послуги, не задовольняють потреби та надають послуги, неузгоджені із графіками клієнтів, встановлюють незручні години прийому, мають негнучкі системи призначення консультацій та непривітну обстановку загалом (150, 151). Якщо не враховувати потреби підлітків та не надавати їм достатньої підтримки, вони можуть вийти з-під нагляду при переході від педіатричних послуг до послуг для дорослих. Швидкий розвиток та зміни у соціальному статусі, які відбуваються у підлітковому віці, посилюють вплив таких перешкод та можуть значною мірою впливати на бажання підлітків звертатися по медичну допомогу (151).

Через специфічні потреби підлітки-ЛЖВ потребують якісних та комплексних послуг, допомоги для підтримки доступу, утримання на лікуванні та прихильності. Сюди входить психологічна підтримка, послуги статевого і репродуктивного здоров'я та охорони психічного здоров'я (151, 152). Система якості ВООЗ щодо надання медичної допомоги дає корисне робоче визначення поняття «дружні до підлітків медичні послуги» (блок 6.1) (153, 154). Крім того, на підтримку рекомендацій було розроблено світові стандарти щодо надання якісних послуг охорони здоров'я для підлітків (див. блок 6.2) (155).

Блок 6.1. Характеристики дружніх до підлітків медичних послуг за визначенням ВООЗ

Справедливість: всі підлітки, а не лише окремі групи, можуть отримати медичну допомогу, якої вони потребують.

Доступність: підлітки можуть отримати наявні послуги.

Прийнятність: медичні послуги надаються відповідно до очікувань клієнтів-підлітків.

Відповідність: надаються ті послуги, яких потребують підлітки.

Ефективність: належним чином надаються необхідні медичні послуги та мають позитивний вплив на стан здоров'я підлітків.

Було проведено систематичний огляд (156) для оцінювання ефективності дружніх до підлітків-ЛЖВ медичних послуг порівняно із стандартною допомогою. Через недостатність доказових даних огляд було розширено та включено до нього підлітків із загального населення і молодих людей віком до 24 років включно. Дружні до підлітків медичні послуги було визначено відповідно до характеристик ВООЗ та світових стандартів якості надання медичної допомоги підліткам. Було визначено одинадцять рандомізованих контрольованих досліджень (157–167) та вісім обсерваційних досліджень (168–175) з чотирьох із шести регіонів ВООЗ. Чотири дослідження були зосереджені на підлітках-ЛЖВ; всі інші – на послугах статевого та репродуктивного здоров'я, профілактиці ВІЛ, психічному здоров'ї, цукровому діабеті, питаннях загального здоров'я та припиненні куріння. Всі дослідження включали дві характеристики ВООЗ та міжнародних стандартів щодо надання якісних медичних послуг підліткам або більше. Лише одне дослідження включало всі характеристики ВООЗ, проте у жодному дослідженні не розглядали всі характеристики міжнародних стандартів.

У молодих людей, що отримували дружні до підлітків медичні послуги, порівняно із стандартною медичною допомогою, відзначено незначні, але вагомі покращення у результатах за різними напрямками: стан здоров'я (менша кількість вагітностей), звернення по медичну допомогу (звернення для отримання послуг охорони здоров'я, консультацій та тестування на ВІЛ із відвідуванням амбулаторій), включення до системи (тестування на ВІЛ), підвищення рівня поінформованості (отримання інформації про шляхи передачі ВІЛ та ІПСШ, запобігання вагітності та статеве здоров'я), ставлення (до сексу та тестування на ВІЛ), дотримання безпечних сексуальних практик (застосування презервативів), підвищення рівня власної відповідальності (застосування презервативів або лікування цукрового діабету) та прихильність до отримання послуг. Не відзначено жодних відмінностей щодо здорового способу життя або якості життя. Серед молодих людей-ЛЖВ, які отримували дружні до підлітків медичні послуги, порівняно із стандартною допомогою, було відзначено незначні, але вагомі покращення у зниженні вірусного навантаження та тривалої прихильності до АРТ. Загальна якість доказових

даних була низькою. Проте було надано статус наполегливої рекомендації з огляду на перспективне покращення результатів, досвід існуючих програм та доказові дані щодо доцільності й прийнятності послуг кінцевими користувачами.

Витрати та економічна доцільність

В жодному дослідженні не оцінювали вимоги до ресурсів або економічну доцільність дружніх до підлітків медичних послуг у межах надання допомоги при ВІЛ. Проте, за даними моделюючого дослідження та ретроспективного аналізу витрат щодо дружніх до підлітків медичних послуг у країнах з низьким та середнім рівнем доходів, відзначено, що хоча й існує потреба у додаткових ресурсах для забезпечення надання якісних дружніх до підлітків медичних послуг, надання інвестицій для розширення цих послуг, зокрема тих, що забезпечують декілька втручань, є доцільним та забезпечує вплив на підлітків (176, 177).

Соціальна справедливість та прийнятність

Дружні до підлітків підходи до надання послуг повинні сприяти забезпеченню підлітків медичними послугами, яких вони потребують, із встановленням правил та процедур, що полегшують надання їм медичних послуг, а також гарантувати уважне та поважне ставлення надавачів медичних послуг до підлітків незалежно від їхнього ВІЛ-статусу, поведінки або інших характеристик.

Під час підготовки до розроблення цієї настанови було проведено глобальну консультацію за участі 470 молодих людей-ЛЖВ та ситуаційний аналіз понад 200 закладів в Африканському регіоні ВООЗ (150, 178). Також розглядали додаткові ще неопубліковані дані, отримані одразу з двох міжнародних довготермінових якісних досліджень за участі 147 підлітків-ЛЖВ (179).

Ключові питання прийнятності та стратегії, запропоновані для оптимізації надання послуг, було зосереджено на мобілізуючій та орієнтованій на певні результати інформації та підтримці: можливість відкритого та чесного обговорення; забезпечення статевого та репродуктивного здоров'я і розкриття ВІЛ-статусу з раннього віку; комплексна допомога, зосереджена на інших, не пов'язаних з ВІЛ, проблемах, зокрема підтримка підлітків з ключових груп населення; гнучкий графік відвідування медичного закладу без переривання занять у школі; безкоштовна допомога ближче до місця проживання та отримання послуг на рівні місцевої громади; виділення часів прийому для підлітків; заходи та послуги за принципом «рівний–рівному» як із залученням підлітків, так і дорослих ЛЖВ, компетентних у наданні допомоги підліткам.

Доцільність

Доцільність впровадження дружніх до підлітків медичних послуг досліджували на рівні програми та закладу. При ситуаційному аналізі закладів оцінювали наявність відповідних до підліткового віку послуг з лікування ВІЛ. У 35% закладів відзначено надання послуг клієнтам-підліткам окремо від

дорослих та/або дітей шляхом впровадження окремого розкладу відвідувань, залученням окремих співробітників та використанням окремих приміщень. За даними ситуаційного аналізу роботи державної клініки, що надає послуги АРТ у провінції Квазулу-Натал у Південній Африці, надання дружніх до підлітків медичних послуг у закладі, який надає допомогу ВІЛ-позитивним клієнтам, є доцільним. Хоча фінансові витрати були низькими, слід враховувати залучення зацікавлених сторін, зокрема підлітків, а також тренінги, розраховані на підлітків, мінімальну ротацію надавачів послуг та достатній час для планування реорганізації надання послуг. Під час опитування керівників програм боротьби з ВІЛ було визначено ключові проблеми у наданні ВІЛ-послуг для підлітків: наголошено на відсутності надавачів медичної допомоги, що пройшли відповідне навчання, та відзначено потребу у кращій підготовці медичних послуг.

За даними досвіду впровадження програм для підлітків у Зімбабве, було виявлено декілька вимог щодо розширення дружніх для підлітків ВІЛ-послуг. До них входить національне, мультисекторальне, узгоджене реагування; політики та настанови, що враховують особливі потреби підлітків; значне залучення підлітків; навчання та постійне наставництво надавачів медичної допомоги; посилення громадських систем; перенаправлення для отримання допомоги на рівні громади та медичних закладів; національні принципи МіО з відокремленням чітких показників щодо підлітків.

Впровадження рекомендацій

Міжнародними стандартами якості щодо послуг охорони здоров'я для підлітків запропоновано підхід для впровадження медичних послуг для підлітків (блок 6.2) (152). У блоці 6.2 наведено стандарти, що визначають бажаний рівень надання допомоги, та заходи, яких необхідно вжити для досягнення цих стандартів.

Подальші рекомендації щодо впровадження стандартів на національному, регіональному рівні та на рівні закладу наведено у настанові щодо впровадження стандартів та заходів для надання ВІЛ-послуг підліткам (158).

Аспекти впровадження рекомендацій, що стосуються ВІЛ, включають:

- узгодження підходів до надання медичної допомоги при ВІЛ-інфекції за стандартами ВООЗ та національними стандартами дружніх для підлітків медичних послуг з протоколами та заходами;
- включення впроваджуваних дружніх для підлітків підходів до системи моніторингу та контролю медичного обслуговування при ВІЛ-інфекції;
- забезпечення можливості навчання, дослідницької роботи та особистого розвитку для надавачів медичної допомоги щодо лікування та догляду за підлітками;
- залучення надавачів допомоги, підлітків та інших ключових зацікавлених сторін до визначення прийнятних та доцільних заходів;

- впровадження дружніх для підлітків підходів на всіх рівнях надання послуг щодо ВІЛ, якими вони користуються, зокрема при наданні антенатальної допомоги вагітним підліткам-ЛЖВ;
- створення шляхів перенаправлення та направлення для забезпечення комплексної медичної допомоги, зокрема при переході з ВІЛ-послуг для дітей до ВІЛ-послуг для дорослих;
- вирішення питань вразливості підлітків з ключових груп населення (181).

Блок 6.2. Міжнародні стандарти якості щодо послуг охорони здоров'я для підлітків	
Обізнаність клієнтів щодо медичних послуг	Стандарт 1. Заклад охорони здоров'я впроваджує системи, завдяки яким підлітки обізнані щодо стану свого здоров'я та знають, де можна отримати медичні послуги.
Підтримка громади	Стандарт 2. Медичний заклад впроваджує системи, які забезпечують визнання батьками, опікунами й іншими членами місцевої громади та громадськими організаціями важливості надання медичних послуг підліткам, а також надання ними підтримки в отриманні цих послуг.
Належний пакет послуг	Стандарт 3. Заклад надає пакет інформаційних, консультаційних та діагностичних послуг, а також забезпечує лікування та догляд, які задовольняють потреби всіх підлітків. Послуги надаються у самому закладі, за направленням, перенаправленням, а також за допомогою проведення просвітницької роботи.
Кваліфікація надавачів медичних послуг	Стандарт 4. Надавачі медичних послуг демонструють технічну компетенцію, яка необхідна для надання ефективних медичних послуг підліткам. Як надавачі медичних послуг, так і допоміжний персонал, поважають, захищають та дотримуються прав підлітків щодо отримання інформації, приватного життя, конфіденційності, недискримінації, неупередженого ставлення та поваги.
Характеристики закладу	Стандарт 5. Медичний заклад працює за зручним розкладом, чистий, має привітний персонал, який поважає право на приватне життя та конфіденційність клієнтів. Наявним є обладнання, лікарські засоби, витратні матеріали

	та все необхідне для забезпечення ефективного надання послуг підліткам.
Соціальна справедливість та прийнятність	Стандарт 6. Медичний заклад надає якісні послуги всім підліткам незалежно від платоспроможності, віку, статі, сімейного стану, рівня освіти, етнічної приналежності, сексуальної орієнтації та інших характеристик.
Статистика та підвищення якості	Стандарт 7. Медичний заклад збирає, аналізує та використовує дані щодо попиту на послуги та якості їхнього надання з розподілом за статтю та віком для забезпечення підвищення якості. Персонал медичного закладу заохочують до постійного підвищення якості.
Участь підлітків	Стандарт 8. Підлітки залучені до планування, МіО медичних послуг, прийняття рішень щодо власного лікування, а також до певних відповідних аспектів надання допомоги.
Джерело: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global-standards-adolescent-care/en .	

Додаткові рекомендації

- Adolescent HIV testing, counselling and care: implementation guidance for health providers and planners. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/hiv-testing-counselling/en).
- HIV and adolescents: guidance for HIV testing and counselling and care for adolescents living with HIV. Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>).
- Global standards for quality health-care services for adolescents: a guide to implement a standards-driven approach to improve the quality of health-care services for adolescents. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/global-standards-adolescent-care/en).
- Interagency Working Group on Key Populations: technical brief series on young key populations (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/hiv-young-msm/en>).

Прогалини у наукових дослідженнях

Необхідним є проведення подальших досліджень для забезпечення кращого розуміння шляхів впровадження дружніх до підлітків медичних послуг на рівні програм та економічної доцільності таких підходів у межах надання ВІЛ-послуг у країнах з низьким та середнім рівнем доходів. При дослідженні надання послуг, яких потребують підлітки-ЛЖВ, слід провести подальше вивчення мінімального пакету послуг, моделі надання послуг на різних рівнях, зокрема для ключових груп населення та вагітних підлітків-ЛЖВ, інтегрування послуги щодо статевого та репродуктивного здоров'я до комплексу послуг надання АРТ підліткам, заходів з підтримки безпечного розкриття інформації щодо особистого ВІЛ-статусу, питань медичної грамотності, заходів щодо психічного здоров'я, а також впливу навчання

надавачів медичних послуг та впровадження заходів взаємної підтримки за принципом «рівний–рівному».

6.12. Підвищення якості послуг лікування ВІЛ

Передумови

У цьому розділі наведено короткі інструкції для керівників програм та надавачів медичних послуг щодо підвищення якості послуг з лікування ВІЛ. Він зосереджений на ключових принципах, підходах та втручаннях, наголошуючи на практиках забезпечення та підвищення якості на основі впроваджених заходів і програмного досвіду. Програми боротьби з ВІЛ повинні також бути інноваційними та враховувати особливості місцевого контексту, бути спрямованими на оптимізацію моніторингу програми та щоденне використання програмних даних з метою підвищення якості послуг. Якість послуг означає, що послуги повинні бути ефективними, а їх надання повинно сприяти досягненню бажаних результатів при впровадженні заходів охорони здоров'я, медичні практики мають бути клієнтоорієнтованими та безпечними (182). Глобальна стратегія ВООЗ з надання комплексних медичних послуг, орієнтованих на потреби людей, окреслює стратегію та містить огляд фактичних даних і норм з досвіду найкращих практик (183, 184). Стратегії підвищення якості надання ВІЛ-послуг потрібно розробити як на рівні управління програмами, так і на рівні медичних закладів та громад, де надають такі послуги. Для того, щоб втручання досягло бажаних результатів, воно має бути науково обґрунтованим, високоякісним та мати рівень охоплення, який забезпечить отримання бажаних результатів на рівні групи населення.

Обґрунтування для підвищення якості послуг з лікування ВІЛ

Поняття якісної допомоги означає, що ЛЖВ отримують допомогу, якої потребують для підтримання їхнього здоров'я та якості життя. Для програм з ВІЛ та надавачів медичної допомоги якісна допомога при ВІЛ оптимізує ефективність та результативність програм. Для осіб, що розробляють політики, та установ, які забезпечують фінансування, якісні послуги є важливою вимогою для підтримання здоров'я на рівні населення з метою забезпечення оптимального використання наявних ресурсів.

У рамках програм боротьби з ВІЛ слід планувати надання якісних послуг лікування з самого початку шляхом введення вимог щодо якості до національних політик, стратегічних планів, стратегічної інформаційної платформи, оперативних планів та планів надання допомоги. Якість послуг не слід розглядати як додатковий захід до стандартних ВІЛ-послуг або короткотерміновий проект для вирішення питань впровадження та усунення прогалин; цей компонент необхідно інтегрувати до щоденної роботи на всіх рівнях – від надання послуг до управління програмами на національному рівні.

Глобальна стратегія ВООЗ з надання комплексних медичних послуг, орієнтованих на потреби людей

Глобальна стратегія надання комплексних медичних послуг, орієнтованих на потреби людей^{a,b}, передбачає фундаментальні зміни у фінансуванні, управлінні та наданні медичних послуг. Без врахування потреб людей та

інтегрування їх до послуг медичної допомоги система охорони здоров'я ставатиме все більш фрагментованою, неефективною та нежиттєздатною. Ця стратегія передбачає, що всі люди повинні мати доступ до медичних послуг, які надаються з урахуванням їхніх потреб та є соціально справедливими, безпечними, ефективними, результативними, вчасними та якісними.

У контексті надання ВІЛ-послуг, допомога, що враховує потреби людей, включає:

- розвиток у надавачів медичної допомоги комунікативних навичок;
- надання інформації, що допоможе людям у прийнятті поінформованих рішень, сприятиме їхній самоорганізації та активному залученню до лікування;
- можливість запропонування клієнту системи попереднього запису на прийом та прийнятної частоти відвідувань;
- скорочення часу очікування під час візитів до медичних закладів для клінічних консультацій, отримання лікарських засобів або діагностичних процедур;
- координування надання допомоги, коли люди потребують отримання декількох послуг (наприклад, протитуберкульозне лікування та лікування ВІЛ, сімейноорієнтована допомога);
- надання комплексних інтегрованих послуг, за необхідності.

Примітка. ^a Медичні послуги, що враховують інтереси людей, передбачають такий підхід до послуг, при якому свідомо сприймаються інтереси окремих осіб, сімей та громад, і вони виступають як учасники та бенефіціари надійних систем охорони здоров'я, які відповідають їхнім потребам та вподобанням гуманно та комплексно. Медичні послуги, що враховують інтереси людей, передбачають отримання людьми інформації та підтримки, необхідної для прийняття рішень та участі у власному лікуванні. Такі послуги зосереджені на потребах та очікуваннях людей, а не на захворюваннях.

^b Комплексні медичні послуги регулюються та надаються таким чином, щоб гарантувати отримання людьми континууму послуг, до яких входять покращення стану здоров'я, профілактика захворювань, діагностика, лікування, ведення захворювань, реабілітація та паліативна допомога на різних рівнях і ланках медичної допомоги у рамках системи охорони здоров'я відповідно до їхніх потреб протягом всього життя.

Джерело:

WHO global strategy on people-centred and integrated health services (<http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/people-centred-care/en>).

ВООЗ, учасники попередньої консультації з питань підвищення якості медичної допомоги при ВІЛ та члени Адміністративної групи з розроблення рекомендацій розробили такі норми з досвіду кращих практик щодо впровадження медичних послуг при ВІЛ, які відбивають масштабнішу глобальну стратегію ВООЗ з надання комплексних медичних послуг, що враховують потреби людей (187).

Досвід найкращих практик

НОВЕ

Програми надання допомоги при ВІЛ повинні:

- забезпечувати допомогу з урахуванням потреб людей, яка зосереджена та організована з урахуванням медичних потреб, побажань та очікувань

людей і громад на засадах гідності та особистої поваги, зокрема стосовно вразливих груп населення; залучати та підтримувати людей та їхні сім'ї для більш активної їх участі у власному лікуванні шляхом прийняття обґрунтованих рішень;

- вчасно пропонувати безпечні, прийнятні та відповідні клінічні й неклінічні послуги для зниження захворюваності та смертності, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією, для покращення результатів заходів охорони здоров'я та якості життя загалом;
- заохочувати до ефективного та результативного використання ресурсів.

Складові забезпечення та підвищення якості

Підвищення якості – це процес покращення послуг та догляду шляхом регулярного використання інформації про клієнтів та впровадження програм. Декілька контекстуальних факторів, а саме – управління та командна робота, також впливають на якість надання ВІЛ-послуг. Керівники програм та надавачі медичних послуг повинні проводити постійний моніторинг якості ВІЛ-послуг. Це можна зробити шляхом оцінювання впровадження програми на основі набору стандартів, проведення аналізу та застосування даних, що регулярно збираються на рівні закладу, а також консультацій з користувачами послуг або громадськими мережами щодо потреб, цінностей, побажань, пов'язаних із ВІЛ-послугами, які вони отримують. Деякі якісні втручання вимагають масштабніших втручань на рівні системи для забезпечення сталого покращення. Наприклад, надання АРТ на рівні громади, сортування клієнтів для скорочення часу очікування у медичних закладах та залучення непрофесійних надавачів допомоги до надання інформації та консультування клієнтів – все це вимагає наявності програми підтримки та ресурсів для сталого впровадження. Досвід, отриманий у процесі підвищення якості надання допомоги при ВІЛ, слід враховувати при наступному розробленні політики чи програми та у процесі планування.

Необхідні умови для підвищення якості

Програми боротьби з ВІЛ повинні забезпечувати підвищення якості ВІЛ-послуг на національному рівні. Створення такої системи також повинно сприяти підзвітності та мобілізації ресурсів на різних рівнях системи надання медичних послуг. Інтеграція якісної медичної допомоги при ВІЛ-інфекції до національної політики та стратегічних планів може також сприяти співробітництву з іншими програмами охорони здоров'я та зацікавленими сторонами, зокрема професійними асоціаціями, організаціями, що забезпечують фінансування, науково-дослідними інститутами, громадами та мережами ЛЖВ. Національна система також повинна враховувати потреби маргіналізованих осіб або груп, потреби у ресурсах для охоплення всіх груп населення, які отримують послуг у недостатньому обсязі, та залучати компетентних медичних працівників для усунення пробілів у якості надання послуг. Комплексні заходи з підвищення якості надання медичної допомоги повинні включати як забезпечення, так і підвищення якості. На рисунку 6.2 узагальнено необхідні умови для надання медичної допомоги високої якості при ВІЛ-інфекції.

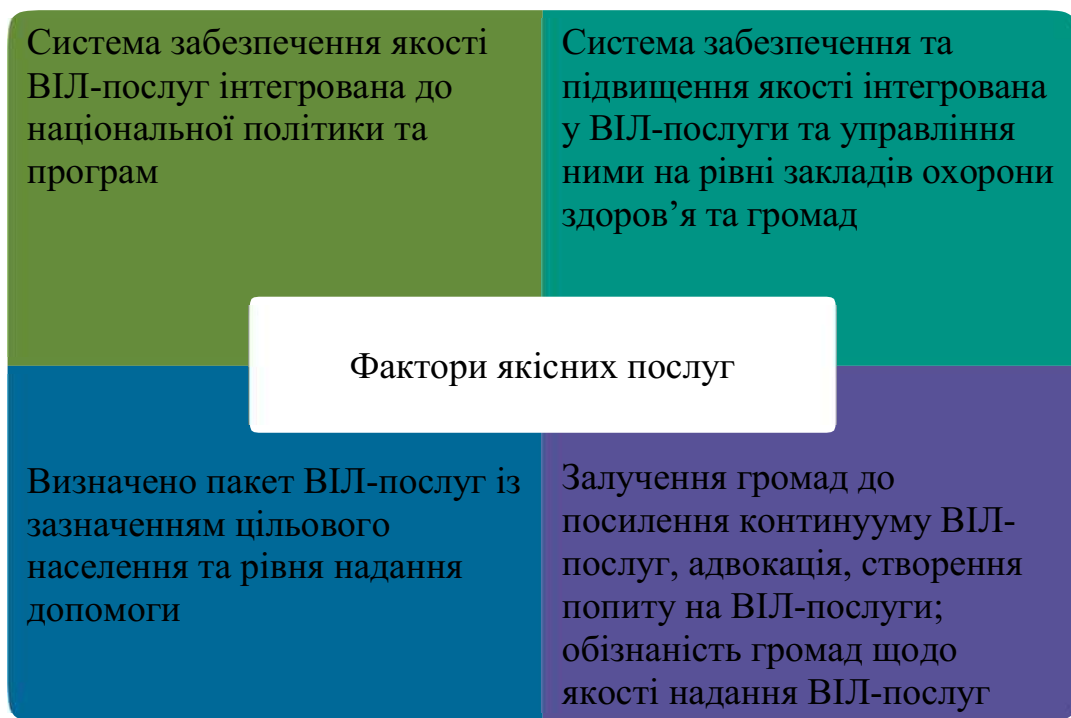


Рисунок 6.2. Необхідні умови для забезпечення високої якості надання ВІЛ-послуг

Декілька ключових аспектів, що стосуються інтегрування заходів з підвищення якості медичної допомоги при ВІЛ-інфекції до національної політики, програм та стратегічних планів, наведено нижче.

- Забезпечення залучення зацікавлених сторін, зокрема мереж ЛЖВ, громад та медичних працівників, для загального розуміння щодо необхідного підвищення якості ВІЛ-послуг та раціонального використання ресурсів.
- Визначення елементів національних політик та стратегій для вирішення проблеми якості при наданні ВІЛ-послуг та пов'язаної з ВІЛ стигматизації, а також її впливу на доступ до медичної допомоги при ВІЛ.
- Надання першорядної уваги стратегії із забезпечення та підвищення якості надання медичних послуг при ВІЛ (рисунок 6.3).



Рисунок 6.3. Процес створення стратегії для безперервного підвищення рівня якості

- Визначення узгоджених на національному рівні основних показників та вимог до звітності для контролю якості медичної допомоги при ВІЛ.
- Визначення ролі та обов'язків зацікавлених сторін на різних рівнях системи охорони здоров'я у підвищенні якості медичних послуг при ВІЛ.
- Виділення ресурсів для розроблення механізмів підтримання заходів щодо підвищення якості, для створення систем управління та інформаційних систем із забезпечення звітування, моніторингу та підвищення якості медичної допомоги при ВІЛ та для узгодження роботи із впровадженням науково обґрунтованих методів з досвіду найкращих практик.
- Включення високоякісних медичних послуг щодо ВІЛ, які враховують потреби людей, до принципів, цінностей і стратегій національної політики та стратегічного плану боротьби з ВІЛ.
- Встановлення у національних настановах науково обґрунтованих стандартів щодо надання медичної допомоги при ВІЛ-інфекції шляхом визначення пакету медичних послуг при ВІЛ-інфекції із визначенням груп населення, які отримуватимуть ці послуги, врахуванням географічного розташування та рівнів системи охорони здоров'я, де цей пакет застосовуватиметься.
- Налаштування національної системи моніторингу для постійного підвищення якості медичних послуг при ВІЛ-інфекції та гарантування відповідності практичного надання медичної допомоги національним науково обґрунтованим настановам та стандартам.

6.13. Системи управління закупівлями та постачанням засобів для лікування ВІЛ

6.13.1. Огляд

У цьому розділі наведено оперативну настанову з управління закупівлями та постачанням з акцентом на варіантах впливу нових рекомендацій, що містяться у цій настанові, на сферу системи управління закупівлями та постачанням. Всебічне консультування з питань загального управління системами закупівлі та постачання можна знайти у наявних публікаціях та навчальних матеріалах. Посилання на відповідні публікації та матеріали наведено наприкінці цього розділу.

Головним завданням системи управління закупівлями та постачанням є підтримка національної політики за допомогою забезпечення наявними у

достатній кількості найбільш якісними, ефективними АРВ-препаратами у термостабільній формі з фіксованим дозуванням із гарантуванням їх якості, а також забезпечення діагностичними засобами та іншими витратними матеріалами закладів надання медичних послуг у потрібних обсягах, за найменшою можливою ціною та із своєчасним постачанням.

Впровадження нової рекомендації, за якою АРТ слід починати в усіх ЛЖВ незалежно від кількості клітин CD4, вимагатиме комплексного національного стратегічного реагування із врахуванням всіх наявних ресурсів, що дозволить створити надійні системи управління закупівлями на всіх рівнях системи охорони здоров'я. Крім того, той факт, що всі ЛЖВ повинні отримувати АРТ, прискорить розширення масштабів програм з проведення АРТ. Менеджери із закупівель та керівники програм з проведення АРТ повинні працювати разом для гарантування того, що національна система поставок прогнозує, закуповує та видає АРВ-препарати та інші товари медичного призначення у достатньому обсязі з огляду на зростаючий попит на національному рівні та відповідає цілям стратегії «90–90–90».

Хоча у даній настанові не передбачено жодних суттєвих змін у схемах АРТ, нові препарати рекомендовано застосовувати як компоненти альтернативних схем лікування, що може мати потенційно важливі наслідки для управління закупівлями та постачанням.

6.13.2. Аспекти впровадження рекомендацій

Більшості національних програм боротьби з ВІЛ потрібно буде планувати поетапний підхід до впровадження нових рекомендацій, зокрема щодо призначення АРТ всім ЛЖВ та проведення ДКП для груп населення з найвищим ризиком інфікування ВІЛ. За умови вичерпання програмних ресурсів незаплановане прийняття цих нових рекомендацій з одночасним підвищенням попиту на лікарські засоби та засоби діагностики може призвести до вичерпання запасів та дисбалансу.

Проблеми та можливості, пов'язані із впровадженням нових рекомендацій ВООЗ, включають наступне:

- відбір продукції;
- оцінювання обсягу та прогнозування попиту;
- планування та проведення закупівель, зокрема вчасне замовлення продукції та постачання;
- здатність глобальних поставок впоратися зі зростанням загального попиту;
- зберігання та розповсюдження, зокрема логістичні обмеження;
- моніторинг споживання та зміни попиту;
- частота отримання АРВ-препаратів;
- обмін інформацією між зацікавленими сторонами на різних рівнях;
- витрати та можливості щодо економії коштів;
- термін придатності АРВ-препаратів;

- ризик вичерпання запасів, якщо обсяг закупівель не відповідає попиту;
- ризик закінчення терміну зберігання виробів медичного призначення, якщо кількість закупівель було завищено.

Національні програми боротьби з ВІЛ повинні розглянути питання про створення робочої групи зацікавлених сторін для розробки плану вирішення цих питань за участі осіб, що визначають політику у галузі охорони здоров'я, виконавців, фахівців з управління закупівлями та постачанням, представників керівництва центральних складів медичних товарів та міністерства фінансів.

Відбір фармацевтичної та діагностичної продукції

Лікарські засоби повинні відбиратися згідно вимог національних настанов з проведення АРТ та відповідати потребам програми.

Національні настанови з проведення АРТ повинні дати вказівки щодо альтернативних схем лікування у разі появи токсичних побічних реакцій, невдачі лікування або вичерпання запасів (наприклад, LPV/r або ATV/r; лікарські форми, що містять ЗТС, порівняно з тими препаратами, що містять FTC).

Для оптимізації лікування та постачання рекомендовано звести до мінімуму загальну кількість схем лікування АРВ-препаратами. За даними опитувань, проведених ВООЗ у різних країнах в 2015 р., 30% з опитаних країн застосовують понад 10 різних схем лікування АРВ-препаратами першого ряду у дорослих та підлітків.

Перед включенням нової продукції до національного переліку основних лікарських засобів слід перевірити й підтвердити наявність реєстрації та статус інтелектуальної власності для гарантування можливості імпорту продукту.

Якщо обраний АРВ-препарат відсутній у національному переліку та/або не зареєстрований у країні, керівники програм боротьби з ВІЛ повинні зв'язатися з національним органом з контролю лікарських засобів та зробити запит на включення даного препарату до переліку та реєстрацію. Фармацевтичні компанії також несуть відповідальність за реєстрацію своєї продукції у тих країнах, де вони її продають.

Ті препарати, які ВООЗ більш не рекомендує до застосування у будь-яких схемах АРТ, слід видалити з національних настанов з проведення АРТ та переліку основних лікарських засобів, а також запланувати перехід ЛЖВ на ефективніші схеми лікування, за обставинами, використовуючи існуючі запаси.

Впровадження нових настанов одночасно з плануванням та прогнозуванням, закупівлями та видачею зведе до мінімуму як втрати продукції, що вилучається з обігу, так і ймовірність дефіциту нових рекомендованих лікарських засобів.

Національний перелік основних лікарських засобів слід оптимізувати для дитячих лікарських форм АРВ-препаратів відповідно до докладної настанови щодо рекомендованої педіатричної медичної продукції, представленої у Міжгалузевій тактичній групі. Оптимальний формуляр

педіатричних АРВ-препаратів, доступний за посиланням: <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/05/Updated-Formulary-04012015.pdf>.

Визначення обсягу та прогнозування попиту

Для визначення обсягу продукції, необхідної для задоволення потреб програми, керівникам управління закупівлями та постачанням необхідно знати наступне:

- кількість людей, що отримують лікування, з розбивкою за віковими групами;
- схеми лікування АРВ-препаратами, які застосовують при лікуванні цих людей;
- передбачувані зміни у схемах лікування АРВ-препаратами, за наявності;
- очікувані темпи розширення масштабів лікування, тобто прогнозування підвищення кількості людей на кожній схемі протягом певного періоду часу;
- кількість ШТ ВІЛ, необхідних для виявлення ВІЛ-позитивних людей, відповідно до масштабів розширення;
- прогнозоване застосування ДКП;
- частота видачі АРВ-препаратів людям, що знаходяться на АРТ.

Процес визначення потреб може бути досить складним. За даними досвіду найкращих практик, можна припустити, що визначення обсягу слід проводити щорічно з перспективою принаймні на два роки із щоквартальним або піврічним переглядом для визначення необхідності будь-яких істотних коригувань щодо зменшення або збільшення обсягу. За умови наявності достатнього фінансування, фахівці з управління закупівлями та постачанням можуть заздалегідь планувати та розміщувати довгострокові замовлення, що надає певної гнучкості для коригування потенційних змін при розширенні масштабів, при переході до іншої схеми лікування та/або за інших непередбачуваних умов, що впливають на споживання продукції.

Після визначення потреб на певний період, менеджери із закупівель повинні розробити систему постачання з урахуванням таких аспектів:

- обсяг продукції залежно від місячного попиту на момент розроблення системи постачання;
- перелік наявних замовлень, які ще належить виконати постачальникам;
- бюджет для нових замовлень;
- обсяг нових замовлень, необхідних для задоволення прогнозованого попиту, зокрема для забезпечення буферного запасу;
- необхідні терміни поставок нових партій.

Рекомендовано проводити процес планування поставок щоквартально або кожні півроку, враховуючи зміни попиту та будь-які затримання поставок продукції від постачальників.

Закупівлі

Для ефективних закупівель прийнятних за ціною АРВ-препаратів та діагностичних засобів гарантованої якості потрібна наявність єдиної та узгодженої системи закупівель. Закупівлі повинні ґрунтуватися на відборі необхідної продукції та прогнозованих потребах з урахуванням таких аспектів, як обсяг споживання препаратів, розширення послуг, введення нових та ліквідація старих лікарських форм, а також впровадження нових рекомендацій. Для забезпечення оптимальних закупівель слід використовувати прозорі процедури та задіяти систему контролю якості закупівель, зберігання та видачі високоякісних фармацевтичних й діагностичних засобів та інших продуктів медичного призначення.

Національні програми закупівель повинні:

- передбачати, щоб партнери, які підтримують національну програму боротьби з ВІЛ, зміцнювали системи управління закупівлями та постачанням і об'єднували закупівлі АРВ-препаратів та діагностичних засобів;
- розглянути питання про приєднання до інших структур спільних закупівель для підвищення економії за рахунок збільшення обсягів та зведення до мінімуму ризику тривалих термінів поставки, які спостерігаються при замовленнях невеликого обсягу (препарати для АРТ другого ряду та педіатричні форми АРВ-препаратів);
- створити узгоджену специфікацію для окремих видів продукції з метою забезпечення спільної основи для конкурсу на закупівлі, загальних стандартів забезпечення якості продукції, а також будь-яких специфічних потреб, а саме – упаковки або ідентифікації з особливими вимогами, які, ймовірно, призведуть до підвищення ціни;
- використовувати конкурентний процес для забезпечення співвідношення ціни та якості;
- укласти строкові угоди, відповідно до яких розміщуються термінові замовлення на товари регулярного та тривалого попиту, а саме – лікарські препарати та засоби діагностики; це дозволить скоротити витрати на закупівлі, а також час, витрачений на визначення необхідності виконання замовлення, і допоможе налагодити співпрацю між покупцями (керівниками національних закупівель) та продавцями (постачальниками);
- за можливості, застосовувати стратегію закупівель у кількох постачальників для підтримки здорової конкуренції та попередження залежності від одного постачальника; ця стратегія також забезпечить гнучкість у періоди обмежень ресурсів або у тих випадках, коли окремі постачальники стикаються з виробничими чи логістичними труднощами, які призводять до затримки поставок;
- використовувати бази даних, що знаходяться у відкритому доступі, для отримання інформації про ціни та підтримання конкуренції;

- дотримуватись принципів, наведених у міжвідомчих настановах Організації Об'єднаних Націй щодо лікарських засобів, які надаються безкоштовно, та моделі системи забезпечення якості закупівель ВООЗ (MQAS¹⁴) (186).

Національні програми боротьби з ВІЛ повинні враховувати, що інші країни та програми будуть замовляти ті самі або аналогічні лікарські форми у той самий час, а виробники вже можуть мати замовлення на наявну у даний момент продукцію і, можливо, на кілька місяців вперед. Працюючи зі своїми постачальниками, менеджери із закупівель зможуть розміщувати свої замовлення відповідно до узгодженого обсягу та графіків поставок. Консультації з питань поточного виробництва та будь-яких існуючих обмежень щодо можливості поставок можуть бути також надані організаціями та контактними особами, перелік яких наведено наприкінці цього розділу (див. розділ 6.13.6).

Зберігання та видача

Належне зберігання та видача лікарських та діагностичних засобів та інших матеріалів, що мають відношення до ВІЛ-інфекції, має дуже важливе значення. Впровадження рекомендації щодо призначення АРТ всім ЛЖВ незалежно від кількості клітин CD4 значно збільшить обсяг необхідної продукції та підвищить вимоги до зберігання й видачі. Країнам може знадобитись планування будівництва нових державних об'єктів або розгляд альтернативних варіантів, зокрема розширення ресурсів за рахунок залучення об'єктів приватного сектору за умови, що вони підходять для зберігання фармацевтичних препаратів. Жоден з цих варіантів не є швидким вирішенням проблеми; укладання договорів з приватними постачальниками може зайняти кілька місяців, необхідних для завершення відповідних тендерів, підписання контракту та гарантування забезпечення якості постачальників, перш ніж наявні об'єкти можуть бути використані. Країни можуть також розглянути можливість використання наявних паралельних систем, наприклад, об'єктів «холодового ланцюга» у рамках програм імунізації для продукції, що вимагає підтримання температурного режиму.

Системам управління закупівлями та постачанням слід враховувати заплановані програмні зміни у наданні послуг, пов'язані з частотою клінічних візитів та кількістю місць видачі АРВ-препаратів. Наприклад, отримання АРВ-препаратів людьми у стабільному стані на рівні громади та тестування на ВІЛ на рівні місцевих громад може додати ще одну ланку до локальної системи постачання та, можливо, збільшить кількість АРВ-препаратів та діагностичних засобів, необхідних для закупівлі та видачі. При впровадженні позитивних змін, що впливають на кількість продукції на кожному рівні, зокрема на обсяг її кількості у клієнта, слід враховувати термін придатності АРВ-препаратів. Наприклад, найбільш поширені АРВ-препарати першого ряду зараз мають термін зберігання тільки 24 міс, а багато ШТ ВІЛ мають

¹⁴ WHO model quality assurance system for procurement.

термін зберігання від 12 до 18 міс, що може вплинути на планування щодо зберігання та видачі.

Планування щодо забезпечення зберігання та видачі має включати:

- забезпечення якості продукції при отриманні на складі;
- надійні складські приміщення, які підходять для фармацевтичних препаратів;
- зберігання у холодильниках продукції, що має вимоги щодо температурного режиму;
- оптимізацію умов зберігання для зменшення часу, витраченого на маршрут поставок;
- системи обліку запасів з відповідними максимальними та мінімальними рівнями, які є відправною точкою для подачі повторних замовлень;
- впорядковану структуру видачі продукції лікувальним закладам з підвищенням частоти поставок меншого обсягу для більш ефективного використання наявного обмеженого простору та можливостей розподілу;
- регулярну звітність медичних закладів для моніторингу використання та виявлення змін у прогнозованих моделях споживання для попередження ризику виникнення надлишкових запасів (які можна перерозподілити для уникнення закінчення терміну зберігання) або вичерпання запасів.

Організація надійного постачання для забезпечення гнучкості програм та попередження вичерпання запасів і закінчення терміну придатності продукції медичного призначення

Дуже важливо не допускати вичерпання запасів з огляду на попередження припинення лікування та досягнення цілей АРТ. Нижче наведено рекомендації щодо попередження ризику вичерпання запасів.

Слід налагодити тісну взаємодію керівників програм боротьби з ВІЛ та осіб, які визначають політику щодо цього питання, для повного розуміння запланованого розвитку у напрямку «лікування для всіх». Керівники програм та клініцисти повинні узгодити терміни початку лікування нових клієнтів для гарантування наявності необхідних препаратів. Якщо кількість клієнтів збільшується швидше, ніж планувалося, це виснажить запаси та призведе до підвищення ризику повного їх вичерпання; а при повільнішому збільшенні – призведе до ризику створення позапланових складських залишків та втрати продукції у зв'язку із закінченням терміну зберігання лікарських засобів.

Необхідно мати чітке розуміння наслідків для системи постачання у випадку впровадження будь-яких передбачуваних змін у моделі надання послуг (наприклад, видача АРВ-препаратів на рівні місцевих громад).

Система постачання АРВ-препаратів та діагностичних засобів, особливо система видачі продукції закладам, повинна враховувати географічні аспекти епідемії ВІЛ-інфекції.

Нові клієнти повинні починати лікування за рекомендованою схемою першого ряду за відсутності клінічних протипоказань.

Визначення обсягу та порядок замовлень повинні включати буферний запас, що періодично змінюється, для компенсації помилок у прогнозуванні та врахування можливих затримок у поставках. Рекомендовано включати буферний запас до звичайного обороту продукції, а не робити окремим товарним запасом, щоб уникнути ризику зберігання препаратів з вичерпаним терміном придатності. Обсяг буферного запасу може бути різним, але повинен покривати не менше одного циклу планових поставок, таким чином, щоб жодні затримки у постачаннях не призвели до вичерпання запасів.

Прогнозування слід переглядати, принаймні, один раз на півроку для коригування різниці між прогнозами та реальним попитом, а також для аналізування попиту на найближчі 12–18 міс, регулюючи, за необхідності, обсяг замовлень.

Для своєчасного постачання замовлення слід розміщувати заздалегідь. Менеджери із закупівель повинні працювати у тісному контакті зі своїми постачальниками, щоб мати уявлення про реальні терміни поставок та, виходячи з цього, виконувати планування. Рекомендовано розміщувати замовлення не менше ніж за 6 міс до необхідної дати поставки, оскільки це дасть достатньо часу для виробництва і, якщо дозволяють обсяги, доставки морем для зниження її вартості. Також рекомендовано, якщо це доцільно, здійснювати поставки поетапно, а не великими партіями продукції, на шість місяців або більше. Поетапні поставки дозволяють складати більш гнучкі графіки поставок та дають можливість менеджерам системи управління закупівлями й постачанням якнайкраще використовувати наявний потенціал зберігання та розподілу.

Менеджери з управління закупівлями та постачанням повинні бути поінформовані щодо потенційних та реальних обмежень на світовому ринку. Так, у 2015 р. були деякі обмеження щодо доступності важливих активних фармацевтичних інгредієнтів. Це впливає на здатність виробників виготовити та поставити готову продукцію, і має бути враховано у запитах щодо термінів поставки нових замовлень.

Особливої уваги слід приділяти продукції, що має низький попит, як у випадку багатьох препаратів, що застосовують при АРТ другого або третього ряду у дорослих або підлітків та у багатьох педіатричних схемах АРТ. Цих лікарських засобів випускають менше, і багатьом країнам потрібні тільки невеликі обсяги, зазвичай менші за повну партію продукції. Щодо такої продукції може бути доцільним об'єднання закупівель на національному рівні та співпраця з іншими країнами і постачальниками. Можливо, доведеться збільшити буферні запаси для компенсування менш регулярних поставок і труднощів з точним прогнозуванням використання та споживання. Прикладами таких структур є регіональний центр з видачі лікарських препаратів Панамериканської організації охорони здоров'я та Педіатрична робоча група закупівель АРВ-препаратів.

Там, де це дозволяється нормативними актами щодо закупівельної діяльності, рекомендовано укласти строкові угоди для можливості розміщення термінових замовлень. Це забезпечує максимальну гнучкість графіків поставок, які можуть бути адаптовані до фактичного споживання, а також зменшує потребу у частих повторних закупівлях та тендерах без втрат щодо співвідношення ціни та якості.

Деякі з наведених вище дій сприятимуть обмеженню ризиків вичерпання запасів та закінчення терміну придатності продукції (наприклад, переміщення АРВ-препаратів з закладів із низькою інтенсивністю лікування до закладів з високою інтенсивністю лікування). Проте, коли термін зберігання продукції закінчується, вона повинна бути знищена відповідно до принципів та методів утилізації, викладених у настанові ВООЗ з безпечної утилізації непотрібної фармацевтичної продукції (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42238/1/WHO_EDM_PAR_99.2.pdf).

Використання та моніторинг

Надійні інформаційні системи забезпечують наявність точних та оперативних даних про споживання АРВ-препаратів та іншої інформації, необхідної для ефективного моніторингу діяльності всієї системи постачання і для прогнозування потреб в АРВ-препаратах та діагностичних засобах. Моніторинг системи управління закупівлями та постачанням шляхом використання показників раннього сповіщення дозволяє уникнути вичерпання запасів або, навпаки, попередити виникнення їх надлишку, що може призводити до закінчення термінів придатності препаратів. Належним чином зібрані та проаналізовані дані щодо використання і споживання, отримані з медичних установ, будуть застосовані у методиці визначення потреби й прогнозуванні за принципом «знизу вгору», що відображає зміни попиту та підтримує гнучкий підхід до впровадження нових рекомендацій, наявних у цій настанові.

6.13.3. Особливості схем АРТ у дітей та підлітків

Як і раніше, до рекомендованої схеми АРТ першого ряду входить TDF у поєднанні з 3TC та EFV або TDF у поєднанні з FTC та EFV як комбіновані препарати з фіксованим дозуванням (див. розділ 4.4). Схеми лікування, що містять NVP, залишаються у настанові як альтернативний варіант за наявності непереносності або протипоказань до застосування TDF або EFV.

Ключові зміни, порівняно з 2013 р., наведено нижче:

- DTG та EFV у дозі 400 мг/добу рекомендовано як альтернативні препарати першого ряду;
- DRV/r (як частина термостабільної КДФ) та DTG рекомендовано як альтернативні препарати другого ряду (див. розділ 4.8.1);
- DTG та RAL рекомендовано як можливі препарати третього ряду (див. розділ 4.8.3).

Виходячи з рекомендованих схем лікування АРВ-препаратами, система постачання має чотири основні завдання.

Схвалені на сьогодні постачальники рекомендованих лікарських форм КДФ дозуванням для АРТ першого ряду повинні мати достатні виробничі потужності для задоволення зростаючого попиту на ці препарати у міру збільшення кількості клієнтів, які отримують лікування, за умови, що це збільшення відбувається поступово, щоб уникнути різких стрибків попиту. Проте можуть виникнути нетривалі обмеження пропозиції, що підкреслює необхідність належного планування та підтримки буферних запасів на національному рівні.

Терміни поставки рекомендованих препаратів першого ряду можуть збільшуватися у періоди максимального попиту. Менеджери систем управління закупівлями та постачанням повинні бути поінформовані щодо поточних термінів поставок, відповідним чином плануючи свої замовлення й поставки.

Покупцям та партнерам-виконавцям, які надають клієнтам препарати для схем лікування на основі AZT та NVP, мають запаси та поточні замовлення, слід розглянути питання щодо управління своїми запасами для уникнення їх виснаження або втрат, пов'язаних із закінченням терміну зберігання препаратів через наявність надлишків.

Спочатку може бути обмежений попит на альтернативні схеми лікування першого, другого або третього ряду, зокрема на схеми із вмістом нових препаратів: DTG, DRV/r та RAL. Рекомендовано, поєднуючи замовлення від кількох покупців, збільшувати обсяг замовлень та упевнитися, що постачальники зможуть здійснити поставки та адекватно реагувати на попит.

Перехід до рекомендованих схем та лікарських форм, яким надають перевагу

Програми повинні ретельно планувати та обговорювати зі своїми постачальниками темпи, при яких може бути доступною більша кількість препаратів на основі TDF та EFV. Для цього необхідно впровадити поетапний процес переходу до концепції «перевіряти і постачати» та до розширення планів збуту альтернативних схем. Щоб гарантувати наявність достатніх запасів для задоволення прогнозованого попиту, наполегливо рекомендовано поетапне впровадження програми. Запропоновані підходи наведено нижче.

- Починати лікування нових клієнтів, що відповідають критеріям отримання АРТ, за схемою на основі TDF, віддаючи перевагу КФД: TDF+3TC+EFV або TDF+FTC+EFV.
- Включити буферні запаси до планів поставок, підтримувати тісні контакти з постачальниками й основними структурами об'єднаних закупівель для розуміння моделей світового попиту та діяти відповідним чином.

Програми повинні припинити закупівлі такої продукції:

- d4T: враховуючи кумулятивну мітохондріальну токсичність d4T, його закупівлі слід припинити, а люди, що отримують лікування за схемами на основі d4T, повинні перейти до схеми на основі TDF;

- ddI: слід припинити закупівлі ddI, оскільки він більш не є рекомендованим альтернативним НІЗТ другого ряду у дорослих та підлітків через токсичність, нижчу ефективність та незручні вимоги дозування.

Люди, що отримують лікування за схемами першого ряду на основі AZT та/або NVP, повинні бути поетапно переведені на кращі КФД першого ряду, щоб забезпечити можливість використання вже наявних запасів та замовлень, враховуючи при цьому терміни, в які можуть бути замовлені та доставлені збільшені партії препаратів TDF.

У регіонах з високим рівнем поширеності ВІЛ-2 варіантом може бути закупівля та застосування двокомпонентних КФД (TDF з ЗТС, TDF з FTC та AZT з ЗТС), оскільки це дає можливість об'єднати схему на основі НІЗТ з ІІ або ІІІІ у терапії першого або другого ряду для людей, що живуть із ВІЛ-2.

Що стосується нових препаратів, таких як DTG, DRV/r та RAL, або препаратів низького попиту (наприклад, для схем другого або третього ряду), слід, якщо це є можливим та доцільним, розглянути можливість об'єднання їх попиту з іншими національними або регіональними програмами чи сусідніми країнами та/або співпраці з великими покупцями, щоб сформувати частину загального обсягу замовлень, який відповідає обсягу партій виробників. Якщо дозволяють терміни зберігання, приміщення для зберігання та норми споживання, менеджери систем управління закупівлями та постачанням повинні також планувати збільшення буферних запасів для основних видів продукції в умовах низького попиту. Що стосується нових препаратів, слід також враховувати, що перші замовлення можуть потребувати більше часу на виконання.

Питання організації системи постачання для впровадження рекомендацій щодо менш частого отримання АРВ-препаратів, проведення АРТ на рівні місцевих громад та поширення АРВ-препаратів непрофесійними медичними працівниками

Є кілька аспектів організації системи постачання, які повинні враховувати керівники програм та особи, що визначають політику, при прийнятті та реалізації нових рекомендацій за менш частого отримання АРВ-препаратів, проведення АРТ на рівні місцевих громад та поширення АРВ-препаратів непрофесійними медичними працівниками. Менеджери систем управління закупівлями та постачанням і особи, що визначають політику, повинні вивчити існуючу модель системи постачання АРВ-препаратів та її продуктивність, щоб побачити, які зміни є необхідними для сприяння впровадженню цих рекомендацій. Оскільки жоден стандартний підхід до організації постачання не буде задовольняти потреби моделей диференційованої медичної допомоги, місцева система постачання повинна бути досить гнучкою, щоб відповідати різним моделям надання послуг, зокрема на рівні місцевих громад. Крім того, керівники програм повинні розглянути прийняття поетапного підходу, який враховує наступне:

- потребу у додаткових АРВ-препаратах у пунктах видачі, зокрема забезпечення буферного запасу;

- кількість клієнтів, яких будуть обслуговувати шляхом призначення лікування на кілька місяців (від 3 до 6 міс) та схеми лікування, які вони зараз використовують;
- можливості місцевих пунктів видачі щодо безпечного та надійного зберігання, оцінювання їхніх можливостей щодо додаткових поставок АРВ-препаратів;
- додаткову звітність, необхідну для логістичної інформаційної системи, для відстеження розповсюдження АРВ-препаратів через ці пункти, зокрема на рівні місцевих громад;
- будь-які обмеження терміну зберігання АРВ-препаратів;
- загальну продуктивність системи постачання там, де будуть впроваджені рекомендації;
- включення необхідності постачання додаткових АРВ-препаратів до щорічних національних планів щодо визначення потреби, фінансування, закупівель та постачання.

Крім обсягів додаткової продукції, необхідної для реалізації нових рекомендацій, виробничий цикл також може вплинути на темпи, з якими програми можуть приймати нові рекомендації на національному рівні.

6.13.4. Особливості проведення АРТ у дітей

Ці рекомендації не вносять жодних змін до схеми педіатричної АРТ першого ряду, рекомендованої у 2013 р. (див. розділ 4.4.4). RAL – препарат педіатричної АРТ другого ряду, нещодавно рекомендований до застосування у дітей до або після трьох років після невдачі лікування за схемою першого ряду на основі LPV/r (див. розділ 4.8.3).

Перехід до рекомендованих схем та лікарських форм, яким надають перевагу

Загалом, ця настанова рекомендує прийом КФД один раз на добу для спрощення закупівель, управління системами постачання, логістики та прихильності до лікування. Для вибору оптимальних лікарських форм у національних програмах повинні бути відображені додаткові логістичні та програмні фактори. Особам, що визначають політику, та виконавцям вкрай важливо розглянути питання наявності педіатричних лікарських форм АРВ-препаратів, щоб забезпечити безперешкодне впровадження рекомендованої схеми першого ряду для дітей.

Національним програмам було рекомендовано під час закупівлі АРВ-препаратів для дітей обмежитися лікарськими формами, рекомендованими Міжвідомчою робочою групою у фармакологічному переліку оптимальних педіатричних засобів для профілактики та лікування ВІЛ-інфекції у вагітних жінок, матерів та їхніх дітей. Дотримання переліку оптимальних педіатричних засобів, складеного на основі рекомендацій ВООЗ, допоможе спростити систему постачання та об'єднати світовий попит для стабілізації глобальних поставок АРВ-препаратів для дітей.

Програми не повинні закуповувати такі педіатричні лікарські форми:

- d4T: d4T більше не рекомендовано до застосування через кумулятивну мітохондріальну токсичність. Діти, які отримують зараз лікування за схемами на основі d4T, повинні перейти до кращих педіатричних схем АРТ.
- ddI: слід припинити закупівлі ddI, оскільки його більш не рекомендовано як альтернативний НІЗТ другого ряду у дітей через токсичність, низьку ефективність та незручні вимоги дозування.

За наявності, відповідні віку КФД є кращими для будь-якої рекомендованої схеми.

Кращими твердими пероральними лікарськими формами є дисперговані таблетки (також відомі як таблетки для приготування пероральних розчинів).

За можливості, слід уникати застосування рідких лікарських форм на користь твердих пероральних лікарських форм.

За переліком оптимальних педіатричних лікарських форм, рекомендовано застосування кращого варіанту КФД, що містить ABC+3ТС (60+30 мг та 120+60 мг), доступного у формі диспергованих подільних таблеток.

Для маленьких дітей доступними до застосування є три лікарські форми LPV/r: термостабільні таблетки LPV/r у дозі 100/25 мг для дітей з масою тіла понад 10 кг, які можуть ковтати цілі таблетки; пелети LPV/r в дозі 40/10 мг для прийому з м'якою їжею, наприклад, з кашею (доступні з 2015 р.); LPV/r для грудних дітей у дозі 80/20 мг в 1 мл у формі рідини для перорального прийому. Міжвідомчою робочою групою було опубліковано інформаційний бюлетень щодо методів прийому та застосування нової лікарської форми LPV/r у дозі 40/10 мг у формі пелет для перорального прийому (187).

З огляду на триваюче вирішення питань щодо забезпечення доступності лікарських форм АРВ-препаратів для дітей, Міжвідомчою робочою групою було опубліковано рекомендації щодо оптимальних АРВ-препаратів для дітей для сприяння надійним та безперервним поставкам. У грудні 2015 р., вже після завершення розроблення даної настанови, рекомендації було переглянуто, їх оновлена версія буде доступною за адресою: <http://www.emtct-iatt.org/resources>.

6.13.5. Контрольний перелік для введення нових препаратів та поступової відмови від старих

Даною настановою рекомендовано застосовування нових лікарських форм АРВ-препаратів для дорослих та підлітків, а також у педіатричній АРТ. Впровадження нових лікарських або діагностичних засобів є однією з найбільш складних та непередбачуваних дій у будь-якій програмі ВІЛ і, відповідно, є важким завданням для осіб, що визначають політику, менеджерів з управління закупівлями та постачанням й виробників. При плануванні впровадження нової продукції слід враховувати наведені нижче фактори, пов'язані з управлінням закупівлями та постачанням.

Чи знаходиться препарат під патентним захистом або іншим захистом інтелектуальної власності, які обмежують доступ до генеричних лікарських

форм препарату у вашій країні? В багатьох країнах із середнім рівнем доходів доступ до генеричних форм АРВ-препаратів є обмеженим. Якщо це так, можна отримати рекомендації від Робочої групи громадського здоров'я, інновацій та інтелектуальної власності Департаменту основних лікарських засобів та продукції охорони здоров'я ВООЗ.

Чи зареєстрований препарат для використання у вашій країні? Якщо ні, слід розглянути питання про отримання тимчасового дозволу і, разом з тим, прискорити офіційні реєстраційні процеси для майбутніх закупівель. Цю інформацію повинен надати національний орган з контролю за лікарськими засобами. Незважаючи на те, що за реєстрацію препарату відповідає виробник, реєстрація лікарського засобу може бути тривалим та коштовним процесом.

Який прогнозований попит на препарат, враховуючи очікувані темпи затвердження? Дуже важко точно прогнозувати темпи споживання, і це слід враховувати при складанні графіків замовлень та поставок. Більш високий рівень споживання може призвести до вичерпання запасів, якщо планом закупівель це не було враховано, тоді як більш повільний темп споживання може призвести до закінчення термінів зберігання запасів, якщо у графіку закупівель було припущено більш швидке споживання. Менеджери з управління закупівлями та постачанням повинні уважно стежити за темпами споживання та мати наготові стратегії зниження ризиків. У разі швидкого споживання, це слід довести до відома постачальників, щоб вони були готові реагувати на термінові замовлення. У разі більш повільного споживання, постачальникам слід запропонувати здійснювати поставки поступово, відповідно до потреб країни, поки не буде використано весь замовлений обсяг. Замовлення великих обсягів мають перевагу з огляду економії за рахунок збільшення об'ємів, проте постачальники повинні діяти досить гнучко, щоб відправляти продукцію відповідно до національного попиту, для запобігання втрат через закінчення терміну придатності препаратів. При розробленні планів щодо зниження ризиків менеджерам управління закупівлями та постачанням рекомендовано працювати спільно з керівниками програм боротьби з ВІЛ, враховуючи труднощі щодо точного прогнозування попиту та темпів затвердження.

Як вплине введення нового препарату на використання наявних лікарських та діагностичних засобів? Якщо не буде рекомендовано припинення застосування препарату через високу токсичність або з інших причин, менеджери з управління закупівлями та постачанням завжди повинні планувати оптимальне використання наявних запасів та замовлень до повного переходу на нову продукцію задля уникнення втрат.

Як придбання нового препарату вплине на бюджет закупівель? Можливо, менеджери з управління закупівлями та постачанням потребуватимуть консультацій з великими міжнародними замовниками для розрахування очікуваної ціни для того, щоб обсяги наявних та нових препаратів могли бути розподілені у рамках наявного бюджету. У деяких випадках відсутність достатніх коштів затримувало повний перехід до нової

продукції, яка була дорожчою, або призводило до вичерпання запасів наявних препаратів.

Який термін придатності препарату та як він може вплинути на стратегію у сфері закупівель та видачі препарату в країні? В управлінні запасами та видачею слід застосовувати принцип відбору відповідно до терміну придатності продукції. Продукція з більш коротким терміном придатності повинна бути доставлена у лікувальні заклади та видана якомога швидше, щоб забезпечити її використання до закінчення термінів придатності.

Чи потребує новий продукт будь-якого особливого поводження або умов зберігання, наприклад, підтримки температурного режиму? Слід розглянути можливість корекції місткості та умов зберігання у наявних приміщеннях для зберігання.

Який виробничий статус нового препарату? Який мінімальний обсяг замовлення прийме постачальник та якими є очікувані терміни виконання замовлення, від його розміщення до доставки? Щодо продукції зниженого попиту, виробники можуть прийняти рішення про виробництво продукту тільки після того, як вони переконаються у рентабельності цих замовлень.

Якщо нові препарати потрібні у невеликому обсязі, менеджерам з управління закупівлями та постачанням слід розглянути можливість співпраці з сусідніми країнами або міжнародними організаціями, що проводять спільні закупівлі, для досягнення такого обсягу замовлення, який буде вигідним для виробників. Застосування такої стратегії може бути особливо доцільним щодо лікарських засобів для АРТ другого та третього ряду, а також педіатричних АРВ-препаратів.

Можливо, особам, які визначають політику, та менеджерам з управління закупівлями та постачанням слід проконсультуватися з великими закупівельними організаціями та іншими обізнаними особами для отримання інформації щодо ситуації на ринку нових лікарських форм, поки вони розробляють стратегії для впровадження цих препаратів за допомогою закупівель на національному рівні.

6.13.6. Корисні ресурси для систем управління закупівлями та постачанням

У цьому документі не відображено всі технічні питання, що стосуються управління закупівлями та постачанням; додаткову технічну інформацію можна отримати за посиланням: <http://psmtoolbox.org/en>.

6.14. Лабораторні та діагностичні послуги

6.14.1. Огляд

Впровадження рекомендацій, викладених у цій настанові, потребуватиме покращеного доступу до лабораторних та діагностичних послуг.

Щоб забезпечити точність та надійність діагностичних послуг, необхідно створити та посилити відповідні системи забезпечення якості. В одній країні може існувати велика кількість діагностичних закладів, а саме –

лабораторії, заклади надання послуг матерям та дітям, заклади з тестування та консультування щодо ВІЛ та тестування на рівні громади. Тому необхідно запланувати та прийняти всебічний мережевий підхід до вибору діагностичних та лабораторних систем. Оскільки багато діагностичних досліджень та систем для застосування у місці надання медичних послуг виходять на ринок, необхідно забезпечити використання високоякісних діагностичних методів та обладнання. Необхідно провести стратегічне планування для відповідного розташування та узгодження платформ тестування для забезпечення належного використання та економічної доцільності.

Ефективні лабораторні та діагностичні послуги вимагають правильного керівництва та управління для забезпечення таких видів діяльності (188):

- посилення та розширення лабораторних та діагностичних послуг;
- підтримка спеціальної системи відправлення зразків на дослідження;
- відповідна доступність тестування для визначення кількості клітин CD4;
- підвищення доступу до визначення вірусного навантаження ВІЛ для всіх людей, що отримують АРТ, з метою проведення моніторингу;
- підтримка розширення діагностичних послуг таким чином, щоб вони включали діагностику у місці надання медичних послуг;
- навчання та сертифікація медичних працівників, які проводять дослідження;
- забезпечення високоякісної діагностики та створення планів її впровадження, зокрема забезпечення якості;
- забезпечення належного впровадження діагностичних методів для підвищення їхнього ефективності та оптимального застосування.

ВООЗ та CDC розробили інструкції щодо підходів до забезпечення якості при проведенні досліджень у місцях надання медичних послуг та для лабораторій у країнах з низьким та середнім рівнем доходів. На рисунку 6.4 наведено трифазне втручання із забезпечення якості при проведенні лабораторних досліджень.

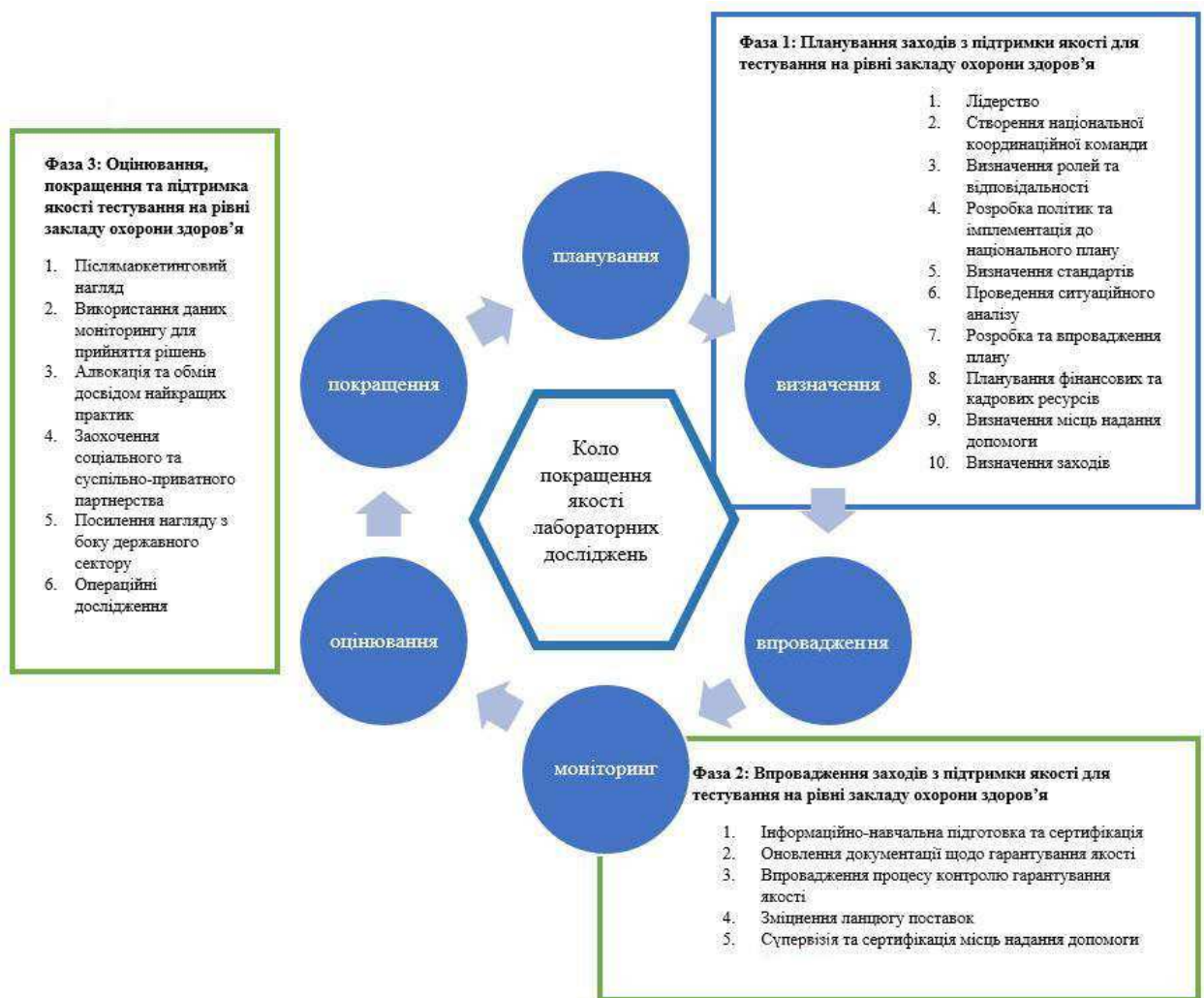


Рисунок 6.4. Три фази гарантії якості лабораторних досліджень

6.14.2. Посилення та розширення лабораторних та діагностичних послуг

Наведені нижче аспекти є важливими для посилення мережі лабораторних та діагностичних послуг з метою впровадження рекомендацій, наданих у цій настанові:

- національні стратегічні плани та політики щодо лабораторних послуг;
- оцінювання методів діагностики з огляду на їхню ефективність та оперативні характеристики для підтвердження алгоритмів проведення досліджень (з додатковими варіантами) перед впровадженням;
- проведення стратегічного планування для належного розміщення та узгодження платформ тестування для забезпечення їхнього раціонального використання та економічної доцільності;
- розширення поточних лабораторних мереж для підтримки та моніторингу децентралізації та інтеграції ПТВ, а також для забезпечення доступу до тестування за умови недоступності діагностичних послуг у місцях надання медичних послуг;
- виділення відповідних ресурсів для забезпечення наявності ПТВ, зокрема людських та фінансових ресурсів;
- рекомендації щодо оперативних питань та надання послуг.

6.14.3. Підтримка спеціальної системи відправлення зразків на дослідження

Системи відправлення зразків до лабораторії та процедури збору й обробки зразків необхідно посилити для розширення доступу до визначення вірусного навантаження, а також для проведення інших досліджень (наприклад, визначення рівня CD4 та РДН). Для створення та посилення спеціальної ефективної, безпечної та економічно доцільної системи відправлення зразків необхідно забезпечити надійне транспортування зразків із дотриманням відповідних умов для цільної крові, плазми крові та зразків СКК, а також оперативне та відповідальне надання результатів досліджень тому закладу, який направив зразки, для подальшого перенаправлення людей для отримання медичної допомоги. Швидке надання результатів є вкрай важливим для забезпечення надання вчасних послуг.

6.14.4. Підвищення доступу до визначення вірусного навантаження ВІЛ

Цією настановою рекомендовано визначення вірусного навантаження для моніторингу відповіді на лікування та діагностики невдачі лікування, а також застосування зразків СКК для визначення вірусного навантаження. Це потребуватиме постійного посилення наявних лабораторних послуг та поетапного розширення послуг моніторингу у віддалених закладах. Це може включати:

- посилення та застосування наявних мереж РДН;
- забезпечення відповідної лабораторної інфраструктури, технічної експертизи та програм забезпечення якості й підвищення якості;
- забезпечення належного поєднання масового лабораторного централізованого тестування та досліджень на місці надання медичних послуг для закладів, що знаходяться у віддалених регіонах;
- використання зразків СКК для покращення доступу до визначення вірусного навантаження.

6.14.5. Планування для належного впровадження досліджень з визначення кількості клітин CD4 при покращенні доступу до визначення вірусного навантаження

У міру того, як країни відходять від початку АРТ залежно від кількості клітин CD4, граничні рівні та моніторинг вірусного навантаження замінюють моніторинг за допомогою визначення кількості клітин CD4, тому очікується що попит на визначення кількості клітин CD4 знизиться. У перехідний період співробітники програм, лабораторій та спеціалісти системи управління закупівлями повинні враховувати наведені нижче аспекти впровадження програм.

У міру зниження попиту можна починати зниження потенціалу проведення досліджень рівня CD4 шляхом застосування декількох стратегій, що враховують попит на рівні закладу, терміні експлуатації обладнання та частоту відмов.

Хоча системи відправлення зразків для визначення кількості клітин CD4 та вірусного навантаження можуть перетинатися, різні типи зразків потребують різних вимог щодо транспортування. Програми повинні забезпечити відповідні спроможності системи відправлення зразків для визначення вірусного навантаження перед тим, як зменшувати масштаб досліджень з визначення рівнів CD4.

Планування програм повинно включати реалістичний перехід від фінансової підтримки досліджень для визначення кількості клітин CD4 до моніторингу вірусного навантаження. Економія витрат може не бути очевидною одразу, оскільки вартість одного дослідження щодо рівнів CD4 буде збільшуватися із зменшенням обсягу.

Визначення попиту та прогнозування (активне планування постачання) є вкрай важливими для врахування товарної динаміки. Це особливо важливо на ранніх етапах переходу, коли ретроспективні дані ще не відображають поточних товарних потреб. Потреби, пов'язані з постачанням, зокрема забезпечення потреб щодо «холодового ланцюга» при транспортуванні та зберіганні, також необхідно враховувати під час переходу.

Навіть в умовах загального доступу до визначення вірусного навантаження дослідження кількості клітин CD4 все ще буде потрібне у рамках програм боротьби з ВІЛ для визначення вихідних ризиків та інших клінічних оцінювань. Залежно від контексту, програми можуть вважати за потрібне централізувати продовження досліджень для визначення рівнів CD4 у міру переходу від визначення кількості клітин CD4 для початку лікування до моніторингу вірусного навантаження.

6.14.6. Розширення діагностичних послуг при наданні медичних послуг

Децентралізація лабораторних та діагностичних послуг вимагає наявності всіх компонентів тестування до впровадження таких послуг, що включає:

- застосування лише високоякісних, надійних лабораторних досліджень, які прийшли належне оцінювання;
- контроль та моніторинг досліджень, що проводять у місцях надання послуг, для забезпечення якості та надійності;
- впровадження стратегії управління системою постачання та обслуговування обладнання;
- створення системи управління даними для вчасного визначення проблем якості;
- надання даних на національному та регіональному рівнях.

6.14.7. Забезпечення належного впровадження діагностичних методів

За результатами опитування щодо застосування діагностичних засобів, проведеного ВООЗ, країни повідомили про декілька доступних методів, що застосовують у діагностичних цілях. Їхнє використання на 50% нижче за можливе через декілька причин:

- впровадження обладнання з високою пропускнуою спроможністю в умовах низької спроможності без належного плану транспортування зразків: CDC та BOOЗ розробили інструкції із стратегічного планування після Мапутської декларації щодо посилення лабораторних систем для забезпечення впровадження обладнання у багаторівневій мережі лабораторій відповідно до обсягів досліджень, які виконують окремі заклади (таблиця 6.3);
- часте вичерпання запасів реагентів: BOOЗ розробила настанову з ефективної закупівлі необхідного обладнання та лабораторних матеріалів, щоб допомогти керівникам національних програм у плануванні закупівель (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/180980/1/9789241509183_eng.pdf?ua=1);
- відсутність технічного обслуговування та необхідного ремонту: технічне обслуговування необхідно включити до угоди з виробниками, які постачають діагностичні засоби;
- проблеми із встановленням придбаного обладнання через відсутність кваліфікованого персоналу або недостатність місця для розміщення обладнання: попереднє стратегічне планування є дуже важливим з огляду на облаштування відповідного місця та наявність кваліфікованого техника-лаборанта на момент, коли придбане обладнання буде доставлено до країни.

Таблиця 6.3. Багаторівнева мережа лабораторій на різних рівнях надання медичних послуг

Рівень надання медичних послуг	Лабораторні послуги	Заходи для забезпечення якості	Людські ресурси
Національні референтні лабораторії	Імуноферментні діагностичні дослідження Дослідження для визначення кількості клітин CD4 з вищою пропускнуою здатністю Молекулярні методи тестування ВІЛ, зокрема визначення вірусного навантаження, а також якісна та кількісна РДН Тестування на резистентність ВІЛ	Підтвердження тестування у місці надання послуг Навчання та сертифікація Координування заходів із забезпечення якості Кваліфікаційне тестування Підтверджувальне тестування Збір та аналіз даних Вжиття заходів щодо коригування	Старші лікарі-лаборанти Завідувачі лабораторіями Тренери Старші лаборанти

Рівень надання медичних послуг	Лабораторні послуги	Заходи для забезпечення якості	Людські ресурси
Регіональні та обласні референтні лабораторії	Імуноферментні діагностичні дослідження Дослідження для визначення кількості клітин CD4 з вищою пропускнуою здатністю Молекулярні методи тестування ВІЛ, зокрема визначення вірусного навантаження, а також якісна та кількісна РДН	Швидкі діагностичні дослідження, дослідження кількості клітин CD4 у місці надання послуг, РДН та визначення вірусного навантаження Координування регіонального навчання та забезпечення якості Збір та аналіз даних Вжиття заходів щодо коригування	Керівники лабораторій Тренери Старші лаборанти
Районні лабораторії	Імуноферментні діагностичні дослідження Дослідження для визначення кількості клітин CD4 з низькою пропускнуою здатністю Біохімічні, мікробіологічні та інші дослідження крові	ШТ ВІЛ, дослідження кількості клітин CD4 у місці надання послуг, РДН та визначення вірусного навантаження Контроль закладів, де проводиться тестування Вжиття заходів щодо коригування	Лаборанти Молодші лаборанти
Первинний рівень	ШТ ВІЛ та інші дослідження, що проводять у місцях надання медичних послуг Збір зразків СКК	ШТ ВІЛ, дослідження кількості клітин CD4 у місці надання послуг Забір зразків СКК для проведення тестування у	Медичні працівники першого рівня (медичні сестри та інший медичний персонал)

Рівень надання медичних послуг	Лабораторні послуги	Заходи для забезпечення якості	Людські ресурси
		місцях надання медичних послуг та РДН	
Рівень громади та виїзні бригади	ШТ ВІЛ Взяття зразків крові з пальця для проведення дослідження	ШТ ВІЛ	Соціальні працівники

Джерела:

WHO expert meeting report on short, medium, longer term product development priorities for HIV-related diagnostics, 6–7 June 2012, Geneva, Switzerland (http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/hiv_diagnostics/en).

WHO, US CDC. Improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring the reliability and accuracy of test results. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/handbook-point-of-care-testing/en/>, accessed 18 January 2016).

Література

1. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*, 2011, 8(7): e1001056.
2. Mugglin C, Estill J, Wandeler G, Bender N, Egger M, Gsponer T et al. Loss to programme between HIV diagnosis and initiation of antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health*, 2012, 17(12): 1509–1520.
3. IeDEA-WHO Collaboration. Global analysis of retention in care in initial HIV care and treatment programmes in the IeDEA regions. 2015.
4. Fast-Track – ending the AIDS epidemic by 2030. Geneva, UNAIDS. 2014 (http://www.unaids.org/en/resources/documents/2014/JC2686_WAD2014report, accessed 1 November 2015).
5. Duncombe C, Rosenblum S, Hellmann N, Holmes C, Wilkinson L, Biot M et al. Reframing HIV care: putting people at the centre of antiretroviral delivery. *Trop Med Int Health*, 2015, 20(4): 430–447.
6. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/>, accessed 10 December 2015).
7. Braitstein P, Brinkhof MW, Dabis F, Scheter M, Boule A, Miotti A, Miotti P et al. Mortality of HIV-1-infected patients in the first year of antiretroviral therapy: comparison between low-income and high-income countries. *Lancet*, 2006, 367(9513): 817–824.
8. Scoping consultation on care packages for people living with HIV. Meeting report, 24–26 September 2014. Geneva, World Health Organization (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/consultationcarepackages-plhiv/en/>, accessed 1 November 2015).
9. March 2014 supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health

- approach. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830_eng.pdf?ua=1, accessed 15 October 2015).
10. Bemelmans M, Baert A, Goemaere E, Wilkinson L, Vanendyck M, van Cutsem G et al. Community-supported models of care for people on HIV treatment in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*, 2014, 19(8): 968–977.
 11. Kranzer K, Govindasamy D, Ford N, Johnston V, Lawn SD. Quantifying and addressing losses along the continuum of care for people living with HIV infection in sub-Saharan Africa: a systematic review. *J Int AIDS Soc*, 2012, 15: 17383.
 12. Boulle A, Zinyakatira N, Evans J, Osler M, Coetzee D, Groenewald P et al. Understanding high ongoing HIV-associated mortality in the era of antiretroviral therapy in the Western Cape Province of South Africa. In: 20th IEA World Congress of Epidemiology. Anchorage, Alaska, 17–21 August 2014 (<https://wce.confex.com/wce/2014/webprogram/Paper2516.html>, accessed 11 February 2016).
 13. The HIV modelling consortium. Priorities for HIV care in Sub-Saharan Africa: A population perspective 2015 (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/uploads/documents/meetingreports/WSI%20HIVMC%20GRC%20report_2015-09-29.pdf, accessed 15 February 2016).
 14. Slaymaker E, Zaba B, Mclean E, Hosegood V, Nakiyingi-Miiró J, Crampin M et al. Scale and distribution of excess deaths among HIV positive adults by diagnosis, care and treatment history in African population based cohorts 2007–2011. In: 20th International AIDS Conference. Melbourne, Australia, 20–25 July 2014 (Abstract MOPE120).
 15. Govindasamy D, Ford N, Kranzer K. Risk factors, barriers and facilitators for linkage to antiretroviral therapy care: a systematic review. *AIDS*, 2012, 26(16): 2059–2067.
 16. Fox M, Rosen S. Systematic review of interventions to facilitate linkage to care to support development of the WHO 2015 Consolidated guidelines for the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Boston University. 2015 (Web Supplement B).
 17. Consolidated guidelines on HIV testing services: 5Cs: consent, confidentiality, counselling, correct results and connection. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/179870/1/9789241508926_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 31 October 2015).
 18. Best J, Tso L, Bin Y, Tucker J, Lackey M. Barriers and facilitators to interventions improving linkage to care: a meta-synthesis of qualitative research studies. Protocol. 2015 (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017252, accessed 15 February 2016).
 19. IeDea and ART Cohort Collaborations, Avila D, Althoff KN, Mugglin C, Wools-Kaloustian K, Koller M et al. Immunodeficiency at the start of combination antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 65(1): e8–e16.
 20. Davies MA, Phiri S, Wood R, Wellington M, Cox V, Bolton-Moore C et al. Temporal trends in the characteristics of children at antiretroviral therapy initiation in southern Africa: the IeDEA-SA Collaboration. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81037.
 21. Siedner MJ, Ng CK, Bassett IV, Katz IT, Bangsberg Dr, Tsai AC. Trends in CD4 count at presentation to care and treatment initiation in sub-Saharan Africa, 2002–2013: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2015, 60(7): 1120–1127.
 22. Wynberg E, Cooke G, Shroufi A, Reid SD, Ford N. Impact of point-of-care CD4 testing on linkage to HIV care: a systematic review. *J Int AIDS Soc*, 2014, 17: 18809.

23. Vojnov L, Markby J, Boeke C, Harris L, Ford N, Peter T. POC CD4 testing improves linkage to HIV care and timeliness of ART initiation in a public health approach: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016, 11: e0155256.
24. Hyle E, Jani I, Lehe J, Su A, Wood R, Quevedo J et al. The clinical and economic impact of point-of-care CD4 testing in Mozambique and other resource-limited settings: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med*, 2014, 11(9): e1001725 (doi: 10.1371/journal.pmed.1001725).
25. Larson B, Schnippel K, Ndibongo B, Long L, Fox MP, Rosen D. How to estimate the cost of point-of-care CD4 testing in program settings: an example using the Alere Pima™ analyzer in South Africa. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35444 (doi: 10.1371/journal.pone.0035444).
26. Gous N, Scott L, Potgieter J, Ntabeni L, Enslin S, Newman R et al. Feasibility of performing multiple point of care testing for HIV anti-retroviral treatment initiation and monitoring from multiple or single fingersticks. *PLoS One*, 2013, 8(12): e85265.
27. Herbert S, Edwards S, Carrick G, Copas A, Sandford C, Amphlett M et al. Evaluation of PIMA point-of-care CD4 testing in a large UK HIV service. *Sex Transm Infect*, 2012, 88: 413–417.
28. Pinto IC, Sabidó M, Pereira AB, Mello MB, de Melo Xavier Shimizu A, Protti BL et al. Field evaluation of a point-of-care CD4 analyzer for monitoring HIV patients in the interior of the Amazon Region, Brazil. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0121400.
29. Ford N, Meintjes G, Pozniak A, Bygrave H, Hill A, Peter T et al. The future role of CD4 cell count for monitoring antiretroviral therapy. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(2): 241–247.
30. Vojnov L, Clinton Health Access Initiative. In HIV-exposed infants less than 18 months, is returning EID results by SMS/GPRS printer more effective than routine result retrieval? 2015 (Web Supplement B).
31. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*, 2008, 359(21): 2233–2244.
32. International Community of Women Living with HIV (ICW), Global Network of People Living with HIV (GNP+). Early infant diagnosis: understanding the perceptions, values and preferences of women living with HIV in Kenya, Namibia and Nigeria. 2015 (http://www.gnpplus.net/assets/wbb_file_updown/4894/ICW%20GNP+Early%20Infant%20Diagnosis-%20Perspectives%20of%20Women%20Living%20with%20HIV.pdf, accessed 20 January 2016).
33. Fox MP, Rosen S Patient retention in antiretroviral therapy programs up to three years on treatment in sub-Saharan Africa, 2007–2009: a systematic review. *Trop Med Int Health*, 2010, 15(s1): 1–15.
34. Rosen S, Fox MP. Retention in HIV care between testing and treatment in sub-Saharan Africa: a systematic review. *PLoS Med*, 2011, 8(7): e1001056.
35. Penn A, Azman H, Horvath A, Taylor K, Hickey M, Rajan J et al. Interventions for improving retention in antiretroviral therapy (ART) programs for people with HIV infection in resource-limited settings: a systematic review. Protocol (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017017, accessed 16 February 2016).
36. Grimwood A, Fatti G, Mothibi E, Malahlela M, Shea J, Eley B. Community adherence support improves programme retention in children on antiretroviral treatment: a multicentre cohort study in South Africa. *J Int AIDS Soc*, 2012, 15: 17381.
37. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health

- Organization. 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/en/>, accessed 1 November 2015).
38. Luque-Fernandez MA, Van Cutsem G, Goemaere E, Hilderbrand K, Schomaker M, Mantangana N et al. Effectiveness of patient adherence groups as a model of care for stable patients on antiretroviral therapy in Khayelitsha, Cape Town, South Africa. *PLoS One*, 2013, 8: e56088.
 39. Braitstein P, Siika A, Hogan J, Kosgei R, Sang E, Sidle J et al. A clinician-nurse model to reduce early mortality and increase clinic retention among high-risk HIV-infected patients initiating combination antiretroviral treatment. *J Int AIDS Soc*, 2012, 15: 7.
 40. Hall BJ, Sou KL, Tucker JD, Beanland RL. Barriers and facilitators to interventions improving HIV retention in care: a qualitative evidence review. 2015. Protocol (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017328, accessed 15 February 2016).
 41. Geldsetzer P, Bärnighausen T. Systematic review of interventions to improve retention of women in HIV care during the postpartum period. Harvard School of Public Health. 2015 (Web Supplement B).
 42. Catalani C, Philbrick W, Fraser H, Mechael P, Israelski DM. mHealth for HIV treatment and prevention: a systematic review of the literature. *Open AIDS J*, 2013, 7: 17–41.
 43. Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age. Geneva, World Health Organization. 2011 (http://www.who.int/hiv/pub/hiv_disclosure/en/, accessed 1 November 2015).
 44. Beckham S, Baral S, Negussie E, Doherty M, Beyrer C. Differential HIV treatment outcomes by gender: a systematic review & meta-analysis of mortality. 2015 (Web Supplement B).
 45. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Robertson M, Zolopa AR et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*, 2001, 15(9): 1181–1183.
 46. Nachega JB, Hislop M, Dowdy DW, Chaisoon RE, Regensberg L, Maartens G. Adherence to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med*, 2007, 146(8): 564–573.
 47. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 $\times 10^9$ cells/L. *Ann Intern Med*, 2003, 139(10): 810–816.
 48. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e438.
 49. Martin S, Elliott-DeSorbo DK, Wolters PL, Toledo-Tamula MA, Roby G, Zeichner S et al. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26(1): 61–67.
 50. Nachega JB, Uthman OA, Anderson J, Peltzer K, Wampold S, Cotton MF et al. Adherence to antiretroviral therapy during and after pregnancy in low-income, middle-income, and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2012, 26(16): 2039–2052.

51. Colvin CJ, Konopka S, Chalker JC, Jonas E, Albertini J, Amzel A et al. A systematic review of health system barriers and enablers for antiretroviral therapy (ART) for HIV-infected pregnant and postpartum women. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108150.
52. Hodgson I, Plummer ML, Konopka SN, Colvin CJ, Jonas E, Albertini J et al. A systematic review of individual and contextual factors affecting ART initiation, adherence, and retention for HIV-infected pregnant and postpartum women. *PLoS One*, 2014, 9(11): e111421.
53. Kim SH, Gerver SM, Fidler S, Ward H. Adherence to antiretroviral therapy in adolescents living with HIV: systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2014, 28(13): 1945–1956.
54. Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, Moscicki AB, Wilson CM, Muenz LR et al. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2003, 157(3): 249–255.
55. Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, Chapman J, Goldrath K, Ferrand RA. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(7): 627–639.
56. Hussen SA, Chahrودي A, Boylan A, Camacho-Gonzalez AF, Hackett S, Chakraborty R. Transition of youth living with HIV from pediatric to adult-oriented healthcare: a review of the literature. *Future Virol*, 2015, 9(10): 921–929.
57. Fetzer BC, Mupenda B, Lusiana J, Kitetele F, Golin C, Behets F. Barriers to and facilitators of adherence to pediatric antiretroviral therapy in a sub-Saharan setting: insights from a qualitative study. *AIDS Patient Care STDs*, 2011, 25(10): 611–621.
58. Ivanovska V, Rademaker CM, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric drug formulations: a review of challenges and progress. *Pediatrics*, 2014, 134(2): 361–372.
59. Bagenda A, Barlow-Mosha L, Bagenda D, Sakwa R, Fowler MG, Musoke PM. Adherence to tablet and liquid formulations of antiretroviral medication for paediatric HIV treatment at an urban clinic in Uganda. *Ann Trop Paediatr*, 2011, 31(3): 235–245.
60. Uthman OA, Magidson JF, Safren SA, Nachega JB. Depression and adherence to antiretroviral therapy in low-, middle- and high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Curr HIV/AIDS Rep*, 2014, 11(3): 291–307.
61. Gonzalez JS, Batchelder AW, Psaros C, Safren SA. Depression and HIV/AIDS treatment nonadherence: a review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2011, 58(2): 181–187.
62. Nakimuli-Mpungu E, Bass JK, Alexandre P, Mills EJ, Musisi S, Ram M et al. Depression, alcohol use and adherence to antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa: a systematic review. *AIDS Behav*, 2012, 16(8): 2101–2118.
63. O’Neil CR, Palmer AK, Coulter S, O’Brien N, Shen A, Zhang W et al. Factors associated with antiretroviral medication adherence among HIV-positive adults accessing highly active antiretroviral therapy (HAART) in British Columbia, Canada. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*, 2012, 11(2): 134–141.
64. Pyne JM, Fortney JC, Curran GM, Tripathi S, Akinson JH, Kilbourne AM et al. Effectiveness of collaborative care for depression in human immunodeficiency virus clinics. *Arch Intern Med*, 2011, 171(1): 23–31.
65. Lucas GM, Mullen BA, Weidle PJ, Hader S, McCaul ME, Moore RD. Directly administered antiretroviral therapy in methadone clinics is associated with improved HIV treatment outcomes, compared with outcomes among concurrent comparison groups. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(11): 1628–1635.

66. Mountain E, Mishra S, Vickerman P, Pickles M, Gilks C, Boily MC. Antiretroviral therapy uptake, attrition, adherence and outcomes among HIV-infected female sex workers: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2014, 9(9) :e105645.
67. Graham SM, Mugo P, Gichuru E, Thiong'o A, Macharia M, Okuku HS et al. Adherence to antiretroviral therapy and clinical outcomes among young adults reporting high-risk sexual behavior, including men who have sex with men, in coastal Kenya. *AIDS Behav*. 2013, 17(4): 1255–1265.
68. Mills E, Kanters S, Socias ME, Global Evaluation Services. Systematic literature review report: which interventions enhance adherence to ART for people living with HIV? 2015 (Web Supplement B).
69. Cantrell RA, Sinkala M, Megazinni K, Lawson-Marriott S, Washington S, Chi BH et al. A pilot study of food supplementation to improve adherence to antiretroviral therapy among food-insecure adults in Lusaka, Zambia. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008, 49(2): 190–195.
70. Munoz M, Finnegan K, Zeladita J, Caldas A, Sanchez E, Callacna M et al. Community-based DOT-HAART accompaniment in an urban resource-poor setting. *AIDS Behav*, 2010, 14(3): 721–730.
71. Qingyan M, Rich Z, Haochu L, Fengyu H, Weiping C, Lackey M et al. ARV Interventions improving ARV adherence: a systematic review of global qualitative evidence. 2015 (Web Supplement C).
72. Pangaia Global AIDS Foundation. Preliminary report of the community led consultation for WHO 2015 Consolidated treatment guidelines update. Acceptability of early initiation of antiretroviral therapy (ART) and viral load monitoring: values and preferences of service users and providers. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 15 February 2016).
73. Bonner K, Mezochow A, Roberts T, Ford N, Cohn J. Viral load monitoring as a tool to reinforce adherence: a systematic review. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2013, 64(1): 74–78.
74. Court R, Leisegang R, Stewart A, Sunpath H, Murphy R, Winternheimer P et al. Short term adherence tool predicts failure on second line protease inhibitor-based antiretroviral therapy: an observational cohort study. *BMC Infect Dis*, 2014, 14: 664.
75. Henegar CE, Westreich D, Maskew M, Brookhart MA, Miller WC, Majuba P et al. Comparison of pharmacy-based measures of adherence to antiretroviral therapy as predictors of virological failure. *AIDS Behav*, 2015, 19(4): 612–618.
76. Sangeda RZ, Mosha F, Prosperi M, Aboud S, Vercauteren J, Camacho RJ et al. Pharmacy refill adherence outperforms self-reported methods in predicting HIV therapy outcome in resourcelimited settings. *BMC Public Health*, 2014, 14: 1035.
77. Kagee A, Nel A. Assessing the association between self-report items for HIV pill adherence and biological measures. *AIDS Care*, 2012, 24(11): 1448–1452.
78. Wu P, Johnson BA, Nachega JB, Wu B, Ordonez CE, Hare AQ et al. The combination of pill count and self-reported adherence is a strong predictor of first-line ART failure for adults in South Africa. *Curr HIV Res*, 2014, 12(5): 366–375.
79. ART-LINC Collaboration of International Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Keiser O, Anastos K, Schecter M, Balestere E, Myer L et al. Antiretroviral therapy in resource-limited settings 1996 to 2006: patient characteristics, treatment regimens and monitoring in sub-Saharan Africa, Asia and Latin America. *Trop Med Int Health*, 2008, 13(7): 870–879.

80. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings. Guidelines for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2002 (http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/ScalingUp_E.pdf, accessed 1 November 2015).
81. Johnson LF, Mossong J, Dorrington RE, Schomaker M, Hoffmann CJ, Keiser O et al. Life expectancies of South African adults starting antiretroviral treatment: collaborative analysis of cohort studies. *PLoS Med*, 2013, 10(4): e1001418.
82. Mills EJ, Bakanda C, Birungi J, Chan K, Ford N, Cooper CL et al. Life expectancy of persons receiving combination antiretroviral therapy in low-income countries: a cohort analysis from Uganda. *Ann Intern Med*, 2011, 155(4): 209–216.
83. Nsanziimana S, Remera E, Kanters S, Chan K, Forrest JI, Ford N et al. Life expectancy among HIV-positive patients in Rwanda: a retrospective observational cohort study. *Lancet Glob Health*, 2015, 3(3): e169–e177.
84. Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, Singh S, Rachlis B, Wu P et al. Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators. *PLoS Med*, 2006, 3(11): e438.
85. Koole O, Tsui S, Wabwire-Mangen F, Kwesigabo G, Menten J, Mulenga M et al. Retention and risk factors for attrition among adults in antiretroviral treatment programmes in Tanzania, Uganda and Zambia. *Trop Med Int Health*, 2014, 19(12): 1397–1410.
86. Bemelmans M, Baert S, Goemaere E, Wilkinson L, Vandendyck M, van Cutsem G et al. Community-supported models of care for people on HIV treatment in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*, 2014, 19(8): 968–977.
87. Apollo T, Ford N, Socias E, Wiens M, Mills E, Kanters S. Effect of frequency of clinic visits and medication pick-up antiretroviral therapy outcomes: a systematic review and meta-analysis. In: 18th International Conference on AIDS and STIs in Africa. Harare, Zimbabwe, 29 November–04 December 2015 (Abstract THUAE0804).
88. Kredo T, Adeniyi FB, Bateganya M, Pienaar ED. Task shifting from doctors to non-doctors for initiation and maintenance of antiretroviral therapy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (7): CD007331.
89. The world of medicines situation 2011: pharmaceutical human resources. Geneva, World Health Organization. 2012 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js20054en/>, accessed 1 November 2015).
90. FIP Global Pharmacy: workforce report 2012. The Hague, Netherlands: FIP. 2012 (http://www.fip.org/files/members/library/FIP_workforce_Report_2012.pdf, accessed 11 February 2016).
91. Pharmaceutical human resources assessment tools. Geneva, World Health Organization. 2011 (<http://apps.who.int/medicinedocs/en/cl/CL5.23.35/clmd,50.html>, accessed 1 November 2015).
92. Koole O, Tsui S, Wabwire-Mangen F, Kwesigabo G, Menten J, Mulenga M et al. Retention and risk factors for attrition among adults in antiretroviral treatment programmes in Tanzania, Uganda and Zambia. *Trop Med Int Health*, 2014, 19(12): 1397–1410 (doi: 10.1111/tmi.12386).
93. Mbeye NM, Adetokunboh O, Negussie E, Kredo T, Wiysonge CS. The effects of shifting responsibility from pharmacy to non-pharmacy personnel for dispensing antiretroviral medications to patients infected with HIV: a systematic review and meta-analysis. South African Cochrane. 2015 (Web Supplement B. Protocol) (http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRD42015017034, accessed 15 February 2016).

94. Selke HM, Kimaiyo S, Sidle JE, Vedantahn R, Teirney WM, Shen C et al. Task-shifting of antiretroviral delivery from health care workers to persons living with HIV/AIDS: clinical outcomes of a community-based program in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2010, 55(4): 483–490.
95. Jaffar S, Amuron B, Foster S, Birungi J, Levin J, Namara G et al. Rates of virological failure in patients treated in a home-based versus a facility-based HIV-care model in Jinja, southeast Uganda: a cluster-randomised equivalence trial. *Lancet*, 2009, 374(9707): 2080–2089.
96. Harries AD, Zachariah R, Lawn SD, Rosen S. Strategies to improve patient retention on antiretroviral therapy in sub-Saharan Africa. *Trop Med Int Health*, 2010, 15(Suppl 1): 70–75.
97. Task shifting: global recommendations and guidelines. Geneva, World Health Organization. 2008 (<http://www.who.int/healthsystems/TTR-TaskShifting.pdf>, accessed 1 November 2015).
98. Vojnov L, Clinton Health Access Initiative. Does specimen collection and performing diagnostic tests by non-lab professionals, including lay providers, compared to laboratory professionals have comparable patient and programme outcomes? 2015 (Web Supplement B).
99. WHO recommendations for clinical mentoring to support scale-up of HIV care, antiretroviral therapy and prevention in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization. 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/clinicalmentoring.pdf>, accessed 1 November 2015).
100. Kredo T, Ford N, Adeniyi FB, Garner P. Decentralising HIV treatment in lower- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (6): CD009987 (doi: 10.1002/14651858.CD009987.pub2).
101. Duff P, Kipp W, Wild TC, Rubaale T, Okech-Ojony J. Barriers to accessing highly active antiretroviral therapy by HIV-positive women attending an antenatal clinic in a regional hospital in western Uganda. *J Int AIDS Soc*, 2010, 13: 37.
102. Muchedzi A, Chandisarewa W, Keatinge J, Stranix-Chibanda L, Woelk G, Mbizvo E et al. Factors associated with access to HIV care and treatment in a prevention of mother to child transmission programme in urban Zimbabwe. *J Int AIDS Soc*, 2010, 13: 38.
103. Killam WP, Tambatamba BC, Chintu N, Rouse D, Stringer E, Bweupe M et al. Antiretroviral therapy in antenatal care to increase treatment initiation in HIV-infected pregnant women: a stepped-wedge evaluation. *AIDS*, 2010, 24(1): 85–91.
104. Ong'ech JO, Hoffman HJ, Kose J, Audo M, Matu L, Savosnick P et al. Provision of services and care for HIV-exposed infants: a comparison of maternal and child health clinic and HIV comprehensive care clinic models. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2012, 61(1): 83–89.
105. Turan JM, Steinfeld RI, Onono M, Bukusi EA, Woods M, Shade SB et al. The study of HIV and antenatal care integration in pregnancy in Kenya: design, methods, and baseline results of a cluster-randomized controlled trial. *PLoS One*, 2012, 7(9): e44181.
106. Vo Bn, Cohen CR, Smith RM, Bukusi ES, Onono MA, Scharwtz K et al. Patient satisfaction with integrated HIV and antenatal care services in rural Kenya. *AIDS Care*, 2012, 24(11): 1442–1447.
107. Tsague L, Tsiouris FO, Carter RJ, Mugisha V, Tene G, Nyankesha E et al. Comparing two service delivery models for the prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV during transition from single-dose nevirapine to multi-drug antiretroviral regimens. *BMC Public Health*, 2010, 10: 753.

108. Winestone LE, Bukusi EA, Cohen CB, Kwaro D, Schmidt NC, Turan JM. Acceptability and feasibility of integration of HIV care services into antenatal clinics in rural Kenya: a qualitative provider interview study. *Glob Public Health*, 2012, 7(2): 149–163.
109. Global tuberculosis report 2015, 20th edition. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, accessed 19 January 2016).
110. Integration of HIV and TB services. Web annex. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94591/1/WHO_HIV_2013.82_eng.pdf?ua=1, accessed 1 November 2015).
111. Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Geneva, World Health Organization. 2009 (http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf, accessed 1 November 2015).
112. Achmad YM, Istiqomah AN, Iskandar S, Wisaksana R, van Crevel R, Hidayat T. Integration of methadone maintenance treatment and HIV care for injecting drug users: a cohort study in Bandung, Indonesia. *Acta Med Indones*, 2009, 41(Suppl 1): 23–27.
113. Lucas GM, Chaudhry A, Hsu J, Woodson T, Lau B, Olsen Y et al. Clinic-based treatment of opioiddependent HIV-infected patients versus referral to an opioid treatment program: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2010, 152(11): 704–711.
114. Zaller N, Gillani FS, Rich JD. A model of integrated primary care for HIV-positive patients with underlying substance use and mental illness. *AIDS Care*, 2007, 19(9): 1128–1133.
115. Rochat TJ, Richter LM, Doll HA, Buthelezi NP, Tomkins A, Stein A. Depression among pregnant rural South African women undergoing HIV testing. *JAMA*, 2006, 295(12): 1376–1378.
116. Suryavanshi N, Erande A, Pisal H, Shankar AV, Bhosale RA, Bollinger RC et al. Repeated pregnancy among women with known HIV status in Pune, India. *AIDS Care*, 2008, 20(9): 1111–1118.
117. Schwartz SR, Mehta SH, Taha TE, Rees HV, Venter F, Black V. High pregnancy intentions and missed opportunities for patient–provider communication about fertility in a South African cohort of HIV-positive women on antiretroviral therapy. *AIDS Behav*, 2012, 16(1): 69–78.
118. Wanyenze RK, Tumwesigye NM, Kindyomunda R, Beyeza-Kashesya J, Atuyambe L, Kansime A et al. Uptake of family planning methods and unplanned pregnancies among HIV-infected individuals: a cross-sectional survey among clients at HIV clinics in Uganda. *J Int AIDS Soc*, 2011, 14: 35.
119. Jhangri GS, Heys J, Alibhai A, Rubaale T, Kipp W. Unmet need for effective family planning in HIV-infected individuals: results from a survey in rural Uganda. *J Fam Plann Reprod Health Care*, 2012, 38(1): 23–29.
120. Petruney T, Minichiello SN, McDowell M, Wilcher R. Meeting the contraceptive needs of key populations affected by HIV in Asia: an unfinished agenda. *AIDS Res Treat*, 2012, 2012: 792649.
121. Horwood C, Butler LM, Haskins L, Phakathi S, Rollins N. HIV-infected adolescent mothers and their infants: low coverage of HIV services and high risk of HIV transmission in KwaZulu-Natal, South Africa. *PLoS One*, 2013, 8(9): e74568.

122. Horvath H. Integration of family planning or sexually-transmitted infection prevention & care services in antiretroviral therapy clinics. University of California, San Fransisco (Web Supplement B).
123. Grossman D, Onono M, Newmann SJ, Blat C, Bukusi EA, Shade SB et al. Integration of family planning services into HIV care and treatment in Kenya: a cluster-randomized trial. *AIDS*, 2013, 27(Suppl 1): S77–S85.
124. Shade SB, Kevany S, Onono M, Ochieng G, Steinfeld RL, Grossman D et al. Cost, cost-efficiency and cost-effectiveness of integrated family planning and HIV services. *AIDS*, 2013, 27(Suppl 1): S87–S92.
125. Sweeney S, Obure CD, Maier CB, Greener R, Dehne K, Vassall A. Costs and efficiency of integrating HIV/AIDS services with other health services: a systematic review of evidence and experience. *Sex Transm Infect*, 2012, 88(2): 85–99.
126. Dudley L, Garner P. Strategies for integrating primary health services in low- and middle-income countries at the point of delivery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (7): CD003318.
127. Adamchak SE, Grey TE, Otterness C, Katz K, Janowitz B. Introducing family planning services into antiretroviral program in Ghana: an evaluation of a pilot intervention. Family Health International. 2007 (<http://www.popline.org/node/199913>, accessed 1 November 2015).
128. Asiimwe D, Kibombo R, Matsiko J, Hardee K. Study of the integration of family planning and VCT/PMTCT/ART programs in Uganda. USAID. 2005 (<http://www.policyproject.com/pubs/corepackages/uganda%20TOO%20Final%2012%2020%2005.pdf>, accessed 1 November 2015).
129. GNPLWA, The Network of Zambian People Living with HIV/AIDS, UK aid. Positive health, dignity and prevention in Zambia. 2013 (http://www.gnpplus.net/assets/PHDP_Zambia-copy.pdf, accessed 1 November 2015).
130. Harrington EK, Newmann SJ, Onono M, Schwartz KD, Bukusi EA, Cohen CR et al. Fertility intentions and interest in integrated family planning services among women living with HIV in Nyanza Province, Kenya: a qualitative study. *Infect Dis Obstet Gynecol*, 2012, 2012: 809682.
131. Integration Initiatives. Making sense of complexity: key findings from the Integra Initiative [newsletter]. 2013 (<http://www.integrainitiative.org/blog/wp-content/uploads/2013/08/IntegraNewsletterIssue6-1.pdf>, accessed 1 November 2015).
132. International HIV/AIDS Alliance. Visions, voices, and priorities of young people. 2013 (http://www.aidsalliance.org/assets/000/001/588/LinkUpVVP_original.pdf?1424964366, accessed 1 November 2015).
133. Newmann SJ, Grossman D, Blat C, Onono M, Steinfield R, Bukuis EA et al. Does integrating family planning into HIV care and treatment impact intention to use contraception? Patient perspectives from HIV-infected individuals in Nyanza Province, Kenya. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013, 123(Suppl 1): e16–e23.
134. Patel R, Baum S, Grossman D, Steinfeld R, Onono M, Cohen C et al. HIV-positive men's experiences with integrated family planning and HIV services in western Kenya: integration fosters male involvement. *AIDS Patient Care STDs*, 2014, 28(8): 418–424.
135. Steinfeld RL, Newmann SJ, Onono M, Cohen C, Bukusi EA, Grossman D. Overcoming barriers to family planning through integration: perspectives of HIV-positive men in Nyanza Province, Kenya. *AIDS Res Treat*, 2013, 2013: 861983.

136. The ACQUIRE PROJECT. Searing H, Farrell B, Gutin S, Johri N, Subramanian L et al. Evaluation of a family planning and antiretroviral therapy integration pilot in Mbale, Uganda. Evaluation and Research Study No. 13. New York: EngenderHealth/The ACQUIRE Project. 2008 (http://www.acquireproject.org/archive/files/11.0_research_studies/er_study_13.pdf, accessed 1 November 2015).
137. Hope R, Kendall T, Langer A, Barnighausen T. Health system integration of sexual and reproductive health and HIV services in sub-Saharan Africa: a scoping study. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(Suppl 4): S259–S270.
138. WHO recommendations on postnatal care of the mother and newborn. Geneva, World Health Organization. 2013 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/postnatal-care-recommendations/en/, accessed 1 November 2015).
139. All in to #EndAdolescentAIDS. Launch document. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. 2014 (<http://allintoendadolescentaids.org/wp-content/uploads/2015/02/ALL-IN-LaunchDocument.pdf>, accessed 1 November 2015).
140. Auld AF, Agolory SG, Shiraishi RW, Wabwire-Manger F, Kwesigabo G, Mulenga M et al. Antiretroviral therapy enrollment characteristics and outcomes among HIV-infected adolescents and young adults compared with older adults – seven African countries, 2004–2013. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014, 63(47): 1097–1103.
141. Lamb MR, Fayorsey R, Nuwagaba-Biribonwoha H, Viola V, Mutabazi V, Alwar T et al. High attrition before and after ART initiation among youth (15–24 years of age) enrolled in HIV care. *AIDS*, 2014, 28(4): 559–568.
142. Grimsrud A, Balkan S, Casas EC, Lujan J, Van Cutsem G, Poulet E et al. Outcomes of antiretroviral therapy over a 10-year period of expansion: a multicohort analysis of African and Asian HIV programs. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 67(2): e55–e66.
143. Koech E, Teasdale CA, Wang C, Fayorsey R, Alwar T, Mukui IN et al. Characteristics and outcomes of HIV-infected youth and young adolescents enrolled in HIV care in Kenya. *AIDS*, 2014, 28(18): 2729–2738.
144. Vinikoor MJ, Joseph J, Mwale J, Marx MA, Goma FM, Mulenga LB et al. Age at antiretroviral therapy initiation predicts immune recovery, death, and loss to follow-up among HIV-infected adults in urban Zambia. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 2014, 30(10): 949–955.
145. Berheto TM, Haile DB, and Mohammed S. Predictors of loss to follow-up in patients living with HIV/AIDS after initiation of antiretroviral therapy. *N Am J Med Sci*, 2014, 6(9): 453–459.
146. Bygrave H, Mtangirwa J, Ncube K, Ford N, Kranzer K, Munyaradzi D. Antiretroviral therapy outcomes among adolescents and youth in rural Zimbabwe. *PLoS One*, 2012, 7(12): e52856.
147. Ngoksin E, Ninahazwe C, Bhila J, Musah L, Beryl CA, Watson K, Armstrong A. «Taking them forever and taking them on time»: the treatment and care needs of adolescents living with HIV. 2015. In: 18th International Conference on AIDS and STIs in Africa. Harare, Zimbabwe 29th Nov–4th Dec 2015 (Poster A-751-0002-01669).
148. Health for the world's adolescents: a second chance in the second decade. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/adolescence/seconddecade/en/, accessed 1 November 2015).
149. Interagency Working Group on Key Populations. HIV and young key populations: a technical brief series – annex 6 of Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis,

- treatment and care for key populations. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en>, accessed 1 November 2015).
150. Lost in transition: current issues faced by adolescents living with HIV in Asia Pacific. Bangkok: Asia Pacific Network of People Living with HIV/AIDS. 2013 (http://www.unicef.org/eapro/Lost_in_Transitions.pdf, accessed 1 October 2015).
 151. Mavhu W, Berwick J, Chirawu P, Makamba M, Copas A, Dirawo J et al. Enhancing psychosocial support for HIV positive adolescents in Harare, Zimbabwe. *PLoS One*, 2013, 8(7): e70254.
 152. Denison JA, Banda H, Dennis AC, Packer C, Nyambe N, Stalter RM et al. «The sky is the limit»: adhering to antiretroviral therapy and HIV self-management from the perspectives of adolescents living with HIV and their adult caregivers. *J Int AIDS Soc*, 2015, 18(1): 19358.
 153. Making health services adolescent friendly: developing national quality standards for adolescent friendly health services. Geneva, World Health Organization. 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75217/1/9789241503594_eng.pdf, accessed 1 November 2015).
 154. Quality assessment guidebook. A guide to assessing health services for adolescent clients. Geneva, World Health Organization. 2009 (http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/fch_cah_9789241598859/en/, accessed 1 November 2015).
 155. Global standards for quality health-care services for adolescents: a guide to implement a standards-driven approach to improve the quality of health-care services for adolescents. Volume 1: standards and criteria. Geneva, World Health Organization. 2015 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/183935/1/9789241549332_voll_eng.pdf?ua=1, accessed 15 September 2015).
 156. Butler L, Linderfren M, Katz I, Armstrong A. Are adolescent-friendly health services compared to standard health services more effective at ensuring engagement and improved outcomes for adolescents? (Web Supplement B).
 157. Asarnow JR, Jaycox LH, Duan N, LaBorde AP, Rea MM, Murray P et al. Effectiveness of a quality improvement intervention for adolescent depression in primary care clinics: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2005, 293(3): 311–319.
 158. Barnett B, Liu J, DeVoe M, Duggan AK, Gold MA, Pecukonis E. Motivational intervention to reduce rapid subsequent births to adolescent mothers: a community-based randomized trial. *Ann Fam Med*, 2009, 7(5): 436–445.
 159. Belzer ME, Naar-King S, Olsen J, Sarr M, Thornton S, Kahana SY et al. The use of cell phone support for non-adherent HIV-infected youth and young adults: an initial randomized and controlled intervention trial. *AIDS Behav*, 2014, 18(4): 686–696.
 160. Charron-Prochownik D, Sereika SM, Becker D, White NH, Schmitt P, Powell AB 3rd et al. Long-term effects of the booster-enhanced READY-Girls preconception counseling program on intentions and behaviors for family planning in teens with diabetes. *Diabetes Care*, 2013, 36(12): 3870–3874.
 161. Cohen D, Liles C, Williams WR, Brunsdon CF, Batstone T. Exploratory study to evaluate the provision of additional midwifery support to teenage mothers. *Public Health*, 2011, 125(9): 632–638.
 162. Colby SM, Monti PM, O’Leary Tevyaw T, Barnett NP, Spirito A et al. Brief motivational intervention for adolescent smokers in medical settings. *Addict Behav*, 2005, 30(5): 865–874.

163. Cowan FM, Pascoe SJ, Langhaug LF, Mavhu W, Chidiya S, Jaffar S et al. The Regai Dzive Shiri project: results of a randomized trial of an HIV prevention intervention for youth. *AIDS*, 2010, 24(16): 2541–2552.
164. Doyle AM, Ross D, Maganja K, Baisley K, Masesa C, Andreasen A et al. Long-term biological and behavioural impact of an adolescent sexual health intervention in Tanzania: follow-up survey of the community-based MEMA kwa Vijana Trial. *PLoS Med*, 2010, 7(6): e1000287.
165. Ross DA, Chagalucha J, Obasi AI, Todd J, Plummer ML, Cleophas-Mazige B et al. Biological and behavioural impact of an adolescent sexual health intervention in Tanzania: a community randomized trial. *AIDS*, 2007, 21(14): 1943–1955.
166. Harper CC, Cheong M, Rocca CH, Darney PD, Raine TR. The effect of increased access to emergency contraception among young adolescents. *Obstet Gynecol*, 2005, 106(3): 483–491.
167. Franklin VL, Waller A, Pagliari C, Greene SA. A randomized controlled trial of Sweet Talk, a text-messaging system to support young people with diabetes. *Diabet Med*, 2006, 23(12): 1332–1338.
168. Chernick LS, Westhoff C, Ray M, Garcia M, Garth J, Santelli J et al. Enhancing referral of sexually active adolescent females from the emergency department to family planning. *J Womens Health (Larchmt)*, 2015, 24(4): 324–328.
169. Elliott L, Henderson M, Nixon C, Wight D. Has untargeted sexual health promotion for young people reached its limit? A quasi-experimental study. *J Epidemiol Community Health*, 2013, 67(5): 398–404.
170. Funck-Brentano I, Dalban C, Veber F, Quartier P, Hefez S, Costagliola D et al. Evaluation of a peer support group therapy for HIV-infected adolescents. *AIDS*, 2005, 19(14): 1501–1508.
171. Gilmer TP, Ojeda VD, Fawley-King K, Larson B, Garcia P. Change in mental health service use after offering youth-specific versus adult programs to transition-age youths. *Psychiatr Serv*, 2012, 63(6): 592–596.
172. Ngo AD, Ha TH, Rule J, Dang CV. Peer-based education and the integration of HIV and sexual and reproductive health services for young people in Vietnam: evidence from a project evaluation. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80951.
173. Olson AL, Gaffney CA, Lee PW, Starr P. Changing adolescent health behaviors: the healthy teens counseling approach. *Am J Prev Med*, 2008, 35(5 Suppl): S359–S364.
174. Teasdale CA, Chege D, Fayorsey R, Abrams EJ. Impact of youth and adolescent friendly services on retention of 10-24 year olds in HIV care and treatment programs in Kenya. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2016, 71(2): e56–e59.
175. Davila JA, Miertschin N, Sansgiry S, Schwarzwald H, Henley C, Giordano TP. Centralization of HIV services in HIV-positive African-American and Hispanic youth improves retention in care. *AIDS Care*, 2013, 25(2): 202–206.
176. Deogan C, Ferguson J, Stenberg K. Resource needs for adolescent friendly health services: estimates for 74 low- and middle-income countries. *PLoS One*, 2012, 7(12): e51420.
177. Kempers J, Ketting E, and Lesco G. Cost analysis and exploratory cost-effectiveness of youth-friendly sexual and reproductive health services in the Republic of Moldova. *BMC Health Serv Res*, 2014, 14: 316.
178. Mark D, Andrade C, Armstrong A, Runciman T, Penazzato M, Hatane L et al. Availability of appropriate HIV treatment and care services for adolescents in sub-Saharan Africa: a situational analysis. Conducted Sept 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/189977/1/WHO_HIV_2015.36_eng.pdf?ua=1, accessed 15 February 2016).

179. Bernays S, Papparini S, Rhodes T, Seeley J. Summary report to address PICO questions for young people living with HIV: findings from the ARROW and BREATHER qualitative research projects in Uganda, Zimbabwe, USA, UK and Ireland. On behalf of Breather and ARROW social science teams. May 2015.
180. Wolmarans L, Van der Kwaak A, Beanland R. National HIV programme managers' perspectives on implementing interventions for treating and preventing HIV infection. Conduct of a survey to update the World Health Organization's consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection 2015. Royal Tropical Institute KIT Health and Education (Web Supplement B).
181. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/keypopulations/en/>, accessed 1 November 2015).
182. Brown C, Lilford R. Evaluating service delivery interventions to enhance patient safety. *BMJ*, 2008, 337: a2764.
183. WHO global strategy on people-centred and integrated health services. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/people-centred-care/globalstrategy/en/>, accessed 15 February 2016).
184. People-centred and integrated health services: an overview of the evidence. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/people-centred-care/evidenceoverview/en/>, accessed 1 November 2015).
185. Heiby J. The use of modern quality improvement approaches to strengthen African health systems: a 5-year agenda. *Int J Qual Health Care*, 2014, 26(2): 117–23.
186. A model quality assurance system for procurement agencies: recommendations for quality assurance systems focusing on prequalification of products and manufacturers, purchasing, storage and distribution of pharmaceutical products. Geneva: World Health Organization; 2007 (Technical Report Series, No. 937; <http://www.who.int/medicines/publications/ModelQualityAssurance.pdf>, accessed 31 October 2015).
187. WHO, Interagency Task Team on Prevention and Treatment of HIV Infection in Pregnant Women, Mothers and Their Children (IATT), UNICEF. Factsheet on lopinavir and ritonavir oral pellets 40 mg/10 mg. UNICEF, WHO. 2015 (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVrFactsheet-Final-30-September-2015.pdf>, accessed 16 October 2015).
188. WHO, US CDC. Improving the quality of HIV-related point-of-care testing: ensuring the reliability and accuracy of test results. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/handbook-point-of-care-testing/en/>, accessed 18 January 2016).

7. МОНІТОРИНГ ТА ОЦІНЮВАННЯ

7.1. Вступ

У міру того, як країни адаптуватимуть та впроваджуватимуть цю настанову, в межах механізмів та систем МіО необхідно збирати та аналізувати інформацію для обґрунтування, впровадження та максимізації впливу нових рекомендацій. МіО допоможе керівникам програм оцінити ефективність втручань та перенаправлення між послугами на всіх рівнях каскаду послуг із тестування, профілактики, лікування і догляду у зв'язку з ВІЛ-інфекцією та пов'язаних із нею захворювань. Отримання такої інформації є вкрай важливим для виявлення перешкод або прогалин у роботі програми та прийняття відповідних заходів для попередження проблеми виходу клієнтів з-під нагляду. Системи моніторингу клієнтів також мають важливе значення для підтримки людей, які отримують лікування протягом тривалого часу, а також у випадках зміни клієнтом медичного закладу чи району проживання, з огляду на забезпечення їх утримання у системі лікування. У міру розвитку програм, моніторинг результатів лікування, а саме – токсичності та небажаних явищ, ВІЛ ЛР, вірусологічної супресії, смертності, виживання та захворюваності на індивідуальному рівні та на рівні групи населення, також є вкрай важливими для оцінювання та оптимізації впливу державних програм.

Збір даних можна проводити на різних рівнях, зокрема отримувати їх зі стандартних звітів, які надають всі медичні заклади та контрольні ділянки, з медичних інформаційних систем районного рівня, з досліджень певних груп населення, з даних щодо епідеміологічного нагляду, із спостережень за когортами ЛЖВ та періодичного оцінювання. Моніторинг вхідних даних програм та процесів також можна здійснювати шляхом дослідження роботи закладів або за допомогою оновлених переліків наявних послуг, документування щодо проведення навчання персоналу та моніторингу наявності лікарських засобів для лікування та діагностики ВІЛ у різних географічних місцевостях та на різних рівнях закладів. У випадках, коли проведення планового моніторингу є недоцільним або неможливим, можна розглянути можливість проведення спеціальних досліджень.

При виборі найкращих шляхів збирання даних необхідно вживати заходів для перегляду поточних систем моніторингу, наприклад, за рахунок покращення зв'язків між моніторингом послуг щодо лікування ТБ і АРТ та впровадженням моніторингу ВІЛ ЛР до стандартних медичних інформаційних систем.

Залучення громадянського суспільства до заходів МіО також є вкрай важливим для кращого розуміння успіхів та невдач, зокрема при визначенні вирішальних факторів, уявлень, цінностей та досвіду ЛЖВ, ключових груп населення та ширшої громади при оцінюванні та використанні послуг.

7.2. Відбір показників

У 2015 р. ВООЗ було опубліковано «Зведену стратегічну інформаційну настанову щодо ситуації з ВІЛ-інфекцією у секторі охорони здоров'я», яка містила всеосяжні рекомендації щодо впровадження у сфері охорони здоров'я моніторингу заходів для боротьби із ВІЛ на національному та світовому рівнях, зокрема застосування АРВ-препаратів для лікування та профілактики (1).

У цій настанові запропоновано 50 національних, зокрема 10 глобальних, показників для допомоги у проведенні моніторингу ефективності програм ВІЛ та оцінюванні впливу таких програм на всіх рівнях каскаду послуг з тестування, профілактики, лікування та догляду.

П'ятдесят національних показників ефективності програм можна використовувати для визначення статусу епідемії ВІЛ та розроблення шляхів вдосконалення реагування на ВІЛ. Країнам слід обрати відповідні показники для включення до національної системи МіО, враховуючи специфіку місцевого контексту та послуг, що надаються. Зазвичай країни збирають дані за всіма цими показниками для отримання предметного, але всебічного, огляду, що допоможе у відстеженні та керуванні програмою ВІЛ. Для забезпечення узгодженості показників, ВООЗ рекомендовано дотримання при звітуванні всіма країнами та донорами однакових визначень таких показників, які було погоджено з основними партнерами та під час розширених консультацій з представниками країн. Показники національних програм, які мають особливе значення для впровадження цієї настанови, включають ті, що пов'язані з такими аспектами:

- надання послуг для ключових груп населення;
- ДКП та ПКП;
- надання ПТВ;
- перенаправлення, залучення та утримання у системі лікування;
- надання АРТ;
- лікування та догляд для вагітних жінок та жінок, що годують груддю (ППМД);
- лікування та догляд у зв'язку з ВІЛ для дітей;
- коінфекція ВІЛ/ТБ;
- інші супутні захворювання та коінфекції;
- моніторинг токсичності;
- ВІЛ ЛР;
- вірусологічна супресія;
- оцінювання впливу (смертність, поширеність та захворюваність).

Детальні таблиці з показниками для кожної з цих програмних областей за всіма рівнями каскаду послуг із тестування, профілактики, лікування та догляду у зв'язку з ВІЛ-інфекцією наведено у другому розділі «Зведеної

стратегічної інформаційної настанови щодо ситуації з ВІЛ-інфекцією у секторі охорони здоров'я» ВООЗ 2015 р.

Десять глобальних показників входять до 50 запропонованих національних показників та надають важливу інформацію, необхідну для визначення ключових питань щодо покращення відповіді сектору охорони здоров'я на ВІЛ. Кожен з цих показників відображає один із ключових рівнів каскаду послуг із тестування, профілактики, лікування та догляду. Разом 10 глобальних показників складають мінімальний набір інформації, необхідної для звітування на світовому рівні. Для забезпечення загальної платформи для проведення моніторингу на світовому рівні та порівняння показників між країнами керівникам національних програм слід включити 10 глобальних показників до переліку національних показників, обраних для системи МіО. Десять показників наведено у таблиці 7.1.

Таблиця 7.1. Десять глобальних показників відповіді сектору охорони здоров'я на ВІЛ

Показник	Зв'язок із каскадом	Обґрунтування для глобального моніторингу	Розбивка	Джерела та проблеми
1. ЛЖВ Кількість та % дорослих та дітей, які живуть з ВІЛ Ч: кількість ЛЖВ З: група населення	Цільова група населення для каскаду послуг при ВІЛ; виступає чисельником або знаменником для декількох інших оціночних показників у каскаді послуг	Відображає стан епідемії та потребу у послугах	Стать, вік, ключові групи населення ¹⁵ , статус вагітності, відповідність критеріям для початку АРТ, поширеність ВІЛ серед людей з ТБ (LINK.5), місцезнаходження	NEEDS.1 ¹⁶ Отримуються з даних про нагляд, з досліджень та програмних даних, огляду «знай свою епідемію», узгоджене на міжнародному рівні моделювання
2. Державне фінансування на заходи боротьби із ВІЛ % державних витрат у загальній структурі витрат на боротьбу з ВІЛ	Важливо для сталого фінансування відповіді на проблему ВІЛ	Використовується для оцінювання зацікавленості і відповідальності уряду та визначення прогалин у фінансуванні	Ключові та інші цільові групи населення, програмні категорії, зокрема профілактика, лікування та догляд	RES.31 Рахунки за медичні послуги та оцінювання національних витрат на боротьбу з ВІЛ можуть допомогти задокументувати витрати та

¹⁵ Специфічні для ключових груп населення дані здебільшого неможливо зібрати шляхом стандартного моніторингу, тому необхідно проводити дослідження.

¹⁶ Такі позначення як NEEDS.1 у колонці, вказують на конкретні показники, зазначені у «Зведеній стратегічній інформаційній настанові щодо ситуації з ВІЛ-інфекцією у секторі охорони здоров'я» ВООЗ 2015 р.

Показник	Зв'язок із каскадом	Обґрунтування для глобального моніторингу	Розбивка	Джерела та проблеми
Ч: витрати з державного бюджету на боротьбу з ВІЛ З: всього витрачається на боротьбу з ВІЛ				відстежити тенденції
3. Профілактика за ключовою групою населення а) для РКС, % тих, хто повідомляє про використання презервативу з останнім клієнтом б) для ЧСЧ, % тих, хто повідомляє про використання презервативу під час останнього анального статевого акту з чоловіком с) для ЛВІН, кількість голків та шприців, розподілених на одну людину д) для загальної групи населення, % жінок та чоловіків віком від 15 до 49 років, які використовували презерватив під час останнього статевого акту	Відображає профілактичні втручання серед ключових груп населення та загального населення з метою контролю ризику передачі ВІЛ, а також профілактики виникнення нових випадків інфікування ВІЛ	Використання презервативу під час статевого акту з нерегулярним партнером або партнером з високим ризиком інфікування та забезпечення чистими голками і шприцями свідчить про ключові втручання, які можна послідовно визначати в усіх країнах	Стать (жінка, чоловік, трансгендерна людина), вік, місцезнаходження	а) PREV.1.a б) PREV.1.b в) KPOP.2 г) PREV.1.d Дані збирають шляхом проведення досліджень; інтерпретують відповідно до охоплення та вибірки дослідження; необхідно включити застосування ДКП, якщо це доцільно

Показник	Зв'язок із каскадом	Обґрунтування для глобального моніторингу	Розбивка	Джерела та проблеми
4. ЛЖВ, яким встановлено діагноз % ЛЖВ, яким поставлено діагноз Ч: кількість ЛЖВ, яким встановлено діагноз та які отримали результати З: кількість ЛЖВ	Встановлення діагнозу та наявність позитивного ВІЛ-статусу є передумовою для лікування та догляду; також тестування на ВІЛ може спонукати до застосування профілактичних заходів як серед ВІЛ-позитивних, так і серед ВІЛ-негативних людей	Тестування на ВІЛ є ключовим втручанням щодо ефективного реагування на ВІЛ	Стать, вік, ключові групи населення, вагітні жінки, люди з ТБ, інші цільові групи населення, місцезнаходження	HTS.1 Проведення моніторингу щодо відсотку ЛЖВ у певній групі населення, серед якого було проведено тестування, зокрема: а) у ключових групах населення; б) серед вагітних жінок; с) серед клієнтів з ТБ; інформація, отримана за допомогою програмних даних, дослідження певних груп населення та проведення спеціальних досліджень, що зосереджуються на окремих групах населення
5. Охоплення послугами щодо ВІЛ Кількість та % ЛЖВ, що отримують послуги щодо ВІЛ (зокрема АРТ) Ч: кількість ЛЖВ, що отримували послуги щодо ВІЛ протягом	Відображає перенаправлення для отримання медичних послуг шляхом визначення охоплення лікуванням ВІЛ, а також прогрес у досягненні загального доступу до медичної допомоги (зокрема АРТ)	Допомагає відстежувати глобальні тенденції щодо охоплення послугами з догляду та лікування усіх груп ЛЖВ	Стать, вік, ключова група населення, статус лікування (наприклад, до АРТ або отримує АРТ), місцезнаходження	LINK.2 Чисельник базується на програмних даних щодо кількості ЛЖВ, що проходять клінічні або лабораторні обстеження чи отримують АРТ, використовуючи цей показник як індикатор отримання

Показник	Зв'язок із каскадом	Обґрунтування для глобального моніторингу	Розбивка	Джерела та проблеми
останніх 12 міс АБО визначення кількості клітин CD4 чи визначення вірусного навантаження АБО наразі отримують АРТ З: кількість ЛЖВ				допомоги; знаменник зазвичай обчислюють
6. Наразі отримують АРТ Кількість та % ЛЖВ, що отримують АРТ Ч: кількість ЛЖВ, що отримують АРТ З: кількість ЛЖВ	Визначає, якою мірою задоволені потреби у АРТ	Відстежує тенденції щодо охоплення АРТ на національному та глобальному рівнях	Стать, вік, ключова група населення, схема, місцезнаходження	ART.3 Чисельник базується на програмних статистичних даних; знаменник, зазвичай обчислюють за допомогою моделі, що є сумісною на міжнародному рівні; для забезпечення сумісності звітування на глобальному рівні показник «ЛЖВ» використовують як знаменник; для застосування на рівні країни, охоплення також слід обчислювати шляхом застосування критеріїв для початку АРТ з метою обчислення знаменника (ART.2)

Показник	Зв'язок із каскадом	Обґрунтування для глобального моніторингу	Розбивка	Джерела та проблеми
7. Утримання клієнта на АРТ % ЛЖВ, що отримують АРТ та залишаються на АРТ через 12 міс після початку лікування Ч: кількість живих клієнтів, що отримують АРТ через 12 міс (або 24, 36, 48, 60 міс тощо) після початку АРТ З: кількість клієнтів, що розпочали АРТ за 12 міс (або 24, 36, 48, 60 міс тощо) до початку звітнього року. Сюди входять клієнти, що померли на початку лікування, особи, що припинили лікування, та клієнти, що вийшли з-під нагляду, станом на 12 міс (або 24, 36, 48, 60 міс тощо).	АРТ необхідно отримувати до кінця життя; утримання клієнта на АРТ є дуже важливим для досягнення бажаних результатів застосування каскаду послуг, пов'язаних з ВІЛ	Визначає якість послуг та безперервне залучення ЛЖВ до отримання АРТ	Стать, вік, вагітність або годування груддю на момент початку АРТ; факультативно: коінфекція з ТБ також на 24-му, 36-му місяці та впродовж тривалішого періоду	ART.5 Відстежує когорту ЛЖВ, що розпочинають АРТ; необхідно проводити систематичне визначення осіб, що вийшли з-під нагляду, для виявлення реальних результатів, зокрема даних щодо смертності
8. Вірусологічна супресія % ЛЖВ, що мають вірусологічну супресію	Визначає відсоток людей, що отримують АРТ та мають пригнічення вірусного навантаження;	Вірусологічна супресія свідчить про успіх лікування та зниження рівня потенційної передачі ВІЛ	Стать, вік, місцезнаходження	VLS.3 Отримання даних щодо вірусологічної супресії у різних групах населення, що

Показник	Зв'язок із каскадом	Обґрунтування для глобального моніторингу	Розбивка	Джерела та проблеми
Ч: кількість ЛЖВ на АРТ з пригніченим вірусним навантаженням (<1000 копій/мл) З (група населення): кількість ЛЖВ, що отримували АРТ протягом останніх 12 міс. З (на основі програми): кількість ЛЖВ на АРТ, яким проводили визначення вірусного навантаження протягом останніх 12 міс	великий відсоток людей із супресією вірусного навантаження свідчить про низький рівень подальшої передачі ВІЛ; також потрібно проводити моніторинг супресії вірусного навантаження серед когорт через 12 міс початку АРТ (VL.1)			отримують АРТ; цей показник також можна оцінити за часом з початку АРТ по групах; вірусологічна супресія визначається як <1000 копій/мл
9. Пов'язана із СНІДом смертність Кількість пов'язаних із СНІДом смертей на 100 000 населення Ч: загальна кількість людей, що померли через пов'язані зі СНІДом захворювання за 12 міс З: група населення (100 000)	Визначає кінцеву кількість негативних наслідків захворювання та невдачі догляду та лікування	Виявляє тенденції щодо смертності серед ЛЖВ; можна порівняти з іншими показниками смертності	Стать, вік, ВІЛ-позитивні з ТБ, місцезнаходження	ІМР.1 Аналіз даних щодо смертності у виборці та за місцем розташування; постійне покращення обліку природнього руху населення сприятиме вимірюванню цього показника; кількість смертельних випадків можна порівняти з кількістю ЛЖВ для визначення тенденцій
10. Нові випадки інфікування	Відображає вплив	Цей показник є важливим для	Стать, вік, шлях передачі (для	ІМР.2

Показник	Зв'язок із каскадом	Обґрунтування для глобального моніторингу	Розбивка	Джерела та проблеми
Частота виникнення нових випадків ВІЛ-інфекції: кількість нових випадків ВІЛ-інфекції на 1000 людей неінфікованого населення Ч: кількість нових випадків З: 1000 людей неінфікованого населення, тобто, загальна кількість населення мінус кількість ЛЖВ	профілактики та лікування ВІЛ	моніторингу тенденцій епідемії, виявляє можливі зміни у структурі епідемії та допомагає у прогнозуванні потреб	дітей), ключові групи населення, інші цільові групи населення, місцезнаходження	Обчислення проводять на основі моделей, узгоджених на міжнародному рівні, по групах та за даними щодо поширеності ВІЛ за віком; прогнозується напрямок розвитку епідемії

Умовні позначення: Ч – чисельник, З – знаменник.

Джерело: Consolidated guidelines for strategic information for HIV in the health sector. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en>).

7.3. Збір та розбивка даних

Розбивка даних за віком, статтю, ключовими групами населення, статусом вагітності та годування груддю є дуже важливою для аналізу обраних показників. Розбивка дає можливість зосередитися на тому, щоб відповідь країни була найдієвішою.

Слід зберігати конфіденційність всіх зібраних даних, зокрема щодо ключових груп населення, які стикаються із значною проблемою стигматизації та дискримінації. Всі дані слід зберігати надійно, а співробітники, які їх збирають та зберігають, повинні пройти відповідне навчання для забезпечення конфіденційності.

7.4. Перегляд та посилення систем моніторингу та оцінювання

Рекомендації, наведені у цій настанові, можуть потребувати певної адаптації системи МіО, зокрема:

- об'єднання та визначення пріоритетності показників для забезпечення послідовності звітування під час оновлення планів МіО;
- інвестування у джерела даних та пріоритетні напрямки нагляду для посилення якості даних;

- планування розбивки та розвиток потенціалу з метою проведення аналізу для оцінювання даних з урахуванням зв'язку між ними за всіма рівнями каскаду сектору охорони здоров'я;
- використання даних для прийняття рішень у межах регулярних переглядів програми;
- оцінювання впливу кожного рівня каскаду на результати для отримання доказів та покращення відповіді;
- адаптація систем МіО для обґрунтування оцінювання результатів для різних моделей надання допомоги, зокрема ідентифікаторів клієнтів для покращення рівня подальшого спостереження та відстеження.

В розділі 3 «Зведеної стратегічної інформаційної настанови щодо ситуації з ВІЛ-інфекцією у секторі охорони здоров'я» ВООЗ 2015 р. наведено рекомендації щодо п'яти ключових джерел стратегічної інформації, які відображають ситуацію з ВІЛ у секторі охорони здоров'я (блок 7.1). Найважливіші елементи для оцінювання надання допомоги на різних рівнях каскаду залежатимуть від інтеграції різних джерел даних. Регулярний моніторинг клієнтів та повідомлення про випадки ВІЛ формують основу даних, необхідних для оцінювання надання медичних послуг у межах каскаду, а також при переході клієнтів з одного закладу до іншого. Для створення життєздатних систем МіО, які можуть точно оцінити надання медичних послуг у межах каскаду та врахувати нові рекомендації, наведені у цій настанові, необхідно:

- покращити моніторинг залучення та утримання клієнтів у системі лікування ВІЛ;
- забезпечити точний облік перенаправлень між закладами охорони здоров'я та зняття з-під нагляду;
- оновити елементи даних, необхідних для моніторингу клієнтів відповідно до нових рекомендацій (наприклад, лікування всіх ЛЖВ незалежно від кількості клітин CD4, надання ПҚП, зміни у схемах лікування, моніторинг вірусного навантаження та частоти візитів до медичного закладу й аптеки);
- переглянути категорії розбивки даних, зв'язків та взаємодії між системами моніторингу АРВ-препаратів для ППМД, ТБ та АРТ;
- перейти на електронні системи, якщо це є доцільним.

Блок 7.1. Огляд п'яти ключових джерел отримання стратегічної інформації щодо ситуації з ВІЛ у секторі охорони здоров'я

1. Система звітності закладів та інформаційних заходів (мінімальний обсяг даних, що збирають на постійній основі)

Дані щодо моніторингу клієнтів: отримують з карток клієнтів. Дані вносять до електронної бази даних або ведуть паперовий облік, переносять до рукописних реєстрів та об'єднують у форми регулярної звітності. Сюди входять лабораторні та аптечні дані.

Дані щодо випадків ВІЛ: отримують за допомогою заходів щодо регулярного нагляду, на основі даних про нові випадки ВІЛ, наданих

зкладами та надавачами медичних послуг на національному рівні, бажано у формі окремих електронних записів з ключовою інформацією (вік, стать, шлях передачі, кількість клітин CD4 та вірусне навантаження на момент виявлення ВІЛ).

Дані щодо інформаційних заходів: отримують на основі записів, що ведуться неурядовими організаціями, які проводять інформаційні заходи, та/або громадськими медичними працівниками та спеціалістами (вони можуть відноситись або не відноситись до медичних закладів), що проводять інформаційні заходи щодо підходу за принципом «рівний–рівному», тестування на ВІЛ (або направляють на тестування) та перенаправлення для отримання медичних послуг певних груп населення (наприклад, ключових груп населення, вагітних жінок та немовлят, що контактують з ВІЛ) або у певних місцевостях.

2. Адміністративні джерела (регулярний, періодичний та одноразовий збір даних)

Фінансові дані та дані щодо систем охорони здоров'я: бюджети, фінансовий облік, рахунки за медичні послуги, національне оцінювання витрат на боротьбу зі СНІДом, дані з систем управління закупівлями та постачанням, дані щодо людських ресурсів та ключові політики, пов'язані з ВІЛ, лікуванням та доглядом.

Перелік закладів (з унікальними ідентифікаторами закладів).

3. Дослідження певних груп населення (проводять періодично)

Загальна група населення: наприклад, опитування щодо демографічних показників та стану здоров'я, опитування за індикаторами СНІДу, опитування за декількома кластерами індикаторів.

Ключові групи населення: комплексний біологічний та поведінковий нагляд.

4. Оцінювання закладів (проводять періодично)

Перепис або дослідження закладів: наприклад, оцінювання наявності послуг та готовності до їх надання, оцінювання щодо надання послуг, дослідження щодо ВІЛ ЛР перед лікуванням та набутої ВІЛ ЛР.

Дані епідеміологічного нагляду: збирають протягом тривалого періоду на дозорних ділянках.

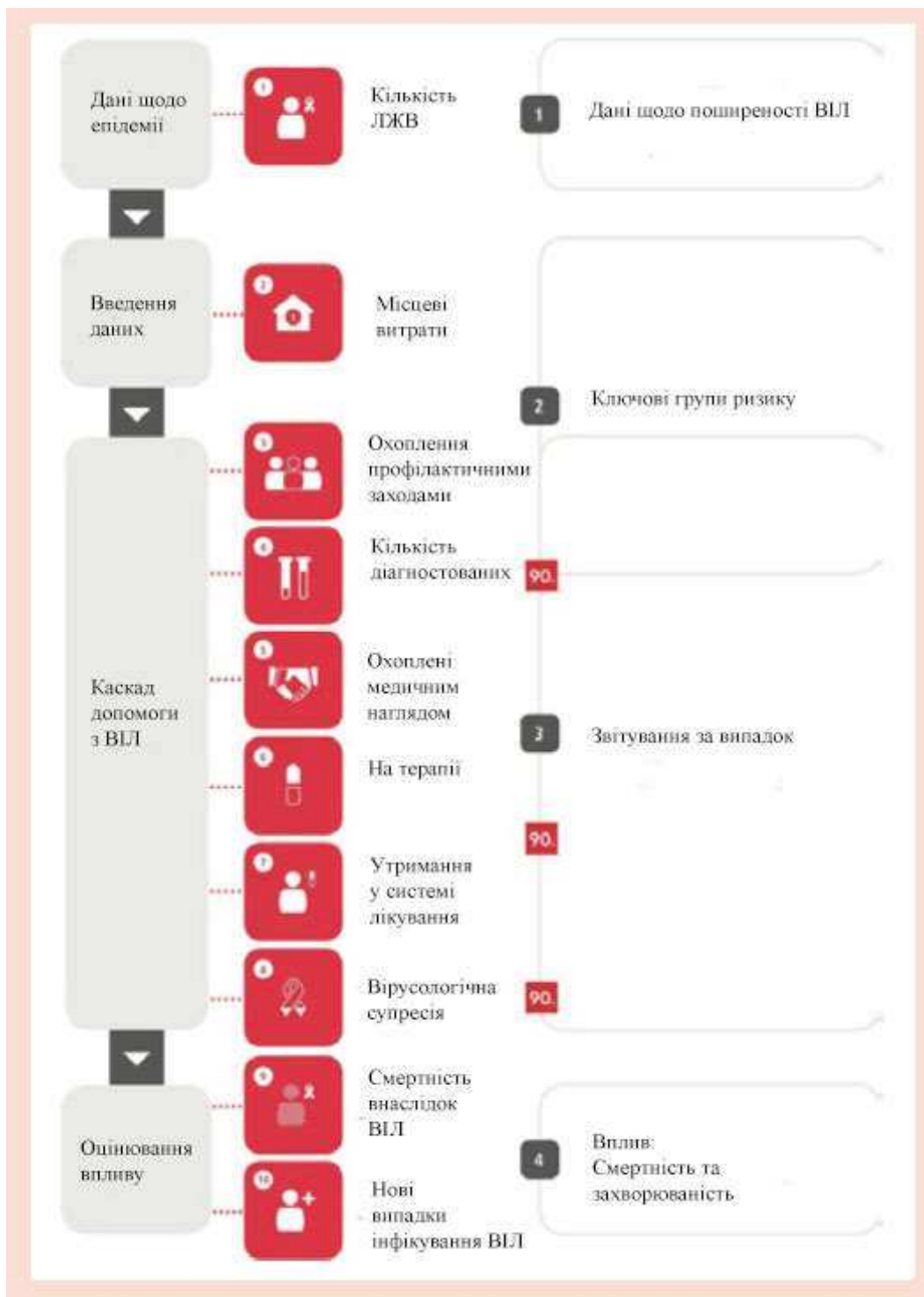
5. Облік природного руху населення (дані збирають постійно, з обов'язковим документуванням)

Система реєстрації актів громадського стану: записи щодо народження, смерті; записи щодо смерті можуть містити інформацію про причину смерті.

Джерело:

Consolidated guidelines for strategic information for HIV in the health sector. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en>).

Зв'язок між наведеними вище п'ятьма основними джерелами стратегічної інформації та десятьма ключовими загальними показниками каскаду послуг щодо ВІЛ наведено на рисунку 7.1.



Джерело:

Рисунок 7.1. Глобальні індикатори для сектору охорони здоров'я

7.5. Оцінювання, зокрема вплив та ефективність програми

Загальною метою проведення МiО є отримання даних для прийняття рішень на всіх етапах циклу впровадження програм боротьби з ВІЛ. Регулярний перегляд програм дозволяє використовувати дані у прийнятті рішень та покращенні надання послуг з профілактики та лікування. Таким чином, стандартний моніторинг слід доповнити систематичним оцінюванням та переглядом програм боротьби з ВІЛ для визначення їх ефективності загалом або стосовно певних пріоритетних питань. Соціологічні дослідження та оцінювання щодо впровадження також важливі при визначенні уявлень та цінностей отримувачів послуг та громад, зокрема виявленні перешкод та факторів, що уможливають отримання послуг, а також оцінюванні загального досвіду щодо надання та отримання послуг.

7.5.1. Аналіз каскаду надання послуг

Визначені показники допомагають у проведенні аналізу на всіх рівнях каскаду послуг із тестування, профілактики, лікування та догляду у зв'язку з ВІЛ-інфекцією. Аналізування каскаду послуг щодо ВІЛ допомагає визначити тенденції, результати, прогалини та перешкоди у наданні послуг, прийняти рішення та розробити заходи із вдосконалення. Каскад, запропонований у «Зведеній стратегічній інформаційній настанові щодо ситуації з ВІЛ-інфекцією у секторі охорони здоров'я» ВООЗ 2015 р., дозволяє поєднати окремі показники між собою та з результатами і впливом. Аналіз каскаду може бути когортним або профільним.

На різних рівнях національної системи охорони здоров'я інформаційні потреби можуть бути різними, проте всі національні стратегічні плани боротьби з ВІЛ повинні мати чітку схему щодо ефективного використання наявних даних у прийнятті рішень.

Регулярний перегляд програм повинен оцінювати кожен рівень каскаду послуг із тестування, профілактики, лікування та догляду для визначення та вимірювання результативності, виявлення прогалин, тенденцій щодо смертності та захворюваності.

7.6. Інші ключові аспекти моніторингу

7.6.1. Моніторинг токсичності антиретровірусних препаратів

У людей, що приймають АРВ-препарати, може розвинути токсичність до одного або більше АРВ-препаратів, або до інших лікарських засобів, які вони приймають. Основні види токсичності, пов'язаної із застосуванням АРВ-препаратів, наведено у розділі 4.6.2. Оскільки більше людей починають АРТ раніше та отримують лікування довше, моніторинг токсичності повинен стати основним компонентом програм лікування та профілактики. Відомо, що

пов'язана з АРВ-препаратами токсичність є основною причиною відсутності прихильності до АРТ, припинення лікування або заміни препаратів. Стандартний моніторинг надає дані щодо захворюваності та клінічної значущості серйозних токсичностей АРВ-препаратів та їхнього впливу на прихильність, результати лікування та утримання клієнтів у системі лікування. ВООЗ рекомендує доповнювати стандартний моніторинг токсичності активним наглядом за токсичністю на дозорних ділянках шляхом впровадження спеціальних досліджень та опитувань.

ВООЗ рекомендує країнам застосовувати стандартизований підхід щодо інтеграції моніторингу токсичності до систем МіО. Цей підхід визначає мінімальний набір елементів даних для звітування щодо масштабу токсичності та її впливу на припинення лікування.

Стандартний моніторинг токсичності АРВ-препаратів

Ключовим показником для стандартного моніторингу токсичності є «відсоток людей, що отримують АРТ та мають прояви токсичності, яка обмежує лікування, що визначається як небезпечне для життя захворювання з госпіталізацією, ризиком інвалідності чи смертності, або такої токсичності, що призводить до припинення лікування або заміни препаратів». У 2015 р. ВООЗ було визначено цей показник для моніторингу національних програм. Розбивка за схемою АРТ, статтю, віком, статусом вагітності, наявністю коінфекції ВІЛ/ТБ та, за наявності даних, за ключовими групами населення із застосуванням даних з карток клієнтів та реєстрів АРТ дає додаткову інформацію щодо груп населення з високим ризиком розвитку токсичності через фактори навколишнього середовища та поведінкові фактори, супутні захворювання та одночасний прийом інших препаратів. Також важливо оцінювати токсичність у контексті загальних причин прихильності до лікування та виходу з-під нагляду.

Нагляд за токсичністю, пов'язаною з АРВ-препаратами

За необхідності отримання більшої кількості даних для обґрунтування політик та покращення результатів лікування, ВООЗ рекомендовано посилити нагляд за токсичністю основних АРВ-препаратів на дозорних ділянках. ВООЗ наведено рекомендації щодо проведення спеціальних досліджень у двох основних сферах:

- Активний нагляд за конкретними токсичностями АРВ-препаратів в існуючих дозорних когортах. Перевага проведення активного нагляду за токсичністю у рамках існуючих когорт, створених у країні з метою проведення МіО, полягає в тому, що ці когорти мають надійну систему документування клінічних даних та даних щодо токсичності. Зосередженість на одному препараті або на частоті виникнення ключових токсичностей підвищить точність оцінювання.
- Нагляд за проявами токсичності АРВ-препаратів під час вагітності та годування груддю включає проспективний реєстр прийому АРВ-препаратів під час вагітності, де реєструють прояви токсичності у вагітних жінок та новонароджених, системи нагляду за вродженими

вадами для оцінювання результатів пологів, а також проспективний моніторинг у когортах «мати–дитина» для виявлення токсичності від народження до закінчення періоду грудного вигодовування.

ВООЗ пропонує технічні рекомендації, які допоможуть у проведенні моніторингу токсичності при стандартному МіО або за допомогою спеціальних досліджень за посиланням: http://www.who.int/hiv/topics/arv_toxicity/en/index.html.

Опубліковане у березні 2014 р. доповнення до «Зведеної настанови із застосування антиретровірусних препаратів» ВООЗ містить окремі розділи щодо включення нагляду за токсичністю до програм проведення АРТ та нагляду за токсичністю АРВ-препаратів під час вагітності і годування груддю (2). ВООЗ також було розроблено серію технічних інструкцій щодо моніторингу токсичності АРВ-препаратів (3).

Особливі аспекти щодо вагітних жінок та жінок, що годують груддю

За рекомендаціями ВООЗ, стандартний моніторинг токсичності АРВ-препаратів під час вагітності та годування груддю повинен зосереджуватися на трьох аспектах:

- небажані результати для матері: моніторинг пов'язаної з АРТ токсичності, що обмежує лікування у вагітних жінок;
- небажані результати пологів: внутрішньоутробний моніторинг токсичності плода, яка може проявлятися як мертвонародження, низька маса тіла при народженні, значні вроджені вади або рання смерть новонародженого;
- небажані результати для новонароджених та дітей: моніторинг стану здоров'я немовлят та дітей молодшого віку, які мали контакт з АРВ-препаратами через грудне молоко, зокрема виявлення будь-якого впливу на показники росту та розвитку. Моніторинг несприятливих результатів пологів можна проводити у плановому режимі шляхом введення додаткового показника до національної системи МіО. Проведення формального оцінювання вважається доцільним, якщо є повідомлення про частоту випадків передчасних пологів (<37 тижнів), що дорівнює або перевищує їхню очікувану частоту.

7.6.2. Нагляд за резистентністю до лікарських засобів

У міру розширення масштабів АРТ, поява значної ВІЛ ЛР на рівні населення стала глобальною проблемою. ВІЛ ЛР загрожує ефективності АРТ та стійкому зниженню пов'язаної з ВІЛ захворюваності та смертності. За даними глобального звіту ВООЗ щодо ВІЛ ЛР у 2012 р. (4), рівень ВІЛ ЛР повільно підвищується. Резистентність ще не досягла рівня, який ставить під загрозу ефективність програм АРТ, але тенденція викликає занепокоєння та починають поступати сигнали щодо високих рівнів резистентності до ННІЗТ серед ЛЖВ, які починають АРТ. Впровадження заходів для уповільнення розвитку ВІЛ ЛР має пріоритетне значення. ВООЗ рекомендовано інтегрувати профілактику та оцінювання ВІЛ ЛР до кожної національної програми боротьби із ВІЛ.

Стандартний моніторинг індикаторів раннього попередження ВІЛ ЛР

Комплексний нагляд за ВІЛ ЛР включає стандартний моніторинг ефективності програми АРТ у медичних закладах за допомогою визначення РПП та проведення періодичних досліджень ВІЛ ЛР у конкретних групах населення. Стратегія ВООЗ щодо ВІЛ ЛР (3) (розроблена у 2005 р. та переглянута в 2015 р.) заохочує до моніторингу ключових РПП та їхнього застосування для підвищення якості. РПП є показниками якості надання допомоги клінічного рівня, які попереджають керівників закладів та програм про умови, які викликають вірусологічну невдачу, та виникнення резистентності на рівні групи населення. ВІЛ ЛР не обов'язково проявляється одразу, якщо показник вказує на низьку ефективність; проте досягнення максимальної ефективності при зміні цих показників може звести до мінімуму ВІЛ ЛР, яку можна попередити, та максимізувати довготривалу вірусологічну супресію на рівні групи населення. РПП включено до рекомендованих ВООЗ показників ефективності АРТ та вірусологічної супресії.

РПП щодо ВІЛ ЛР включає:

- вчасне отримання АРВ-препаратів (опосередкований показник прихильності);
- утримання на АРТ на 12-му місяці;
- вичерпання запасів АРВ-препаратів;
- вірусологічну супресію на 12-му місяці після початку АРТ;
- охоплення дослідженням для визначення вірусного навантаження.

ВООЗ рекомендовано застосовувати методи оцінювання РПП в окремих закладах шляхом вибірки окремих карт клієнтів. Цю рекомендацію буде оновлено у 2016 р. для розкриття питань практичного застосування РПП, включаючи методи, які дозволять проводити репрезентативне оцінювання на національному рівні за допомогою випадкової вибірки закладів, що надають АРТ.

Основним джерелом для звітування за РПП повинні бути стандартні програмні дані. Проте оптимальні стандартні дані можуть бути відсутні. Якщо наявність стандартних даних є меншою, ніж певний відсоток, що є репрезентативним для групи населення, яка відповідає критеріям (наприклад, за деяких умов 70 або 80% застосовують як порогове значення), значення РПП на рівні закладу не слід об'єднувати для отримання національного оцінювання. Залежно від рівня наявності стандартних даних результати можуть бути корисними на регіональному рівні для отримання інформації та покращення програми на місцевому рівні. Аналіз індикаторів та плани дій на основі результатів підтримують оптимізацію лікування ВІЛ та мінімізують виникнення ВІЛ РЛ.

Дослідження резистентності ВІЛ до лікарських засобів

Крім стандартного моніторингу РПП, важливо проводити періодичні дослідження у певних групах населення для обґрунтування вибору схем та прийняття рішень щодо частоти моніторингу вірусного навантаження. Такі

дослідження необхідно включити до національних стратегічних планів боротьби з ВІЛ. ВООЗ надає детальні рекомендації стосовно проведення досліджень щодо ВІЛ ЛР (3). Такі періодичні дослідження дозволяють проводити репрезентативне національне оцінювання поширеності ВІЛ ЛР та відстежувати її прогресування у чотирьох групах населення:

- у людей, що починають АРТ (ВІЛ ЛР до початку лікування): для обґрунтування вибору схеми АРТ першого ряду, схем ДКП та прийняття рішень щодо частоти визначення вірусного навантаження на національному рівні (http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/pretreatment_drugresistance/en) (6);
- у людей, що вже отримують АРТ (набута ВІЛ ЛР): для обґрунтування вибору схеми другого ряду; крім того, дослідження у цій групі населення дають можливість проведення репрезентативного оцінювання утримання клієнтів на лікуванні та вірусологічної супресії на національному рівні (http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/acquired_drugresistance/en) (5);
- у людей з ранньою ВІЛ-інфекцією (передана ВІЛ ЛР): для документування та визначення характеристик передачі резистентного до лікарських засобів вірусу;
- у немовлят та дітей віком до 18 міс: для обґрунтування вибору дитячої схеми першого ряду.

ВООЗ рекомендує країнам приділяти першорядної уваги дослідженням первинної та набутої ВІЛ ЛР, а також оцінювати ВІЛ ЛР до початку лікування кожні три роки, наприклад, у віці 1, 4 та 7 років, а оцінювання набутої резистентності проводити у віці 2, 5 та 8 років. Як варіант, ці два типи обстежень можна об'єднати та провести одночасно. Залежно від типу епідемії, стану національної програми АРТ та ступеня охоплення, країнам слід проаналізувати, в якій послідовності проводити дослідження. Дані щодо ВІЛ ЛР повинні бути доступними для обґрунтування під час прийняття рішень на національному рівні, зокрема при оновленні настанов з проведення АРТ у дорослих та дітей.

В оновленій настанові з нагляду за ВІЛ ЛР 2015 р. наведено додаткову інформацію щодо розроблення національних стратегій моніторингу ВІЛ ЛР (3).

Детальну інформацію щодо ВІЛ ЛР можна знайти на веб-сайті ВООЗ: <http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/en/index.htm>.

Література

1. Consolidated strategic information guidelines for HIV in the health sector. Geneva, World Health Organization. 2015 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/strategic-information-guidelines/en/>, accessed 5 October 2015).
2. Supplement to the 2013 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection. Geneva, World Health Organization. March 2014. See Chapter 12. Surveillance of the toxicity of antiretroviral drugs during pregnancy and breastfeeding and Chapter 13. Surveillance of the toxicity of antiretroviral drugs within ART programmes. (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_march2014/en/, accessed 19 October 2015).

3. HIV Drug Resistance Surveillance Guidance: 2015 UPDATE (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204471/1/9789241510097_eng.pdf?ua=1).
4. WHO HIV drug resistance report 2012. Geneva, WHO. 2012 (<http://www.who.int/hiv/pub/drugresistance/report2012/en/>, accessed 12 October 2015).
5. Surveillance of HIV drug resistance in adults receiving ART. Concept note. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/hiv/topics/drugresistance/protocols/en/>, accessed 19 October 2015).
6. Surveillance of HIV Drug Resistance in adults initiating antiretroviral therapy. Concept Note. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://77www.who.int/hiv>).

8. ПУБЛІКАЦІЯ, РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ТА ОЦІНЮВАННЯ РЕКОМЕНДАЦІЙ

8.1. Публікація

Ця настанова оновлюватиметься повністю або частково кожні три роки. У випадку виникнення змін у доказовій базі або змін у потребах користувачів, буде розглянуто можливість створення технічних оновлень за конкретними питаннями.

Настанова розповсюджуватиметься як друковане видання та в електронному вигляді на веб-сайті ВООЗ. Веб-додатки міститимуть всю підтверджувальну документацію та доказові дані. Аналітичний звіт узагальнює нові рекомендації (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/policy-brief-arv-2015/en>) та підкріплюється різними довідковими матеріалами щодо ключових тем. Розповсюдження підтримуватиметься публікацією обраних систематичних оглядів та доказових даних у наукових журналах, що рецензуються.

8.2. Розповсюдження та впровадження

Штаб-квартира ВООЗ тісно співпрацюватиме з регіональними та місцевими бюро та партнерами із впровадження для забезпечення комунікації й адаптації настанов у країнах шляхом проведення регіональних та субрегіональних засідань. При розгляді оптимальних шляхів впровадження рекомендацій цієї настанови країнам провести планування, враховуючи бюджет, людські ресурси та інші аспекти галузі охорони здоров'я, для визначення наявних ресурсів та систем, а також сфер, які потребують додаткових інвестицій. У контрольному переліку 17.1 (див. Додаток 17) наведено важливі питання, які необхідно врахувати. В цьому процесі необхідно звертатися до аспектів впровадження рекомендацій, які супроводжують кожну з них. Всі рішення необхідно приймати під час відкритого та поінформованого процесу із залученням всіх зацікавлених сторін, а також значущою участю ЛЖВ (див. Додаток 17, контрольний перелік 17.2). Залучення широкого кола зацікавлених сторін до створення та впровадження стратегій, а також проведення МіО, допоможе забезпечити правомірність, прийнятність, ефективність послуг, соціальну рівність та вирішення потреб громад за допомогою впровадження програм боротьби з ВІЛ, які будуть розроблені після адаптації цієї настанови.

Лікування, догляд та підтримку, а також відповідь країн, слід розглядати у ширшому контексті охорони здоров'я та розвитку. Сталість та ефективність програм боротьби з ВІЛ можна значно підвищити шляхом створення і посилення зв'язків з іншими програмами у сфері охорони здоров'я та поза її межами для досягнення суттєвіших результатів розвитку (1). Національним програмам слід визначити основний пакет вискооефективних втручань щодо ВІЛ, які поширюються на весь континуум послуг із тестування, профілактики, лікування та догляду; включити його до гарантованого державою пакету послуг та фінансувати принаймні частково через національну систему фінансування

охорони здоров'я. Пакет надання послуг щодо ВІЛ необхідно адаптувати для різних груп населення, місцевостей та умов, регулярно його переглядати та, за потреби, оновлювати. Враховуючи ймовірну неможливість негайного фінансування всього спектру втручань та послуг, необхідно застосувати підхід прогресивного та поетапного впровадження основних втручань, поступово розширюючи запропонований спектр послуг та охоплення груп населення, а також знижуючи витрати з кишені користувачів.

Наведені у цій настанові рекомендації необхідно розглядати у контексті повного спектру втручань та послуг щодо ВІЛ та у більш широкому сенсі загального гарантованого державою пакету послуг. За наявності окремих національних бюджетів, необхідно буде визначити пріоритетність впровадження пов'язаних з ВІЛ втручань. За відсутності окремого національного бюджету за напрямком ВІЛ, пріоритетність втручань щодо ВІЛ необхідно враховувати, виходячи з усіх основних втручань. Для цього необхідно мати набір чітких критеріїв, які можна використати у межах спектру втручань та послуг щодо ВІЛ, та у більш широкому сенсі щодо загального гарантованого державою пакету послуг.

ВООЗ було розроблено загальну схему для сприяння послідовному впровадженню програм боротьби з ВІЛ та програм боротьби з іншими інфекційними захворюваннями (рисунок 8.1). У схемі наведено структурований підхід щодо аспектів впровадження у контексті програмних потреб та наявних ресурсів. Перелік засобів щодо впровадження публікуватиметься одночасно з цією настановою та включатиме корисні методи для визначення вартості та планування, а також приклади впровадження у країнах.



Рисунок 8.1. Логічна структура для впровадження політик у сферах охорони здоров'я та ВІЛ

Спільною метою відбору, адаптації та впровадження рекомендацій у цій настанові є досягнення та підтримання загальної доступності послуг для забезпечення найвищого впливу щодо епідемії ВІЛ. Таким чином, країни заохочують до встановлення амбіційних цілей та вживання всіх можливих заходів для досягнення цих цілей. Проте невідповідність у покритті послугами, обмежені можливості, ресурси та якість часто вимагають

поетапного підходу або визначення послідовності впровадження нових рекомендацій, причому слід враховувати, що кожна наступна рекомендація має ґрунтуватися на попередній для досягнення сталих розширених та високоякісних послуг.

8.3. Корисні засоби для планування

Визначення вартості, пов'язаної із впровадженням нових рекомендацій, є ключовим заходом у процесі впровадження. Нижче наведено декілька засобів визначення вартості та наявних ресурсів для допомоги країнам у визначенні вартості та створенні бюджетів щодо втручань та послуг, пов'язаних з ВІЛ. У Додатку 18 наведено більш детальну інформацію щодо моделей визначення вартості та планування, а також подано чотири приклади того, як визначення вартості допомогло країнам у виборі варіанту впровадження програм.

Система Spectrum (2) містить ряд моделей та аналітичних засобів, що допоможуть у прийнятті рішень. Вона складається з додатків програмного забезпечення, зокрема AIM¹⁷ та Goals¹⁸. Модулі AIM та потреби у ресурсах (Resource Needs) можна використати для визначення впливу нових ключових рекомендацій на пов'язану із СНІДом смертність, кількість немовлят, що зазнають інфікування ВІЛ, потреби та вартість лікування. Основними даними, необхідними для отримання цих розрахунків, є демографічні прогнози, тенденції захворюваності та ретроспективні дані щодо кількості клієнтів, які отримують АРТ, кількості вагітних жінок, що отримують ППМД, а також вартість АРТ для дорослих та ППМД. Всі країни вже мають підготовлені файли AIM у рамках національного епідеміологічного оцінювання, отже зацікавлені країни можуть оперативно застосувати обидва модулі.

Модуль Goals можна використовувати для визначення кількості випадків ВІЛ, попереджених за допомогою АРТ, серед дорослих із застосуванням різних критеріїв відповідності та швидкості розширення. Основні необхідні вхідні дані включають розподіл дорослого населення за групами ризику (постійні пари, особи з випадковими партнерами, жінки-РКС, трансгендерні люди та ЛВІН), за статевою поведінкою (кількість партнерів на рік, статевих актів на одного партнера та частота використання презервативу), за використанням спільних голок серед ЛВІН. Модуль Goals вже використано у 25 країнах, а інші країни вже зібрали ці дані у контексті досліджень щодо шляхів передачі.

OneHealth – це програмний засіб для посилення аналізу та визначення вартості у системі охорони здоров'я при розробленні моделі фінансування на державному рівні. Цей засіб розроблено спеціально для оцінювання інвестування до системи охорони здоров'я у країнах з низьким та середнім рівнем доходів; він надає спеціалістам з планування єдину структуру для планування, визначення вартості, аналізу впливу, бюджетування та фінансування стратегій щодо всіх основних захворювань та компонентів

¹⁷ AIM – модель впливу на СНІД (AIDS Impact Model).

¹⁸ Goals – витрати на заходи боротьби з ВІЛ та вплив цих заходів (Cost and Impact of HIV Interventions).

системи охорони здоров'я. Як систему Spectrum, так і OneHealth, можна завантажити безкоштовно (3).

ВООЗ та організаціями-партнерами нещодавно було розроблено низку засобів для визначення потреби у лікарських засобах та управління постачанням. Декілька з них можна завантажити безкоштовно (4–6) з описанням основного призначення та сфер застосування у програмах. Розроблений програмний продукт, який можна безкоштовно завантажити разом із посібником для користувача, призначений для розрахунку інвестицій щодо сприяння впровадженню рекомендацій (а саме – впровадження комплексних програм інформування щодо лікування та прав людини, надання юридичних послуг, впровадження програми боротьби із стигматизацією та дискримінацією, навчання медичних працівників та забезпечення дотримання законів) (7, 8).

Optima (9) – це засіб для прогнозування епідемії ВІЛ, оцінювання та визначення пріоритетів відповіді на проблему ВІЛ. Optima є математичною моделлю передачі ВІЛ та прогресування захворювання, об'єднана із системою економічного та фінансового аналізу для визначення формальної математичної процедури оптимізації. За даними аналізування, визначають оптимальний підхід до досягнення визначених цілей (наприклад, цілей національного стратегічного плану) в умовах політичних, етичних та організаційних обмежень.

АЕМ¹⁹ – це засіб, що відображає основні підгрупи населення та шляхи передачі, що сприяють розповсюдженню епідемії ВІЛ.

8.4. Оцінювання рекомендацій

Процес аналізування цієї настанови ґрунтуватиметься на оціночних дослідженнях, проведених у 2014 та 2015 рр., для визначення, як національна політика та програми застосовують рекомендації цієї настанови. Ця інформація буде доступною у базі оперативних даних ВООЗ для всіх країн з низьким та середнім рівнем доходів, а також деяких країн з високим рівнем доходів. Цю базу даних оновлюють кожні шість місяців з метою відображення змін у політиці та процесі впровадження рекомендацій.

Література

1. Making fair choices on the path to universal health coverage: final report of the WHO Consultative Group on Equity and Universal Health Coverage. Geneva, World Health Organization. 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112671/1/9789241507158_eng.pdf?ua=1, accessed 30 September 2015).
2. Avenir health (website). Spectrum software (<http://www.avenirhealth.org/software-spectrum.php>, accessed 9 December 2015).
3. OneHealth Tool. Geneva, World Health Organization. 2014 (<http://www.who.int/choice/onehealthtool/en/>, accessed 1 November 2015).
4. Global Price Reporting Mechanism (online database). Geneva, World Health Organization. 2013 (<http://apps.who.int/hiv/amds/price/hdd>, accessed 1 November 2015).

¹⁹ АЕМ – модель епідемії СНІДу (AIDS Epidemic Model).

5. PSM Toolbox (website). Procurement and Supply Management Toolbox, Geneva. 2013 (<http://www.psmtoolbox.org>, accessed 1 November 2015).
6. Avenir Health (website). CT: Avenir Health, Glastonbury. 2015 (<http://www.avenirhealth.org/>, accessed 1 November 2015).
7. The human rights costing tool (HRCT): a tool to cost programmes to reduce stigma and discrimination and increase access to justice. Geneva, UNAIDS, 2012 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/data-and-analysis/tools/The_Human_Rights_Costing_Tool_v_1_5_May-2012.xlsm, accessed 1 November 2013).
8. The user guide for the human rights costing tool: costing programmes to reduce stigma and discrimination and increase access to justice in the context of HIV. Geneva, UNAIDS. 2012 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/data-and-analysis/tools/The_Human_Rights_Costing_Tool_v_1_5_May-2012.xlsm, accessed 1 November 2015).
9. Optima HIV optimization and analysis tool (website) (<http://optimamodel.com/>, accessed 9 December 2015).

Генеральный директор

Директорату медичних послуг

О.СУХОПУКОВА

Додаток 1
до нового Клінічного протоколу із
застосування антиретровірусних
препаратів для лікування та
профілактики ВІЛ-інфекції

**Декларація інтересів, Клінічних група з розробки настанови,
червень 2015**

Name, institution	WHO region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Elaine Abrams ICAP, Columbia University (Co-Chair)	Region of the Americas	United States	0	1 Participation in advisory board GSK/ViiV Healthcare US\$ 4500	0	1 Principal investigator for implementation science study; Merck donated ARV drugs
Serge Eholie University Felix Houphouet- Boigny (Co- Chair)	African Region	Côte d'Ivoire	0	0	0	0
Renaud Becquet INSERM- Bordeaux University	European Region	France	0	0	0	0
Alexandra Calmy Geneva University Hospital	European Region	Switzerland	0	0	1 Travel grant, research grants (unrestricted), support for the metabolic clinic. AbbVie, Janssen, Cilag, Gilead, Boehringer, Ingelheim. MSD, BMS, ViiV Healthcare Sw.fr. 10 000 each	
Pedro Cahn Fundacion Huesped	Region of the Americas	Argentina	0	1	1 Research grants Abbvie, Merck, ViiV Healthcare Served on advisory boards for Merck, ViiV Healthcare and Abbvie	
Sergio Carmona NHLS	African Region	South Africa	0	0	1 Research grants to research unit (multiple) Technical advisory board, CROI 2014, Abbott, US\$ 1000 Speaker, IAS 2014, Abbott, travel cost only	

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial non-significant Non-financial significant Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs
0	0	0	0	0	0	Principal investigator for TEMPRANO study	0	Non-financial significant Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs; did not chair discussion on when to start A1.1 and A1.3
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Conditional participation through disclosure of his interests Institutional research support only

Name, institution	WHO region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Mohammed Chakroun Teaching Hospital and University of Monastir	Eastern Mediterranean Region	Tunisia	0	0	0	0
Nikoloz Chkhartsihvili Infectious Diseases, AIDS and Clinical Immunology Research Center	European Region	Georgia	0	0	0	0
Martin Choo Asia Pacific Network of People Living with HIV	South-East Asia Region	Malaysia	0	1 Consulting community consultations to support WHO 2016 ARV guidelines US\$ 6000	0	0
David Cooper Kirby Institute	Western Pacific Region	Australia	0	0	1 Research support from BMGF, Gilead, ViiV Healthcare, Merck to employer	0
Mark Cotton Stellenbosch University	African Region	South Africa	0	0	1 National Institutes of Health research grant – employer	0
Aleny Couto Ministry of Health, Mozambique	African Region	Mozambique	0	0	0	0
Wondwossen Amogne Degu Addis Adaba University School of Medicine	African Region	Ethiopia	0	0	0	0
Charles Flexner Johns Hopkins University	Region of the Americas	United States	0	1 Current consulting fees: Merck, US\$ 19 000 Mylan Pharmaceuticals, US\$ 13 000 Per diem for consulting services related to drug development or clinical pharmacology	1 Unrestricted grant to Johns Hopkins University (employer) for investigator support	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	1 Unpaid invited presentation at 2015 Social Forum by the United Nations Human Rights Council	1 Person living with HIV who depends on HIV treatment for survival and well-being	0	Financial non-significant Non-financial non-significant
0	0	0	0	0	0	1 Site investigator for ENCORE and site investigator for START	0	Financial significant Non-financial significant Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Conditional participation through disclosure of his interests Institutional research support only
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs

Name, institution	WHO region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Peter Fonjungo United States Centers for Disease Control and Prevention	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Carlo Giaquinto University of Padova	European Region	Italy	0	1 Advisory board, ViiV Healthcare, €2500 Gilead, €2500	1 Research support to research unit 2014–current: Gilead, BMS, Janssen, ViiV Healthcare	0
Diane Havlir University of California, San Francisco	Region of the Americas	United States	0	0	1 Research support from National Institutes of Health to support UCSF faculty salary Research support	0
Charles Holmes Centre for Infectious Disease Research in Zambia and Johns Hopkins University	Region of the Americas	United States	0	1 Consulting on content and strategy for continuing medical education, US\$ 10 000	1 Research support pending from BGMF to employer, US\$ 40 000	0
John Idoko National Agency for the Control of AIDS	African Region	Nigeria	0	0	0	0
Andreas Jahn ITECH	African Region	Malawi	0	0	0	0
Quarraisha Abdool Karim CAPRISA	African Region	South Africa	0	0	0	1 Honorarium of US\$ 2000 from Gilead
Nagaleswaran Kumarasamy YRGCARE Medical Centre, VHS, Chennai	South-East Asia Region	India	0	0	0	0
Karine Lacombe Sorbonne- University and INSERM AP-HP	European Region	France	0	1 Board adviser, BMS, Gilead, MSD, Abbvie, Janssen, US\$ 10 000	1 Board adviser, BMS, Gilead, MSD, Abbvie, Janssen, US\$ 10 000	1 Board adviser, BMS, Gilead, MSD, Abbvie, Janssen, US\$ 10 000

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	Participant from funding source
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant
								Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs
								Institutional research support only
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial non-significant
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial non-significant
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	1	0	0	0	1	0	Financial non-significant
		Patent for use of tenofovir to prevent HSV-2 infection				Principal investigator for CAPRISA 004 and CAPRISA 008 and principal investigator for HPTN 077		Non-financial significant
								Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant
								Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs

Name, institution	WHO region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Loyce Maturu AFRICAID ZANDIRI	African Region	Zimbabwe	0	0	0	0
Dorothy Mbori-Ngacha UNICEF	African Region	South Africa	0	0	0	0
Landon Meyer University of Cape Town	African Region	South Africa	0	0	0	1 Alere Health Care, US\$ 20 000 in equipment
Lynne Mofenson Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Angela Mushavi Ministry of Health and Child Care, Zimbabwe	African Region	Zimbabwe	1 Employed by Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation and seconded to Ministry of Health and Child Care	0	0	0
Angelina Namiba Positively UK	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Shinichi Oka National Centre for Global Health and Medicine	Western Pacific Region	Japan	0	0	0	0
Ryan Phelps United States Agency for International Development	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Andrew Prendergast MRC University of London	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Elliot Razies United States Centers for Disease Control and Prevention	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
George Siberry United States National Institutes of Health	Region of the Americas	United States	0	0	0	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan	
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products		
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work				
0	0	0	0	0	0	0	0	None	
0	0	0	0	0	0	0	0	None	
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant	
								Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs	
								Institutional research support only	
0	0	0	0	0	0	0	0	None	
0	0	0	1	0	0	1	0	Financial non-significant	
			Coordinate PMTCT and HIV care and treatment for children in Zimbabwe and interested technically in the outcome of the meeting			The outcome of the meeting leads to revised WHO recommendations for PMTCT and HIV care and treatment for children and will affect the programme in Zimbabwe		Non-financial non-significant	
0	0	0	0	0	0	0	0	None	
0	0	0	0	1	0	0	0	Financial non-significant	
				Travel to meeting supports by employer					
0	0	0	0	1	0	0	0	Financial non-significant	
				Travel to meeting supports by employer				Participant from funding source	
0	0	0	0	0	0	0	0	None	
0	0	0	0	0	0	0	0	Participant from funding source	
0	0	0	0	0	0	1	0	Financial non-significant	
						Contribution towards travel costs			

Name, institution	WHO region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Annette Sohn TREAT ASIA – amfAR	South-East Asia Region	Thailand	0	0	1 Research and training grants to institution Medicine donation for research study on hepatitis C to research unit only	
Bukiki Sylvere Biziyaemye ITPC West Africa	African Region	Côte d'Ivoire	0	0	0	0
Denis Tindyebwa ANECCA	African Region	Uganda	0	0	0	0
Francois Venter Wits RHI	Region of the Americas	South Africa	0	1 Travel support to IAS, Gilead and Mylan, US\$ 2000	1 Principal investigator for BMGF low-dose stavudine; principal investigator for low-dose darunavir; SA MRC investigator for PrEP and TandT in sex workers; Gilead and Mylan, donation of drug	1
Heather Watts Office of the Global AIDS Coordinator, United States Department of State	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Benjamin Young International Association of Providers of AIDS Care	Region of the Americas	United States	0	0	1 Research support, Merck and Co., Gilead Sciences and ViiV Healthcare	1 Advisory boards, Bristol Myers Squibb, Merck and Co. and ViiV Healthcare
Oleg Yurin Central Research Institute of Epidemiology	European Region	Russian Federation	0	0	0	0
Fuji Zhang NCAIDS Chinese CDC	Western Pacific Region	China	0	0	0	0
Methodologist ^a						
Nandi Siegfried Independent clinical epidemiologist	African Region	South Africa	0	1 Consulting as methodologist for WHO, 2011–2015, remuneration >US\$ 40 000	0	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant
								Conditional participation through disclosure of interests
								Institutional research support only
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	1	1	0	0	0	0	Financial significant and Non-financial significant interest
		Advisory boards, Janssen, Tibotech and Mylan, 500 US\$ 500 to 1000 US\$ per meeting	Speaking honoraria, Merck, GSK, 500 US\$ per meeting					Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs
0	0	0	0	0	0	0	0	Participant from funding source
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant interest
								Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial non-significant

Key

Declaration of conflict of interest

None – no conflict declared on conflict of interest form or at start of the Clinical Guideline Development Group meeting in June 2015.

0 – no conflict declared.

1 – conflict declared with public disclosure statement.

Management plans

Conditional participation: Continued involvement in the meeting and publicly disclose the expert's interest at the start of the meeting and in the report of the meeting and relevant publications or work products.

Partial exclusion: Limited involvement: (a) exclude expert from the portion of the meeting or work in which a conflict of interest has been identified and/or exclude the expert from participating in the decision-making process. Reported interest to be publicly disclosed to other meeting participants and in the report of the meeting and relevant publications or work products. Partial exclusion was carefully monitored in the meeting.

Total exclusion: Expert was excluded from the meeting altogether.

^aMethodologists facilitated decision-making and were not involved in voting.

Додаток 2
до нового Клінічного протоколу із
застосування антиретровірусних
препаратів для лікування та
профілактики ВІЛ-інфекції

**Декларація інтересів, Оперативна група з розробки настанови,
червень 2015**

Name, institution	WHO region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Anthony Harries International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (Co-chair)	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Fabio Caldas de Mesquita Ministry of Health, STI, AIDS and Viral Hepatitis Department (Co- chair)	Region of the Americas	Brazil	0	0	0	0
Tsitsi Apollo Ministry of Health and Child Care, Zimbabwe	African Region	Zimbabwe	0	0	0	0
Helen Ayles London School of Hygiene and Tropical Medicine/ ZAMBART	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Ferenc Bagyinszky European AIDS Treatment Group	European Region	Germany	0	0	0	0
Joe Barker Office of the Global AIDS Coordinator and Health Diplomacy, United States Department of State	Region of the Americas	United States	1 Employee of United States Government: United States Centers for Disease Control and Prevention. Seconded to OGAC since 2013. Salary paid for by PEPFAR funds.	0	1 See Employment and consulting.	0
David Barr Fremont Center	Region of the Americas	United States	0	0	0	0

John Blandford United States Centres for Disease Control and Prevention	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Thomas Cai AIDS Care China	Western Pacific Region	China	0	0	0	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	1	Requested to make statements in regards to equity, epidemiology, monitoring and evaluation and surveillance on behalf of PEPFAR to partner governments and other multilateral organizations.	1 All official travel paid by PEPFAR.	0	Financial non- significant Participant from funding source
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None Participant from funding source
0	0	0	0	0	0	0	0	None

Name, institution	WHO region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Karen Cohen University of Cape Town	African Region	South Africa	0	0	0	0
John Crowley United States Agency for International Development	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Francois Dabis Université de Bordeaux	European Region	France	0	0	0	0
Carol El-Hayek Burnet Institute	Western Pacific Region	Australia	0	0	0	0
Carlos Falistocco Argentina Presidente del GCTH	Region of the Americas	Argentina	0	0	0	0
Ruby Fayorsey ICAP Columbia University	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Robert Ferris United States Agency for International Development	Region of the Americas	United States	1 Full-time direct-hire United States Government employee	0	0	0
Elvin Geng University of California, San Francisco	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Lucy Ghati National Empowerment Network of People living with HIV/ AIDS Kenya	African Region	Kenya	0	0	0	0
Diana Gibb MRC Clinical Trials Unit at University College London	European Region	United Kingdom	0	1 ViiV Healthcare Paediatric Advisory Board Mylan Advisory Board, US\$ 5000	1 Funding support from ViiV Healthcare for ARROW virology sub- study	1 Drugs from ViiV Healthcare, Gilead, CIPLA and Merck for REALITY trial, CIPLA for CHAPAS 2 and 3, ViiV Healthcare for ARROW trial

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None Participant from funding source
0	0	0	0	0	0	Principal investigator, large treatment trial	0	Non-financial significant Partial exclusion from the decision- making process or voting for relevant PICOs
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	1 Direct hire United States Government employee, represents USAID on global HIV issues	1 United States Government/ USAID paid full travel costs	0	Financial non-significant Participant from funding source
0	0	0	0	0	0	Principal investigator large treatment trial	0	Non-financial significant Partial exclusion from the decision- making process or voting for relevant PICOs Institutional research support only
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Partial exclusion from the decision- making process or voting for relevant PICOs Institutional research support only

Name, institution	WHO region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Eric Goemaere Médecins Sans Frontières South Africa	African Region	South Africa	0	0	0	0
Christopher Hoffman Johns Hopkins University	Region of the Americas	United States	0	0	0	1 Dinner and train ticket for advisory board Gilead, <US\$ 400
Ilesh Jani Instituto Nacional de Saude	African Region	Mozambique	0	0	0	0
Medhi Karkouri CHU Ibn Rochd/ Faculte de Medicine de Casablanca	Eastern Mediterranean Region	Morocco	0	0	0	0
Bekezela Bebbie Khabo Ministry of Health, Zimbabwe	African Region	Zimbabwe	0	0	0	0
Siti Nadia National AIDS Program, Ministry of Health, Indonesia	South-East Asia Region	Indonesia	0	0	0	0
Jean Nachega University of Pittsburgh	Region of the Americas	United States	0	0	1 National Institutes of Health/NIAID to Stellenbosch University, US\$ 7 520 583 and £192 590 Wellcome Trust to Stellenbosch University, US\$ 9 400 000	0
Hai Nguyen Huu Viet Nam Authority of HIV/AIDS Control	South-East Asia Region	Vietnam	0	0	0	0
Sabin Nsanzimana Rwanda Biomedical Center	African Region	Rwanda	0	0	0	0
Daniella Mark PATA	African Region	South Africa	0	0	0	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial non-significant
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs Institutional research support only
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None

Name, institution	WHO region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Gitau Mburu International HIV/ AIDS Alliance	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Irene Mukui Ministry of Health, National AIDS and STI Control Program	African Region	Kenya	0	0	0	0
Bora Ngauv Ministry of Health	Western Pacific Region	Cambodia	0	0	0	0
Nataliya Nizova SI Ukrainian Center for Socially Dangerous Disease Control of the Ministry of Health of Ukraine	European Region	Ukraine	0	0	0	0
Rosanna Peeling London School of Hygiene and Tropical Medicine	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Trevor Peter Clinton Health Access Initiative	African Region	Botswana	0	0	0	0
Yogan Pillay Department of Health, South Africa	African Region	South Africa	0	0	0	0
Asia Russell HealthGAP	African Region	Uganda	0	0	0	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	1 Senior adviser for HIV and health systems at the International HIV/AIDS Alliance. Providing expertise implementation of community-based testing, prevention, treatment and care and to advocate and support country policies related to HIV prevention, treatment and care	0	0	0	Non-financial non-significant
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	Principal investigator, diagnostics trials	0	Non-financial significant Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None

Name, institution	WHO region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Kenly Sikwese African Community Advisory Board	African Region	Zambia	0	0	1 AFROCAB received grants for community consultation on ARV and HIV/TB/HBV diagnostic access and increasing community participation in clinical trials. Funding from ViiV Healthcare, Gilead and Janssen. US\$ 30 000	0
John Stover Avenir Health	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Frits van Griensven Thai Red Cross AIDS Research Center	South-East Asia Region	Thailand	0	0	0	0
Brian van Wyk University of the Western Cape	African Region	South Africa	0	0	0	0
Stefano Vella Istituto Superiore di Sanità	European Region	Italy	0	0	0	0
Nicola Willis Africaid	African Region	Zimbabwe	0	0	0	0
David Wilson World Bank	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Gautam Yadav India HIV/AIDS Alliance	South-East Asia Region	India	0	0	0	0
Anna Zakowicz AHF Europe Global Network of People Living with HIV and AIDS	European Region	Ukraine	0	0	0	0
Methodologist ^a						
Paul Garner Liverpool School of Hygiene and Tropical Medicine	European Region	United Kingdom	0	0	0	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	1 AFROcab seeking further support from Janssen, Gilead, ViiV Healthcare and Merck to provide financial support for core operations and country access programmes. Further support is being support from ViiV Healthcare to support access programmes for key populations and youth.	0	Financial significant Partial exclusion from the decision-making process or voting for relevant PICOs Institutional research support only
0	0	0	0	0	0	1 Travel paid to meeting	0	Financial non-significant
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None

Key

Declaration of conflict of interest

None – no conflict declared on conflict of interest form or at start of the Clinical Guideline Development Group meeting in June 2015.

0 – no conflict declared.

1 – conflict declared with public disclosure statement.

Management plans

Conditional participation: Continued involvement in the meeting and publicly disclose the expert's interest at the start of the meeting and in the report of the meeting and relevant publications or work products.

Partial exclusion: Limited involvement: (a) exclude expert from the portion of the meeting or work in which a conflict of interest has been identified and/or exclude the expert from participating in the decision-making process. Reported interest to be publicly disclosed to other meeting participants and in the report of the meeting and relevant publications or work products. Partial exclusion was carefully monitored in the meeting.

Total exclusion: Expert was excluded from the meeting altogether.

^aMethodologists facilitated decision-making and were not involved in voting.

Додаток 3
до нового Клінічного протоколу із
застосування антиретровірусних
препаратів для лікування та
профілактики ВІЛ-інфекції

Декларація інтересів, Група зовнішніх рецензентів

Name, institution	Region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Andrew Anglemeyer California State University Monterey Bay	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Mohsin Ali Icahn School of Medicine at Mount Sinai	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Stefan Baral Johns Hopkins School of Public Health	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Sarah Beckham Johns Hopkins School of Public Health	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Sara Beste Consultant, University of Massachusetts	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Chris Beyer Johns Hopkins School of Public Health	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Caroline Boeke Clinton Health Access Initiative	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Kimberley Bonner Médecins Sans Frontières	European Region	Switzerland	0	0	0	0
Xavier Bosch-Capblanch Swiss Tropical and Public Health Institute	European Region	Switzerland	0	0	0	0
Lisa Butler Boston University Children's Hospital	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Brian Chang Icahn School of Medicine at Mount Sinai	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Mark Clowes University of Sheffield	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Desire Dahourou Centre Muraz ANRS	African Region	Burkina Faso	0	0	0	0
Jon Deeks University of Birmingham	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Rashida Ferrand London School of Hygiene and Tropical Medicine	European Region	United Kingdom	1 The Wellcome Trust Research Fellowship	0	1 Wellcome Trust funding £1.5 million – to support salary and research costs	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	management plan
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for a commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to the subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	1 Travel costs to conference reimbursed by the Icahn School of Medicine	0	Financial non-significant
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	Travel costs to conference reimbursed by the Icahn School of Medicine	0	Financial non-significant
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Institutional research support

Name, institution	Region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Hana Azman Firdaus University of California, San Francisco – Global Health Sciences	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Virginia Fonner Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Matthew Fox Boston University	Region of the Americas	United States	0	0	1 Grants to research retention in HIV care and associated interventions: National Institutes of Health, World Bank, USAID US\$ 1 000 000	0
Pascal Geldsetzer Harvard T.H. Chan School of Public Health	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Antonio Jose Grande University of Oxford Enhance Reviews Ltd	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Lindsay Harris Clinton Health Access Initiative	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Matthew Hickey University of California, San Francisco	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Hacsi Horvath University of California, San Francisco – Global Health Sciences	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Kristin Hunt Johns Hopkins School of Public Health	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Julie Jesson Inserm U897, Bordeaux University	European Region	France	0	0	0	0
Amrita Jesurasa University of Sheffield	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Artemisia Karkourou Enhance Reviews Ltd	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Steve Kanter Global Evaluative Sciences	Region of the Americas	Canada	0	0	0	0
Ingrid Katz Boston University Children's Hospital	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Ryan Keating University of California, San Francisco	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Erica Lazarus Consultant, Perinatal HIV Research Unit	African Region	South Africa	0	0	0	0
Andrew Lee University of Sheffield	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Aimee Leidich University of California, San Francisco	Region of the Americas	United States	0	0	0	0

Name, institution	Region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non- monetary support
Valeriane Leroy University of Bordeaux, Inserm U897-ISPED	European Region	France	0	0	0	0
Mary Lou Lindegren Boston University Children's Hospital	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Divya Mallampati Consultant, Northwestern University	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Peter MacPherson University of Liverpool	European Region	United Kingdom	0	0	1 Wellcome Trust Clinical PhD Fellowship, 2009–2010 Academy of Medical Sciences clinical lecturer starter grant 2014–2017	0
Susan Mallett University of Birmingham Enhance Reviews Ltd	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Edward Mills Global Evaluative Sciences	Region of the Americas	Canada	0	0	0	0
Jason Nagata Stanford University School of Medicine	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Matthew Neilson University of Sheffield	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Eleanor Ochodo Stellenbosch University Enhance Reviews Ltd	African Region	South Africa	0	0	0	0
Amy Penn University of California, San Francisco	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Marta Prescott Clinton Health Access Initiative	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Jay Rajan University of California, San Francisco	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Sydney Rosen Boston University	Region of the Americas	United States	1 Employed as full-time professor and research is related to subject of the project	0	1 Principal investigator of several research grants related to the subject of this topic: USAID, United States National Institutes of Health and Bill & Melinda Gates Foundation	1 Paid travel to meetings has been provided by several organizations: USAID, United States National Institutes of Health and Bill & Melinda Gates Foundation, WHO

Declaration of conflict of interest								Conflicts and
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	management plan
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for a commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to the subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Institutional research support
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial and non-financial significant Institutional research support

Name, institution	Region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
George Rutherford University of California, San Francisco – Global Health Sciences	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Karla Soares-Weiser Enhance Reviews Ltd	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
M. Eugenia Socias Global Evaluative Sciences	Region of the Americas	Argentina	0	0	0	0
Amitabh Suhtar Consultant, WHO	Western Pacific Region	Viet Nam	0	0	0	0
Kelly Taylor University of California, San Francisco	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Olalekan Uthman Global Evaluative Sciences Warwick Medical School	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Brittany Urick Clinton Health Access Initiative	African Region	Kenya	0	0	0	0
Lara Vojnov Clinton Health Access Initiative	African Region	United Republic of Tanzania	0	0	0	0
Matthew Wiens Global Evaluative Sciences	Region of the Americas	Canada	0	0	0	0
Taryn Young Enhance Reviews Ltd Stellenbosch University	African Region	South Africa	0	0	0	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for a commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to the subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	1 Travel to Geneva to attend Clinical Guideline Development Group meeting concurrent with another project. Travel paid by Itad Ltd under contract with the Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria	0	Financial non-significant
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None

Key

Declaration of conflict of interest

None – no conflict declared on conflict of interest form or at start of the Clinical Guideline Development Group meeting in June 2015.

0 – no conflict declared.

1 – conflict declared with public disclosure statement.

Management plans

Conditional participation: Continued involvement in the meeting and publicly disclose the expert's interest at the start of the meeting and in the report of the meeting and relevant publications or work products.

Partial exclusion: Limited involvement: (a) exclude expert from the portion of the meeting or work in which a conflict of interest has been identified and/or exclude the expert from participating in the decision-making process. Reported interest to be publicly disclosed to other meeting participants and in the report of the meeting and relevant publications or work products. Partial exclusion was carefully monitored in the meeting.

Total exclusion: Expert was excluded from the meeting altogether.

Додаток 4
до нового Клінічного протоколу із
застосування антиретровірусних
препаратів для лікування та
профілактики ВІЛ-інфекції

Декларація інтересів, Основна група

Name, institution	Region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Elaine Abrams ICAP, Columbia University (Co-Chair, Clinical Guideline Development Group)	Region of the Americas	United States	0	1 Participation in advisory board GSK/ViiV Healthcare, US\$ 4500	0	1 Principal investigator for implementation science study: Merck donated ARV drugs
Tsitsi Apollo Ministry of Health and Child Care, Zimbabwe	African Region	Zimbabwe	0	0	0	0
Janet Tatenda Bhila Y+ AFRICAID Zandiri	African Region	Zimbabwe	0	0	0	0
Serge Eholie University Felix Houphouet-Boigny (Co-Chair)	African Region	Côte d'Ivoire	0	0	0	0
Waffa El Sadr ICAP, Columbia University	Region of the Americas	United States	0	1 Attended pharmaceutical board meeting, ViiV Healthcare, US\$ 3000	0	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial non-significant Non-financial significant Partial exclusion from the decision- making process and voting for relevant PICOs A1.1 and A1.3 Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	Principal investigator for TEMPRANO study	0	Financial significant Institutional Non-financial significant Partial exclusion from the decision-making process and voting for relevant PICOs; Did not chair discussion on when to start A1.1 and A1.3 Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial non-significant

Name, institution	Region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Paul Garner Liverpool School of Tropical Medicine	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Timothy Hallett Imperial College	European Region	United Kingdom	0	1 Bill & Melinda Gates Foundation, World Bank and University of Washington and New York University, US\$ 20 000 over 2 years	1 Bill & Melinda Gates Foundation, UNAIDS, RUSH Research, support to institution, US\$ 8 million	0
Anthony Harries International Union against TB and Lung Disease	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Salim Abdool Karim CAPRISA	African Region	South Africa	0	0	0	0
Yogan Pillay Department of Health, South Africa	African Region	South Africa	0	0	0	0
Rebecca Matheson ICW	African Region	Kenya	0	0	0	0
Fabio Mesquita Department of STDs, AIDS and Viral Hepatitis	Region of the Americas	Brazil	0	0	0	0
Julio Montaner BC-CFE, University of British Columbia	Region of the Americas	Canada	0	0	1 Supported by grants to institution by British Columbia Ministry of Health Grants from Abbvie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb and Gilead Sciences, Janssen, Merck and ViiV Healthcare	1 Financial support from United States National Institutes of Health, IAS, UNAIDS, WHO, ANRS, IAPAC, UNICEF, MAC AIDS Fund and OSF
Natalia Nizova Ukraine Centre for Social Disease Control	European Region	Ukraine	0	0	0	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	Director of DFID-funded research programme – effective health care based on reliable research summaries	0	Non-financial significant
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	1 Patent for effect of tenofovir gel on HSV	0	0	0	0	0	Non-financial significant
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
								Financial significant Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	None

Name, institution	Region	Country	Declaration of conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Douglas Shaffer Office of the United States Global AIDS Coordinator	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Nandi Siegfried Independent clinical epidemiologist (methodologist, Clinical Guideline Development Group)	African Region	South Africa	0	1 Consulting as methodologist for WHO, 2011–2015, remuneration >US\$ 40 000	0	0
Kenly Sikwese African Community Advisory Board AFROBAC	African Region	Zambia	0	0	1 Grants for community consultation, ViiV Healthcare , Gilead and Janssen to institution, US\$ 30 000, US\$ 35 000	0
David Sinclair Liverpool School of Tropical Medicine	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Annette Sohn TREAT ASIA/amfAR	South-East Asia Region	Thailand	0	0	1 Research and training grants to institution Medicine donation for research study on hepatitis C to research unit only	0
Stefano Vella Istituto Superiore di Sanità	European Region	Italy	0	0	0	0

Declaration of conflict of interest								Conflicts and management plan
Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	None Participant from funding source
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial non-significant Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	1 AFROCAB is seeking further support from Janssen, Gilead, ViiV Healthcare and Merck to provide financial support	0	Financial significant Institution Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	None

Key

Declaration of conflict of interest

None – no conflict declared on conflict of interest form or at the start of the Clinical Guideline Development Group meeting in June 2015.

0 – no conflict declared.

1 – conflict declared with public disclosure statement.

Management plans

Conditional participation: Continued involvement in the meeting and publicly disclose the expert's interest at the start of the meeting and in the report of the meeting and relevant publications or work products.

Partial exclusion: Limited involvement: (a) exclude expert from the portion of the meeting or work in which a conflict of interest has been identified and/or exclude the expert from participating in the decision-making process. Reported interest to be publicly disclosed to other meeting participants and in the report of the meeting and relevant publications or work products. Partial exclusion was carefully monitored in the meeting.

Total exclusion: Expert was excluded from the meeting altogether.

Додаток 5
до нового Клінічного протоколу із
застосування антиретровірусних
препаратів для лікування та
профілактики ВІЛ-інфекції

Декларація інтересів, Внутрішня Керівна група

Name, Institution	Region	Country	Declaration of Conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Jared Baeten University of Washington	Region of the Americas	United States	0	0	1 Grant support from the Bill & Melinda Gates Foundation, United States National Institutes of Health and USAID related to PrEP to research unit, >US\$ 70 million	1 PrEP medication donated to research unit by Gilead Sciences without other monetary support
Suna Balkan Médecins Sans Frontières	European Region	France	0	0	0	0
Carlos Caceres Universidad Peruana Cayetano Heredia	Region of the Americas	Peru	0	0	0	0
Frank Chimbwandira Ministry of Health, Malawi	African Region	Malawi	0	0	0	0
Simon Collins HIV i-Base	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Frances Cowan University College London, CeSHHAR Zimbabwe	European Region	United Kingdom	0	0	0	1 Principal investigator on ART as prevention trial among female sex workers in Zimbabwe. Gilead donated drugs for PrEP

Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	Conflicts and management plan
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	1	0	0		Financial significant Institutional research support Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	Coordinator of network for multidisciplinary studies in ARV-based HIV prevention. The network has received support from WHO and UNAIDS. This network is about fair consideration of knowledge and does not promote any specific product		Financial non-significant
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Non-financial significant Comments interpreted in the context of conflict of interest

Name, Institution	Region	Country	Declaration of Conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Mitzy Gafos University College London	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Alison Grant London School of Hygiene & Tropical Medicine	European Region	United Kingdom	0	0	0	0
Juan Vicente Guanira Investigaciones Medicas en Salud	Region of the Americas	Argentina	0	0	0	0
Jessica Haberer Massachusetts General Hospital, Harvard University	Region of the Americas	United States	0	1 Consulting work for FHI 360, US\$ 500. Consulting work for WHO on PrEP adherence, US\$ 9900 Consulting work for United States National Institutes of Health on behavioural science consulting group, US\$ 6700 annually	0	1 Research support from United States National Institutes of Health to institution (including salary support), principal investigator Bill & Melinda Gates Foundation, including salary support, principal investigator and co- investigator
Hakima Himmich Association Lutte Control le Sida	Eastern Mediterranean Region	Morocco	0	0	0	0
Rohan Hazra National Institutes of Health, United States Department of Health and Human Services	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Sarah Huffam National Centre for HIV AIDS Dermatology and STI	South-East Asia Region	Cambodia	0	1 Consultant employed to write the Cambodian national HIV management guidelines	0	0
Jonathan Kaplan United States Centres for Disease Control and Prevention	Region of the Americas	United States	0	0	0	0

Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	Conflicts and management plan
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	None Participant from funding source

Name, Institution	Region	Country	Declaration of Conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Michael Kiragu LVCT Health	African Region	Kenya	0	0	1 Research project received donation of drugs valued at US\$ 20 000, principal investigator of PrEP demonstration project	0
James McIntyre Anova Health Institute	African Region	South Africa	0	0	0	0
Lisa Nelson United States Centres for Disease Control and Prevention, Office of the Global AIDS Coordinator, PEPFAR	Region of the Americas	United States	0	0	0	0
Nicole Ngo-Giang- Huong Institut de Recherche pour le Développement	South-East Asia Region	Thailand	0	0	0	0
Joselyn Pang Malaysian AIDS Council	South-East Asia Region	Malaysia	1 Managed TREAT Asia Pediatric HIV Observational Database (TApHOD) sponsored by United States National Institutes of Health, NICHD and Austrian AIDS Life Association, 2007–2012	0	1 See entry under employment US\$ 3.7 million	0
Anastasia Pharris European Centre for Disease Prevention and Control	European Region	Sweden	0	0	0	0
Anton Pozniak Chelsea and Westminster NHS Foundation Trust Hospital	European Region	United Kingdom	0	0	1 Research into drugs via institution and pharmaceutically sponsored meetings and travel ViiV Healthcare, Merck, BMS, Gilead and Janssen	1
Gayle Sherman University of Witwatersrand	African Region	South Africa	0	0	0	0
Kwasi Torpey Family Health International (FHI360)	African Region	Nigeria	0	0	0	0

Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	Conflicts and management plan
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	Non-financial significant Financial significant Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None Participant from funding source
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	Financial significant Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	1 Member of BHIVA and EACS guidelines committees	0	0	Financial significant Institutional research support Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	0	0	None
0	0	0	0	0	0	0	0	None

Name, Institution	Region	Country	Declaration of Conflict of interest			
			Employment and consulting		Research support	
			Employment	Consulting	Research support	Non-monetary support
Valdilea Goncalves Veloso Oswaldo Cruz Foundation	Region of the Americas	Brazil	0	0	0	0
Iryna Zablotska Kirby Institute	Western Pacific Region	Australia	0	0	1 Research support for project from Gilead, A\$ 40 000	1 Supply of medication for PrEP demonstration study PRELUDE
Vincent Wong USAID	Region of the Americas	United States	1 USAID	0	0	0

Investment interests		Intellectual property		Public statements and positions		Additional information	Tobacco products	Conflicts and management plan
Stocks, bonds, stock options and securities	Commercial business interests	Patents, trademarks or copyrights	Proprietary know-how in a substance, technology or process	Expert opinion or testimony for commercial entity or organization	Office or position to represent interest relating to subject of the meeting or work			
0	0	0	0	0	0	0	0	None
								Financial significant Institutional research support Comments interpreted in the context of conflict of interest
0	0	0	0	0	0	1 Travel paid by USAID (employer)	0	Financial non-significant Participant from funding source

Key

Declaration of conflict of interest

None – no conflict declared on conflict of interest form or at the start of the Clinical Guideline Development Group meeting in June 2015.

0 – no conflict declared.

1 – conflict declared with public disclosure statement.

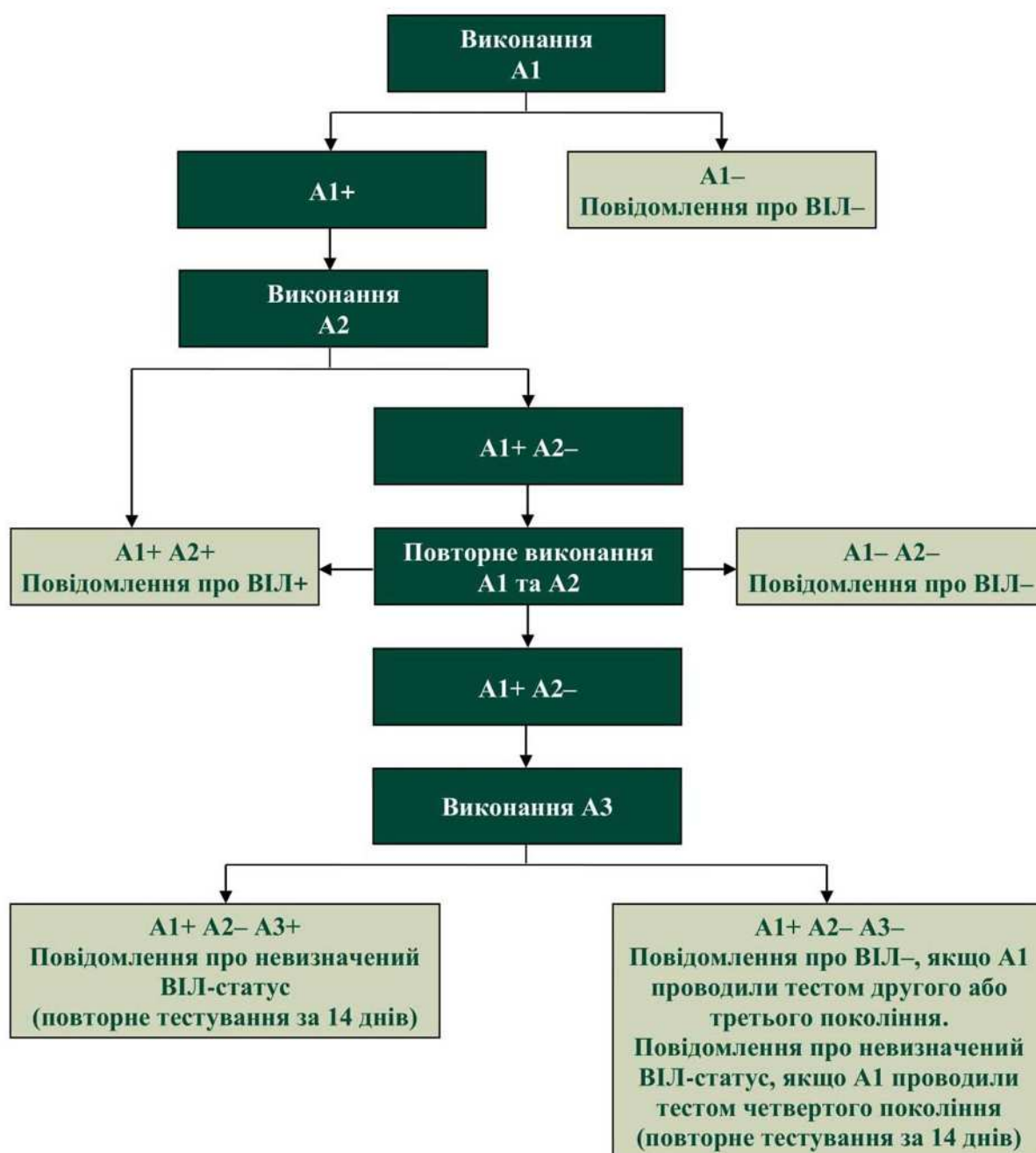
Management plans

Conditional participation: Continued involvement in the meeting and publicly disclose the expert's interest at the start of the meeting and in the report of the meeting and relevant publications or work products.

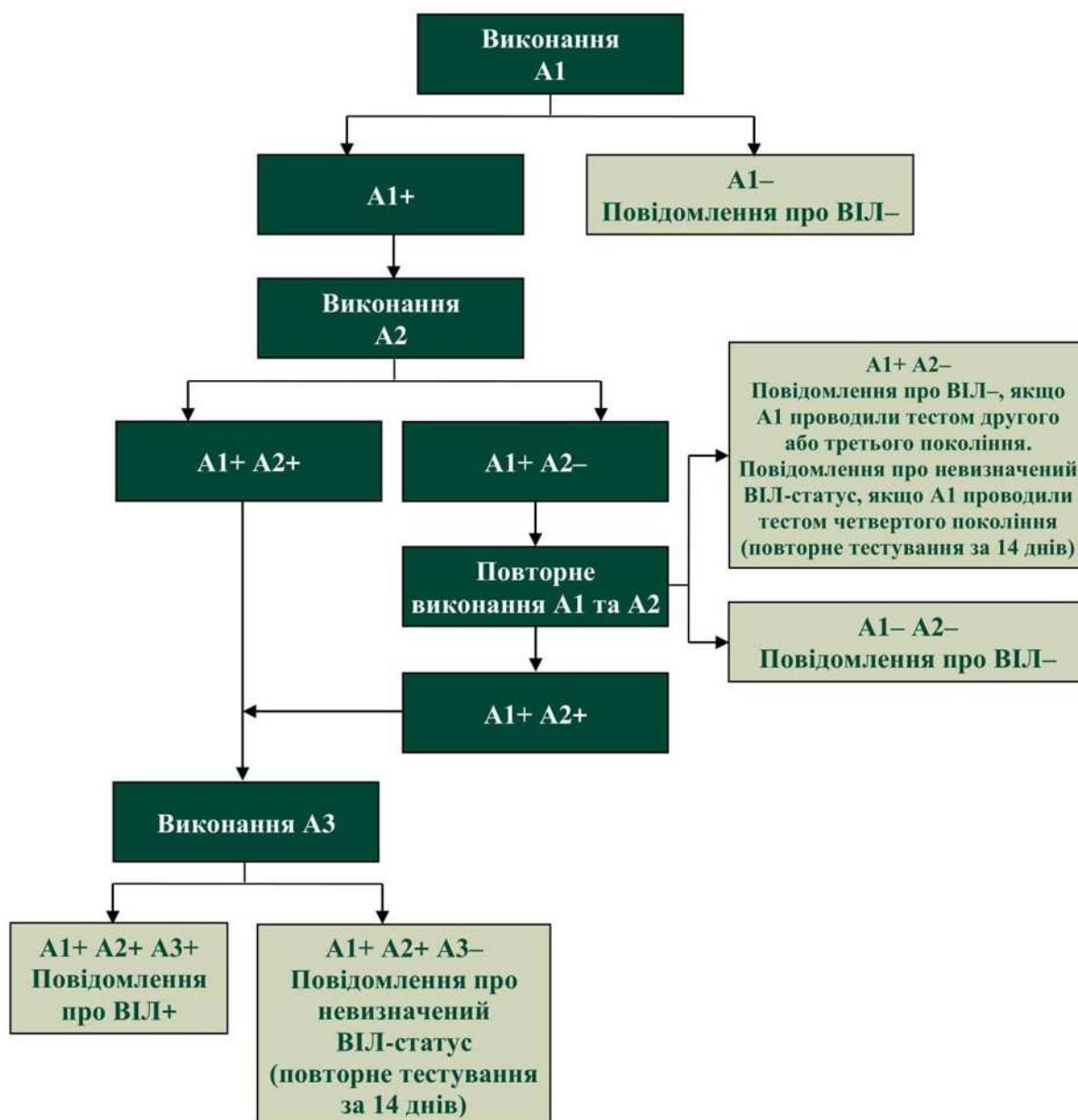
Partial exclusion: Limited involvement: (a) exclude expert from the portion of the meeting or work in which a conflict of interest has been identified and/or exclude the expert from participating in the decision-making process. Reported interest to be publicly disclosed to other meeting participants and in the report of the meeting and relevant publications or work products. Partial exclusion was carefully monitored in the meeting.

Total exclusion: Expert was excluded from the meeting altogether.

Стратегії тестування на ВІЛ-інфекцію в умовах високої поширеності ВІЛ



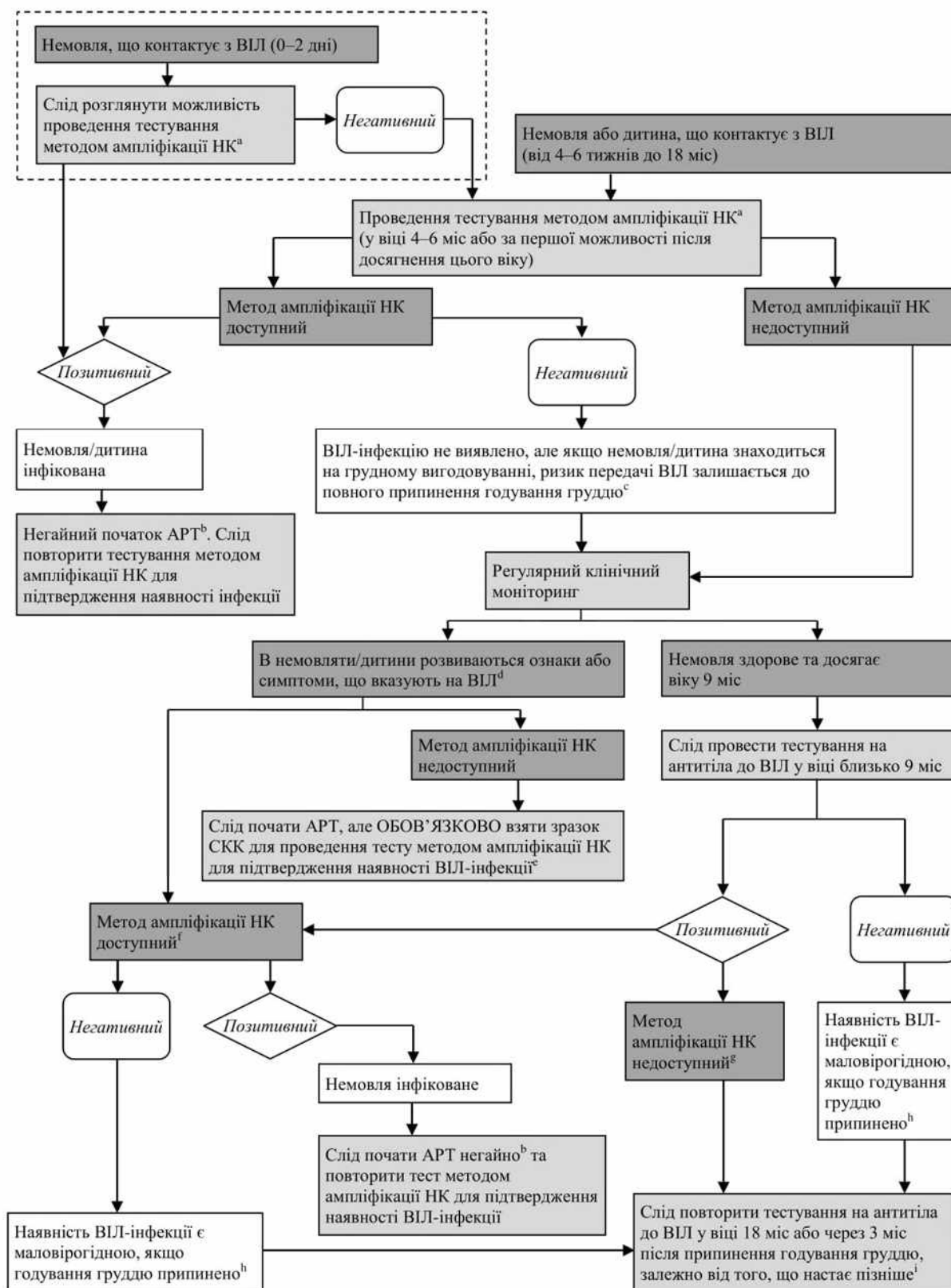
Стратегія тестування на ВІЛ в умовах низької поширеності ВІЛ



Додаток 8
до нового Клінічного протоколу із
застосування антиретровірусних
препаратів для лікування та
профілактики ВІЛ-інфекції

Стратегія тестування для РДН

Виявлення ВІЛ-інфекції у немовлят та дітей віком до 18 міс, що контактують з ВІЛ, в умовах з обмеженими ресурсами.



Примітка. ^a За рекомендаціями цієї настанови, можна розглянути додавання методу ампліфікації НК при народженні до існуючого алгоритму тестування. Метод ампліфікації НК можна застосовувати за місцем надання послуг для діагностики ВІЛ-інфекції при народженні, але через обмежений досвід застосування швидких тестів за місцем надання послуг при народженні, позитивні результати слід підтверджувати за допомогою лабораторних тестів за методом ампліфікації НК.

^b Слід починати АРТ негайно. Разом з тим, необхідно повторити дослідження для підтвердження наявності ВІЛ-інфекції. Очікується, що у міру розширення лікування матерів та зменшення частоти передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини, кількість хибнопозитивних результатів збільшиться, тому повторне тестування після першого позитивного результату, проведеного методом ампліфікації НК, є вкрай важливим, щоб уникнути непотрібного лікування, зокрема в умовах з нижчою частотою передачі ВІЛ. Якщо другий результат тестування негативний, перед припиненням АРТ необхідно провести третє тестування за допомогою методу ампліфікації НК.

^c Для дітей, що не перебували на грудному вигодовуванні, до цього алгоритму включено додаткове тестування після негативного результату за методом ампліфікації НК у віці 4–6 тижнів, враховуючи ймовірність, що цей результат може бути хибнонегативним.

^d Ознаки та симптоми, що вказують на ВІЛ-інфекцію (кандидозний стоматит, рецидивуючі або тяжкі бактеріальні інфекції, зокрема пневмонія або сепсис, затримка у розвитку чи виснаження, або наявність СНІД-індикаторних станів <http://www.who.int/hiv/pub/paediatic/infants2010/en/>).

^e Якщо в немовляти наявні ознаки та симптоми ВІЛ (див. примітку d вище), але тестування методом ампліфікації НК недоступне, слід розглянути можливість початку АРТ, зокрема якщо тест на антитіла був проведений та результат виявився позитивним у віці 9 міс або пізніше. Зразки СКК слід брати до початку лікування для проведення тестування методом ампліфікації НК пізніше з метою підтвердження діагнозу ВІЛ, оскільки може бути складно тлумачити результати наступних діагностичних досліджень на фоні АРТ.

^f Якщо в немовляти наявні ознаки та симптоми ВІЛ (див. примітку d вище), слід розглянути можливість початку АРТ до отримання результатів тестування методом ампліфікації НК. Проте необхідно взяти ще один зразок СКК до початку лікування для проведення тестування методом ампліфікації НК пізніше з метою підтвердження діагнозу ВІЛ.

^g Необхідно забезпечити регулярний та періодичний моніторинг, поки очікується на можливість проведення тестування методом ампліфікації НК або провести дослідження на виявлення антитіл у віці 18 міс. Якщо в немовляти наявні ознаки та симптоми ВІЛ, слід вжити заходів, описаних вище (див. примітку e).

^h Ризик інфікування ВІЛ зберігається протягом всього періоду годування груддю. Якщо дослідження на виявлення антитіл, яке проводять у віці 9 міс, проводиться раніше, ніж через 3 міс після припинення годування груддю, передана в останні дні годування груддю ВІЛ-інфекція може бути не виявлена, отже потрібно провести повторне тестування у віці 18 міс для кінцевого визначення ВІЛ-статусу.

ⁱ При годуванні груддю, що триває понад 18 міс, остаточне визначення ВІЛ-статусу можна провести лише в кінці годування груддю. При годуванні груддю, що припиняється до 18 міс, остаточне визначення ВІЛ-статусу з дослідженням на виявлення антитіл можна провести лише у віці 18 міс. Дослідження на виявлення антитіл слід проводити принаймні через 3 міс після припинення годування груддю (щоб встигли з'явитися антитіла до ВІЛ). У дітей віком до 18 міс при позитивному результаті дослідження на виявлення антитіл необхідно провести тестування методом ампліфікації НК для підтвердження наявності інфекції. У дітей старше 18 міс негативний результат дослідження на виявлення антитіл підтверджує відсутність ВІЛ-інфекції; позитивний результат дослідження на виявлення антитіл підтверджує наявність ВІЛ-інфекції у дитини.

Додаток 9
до нового Клінічного протоколу із
застосування антиретровірусних
препаратів для лікування та
профілактики ВІЛ-інфекції

**Контрольний перелік для оцінювання готовності:
на шляху до АРТ для вагітних жінок та жінок, що годують груддю**

«Зведеною настановою із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції» ВООЗ 2015 р. Рекомендовано починати АРТ в усіх ВІЛ-позитивних вагітних жінок та жінок, що годують груддю, та продовжувати її протягом всього життя. Контрольний перелік для оцінювання готовності, який враховує низку питань від національної політики до готовності закладів, може бути корисний для країн, що планують цей перехід та працюють над розширенням та посиленням своїх програм. Контрольний перелік та рекомендації щодо проведення обговорення було розроблено у рамках Надзвичайного плану Президента США для надання допомоги у боротьбі з ВІЛ/СНІДом (PEPFAR) та він є частиною більш широкого інструменту Міжвідомчої робочої групи: «Розширення та спрощення лікування вагітних жінок, що живуть із ВІЛ: Настанова щодо переходу до варіанту В/В+ Міжвідомчої робочої групи з профілактики та лікування ВІЛ-інфекції у вагітних жінок, матерів та дітей».

- Контрольний перелік наведено за посиланням:
www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2013/03/Toolkit-Section-2.pdf.
- Повний контрольний перелік наведено за посиланням:
www.emtct-iatt.org/toolkit.

Рекомендовані терміни:

Перед впровадженням
На ранніх етапах впровадження
Під час впровадження



Заходи	Завершено	В процесі	Ще не розпочато
Політичні зобов'язання та затвердження політик			
Підтримка цілей Глобального Плану (на національному та регіональному рівні)			
Співробітники міністерства, що працюють на повний день та відповідають за ППМД (на національному і, можливо, регіональному рівні)			
Функціонуюча технічна робоча група, до якої входять зацікавлені сторони з питань охорони здоров'я матерів, новонароджених та дітей, ППМД та лікування ВІЛ, зокрема медичні працівники та ЛЖВ			

Заходи	Завершено	В процесі	Ще не розпочато
Впровадження АРТ для вагітних жінок та жінок, що годують груддю, на національному та регіональному рівні			
Оновлені національні настанови включають рекомендацію щодо проведення АРТ в усіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю			
Фінансові аспекти			
Визначення вартості впровадження поточної стратегії ППМД			
Визначення вартості АРТ для вагітних жінок та жінок, що годують груддю, в короткотерміновій та довготерміновій перспективі			
Проведення аналізу дефіциту ресурсів			
Збільшення фінансування програми, відображене в бюджеті			
Демонстрація фінансових обов'язків на національному рівні			
Модель надання послуг			
Визначення мінімального пакету послуг для проведення АРТ в усіх вагітних жінок та жінок, що годують груддю			
Оцінювання спроможності системи (інфраструктура, людські ресурси та товари) з метою децентралізації АРТ в закладах, що надають послуги матерям, новонародженим та дітям, зокрема жінкам-ЛЖВ та їхнім сім'ям			
Визначено час та місце переходу від ППМД до тривалих послуг лікування (зокрема розгляд можливості проведення довічної АРТ у межах надання допомоги матерям, новонародженим та дітям)			
Систематичне виявлення клієнтів-жінок, що отримують АРТ та завагітніли, їх перенаправлення до отримання медичних послуг для матерів, новонароджених та дітей			
Тестування та лікування партнерів та членів сімей у межах надання медичних послуг матерям, новонародженим та дітям			
Направлення клієнтів у стабільному стані на фоні АРТ з існуючих закладів, що надають АРТ, до нових децентралізованих установ надання допомоги			
Кадровий потенціал			
Впровадження підходу перерозподілу та делегування обов'язків щодо питань початку та продовження АРТ на національному рівні			
Оцінювання кадрового потенціалу (медичні сестри, акушерки, фармацевти та лаборанти) для забезпечення розширення АРТ			

Заходи	Завершено	В процесі	Ще не розпочато
Визначення основних обов'язків для кожної категорії медичних працівників у сфері надання послуг щодо ВІЛ			
Розроблення стратегії для надання АРТ з метою забезпечення швидкого розширення			
Оновлення національних програм навчання за місцем роботи та до початку роботи			
Визначення спектру обов'язків медичних сестер та акушерок при призначенні та продовженні АРТ			
Створення стратегії утримання, підтримки та постійного професійного розвитку медичних працівників, зокрема тих, що надають ППМД та АРТ			
Вибір схем АРТ			
Спрощення й узгодження схем ППМД та схем лікування дорослих			
План застосування альтернативної схеми для вагітних жінок, які погано переносять схеми АРТ першого ряду			
Оптимізація схем першого ряду для немовлят			
Створення системи фармаконагляду, якщо це доцільно (див. рекомендації щодо проведення обговорення)			
Управління постачанням			
Оцінювання прогалин у системі постачання, зокрема у процесі визначення потреби, видачі та управління запасами			
Прогнозування, визначення потреби та розроблення план постачання на 18 міс			
Управління запасами АРТ у межах надання послуг матерям, новонародженим та дітям (навчання, потенціал та безпека)			
При зміні схеми першого ряду слід планувати застосування вже замовлених АРВ-препаратів			
Перегляд системи управління постачанням (споживання, прогнозування та видача)			
Моніторинг, оцінювання та використання даних			
Реєстр антенатальної допомоги та ППМД дозволяє вести як облік клієнтів, які вже отримують АРТ, так і клієнтів, які тільки починають її отримання			
Реєстр АРТ дозволяє документувати статус вагітності та годування груддю			
Облік та реєстри медичних послуг, які надають матерям, новонародженим та дітям, дозволяють проводити когортний моніторинг утримання			

Заходи	Завершено	В процесі	Ще не розпочато
матерів на АРТ, а також утримання немовлят, що контактують із ВІЛ, у системі надання допомоги			
Вагітні жінки та жінки, що годують груддю, які почали отримання АРТ у закладах, що надають медичні послуги матерям, новонародженим та дітям			
Включення до систем МіО АРТ на національному рівні та на рівні закладів			
Система для відстеження та оцінювання перенаправлення і переходу від послуг охорони здоров'я матерів, новонароджених та дітей до довготривалих послуг з догляду та лікування дітей та новонароджених (наприклад, лонгітюдальний реєстр пари «мати–дитина», унікальні ідентифікатори)			
Програма оцінювання для раннього виявлення успіхів та проблем, а також оцінювання довготривалих результатів для немовлят та матерів, зокрема передачі ВІЛ від матері до дитини			
Забезпечення якості поточних даних			
Узгодження систем МіО та процесів перегляду даних щодо ППМД та АРТ			
Стандартизовані файли або картки для вагітних жінок-ЛЖВ і жінок-ЛЖВ, що годують груддю, та немовлят, що контактують із ВІЛ			
Нагляд та управління якістю на місцях			
Регулярний нагляд та клінічний моніторинг якості надання допомоги			
Постійний процес підвищення якості програми ППМД			
Тестування та консультування щодо ВІЛ при наданні ППМД			
Заходи із забезпечення якості ШТ ВІЛ в усіх закладах, що надають ППМД			
Політичне рішення щодо лікування серодискордантних пар			
Додавання послуг з тестування пар на ВІЛ, консультування та спостереження за серодискордантними парами			
Стратегія включення або реєстрації чоловіків-партнерів з ВІЛ у програмах АРТ			
Консультації щодо початку АРТ та прихильності до лікування			
Спеціальні повідомлення та послуги з підтримки вагітних жінок та жінок, що годують груддю, які починають АРТ			
Структури для швидкої підготовки до початку АРТ			
Альтернативні протоколи, розроблені для жінок, які не потребують АРТ за станом власного здоров'я та відмовилися від довічного лікування			

Заходи	Завершено	В процесі	Ще не розпочато
Лабораторний та клінічний моніторинг			
Можливість проведення моніторингу щодо токсичності лікування			
Доступність дослідження для визначення показників кількості клітин CD4 (за місцем надання допомоги або забезпечення надійного транспортування зразків)			
Алгоритм моніторингу показників кількості клітин CD4 та/або вірусного навантаження			
Діагностика та лікування немовлят			
Можливості РДН відповідають розширенню програм ППМД			
Посилення каскаду послуг РДН – рання діагностика, оперативне отримання результатів, активне виявлення випадків інфікування немовлят ВІЛ та початок лікування			
Розширення доступу до лікування немовлят			
Утримання у системі догляду та лікування			
Система для забезпечення залучення всіх вагітних жінок та жінок в післяпологовому періоді до постійного нагляду та/або лікування ВІЛ			
Моделі надання послуг, що враховують узгоджене подальше спостереження пар «мати–дитина»			
Послуги на рівні закладів і громад для підтримки прихильності та відстеження клієнтів, що не дотримуються лікування			
Інноваційні рішення для покращення доступності АРТ			
Планування сім'ї			
Жінки-ЛЖВ беруть участь у плануванні, впровадженні та процесі моніторингу на національному, регіональному рівні та на рівні громади			
Заходи і послуги на рівні громад для підтримки розширення ППМД та утримання людей у системі лікування			
Стратегія впровадження			
Стратегія впровадження розроблена			
Оцінювання впровадження у реальному часі для обґрунтування подальшого розширення			

Додаток 10
до нового Клінічного протоколу із
застосування антиретровірусних
препаратів для лікування та
профілактики ВІЛ-інфекції

**Клінічні стадії ВІЛ за класифікацією ВООЗ
у дорослих, підлітків та дітей**

Дорослі та підлітки^a	Діти
Клінічна стадія I	
Безсимптомна	Безсимптомна
Персистуюча генералізована лімфаденопатія	Персистуюча генералізована лімфаденопатія
Клінічна стадія II	
Помірна втрата маси тіла невідомої етіології (<10% ймовірної або визначеної маси тіла)	Персистуюча гепатоспленомегалія невідомої етіології
Рецидивуючі інфекції дихальних шляхів (синусит, тонзиліт, отит середнього вуха, фарингіт)	Рецидивуючі або хронічні інфекції верхніх дихальних шляхів (отит середнього вуха, оторея, синусит, тонзиліт)
Герпес зостер	Герпес зостер
Ангулярний хейліт	Лінійна еритема ясен
Рецидивуючі виразки ротової порожнини	Рецидивуючі виразки ротової порожнини
Папульозне свербляче висипання	Папульозне свербляче висипання
Грибкова інфекція нігтів	Грибкова інфекція нігтів
Себореїний дерматит	Розповсюджені (розсіяні) бородавки
	Розповсюджений контагіозний молюск
	Персистуюче збільшення привушної слинної залози невідомої етіології
Клінічна стадія III	
Значна втрата маси тіла невідомої етіології (>10% ймовірної або визначеної маси тіла)	Помірна недостатність харчування невідомої етіології ^b , що погано піддається стандартному лікуванню
Хронічна діарея невідомої етіології, що триває понад 1 міс	Персистуюча діарея невідомої етіології (14 днів чи більше)
	Персистуюча лихоманка невідомої етіології (температура тіла вище

Дорослі та підлітки ^a	Діти
Персистуюча лихоманка невідомої етіології (інтермітуюча або постійна, що триває понад 1 місяць)	37,5 °C, інтермітуюча або постійна, що триває понад 1 місяць
Персистуючий кандидоз ротової порожнини	Персистуючий кандидоз ротової порожнини (після перших шести місяців життя)
Волосиста лейкоплакія ротової порожнини	Волосиста лейкоплакія ротової порожнини
Легеневий ТБ	ТБ лімфатичних вузлів; легеневий ТБ
Тяжкі бактеріальні інфекції (пневмонія, емпієма, піоміозит, інфекція кісток або суглобів, менінгіт, бактеріємія)	Тяжка рецидивуюча бактеріальна пневмонія
Гострий некротичний виразковий стоматит, гінгівіт або пародонтит	Гострий некротичний виразковий гінгівіт або пародонтит
Анемія (<8 г/дл), нейтропенія (<0,5×10 ⁹ /л) та/або хронічна тромбоцитопенія (<50×10 ⁹ /л) невідомої етіології	Анемія (<8 г/дл), нейтропенія (<0,5×10 ⁹ /л) та/або хронічна тромбоцитопенія невідомої етіології (<50×10 ⁹ /л)
	Симптоматичний лімфоїдний інтерстиціальний пневмоніт
	Хронічне ВІЛ-асоційоване захворювання легенів, зокрема бронхоектаз
Клінічна стадія IV	
Спричинений ВІЛ синдром виснаження	Тяжке виснаження, затримка росту або тяжка недостатність харчування ^d , що не піддається стандартному лікуванню
Пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis jirovecii</i>
Рецидивуюча тяжка бактеріальна пневмонія	Рецидивуючі тяжкі бактеріальні інфекції (пневмонія, емпієма, піоміозит, інфекція кісток або суглобів, менінгіт, але за виключенням пневмонії)
Хронічна інфекція ВПГ (оролабіальна, генітальна або аноректальна, що триває понад 1 місяць з вісцеральним розташуванням у будь-якій зоні)	Хронічна інфекція ВПГ (оролабіальна або шкірна, що триває понад 1 місяць з вісцеральним розташуванням у будь-якій зоні)
Кандидоз стравоходу (або трахеї, бронхів чи легенів)	Кандидоз стравоходу (або трахеї, бронхів чи легенів)
Позалегеневий ТБ	
Саркома Капоші	

Дорослі та підлітки ^a	Діти
Інфекція цитомегаловірусу (ретиніт або інфекція інших органів)	Позалегеневий ТБ
Таксоплазмоз ЦНС	Саркома Капоші
ВІЛ-енцефалопатія	Інфекція цитомегаловірусу (ретиніт або інфекція інших органів, що розвивається у дитини віком старше 1 міс)
Позалегенева криптококова інфекція, зокрема менінгіт	Таксоплазмоз ЦНС (після неонатального періоду)
Дисемінована нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція	ВІЛ-енцефалопатія
Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія	Позалегенева криптококова інфекція, зокрема менінгіт
Хронічний криптоспоридіоз	Дисемінована нетуберкульозна мікобактеріальна інфекція
Хронічний ізоспоріаз	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія
Дисемінований мікоз (позалегеневий гістоплазмоз, кокцидіоз)	Хронічний криптоспоридіоз (з діареєю)
Лімфома (головного мозку або В-клітинна неходжкінська)	Хронічний ізоспоріаз
Симптоматична ВІЛ-асоційована нефропатія або кардіоміопатія	Дисемінований ендемічний мікоз (позалегеневий гістоплазмоз, кокцидіоз, пеніциліоз)
Рецидивуюча септицемія (зокрема нетифоїдний сальмонельоз)	Лімфома головного мозку або В-клітинна неходжкінська лімфома, ВІЛ-асоційована нефропатія або кардіоміопатія
Інвазивна карцинома шийки матки	
Атипічний дисемінований лейшманіоз	

Примітка. ^a При розробленні цієї таблиці підлітки визначались як особи віком 15 років або старше. Для віку до 15 років слід використовувати інформацію щодо клінічних стадій у дітей.

^b У дітей віком молодше 5 років помірну недостатність харчування визначають як зміну співвідношення маси тіла та зросту на 2 стандартні відхилення (за шкалою Z -2), або якщо окружність середини верхньої частини руки становить від 115 до 125 мм.

^c Деякі додаткові специфічні захворювання можна включити до регіональних класифікацій, а саме: пеніциліоз – в Азії, ВІЛ-асоційований ректовагінальний свищ – у Південній Африці та реактивація трипаносомозу – у Латинській Америці.

^d У дітей віком молодше 5 років тяжке виснаження визначають як зміну співвідношення маси тіла та зросту на 3 стандартні відхилення (за шкалою Z -3); затримку росту визначають як зміну співвідношення зросту та віку на 2 стандартні відхилення (за шкалою Z -2); тяжку гостру недостатність харчування визначають як зміну співвідношення маси тіла та зросту на 3 стандартні відхилення (за шкалою Z -3), або якщо окружність верхньої частини руки становить менше 115 мм чи наявний набряк.

Джерело:

Adapted from: WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva, World Health Organization. 2007 (www.who.int/hiv/pub/guidelines/HIVstaging150307.pdf).

Додаток 11
до нового Клінічного протоколу із
застосування антиретровірусних
препаратів для лікування та
профілактики ВІЛ-інфекції

Дозування рекомендованих антиретровірусних препаратів

А. Дозування АРВ-препаратів для дорослих та підлітків

Назва генерику	Дозування
НІЗТ	
ABC	300 мг два рази на добу або 600 мг один раз на добу
FTC	200 мг один раз на добу
3TC	150 мг два рази на добу або 300 мг один раз на добу
AZT	250–300 мг два рази на добу
TDF	300 мг один раз на добу
ННІЗТ	
EFV	400–600 мг один раз на добу
ETV	200 мг два рази на добу
NVP	200 мг один раз на добу протягом 14 днів, потім – 200 мг два рази на добу
ІІ	
ATV/r	300/100 мг один раз на добу
DRV/r	800/100 мг один раз на добу ^a або 600/100 мг два рази на добу ^b
LPV/r	400 мг два рази на добу <i>Для людей, що отримують протитуберкульозне лікування:</i> При застосуванні рифабутину: корекція дози не потрібна. При застосуванні рифампіцину необхідно скорегувати дозу LPV/r: 800/200 мг два рази на добу або 400/400 мг два рази на добу; або SQV/r: 400/400 мг два рази на добу з проведенням ретельного моніторингу
ІІІ	
DTG	50 мг один раз на добу
RAL	400 мг два рази на добу

Примітка. ^a Для людей, що раніше не приймали ІІ.

^b Для людей, що раніше приймали ІІ.

В. Спрощене дозування для профілактики у немовлят

Вік немовлят	Дозування NVP	Дозування AZT
Від народження до 6 тижнів маса тіла при народженні 2000–2499 г ^a маса тіла при народженні ≥ 2500 г	10 мг один раз на добу (1 мл сиропу один раз на добу) 15 мг один раз на добу (1,5 мл сиропу один раз на добу)	10 мг два рази на добу (1 мл сиропу два рази на добу) 15 мг два рази на добу (1,5 мл сиропу два рази на добу)
Від 6 до 12 тижнів	20 мг один раз на добу (2 мл сиропу один раз на добу або половина таблетки 50 мг один раз на добу)	Дозування для профілактики не визначено; слід застосовувати терапевтичну дозу 60 мг два рази на добу (6 мл сиропу два рази на добу або таблетку 60 мг два рази на добу)

Примітка. ^a Для немовлят з масою тіла <2000 г та гестаційним віком понад 35 тижнів рекомендовано таке дозування: NVP 2 мг/кг маси тіла один раз на добу та AZT 4 мг/кг маси тіла два рази на добу. Дозування для недоношених немовлят з гестаційним віком менше 35 тижнів слід визначати за рекомендаціями експертів.

С. Дозування лікарських форм АРВ-препаратів на основі віку для немовлят та дітей

Інформація щодо призначення та дозування наявних лікарських форм АРВ-препаратів на основі віку для немовлят та дітей

Цей додаток містить інформацію щодо АРВ-препаратів, які призначають дітям або які мають лікарські форми для дітей, або стосовно яких існує достатня кількість інформації та доказових даних для надання рекомендацій щодо призначення їх немовлятам, дітям та підліткам віком до 18 років. Робочою групою ВООЗ з АРВ-препаратів для дітей було розроблено та оновлено настанову зі спрощеними рекомендаціями щодо застосування АРВ-препаратів у дітей²⁰.

Для спрощення та зручності дозування наведено за діапазонами маси тіла, а не за розрахунком на 1 кг маси тіла чи розрахунком на 1 м² поверхні тіла. При розробленні дозування за діапазонами маси тіла особливу увагу приділяли звичайним показникам площі поверхні тіла для дітей з країн з низьким та середнім рівнем доходів в рамках цього діапазону маси тіла. Основним джерелом інформації для наданих рекомендацій була інструкція виробника з інформацією про лікарський засіб. Цю інформацію доповнили даними інших клінічних досліджень, а також результатами консультацій з експертами з педіатричної фармакології. Для КФД було використано метод моделювання дози (<http://www.who.int/hiv/paediatric/generictool/en/index.html>) для прогнозування отриманої дози кожного компоненту препарату на основі рекомендованої схеми дозування. У деяких випадках доза будь-якого компоненту у певному діапазоні маси тіла може бути дещо вище цільової дози, рекомендованої виробником. Це є неминучим з огляду на обмеження, пов'язані із застосуванням КФД, проте слідкували за виключенням випадків прийому дитиною дози, яка б на 25% перевищувала максимальну цільову дозу або була б більше ніж на 5% нижчою за мінімальну цільову дозу. Фармакокінетичні дослідження також підтвердили загальну безпеку такого методу дозування. Для спрощення схем АРВ-препарати, які більше не є рекомендованими або альтернативними варіантами для дітей, було виключено з рекомендацій щодо дозувань.

В контексті майбутнього впровадження вірусологічного тестування при народженні та руху у напрямку більш раннього лікування немовлят для зниження показників ранньої смертності, цією настановою рекомендовано

²⁰ Члени Робочої групи з антиретровірусних препаратів для дітей: Elaine Abrams (ICAP, Columbia University, USA); David Burger (Radboud University Nijmegen Medical Centre, Netherlands); Jessica Burry (MSF Access Campaign, Switzerland); Edmund Capparelli (University of California, San Diego, USA); Diana Clarke (Boston Medical Center, USA); Timothy R. Cressey (Program for HIV Prevention and Treatment, IRD/Harvard T.H. Chan School of Public Health & Chang Mai University, Thailand); Paolo Denti (University of Cape Town, South Africa); Carlo Giaquinto (University of Padova, Italy); Diana Gibb (MRC Clinical Trials Unit, United Kingdom); Rohan Hazra (National Institute of Child Health and Human Development, USA); Kelsey Mirkovic (United States Centers for Disease Control and Prevention, USA); Marc Lallemand (Drugs for Neglected Diseases Initiative, Switzerland); Janice Lee (Drugs for Neglected Diseases Initiative, Switzerland); Chewe Luo (UNICEF, USA); Helen McIlleron (University of Cape Town, South Africa); Mark H. Mirochnick (Boston Medical Center, USA); Lynne Mofenson (Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation, USA); Atienno Ojoo (UNICEF, Denmark); Jorge Pinto (Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil); Natella Rakhmanina (Elizabeth Glaser Paediatric AIDS Foundation, USA); Pablo Rojo-Conejo (Hospital de 12 de Octubre, Madrid, Spain); Saint Raymond Agnes (European Medicines Agency, United Kingdom); George Siberry (Office of the United States Global AIDS Coordinator, Department of State, USA); Nandita Sugandhi (Clinton Health Access Initiative, USA); Marissa Vicari (International AIDS Society, Switzerland).

дозування, розраховані за масою тіла, для недоношених дітей віком <4 тижнів, зокрема немовлят з масою тіла менше 3 кг. Проте досвід початку лікування новонароджених, що живуть із ВІЛ, у віці <2 тижні є обмеженим та лише деякі фармакокінетичні дані можуть повною мірою надати інформацію про точне дозування інших препаратів, крім AZT, для новонароджених, у яких швидко відбуваються зміни функції нирок та печінки. Дозування, рекомендовані цією настановою для новонароджених, узгоджені із тими, що використовуються у поточних дослідженнях; оновлення будуть надані, щойно результати цих досліджень будуть готові. Крім того, надійні фармакокінетичні дані щодо передчасно народжених немовлят наявні лише щодо AZT; є значна невпевненість щодо відповідного дозування NVP та ЗТС, а розчин LPV/r не слід давати недоношеним немовлятам, доки вони не досягнуть гестаційного віку 42 тижні, що робить лікування ВІЛ у передчасно народжених немовлят вкрай складним. Рекомендації щодо дозування для профілактики в немовлят, що контактують із ВІЛ у післяпологовому періоді, наведено у Додатку 11В.

У 2013 р. Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США ухвалило застосування EFV у дітей віком від 3 міс до 3 років та масою тіла принаймні 3,5 кг. Хоча Група з розробки клінічної настанови визнала можливість надання додаткового варіанту препарату для дітей молодшого віку та забезпечення подальшого узгодження за всіма віковими групами, ця група підкреслила потребу отримання детальніших даних перед тим, як можна буде рекомендувати EFV як варіант лікування для дітей до 3 років. Ці дані все ще відсутні та рекомендовану схему дозування EFV не було змінено у цьому виданні настанови.

Додатки щодо дозування та спрощеного режиму дозування регулярно переглядатимуться та оновлюватимуться у міру появи додаткових даних або нових лікарських форм, але національним програмам рекомендовано ретельно вивчати інструкції до нових лікарських засобів. Додаткова інформація також надається в інформаційних листах, які можна знайти за посиланням: <http://emtct-iatt.org/resources-main>.

АРВ-препарати та лікарські форми виготовляються декількома виробниками, тому вміст діючих речовин у таблетках, капсулах та рідких формах може відрізнятися від інформації, наведеної у цьому додатку. Декілька оптимальних лікарських форм наразі розробляються, але їх ще не було ухвалено регуляторними органами на момент розроблення цієї настанови. Керівники національних програм повинні забезпечити наявність, відповідну якість та стабільність препаратів, які вони планують застосовувати. Рекомендації щодо забезпечення якості препаратів наведено на веб-сторінці ВООЗ у розділі лікарських засобів (http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/about/en/index.html) та у матеріалах щодо доступу до препаратів для лікування ВІЛ/СНІДу та засобів діагностики прийнятної якості, які опубліковані та оновлюються за посиланням: <http://www.who.int/hiv/amds/selection/en/index.html>. Поточний перелік прекваліфікованих ВООЗ препаратів наведено за посиланням: <http://apps.who.int/prequal>. Поточний перелік АРВ-препаратів, ухвалених Управлінням з

контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США, можна знайти за посиланням: <http://www.fda.gov/ForPatients/Illness/HIVAIDS/Treatment/ucm118915.htm>. Політику Глобального фонду боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією щодо закупівель та забезпечення якості розміщено за посиланням: <http://www.theglobalfund.org/en/healthproducts/qualityassurance/pharmaceutical>.

Загальні принципи

Принципи, яких дотримувались при розробленні спрощених таблиць ВООЗ, включають:

- Слід надавати перевагу відповідній віку КФД при застосуванні будь-якої схеми, якщо така лікарська форма наявна.
- За можливості, слід уникати рідких лікарських форм або сиропів. Рекомендованим твердими пероральними лікарським формами є дисперговані таблетки (таблетки або пероральні розчини), оскільки кожен дисперговану таблетку можна розчиняти у рідині безпосередньо перед прийомом.
- Якщо відсутні відповідні КФД у формі диспергованих таблеток, слід застосовувати рідкі лікарські форми, проте рекомендовано переводити дітей на тверді пероральні лікарські форми за першої можливості.
- Якщо у дітей застосовують дорослі лікарські форми, необхідно вживати заходів для уникнення недостатнього або надмірного дозування. Перевагу слід надавати таблеткам з поділкою для забезпечення точного дозування, зокрема якщо застосовуються лікарські форми для дорослих. Слід уникати поділу таблеток без поділок, оскільки у фрагментах таких таблеток не забезпечується рівномірний розподіл активної лікарської речовини.
- Деякі таблетки, а саме – термостабільні таблетки LPV/г або ATV, виготовляють у спеціальній матричній формі (за допомогою запатентованої технології екструзії з розплаву, яка забезпечує стабілізацію молекул препарату, що зазвичай теплолабільні), тому їх не слід розрізати, ділити, розчиняти, розжовувати або подрібнювати, оскільки біодоступність цих препаратів змінюється, якщо таблетку не проковтнути цілком.
- Необхідно уникати різних дозувань вранці та ввечері.
- Дітей слід зважувати під час кожного візиту до медичного закладу, оскільки необхідно змінювати дозування у мірі росту дітей та/або зміни їхньої маси тіла.
- При розробленні національних рекомендацій щодо лікування дітей програмам слід враховувати національний регуляторний статус, а також наявність та доступність певних лікарських форм на місцевому рівні.

- Зараз тривають дослідження щодо визначення рекомендацій з дозування декількох АРВ-препаратів для новонароджених, немовлят та дітей молодшого віку. Вікові показання для кожного препарату, зазначені в інструкціях до них, ґрунтуються на поточних доказових даних та оновлюватимуться у міру появи нових рекомендацій.

Таблиця 1. Спрощені режими дозування КФД у твердих дитячих формах для прийому два рази на добу для немовлят та дітей віком від 4 тижнів^а

Препарат	Форма випуску	Кількість таблеток залежно від маси тіла (кг), ранковий та вечірній прийом										Форма випуску для дорослих	Кількість таблеток залежно від маси тіла (кг)	
		3,0–5,9		6,0–9,9		10,0–13,9		14,0–19,9		20,0–24,9			25,0–34,9	
		ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір		ранок	вечір
AZT/3TC ^a	Таблетки (розчинні) 60/30 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	300/150 мг	1	1
AZT/3TC/NVP ^a	Таблетки (розчинні) 60/30/50 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	300/150/200 мг	1	1
ABC/3TC	Таблетки (розчинні) 60/30 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	600/300 мг	0,5	0,5
ABC/3TC	Таблетки (розчинні) 120/60 мг	0,5	0,5	0,5	1	1	1	1	1,5	1,5	1,5	600/300 мг	0,5	0,5

Примітка. ^а Для немовлят віком до 4 тижнів *див.* таблицю 4 для більш точного дозування, яке зменшено через знижену здатність виводити та метаболізувати лікарські засоби. Для дітей віком від 4 тижнів з масою тіла менше 3 кг незрілість ниркових та печінкових вивідних шляхів є меншою проблемою, але відповідне дозування АРВ-препаратів для недоношених дітей або немовлят з низькою масою тіла при народженні досі не визначено.

Таблиця 2. Спрощені режими дозування лікарських засобів у твердих та рідких дитячих формах для прийому один раз на добу для немовлят та дітей віком від 4 тижнів^a

Препарат	Форма випуску	Кількість таблеток або капсул залежно від маси тіла (кг), прийом один раз на добу					Форма випуску для дорослих	Кількість таблеток або капсул залежно від маси тіла (кг), прийом один раз на добу
		3,0–5,9	6,0–9,9	10,0–13,9	14,0–19,9	20,0–24,9		25,0–34,9
EFV ^b	Таблетки (з ризикою для поділу) 200 мг	–	–	1	1,5	1,5	200 мг	2
ABC/3TC	Таблетки (розчинні) 60/30 мг	2	3	4	5	6	600/300 мг	1
ABC/3TC	Таблетки (розчинні) 120/60 мг	1	1,5	2	2,5	3	600/300 мг	1
ATV ^c	Капсули 100 мг	–	–	1	2	2	300 мг	2 (100 мг) ^d чи 1 (300 мг)
TDF ^e	Порошок для перорального прийому 40 мг	–	–	3	–	–	300 мг	1 (200 мг) ^d чи 1 (300 мг)
	Таблетки 150 або 200 мг	–	–	–	1 (150 мг)	1 (200 мг)		

Примітка. ^a Для немовлят віком до 4 тижнів *див.* таблицю 4 для більш точного дозування, яке зменшено через знижену здатність виводити та метаболізувати лікарські засоби. Для дітей віком від 4 тижнів з масою тіла менше 3 кг незрілість ниркових та печінкових вивідних шляхів є меншою проблемою, але відповідне дозування АРВ-препаратів для недоношених дітей або немовлят з низькою масою тіла при народженні досі не визначено.

^b Застосування EFV не рекомендовано у дітей до 3 років з масою тіла менше 10 кг. Під час завершення роботи над цією настановою Управління з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США ухвалило застосування EFV у дітей віком до 3 років з масою тіла понад 3,5 кг (3,5–5 кг – дві капсули по 50 мг; 5–7,5 кг – три капсули по 50 мг; 7,5–15 кг – одна капсула 200 мг), проте для розроблення рекомендацій щодо застосування EFV в цій віковій групі терміново необхідні додаткові дані.

^c Застосування ATV дозволено лише у дітей віком від 3 міс. Капсули ATV слід приймати разом з RTV в усіх діапазонах маси тіла. Застосування порошкових форм ATV дозволено у немовлят та дітей віком від 3 міс. Дітям з масою тіла 5–10 кг слід приймати 200 мг порошку ATV (4 пакетики по 50 мг в кожному) разом з 80 мг розчину для перорального застосування RTV (5 мл) (http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/206352s003,021567s038lbl.pdf).

^d Таблетки по 200 мг слід застосовувати при масі тіла 25–29,9 кг, таблетки по 300 мг – при масі тіла 30,0–34,9 кг.

^e Застосування TDF дозволено лише у дітей віком від 2 років. Цільова доза: 8 мг/кг маси тіла або 200 мг/м² поверхні тіла (максимум 300 мг). Робоча група із застосування АРВ-препаратів у дітей розробила ці рекомендації, щоб узгодити дозування TDF з діапазонами ваги ВООЗ та знизити кількість доз. Було використано методику ВООЗ на основі цільової дози, вказаної виробником в інструкції до упаковки. Відповідно до стандартного підходу Робочої групи із застосування АРВ-препаратів у дітей, дозування розробляли таким чином, щоб дитина не отримувала дозу, яка є більшою за максимальну цільову понад 25% або меншою за мінімальну цільову дозу понад 5%.

Таблиця 3. Спрощені режими дозування препаратів у твердих та рідких пероральних дитячих формах для прийому два рази на добу для немовлят та дітей віком від 4 тижнів^a

Препарат	Форма випуску	Кількість таблеток залежно від маси тіла (кг), ранковий та вечірній прийом										Форма випуску для дорослих	Кількість таблеток залежно від маси тіла (кг)	
		3,0–5,9		6,0–9,9		10,0–13,9		14,0–19,9		20,0–24,9			25,0–34,9	
		ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір		ранок	вечір
Тверді форми випуску														
AZT	Таблетки (розчинні) 60 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	300 мг	1	1
ABC	Таблетки (розчинні) 60 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	300 мг	1	1
NVP ^b	Таблетки (розчинні) 50 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	200 мг	1	1
LPV/r ^c	Таблетки ^d 100/25 мг	–	–	–	–	2	1	2	2	2	2	100/25 мг	3	3
	Пелети ^e 40/10 мг	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	100/25 мг	3	3
DRV ^f	Таблетки 75 мг	–	–	–	–	3	3	5	5	5	5			
RAL	Таблетки жувальні 25 мг	–	–	–	–	3	3	4	4	6	6	400 мг	1	1
	Таблетки жувальні 100 мг	–	–	–	–	–	–	1	1	1,5	1,5	400 мг	1	1
	Гранули ^g 100 мг	0,25	0,25	0,5	0,5	–	–	–	–	–	–		–	–
Рідкі форми випуску														
AZT	10 мг/мл	6 мл	6 мл	9 мл	9 мл	12 мл	12 мл	–	–	–	–	–	–	–
ABC	20 мг/мл	3 мл	3 мл	4 мл	4 мл	6 мл	6 мл	–	–	–	–	–	–	–
3TC	10 мг/мл	3 мл	3 мл	4 мл	4 мл	6 мл	6 мл	–	–	–	–	–	–	–
NVP ^b	10 мг/мл	5 мл	5 мл	8 мл	8 мл	10 мл	10 мл	–	–	–	–	–	–	–
LPV/r ^c	80/20 мг/мл	1 мл	1 мл	1,5 мл	1,5 мл	2 мл	2 мл	2,5 мл	2,5 мл	3 мл	3 мл	–	–	–
DRV ^f	100 мг/мл	–	–	–	–	2,5 мл	2,5 мл	3,5 мл	3,5 мл	–	–			

Примітка. ^a Для немовлят віком до 4 тижнів *див.* таблицю 4 для більш точного дозування, яке зменшено через знижену здатність виводити та метаболізувати лікарські засоби. Для дітей віком від 4 тижнів з масою тіла менше 3 кг незрілість ниркових та печінкових вивідних шляхів є меншою проблемою, але відповідне дозування АРВ-препаратів для недоношених дітей або немовлят з низькою масою тіла при народженні досі не визначено.

^b І досі рекомендовано починати АРТ з половини дози NVP та застосовувати це дозування протягом двох тижнів, щоб уникнути токсичності в результаті прийому NVP одразу у високих дозах. Проте, за даними вторинного аналізу результатів нещодавно проведеного дослідження (CHAPAS-1), існує припущення, що у дітей молодшого віку ризик виникнення токсичності є нижчим, тому можна розглядати можливість початку лікування з повної дози (Fillekes Q et al. Is nevirapine dose escalation appropriate in young African HIV+ children? 20th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, GA, USA, 3–6 March 2013 (<http://retroconference.org/2013b/Abstracts/46904.htm>, accessed 15 May 2015)). Більш визначені фактичні дані очікуються за результатами дослідження, що зараз триває.

^c Під час транспортування та зберігання рідкої форми LPV/г необхідним є забезпечення «холодового ланцюга». Термостабільну таблетку LPV/г слід ковтати цілком та не можна ділити, розжовувати, розчиняти або подрібнювати.

^d Таблетку для дорослих 200/50 мг можна застосовувати у дітей з масою тіла 14,0–24,9 кг (1 таблетка зранку та 1 таблетка ввечері) та у дітей з масою тіла 25,0–34,9 кг (2 таблетки зранку та 1 таблетка ввечері).

^e Гранули LPV/г не можна застосовувати у дітей віком до 3 міс. Більш детальну інформацію щодо застосування гранул LPV/г *див.* за посиланням: <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>.

^f DRV слід приймати з 0,5 мл пероральної суспензії RTV 80 мг/мл (для дітей з масою тіла менше 15 кг) та з твердою формою RTV 50 мг (для дітей з масою тіла 15–30 кг).

^g Застосування гранул RAL ухвалено у дітей віком від 4 тижнів, але доцільність та прийнятність такої лікарської форми не було широко досліджено, і є певні занепокоєння щодо прийому цього препарату у країнах з обмеженими ресурсами. Біоеквівалентність жувальних таблеток RAL, які диспергуються у рідині, зараз досліджується, більш детальні рекомендації буде наведено із появою нових доказових даних.

Таблиця 4. Режими дозування препаратів у рідких пероральних дитячих формах для прийому два рази на добу для немовлят віком до 4 тижнів^a

Препарат	Дозування перорального розчину	Маса тіла, кг		
		2–3	3–4	4–5
AZT	10 мг/мл	1 мл	1,5 мл	2 мл
NVP	10 мг/мл	1,5 мл	2 мл	3 мл
3ТС	10 мг/мл	0,5 мл	0,8 мл	1 мл
LPV/r ^b	80/20 мг/мл	0,6 мл	0,8 мл	1 мл

Примітка. ^a Досвід початку лікування ВІЛ-інфікованих новонароджених віком менше 2 тижнів є досить обмеженим. Незначна кількість фармакокінетичних даних повною мірою не можуть надати інформації щодо точного дозування інших препаратів, крім AZT, для новонароджених, у яких відбуваються швидкі зміни функції нирок та печінки, а розчин LPV/r не слід призначати немовлятам віком до двох тижнів, що робить лікування новонароджених з ВІЛ складним завданням. Крім того, надійні дані щодо фармакокінетики у недоношених дітей наявні лише для AZT; належне дозування NVP та 3ТС не визначено, а розчин LPV/r не слід призначати недоношеним дітям, доки вони не досягли 42-го тижня гестаційного віку. Рекомендації оновлюватимуться із появою додаткових доказових даних за результатами досліджень, що зараз тривають.

^b Не слід застосовувати розчин LPV/r у дітей віком менше 2 тижнів. Гранули LPV/r не можна застосовувати у дітей віком до 3 міс. Більш детальну інформацію щодо застосування гранул LPV/r див. за посиланням: <http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/09/IATT-LPVr-Factsheet-Final-30-September-2015.pdf>.

Таблиця 5. Спрощені режими дозування ізоніазиду та профілактика ко-тримоксазолом для немовлят та дітей віком від 4 тижнів

Препарат	Форма випуску	Кількість таблеток або мл розчину залежно від маси тіла (кг), прийом один раз на добу					Форма випуску для дорослих (таблетки)	Кількість таблеток залежно від маси тіла (кг)
		3,0–5,9	6,0–9,9	10,0–13,9	14,0–19,9	20,0–24,9		25,0–34,9
Ізоніазид	100 мг	0,5	1	1,5	2	2,5	300 мг	1
СТХ	Суспензія 200/40 у 5 мл	2,5 мл	5 мл	5 мл	10 мл	10 мл	–	–
	Таблетки (розчинні) 100/20 мг	1	2	2	4	4	–	–
	Таблетки (з ризикою для поділу) 400/80 мг	–	0,5	0,5	1	1	400/80 мг	2
	Таблетки (з ризикою для поділу) 800/160 мг	–	–	–	0,5	0,5	800/160 мг	1
Ізоніазид+СТХ+В6 ^а	Таблетки (з ризикою для поділу) 300/960/25 мг	–	–	–	0,5	0,5	300/960/25 мг	1

Примітка. ^а Наразі очікується ухвалення компетентних органів щодо застосування цієї лікарської форми, а також розробляється подільна таблетка 480/150/12,5 мг.

Формуляр Міжвідомчої робочої групи

Останнім часом з'явилося багато покращених лікарських форм АРВ-препаратів, зокрема подільні дисперговані таблетки КФД замість класичних рідких форм. Поява цих форм АРВ-препаратів значно полегшили надання медичної допомоги при ВІЛ дітям у країнах з низьким рівнем доходів; проте зростання кількості варіантів призвело до великої кількості лікарських форм, що застосовуються в усіх схемах та діапазонах маси тіла. Виробники генеричних препаратів зберігають доступність цін шляхом економії за рахунок великих обсягів, але фрагментація попиту на завелику кількість препаратів, що дублюються, призводить до нестабільності у постачанні лікарських форм АРВ-препаратів для дітей та ускладнює управління закупівлями та постачанням.

Тому Міжвідомча робоча група з питань профілактики та лікування ВІЛ у вагітних жінок, матерів та їхніх дітей (створена ВООЗ та UNICEF у співробітництві з багатьма партнерами із впровадження) надає програмам формулярні рекомендації щодо вибору оптимальних АРВ-препаратів для дітей, які було визначено за допомогою достатньої кількості критеріїв. Оптимальний формуляр зараз нараховує дев'ять продуктів, що забезпечують застосування рекомендованих відповідних схем першого та другого ряду за всіма діапазонами маси тіла дітей. Формуляр було розроблено у 2011 р., його регулярно переглядають для забезпечення відповідності поточним настановам ВООЗ та врахування наявних препаратів. Програмам рекомендовано закуповувати дитячі лікарські форми препаратів, включені до Оптимального формуляру Міжвідомчої робочої групи. За особливих обставин, таких як схеми третього ряду, можна застосовувати лікарські форми, включені до Формуляру АРВ-препаратів обмеженого застосування (<http://www.emtct-iatt.org/wp-content/uploads/2015/05/Updated-Formulary-04012015.pdf>).

Потреба у нових лікарських формах

Робоча група з АРВ-препаратів для дітей та Робочі групи з оптимізації застосування АРВ-препаратів для дітей^{21,22} продовжують наголошувати на необхідності КФД для застосування у рекомендованій схемі першого ряду: LPV/r-вмісні тверді форми, що підходять для лікування дітей молодшого віку, та комбінація КДФ EFV+ABC+3TC для дітей від 3 до 10 років. Крім того, наявність ATV/r та DRV/r у формі термостабільної КФД є вкрай важливою для забезпечення послідовності лікування та розширення застосування схем другого та третього ряду. Декільком лікарським формам, що містять ухвалені АРВ-препарати для дітей, офіційно надали перевагу. Ці форми наведено у таблиці 6. Нарешті, було розглянуто додаткові форми, що містять новіші препарати, для застосування яких у дітей на сьогодні немає показань, а також було відзначено майбутню основну роль DTG і TAF в оптимізації дозування, послідовності та узгодження за віковими групами та діапазонами маси тіла.

²¹ Звіт про засідання PADO 1: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/104264/1/9789241506830_eng.pdf?ua=1.

²² Засідання PADO 2: <http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/paediatric-arv-optimization/en>.

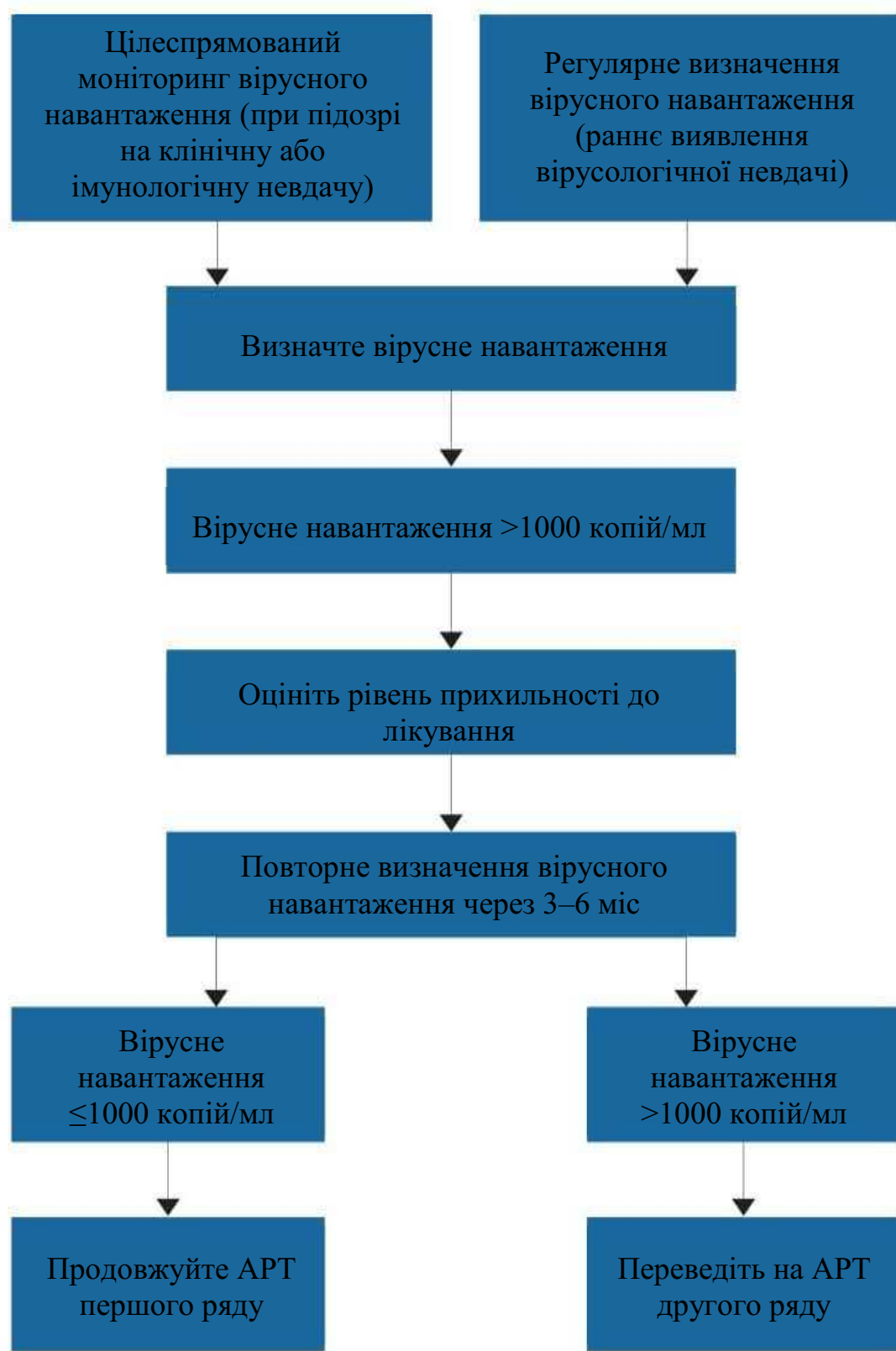
Таблиця 6. Спрощені режими дозування вкрай необхідних АРВ-препаратів для дітей, рекомендованих робочими групами з оптимізації застосування АРВ-препаратів у дітей

Препарат	Дозування	Кількість таблеток, капсул з гранулами або порошків для перорального розчину залежно від маси тіла (кг), ранковий та вечірній прийом											
		3,0–5,9		6,0–9,9		10,0–13,9		14,0–19,9		20,0–24,9		25,0–34,9	
		ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір	ранок	вечір
Тверді форми випуску													
ABC+3TC+LPV/г	30/15/40/10 мг	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	–	
AZT+3TC+LPV/г	30/15/40/10 мг	2	2	3	3	4	4	5	5	6	6	–	
DRV/г	120/20 мг	–	–	–	–	2	2	3	3	3	3	4	4
ATV/г ^a	100/33 мг	–		–		1		2		2		–	
ABC+3TC+EFV	150/75/150 мг					1,5		2		2,5		3	

Примітка. ^aЗ моменту виходу попередньої версії цього додатку було змінено режими дозування ATV/г для діапазону маси тіла 14,0–19,9 кг через побоювання щодо можливості недостатнього дозування ATV.

Рухаючись в напрямку оптимізації препаратів для дітей та підлітків, ВООЗ продовжуватиме роботу над спрощенням керівництв щодо призначення, відпуску та дозування препаратів, а також співпрацюватиме з фармацевтичною галуззю (з виробниками оригінальних та генеричних лікарських засобів) та іншими партнерами для розроблення більш практичних рекомендацій щодо низки лікарських форм, необхідних для безпечного прискорення темпів розширення масштабів АРТ для дітей.

**Стратегія проведення досліджень з визначення
вірусного навантаження**



Додаток 13

до нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції

Основні характеристики взаємодії лікарських засобів та АРВ-препаратів

	ABC	TDF	AZT	3TC	ddI	FTC	d4T		ATV	LPV	DRV	RTV		EFV	ETV	NVP	RPV		DTG	RAL	EVG/c
Антибіотики (зокрема препарати для лікування ТБ)																					
Рифампіцин									1	2	3				4	5	6				
Рифабутин																	7				
Рифапентин															8		9				
Ізоніазид																					
Піразинамід																					
Етамбутол																					
Етіонамід																					
Офлоксацин																					
Канаміцин																					
Циклосерин																					
Бедаквілін																					
Котримоксазол																					
ЗПТ																					
Метадон																					
Бупренорфін																					
Противірусні препарати (зокрема препарати для лікування ВГВ, ВГС та герпесу)																					
Рибавірин			10		11																
Адефовір		12																			
Пегінтерферон альфа-2а			13																		
Телапревір																					
Боцепревір																					

	ABC	TDF	AZT	3TC	ddI	FTC	d4T		ATV	LPV	DRV	RTV		EFV	ETV	NVP	RPV		DTG	RAL	EVG/c
Ентекавір																					
Ганцикловір																					
Ацикловір																					
Софосбувір																					
Ледіпасвір+софосбувір																					
Даклатасвір																					
Сімепревір									14	15	16	17		18	19	20					21
Тенофовір		NA																			
Телбівудин																					
Протипаразитичні препарати																					
Метронідазол																					
Спектиноміцин																					
Протималарійні препарати																					
Амодіахін														22							
Артемізинін																					
Галофантрин									23	24	25	26									27
Піриметамін																					
Сульфадоксин																					
Люмефантрин																					
Мефлохін																					
Протигрибкові препарати																					
Ітраконазол																28					
Кетоконазол																29					
Вориконазол												30									
Флуконазол																					
Амфотерицин В																					
Флуцитозин																					
Антигістамінні препарати																					
Астемізол									31	32	33	34		35	36	37					38

	ABC	TDF	AZT	3TC	ddI	FTC	d4T		ATV	LPV	DRV	RTV		EFV	ETV	NVP	RPV		DTG	RAL	EVG/c
Терфенадин									39	40	41	42		43	44	45					46
Флутиказон																					
Гормональні контрацептиви																					
Дезогестрел																					
Дроспіренон																					
Дидрогестерон																					
Естрадіол																					
Етинілестрадіол																					
Етоногестрел																					
Левоноргестрел																					
Медроксипрогестерон (внутрішньом'язовий)																					
Медроксипрогестерон (пероральний)																					
Норетистерон (норетиндрон)																					
Норгестимат																					
Уліпристал																					
АРВ-препарати																					
Ефавіренц														–	47						48
Етравірін														49	–	50					51
Невірапін									52						53	–					54
Диданозин					–		55														56
Емтрицитабін				57																	
Зидовудин			–				58														59
Ламівудин						60															61
Ставудин			62		63		–														64
Атазанавір									–						65	66					67
Дарунавір										68	–										69
Лопінавір										–	70										71

	ABC	TDF	AZT	3TC	ddI	FTC	d4T		ATV	LPV	DRV	RTV		EFV	ETV	NVP	RPV		DTG	RAL	EVG/c
Абакавір	–																				72
Ритонавір												–									73
Саквінавір									74	75	76										77
Долутегравір																		–			78
Анксиолітичні препарати																					
Мідазолам (ін'єкційний)														79							
Мідазолам (пероральний)									80	81	82	83		84							85
Тріазолам									86	87	88	89		90							91
Діазепам																					
Препарати, що впливають на шлунково-кишковий тракт																					
Омепразол									92								93				
Цизаприд									94	95	96	97		98							99
Езомепразол									100								101				
Лансопразол									102								103				
Пантопразол									104								105				
Рабепразол									106								107				
Метоклопрамід																					
AL-, Mg-, Ca-вмісні антациди																					
Кардіоваскулярні препарати																					
Аміодарон										108	109	110									111
Бепридил									112		113	114		115							
Флекаїнід									116	117		118									
Лідокаїн											119										
Пропафенон									120			121									
Хінідин									122		123	124									125
Дабігатран									126	127	128	129									
Ривароксабан									130	131	132	133									134
Симвастатин									135	136	137	138									139

	ABC	TDF	AZT	3TC	ddI	FTC	d4T		ATV	LPV	DRV	RTV		EFV	ETV	NVP	RPV		DTG	RAL	EVG/c
Ловастатин									140	141	142	143									144
Лерканідипін									145	146	147	148									149
Правастатин																					
Амлодипін																					
Бісопролол																					
Еналаприл																					
Гідралазин																					
Гідрохлоротіазид	–	–	–	–	–	–	–		–	–	–	–		–	–	–	–		–	–	–
Бендрофлуметіазид									–	–	–	–		–	–	–					–
Метилдопа																					
Антипсихотики та нейролептики																					
Флуфеназин									150	151	152	153									
Пімозид									154	155	156	157		158							159
Протимігренозні засоби																					
Ерготамін									160	161	162	163		164	165						166
Дигідроерготамін									167	168	169	170		171	172	173					174
Антиконвульсанти																					
Карбамазепін															175		176		177		178
Фенобарбітал											179				180		181		182		183
Фенітоїн											184				185		186		187		188
Оскарбазепін																	189		190		
Габалентин																					
Вальпроєва кислота																					
Легальні та нелегальні засоби, що застосовують без медичного нагляду																					
Маріхуана (канабіс)																					
Кокаїн																					
Алкоголь																					
Метамфетаміни																					
Гамма-гідроксибутирова кислота																					

	ABC	TDF	AZT	3TC	ddI	FTC	d4T		ATV	LPV	DRV	RTV		EFV	ETV	NVP	RPV		DTG	RAL	EVG/c
Екстазі																					
Амілнітрит																					
Кетамін																					
ЛСД (диетиламід лізергінової кислоти)																					
Антидепресанти																					
Флуоксетин																					
Амітриптилін																					
Протидіабетичні засоби																					
Інсулін																					
Гліклазид																					
Глюкагон	—	—	—	—	—	—	—		—	—	—	—		—	—	—	—		—	—	—
Метформін																					
Вітаміни та добавки																					
Аскорбінова кислота (вітамін С)																					
Холекальциферол (вітамін D3)																					
Цианокобаламін (вітамін B12)																					
Фітоменадіон (вітамін K1)																					
Піридоксин (вітамін B6)																					
Фолієва кислота																					
Ретинол (вітамін А)																					
Рибофлавін (вітамін B2)																					
Тіамін (вітамін B1)																					
Вітамін Е																					
Магній																					
Залізо																					
Цинк																					
Кальцій																					
Інші засоби																					
Гідроксисечовина					191		192														

	ABC	TDF	AZT	3TC	ddI	FTC	d4T		ATV	LPV	DRV	RTV		EFV	ETV	NVP	RPV		DTG	RAL	EVG/c
Силденафіл (легенева артеріальна гіпертензія)									193	194	195	196									
Силденафіл (еректильна дисфункція)																					
Алопуринол					197																
Альфузозин									198	199	200	201									202
Дексаметазон																	203				
Піроксикам												204									
Звіробій									205	206	207	208		209	210	211	212		213		214
Орлістат																					

Умовні позначення:

	Не відзначено жодних клінічно значущих взаємодій або взаємодії є малоімовірними відповідно до інформації щодо метаболізму препарату.
	Відзначено потенційну взаємодію, яка може потребувати ретельного моніторингу, корегування дози препарату або часу прийому.
	Відзначено ймовірну взаємодію: слід уникати застосування або застосовувати з обережністю (номер позначає перехресне посилання на пояснення взаємодії).
—	Відсутність чітких даних, практичних або теоретичних, які б вказували на можливість виникнення взаємодії.

№	Якість доказових даних	Пояснення
1	Висока	Протипоказаний через зниження концентрації ATV. У 16 осіб під час одночасного прийому рифампіцину (600 мг один раз на добу) та ATV+ RTV (300+100 мг один раз на добу) відзначено зниження максимальної концентрації ATV у сироватці крові ($C_{\max}$), AUC та мінімальної концентрації у сироватці крові ($C_{\min}$) на 53, 72 та 98% відповідно. Одночасний прийом ATV два рази на добу та рифампіцину знижує ефективність дії ATV, а також дуже часто викликає побічні реакції щодо печінки.
2	Висока	Одночасний прийом LPV та рифампіцину не рекомендовано, оскільки це призводить до значного зниження концентрацій LPV, що, зі свого боку, може знизити терапевтичний ефект LPV. Відповідного рівня дії LPV/r можна досягти шляхом прийому вищих доз Калетри® (400/400 мг два рази на добу), проте це супроводжується підвищенням ризику виникнення токсичних побічних реакцій щодо печінки та шлунково-кишкового тракту. Таким чином, одночасного прийому слід уникати, крім випадків, коли він вважається абсолютно необхідним.
3	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки це може значно знизити концентрації DRV.
4	Низька	Рифампіцин є потужним індуктором ферменту CYP450. ETV не слід застосовувати з рифампіцином, оскільки одночасний прийом може значно знизити концентрацію ETV у плазмі крові та його терапевтичний ефект.
5	Висока	Одночасний прийом протипоказаний через зниження концентрації NVP. Одночасний прийом NVP (200 мг два рази на добу) та рифампіцину (600 мг один раз на добу) підвищив AUC рифампіцину (на 11%), але це не вплинуло на $C_{\max}$. Порівняно з ретроспективним контролем, спостерігали клінічно значуще зменшення AUC (58%), $C_{\max}$ (50%) та $C_{\min}$ (68%) NVP. Замість цього варто розглянути застосування рифабутину. За попередніми даними, невідповідні концентрації NVP можуть спостерігатися у людей з низькою масою тіла. Не слід збільшувати дозу на початку прийому NVP, може виникнути потреба у підвищенні дози пізніше.
6	Висока	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки концентрація RPV у плазмі крові може значно знизитися. Одночасний прийом RPV (150 мг один раз на добу) та рифампіцину (600 мг один раз на добу) знизив $C_{\max}$, AUC та $C_{\min}$ RPV на 69, 80 та 89% відповідно. Не відзначено жодного значущого

№	Якість доказових даних	Пояснення
		впливу ані на $C_{\max}$ та AUC рифампіцину, ані на $C_{\max}$ 25-дезацетилрифампіцину, але AUC метаболіту знизилася на 9%. Примітка. Це дослідження взаємодій проводили із застосуванням вищої за «ліцензовану» або «затверджену для використання» дози RPV та оцінювали максимальний вплив на препарат, що приймають одночасно. Ця рекомендація стосується «затвердженої для використання» дози RPV (25 мг один раз на добу).
7	Помірна	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки концентрація RPV у плазмі крові може значно знизитися. Під час одночасного прийому RPV (150 мг один раз на добу) та рифабутину (300 мг один раз на добу) відзначено зниження $C_{\max}$, AUC та $C_{\min}$ RPV на 35, 46 та 49% відповідно. Примітка. Це дослідження взаємодій проводили із застосуванням вищої за «ліцензовану» або «затверджену для використання» дози RPV та оцінювали максимальний вплив на препарат, що приймають одночасно. Ця рекомендація стосується «затвердженої для використання» дози RPV (25 мг один раз на добу).
8	Низька	Рифапентин є потужним індуктором ферменту CYP450. ETV не слід застосовувати з рифапентином, оскільки одночасний прийом може значно знизити концентрацію ETV у плазмі крові та його терапевтичний ефект.
9	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки концентрація RPV у плазмі крові може значно знизитися.
10	Помірна	Одночасний прийом рибавіріну та AZT не рекомендовано. Були повідомлення про загострення анемії у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС, які приймали рибавірин та AZT. Випадки декомпенсації функції печінки (інколи зі смертельними наслідками) спостерігали у людей з коінфекцією ВІЛ/ВГС, які отримували АРТ та інтерферон-альфа з рибавірином або без нього. Слід припинити прийом AZT за медичними показаннями та розглянути можливість зниження дози або припинення прийому інтерферону-альфа, рибавіріну чи обох препаратів.
11	Помірна	Потенційна взаємодія, яка може підвищити рівень внутріклітинного трифосфату ddI, що може призвести до виникнення клінічної токсичності або підвищення її рівня. Підвищений ризик виникнення мітохондріальної токсичності. Одночасний прийом не рекомендовано.
12	Низька	TDF та адефовір дипивоксил не слід приймати одночасно. У 22 осіб фармакокінетичні властивості адефовіру

№	Якість доказових даних	Пояснення
		підвищились після прийому як однієї дози адефовіру окремо, так і з декількома дозами TDF. Рівні адефовіру відповідали визначенню фармакокінетичної еквівалентності (90% ДІ співвідношення геометричних середніх склав від 80% до 125%) при прийомі з TDF або без нього. Середні різниці C_{max} та AUC становили 7% або менше.
13	Відсутня	Люди, що отримують лікування пегінтерфероном та рибавірином з AZT, мають підвищений ризик розвитку анемії; тому одночасне застосування цієї комбінації з AZT не рекомендовано.
14	Низька	Слід уникати одночасного прийому.
15	Низька	Слід уникати одночасного прийому.
16	Низька	Порівняно з монотерапією симепревіром (150 мг), симепревір (50 мг) плюс DRV/r (800/100 мг/добу) призводить до підвищення AUC симепревіру на 159%. Слід уникати одночасного прийому.
17	Низька	Слід уникати одночасного прийому. Порівняно з монотерапією симепревіром (150 мг), симепревір (50 мг) плюс RTV (100 мг два рази/добу) призводить до підвищення AUC симепревіру на 618%.
18	Низька	Зниження AUC симепревіру на 71%, зниження C_{min} на 91%, без зміни рівня EFV. Одночасний прийом не рекомендовано.
19	Низька	Зниження концентрації симепревіру є очікуваним. Одночасний прийом не рекомендовано.
20	Низька	Зниження концентрації симепревіру є очікуваним. Одночасний прийом не рекомендовано.
21	Низька	Зниження концентрації симепревіру є очікуваним. Одночасний прийом не рекомендовано.
22	Низька	Дослідження, що розглядало фармакокінетичні властивості амодіахіну після одночасного прийому з EFV (600 мг один раз на добу) та комбінації амодіахін+артесунат (600+250 мг один раз на добу) у ЛЖВ, довелось припинити після розвитку симптоматичних, але значно підвищених рівнів печінкової трансамінази у двох осіб. Додавання EFV підвищило AUC амодіахіну на 114% (особа 1) та 302% (особа 2). AUC EFV була такою самою або вище історично зазначених даних.
23	Низька	Галофантрин активно метаболізується CYP3A4. Пригнічення метаболізму галофантрину може подовжувати інтервал QT. З огляду на вузький терапевтичний діапазон цього препарату, його комбінації з ІП протипоказані.
24	Низька	Галофантрин активно метаболізується CYP3A4. Пригнічення метаболізму галофантрину може подовжувати

№	Якість доказових даних	Пояснення
		інтервал QT. З огляду на вузький терапевтичний діапазон цього препарату, його комбінації з ІП протипоказані.
25	Низька	Галофантрин активно метаболізується CYP3A4. Пригнічення метаболізму галофантрину може подовжувати інтервал QT. З огляду на вузький терапевтичний діапазон цього препарату, його комбінації з ІП протипоказані.
26	Низька	Галофантрин активно метаболізується CYP3A4. Пригнічення метаболізму галофантрину може подовжувати інтервал QT. З огляду на вузький терапевтичний діапазон цього препарату, його комбінації з ІП протипоказані.
27	Дуже низька	Одночасний прийом не рекомендовано.
28	Дуже низька	В інструкції з медичного застосування препарату у США вказано, що NVP та ітраконазол не слід приймати одночасно, але європейська коротка характеристика препарату пропонує підвищити дозу ітраконазолу. Ця таблиця відображає більш обережний підхід. Одночасний прийом NVP (200 мг один раз на добу протягом 7 днів) та ітраконазолу (200 мг один раз на добу протягом 7 днів) було досліджено серед 12 ЛЖВ. Середня AUC та C_{max} ітраконазолу значно знизилась: на 61 та 38% відповідно. Фармакокінетичні властивості NVP суттєво не відрізнялись. Корекція дози ітраконазолу може знадобитися через можливе зниження клінічного ефекту.
29	Низька	NVP та кетоконазол не слід приймати одночасно через зниження концентрації кетоконазолу, що може знизити ефективність лікування. Одночасний прийом NVP (200 мг два рази на добу) з кетоконазолом (400 мг один раз на добу) знизив AUC (72%) та C_{max} (44%) кетоконазолу, а C_{min} була нижчою за межі визначення тесту. Вплив на фармакокінетичні властивості NVP був незначним (концентрація була вище на 15–28% порівняно з історичними даними). ATV/r не слід приймати у комбінації з субстратами CYP3A4, які мають вузькі терапевтичні вікна, зокрема з терфенадином.
30	Низька	Одночасний прийом повної дози RTV протипоказаний через зниження концентрацій вориконазолу та можливу втрату ефекту. Одночасного прийому з RTV у низькій дозі слід уникати, крім випадків, коли оцінювання переваг та ризиків для людини, що приймає препарат, обґрунтовує прийом вориконазолу. При одночасному прийомі RTV (400 мг два рази на добу) та вориконазолу (200 мг два рази на добу) не

№	Якість доказових даних	Пояснення
		виявлено впливу на AUC або $C_{\max}$ RTV, але відзначено зниження AUC (82%) та $C_{\max}$ (66%) вориконазолу. Під час одночасного прийому вориконазолу (200 мг два рази на добу) та RTV (100 мг два рази на добу) відзначено зниження $C_{\max}$, AUC та $C_{\min}$ вориконазолу на 39, 39 та 24% відповідно.
31	Низька	ATV/г не слід приймати у комбінації з субстратами CYP3A4, які мають вузькі терапевтичні вікна, зокрема з астемізолом.
32	Низька	Одночасний прийом астемізолу та Калетри® протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
33	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки можливим є підвищення концентрації астемізолу, що може призвести до серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
34	Дуже низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки є вірогідність підвищення концентрацій астемізолу та ризику виникнення серцевої аритмії.
35	Дуже низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість пригнічення метаболізму астемізолу та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
36	Низька	ETV та астемізол не слід приймати одночасно через можливість підвищення концентрації астемізолу та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
37	Низька	NVP та астемізол не слід приймати одночасно через можливість підвищення концентрації астемізолу (через конкуренцію за CYP3A4) та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
38	Помірна	Одночасний прийом знизив AUC ETV на 55% та $C_{\max}$ ETV на 36%. Одночасний прийом протипоказано через можливість значного зниження концентрації ETV. Відсутні доказові дані щодо переваг поєднання двох ННІЗТ.
39	Помірна	Одночасний прийом не рекомендовано.
40	Помірна	Одночасний прийом LPV та терфенадину протипоказаний через можливе виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
41	Помірна	Одночасний прийом протипоказаний через можливість підвищення концентрації терфенадину, що може призвести до серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.

№	Якість доказових даних	Пояснення
		Не відзначено жодних значущих фармакокінетичних реакцій. Проте одночасний прийом не рекомендовано через підвищений ризик виникнення периферичної нейропатії, панкреатиту та лактоацидозу.
42	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через вірогідність підвищення концентрації терфенадину та ризику виникнення серцевої аритмії. Потенційна конкуренція за метаболізм з іншими аналогами цитидину. Одночасний прийом не рекомендовано.
43	Помірна	Одночасний прийом протипоказаний через можливість пригнічення метаболізму терфенадину та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій. Одночасний прийом не рекомендовано через потенційну конкуренцію за метаболізм з іншими аналогами тимідину.
44	Низька	ETV та терфенадин не слід приймати одночасно, оскільки існує можливість пригнічення метаболізму терфенадину через конкуренцію за CYP3A4 та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій. Потенційна конкуренція за метаболізм з іншими аналогами цитидину. Одночасний прийом не рекомендовано.
45	Помірна	NVP та терфенадин не слід приймати одночасно, оскільки існує можливість пригнічення метаболізму терфенадину через конкуренцію за CYP3A4 та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій. Одночасний прийом не рекомендовано через потенційну конкуренцію за метаболізм з іншими аналогами тимідину.
46	Помірна	Одночасний прийом не рекомендовано.
47	Низька	Слід уникати одночасного прийому.
48	Помірна	Підвищення або зниження концентрації EVG, COBI, EFV є можливим. Слід уникати одночасного прийому.
49	Низька	При одночасному прийомі відзначено зниження AUC ETV на 41%, C_{max} – на 18%. Одночасний прийом протипоказаний через можливість значного зниження концентрації ETV. Відсутні доказові дані щодо переваг поєднання двох ННІЗТ. Відзначено, що при переведенні клієнтів з EFV на ETV, підсилюючий ефект EFV залишається протягом 14 днів після припинення прийому препарату, що призводить до зниження AUC, C_{max} та C_{min} ETV (на 32, 22 та 42% відповідно при прийомі один раз на добу; на 26, 19 та 34% відповідно при прийомі два рази на добу). Зниження рівнів ETV є

№	Якість доказових даних	Пояснення
		співставним зі зниженням рівнів при застосуванні DRV/r та не вважається клінічно значущим.
50	Низька	Слід уникати одночасного прийому.
51	Низька	Підвищення або зниження концентрації EVG, COBI, ETR є можливим. Слід уникати одночасного прийому.
52	Низька	Одночасний прийом NVP з ATV/r не рекомендовано через підвищення рівнів NVP та зниження C_{min} ATV. Зниження C_{min} ATV може негативно вплинути на ефективність ATV.
53	Висока	Одночасний прийом знизив AUC ETV на 55%, C_{max} – на 36%. Одночасний прийом протипоказаний через можливість значного зниження концентрації ETV. Відсутні доказові дані щодо переваг поєднання двох ННІЗТ.
54	Низька	Підвищення або зниження концентрації EVG, COBI, NVP є можливим. Слід уникати одночасного прийому.
55	Низька	Слід уникати одночасного прийому.
56	Низька	Слід уникати одночасного прийому.
57	Низька	Слід уникати одночасного прийому.
58	Низька	Слід уникати одночасного прийому.
59	Низька	Слід уникати одночасного прийому.
60	Висока	Слід уникати одночасного прийому.
61	Дуже низька	Слід уникати одночасного прийому.
62	Висока	Слід уникати одночасного прийому.
63	Помірна	Слід уникати одночасного прийому.
64	Низька	Слід уникати одночасного прийому.
65	Низька	При одночасному прийомі відзначено зниження AUC ETV на 41%, C_{max} – на 18%. Одночасний прийом протипоказаний через можливість значного зниження концентрації ETV. Відсутні доказові дані щодо переваг поєднання двох ННІЗТ. Відзначено, що при переведенні клієнтів з EFV на ETV, підсилюючий ефект EFV залишається протягом 14 днів після припинення прийому препарату, що призводить до зниження AUC, C_{max} та C_{min} ETV (на 32, 22 та 42% відповідно при прийомі один раз на добу; на 26, 19 та 34% відповідно при прийомі два рази на добу). Зниження рівнів ETV є співставним зі зниженням рівнів при застосуванні DRV/r та не вважається клінічно значущим.
66	Низька	Одночасний прийом NVP та ATV/r не рекомендовано через підвищення рівнів NVP та зниження C_{min} ATV. Зниження C_{min} ATV може негативно вплинути на ефективність ATV.

№	Якість доказових даних	Пояснення
67	Низька	Підвищення або зниження концентрації EVG, COBI, ATV є можливим. Слід уникати одночасного прийому.
68	Низька	При одночасному прийомі DRV (у дозі 1200 мг два рази на добу з RTV у дозі 100 мг або без нього) не відзначено значного впливу на фармакокінетичні властивості LPV, але відзначено зниження AUC DRV на ~40% (порівняно з DRV/г у дозі 600/100 мг окремо). Через зниження рівнів DRV відповідні дози комбінації ще не було визначено, тому не рекомендовано одночасне застосування LPV/г та DRV.
69	Низька	При одночасному застосуванні DRV/с+EVG/с зниження концентрації EVG є можливим. Слід уникати одночасного прийому.
70	Низька	При одночасному прийомі DRV (у дозі 1200 мг два рази на добу з RTV у дозі 100 мг або без нього) не відзначено значного впливу на фармакокінетичні властивості LPV, але відзначено зниження AUC DRV на ~40% (порівняно з DRV/г у дозі 600/100 мг окремо). Через зниження рівнів DRV відповідні дози комбінації ще не було визначено, тому не рекомендовано одночасне застосування LPV/г та DRV.
71	Помірна	Слід уникати одночасного прийому з LPV/г. Підвищення або зниження концентрації EVG, COBI, LPV є можливим.
72	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
73	Низька	RTV та COBI мають схожий вплив на CYP3A.
74	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
75	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
76	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
77	Низька	Підвищення або зниження концентрації EVG, COBI, SQV є можливим. Слід уникати одночасного прийому.
78	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
79	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість пригнічення метаболізму мідазоламу та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як подовжений чи підвищений седативний ефект або дихальна недостатність.
80	Низька	Одночасний прийом пероральних форм мідазоламу та ATV протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як

№	Якість доказових даних	Пояснення
		подовжений чи підвищений седативний ефект або дихальна недостатність. Одночасний прийом парентеральних форм мідазоламу слід проводити обережно за умови забезпечення ретельного клінічного моніторингу та надання відповідної медичної допомоги у разі виникнення дихальної недостатності та/або подовженого седативного ефекту. Необхідно розглянути можливість зниження дози мідазоламу, зокрема, якщо людина приймає більше однієї дози цього препарату.
81	Низька	Одночасний прийом з пероральною формою мідазоламу протипоказаний через можливість підвищення концентрації мідазоламу, що може призвести до серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як подовжений або підвищений седативний ефект або дихальна недостатність. Проте у європейській короткій характеристиці препарату застосування пероральної форми мідазоламу дозволено. Одночасний прийом парентеральних форм мідазоламу слід здійснювати обережно за умови можливості забезпечення ретельного клінічного моніторингу та надання відповідної медичної допомоги у разі виникнення дихальної недостатності та/або подовженого седативного ефекту. Необхідно розглянути можливість зниження дози мідазоламу, зокрема, якщо людина приймає більше однієї дози цього препарату.
82	Низька	Одночасний прийом пероральної форми мідазоламу протипоказаний через можливість збільшення концентрації мідазоламу, що підвищує ризик виникнення надмірного седативного ефекту та дихальної недостатності. Одночасний прийом парентеральних форм мідазоламу слід здійснювати обережно за умови можливості забезпечення ретельного клінічного моніторингу та надання відповідної медичної допомоги у разі виникнення дихальної недостатності та/або подовженого седативного ефекту. Необхідно розглянути можливість корегування дози, зокрема, якщо людина приймає більше однієї дози мідазоламу.
83	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість пригнічення метаболізму мідазоламу та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як подовжений чи підвищений седативний ефект або дихальна недостатність.
84	Низька	Протипоказано одночасне застосування з пероральним мідазоламом.

№	Якість доказових даних	Пояснення
85	Низька	Підвищення концентрації мідазоламу є очікуваним. Слід уникати одночасного прийому перорального мідазоламу та EVG/с або EVG+П.
86	Низька	Одночасний прийом тріазоламу та ATV протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій.
87	Низька	Одночасний прийом тріазоламу та LPV протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як подовжений чи підвищений седативний ефект або дихальна недостатність.
88	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливе збільшення концентрації тріазоламу, що може призвести до виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як подовжений чи підвищений седативний ефект або дихальна недостатність.
89	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки він підвищує AUC тріазоламу у понад 20 разів, а C_{min} – на 87%, тому є ризик виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як подовжений чи підвищений седативний ефект або дихальна недостатність.
90	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість пригнічення метаболізму тріазоламу та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як подовжений чи підвищений седативний ефект або дихальна недостатність.
91	Низька	Підвищення концентрації тріазоламу є очікуваним. Слід уникати одночасного прийому тріазоламу та EVG/с або EVG+П.
92	Низька	Омепразол знизив AUC ATV на 75%. В інструкції з медичного застосування препарату у США зазначено, що одночасний прийом протипоказаний в осіб, які вже отримували лікування; у європейській короткій характеристиці препарату не рекомендовано його застосування в усіх людей. Якщо неможливо уникнути одночасного прийому, рекомендовано проводити ретельний клінічний моніторинг; дози омепразолу не повинні перевищувати 20 мг, а прийом препарату слід проводити приблизно за 12 годин до прийому ATV/г. У європейській короткій характеристиці препарату рекомендовано підвищити дозу ATV/г до 400/100 мг.
93	Дуже низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки концентрації RPV у плазмі крові можуть значно знизитися. При

№	Якість доказових даних	Пояснення
		одночасному прийомі RPV (150 мг один раз на добу) та омепразолу (20 мг один раз на добу) рівень RPV знизився на ~40%, а омепразолу – збільшився на ~14%. Примітка. Це дослідження взаємодій проводили із застосуванням вищої дози RPV за затверджену для використання та оцінювали максимальний вплив на препарат, що приймають одночасно. Ця рекомендація стосується затвердженої для використання дози RPV (25 мг один раз на добу).
94	Дуже низька	Одночасний прийом цизаприду та ATV протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія. Одночасний прийом протипоказаний через можливість підвищення концентрації цизаприду, що може призвести до серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
95	Дуже низька	Одночасний прийом цизаприду та Калетри® протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
96	Дуже низька	Одночасний прийом протипоказаний через вірогідність підвищення концентрації цизаприду та можливість виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
97	Дуже низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість пригнічення метаболізму цизаприду та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
98	Низька	Препарати не слід застосовувати з обраними АРВ-препаратами з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
99	Дуже низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
100	Дуже низька	Дані щодо езомепразолу відсутні; при застосуванні лансопразолу відзначено зниження AUC ATV на 94%, при застосуванні омепразолу – зниження AUC ATV на 75%. В інструкції з медичного застосування препарату у США зазначено, що одночасний прийом з інгібітором протонної помпи протипоказаний в осіб, які вже отримували лікування; у європейській короткій характеристиці препарату не рекомендовано його застосування в усіх людей. Якщо одночасного прийому уникнути неможливо, рекомендовано проводити ретельний клінічний моніторинг; дозування інгібіторів протонної помпи, співставне із застосуванням

№	Якість доказових даних	Пояснення
		омепразолу у дозі 20 мг, не слід перевищувати, а приймати препарат слід приблизно за 12 годин до прийому ATV/г. У європейській короткій характеристиці препарату рекомендовано підвищення дозування ATV/г до 400/100 мг.
101	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки концентрації RPV у плазмі крові можуть значно знизитися.
102	Низька	Лансопразол знижує AUC ATV на 94%, омепразол знижує AUC ATV/г на 75%. В інструкції з медичного застосування препарату у США зазначено, що одночасний прийом з інгібітором протонної помпи протипоказаний в осіб, які вже отримували лікування; у європейській короткій характеристиці препарату не рекомендовано його застосування в усіх людей. Якщо одночасного прийому уникнути неможливо, рекомендовано проводити ретельний клінічний моніторинг; дозування інгібіторів протонної помпи, співставне із застосуванням омепразолу у дозі 20 мг, не слід перевищувати, а приймати препарат слід приблизно за 12 годин до прийому ATV/г. У європейській короткій характеристиці препарату рекомендовано підвищення дозування ATV/г до 400/100 мг.
103	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки концентрації RPV у плазмі крові можуть значно знизитися.
104	Низька	Дані щодо пантопразолу відсутні; лансопразол знижує AUC ATV на 94%, омепразол знижує AUC ATV на 65–75%. В інструкції з медичного застосування препарату у США зазначено, що одночасний прийом з інгібітором протонної помпи протипоказаний в осіб, які вже отримували лікування; у європейській короткій характеристиці препарату не рекомендовано його застосування в усіх людей. Якщо одночасного прийому уникнути неможливо, рекомендовано проводити ретельний клінічний моніторинг; дозування інгібіторів протонної помпи, співставне із застосуванням омепразолу у дозі 20 мг, не слід перевищувати, а приймати препарат слід приблизно за 12 годин до прийому ATV/г. У європейській короткій характеристиці препарату рекомендовано підвищення дозування ATV/г до 400/100 мг.
105	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки концентрації RPV у плазмі крові можуть значно знизитися.
106	Низька	В інструкції з медичного застосування препарату у США зазначено, що одночасний прийом з інгібітором протонної помпи протипоказаний в осіб, які вже отримували лікування;

№	Якість доказових даних	Пояснення
		у європейській короткій характеристиці препарату не рекомендовано його застосування в усіх людей. Якщо одночасного прийому уникнути неможливо, рекомендовано проводити ретельний клінічний моніторинг; дозування інгібіторів протонної помпи, співставне із застосуванням омепразолу у дозі 20 мг, не слід перевищувати, а приймати препарат слід приблизно за 12 годин до прийому ATV/г. У європейській короткій характеристиці препарату рекомендовано підвищення дозування ATV/г до 400/100 мг.
107	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки концентрації RPV у плазмі крові можуть значно знизитися.
108	Низька	Можливим є підвищення концентрації аміодарону. Згідно європейської короткої характеристики препарату, одночасний прийом протипоказаний. Згідно інструкції із застосування препарату у США, необхідно застосовувати з обережністю, забезпечуючи моніторинг концентрації (за можливості).
109	Низька	Одночасний прийом може підвищити концентрації аміодарону. Згідно європейської короткої характеристики препарату, одночасний прийом протипоказаний. Згідно інструкції із застосування препарату у США, необхідно застосовувати з обережністю, забезпечуючи моніторинг концентрації аміодарону.
110	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через вірогідність підвищення концентрації аміодарону та можливе виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
111	Низька	Підвищення концентрації протиаритмічних препаратів є можливим. Протиаритмічні засоби слід застосовувати з обережністю.
112	Низька	Одночасний прийом з ATV не було досліджено, але його застосування може підвищити концентрації бепридилу та призвести до серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій. Рекомендовано застосовувати з обережністю, забезпечуючи моніторинг концентрації. Згідно європейської короткої характеристики препарату, одночасний прийом з ATV/г протипоказаний.
113	Низька	Одночасний прийом може підвищити концентрації бепридилу. Згідно європейської короткої характеристики препарату одночасний прийом протипоказаний. Згідно інструкції із застосування препарату у США, необхідно застосовувати з обережністю, забезпечуючи моніторинг концентрації бепридилу.

№	Якість доказових даних	Пояснення
114	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через вірогідність підвищення концентрації бепридилу та можливе виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
115	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість пригнічення метаболізму бепридилу та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
116	Низька	Підвищення концентрації антиаритмічного препарату є можливим. Слід застосовувати з обережністю.
117	Низька	Підвищення концентрації антиаритмічного препарату є можливим. Слід застосовувати з обережністю.
118	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через вірогідність підвищення концентрації флекаїніду та можливе виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
119	Низька	Одночасний прийом може підвищити концентрації лідокаїну. Згідно європейської короткої характеристики препарату, одночасний прийом протипоказаний. Згідно інструкції із застосування препарату у США, необхідно застосовувати з обережністю, забезпечуючи моніторинг концентрації лідокаїну.
120	Низька	Підвищення концентрації антиаритмічного препарату є можливим. Слід застосовувати з обережністю.
121	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через вірогідність підвищення концентрації пропафенону та можливе виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
122	Низька	Одночасний прийом з ATV не було досліджено, але він може підвищити концентрації хінідину та викликати серйозні та/або небезпечні для життя побічні реакції. Рекомендовано застосовувати з обережністю, забезпечуючи моніторинг концентрації. Згідно європейської короткої характеристики препарату, одночасний прийом з ATV/r протипоказаний.
123	Низька	Одночасний прийом може підвищити концентрації хінідину. Згідно європейської короткої характеристики препарату, одночасний прийом протипоказаний. Згідно інструкції із застосування препарату у США, необхідно застосовувати з обережністю, забезпечуючи моніторинг концентрації хінідину.
124	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через вірогідність підвищення концентрації хінідину та можливе виникнення

№	Якість доказових даних	Пояснення
		серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
125	Низька	Підвищення концентрації протиаритмічних препаратів є можливим
126	Низька	Коригування дози не потрібне, якщо $CrCl > 50$ мл/хв. Слід уникати одночасного прийому, якщо $CrCl < 50$ мл/хв.
127	Низька	Коригування дози не потрібне, якщо $CrCl > 50$ мл/хв. Слід уникати одночасного прийому, якщо $CrCl < 50$ мл/хв.
128	Низька	Коригування дози не потрібне, якщо $CrCl > 50$ мл/хв. Слід уникати одночасного прийому, якщо $CrCl < 50$ мл/хв.
129	Низька	Коригування дози не потрібне, якщо $CrCl > 50$ мл/хв. Слід уникати одночасного прийому, якщо $CrCl < 50$ мл/хв.
130	Низька	Застосування ривароксабану не рекомендовано з ІІ. Оскільки ці активні речовини є потужними інгібіторами як CYP3A4, так і глікопротеїну-P, можливим є підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові до клінічно значущого рівня, що може призвести до підвищеного ризику виникнення кровотеч.
131	Низька	Застосування ривароксабану не рекомендовано з ІІ. Оскільки ці активні речовини є потужними інгібіторами як CYP3A4, так і глікопротеїну-P, можливим є підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові до клінічно значущого рівня, що може призвести до підвищеного ризику виникнення кровотеч.
132	Низька	Застосування ривароксабану не рекомендовано з ІІ. Оскільки ці активні речовини є потужними інгібіторами як CYP3A4, так і глікопротеїну-P, можливим є підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові до клінічно значущого рівня, що може призвести до підвищеного ризику виникнення кровотеч.
133	Дуже низька	Застосування ривароксабану не рекомендовано з ІІ. Оскільки ці активні речовини є потужними інгібіторами як CYP3A4, так і глікопротеїну-P, можливим є підвищення концентрації ривароксабану у плазмі крові до клінічно значущого рівня, що може призвести до підвищеного ризику виникнення кровотеч.
134	Дуже низька	NVP та дигідроерготамін не слід приймати одночасно, оскільки існує можливість пригнічення метаболізму дигідроерготаміну через конкуренцію за CYP3A4 та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій.

№	Якість доказових даних	Пояснення
135	Низька	АТV та симвастатин не слід приймати одночасно через можливість виникнення серйозних побічних реакцій, таких як міопатія та рабдоміоліз.
136	Низька	Одночасний прийом симвастатину та Калетри® протипоказаний через можливе виникнення серйозних побічних реакцій, таких як міопатія та рабдоміоліз.
137	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки очікуваним є значне підвищення концентрації симвастатину, що може призвести до виникнення міопатії та рабдоміолізу.
138	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки очікуваним є значне підвищення концентрації симвастатину, що може призвести до виникнення міопатії та рабдоміолізу.
139	Низька	Значне підвищення концентрації симвастатину є очікуваним. Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.
140	Низька	АТV та ловастатин не слід приймати одночасно через можливість виникнення серйозних побічних реакцій, таких як міопатія та рабдоміоліз.
141	Низька	Одночасний прийом ловастатину та Калетри® протипоказаний можливе виникнення серйозних побічних реакцій, таких як міопатія та рабдоміоліз.
142	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки очікуваним є значне підвищення концентрації ловастатину, що може призвести до виникнення міопатії та рабдоміолізу.
143	Низька	Одночасний прийом протипоказаний, оскільки очікуваним є значне підвищення концентрації ловастатину, що може призвести до підвищення можливості виникнення серйозних побічних реакцій, таких як міопатія, зокрема рабдоміоліз.
144	Помірна	Значне підвищення концентрації ловастатину є очікуваним. Протипоказано. Слід уникати одночасного прийому.
145	Помірна	Одночасний прийом з ІІ, посиленими RTV, протипоказаний. Потужні інгібітори CYP3A4 (такі як RTV) можуть підвищити концентрації лерканідипіну.
146	Низька	Одночасний прийом з ІІ, посиленими RTV, протипоказаний. Потужні інгібітори CYP3A4 (такі як RTV) можуть підвищити концентрації лерканідипіну.
147	Низька	Одночасний прийом з ІІ, посиленими RTV, протипоказаний. Потужні інгібітори CYP3A4 (такі як RTV) можуть підвищити концентрації лерканідипіну.
148	Низька	Одночасний прийом з ІІ, посиленими RTV, протипоказаний. Потужні інгібітори CYP3A4 (такі як RTV) можуть підвищити концентрації лерканідипіну.

№	Якість доказових даних	Пояснення
149	Низька	Одночасний прийом не рекомендовано.
150	Помірна	Взаємодію не досліджували. Вірогідно, що одночасний прийом інших препаратів, які також подовжують інтервал QT, може посилити вплив флуфеназину на інтервал QT. Отже, одночасний прийом таких препаратів з флуфеназином протипоказаний. Нечасті повідомлення про випадки виникнення атріовентрикулярної блокади другого або третього ступеня було зареєстровано у людей, що приймали RTV і мали структурні захворювання серця та порушення провідної системи серця в анамнезі, або у людей, що отримували лікарські засоби з відомою здатністю подовжувати інтервал PR. RTV у таких людей слід застосовувати обережно. Особливо обережно слід призначати ATV разом з лікарськими засобами, що можуть подовжувати інтервал QT. ATV/г потенційно може підвищувати рівні флуфеназину шляхом пригнічення метаболізму CYP2D6.
151	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
152	Низька	Взаємодію не досліджували. Вірогідно, що одночасний прийом інших препаратів, які також подовжують інтервал QT, може посилити вплив флуфеназину на інтервал QT. Отже, одночасний прийом таких препаратів з флуфеназином протипоказаний. Нечасті повідомлення про випадки виникнення атріовентрикулярної блокади другого або третього ступеня було зареєстровано у людей, що приймали RTV і мали структурні захворювання серця та порушення провідної системи серця в анамнезі, або у людей, що отримували лікарські засоби з відомою здатністю подовжувати інтервал PR. RTV серед таких людей слід застосовувати обережно. Виникнення побічних реакцій з боку серця, зокрема гостре подовження інтервалу QT, при лікуванні DRV спостерігають рідко. DRV/г може потенційно підвищувати рівні флуфеназину шляхом пригнічення метаболізму CYP2D6, підвищуючи вірогідність виникнення побічних реакцій.
153	Низька	Взаємодію не досліджували. Вірогідно, що одночасний прийом інших препаратів, які також подовжують інтервал QT, може посилити вплив флуфеназину на інтервал QT. Отже, одночасний прийом таких препаратів з флуфеназином протипоказаний. Нечасті повідомлення про випадки виникнення атріовентрикулярної блокади другого або

№	Якість доказових даних	Пояснення
		третього ступеня було зареєстровано у людей, що приймали RTV і мали структурні захворювання серця та порушення провідної системи серця в анамнезі, або у людей, що отримували лікарські засоби з відомою здатністю подовжувати інтервал PR. RTV серед таких людей слід застосовувати обережно. RTV може потенційно підвищувати рівні флуфеназину шляхом пригнічення метаболізму CYP2D6, підвищуючи ймовірність виникнення побічних реакцій.
154	Низька	Одночасний прийом пімозиду та ATV протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серцева аритмія.
155	Низька	Одночасний прийом пімозиду та Калетри® протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як серйозні захворювання крові та кровотворних органів або серцева аритмія.
156	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
157	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
158	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
159	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
160	Низька	Одночасний прийом ерготаміну та ATV протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як гостра ерготоксичність.
161	Низька	Одночасний прийом ерготаміну та Калетри® протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як гостра ерготоксичність.
162	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість підвищення концентрації ерготаміну, що може призвести до виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як гостра ерготоксичність.
163	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через вірогідність підвищення концентрації ерготаміну та можливість виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як гостра ерготоксичність.
164	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість значного зниження концентрації RPV у плазмі крові.

№	Якість доказових даних	Пояснення
165	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
166	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
167	Низька	Одночасний прийом дигідроерготаміну та ATV протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як гостра ерготоксичність.
168	Низька	Одночасний прийом дигідроерготаміну та Калетри® протипоказаний через можливість виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як гостра ерготоксичність.
169	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість підвищення концентрації дигідроерготаміну, що може призвести до виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як гостра ерготоксичність.
170	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через вірогідність підвищення концентрації дигідроерготаміну та можливість виникнення серйозних та небезпечних для життя побічних реакцій, таких як гостра ерготоксичність.
171	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість пригнічення метаболізму дигідроерготаміну та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій, таких як гостра ерготоксичність.
172	Низька	ETV та дигідроерготамін не слід приймати одночасно, оскільки існує можливість пригнічення метаболізму дигідроерготаміну через конкуренцію за CYP3A4 та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій.
173	Низька	NVP та дигідроерготамін не слід приймати одночасно, оскільки існує можливість пригнічення метаболізму дигідроерготаміну через конкуренцію за CYP3A4 та виникнення серйозних та/або небезпечних для життя побічних реакцій.
174	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
175	Низька	ETV не слід застосовувати у комбінації з карбамазепіном, оскільки очікуваним є зниження концентрації ETV у плазмі крові.
176	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість значного зниження концентрації RPV у плазмі крові.

№	Якість доказових даних	Пояснення
177	Низька	Зниження концентрації DTG є можливим. Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату.
178	Низька	Підвищення концентрації AUC карбамазепіну на 43%; зниження концентрації AUC EVG на 69%, зниження C_{min} >99%; зниження концентрації COBI є очікуваним. Протипоказано одночасне застосування.
179	Низька	Згідно європейської короткої характеристики препарату, одночасний прийом протипоказаний через можливість значного зниження концентрації DRV. Проте, згідно інструкції із застосування препарату у США, не передбачено жодних змін концентрацій DRV, але можливим є зниження концентрацій фенобарбіталу, тому слід проводити їхній моніторинг.
180	Низька	ETV не слід застосовувати у комбінації з фенобарбіталом, оскільки очікуваним є зниження концентрації ETV у плазмі крові.
181	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливе зниження концентрації RPV у плазмі крові.
182	Низька	Зниження концентрації DTG є можливим. Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату.
183	Низька	Підвищення концентрації AUC карбамазепіну на 43%; зниження концентрації AUC EVG на 69%, зниження C_{min} >99%; зниження концентрації COBI є очікуваним. Протипоказано одночасне застосування.
184	Низька	Згідно європейської короткої характеристики препарату, одночасний прийом протипоказаний через можливе значне зниження концентрації DRV. Проте, згідно інструкції із застосування препарату у США, не передбачено жодних змін концентрацій DRV, але можливим є зниження концентрацій фенітоїну, тому слід проводити їхній моніторинг.
185	Низька	ETV не слід застосовувати у комбінації з фенітоїном, оскільки очікуваним є зниження концентрації ETV у плазмі крові.
186	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість значного зниження концентрації RPV у плазмі крові.
187	Низька	Зниження концентрації DTG є можливим. Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату.

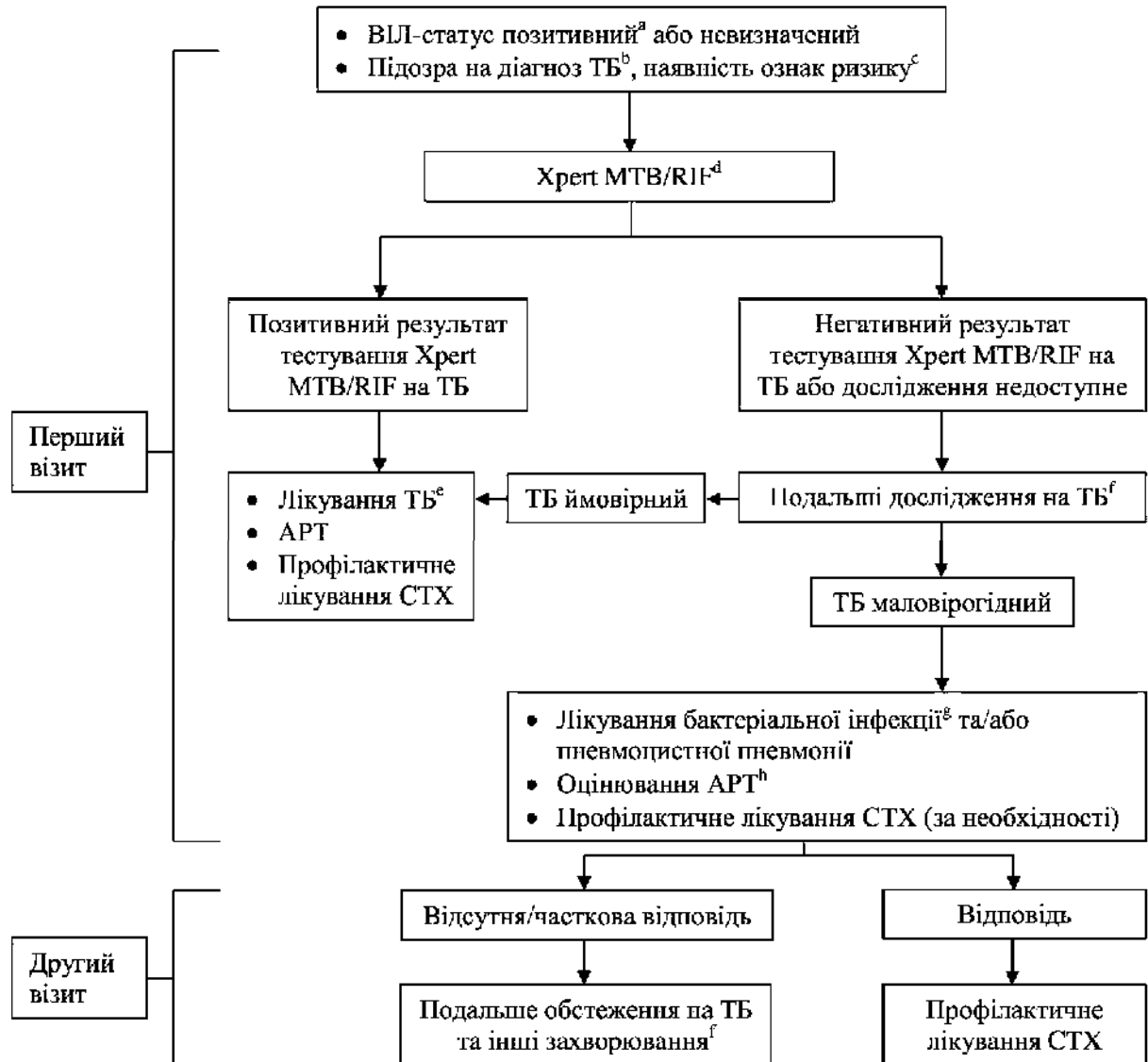
№	Якість доказових даних	Пояснення
188	Низька	Підвищення AUC карбамазепіну на 43%; зниження AUC EVG на 69%, зниження C_{min} >99%; зниження концентрації COBI є очікуваним. Протипоказано одночасне застосування.
189	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливість значного зниження концентрації RPV у плазмі крові.
190	Низька	Зниження концентрації ППІ є можливим. Слід розглянути можливість застосування іншого протисудомного препарату.
191	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
192	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
193	Низька	Одночасний прийом силденафілу (Реваціо®) для лікування легеневої артеріальної гіпертензії та ATV протипоказаний, оскільки безпечне та ефективне дозування не було визначено.
194	Низька	Одночасний прийом силденафілу (Реваціо®) для лікування легеневої артеріальної гіпертензії протипоказаний, оскільки безпечне та ефективне дозування не було визначено. Існує висока вірогідність виникнення силденафіл-асоційованих побічних ефектів, зокрема порушення зору, гіпотонія, тривала ерекція та непритомність.
195	Низька	Одночасний прийом силденафілу (Реваціо®) для лікування легеневої артеріальної гіпертензії та DRV/r протипоказаний, оскільки безпечне та ефективне дозування не було визначено.
196	Низька	Одночасний прийом силденафілу (Реваціо®) для лікування легеневої артеріальної гіпертензії протипоказаний, оскільки безпечне та ефективне дозування не було визначено.
197	Низька	Одночасний прийом не рекомендований через підвищення рівнів ddI. За неможливості уникнення одночасного прийому, може знадобитись зниження дози ddI із проведенням ретельного моніторингу.
198	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливе підвищення концентрації альфузозину, що може призвести до гіпотонії.
199	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливе підвищення концентрації альфузозину, що може призвести до тяжкої гіпотонії.

№	Якість доказових даних	Пояснення
200	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливе підвищення концентрації альфузозину, що може призвести до тяжкої гіпотонії.
201	Низька	Препарати не слід застосовувати з огляду на встановлену або прогнозовану фармакокінетичну взаємодію.
202	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через можливе підвищення концентрації альфузозину, що може призвести до тяжкої гіпотонії.
203	Низька	Одночасний прийом із систематичним прийомом дексаметазону протипоказаний (крім одноразових доз), оскільки концентрації RPV у плазмі крові можуть значно знизитися.
204	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через вірогідність підвищення концентрацій піроксикаму та ризик виникнення серйозної дихальної недостатності або захворювань крові чи кровотворних органів.
205	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через очікування, що Звіробій звичайний може значно знизити концентрації ATV та призвести до недостатніх рівнів цього препарату.
206	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через очікування, що Звіробій звичайний може значно знизити концентрації LPV та призвести до недостатніх рівнів цього препарату. Якщо людина вже приймає Звіробій звичайний, слід припинити його прийом та, за можливості, перевірити рівень вірусного навантаження. Рівні LPV та RTV можуть підвищитися, якщо припинити прийом Звіробієм звичайним. Може знадобитись корегування дози Калетри®. Посилюючий ефект може зберігатися принаймні два тижні після припинення лікування Звіробієм звичайним.
207	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через очікування, що Звіробій звичайний може значно знизити концентрації LPV та призвести до недостатніх рівнів цього препарату. Якщо людина вже приймає Звіробій звичайний, слід припинити його прийом та, за можливості, перевірити рівень вірусного навантаження. Рівні LPV та RTV можуть підвищитися, якщо припинити прийом Звіробієм звичайним. Може знадобитись корегування дози Калетри®. Посилюючий ефект може зберігатися принаймні два тижні після припинення лікування Звіробієм звичайним.
208	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через очікування, що Звіробій звичайний може значно знизити концентрації LPV та призвести до недостатніх рівнів цього препарату. Якщо

№	Якість доказових даних	Пояснення
		людина вже приймає Звіробій звичайний, слід припинити його прийом та, за можливості, перевірити рівень вірусного навантаження. Рівні LPV та RTV можуть підвищитися, якщо припинити прийом Звіробією звичайного. Може знадобитись корегування дози Калетри®. Посилюючий ефект може зберігатися принаймні два тижні після припинення лікування Звіробієм звичайним.
209	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через очікування, що Звіробій звичайний може значно знизити концентрації LPV та призвести до недостатніх рівнів цього препарату. Якщо людина вже приймає Звіробій звичайний, слід припинити його прийом та, за можливості, перевірити рівень вірусного навантаження. Рівні LPV та RTV можуть підвищитися, якщо припинити прийом Звіробією звичайного. Може знадобитись корегування дози Калетри®. Посилюючий ефект може зберігатися принаймні два тижні після припинення лікування Звіробієм звичайним.
210	Низька	ETV та лікарські засоби, що містять Звіробій звичайний, не слід приймати одночасно. Одночасний прийом може призвести до значного зниження концентрацій ETV у плазмі крові та втрати терапевтичного ефекту ETV.
211	Низька	Одночасний прийом протипоказаний через очікування, що Звіробій звичайний може значно знизити концентрації NVP та призвести до недостатніх рівнів цього препарату. Якщо людина вже приймає Звіробій звичайний, слід припинити його прийом та, за можливості, перевірити рівні NVP та вірусного навантаження. Рівень NVP може підвищитися, якщо припинити прийом Звіробією звичайного. Може знадобитись корегування дози NVP. Посилюючий ефект може зберігатися принаймні два тижні після припинення лікування Звіробієм звичайним.
212	Низька	Зниження концентрації ННІЗТ. Протипоказано одночасне застосування.
213	Низька	Зниження концентрації DTG є можливим. Слід уникати одночасного прийому.
214	Низька	Зниження концентрації EVG та COBI є можливим. Слід уникати одночасного прийому.

Додаток 14
до нового Клінічного протоколу із
застосування антиретровірусних
препаратів для лікування та
профілактики ВІЛ-інфекції

Алгоритм ведення ЛЖВ з підозрою на ТБ (амбулаторні клієнти)



Примітка. ^a В усіх людей з невизначеним ВІЛ-статусом дослідження на ВІЛ слід проводити відповідно до національних настанов.

^b Підозра на ТБ визначається за наявністю будь-якого з наступних симптомів:

- у дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ: кашель, лихоманка, втрата маси тіла або нічна пітливість;
- у дітей-ЛЖВ: недостатній набір маси тіла, лихоманка, кашель або контакт з хворим на ТБ.

^c Ознаки ризику включають будь-який з наступних симптомів: частота дихання >30/хв, температура тіла >39 °C, частота серцевих скорочень >120/хв та нездатність пересуватися без сторонньої допомоги.

^d У людей з підозрою на позалегеневий ТБ слід взяти нереспіраторні зразки для проведення дослідження Xpert MTB/RIF (зразки спинномозкової рідини, лімфатичних вузлів та інших тканин: Xpert MTB/RIF має низьку чутливість до плевральної рідини, а дані щодо досліджень калу, сечі та крові є обмеженими).

^e Якщо при проведенні Xpert MTB/RIF визначено резистентність до рифампіцину, слід почати лікування МРТБ. Якщо клієнт має низький ризик розвитку стійкості до рифампіцину, другий тест Xpert MTB/RIF слід проводити на свіжому зразку. Необхідно взяти зразок та направити його на посів і додатковий аналіз на чутливість до лікарських засобів.

^f Подальші обстеження на ТБ включають рентгенологічне дослідження грудної клітини, клінічне обстеження та повторне проведення тесту Xpert MTB/RIF з використанням свіжого зразка. За можливості, слід направити зразок на культурологічне дослідження щодо ТБ. Якщо тест Xpert MTB/RIF недоступний, слід провести мікроскопічне дослідження на кислотостійкі бактерії. Позитивним вважається результат із наявністю одного позитивного мазка, негативним – із двома або більше негативними мазками. Якщо існує підозра щодо наявності позалегеневого ТБ, слід взяти нереспіраторні зразки та відправити їх на посів; крім того, доцільним буде проведення УЗД черевної порожнини. Проведення цих досліджень, можливо, потребуватиме додаткових візитів. У людей, в яких відсутні небезпечні ознаки, імуноферментний аналіз сечі на тестування LF-LAM виконувати не потрібно.

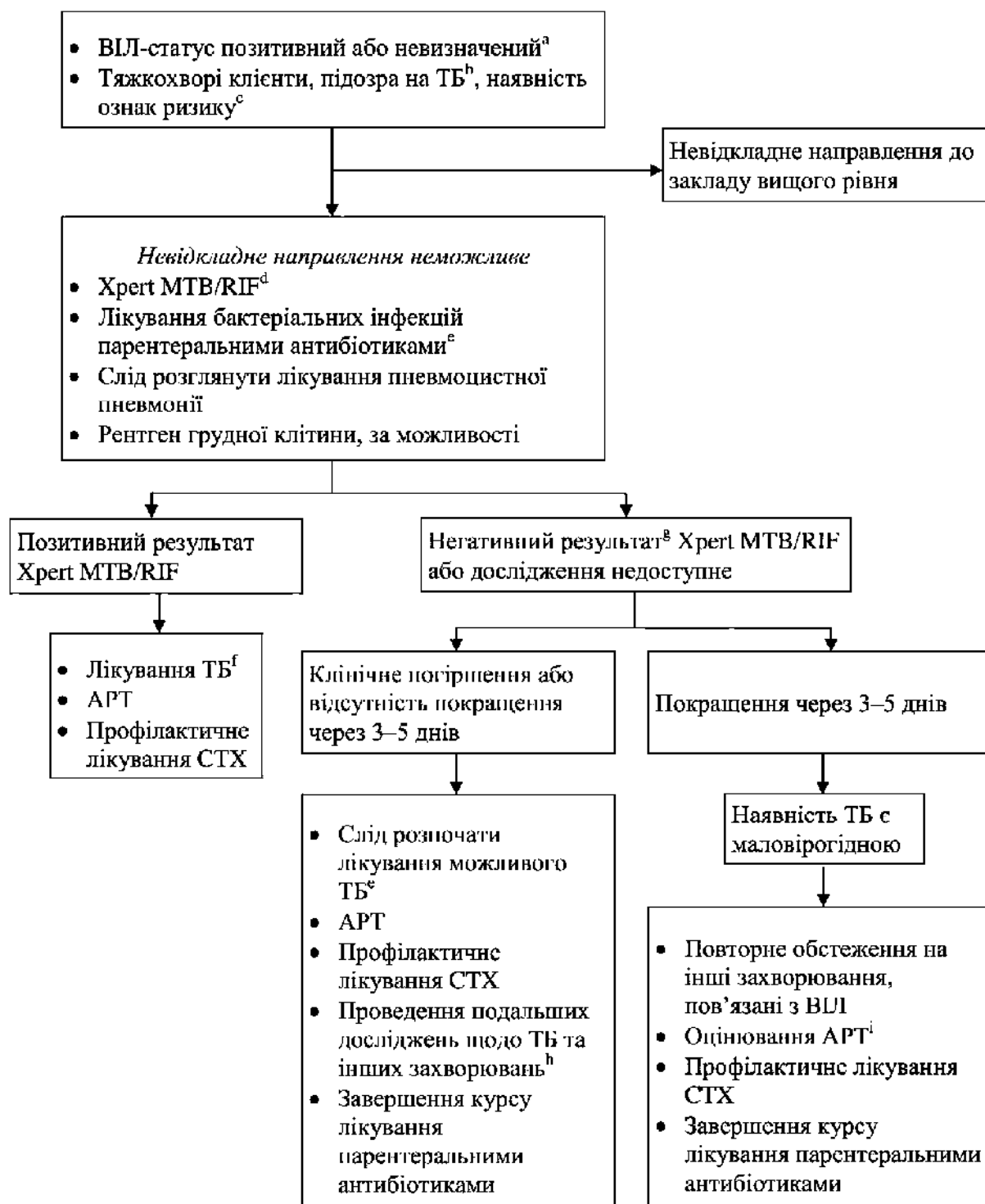
^g Слід застосовувати антибіотики широкого спектру дії (крім фторхінолонів).

^h АРТ слід рекомендувати всім дорослим незалежно від кількості клітин CD4 або клінічної стадії захворювання.

Додаток 15

до нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції

Алгоритм ведення ЛЖВ з підозрою на ТБ (тяжкохворі клієнти)



Примітка. ^a В усіх людей з невизначеним ВІЛ-статусом дослідження на ВІЛ слід проводити відповідно до національних настанов.

^b Підозра на ТБ визначається за наявністю будь-якого з наступних симптомів:

- у дорослих та підлітків, що живуть з ВІЛ: кашель, лихоманка, втрата маси тіла або нічна пітливість;
- у дітей-ЛЖВ: недостатній набір маси тіла, лихоманка, кашель або контакт з хворим на ТБ.

^c Ознаки ризику включають будь-який з наступних симптомів: частота дихання >30/хв, температура тіла >39 °C, частота серцевих скорочень >120/хв та нездатність пересуватися без сторонньої допомоги.

^d У людей з підозрою на позалегеновий ТБ слід взяти нереспіраторні зразки для проведення дослідження Xpert MTB/RIF (зразки спинномозкової рідини, лімфатичних вузлів та інших тканин: Xpert MTB/RIF має низьку чутливість до плевральної рідини, а дані щодо досліджень калу, сечі та крові є обмеженими). Імуноферментний аналіз сечі на LF-LAM можна використовувати для полегшення діагностування активної форми ТБ у тяжкохворих дорослих та дітей, що живуть із ВІЛ, незалежно від кількості клітин CD4. Якщо тест Xpert MTB/RIF недоступний, слід провести мікроскопічне дослідження на кислотостійкі бактерії. Позитивним вважається результат із наявністю одного позитивного мазка, негативним – із двома або більше негативними мазками. За можливості, слід направити зразок на посів щодо ТБ.

^e Слід застосовувати антибіотики широкого спектру дії (крім фторхінолонів).

^f Якщо при проведенні Xpert MTB/RIF визначено резистентність до рифампіцину, слід почати лікування МРТБ. Якщо клієнт має низький ризик розвитку стійкості до рифампіцину, другий тест Xpert MTB/RIF слід проводити на свіжому зразку. Необхідно взяти зразок та направити його на посів і додатковий аналіз на чутливість до лікарських засобів.

^g Якщо при проведенні тесту Xpert MTB/RIF отримано негативний результат, слід провести повторне дослідження з використанням свіжого зразка.

^h Подальші обстеження на ТБ включають рентгенологічне дослідження грудної клітини, клінічне обстеження та повторне проведення тесту Xpert MTB/RIF з використанням свіжого зразка. Якщо існує підозра щодо наявності позалегенового ТБ, слід взяти нереспіраторні зразки та відправити їх на посів; крім того, доцільним буде проведення УЗД черевної порожнини.

ⁱ АРТ слід рекомендувати всім дорослим незалежно від кількості клітин CD4 або клінічної стадії захворювання.

**Контрольний перелік для періодичного оцінювання заходів з
протитуберкульозного контролю у закладах охорони здоров'я**

Додаткову інформацію щодо призначення заходів, наведених у контрольному переліку, та настанову з його використання наведено за посиланням: http://www.who.int/tb/areas-of-work/preventive-care/checklist_for_periodic_evaluation_of_tb_infection_control_in_health_facilities.pdf.

Заклад охорони здоров'я:

Регіон/округ/район/муніципалітет:

Тип закладу охорони здоров'я (диспансер, відділення первинної медичної допомоги, центр з надання АРТ або центр з тестування та консультування щодо ВІЛ):

Особа, яка заповнює форму, та мобільний телефон:

Дата:

Критерії	Так/ні	Засоби перевірки	Рекомендована дія
Частина 1. Організаційні			
1. Наявність письмового плану з інфекційного контролю у конкретному закладі (що включає заходи з контролю ТБ)		План здійснення інфекційного контролю у закладі	
2. Виділення коштів на заходи з протидії ТБ		Облік виділених коштів та витрат	
3. Призначення особи (або комісії у великих закладах), що відповідає за впровадження заходів з протидії ТБ у закладі		Посадові обов'язки та співбесіда	
4. Призначення контактної особи з протитуберкульозного інфекційного контролю, що має документ про проходження навчання з протидії ТБ або курсів підвищення кваліфікації протягом останніх двох років		Журнал про проходження навчання або записи у відділі кадрів	

Критерії	Так/ні	Засоби перевірки	Рекомендована дія
5. Наявність в усього клінічного персоналу документів про проходження навчання з протидії ТБ або курсів підвищення кваліфікації протягом останніх двох років		Журнал про проходження навчання або записи у відділі кадрів	
6. При виявленні у співробітника симптомів ТБ, в нього негайно проводять обстеження та, якщо діагноз ТБ підтверджено, надають лікування. Випадок ТБ реєструють та описують у конфіденційних професійних медичних записах або у журналі обліку ТБ		Професійні медичні записи або журнал обліку ТБ	
Частина 2. Адміністративні			
7. Виявлення при надходженні до закладу хворих із кашлем, надання їм рекомендацій щодо етикету кашлю та відокремлення їх від інших клієнтів із швидким проведенням через всі зони очікування, включаючи консультацію, обстеження та підбір лікарських засобів		Спостереження та реєстрація кашлю	
8. Проведення систематичної перевірки всієї інформації та навчальних матеріалів для виявлення стигматизуючої або дискримінаційної лексики		Лексика та зміст медичних навчальних матеріалів	
9. Пропонування персоналом легкодоступної інформації щодо ТБ		Спостереження та співбесіда з клієнтом	
10. Наявність та активне використання легкодоступних засобів для клієнтів з кашлем (паперові серветки, марлеві серветки та хірургічні маски), а також наявність контейнерів		Спостереження та облік запасів	

Критерії	Так/ні	Засоби перевірки	Рекомендована дія
для медичних відходів і безпечної утилізації			
11. Наявність за місцем роботи доступного для персоналу закладу пакету послуг з профілактики і лікування ВІЛ та ВІЛ-асоційованого ТБ, включаючи: 1) конфіденційне тестування на ВІЛ та ПКП; 2) АРТ та ПЛІ для співробітників-ЛЖВ		Спостереження, співбесіди, професійні медичні записи	
12. Наявність системи відстеження (наприклад, журнал) та особи, відповідальної за моніторинг часу, що пройшов з моменту скринінгу до встановлення діагнозу ТБ, і з часу встановлення діагнозу до початку лікування		Записи та співбесіда	
13. Середній проміжок часу між скринінговим обстеженням, під час якого виявлено симптоми ТБ, та фактичним встановленням діагнозу не перевищує одного дня		Реєстрація кашлю та лабораторні записи або медичні карти клієнтів	
14. Середній проміжок часу між фактичним встановленням діагнозу та початком лікування не перевищує одного дня		Журнал обліку ТБ або медичні карти клієнтів	
15. Рекомендований ВООЗ діагностичний експрес-тест Xpert MTB/RIF – це перший діагностичний тест на ТБ для ЛЖВ		Лабораторні записи	
16. Тестування на ВІЛ пропонується кожній людині з підозрою на ТБ; проводиться оцінювання проміжку часу до початку АРТ у людей з позитивним результатом тестування на ВІЛ		Журнал реєстрації тестувань на ВІЛ, журнал реєстрації ТБ, записи щодо кашлю	
Частина 3. Щодо умов середовища			

Критерії	Так/ні	Засоби перевірки	Рекомендована дія
17. Внутрішнє планування закладу, потік клієнтів та система сортування відповідають плану інфекційного контролю та/або національній політиці інфекційного контролю		План інфекційного контролю/політика інфекційного контролю та спостереження	
18. Зона очікування добре провітрюється (можливість відкриття вікон та дверей), а нагадування щодо етикету кашлю чітко відображені в усіх приміщеннях, які часто відвідують клієнти		Спостереження	
19. Клієнти не скупчуються у коридорах та зонах очікування		Спостереження	
20. Забір зразків мокротиння проводиться у добре провітрюваному, чітко позначеному приміщенні, відокремленому від інших, бажано на відкритому повітрі		Спостереження	
21. Госпіталізовані клієнти із встановленим діагнозом ТБ ізольовані або згруповані відповідно до статусу чутливості до препаратів у приміщеннях з належною природною вентиляцією або вентиляцією з негативним тиском		Спостереження	
Частина 4. Засоби індивідуального захисту			
22. Наявність респираторів у легкому доступі та їх використання співробітниками, зокрема для процедур, що супроводжуються високим ризиком утворення розпилення рідких часток, та для надання допомоги особам з діагностованим або підозрюваним інфекційним		Спостереження та облік запасів	

Критерії	Так/ні	Засоби перевірки	Рекомендована дія
МРТБ відповідно до національних настанов			
23. Проходження персоналом навчання з належної підгонки та використання респіраторів		Демонстрація та спостереження	

Контрольний перелік для прийняття рішень та впровадження

У контрольних переліках 17.1 та 17.3 наведено важливі міркування для прийняття рішень та ключові елементи, які необхідно враховувати при оцінюванні проблем у системах охорони здоров'я, що пов'язані із впровадженням нових рекомендацій. Ці принципи можуть стати важливим ресурсом для керівників програм боротьби з ВІЛ, оскільки вони стосуються питань адаптації та впровадження цієї настанови.

Контрольний перелік 17.1. Стратегічна інформація для прийняття рішень

1. Захворюваність та поширеність ВІЛ

- ☐ В яких групах населення відзначено найвищі показники захворюваності та поширеності ВІЛ? Відповідні критерії включають стать, місце знаходження (місто або сільська місцевість), вік, рівень доходів, загальну групу населення та вагітних жінок, а також ключові групи населення (ЧСЧ, ЛВІН, РКС та ув'язнені).
- ☐ Якою є серопревалентність ВІЛ серед партнерів осіб із встановленою ВІЛ-інфекцією? Який рівень захворюваності на ВІЛ серед серодискордантних пар?

2. Аналіз програм та відповіді

Чи у процесі прийняття рішень було враховано:

- ☐ поточне охоплення послугами з тестування та консультування щодо ВІЛ з розбивкою за відповідними факторами стратифікації?
- ☐ поточне охоплення АРТ з розбивкою за відповідними факторами стратифікації?
- ☐ поточне охоплення АРВ-препаратами для проведення ППМД та АРТ у вагітних жінок-ЛЖВ?
- ☐ медіанну кількість клітин CD4 та стадію ВІЛ у людей, що розпочинають АРТ?
- ☐ відсоток людей, що почали АРТ та продовжують отримувати АРТ протягом 12, 24 та 60 міс?
- ☐ наявність вірусологічної супресії (та відсоток невдачі лікування) у людей, що отримують АРТ, після 12 міс лікування?
- ☐ поширеність ВІЛ ЛР серед людей, що починають АРТ першого ряду, та серед осіб, що вже отримують лікування?

3. Соціальна справедливість доступу

- ☐ За результатами огляду епідеміологічних та програмних даних, чи рекомендації сприяють кращому доступу до АРВ-препаратів та інших

послуг для людей, що мають найменший доступ або найбільше потребують таких послуг, зокрема люди з ключових груп населення?

4. Відповідність доказових даних та рекомендацій

- ☐ Чи рекомендації відповідають епідеміологічній ситуації, в якій вони впроваджуватимуться?
- ☐ Чи рекомендації відповідають та підтримують загальне бачення, цілі та завдання програми?
- ☐ Чи рекомендації ґрунтуються на доказових даних, отриманих на місцевому та національному рівні?

5. Контекстуальні аспекти

- ☐ Чи під час прийняття рішень враховували, яким чином бідність, гендерна нерівність, рівень освіти, стигматизація та міграційний статус впливають на вразливість щодо ВІЛ та доступ до послуг?
- ☐ Чи діє будь-яке кримінальне законодавство або практики, на будь-якому рівні, пов'язані з передачею ВІЛ, наданням сексуальних послуг, вживанням наркотиків або гомосексуалізмом?
- ☐ Чи було визначено, яким чином такі перешкоди будуть усунені та як вжиті заходи вплинуть на планування програм?
- ☐ Чи існують юридичні або регуляторні перешкоди для незалежного доступу підлітків до тестування, консультування, лікування та догляду у зв'язку з ВІЛ?

Контрольний перелік 17.2. Процес прийняття рішень

1. Чи застосовуються принципи обґрунтованого та належного прийняття рішень?

- ☐ Відкритий доступ. Чи процес прозорий та відкритий? Чи доказові дані та обґрунтування рішень наявні у відкритому доступі?
- ☐ Актуальність. Чи зацікавлені сторони, на яких впливають ці рішення, погоджуються, що обґрунтування базується на актуальних доводах, принципах та доказах?
- ☐ Можливість перегляду та оскарження. Чи можливий перегляд та/або оскарження рішень при появі нових доказових даних або аргументів?
- ☐ Забезпечення дотримання вимог. Чи всі зацікавлені сторони знають про засоби, якими можна забезпечити виконання вимог відкритого доступу, актуальності та можливості перегляду?

2. Чи представників всіх зацікавлених сторін було включено до процесу?

- ☐ Експерти та керівники програми, зокрема експерти та представники програм статевого і репродуктивного здоров'я, здоров'я матерів та дітей, боротьби з ТБ та ВІЛ (АРТ, тестування та консультування щодо ВІЛ і ППМД), наркотичної залежності та програм зі зниження шкоди.
- ☐ Надавачі медичної допомоги, зокрема лікарі, медичні сестри та консультанти центрів боротьби з ВІЛ, що надають допомогу дорослим та дітям, пенітенціарних програм охорони здоров'я, протитуберкульозних закладів, центрів матері та дитини, програм

боротьби з наркотичною залежністю та зниження шкоди у державному та приватному секторі.

- ☐ Громадянське суспільство, зокрема ЛЖВ, жіночі та молодіжні групи, релігійні лідери, люди з обмеженими можливостями та представники ключових груп населення, включаючи ЧСЧ, трансгендерних людей, РКС та ЛВІН.
- ☐ Технічні спеціалісти, зокрема експерти у конкретних технічних сферах, таких як надання лабораторних та фармацевтичних послуг, визначення ВІЛ ЛР, управління токсичністю, системи постачання та громадське здоров'я.
- ☐ Партнери урядового рівня, зокрема представники інших відповідних міністерств (міністерство фінансів та планування) та децентралізованих (наприклад, регіональних) органів влади, міжнародних агенцій, релігійних груп, інших неурядових і громадських організацій та надавачів допомоги у приватному секторі.
- ☐ Експерти з фінансових питань та питань бюджетування, зокрема співробітники програм з бюджетних питань та економісти галузі охорони здоров'я.
- ☐ Наукові заклади, зокрема експерти з оперативних досліджень, впровадження, навчання та контролю.
- ☐ Професійні асоціації різних співробітників охорони здоров'я, зокрема лікарів, медичних сестер та громадських співробітників охорони здоров'я.

3. Чи можуть зацікавлені сторони приймати активну участь у процесі, впливати на процес прийняття рішень та чи враховується їхня думка?

- ☐ Чи всі ключові зацікавлені сторони мають доступ до інформації, наведеної зрозумілою їм мовою? Чи процес організований таким чином, щоб всі відповідні зацікавлені сторони можуть брати у ньому значну участь? Чи потенційні соціальні, культурні та юридичні перешкоди щодо значної участі історично маргіналізованих зацікавлених сторін були визначені та усунені?

4. Прозорість щодо підґрунтя прийнятих рішень

- ☐ Чи є критерії для прийняття рішень прозорими та чи обґрунтування викладене чітко з посиланням на:
 - наукові доказові дані, зокрема щодо ефективності та ризику?
 - вартість альтернативного втручання, зокрема економічну доцільність?
 - вплив щодо рівня соціальної справедливості (розподіл медичних послуг та навантаження для різних груп)?

Контрольний перелік 17.3. Контрольний перелік ключових проблем системи охорони здоров'я

1. Комунікація, керівництво та адвокатування

- ☐ Чи визначено, хто відповідатиме за оновлення наявних матеріалів, зокрема настанов з надання послуг, протоколів, клінічних та лабораторних стандартних оперативних процедур, інструментів МіО, механізмів або систем моніторингу клієнтів, довідкових настанов, навчальних матеріалів для медичних працівників, допоміжних засобів, наглядових контрольних переліків та матеріалів для розповсюдження, навчання та комунікації?
- ☐ Чи було прийнято рішення щодо шляхів доведення цих рекомендацій до відома: 1) керівників місцевих програм, зокрема державних, неприбуткових та приватних закладів; 2) медичних працівників; 3) інших зацікавлених сторін, зокрема ЛЖВ?
- ☐ Чи було узгоджено, хто візьме на себе загальну відповідальність за адвокатування рекомендацій серед таких зацікавлених сторін як політичне керівництво, медичні працівники та засоби масової інформації?

2. Кадрове забезпечення та людські ресурси

- ☐ Чи було визначено кількість додаткових співробітників, необхідних для впровадження нових рекомендацій? У яких медичних працівниках (лікарі, санітарні лікарі, медичні сестри, акушерки, громадські працівники охорони здоров'я та молодші лаборанти) є потреба та яким чином їх наймати?
- ☐ Чи можна оптимізувати наявні людські ресурси да розширити масштаби надання послуг шляхом перерозподілу та делегування обов'язків?

3. Лікарські засоби та постачання

- ☐ Чи є потреба у нових препаратах (зокрема АРВ-препаратах) для впровадження нових рекомендацій? В якому обсязі?
- ☐ Чи було визначено, які системи необхідні для прогнозування потреб та закупівлі препаратів й інших товарів за найкращою ціною?
- ☐ Чи розроблено план переходу для виведення з використання застарілих препаратів (зокрема d4T та ddI) та впровадження нових?
- ☐ Чи системи управління постачанням, зокрема на регіональному рівні, потребують посилення за умови підвищення потреб?
- ☐ Чи налагоджено регуляторний процес для вчасного ухвалення та реєстрації нових лікарських та діагностичних засобів?
- ☐ Чи наявні системи контролю якості лабораторій та зовнішнього контролю якості? Чи вони повноцінно функціонують?
- ☐ Чи національне законодавство дозволяє придбання та імпорт всіх необхідних товарів? Чи є проблеми з патентним захистом та чи можна застосувати інструменти TRIPS для забезпечення доступу?

4. Організація системи

- ☐ Чи системи направлення та перенаправлення є відповідними?

- ☐ Чи є необхідність у децентралізації та/або інтегруванні послуги для підтримки впровадження політик? Чи при розробленні політик проводили консультавання з керівниками інших відповідних програм (зокрема з керівниками програм щодо боротьби з ТБ, охорони здоров'я матерів та дітей, боротьби з наркотичною залежністю)?

5. Інфраструктура

- ☐ Чи визначено, яка фізична (наприклад, склади, переговорні кімнати та приміщення для консультацій, лабораторії, аптеки, адміністративні зони та обладнання) та транспортна інфраструктура (наприклад, машини) необхідна для забезпечення впровадження рекомендацій? Чи вона вже наявна у системі охорони здоров'я, чи необхідні додаткові інвестиції з боку програми із забезпечення АРВ-препаратами?
- ☐ Чи необхідно створити додаткову систему комунікації, зокрема між медичними закладами, медичними працівниками, лабораторіями та клієнтами?

6. Витрати

- ☐ Чи було визначено необхідні загальні щорічні витрати для впровадження нових рекомендацій, зокрема для впровадження допоміжних або інших послуг? Чи визначено вартість одиниці таких програмних компонентів:
 - АРТ;
 - ППМД (для жінок під час вагітності та годування груддю);
 - тестування та консультавання;
 - загальна допомога при ВІЛ;
 - клінічний моніторинг;
 - наставництво, забезпечення якості та моніторинг;
 - послуги на рівні громади.

7. Фінансування

- ☐ Чи визначено джерела фінансування, такі як державний бюджет, державне забезпечення або медичне страхування, Глобальний фонд боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією, Надзвичайний план президента США для надання допомоги у боротьбі з ВІЛ/СНІДом, UNITAID та приватні фундації? (Важливо враховувати, що витрати з кишені клієнта можуть обмежити доступ та вжиття необхідних заходів)
- ☐ Чи потрібне впровадження нових стратегій для пошуку коштів та задоволення очікуваних потреб щодо інвестицій?
- ☐ Чи можливо зекономити кошти за рахунок обсягу або об'єднання з іншими втручаннями та програмами?

8. Моніторинг та оцінювання

- ☐ Чи план з МіО чітко визначає показники на рівні закладу та програми, необхідні для відповідного моніторингу охоплення та втручань, а також

визначення впливу нових рекомендацій? Чи було визначено вимоги щодо кадрових ресурсів, обладнання та інфраструктури?

- ☐ Чи системи МiО є сумісними (на місцевому і центральному рівні та серед різних донорів) для попередження дублювання та забезпечення послідовності?
- ☐ Чи було визначено та створено необхідні системи контролю якості, забезпечення якості та підвищення якості для оптимізації надання послуг?

9. План впровадження

- ☐ Чи включає план обмежені у часі цілі та задачі? Чи включає план конкретні результати?
- ☐ Чи чітко план визначає ролі та обов'язки різних зацікавлених сторін (таких як уряд на центральному, регіональному та місцевому рівнях, неурядові організації, технічні партнери, громади та люди, що живуть або мають контакт із ВІЛ), що беруть участь в процесі впровадження?

Моделі та практичний досвід різних країн щодо поетапного впровадження політик

18.1. Моделі планування та розрахунку вартості

Загалом, моделювання оптимального виділення наявних коштів може безпосередньо надати необхідну інформацію для визначення пріоритетів втручань та ресурсів для досягнення максимальної користі для здоров'я населення. Таке моделювання потребує поглиблених знань щодо вартості та користі всіх можливих альтернативних варіантів для всіх сфер політики. Аналізування зазвичай спирається на наявний бюджет, який є відомим та фіксованим. Проте у реальності, нерідко, оптимальне виділення ресурсів є більш складним. Для надання послуг та допомоги при ВІЛ-інфекції часто використовують різні бюджети, і в них може бути закладено можливість перерозподілу коштів між загальною медичною допомогою та фінансуванням боротьби з ВІЛ.

Альтернативою до повного моделювання виділення бюджетних коштів є більш частковий підхід, при якому розглядають кожен варіант політики окремо. Додатковий аналіз економічної доцільності порівнює витрати та переваги для здоров'я взаємовиключних альтернатив (наприклад, як проводити моніторинг людей, які отримують АРТ). Метою аналізу економічної доцільності є порівняння витрат, пов'язаних із створенням додаткових переваг для здоров'я за всіма втручаннями. Щоб визначити, чи можуть такі втручання забезпечувати оптимальне співвідношення ціни та якості, необхідно провести порівняння з деяким граничним показником вартості. Значення цього показника остаточно не визначено, але вважається, що він становить не більше половини ВВП країни на душу населення.

Моделі припускають, що перехід до швидкого початку АРТ незалежно від кількості клітин CD4 є економічно доцільним у самих різних умовах. Моделі зазвичай припускають, що утримання у системі лікування клієнтів, які тепер відповідають критеріям та розпочинають АРТ при великій кількості клітин CD4, буде подібним до такого у клієнтів, що вже отримують АРТ. Вплив на бюджет буде дуже різним залежно від епідемічного контексту, але вплив на лікування всіх ЛЖВ може бути суттєвим для бюджетів багатьох країн. Скорочення кількості нещодавно інфікованих людей, які вмирають через пов'язані із СНІДом причини, не може сильно змінити ситуацію, оскільки відносно невелика кількість людей, що не відповідають критеріям ВООЗ від 2013 р. для надання АРТ, зараз отримують допомогу. З урахуванням збільшення витрат на розширення критеріїв відповідності для отримання АРТ, набуває важливості вивчення потенційних можливостей економії коштів,

наприклад, шляхом скорочення кількості візитів до закладів, на підставі даних моніторингу вірусного навантаження. При використанні диференційованого підходу до надання медичної допомоги при ВІЛ-інфекції проведення моніторингу вірусного навантаження, як очікується, буде економічно доцільним навіть в умовах вкрай обмежених ресурсів. Нижче наведено приклади чотирьох країн, які використовують моделювання витрат та економічної доцільності для визначення пов'язаних з ВІЛ пріоритетів охорони здоров'я.

18.2. Аналіз прикладів

18.2.1. Визначення пріоритетів для покращення надання допомоги при ВІЛ у західній Кенії

Програмою AMPATH²³ у західній Кенії було зібрано дані про шляхи отримання медичної допомоги клієнтами, показники виходу клієнтів з-під нагляду на різних рівнях каскаду послуг та дані щодо клінічних результатів. На основі цих даних було розроблено математичну модель (1) щодо оцінювання витрат та впливу комплексу втручань на різних етапах надання допомоги при ВІЛ, зокрема покращення діагностики, перенаправлення до послуг охорони здоров'я, утримання у системі надання допомоги та прихильність до АРТ, безпосередня відповідність критеріям АРТ та загальнодоступний підхід «лікування для всіх». Вплив на здоров'я оцінювали кількісно із врахуванням показника DALY²⁴ на період 2010–2030 рр., включаючи зниження показників захворюваності на ВІЛ та зменшення кількості виникнення нових випадків інфікування ВІЛ.

За даними аналізу, жодне окреме втручання на різних рівнях каскаду надання допомоги не здатне запобігти більше ніж на 10% виникненню DALY (рисунок 18.1). Цей незначний вплив є результатом того, що будь-яке окреме втручання викривлене іншими недоліками каскаду надання послуг. Покращення утримання клієнтів на АРТ та виключення стадії, що передуює АРТ, з каскаду надання допомоги шляхом призначення АРТ всім ВІЛ-позитивним людям, як тільки їх буде діагностовано, матиме більш значний вплив, ніж будь-яке окреме втручання.

Проте було відзначено, що комбінація втручань (включно з покращеними дослідженнями та перенаправленням, разом зі стратегіями попереднього АРТ та інформуванням про АРТ) матиме більш значний вплив та, вірогідно, (на основі попередніх розрахунків вартості) буде економічно доцільною для запобігання DALY. Було підраховано, що поєднання втручань для лікування ВІЛ забезпечить подібні покращення показників здоров'я шляхом загальнодоступного дослідження та лікування за такий самий час, але за суттєво нижчою ціною. Перехід до політики невідкладного початку АРТ, на додаток до комбінації каскаду втручань, призведе до більш значних показників покращення здоров'я.

²³ AMPATH – Академічна модель надання доступу до послуг охорони здоров'я (Academic Model Providing Access to Healthcare).

²⁴ DALY – роки життя з поправкою на інвалідність (disability-adjusted life-years).

Ці результати свідчать, що перехід до стратегії загальнодоступного тестування та лікування з недостатньо налагодженим каскадом надання допомоги не принесе максимальної користі для здоров'я в умовах з обмеженими ресурсами, тоді як комбінація втручань, що посилюють каскад надання допомоги, а також перехід до невідкладного початку АРТ, можуть обумовити суттєві та економічно доцільні переваги для здоров'я.

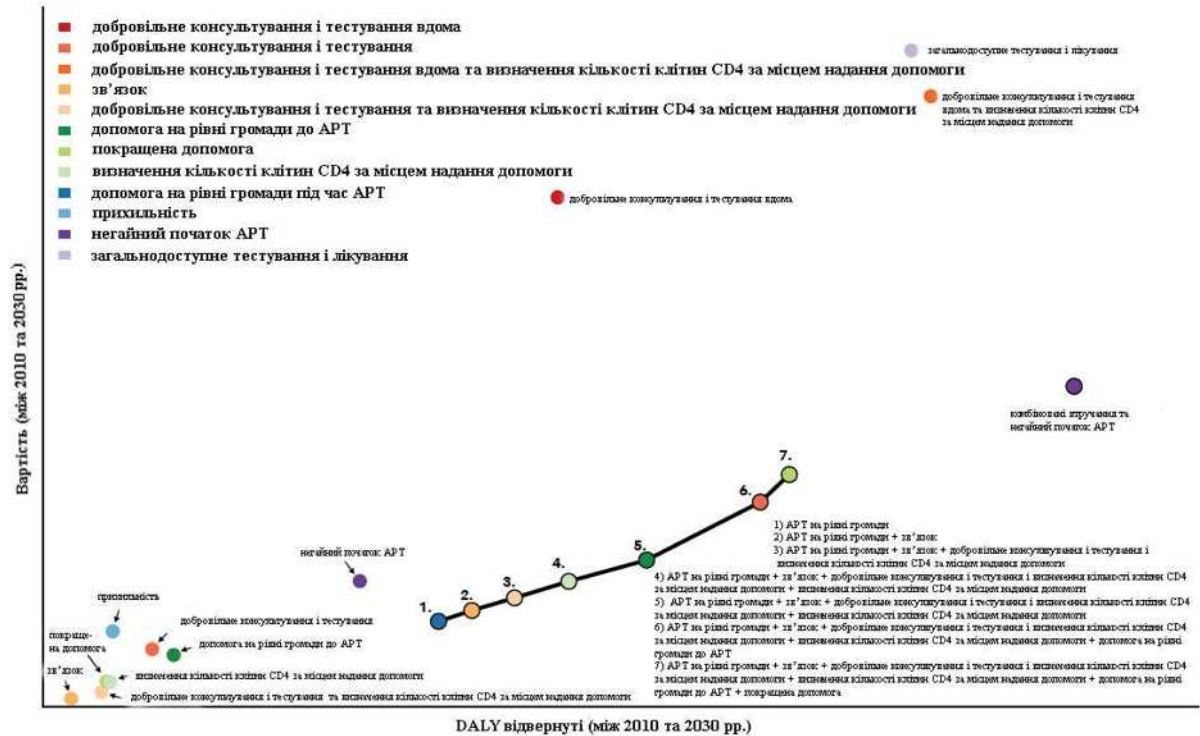


Рисунок 18.1. Інкрементне покращення економічної ефективності відповідно до послідовності додавання комбінації втручань (за даними AMPATH, Кенійська когорта, 2015 р.)

Запобігання DALY та додаткові витрати на здійснення окремих втручань між 2010 та 2030 рр. Визначено загальні витрати шляхом обчислення додаткових витрат щодо надання допомоги відносно вихідного рівня між 2010 і 2030 рр. та вплив шляхом обчислення кількості DALY, яким запобігли, відносно вихідного рівня за той самий період. Точки, з'єднані одна з одною, вказують на комбінації втручань (наведених на малюнку); в іншому випадку – втручання застосовувалися окремо. Втручаннями є: консультування та тестування вдома 90% населення кожні 4 роки (людей, які з великою ймовірністю звернуться по допомогу, якщо до цього було встановлено діагноз); розширене добровільне консультування і тестування, що підвищує показник тестування на 25%, консультування і тестування вдома та визначення кількості клітин CD4 за місцем надання допомоги, що підвищує швидкість перенаправлення на лікування (втручання з перенаправленням знижує ризик не звернення по допомогу на 50%); програма добровільного консультування та тестування за місцем надання допомоги надає можливість визначення кількості клітин CD4 у кожної людини, що проходить дослідження за цією програмою, підвищуючи ймовірність звернення по допомогу; допомога, що надається перед початком АРТ на рівні громади, повертає

щорічно 20% людей, які вибули з-під нагляду на етапі перед початком АРТ; покращення послуг з надання допомоги знижує ризик вибуття з-під нагляду до початку АРТ на 50%; визначення кількості клітин CD4 за місцем надання допомоги проводиться в кожній людині, що знаходиться на етапі підготовки до початку АРТ; АРТ на рівні громади повертає 40% пацієнтів, які щорічно виходять з-під нагляду у програмах АРТ; прихильність до лікування знижує ризик недотримання АРТ та невдачі у досягненні вірусологічної супресії на 50%; негайний початок АРТ виключає етап надання допомоги перед початком АРТ, надаючи невідкладне лікування всім людям, що звертаються по допомогу; загальнодоступне тестування та лікування поєднує негайний початок АРТ з консультуванням і тестуванням вдома.

18.2.2. Визначення ролі ДКП у межах комплексної боротьби з ВІЛ у Кенії

Комплексна програма з профілактики ВІЛ використовує поєднання втручань, найбільш відповідних для населення та умов. ДКП пропонує високоефективні засоби захисту людям, що найбільше потребують профілактики ВІЛ. Проте пов'язані з цим витрати та інші обмеження вимагають прийняття рішень щодо обставин, при яких ДКП повинна стати частиною наявних послуг з попередження ВІЛ. Ресурси для попередження та лікування ВІЛ повинні виділятися у рамках інших можливих втручань, включаючи інформаційно-просвітницькі заходи щодо сприяння зміні поведінки, добровільне медичне обрізання чоловіків та тестування на ВІЛ тощо; у такому випадку, наявні ресурси сприяють найбільшим досягненням щодо здоров'я населення та максимально впливають на епідемію. Таким чином, рішення про включення ДКП до пропонованих послуг залежить не тільки від характеристик ДКП, але також і від загальної картини передачі інфекції у групі населення, витрат та ефективності інших можливих заходів, а також наявного бюджету. Враховуючи значну неоднорідність ризиків інфікування, «оптимальний пакет профілактичних заходів» повинен відповідати конкретній ключовій групі населення, географічному розташуванню та віковій групі.

Математичне моделювання дозволяє поєднати інформацію щодо епідемічної ситуації, ефективності втручань та витрат. Ці моделі показують, що ДКП, ймовірно, буде включено до оптимальних комбінованих пакетів профілактичних заходів для груп населення з високою частотою інфікування у поєднанні з іншими варіантами втручань за умови наявності достатньо великого бюджету для профілактичних втручань. В інших ситуаціях досягнення більш значного впливу є вірогіднішим за умови розподілення наявних ресурсів між іншими профілактичними заходами, ніж ДКП.

Наприклад, використовуючи регіональну модель Кенії (2) (рисунок 18.2), характеристики стратегії комбінованої профілактики показали, що вона матиме максимальний вплив на зниження епідемії ВІЛ протягом 15 років з бюджетом профілактики у 600 млн доларів США. Кожна колонка – це окремий округ або

велике місто у Кенії, розташовані у порядку зростання рівня поширеності ВІЛ, від найнижчого до найвищого (зліва направо). Кожен рядок представляє різні методи втручання за групами населення (жінки-РКС, жінки з низьким рівнем ризику, ЧСЧ та гетеросексуальні чоловіки). Колір фону вказує на те, що втручання не проведені, частково проведені або проведені у повному обсязі. Порівняно з іншими втручаннями, ДКП впроваджено тільки у деяких місцях з найбільш високою поширеністю ВІЛ та надається тільки групам населення з високим ризиком інфікування (жінки-РКС). Ці групи населення також будуть забезпечені тестами на ВІЛ, негайним доступом до АРТ на ранньому етапі, консультуванням із зміни поведінки (із наданням презервативів).

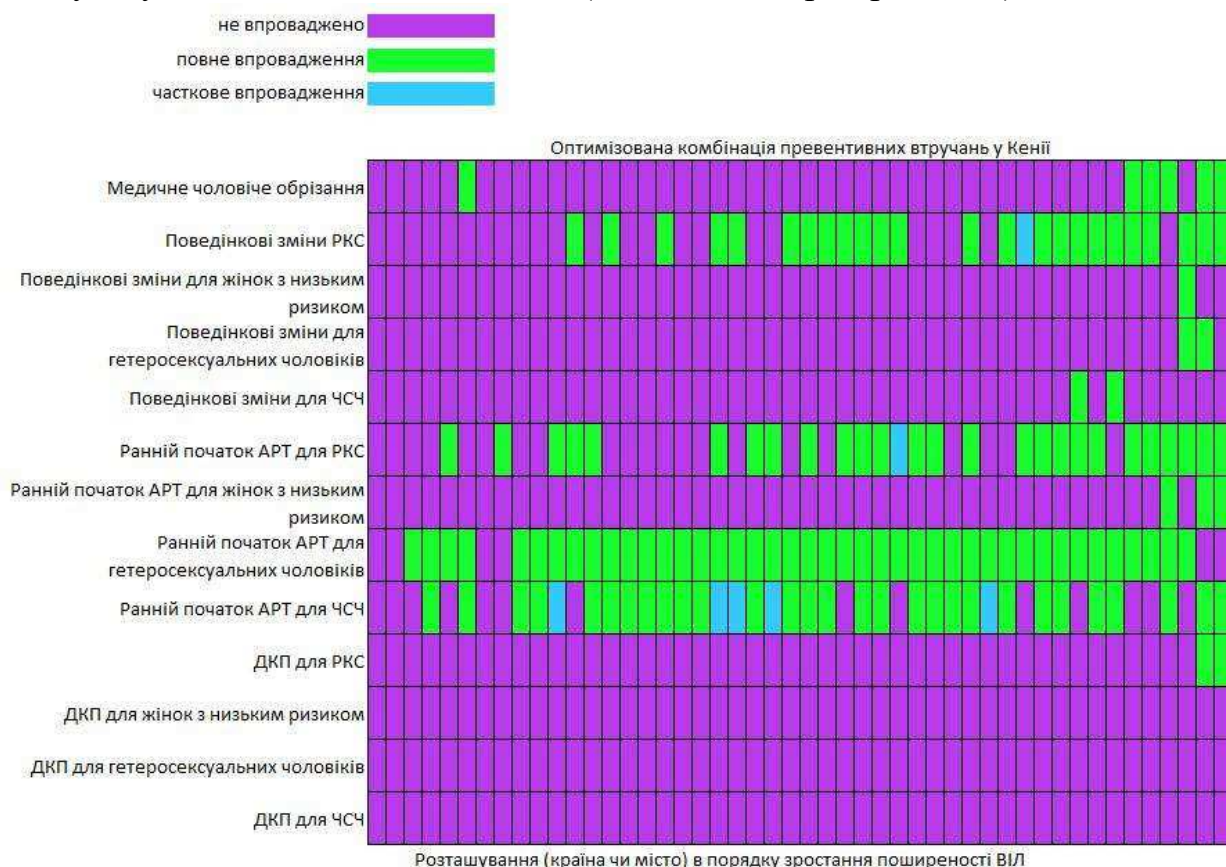


Рисунок 18.2. Комбінації профілактичних втручань, що використовують у регіонах Кенії. Розташування місць наведено у порядку зростання поширеності ВІЛ

ДКП буде цінним доповненням до наявних заходів з профілактики, але її використання слід розглядати у більш широких рамках комбінованої профілактики, яка включає дані про епідемію та інші доступні втручання, а також наявний бюджет. Тому очікується, що впровадження ДКП буде економічно доцільним тільки у деяких районах з високою поширеністю ВІЛ та у групах населення з найвищим ризиком інфікування. Проте буде багато інших аспектів, крім вищезазначених, наприклад, етичне обов'язок щодо захисту тих, хто обмежений в інших варіантах профілактики. Математичні моделі є корисними інструментами, що можуть надати чітке розуміння ситуації, їх використання стає все більш розповсюдженим, а загальні правила,

виведені з наявних досліджень, дають корисні рекомендації там, де моделі ще не було застосовано.

18.2.3. Перехід до диференційованого надання допомоги, заснованого на проведенні моніторингу вірусного навантаження, у Зімбабве

Багато країн не мають достатньої кількості ресурсів для негайного переходу до реалізації всіх рекомендованих заходів, попередньо не визначивши економії супутніх витрат.

Одним з важливих способів економії ресурсів та витрат є впровадження диференційованого підходу до надання допомоги, заснованого на проведенні моніторингу вірусного навантаження. Цей підхід включає зниження частоти відвідування медичного закладу для обстеження при вірусному навантаженні менше 1000 копій/мл (протягом останнього року) до одного відвідування кожні 6 або 12 міс порівняно з існуючою практикою більш частих клінічних обстежень. На сьогодні найбільш зручним способом забору зразків для визначення вірусного навантаження, за більшості умов, є використання зразків СКК, які можна відправити для лабораторного дослідження, використовуючи наявні мережі для діагностування ВІЛ у немовлят.

За даними аналізу моделювання (3, 4), диференційований підхід щодо надання допомоги, заснований на моніторингу вірусного навантаження, з використанням зразків СКК, за потреби, є найбільш економічно доцільним способом моніторингу людей, які отримують АРТ, за умови, що може бути реалізована достатня економія коштів шляхом зниження частоти клінічних обстежень. Крім того, порівняно з поточною ситуацією, в багатьох країнах (проведення моніторингу кількості клітин CD4 один раз на півроку з низькою частотою переходів на АРТ другого ряду при неефективності лікування) диференційоване надання допомоги, засноване на проведенні моніторингу вірусного навантаження, якщо воно супроводжується більш високою частотою переходів, в результаті призведе як до істотного покращення здоров'я людей (DALY досягнуто), так і до зниження витрат²⁵.

Програма боротьби з ВІЛ у Зімбабве реалізує застосування такої політики диференційованого надання допомоги, заснованого на проведенні моніторингу вірусного навантаження, при якому ЛЖВ у стабільному стані мають рівень вірусного навантаження менше 1000 копій/мл, проходять клінічне обстеження щорічно та отримують АРВ-препарати кожні 3 міс під час відвідування аптеки (5). Зекономлені кошти, отримані в результаті впровадження диференційованого підходу до надання допомоги, будуть

²⁵ Підраховано, що порівняно з моніторингом кількості клітин CD4 один раз на півроку з низькою частотою переходів серед людей, які відповідають поточним критеріям ВООЗ щодо невдачі лікування, визначеної за кількістю клітин CD4 (0,05 за 3 міс), приблизно повторюючи існуючі норми у Зімбабве та інших африканських країнах, диференційоване надання допомоги, засноване на проведенні моніторингу вірусного навантаження з більш високою частотою переходів (0,5 за 3 міс) досягне 580 000 DALY і в результаті дозволить заощадити у Зімбабве 140 млн доларів США за 20-річний період.

спрямовані на вирішення інших пріоритетних завдань щодо покращення каскаду надання допомоги при ВІЛ-інфекції.

18.2.4. Використання Optima для встановлення пріоритетів програм в Індонезії

Optima – це математичний пакет моделювання для синтезу даних щодо епідемії ВІЛ та ефективності й вартості можливих втручань для зниження кількості людей, що вмирають від пов'язаних зі СНІДом причин, та зниження кількості виникнення нових випадків інфікування ВІЛ (6). Модель Optima була використана для оцінювання оптимального використання ресурсів, виділених на боротьбу з ВІЛ, з метою скорочення кількості виникнення нових випадків інфікування в Індонезії відповідно до настанови ВООЗ від 2015 р. та програмних компонентів поза рекомендаціями настанови.

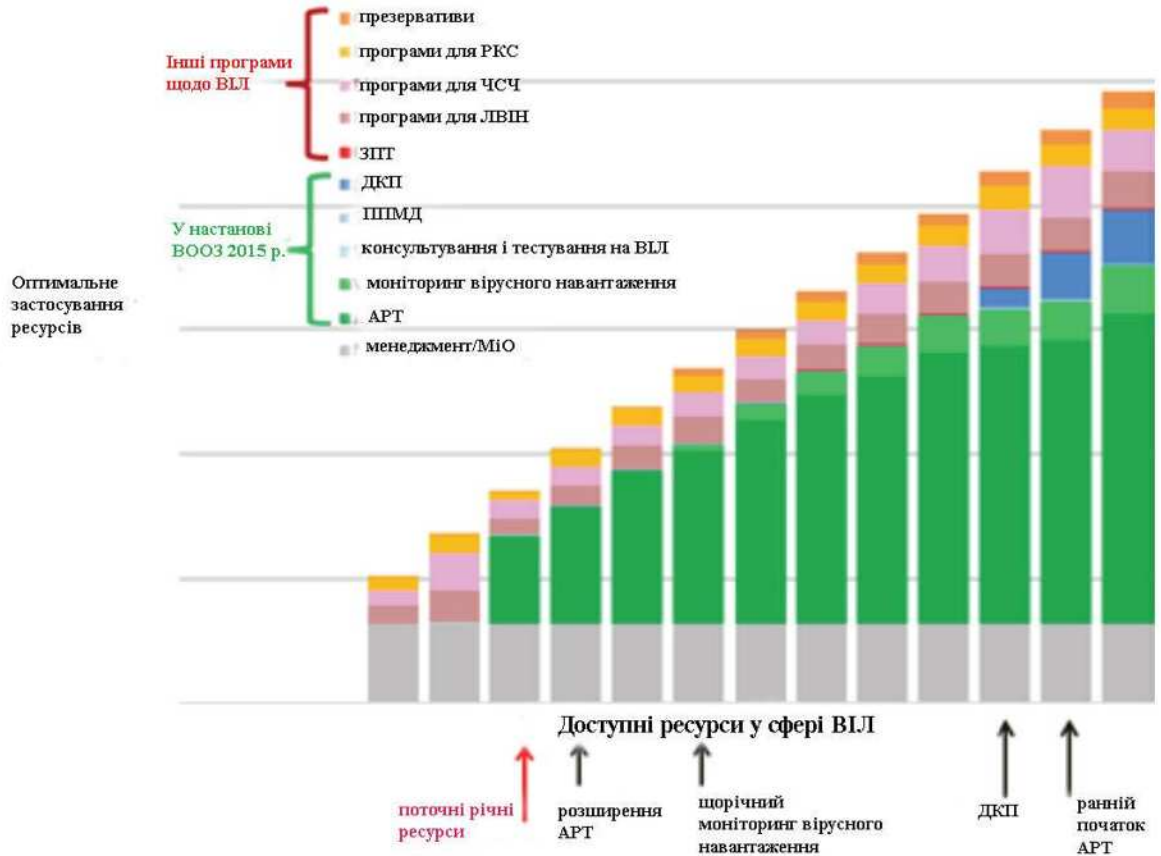
Індонезія переживає одну з наймасштабніших в Азії епідемій ВІЛ, рівень якої продовжує зростати. Здебільшого цьому сприяє передача інфекції серед людей з ключових груп населення – ЛВІН, ЧСЧ та жінок-РКС, і тому в Папуа Новій Гвінеї епідемія набула статусу генералізованої. Охоплення АРТ на сьогодні є низьким (<10% ЛЖВ отримують АРТ).

Хоча багато втручань можуть бути визначені як економічно доцільні, ресурсів може бути недостатньо для фінансування їх всіх у повному обсязі. Рисунок 18.3 демонструє можливості оптимального розподілу бюджету між можливими втручаннями та очікуваною у 2030 р. кількістю нових хворих для різних рівнів доступного бюджету. За наявності більшого бюджету можна включити додаткові програми:

- Проведення первинної профілактики у людей з ключових груп населення є критично важливим для зведення до мінімуму частоти виникнення нових випадків інфікування. Ця послуга включається навіть за дуже низького бюджету.
- Розширення масштабів АРТ є наступним найвищим пріоритетом, на який повинна виділятися основна частина ресурсів:
 - першочергову увагу слід приділяти людям з ВІЛ, які пізно звернулися по допомогу ($CD4 < 350$ клітин/ mm^3), або на пізніх стадіях захворювання ($CD4 < 200$ клітин/ mm^3); моніторинг буде проводитися за допомогою вимірювання кількості клітин $CD4$;
 - цільові ключові групи населення – ЧСЧ, ЛВІН та РКС – є наступним пріоритетом при розширенні масштабів АРТ;
 - щорічний моніторинг вірусного навантаження стане стандартною процедурою;
 - підвищення критерію для отримання АРТ ($CD4 < 500$ клітин/ mm^3).
- Коли це буде досягнуто, можуть бути включені заходи щодо подальшого розширення масштабів соціальних перетворень та зміни моделей поведінки, а також впроваджені заходи з профілактики в основній групі населення.

- Коли буде охоплено АРТ всіх людей із встановленим діагнозом ВІЛ, тоді слід:
 - почати ДКП у ключових групах населення;
 - одночасно почати розширення доступу до отримання послуг та встановлення діагнозу у раніше недіагностованих осіб із залученням більшої кількості людей до отримання АРТ.
- Потім слід ініціювати загальнодоступне раннє лікування.
- За умови достатньої кількості ресурсів, слід ініціювати моніторинг вірусного навантаження двічі на рік в якості стандартної процедури.

А



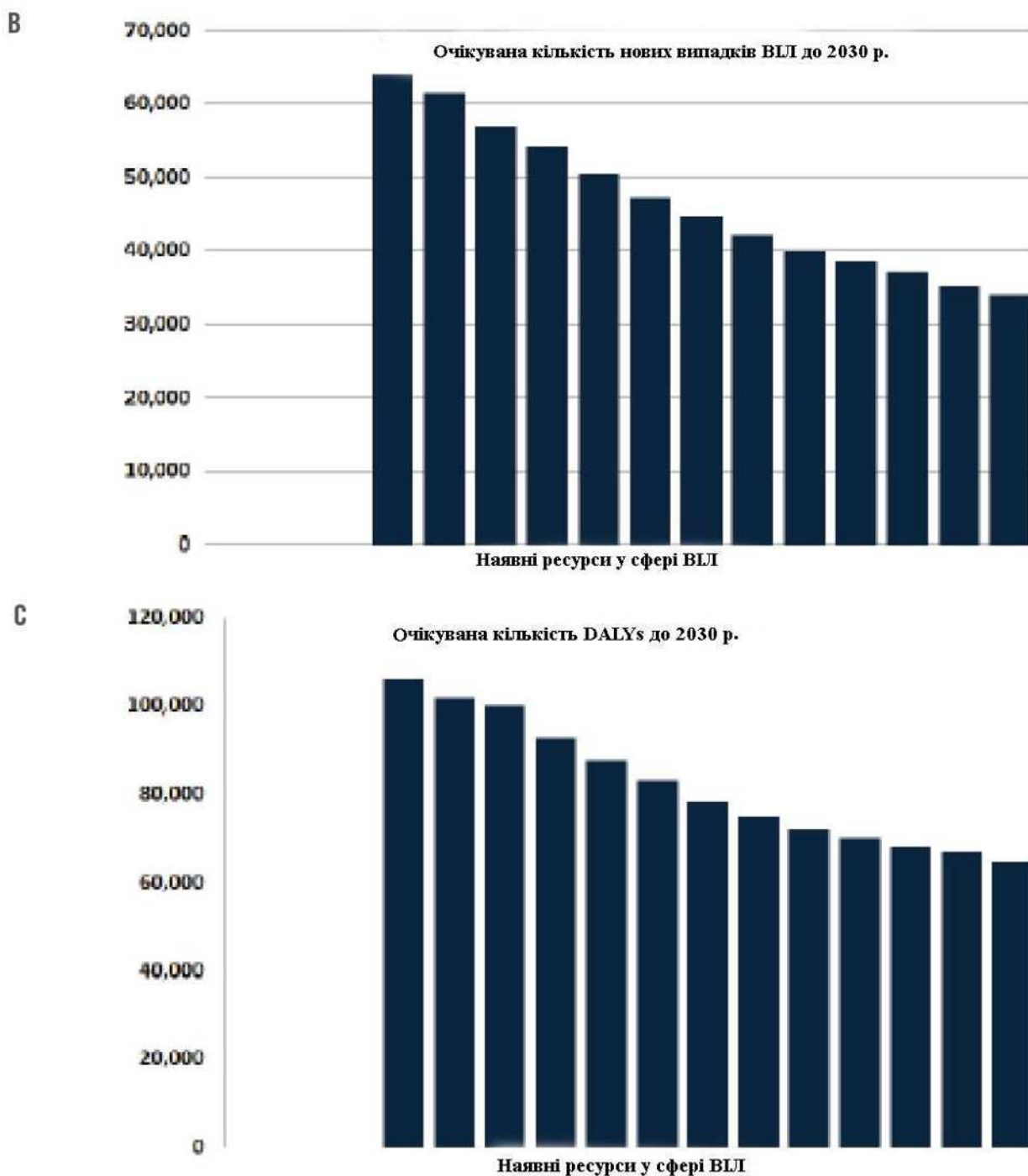


Рисунок 18.3. Сортунання заходів за рівнем їхнього впливу з використанням моделі Optima

Якщо метою боротьби з ВІЛ є зведення до мінімуму втрати років здорового життя (таким чином, виділяються фактори частоти випадків інфекції, смерті і втрати здоров'я) замість того, щоб просто зводити до мінімуму загальну кількість виникнення нових випадків інфікування, тоді порядок пріоритетності програми зміститься. В цьому випадку АРТ буде мати першочергове значення в тому ж порядку критеріїв прийнятності, та профілактичні програми для ключових груп населення не почнуть фінансуватися, доки наявні ресурси не складатимуть близько 120–140% від поточного щорічного бюджету.

Загалом, результати свідчать, що зі збільшенням фінансування підвищується вплив на епідемію. Проте, за умови великих загальних бюджетів, існує додатковий ефект зниження впливу за будь-якого несуттєвого збільшення ресурсів, оскільки: 1) за умови наявності великих ресурсів, обсяг цільових популяцій збільшується через включення людей з нижчим ризиком, і тому вплив знижується; 2) у міру підвищення рівнів охоплення стає все важчим досягати всіх цільових груп населення. У цій структурі оптимального виділення ресурсів розширення масштабів раннього початку АРТ в усіх ЛЖВ повинно здійснюватися тільки за наявності ресурсів, доступних після розширення первинної профілактики серед ключових груп населення, надання АРТ людям, що звернулися по допомогу з низькою кількістю клітин CD4, та раннього початку АРТ у людей з ключових груп населення. Таким чином, впровадження ДКП може бути включено до системи, як тільки дозволять ресурси після розширення масштабів АРТ.

Література

1. HIV modelling consortium. Technical consultation on methods for generating sub-national estimates of HIV epidemiology to support country programme planning and evaluation. Kenya, 2015 (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/publications/Nairobi_24-25_Meeting%20Report_04.06.14.pdf, accessed 16 February 2016).
2. Anderson SJ, Cherutich P, Kilonzo N, Cermin I, Fecht D, Kimanga D et al. Maximising the effect of combination HIV prevention through prioritisation of the people and places in greatest need: a modelling study. *Lancet*, 2014, 384: 249–256.
3. Revill P, Hallett T, Phillips A; the HIV Modelling Consortium in collaboration with the working group on modelling of ART monitoring strategies in Sub-Saharan Africa. The costs and benefits of alternative approaches to monitoring patients on antiretroviral therapy: modelling and economic analysis. A HIV Modelling Consortium report for the World Health Organization HIV Treatment Guidelines Development Committee, 2015 (http://www.hivmodelling.org/sites/default/files/uploads/documents/meeting-reports/HIV%20MC%20WSII%20GRC%20Report_2015.pdf, accessed 16 February 2016).
4. Working Group on Modelling of ART Monitoring Strategies in Sub-Saharan Africa; Phillips A, Shroufi A, Vojnov L, Cohn J, Roberts T, Ellman T et al. Sustainable HIV treatment in Africa through viral load-informed differentiated care. *Nature*, 2015, 528(7580): S68–S76.
5. National AIDS Council, Zimbabwe. Operational and Service Delivery Manual for the Prevention, Care and Treatment of HIV in Zimbabwe, 2015 (<http://www.nac.org.zw/program-areas/treatment-care-support>, accessed 16 February 2016).
6. Kerr C, Stuart RM, Gray RT, Shattock AJ, Fraser-Hunt N, Benedikt C et al. Optima: a model for HIV epidemic analysis, program prioritization, and resource optimization. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2014, 69(3): 365–376.

**Оновлені рекомендації
щодо препаратів першої та другої ліній, які застосовуються у режимах
антиретровірусної терапії та постконтактної профілактики, і
рекомендації щодо ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей раннього
віку (немовлят)**

Цей документ є перекладом «Оновлених рекомендацій щодо препаратів першої та другої ліній, які застосовуються у режимах антиретровірусної терапії та постконтактної профілактики, і рекомендації щодо ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку (немовлят), липень 2018 року», розробленого Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ).

Цей переклад не є офіційним перекладом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ).

ВООЗ не несе відповідальності за зміст і точність цього перекладу.

Оригінальне видання англійською мовою є автентичним виданням.

Режими антиретровірусної терапії

Передумова

З 2016 року, ВООЗ рекомендує схему тенофовір дизопроксилу фумарат (TDF)+ламівудин (ЗТС) (або емтрицитабін, FTC)+ефавіренц (EFV) 600 мг як найкращий режим антиретровірусної терапії (АРТ) першої лінії для дорослих та підлітків. ВООЗ рекомендувала застосування долутегравіру (далі DTG) в якості альтернативного варіанту для першої лінії АРТ через невизначеність щодо безпеки та ефективності DTG під час вагітності та серед ЛВІН, а також тих, хто отримує рифампіцин у режимі лікування туберкульозу (далі ТБ).

З того часу, як ВООЗ опублікувала керівні принципи щодо АРТ в 2016 році (1), кілька досліджень оцінювали безпеку і ефективність DTG під час вагітності, у дітей та людей з ВІЛ-асоційованим ТБ. Крім того, задокументовані випадки виявлення в країнах з низьким і середнім рівнем доходу підвищення рівня лікарської стійкості на етапах до початку АРТ, спонукали ВООЗ видати рекомендації для країн з зафіксованою лікарською стійкістю до ефавірензу (далі EFV) або невірапіну (далі NVP) виявленою до

початку АРТ на рівні або вище 10% в терміновому порядку розглянути можливість перегляду схем АРТ першої лінії (2). DTG був схвалений для дітей старше шести років, і ралтегравір (далі RAL) схвалений для застосування з народження, що надає додаткові можливості для лікування новонароджених і дітей, що живуть з ВІЛ.

Оновлені рекомендації до протоколу ВООЗ містять рекомендації щодо рекомендованої схеми лікування першої лінії для дорослих, підлітків і дітей, які розпочинають АРТ, яка тепер включає DTG і RAL:

1. Режим на основі DTG може бути рекомендований як найкращий для людей, які живуть з ВІЛ, та які розпочали АРТ (умовна рекомендація):

- дорослі і підлітки (помірний рівень впевненості доказів);
- жінки і дівчата-підлітки репродуктивного віку (дуже низька впевненість доказів);
- немовлята і діти, кому можливо підібрати відповідне дозування DTG (низька впевненість доказів).

Застереження щодо застосування DTG у прегравідарний період та для жінок і дівчат-підлітків репродуктивного віку:

- зачаття на тлі застосування DTG може бути пов'язане з розвитком дефектів нервової трубки у немовлят;
- DTG виявляється безпечним, якщо його розпочинати на пізніших строках вагітності: після періоду ризику розвитку дефектів нервової трубки, до восьми тижнів після зачаття;
- дівчатка-підлітки і жінки репродуктивного віку, які на момент терапії не хочуть вагітніти, можуть отримувати DTG разом з надійною контрацепцією; згідно обмежених даних, не було виявлено лікарські взаємодії між гормональною контрацепцією та DTG;
- режим на основі EFV є безпечним і ефективним режимом АРТ першої лінії і є рекомендованим для застосування згідно керівних принципів ВООЗ 2016 року щодо лікарських засобів АРТ та може застосовуватися у жінок дітородного віку протягом періоду потенційного ризику розвитку дефектів нервової трубки (при зачатті і вісім тижнів після зачаття).

2. Режим на основі RAL може бути рекомендований в якості альтернативної схеми АРТ першої лінії для немовлят і дітей, для яких не можливо підібрати відповідне дозування DTG (умовна рекомендація, з низьким рівнем впевненості доказів).

3. Режим на основі RAL може бути рекомендований в якості бажаного режиму АРТ першої лінії для новонароджених (умовна рекомендація, дуже низька впевненість доказів).

DTG в схемах АРТ першої лінії

Оновлений систематичний огляд, проведений в 2018 році показав, що схема з двома нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) у

поєднанні з DTG виявилася більш ефективною, та продемонструвала більш високий рівень вірусного пригнічення та швидкості відновлення кількості клітин CD4 і має більш низький ризик припинення лікування у порівнянні з режимами на основі EFV серед раніше нелікованих дорослих. DTG також продемонстрував більш високий рівень ефективності у пригніченні вірусного навантаження, ніж інші інгібітори інтегрази.

DTG має інші переваги в порівнянні з EFV, в тому числі нижчий потенціал для лікарських взаємодій, швидші темпи пригнічення вірусу і вищий генетичний бар'єр до розвитку лікарської стійкості до АРТ. DTG також активний відносно інфекції ВІЛ-2, яка має природню стійкістю до EFV. Наявність цього препарату в якості генерика з фіксованою дозою за ціною, прийнятною у порівнянні з поточними режимами, які застосовуються в більшості країн з низьким та середнім рівнем доходу, також підтримує рекомендацію щодо застосування DTG як найкращого препарату для початку АРТ. Проте, існують побоювання з приводу безпеки його застосування у жінок і дівчат-підлітків протягом прегравідарного періоду.

Встановлено, що DTG є ефективним для вагітних жінок, визначається у материнському молоці та створює значну концентрацію препарату у плазмі крові у дітей раннього віку, що робить DTG потенційно важливим препаратом для зниження ризику передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини. Однак, нещодавно, поточне наглядове дослідження в Ботсвані виявило потенційний ризик розвитку дефектів нервової трубки у дітей, народжених від жінок, які приймали DTG при зачатті. ВООЗ сприймає цю потенційну проблему безпеки застосування серйозно і тісно співпрацює з усіма зацікавленими сторонами, включаючи міністерства охорони здоров'я, дослідників, виробників і партнерські організації, для можливості подальшого вивчення цих попередніх висновків. Регулюючі органи також розглядають це питання. ВООЗ буде оновлювати ці дані і надавати додаткову інформацію по мірі її надходження.

Дівчата-підлітки і жінки репродуктивного віку, які на момент терапії не хочуть вагітніти, можуть отримувати DTG разом з надійною контрацепцією; згідно обмежених даних, не було виявлено лікарської взаємодії між гормональною контрацепцією та DTG. Режим терапії на основі EFV є безпечним і ефективним режимом АРТ першої лінії і є рекомендованим для застосування згідно рекомендацій ВООЗ 2016 року щодо лікарських засобів АРТ та може застосовуватися у жінок дітородного віку протягом періоду потенційного ризику розвитку дефектів нервової трубки (при зачатті і вісім тижнів після зачаття).

Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration - FDA) та Європейське агентство з лікарських засобів (European Medicines Agency - EMA) схвалили дозування DTG для застосування у дітей старше шести років і вагою понад 30 кг і 15 кг, відповідно. Схвалення дозування для дітей у віці до шести років або вагою менше 15 кг, очікується в кінці 2019 року. Дітям, для яких не можливо підібрати відповідне дозування DTG, вважається ефективним препаратом класу інгібітором інтегрази є RAL, який схвалений для застосування у дітей

любого віку, починаючи з народження. RAL успішно знижує вірусне навантаження серед немовлят з високим рівнем віремії, є безпечним і добре переноситься новонародженими і дітьми раннього віку.

Отже, існує достатньо доказів на користь використання DTG як пріоритетного препарату першої лінії АРТ для всіх людей, які живуть з ВІЛ, старше шести років і вагою понад 15 кг, в тому числі жінок і дівчат-підлітків дітородного віку, які застосовують надійну контрацепцію. Медичні працівники повинні надавати жінкам інформацію і пропонувати варіанти, які дозволять їм зробити обґрунтований вибір щодо довічного безперервного прийому антиретровірусної терапії.

На даний час існують побоювання стосовно використання DTG у прегравідарний період, які ґрунтуються на обмежених даних. Наразі, ВООЗ активно співпрацює з національними міністерствами охорони здоров'я, науковими установами та партнерами-виконавцями щодо проведення поточної оцінки ризиків. Рекомендації, пов'язані з використанням DTG будуть оновлюватися, як тільки відповідні докази будуть ставати доступними.

Орієнтовані на жінок послуги в сфері охорони здоров'я включають підхід до медико-санітарної допомоги, націленої на здоров'я самих жінок, здоров'я їх сімей та, відповідно, громад. Це означає, що надавачі медичних послуг приймають жінок як активних учасників і бенефіціарів надійних систем охорони здоров'я, які відповідають на потреби жінок, з огляду на їх права і з точки зору гуманного та холістичного підходу. Надання медичних послуг повинно здійснюватися з належною повагою до права жінки незалежно приймати рішення про своє здоров'я, і надавачі медичних послуг повинні надавати вичерпну інформацію та пропонувати варіанти, що дозволяють жінкам зробити усвідомлений вибір. Потреби і перспективи жінок, їх родин і громади в цілому грають центральну роль в сфері надання медичних послуг і беруться до уваги при розробці та реалізації програм і послуг. Орієнтований на жінок підхід спирається на два основних принципи: дотримання прав людини та сприяння гендерної рівності.

У країнах, де рівень лікарської стійкості виявленої до початку лікування становить 10% або вище вибір альтернативного лікування EFV має бути зроблено з огляду на доступність АРВ-препаратів та профіль токсичності. На сайтах лікування таких країн, DTG (за умови надійної контрацепції для дівчаток-підлітків та жінок дітородного віку) і атазанавір/ритонавір (ATV/r) є слухними варіантами АРВ-препаратів схем першої лінії (рис. 1).

Останні дані про ефективність і безпеку застосування DTG разом з рифампіцином, для лікування людей, з ко-інфекціями ВІЛ та ТБ показали, що доза DTG повинна бути збільшена до 50 мг два рази на день через взаємодію ліків. Ця додаткова доза DTG добре переноситься та ефективність пригнічення вірусного навантаження та відновлення клітин CD4 є еквівалентною схемі з EFV.

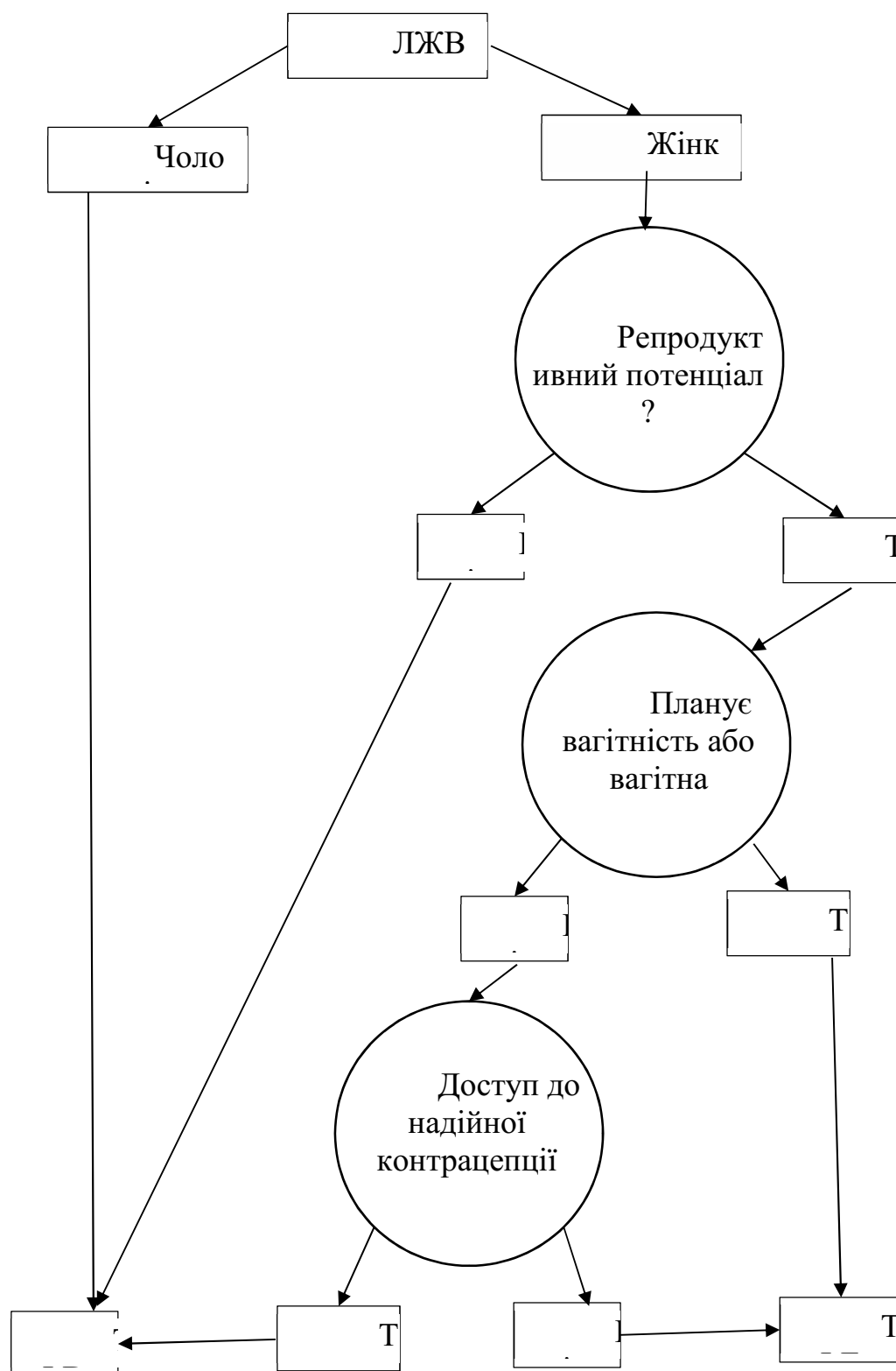


Рисунок 1. Приклад алгоритму програмної імплементації DTG

1. TLD (комбінація препаратів TDF + 3TC + DTG з фіксованою дозою) може вважатися прийнятною для вагітних жінок, які отримують або починають отримувати АРТ на пізніших строках вагітності (другий і третій триместр), хоча перехід на TLE (комбінації TDF + 3TC (або FTC) + EFV з фіксованою дозою) повинен бути забезпечений після пологів у разі, якщо

жінка не має доступу до надійної контрацепції. TLD можна безпечно застосовувати у підлітків масою понад 30 кг.

2. Жінки повинні бути повідомлені про можливі наслідки використання TLD при вагітності, і також, про доступні методи контрацепції. Під стабільною та надійною контрацепцією мається на увазі, що протизаплідні засоби широко і легко доступні для населення, особливо засоби тривалої дії, та метод подвійної контрацепції з презервативами.

3. TLE є безпечним і ефективним варіантом АРТ для жінок, які хочуть завагітніти або на час терапії є вагітними, поки ознаки потенційного ризику розвитку дефектів нервової трубки, пов'язаних з використанням DTG в прегравідарний період підтверджується або спростовується.

DTG в схемах АРТ другої лінії

Декілька досліджень показали, що використання DTG з оптимізованою схемою лікування на основі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази серед людей, для яких режим першої лінії, що не базувався на DTG, виявився неефективним, як правило, більш безпечний і ефективний, ніж використання схеми другої лінії на основі інгібітора протеаз. Взяті разом всі переваги, включаючи меншу вартість, менший потенціал взаємодії ліків між собою, зменшена кількість таблеток на прийом та доступність у комбінаціях з фіксованою дозою один раз на добу, на сьогоднішній день свідчать, що DTG є кращим АРВ-препаратом для АРТ другого ряду серед дорослих і дітей, для яких схема першої лінії на основі ННІЗТ або ІП виявилася неефективною, з тими ж обмеженнями для використання серед дівчат-підлітків і жінок репродуктивного потенціалу, як описані для схем лікування першої лінії (Таблиця 1).

Рекомендації щодо АРВ-препаратів другої лінії:

- DTG в комбінації з оптимізованою схемою лікування на основі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, може бути рекомендований в якості найкращої схеми лікування другої лінії для ЛЖВ, у яких терапія без DTG першої лінії виявилася неефективною (умовна рекомендація, помірна впевненість доказів);
- DTG в комбінації з оптимізованою схемою лікування на основі нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази, може бути рекомендований в якості найкращої схеми лікування другої лінії для дітей, у яких можливо підібрати відповідне дозування DTG та терапія без DTG першої лінії виявилася неефективною (умовна рекомендація, низька впевненість доказів)

Таблиця 1. Підсумкова таблиця варіантів послідовності схем АРТ першої, другої і третьої лінії для дорослих (включаючи вагітних жінок та підлітків) і дітей

Група населення	Схеми першої лінії	Схеми другої лінії	Схеми третьої лінії
Дорослі і підлітки (в тому числі жінки і дівчата-підлітки дітородного потенціалу або вагітні) ¹	Два НІЗТ + DTG ²	Два НІЗТ + (ATV/г або LPV/г))	DRV/г ^{7,8} +DTG ⁹ + 1-2 НІЗТ (якщо це можливо, розгляньте можливість оптимізації за допомогою генотипування)
	Два НІЗТ + EFV ³	Два НІЗТ + DTG ²	
Діти	Два НІЗТ + DTG	Два НІЗТ + (ATV/г ⁴ або LPV/г)	
	Два НІЗТ + LPV/г	Два НІЗТ + DTG ⁵	
	Два НІЗТ + ННІЗТ	Два НІЗТ + DTG ⁶	

Примітки:

¹ Повинна бути застосована оптимізована схема, заснована на НІЗТ, наприклад тенофовір (TDF) або абакавір (ABC) у разі неефективності зидовудину (AZT), і навпаки.

² Жінки і дівчата-підлітки дітородного віку з надійною контрацепцією, які в повній мірі поінформовані про переваги та ризики, можуть приймати DTG.

³ Якщо загальний рівень лікарської стійкості до EFV або NVP в країні, виявлений до початку лікування становить $\geq 10\%$, вибір альтернативних EFV варіантів схем має враховувати наявність препаратів та профіль токсичності. DTG (з надійною контрацепцією дівчат-підлітків і жінок дітородного віку) або ATV / г є тими альтернативами, які можна розглядати.

⁴ ATV/г може бути використаний в якості альтернативи LPV/г у дітей старше трьох місяців, але слід враховувати обмежену доступність відповідних препаратів для дітей у віці до шести років, відсутність препарату з фіксованою дозою і необхідність роздільного введення фармакокінетичного підсилювача (бустера) ритонавіру.

⁵ Це відноситься і до дітей, для яких можливо підібрати відповідне дозування DTG. RAL повинен залишатися пріоритетним вибором режиму другої лінії для дітей, для яких затверджене дозування DTG не є доступним.

⁶ ATV/г або LPV/г повинні залишатися пріоритетними препаратами для схем другої лінії у дітей, для яких не можливо підібрати відповідне дозування DTG. Це відноситься і до дітей, для яких можливо підібрати відповідне дозування DTG.

⁷ Для людей, у яких був досвід прийому схеми лікування з інгібіторами протеази, рекомендована доза DRV/г повинна становити 600 мг/100 мг два рази на день.

⁸ Діти у віці до трьох років не повинні застосовувати DRV/г.

⁹ АРТ третьої лінії на основі DTG після застосування інгібіторів інтегрази повинні прийматися з DTG два рази в день.

Застосування DTG у режимах постконтактної профілактики ВІЛ

Згідно висновків, представлених в оновленому огляді заснованому на показниках переносимості та результативності різних схем АРВ препаратів для постконтактної профілактики ВІЛ (далі – ПКП), рекомендовано застосовувати DTG разом з TDF + 3ТС (або FTC) для ПКП, і згідно яких 90% осіб, які отримують цей режим завершили курс ПКП. Дані, представлені в огляді також свідчать на користь застосування постконтактної профілактики на основі DTG серед дітей старше шести років і вагою понад 15 кг. Нові керівництва ВООЗ включають рекомендації щодо найкращих схем лікування АРВ препаратами для ПКП.

Схема ПКП, яка включає два АРВ препарати є ефективною, але схема з трьома препаратами вважається більш бажаною (умовна рекомендація, низький рівень доказів) ¹:

Дорослі та підлітки	Комбінація TDF+ 3ТС (або FTC) рекомендована як основна схема ПКП (сильна рекомендація, низький рівень доказів) ¹ DTG рекомендується як третій лікарський засіб у схемі ПКП (сильна рекомендація, низький рівень доказів) ² При наявності, ATV/г, DRV/г, LPV/г і RAL можуть розглядатися в якості альтернативного третього препарату у схемі ПКП (умовна рекомендація, низький рівень доказів)
Діти ³	AZT + 3ТС рекомендується в якості найкращої основи схеми ПКП для дітей 10 років і молодше; ABC + 3ТС або TDF + 3ТС (або FTC) можна розглядати в якості альтернативних режимів основи схеми ПКП (сильна рекомендація, низький рівень доказів) ¹ DTG рекомендується як третій препарат схеми ПКП (сильна рекомендація, низький рівень доказів) При наявності, ATV/г, DRV/г, LPV/г і RAL можуть розглядатися в якості альтернативного третього препарату у схемі ПКП (умовна рекомендація, низький рівень доказів)

Примітки:

¹ Консолідовані рекомендації щодо застосування антиретровірусних препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції, ВООЗ 2016 року.

² Див розділ стосовно жінок і дівчат-підлітків дітородного віку, які отримують DTG.

³ Вибір АРВ-препаратів для дітей буде залежати від можливості підібрати дозування та наявності відповідної віку форми випуску препарату. Станом на липень 2018 року DTG може застосовуватися для дітей старше 6 років і вагою не менше 15 кг.

В рамках комплексних послуг з постконтактної профілактики ВІЛ, всім дівчатам-підліткам та жінкам повинні пропонуватися тести на вагітність на початку і під час курсу профілактики. Екстрена контрацепція повинна пропонуватися дівчатам і жінкам якомога швидше протягом п'яти днів після статевого контакту та їм повинна надаватися інформація щодо відповідних ризиків (в тому числі потенційних ризиків дефекту нервової трубки) і переваг DTG. Для жінок і дівчат-підлітків, які не хочуть приймати екстрену контрацепцію або DTG, повинні пропонуватися альтернативні DTG АРВ-препарати (наприклад, бустовані ПП).

Включення DTG в національні програми з ВІЛ

Близько 500 000 людей, що живуть з ВІЛ, в даний час приймають DTG у всьому світі. Дві третини з них знаходяться в країнах з високим рівнем доходу. Серед країн з низьким і середнім рівнем доходів, Ботсвана, Бразилія і Кенія застосовують DTG в якості пріоритетного препарату першої лінії з огляду на різні критерії відбору пацієнтів. Інші країни, в тому числі Конго, Грузія, М'янма, Нігерія, Уганда, Україна, Об'єднана Республіка Танзанії і Замбії, вже отримали свої перші поставки DTG від компаній-виробників генеричних лікарських засобів.

До кінця 2017 року майже 70 країн з низьким і середнім рівнем доходів включили або планували включити DTG у свої національні рекомендації та перейти на схему першої лінії на основі DTG. Численні постачальники генериків здатні виготовити DTG як монопрепарат, а також в якості складової комбінації препаратів з фіксованою дозою, і вже почали нарощувати потужності для задоволення потенційно підвищеного попиту. Скорочення виробничих потужностей наразі не очікується.

Повинні ретельно плануватися програми для забезпечення достатньої кількості поставок DTG для задоволення очікуваного попиту, а також рекомендовано застосовувати поетапний підхід на стадії впровадження. Країни застосовують поетапний підхід до переходу на DTG серед людей, що розпочинають АРТ першої лінії та/або тих, хто вже отримує АРТ, але з наявною непереносимістю або протипоказанням до ННІЗТ. Під час такого переходу на інший АРВ-препарат, буферні запаси старих та нових антиретровірусних схем повинні бути забезпечені для сприяння безперервності поставок. Деякі партнери-виконавці розробили спеціальний

інструментарій та контрольні списки в якості керівництва для країн щодо планування закупівель.

Перехід на DTG та іншу оптимальну лікарську форму та рецептуру для застосування серед дітей підтримується Оптимальним Фармакологічним довідником АРВ препаратів (Optimal ARV Formulary) та Переліком Обмеженого Використання (Limited Use List). Керівництво щодо того, як найкращим чином перейти на оптимальну лікарську форму та рецептуру також забезпечується партнерами Робочої Групи з Закупівель АРВ (ARV Procurement Working Group – APWG), які просувають механізм об'єднаних закупівель та постачання антиретровірусних препаратів для дітей у країни з низьким і середнім рівнем доходів.

ВООЗ також рекомендує проводити активний епіднагляд токсичності, особливо фокусуючись на виникаючі повідомлення про випадки токсичної реакції, коли DTG та інші нові антиретровірусні препарати починають застосовуватися. ВООЗ розробила інструмент технічного керівництва, який включає в себе декілька форм звітності про випадки побічної реакції на DTG для заповнення медичними працівниками на сайтах АРТ, а також словник для бази даних, що відповідає формі звітності про побічну реакцію на DTG. Цей інструмент буде частиною оновлених протоколів застосування АРВ, які будуть опубліковані в 2018 році та стануть частиною документу Перехід на нові антиретровірусні препарати в програмах ВІЛ: клінічні та програмні міркування (ВООЗ, липень 2017 року, <http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/transition-to-new-arv-technical-update/en>).

Рання діагностика дітей молодшого віку

У 2016 році ВООЗ рекомендувала проводити вірусологічне тестування при діагностиці на ВІЛ серед немовлят та дітей віком молодше 18 місяців та негайно розпочинати АРТ, поки збирається другий зразок для підтвердження початкового позитивного результату вірусологічного тесту.

З розширенням доступу до лікування ВІЛ для усіх і підвищення постнатальної профілактики, значно знизилися частота передачі ВІЛ від матері до дитини. Повторне підтверджуюче тестування після позитивного результату первинного тесту грудних дітей є дуже важливим з огляду на ризик віремії низького рівня, потенційного зараження матеріалу материнською кров'ю, неправильного маркування зразка та лабораторної контамінації. Крім того, оскільки рівень передачі від матері до дитини знижується, так само знижується позитивне прогностичне значення аналізів ранньої діагностики у дітей.

Недавній систематичний огляд підходів до тестування з застосуванням невизначеного рівня показав, що 16,5% тестових результатів про виявлення вірусу були класифіковані як невизначальні; тобто це означає, що 12% результатів про виявлення вірусу є хибно позитивними, що призводить до того, що значній частині немовлят призначають непотрібне позитивне лікування.

Для вирішення цих проблем ВООЗ розробила керівні принципи, що включають рекомендації щодо використання невизначального рівня для підвищення точності аналізів на основі нуклеїнових кислот для ранньої діагностики в немовлят. Впровадження невизначального рівня спрямоване на заощадження витрат, оскільки для проведення повторного тестування всіх невизначених зразків потрібні мінімальні додаткові ресурси у порівнянні з витратами на непотрібне позитивне лікування.

Для підвищення точності всіх аналізів на основі нуклеїнових кислот для ранньої діагностики у дітей повинен використовуватися невизначальний рівень (наполеглива рекомендація, свідчення про помірну достовірність).

Країни, лабораторії та виробники повинні розглянути можливість використання невизначального рівня для підвищення точності всіх аналізів на основі нуклеїнових кислот для ранньої діагностики серед маленьких дітей. Невизначальний рівень визначається як рівень еквівалентів вірусних копій, який є занадто низьким, аби точно діагностувати його як клінічно позитивний.

На підставі наявної інформації на той час, коли були розроблені керівні принципи, оптимальний невизначальний рівень вважається еквівалентом порогу 33 аналізу Roche COBAS® Ampliprep / COBAS® TaqMan® HIV-1 Якісного Тесту v2.0. Це значення найкращим чином визначає частку дітей, що живуть з ВІЛ, і були б неправильно діагностовані як такі, що мають невизначальний рівень вірусного навантаження, та відділяє частку неінфікованих ВІЛ дітей, яким потенційно може бути призначено непотрібне лікування.

Зверніть увагу, що значення порогу циклу залежать від використовуваного аналізу та не можуть бути безпосередньо застосовані до всіх технологій чи аналізів. Крім того, додаткові міркування повинні бути застосовними для країн, які використовують плазму, а не цілну кров або сухі краплі крові для тестування дітей, оскільки останні типи зразків зазвичай охоплюють та посилюють внутрішньоклітинні нуклеїнові кислоти, що може збільшити виявлення рівню вірусу. Нарешті, вік, в якому протестована дитина, і строки передачі також можуть вплинути на вірусне навантаження, оскільки діти, діагностовані при народженні, можуть мати менші рівні вірусного навантаження (5). Проте, немає жодних доказів, які б свідчили чи виправдовували відмінності в невизначальному діапазоні значень на основі часу збору зразків, відтак необхідні подальші дослідження.

Лабораторні міркування щодо оптимізації високоякісної діагностики дітей раннього віку

Складність ранньої діагностики дітей раннього віку збільшується через значне зростання політики «лікувати всіх», впровадження посиленої профілактики, скорочення інтенсивності передачі від матері до дитини та відносного успіху зменшення післяродової передачі. Рання діагностика дітей вже не може бути процесом, який складається з одного тесту, тепер він вимагає додаткового тестування протягом тривалості експозиції. Тому необхідні

додаткові ключові міркування для посилення послідовності тестування дітей раннього віку.

Повторне тестування результатів з невизначальним рівнем вірусного навантаження у лабораторії

Більшість країн вже застосовують національну стандартну операційну процедуру в випадках, коли трапляється помилка тестування (наприклад, несправність пристрою або недостатній чи відхилений зразок) (Рис.2). Нове дослідження показує, що при повторному тестуванні дітей на тому ж самому зразку, якщо таке тестування є доступним, більшість (> 95%) попередньо невизначальних результатів тестування (6), дає можливість отримати дійсний результат.

Тому перед тим, як звертатися до медичної установи з проханням про те, щоб мати й дитина повернулися до установи для збору нового зразка крові, будь-який результат тесту з невизначальним рівнем вірусного навантаження повинен бути повторений на тому ж самому зразку з використанням сухої краплі крові або залишкової цільної крові.

Повторне тестування того ж самого зразка може бути неможливим через наявне медичне обладнання у місці проживання пацієнта або поблизу місця, де він знаходиться, адже іноді зразок переноситься безпосередньо з п'яти до картриджа; однак, у таких випадках має братися новий зразок, і негайно повинен проводитися тест для підтвердження позитивного результату тесту.

Підтверджувальне тестування всіх позитивних результатів тестів

Аналіз рентабельності підтверджувального тестування в різних сценаріях довів його економічну доцільність (7). Аналіз показав, що без підтверджувального тестування, особливо в ситуаціях, коли рівень передачі від матері до дитини такий, як в Південній Африці, більше 10% дітей, яким було призначено лікування, могли потенційно мати хибнопозитивні діагнози.

Тому всі позитивні результати тестів повинні бути перевірені на предмет підтвердження з використанням нового зразка на стадії початку лікування або раніше. Будь-який аналіз на основі нуклеїнової кислоти може бути використаний для підтверджувального тестування дітей віком молодше 18 місяців, і програмам слід враховувати, які технології є доступними на сайтах лікування.

Тестування протягом періоду експозиції

Невизначальний рівень, повторне тестування результатів з невизначальним рівнем вірусного навантаження та підтвердження всіх позитивних результатів тестування слід застосовувати для всіх тестів на основі

нуклеїнової кислоти, що проводяться в послідовності на ранній стадії діагностики дітей.

Динаміка передачі "від матері до дитини" тепер перемістилася у бік збільшення передачі протягом постнатального періоду: близько половини дітей, які набувають ВІЛ, отримують його під час грудного вигодовування (8). Тому програми повинні зміцнювати послідовність діагностування на ранній стадії в немовлят з метою забезпечення тестування всіх немовлят з ВІЛ протягом усього періоду експозиції. Рекомендації ВООЗ вказують на те, що остаточна діагностика ВІЛ-експозиційних немовлят має бути проведена через три місяці після закінчення грудного вигодовування або в віці 18 місяців, в залежності від того, що стається пізніше.

Всі результати тестів з невизначальним рівнем вірусного навантаження повинні повторюватися на тому ж самому зразку, якщо це можливо. Якщо той самий зразок не може бути використаний для повторного тестування, тоді слід взяти новий зразок та новий тест повинен бути проведений якомога швидше.

У випадку, коли зразки, які були протестовані двічі і двічі показали результат з невизначальним рівнем вірусного навантаження, слід взяти новий зразок. У випадку, коли зразок крові немовляти повторно проходить тестування попереднього результату тесту з невизначальним рівнем вірусного навантаження, рекомендується, щоб група експертів переглянула наявні клінічні та лабораторні дані та прийняла рішення стосовно найкращого подальшого лікування.

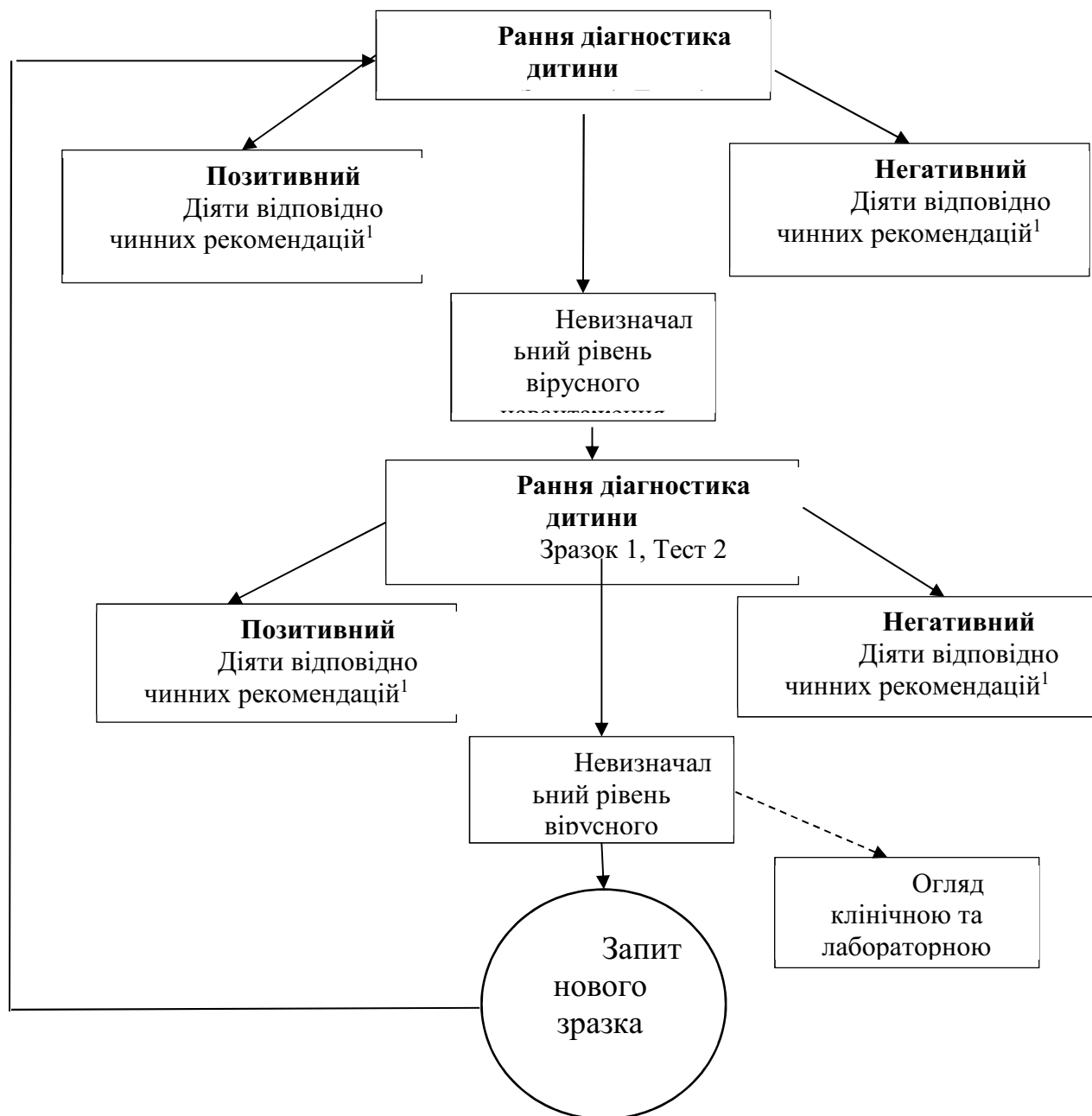


Рисунок 2. Стандартна операційна процедура для ранньої діагностики немовлят.

Примітки:

¹Див. зведені рекомендації ВООЗ 2016 року щодо застосування АРВ-препаратів.

²Не повідомляйте як позитивний або не розпочинайте АРТ, але проводьте профілактику відповідно до чинних рекомендацій.

³Повторні аналізи повинні бути оброблені в лабораторії в пріоритетному порядку.

⁴Команда лабораторних працівників, лікарів і педіатрів, експертів складних випадків (якщо це можливо) і тих, хто безпосередньо приймає участь у лікуванні, повинні мати повторні результати тестування двох попередніх тестів з невизначальним рівнем вірусного навантаження на двох окремих зразках та, з огляду на клінічні дані малюка, приймати рішення щодо його подальшого лікування.

Посилання.

1. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2016 (<http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en>, accessed 6 July 2018).
2. WHO guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance. Geneva: World Health Organization; 2017 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines-2017/en>, accessed 6 July 2018).
3. Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV. Geneva: World Health Organization; 2017 (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/gender_rights/srhr-women-hiv/en, accessed 6 July 2018).
4. New product introduction [website]. Boston: Clinton Health Access Initiative; 2018 (<https://www.newhivdrugs.org>, accessed 6 July 2018).
5. Haeri Mazanderani A, Moyo F, Kufa T, Sherman GG. Declining baseline viremia and escalating discordant HIV-1 confirmatory results within South Africa's early infant diagnosis program, 2010–2016. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018;77:212–6.
6. Haeri Mazanderani A MF, Kufa T, Maritz J, Sherman GG. Differentiating clearly positive from indeterminate results: a review of irreproducible HIV-1 PCR positive samples from South Africa's early infant diagnosis program, 2010–2015. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018;91:248–55.
7. Dunning L, Francke JA, Mallampati D, MacLean RL, Penazzatio M, Hou T et al. The value of confirmatory testing in early infant HIV diagnosis programmes in South Africa: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med*. 2017;14:e1002446.
8. Penazzato M, Lule F, Essajee S. Paediatric HIV: the unfinished business. *Lancet HIV*. 2017;4:e425–7.