

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР МОЗ УКРАЇНИ
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР КОНТРОЛЮ ЗА СОЦІАЛЬНО НЕБЕЗПЕЧНИМИ ХВОРОБАМИ МОЗ УКРАЇНИ
БЮРО ВООЗ В УКРАЇНІ
ВБО «ВСЕУКРАЇНСЬКА МЕРЕЖА ЛЖВ»
МБФ «ФОНД ВІЛЬЯМА ДЖ. КЛІНТОНА»
АЛЬЯНС ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я
АГЕНТСТВО США З МІЖНАРОДНОГО РОЗВИТКУ
ОБ'ЄДНАНА ПРОГРАМА ООН З ВІЛ/СНІДу

МЕДИКАМЕНТОЗНА ПРОФІЛАКТИКА ІНФІКУВАННЯ ВІЛ

Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах

2017

Склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки медико-технологічної документації (клінічна настанова, клінічні протоколи) з питань профілактики та лікування ВІЛ-інфекції

Прізвище, ім'я, по батькові	Посада, установа
Чібісова Ірина Володимирівна	Головний спеціаліст Департаменту громадського здоров'я МОЗ України
Аваліані Ната	Керівник проекту USAID «Реформа ВІЛ-послуг у дії» (за згодою)
Азарскова Маріанна Валеріївна	Радник з питань лабораторної діагностики Центрів з контролю та профілактики захворювань США (за згодою)
Андріанова Ірина Володимирівна	Завідувач референс-лабораторії діагностики ВІЛ-інфекції/СНІДу з відділеннями імунологічних, вірусологічних, серологічних досліджень ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України»
Антоняк Світлана Миколаївна	Науковий співробітник відділу вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (за згодою)
Бацюра Ганна Володимирівна	Доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Бобрік Олексій Володимирович	Технічний спеціаліст з ВІЛ/СНІДу Бюро ВООЗ в Україні (за згодою)
Бойко Валентина Олександрівна	Доцент кафедри інфекційних хвороб Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Вайтек Чарльз	Директор Всесвітнього підрозділу з ВІЛ/СНІДу в Україні Центрів з контролю та профілактики захворювань США (за згодою)
Василькова Алла Миколаївна	Спеціаліст з питань охорони здоров'я проекту USAID «Реформа ВІЛ-послуг у дії» (за згодою)
Волоха Алла Петрівна	Декан педіатричного факультету Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика
Воронова Ксенія Володимирівна	Лікар-інфекціоніст ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України»
Гвоздьова Елеонора Валеріївна	Радник зі стратегічної інформації Об'єднаної Програми ООН з ВІЛ/СНІДу (ЮНЕЙДС) в Україні (за згодою)
Гетьман Лариса Іванівна	Заступник директора з організації медичної допомоги ВІЛ-інфікованим ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України»
Голубовська Ольга Анатоліївна	Завідувач кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Жи́виця Дмитро Георгі́йович	Завідувач кафедри інфекційних хвороб Запорізької медичної академії післядипломної освіти
Йорик Роман Володимирович	Заступник директора проекту USAID RESPOND (за згодою)
Коломійчук Людмила Антоніївна	Завідувач відділення СНІДу з палатами інтенсивної терапії ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» (за згодою)
Кошикова Анна Анатоліївна	Керівник аналітичного відділу, Проект ACCESS ВБО «Всеукраїнська мережа ЛЖВ» (за згодою)
Ліщишина Олена Михайлівна	Директор Департаменту стандартизації медичних послуг ДП «Державний експертний центр МОЗ України»
Лопатіна Ярослава Володимирівна	Директор медичних програм Представництва Фондації АНТИСНІД-США в Україні (за згодою)
Луки́яненко Валентина Анатоліївна	Лікар-терапевт КУ «Одеський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом»
Матковський Ігор Анатолійович	Головний лікар Вінницького обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом
Мартиненко Олена Петрівна	Завідувач амбулаторно-поліклінічного відділення Київського міського центру профілактики та боротьби зі СНІДом
Нізова Наталія Миколаївна	Директор ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України»
Соболева Ярослава Володимирівна	Завідувач відділу планування та організації медичної допомоги ВІЛ-інфікованим пацієнтам ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України»
Філіппович Сергій Анатолійович	Асоційований директор з питань лікування МБФ «Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні» (за згодою)
Шейкін Данило Ігорович	Лікар-інфекціоніст кабінету «Довіра» Ірпінської міської лікарні, Київська область
Юрченко Олександр Володимирович	Головний лікар Клінічної лікарні № 5 м. Києва

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Ліщишина О.М. Директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к. мед. н., ст. н. с.

Горох Є.Л. Начальник Відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к. т. н.

Шилкіна О.О. Начальник Відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»

Державний експертний центр МОЗ України є членом:

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти

Щербінська Алла заступник директора з питань профілактичної роботи,
Михайлівна досліджень та ресурсного розвитку Державної установи
 «Український центр контролю за соціально небезпечними
 хворобами МОЗ України», д. мед. н., професор, Заслужений
 діяч науки і техніки України.

Перегляд адаптованої клінічної настанови заплановано на 2020 рік.

Вступ

Постконтактна профілактика (ПКП) – короткостроковий курс антиретровірусного лікування, метою якого є зниження ймовірності інфікування ВІЛ особи, яка зазнала підвищеного ризику такого інфікування.

Протягом 12 місяців 2015 року в Україні звернулись для отримання постконтактної профілактики 1 180 осіб (з них 520 осіб мали контакт з джерелом потенційного інфікування ВІЛ, пов'язаний з виконанням їхніх професійних обов'язків, у тому числі 505 працівників закладів охорони здоров'я (ЗОЗ); 15 осіб не працювали в ЗОЗ). Повний курс ПКП отримали 699 осіб (у тому числі 314 осіб з професійним контактом, 107 – діти до 18 років), 82 особи – неповний курс ПКП (у тому числі 32 особи з професійним контактом, 17 – діти до 18 років), 67 осіб (у тому числі 26 працівників ЗОЗ і 26 дітей) відмовилися від ПКП.

Постконтактна профілактика є одним з напрямів роботи за Загальнодержавною цільовою соціальною програмою протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2014–2018 рр. (захід 1, завдання 15 «Надання медикаментозної постконтактної профілактики ВІЛ-інфікування особам з можливим ризиком інфікування»). Індикатором виконання завдання є 100% охоплення ПКП від тих, хто її потребує.

За розрахунковими даними, у світі 40–50% дорослих, які були інфіковані ВІЛ у 2015 році, асоціюються з ключовими групами населення – споживачами ін'єкційних наркотиків (СІН), особами, які надають сексуальні послуги за винагороду (ОСБ), чоловіками, які мають секс із чоловіками (ЧСЧ), та їхніми статевими партнерами. Подібні дані отримано і щодо України. Масштаби епідемії ВІЛ-інфекції в Україні продовжують поширюватися серед загального населення за рахунок збільшення епідемічної значущості статевого шляху передачі ВІЛ та провідної ролі в поширенні збудника представників груп підвищеного ризику, зокрема споживачів ін'єкційних наркотиків, осіб, які надають сексуальні послуги за винагороду, чоловіків, які мають секс із чоловіками, та їхніх партнерів.

У 2015 р. поширеність ВІЛ за більшістю кодів обліку знизилась або залишилась на рівні відповідних показників минулого року, але в той же час відбулось несуттєве збільшення поширеності ВІЛ серед осіб, які мали статеві контакти з ВІЛ-інфікованими (код 101: 14,6% у 2015 р., 13,1% у 2014 р., 14,5% у 2013 р.) [5]. Такий суттєвий відсоток виявлених ВІЛ-позитивних осіб у цій групі серед обстежених контингентів осіб при скринінгових дослідженнях, а також абсолютне превалювання статевого шляху в структурі шляхів передачі (72,5% у 2015 р.) вказує на необхідність застосування преконтактної профілактики (ПреКП) у дорослих з груп високого ризику в комплексі з іншими заходами профілактики для зниження ризику інфікування ВІЛ статевим шляхом.

У той же час не можна не враховувати і парентеральний шлях передачі (введення ін'єкційних наркотиків), частка якого з року в рік знижується (26,5% у 2015 р.), але в окремих регіонах України навіть зростає, що свідчить про нестабільну епідемічну ситуацію в цій ГПР та необхідність застосування додаткових, у тому числі медичних засобів профілактики.

Також в Україні щорічно зростає кількість офіційно зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфекції серед ЧСЧ: з 20 осіб у 2005 р. до 262 – у 2013 р., 277 – у 2014 р., 368 випадків – у 2015 р. [5].

Результати біоповедінкових досліджень груп підвищеного ризику інфікування ВІЛ показали тенденцію до збільшення показника поширеності ВІЛ за результатами обстеження швидкими тестами (ШТ) серед СІН та ЧСЧ у 2015 році. Так, всупереч тенденції до зниження показника поширеності ВІЛ серед СІН останніх років, у 2015 році зафіксовано його підвищення (21,9% у 2015 р. проти 19,7% у 2013 р.). Але в Україні є деякі міста (Дніпро, Черкаси, Донецьк, Чернівці, Сімферополь), де цей показник перевищує 30%.

Несприятливою залишається ситуація і в групі ЧСЧ. Згідно з отриманими результатами біоповедінкового дослідження, у 2015 році поширеність ВІЛ-інфекції серед ЧСЧ становила 8,5% і збільшилась проти показника 2013 року (5,9%). Міста в Україні, де показник поширеності ВІЛ серед ЧСЧ перевищує 10%: Житомир, Одеса, Херсон, Севастополь, Київ, Черкаси [1].

Таким чином, і для України є актуальним застосування ПреКП як одного з варіантів профілактики

насамперед у ЧСЧ; СІН, а також у гетеросексуально активних чоловіків та жінок; жінок і чоловіків з ВІЛ-дискордантних пар.

Метою створення цієї адаптованої клінічної настанови є обґрунтування ефективних технологічних підходів до надання якісної медичної профілактики інфікування ВІЛ, надання допомоги лікареві й пацієнтові в прийнятті обґрунтованого рішення щодо вибору методу діагностики та профілактики з метою недопущення подальшої передачі ВІЛ.

Настанова містить рекомендації щодо здійснення постконтактної та преконтактної профілактики. За допомогою доказової бази цієї настанови медичні працівники матимуть можливість професійно використовувати найкращі світові практики щодо забезпечення медикаментозної профілактики інфікування ВІЛ. Ці рекомендації стосуються всіх етапів надання допомоги при контакті з потенційним джерелом інфікування ВІЛ та дій лікаря щодо запобігання інфікуванню ВІЛ у представників уразливих груп населення.

Синтез настанови

За прототипи для написання клінічної настанови взято документи:

- WHO 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. http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/arvs2013supplement_dec2014/en/ (WHO 2014)
- Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States – 2014. A clinical practice guideline. US Public Health Service. <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/prepguidelines2014.pdf> (PHS 2014)

Додаткові джерела, що використовувалися під час написання настанови:

- EACS Guidelines Version 8.0. October 2015. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.eacsociety.org. (EACS 8.0)
- WHO Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. September 2015. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/> (WHO ART 2015)

Рекомендації щодо профілактики ко-тримоксазолом викладено в Клінічній настанові «Профілактика та лікування опортуністичних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дорослих та підлітків».

Зміст

Склад мультидисциплінарної робочої групи з розробки медико-технологічної документації (клінічна настанова, клінічні протоколи) з питань профілактики та лікування ВІЛ-інфекції	2
Методичний супровід та інформаційне забезпечення.....	3
Вступ	5
Зміст	7
Скорочення	9
РОЗДІЛ 1. Постконтактна профілактика	11
РОЗРОБНИКИ	11
СТИСЛИЙ ВИКЛАД НОВИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ	13
ВСТУП	16
1.1. Довідкова інформація та контекст.....	16
1.2. Структура Керівництва.....	16
Рисунок 1.1. Керівництва з АРВ-препаратів у контексті безперервної медичної допомоги.....	16
1.3. Обґрунтування для рекомендацій у цьому додатку.....	17
1.4. Цілі.....	17
1.5. Цільова аудиторія	17
1.6. Обсяг і компоненти.....	18
2. МЕТОДИ	18
2.1. Загальні міркування.....	18
2.2. Постконтактна профілактика ВІЛ	20
3. КЕРІВНІ ПРИНЦИПИ.....	21
3.1. Підхід до охорони здоров'я населення	21
3.2. Заохочення до дотримання прав людини та справедливості у сфері охорони здоров'я.....	22
3.3. Впровадження з огляду на місцевий контекст.....	22
4. ПОСТКОНТАКТНА ПРОФІЛАКТИКА ВІЛ	22
4.1. Нові рекомендації з постконтактної профілактики ВІЛ	22
4.2. Визначення необхідності постконтактної профілактики	26
4.3. Кількість АРВ-препаратів, що призначаються для курсу постконтактної профілактики.....	28
4.4. Схеми лікування з застосуванням АРВ-препаратів при постконтактній профілактиці у дорослих та підлітків.....	29
4.5. Схеми АРВ-препаратів при постконтактній профілактиці у дітей віком ≤10 років	32
4.6. Частота призначення	35
4.7. Стратегії підтримки прихильності.....	36
4.8. Практика при можливих контактах за інших умов.....	37
4.9. Подальші дії.....	38
4.10. Профілактика	40
4.11. Міркування щодо конкретних груп населення	40
4.12. Науково-дослідницькі прогалини.....	41
4.13. Настанови для керівників програм: здійснення ключових рекомендацій	42
4.14. Моніторинг та оцінка	43
РОЗДІЛ 2. Преконтактна профілактика	48

РЕЗЮМЕ	48
ВСТУП	51
ДОКАЗИ НЕОБХІДНОСТІ ДОДАТКОВИХ МЕТОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ	52
ДОКАЗИ БЕЗПЕЧНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ АНТИРЕТРОВІРУСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ	53
Опубліковані дослідження щодо преконтактної профілактики антиретровірусними препаратами серед чоловіків, що мають секс із чоловіками.....	53
Опубліковані дослідження щодо преконтактної профілактики антиретровірусними препаратами серед гетеросексуальних чоловіків та жінок.....	55
Опубліковані дослідження щодо преконтактної профілактики антиретровірусними препаратами серед споживачів ін'єкційних наркотиків.....	58
ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗАНЬ ДЛЯ ПРЕКП	65
Оцінка ризику інфікування статевим шляхом	65
Оцінка ризику інфікування ін'єкційним шляхом.....	68
Лабораторні тести та інші діагностичні процедури	69
НАДАННЯ ПРЕКП	76
Цілі ПрекП.....	76
Препарати, показані для застосування	77
Що не можна використовувати:	78
Час до досягнення захисту	78
Управління побічними ефектами	79
Клінічний подальший контроль та моніторинг	79
Опціональна оцінка	80
Особи з документованою ВІЛ-інфекцією.....	83
ПРИПИНЕННЯ ПРЕКП	84
Спеціальні клінічні застереження.....	85
Жінки, що завагітніли чи годують грудьми під час прийому ПрекП	85
Пацієнти з хронічною активною інфекцією ВГВ	86
Пацієнти з хронічним порушенням функції нирок.....	86
Неповнолітні ¹⁰¹	87
Постконтактна профілактика, не пов'язана з професійним ризиком.....	87
ПОКРАЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ПРИЙОМУ ПРЕПАРАТІВ.....	87
Зниження ризикованої поведінки щодо ВІЛ	90
Питання фінансового кейс-менеджменту для ПрекП	92
ЗАСОБИ ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ, НАВЧАННЯ ТА ТЕХНІЧНА ДОПОМОГА	92
ПОВ'ЯЗАНІ ІНСТРУКЦІЇ ДЕПАРТАМЕНТУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ТА СОЦІАЛЬНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ	93
ДОДАТКИ	94
Додаток 1. Таблиці тестів на ВІЛ.....	94
Додаток 2. Ступені доведеності та якості доказів	97
Додаток 3. Учасники розробки та перегляду цієї інструкції.....	99
Посилання.....	Ошибка! Закладка не определена.

Скорочення

ЗТС	ламівудин
ABC	абакавір
AHRQ	Агенція з досліджень та якості охорони здоров'я
ATV/r	атазанавір/ритонавір
AZT	зидовудин
CDC	Центри з контролю та профілактики захворювань США
DHHS	Департамент охорони здоров'я та соціального забезпечення
DEXA	двохемісійна рентгенівська абсорбціометрія
DRV/r	дарунавір/ритонавір
EFV	ефавіренз
FTC	емтрицитабін
GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)	– оцінка, розробка та експертиза доведеності
HRSA	Управління з медичних ресурсів та послуг
IHS	Служба охорони здоров'я Індії
FDA	Управління продовольства та медикаментів США
FHI	Family Health International
FTC	емтрицитабін
LPV/r	лопінавір/ритонавір
MTN	Мережа клінічних досліджень протимікробних препаратів
NCHHSTP	Національний центр профілактики ВІЛ/СНІДу, вірусних гепатитів, ПСШ та ТБ
NIH	Національні інститути охорони здоров'я
NVP	невірапін
ONAP	Відділ політики з ВІЛ/СНІДу, Департамент охорони здоров'я та соціального забезпечення
ONDCP	Відділ національної політики контролю наркотиків
OPA	Відділ з демографічних питань, Департамент охорони здоров'я та соціального забезпечення
PICO	група населення, захід, порівняння та наслідки (population, intervention, comparison and outcomes)
RAL	ралтегравір
SAMHSA	Управління з питань хімічних залежностей та послуг у сфері психічного здоров'я
TDF	теофовір дизопроксил фумарат
VA	Управління у справах ветеранів
USAID	Агентство США з міжнародного розвитку
ART	антиретровірусна терапія
ARV	антиретровірусний
BGB	вірусний гепатит В
BGC	вірусний гепатит С
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ДІ	довірчий інтервал
ІІ	інгібітор протеази
ІІІІ	інгібітор перенесення ланцюга інтегрази
ІПСШ	інфекція, що передається статевим шляхом
ІФА	імуноферментний аналіз
оКК	оціночний кліренс креатиніну (мл/хв)
ЛВІН	люди, які вживають ін'єкційні наркотики (також називаються СІН)
МОП	Міжнародна організація праці
МЦК	мінеральна щільність кісток
ННІЗТ	ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази
НІЗТ	нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази
НІЗП	нестероїдний протизапальний препарат
ПКП	постконтактна профілактика

ПКП-НПР	постконтактна профілактика, не пов'язана з професійним ризиком
ПЛР	полімеразна ланцюгова реакція
ПреКП	преконтактна профілактика
ВР	відносний ризик
СІН	споживачі ін'єкційних наркотиків (також називаються ЛВІН)
СНІД	синдром набутого імунodefіциту
СР	співвідношення ризиків
СШ	співвідношення шансів
ТБ	туберкульоз
ТМП	терапевтичний моніторинг препарату
ЧСЧ	чоловіки, які мають секс із чоловіками
ЮНЕЙДС	Об'єднана програма ООН з ВІЛ/СНІДу

РОЗДІЛ 1. Постконтактна профілактика

РОЗРОБНИКИ

Група з питань розробки Керівництва

Голова: Kenneth Mayer (Fenway Institute, USA)

GRADE методист: Nandi Siegfried (Independent Consultant, South Africa)

Ferenc Bagyinszky (European AIDS Treatment Group, Belgium)

Linda Barlow (Makerere University, John Hopkins University Research Collaboration, Uganda)

Alexandra Calmy (Geneva University Hospital, Switzerland)

Esther Casas (Médecins Sans Frontières, Netherlands)

Mohamed Chakroun (Teaching Hospital, Faculty of Medicine, University of Monastir, Tunisia)

Kenneth Dominguez (United States Centers for Disease Control and Prevention)

Kimberley Green (FHI 360 Ghana)

Jonathan Kaplan (United States Centers for Disease Control and Prevention)

Cristiane Rapparini (Riscobiologico.org Network, Brazil)

Htin Aung Saw (Specialist Hospital Mingalardone, Myanmar)

Francois Venter (WITS Reproductive Health and HIV Institute, South Africa)

Zhao Yan (National Centre for AIDS/STD Prevention and Control, China Center for Disease Control and Prevention)

Група зовнішнього перегляду

Elaine Abrams (ICAP Mailman School of Public Health, USA)

Charlene Brown (USAID, USA)

Helen Bygrave (Médecins Sans Frontières, South Africa)

Mark Cotton (Stellenbosch University, South Africa)

Marcelo Araujo de Freitas (Ministry of Health, Brazil)

Alice Fay (Save the Children, United Kingdom)

David Kuhar (United States Centers for Disease Control and Prevention)

Rangsima Lolekha (GAP Thailand/Asia Regional Office, United States Centers for Disease Control and Prevention Southeast Asia Regional Office, Thailand)

Redempta Mbatia (Tanzania Health Promotion Support (TUPS), United Republic of Tanzania)

Lyle Mckinnon (CAPRISA, South Africa)

Bharat Rewari (WHO Country Office in India)

Mauro Schechter (Universidade Federal de Rio de Janeiro, Brazil)

Omar Sued (Fundacion Huesped, Argentina),

Darrell Tan (St. Michaels Hospital, Toronto, Canada).

Партнери ООН

Wilma Doedens (UNFPA)

Sathyanarayanan Doraiswamy (UNHCR – the UN Refugee Agency)

Lee-Nah Hsu (ILO)

Atieno Ojoo (UNICEF, Denmark)

Співробітники та консультанти ВООЗ

Rachel Baggaley (Department of HIV/AIDS)

Meg Doherty (Department of HIV/AIDS)

Claudia Garcia Moreno Esteva (Department of Reproductive Health and Research)

Jane Ferguson (Department of Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health)

Martina Penazzato (Department of HIV/AIDS)

Françoise Renaud-Thery (Department of HIV/AIDS)

Nathan Shaffer (Department of HIV/AIDS)

та Marco Vitoria (Department of HIV/AIDS).

Вдячність також виражається Silvia Bertagnolio (Department of HIV/AIDS), Eyersusalem Kebede Negussie (Department of HIV/AIDS), Boniface Dongmo Nguimfack (Department of HIV/AIDS) та Amitabh Suthar (Consultant, Department of HIV/AIDS) за їхній внесок.

Nathan Ford (Department of HIV/AIDS) за координацію процесу розробки Керівництва за підтримки Rachel Beanland (Consultant, Department of HIV/AIDS) та Cadi Irvine (Consultant, Department of HIV/AIDS).

Особлива подяка Afrah Al-Doori за надання адміністративної підтримки.

Фінансування

Фонд Білла і Мелінди Гейтс надав фінансування для цього Керівництва.

СТИСЛИЙ ВИКЛАД НОВИХ РЕКОМЕНДАЦІЙ

У таблиці нижче наведено нові та оновлені рекомендації ВООЗ, представлені в цьому Доповненні.

Керівництво щодо постконтактної профілактики ВІЛ та використання профілактики ко-тримоксазолом для лікування пов'язаних з ВІЛ інфекцій серед дорослих, підлітків та дітей		
Рекомендація	Сила рекомендації	Якість доказів
Постконтактна профілактика ВІЛ		
Кількість антиретровірусних препаратів		
Схема постконтактної профілактики ВІЛ з використанням двох антиретровірусних препаратів є ефективною, але пріоритет надається схемі з трьох препаратів.	Умовна	Низька
Пріоритетна схема антиретровірусної терапії для дорослих та підлітків^a		
TDF + 3TC (або FTC) рекомендовано як пріоритетну основну схему при постконтактній профілактиці ВІЛ серед дорослих та підлітків.	Сильна	Від низької до помірної
LPV/r або ATV/r рекомендовано як пріоритетний третій препарат при постконтактній профілактиці ВІЛ серед дорослих та підлітків. Якщо це можливо, то як альтернативні варіанти можна розглядати RAL, DRV/r або EFV.	Умовна	Дуже низька
Пріоритетна схема антиретровірусної терапії для дітей віком ≤10 років^b		
Схему AZT + 3TC рекомендовано як пріоритетну основну схему при постконтактній профілактиці ВІЛ серед дітей віком 10 років і молодших. Як альтернативні схеми можна розглядати ABC + 3TC або TDF + 3TC (або FTC).	Сильна	Низька
LPV/r рекомендовано як пріоритетний третій препарат при постконтактній профілактиці ВІЛ серед дітей віком до 10 років. Відповідну альтернативну схему за віковою категорією можна визначити з-поміж ATV/r, RAL, DRV, EFV та NVP.	Умовна	Дуже низька
Призначувана частота		
Після початкової оцінки ризику при постконтактній профілактиці ВІЛ-інфекції необхідно призначити 28-денний курс антиретровірусних препаратів.	Сильна	Дуже низька
Підтримка прихильності до курсу		
Розширене консультування щодо прихильності до курсу постконтактної профілактики ВІЛ слід проводити всім особам, які розпочинають курс.	Умовна	Помірна
Використання профілактики ко-тримоксазолом для лікування пов'язаних з ВІЛ інфекцій серед дорослих, підлітків та дітей		
Рекомендація	Сила рекомендації	Якість доказів
Дорослі (в тому числі вагітні жінки)^c		
Профілактику з ко-тримоксазолом рекомендовано при важкій або просунутій стадії клінічного захворювання на ВІЛ (стадія 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або при числі лімфоцитів CD4 ≤350 клітин/мм ³ . • У тих умовах, де значно поширені малярія та/або важкі бактеріальні інфекції, профілактику ко-тримоксазолом слід починати незалежно від числа лімфоцитів CD4 або стадії за класифікацією ВООЗ.	Сильна Сильна	Помірна Помірна

Керівництво щодо постконтактної профілактики ВІЛ та використання профілактики ко-тримоксазолом для лікування пов'язаних з ВІЛ інфекцій серед дорослих, підлітків та дітей		
Рекомендація	Сила рекомендації	Якість доказів
Профілактика з ко-тримоксазолом може бути припинена у дорослих (включаючи вагітних жінок) з ВІЛ-інфекцією, стан яких вважається клінічно стабільним при перебуванні на антиретровірусній терапії, які мають ознаки відновлення імунітету і пригнічення числа вірусів. У тих умовах, де значно поширені малярія та/або важкі бактеріальні інфекції, профілактику ко-тримоксазолом слід продовжувати незалежно від числа лімфоцитів CD4 або стадії за класифікацією ВООЗ.	Умовна Умовна	Низька Помірна
Немовлята, діти і підлітки^d		
Профілактику ко-тримоксазолом рекомендовано немовлятам, дітям та підліткам, які живуть з ВІЛ, незалежно від клінічного стану і стану імунної системи. Пріоритет слід надати всім дітям віком до 5 років незалежно від числа лімфоцитів CD4 або клінічної стадії, а також дітям з важкою або просунутою стадією клінічного захворювання на ВІЛ (клінічні стадії 3 або 4 за класифікацією ВООЗ) та/або дітям з числом лімфоцитів CD4 ≤ 350 клітин/мм³. - У тих умовах, де значно поширені малярія і/або важкі бактеріальні інфекції, профілактику ко-тримоксазолом слід продовжувати до зрілого віку, незалежно від надання антиретровірусної терапії. - В умовах з низьким рівнем поширеності малярії та бактеріальних інфекцій профілактику ко-тримоксазолом можна припинити у дітей віком 5 років і старших, які мають стабільний клінічний стан або пригнічену кількість вірусів і перебувають на антиретровірусній терапії протягом не менше 6 місяців, а кількість лімфоцитів CD4 у них становить >350 клітин/мм³.	Сильна Умовна Сильна	Висока Помірна Дуже низька
Немовлята, які були в контакті з ВІЛ		
Профілактику ко-тримоксазолом рекомендовано немовлятам, які були в контакті з ВІЛ, починаючи з 4-6-тижневого віку; її слід продовжувати доти, доки присутність ВІЛ-інфекції буде виключено за допомогою тесту на ВІЛ, для встановлення остаточного діагнозу після повного припинення грудного вигодовування.	Сильна	Дуже низька
LPV/r рекомендовано як пріоритетний третій препарат при постконтактній профілактиці ВІЛ серед дітей віком до 10 років. Відповідну альтернативну схему за віковою категорією можна визначити з-поміж ATV/r, RAL, DRV, EFV та NVP. <i>Коментар робочої групи: Робоча група виявила технічну помилку в цих реченнях (текст про постконтактну профілактику розміщено в розділі профілактики ко-тримоксазолом).</i>	Умовна	Дуже низька
Поєднана інфекція ВІЛ і ТБ		
Регулярну профілактику ко-тримоксазолом слід призначати всім ВІЛ-інфікованим особам з активною формою туберкульозу незалежно від числа клітин CD4.	Сильна	Висока

Дози антиретровірусних препаратів для дорослих та підлітків, що використовуються у постконтактній профілактиці	
Загальна назва	Доза
Тенофовір (TDF)	300 мг раз на день
Ламівудин (ЗТС)	150 мг двічі на день або 300 мг раз на день
Емтрицитабін (FTC)	200 мг раз на день

Лопінавір/ритонавір (LPV/r)	400 мг/100 мг двічі на день або 800 мг/200 мг раз на день
Атазанавір/ритонавір (ATV/r)	300 мг + 100 мг раз на день
Ралтегравір (RAL)	400 мг двічі на день
Дарунавір + ритонавір (DRV/r)	800 мг + 100 мг раз на день або 600 мг + 100 мг двічі на день
Ефавіренз (EFV)	600 мг раз на день

^b Спрощене дозування сприятливих для дітей твердих форм препаратів з фіксованою дозою рекомендованих пріоритетних АРВ-препаратів, що використовуються в постконтактній профілактиці ВІЛ-інфекції (дозування двічі на день для дітей)

Препарат	Дозування таблеток (мг)	Кількість таблеток за ваговою групою для прийому вранці (АМ) та ввечері (РМ)										Дозування таблеток для дорослих (мг)	Кількість таблеток за ваговою групою	
		3,0–5,9 кг		6,0–9,9 кг		10,0–13,9 кг		14,0–19,9 кг		20,0–24,9 кг			25,0–34,9 кг	
		АМ	РМ	АМ	РМ	АМ	РМ	АМ	РМ	АМ	РМ		АМ	РМ
AZT/ЗТС	Таблетка (розчинна) 60 мг/30 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	300/150	1	1

Спрощене дозування сприятливих для дітей твердих та рідких пероральних форм препаратів з фіксованою дозою рекомендованих пріоритетних АРВ-препаратів у постконтактній профілактиці ВІЛ-інфекції (дозування двічі на день для дітей)

Препарат	Дозування таблеток (мг) або пероральної	Кількість таблеток за ваговою групою для прийому вранці (АМ) та ввечері (РМ)										Дозування таблетки для дорослих	Кількість таблеток за ваговою групою	
		3,0–5,9 кг		6,0–9,9 кг		10,0–13,9 кг		14,0–19,9 кг		20,0–24,9 кг			25,0–34,9 кг	
		АМ	РМ	АМ	РМ	АМ	РМ	АМ	РМ	АМ	РМ		АМ	РМ

Тверді лікарські форми

ЗТС	Таблетка (розчинна) 30 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	150	1	1
AZT	Таблетка (розчинна) 60 мг	1	1	1,5	1,5	2	2	2,5	2,5	3	3	300	1	1
LPV/r	Таблетка (термостійка) 100 мг/25 мг	—	—	—	—	2	1	2	2	2	2	100/25	3	3

Рідкі лікарські форми

AZT	10 мг/мл	6 мл	6 мл	9 мл	9 мл	12 мл	12 мл	—	—	—	—	—	—	—
ЗТС	10 мг/мл	3 мл	3 мл	4 мл	4 мл	6 мл	6 мл	—	—	—	—	—	—	—
LPV/r*	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	—	—	—

* Сироп LPV/r не слід використовувати для недоношених дітей або для дітей віком до 2-х тижнів. Замість цього слід використовувати невірапін у такій дозі: 5 мл двічі на день (3,0–5,9 кг), 8 мл двічі на день (6,0–9,9 кг) і 10 мл двічі на день (10,0–13,9 кг), якщо сироп є в наявності; 1 таблетка двічі на день (3,0–5,9 кг), 1,5 таблетки двічі на день (6,0–9,9 кг) і 2 таблетки двічі на день (10,0–13,9 кг), якщо розчинні таблетки 50 мг є в наявності.

Коментар робочої групи: рекомендації щодо профілактики ко-тримоксазолом розглядаються в настанові з опортуністичних інфекцій.

ВСТУП

1.1. Довідкова інформація та контекст

Це Керівництво містить оновлені та нові рекомендації щодо застосування антиретровірусних (АРВ) препаратів і є другим доповненням Зведеного керівництва ВООЗ 2013 року щодо застосування антиретровірусних препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції. У центрі уваги Керівництва є профілактика ВІЛ-інфекції за рахунок спрощення та розширення постконтактної профілактики ВІЛ та профілактики опортуністичних інфекцій, з розширеним використанням ко-тримоксазолу для профілактики опортуністичних інфекцій поряд з важкими бактеріальними інфекціями й малярією.

1.2. Структура Керівництва

Керівництво має формат і структуру, аналогічні до Керівництва ВООЗ 2013 року з антиретровірусних препаратів; рекомендації подано в контексті безперервної медичної допомоги для всіх груп населення з оновленнями чинних розділів 5 та 8 Керівництва ВООЗ 2013 року з антиретровірусних препаратів (рис. 1.1).

Рекомендації, що містяться в Керівництві з застосування антиретровірусних препаратів 2013 року, спрямовані на ключові аспекти застосування АРВ-препаратів для лікування і профілактики ВІЛ серед усіх вікових груп та груп населення протягом безперервної медичної допомоги – від діагностики ВІЛ до догляду та лікування.

Розділ 5 Керівництва ВООЗ з застосування АРВ-препаратів 2013 року (1) підсумовує методи консультування і тестування на ВІЛ з посиланнями на наявні рекомендації ВООЗ. Крім того, в ньому узагальнено підходи до застосування АРВ-препаратів для профілактики передачі ВІЛ-інфекції (преконтактна профілактика і постконтактна профілактика ВІЛ і АРВ-препарати для профілактики серед серодискордантних пар) у контексті комплексної комбінованої профілактики ВІЛ з посиланнями на чинні керівні принципи ВООЗ. Попередні керівництва з постконтактної профілактики було опубліковано у 2007 році (2).

У розділі 8 Керівництва ВООЗ 2013 р. з застосування АРВ (1) наведено стислий виклад методів профілактики та лікування поширених опортуністичних інфекцій, пов'язаних з ВІЛ, інших поєднаних інфекцій та супутніх захворювань з посиланнями на чинні керівні принципи ВООЗ. Попередні рекомендації з застосування ко-тримоксазолу було опубліковано у 2006 році, а нові докази викликали необхідність оновлення (3).

Рисунок 1.1. Керівництва з АРВ-препаратів у контексті безперервної медичної допомоги



1.3. Обґрунтування для рекомендацій у цьому додатку

Ці рекомендації надають такі очікувані переваги.

- Рекомендації з застосування АРВ-препаратів подано в контексті безперервного процесу профілактики, лікування та догляду щодо ВІЛ.
 - Рекомендації спрямовані на застосування антиретровірусних препаратів для всіх вікових груп населення.
 - Нове та чинне керівництва проходять процес узгодження.
 - Зведене керівництво допомагає забезпечити зв'язок та узгодженість підходів у різних умовах, в яких можна надавати АРВ-препарати і супутні послуги.
 - Оновлення будуть більш своєчасними і всеосяжними.
- У Зведеному керівництві подано ключові клінічні, операційні та програмні результати нової науки і практики в застосуванні антиретровірусних препаратів, які будуть комплексно переглядатися кожні два роки, і оновлення, як-от це доповнення, будуть поширюватися в міру необхідності раз на два роки у проміжках часу між офіційними оновленнями.

1.4. Цілі

1.4.1. Постконтактна профілактика ВІЛ

У цьому розділі наводяться засновані на доказах рекомендації щодо забезпечення постконтактної профілактики для всіх груп населення (дорослих, підлітків та дітей), для всіх типів потенційного контакту (професійного і непрофесійного) в будь-яких умовах.

Конкретні рекомендації включають:

- пріоритетний вибір лікарських препаратів для дорослих та підлітків;
- пріоритетний вибір лікарських препаратів для дітей ≤ 10 років;
- методи призначення препаратів та допомогу в дотриманні схеми лікування.

Крім того, надаються практичні рекомендації з визначення прийнятності постконтактної профілактики і забезпечення подальшого тестування і зв'язку з послугами лікування та профілактики.

Обсяг рекомендацій обмежується схемами лікарських препаратів та методами їх призначення. Посилання на відповідні керівні принципи ВООЗ та інші джерела надаються з метою підтримки найкращих методів.

1.5. Цільова аудиторія

Ці рекомендації спрямовані на керівників національних програм з ВІЛ та осіб, які визначають політику, беруть участь в реалізації програм з ВІЛ та надання послуг з ВІЛ; також рекомендації становитимуть інтерес для таких груп та осіб:

- медичні працівники, які беруть участь у видачі АРВ-препаратів, препаратів для постконтактної профілактики, а також ко-тримоксазолу в країнах з низьким і середнім

рівнями доходу;

- установи, які беруть участь у закупівлі препаратів для АРТ, постконтактної профілактики та ко-тримоксазолу;
- розробники керівних принципів для служб охорони здоров'я, які беруть участь у видачі АРВ-препаратів, препаратів для постконтактної профілактики і ко-тримоксазолу (наприклад, програми з ВІЛ і служби невідкладної медичної допомоги);
- розробники керівних принципів для відповідних професійних спілок;
- партнери, які підтримують реалізацію послуг допомоги та лікування щодо ВІЛ-інфекції, та організації, що надають технічну та фінансову допомогу програмам допомоги та лікування щодо ВІЛ-інфекції в країнах з низьким і середнім рівнями доходу;
- організації, що працюють з жертвами сексуального насильства і ключовими групами населення (в частині рекомендацій з постконтактної профілактики ВІЛ).

1.6. Обсяг і компоненти

Ці рекомендації було розроблено з акцентом на ситуації з обмеженими можливостями системи охорони здоров'я і ресурсами та з високим ступенем поширення ВІЛ. Рекомендації описують варіанти постконтактної профілактики для запобігання поширенню ВІЛ-інфекції та профілактику за допомогою ко-тримоксазолу серед людей, пов'язаних з ВІЛ-інфекцією.

1.6.1. Вступні розділи

У розділі 1 описано фоновий контекст, обґрунтування і цілі рекомендацій, а також цільову аудиторію. У розділі 2 викладено методи і процеси розробки рекомендацій, а в розділі 3 – основні принципи.

1.6.2. Клінічні та оперативні рекомендації

Розділи 4 і 5 містять основні рекомендації, обґрунтування і фактичні дані стосовно постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції та застосування ко-тримоксазолу для профілактики опортуністичних і бактеріальних інфекцій та малярії. Ці два розділи додатково пояснюють і спрощено описують застосування цих препаратів для всіх груп населення та для всіх ситуацій.

2. МЕТОДИ

2.1. Загальні міркування

2.1.1. Оцінка фактичних даних

У рамках процесу розробки керівних принципів ВООЗ група розробки з керівництв формулює рекомендації, керуючись якістю наявних фактичних даних. Інші фактори, такі як цінності і переваги, витрати і здійсненність, також враховуються при визначенні обов'язковості рекомендацій.

2.1.2. Як інтерпретувати якість фактичних даних

Метод GRADE, прийнятий ВООЗ, використовується для розробки рекомендацій і визначає якість бази фактичних даних, як міру, до якої можна бути впевненим, що отримані з фактичних даних і повідомлені оцінки результату (бажаного або небажаного) є близькими до справжнього результату. Метод GRADE визначає чотири рівні якості фактичних даних (1-5) (Таблиця 2.1).

Таблиця 2.1. Значення чотирьох рівнів фактичних даних за методом GRADE

Якість фактичних даних	Обґрунтування
------------------------	---------------

Висока	Ми абсолютно впевнені, що справжній результат є близьким до його оцінки.
Помірна	Ми помірно впевнені в оцінці результату: справжній результат, ймовірно, є близьким до його оцінки, але існує ймовірність того, що він істотно відрізняється.
Низька	Наша впевненість в оцінці результату неповна: справжній результат може суттєво відрізнятися від його оцінки.
Дуже низька	У нас дуже мало впевненості в оцінці результату: справжній результат, ймовірно, істотно відрізняється від його оцінки.

2.1.3. Визначення обов'язковості рекомендації

Обов'язковість рекомендації відображає ступінь упевненості в комплексі рекомендацій, у тому, що бажані ефекти рекомендації переважають її небажані ефекти, виходячи з якості фактичних даних. Бажані результати (потенційні вигоди) можуть включати корисні результати для здоров'я (такі як зниження захворюваності на ВІЛ, захворюваності та смертності); зниження навантаження на окремих осіб та/або на медичні служби; потенційну економію витрат для окремих осіб, громад, програм та/або систем охорони здоров'я. Небажані результати (потенційна шкода) включають ті з них, які зачіпають окремих осіб, родини, громади або медичні служби. Шкідливі результати, які варто розглянути, включають використання ресурсів та фінансові витрати, пов'язані з виконанням рекомендацій, що ляжуть на програми, на надавачів медичних послуг або на пацієнтів; несприятливі клінічні результати (наприклад, резистентність до препаратів та їхня токсичність); правові наслідки, в яких деякі види практики є кримінальними злочинами.

Обов'язковість: рекомендація може бути або сильною або умовною (Таблиця 2.2).

Сильна рекомендація (за або проти) – це рекомендація, щодо якої є впевненість, що бажані наслідки при дотриманні рекомендації явно переважають її небажані наслідки.

Умовна рекомендація (за або проти) – це рекомендація, щодо якої якість фактичних даних може бути низькою або може стосуватися тільки певних груп або певних ситуацій, або ж робоча група експертів зробить висновок про те, що бажані ефекти дотримання рекомендації, ймовірно, переважають небажані ефекти або є тісно збалансованими, але робоча група експертів не впевнена щодо того, чи ці компроміси підходять до всіх ситуацій.

Застосування умовної рекомендації потрібно ретельно контролювати і скрупульозно оцінювати. Необхідні будуть подальші дослідження для прийняття рішення щодо невизначених питань, які, ймовірно, нададуть нові фактичні дані, що можуть змінити розрахунок балансу компромісів.

Цінності й переваги для кінцевих користувачів, здійсненність, витрати, а також врахування потенційних переваг і недоліків – усе це сприяє визначенню обов'язковості рекомендації.

Таблиця 2.2. Аспекти, які враховувалися при оцінці обов'язковості рекомендацій

Аспект	Обґрунтування
--------	---------------

Переваги і ризики	Коли розробляється нова рекомендація, бажані результати (переваги) необхідно порівняти з небажаними результатами (ризики), беручи до уваги будь-яку попередню рекомендацію або іншу альтернативу. Чим більша різниця на користь переваг у порівнянні з ризиками, тим більша ймовірність того, що розроблена рекомендація буде сильною.
Цінності й переваги (прийнятність)	Якщо рекомендація, ймовірно, буде широко прийнята або високо оцінена, цілком імовірно, що розроблена рекомендація буде сильною. Якщо ступінь мінливості високий або якщо є сильні причини, що рекомендований напрямок дій навряд чи буде прийнято, то, швидше за все, розроблена рекомендація буде умовною.
Витрати і фінансові наслідки	Зниження витрат (грошові засоби, інфраструктура, обладнання або людські ресурси) або підвищення економічної ефективності з більшою ймовірністю визначатимуть рекомендацію як сильну.
Здійсненність	Якщо захід можна реалізувати в тих умовах, де очікується найбільший вплив, то він підпадає під сильну рекомендацію.

2.2. Постконтактна профілактика ВІЛ

2.2.1. Джерела інформації

2.2.1.1. Огляд фактичних даних

Було проведено системні огляди ключових тем, на базі чого розроблено рекомендації щодо:

- дотримання постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції;
- типу призначення постконтактної профілактики (початковий комплекс чи призначення 28-денної схеми);
- переносності TDF + 3TC (або FTC) ВІЛ-негативними особами;
- переносності LPV проти ATV ВІЛ-інфікованими особами;
- переносності EFV ВІЛ-інфікованими особами;
- вибору АРВ-препаратів для постконтактної профілактики ВІЛ у дітей (у тому числі дані щодо безпечності та ефективності антиретровірусної терапії для ВІЛ-інфікованих дітей).

Щодо всіх системних оглядів було розроблено протокол і здійснено пошук в численних базах даних (Medline через PubMed, EMBASE, Кокранівська база даних системних оглядів, Lilacs, Конференція Міжнародного товариства зі СНІДу і Конференція з ретровірусів і опортуністичних інфекцій) без географічних або мовних обмежень. Відбір досліджень та отримання даних здійснювалися в двох примірниках, оцінювався ступінь ризику відхилень за допомогою встановлених методів для рандомізованих випробувань і наглядових досліджень. Оцінки результатів було зібрано в комплекс з використанням випадкових ефектів мета-аналізу там, де це було можливо. Фактичні дані було підсумовано за допомогою оцінки методом GRADE кожного питання PICO (група населення, захід, порівняння та наслідки) (Додаток 1).

2.2.1.2. Огляд фактичних даних

- Електронне опитування лікарів, які призначають лікування, та медичних працівників: було проведено електронне опитування медичних працівників, які призначали постконтактну профілактику дорослим, підліткам та дітям, з метою з'ясування переваг

щодо вибору лікарських засобів, що відпускаються за рецептом, та методів підтримки прихильності. Було проведено субдослідження серед медичних працівників, які приймали постконтактну профілактику, для визначення переваг.

- Ключові групи населення: було розглянуто та узагальнено дані, отримані під час співбесід з представниками ключових груп населення і зібрані для розробки рекомендацій ВООЗ щодо лікування ВІЛ-інфекції серед ключових груп населення. Було проведено обговорення у фокус-групах із секс-працівницями в Гані за підтримки FHI 360 та Центру прав людини і захисту в Гані.
- Загальне населення: було переглянуто літературу стосовно перешкод при призначенні лікування та завершенні постконтактної профілактики.

2.2.1.3. Здійсненість

З метою компіляції кількісних даних щодо вибору лікарських засобів було отримано та оцінено витрати на лікарські препарати і дані про їхню наявність, узяті з бази даних Механізму звітності за міжнародними цінами та з дослідження ВООЗ про резистентність до відповідних лікарських препаратів.

2.2.1.4. Декларація про інтереси

Усім експертам було запропоновано заповнити бланк декларації про інтереси, і відповідальний співробітник проаналізував відповіді. Жоден з членів Групи розробки принципів постконтактної профілактики або Групи зовнішнього контролю не заявив про будь-який конфлікт інтересів.

2.2.2. Процес розробки рекомендацій

Усі члени Групи розробки принципів схвалили питання і методи контролю фактичних даних для обґрунтування питань перед проведенням зустрічі. Було підготовлено системні огляди та стислий виклад фактичних даних, розповсюджені перед проведенням засідання Групи з розробки керівництв і представлені на засіданні. Фактичні дані було доповнено даними про цінності, переваги, здійсненість і витрати. Члени Групи з розробки керівництв визначили ступінь важливості результатів до початку засідання.

Запропоновані рекомендації було розглянуто за допомогою концепції «від фактичних даних до рішень» під наглядом методиста. Члени Групи з розробки керівництв досягли згоди щодо рекомендацій і практичних принципів. У тих випадках, коли було необхідне голосування, Група ухвалила, що для схвалення рекомендації необхідна більшість, що складалася з двох третин голосів.

3. КЕРІВНІ ПРИНЦИПИ

3.1. Підхід до охорони здоров'я населення

Ці рекомендації засновані на підході до охорони громадського здоров'я стосовно надання послуг з ВІЛ відповідно до Зведеного керівництва ВООЗ 2013 року з використання антиретровірусних препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції (1). Цей підхід спрямований на забезпечення максимально широкого доступу населення до високоякісних послуг та балансу між найкращими перевіреними стандартами медичної допомоги та їхньою здійсненістю.

Відповідно до цього підходу, людям необхідно пропонувати стандартну і спрощену постконтактну профілактику ВІЛ-інфекції, а також розширене і спрощене використання ко-тримоксазолу для запобігання пов'язаних з ВІЛ опортуністичних інфекцій, важких бактеріальних інфекцій і малярії (там, де це зазначено). При постконтактній профілактиці в разі

контакту зі значним ризиком передачі ту саму лікарську схему слід призначати незалежно від джерела контакту.

3.2. Заохочення до дотримання прав людини та справедливості у сфері охорони здоров'я

У контексті профілактики ВІЛ-інфекції (постконтактна профілактика) і профілактики опортуністичних інфекцій, пов'язаних з ВІЛ, ключові зобов'язання в галузі прав людини повинні забезпечувати право на найвищий досяжний рівень здоров'я, захищати від насильства і його наслідків та охороняти право на приватне життя і конфіденційність.

Необхідно втримувати рівновагу між захистом здоров'я населення і захистом індивідуальних прав людини.

Право на отримання постконтактної профілактики ВІЛ і профілактики ко-тримоксазолом для запобігання інфекціям, пов'язаним із ВІЛ, повинно спиратися на принципи рівності та недискримінації. Наприклад, особиста інформація щодо надання постконтактної профілактики або застосування ко-тримоксазолу для профілактики ВІЛ-інфекцій і тестування на ВІЛ повинна бути конфіденційною, і при будь-якій іншій медичній процедурі всі заходи повинні здійснюватися за принципом усвідомленої згоди. Якщо особа не має достатніх можливостей, щоб висловити свою згоду, рекомендації диктуються принципами догляду, як це визначено національними протоколами.

Препарати для постконтактної профілактики і ко-тримоксазол повинні пропонуватися безкоштовно всім, хто відповідає критеріям прийнятності.

3.3. Впровадження з огляду на місцевий контекст

У національних програмах з ВІЛ наполегливо рекомендується зазначити постконтактну профілактику і профілактику ко-тримоксазолом у комплексному національному стратегічному плані з ВІЛ і включити ці рекомендації у клінічні настанови. Під час впровадження рекомендацій, що містяться в цих настановах, слід враховувати місцевий контекст, епідеміологію, наявність ресурсів і потенціал системи охорони здоров'я.

4. ПОСТКОНТАКТНА ПРОФІЛАКТИКА ВІЛ

Додатковий розділ до Зведеного керівництва ВООЗ 2013 року щодо застосування антиретровірусних препаратів для лікування і профілактики ВІЛ-інфекції, Розділ 5 «Клінічні рекомендації щодо безперервної медичної допомоги: діагностика ВІЛ та АРВ-препарати для профілактики ВІЛ. Нові рекомендації з постконтактної профілактики ВІЛ».

4.1. Нові рекомендації з постконтактної профілактики ВІЛ

4.1.1. Передумови

АРВ-препарати призначають медичним працівникам для постконтактної профілактики після професійного контакту з ВІЛ з початку 1990-х років. Протягом останніх двох десятиліть постконтактну профілактику ВІЛ-інфекції було поширено на непрофесійні контакти, зокрема на незахищені статеві контакти, споживання ін'єкційних наркотиків і зазіхання сексуального характеру.

Попереднє керівництво, оприлюднене ВООЗ спільно з Міжнародною організацією праці (МОП) у 2007 році (1), базувалося на висновках експертів і стосувалося постконтактної профілактики ВІЛ серед дорослих після професійного контакту та насильства сексуального характеру. В керівництві рекомендувалося надання схем постконтактної профілактики, що склалися з двох або трьох препаратів, за результатами оцінки ризику контакту і

потенційного фону резистентності до лікарських засобів серед населення. Рекомендації щодо АРВ-препаратів для постконтактної профілактики відповідали тодішнім рекомендаціям ВООЗ з АРТ (2), в яких перевагу було надано зидовудину (AZT) і ламівудину (3TC).

Починаючи з 2007 року, рекомендації щодо використання основних антиретровірусних препаратів для профілактики і лікування ВІЛ-інфекції змінилися. Застосування деяких препаратів, зазначених у переліку як альтернативні препарати для постконтактної профілактики у 2007 році (ставудин і саквінавір), тепер уже не рекомендуються для АРТ. В останньому керівництві ВООЗ стосовно АРТ, оприлюдненому у 2013 році (3), перевагу надано тенофовіру дизопроксилу фумарату (TDF) і ламівудину (3TC) або емтрицитабіну (FTC) як основі для терапії першої лінії для дорослих та підлітків; узгодження схем АРТ для дорослих та дітей рекомендовано в усіх випадках, де це можливо.

У цьому керівництві подано оновлені рекомендації для схем постконтактної профілактики і практики призначення лікарських засобів. ВООЗ прагне максимально узгодити рекомендації з застосування АРВ-препаратів для постконтактної профілактики з поточними рекомендаціями щодо лікування ВІЛ-інфекції.

З огляду на необхідність підвищення ступеня засвоєння та завершення постконтактної профілактики, в цьому керівництві зроблено акцент на спрощенні, не розрізняються джерела контакту; натомість надано рекомендації для всіх типів контакту. Також надано рекомендації щодо спрощення практики призначення та підтримки прихильності.

4.1.2. Обґрунтування постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції

Фактичні дані на підтримку застосування АРВ-препаратів для постконтактної профілактики взято з досліджень на тваринах (4) та з дослідження окремих випадків серед медичних працівників (5), які показали, що АРВ-препарати можуть перешкодити встановленню хронічної ВІЛ-інфекції, якщо їх приймати невдовзі після контакту. Системні огляди ефективності профілактики після контакту дозволяють припустити, що застосування АРВ-препаратів як постконтактної профілактики після професійного і непрофесійного контакту знижує ризик інфікування ВІЛ, і таке застосування, ймовірно, буде економічно ефективним у групах з високим ризиком контакту (6, 7). Ефективність АРВ-препаратів у профілактиці ВІЛ-інфекції після контакту додатково підтверджується ефективністю АРВ-препаратів у профілактиці передачі ВІЛ від матері до дитини (8) і зовсім нещодавно було підтверджено ефективністю в прекоконтактній профілактиці (9).

Як і в разі будь-якого заходу з метою профілактики, ефективність у вирішальній мірі залежить від високого рівня прихильності до призначеного курсу і його завершення; проте отримані показники завершення наразі свідчать про переважно недостатню прихильність до постконтактної профілактики в більшості ситуацій (10, 11). Інші фактори, які можуть вплинути на ефективність постконтактної профілактики, включають терміни початку профілактики, ступінь ризику контакту і можливу резистентність до препаратів. З огляду на ці міркування, постконтактна профілактика за жодних умов не може вважатися ефективною на 100%, і тому її необхідно включити у ширшу стратегію запобігання інфікуванню ВІЛ та іншими гемотрансмісивними вірусами, включаючи вірус гепатиту В (HBV) та вірус гепатиту С (HCV).

4.1.3. Цілі

У цьому керівництві наведено засновані на доказах рекомендації щодо забезпечення постконтактної профілактики серед усіх груп населення (дорослих, підлітків та дітей), в усіх потенційних видах контактів (професійних і непрофесійних) у будь-яких умовах.

Конкретні рекомендації включають:

- пріоритетний вибір лікарських препаратів для дорослих та підлітків;

- пріоритетний вибір лікарських препаратів для дітей віком ≤ 10 років;
- методи призначення препаратів та допомогу в прихильності до лікування.

Крім того, наведено практичні рекомендації з визначення прийнятності постконтактної профілактики, забезпечення подальшого тестування і зв'язку з послугами лікування та профілактики.

Обсяг рекомендацій обмежується схемами лікарських препаратів та методами їхнього призначення. Посилання на відповідні керівництва ВООЗ та інші джерела надаються з метою підтримки найкращих методів.

4.1.3.1. Клінічне ведення постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції

Рекомендації з клінічного ведення, викладені в цьому розділі, призначені для всіх осіб, які вступають у контакт з потенційним джерелом ВІЛ. Підрозділ 4.11 дає додаткові вказівки щодо конкретних груп населення.

4.1.3.2. Стандарт медичної допомоги для осіб, які вступають у контакт з ВІЛ

Усіх осіб з можливим контактом з ВІЛ повинен обстежити кваліфікований медичний працівник. Головні компоненти клінічного протоколу включають оцінку механізму контакту та оцінку необхідності застосування постконтактної профілактики, обстеження будь-якої рани і первинну медичну допомогу (Рис. 4.1). Призначення постконтактної профілактики повинно базуватися на згоді, виходячи з розуміння ризиків та переваг, у тому числі після обговорення можливих побічних ефектів і важливості повного дотримання курсу постконтактної профілактики.

Базове тестування на ВІЛ та подальші дослідження повинні входити до клінічного протоколу, але вони не повинні затримувати призначення постконтактної профілактики в тих випадках, коли це виправдано. Можливий контакт з ВІЛ може призвести до значного занепокоєння в осіб, і тому їм може знадобитися консультаційна підтримка. Також слід підкреслити важливість первинної профілактики, яка має здійснюватися залежно від обставин. У випадках, які не вимагають постконтактної профілактики, особу, яка перебувала в контакті, слід проконсультувати стосовно обмеження майбутнього ризику контакту, і їй можна провести тестування на ВІЛ, якщо це необхідно.

Рисунок 4.1. Протокол допомоги особам, які вступали в контакт з ВІЛ



4.2. Визначення необхідності постконтактної профілактики

Практичні рекомендації

- *Постконтактну профілактику необхідно пропонувати і починати якомога раніше стосовно всіх осіб, які вступали у контакт з потенційною можливістю передачі ВІЛ-інфекції, а в ідеалі – протягом 72 годин^а.*

- *Оцінка необхідності профілактики повинна спиратися на ВІЛ-статус джерела (в тих випадках, коли це можливо) і може включати аналіз поширеності ВІЛ у популяції та місцевих епідеміологічних моделей^б.*

- *Контакти, які можуть служити підставою для постконтактної профілактики, включають:*

- *парентеральний контакт або контакт зі слизовою оболонкою (сексуальний контакт, потрапляння бризок в очі, ніс або в ротову порожнину);*

- *біологічні рідини, які можуть становити ризик передачі ВІЛ-інфекції: кров, слина із вмістом крові, грудне молоко, секретії статевих органів і цереброспинальна, амніотична, ректальна, перитонеальна, синовіальна, перикардіальна або плевральна рідини^с.*

- *Контакти, що не вимагають постконтактної профілактики, включають:*

- *ситуацій, коли особа, яка перебувала в контакті, вже є ВІЛ-інфікованою;*

- *ситуацій, коли встановлено, що джерело має негативний ВІЛ-статус;*

- *контакт з біологічними рідинами, які не несуть у собі значного ризику: слюзи, слина без вмісту крові, сеча, піт.*

а. Хоча постконтактну профілактику в ідеалі проводять протягом 72 годин після контакту, люди не завжди можуть отримати доступ до цих послуг протягом зазначеного часу. Надавачі медичних послуг повинні розглянути низку інших необхідних заходів і напрямлень, які повинні бути запропоновані клієнтам, котрі з'явилися після того, як 72 години уже минули.

б. В умовах високої поширеності ВІЛ або в умовах, коли відомо, що джерело може мати високий ступінь ризику інфікування ВІЛ, усі контакти можна розглядати на предмет постконтактної профілактики без проведення оцінки ризику.

с. Ці рідини несуть високий ризик інфікування ВІЛ, але наведений перелік не є вичерпним, і кожний випадок слід оцінювати в клінічних умовах, а медичні працівники повинні приймати рішення щодо того, наскільки серйозний ступінь ризику становив певний контакт.

4.2.1 Підтвердні фактичні дані

Дані, отримані в результаті досліджень на тваринах, показують, що ефективність постконтактної профілактики в запобіганні передачі залежить від часу (4, 12–15), і необхідно докласти всіх можливих зусиль, щоб забезпечити постконтактну профілактику якомога швидше після того, як стався контакт.

Оцінка ризику передачі фактично варіює залежно від груп населення, і її важко інтерпретувати через безліч супутніх чинників (16). За оцінками, ризик передачі ВІЛ-інфекції через статевий контакт коливається від 4 випадків на 10 000 випадків контактів з проникним вагінальним статевим актом до 138 випадків на 10 000 випадків з рецептивним анальним статевим актом (16).

Черезшкірний укол голкою, ймовірно, ризикований у 23 випадках на 10 000 випадків контакту з інфікованим джерелом (16). На ризик передачі можуть впливати різні чинники, зокрема наявність інших захворювань, що передаються статевим шляхом, або в джерела, або в особи, яка перебувала в контакті; вірусне навантаження ВІЛ у плазмі джерела, якщо відомо, що особа-джерело має ВІЛ-позитивний статус; і статус обрізання (17).

4.2.2. Оцінка ВІЛ-статусу особи, яка перебувала в контакті

Постконтактна профілактика не показана, якщо особа, яка перебувала в контакті, вже інфікована ВІЛ. Якщо виявиться, що особа, якій слід пройти постконтактну профілактику, вже ВІЛ-позитивна, її необхідно перенаправити до відповідних служб для оцінки необхідності призначення АРТ відповідно до національних рекомендацій.

Тестування на ВІЛ у контексті постконтактної профілактики повинно включати початкове тестування особи, яка перебувала в контакті. **Тестування на ВІЛ слід проводити з використанням діагностичних швидких тестів, які можуть надати остаточні результати в більшості випадків протягом двох годин, а часто – і протягом 20 хвилин.** Тестування на ВІЛ, як і в усіх інших ситуаціях, повинно бути добровільним, і згоду на тестування на ВІЛ необхідно отримувати за допомогою стандартного дотестового та післятестового консультування відповідно до національних та місцевих протоколів. Необхідно роз'яснити ризики і переваги тестування в настільки достатній мірі, щоб особа прийняла обґрунтоване рішення.

Оцінка ВІЛ-статусу особи, яка перебувала в контакті, не повинна бути перешкодою для призначення постконтактної профілактики. У надзвичайних ситуаціях, коли консультування і тестування на ВІЛ недоступні, але потенційний ризик інфікування ВІЛ є високим, або якщо особа, яка перебувала в контакті, відмовляється від початкового тестування, слід починати постконтактну профілактику і провести тестування на ВІЛ та консультування з питань ВІЛ якомога швидше.

Коментар робочої групи: на момент написання клінічної настанови в Україні обстеження особи на ВІЛ, з кров'ю чи біологічними матеріалами якої відбувся випадок контакту, пов'язаний з виконанням професійних обов'язків, проводиться згідно з наказом МОЗ України від 05.11.2013 р. № 955 «Про затвердження нормативно-правових актів щодо захисту від зараження ВІЛ-інфекцією при виконанні професійних обов'язків», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України від 20.11.2013 за № 1980/24512.

Обстеження проводиться згідно з вимогами Порядку добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію (протокол), затвердженого наказом МОЗ України від 19.08.2005 р. № 415, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 22.11.2005 р. за № 1404/11684, та Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, затвердженого наказом МОЗ України від 21.12.2010 р. № 1141, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 14.03.2011 р. за № 319/19057 (у редакції наказу МОЗ України від 17.09.2012 р. № 718).

Відповідно до наказу МОЗ України від 05.11.2013р. № 955, якщо результат дослідження на наявність антитіл до ВІЛ методом імуноферментного або хемілюмінесцентного аналізу неможливо отримати протягом 48 годин, проводиться дослідження на наявність антитіл до ВІЛ із застосуванням швидких тестів на ВІЛ.

Згідно з рекомендаціями CDC щодо постконтактної профілактики при професійних контактах з ВІЛ (Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis, 2013), тестування на ВІЛ особи, яка перебувала в контакті, проводиться з застосуванням швидких тест-систем 3-го або 4-го покоління з визначенням антитіл до ВІЛ або антигена ВІЛ/антитіл до ВІЛ.

Згідно з рекомендаціями CDC щодо постконтактної профілактики при непрофесійних контактах з ВІЛ (Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV – United States, 2016), при тестуванні на ВІЛ особи, яка перебувала в контакті, перевага надається швидким тест-

системам 4-го покоління.

4.2.3. Оцінка ВІЛ-статусу особи-джерела

Тестування на ВІЛ особи-джерела слід проводити з метою спрямування відповідних клінічних заходів та інформування особи, яка перебувала в контакті, і, якщо це можливо, інформування джерела про його ВІЛ-статус. Утім, початок постконтактної профілактики не слід відкладати до моменту отримання результатів тестування на ВІЛ джерела. В умовах поширеної епідемії ВІЛ-інфекції слушно припустити, що всі джерела з невідомим ВІЛ-статусом можуть являти собою ризик інфікування. Якщо визначено, що джерело є ВІЛ-позитивним, слід перенаправити його для отримання відповідного лікування та допомоги. Якщо встановлено, що джерело є ВІЛ-негативним, постконтактну профілактику необхідно припинити.

4.2.4. Призначення та видача препаратів для курсу постконтактної профілактики

28-денний курс АРВ-препаратів слід запропонувати та призначити після оцінки прийнятності постконтактної профілактики для особи. Відповідно до рекомендацій застосування АРТ, підготовлені медпрацівники, які не є лікарями, акушерки, медсестри та інші надавачі неклінічних медичних послуг можуть ініціювати призначення АРВ-препаратів для курсу постконтактної профілактики (3). Особи повинні бути інформованими про ризики та переваги постконтактної профілактики, і від них необхідно отримати усну згоду на прийом курсу профілактики. Кожна людина повинна бути поінформована про можливу взаємодію препаратів, можливі побічні ефекти і токсичність (Додаток 1). Заохочення прихильності має вирішальне значення для поліпшення показників завершення курсу профілактики, які в більшості груп населення, як правило, є низькими (11).

Коментар робочої групи: на момент написання клінічної настанови в Україні порядок призначення АРВ-препаратів для курсу постконтактної профілактики регламентується наказом МОЗ України від 05.11.2013 р. № 955 «Про затвердження нормативно-правових актів щодо захисту від зараження ВІЛ-інфекцією при виконанні професійних обов'язків».

Згідно з Додатком 2 цього наказу, за наявності показань до призначення медикаментозної постконтактної профілактики (МПКП) працівника, який мав випадок контакту з джерелом потенційного інфікування ВІЛ, пов'язаного з виконанням професійних обов'язків, відповідальна особа направляє до лікаря, який відповідає за призначення МПКП ЗОЗ, де стався випадок контакту з джерелом потенційного інфікування ВІЛ при виконанні професійних обов'язків, або до іншого ЗОЗ, що проводить таку профілактику.

МПКП проводять ЗОЗ, включені до переліку ЗОЗ, які проводять антиретровірусну терапію у відповідній адміністративно-територіальній одиниці та визначаються наказами Міністерства охорони здоров'я Автономної Республіки Крим, структурних підрозділів з питань охорони здоров'я обласних, Київської та Севастопольської міських державних адміністрацій.

4.3. Кількість АРВ-препаратів, що призначаються для курсу постконтактної профілактики

Рекомендації:

Схема постконтактної профілактики ВІЛ, яка містить два АРВ-препарати, є ефективною, але бажано, щоб вона містила три препарати.

(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Коментар робочої групи: згідно з рекомендаціями CDC щодо постконтактної профілактики при професійних контактах з ВІЛ (Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure

Prophylaxis, 2013) та рекомендаціями CDC щодо постконтактної профілактики при непрофесійних контактах з ВІЛ (Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV – United States, 2016), схема постконтактної профілактики включає **три** або більше АРВ-препаратів.

4.3.1. Передумови

У рекомендаціях ВООЗ з постконтактної профілактики, оприлюднених у 2007 році (1), було рекомендовано використовувати різні схеми постконтактної профілактики залежно від обставин, причому застосування двох препаратів було рекомендовано як стандарт, а додавання третього препарату було рекомендовано в умовах відомого ризику резистентності ВІЛ до АРВ-препаратів в особи-джерела або у спільноти. Пізніші національні настанови змістилися в бік рекомендацій щодо використання схеми з трьох препаратів для всіх, з огляду на наявність менш токсичних і краще переносних препаратів, труднощі в оцінці ризику розвитку медикаментозної резистентності та необхідність спрощення порядку призначення (18).

4.3.2. Обґрунтування і підтвердні фактичні дані

Було визнано, що необхідність спрощення порядку призначення постконтактної профілактики підвищила її доступність шляхом заохочення надання препаратів медичними працівниками, які не є фахівцями, та скоротила час на призначення курсу профілактики. Надання схеми з трьох препаратів АРВ усім особам, які її потребують, є одним зі способів спрощення порядку призначення шляхом усунення вимог для отримання інформації про ризик резистентності до препаратів. Надання трьох препаратів у рамках курсу постконтактної профілактики також узгоджується з рекомендаціями щодо АРТ, стандартом якої є терапія, заснована на комбінації трьох препаратів. Хоча додавання третього препарату підвищує потенційну токсичність, пов'язану з препаратами, повідомлялося про схожі показники завершення постконтактної профілактики зі схемами лікування, що містять два (19, 20) і три препарати (21, 22).

Можливі ситуації, коли для постконтактної профілактики доступні лише схеми з двома препаратами або коли ризик додаткової токсичності перевищує переваги. Це прийнятний варіант, який підтверджується фактичними даними, отриманими з результатів досліджень на тваринах із застосуванням постконтактної профілактики (23), а також інших заходів з профілактики на основі АРВ-препаратів, у тому числі запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини (8) і прекоконтактної профілактики (9).

4.4. Схеми лікування з застосуванням АРВ-препаратів при постконтактній профілактиці у дорослих та підлітків

Рекомендації

TDF + 3TC (або FTC) рекомендовано як пріоритетну основну схему при постконтактній профілактиці ВІЛ для дорослих та підлітків.

(Сильна рекомендація, низька якість доказів)

LPV/r або ATV/r рекомендовано як пріоритетний третій препарат при постконтактній профілактиці ВІЛ для дорослих та підлітків.

(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Якщо це можливо, то як альтернативні варіанти можна розглядати RAL, DRV/r або EFV.

4.4.1. Передумови

У попередньому керівництві ВООЗ було рекомендовано комбінацію AZT + 3TC як пріоритетну схему з двома препаратами (1), відповідно до тодішніх рекомендацій з АРТ (2). Відтоді

настанови АРТ еволюціонували в напрямі пріоритетності схеми TDF+3TC (або FTC), оскільки ця комбінація є більш безпечною, а зниження вартості препаратів зрівняло вартість цієї схеми з вартістю схеми AZT+3TC. Схема TDF+3TC (або FTC) є також пріоритетною для прекоконтактної профілактики.

4.4.2 Обґрунтування і підтвердні фактичні дані

Перевага схеми TDF+3TC (або FTC) для постконтактної профілактики підтверджується порівняльними даними рандомізованих досліджень АРТ і прекоконтактної профілактики та обсерваційних досліджень постконтактної профілактики. Три рандомізовані дослідження (24–26), в яких схему TDF+3TC (або FTC) було порівняно з AZT+3TC як АРТ першої лінії, виявили значно нижчий ризик припинення лікування через побічні ефекти при використанні TDF+3TC (або FTC) (відносний ризик (ВР) = 0,61; 95% довірчого інтервалу (ДІ) 0,51–0,72). Щодо прекоконтактної профілактики, то чотири рандомізовані контрольовані дослідження, в яких схема TDF+FTC порівнювалася з плацебо, не виявили статистично значущих відмінностей у ступені ризику важких побічних ефектів (ВР=0,99; 95% ДІ 0,84–1,16) (27–30).

Щодо постконтактної профілактики, то дані 15 досліджень містять інформацію для здійснення непрямих порівнянь AZT+3TC (12 досліджень) (22, 31–41) з TDF+3TC (або FTC) (три дослідження) (19, 42, 43). Узагальнені показники завершення курсу постконтактної профілактики становили 78% (95% ДІ 66,1–90,7%) в осіб, які отримували схему TDF+3TC (або FTC), і 59% (95% ДІ 47,2–70,4%) за схемою AZT+3TC. Ступінь припинення постконтактної профілактики через побічні ефекти був нижчим серед осіб, які приймали TDF+3TC (або FTC) (0,3%; 95% ДІ 0,0–1,1%), ніж серед тих, хто приймав AZT+3TC (3,2%, 95% ДІ 1,5–4,9%).

Рекомендація стосовно TDF+3TC (або FTC) є сильною рекомендацією, незважаючи на низьку якість доказів, через послідовності даних за різними застосованими схемами АРВ-препаратів та перевагу узгодження рекомендацій з постконтактної профілактики з рекомендаціями для АРТ, наскільки це було можливо.

Не зовсім чітким є вибір третього препарату для постконтактної профілактики для дорослих та підлітків. Десять досліджень надають інформацію про лопінавір/ритонавір (LPV/r), атазанавір/ритонавір (ATV/r), дарунавір/ритонавір (DRV/r) і ралтегравір (RAL) як третій препарат у курсі постконтактної профілактики з трьох препаратів (42–52). Малий обсяг вибірки і низька якість цих досліджень не дозволяють виділити якісь чіткі пріоритети, виходячи зі ступеня переносності і завершення профілактики, і вибір препаратів диктується вартістю, доступністю та вподобаннями.

Посилені препарати LPV/r або ATV/r є кращими, оскільки їх зараз рекомендують для використання в курсі АРТ і вони легко доступні в країнах з низьким і середнім рівнями доходів. Одне невелике неоприлюднене дослідження з застосування ATV/r з TDF+FTC для постконтактної профілактики було достроково зупинено, тому що в учасників було виявлено високий рівень поширеності жовтяниці. Останні опубліковані дослідження свідчать про гарну переносність, пов'язану з застосуванням RAL і DRV/r у постконтактній профілактиці, але ці дані недостатні і, що важливо, доступність цих препаратів залишається обмеженою в країнах з низьким і середнім рівнями доходів через їхню вищу вартість. Деякі новіші препарати, такі як долутегравір, рилпівірин, елвітегравір, мають перспективні характеристики, якщо вони застосовуються в рамках схеми постконтактної профілактики (наприклад, висока активність і переносність долутегравіру, гарна переносність рилпівіріну, зручна комбінована лікарська форма і переносність елвітегравіру), але з огляду на відсутність даних про постконтактну профілактику зараз неможливо надати будь-які рекомендації щодо їхнього застосування.

Ефавіренз (EFV) також було раніше рекомендовано для постконтактної профілактики, і він є

пріоритетним третім препаратом для АРТ першої лінії. EFV добре переноситься в схемах лікування, але має обмежену прийнятність для використання як постконтактна профілактика у ВІЛ-негативних осіб. Хоча дані про використання EFV у постконтактній профілактиці відсутні, існують побоювання щодо його призначення, пов'язаного з впливом на нервову систему та психіку на ранніх стадіях прийому серед ВІЛ-негативних осіб, які можуть мати тривогу, асоційовану з інфікуванням ВІЛ. З цих причин EFV також рекомендовано як альтернативний третій препарат для постконтактної профілактики.

У таблиці 4.1 наведено міркування щодо вибору третього препарату в постконтактній профілактиці серед дорослих та підлітків.

Таблиця 4.1. Характеристики варіантів вибору третього препарату для курсу постконтактної профілактики ВІЛ у дорослих та підлітків

	LPV/r	ATV/r	RAL	DRV/r	EFV
Частота припинення курсу постконтактної профілактики (10)	7%	21% ^a	2%	6%	Немає даних
Добова доза	Дві таблетки двічі на день ^b	Одна таблетка раз на день	Одна таблетка двічі на день	Одна таблетка раз або двічі на день	Одна таблетка раз на день
Наявність як термостабільного препарату	Так	Так	Так	Ні	Так
Доступність у країні (статус реєстрації)	Висока	Низька	Низька	Низька	Висока
Прийнятність надавачами медичних послуг	Висока	Висока	Висока	Висока	Низька
Наявність попередньо оцінених ВООЗ генеричних лікарських форм	Так	Так	Ні	Ні	Так

^a Дані існують лише для ATV/r у комбінації з AZT.

^b Одноразова денна доза може розглядатися як альтернатива для дорослих, але щодо дітей та підлітків необхідні додаткові дані.

4.4.3. Клінічні аспекти

Незважаючи на кращу переносність, прийом TDF пов'язаний з високим рівнем ниркової токсичності, особливо в осіб з фоновими нирковими захворюваннями або з відповідними факторами ризику. При прийомі АРТ слід уникати TDF, коли розрахункова швидкість клубочкової фільтрації становить <50 мл/хв, а також при призначенні особам з тривалим діабетом, неконтрольованою гіпертонією або нирковою недостатністю (3). Ці міркування менш важливі тоді, коли TDF застосовується в постконтактній профілактиці, оскільки тривалість його прийому становить 28 днів.

Існує також занепокоєння з приводу потенційного ризику загострення гепатиту серед осіб, інфікованих вірусом гепатиту В, під час припинення постконтактної профілактики на основі TDF, 3ТС або FTC, як це спостерігалось в осіб, які приймали АРТ (53, 54). Оцінка стану інфекції гепатиту В не повинна бути попередньою умовою для надання постконтактної профілактики на основі TDF, 3ТС або FTC, але в осіб зі встановленою активною інфекцією гепатиту В слід контролювати виникнення загострення гепатиту після припинення постконтактної профілактики на основі TDF, 3ТС або FTC, якщо прийом цих препаратів не триває задля лікування гепатиту В. Серед осіб з невідомим статусом гепатиту В і в умовах, де тестування на гепатит В легко доступне, особи, які розпочали постконтактну профілактику на основі TDF, 3ТС або FTC, повинні пройти тестування на виявлення активного гепатиту В і на необхідність подальшої терапії гепатиту В після припинення постконтактної профілактики.

Невірапін не слід використовувати для постконтактної профілактики у дорослих, підлітків і дітей старшого віку через ризик загрозливих для життя серйозних побічних ефектів у ВІЛ-негативних дорослих, які використовують цей препарат (55, 56).

У Таблиці 4.2 наведено дози АРВ-препаратів, рекомендованих для використання в курсі постконтактної профілактики серед дорослих та підлітків. Додаток 1 містить перелік потенційних побічних реакцій на лікарські препарати і приклади взаємодії препаратів. Щодо потенційних побічних реакцій, то ці дані отримано переважно при застосуванні антиретровірусних препаратів для лікування, і вони відображають як довгострокове, так і короткострокове використання.

Таблиця 4.2. Дози АРВ-препаратів для постконтактної профілактики ВІЛ у дорослих та підлітків

Загальна назва	Доза
Тенофовір (TDF)	300 мг раз на день
Ламівудин (3ТС)	150 мг двічі на день або 300 мг раз на день
Емтрицитабін (FTC)	200 мг раз на день
Лопінавір/ритонавір (LPV/r)	400 мг/100 мг двічі на день або 800 мг/200 мг раз на день ^a
Атазанавір/ритонавір (ATV/r)	300 мг + 100 мг раз на день
Ралтегравір (RAL)	400 мг двічі на день
Дарунавір + ритонавір (DRV/r)	800 мг + 100 мг раз на день або 600 мг + 100 мг двічі на день
Ефавіренз (EFV)	600 мг раз на день

^a Одноразова денна доза може розглядатися як альтернатива для дорослих але щодо дітей та підлітків необхідні додаткові дані.

4.5. Схеми АРВ-препаратів при постконтактній профілактиці у дітей віком ≤10 років

Рекомендації

AZT+3ТС рекомендовано як пріоритетну основну схему при постконтактній профілактиці ВІЛ у дітей віком 10 років і молодших.

Як альтернативні схеми можна розглядати ABC+3TC або TDF+3TC (або FTC).

(Сильна рекомендація, низька якість доказів)

LPV/r рекомендовано як пріоритетний третій препарат при постконтактній профілактиці ВІЛ у дітей віком до 10 років.

(Умовна рекомендація, дуже низька якість доказів)

Відповідний альтернативний третій препарат за віковою категорією можна визначити з-поміж ATV/r, RAL, DRV, EFV та NVP.

4.5.1. Передумови

Зараз не існує рекомендацій ВООЗ для схем АРВ-препаратів при постконтактній профілактиці серед дітей. У педіатричному керівництві щодо лікування дітей, які живуть з ВІЛ, рекомендовано застосовувати ABC+3TC як пріоритетну схему для дітей 3–10 років, а ABC+3TC і AZT+3TC рівною мірою рекомендовано для дітей віком 3 роки і молодших (3). TDF+3TC (або FTC) включено як альтернативний варіант для дітей віком від 3 років і старших, але таке використання є, як і раніше, обмеженим через побоювання з приводу можливої токсичності для кісток. Відсутність лікарських форм для дітей (з урахуванням їхнього віку) обмежує вибір схем, а узгодження рекомендацій щодо постконтактної профілактики з рекомендаціями щодо схем лікування та/або постконтактної профілактики для дорослих може мати значення в забезпеченні доступності і надійності системи закупівель для постконтактної профілактики.

4.5.2. Обґрунтування та підтвердні фактичні дані

Дані досліджень та рандомізованих випробувань у постконтактній профілактиці, які порівнюють схеми АРТ, підтверджують вибір препаратів для постконтактної профілактики серед дітей.

Системний огляд досліджень постконтактної профілактики виявив три перспективні когортні дослідження, в яких повідомляється про комбінацію AZT+3TC в рамках схеми постконтактної профілактики з двома препаратами, розрахованої на дітей: 64% (95% ДІ 41,2–86,8%) дітей завершили постконтактну профілактику і 4% (95% ДІ 0,4–8,6%) припинили її через побічні ефекти (57–59). Одне рандомізоване дослідження, в якому порівнювалися комбінації ABC+3TC і AZT+3TC в рамках АРТ першої лінії, не виявило жодної різниці в часі до настання першої серйозної побічної реакції при порівнянні двох груп (60); проте спостерігався один випадок реакції гіперчутливості, який вимагав припинення лікування в групі ABC+3TC. Не було знайдено даних рандомізованих досліджень, які б дозволяли здійснити пряме порівняння схем, що містять TDF+3TC (або FTC) та ABC або AZT. Загалом фактичні дані низької якості підтримують використання AZT+3TC як пріоритетної основи для постконтактної профілактики у дітей віком до 10 років.

Рекомендація на користь комбінації AZT+3TC є сильною, незважаючи на низьку якість доказів, з огляду на пріоритет в узгодженні вибору препаратів для постконтактної профілактики з вибором препаратів для АРТ, досвід у застосуванні цієї схеми для постконтактної профілактики серед дітей та її вартість. AZT і ABC зараз є найбільш часто використовуваними нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (НІЗТ) у складі терапії з трьох препаратів для дітей, які живуть з ВІЛ, а тверді розчинні таблетки в комбінації з 3TC представлено обома препаратами (лікарські форми TDF для дітей, як і раніше, переважно недоступні в більшості ситуацій).

Порівняльні дані про використання інгібіторів протеази (ІП), ненуклеозидних інгібіторів

зворотної транскриптази (ННІЗТ) або інгібіторів перенесення ланцюга інтегрази (ПІІ) як третього препарату для постконтактної профілактики або післяпологової профілактики відсутні. Таким чином, вибір третього препарату диктується даними системного огляду рандомізованих досліджень з АРТ, в яких порівнюються схеми на основі LPV/г та схеми на основі NVP для лікування дітей, які живуть з ВІЛ і раніше не проходили відповідної терапії (61). У цьому огляді було зроблено висновок про те, що схема, яка базується на LPV/г, перевершує схему, яка базується на NVP, бо припинення лікування в такій схемі відбувається в 1,8 раза рідше, ніж при використанні схеми на основі NVP (відносний ризик (ВР) 1,8, 95% ДІ 1,3–2,4); утім, не було ніякої різниці в частоті пов'язаних з препаратами побічних явищ (61). Стосовно дітей віком 3 роки і старших, які живуть з ВІЛ, рандомізоване контрольоване дослідження (62) не показало жодної різниці в пов'язаних з препаратами побічних явищах, які вимагають припинення лікування у групі з посиленням ПІ порівняно з групою ННІЗТ. Загалом, дуже низька якість доказів підтримує використання LPV/г як пріоритетного третього препарату для постконтактної профілактики для дітей віком до 10 років.

LPV/г – це ПІ, який найбільш часто застосовують у дітей, які живуть з ВІЛ, оскільки термостабільна лікарська форма є доступною для дітей старшого віку. Рідку лікарську форму для застосування серед дітей незабаром буде замінено твердою термостійкою формою (відомою як *sprinkles* – капсули з гранулами, які можна відкривати). На сьогоднішній день ATV і DRV недоступні у спільній генеричній формі з ритонавіром для застосування серед дітей. Крім того, на відміну від ННІЗТ (NVP <3 років і EFV >3-х років), LPV/г забезпечує повне вирівнювання за віковими групами та узгоджує рекомендації щодо третього препарату з рекомендаціями для підлітків і дорослих. Відсутність доступної лікарської форми RAL для дітей наразі обмежує використання цього препарату для постконтактної профілактики, незважаючи на його сприятливу ефективність і характер переносності (Таблиця 4.3).

Таблиця 4.3. Вибір третього препарату для курсу постконтактної профілактики ВІЛ у дітей віком ≤10 років

Коментар робочої групи: робоча група виявила технічну помилку: назва таблиці (Дози АРВ-препаратів для постконтактної профілактики ВІЛ у дорослих і підлітків) не відповідає її змісту.

	LPV/r	ATV/r	RAL	DRV/r	EFV	NVP
Частота припинення постконтактної профілактики (10)	Низька (використовується для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини)	Немає даних				Низька (використовується для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини)
Добова доза	Двічі на день	Раз на день	Двічі на день	Раз чи двічі на день	Раз на день	Двічі на день
Наявність у термостійкій лікарській формі, відповідній до віку	Так	Ні	Так	Ні	Так	Так
Доступність у країні	Висока	Низька	Низька	Низька	Висока	Висока

(статус реєстрації)					(>3 роки)	(всі вікові категорії)
Прийнятність надавачами медичних послуг	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока	Висока
Наявність прекваліфікованих ВООЗ генеричних лікарських форм	Так	Так	Ні	Ні	Так	Так
Вікові особливості	>14 днів	>3 місяці	>2 тижні	>3 роки	>3 місяці	<2 роки ^a

а Це вікове обмеження зумовлено побоюванням щодо серйозних побічних ефектів, пов'язаних з застосуванням цього препарату ВІЛ-негативними дорослими. Використання NVP було безпечним серед осіб, які перебували в контакт з ВІЛ, неінфікованих немовлят для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, але дані про безпечність за межами дитячого віку є неповними.

4.5.3. Клінічні аспекти

Було описано випадки асоційованої з AZT анемії серед немовлят, які перебували в контакт з ВІЛ та отримували післяпологову профілактику, та серед дітей, які живуть з ВІЛ та отримують AZT для лікування, хоча ці зміни були переважно незначними і тимчасовими (63). Реакцію гіперчутливості на ABC було описано у дітей європеїдної та азійської рас, які живуть з ВІЛ. Про дуже низьку частоту виникнення повідомлялося за результатами великого рандомізованого контрольованого дослідження, проведеного серед ВІЛ-позитивних дітей в африканських країнах (64).

Пероральну рідину LPV/г не слід використовувати для недоношених дітей або немовлят віком до 2 тижнів.

У цих випадках слід використовувати NVP, який широко використовується для немовлят, не інфікованих ВІЛ, для профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (8). Проте токсичність NVP за межами дитячого віку залишається незрозумілою, і проблеми навколо серйозних побічних ефектів, що спостерігалися у дорослих, які приймали NVP у рамках постконтактної профілактики, заважають використанню NVP для постконтактної профілактики серед дітей віком понад два роки.

У Додатку 1 описано токсичність, пов'язану з АРВ-препаратами, та спрощені схеми введення АРВ-препаратів для постконтактної профілактики серед дітей.

4.6. Частота призначення

Рекомендації

Після початкової оцінки ризику при постконтактній профілактиці ВІЛ-інфекції необхідно призначити 28-денний курс антиретровірусних препаратів.

4.6.1. Передумови

Дані, отримані в дослідженнях на тваринах (4), показують, що необхідно завершити повний курс (28 днів) прийому АРВ-препаратів у рамках постконтактної профілактики для того, щоб отримати максимальну користь від втручання і запобігти сероконверсії. Встановлені практики

відрізняються способами дозування АРВ-препаратів після початкової оцінки ризику. Часткові призначення, які часто називають початковими комплектами і які складаються з початкового набору лікарських препаратів (на 3–10 днів), використовуються як один зі способів забезпечення завершення консультування і тестування до того, як стануть ширше використовуватися швидкі методи тестування (1, 65).

Хоча фахівці в галузі охорони здоров'я, котрі не є лікарями, як і раніше, здійснюють часткові призначення в багатьох ситуаціях для швидкого початку постконтактної профілактики, перехід до призначення АРТ підготовленими медичними фахівцями, які не є лікарями, акушерками, медсестрами та іншими доклінічними надавачами медичних послуг, забезпечив достатню підтримку для всіх фахівців охорони здоров'я з метою початку і надання повного 28-денного курсу АРВ-препаратів для постконтактної профілактики.

4.6.2. Фактичні дані та обґрунтування рекомендації

Було проведено системне дослідження з метою оцінки зв'язку між частотою призначення і ступенем завершення постконтактної профілактики (66). Фактичні дані дуже низької якості, в яких порівнюються 54 обсерваційні дослідження, показали, що частка осіб, які завершили 28-денний курс постконтактної профілактики, була вищою серед тих, хто отримував повне призначення АРВ-препаратів на 28 днів при первинній оцінці (70%, 95% ДІ 56,7–77,3%), ніж серед тих, хто отримував часткові призначення (53%, 95% ДІ 44,4–82,2%). Частка відмов також була нижчою в дослідженнях, де повідомлялося про повне завершення 28-денного курсу: 11% (95% ДІ 5,3–17,5%) проти 22% (95% ДІ 16,7–28,1%) серед осіб, яким було призначено початковий комплекс.

Призначення повного курсу за первинною оцінкою можна вважати менш ресурсомістким, оскільки в більшості випадків воно може звести нанівець необхідність подальшого призначення. Забезпечення часткового призначення з необхідністю повернення на тимчасові подальші консультації вважається несправедливим для груп населення з обмеженим доступом до закладів охорони здоров'я.

Загалом початкові комплекси не рекомендовано як компонент рутинної постконтактної профілактики; необхідно забезпечити повний 28-денний курс рекомендованих антиретровірусних препаратів.

Рекомендація призначати повний 28-денний курс АРВ-препаратів після початкової оцінки ризику є сильною, попри дуже низьку якість доказів, з огляду на необхідність доведення до максимуму частки завершення курсу постконтактної профілактики і спрощення призначення для надавача медичних послуг і для пацієнта.

4.7. Стратегії підтримки прихильності

Рекомендації

Розширене консультування стосовно прихильності слід проводити всім особам, які розпочинають курс постконтактної профілактики ВІЛ.

(Умовна рекомендація, помірна якість доказів)

4.7.1. Передумови

Прихильність до повного 28-денного курсу АРВ-препаратів для постконтактної профілактики має вирішальне значення для його ефективності. Системний огляд опублікованих досліджень з постконтактної профілактики показує, що відсоток завершення курсу, як правило, низький (56%, 95% ДІ 50,9–62,2%) серед усіх груп населення і особливо – серед підлітків та осіб, які зазнали насильства сексуального характеру (11).

Тому заходи, спрямовані на підтримку прихильності і завершення повного курсу постконтактної профілактики, мають вирішальне значення. У керівництві ВООЗ з постконтактної профілактики ВІЛ 2007 року було запропоновано консультування як один з компонентів мінімального комплексу допомоги для постконтактної профілактики, а консультації щодо прихильності рекомендовано як доведений спосіб збільшення відсотка прихильності серед осіб, які живуть з ВІЛ і розпочинають АРТ (67). Перешкоди на шляху завершення постконтактної профілактики часто пов'язані з побічними ефектами, але інші перешкоди не були достатньо широко досліджено.

4.7.2. Фактичні дані та обґрунтування рекомендації

Було проведено системний аналіз опублікованих досліджень стосовно постконтактної профілактики, в яких порівнювалися заходи щодо підвищення прихильності до постконтактної профілактики серед ВІЛ-негативних дорослих, підлітків та дітей. Було визначено три рандомізовані контрольовані випробування (31,36,68), і в усіх трьох розширене консультування щодо прихильності порівнювалося зі стандартною терапією. Удосконалені заходи на підтримку прихильності, які було досліджено, включають базову оцінку індивідуальних потреб, консультування з питань прихильності, навчальні заняття і подальші телефонні дзвінки. Комбінована оцінка впливу на завершення повного курсу постконтактної профілактики показала тенденцію до зростання відсотка прихильності в тих випадках, коли було надано удосконалене консультування (співвідношення шансів (СШ) = 1,5, 95% ДІ 0,9–2,3). Консультування щодо прихильності додатково підтверджується дослідженнями на предмет АРТ (69,70). Також у керівництві ВООЗ з АРТ розглянуто альтернативні методи підвищення відсотка прихильності (3); вони можуть бути придатні для постконтактної профілактики (взаємна підтримка, попередження, текстові повідомлення, телефонні дзвінки та календарі), проте ефективність цих заходів стосовно ВІЛ-негативних осіб у контексті постконтактної профілактики не аналізувалася.

4.7.3. Міркування щодо програм

Надання удосконаленого консультування було визнано як більш ресурсомістке, і, можливо, воно потребуватиме більше часу, більшого обсягу ресурсів, у тому числі витрат на навчання персоналу, а також моніторингу результатів. Проте нинішні показники завершення курсу постконтактної профілактики є низькими практично в усіх ситуаціях, і необхідно розглянути методи поліпшення результатів. Подібно до звичайного консультування, забезпечення консультування з питань прихильності не повинно затримувати початок постконтактної профілактики. Медичні працівники, які вже беруть участь у консультуванні з питань прихильності і в навчанні пацієнтів, могли б долучитися до виконання цього завдання. Терміни початку постконтактної профілактики мають життєво важливе значення, і час, необхідний для будь-якого розширеного заходу стосовно прихильності, не повинен бути втрачений для призначення антиретровірусних препаратів.

4.8. Практика при можливих контактах за інших умов

4.8.1. Гепатити В і С

У більшості випадків контакту, особливо в умовах медичних закладів, ризик передачі гепатиту В і гепатиту С значно вищий, ніж ризик передачі ВІЛ-інфекції. Необхідно визначити терміни попередньої вакцинації проти гепатиту В і в разі потреби запропонувати нову вакцинацію згідно з відповідним до віку графіком національної імунізації (71). Специфічний імуноглобулін

проти гепатиту В захищає від інфекції шляхом пасивної імунізації, якщо його введено протягом короткого часу після контакту, і при його наявності слід розглянути можливість його введення невакцинованим або частково вакцинованим особам, на додаток до вакцинації.

Скринінг на гепатит С необхідно запропонувати відповідно до рекомендацій ВООЗ (72). Особи повинні отримати консультування щодо ризику інфікування гепатитом С, і в разі виникнення сероконверсії їх необхідно перенаправити для отримання спеціалізованої медичної допомоги.

Коментар робочої групи: на момент написання клінічної настанови специфічний імуноглобулін проти гепатиту В в Україні не зареєстровано.

4.8.2. Інфекції, що передаються статевим шляхом

Контакт з інфекціями, що передаються статевим шляхом, часто асоціюється з контактом з ВІЛ через статеві шляхи зараження. Скринінг, діагностика та пробне лікування інфекцій, що передаються статевим шляхом, повинні здійснюватися відповідно до затверджених рекомендацій (73–75).

4.8.3 Вагітність

Усім жінкам слід запропонувати пройти тест на вагітність як на початковому етапі, так і при подальшому догляді. Дівчатам та жінкам необхідно надати екстрену контрацепцію якнайшвидше і протягом 5 днів після статевого контакту (74, 75).

4.8.4. Правець

Особи, які отримали рани (укуси, садна або порізи), повинні пройти оцінку вакцинального статусу щодо правця; за необхідності їм слід запропонувати імунізацію згідно з рекомендаціями ВООЗ (76).

4.9. Подальші дії

4.8.1. Гепатити В і С

Наступний прийом осіб, яким було призначено курс постконтактної профілактики, повинен бути запланований для повторення тесту на ВІЛ через 3 місяці після контакту з ВІЛ. Обстеження особи в період 28-денного курсу не є суттєвим, але її потрібно заохочувати звертатися по допомогу, якщо вона відчуває побічні ефекти, що заважають приймати АРВ-препарати, або виникають проблеми з прихильністю. При будь-якому подальшому контакті з особою, якій було призначено курс постконтактної профілактики, слід підкреслювати важливість завершення повного 28-денного курсу, а також зниження майбутнього ризику інфікування ВІЛ. Якщо в ході постконтактної профілактики встановлено, що джерело є ВІЛ-негативним, прийом АРВ-препаратів можна припинити.

Коментар робочої групи: згідно з наказом МОЗ України від 05.11.2013 р. № 955 «Про затвердження нормативно-правових актів щодо захисту від зараження ВІЛ-інфекцією при виконанні професійних обов'язків», працівнику, який мав випадок контакту з джерелом потенційного інфікування ВІЛ, пов'язаного з виконанням професійних обов'язків, проводяться такі основні лабораторні дослідження: загальний аналіз крові з визначенням кількості еритроцитів, рівня гемоглобіну, кількості лейкоцитів, підрахунком лейкоцитарної формули та кількості тромбоцитів на початку МПКП, через 2 тижні, 4 тижні МПКП, а також за наявності клінічних показань; визначення біохімічних показників функції печінки: активність аланінамінотрансферази (АЛТ) та рівень білірубіну крові на початку МПКП, через 2 тижні, 4

тижні МПКП, а також за наявності клінічних показань; визначення азоту сечовини та креатиніну сироватки крові, розрахунок кліренсу креатиніну на початку МПКП, через 2 тижні, 4 тижні МПКП, а також за наявності клінічних показань; основні серологічні тести на наявність інфекцій, зумовлених вірусами гепатитів С і В (анти-ВГС і HBsAg) на початку ПКП. За результатами лабораторних досліджень лікар-інфекціоніст призначає МПКП та проводить моніторинг побічних реакцій на лікарські засоби.

Повторний огляд працівника, якому призначено МПКП, проводиться через 48–72 години від її початку з метою оцінки його самопочуття та відстеження ознак непереносності антиретровірусних лікарських засобів. У разі необхідності надається психологічна підтримка.

Відповідно до рекомендацій CDC щодо постконтактної профілактики при професійних контактах з ВІЛ (Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis, 2013) та рекомендацій CDC щодо постконтактної профілактики при непрофесійних контактах з ВІЛ (Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual, Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV – United States, 2016), обстеження особи, яка перебувала в контакті (загальний аналіз крові, визначення АЛТ, АСТ та креатиніну) проводиться при зверненні та через 2 тижні після початку МПКП. Подальше обстеження може бути рекомендовано в разі виявлення аномалій.

4.9.1. Тестування на ВІЛ

Усім особам, які потенційно можуть бути інфіковані ВІЛ, слід рекомендувати тестування на ВІЛ через 3 місяці після контакту. Подальше тестування після має відбуватися відповідно до рекомендацій ВООЗ з повторного тестування і консультування (77), і воно може бути виправданим для осіб з негативним результатом тесту на ВІЛ, які:

- мають поведінку, пов'язану з постійним високим ризиком контакту з ВІЛ;
- здатні визначити конкретний випадок контакту з ВІЛ протягом останніх трьох місяців;
- є вагітними та проживають в умовах, де поширена епідемія ВІЛ-інфекції;
- мають невизначений ВІЛ-статус.

Коментар робочої групи: згідно з наказом МОЗ України від 05.11.2013 р. № 955 «Про затвердження нормативно-правових актів щодо захисту від зараження ВІЛ-інфекцією при виконанні професійних обов'язків», тестування на ВІЛ проводиться не пізніше ніж у перші 5 днів після звернення, а потім – через 6 тижнів, 12 тижнів та 6 місяців після контакту, навіть якщо прийнято рішення не проводити МПКП.

Відповідно до рекомендацій CDC щодо постконтактної профілактики при професійних контактах з ВІЛ (Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis, 2013), тестування на ВІЛ особи, яка перебувала в контакті, проводиться при зверненні, а потім – через 6 тижнів, 12 тижнів та 6 місяців після контакту. Якщо для обстеження застосовуються тест-системи 4-го покоління (з визначенням антигену/антитіл), тестування контактної особи рекомендується в подальшому через 6 тижнів та 4 місяці після контакту. Розширене спостереження до 12 місяців рекомендується у випадку інфікування ВГС від особи-джерела з коінфекцією ВІЛ/ВГС.

Згідно з рекомендаціями CDC щодо постконтактної профілактики при непрофесійних контактах з ВІЛ (Updated Guidelines for Antiretroviral Postexposure Prophylaxis After Sexual,

Injection Drug Use, or Other Nonoccupational Exposure to HIV – United States, 2016), тестування на ВІЛ проводиться при зверненні особи, контактної з ВІЛ, а потім – через 4-6 тижнів і 3 місяці після контакту. Якщо в особи, контактної з ВІЛ, відбулась сероконверсія щодо вірусного гепатиту С, тестування на ВІЛ рекомендовано додатково через 6 місяців після контакту.

4.9.2. Зв'язок з доглядом та лікуванням при ВІЛ-інфекції

Особи з діагнозом ВІЛ після курсу постконтактної профілактики повинні бути перенаправлені на лікування та догляд якомога швидше після отримання позитивного результату тесту на ВІЛ, відповідно до рекомендацій ВООЗ (3) і національних настанов. Будь-якій особі-джерелу з підтвердженням ВІЛ-позитивним статусом слід забезпечити перенаправлення на відповідні програми лікування.

4.10. Профілактика

Частий контакт з ВІЛ можливий в багатьох ситуаціях. В усіх сценаріях необхідно оцінити характер контакту особи і підкреслити важливість первинної профілактики.

У ситуаціях частих ризикованих контактів варто запропонувати преконтактну профілактику. В керівництві ВООЗ (78) рекомендовано надавати преконтактну профілактику чоловікам, які мають статеві контакти з чоловіками, в рамках комплексу заходів з профілактики. Обговорення преконтактної профілактики як одного з варіантів профілактики також може бути доцільним для інших груп населення після проведення індивідуальної оцінки. В усіх випадках слід також враховувати та обговорювати весь спектр стратегій профілактики.

4.10.1. Вторинна профілактика при постконтактній профілактиці

Консультування з метою зниження ризику подальшої передачі ВІЛ-інфекції необхідне для запобігання передачі інфекції статевим партнерам і дітям від матерів-годувальниць (див розділ 4.11.1.3). Консультування щодо зниження ризику повинно включатися до кожної консультації, яка надається особі. Також слід обговорювати використання презервативів і безпечні практики споживання ін'єкційних наркотиків з метою запобігання вторинній передачі. Слід уникати донорства крові протягом періоду постконтактної профілактики після можливого контакту з ВІЛ, а також протягом періоду очікування результату тестування на ВІЛ.

4.11. Міркування щодо конкретних груп населення

4.11.1. Працівники охорони здоров'я

Медичні працівники зазнають значного ризику інфікування ВІЛ, гепатитом В і гепатитом С через професійні контакти. Повідомлення про частоту контактів можуть бути заниженими, і необхідно докладати всіх зусиль до того, щоб заохочувати медичних працівників повідомляти про ризикований контакт керівникам. Первинні поради щодо профілактики повинні включати універсальні запобіжні заходи і безпечні методи ін'єкцій для запобігання травмам і вторинній передачі відповідно до політики щодо ВІЛ на робочому місці (79). В умовах медичних закладів ризик передачі гепатиту В і гепатиту С значно вищий, ніж ризик передачі ВІЛ-інфекції, і необхідно розглянути можливість застосування інших заходів, зокрема планову вакцинацію проти гепатиту В і застосування специфічного імуноглобуліну проти гепатиту В у відповідних випадках після контакту. При наданні подальшої допомоги медичним працівникам необхідно дотримуватися конфіденційності, а звітність і ведення документації повинні здійснюватися відповідно до національної політики з охорони здоров'я (80).

4.11.2. Особи, які зазнали зазіхань сексуального характеру

Жінки, які зазнали насильства з боку статевго партнера, повинні отримувати постконтактну профілактику в рамках ширшого комплексу послуг медичної допомоги та догляду, зокрема оперативну допомогу, екстрену контрацепцію та профілактику захворювань, що передаються статевим шляхом, у поєднанні з психологічною допомогою відповідно до нещодавно оновлених рекомендацій ВООЗ (81). Стосовно інших осіб, які зазнали сексуального насильства, в тому числі чоловіків, дітей та підлітків, необхідно розглядати їхні психологічні проблеми в поєднанні з постконтактною профілактикою в рамках стандартного комплексу послуг. Необхідно вжити заходів для забезпечення перенаправлення до відповідних послуг і залучення групи лікарів різного профілю в поєднанні з підтримкою прихильності.

4.11.3. Інші міркування

4.11.3.1. Вагітні жінки та жінки, що годують грудьми

Жодна з наявних схем АРВ-препаратів, рекомендованих для постконтактної профілактики, не протипоказана вагітним жінкам. Годування грудьми не повинно бути протипоказанням при постконтактній профілактиці, але з матір'ю необхідно обговорити ризики і переваги продовження грудного вигодовування в ситуації, коли ступінь ризику передачі ВІЛ-інфекції невідомий.

4.11.3.2. Діти

Тестування на ВІЛ немовлят і дітей повинно проводитися відповідно до керівництва ВООЗ з тестування на ВІЛ (3, 82) – проведення серологічного тесту з подальшим тестом на вірусологічне підтвердження для дітей віком <18 місяців. Якщо немовля має ВІЛ-негативний статус, але існує можливість його зараження від матері, повторний тест необхідно провести через 6 тижнів або пізніше після того, як грудне вигодовування буде закінчено.

Інформована згода одного з батьків або опікуна потрібна при всіх тестуваннях та пропозиціях щодо постконтактної профілактики стосовно немовлят і дітей. У дозуванні лікарських форм АРВ-препаратів на основі ваги тіла слід керуватися керівництвом ВООЗ з АРТ (Додаток 1) (3). Діти, які зазнали сексуального насильства, також повинні отримувати профілактику інфекцій, що передаються статевим шляхом, та екстрену контрацепцію.

4.11.3.3. Підлітки

Перешкодою для тестування на ВІЛ визнано вимогу отримання згоди батьків стосовно підлітків, особливо у випадках сексуального насильства. Тестування на ВІЛ повинно проводитися відповідно до національної політики щодо надання згоди та відповідно до принципів догляду в рамках місцевого контексту країни (83). Підтримка прихильності є одним з пріоритетів з огляду на оприлюднені дані про низькі показники завершення курсу.

4.12. Науково-дослідницькі прогалини

У Таблиці 4.4 наведено ключові пріоритети в галузі досліджень, виявлені в процесі розробки цього керівництва.

Таблиця 4.4. Пріоритети наукових досліджень щодо застосування антиретровірусних препаратів як постконтактної профілактики ВІЛ-інфекції

	LPV/r
Доступ	- Розуміння перешкод для доступу до постконтактної профілактики всіх груп населення - Можливість проведення і результати надання постконтактної

	профілактики в різних медичних закладах, у тому числі надавачами медичної допомоги, які не є лікарями
Вибір препаратів	- Дослідження з метою отримання інформації для майбутнього вибору АРВ-препаратів для дорослих, підлітків та дітей - Ефективність у запобіганні інфекції, в тому числі з урахуванням рівня проникнення АРВ-препаратів у цервікальні, вагінальні та анальні тканини - Моніторинг токсичності - Порівняння взаємодії препаратів - Характеристики резистентності та вибір схеми лікування - Взаємодія препаратів, специфічних для постконтактної профілактики - Потенційні можливості використання нових АРВ-препаратів (долутегравір, рилпівірин, низькі дози EFV, елвітегравір, маравірок і вікравірок) для постконтактної профілактики - Ризик спалахів гепатиту В, пов'язаний з короткочасним використанням TDF, 3TC і FTC
Прихильність	- Оптимальні заходи підтримки прихильності, в тому числі конкретні заходи, спрямовані на групи населення з високим ризиком недостатньої прихильності - Вплив необхідності прийому таблетки на прихильність до курсу постконтактної профілактики
Подальші дії	- Оптимальні стратегії тестування в подальших заходах у зв'язку з ВІЛ та інші види впливу - Стратегії й наслідки переходу від постконтактної профілактики до прекоконтактної профілактики - Практика переривання постконтактної профілактики

4.13. Настанови для керівників програм: здійснення ключових рекомендацій

Рішення щодо впровадження цих рекомендацій повинні бути здійснені в рамках прозорого, відкритого і обґрунтованого процесу. В національних програмах слід врахувати питання про зв'язок з наявними технічними робочими групами з питань ВІЛ-інфекції для підтримки оновлення, узагальнення та поширення нових настанов стосовно постконтактної профілактики. Роль основної групи може включати огляд наявної практики та результатів, пов'язаних з постконтактною профілактикою; тлумачення глобальних та локальних фактичних даних, пов'язаних з новими рекомендаціями в рамках місцевих умов; визначення питань реалізації, таких як витрати, людські ресурси і вимоги до інфраструктури, а також шляхів їх вирішення.

Глобальні й національні зобов'язання вимагають забезпечення лікування та профілактики ВІЛ для всіх, хто цього потребує, відповідно до принципів прав людини, недискримінації, відповідальності та участі. Також слід дотримуватися основних етичних принципів справедливості, рівності і терміновості в процесі перегляду та адаптації керівництва. Формування ефективної і справедливої політики означає, що необхідно спрямовувати стратегії на всебічне усунення перешкод у доступі до тестування, профілактики і лікування, особливо тих, з якими стикаються ключові групи населення.

Необхідно визначити потреби в коштах, у людських ресурсах та інші наслідки для системи охорони здоров'я стосовно реалізації цих оновлених рекомендацій, щоб виявити наявні ресурси та системи, а також визначити галузі, які вимагають додаткових інвестицій.

Аналіз витрат та їхньої ефективності може допомогти у прийнятті обґрунтованих рішень щодо вибору лікарських препаратів. ВООЗ опублікувала технічні керівництва з підтримки планового переходу до нових схем АРТ, і багато рекомендацій також стосуються змін у прийомі препаратів при постконтактній профілактиці (82).

У плані реалізації необхідно чітко визначити комплекс заходів, яких необхідно вжити протягом певного періоду часу, щоб досягти намічених результатів, з чітким розподілом праці між усіма зацікавленими сторонами, які беруть участь у реалізації програм, зокрема надавачами послуг, не пов'язаними з ВІЛ-інфекцією, які беруть участь у забезпеченні постконтактної профілактики (особливо екстрених служб).

4.14. Моніторинг та оцінка

Моніторинг та оцінка допоможуть керівникам програм визначити ефективність надання постконтактної профілактики, виявити, де саме трапляються проблеми на шляху від оцінки прийнятності для профілактики до подальшого спостереження після постконтактної профілактики, і розробити ефективні механізми для поліпшення формування програм. Моніторинг індивідуальних результатів та результатів груп населення, в тому числі побічних реакцій та сероконверсії як результату невдалої постконтактної профілактики, також має важливе значення для оцінки впливу постконтактної профілактики. Дані можна отримати різними способами, в тому числі це можуть бути дані, які регулярно надходять від усіх закладів або дозорних ділянок; дані обстеження груп населення; дані спостережень; зауваження щодо когорт осіб, до яких прийнято застосовувати постконтактну профілактику; дані періодичної оцінки. Якісні дослідження можуть бути цінним доповненням до регулярного збору даних для отримання інформації про перешкоди в доступі до постконтактної профілактики та її завершенні з точки зору бенефіціарів.

Збір даних повинен увійти в інші системи збору даних та бути пов'язаним з національними реєстрами. Національний реєстр впливу, призначень постконтактної профілактики і відповідних результатів дозволить провести оцінку нових рекомендацій та переглянутої політики. ВООЗ надала рекомендації з моніторингу та оцінки застосування АРВ-препаратів, включаючи моніторинг їхньої токсичності й резистентності до препаратів (82).

Інформація, що зберігається в системах ведення даних, повинна бути конфіденційною. У Додатку 1 наведено запропоновані ключові індикатори для оцінки інтеграції постконтактної профілактики в рамках програм з ВІЛ.

Літературні джерела

Вступ

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/download/en>, accessed 18 November 2014).
2. Post-exposure prophylaxis to prevent HIV infection: joint WHO/ILO guidelines on post-exposure prophylaxis (PEP) to prevent HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2007 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/post-exposure-prophylaxis/en>, accessed 18 November 2014).
3. 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/plhiv/ctx/en>, accessed 18 November 2014).

Методи

1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008;336:924–6.
2. Andrews JC, Schunemann HJ, Oxman AD, Pottie K, Meerpohl JJ, Coello PA et al. GRADE guidelines: 15. Going

from evidence to recommendation – determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol.* 2013;66:726–35.

3. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J et al. GRADE guidelines. 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:401–6.

4. GRADE Working Group [website]. GRADE Working Group; 2014 (www.gradeworkinggroup.org, accessed 18 November 2014).

5. WHO handbook for guideline development. Geneva: World Health Organization; 2012 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf, accessed 18 November 2014).

Керівні принципи

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/download/en>, accessed 18 November 2014).

Постконтактна профілактика інфікування ВІЛ

1. Post-exposure prophylaxis to prevent HIV infection: joint WHO/ILO guidelines on post-exposure prophylaxis (PEP) to prevent HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2007 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/post-exposure-prophylaxis/en>, accessed 18 November 2014).

2. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2006 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>, accessed 18 November 2014).

3. 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 18 November 2014).

4. Tsai CC, Follis KE, Sabo A, Beck TW, Grant RF, Bischofberger N et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl)adenine. *Science.* 1995;270:1197–9.

5. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, Srivastava PU, Marcus R, Abiteboul D et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *N Engl J Med.* 1997;337:1485–90.

6. Young TN, Arens FJ, Kennedy GE, Laurie JW, Rutherford GW. Antiretroviral post-exposure prophylaxis (PEP) for occupational HIV exposure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(1):CD002835.

7. Bryant J, Baxter L, Hird S. Non-occupational postexposure prophylaxis for HIV: a systematic review. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2009;13:iii, ix–x, 1–60.

8. Siegfried N, van der Merwe L, Brocklehurst P, Sint TT. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD003510.

9. Okwundu CI, Uthman OA, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7):CD007189.

10. Ford N, Shubber Z, Irvine C, Vitoria M, Doherty M. Adherence to post exposure prophylaxis: where do losses occur? Poster presentation TUPE154 [Internet]. Melbourne, Australia; 2014 (<http://www.aids2014.org/webcontent/file/pag/Posters/Tuesday/Tuesday.pdf>, accessed 18 November 2014).

11. Ford N, Irvine C, Doherty M, Vitoria M, Baggaley R, Shubber Z. Variation in adherence to post exposure prophylaxis by exposure type: a meta-analysis. Poster presentation TUPE154. Melbourne, Australia; 2014. (<http://www.aids2014.org/webcontent/file/pag/Posters/Tuesday/Tuesday.pdf>, accessed 18 November 2014).

12. Otten RA, Smith DK, Adams DR, Pullium JK, Jackson E, Kim CN et al. Efficacy of postexposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *J Virol.* 2000;74:9771–5.

13. Tsai C-C, Emau P, Follis KE, Beck TW, Benveniste RE, Bischofberger N et al. Effectiveness of postinoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus SIVmne infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *J Virol.* 1998;72:4265–73.

14. Bottiger D, Johansson N-G, Samuelsson B, Zhang H, Putkonen P, Vrang L et al. Prevention of simian immunodeficiency virus, SIVsm, or HIV-2 infection in cynomolgus monkeys by pre-and postexposure administration of BEA-005. *AIDS.* 1997;11:157–62.

15. Martin LN, Murphey-Corb M, Soike KF, Davison-Fairburn B, Baskin GB. Effects of initiation of 3'-azido,3'-deoxythymidine (zidovudine) treatment at different times after infection of rhesus monkeys with simian immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 1993;168:825–35.

16. Patel P, Borkowf CB, Brooks JT, Lasry A, Lansky A, Mermin J. Estimating per-act HIV transmission risk: a systematic review. *AIDS.* 2014;28:1509–19.

17. Benn P, Fisher M, Kulasegaram R on behalf of the BASHH, PEPSE Guidelines Writing Group Clinical Effectiveness Group. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure (2011). *Int J STD AIDS.* 2011;22:695–708.

18. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW et al. Updated US Public Health Service

- guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* 2013;34:875–92.
19. Mayer KH, Mimiaga MJ, Cohen D, Grasso C, Bill R, VanDerwarker R et al. Tenofovir DF plus lamivudine or emtricitabine for nonoccupational postexposure prophylaxis (NPEP) in a Boston Community Health Center. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:494–9.
 20. Okulicz JF, Murray CK. Evaluation of HIV postexposure prophylaxis for occupational and nonoccupational exposures at a deployed U.S. military trauma hospital. *Mil Med.* 2012;177:1524–32.
 21. Grime PR, Ris L, Binns C, Carruthers JR, Williams S. Pan-Thames survey of occupational exposure to HIV and the use of post-exposure prophylaxis in 71 NHS trusts. *J Infect.* 2001;42:27–32.
 22. Wang SA, Panlilio AL, Doi PA, White AD, Stek M, Saah A. Experience of healthcare workers taking postexposure prophylaxis after occupational HIV exposures: findings of the HIV Postexposure Prophylaxis Registry. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2000;21:780–5.
 23. Garcia-Lerma JG, Cong ME, Mitchell J, Youngpairoj AS, Zheng Q, Masciotra S et al. Intermittent prophylaxis with oral Truvada protects macaques from rectal SHIV infection. *Sci Transl Med.* 2010;2:14ra4.
 24. Campbell TB, Smeaton LM, Kumarasamy N, Flanigan T, Klingman KL, Firnhaber C et al. Efficacy and safety of three antiretroviral regimens for initial treatment of HIV-1: a randomized clinical trial in diverse multinational settings. *PLoS Med.* 2012;9:e1001290.
 25. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, Pozniak AL, Gazzard B, Campo RE et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz versus. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med.* 2006;354:251–60.
 26. Rey D, Hoen B, Chavanet P, Schmitt MP, Hoizey G, Meyer P et al. High rate of early virological failure with the once-daily tenofovir/lamivudine/nevirapine combination in naive HIV-1-infected patients. *J Antimicrob Chemother.* 2008;63:380–8.
 27. 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.
 28. 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;367:411–22.
 29. 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;367:423–34.
 30. 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;363:2587–99.
 31. Abrahams N, Jewkes R, Lombard C, Mathews S, Campbell J, Meel B. Impact of telephonic psycho-social support on adherence to post-exposure prophylaxis (PEP) after rape. *AIDS Care.* 2010;22:1173–81.
 32. Garcia MT, Figueiredo RM, Moretti ML, Resende MR, Bedoni AJ, Papaiordanou PMO. Postexposure prophylaxis after sexual assaults: a prospective cohort study. *Sex Transm Dis.* 2005;32:214–9.
 33. Kahn JO, Martin JN, Roland ME, Bamberger JD, Chesney M, Chambers D et al. Feasibility of postexposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco post-exposure prophylaxis Study. *J Infect Dis.* 2001;183:707–14.
 34. Kim JC, Askew I, Muvhango L, Dwane N, Abramsky T, Jan S et al. Comprehensive care and HIV prophylaxis after sexual assault in rural South Africa: the Refentse intervention study. *BMJ.* 2009;338:b515.
 35. Neu N, Heffernan-Vacca S, Millery M, Stimell M, Brown J. Postexposure prophylaxis for HIV in children and adolescents after sexual assault: a prospective observational study in an urban medical center. *Sex Transm Dis.* 2007;34:65–8.
 36. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, Coates TJ, Franses K, Chesney MA et al. A randomized noninferiority trial of standard versus enhanced risk reduction and adherence counseling for individuals receiving post-exposure prophylaxis following sexual exposures to HIV. *Clin Infect Dis.* 2011;53:76–83.
 37. Schechter M, do Lago RF, Mendelsohn AB, Moreira RI, Moulton LH, Harrison LH et al. Behavioral impact, acceptability, and HIV incidence among homosexual men with access to postexposure chemoprophylaxis for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35:519–25.
 38. Shoptaw S, Rotheram-Fuller E, Landovitz RJ, Wang J, Moe A, Kanouse DE et al. Non-occupational post exposure prophylaxis as a biobehavioral HIV-prevention intervention. *AIDS Care.* 2008;20:376–81.
 39. Speight CG, Klufio A, Kilonzo SN, Mbugua C, Kuria E, Bunn JE et al. Piloting post-exposure prophylaxis in Kenya raises specific concerns for the management of childhood rape. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006;100:14–8.
 40. Swotinsky RB, Steger KA, Sulis C, Snyder S, Craven DE. Occupational exposure to HIV: experience at a tertiary care center. *J Occup Environ Med.* 1998;40:1102–9.
 41. Winston A, McAllister J, Amin J, Cooper DA, Carr A. The use of a triple nucleoside-nucleotide regimen for nonoccupational HIV post-exposure prophylaxis. *HIV Med.* 2005;6:191–7.
 42. Landovitz RJ, Fletcher JB, Inzhakova G, Lake JE, Shoptaw S, Reback CJ. A novel combination HIV prevention strategy: post-exposure prophylaxis with contingency management for substance abuse treatment among methamphetamineusing men who have sex with men. *AIDS Patient Care STDs.* 2012;26:320–8.

43. McAllister J, Read P, McNulty A, Tong W, Ingersoll A, Carr A. Raltegravir-emtricitabine-tenofovir as HIV nonoccupational post-exposure prophylaxis in men who have sex with men: safety, tolerability and adherence: raltegravir-based NPEP in men who have sex with men. *HIV Med.* 2014;15:13–22.
44. Burty C, Pavel S, Ghomari K, Vermersch A, Christian B, Pouaha J et al. Tolerability of fosamprenavir/ritonavir associated with zidovudine-lamivudine used as postexposure prophylaxis for HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;49:334–6.
45. Diaz-Brito V, Leon A, Knobel H, Peraire J, Domingo P, Clotet B et al. Post-exposure prophylaxis for HIV infection: a clinical trial comparing lopinavir/ritonavir versus atazanavir each with zidovudine/lamivudine. *Antivir Ther.* 2012;17:337–46.
46. Fatkenheuer G JN, Jessen H, Stoeckl A, Arasteh K, Bogner JR, Stephan C et al. Darunavir(DRV)/r-based post-exposure prophylaxis versus standard of care (SOC)– the randomized PEPDar Study. Abstract 948. Boston, USA; 2014 (<http://www.croiconference.org/sites/all/abstracts/948.pdf>, accessed 18 November 2014).
47. Loutfy MR, Macdonald S, Myhr T, Husson H, Du Mont J, Balla S et al. Prospective cohort study of HIV post-exposure prophylaxis for sexual assault survivors. *Antivir Ther.* 2007;13:87–95.
48. Mayer KH, Mimiaga MJ, Gelman M, Grasso C. Raltegravir, Tenofovir DF, and emtricitabine for postexposure prophylaxis to prevent the sexual transmission of HIV: safety, tolerability, and adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;59:354–9.
49. Rabaud C, Bevilacqua S, Beguinot I, Dorvaux V, Schuhmacher H, May T et al. Tolerability of postexposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and nelfinavir for human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1494–5.
50. Sonder GJB, Prins JM, Regez RM, Brinkman K, Mulder J-W, Veenstra J et al. Comparison of two HIV postexposure prophylaxis regimens among men who have sex with men in Amsterdam: adverse effects do not influence compliance. *Sex Transm Dis.* 2010;37:681–6.
51. Tan DH, Goddey-Erikefe B, Yoong D. Selecting an antiretroviral regimen for human immunodeficiency virus postexposure prophylaxis in the occupational setting. *Infect Control Hosp Epidemiol Off J Soc Hosp Epidemiol Am.* 2014;35:326–8.
52. Tosini W, Muller P, Prazuck T, Benabdelmoumen G, Peyrouse E, Christian B et al. Tolerability of HIV postexposure prophylaxis with tenofovir/emtricitabine and lopinavir/ritonavir tablet formulation. *AIDS Lond Engl.* 2010;24:2375–80.
53. Nuesch R, Ananworanich J, Srasuebku P. Interruptions of tenofovir/emtricitabine-based antiretroviral therapy in patients with HIV/hepatitis B virus co-infection. *AIDS.* 2008;22:152–4.
54. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, Kupfer B, Tedaldi E, Peters L et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV–hepatitis B virus–coinfected patients following antiretroviral therapy interruption: *AIDS.* 2010;24:857–65.
55. United States Centers for Disease Control and Prevention. Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for postexposure prophylaxis after HIV exposures worldwide, 1997–2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2001;49:1153–6.
56. Patel SM, Johnson S, Belknap SM, Chan J, Beverly ES, Bennett C. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35(2):120–5.
57. Papenburg J, Blais D, Moore D, Al-Hosni M, Laferriere C, Tapiero B et al. Pediatric injuries from needles discarded in the community: epidemiology and risk of seroconversion. *Pediatrics.* 2008;122:e487–92.
58. Ellis JC. Introduction of HIV post-exposure prophylaxis for sexually abused children in Malawi. *Arch Dis Child.* 2005;90:1297–9.
59. De Waal N, Rabie H, Bester R, Cotton MF. Mass needle stick injury in children from the Western Cape. *J Trop Pediatr.* 2006;52:192–6.
60. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). Comparison of dual nucleoside-analogue reverse transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet.* 2002;359:733–40.
61. Penazzato M, Prendergast A, Tierney J, Cotton M, Gibb D. Effectiveness of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 2 years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(7): CD004772.
62. The 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 HIV-infected children: an openlabel, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2011;11:273–83.
63. Ziske J, Kunz A, Sewangi J, Lau I, Dugange F, Hauser A et al. Hematological changes in women and infants exposed to an AZT-containing regimen for prevention of mother-to-child-transmission of HIV in Tanzania. *PLoS ONE.* 2013;8:e55633.
64. Team AT, others. 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.
65. United States Centers for Disease Control and Prevention. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005;54:1–20.
66. Ford N, Irvine C, Doherty M, Vitoria M, Baggaley R, Shubber Z. Do starter packs improve outcomes for people taking HIV post-exposure prophylaxis? Poster presentation TUPE155. 20th International AIDS Conference, Melbourne, Australia, 20–25 July 2014 (<http://www.aids2014.org/webcontent/file/pag/Posters/Tuesday/Tuesday.pdf>, accessed 18 November 2014).

2014).

67. Chaibachati KH, Ogbuonji O, Price M, Suthar AB, Negussie EK, Barnighausen T. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a rapid systematic review. *AIDS*. 2014;28(Suppl 2):S187–204.
68. Bentz L, Enel P, Dunais B, Durant J, Poizot-Martin I, Tourette-Turgis C et al. Evaluating counseling outcome on adherence to prophylaxis and follow-up after sexual HIV-risk exposure: a randomized controlled trial. *AIDS Care*. 2010;22:1509–16.
69. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi A, Tynan A-M, Antoniou T, Rourke S et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001442.
70. Chung MH, Richardson BA, Tapia K, Benki-Nugent S, Kiarie JN, Simoni JM et al. A randomized controlled trial comparing the effects of counseling and alarm device on HAART adherence and virologic outcomes. *PLoS Med*. 2011;8:e1000422.
71. Hepatitis B. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf?ua=1, accessed 18 November 2014).
72. 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 18 November 2014).
73. Guidelines for the management of sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization; 2003 (<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=113199>, accessed 18 November 2014).
74. Essential medicines for reproductive health: guiding principles for their inclusion on national medicine lists. Geneva: World Health Organization; 2006.
75. Standards for maternal and neonatal care: Integrated Management of Pregnancy and Childbirth (IMPAC) prevention and management of sexually transmitted and reproductive tract infections. Geneva: World Health Organization; 2006. (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/prevention_mngt_stis.pdf, accessed 18 November 2014).
76. Tetanus. Manila: WHO Office for the Western Pacific; 2012 (http://www.wpro.who.int/mediacentre/factsheets/fs_20120307_tetanus/en, accessed 18 November 2014).
77. 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, accessed 18 November 2014).
78. Consolidated guidelines on HIV prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/128048/1/9789241507431_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 18 November 2014).
79. Recommendation concerning HIV and AIDS and the world of work (no. 200). Geneva: International Labour Office; 2010 (http://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---ed_protect/---protrav/---ilo_aids/documents/normativeinstrument/wcms_142706.pdf, accessed 18 November 2014).
80. WHO and ILO. Joint WHO/ILO policy guidelines on improving health worker access to prevention, treatment and care services for HIV and TB. Geneva: World Health Organization; 2010 (<http://apps.who.int/iris/handle/10665/44467>, accessed 18 November 2014).
81. Responding to intimate partner violence and sexual violence against women: WHO clinical and policy guidelines. Geneva: World Health Organization; 2013 (<https://extranet.who.int/iris/restricted/handle/10665/85240>, accessed 18 November 2014).
82. 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/handle/10665/104264>, accessed 18 November 2014).
83. 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; 2013 (<http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/adolescents/en>, accessed 18 November 2014).

РОЗДІЛ 2. Преконтактна профілактика

РЕЗЮМЕ

Преконтактна профілактика (ПреКП) ВІЛ у Сполучених Штатах 2013 – Інструкція з клінічної практики надає комплексну інформацію про використання щоденної пероральної антиретровірусної прекопактної профілактики для зниження ризику інфікування ВІЛ у дорослих. Ключові теми цієї Інструкції:

- Щоденна пероральна ПреКП за допомогою комбінації з фіксованою дозою тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг та емтрицитабіну 200 мг показала безпечність та ефективність як засіб зниження ризику інфікування ВІЛ статевим шляхом у дорослих, отже:
 - ПреКП рекомендовано як один з варіантів профілактики для сексуально активних дорослих ЧСЧ (чоловіків, які мають секс із чоловіками), котрі мають високий ризик інфікування ВІЛ **(ІА)**¹;
 - ПреКП рекомендовано як один з варіантів профілактики для дорослих гетеросексуально активних чоловіків та жінок, які мають високий ризик інфікування ВІЛ **(ІА)**;
 - ПреКП рекомендовано як один з варіантів профілактики для дорослих споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН), які мають значний ризик інфікування ВІЛ **(ІА)**;
 - ПреКП слід обговорювати з гетеросексуально активними жінками та чоловіками, про чиїх партнерів відомо, що вони мають ВІЛ-інфекцію, тобто є ВІЛ-дискордантними парами, як один з варіантів захисту неінфікованого партнера під час зачаття та вагітності, з тим щоб пари могли приймати інформовані рішення з огляду на те, що відомо та невідомо щодо переваг та ризиків ПреКП для матері та плоду **(ІВ)**.
- Наразі даних щодо ефективності та безпеки ПреКП для підлітків недостатньо. Отже, слід ретельно оцінити ризики та переваги ПреКП для підлітків у контексті місцевого законодавства щодо прав неповнолітніх на прийняття рішень з питань, які стосуються їхнього здоров'я **(ІВ)**.
- Перед призначенням ПреКП слід виключити з анамнезу симптомів гостру та хронічну ВІЛ-інфекцію і провести тестування на ВІЛ **(ІА)**.
- Єдина схема прийому препаратів, схвалена Управлінням США з продовольства та медикаментів для ПреКП в усіх групах, визначених у цій Інструкції, передбачає щоденний прийом 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату (TDF) та 200 мг емтрицитабіну – препарату трувада (Truvada) **(ІА)**:
 - TDF сам по собі показав суттєву ефективність та безпечність у дослідженнях за участю споживачів ін'єкційних наркотиків та гетеросексуально активних дорослих і може вважатися альтернативною схемою для цих груп, але не для ЧСЧ, серед яких його ефективність не вивчалася **(ІС)**;
 - застосування інших антиретровірусних препаратів для ПреКП замість TDF/FTC (або TDF) та або на додаток до них не рекомендовано **(ІІА)**;
 - призначення пероральної ПреКП з метою прекопактної профілактики для прийому перед статевим актом чи іншого нерегулярного щоденного використання не рекомендовано **(ІІА)**.

¹Див. Додаток 2, Ступені доведеності та якості доказів (Таблиці 13–14).

- Слід проводити обстеження на ВІЛ-інфекцію щонайменше раз на три місяці, поки пацієнти приймають ПреКП, щоб особи, які все ж інфікувалися, не продовжували приймати схему на основі двох препаратів. TDF/FTC не є достатньою терапією у випадку, якщо інфікування ВІЛ вже відбулося, і його застосування може сприяти виникненню резистентності до одного чи обох препаратів. **(ІА)**
- Слід провести обстеження функції нирок на початку лікування та повторювати моніторинг кожні 6 місяців, поки пацієнти приймають ПреКП, щоб особи, в яких розвивається ниркова недостатність, не продовжували приймати її **(ІІА)**.
- При призначенні ПреКП лікарі повинні забезпечити (безпосередньо або за допомогою перенаправлення) доступ до послуг зменшення шкоди з доведеною ефективністю. Оскільки висока прихильність до прийому препаратів є надзвичайно важливою для ефективності захисту, але її не було досягнуто серед усіх учасників дослідження, пацієнтів слід заохочувати та надавати їм можливість використовувати ПреКП у комбінації з іншими ефективними методами профілактики **(ІІА)**.

Таблиця 1. Узагальнення рекомендацій щодо використання ПреКП

	Чоловіки, які мають секс із чоловіками	Гетеросексуальні чоловіки та жінки	Споживачі ін'єкційних наркотиків
Виявлення суттєвого ризику інфікування ВІЛ	ВІЛ-позитивний партнер Недавня бактеріальна ІПСШ Велика кількість статевих партнерів Невикористання чи нерегулярне використання презервативів у минулому Секс-робота	ВІЛ-позитивний партнер Недавня бактеріальна ІПСШ Велика кількість статевих партнерів Невикористання чи нерегулярне використання презервативів у минулому Секс-робота Територія чи мережа з великою поширеністю ВІЛ	ВІЛ-позитивний ін'єкційний партнер Спільне користування ін'єкційним інструментарієм Недавнє лікування наркозалежності (але зараз є активним споживачем)
Клінічні критерії	Задokumentований негативний тест на ВІЛ перед призначенням ПреКП Відсутність ознак/симптомів активної ВІЛ-інфекції Нормальна функція нирок; відсутність протипоказань щодо прийому певних препаратів Задokumentований статус щодо інфекції вірусного гепатиту В та вакцинації		
Призначення	Щоденний тривалий пероральний прийом дози TDF/FTC (трувада), видача препарату на ≤90 днів		
Інші послуги	Контрольні візити щонайменше кожні 3 місяці з метою тестування на ВІЛ, консультування щодо прихильності, підтримки формування поведінки, яка знижує ризик, оцінки побічних ефектів, оцінки симптомів ІПСШ Через 3 місяці після початку та потім кожні 6 місяців – оцінка функції нирок Кожні шість місяців – тест на бактеріальні ІПСШ		
	Пероральне/ректальне тестування на ІПСШ	Оцінка наміру завагітніти Тест на вагітність кожні 3 місяці	Доступ до чистих голок/шприців та послуг з лікування наркозалежності

ІПСШ – інфекція, що передається статевим шляхом.

ВСТУП

Дані кількох нещодавніх клінічних досліджень продемонстрували безпечність¹ та істотне зниження коефіцієнту інфікування ВІЛ для чоловіків, які мають секс із чоловіками (ЧСЧ)², чоловіків та жінок у гетеросексуальних ВІЛ-дискордантних парах³ та гетеросексуальних чоловіків та жінок, залучених до участі в дослідженні як осіб⁴, яким призначали щоденну пероральну антиретровірусну преко接触ну профілактику (ПреКП) комбінацією тенофовіру дизопроксилу фумарату (TDF) та емтрицитабіну (FTC) з фіксованим дозуванням. Крім того, одне клінічне дослідження серед споживачів ін'єкційних наркотиків (СІН)⁵ та одне дослідження серед чоловіків та жінок у ВІЛ-дискордантних парах показало істотну ефективність та безпечність щоденної пероральної ПреКП за допомогою лише тенофовіру. Продемонстрована ефективність ПреКП також доповнювалася регулярним наданням презервативів, консультуванням щодо зниження ризику при статевому контакті та діагностикою і лікуванням інфекцій, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), які надавалися учасникам дослідження, рандомізованим для прийому препарату або для прийому плацебо. У липні 2012 року після перегляду доступних даних досліджень Управління з продовольства та медикаментів США (FDA) схвалило призначення препарату Трувада² (TDF/FTC) «у поєднанні з практиками більш безпечного сексу для преко接触ної профілактики (ПреКП), щоб знизити ризик інфікування ВІЛ-1 статевим шляхом серед дорослих з групи високого ризику»^{6,7}.

На основі результатів цих досліджень та схвалення FDA, Служба охорони здоров'я США рекомендує лікарям провести обстеження пацієнтів, чоловіків та жінок, що є сексуально активними чи споживають вуличні наркотики, та розглянути пропонування ПреКП як один з варіантів профілактики для осіб, чия статева та ін'єкційна поведінка та епідеміологічний контекст наражають їх на суттєвий ризик інфікування ВІЛ.

Коментар робочої групи: ПреКП не регулюється чинним законодавством України. Поняття преко接触ної профілактики також не визначено в Законі України від 23.12.2010 р. № 2861-VI «Про протидію поширенню хвороб, зумовлених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), і правовий та соціальний захист людей, які живуть з ВІЛ». Необхідно затвердити преко接触ну профілактику як термін медичної (профілактичної) роботи, включити її до медико-технологічної документації, внести в національний стандарт медичної допомоги для ВІЛ-негативних осіб та клінічний маршрут пацієнта при наданні медичної допомоги, затвердити порядок проведення преко接触ної профілактики в медико-технологічній документації з лікування ВІЛ-інфекції при цьому визначити спеціалістів і заклади охорони здоров'я, які надаватимуть послуги ПреКП.

Доказову базу для цих рекомендацій отримано завдяки систематичному пошуку та вивченню опублікованої літератури. Для того щоб знайти всі дослідження щодо безпечності та ефективності ПреКП, які стосуються профілактики інфікування ВІЛ статевим чи ін'єкційним шляхом, було здійснено пошук у реєстрі клінічних досліджень (<http://www.clinicaltrials.gov>) з використанням комбінацій ключових слів для пошуку (преко接触на профілактика, преко接触на профілактика, ПреКП, ВІЛ, трувада, тенофовір та антиретровірусний). Ці самі ключові слова було використано також для пошуку серед резюме виступів найбільших конференцій з питань ВІЛ у 2009–2013 роках (наприклад, Міжнародна конференція зі СНІДу,

² Використання торгових назв та комерційних джерел не означає їхнього схвалення Департаментом охорони здоров'я та соціального забезпечення США.

Конференція з питань ретровірусів та опортуністичних інфекцій). Ці самі ключові слова було використано для пошуку в базах даних PubMed та Web of Science за 2006–2013 роки. Нарешті, було здійснено огляд посилань з опублікованих даних досліджень щодо ПреКП та узагальнення даних, підготовлених Управлінням продовольства та медикаментів США, для прийняття рішення щодо схвалення⁸, яке підтвердило відсутність доступних результатів інших досліджень.

Публікація надає комплексні інструкції з клінічної практики щодо використання ПреКП для запобігання ВІЛ-інфекції у Сполучених Штатах. Вона об'єднує та розширює інформацію, що містилася в тимчасовому протоколі застосування ПреКП серед ЧСЧ⁹, серед гетеросексуально активних дорослих¹⁰ та споживачів ін'єкційних наркотиків (також вживається термін «люди, які вживають ін'єкційні наркотики» – ЛВІН)¹¹. Наразі призначення щоденної пероральної ПреКП тенофовіром та емтрицитабіном рекомендовано як один з варіантів профілактики для ЧСЧ, гетеросексуальних чоловіків, гетеросексуальних жінок та СІН, які мають значний ризик інфікування ВІЛ. У міру того як стануть відомі результати додаткових клінічних досліджень та досліджень серед цих та інших груп високого ризику щодо інфікування ВІЛ, цю інструкцію буде оновлено.

Ці Інструкції призначено для:

- клінічних спеціалістів з первинної медичної допомоги, які надають послуги особам, котрі мають ризик інфікування ВІЛ;
- клінічних спеціалістів, які забезпечують лікування хімічних залежностей;
- лікарів-інфекціоністів та спеціалістів з лікування ВІЛ, які можуть надавати ПреКП пацієнтам або консультувати лікарів первинної медичної допомоги щодо застосування антиретровірусних препаратів;
- посадовців, які розробляють політику в галузі охорони здоров'я.

Коментар робочої групи: згідно з наказом МОЗ України від 28.10.2002 р. № 385 «Про затвердження переліків закладів охорони здоров'я, лікарських, провізорських посад та посад молодших спеціалістів з фармацевтичною освітою у закладах охорони здоров'я», в Україні ці Інструкції можуть призначатися для лікарів загальної практики–сімейних лікарів, лікарів-наркологів, лікарів-інфекціоністів.

ДОКАЗИ НЕОБХІДНОСТІ ДОДАТКОВИХ МЕТОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ ВІЛ

У США щороку інфікуються приблизно 50 000 осіб¹². З 2008 по 2010 роки поширеність ВІЛ залишалася стабільною або знижувалася серед СІН та гетеросексуальних осіб усіх рас, а також етнічних латиноамериканців, але захворюваність на ВІЛ підвищилася серед ЧСЧ на 12%, особливо серед підлітків та молодих ЧСЧ (віком 13–24 роки). Найбільша кількість нових ВІЛ-інфекцій серед ЧСЧ була серед молодих афроамериканських ЧСЧ (4 800 випадків). У 2010 році 63% від оцінюваної кількості 47 500 нових випадків інфікування припадали саме на статеву активність чоловіків з чоловіками без споживання ін'єкційних наркотиків, 4% – на статеву активність чоловіків з чоловіками зі споживанням ін'єкційних наркотиків, 25% – на статеві контакти чоловіків з жінками без споживання ін'єкційних наркотиків, а 8% – на споживання ін'єкційних наркотиків. Серед 25% осіб з новими випадками інфікування гетеросексуальним шляхом 66% становили афроамериканські чоловіки та жінки. Ці дані вказують на потребу в додаткових методах профілактики ВІЛ для подальшого зниження захворюваності на ВІЛ, зокрема, але не виключно, серед молодих людей та підлітків усіх рас,

а також гетеросексуальних латиноамериканців і афроамериканців (групи з вищою поширеністю ВІЛ та вищим ризиком інфікування ВІЛ серед неінфікованого населення).

ДОКАЗИ БЕЗПЕЧНОСТІ ТА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОФІЛАКТИКИ АНТИРЕТРОВІРУСНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Біологічна достовірність і короткострокова безпечність використання антиретровірусних препаратів для профілактики інфікування ВІЛ в інших ситуаціях контакту з вірусом було продемонстровано у двох дослідженнях, проведених перед дослідженнями ПреКП. У рандомізованому, плацебо-контрольованому дослідженні перинатальну передачу ВІЛ було знижено на 68% серед ВІЛ-інфікованих жінок, які приймали зидовудин під час вагітності та пологів, і чий діти отримували зидовудин протягом 6 тижнів після народження¹³. Таким чином, ці немовлята одержували як преконтактну, так і постконтактну профілактику. В 1995 році дослідники використали дані епіднагляду щодо контролю за випадками захворюваності, отримані від медичних працівників, щоб продемонструвати, що зидовудин, прийом якого почався не пізніше 72 годин після черезшкірного контакту з ВІЛ-інфікованою кров'ю та продовжувався протягом 28 днів (постконтактна профілактика, або ПКП), сприяв зниженню ризику інфікування ВІЛ на 81%^{14–16}.

Докази цих досліджень щодо профілактики передачі через кров та перинатальної передачі, а також дослідження вагінальної та ректальної експозиції серед тварин^{17–19} дають підставу припустити, що ПреКП (з використанням антиретровірусних препаратів) може знизити ризик інфікування ВІЛ під час статевих контактів та контактів, пов'язаних зі споживанням наркотиків. Було розпочато клінічні дослідження для оцінки безпечності та ефективності преконтактної профілактики у групах підвищеного ризику інфікування ВІЛ за кількома шляхами передачі вірусу. Результати завершених досліджень, опубліковані станом на серпень 2013 року, підсумовано нижче (див. таблиці 2–6).

Опубліковані дослідження щодо преконтактної профілактики антиретровірусними препаратами серед чоловіків, які мають секс із чоловіками

Коментар робочої групи: в Україні не проводилось жодних досліджень щодо ПреКП для людей з груп підвищеного ризику (ГПР). Але враховуючи зниження обсягів охоплення профілактичними програмами зменшення шкоди для СІН у 2015 році до 169 тис. осіб, що становить близько 55% їх оціночної чисельності [2] (проти 196 460 СІН, що становило 63,4% їх оціночної чисельності [1]) через суттєве скорочення фінансування цих програм за рахунок коштів Глобального фонду, саме ПреКП може допомогти знизити поширення ВІЛ серед СІН. Відповідно до Загальнодержавної цільової соціальної програми протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, щороку протягом 2014–2018 років планується збільшувати охоплення ЧСЧ профілактичними програмами з 21 тис. до 49 тис. осіб, що становить близько 12–28% їх оціночної чисельності [2]. У 2013 році профілактичними програмами було охоплено 21 988 ЧСЧ, що становило 12,5% від їх оціночної чисельності [1]. Але група ЧСЧ є однією з найбільш складних та закритих категорій, тому і в цій групі, враховуючи зростання поширеності хвороби, необхідно впроваджувати ПреКП.

Дослідження IPREX (Ініціатива з преконтактної профілактики)

Дослідження iPREx2 – це рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3, що проводилося в Перу, Еквадорі, Бразилії, Таїланді, Південно-Африканській Республіці та Сполучених Штатах Америки серед дорослих чоловіків і трансгендерів Ч→Ж, які повідомляли, що мали секс із чоловіком протягом останніх шести місяців перед

дослідженням. Учасників рандомізували на групи для отримання або щоденно перорально комбінації тенофовіру (TDF) та емтрицитабіну (FTC) з фіксованим дозуванням, або плацебо. Всі учасники (група, що приймала препарат, та група плацебо) запрошувалися на консультування і тестування на ВІЛ, консультування про зниження ризику та прихильність до преконтактної профілактики, облік таблеток та видачу таблеток і презервативів кожні 4 тижні. Аналіз даних по 1 травня 2010 року виявив, що після виключення 58 учасників (у 10 з них було пізніше виявлено ВІЛ-інфекцію в момент реєстрації для участі в дослідженні, 48 не проходили тестування на ВІЛ після реєстрації), 36 із 1 224 учасників групи, що одержувала TDF/FTC, і 64 із 1 217 учасників групи плацебо інфікувалися ВІЛ. Включення у групу, що одержувала TDF/FTC, було асоційовано зі зниженням ризику інфікування ВІЛ на 44% (95% ДІ, 15–63). Показник зниження був більшим при аналізі групи, що дотримувалася протоколу дослідження: в учасників з прихильністю до лікування $\geq 50\%$ (за самозвітами та обліком таблеток) зниження ризику інфікування ВІЛ становило 50%. Зниження ризику інфікування ВІЛ становило 73% в учасників, у яких за останні 30 днів прихильність до прийому препарату, за самозвітом, становила $\geq 90\%$ (95% ДІ, 41–88). Серед учасників, рандомізованих у групу для прийому TDF/FTC, проводився аналіз концентрації препарату в плазмі та внутрішньоклітинної концентрації в усіх учасників, що інфікувалися ВІЛ під час дослідження, та в групі такого ж розміру, які залишилися неінфікованими: було виявлено зниження ризику інфікування ВІЛ на 92% (95% ДІ, 40–99) в учасників, які мали вміст TDF/FTC, що піддається виявленню, порівняно з тими, у кого препарат не було виявлено.

Загалом TDF/FTC добре переносився, хоча протягом першого місяця серед учасників, які приймали препарат, нудота була більш поширена, ніж серед тих, хто приймав плацебо. Не спостерігалось відмінностей щодо серйозних (ступінь 3) чи загрозливих для життя (ступінь 4) несприятливих відхилень лабораторних показників між активною групою та групою плацебо, також не було виявлено резистентного до препарату вірусу серед 100 учасників, інфікованих після реєстрації для участі в дослідженні. Серед 10 учасників, які були ВІЛ-негативними на момент реєстрації, але потім виявилися ВІЛ-інфікованими ще до реєстрації, резистентний до емтрицитабіну вірус було виявлено у 2 із 2 чоловіків в активній групі та в 1 з 8 чоловіків у групі плацебо. У порівнянні з повідомленнями учасників до початку дослідження, в ході дослідження як учасники групи TDF/FTC, так і учасники групи плацебо повідомляли про зниження загальної кількості статевих партнерів, з якими вони мали рецептивний анальний статевий акт, та про вищий відсоток партнерів, що використовували презервативи.

Дослідження безпеки серед ЧСЧ в США

Дослідження безпеки серед ЧСЧ в США було рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням фази 2, що вивчало клінічну безпечність і вплив на поведінку тенофовіру як засобу профілактики ВІЛ серед 400 ЧСЧ у Сан-Франциско, Бостоні та Атланті. Учасників було рандомізовано на групи у співвідношенні 1:1:1:1, які щоденно одержували перорально дози тенофовіру або плацебо з початку дослідження чи починаючи через 9 місяців. Учасники приходили на контрольний візит через місяць після реєстрації в дослідженні і потім – щоквартально. Серед пацієнтів, які не переривали прийому препарату за вказівкою лікаря, прихильність була високою: 92% – за обліком таблеток і 78% – за відкриттям пляшечок з таблетками, як зафіксовано за допомогою кришечок, оснащених реєстратором Системи моніторингу прийому препаратів (MEMS). Частота тимчасового переривання прийому препарату та побічних ефектів не розрізнялися суттєво між групами, що приймали TDF, та групою, що приймала плацебо. Згідно з аналізом з багатьма змінними, біль у спині був єдиним побічним ефектом, асоційованим з прийомом TDF. У підгрупі чоловіків у центрі проведення дослідження в Сан-Франциско (N = 184), в яких оцінювалася мінеральна

щільність кісток (МЩК), прийом TDF був пов'язаний з незначним зниженням МЩК (1% зниження мінеральної щільності кісток у шийці стегна, 0,8% зниження МЩК у стегновій кістці загалом). TDF не був асоційований з повідомленнями про переломи кісток будь-якої локалізації. Серед 7 випадків сероконверсії не було виявлено вірусу ВІЛ з мутаціями, асоційованими зі стійкістю до TDF. Випадків ВІЛ-інфекції не сталося, коли пацієнти приймали TDF. 3 випадки інфікування сталися серед чоловіків, які приймали плацебо, 3 – серед учасників групи, яка мала почати приймати TDF пізніше, але не почали прийом препарату. 1 випадок був у чоловіка з групи плацебо, який, як було визначено пізніше, мав гостру ВІЛ-інфекцію на момент візиту щодо реєстрації в дослідженні.

Щоденний пероральний прийом преконтактної профілактики TDF/FTC рекомендовано як один з варіантів профілактики ВІЛ для сексуально активних ЧСЧ, які мають суттєвий ризик інфікування ВІЛ, оскільки дослідження іPrEx наводить докази його безпечності та ефективності в цій групі, особливо за умови високої прихильності до прийому препарату(ІА).

Опубліковані дослідження щодо преконтактної профілактики антиретровірусними препаратами серед гетеросексуальних чоловіків та жінок

Дослідження преконтактної профілактики у партнерів

Дослідження преконтактної профілактики у партнерів (PartnersPrEP)^{3, 21} було рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням фази 3, яке вивчало ефективність щоденного перорального прийому TDF/FTC або тільки TDF для профілактики інфікування ВІЛ неінфікованого партнера у 4 758 ВІЛ-дискордантних гетеросексуальних пар в Уганді та Кенії. Дослідження було припинено після того, як проміжний аналіз у середині 2011 року показав статистично значущу ефективність у групі, що приймала препарат, у порівнянні з групою плацебо. 48% інфікованих партнерів були чоловіками. У ВІЛ-позитивних партнерів медіанний показник CD4 становив 495 кл/мм³, їм не призначалася антиретровірусна терапія, оскільки вони не відповідають критеріям початку лікування згідно з місцевими протоколами. Учасники щомісячно приходили на контрольні візити, прийом досліджуваного препарату було припинено серед жінок, які завагітніли під час дослідження.

Прихильність була дуже високою: 98% – за кількістю виданих таблеток, 92% – за обліком таблеток і 82% – за тестуванням рівня препарату у плазмі серед довільно відібраних учасників дослідження з груп, що приймали TDF та TDF/FTC. Показники серйозних побічних ефектів та відхилень вмісту креатиніну і фосфору у сироватці за групами дослідження не відрізнялися. У групі, що приймала антиретровірусні препарати, повідомлялося про помірне підвищення частоти шлунково-кишкових симптомів та втоми в порівнянні з групою плацебо, переважно в перший місяць прийому. Серед учасників обох статей разом оцінка ефективності для кожної з двох антиретровірусних схем у порівнянні з плацебо становить 67% (95% ДІ, 44–81) для TDF та 75% (95% ДІ, 55–87) – для TDF/FTC. Серед жінок оцінка ефективності становила 71% для TDF та 66% – для TDF/FTC. Серед чоловіків оцінка ефективності становила 63% для TDF та 84% – для TDF/FTC. Оцінка ефективності за схемами препаратів не мала статистичних відмінностей між групами чоловіків та жінок, чоловіків та жінок разом або між чоловіками й жінками. У додатковому дослідженні, що вимірювало рівні TDF у плазмі серед учасників,

рандомізованих для прийому TDF/FTC, рівні препарату, що піддаються виявленню, асоціювалися з 90% зниженням ризику інфікування ВІЛ. Вірус, резистентний до TDF або FTC, було виявлено у 3 з 14 осіб, щодо яких було встановлено, що вони були інфікованими на момент реєстрації у дослідженні (2 з 5 у групі, що приймала TDF, 1 з 3 у групі, що приймала TDF/FTC)⁸. Серед осіб, інфікованих після реєстрації в дослідженні, не було виявлено вірусу, резистентного до TDF чи FTC. Серед жінок показник вагітності був високим (10,3 на 100 людино-років), показники між групами дослідження суттєво не відрізнялися.

Дослідження TDF2

Дослідження TDF2²², що проводилося в Ботсвані, – рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 2 щодо безпечності та ефективності щоденного перорального прийому TDF/FTC, включало 1 219 гетеросексуальних чоловіків та жінок у Ботсвані, подальший контроль після дослідження було завершено. Учасники щомісячно приходили на контрольні візити. Прийом препарату у жінок, що завагітніли під час дослідження, було припинено.

Серед учасників обох статей разом ефективність TDF/FTC становила 62% (22–83%). Оцінка ефективності за статтю не дуже відрізнялася у чоловіків та жінок, а також від загальної оцінки, хоча невелика кількість кінцевих результатів у підгрупах чоловіків та жінок обмежувала статистичну потужність для виявлення відмінності. Дотримання графіку візитів у рамках дослідження було низьким: 33,1% учасників не завершили дослідження згідно з протоколом. Однак багато з них повернулися для фінального візиту, 89,3% зареєстрованих учасників пройшли фінальний тест на ВІЛ.

Серед 3 учасників, які потім виявилися інфікованими на момент реєстрації, вірус, резистентний до TDF/FTC, було виявлено в одного учасника з групи TDF/FTC; низький рівень вірусу, резистентного до TDF/FTC протягом короткого терміну спостерігався в одного учасника в групі плацебо. Резистентного вірусу серед 33 учасників із сероконверсією після реєстрації виявлено не було.

Прихильність до прийому препаратів за обліком таблеток в обох групах становила 84%. Нудота, блювання та запаморочення виникали частіше, в основному під час першого місяця прийому, серед осіб, рандомізованих для прийому TDF, ніж серед осіб у групі плацебо. Показники серйозних клінічних явищ чи відхилень лабораторних показників від норми між групами не відрізнялися. Показники вагітностей та викиднів між групами дослідження не відрізнялися.

Дослідження FEM- PREP

Дослідження FEM-PrEP²³ – рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження ефективності профілактики ВІЛ та клінічної безпечності щоденного застосування TDF/FTC серед гетеросексуальних жінок у Південно-Африканській Республіці, Кенії і Танзанії. Учасники приходили на щомісячні контрольні візити. Застосування досліджуваного препарату було припинено серед жінок, які завагітніли під час дослідження. Дослідження було припинено у 2011 році, коли проміжний аналіз визначив, що дослідження навряд чи виявить статистично значущі відмінності в ефективності між двома групами учасників.

У цьому дослідженні прихильність до прийому препарату була низькою: препарат було виявлено у зразках плазми <50% жінок, рандомізованих для прийому TDF/FTC. Серед побічних ефектів лише нудота і блювання в перший місяць і тимчасові помірні підвищення

показників аналізів функції печінки були більш поширеними серед групи, що приймала TDF/FTC, ніж серед групи плацебо. В жодній з груп не було виявлено зміни функції нирок. Початковий аналіз результатів та ефективності показав 4,7 випадку інфікування на 100 людино-років у групі TDF/FTC та 5,0 випадків інфікування на 100 людино-років у групі плацебо. Коефіцієнт співвідношення ризиків становить 0,94 95% ДІ, 0,59–1,52, що вказує на відсутність зниження захворюваності на ВІЛ, асоційованої з використанням TDF/FTC. Із 68 жінок, які інфікувалися ВІЛ протягом дослідження, у 5 жінок було виявлено вірус, резистентний до TDF або FTC: в однієї жінки з групи плацебо та у 4 – з групи, що приймала TDF/FTC. В аналізах з багатьма змінними не було виявлено асоціації між показником вагітності та групою дослідження.

Дослідження фази 2 прекопактної профілактики тенофовіром серед жінок у Гані, Камеруні та Нігерії

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження перорального застосування тенофовіру було проведено серед гетеросексуальних жінок у Західній Африці (Гана (n = 200), Камерун (n = 200) та Нігерія (n = 136)²⁴. Дослідження було розроблено таким чином, щоб оцінити безпечність використання TDF та ефективність щоденного прийому TDF для зниження показників захворюваності на ВІЛ. Центри досліджень у Камеруні та Нігерії було достроково закрито через виникнення оперативних обставин. Отже, контрольних даних учасників недостатньо для проведення запланованого аналізу ефективності. Аналіз даних безпечності дослідження в Гані й Камеруні не виявив статистично значущих відмінностей щодо явищ 3-4 ступеня з боку печінки чи нирок або щодо повідомлень про клінічні побічні ефекти. Серед жінок, які брали участь у дослідженні, сталося 8 випадків сероконверсії: 2 – серед жінок у групі, що приймала TDF (коефіцієнт 0,86 на 100 людино-років) та 6 – серед жінок, які приймали плацебо (коефіцієнт 2,48 на 100 людино-років), співвідношення становить 0,35 (95% ДІ, 0,03–1,93; P=0,24). Вдалося одержати зразки крові від однієї з двох учасниць, у яких була сероконверсія під час прийому TDF. Стандартне генотипування не виявило доказів мутації вірусу, що зумовлюють резистентність до препарату.

Дослідження VOICE (вагінальні та оральні інтервенції для контролю епідемії)

(MTN-003)²⁵—рандомізоване подвійне сліпе дослідження фази 2B, що порівнювало пероральні (TDF або TDF/FTC) та місцеві вагінальні (тенофовір) антиретровірусні схеми з відповідними оральними та місцевими плацебо серед 5 029 гетеросексуальних жінок, зареєстрованих для участі у Східній та Південній Африці. Серед цих жінок 3 019 було рандомізовано на групи для щоденного прийому препаратів (TDF/FTC, 1 003 особи; TDF, 1 007 осіб; оральне плацебо, 1 009 осіб). У 2011 році прийом препарату в групі дослідження, що приймала TDF перорально, та групі, що приймала тенофовір місцево, було припинено після того, як проміжний аналіз виявив відсутність ефективності²⁶. Група, що одержувала TDF/FTC перорально, продовжувала прийом препарату до запланованого завершення дослідження.

Після виключення 15 жінок, які, як пізніше було виявлено, мали гостру ВІЛ-інфекцію на момент реєстрації, та 27 жінок, що не з'явилися на перший контрольний візит, у групі, що приймала TDF перорально, зафіксовано 52 випадки ВІЛ-інфекції, у групі, що приймала TDF/FTC, – 61 випадок, а в групі, що приймала пероральне плацебо, – 60 випадків. Ефективність для кожної з груп, що приймала пероральний препарат для прекопактної профілактики, не була значущою (коефіцієнт співвідношення ризику [CP] 1,49; 95% ДІ, 0,97–2,29) та –4,4% для TDF/FTC (CP 1,04; 95% ДІ, 0,73–1,49) за результатами модифікованого аналізу учасників, що виконали протокол дослідження.

За результатами особистих інтерв'ю, автоінтерв'ю з записом аудіо на комп'ютер та обліку таблеток було виявлено високий рівень прихильності в усіх трьох групах (84%–91%). Однак серед 315 учасниць рандомної когорти із субгрупи дослідження, відібраної за принципом «випадок–когорта», в яких щоквартально брали зразки плазми, тенофовір було виявлено в середньому у 30% зразків від жінок, рандомізованих для прийому TDF, та 29% – від жінок групи TDF/FTC. Частка зразків з рівнями препарату, що піддаються виявленню, була менше ніж 40% в усіх групах, що приймали препарат в рамках дослідження, і протягом дослідження він знижувався. В аналізі з багатьма змінними, що включав поправку на базові змінні, які можуть викривити результат (включно з віком, сімейним статусом тощо), виявлення досліджуваного препарату не було пов'язано зі зниженням ризику інфікування ВІЛ.

Кількість підтверджених випадків підвищення креатиніну (будь-якого ступеня) була вищою в групі, що приймала TDF/FTC, ніж у групі, що приймала оральне плацебо, проте не було виявлено суттєвих відмінностей щодо інших результатів з точки зору безпечності між групами, які приймали активну речовину, та групою плацебо. Серед жінок, які, як виявилось, мали гостру ВІЛ-інфекцію перед початком дослідження, дві жінки у групі TDF/FTC мали вірус з мутацією M184I/V, асоційованою з резистентністю до FTC. Одна жінка у групі TDF/FTC, що інфікувалася після реєстрації, мала вірус із мутацією M184I/V; учасників, які мали вірус із мутаціями, асоційованими з резистентністю до тенофовіру, не було.

Загалом попри те, що низький рівень прихильності та робочі проблеми не дозволили отримати надійні висновки щодо ефективності трьох досліджень (VOICE, FEM-PrEP та дослідження у Західній Африці)²⁷, 2 дослідження з високим рівнем прихильності надали суттєві докази ефективності серед гетеросексуальних чоловіків та жінок. Всі 5 досліджень виявили, що ПреКП для цих груп безпечна (IA).

Щоденна ПреКП TDF/FTC рекомендована як один з варіантів профілактики ВІЛ для гетеросексуально активних чоловіків та жінок, які мають високий ризик інфікування ВІЛ, оскільки ці дослідження наводять докази її безпечності, а два з них наводять дослідження ефективності у цих групах, особливо за умови високої прихильності до прийому препарату.

Опубліковані дослідження щодо преконтактної профілактики антиретровірусними препаратами серед споживачів ін'єкційних наркотиків

Дослідження тенофовіру в Бангкоку (BTS)

Дослідження тенофовіру в Бангкоку (BTS)⁵ – рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження фази 3, що вивчало ефективність і безпечність щоденного перорального використання TDF для профілактики ВІЛ серед 2 413 СІН у Бангкоку, Таїланд. Дослідження проводилося в клініках з лікування наркозалежності; 22% учасників отримували терапію метадонем перед початком дослідження. Під час кожного щомісячного візиту учасники могли на вибір одержувати або 28-денний запас таблеток, або препарат щоденно в умовах терапії під безпосереднім наглядом. Клініки (n=17), що брали участь у дослідженні, надавали презервативи, відбілювач (для очистки ін'єкційного інструментарію), метадон, первинну медичну допомогу та соціальні послуги безкоштовно. Нагляд за учасниками здійснювався в середньому протягом 4,6 року, вони одержували терапію під безпосереднім наглядом 87% часу.

В модифікованому аналізі вибірки пацієнтів, яким призначено лікування, за винятком двох учасників, які мали ознаки ВІЛ-інфекції на момент реєстрації, ефективність тенофовіру

становила ситуативно 48,9% (95% ДІ, 9,6–72,2; $P = 0,01$). Було здійснено подальший модифікований апостеріорний аналіз результатів серед вибірки пацієнтів, яким призначено лікування, за винятком двох додаткових учасників, у яких було виявлено ВІЛ-інфекцію через 28 днів після реєстрації, що включав лише пацієнтів на терапії під безпосереднім наглядом, які дотримувалися попередньо визначених критеріїв високої прихильності до лікування (прийому таблетки щонайменше 71% днів без пропуску більше ніж двох послідовних доз) і мали рівні TDF у плазмі, що піддаються виявленню. Серед цієї групи учасників наявність TDF у плазмі була асоційована зі зниженням ризику інфікування ВІЛ на 73,5% (95% ДІ, 16,6–94,0; $P = 0,03$). Серед учасників дослідження «випадок–контроль», що проводилося без порівняльної групи і включало 50 осіб, які захворіли на ВІЛ, та 282 особи в чотирьох клініках, що залишилися неінфікованими, виявлення тенофовіру у плазмі було асоційовано зі зниженням ризику інфікування ВІЛ на 70% (95% ДІ, 2,3–90,6; $P = 0,04$).

Частота виникнення нудоти і блювання була вищою в групі, що приймала TDF, ніж у групі плацебо в перші два місяці прийому препаратів, але не після цього. Показники побічних ефектів, смертей або підвищення креатиніну суттєво не відрізнялися між групою TDF та групою плацебо. Серед 49 випадків ВІЛ-інфекції, для яких можна було ампліфікувати вірусну РНК (з 50 випадків зараження, що виникли під час дослідження, та 2 осіб, які, як пізніше було визначено, вже були інфіковані на момент реєстрації), не було виділено вірусу з мутаціями, що асоційовані з резистентністю до TDF.

Серед учасників з ВІЛ-інфекцією, що проходили подальший контроль протягом максимум 24 місяців, вірусне навантаження ВІЛ у плазмі було нижчим у групі TDF, ніж у групі плацебо на момент візиту, коли було виявлено ВІЛ-інфекцію ($P = 0,01$), але не в подальшому ($P = 0,10$).

Щоденна ПреКП за допомогою TDF/FTC рекомендована як один з варіантів профілактики ВІЛ для СІН, які мають високий ризик інфікування ВІЛ, оскільки це дослідження надає докази безпечності та ефективності застосування TDF як засобу ПреКП у цій групі, особливо за умови високої прихильності до прийому препарату (IA).

Таблиця 2. Узагальнення доказів: загальна якість доказів (за критеріями GRADE 28)

Дослідження	Дизайн ^a	Учасник		Обмеження	Якість доказів (табл. 14, дод. 3)
		Досліджуваний препарат	Контрольна група		
Серед чоловіків, які мають секс із чоловіками					
iPrEx	Фаза 3	TDF/FTC (n = 1 251)	Плацебо (n = 1 248)	Прихильність	Висока
Дослідження безпеки серед ЧСЧ у США	Фаза 2	TDF (n = 201)	Плацебо (n = 199)	Мінімальні	Висока
Серед гетеросексуальних чоловіків та жінок					
«Партнери»	Фаза 3	TDF (n = 1 589) TDF/FTC (n = 1 583)	Плацебо (n = 1 586)	Мінімальні	Висока
TDF2	Фаза 2	TDF/FTC (n = 611)	Плацебо (n = 608)	Висока частка виходу учасників; малий розмір вибірки	Помірна
Серед гетеросексуальних жінок					
FEM-PrEP	Фаза 3	TDF/FTC (n = 1 062)	Плацебо (n = 1 058)	Припинено на етапі проміжного аналізу, обмежений час подальшого контролю.	Низька
Дослідження в Західній Африці	Фаза 2	TDF (n = 469)	Плацебо (n = 467)	Припинено достроково через робочі обставини; малий розмір вибірки; обмежений подальший контроль призначеного препарату.	Низька
VOICE	Фаза 2В	TDF (n = 1 007) TDF/FTC (n = 1 003)	Плацебо (n = 1 009)	Групу TDF припинено на етапі проміжного аналізу (безрезультатність); дуже низька прихильність до прийому схеми в групах TDF та TDF/FTC.	Низька
Серед споживачів ін'єкційних наркотиків					
BTS	Фаза 3	TDF (n = 1 204)	Плацебо (n = 1 207)	Мінімальні	Висока

Примітка: рейтинг якості GRADE:

високий = мало ймовірно, що подальше дослідження змінить нашу впевненість в оцінці результату;

помірний = подальше дослідження може мати важливий вплив на нашу впевненість в оцінці результату і може змінити оцінку;

низький = дуже ймовірно, що подальше дослідження матиме важливий вплив на нашу впевненість в оцінці результату і змінити оцінку;

дуже низький = будь-яка оцінка результату дуже ненадійна.

а. Всі дослідження в таблиці були рандомізованими подвійними сліпими проспективними клінічними дослідженнями.

Коментар робочої групи: враховуючи низьку якість доказів та вузьку географію проведення досліджень для гетеросексуальних жінок, в Україні не планується застосовувати ПреКП для цієї категорії.

Таблиця 3. Узагальнення доказів: результати оцінки захворюваності на ВІЛ

Дослідження	Аналіз результатів: захворюваність на ВІЛ (mITT)		Результат – коефіцієнт ризику [оцінка ефективності] (95% ДІ)		
	Досліджуваний препарат	Контрольна група			
iPrEx (ЧСЧ)	36 випадків серед 1 224 осіб	64 випадків серед 1 217 осіб	0,56 [44%] (0,37–0,85)		
Дослідження безпечності серед ЧСЧ у США	3 випадки серед 201 особи (всі 3 у групі, що приймала препарат з запізненням, не TDF)	4 випадки серед 199 осіб (1 гострий випадок на момент реєстрації)	Не повідомлялося		
«Партнери» (гетеросексуальні чоловіки та жінки)	TDF 17 випадків серед 1 572 осіб TDF/FTC 13 випадків серед 1 568 осіб	52 випадки серед 1 568 осіб		TDF	TDF/FTC
			Усі	0,33 [67%] (0,19–0,56)	0,25 [75%]
			Жінки	0,29 [71%] (0,13–0,63)	0,34 [66%]
			Чоловіки	0,37 [63%] (0,17–0,80)	0,16 [84%]
TDF2 (гетеросексуальні чоловіки та жінки)	9 випадків серед 601 особи 1,2 випадку на 100 людино-років	24 випадки серед 599 осіб 3,1 випадку на 100 людино-років	0,38 [62%] (0,17–0,79)		
FEM-PrEP (гетеросексуальні жінки)	33 випадки серед 1 024 осіб 4,7 випадку на 100 людино-років	35 випадків серед 1 032 осіб 5,0 випадків на 100 людино-років	0,94 [6%] ^a (0,59–1,52)		
Дослідження в Західній Африці (гетеросексуальні жінки)	2 випадки серед 427 осіб 0,86 випадку на 100 людино-років	6 випадків серед 432 осіб 2,48 випадку на 100 людино-років	0,35 [65%] ^a (0,03–1,93)		
VOICE (гетеросексуальні жінки)	TDF: 52 випадки серед 993 осіб, 6,3 випадку на 100 людино-років TDF/FTC: 61 випадок серед 985 осіб, 4,7 випадку на 100 людино-років	35 випадків серед 999 осіб 4,2 випадку на 100 людино-років	TDF		TDF/FTC
			1,49 [-50%] ^a (0,97–2,3)		1,04 [-4%] ^a (0,73–1,5)
BTS (споживачі ін'єкційних наркотиків)	17 випадків серед 1 204 осіб 0,35 випадку на 100 людино-років	33 випадки серед 1 207 осіб 0,68 випадку на 100 людино-років	0,51 [49%] (9,6, 72,2)		

mITT: модифікований аналіз за кількістю пацієнтів, які пройшли лікування; CP: коефіцієнт ризику.

a. не має статистичного значення.

Таблиця 4. Вимірювання ефективності за прихильністю та відсотком зниження захворюваності на ВІЛ (95% довірчий інтервал)

Дослідження	Модифікований аналіз за кількістю пацієнтів, які пройшли лікування			Ефективність прихильності за словами учасників	Ефективність прихильності за обліком таблеток	Ефективність прихильності за вимірюванням рівня препарату в крові ^a
iPrEx (TDF/FTC)	44% (15–63%)			>50% 50% (18–70%) >90% 73% (41–88%)		92% (40–99%)
«Партнери» PrEP	Усі TDF: 67% TDF/FTC: 75%	Чоловіки TDF: 63% TDF/FTC: 84%	Жінки TDF: 71% TDF/FTC: 66%	НП	100% (87–100%)	TDF: 86% (67–94%) TDF/FTC: 90% (58–98%)
TDF2 (TDF/FTC)	Усі 63%	Чоловіки 80%	Жінки 49% ^b	НП	НП	TDF виявлено: 85% ^b
FEM-PrEP (TDF/FTC)	НП			НП	НП	НП
VOICE (TDF, TDF/FTC)	НП			НП	НП	НП
BTS (TDF)	49%			НП	56% (-19 до 86%) ^c	74% (17–94%)

НП: не повідомлялося.

а. Проби на виявлення тенофовіру проводилися в субгрупах осіб, рандомізованих для прийому TDF або TDF/FTC.

б. Виявлений факт не має статистичного значення.

с. Серед учасників на терапії під безпосереднім наглядом.

Таблиця 5. Узагальнення доказів: безпечність і токсичність

Дослідження	Аналіз результатів	
	Досліджуваний препарат	Контрольна група
Клінічні побічні явища ступеня 3/4 ^a		
iPrEx	52 випадки	59 випадки
TDF2	9 випадків	10 випадків
Дослідження в Західній Африці	НП	НП
Відхилення лабораторних показників від норми ступеня 3/4 ^a		
iPrEx	59 випадків	48 випадків
TDF2	32 випадки	32 випадки
Дослідження в Західній Африці	1 випадок	5 випадків
Побічні явища ступеня 3/4 (клінічні та лабораторні) ^a		
«Партнери» PrEP	TDF: 323 випадки TDF/FTC: 337 випадків	307 випадків
FEM-PrEP	НП	НП
Дослідження безпечності серед ЧСЧ в США	36 випадків	26 випадків
VOICE	НП	НП
BTS	175 випадків	173 випадків

НП: не повідомлялося.

a. RDBPCT = рандомізоване подвійне сліпе проспективне клінічне дослідження.

Таблиця 6. Узагальнення доказів: виявлення резистентності ВІЛ (виявлення вірусу, резистентного до TDF або FTC)

Дослідження	Аналіз результатів	
	Досліджуваний препарат	Контрольна група
iPrEx	2 резистентні віруси серед 2 осіб, інфікованих на початку. 0 резистентних вірусів серед 36 осіб, інфікованих у ході дослідження.	1 резистентний вірус серед 8 осіб, інфікованих на початку. 0 резистентних вірусів серед 64 осіб, інфікованих у ході дослідження.
Дослідження безпечності серед ЧСЧ у США	0 резистентних вірусів серед 36 осіб, інфікованих у ході дослідження (у групі, що приймала препарат після затримки).	1 резистентний вірус в 1 особи, інфікованої на початку. 0 резистентних вірусів серед 3 осіб, інфікованих у ході дослідження.
«Партнери» PrEP	2 резистентні віруси серед 5 осіб, інфікованих на початку і рандомізованих у групу TDF. 1 резистентний вірус серед 3 осіб, інфікованих на початку і рандомізованих у групу TDF/FTC. 0 резистентних вірусів серед 27 осіб, інфікованих у ході дослідження.	0 резистентних вірусів серед 6 осіб, інфікованих на початку. 0 резистентних вірусів серед 51 особи, інфікованої в ході дослідження.
TDF2	1 резистентний вірус в 1 особи, інфікованої на початку. 0 резистентних вірусів серед 9 осіб, інфікованих у ході дослідження.	1 резистентний вірус в 1 особи, інфікованої на початку (низька частота та плінний характер виявлення). 0 резистентних вірусів серед 24 осіб, інфікованих у ході дослідження
FEM-PrEP	4 резистентні віруси серед 33 осіб, інфікованих у ході дослідження.	1 резистентний вірус серед 35 осіб, інфікованих у ході дослідження.
Дослідження в Західній Африці	0 резистентних вірусів серед 2 осіб, інфікованих в ході прийому TDF	НП
VOICE	НП	—
BTS	0 резистентних вірусів серед 49 осіб, інфікованих у ході дослідження.	

НП: не повідомлялося.

ВИЗНАЧЕННЯ ПОКАЗАНЬ ДЛЯ ПреКП

Урахування історії статевих контактів рекомендовано для всіх дорослих пацієнтів та підлітків при наданні регулярної первинної допомоги. Але часто це питання оминають через необхідність надати невідкладну допомогу, дискомфорт для лікаря чи очікуваний дискомфорт для пацієнта. Це характерно для надавачів послуг з первинної медичної допомоги²⁹, лікування ІПСШ³⁰ та лікування ВІЛ³¹⁻³³.

Регулярне ведення історії статевих контактів є необхідним першим кроком до визначення того, які пацієнти в клінічній практиці мають секс із одностатевими партнерами, які з них мають секс із партнерами іншої статі, в яких конкретні сексуальні практики можуть поставити їх під загрозу чи, навпаки, захистити від інфікування ВІЛ. Лікар може подати цю тему, зазначивши, що реєстрація короткої історії статевих контактів є звичайною практикою, пояснити, що ця інформація необхідна для надання допомоги з питань сексуального здоров'я, орієнтованої на індивідуальні потреби пацієнта, і на завершення повторно запевнити, що ця інформація про пацієнта залишиться конфіденційною.

Оцінка ризику інфікування статевим шляхом

Оскільки пропонування ПреКП клінічно показано для ЧСЧ, які мають суттєвий ризик інфікування ВІЛ, дуже важливо врахувати, що хоча вони повідомляють, що відвідували лікаря минулого року³⁴, інші дослідження показують, що лікарі не запитують, а пацієнти часто не розкривають факту наявності одностатевих зносин³⁵.

У Рамці А1 наведено набір коротких запитань, призначених для того, щоб визначити пацієнтів-чоловіків, які мають секс із чоловіками, та оцінити основні сексуальні практики, асоційовані з ризиком інфікування ВІЛ. У дослідженнях, що мали на меті розробити індекси ризиків, які виражаються у балах і дозволяють прогнозувати захворюваність на ВІЛ серед ЧСЧ^{36, 37} (див. Додаток для надавачів послуг, Розділ 5), було визначено кілька важливих факторів.

Рамка 1А. Оцінка ризикованої поведінки для ЧСЧ

За останні 6 місяців:

- Чи мали ви секс із чоловіками, жінками або представниками обох статей?
- (Якщо з чоловіками чи представниками обох статей) зі скількома чоловіками ви мали статеві стосунки?
- Скільки разів ви мали рецептивний анальний секс (ви були в пасивній ролі) з чоловіком, який не користувався презервативом?
- Скільки ваших статевих партнерів-чоловіків були ВІЛ-позитивними?
- (Якщо були ВІЛ-позитивні партнери) скільки разів ви мали проникаючий анальний секс (ви були в активній ролі) із цими ВІЛ-позитивними партнерами-чоловіками, не користуючись презервативом?
- Чи споживали ви метамфетамін (кристалічний метамфетамін чи «спіди»)?

У Рамці 2А наведено список коротких запитань до жінок та чоловіків, які зараз мають статеві стосунки з партнерами іншої статі (гетеросексуально активні), щоб оцінити набір ключових сексуальних практик, асоційованих з ризиком інфікування ВІЛ, як визначено в дослідженнях ПреКП і в епідеміологічних дослідженнях^{38–40}.

Рамка 2А. Оцінка ризикованої поведінки для гетеросексуальних чоловіків та жінок

За минулі 6 місяців:

- Чи мали ви секс із чоловіками, жінками або представниками обох статей?
- (Якщо з представниками протилежної чи обох статей) зі скількома чоловіками та жінками ви мали статеві зносини?
- Скільки разів ви мали вагінальний чи анальний секс, при якому ні ви, ні ваш партнер не користувалися презервативом?
- Скільки з ваших статевих партнерів були ВІЛ-позитивними?
- (Якщо були позитивні партнери) скільки разів ви мали вагінальний чи анальний секс без презерватива?

Крім того, для усіх сексуально активних пацієнтів лікарю може знадобитися врахувати повідомлення про діагностування бактеріальних інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідіоз, сифіліс, гонорея), протягом останніх шести місяців як докази сексуальної активності, що могла призвести до контакту з вірусом ВІЛ. Для гетеросексуальних чоловіків та жінок недавня вагітність жінки або статевої партнерки чоловіка-пацієнта може також вказувати на секс без презерватива чи з його неправильним використанням.

Лікарям слід також провести короткий скринінг усіх пацієнтів на зловживання алкоголем, особливо перед статевими контактами, та використання заборонених неін'єкційних наркотиків (наприклад, аміннітрил, стимулятори). Використання цих речовин може вплинути на ризиковану статеву поведінку, здоров'я печінки або нирок, прихильність до прийому препаратів. Будь-які з цих аспектів можуть вплинути на прийняття рішення щодо доцільності призначення пацієнтові прекоконтактної профілактики за допомогою антиретровірусного препарату. Крім того, якщо повідомляється про зловживання наркотичними речовинами, лікар повинен забезпечити перенаправлення для отримання відповідного лікування чи послуг зменшення шкоди, прийнятних для пацієнта.

Нарешті, лікарю слід врахувати епідеміологічний контекст сексуальних практик, про який повідомляє пацієнт. Ризик інфікування ВІЛ залежить як від частоти певних сексуальних практик (наприклад, незахищений анальний статевий акт), так і від імовірності того, що статевий партнер є ВІЛ-інфікованим. Одна і та сама поведінка у спільнотах та демографічних групах з високою поширеністю ВІЛ чи з партнерами, про яких відомо, що вони мають ВІЛ-інфекцію, більш імовірно призведе до контакту з вірусом ВІЛ і тому вказує на більшу потребу в інтенсивних методах зниження ризику (прекоконтактна профілактика, неодноразові сеанси консультування з питань безпечної поведінки), ніж якби пацієнти практикували таку ж поведінку в спільноті чи групі з низьким рівнем поширеності ВІЛ (див. <http://www.AIDSvu.org> або <http://www.cdc.gov/nchhstp/atlas/>).

Після оцінки ризику інфікування ВІЛ лікарям слід обговорити з пацієнтами, які з кількох ефективних методів профілактики (наприклад, прекоконтактна профілактика, поведінкові втручання)⁴⁵ вони обирають. Якщо доцільно підтримувати постійне і правильне користування

презервативами і пацієнт мотивований досягти цього, буде забезпечено високий рівень захисту як проти ВІЛ, так і проти кількох ППСШ^{46, 47} без побічних ефектів або витрат на препарати. Лікар може підтримувати постійне користування презервативами, надаючи коротке клінічне консультування (див. Додаток для надавачів послуг, Розділ 7), перенаправляючи пацієнта до спеціалістів з поведінкової медицини чи санітарної освіти у клініці або до послуг консультування та підтримки на базі спільнот чи місцевого відділу охорони здоров'я.

Регулярне («завжди»), зі слів пацієнта, користування презервативами пов'язано зі зниженням ризику інфікування ВІЛ серед гетеросексуальних пар на 80%⁴⁸. Однак нерегулярне користування презервативами є менш ефективним^{37, 49}, а дослідження вказують на низький коефіцієнт недавнього постійного використання презервативів серед ЧСЧ⁵⁰ та інших сексуально активних дорослих⁵¹. Особливо низький показник виявлявся при оцінці користування презервативами протягом кількох місяців, а не під час останнього статевого акту чи за останні 30 днів⁵². Отже, якщо пацієнт невпевнений, що він може досягти регулярного використання презервативів, слід забезпечити його додатковими методами профілактики ВІЛ, у тому числі можна розглянути прекоконтактну профілактику, при цьому не припиняючи підтримувати використання презервативів.

Якщо пацієнт повідомляє, що ВІЛ-статус одного чи більше з його регулярних статевих партнерів невідомий, слід запропонувати цим партнерам тестування на ВІЛ або за місцем прийому лікаря, або в кабінеті довіри (штрих-код можна одержати за посиланням <http://www.hivtest.org/>).

Щодо будь-якого регулярного статевого партнера, про якого повідомляється, що він ВІЛ-позитивний, лікар повинен з'ясувати, чи отримує цей партнер антиретровірусну терапію і чи було вірусне навантаження не визначальним під час останнього обстеження. Крім відомої користі пригнічення вірусного навантаження для здоров'я, у недавньому клінічному дослідженні (HPTN 05253) було продемонстровано, що пригнічення вірусного навантаження суттєво, хоча і не повністю, захищає проти передачі ВІЛ гетеросексуальному партнерові (зниження на 96%). Аналогічного дослідження серед ЧСЧ в дискордантних парах не проводилося, отже невідомо, наскільки пригнічення вірусного навантаження знижує передачу ВІЛ серед партнерів-ЧСЧ. Особи, які знають, що мають ВІЛ-інфекцію, можуть не проходити лікування, не одержувати антиретровірусну терапію, отримувати не дуже ефективні схеми, можуть не бути прихильними до прийому препаратів або з інших причин можуть не мати такого вірусного навантаження, рівень якого асоційований з найменшим ризиком передачі неінфікованому статевому партнерові⁵⁴.

Рамка В1. Рекомендовані показання для прекоконтактної профілактики ЧСЧ

- Дорослий чоловік.
- Без гострої або діагностованої ВІЛ-інфекції.
- Будь-які статеві партнери-чоловіки за останні 6 місяців (якщо також був секс з жінками, див. Рамку В2).
- Не перебуває в моногамних відносинах з ВІЛ-негативним чоловіком, який недавно проходив тестування.

ТА принаймні один із зазначених нижче пунктів:

- Будь-який анальний секс без презерватива (рецептивний чи проникаючий) за останні 6 місяців.
- Будь-яка ІПСШ, діагностована за останні 6 місяців.
- Перебуває у статевих відносинах з ВІЛ-позитивним партнером- чоловіком.

Рамка В2. Рекомендовані показання для прекопактної профілактики для гетеросексуально активних чоловіків та жінок

- Доросла людина.
- Без гострої або діагностованої ВІЛ-інфекції.
- Будь-які статеві контакти з партнерами протилежної статі за останні 6 місяців.
- Не перебуває в моногамному партнерстві з ВІЛ-негативним партнером, який недавно проходив тестування.

ТА принаймні один із зазначених нижче пунктів:

- Є чоловіком, що має секс як з жінками, так і з чоловіками (бісексуальна поведінка) [також оцінити показання щодо з ПреКП використанням критеріїв у Рамці В1].
- Не часто користується презервативом під час сексу з одним чи більше партнерів, ВІЛ статус яких невідомий і про яких відомо, що вони мають суттєвий ризик ВІЛ-інфекції (СІН чи бісексуальний партнер-чоловік).
- Перебуває у статевих відносинах з ВІЛ-позитивним партнером.

Оцінка ризику інфікування ін'єкційним шляхом

Хоча річна кількість нових випадків інфікування ВІЛ серед СІН у Сполучених Штатах зменшилася, все одно щороку трапляється значуща кількість таких випадків. У 2010 році на СІН припадало 8% оцінюваних нових випадків інфікування ВІЛ⁵⁵. За даними Національної системи поведінкового нагляду за ВІЛ (NHBS)⁵⁶, суттєва частка СІН повідомляє про спільне користування шприцами (34%) та спільне користування ін'єкційним інструментарієм (58%). Крім цього, під час опитувань NHBS та епідеміологічних досліджень, проведених серед СІН, більшість СІН повідомляли про статеву поведінку, що також наражає на ризик інфікування ВІЛ⁵⁷. Враховуючи ефективність та безпечність, продемонстровану в рамках клінічного дослідження ПреКП серед СІН, надання ПреКП особам, чия ін'єкційна поведінка, за їхніми словами, створює для них суттєвий ризик інфікування ВІЛ, може сприяти профілактиці ВІЛ серед СІН на індивідуальному та груповому рівнях.

Хоча наразі немає достатньої доказової бази для рекомендування всім пацієнтам проходити скринінг на ін'єкційне чи інше споживання заборонених наркотиків, Робоча група США з профілактичних послуг рекомендує, щоб лікарі звертали увагу на ознаки та симптоми споживання пацієнтом таких наркотиків²⁶. Лікарям слід визначити, чи беруть участь пацієнти, які наразі споживають заборонені наркотики, у програмах поведінкового, медикаментозного чи стаціонарного лікування наркозалежності (або чи бажають зареєструватися в таких програмах). Щодо осіб, які мають в анамнезі ін'єкційне споживання заборонених наркотиків, яких зараз не споживають, лікарям слід оцінити ризик рецидиву, а також отримання пацієнтами послуг щодо запобігання рецидиву (наприклад, програми поведінкової підтримки для боротьби з наркозалежністю, використання психологічних послуг, програми «12 кроків» тощо).

В Рамці А3 наведено перелік коротких запитань, які можуть допомогти визначити осіб, котрі споживають заборонені ін'єкційні наркотики, та оцінити ключовий набір ін'єкційних практик, пов'язаних з ризиком інфікування ВІЛ, як визначено у клінічному дослідженні преконтактної профілактики серед СІН⁵ та епідеміологічних дослідженнях^{56, 58}.

Рамка А3. Оцінка ризикованої поведінки для споживачів ін'єкційних наркотиків

- Чи вживали ви коли-небудь ін'єкційним шляхом препарати, які вам не призначав лікар?
- (Якщо так), коли ви востаннє споживали ін'єкційні препарати без призначення?
- За останні 6 місяців чи робили ви ін'єкції з використанням голок, шприців чи іншого інструментарію для ін'єкцій, якими вже користувалася інша особа?
- За останні 6 місяців чи брали ви участь у програмі метадонової замісної терапії чи іншої програми медикаментозного лікування наркозалежності?

Рамка В3. Рекомендовані показання щодо застосування ПреКП для споживачів ін'єкційних наркотиків

- Доросла людина.
- Без гострої чи встановленої ВІЛ-інфекції.
- Будь-які ін'єкції препаратів, не призначених лікарем, за останні 6 місяців.

ТА принаймні один з наведених нижче пунктів:

- Будь-який спільне користування ін'єкційним інструментарієм чи обладнанням для приготування наркотиків за останні 6 місяців.
 - Перебування на програмі метадонової, бупренорфінової чи субоксонової терапії за останні 6 місяців.
- Ризик інфікування статевим шляхом (також оцініть за критеріями в рамках В1 або В2).

ПреКП та іншу профілактику ВІЛ слід інтегрувати з послугами щодо профілактики та клінічного лікування багатьох медичних проблем, що можуть виникати у СІН (наприклад, гепатит В та С, абсцеси, септицемія, ендокардит, передозування).⁵⁹ На додачу до цього, таким пацієнтам можуть бути показані перенаправлення за лікуванням наркозалежності, психологічні послуги та соціальні послуги.⁵⁹

Лабораторні тести та інші діагностичні процедури

Усі пацієнти, чия історія статевих контактів чи споживання наркотиків вказує на можливість розглянути преконтактну профілактику і які зацікавлені у прийомі ПреКП, повинні пройти лабораторні аналізи для визначення того, для яких з цих пацієнтів це втручання буде шкідливим і для кого становитиме специфічні ризики для здоров'я, що потребуватимуть пильного моніторингу.

Тестування на ВІЛ

Тестування та документування результатів необхідні для підтвердження того, що пацієнти не є ВІЛ-інфікованими на момент початку прийому ПреКП. Для безпеки пацієнтів тестування на ВІЛ слід повторювати щонайменше кожні три місяці (перед повторною видачею рецептів або

препаратів). Під час обговорення того, чи підходить пацієнтам ПреКП, необхідно пояснити їм цю вимогу.

Центри з контролю та профілактики захворювань та Робоча група США з профілактичних послуг рекомендує, щоб ЧСЧ, СІН, люди, чий статевий партнер є ВІЛ-інфікованим, та інші особи з високим ризиком інфікування ВІЛ, проходили тест на ВІЛ щонайменше раз на рік або, за наявності додаткових факторів ризику, – кожні 3–6 місяців⁶⁰. Однак поза контекстом ПреКП тестування в багатьох випадках здійснюється рідше, ніж рекомендовано⁶¹.

Як мінімум, лікарю слід документально підтвердити негативний тест на антитіла за тиждень до початку чи відновлення прийому пацієнтом препаратів для ПреКП. Необхідне тестування на ВІЛ може бути доповнено: 1) взяттям зразків крові (сироватки) та направленням зразка в лабораторію для проведення стандартної імуноферментної проби на ВІЛ або 2) проведенням швидкого аналізу крові з пальця в місці надання послуг за допомогою тесту, схваленого FDA. Пероральні швидкі тести не слід використовувати для скринінгу на ВІЛ-інфекцію під час прийняття рішення щодо ПреКП, оскільки вони можуть бути менш чутливими, ніж аналіз крові^{1, 21, 62}. Лікарі не повинні приймати результати аналізів, про які повідомляє пацієнт, чи документи щодо анонімних результатів аналізів. Попередній позитивний тест на антитіла до ВІЛ необхідно підтвердити за допомогою вестерн-блоту чи імунофлюоресцентного аналізу відповідно до місцевої стандартної лабораторної практики⁶³. Також слід замовити тести на вірусне навантаження і рівень лімфоцитів CD4, що допоможе у прийнятті майбутніх рішень щодо лікування.

Див. Додаток 1, таблиці 11–12, що містять інформацію про тести на ВІЛ, схвалені FDA, вимоги до зразків та час виявлення ВІЛ-інфекції⁶⁴.

Гостра ВІЛ-інфекція

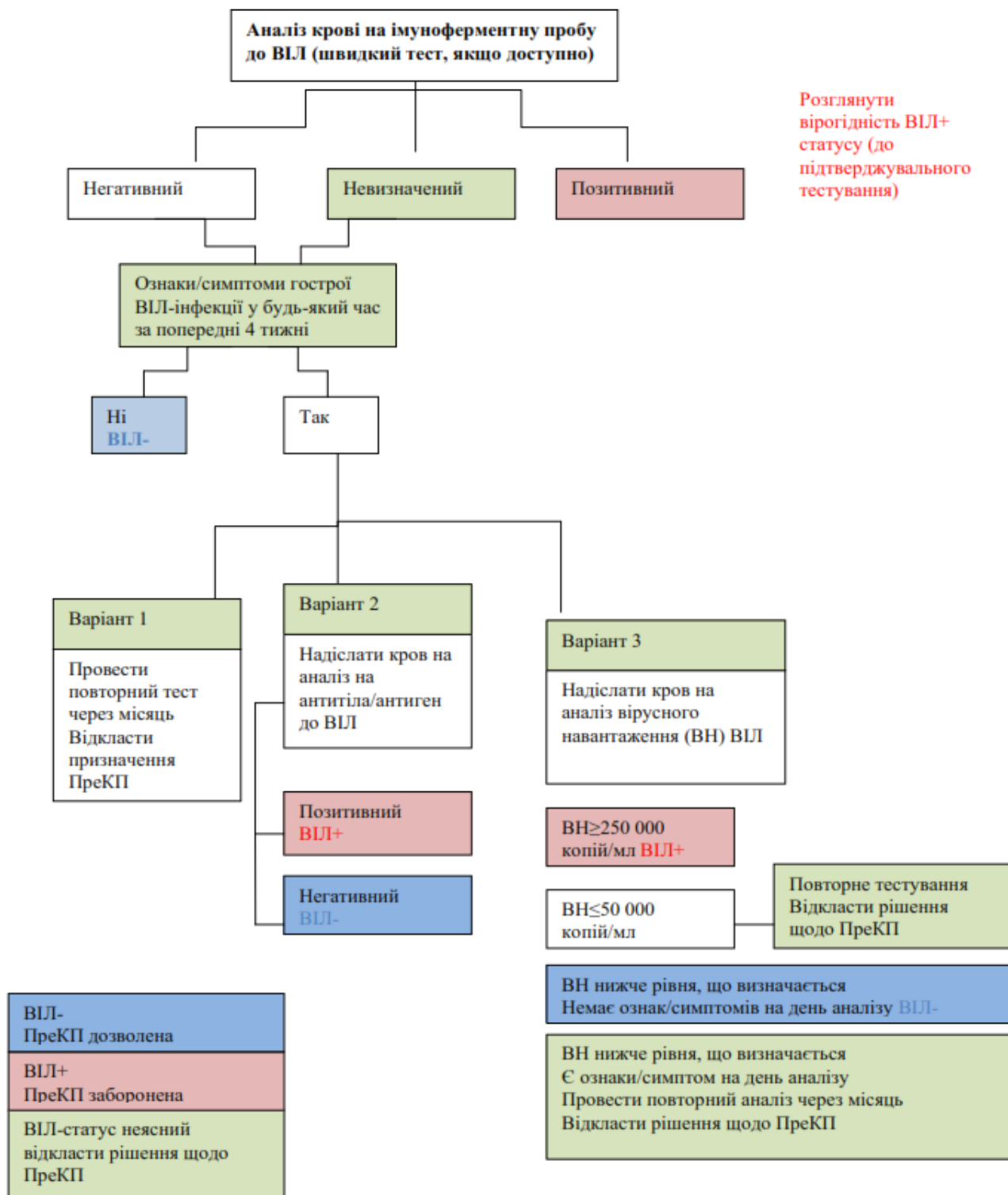
У дослідженні iPrEx резистентний до препаратів вірус розвинувся у двох осіб із нерозпізнаною гострою ВІЛ-інфекцією на момент реєстрації для участі у дослідженні, які одержували TDF. Всі учасники мали негативний тест на антитіла перед початком прийому ПреКП і позитивний тест під час подальшого контрольного візиту, потім ПЛР (полімеразна ланцюгова реакція) на зразках, збережених з початкового візиту, виявила наявність вірусів. При опитуванні більшість із 10 пацієнтів з гострою інфекцією, 8 з яких було рандомізовано в групу плацебо, повідомляли про ознаки та симптоми, що вказують на вірусний синдром². Обидва пацієнти з гострою інфекцією, які отримували TDF/FTC, мали мутацію M184V/I, асоційовану з резистентністю до емтрицитабіну, але не мали мутації K65R, асоційованої з резистентністю до тенофовіру². Серед учасників, які отримували ПреКП в рамках дослідження безпечності серед ЧСЧ, дослідження ПреКП для партнерів, TDF2 та VOICE (див. Табл. 6), розвинулася мутація M184V у кількох осіб, які зареєструвалися для участі і почали приймати препарат, маючи нерозпізнану гостру ВІЛ-інфекцію, але мутація K65R розвинулася лише в однієї особи (у дослідженні TDF2). Однак серед осіб, інфікованих після початку дослідження, мутації виявлено не було. В одному дослідженні з дуже низьким показником прихильності, яке опублікувало свої дані щодо аналізу резистентності, мутацію, асоційовану з резистентністю до емтрицитабіну (але не K65R) було виявлено в кількох осіб, що інфікувалися після початку дослідження (4 особи в дослідженні FEM-PrEP).

ПреКП показана ЧСЧ, гетеросексуальним чоловікам та жінкам, а також СІН, які повідомляли про ін'єкційну або статеву поведінку, через яку вони зазнають суттєвого ризику інфікування ВІЛ. Отже, лікарю слід підозрювати гостру ВІЛ-інфекцію в осіб, які недавно мали контакт із вірусом (наприклад, під час сексу з ВІЛ-інфікованим партнером порвався презерватив, або в пацієнта стався рецидив прийому ін'єкційних наркотиків і він спільно користувався ін'єкційним інструментарієм). Крім цього, лікарю слід запитати про наявність неспецифічних ознак або симптомів вірусної інфекції під час останнього тижня чи на день обстеження (Таблиця 7) в усіх кандидатів на отримання ПреКП, які мали негативний чи невизначений результат тесту на антитіла.

Таблиця 7. Клінічні ознаки та симптоми гострої (первинної) ВІЛ-інфекції⁶⁵

Ознаки (%)	Загальний (n = 375)	Стать		Шлях передачі	
		Чоловіки (n = 355)	Жінки (n = 23)	Статевий (n = 324)	Ін'єкц. споживання наркотиків (n = 34)
Лихоманка	75	74	83	77	50
Втома	68	67	78	71	50
Міалгія	49	50	26	52	29
Шкірний висип	48	48	48	51	21
Головний біль	45	45	44	47	30
Фарингіт	40	40	48	43	18
Цервікальна аденопатія	39	39	39	41	27
Артралгія	30	30	26	28	26
Нічна пітливість	28	28	22	30	27
Діарея	27	27	21	28	23

Слід узяти додатковий аналіз крові в кожного пацієнта, який мав негативний або невизначений результат швидкого тесту на ВІЛ чи лабораторного тесту на антитіла до ВІЛ і який повідомляє про ознаки та симптоми, що дозволяють запідозрити гостру інфекцію (див. графік). Нижче описано алгоритм тестування, рекомендований для документування ВІЛ-статусу перед початком преконтактної профілактики чи її відновленням після більше ніж тижневої перерви у прийомі препарату ПреКП.



Коментар робочої групи: на момент написання клінічної настанови в Україні порядок проведення тестування на ВІЛ визначено наказом МОЗ України від 21.12.2010 р. № 1141 «Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкції щодо їх заповнення» зі змінами. Відповідно до наказу, діагноз ВІЛ-інфекції лабораторно встановлюється лише за умови підтвердження наявності у крові особи антитіл до ВІЛ 1/2. У випадку виявлення антигену p24 ВІЛ-1 результат дослідження вважається невизначеним і особі пропонується повторне обстеження на ВІЛ-інфекцію через 14 днів. Для встановлення гострої ВІЛ-інфекції у випадку виявлення лише антигену p24 ВІЛ-1 та відсутності антитіл до ВІЛ 1/2 доцільним є проведення додаткового дослідження з визначення рівня вірусного навантаження ВІЛ-1.

Функція нирок

На додаток до підтвердження того, що будь-яка особа, яка розпочинає ПреКП, не інфікована ВІЛ, лікар повинен оцінити функцію нирок і провести тест на інфекцію вірусного гепатиту В (ВГВ), оскільки як знижена функція нирок, так і активна інфекція ВГВ є потенціальними проблемами щодо безпечності використання TDF/FTC як ПреКП.

TDF широко застосовується в комбінованих антиретровірусних схемах для лікування ВІЛ-інфекції⁶⁶. Серед ВІЛ-інфікованих осіб, яким призначено схеми із вмістом TDF, було документально зафіксовано погіршення функції нирок (вимірювані за оцінюваним кліренсом креатиніну [eCrCl]), а також окремі випадки гострої ниркової недостатності, в тому числі синдром Фанконі⁶⁷⁻⁶⁹.

У дослідженнях ПреКП серед здорових за іншими показниками, не інфікованих ВІЛ дорослих осіб кліренс креатиніну ≥ 60 мл/хв був критерієм допустимості прийому препарату. Дані щодо безпечності призначення TDF/FTC особам зі зниженою функцією нирок недоступні. Отже, всі особи, які розглядають можливість ПреКП, повинні пройти аналіз на сироватковий креатинін, слід розрахувати кліренс креатиніну за формулою Кокрофта-Голта (див. Рамку С). Особам з кліренсом креатиніну < 60 мл/хв не можна призначати ПреКП за допомогою TDF/FTC.

Рамка С. Формула Кокрофта-Голта

Базова формула⁷⁰

$$\text{оКК}_{\text{кг}} = [(140 - \text{вік}) \times \text{ІВТ} \times 0,85 \text{ для жінок}] \div (\text{сироватковий креатинін} \times 72)$$

оКК_{кг} – оціночний кліренс креатиніну, оцінений за Кокрофтом-Голтом

ІВТ = ідеальна вага тіла

Чоловіки: $\text{ІВТ} = 50 \text{ кг} + 2,3$ за кожний дюйм (2,5 см) зросту вище 5 футів (155 см)

Жінки: $\text{ІВТ} = 45,5 \text{ кг} + 2,3$ за кожний дюйм (2,5 см) зросту вище 5 футів (155 см)

Вік вимірюють у роках, вагу – в кг, сироватковий креатинін – в мг/100 мл.

Опціональна корекція на малу фактичну вагу⁷¹

Якщо фактична вага тіла нижча за ІВТ, використовуйте фактичну вагу для розрахунку кліренсу креатиніну

Опціональна корекція на велику фактичну вагу⁷¹

Використовуйте тільки в тому випадку, якщо фактична вага більше ніж на 30% перевищує ІВТ. В іншому випадку використовуйте ІВТ.

оКК = $[(140 - \text{вік}) \times \text{СВТ}] \div (\text{сироватковий креатинін} \times 72)] \times 0,85$ для жінок

СВТ = ІВТ + 0,3(ФВТ – ІВТ)

СВТ = скоригована вага тіла; ФВТ = фактична вага тіла

Опціональна корекція на площу поверхні тіла (ППТ)⁷²

Можна використовувати, якщо фактична вага вища або нижча, ніж ІВТ:

оКК ППТ_{adj} = $1,73\text{м}^2 \times \text{оКК КГ (мл/хв)} \div \text{ППТ пацієнта (м}^2\text{)}$

ППТ (Формула DuBois та DuBois 74) = $(\text{зріст (м)} 0,725 \times \text{вага (кг)} 0,425) \div 139,2$

***Коментар робочої групи:** ПреКП може суттєво вплинути на стан нирок, тому необхідно регулярно перевіряти функцію нирок і за іншими показниками, а не тільки за креатиніном з розрахунком його кліренсу³.*

ЕАКС 8.0.

Таблиця 1. Токсичне ураження нирок, спричинене антиретровірусними препаратами

Ниркова патологія	АРВ	Лікування
Проксимальна тубулопатія в поєднанні з усіма або деякими наведеними симптомами: 1. Протеїнурія: смужковий аналіз сечі >1 або підтверджене збільшення БМ / К >30 мг/ммоль (і). 2. Прогресуюче зниження оШКФ при оСКФ <90 мл/хв (іі). 3. Фосфатурія (ііі): підтверджена гіпофосфатемія на тлі зростаючого виведення фосфатів з сечею.	TDF	Обстеження: - Тести на проксимальну ниркову тубулопатію / нирковий синдром Фанконі (ііі). - Якщо гіпофосфатемія має ниркове походження, розглянути можливість наявності нефрогенної патології кісток; необхідно зробити аналізи на 25 (ОН) вітамін D і ПТГ, а також остеосцинтиграфію DEXA. Розглянути можливість скасування тенофовіру, якщо є: - прогресуюче зниження оСКФ за відсутності інших причин; - підтвердження гіпофосфатемії ниркового походження, для якої немає інших причин; - остеопенія/остеопороз на тлі зростаючого виведення фосфатів з сечею.
Прогресуюче зниження ШКФ при ураженнях, які не згадані вище (в)	TDF ІП/р	Повне обстеження: - Фактори ризику ХБП (v). - PRT, UA/C, UP/C (див. «Захворювання нирок: поняття, діагностика та лікування» і «Показання і тести на проксимальну ниркову тубулопатію (ППТ)») - УЗД ниркових протоків. Розглянути можливість скасування ПреКП при можливому токсичному ураженні нирок,

		якщо є: • Прогресуюче зниження оСКФ за відсутності інших причин (v).
--	--	---

* Використання СОВІ, а також ІП, викликає підвищення рівня креатиніну в сироватці крові і зниження оСКФ, тому що вони пригнічують проксимальний канальцевий транспорт креатиніну, не погіршуючи при цьому стан клубочкової фільтрації: розглянути варіанти цільового значення після 1-2 місяців.

i БМ/К в разовій порції сечі показує загальний білок сечі, в тому числі білок гломерулярного або тубулярного походження. Полосковий аналіз сечі в основному показує альбумінурию як маркер захворювання ниркових клубочків і непридатний для виявлення захворювання канальців.

ii оСКФ, відповідно до скороченої формули МДНЗ (модифікація дієти при ниркових захворюваннях). Як альтернативу можна використовувати формулу Кокрофта-Голта, див.

<http://www.hivpv.org/>.

iii Див. «Показання та тести на проксимальну ниркову тубулопатію (ППТ)».

iv Зазвичай має місце мікрогематурія.

v Розроблено різні моделі для визначення 5-річної шкали ризику ХЗН при використанні різних нефротоксичних препаратів АРТ, з урахуванням як пов'язаних, так і не пов'язаних з ВІЛ факторів ризику.

Коментар робочої групи: Разом з тим на AIDS 2016 в Дурбані було представлено результати аналізу даних за iPrEx trial, проведеного R.M. Grant, J. Guanira, D. Weikum, M. Rodolph, I. Mameletzis, R. Bagdaley та D. Glidden, які показали, що серед 2 499 учасників дослідження, рандомізованих для отримання FTC/TDF (N = 1 251) або плацебо (N = 1 248), підвищення креатиніну визначалося серед 32 осіб (2,6%), які приймали препарати, та 24 осіб (2,2%) у групі плацебо (ОР 1,35 95% ДІ від 0,80 до 2,3). Серед тих осіб, які отримували плацебо, підвищення креатиніну відбувалося з постійною швидкістю 0,86/100 людино-років. Більшість підвищень креатиніну серед осіб, які отримували препарати, сталася між 12-м і 24-м тижнями прийому ПреКП (N = 9, 0,7%, 95% ДІ від -0,1 до 1,6). Зниження креатиніну до нормальних показників тривало в середньому 11 днів (МКР: від 7 до 24 років) серед основної групи і 15 днів (МКР: від 7 до 25) – серед групи плацебо. 80% підйому креатиніну при прийомі FTC/TDF було тільки на 1 поряток, і 80% осіб ніколи не припиняли прийом препаратів.

PHS 2014

Серологічний аналіз на гепатит

Сексуально активні дорослі, особливо ЧСЧ та споживачі ін'єкційних заборонених наркотиків, зазнають ризику інфікування вірусними гепатитами В (ВГВ)⁷⁴ та С (ВГС)⁷⁵. Всім підліткам та дорослим, особливо ЧСЧ⁷⁶, рекомендовано вакцинацію проти ВГВ. Статус інфікування слід документувати, провівши серологічний скринінг перед призначенням TDF/FTC як ПреКП (див. Таблицю 8). Слід провести вакцинацію серед пацієнтів, яких було визначено як такі, що мають підвищений ризик ВГВ.

Крім того, як TDF, так і FTC активні проти ВГВ. Це має два наслідки для застосування ПреКП: по-перше, якщо пацієнти з активною інфекцією ВГВ припинять приймати ці

препарати, необхідно ретельно моніторити функцію печінки, оскільки реактивація інфекції ВГВ може призвести до ураження печінки⁷⁷. Крім того, недавні дослідження продемонстрували нижчий показник захворюваності на ВГВ серед ВІЛ-інфікованих ЧСЧ під час прийому схеми, яка включає тенофовір або ламівудин (близько споріднений з FTC), ніж чоловіки, чий схеми лікування не містили цих препаратів (0,7 проти 6,7 випадку інфікування на 100 людино-років)⁷⁸.

Таблиця 8. Серологічний скринінг на ВГВ

HBsAg	Заг. Anti-HBc	IgM Anti-HBc	Anti-HBs	Інтерпретація	Дія
Негативний	Негативний	—	Негативний	Вразливий	Вакцинувати
Негативний	Позитивний	—	Позитивний	Імунний (природний, інфекція)	Документувати
Негативний	Негативний	—	Позитивний	Імунний (вакцинація)	Документувати
Позитивний	Позитивний	Негативний	Негативний	Хронічна інфекція ВГС	Обстежити для лікування
Позитивний	Позитивний	Позитивний	Негативний	Гостра інфекція ВГС	Спостерігати та обстежити для лікування
Негативний	Позитивний	—	Негативний	Неясно, може бути: • інфекція, самостійно подолана організмом (найчастіше); • хибнопозитивний анти-HBc; • вразливий; • хронічна інфекція «низького рівня»; • гостра інфекція в процесі самостійного вилікування.	Індивідуальне обстеження

Додаткові інструкції щодо ведення ПреКП в осіб з хронічною активною інфекцією ВГВ див. у розділі «Спеціальні клінічні застереження».

Коментар робочої групи: також пацієнту необхідно пояснити, що ПреКП не запобігає зараженню іншими ЗПСШ. Необхідно обстежуватись на наявність ППСШ (включаючи ВГС) на початку ПреКП та регулярно під час застосування ПреКП. Кратність обстеження може становити 1 раз на 90 діб.

НАДАННЯ ПреКП

Цілі ПреКП

Кінцевою метою ПреКП є зниження рівня інфікування ВІЛ, а також спричинених цим захворюваності, смертності та збитків для громадян і суспільства. Отже, лікарі, які розпочинають ПреКП, повинні:

- призначати такі схеми лікування, які довели свою безпечність та ефективність для неінфікованих осіб, котрі відповідають рекомендованим критеріям, з метою зниження їхнього ризику інфікування ВІЛ;

- інформувати пацієнтів про препарати і схеми для забезпечення максимально безпечного використання;
- підтримувати прихильність, щоб допомогти пацієнтові досягти захисних рівнів препарату в організмі та утримувати їх;
- надавати послуги з підтримки та профілактики, а також зниження ризику інфікування ВІЛ чи перенаправляти для отримання таких послуг, щоб допомогти пацієнтам мінімізувати їхній контакт з вірусом;
- забезпечувати ефективну контрацепцію для жінок, які приймають ПреКП і не бажають завагітніти;
- здійснювати моніторинг пацієнтів з метою виявлення ВІЛ-інфекції, токсичних ефектів від препаратів та рівнів ризикованої поведінки з метою здійснення цільових змін до стратегії підтримки довгострокового здоров'я пацієнтів.

Препарати, показані для застосування

Препаратом, що довів свою безпечність та ефективність і схвалений зараз FDA для ПреКП серед здорових дорослих з підвищеним ризиком інфікування ВІЛ, є комбінація з фіксованою дозою TDF/FTC одна таблетка на день (див. Таблицю 9). Отже, TDF/FTC є рекомендованим препаратом, який слід призначати для ПреКП ЧСЧ, гетеросексуально активним чоловікам та жінкам, а також особам, які відповідають рекомендованим критеріям. Оскільки TDF при окремому застосуванні довів ефективність у дослідженнях серед СІН та гетеросексуально активних чоловіків та жінок, його можна розглядати як альтернативну схему для цих конкретних груп. TDF не рекомендовано як ПреКП для ЧСЧ, оскільки не проводилося досліджень. Отже, ефективність TDF при окремому застосуванні для ЧСЧ невідома.

Таблиця 9. Рекомендовані пероральні препарати для ПреКП

Міжнародна непатентована назва	Торгова назва	Доза	Частота	Поширені побічні ефекти ⁶⁶
Тенофовір дизопроксил фумарат (TDF)	Віреад	300 мг	Раз на день	Нудота, метеоризм
Емтрицитабін (FTC) ^a	Емтрива	200 мг	Раз на день	Висип, головний біль
TDF + FTC	Трувада	300 мг/200 мг	Раз на день	—

a Не рекомендований окремо; для прийому тільки в комбінації з TDF.

Коментар робочої групи: комбінація препаратів TDF та FTC – єдина схема, що призначається як ПреКП усім пацієнтам з ГПП. Але, за даними EACS 8.0, існує додаткова схема застосування препаратів TDF/ FTC у групі ЧСЧ з вкрай ризикованою статевою поведінкою. Дозування препаратів для ПреКП може бути змінено «на вимогу»: (подвійна доза препарату за 2–24 години до кожного статевого акту, потім дві окремі дози препарату – через 24 і 48 годин після його першого прийому). Якщо дозування змінювалось «на вимогу», сумарна доза за тиждень не повинна перевищувати 7 таблеток [3].

Крім даних щодо безпечності, одержаних при клінічних дослідженнях ПреКП, дані про взаємодію препаратів та довгострокову токсичність було отримано шляхом індивідуального дослідження компонентів препарату для використання в лікуванні ВІЛ-інфікованих осіб.

Також проводилися дослідження серед невеликої кількості здорових дорослих, не інфікованих ВІЛ (див. Таблицю 10).

Таблиця 10. Взаємодія препаратів для ПреКП з іншими препаратами^{6, 66, 79}

	TDF	FTC
Бупренорфін	Немає суттєвого впливу. Коригування дози не потрібно.	Немає даних
Метадон	Немає суттєвого впливу. Коригування дози не потрібно.	Немає даних
Оральні контрацептиви	Немає суттєвого впливу. Коригування дози не потрібно.	Немає даних
Ацикловір, валацикловір, цидофовір, ганцикловір, вальганцикловір, аміноглікозиди, високі дози множинних НПЗП та інші препарати, що знижують функцію нирок або конкурують за активну тубулярну секрецію нирками	Можуть підвищитися концентрації препарату та/або TDF у плазмі. Моніторити на предмет нефротоксичності, пов'язаної з дозуванням.	Немає даних

Що не можна застосовувати

Для ПреКП не можна застосовувати інші антиретровірусні схеми, ніж денна пероральна доза TDF/FTC або денна доза окремо TDF як альтернатива тільки для груп СІН та гетеросексуально активних дорослих.

Щодо інших препаратів та схем дозування ще не було доведено безпечності або ефективності проти інфікування ВІЛ серед дорослих, здорових за іншими аспектами. Ці препарати не схвалено FDA для ПреКП.

- Не застосовуйте інших антиретровірусних препаратів (напр., ЗТС) замість чи на додаток до TDF/FTC або TDF.
- Не застосовуйте інших схем дозування, ніж щоденний прийом (наприклад, переривчасті, епізодичні, прийом лише перед статевим актом чи після нього, інші нерегулярні схеми прийому).
- Не призначайте як екстрену терапію партнерам пацієнтів, тобто не призначайте неінфікованій особі, яка не є вашим пацієнтом.

Час до досягнення захисту

Час від початку щоденного перорального прийому до досягнення максимального захисту проти ВІЛ-інфекції невідомий, адже немає наукового консенсусу щодо того, які внутрішньоклітинні концентрації кожного препарату мають захисний ефект або яким є захисний вплив кожного препарату в конкретних тканинах організму. Було доведено, що фармакокінетика варіює залежно від типу тканин⁸⁰.

Дані розвідувальних фармакокінетичних досліджень, проведених серед чоловіків та жінок, не інфікованих ВІЛ, не надають попередніх даних щодо часу, необхідного від початку прийому до досягнення стабільних рівнів тенофовіру дифосфату (активованої форми препарату) у

крові [периферійних моноядерних клітинах крові], тканинах анусу та вагіни^{81, 82}. На підставі цих даних можна припустити, що максимальні внутрішньоклітинні концентрації тенофовіру дифосфату в крові досягаються приблизно через 20 днів щоденного перорального прийому, в тканинах ануса – приблизно через 7 днів, а у тканинах вагіни та шийки матки — приблизно через 20 днів. Наразі немає доступних даних щодо внутрішньоклітинної концентрації препарату в тканинах пеніса, вразливих до інфікування ВІЛ, що дало б можливість використовувати цю інформацію для захисту чоловіків, які є активними партнерами.

Ведення побічних ефектів

Пацієнтів, які приймають ПреКП, слід поінформувати про побічні ефекти, що спостерігалися серед учасників клінічних досліджень, не інфікованих ВІЛ (див. Таблицю 5). У цих дослідженнях побічні ефекти виникали не дуже часто і зазвичай зникали в перший місяць прийому ПреКП («синдром початку»). Лікарі повинні обговорити з пацієнтами використання безрецептурних препаратів проти головного болю, нудоти й метеоризму, якщо такі явища виникнуть. Також слід проконсультувати пацієнтів щодо ознак чи симптомів, які вказують на необхідність негайного обстеження: наприклад, можуть свідчити про гостре ураження нирок або гостру ВІЛ-інфекцію.

Клінічний подальший контроль та моніторинг

Після початку ПреКП пацієнти повинні приходити на контрольний візит приблизно раз на три місяці. На початку ПреКП лікарі можуть призначати частіші візити, наприклад, у перший місяць після початку ПреКП – для оцінки та підтвердження ВІЛ-негативного статусу, оцінки ранніх побічних ефектів, обговорення будь-яких складнощів з прихильністю до прийому препарату та надання відповідей на запитання пацієнтів.

Консультації для всіх пацієнтів, які проходять ПреКП, повинні включати таке:

- **Щонайменше кожні три місяці:**
 - повторювати тестування на ВІЛ та оцінювати ознаки чи симптоми гострої інфекції для документування того, що пацієнти залишаються ВІЛ-негативними (див. графік);
 - повторювати тест на вагітність для жінок, що можуть завагітніти;
 - надавати рецепт або дозвіл на видачу наступної партії щоденних доз TDF/FTC більше ніж на 90 днів (до наступного тесту на ВІЛ);
 - оцінювати побічні ефекти, прихильність та ризиковану поведінку щодо інфікування ВІЛ;
 - надавати підтримку прихильності до прийому препарату та менш ризикованої поведінки;
 - відповідати на нові запитання і надавати будь-яку нову інформацію про використання ПреКП.
- **Щонайменше кожні шість місяців:**
 - моніторити кліренс креатиніну;
 - якщо існують інші загрози для здоров'я нирок (наприклад, гіпертонія, діабет), функція нирок може потребувати більш частого моніторингу або включати додаткові тести (наприклад, загальний аналіз сечі на протеїнурію);

- підвищення сироваткового креатиніну не є підставою для припинення лікування, якщо кліренс креатиніну залишається ≥ 60 мл/хв.;
 - якщо кліренс креатиніну стабільно знижується (але все ще ≥ 60 мл/хв), необхідна консультація нефролога чи інша оцінка можливих загроз для здоров'я нирок;
 - проводити тестування на ПСШ серед сексуально активних підлітків та дорослих (сифіліс, гонорея, хламідіоз)⁸³.
- **Щонайменше кожні дванадцять місяців:**
 - оцінювати необхідність продовження ПреКП як компонента профілактики ВІЛ.

Опціональна оцінка

Здоров'я кісток

Зниження мінеральної щільності кісток (МЩК) спостерігалось у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували комбіновану антиретровірусну терапію (включаючи режими, що містили тенофовір)^{84, 85}. Однак незрозуміло, чи виникне це зниження на 3-4% серед осіб, інфікованих ВІЛ, які приймають менше антиретровірусних препаратів для ПреКП. У рамках дослідження іPrEx та дослідження CDC щодо безпечності ПреКП серед ЧСЧ (TDF) проводилася серійна двоchemісйна рентгенівська абсорбціометрія (DEXA) серед підгрупи ЧСЧ з цього дослідження; було виявлено, що незначне (~1%) зниження МЩК упродовж перших кількох місяців ПреКП або стабілізувалося, або відновилося до нормальних значень^{20, 86}. У цих дослідженнях, що порівнювало осіб, рандомізованих для одержання препарату для ПреКП та плацебо, не було виявлено підвищення рівня переломів, спричинених ламкістю кісток (нетравматичних) протягом 1-2 років спостереження.

Отже, сканування DEXA чи інше обстеження здоров'я кісток не рекомендовано до початку ПреКП або для моніторингу осіб під час прийому ПреКП. Однак будь-яку особу, що обстежується на можливість призначення ПреКП і має в анамнезі патологічні чи пов'язані з ламкістю переломи кісток або має суттєві фактори ризику щодо остеопорозу, необхідно перенаправити для отримання відповідної консультації й нагляду.

Коментар робочої групи: через вплив TDF на стан кісток при появі скарг необхідно виключити наявність остеопорозу, остеопенії, остеомалії та остеонекрозу (див. Табл. 2) [3].

EACS 8.0

Таблиця 2. Захворювання кісток: виявлення і діагностика

ЗАХВОРЮВАННЯ	ХАРАКТЕРИСТИКИ	ФАКТОРИ РИЗИКУ	ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСТИ
Остеопенія • Жінки в постменопаузі і чоловіки віком ≥ 50 років, у яких МЩК	• Знижена маса кісток • Підвищена частота виникнення переломів у ВІЛ-інфікованих людей	Класичні фактори ризику (ii) Розглянути можливість DEXA -дослідження для всіх пацієнтів, у яких є не менше	DEXA -сканування Виключити причини вторинного остеопорозу при аномальних

-1≥ T-бал ≥-2,5. Остеопороз - Жінки в постменопаузі і чоловіки віком ≥50 років, у яких T-бал МЩК ≤-2,5. - Жінки в пременопаузі та чоловіки віком <50 років, які мають МЩК Z-бал ≤-2 і патологічний перелом.	- Перебігає безсимптомно до першого перелому. Часто трапляється при ВІЛ. - Частота поширення остеопенії – до 60%. - Частота поширення остеопенії – до 10-15%. - Багатофакторна етіологія - Зменшення МЩК, що спостерігається на початку АРТ - Значне зменшення МЩК на початку прийому деяких АРВ-препаратів (i)	однієї з таких ознак (iii): - Жінка в постменопаузі. - Чоловік віком понад 50 років. - Низькотравматичний перелом в анамнезі. - Високий ризик падінь (iv). - Клінічний гіпогонадизм (симптоматичний – див. «Розлади статевої функції»). - Прийом пероральних глюкокортикоїдів (не менше ніж 5 мг преднізону або еквівалент на день протягом >3 міс.) Для пацієнтів з вищезгаданими факторами ризику бажано провести DEXA, перш ніж почати АРТ. Оцінити вплив факторів ризику на ризик перелому, шляхом включення результатів DEXA в оцінку, отриману за допомогою FRAX® (www.shef.ac.uk/FRAX) - Застосовувати тільки для пацієнтів, старших 40 років. - Можлива недооцінка ризику для ВІЛ-інфікованих пацієнтів. - ВІЛ можна розглядати як непряму причину остеопорозу (v).	значеннях (низька МЩК) (vi) Бічна рентгенограма хребта (поперековий і грудний відділи) при низькій МЩК хребта; в разі виявлення остеопорозу за допомогою DEXA, а також якщо є значна втрата ваги або розвивається кіфоз, (замість бічної рентгенограми хребта можна скористатися процедурою оцінки ризику перелому хребта (VFA) за допомогою DEXA).									
Остеомалія	- Порушена мінералізація кісток. - Підвищений ризик переломів та біль у кістках. - Дефіцит вітаміну D може викликати слабкість проксимальних м'язів. - Висока поширеність (>80%) недостатності вітаміну D в деяких ВІЛ+ когортах і серед населення загалом.	- Темна шкіра. - Недостатність харчування. - Прагнення уникнути впливу сонячних променів. - Мальабсорбція. - Ожиріння. - Втрата фосфатів (vii) через нирки.	У всіх пацієнтів при встановленні діагнозу вимірювати 25-ОН-вітамін D. <table><tr><td></td><td>нг/мл</td><td>нмоль/л</td></tr><tr><td>Дефіцит</td><td><10</td><td><25</td></tr><tr><td>Недостатність</td><td><20</td><td><50</td></tr></table> У разі дефіциту або недостатності – перевірити рівень ПТГ. Розглянути можливість заміни вітаміну D при наявності клінічних показань.		нг/мл	нмоль/л	Дефіцит	<10	<25	Недостатність	<20	<50
	нг/мл	нмоль/л										
Дефіцит	<10	<25										
Недостатність	<20	<50										

Остеонекроз	• Інфаркт епіфізарного хряща довгих кісток, що викликає гострий біль у кістках. • Захворювання рідкісне, але серед ВІЛ-інфікованих його поширеність вища.	Фактори ризику: • Низькі рівні CD4. • Прийом глюкокортикоїдів. • Споживання ін'єкційних наркотиків	МРТ
--------------------	--	---	------------

i Значне зниження МЩК, що спостерігається на початку застосування схем лікування із вмістом TDF або деяких ІП. Спостерігаються додаткові втрати МЩК при переходах на схему АРТ, що містить TDF, і відновлення МЩК при переходах з таких схем на будь-які інші. Клінічна значущість для оцінки ризику переломів не визначена.

ii Класичні фактори ризику: вік (старший середнього), жіноча стать, гіпогонадізм, переломи стегна в сімейному анамнезі, низький ІМТ ($\leq 19 \text{ кг/м}^2$), дефіцит вітаміну D, куріння, брак фізичних навантажень, низькотравматичний перелом в анамнезі, надмірне споживання алкоголю (>3 стандартні дози на день), прийом стероїдів (мінімум 5 мг преднізону або еквівалент протягом >3 міс.).

iii Якщо Т-бал нормальний, повторити через 3-5 років у групах 1 та 2; якщо чинники ризику не змінюються, то нема необхідності в повторному скринінгу за допомогою DEXA в групах 3 і 4; повторний скринінг потрібен тільки в групі 5, якщо триває прийом стероїдів.

iv Методика та інструментарій для оцінки ризику падінь (FRAT): http://www.health.vic.gov.au/agedcare/maintaining/falls_dev/downloads/b2b_1a_frat.pdf.

v Якщо включити параметр МЩК при підрахунку за допомогою FRAX-калькулятора, відповідь «Так» не розглядатиметься у клітинці вторинних причин при використанні алгоритму FRAX, оскільки передбачається, що вторинний остеопороз впливає на ризик переломів винятково через МЩК. Але якщо ВІЛ-інфекція сприяє підвищенню ризику виникнення переломів частково незалежно від МПК, ймовірність переломів може бути занижена калькулятором FRAX.

vi До причин вторинного остеопорозу належать: гіперпаратиреоз, гіпертиреоз, мальабсорбція, гіпогонадізм/амеорея, цукровий діабет, хронічні захворювання печінки.

vii При діагностиці та лікуванні втрати фосфатів через нирки див. «Показання та тести на проксимальну ниркову тубулопатію (ППТ)».

За даними, які на AIDS 2016 представили R.M. Grant, J. Guanira, D. Weikum, M. Rodolph, I. Mameletzis, R. Baggaley, D. Glidden, з метою дослідження безпечності застосування TDF/FTC як ПреКП у молодих ЧСЧ було проведено 48-тижневе відкрите демонстраційне дослідження ATN110, у якому взяло участь 200 молодих ЧСЧ, не інфікованих ВІЛ.

У рамках моніторингу безпечності мінеральну щільність кісткової тканини (МЩК) вимірювали за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA). Учасники, які втратили МЩК протягом 48 тижнів на TDF/FTC ПреКП, одразу ж входили у фазу розширення (ФР), в якому сканування ДРА було виконано через 24 і 48 тижнів після припинення ПреКП.

Результати: зі 135 учасників, які мали DXA-сканування в кінці 48 тижнів лікування TDF/FTC, 105 осіб (78%) мали право на ФР. Після виключення осіб з сероконверсією (N = 6), а також тих, хто отримав ПреКП через своїх постійних надавачів (N = 16), результати ФР доступні для 74 учасників. Серед цієї групи середні зміни МЩК від вихідного рівня на 48-му тижні фази лікування були: хребта $-0,2 \pm 2,7\%$ ($p = 0,53$); стегна $-1,4 \pm 3,6\%$ ($p = 0,002$); всього тіла $-0,6 \pm 2,5\%$ ($p = 0,03$). Через 48 тижнів після припинення TDF/FTC, МЩК підвищилася (хребет $+1,1 \pm 3,0\%$ [$P = 0,003$], стегна $+1,0 \pm 3,8\%$ [$P = 0,04$]; все тіло $+0,6 \pm 2,0\%$ [$P = 0,01$]), Чисті зміни МЩК від вихідного рівня до кінця ФР (48 тижнів на TDF/FTC та наступні 48 тижнів без TDF/FTC) були статистично незначущими (хребет $+0,6 \pm 4,1\%$ [$P = 0,24$]; стегно $-0,5 \pm 4,2\%$ [$P = 0,34$]; все тіло $-0,2 \pm 2,6\%$ [$P = 0,52$]). Попри підвищення МЩК під час ФР, було виявлено невелике, але статистично значуще зниження чистих показників від вихідного рівня в Z-оцінці (СДП на основі норм населення для МЩК) в хребті ($-0,18 \pm 0,38$ [$P < 0,001$]) і всьому тілі ($-0,08 \pm 0,31$ [$P = 0,03$]), без будь-яких істотних змін у стегні ($-0,05 \pm 0,30$ [$P = 0,22$]).

Висновки: в тих ВІЛ-серонегативних молодих ЧСЧ, які втратили МЩК під час прийому TDF/FTC для ПреКП, спостерігалось в середньому часткове або повне відновлення МЩК протягом 48 тижнів після припинення ПреКП, але деякі Z-бали незначно знизилися в порівнянні з вихідними. Незважаючи на те що ризик невеликої втрати МЩК врівноважується захистом від інфікування ВІЛ, ці результати свідчать про актуальну потребу в стратегіях зменшення втрати кісткової маси в групі ризику молодих ЧСЧ.

PHS 2014

Терапевтичний моніторинг ліків

Подібно до обмеженого використання терапевтичного моніторингу ліків (ТМЛ) у лікуванні ВІЛ-інфекції⁶⁶, є кілька факторів, які свідчать про недоцільність регулярного використання ТМЛ під час ПреКП. Ці фактори включають: 1) брак інформації про встановлені концентрації у крові, асоційовані з надійною ефективністю для профілактики інфікування ВІЛ у дорослих після контакту з вірусом під час анального чи вагінального статевого акту⁸⁷, та обмежену, але все більшу доступність клінічних лабораторій, що здійснюють кількісне визначення концентрації антиретровірусних препаратів за суворими стандартами забезпечення контролю якості.

Однак деякі лікарі, можливо, нададуть перевагу використанню ТМЛ для періодичної оцінки прихильності до прийому препаратів ПреКП. У такому випадку слід розуміти ключове обмеження: рівні препарату в сироватці чи плазмі відображають тільки дуже недавні дози, тобто не є надійним показником регулярної прихильності⁸⁸. Проте якщо препарат взагалі не виявляється чи виявляється на дуже низькому рівні, варто надати підтримку для посилення прихильності до прийому препарату.

Особи з документованою ВІЛ-інфекцією

Всі особи з позитивними результатами тестів на ВІЛ на момент скринінгу чи під час прийому TDF/FTC або окремо TDF повинні бути забезпечені такими послугами⁶⁶:

- лабораторне підтвердження ВІЛ-статусу (див. графік);
- визначення кількості лімфоцитів CD4 та вірусного навантаження як основної інформації для прийняття рішень щодо лікування;

- документування результатів генотипування резистентності вірусу ВІЛ як джерело інформації для майбутніх рішень щодо лікування;
- забезпечення постійного медичного ведення ВІЛ-інфекції чи перенаправлення пацієнта до досвідченого надавача таких медичних послуг;
- консультування пацієнтів щодо ВІЛ-статусу та заходів, яких вони можуть ужити для запобігання передачі ВІЛ іншим та покращення власного здоров'я;
- допомога чи перенаправлення до місцевого департаменту охорони здоров'я для ідентифікації статевих партнерів, які могли недавно мати контакт з ВІЛ, з тим щоб вони могли пройти тестування на ВІЛ, розглянути можливість постконтактної профілактики, не пов'язаної з професійною діяльністю, та одержати консультування щодо їхніх практик зниження ризику⁸⁹.

Крім цього, місцевому департаменту охорони здоров'я слід надати конфіденційне повідомлення про новий випадок інфікування ВІЛ.

Коментар робочої групи: згідно з Законом України від 23.12.2010 р. № 2861-VI «Про протидію поширенню хвороб, зумовлених вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), та правовий і соціальний захист людей, які живуть з ВІЛ», передача конфіденційної інформації про ВІЛ-статус без згоди пацієнта заборонена і передбачає кримінальну відповідальність.

ПРИПИНЕННЯ ПреКП

Пацієнти можуть припинити ПреКП з кількох причин, включаючи особистий вибір, зміну життєвих обставин, що призводить до зниження ризику інфікування ВІЛ, непереносність токсичних ефектів, хронічну відсутність прихильності до призначеного режиму дозування, незважаючи на намагання покращити регулярність щоденного прийому таблеток, або інфікування ВІЛ.

Коментар робочої групи: як і у випадку постконтактної профілактики, при ПреКП слід припиняти прийом препаратів через 28 діб після останнього потенційного впливу інфікованих середовищ у випадку, коли людина не має контакту, який призводить до суттєвого ризику інфікування ВІЛ [4].

Після припинення з будь-якої причини у медичній картці пацієнта слід зафіксувати таку інформацію:

- ВІЛ-статус на момент припинення ПреКП;
- причина припинення;
- нещодавню прихильність до прийому препарату та ризиковану статеву поведінку зі слів пацієнта.

Щодо осіб з новою ВІЛ-інфекцією, див. «Особи з документованою ВІЛ-інфекцією». Для осіб з активною інфекцією вірусного гепатиту В див. «Спеціальні клінічні застереження».

Будь-яка особа, що бажає відновити прийом препаратів ПреКП після припинення, повинна пройти таке саме обстеження перед призначенням, як і особи, яким призначають ПреКП вперше. На додаток до цього, слід чесно обговорити з пацієнтом всі аспекти того, які обставини змінилися після припинення прийому препарату і вказують на необхідність відновити прийом препарату та зобов'язання дотримуватися його режиму.

Спеціальні клінічні застереження

Пацієнт зі спеціальними клінічними застереженнями вимагає особливої уваги та подальшого контролю з боку лікаря.

Жінки, які завагітніли чи годують грудьми під час прийому ПреКП

Жінки, не інфіковані ВІЛ, які мають статевих партнерів з документованою ВІЛ-інфекцією, зазнають значного ризику інфікування ВІЛ під час спроби зачаття (тобто без презерватива). Крім того, вагітність пов'язана з підвищеним ризиком інфікування ВІЛ⁹⁰. Застосування неінфікованим партнером ПреКП до та після зачаття і під час вагітності може стати додатковим засобом зниження ризику передачі ВІЛ статевим шляхом. Таке використання дозволено як за інформацією щодо лікарських засобів FDA⁶, так і інструкціями щодо перинатальної антиретровірусної терапії⁹¹, однак дані, прямо пов'язані з безпечністю ПреКП для плоду, що розвивається, обмежені. Лікарям слід обговорити доступну інформацію щодо потенційних ризиків та переваг початку або продовження ПреКП під час вагітності, щоб надати можливість прийняти інформоване рішення. Див. Додаток для надавачів послуг, Розділ 5, за посиланням:

<http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPProviderSupplement2014.pdf>.

Під час досліджень ПреКП на гетеросексуальних жінках прийом препарату припинявся відразу після того, як жінка завагітніла, отже, не можна адекватно оцінити безпечність експозиції препаратом для плоду. Єдине невелике дослідження застосування TDF до та після зачаття серед 46 неінфікованих жінок у ВІЛ-дискордантних парах не виявило негативного впливу на вагітність та не виявило нових випадків інфікування ВІЛ⁹². Крім цього, оскільки TDF та FTC широко застосовуються для лікування ВІЛ-інфекції і їх прийом продовжується під час вагітності^{76, 77, 93}, дані про результати вагітності в Реєстрі вагітностей на тлі антиретровірусної терапії не містять доказів негативного впливу на плід у разі експозиції цими препаратами⁹⁴.

Лікарям слід інформувати дискордантні пари, які бажають мати дитину, про потенційні ризики та переваги всіх доступних альтернатив більш безпечного зачаття⁹⁵ та, за показаннями, надати перенаправлення для отримання терапії з асистованої репродукції. Незалежно від того, чи обирають пари ПреКП, ВІЛ-інфікований партнер повинен одержувати ефективну антиретровірусну терапію перед спробами зачаття⁹⁶: якщо інфікований партнер є чоловіком – для зниження ризику вірусного навантаження у спермі, пов'язаного з передачею вірусу, а для представників обох статей – для їхнього власного здоров'я⁵³.

Крім того, надавачам медичних послуг рекомендовано проспективно та анонімно подавати інформацію про будь-які вагітності, в яких використовувалася Пре-КП, до Реєстру вагітностей на тлі прийому антиретровірусних препаратів: <http://www.apregistry.com/>.

Безпечність ПреКП з застосуванням TDF/FTC чи тільки TDF для немовлят, які одержують експозицію препарату під час лактації, не вивчалася достатньо, але дані досліджень серед дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, які одержували експозицію TDF або FTC через грудне молоко, вказують на обмежену експозицію препаратом^{93, 97}. Крім цього,

Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує використання TDF/FTC чи ЗТС/ефавірензу для всіх вагітних жінок та жінок-годувальниць, для запобігання перинатальній та післяпологовій передачі ВІЛ від матері до дитини⁹⁸. Отже, надавачам медичних послуг слід обговорити сучасні докази потенційних ризиків та переваг початку чи продовження ПреКП під час грудного вигодовування, щоб дозволити прийняти інформоване рішення.

Пацієнти з хронічною активною інфекцією ВГВ

TDF та FTC активні проти ВІЛ-інфекції та ВГВ і таким чином можуть запобігти розвитку серйозного захворювання печінки, пригнічуючи реплікацію ВГВ. Однак наразі тільки TDF схвалено FDA для застосування в таких цілях. Отже, для осіб, котрі мають суттєвий ризик як інфікування ВІЛ, так і активної інфекції ВГВ, можуть бути особливо показані денні дози TDF/FTC.

Усіх осіб, які проходили скринінг на ПреКП і мали позитивний результат тесту на поверхневий антиген до гепатиту В, повинен обстежити лікар, що має досвід лікування інфекції ВГВ. Якщо лікар не має такого досвіду, слід розглянути можливість нагляду за пацієнтом спільно з інфекціоністом або гепатологом. Пацієнтів слід тестувати на вірусну ДНК ВГВ з використанням кількісної проби для визначення рівня реплікації ВГВ⁹⁹ перед призначенням ПреКП, а також кожні 6-12 місяців під час її прийому.

TDF є суттєвим бар'єром для розвитку резистентності ВГВ. Однак важливо підтримувати необхідність регулярної прихильності до прийому щоденних доз TDF/FTC для запобігання реактивації інфекції ВГВ, що пов'язано з ризиком ураження печінки, та мінімізувати можливий ризик розвитку інфекції ВГВ, резистентної до TDF¹⁰⁰.

Якщо ПреКП більше не потрібна для профілактики ВІЛ-інфекції, слід прийняти окреме рішення щодо того, чи варто продовжувати прийом ПреКП як способу надання TDF для лікування ВГВ. Серед ВІЛ-інфікованих осіб спостерігалися загострення, викликані активацією інфекції ВГВ після припинення використання TDF та інших препаратів, що використовуються для лікування інфекції ВГВ. Таких спалахів ще не спостерігалось серед осіб, не інфікованих ВІЛ, які мали хронічний активний гепатит В і припинили приймати TDF-вмісні схеми ПреКП. Але коли такі пацієнти припиняють ПреКП, вони повинні залишатися під наглядом лікаря, який лікує їхню інфекцію ВГВ, щоб можна було швидко виявити та належним чином лікувати можливі загострення.

Пацієнти з хронічним порушенням функції нирок

Пацієнти, не інфіковані ВІЛ, які мають хронічне порушення функції нирок, що доведено оцінюваним кліренсом креатиніну <60 мл/хв, не повинні приймати ПреКП, тому що безпечність TDF/FTC для таких осіб не оцінювалася в клінічних дослідженнях. TDF пов'язаний з помірним зниженням функції нирок при застосуванні у складі схеми антиретровірусної терапії серед осіб, інфікованих ВІЛ (при тому що ВІЛ-інфекція сама по собі може вплинути на функцію нирок). Оскільки існують інші варіанти профілактики ВІЛ, тому єдиний режим ПреКП, що наразі довів свою ефективність (TDF/FTC) і схвалений FDA, не показаний для застосування в осіб з хронічною нирковою недостатністю⁶.

Неповнолітні¹⁰¹

Як частина первинної медичної допомоги, скринінг на ВІЛ має обговорюватися з усіма підлітками, що є сексуально активними чи мають досвід споживання ін'єкційних наркотиків. Залучення батьків чи опікунів до охорони здоров'я підлітка часто є бажаним, але інколи протипоказано з міркувань безпеки підлітка. Проте закони та положення, що можуть бути релевантними щодо послуг, пов'язаних з ПреКП, зокрема з тестуванням на ВІЛ, наприклад, ті, що стосуються згоди, конфіденційності, розкриття інформації батькам та обставин, що вимагають звітування місцевим органам, відрізняються залежно від юрисдикції⁵. Лікарі, які розглядають можливість надання ПреКП особі, що не досягла повноліття, повинні брати до уваги місцеві закони, положення та політику, що можуть застосовуватися в цій ситуації¹⁰².

Хоча інформація FDA щодо маркування лікарських засобів визначає показання для застосування ПреКП у «дорослих», вік, після якого підліток вважається дорослим, не вказано⁶. В жодному із закінчених досліджень ПреКП особи віком до 18 років не брали участі, тому лікарям слід з обережністю ставитися до відсутності даних щодо безпечності та ефективності ПреКП для таких осіб, можливості токсичного впливу на кістки чи інші органи в молодих людей, які ще ростуть, та доказів безпечності, доступних під час використання TDF/FTC як частини схеми лікування для ВІЛ-інфікованої молоді¹⁰³. Ці фактори слід зважити з точки зору потенційної користі забезпечення ПК для окремого підлітка, який зазнає суттєвого ризику інфікування ВІЛ.

Постконтактна профілактика, не пов'язана з професійним ризиком

Особі, які не одержують ПреКП і звертаються по допомогу протягом 72 годин після одиничного випадку контакту з вірусом ВІЛ (статевим чи ін'єкційним шляхом), повинні пройти обстеження щодо потенційної необхідності постконтактної профілактики, не пов'язаної з професійним ризиком (ПКП-НПР). Якщо такі контакти з вірусом не є одиничними і особа не бажає зазнавати ризику інфікування, лікарям слід розглянути негайне призначення ПреКП, оскільки протокол ПреКП у перші 28 днів відповідає рекомендованому режиму постконтактної профілактики¹⁰⁴. Якщо випадок контакту з вірусом одиничний (наприклад, сексуальне насильство, нечасті розриви презерватива), слід призначити постконтактну профілактику, не пов'язану з професійною діяльністю, але після завершення 28-денного курсу ПКП продовження прийому антиретровірусних препаратів не рекомендовано. Особи, які неодноразово звертаються по ПКП, мають пройти обстеження на можливість застосування ПреКП після підтвердження того, що вони не інфіковані ВІЛ¹⁰⁵, оскільки повідомлялося про інфікування ВІЛ у зв'язку з контактом з вірусом невдовзі після курсу ПКП⁹⁸. Щоденна ПреКП може давати вищий ступінь захисту, ніж повторні курси ПКП.

ПОКРАЩЕННЯ ПРИХИЛЬНОСТІ ДО ПРИЙОМУ ПРЕПАРАТІВ

Дані опублікованих досліджень щоденної оральної ПреКП вказують на те, що прихильність до прийому препарату винятково важлива для досягнення максимальної профілактичної користі (див. Таблицю 4) та зниження ризику селекції вірусу, резистентного до препарату, якщо недотримання режиму прийому призводить до інфікування ВІЛ^{106, 107}. Додаткові дослідження підтверджують необхідність призначати та підтримувати прихильність до щоденного безперервного прийому доз TDF/FTC.

Вивчення фармакокінетики під час прийому TDF під безпосереднім наглядом серед ЧСЧ у дослідженні STRAND виявило, що внутрішньоклітинні рівні активної форми TDF

(тенфовіру дифосфату) при застосуванні статистичної моделі взаємозв'язку між виявленням препарату в організмі та ефективністю з учасниками дослідження iPrEx відповідало зниженню ризику інфікування ВІЛ на 99% при прийомі 7 доз на тиждень, 96% – при прийомі 4 доз на тиждень та 76% – при прийомі 2 доз на тиждень⁸⁷. Ці факти є ще одним доказом того, що, попри те що одиничні пропущені дози не завдають суттєвої шкоди, висока ефективність профілактики забезпечується лише високим рівнем прихильності до щоденного прийому препаратів.

Пілотне дослідження щоденного прийому TDF/FTC як ПреКП серед молодих ЧСЧ було припинено після повідомлення про результати дослідження iPrEx¹⁰⁸. Серед 58 чоловіків, які брали участь у дослідженні (середній вік – 20 років, 53% – афроамериканці, 40% – латиноамериканці) було відібрано зразки плазми для об'єктивного вимірювання прихильності до прийому препарату. На четвертому тижні 63% мали рівень тенфовіру, який піддається виявленню, але на 24-му тижні лише у 20% рівень тенфовіру піддавався виявленню.

Крім цього, дослідження серед ЧСЧ та секс-працівників у Кенії оцінювало прихильність до графіка прийому TDF/FTC на основі таких схем: щоденно; з фіксованим інтервалом (по понеділках і п'ятницях); та у зв'язку зі статевим актом (однократно посткоїтально) – за допомогою пляшечок з таблетками, кришечки яких були оснащені реєстратором Електронної системи моніторингу прийому препаратів (MEMS), і на основі щомісячних інтерв'ю про статеву поведінку¹². Серед 67 чоловіків та 5 жінок у дослідженні 83% дотримувалися щоденного прийому, 55% – прийому з фіксованим інтервалом і 26% – режиму посткоїтального прийому. Виявлені факти вказують на те, що рівень прихильності вищий у разі щоденного прийому, як зараз рекомендується, ніж у разі прийому з певними інтервалами (ефективність такого режиму стосовно ПреКП ще не доведено). Ці дані підтверджують, що інформування пацієнтів про препарат і консультування з питань прихильності (також називається «самостійний контроль прийому препаратів») необхідні для досягнення щоденного прийому ПреКП.

Нещодавній огляд досліджень прихильності до антиретровірусного лікування за останні 15 років і дані щодо прихильності на основі завершених досліджень ПреКП пропонують різні підходи для ефективної підтримки прихильності до прийому препаратів¹⁰⁹. Ці підходи включають інформування пацієнтів про препарат, який вони приймають; допомогу з прогнозуванням та пом'якшенням побічних ефектів; допомогу у встановленні стандартних схем прийому, які не заважатимуть графіку їхньої роботи та соціальної активності; надання систем та інструментів нагадування; допомогу щодо фінансових проблем, хімічних залежностей або психологічних проблем, що можуть стати на заваді прихильності до прийому препарату, а також забезпечення соціальної підтримки.

Хоча в багатьох опублікованих статтях розглянуто питання прихильності до антиретровірусних препаратів серед осіб, які отримують лікування ВІЛ-інфекції, ці результати можна застосовувати до пацієнтів, що приймають ППреКП, лише частково. Схеми антиретровірусної терапії включають більше ніж 2 лікарські засоби, і зазвичай це більше ніж 1 таблетка на день, що збільшує кількість таблеток, які повинен приймати пацієнт, а також імовірність побічних ефектів та токсичної дії, які виникають при застосуванні 3 чи більше препаратів, але не виникають при застосуванні тільки TDF/FTC. Мотивація осіб, які отримують лікування ВІЛ-інфекції, та осіб, які намагаються запобігти інфікуванню ВІЛ, може

відрізнитися. Оскільки ПреКП використовуватиметься у здорових дорослих людей, дослідження щодо застосування лікарських засобів у дорослих без симптомів захворювань для профілактики потенційних серйозних проблем зі здоров'ям у майбутньому може також надати корисну інформацію для підвищення прихильності до схем ПреКП.

Економічно найбільш ефективні втручання для вдосконалення прихильності до антигіпертензивних та ліпідознижувальних препаратів було розпочато невдовзі після того, як пацієнти почали приймати ці препарати, і включали індивідуальне регулярне інформування та управління симптомами (пацієнти знали, що прихильність до лікування підлягає моніторингу)¹¹⁰. Пацієнти з хронічними захворюваннями повідомляли, що найважливішими факторами прихильності до прийому препаратів були: включення препаратів у їхній щоденний графік; знання того, що препарати діють; віра в те, що користь переважить ризики; знання того, як пом'якшити побічні ефекти та знизити готівкові затрати^{111, 112}.

Під час початку прийому ПреКП лікарі повинні поінформувати пацієнтів, щоб ті чітко розуміли, як приймати препарати (тобто коли їх приймати, скільки таблеток приймати при кожній дозі), і пояснили, що робити у випадку виникнення проблем (наприклад, за яких обставин вважається, що пацієнт пропустив дозу [кількість годин після того, як пацієнт не прийняв передбачену графіком дозу]; що робити, якщо він пропустив дозу). Пацієнтам слід сказати, що вони повинні прийняти однократно пропущену дозу якомога скоріше після того, як про це згадали, за винятком випадків, коли майже настав час прийому наступної дози. Якщо майже настав час прийому наступної дози, пацієнтам слід пропустити попередню дозу та продовжувати дотримуватися регулярного графіка прийому.

Побічні ефекти можуть призвести до зниження прихильності до прийому, отже лікарям слід мати план їх пом'якшення. Лікарі повинні розповісти пацієнтам про найпоширеніші побічні ефекти і працювати з пацієнтами над розробкою конкретного плану пом'якшення, включаючи прийом конкретних безрецептурних препаратів, які можуть полегшити симптоми¹¹³. Також слід наголосити на важливості використання презервативів під час статевих контактів, особливо для пацієнтів, які вирішують припинити прийом препарату.

Рамка D. Ключові компоненти консультування для забезпечення прихильності до препарату

Налагодити довірчі відносини та двосторонню комунікацію.

Забезпечувати прості пояснення та інформування:

- дозування і графік прийому препаратів;
- ведення поширених побічних ефектів;
- зв'язок прихильності з ефективністю ПреКП;
- ознаки й симптоми гострої ВІЛ-інфекції та рекомендовані дії.

Підтримувати прихильність:

- пристосування денної дози до графіку пацієнта;
- визначення нагадувань та пристроїв, які можуть допомогти пацієнту якомога рідше забувати про прийом дози;
- визначення та подолання перешкод щодо прихильності.

Моніторити прихильність до прийому в неосудливий спосіб:

- сказати, що поодинокі випадки пропуску дози не є великою проблемою, але водночас забезпечити, щоб пацієнт розумів важливість щоденного прийому дози препарату для оптимального захисту;
- наголошувати на досягнутих успіхах;
- визначати фактори, які заважають прихильності, та розробити разом з пацієнтом план протидії їм;
- оцінювати побічні ефекти і планувати способи їх пом'якшення.

Співпраця різних фахівців у галузі охорони здоров'я (наприклад, терапевтів і медсестер, кейс-менеджерів, асистентів лікаря, провізорів у клініках та місцевих аптеках), що діють як команда медичних професіоналів, котра впливає на забезпечення прихильності й надає інструкції щодо прихильності¹¹⁴, значно покращує прихильність до прийому препаратів та може забезпечити оптимальне використання робочого часу окремих спеціалістів^{115, 116}. Такий мультидисциплінарний підхід також може забезпечити можливість консультування пацієнтів щодо самостійного управління поведінковими ризиками силами більшої кількості медичних спеціалістів.

Щодо додаткової інформації про консультування з питань прихильності див. «Додаток для надавачів послуг» (Розділ 6) за посиланням:

<http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPProviderSupplement2014.pdf>.

Зниження ризикованої щодо ВІЛ поведінки

Прийняття та дотримання більш безпечних практик поведінки (статевої, ін'єкційної, пов'язаної зі споживанням інших наркотиків) є винятково важливими для запобігання інфікуванню ВІЛ протягом усього життя і мають надзвичайно велике значення для клінічного ведення пацієнтів, яким призначено ПреКП.

Навчальні відео, такі як Safe in the City, які можна подивитися в кімнаті очікування, не витрачаючи час лікаря на просвітницьку роботу¹¹⁷, сприяли зниженню захворюваності на ПСШ серед загальної групи відвідувачів клінік. Проте вони засновані на загальному підході, отже, не дозволяють врахувати індивідуальні потреби пацієнтів щодо зниження ризиків статевої поведінки (наприклад, якщо пацієнт припиняє чи відновлює ПреКП у міру зміни партнерів).

Інтерактивне клієнт-орієнтоване консультування (при якому контент адаптується під ризиковану статеву поведінку пацієнта і ситуації, в яких виникає ризик) у поєднанні зі стратегіями щодо постановки цілей є ефективним для профілактики ВІЛ^{105, 118–120}. Прикладом цього методу є проект Respect: хоча сам по собі цей протокол консультування не суттєво знизив захворюваність на ВІЛ, 20-хвилинні сеанси клінічного консультування та прогресивні плани зниження ризиків привели до зменшення захворюваності на ПСШ в гетеросексуальній популяції¹²¹. Проект Aware включав ЧСЧ та гетеросексуальних відвідувачів клінік з лікування ПСШ і надавав однократний короткий сеанс консультування з використанням протоколу Respect-2 під час швидкого тестування на ВІЛ. Зниження захворюваності на ПСШ, пов'язаної з консультуванням, не спостерігалось¹²². Проте в контексті надання ПреКП короткі повторювані сеанси консультування можуть бути корисними з огляду на те, що пацієнт багато разів відвідує лікаря для подальшого нагляду¹²³, і водночас вони дозволяють врахувати

обмеженість часу на індивідуальний прийом¹²⁴ та численні теми щодо профілактики^{115, 116} і лікування, які повинні охопити завантажені роботою лікарі.

Зменшення чи ліквідації ризикованих ін'єкційних практик можна досягти за допомогою забезпечення доступу до лікування наркозалежності та профілактики рецидивів (наприклад, метадон, бупренорфін для споживачів опіатів) серед осіб, охочих узяти участь в таких програмах¹²⁵. Якщо особи не можуть цього зробити (наприклад, перебувають у черзі на ці програми чи не мають медичного страхування) або не мотивовані лікуватися від наркозалежності, ризик інфікування ВІЛ можуть знизити забезпечення доступу до чистого ін'єкційного інструментарію через програми обміну шприців (якщо доступно), рецепти на шприци або придбання їх в аптеках без рецепта (там, де це дозволено законом). Крім того, надання чи перенаправлення для надання когнітивного або поведінкового консультування та будь-яких показаних психосоціальних послуг може допомогти знизити ризиковані ін'єкційні практики. Див. перелік закладів, що надають послуги з лікування наркозалежності та психологічної допомоги, за посиланням: <http://findtreatment.samhsa.gov/>.

Додаткова інформація про втручання зі зменшення ризику міститься в «Додатку для клінічних спеціалістів» (Розділ 7) за посиланням:

<http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPProviderSupplement2014.pdf>

Рамка Е. Ключові компоненти поведінкового консультування щодо зменшення ризику

Налагодження довіри та двосторонньої комунікації.

Забезпечення зворотного зв'язку щодо факторів ризику ВІЛ, визначених під час збору анамнезу статевої поведінки та споживання наркотичних речовин:

- виявити фактори, що заважають і сприяють регулярному користуванню презервативами;
- виявити фактори, що заважають і сприяють зменшенню споживання наркотичних речовин.

Підтримувати заходи щодо зниження ризику:

- допомагати пацієнту визначити один-два доцільні, прийнятні, поступові кроки щодо зниження ризику;
- визначити та подолати очікувані перешкоди для виконання запланованих дій зі зниження ризику.

Моніторинг прихильності до безпечної поведінки пацієнта в неосудливий спосіб:

- визнавати, що зміна поведінки потребує зусиль;
- підкріплювати успіх;
- якщо зміна поведінки не повністю успішна, оцінювати фактори, що заважають виконанню запланованих дій, та допомагати пацієнту визначити наступні кроки.

Коментар робочої групи: згідно з POLICY BRIEF «ВООЗ розширює рекомендації щодо пероральної прекоктатної профілактики ВІЛ-інфекції» (листопад 2015 року), ВООЗ зараз розширив рекомендації щодо включення всіх груп населення, які мають суттєвий ризик ВІЛ-інфекції. Пропозиція ПреКП має бути пріоритетною для груп населення, в яких захворюваність на ВІЛ-інфекцію становить 3 або більше на 100 пацієнто-років. ПреКП має бути додатковим вибором профілактики у складі комплексного пакету послуг, який також

включає тестування на ВІЛ, консультування, чоловічі та жіночі презервативи, лубриканти, АРТ для партнерів з ВІЛ-інфекцією, добровільне медичне чоловіче обрізання та втручання з метою зниження шкоди для людей, які споживають наркотики.

Питання фінансового кейс-менеджменту для ПреКП

Дуже важливим компонентом забезпечення препаратами для ПреКП, надання відповідних клінічних послуг і послуг з консультування є визначення страхового покриття та інших джерел оплати послуг. Хоча деякі комерційні програми страхування та корпоративні страхові поліси визначили політику покриття вартості ПреКП, в інших варіантах страхування цього ще немає. Аналогічно, державні джерела страхування мають різні політики покриття витрат.

Що стосується пацієнтів, які не мають медичного страхування, чия страховка не покриває препаратів для ПреКП або чий особистий бюджет недостатній для того, щоб оплатити вартість готівкою, компанія Gilead Sciences встановила програму допомоги в одержанні препаратів для ПреКП. Крім забезпечення препаратом Трувада лікарів, які видаватимуть його пацієнтам, котрі відповідають критеріям, та доступу до безкоштовного тестування на ВІЛ, програма передбачає спільну оплату за візити до лікаря та безкоштовні презервативи на вимогу пацієнтів¹²⁶. Лікарі можуть одержати форму заявки для своїх пацієнтів за посиланням: <https://start.truvada.com/>.

Коментар робочої групи: на момент написання клінічної настанови наявне медичне страхування та чинні державні програми не включають джерела фінансування ПреКП.

ЗАСОБИ ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ, НАВЧАННЯ І ТЕХНІЧНА ДОПОМОГА

Засоби підтримки прийняття рішень (електронні та паперові), алгоритми процесів, контрольні відомості (див. «Додаток для надавачів послуг», Розділ 1, де наведено контрольну відомість роботи лікаря з пацієнтом ПреКП, за посиланням: <http://www.cdc.gov/hiv/pdf/guidelines/PrEPPProviderSupplement2014.pdf>), нагадування про зворотний зв'язок, залучення середнього медичного персоналу та провізорів будуть корисні для організації багатьох заходів, які слід здійснити для безпечного застосування ПреКП та ймовірності її дотримання пацієнтами. Часто ці системи розробляються на місцях, але їх також можна отримати з різних джерел, включаючи навчальні центри та веб-сайти, фінансовані державними установами, професійні асоціації чи зацікавлені приватні компанії. Як приклад можна навести програмні додатки, котрі можна завантажити (віджети) для підтримки надання ПКП, не пов'язаної з професійним ризиком, чи пошуку найближчих місць тестування (<http://www.hivtest.org>); а також конфіденційні комерційні послуги з електронного моніторингу прийому препаратів, надсилання СМС-нагадувань чи телефонну допомогу пацієнтам із проблемами, що стосуються прихильності до прийому препаратів.

Навчання й технічна допомога щодо надання компонентів послуг, пов'язаних з ПреКП, а також консультування доступні на веб-ресурсах:

- AIDS Info (<http://www.aidsinfo.nih.gov>, <http://www.aids.gov>);
- Національної мережі навчальних центрів з питань профілактики ВІЛ/ПСПШ (<http://nnptc.org>);
- Національного координаційного ресурсного центру для навчально-тренінгових центрів з питань СНІДу (<http://www.aids-ed.org>)

- Мережі центрів з передачі технологій протидії залежностям (<http://www.attcnetwork.org>);
- Національної консультативної служби медичних спеціалістів з ВІЛ/СНІДу (<http://www.nccc.ucsf.edu>).

***Коментар робочої групи:** на момент написання клінічної настанови в Україні відсутні як навчальна, так і технічна допомога щодо надання послуг, пов'язаних з ПреКП. Але після накопичення певного досвіду та впровадження сучасної медико-технологічної документації з цієї проблеми слід розробити навчальні модулі до програм підготовки та підвищення кваліфікації спеціалістів (лікарів загальної практики-сімейної медицини, інфекціоністів, наркологів).*

Зважаючи на відсутність національних даних з ПреКП та досвіду її впровадження в Україні, слід також розробити заходи з моніторингу і оцінки ефективності впровадження ПреКП в Україні.

ПОВ'ЯЗАНІ КЕРІВНИЦТВА ДЕПАРТАМЕНТУ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я ТА СОЦІАЛЬНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

Цей документ узгоджено з кількома іншими керівництвами кількох агенцій Департаменту охорони здоров'я та соціального забезпечення, які стосуються статевого здоров'я, профілактики ВІЛ та використання антиретровірусних препаратів. Лікарям слід звертатися до цих інструкцій для отримання детальних вказівок щодо відповідних аспектів лікування.

- «Керівництво з лікування захворювань, що передаються статевим шляхом», 2010⁸³;
- «Керівництво щодо застосування антиретровірусних засобів у дорослих та підлітків, інфікованих ВІЛ-1»⁶⁶;
- «Рекомендації стосовно програм надання послуг партнерам пацієнтів щодо ВІЛ-інфекції, сифілісу, гонореї та хламідіозу»⁸⁹;
- «Антиретровірусна постконтактна профілактика після контакту з вірусом ВІЛ статевим, ін'єкційним чи іншим шляхом, не пов'язаним із професійними ризиками, у Сполучених Штатах»¹⁰⁴;
- «Переглянуте керівництво щодо тестування на ВІЛ дорослих, підлітків та вагітних жінок у закладах охорони здоров'я»⁶⁰;
- «Екстрена терапія партнерів у лікуванні захворювань, що передаються статевим шляхом»¹²⁷;
- «Поведінкове консультування для профілактики захворювань, що передаються статевим шляхом: лист-рекомендація Робочої групи з профілактичних послуг США»¹¹⁹;
- «Рекомендації щодо скринінгу на ВІЛ»¹²⁸;
- «Рекомендації щодо ідентифікації та лікування і медичного нагляду за особами, інфікованими хронічним вірусним гепатитом В»⁷⁶;
- «Інтегровані послуги з профілактики ВІЛ, вірусних гепатитів, захворювань, що передаються статевим шляхом, і туберкульозу для споживачів заборонених наркотиків: зведене керівництво CDC та Департаменту охорони здоров'я і соціального забезпечення США»⁵⁹

ДОДАТКИ

Додаток 1. Таблиці тестів на ВІЛ

Таблиця 11. Схвалені FDA швидкі тести на ВІЛ, що зазвичай використовуються для тестування в місці надання послуг або під час прийому в лікарів^{64, 129} (станом на лютий 2014 року)

Назва тесту	Тестування з відмовою від CLIA ^a	Помірно складне тестування CLIA ^a	Приблизний період вікна до виявлення ВІЛ
Швидкий тест на антитіла до ВІЛ-1 і ВІЛ-2 OraQuick	Рідина ротової порожнини; цільна кров з пальця, цільна кров з вени, консервована лимонною кислотою, тринатрію цитратом та декстрозою, або тринатрієм ЕДТА, або гепарином.	Плазма	4-5 тижні (кров) >4 тижні (рідина ротової порожнини)
Alere Determine HIV-1/2 Ag/Ab Комбо-тест	Не схвалено для тестування з відмовою від CLIA.	Цільна кров з пальця, цільна кров з вени, консервована лимонною кислотою, тринатрію цитратом та декстрозою, або тринатрієм ЕДТА, або гепарином	2-4 тижні
Uni-Gold Recombigen HIV-1	Цільна кров з пальця, цільна кров з вени, консервована лимонною кислотою, тринатрію цитратом та декстрозою, або тринатрієм ЕДТА, або гепарином.	Плазма/сироватка	4-5 тижні
Clearview HIV-1/2 STAT-PAK	Цільна кров з пальця, цільна кров з вени, консервована лимонною кислотою, тринатрію цитратом та декстрозою, або тринатрієм ЕДТА, або гепарином.	Плазма/сироватка	4-5 тижні
Clearview Complete HIV-1/2	Цільна кров з пальця, цільна кров з вени, консервована лимонною кислотою, тринатрію цитратом та декстрозою, або тринатрієм ЕДТА, або гепарином.	Плазма/сироватка	4-5 тижні

Набір тестів на антитіла ПЛІ ВІЛ-1	Цільна кров з пальця, цільна кров з вени, консервована лимонною кислотою, тринатрію цитратом та декстрозою, або тринатрієм ЕДТА, або гепарином	Плазма	4-5 тижні
Chembio DPP HIV-1/2 Assay	Не схвалено для тестування з відмовою від CLIA.	Цільна кров з пальця, цільна кров з вени, консервована лимонною кислотою, тринатрію цитратом та декстрозою, або тринатрієм ЕДТА, або гепарином.	3-4 тижні
Multispot HIV-1/HIV-2 Rapid Test (розрізняє ВІЛ-1 та ВІЛ-2)	Не схвалено для тестування з відмовою від CLIA	Плазма/сироватка	3-4 тижні
Reveal Rapid HIV-1 Antibody Test	Не схвалено для тестування з відмовою від CLIA	Плазма/сироватка	3-4 тижні

CLIA, Поправки щодо підвищення якості клінічних лабораторій

^aТільки необроблені (нецентрифуговані) зразки можуть використовуватися в установах, що мають Сертифікат відмови від CLIA. Однак лабораторії, що мають такий сертифікат для проведення аналізів помірної чи високої складності, можуть використовувати для тестування центрифуговану кров. Багато лабораторій використовують швидкі тести в рамках стратегії тестування.

Таблиця 12. Схвалені FDA діагностичні тести для лабораторного тестування на ВІЛ (тести високої складності за CLIA)^{64, 129} (станом на лютий 2014 року)

Торгова назва	Формат тестування	Зразки, що використовуються	Приблизний період вікна до виявлення ВІЛ
GS HIV Combo Ag/Ab EIA Assay	Ручний та напівавтоматичний ІФА	Сироватка/плазма	2-3 тижні
Abbott ARCHITECT HIV Ag/Ab Combo	Повністю автоматизована хемілюмінесцентна імунопроба на основі мікрочасток	Сироватка/плазма	2-3 тижні
ADVIA Centaur HIV 1/O/2 Enhanced (EHIV)	Повністю автоматизована хемілюмінесцентна імунопроба на основі мікрочасток	Сироватка/плазма	2-3 тижні
Vitros Anti-HIV 1+2 Assay	Повністю автоматизована хемілюмінесцентна імунопроба на основі мікрочасток	Сироватка/плазма	2-3 тижні
GS HIV-1/HIV-2 Plus O EIA	Ручний та напівавтоматичний ІФА	Сироватка/плазма	2-3 тижні
APTIMA HIV-1 RNA Qualitative Assay	Ручна, транскрипційно-опосередкована ампліфікація	Сироватка/плазма	1-2 тижні
GS HIV-1 Western Blota	Ручний вестерн-блотинг	Сироватка/плазма, Суха пляма крові	4-5 тижнів
Fluorognost HIV-1 IFaA	Ручний імунофлюоресцентний тест на антитіла	Сироватка/плазма, Суха пляма крові	4-5 тижнів

^aЦе додаткові тести, не призначені для первинного діагностичного скринінгу; вони використовуються для підтвердження результатів діагностичного скринінгу.

Коментар робочої групи: в Україні відсутня градація складності виконання тестів. Для діагностики ВІЛ-інфекції застосовуються імуноферментні тест-системи та/або швидкі (експрес)-тести, дозволені до використання в Україні відповідно до нормативно-правових актів. В Україні відсутня градація тестів на скринінгові та підтвердні. Вимоги до вибору тестів для підтвердження ВІЛ-інфекції визначено наказом МОЗ України від 21.12.2010 р. № 1141 «Про затвердження Порядку проведення тестування на ВІЛ-інфекцію та забезпечення якості досліджень, форм первинної облікової документації щодо тестування на ВІЛ-інфекцію, інструкції щодо їх заповнення» зі змінами. На відміну від США, в Україні тестування на ВІЛ-інфекцію дозволено тільки медичним працівникам.

Додаток 2. Ступені доведеності та якості доказів

Ключові рекомендації в цьому керівництві ґрунтуються на огляді опублікованих наукових доказів та експертних думок. Використовуючи ту ж систему ступенів, що й керівництво Департаменту США з охорони здоров'я та соціального забезпечення щодо антиретровірусної терапії⁶⁶, ці ключові рекомендації розподілено за рейтингом, який позначено літерою залежно від ступеня доведеності, та числом на позначення якості доказів, що підтверджують ці рекомендації.

Таблиця 13. Схема рейтингу рекомендацій

Сила рекомендації	Якість доказів, що становлять основу рекомендації
А. Наполегливо рекомендована для виконання	I. Одне чи більше якісних, рандомізованих, контрольованих досліджень з клінічними результатами, валідованими лабораторними результатами або і тим, і іншим.
В. Помірно рекомендована для виконання	II. Одне чи більше якісних нерандомізованих досліджень чи обсерваційних досліджень на когорті суб'єктів з клінічними результатами.
С. Умовна	III. Експертний висновок.

Рейтинги якості наукових доказів у Таблиці 2 ґрунтуються на рейтинговій системі GRADE²⁸.

Таблиця 14. Критерії для рейтингів якості наукових доказів

Тип доказу	Рандомізоване дослідження = високий. Обсерваційне дослідження = низький. Будь-які інші докази = дуже низький.
Ступінь зниження, якщо а	- Серйозне чи дуже серйозне обмеження якості дослідження. - Суттєві розбіжності. - Деяка чи суттєва невпевненість щодо безпосереднього характеру дослідження. - Неточні чи недостатні дані
Ступінь підвищення, якщо а	- Надійний доказ зв'язку: суттєвий відносний ризик >2 ($<0,5$) на основі узгоджених доказів 2 чи більше обсерваційних досліджень без достовірних факторів, що можуть викривити результати (+1). - Дуже надійний доказ зв'язку: суттєвий відносний ризик >5 ($<0,2$) на основі прямих доказів без суттєвих загроз валідності (+2). - Доказ градієнта з відповіддю на дозу (+1). - Усі достовірні фактори, що можуть викривити результати (+1).

Діапазон	Докази високої якості Докази помірної якості Докази низької якості Докази дуже низької якості
----------	--

^a Кожен критерій якості може знижувати чи підвищувати якість на 1, або якщо він дуже суттєвий, – на 2 рівні. Джерело: http://www.gradeworkinggroup.org/FAQ/evidence_qual.htm.

ПРОЕКТ

Додаток 3. Учасники розробки та перегляду цього Керівництва

Керівник проекту з розробки Керівництва щодо ПреКП від CDC: Dawn K. Smith, MD, MS, MPH; National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (NCHHSTP), Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA.

Група з написання Керівництва щодо ПреКП від CDC

Dawn K. Smith, MD, MS, MPH; Linda J. Koenig, PhD; Michael Martin, MD; Gordon Mansergh, PhD; Walid Heneine, PhD; Steven Ethridge, BS, MT; Marie Morgan; Jonathan Mermin, MD, MPH; Kevin Fenton, MD, PhD, FFPH: NCHHSTP, CDC, Atlanta, GA.

Рецензенти Керівництва щодо ПреКП від CDC:

Kathleen Irwin, MD; Paul Weidle, PharmD, MPH; Taraz Samandari, MD, PhD; Bernard Branson, MD

Робоча група федерального агентства щодо ПреКП:

Ronald Valdiserri, MD, MPH, Health and Human Services; Laura Cheever, MD, HRSA; Kimberly Struble, PharmD, FDA; Maggie Czarnagorski, MD, VA; David Burns, MD, NIH; Christopher Bates, HHS; Susan Moskosky, MS, RNC, OPA; Jack Stein, Ph.D, ONDCP; Heather Huentelman, PharmD, IHS; Seiji Hayashi, MD, MPH, HRSA; Karen Hench, RN, MS, HRSA; David Lanier, PhD, AHRQ, Amy Lansky, PhD, MPH, CDC

Зовнішні консультанти:

Перелічені тут робочі групи та експертні комісії скликалися за допомогою телеконференції до того, як стали доступні результати досліджень (2009–2010); деякі скликалися повторно після того, як було опубліковано результати кожного дослідження щодо кожної групи, яка брала в ньому участь. Оскільки вони є технічними експертами, партнерами у сфері профілактики та ключовими зацікавленими особами, ми звернулися до них із проханням допомогти нам із визначенням релевантної наукової/медичної літератури та обмінятися думками щодо того, які теми міститимуть корисну інформацію для розробки можливого майбутнього керівництва з використання ПреКП у США. Вони не брали участі в написанні цього керівництва. Ми не просили розкривати фінансову інформацію (див. «Додаток для надавачів послуг», розділ 10, де міститься опис критеріїв формування робочих груп). Об'єднання організацій, зазначені у списку учасників робочих груп, вказано станом на час функціонування групи; вони могли змінитися з того часу.

Робоча група з керування клінічним лікуванням: Myron Cohen, MD, UNC, Chapel Hill, NC; Craig Hendrix, MD, Johns Hopkins, Baltimore, MD; Bob Grant, MD, MPH, UCSF, San Francisco, CA; John Mellors, MD, U Pitt, Pittsburgh, PA; Anne Burns, American Pharmacists

Association, Washington, DC; Keith Rawlings, MD, AIDS Arms Peabody Health Center, Dallas, TX; Grace Alfonsi, MD, HIV/STD Prevention Training Center of Denver Health and Hospital Authority, Denver, CO; Ryan Clary, Project Inform, San Francisco, CA.

Робоча група з консультування на базі клінік: Kevin Malotte, DrPH, MA, CSU, Long Beach, CA; David Bangsberg, MD, MPH, Harvard, Boston, MA; James Dilley, MD, UCSF, San Francisco, CA; Lydia O'Donnell, Ed.D, Education Development Center, Newton, MA; Jeff Fisher, PhD, UConn, Storrs, CT; Mark Thrun, MD, Denver Health and Hospital Authority, Denver, CO; Richard Elion, MD, Whitman Walker, Washington, DC.

Інтеграція ПреКП з іншими профілактичними послугами: Tom Coates, PhD, UCLA, Los Angeles, CA; Grant Colfax, MD, SFPDPH, San Francisco, CA; Lisa Longfellow, MPH, OPH-DHHS, New Orleans, LA; Marlene McNeese-Ward, Houston DHHS, Houston, TX; Ward Cates, MD, MPH, FHI, Research Triangle Park, NC; David Kern, NASTAD, Washington, DC; Johnnie Lee, MD, MPH, NACCHO, Stamford, CT; Marjorie Hill, PhD, GMHC, New York, NY; Kevin Fisher, JD, MSc, AVAC, New York, NY.

Робоча група з визначення осіб, які зазнають потенційного ризику через споживання ін'єкційних наркотиків: Shruti Mehta, PhD, MPH, Johns Hopkins, Baltimore, MD; Crystal Fuller, PhD, MPH, Columbia University, New York, NY; Rich Needle, PhD, MPH, Pangaea Foundation, Oakland, CA; Steffanie Strathdee, PhD, UC-San Diego, San Diego, CA; Lisa Metsch, PhD, U Miami, Miami, FL; Daniel Raymond, Harm Reduction Coalition, New York, NY.

Робоча група з ЧСЧ: Harvey Makadon, MD, Harvard, Boston, MA; Rafael Diaz, PhD, MSW, San Francisco State U, San Francisco, CA; Guillermo Chacón, Latino Commission on AIDS, New York, NY; Beau Gratzner, MPP, Howard Brown Health Center, Chicago, IL; Walt Senterfitt, PhD, CHAMP, Los Angeles, CA.

Робоча група щодо афроамериканських, латиноамериканських та інших гетеросексуальних чоловіків: Carlos Del Rio, MD, Emory, Atlanta, GA; Shari Dworkin, PhD, MS, UCSF, San Francisco, CA; Amy Wohl, PhD, UCLA, Los Angeles, CA; Wayne Duffus, MD, PhD, S Carolina HD, Columbia, SC; Oscar de La O, Bienestar, Los Angeles, CA; Leandro Mena, MD, MPH, U. Mississippi, Jackson, MS.

Робоча група з жінок: Waafa El-Sadr, MD, MPH, MPA, Columbia, New York, NY; Gina Wingood, ScD, MPH, Emory, Atlanta, GA; Ada Adimora, MD, MPH, UNC, Chapel Hill, NC; Jo Schneiderman, Twin States Network & National Women and AIDS Collective (NWAC), Brattleboro, VT; Anna Forbes, MSS, Global Campaign for Microbicides, Washington, DC; Dazon Dixon-Diallo, MPH, SisterLove, Atlanta, GA.

Робоча група з підлітків: Isa Fernandez, PhD, U Miami, Miami, FL; Ralph DiClemente, PhD, MS, Emory, Atlanta, GA; Susan Kegeles, PhD, UCSF, San Francisco, CA ; Jennifer Augustine, MPH, CHES, Advocates for Youth, Washington, DC; Kristen McFee, MA, Alliance for Families and Children, Lynchburg, VA

Експертна комісія з етики у сфері громадського здоров'я: Bernard Lo, MD, UCSF, San Francisco, CA; Dan Brock, PhD, Harvard, Boston, MA; Robert Levine, MD, Yale, New Haven, CT; Scott Burris, JD, Temple, Philadelphia, PA; Kevin Cranston, MDiv, MA Dept. of Public Health, Boston, MA; Sean Philpott, PhD, MSB, UGC-Mt. Sinai, Schenectady, NY; Kate MacQueen, PhD, FHI, Research Triangle Park, NC; Mary Ann Chiasson, DrPH, Public Health Solutions, New York, NY; David Malebranche, MD, MPH, Emory, Atlanta, GA; Steven Wakefield, HVTN, Seattle, WA.

Експертна комісія з моніторингу та оцінки: Peter Kerndt, MD, MPH, LAC HD, Los Angeles, CA; Ted Palen, MD, PhD, MSPH, Kaiser Permanente, Denver, CO; Robert Heimer, PhD, MSc, Yale, New Haven, CT; Sandra Huang, MD, SF DPH, San Francisco, CA; Paul Aaron, FL DOH, Tallahassee, FL; Lucia Torian, PhD, NYC DOH, New York, NY; Neil Abernethy, PhD, UW, Seattle, WA; Ann Robbins, PhD, TX Dept of State Health Services, Austin, TX; Will Wong, MD, Chicago DPH, Chicago, IL; Cort Lohff, MD, MPH, VT DOH, Burlington, VT; Claudia Richards, MSW, SAMHSA, Rockville, MD; Nick Reuter, MPH, SAMHSA, Rockville, MD.

Експертна комісія зі стратегій фінансування та відшкодування витрат: Jay Laudato, NYS Health Department, New York, NY; Jennifer Kates, MA, MPA, Kaiser Family Foundation, Washington, DC; Hugh Waters, PhD, Johns Hopkins, Baltimore, MD; Christine Lubinski, IDSA/HIVMA, Washington, DC; Eva Hersh, MD, Chase-Brexton Health Services, Baltimore, MD; Kevin Cranston, MDiv, MA Dept of Public Health, Boston, MA; Kathy McNamara, RN, NACHC, Bethesda, MD; Laura Cheever, MD, ScM, HRSA, Rockville, MD; William Tonkins, HRSA, Rockville, MD; Lyman Von Nostrand, MPA, HRSA, Rockville, MD; Susan Moskosky, MS, RNC, OPA, Washington, DC; Sarah Wattenberg, MSW, SAMHSA, Rockville, MD.

Експертна комісія з дискордантних пар та питань зачаття: Robert Maupin, MD, LSU, New Orleans, LA; Jean Anderson, MD, Johns Hopkins/ACOG, Baltimore, MD; Donna Sweet, MD, Kansas/ ACP, Wichita, Kansas; Ron Goldschmidt, MD, UCSF/AAFP, San Francisco, CA; Christine Lubinski, IDSA/HIVMA, Washington, DC; Kathleen Squires, MD, HIVMA, Arlington, VA; Arlene Bardaquez, MD, MPH, HIVMA, Arlington, VA; Michael Lindsay, MD, MPH, Emory/Society of Maternal-Fetal Medicine, Atlanta, GA; Michelle Roland, MD, NASTAD, San Francisco, CA; Julie Womack, CNM, APRN, PhD, VAMC/Am Coll Nurse Midwifery, West Haven, CT; Pat Flynn, MD, MS, AAP, Memphis, Tennessee; Anonymous (HIV+ woman in discordant couple); Songhai Barclift, MD, HRSA, Rockville, MD; Karen Hench, RN, MS, HRSA, Rockville, MD; Heather Watts, MD, NICHD, Bethesda, MD; Kim

Struble, PharmD, FDA, Silver Spring, MD; Linda Lewis, MD, FDA, Silver Spring, MD; David Thompson, SAMHSA, Rockville, MD; Susan Moskosky, MS, RNC, OPA, Washington, DC.

Експертна комісія з наукових мереж: Alan Neaigus, PhD, Columbia/NYC DOH, New York, NY; Carl Latkin, PhD, JHU, Baltimore, MD; Irene Doherty, PhD, UNC, Chapel Hill, NC; Malcolm Steinberg, MD, MSc, CDC-Canada, Ontario, Canada; Mark Williams, PhD, UT SPH, Houston, TX; Martina Morris, PhD, MA, UW, Seattle, WA; Thomas Valente, PhD, USC, Alhambra, CA; Neil Abernethy, PhD, UW, Seattle, WA; Donna Smith, GSU, Atlanta, GA; Richard Rothenberg, MD, GSU, Atlanta, GA; Mark Mulligan, MD, Emory, Atlanta, GA.

Експертна комісія з законодавства у сфері громадського здоров'я та регуляторних питань: Larry Gostin, JD, Georgetown, Washington, DC; Shelley Hayes, JD, ABA, Washington, DC; Scott Burris, JD, Temple, Philadelphia, PA; Abigail English, JD, UNC, Chapel Hill, NC; Judith Waltz, JD, Foley & Lardner, San Francisco, CA; Kevin Cranston, MDiv, MA Dept. of Public Health, Boston, MA; Kim Struble, PharmD, FDA, Silver Spring, MD; Nan Feyler, JD, MPH, Office of the Philadelphia Commissioner of Health, Philadelphia, PA; Christopher Bates, MPA, OHAP, Washington, DC; Jesse Vivian, RPh, JD, Wayne State, Detroit, MI; Ryan Clary, Project Inform, San Francisco, CA; Jim Rooney, MD, Gilead Sciences, San Francisco, CA (спостерігач).

Експертна група з питань установ, що здійснюють страхування та управління пільгами: Sam Nussbaum, MD, Wellpoint, Indianapolis, IN; Ed Pezella, MD, MPH, Aetna, Hartford, CT; Amanda Charbonneau, Kaiser Permanente, San Francisco, CA; Paurvi Bhatt, MPH, Levi Strauss, Evanston, IL; Roger Snow, MD, MassHealth, Boston, MA; Charles Gonzalez, MD, NYS DOH, New York, NY; Justin Goforth, Whitman Walker, Washington, DC; Ann Donnelly, Project Inform, San Francisco, CA; Brian Bongner, NACCHO, Waukegan, IL; Ernest Hopkins, SF AIDS Foundation, San Francisco, CA; Tyler TerMeer, NASTAD, Washington, DC; Coy Stout, MSW, Gilead Sciences, San Francisco, CA (спостерігач).

Зовнішні рецензенти

Kenneth Mayer, MD, Fenway Institute, Boston, MA; Susan Buchbinder, MD, SF DOPH, San Francisco, CA, Charles Gonzalez, MD, NYS DOH, New York, NY, Kimberly Y. Smith, MD, Rush University College of Medicine, Chicago, IL, Sylvia Amesty, MD, Columbia University, College of Physicians and Surgeons, Mailman School of Public Health, New York, NY, Michael A. Kolber, PhD, MD, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL.

Члени робочої групи з питань ПреКП Національного центру профілактики ВІЛ/СНІДу, вірусних гепатитів, ПСІШ та ТБ при CDC

Dawn K. Smith, MD, MS, MPH, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention (NCHHSTP); Anita Alston, PhD (cd.), MBA, NCHHSTP; Gillian Anderson, MPH,

Center for Global Health (CGH); Steve Nesheim, MD, NCHHSTP; Drew Voetsch, PhD, MPH, CGH; Linda Koenig, PhD, NCHHSTP; Ann O'Leary, PhD, NCHHSTP; Marlene Glassman, PhD, MSW, NCHHSTP; Luke Shouse, MD, NCHHSTP; John Beltrami, MD, NCHHSTP; David Miller, BA, NCHHSTP; Susan Shewmaker, MA, NCHHSTP; Chezia Carraway, MSW, NCHHSTP; Paul Farnham, PhD, NCHHSTP; Laura McElroy, BA, NCHHSTP; Erin Connelly, MPA, Office of Noncommunicable Diseases, Injury, and Environmental Health (ONDIEH); Stan Lehman, MPH, NCHHSTP; Amy Lansky, PhD, MPH, NCHHSTP; Sam Dooley, MD, NCHHSTP; James Heffelfinger, MD, NCHHSTP; Joel Fletcher, BBA, NCHHSTP; Zinzi Bailey, MSPH, NCHHSTP; Jim Carey, PhD, NCHHSTP; Jeff Herbst, PhD, NCHHSTP.

Інші науковці та персонал CDC

Salaam Semaan, DrPH, NCHHSTP; Eleanor McClellan, MA, NCHHSTP; Peter Kilmarx, MD, CGH; Paul Weidle, PharmD, MPH, NCHHSTP; Chris Cagle, PhD, NCHHSTP; Amitra Patel, MPH, NCHHSTP; Rebecca Morgan, MPH, NCHHSTP; David Purcell, JD, PhD, NCHHSTP; Eva Margolies, MPA, NCHHSTP; Terry Chorba, MD, MPH, DSc, NCHHSTP; Michelle Owens, PhD, ONDIEH; Dale Stratford, PhD, MA, NCHHSTP; Raul Romaguera, DMD, MPH, NCHHSTP; Jeff Bosshart, MSW, MPH, NCHHSTP; Stephanie Sansom, MPP, MPH, PhD, NCHHSTP; Maurizio Macaluso, MD, DrPH, NCCDPHP; Denise Jamieson, MD, MPH, ONDIEH; Margaret Lampe, BSN, MPH, NCHHSTP; Madeline Sutton, MD, NCHHSTP; Anthony Moulton, PhD, LSPPPO; Lindsay Culp, JD, MPH, OSTLTS; Stuart Berman, MD, NCHHSTP; Chesley Richards, MD, OADP; Lydia Ogden, MA, PhD, OADP.

Літературні джерела

1. Grohskopf LA, Chillag KL, Gvetadze R, 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 Acquired Immune Defic Syndr*. 2013;64(1):79-86. doi: 10.1097/QAI.0b013e31828ece33.
2. Grant RM, Lama JR, Anderson PL, et al. Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2587-2599. doi: 10.1056/NEJMoa1011205.
3. Baeten JM, Donnell D, Ndase P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV prevention in heterosexual men and women. *N Engl J Med*. 2012;367(5):399-410.
4. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367(5):423-434.
5. Choopanya K, Martin M, Suntharasamai P, et al. Antiretroviral prophylaxis for HIV infection among people who inject drugs in Bangkok, Thailand (the Bangkok Tenofovir Study): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9883):2083-90. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61127-7.
6. Gilead Sciences. Truvada Package Insert. 2013; http://www.gilead.com/pdf/truvada_pi.pdf. Accessed February 18, 2014.
7. Food and Drug Administration. Truvada approved to reduce the risk of sexually transmitted HIV in people who are not infected with the virus. 2012; <http://www.fda.gov/ForConsumers/ByAudience/ForPatientAdvocates/HIVandAIDSActivities/ucm312264.htm>. Accessed February 18, 2014.
8. Food and Drug Administration. Background Package for NDA 21-752/Supplement 30. 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/AntiviralDrugsAdvisoryCommittee/UCM303213.pdf>. Accessed February 18, 2014.
9. Centers for Disease Control and Prevention (60). Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(3):65-68.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for clinicians considering the use of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012;61(31):586-590.
11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to interim guidance for preexposure prophylaxis (PrEP) for the prevention of HIV infection: PrEP for injecting drug users. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(23):463-465.
12. Mutua G, Sanders E, Mugo P, et al. Safety and adherence to intermittent pre-exposure prophylaxis (PrEP) for HIV-1 in African men who have sex with men and female sex workers. *PLoS ONE*. 2012;7(4):e33103. doi: 10.1371/journal.pone.0033103.
13. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(18):1173-1180.
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update: provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1996;45(22):468-480.
15. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Public Health Service guidelines for the management of health-care worker exposures to HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-7):1-33.
16. Cardo DM, Culver DH, Ciesielski CA, et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. Centers for Disease Control and Prevention Needlestick Surveillance Group. *N Engl J Med*. 1997;337(21):1485-1490.
17. Subbarao S, Otten RA, Ramos A, et al. Chemoprophylaxis with tenofovir disoproxil fumarate provided partial protection against infection with simian human immunodeficiency virus in macaques given multiple virus challenges. *J Infect Dis*. 2006;194(7):904-911.
18. Denton PW, Estes JD, Sun Z, et al. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis prevents vaginal transmission of HIV-1 in humanized BLT mice. *PLoS Med*. 2008;5(1):e16. doi: 10.1371/journal.pmed.0050016.
19. García-Lerma JG, Otten RA, Qari SH, et al. Prevention of rectal SHIV transmission in macaques by daily or intermittent prophylaxis with emtricitabine and tenofovir. *PLoS Med*. 2008;5(2):e28.
20. Liu AY, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, 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(8):e23688. doi:10.1371/journal.pone.0023688.

21. Murnane PM, Celum C, Mugo M, et al. Efficacy of preexposure prophylaxis for HIV-1 prevention among high-risk heterosexuals: subgroup analyses from a randomized trial. *Aids*.2013;27(13):2155-2160.
22. Thigpen MC, Kebaabetswe PM, Paxton LA, et al. Antiretroviral preexposure prophylaxis for heterosexual HIV transmission in Botswana. *N Engl J Med*. 2012;367(5):423-434.
23. Van Damme L, Corneli A, Ahmed K, et al. Preexposure prophylaxis for HIV infection among African women. *N Engl J Med*. 2012; 367(5):411-422.
24. Peterson L, Taylor D, Roddy R, 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(5):e27.
25. Marrazzo J, Ramjee G, Nair G, et al. (2013) Pre-exposure prophylaxis for HIV in women: daily oral tenofovir, oral tenofovir/emtricitabine, or vaginal tenofovir gel in the VOICE study (MTN 003) [Abstract]. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Atlanta, GA.
26. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for illicit drug use: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. 2008; <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/druguse/drugrs.htm#summary>. Accessed February 18, 2014.
27. Baeten JM, Grant R. Use of antiretrovirals for HIV prevention: what do we know and what don't we know? *Curr HIV/AIDS Rep*. 2013;10(2):142-151.
28. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):383-394.
29. Wimberly YH, Hogben M, Moore-Ruffin J, Moore SE, Fry-Johnson Y. Sexual history-taking among primary care physicians. *J Natl Med Assoc*. 2006;98(12):1924-1929.
30. Kurth AE HK, Hawkins R, Golden MR. National survey of clinic sexual histories for sexually transmitted infection and HIV screening. *Sex Transm Dis*. 2005;32(6):370-376.
31. Laws MB, Bradshaw YS, Safren SA, et al. Discussion of sexual risk behavior in HIV care is infrequent and appears ineffectual: a mixed methods study. *AIDS and Behav*. 2011;15(4):812-822.
32. Metsch LR, Pereyra M, del Rio C, et al. Delivery of HIV prevention counseling by physicians at HIV medical care settings in 4 US cities. *Am J Public Health*. 2004;94(7):1186-1192.
33. Duffus WA, Barragan M, Metsch L, et al. Effect of physician specialty on counseling practices and medical referral patterns among physicians caring for disadvantaged human immunodeficiency virus-infected populations. *Clin Infect Dis*. 2003;36(12):1577-1584.
34. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and awareness of HIV infection among men who have sex with men – 21 Cities, United States, 2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(37):1201-1207.
35. Bernstein KT, Liu KL, Begier EM, Koblin B, Karpati A, Murrill C. Same-sex attraction disclosure to health care providers among New York City men who have sex with men: implications for HIV testing approaches. *Arch Intern Med*. 2008;168(13):1458-1464.
36. Menza TW, Hughes JP, Celum CL, Golden MR. Prediction of HIV acquisition among men who have sex with men. *Sexually Transm Dis*. 2009;36(9):547-555.
37. Pinkerton SD, Abramson PR. Effectiveness of condoms in preventing HIV transmission. *Soc Sci Med*. 1997;44(9):1303-1312.
38. LaLota M, Beck D, Metsch L, et al. HIV Seropositivity and correlates of infection among heterosexually active adults in high-risk areas in south Florida. *AIDS Behav*. 2011;15(6):1259-1263. doi: 10.1007/s10461-010-9856-z.
39. Jenness SM, Neaigus Alan, Murrill CS, Wendel T, Forgione L, Hagan H. Estimated HIV incidence among high-risk heterosexuals in New York City, 2007. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011;56(2):193-197. doi: 10.1097/QAI.0b013e318202a9c4.
40. Neaigus A, Miller M, Gyarmathy VA, Friedman SR. HIV heterosexual sexual risk from injecting drug users among HIV-seronegative noninjecting heroin users. *Subst Use Misuse*. 2011;46(2-3):208-217. doi: 10.3109/10826084.2011.521473.
41. Chan AWK, Pristach EA, Welte JW. Detection by the CAGE of alcoholism or heavy drinking in primary care outpatients and the general population. *J Subst Abuse*. 1994;6(2):123-135.
42. Bastiaens L, Riccardi K, Sakhrani D. The RAFFT as a screening tool for adult substance use disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2002;28(4):681-691.
43. Knight JR, Sherritt L, Shrier LA, Harris SK, Chang G. Validity of the CRAFFT substance abuse screening test among adolescent clinic patients. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(6):607-614.
44. Halkitis PN, Pollock JA, Pappas MK, et al. Substance use in the MSM population of New York City during the era of HIV/AIDS. *Subst Use Misuse*. 2011;46(2-3):264-273.
45. Cohen MS, McCauley M, Gamble TR. HIV treatment as prevention and HPTN 052. *Curr Opin HIV AIDS*. 2012;7(2):99-105.

46. Edelman EJ, Fiellin DA. Moving HIV pre-exposure prophylaxis into clinical settings: lessons from buprenorphine. *Am J Prev Med.* 2013;44(1 Suppl 2):S86-90.
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for clinicians considering the use of preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in heterosexually active adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(31):586-589.
48. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(1):CD003255.
49. Ahmed S, Lutalo T, Wawer M, et al. HIV incidence and sexually transmitted disease prevalence associated with condom use: a population study in Rakai, Uganda. *Aids.* 2001;15(16):2171-2179.
50. Koblin B, Chesney M, Coates T, et al. Effects of a behavioural intervention to reduce acquisition of HIV infection among men who have sex with men: the EXPLORE randomised controlled study. *Lancet.* 2004;364(9428):41-50.
51. Reece M, Herbenick D, Schick V, Sanders SA, Dodge B, Fortenberry JD. Condom use rates in a national probability sample of males and females ages 14 to 94 in the United States. *J Sex Med.* 2010;7(Suppl 5):266-276. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.02017.x.
52. Peterman TA, Tian LH, Warner L, et al. Condom use in the year following a sexually transmitted disease clinic visit. *Int J STD AIDS.* 2009;20(1):9-13. doi: 10.1258/ijsa.2008.008177.
53. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med.* 2011;365(6):493-505. doi: 10.1056/NEJMoa1105243.
54. Gardner EM, McLees MP, Steiner JF, del Rio C, Burman WJ. The spectrum of engagement in HIV care and its relevance to test-and-treat strategies for prevention of HIV infection. *Clin Infect Dis.* 2011;52(6):793-800. doi: 10.1093/cid/ciq243.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Estimated HIV incidence in the United States, 2007-2010. *HIV Surveillance Supplemental Report.* 2012;17. http://www.cdc.gov/hiv/surveillance/resources/reports/2010supp_vol17no4/index.htm. Accessed February 6, 2014.
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV infection and HIV-associated behaviors among injecting drug users – 20 cities, United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(8):133-138.
57. Strathdee SA, Stockman JK. Epidemiology of HIV among injecting and non-injecting drug users: current trends and implications for interventions. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2010;7(2):99-106. doi: 10.1007/s11904-010-0043-7.
58. Boileau C, Bruneau J, Al-Nachawati H, Lamothe F, Vincelette J. A prognostic model for HIV seroconversion among injection drug users as a tool for stratification in clinical trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;39(4):489-495.
59. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Integrated prevention services for HIV infection, viral hepatitis, sexually transmitted diseases, and tuberculosis for persons who use drugs illicitly: summary guidance from CDC and the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep.* 2012;61(RR-5):1-40.
60. Branson BM, Handsfield HH, Lampe MA, et al. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55(RR-14):1-17.
61. Mimiaga MJ, Reisner SL, Bland S, et al. Health system and personal barriers resulting in decreased utilization of HIV and STD testing services among at-risk black men who have sex with men in Massachusetts. *AIDS Patient Care and STDS.* 2009;23(10):825-835. doi: 10.1089/apc.2009.0086.
62. World Health Organization. Guidance on oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for serodiscordant couples, men, and transgender women who have sex with men at high risk of HIV. http://www.who.int/hiv/pub/guidance_prep/en/. Published July 2012. Accessed February 6, 2014.
63. Association of Public Health Laboratories (APHL) and Centers for Disease Control and Prevention (CDC). HIV Testing Algorithms: A Status Report. Published April 2009. http://www.aphl.org/aphlprograms/infectious/hiv/Documents/ID_2009April_HIV-Testing-Algorithms-Status-Report.pdf. Accessed February 6, 2014.
64. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advantages and disadvantages of different types of FDA-approved HIV immunoassays used for screening by generation and platform*. Published 2013; http://www.cdc.gov/hiv/pdf/testing_Advantages&Disadvantages.pdf. Accessed February 6, 2014.
65. Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS.* 2008;3(1):10-15.
66. DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Published 2013. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed February 6, 2014.

67. 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.
68. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):773-780. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.01.022.
69. Phair J, Palella F. Renal disease in HIV-infected individuals. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6(4):285-289.
70. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
71. Wargo KA, Eiland EH 3rd, Hamm W, English TM, Phillippe HM. Comparison of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for antimicrobial dosage adjustments. *Ann Pharmacother*. 2006;40(7-8):1248-1253.
72. Rostoker G, Andrivet P, Pham I, Griunelli M, Adnot S. Accuracy and limitations of equations for predicting the glomerular filtration rate during follow-up of patients with non-diabetic nephropathies. *BMC Nephrol*. 2009;10:16. doi: 10.1186/1471-2369-10-16.
73. Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. *Nutrition*. 1989;5(5):303-311; discussion 312-303.
74. Wolitski RJ, Fenton KA. Sexual health, HIV, and sexually transmitted infections among gay, bisexual, and other men who have sex with men in the United States. *AIDS Behav*. 2011;15 Suppl1:S9-17.
75. van der Helm JJ, Prins M, del Amo J, et al. The hepatitis C epidemic among HIV-positive MSM: incidence estimates from 1990 to 2007. *Aids*. 2011;25(8):1083-1091. doi: 10.1097/QAD.0b013e3283471cce.
76. Siberry GK, Williams PL, Mendez H, et al. Safety of tenofovir use during pregnancy: early growth outcomes in HIV-exposed uninfected infants. *AIDS*. 2012;26(9):1151-1159. doi: 10.1097/QAD.0b013e328352d135.
77. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, et al. 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. doi: 10.1371/journal.pmed.1001217
78. Gatanaga H, Hayashida T, Tanuma J, Oka S. Prophylactic effect of antiretroviral therapy on hepatitis B virus infection. *Clin Infect Dis*. 2013;56(12):1812-1819. doi: 10.1093/cid/cit145.
79. Gilead Sciences. Viread Package Insert. 2013; http://www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf Accessed February 18, 2014.
80. Patterson KB, Prince HA, Kraft E, et al. Penetration of tenofovir and emtricitabine in mucosal tissues: implications for prevention of HIV-1 transmission. *Sci Transl Med*. 2011;3(112):112re114. doi: 10.1126/scitranslmed.3003174.
81. Anderson PL, Kiser JJ, Gardner EM, Rower JE, Meditz A, Grant RM. Pharmacological considerations for tenofovir and emtricitabine to prevent HIV infection. *Journal of Antimicrob Chemother*. 2011;66(2):240-250. doi: 10.1093/jac/dkq447.
82. Anderson PL. Pharmacology considerations for HIV prevention. 13th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV 2012; Barcelona, Spain.
83. Workowski KA, Berman S. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59(RR-12):1-110.
84. McComsey GA, Tebas P, Shane E, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):937-946.
85. Yin MT, Overton ET. Increasing clarity on bone loss associated with antiretroviral initiation. *J Infect Dis*. 2011;203(12):1705-1707. doi: 10.1093/infdis/jir184.
86. Mulligan K, Glidden D, Gonzales P, et al. Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in seronegative men from 4 continents: DEXA results of the global iPrEx study. Paper presented at: 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2011; Boston, Massachusetts
87. Koblin B, Chesney M, Coates T, Team ES. Effects of a behavioural intervention to reduce acquisition of HIV infection among men who have sex with men: the EXPLORE randomised controlled study. *Lancet*. 2004;364(9428):41-50.
88. Anderson P LJ, Buchbinder S, Guanira J, Montoya O, Casapia M, Bargg L, Bushman L, Glidden D, Grant R, and the iPrEx study team. Interpreting detection rates of intracellular FTC-TP and TFV-DP: The iPrEx trial. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2011; Boston, Massachusetts.
89. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for partner services programs for HIV infection, syphilis, gonorrhea, and chlamydial infection. *MMWR Recomm Rep*. 2008;57(RR-9):1-83.

90. Mugo NR, Heffron R, Donnell D, et al. Increased risk of HIV-1 transmission in pregnancy: a prospective study among African HIV-1-serodiscordant couples. *Aids*. 2011;25(15):1887-1895. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a9338.
91. Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States. 2014. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/perinatalgl.pdf>. Accessed 1 April 2014.
92. Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Geit M, Meurer A. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *Aids*. 2011;25(16):2005-2008. doi: 10.1097/QAD.0b013e32834a36d0.
93. Mirochnick M, Best BM, Clarke DF. Antiretroviral pharmacology: special issues regarding pregnant women and neonates. *Clin Perinatol*. 2010;37(4):907-927. doi: 10.1016/j.clp.2010.08.006.
94. The Antiretroviral Pregnancy Registry. Interim Report: 1 January 1989 through 31 January 2013. Published December 2013. http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf. Accessed February 6, 2014.
95. Lampe MA, Smith DK, Anderson GJE, Edwards AE, Nesheim SR. Achieving safe conception in HIV-discordant couples: the potential role of oral preexposure prophylaxis (PrEP) in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(6):488.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.026.
96. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *Aids*. 2009;23(11):1397-1404.
97. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEmAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011;55(3):1315-1317. doi: 10.1128/AAC.00514-10.
98. World Health Organization. Programmatic update: use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: executive summary. Published April 2012. http://aidsdatahub.org/dmdocuments/Use_of_Antiretroviral_Drugs_for_Treating_Pregnant_Women.pdf. Accessed February 6, 2014.
99. Liaw Y-F, Chu C-M. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*. 2009;373(9663):582-592. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60207-5.
100. Hongthanakorn C, Chotiyaputta W, Oberhelman K, et al. Virological breakthrough and resistance in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogues in clinical practice. *Hepatology*. 2011;53(6):1854-1863. doi: 10.1002/hep.24318.
101. Della Negra M, de Carvalho AP, de Aquino MZ, et al. A randomized study of tenofovir disoproxil fumarate in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(5):469-473. doi: 10.1097/INF.0b013e31824bf239.
102. Culp L, Caucci L. State adolescent consent laws and implications for HIV pre-exposure prophylaxis. *Am J Prev Med*. 2013;44(1 Suppl 2):S119-124. doi: 10.1016/j.amepre.2012.09.044.
103. Purswani M, Patel K, Kopp JB, et al. Tenofovir treatment duration predicts proteinuria in a multiethnic United States cohort of children and adolescents with perinatal HIV-1 infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(5):495-500. doi: 10.1097/INF.0b013e31827f4eff.
104. Smith DK GL, Black RJ, Auerbach JD, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-2):1-19.
105. Roland ME, Neilands TB, Krone MR, et al. A randomized noninferiority trial of standard versus enhanced risk reduction and adherence counseling for individuals receiving post-exposure prophylaxis following sexual exposures to HIV. *Clin Infect Dis*. 2011;53(1):76-83. doi: 10.1093/cid/cir333.
106. Abbas UL, Glaubius R, Mubayi A, Hood G, Mellors JW. Antiretroviral therapy and pre-exposure prophylaxis: combined impact on HIV transmission and drug resistance in South Africa. *J Infect Dis*. 2013;208(2):224-234. doi: 10.1093/infdis/jit150.
107. Celum C, Hallett TB, Baeten JM. HIV-1 prevention with ART and PrEP: mathematical modeling insights into resistance, effectiveness, and public health impact. *J Infect Dis*. 2013;208(2):189-191. doi: 10.1093/infdis/jit154.
108. Hosek S, Siberry G, Bell M, et al. The acceptability and feasibility of an HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) trial with young men who have sex with men (YMSM). *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;62(4):447-456. doi: 10.1097/QAI.0b013e3182801081.
109. Koenig LJ, Lyles C, Smith, DK. Adherence to antiretroviral medications for HIV pre-exposure prophylaxis: lessons learned from trials and treatment studies. *Am J Prev Med*. 2013;44(1):S91. doi: 10.1016/j.amepre.2012.09.047.
110. Chapman RH, Ferrufino CP, Kowal SL, Classi P, Roberts CS. The cost and effectiveness of adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering drugs*. *Int J Clin Pract*. 2010;64(2):169-181.

111. Morello CM, Chynoweth M, Kim H, Singh RF, Hirsch JD. Strategies to improve medication adherence reported by diabetes patients and caregivers: results of a Taking Control of Your Diabetes Survey (February). *Ann Pharmacother*. 2011;45(2):145-153.
112. McHorney CA. The Adherence Estimator: a brief, proximal screener for patient propensity to adhere to prescription medications for chronic disease. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(1):215-238.
113. Golub SA, Operario D, Gorbach PM. Pre-exposure prophylaxis state of the science: empirical analogies for research and implementation. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2010;7(4):201-209. doi:10.1007/s11904-010-0057-1.
114. Bodenheimer T, Laing BY. The teamlet model of primary care. *Ann Fam Med*. 2007;5(5):457-461.
115. Fiscella K, Epstein RM. So much to do, so little time: care for the socially disadvantaged and the 15-minute visit. *Arch Intern Med*. 2008;168(17):1843-1852.
116. Yarnall KSH, Pollak KI, Ostbye T, Krause KM, Michener JL. Primary care: is there enough time for prevention? *Am J Public Health*. 2003;93(4):635-641.
117. Warner L, Klausner JD, Rietmeijer CA, et al. Effect of a brief video intervention on incident infection among patients attending sexually transmitted disease clinics. *PLoS Med*. 2008;5(6):919-927.
118. Lin JS, Whitlock E, O'Connor E, Bauer V. Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2008;149(7):497-508, W96-9.
119. U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling to prevent sexually transmitted infections: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2008;149(7):491-496, W495.
120. Malotte KC. Brief risk-reduction counseling in clinical settings for HIV pre-exposure prophylaxis. *American Journal of Preventive Medicine*. 2012;44(1S2):S112.
121. Kamb ML, Fishbein M, Douglas JM, Jr., et al. Efficacy of risk-reduction counseling to prevent human immunodeficiency virus and sexually transmitted diseases: a randomized controlled trial. Project RESPECT Study Group. *JAMA*. 1998;280(13):1161-1167.
122. Metsch LR, Feaster DJ, Gooden L, et al. Effect of risk-reduction counseling with rapid HIV testing on risk of acquiring sexually transmitted infections: the AWARE randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(16):1701-1710. doi: 10.1001/jama.2013.280034.
123. Thrun MW. Provider-initiated HIV-risk behavior counseling: Ask, Screen, Intervene in the context of HIV preexposure prophylaxis. *Am J Prev Med*. 2013;44(1 Suppl 2):S108-111. doi: 10.1016/j.amepre.2012.09.034.
124. Mark H, Irwin K, Sternberg M, Anderson L, Magid D, Stiffman M. Providers' perceived barriers to sexually transmitted disease care in 2 large health maintenance organizations. *Sex Transm Dis*. 2008;35(2):184-189.
125. National Institute on Drug Abuse. Principles of drug addiction treatment: a research-based guide. Third ed 2012: <http://www.drugabuse.gov/publications/principles-drug-addiction-treatment>. Accessed February 18, 2014.
126. National Alliance of State and Territorial AIDS Directors. Fact sheet: pharmaceutical company patient assistance programs and co-payment assistance programs for pre-exposure prophylaxis (PrEP) and post-exposure prophylaxis (PEP). 2013; <http://www.nastad.org/docs/PrEP%20and%20PEP%20PAP%20fact%20sheet.pdf>. Accessed February 18, 2014.
127. Centers for Disease Control and Prevention. Expedited partner therapy in the management of sexually transmitted diseases. Published 2006. <http://www.cdc.gov/std/treatment/eptfinalreport2006.pdf>. Accessed February 6, 2014.
128. US Preventive Services Task Force. Screening for HIV: current recommendations. U.S. Preventive Services Task Force. 2013. <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/uspshivi.htm>. Accessed February 18, 2014.
129. Masciotra S, McDougal JS, Feldman J, Sprinkle P, Wesolowski L, Owen SM. Evaluation of an alternative HIV diagnostic algorithm using specimens from seroconversion panels and persons with established HIV infections. *J Clin Virol*. 2011;52 Suppl 1:S17-22. doi: 10.1016/j.jcv.2011.09.011.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ у коментарях робочої групи

1. «Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні» за 2013 рік. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: http://www.aidsalliance.org.ua/ru/library/our/finalreport/pdf/ar_2013.pdf.
2. Вивчення механізмів забезпечення життєздатності профілактичних заходів щодо ВІЛ/СНІДу для груп підвищеного ризику з огляду на очікуване скорочення міжнародної фінансової допомоги в Україні. Аналітичний звіт. – Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні. – 2015.

3. EACS Guidelines Version 8.0. October 2015. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: www.eacsociety.org.
4. WHO Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. September 2015.
5. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень № 45. – Київ, 2016. – 130 с.

ПРОЕКТ