

ЧТО ТАКОЕ 2+1+1?

СИТУАТИВНАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ ДОКОНТАКТНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ВИЧ СРЕДИ МУЖЧИН, ПРАКТИКУЮЩИХ СЕКС С МУЖЧИНАМИ: ДОПОЛНЕНИЕ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ВОЗ ПО ПЕРОРАЛЬНОЙ ДКП

ИЮЛЬ 2019 г.



Всемирная организация
здравоохранения

Европейское региональное бюро

Что такое 2+1+1? Ситуативная пероральная доконтактная профилактика ВИЧ среди мужчин, практикующих секс с мужчинами: дополнение к рекомендациям ВОЗ по пероральной ДКП.

Оригинальное издание на английском языке было опубликовано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) под заглавием: "What's the 2+1+1? Event-driven oral pre-exposure prophylaxis to prevent HIV for men who have sex with men: update to WHO's recommendation on oral PREP" в 2019 г.

© Всемирная организация здравоохранения, 2019 г.

Некоторые права защищены. Данная работа распространяется на условиях лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 IGO (CC BY-NC-SA 3.0 IGO; <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/igo>).

По условиям данной лицензии разрешается копирование, распространение и адаптация работы в некоммерческих целях при условии надлежащего цитирования по указанному ниже образцу. В случае какого-либо использования этой работы не должно подразумеваться, что ВОЗ одобряет какую-либо организацию, товар или услугу. Использование эмблемы ВОЗ не разрешается. Результат адаптации работы должен распространяться на условиях такой же или аналогичной лицензии Creative Commons. Переводы настоящего материала на другие языки должны сопровождаться следующим предупреждением и библиографической ссылкой: «Данный перевод не был выполнен Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), и ВОЗ не несет ответственность за его содержание или точность. Аутентичным и подлинным изданием является оригинальное издание на английском языке».

Любое урегулирование споров, возникающих в связи с указанной лицензией, проводится в соответствии с согласительным регламентом Всемирной организации интеллектуальной собственности.

Пример оформления библиографической ссылки для цитирования:

Что такое 2+1+1? Ситуативная пероральная доконтактная профилактика ВИЧ среди мужчин, практикующих секс с мужчинами: дополнение к рекомендациям ВОЗ по пероральной ДКП. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2019.
Лицензия: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Данные каталогизации перед публикацией (CIP). Данные CIP доступны по ссылке: <http://apps.who.int/iris/>.

Приобретение, вопросы авторских прав и лицензирование. Для приобретения публикаций ВОЗ перейдите по ссылке: <http://apps.who.int/bookorders>. Чтобы направить запрос для получения разрешения на коммерческое использование или задать вопрос об авторских правах и лицензировании, перейдите по ссылке: <http://www.who.int/about/licensing/>.

Материалы третьих лиц. Если вы хотите использовать содержащиеся в данной работе материалы, правообладателем которых является третье лицо, вам надлежит самостоятельно выяснить, требуется ли для этого разрешение правообладателя, и при необходимости получить у него такое разрешение. Риски возникновения претензий вследствие нарушения авторских прав третьих лиц, чьи материалы содержатся в настоящей работе, несет исключительно пользователь.

Общие оговорки об ограничении ответственности. Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы не отражают какого-либо мнения ВОЗ относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти, либо относительно делимитации их границ. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, в отношении которых пока еще может быть не достигнуто полное согласие.

Упоминание конкретных компаний или продукции отдельных изготовителей, патентованной или нет, не означает, что ВОЗ поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

ВОЗ приняла все разумные меры предосторожности для проверки информации, содержащейся в настоящей публикации. Тем не менее опубликованные материалы распространяются без какой-либо явно выраженной или подразумеваемой гарантии их правильности. Ответственность за интерпретацию и использование материалов ложится на пользователей. ВОЗ ни в коем случае не несет ответственности за ущерб, возникший в результате использования этих материалов.

Фото: на обложке и с. 11 – prep.love, на с. 8 и 14 – PrEPster/Ajamu Studio
Графический дизайн: L'IV Com Saràl



ЧТО ТАКОЕ 2+1+1?

СИТУАТИВНАЯ ПЕРОРАЛЬНАЯ ДОКОНТАКТНАЯ
ПРОФИЛАКТИКА ВИЧ СРЕДИ МУЖЧИН,
ПРАКТИКУЮЩИХ СЕКС С МУЖЧИНАМИ:
ДОПОЛНЕНИЕ К РЕКОМЕНДАЦИЯМ ВОЗ
ПО ПЕРОРАЛЬНОЙ ДКП

ИЮЛЬ 2019 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Выражение признательности	3
Резюме	4
Введение	5
Каковы доказательства высокой эффективности СДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами?	6
Что такое СДКП 2+1+1 и как мужчины, практикующие секс с мужчинами, могут использовать этот метод?	9
Как клиенты могут переходить от ежедневной к ситуативной ДКП, и наоборот?	10
Почему ВОЗ не рекомендует СДКП для других групп населения?	12
Каковы предпочтения клиентов в отношении СДКП и ежедневной ДКП?	13
Каковы потенциальные преимущества СДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами?	14
Каковы потенциальные риски СДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами?	15
Выводы и рекомендации по применению СДКП среди мужчин, практикующих секс с мужчинами	16
Библиография	17

ВЫРАЖЕНИЕ ПРИЗНАТЕЛЬНОСТИ

Mary Aikenhead (Фонд Билла и Мелинды Гейтс, США), **George Ayala** (MPact Global Action for Gay Men's Health and Rights, США), **Ruane V Barnabas** (Вашингтонский университет, США), **Benjamin Bavinton** (Университет Нового Южного Уэльса, Австралия), **Irene Benech** (CDC, США), **Carlos Caceres** (Университет Каэтано Эредиа, Перу), **Delivette Castor** (USAID, США), **Connie Celum** (Вашингтонский университет, США), **Ines Dourado** (Universidade Federal da Bahia, Бразилия), **Robyn Eakle** (USAID, США), **Ade Fakoya** (Глобальный фонд, Швейцария), **Robert Grant** (Калифорнийский университет в Сан-Франциско, США), **Andrew Grulich** (Университет Нового Южного Уэльса, Австралия), **Rena Janamnuaaysook** (Красный Крест, Таиланд), **Bill G. Kapogiannis** (Национальные институты здравоохранения, США), **Kenneth Mayer** (Fenway Community Health Center, США), **Sheena McCormack** (Университетский колледж Лондона, Соединенное Королевство), **Jean-Michel Molina** (University Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Saint- Louis Hospital, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Франция), **Irene Mukui** (NASCOR, Кения), **Will Nutland** (PrEPster, Соединенное Королевство), **Pragna Patel** (CDC, США), **Nittaya Phanuphak** (Красный Крест, Таиланд), **Midnight Poonkasetwattana** (APCOM), **Kevin Rebe** (ANOVA, США), **Jason Reed** (Ирпиего, США), **Pich Seekaew** (Красный Крест, Таиланд), **Dawn Smith** (CDC, США), **Hasina Subedar** (Министерство здравоохранения, ЮАР), **Valdiléa Veloso** (FIOCRUZ, Бразилия), **Mitchell Warren** (AVAC, США), **Vincent Wong** (USAID, США).

Представители учреждений ООН и других партнерских организаций

ЮНЭЙДС: **Rosalind Coleman, Peter Godfrey-Faussett, and Heather-Marie Schmidt**
ЮНИСЕФ: **Chewe Luo and Damilola Walker**
ЮНФПА: **Elizabeth Benomar**
ЮНИТЭЙД: **Carmen Perez Casas, Heather Ingold, Charlotte Kristiansson**

ВОЗ: В разработке настоящего документа приняли участие такие сотрудники ВОЗ: **Rachel Baggaley, Andrew Ball, Silvia Bertagnolio, Shona Dalal, Joumana Hermez, Naoko Ishikawa, Virginia Macdonald, Antons Mozalevskis, Busisiwe Msimanga-Radebe, Van Thi Thuy Nguyen, Giovanni Ravasi, Michelle Rodolph** и **Annette Verster**.

Административную поддержку со стороны ВОЗ предоставили **Valerie Amiel-Fourtas** и **Veronique Millot**, коммуникационную поддержку – **Tunga Namjilsuren. Ward Rinehart** и **Sarah Johnson (Jura Editorial Services)** обеспечили редактирование документа.

ВОЗ также выражает признательность внешним экспертам, принявшим участие в разработке данного документа, в том числе **Ioannis Hodges-Mameletzis, Robert Grant** и **Jean-Michel Molina**.

Перевод на русский язык осуществлен при поддержке Евразийской коалиции по мужскому здоровью (ЕКОМ) и согласован с Европейским региональным бюро ВОЗ.

Общая координация

Rachel Baggaley обеспечила общую координацию подготовки данного документа совместно с **Shona Dalal** и **Michelle Rodolph** и под руководством **Andrew Ball** (Департамент по ВИЧ).

РЕЗЮМЕ

Чему посвящен данный документ?

Задачи настоящего документа, подготовленного Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ):

- обновление рекомендаций по схеме приема пероральных препаратов доконтрастной профилактики (ДКП), содержащих TDF, для мужчин, практикующих секс с мужчинами;
- обобщение имеющихся доказательств безопасности и эффективности ситуативной ДКП (СДКП);
- обоснование предложения СДКП в качестве альтернативы ежедневному пероральному приему препаратов ДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами, в рамках комплексных услуг профилактики ВИЧ и защиты сексуального здоровья;
- рассмотрение возможности предложения СДКП мужчинам, практикующим секс с мужчинами, включая четкое информирование о том, как мужчины, практикующие секс с мужчинами, могут переходить от ситуативного к ежедневному приему ДКП, и наоборот.

Термины и определения

В настоящем документе используются такие термины:

- **ДКП, или доконтрастная профилактика**, означает таблетки, содержащие тенофовира дизопроксил фумарат (TDF) и эмтрицитабин (FTC), если не указано иное.
 - Ежедневный пероральный прием ДКП может назначаться всем людям, независимо от их пола, сексуальной ориентации и сексуального поведения.
 - Ситуативная ДКП рекомендована ТОЛЬКО для мужчин, практикующих секс с мужчинами, с учетом рекомендаций, предложенных в данном документе.
- **Мужчины, практикующие секс с мужчинами**, – это геи, бисексуальные мужчины и другие мужчины, практикующие секс с мужчинами.
- **Трансгендеры** – люди, чья гендерная идентичность отличается от пола, зафиксированного при рождении (например, человек, который в детстве считался мальчиком, сейчас идентифицирует себя как женщина).
- **Цисгендерными** называют людей, чья гендерная идентичность совпадает с полом, зафиксированным при рождении.

В литературе встречаются различные термины, используемые для описания ситуативной ДКП (СДКП), в том числе «2+1+1», «ситуационная», «неежедневная», «событийная», «предкоитальная» и «кратковременная» ДКП. Это может приводить в замешательство как поставщиков услуг ДКП, так и людей, обращающихся за такими услугами. В настоящем документе мы используем термин «**ситуативная ДКП**», или «**СДКП**».

ВВЕДЕНИЕ

ВОЗ рекомендует предлагать пероральную доконтактную профилактику (ДКП) людям с повышенным риском инфицирования ВИЧ в рамках комплексной профилактики ВИЧ (1). ДКП предполагает использование перорального тенофовира дизопроксил fumarата (TDF) или комбинации TDF/эмтрицитабина (TDF/FTC) или комбинации TDF/ламивудина (TDF/3ТС) ВИЧ-отрицательными людьми для профилактики инфицирования ВИЧ. ДКП показала свою эффективность среди ВИЧ-отрицательных представителей различных групп населения. По мнению ВОЗ, FTC и 3ТС взаимозаменяемы как для лечения, так и для профилактики ВИЧ-инфекции (2–4).

Все больше стран включают ДКП в свои стратегии противодействия распространению ВИЧ. По результатам глобального обзора, по состоянию на конец 2018 г. в 40 странах ДКП рекомендована к применению (5). Применение ДКП существенно расширяется, особенно среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, в странах с высоким уровнем доходов, где ДКП была внедрена раньше, чем в других регионах, а также среди других приоритетных групп населения в регионах с низким и средним уровнем доходов.

Появляющиеся данные клинических исследований, доказывающие, что эффективными могут быть различные схемы приема препаратов, создают возможность предложить большую гибкость, возможность выбора и удобство людям, которые могут воспользоваться ДКП. Такие данные принимаются во внимание ВОЗ при разработке новых руководств для стран. ВОЗ также продвигает использование дифференцированных подходов к охвату мужчин, практикующих секс с мужчинами, и других ключевых групп в рамках континуума услуг в связи с ВИЧ, включая ДКП (6). Такие новые стратегии могут содействовать снижению стоимости препаратов, сократить количество принимаемых таблеток и помочь повысить приверженность к ДКП у тех, кому сложно принимать препараты каждый день.

Доказательства того, что разные схемы приема ДКП могут быть эффективны, обеспечивают большую гибкость, удобство и возможность выбора.

В 2016 году ВОЗ опубликовала «Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения – 2-е издание». Там описана выраженная эффективность ДКП, проводимой до и после сексуального акта среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, которые сообщали о частой сексуальной активности в рамках исследования IPERGAY – стратегия, которая получила название «ситуативной ДКП» (СДКП) (1). В руководстве 2016 года ВОЗ отметила, что важным предметом дальнейших исследований является то, каким образом адаптировать рекомендации по ДКП к различным и изменчивым сексуальным практикам.

РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ ПО ДКП, 2015 г.

В рамках комплексной стратегии профилактики ВИЧ-инфекции людям с повышенным риском заражения следует предлагать пероральную ДКП, содержащую тенофовир дизопроксил fumarат (TDF) в качестве дополнительного метода профилактики инфицирования ВИЧ.

Сильная рекомендация, высокое качество доказательств

В 2017 году ВОЗ предложила дополнительные рекомендации, содержащиеся в документе по внедрению ДКП (7). В клиническом модуле (Модуль 1) указанного документа было обозначено, что, хотя сравнение ежедневной и ситуативной ДКП ограничено объемом и разнообразием исследований, не вызывает сомнений высокая эффективность и приемлемость СДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами, в регионах с высоким уровнем дохода, что также было отмечено в сводном руководстве по АРТ 2016 года. Вместе с тем не было проведено исследований эффективности применения СДКП при гетеросексуальных контактах и среди трансгендерных лиц, а имевшиеся на тот момент данные были получены в ходе всего одного исследования – IPERGAY. Из-за этого ВОЗ по-прежнему рекомендовала только ежедневный прием ДКП. Позднее, в 2018 году, промежуточный анализ данных большого исследования СДКП во Франции (8) привел к тому, что ВОЗ признала необходимость рассматривать СДКП как дополнительную возможность профилактики ВИЧ среди мужчин, практикующих секс с мужчинами.

КАКОВЫ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СДКП ДЛЯ МУЖЧИН, ПРАКТИКУЮЩИХ СЕКС С МУЖЧИНАМИ?

Первым рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием (РКИ), продемонстрировавшим эффективность пероральной ДКП, стало исследование iPrEx, проведенное в шести странах, в рамках которого 2499 ВИЧ-отрицательных мужчин и трансгендерных женщин были случайным образом разделены на две группы, участники одной из которых получали ежедневную дозу TDF/FTC, а другой – плацебо (9). В группе, участники которой ежедневно принимали пероральную ДКП, наблюдалось сокращение заболеваемости ВИЧ на 44% (анализ всех рандомизированных пациентов; 95% доверительный интервал [ДИ] 15–63) по сравнению с группой, участники которой принимали плацебо. Наблюдалась сильная зависимость между определяемым уровнем препарата в крови и профилактическим эффектом ДКП.

В большинстве РКИ и открытых дополнительных исследованиях, проведенных после iPrEx, рассматривался ежедневный прием ДКП (10). В 2015–2016 году ВОЗ рекомендовала ежедневный пероральный прием препаратов ДКП на основании систематического обзора 18 исследований и метаанализа, в который также вошли ограниченные данные, имеющиеся по СДКП (10). В ходе поиска литературы для подготовки систематического обзора ВОЗ 2015 года было обнаружено три РКИ, в которых проводилась оценка «кратковременной ДКП»: исследование IAVI в Уганде, исследование IAVI в Кении и IPERGAY (11–13). Два исследования IAVI были ограничены размером выборки (в обоих исследованиях было включено по 72 участника) и некоторой методологической неопределенностью. Поэтому они не были включены в метаанализ ВОЗ с целью оценки показателей инфицирования ВИЧ в зависимости от стратегии приема препаратов – со сравнением ежедневного и «краткосрочного» приема ДКП. В результате проведенного ВОЗ метаанализа было выдвинуто предположение о более высокой эффективности СДКП по сравнению с ежедневным приемом препаратов среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, – 86 и 50%, соответственно. Однако эта разница не достигла уровня статистической значимости (10).

Что касается женщин, в исследовании ADAPT, результаты которого были опубликованы в 2018 году, проводилось сравнение ежедневного и двух видов неежедневного приема ДКП среди женщин в Кейптауне (ЮАР). В ходе исследования было обнаружено, что ежедневный прием ДКП приводил к более частому применению ДКП до и после секса (в исследовании данный показатель определялся как «охват ДКП») среди участников исследования, чем прием препаратов ДКП по времени или по ситуации (соответствующие показатели составили, соответственно 75, 56 и 52%) (14). Ситуативный прием ДКП предусматривал однократный прием таблетки до сексуального акта и однократный прием еще одной таблетки после такого. Ежедневный прием ДКП обеспечивал более высокую приверженность к режиму приема и более высокую концентрацию препарата в крови, чем прием по времени или по ситуации. Полученные результаты подтверждают рекомендации о предпочтительности ежедневного приема препаратов женщинами, использующими пероральную ДКП.

ПЕРВОЕ РКИ, ДЕМОНСТРИРУЮЩЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СДКП ДЛЯ МУЖЧИН, ПРАКТИКУЮЩИХ СЕКС С МУЖЧИНАМИ

В 2015 году Молина и его коллеги опубликовали первоначальные результаты РКИ, известного под названием IPERGAY (Intervention Préventive de l'Exposition aux Risques avec et pour les Gays), которое проводилось во Франции и Канаде (12). В исследовании IPERGAY (n=400) мужчины, практикующими секс с мужчинами, с высокорискованным поведением применяли СДКП, состоящую из двух таблеток TDF/FTC, принимаемых в период от двух до 24 часов до ожидаемого сексуального акта, третьей таблетки через 24 часа после первых двух таблеток, и четвертой таблетки через 48 часов после первых двух таблеток. Такая профилактика показала снижение риска инфицирования ВИЧ на 86% по сравнению с участниками исследования, принимавшими плацебо (анализ всех рандомизированных пациентов; 95% ДИ: 40–98%, P=0,002). В экспериментальной группе было зафиксировано всего два случая инфицирования ВИЧ, оба из которых произошли после прерывания ДКП на срок от одного до трех месяцев. Согласно протоколу исследования, в случае прерывания ДКП на срок более 1 недели после приема последней таблетки, повторно схема приема начиналась с двойной дозы перед сексуальным актом; в случае прерывания на срок меньше недели повторно схема приема начиналась с одной таблетки перед сексуальным актом. Однако для упрощения рекомендаций по подбору дозы для людей, которые прекращают и повторно начинают прием ДКП, а также в целях предусмотрительности в настоящее время программа СДКП во Франции предусматривает повторное начало приема с двойной дозы препарата (J.M. Molina, личное общение, май 2019 года).

В первом исследовании IPERGAY было показано снижение риска инфицирования ВИЧ на 86% благодаря СДКП.

Участники исследования IPERGAY имели высокий риск инфицирования ВИЧ и вступали в частые незащищенные сексуальные контакты. Участники заявляли о том, что принимают в среднем 15 таблеток TDF/FTC или плацебо в месяц, при этом анализ концентрации препарата в плазме крови в подгруппе участников, принимавших TDF/FTC, показал, что концентрация тенофовира на уровне 86% отвечала приему препарата в ходе предыдущей недели. Для сравнения: в РКИ iPrEx только у 50% участников экспериментальной группы наблюдались такие уровни концентрации препарата после ежедневного приема ДКП (9).

В то время, когда были получены первоначальные результаты исследования IPERGAY в 2015 году, не было уверенности в том, будет ли ситуативная ДКП также эффективна для мужчин, практикующих секс с мужчинами, у которых были нечастые сексуальные контакты. В 2017 году последующий анализ подгруппы исследования IPERGAY показал результаты для 134 человеко-лет в рамках последующего наблюдения за 269 участниками исследования, которые заявили о менее частых сексуальных контактах и ситуативном применении ДКП (15). В рамках данного анализа, по словам участников, у них были сексуальные контакты в среднем пять (МКР: от 2 до 10) раз в месяц, что соответствует приему в среднем 9,5 (МКР: от 6 до 13) таблеток в месяц. Все шесть зафиксированных случаев инфицирования произошли в контрольной группе исследования с относительным сокращением заболеваемости ВИЧ на 100% в экспериментальной группе (95% ДИ: 20–100). Это показало эффективность СДКП среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, при нечастых сексуальных контактах.

ОТКРЫТОЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ IPERGAY

В 2017 году были опубликованы результаты открытого дополнительного исследования IPERGAY. Снова была доказана высокая эффективность СДКП с сокращением заболеваемости ВИЧ на 97% (95% ДИ: 81–100) по сравнению с контрольной группой на стадии рандомизированного распределения (16). Основным выводом данного исследования, который также наблюдался в других открытых исследованиях (17), в том, что участники исследования с большей вероятностью продолжают пероральный прием ДКП, когда они знают, что принимают активный препарат, а не плацебо. В данном исследовании не отмечалось роста заболеваемости инфекциями, передающимися половым путем (ИППП).

КРУПНЫЙ ДЕМОНСТРАЦИОННЫЙ ПРОЕКТ ПО ЕЖЕДНЕВНОМУ И СИТУАТИВНОМУ ПРИЕМУ ДКП: PREVENIR

Во Франции, которая одной из первых в мире внедрила ДКП, в настоящее время, по оценкам, насчитывается 10 400 человек, принимающих ДКП (18). Французские национальные рекомендации по ДКП предусматривают как ежедневный, так и ситуативный прием ДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами (19).

Prevenir, продолжающееся обсервационное исследование, проводимое при поддержке французского исследовательского агентства l'Agence française de recherche sur le sida (ANRS), которое было начато в мае 2017 года, направлено на то, чтобы продемонстрировать сокращение числа новых случаев инфицирования ВИЧ на 15% в группе участников исследования, использующих ежедневную или ситуативную ДКП. Целью Prevenir является вовлечение 3000 ВИЧ-отрицательных участников, в основном мужчин, практикующих секс с мужчинами, однако также трансгендерных мужчин и женщин, гетеросексуальных мужчин и женщин, секс-работников и мигрантов, в Иль-де-Франс (Парижском регионе) (20). Наряду с исследованием Impact в Соединенном Королевстве и исследованием EPIC-New South Wales в Австралии, Prevenir представляет собой один из крупнейших демонстрационных/имплементационных проектов по применению пероральной ДКП, инициированных после рекомендации ВОЗ в отношении ежедневного приема ДКП для любых лиц с повышенным риском инфицирования ВИЧ (21, 22).

Согласно результатам промежуточного анализа, представленным в июле 2019 года на Международной конференции по СПИДу, было зафиксировано всего два случая инфицирования ВИЧ среди 3057 участников исследования Prevenir, принимавших либо ситуативную, либо ежедневную ДКП (табл. 1) (47). Среди общего числа участников 51% принимали ДКП ежедневно, а 49% – ситуативно. Было зафиксировано два случая инфицирования ВИЧ в группе, которая принимала ситуативную ДКП среди участников, прерывавших ДКП, и не было зафиксировано ни одного случая ВИЧ в группе, в которой участники принимали ДКП ежедневно. Только 3 участника прервали ДКП из-за побочных эффектов препаратов, что доказывает безопасность данной стратегии приема ДКП. Среди участников, принимавших СДКП,

Таблица 1. Заболеваемость ВИЧ на основании промежуточного анализа данных исследования Prevenir, 2019 г.

Схема приема ДКП	Последующее наблюдение (человеко-лет)	Заболеваемость ВИЧ на 100 человеко-лет (95% ДИ)
TDF/FTC (каждый день)	1073	0 (0–0,3)
TDF/FTC (СДКП)	1133	0,18 (0,02–0,6)

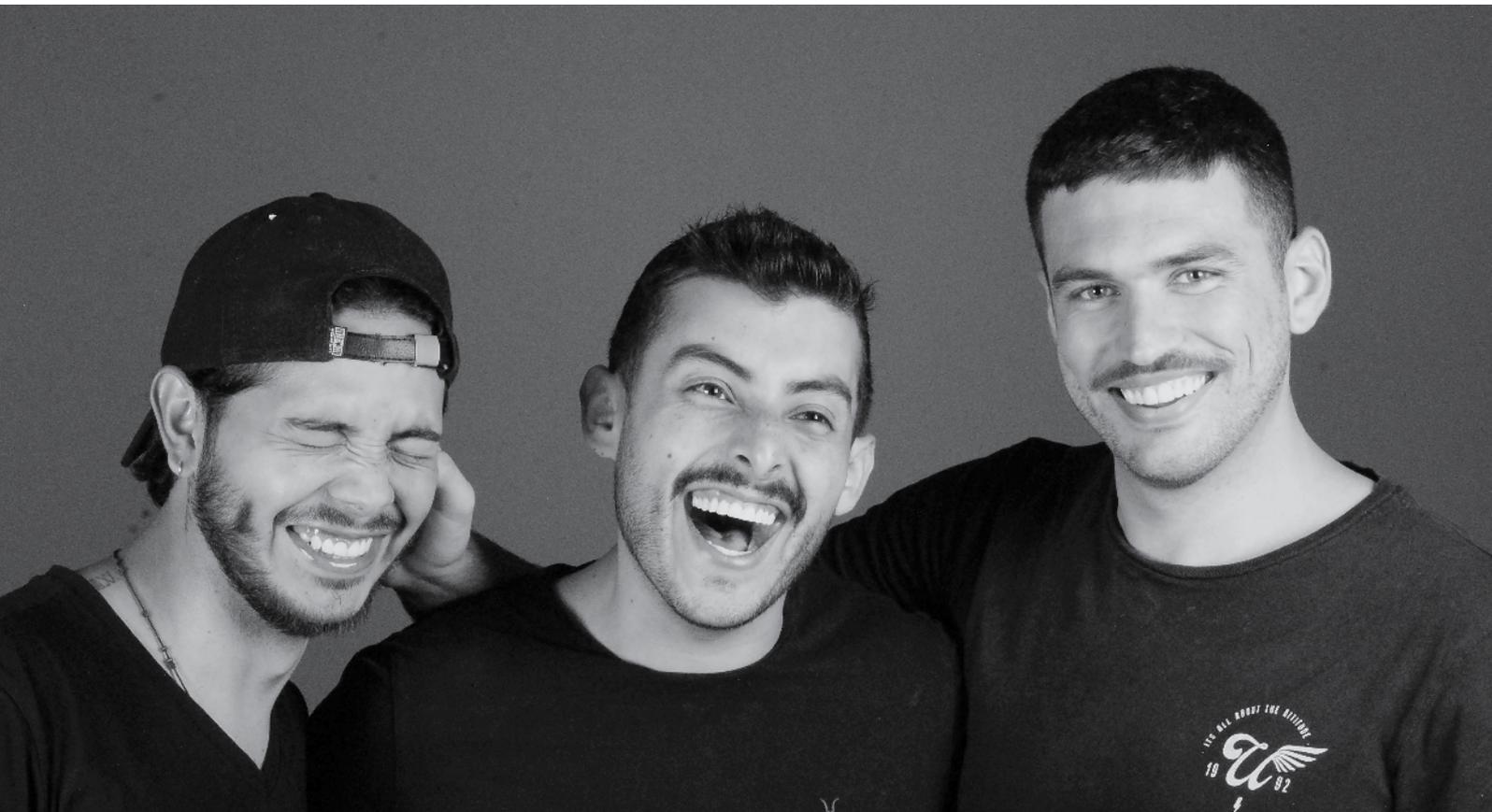
Источник: Molina et al., 2019 (47)

18% не использовали СДКП во время последнего сексуального контакта, однако, когда ДКП применялась, приверженность была высокой (79%), что показывает, что участники могли прогнозировать, когда у них будут сексуальные контакты, и воспользоваться СДКП. Важное наблюдение по итогам промежуточного анализа результатов Prevenir говорит о том, что **в целом 20% участников также пользовались презервативами, независимо от стратегии приема ДКП.**

На основании имеющихся доказательств настоящий документ вносит изменения в текущие рекомендации ВОЗ по применению пероральной ДКП в части **включения возможности ситуативного применения ДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами.** Поскольку данные об эффективности СДКП для других групп населения, таких как трансгендерные женщины и люди, практикующие гетеросексуальный секс, ограничены, а для женщин такой подход показал более низкий охват сексуальных актов, чем ежедневный прием ДКП, ситуативное применение ДКП для других групп населения в настоящее время не рекомендуется. Ежедневный пероральный прием ДКП по-прежнему рекомендуется для людей с повышенным риском инфицирования ВИЧ, в том числе для мужчин, практикующих секс с мужчинами. В таблице 2 указаны случаи, когда СДКП может рассматриваться в качестве альтернативы ежедневному приему ДКП.

Таблица 2. Когда может рассматриваться назначение СДКП

Кому подходит СДКП?	Кому НЕ подходит СДКП?
<ul style="list-style-type: none"> • мужчины, практикующие секс с мужчинами: <ul style="list-style-type: none"> – для которых СДКП может быть удобнее и эффективнее – у которых нечастые сексуальные контакты (например, в среднем меньше 2 раз в неделю) – которые могут планировать сексуальные контакты по меньшей мере за 2 часа или могут отложить сексуальные контакты по меньшей мере на 2 часа 	<ul style="list-style-type: none"> • трансгендерные женщины или трансгендерные женщины • трансгендерные мужчины, практикующие вагинальный/ фронтальный секс • мужчины, практикующие вагинальный или анальный секс с женщинами • люди с хроническим гепатитом В



ЧТО ТАКОЕ СДКП 2+1+1 И КАК МУЖЧИНЫ, ПРАКТИКУЮЩИЕ СЕКС С МУЖЧИНАМИ, МОГУТ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЭТОТ МЕТОД?

Ситуативная ДКП (СДКП) для мужчин, практикующих секс с мужчинами, предусматривает прием двойной дозы (две таблетки, которые служат как насыщающая доза) TDF/FTC (или TDF/3TC) в период от двух до 24 часов до сексуального акта, затем третьей таблетки через 24 часа после приема первых двух таблеток и четвертой таблетки через 48 часов после приема первых двух таблеток (рис. 1). СДКП также описывают как дозировку 2+1+1 – такое описание может помочь информировать о данном подходе как об альтернативе ежедневному приему ДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами. Дозировка 2+1+1 – это единственная схема СДКП, которая доказала свою эффективность. Также проводились исследования применения других схем, предусматривающих прием одной таблетки до и после сексуального контакта или прием препаратов ДКП четыре раза в неделю, однако эффективность таких подходов неизвестна (14, 23).

Дозировка СДКП 2+1+1 применяется в случае однократного сексуального контакта. Если же в последующие дни сексуальные контакты повторяются, можно принимать одну таблетку ДКП в день столько, сколько продолжаются сексуальные контакты, плюс еще по одной таблетке в день необходимо принимать еще два дня после последнего сексуального контакта.

Рисунок 1. Схематичное изображение приема СДКП (2+1+1)



Не проводилось исследований по СДКП среди подростков из числа мужчин, практикующих секс с мужчинами, помимо молодых людей старше 18 лет, которые принимали участие в исследовании ADAPT/HPTN 067, в ходе которого было обнаружено, что ежедневный прием ДКП обеспечивал лучший охват, чем неежедневный прием ДКП. Поскольку молодым людям требуется более активная поддержка для продолжения приема ДКП, для понимания того, как безопасно начать и закончить прием ДКП, а также того, как и когда переходить от ежедневного к ситуативному приему ДКП, и наоборот, некоторым может быть проще придерживаться ежедневного перорального приема препаратов. В Модуле 12 документа ВОЗ по внедрению программ ДКП (24) приводится более детальная информация по обеспечению перорального ежедневного приема ДКП подростками и молодыми людьми.

Подросткам может потребоваться более активная поддержка для обеспечения начала и приверженности к приему.

КАК КЛИЕНТЫ МОГУТ ПЕРЕХОДИТЬ ОТ ЕЖЕДНЕВНОЙ К СИТУАТИВНОЙ ДКП, И НАОБОРОТ?

Всем людям с повышенным риском инфицирования ВИЧ рекомендован ежедневный пероральный прием ДКП в периоды высокой сексуальной активности или в периоды, когда сексуальные контакты невозможно прогнозировать. При отсутствии сексуальных контактов прием ДКП можно прекратить. Частота сексуальных контактов различна для разных людей в зависимости от ряда факторов, включая сексуальные практики, стиль жизни, наличие отношений, сексуальное поведение и возраст, а на риск инфицирования ВИЧ влияет распространенность ВИЧ в соответствующем сообществе.

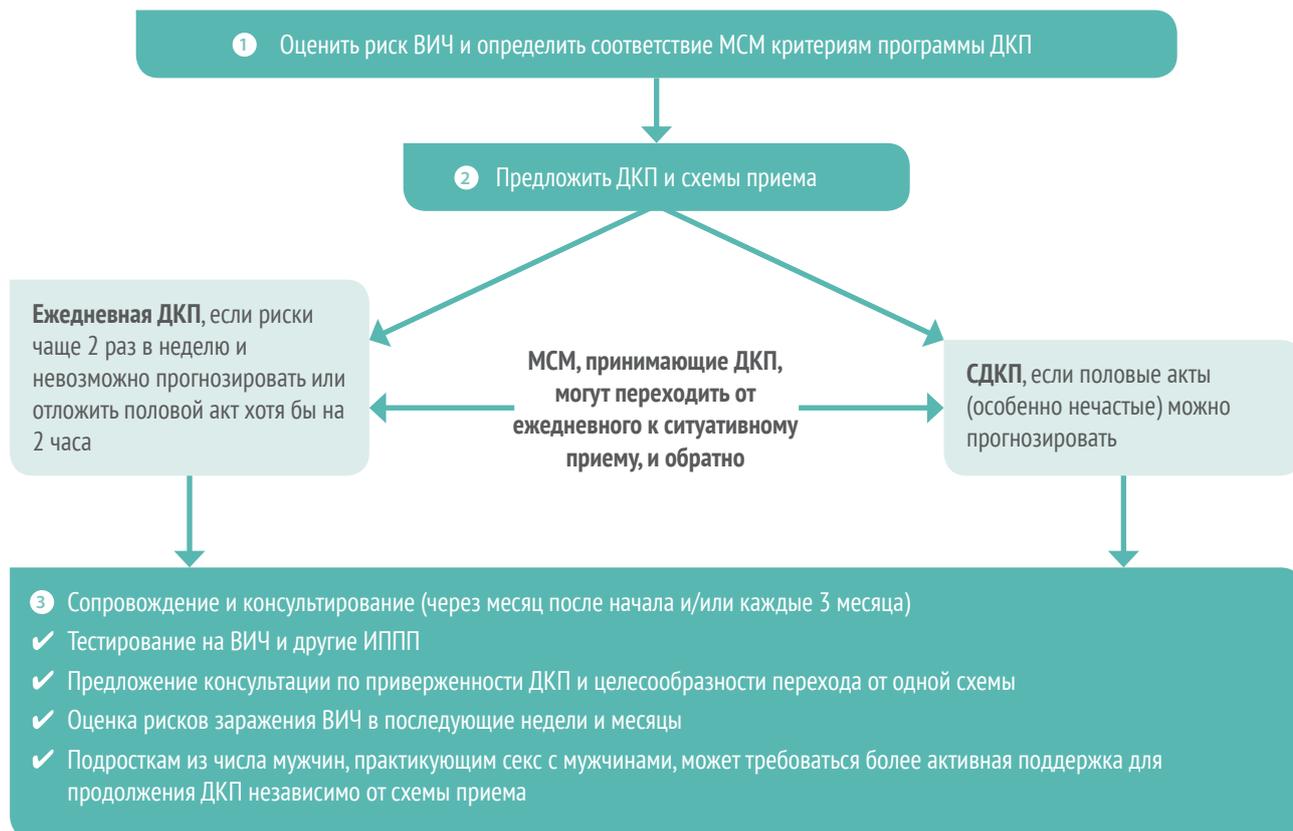
Мужчинам, практикующим секс с мужчинами, можно предлагать варианты ежедневного и ситуативного приема ДКП. Выбор человека может зависеть от его обстоятельств и предпочтений и определяется тем, что лучше подходит для его стиля жизни, в том числе с точки зрения частоты и прогнозируемости сексуальных контактов и ожидаемости таких контактов. На рисунке 2 предложен алгоритм, которому могут следовать поставщики услуг ДКП с клиентами, соответствующими критериям программ ДКП, в т.ч. основные факторы, которые нужно учитывать в ходе сопровождения. Ежедневный прием ДКП подходит для клиентов, которые не могут прогнозировать свои сексуальные контакты, а также для тех, у кого потенциальный контакт с ВИЧ происходит чаще двух раз в неделю, поскольку в таком случае СДКП нужно будет принимать так часто, что она будет больше похожа на ежедневный прием ДКП.

Мужчины, практикующие секс с мужчинами, могут выбирать, что им больше подходит: ежедневный или ситуативный прием ДКП.

Если сексуальные контакты продолжаются больше одного дня, клиент может защитить себя от ВИЧ, принимая по одной таблетке каждый день на протяжении времени продолжения сексуальных контактов и прекратив прием ДКП через 2 дня после последнего сексуального контакта. И наоборот, если клиент начинает ежедневный пероральный прием ДКП, а затем его сексуальные контакты становятся нечастыми и прогнозируемыми, он может перейти на СДКП.

В целях защиты человек, принимающий СДКП, может принимать по одной таблетке каждый день на протяжении продолжающихся сексуальных контактов.

Рисунок 2. Предлагаемый алгоритм действий поставщиков услуг ДКП



Контрольные визиты, тестирование на ВИЧ и другие лабораторные исследования назначаются принимающим ДКП людям одинаково, независимо от того, принимают ли они ДКП ежедневно или ситуативно. См. клинический модуль (Модуль 1) документа ВОЗ по внедрению ДКП (7). Вместе с тем мужчине, принимающему СДКП нечасто, может не всегда требоваться новый рецепт на ДКП каждые три месяца или может назначаться меньше упаковок препаратов ДКП. В таком случае в ходе консультирования необходимо отдельно подчеркнуть необходимость тестирования на ВИЧ каждые три месяца.

Преимуществом СДКП является то, что данная схема приема предполагает, когда и как начинать и прекращать прием ДКП: 2+1+1. Что касается ежедневного приема ДКП, разные эксперты дают разные рекомендации в отношении минимального количества дней ежедневного приема препаратов перед сексуальным контактом для защиты от ВИЧ. Предыдущие рекомендации базировались на консервативном подходе и на фармакологических моделях исключительно TDF. Более новые модели, основанные на фармакокинетике FTC вместе с TDF, указывают на высокую эффективность СДКП среди мужчин, практикующих секс с мужчинами (25, 26). Принимая во внимание клинические свидетельства эффективности СДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами, и данные последнего фармакологического моделирования, предполагается, что мужчины, практикующие секс с мужчинами, могут начинать прием ДКП с одной насыщающей дозы, состоящей из двух таблеток FTC/TDF (или 3TC/TDF), которые принимаются в период от двух до 24 часов до сексуального контакта, независимо от того, планирует ли человек далее принимать ДКП ежедневно или ситуативно. В программах ДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами, предлагающих как ежедневный, так и ситуативный прием ДКП, как правило, рекомендуется, что прием ДКП можно прервать/прекратить только через два дня после последнего сексуального контакта, во время которых ДКП необходимо принимать ежедневно.



ПОЧЕМУ ВОЗ НЕ РЕКОМЕНДУЕТ СДКП ДЛЯ ДРУГИХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ?

На данный момент имеются доказательства безопасности и эффективности/результативности СДКП только для мужчин, практикующих секс с мужчинами (при принимающем или проникающем анальном сексе с другими мужчинами) (26–28). Не имеется достаточных доказательств для рассмотрения возможности применения СДКП в качестве стратегии профилактики ВИЧ для женщин, трансгендерных женщин и мужчин, практикующих вагинальный и/или анальный секс с женщинами. Поставщики услуг ДКП должны предлагать таким группам населения ежедневный прием препаратов ДКП.

Имеются доказательства эффективности и безопасности СДКП только для мужчин, практикующих секс с мужчинами.

Фармакологические свойства тенофовира, особенно в женской половой системе, позволяют предположить, что первоначальная схема приема СДКП может не обеспечивать достаточной защиты для женщин (25, 29, 30). В 2016 году ВОЗ рассматривался данный вопрос в рамках технических консультаций по фармакологическим свойствам препаратов для ДКП (31). Требуются дополнительные исследования с участием женщин для оценки безопасности и эффективности различных схем СДКП при контакте с ВИЧ через вагинальные ткани. Экспериментальные режимы для женщин могут предусматривать прием более высоких доз в начале ДКП или комбинированных схем с дополнительными веществами (такими как ингибиторы интегразы), обладающими высокой способностью проникать в вагинальные ткани.

Ежедневный прием пероральных препаратов ДКП безопасен для трансгендерных женщин. Недавние фармакологические данные о взаимодействии ДКП и феминизирующей гормональной терапии у трансгендерных женщин свидетельствуют о том, что необходимо проявлять осторожность, рассматривая возможность применения СДКП в качестве альтернативной схемы приема ДКП (32, 33). Данные, представленные на Международной конференции по СПИДу в Амстердаме в 2018 году продемонстрировали, что у 20 ВИЧ-отрицательных трансгендерных женщин в Таиланде, принимающих феминизирующие гормоны (исследование iFACT), ежедневный пероральный прием ДКП не повлиял на изменение концентрации феминизирующих гормонов (33). Вместе с тем было отмечено, что уровень тенофовира (TFV) в плазме крови снизился на 13%. Такое снижение концентрации тенофовира является незначительным и ожидается, что оно не приведет к снижению эффективности ежедневной ДКП у трансгендерных женщин, однако при этом может повлиять на эффективность ситуативной ДКП.

Аналогичным образом в ходе исследования, проведенного в США, наблюдались изменения фармакологических свойств TDF/FTC у четырех трансгендерных женщин, которые принимали АРТ, содержащую TDF (32). В отличие от исследования в Таиланде, в котором анализировались уровни веществ в плазме, в данном исследовании рассматривалась концентрация тенофовира в прямой кишке у трансгендерных женщин, принимающих феминизирующую гормональную терапию. Уровни активного анаболита тенофовир-дифосфата относительно dATP (природный субстрат обратной транскриптазы ВИЧ-1) были существенно ниже у таких трансгендерных женщин, чем у цисгендерных женщин, и уменьшались с падением концентрации эстрогена в связи с инъекциями феминизирующей гормональной терапии. Это пилотное исследование было очень небольшим, и в нем применялись сложные лабораторные методы. Необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить полученные результаты.

ВОЗ признает, что крайне важно, чтобы системы здравоохранения в большей мере включали трансгендерных людей, особенно трансгендерных женщин, в весь спектр проводимых исследований по вопросам профилактики/ДКП, начиная от фармакологии и заканчивая реализацией программ. Кроме того, приоритетным направлением работы органов, отвечающих за вопросы общественного здоровья, должно стать повышение осведомленности трансгендерных женщин о ДКП и расширение их доступа к данному виду профилактики ВИЧ.

КАКОВЫ ПРЕДПОЧТЕНИЯ КЛИЕНТОВ В ОТНОШЕНИИ СДКП И ЕЖЕДНЕВНОЙ ДКП?

В некоторых условиях мужчины, практикующие секс с мужчинами, чаще отдают предпочтение ситуативной ДКП. Насколько такие предпочтения сильны, зависит от рисков, характерных для таких мужчин, и от того, предлагается ли ежедневная и ситуативная ДКП в качестве равных альтернативных возможностей или же СДКП предлагается клиентам только тогда, когда они отказываются от ежедневной ДКП. Исследование во Франции, проведенное до начала исследований по СДКП, показало высокий уровень интереса к ситуативной ДКП среди мужчин, практикующих секс с мужчинами. Около 40% из 443 мужчин, практикующих секс с мужчинами, заявили о своей заинтересованности в участии в исследовании по СДКП (34). В Китае после публикации результатов исследования по СДКП 100 из 292 респондентов (34,2%) в городе Шэньян заявили о том, что они слышали о ДКП, а 170 респондентов (58,2%) были заинтересованы принять участие в демонстрационном проекте с применением СДКП, в то время как 140 респондентов (48,3%) были заинтересованы в ежедневном приеме ДКП (35).

В исследовании Prevenir 53% мужчин, практикующих секс с мужчинами, предпочитали СДКП в случае, если обе схемы приема предлагались участникам исследования так, чтобы они могли самостоятельно принять информированное решение (8). В больнице Парижа, когда мужчинам, практикующим секс с мужчинами, предлагали оба варианта, 75,6% из них выбирали СДКП (36). В то же время в клинической когорте в Монреале, когда ежедневный прием ДКП предлагался как оптимальная с медицинской точки зрения схема ДКП, а СДКП предлагалась в качестве альтернативы мужчинам, практикующим секс с мужчинами, которые сомневались, принимать ли ДКП каждый день, 22% клиентов выбирали СДКП (37). Врачи, имеющие опыт клинической практики больше 10 лет, с большей вероятностью назначали пациентам СДКП (38).

СДКП может быть хорошим вариантом для мужчин, практикующих секс с мужчинами, которые отказываются от ежедневной пероральной ДКП. Исследование, проведенное в США, показало, что 74,3% мужчин, практикующих секс с мужчинами, которые не могли решиться начать ежедневный прием ДКП, заявили о том, что они с большей готовностью попробовали бы СДКП (39). Более высокий интерес к СДКП выражали мужчины, практикующие секс с мужчинами, которые указали, что они не были афроамериканского происхождения, были студентами или работали полный рабочий день, имели высшее или незаконченное высшее образование, были застрахованы и их беспокоил вопрос возможного инфицирования ВИЧ.

Предпочтения, а также факторы, способствующие и препятствующие выбору схем приема ДКП, исследовались среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, в Таиланде, Канаде и США. В Таиланде некоторые участники исследования считали, что схему ежедневного приема ДКП проще использовать, поскольку ее можно включить в свой распорядок дня и она не требует планирования сексуальных контактов. При этом такие участники высказывали свои опасения по поводу безопасности и финансовой доступности ежедневного приема препаратов ДКП в долгосрочной перспективе (40). Участники исследования высоко оценили СДКП благодаря минимизации количества принимаемых таблеток и сокращению возможных побочных эффектов. Они отметили, что СДКП – это хороший выбор для тех мужчин, практикующих секс с мужчинами, у которых были нечастые сексуальные контакты, которые могли планировать такие контакты и были способны принимать необходимые дозы препаратов после сексуальных контактов (40). Проведенное в Канаде исследование показало, что мужчины, практикующие секс с мужчинами, которые заявили о менее частых сексуальных контактах со «случайными» партнерами, а также которые относились к старшей возрастной группе, часто отдавали предпочтение СДКП, в то время как мужчины в серодискордантных парах с большей вероятностью предпочитали ежедневный прием препаратов ДКП (37). Аналогичным образом, среди участников исследования ADAPT в США СДКП оценивалась как «соответствующая эпизодическому характеру риска заражения ВИЧ», что позволяло клиентам прекратить прием ДКП, когда они выходили из ситуаций и периодов повышенного риска (41). Такой стратегический подход к приему ДКП, с большим использованием ДКП в периоды наивысших потенциальных рисков заражения ВИЧ, получил высокую оценку клиентов программ ДКП и указывал на высокую эффективность ДКП в исследованиях (42, 43).

Исследование NPTN 067 ADAPT, проведенное среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, в Таиланде и США, выявило, что участники, которые были случайным образом определены в группу, где они должны были принимать ДКП один раз до и один раз после сексуального контакта, с большей вероятностью могли пропустить прием препаратов после таких контактов (23). Среди барьеров, препятствующих приему ДКП после сексуальных контактов, респонденты указали факт нахождения не дома после таких контактов, страх того, что партнер может узнать о приеме ДКП, а также нарушенный распорядок дня после сексуальных контактов (44). Участники с большей вероятностью принимали ДКП после сексуальных контактов при условии, что применение ДКП было принято в сообществе или о нем уже было известно сексуальному партнеру (40).

КАКОВЫ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА СДКП ДЛЯ МУЖЧИН, ПРАКТИКУЮЩИХ СЕКС С МУЖЧИНАМИ?

СДКП демонстрирует высокую эффективность в снижении риска инфицирования ВИЧ среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, а также обладает приведенными ниже дополнительными преимуществами (31–35):

- обеспечивает возможность выбора и удобство для мужчин, практикующих секс с мужчинами, которые могут на короткое время сталкиваться с повышенным риском инфицирования ВИЧ или которые практикуют сексуальные контакты в среднем реге 2 раз в неделю;
- представляет собой вариант ДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами, которые могут прогнозировать, планировать или откладывать свои сексуальные контакты;
- сокращает количество принимаемых таблеток;
- сокращает затраты благодаря меньшему количеству необходимых таблеток, в том числе затраты для клиента, если он самостоятельно приобретает препараты ДКП.



КАКОВЫ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ РИСКИ СДКП ДЛЯ МУЖЧИН, ПРАКТИКУЮЩИХ СЕКС С МУЖЧИНАМИ?

Имеются опасения по поводу того, что некоторым людям может быть сложно применять ДКП и постоянно принимать препараты согласно правильной схеме. Когда мужчинам, практикующим секс с мужчинами, предлагается на выбор ситуативная и ежедневная ДКП, им можно помочь сделать наиболее подходящий для них выбор. Вместе с тем, в некоторых условиях, когда медицинские учреждения предлагают услуги ДКП различным группам населения, включая мужчин, практикующих секс с мужчинами (которые идентифицируют или не идентифицируют себя таким образом), может быть целесообразно предлагать только ежедневную схему приема ДКП. Кроме того, ежедневный прием следует предлагать в качестве более простого и предпочтительного варианта в случае, если сексуальные контакты клиента происходят часто и/или незапланированно.

Резистентность к препаратам для лечения ВИЧ может появиться в результате воздействия на ВИЧ антиретровирусными препаратами при условии недостаточной приверженности схеме ДКП с последующим инфицированием. В ходе проведения рандомизированных контролируемых исследований редко сообщалось о возникновении устойчивости к ФТС и/или TDF, что во многом объяснялось низкой заболеваемостью ВИЧ при условии приема ДКП, а также недостаточным контактом с препаратами ДКП при низкой приверженности (10). Участники экспериментальной группы исследования Ipregaу продемонстрировали высокие показатели приверженности ДКП, при этом не было зарегистрировано случаев инфицирования ВИЧ среди людей, использующих СДКП (45). В исследовании Prevenir было зарегистрировано два случая инфицирования ВИЧ среди участников, использующих СДКП, после прекращения приема ДКП; ни в одном из этих случаев не наблюдалось лекарственной устойчивости (47).

В то же время устойчивость к препаратам для лечения ВИЧ чаще возникала в случае непреднамеренного назначения перорального приема TDF/ФТС на фоне существующей, но не диагностированной ВИЧ-инфекции (10). Поскольку прием антиретровирусных препаратов лицами с невыявленной ВИЧ-инфекцией представляет собой основной риск развития лекарственной устойчивости в результате приема ДКП, необходимо обязательно принять все возможные меры для того, чтобы исключить ВИЧ-инфекцию перед началом или возобновлением приема ДКП, а также обеспечить регулярное и достаточно частое тестирование на ВИЧ в период приема ДКП.

Тестирование на ВИЧ каждые 3 месяца рекомендуется как тем, кто принимает ДКП ежедневно, так и тем, кто использует ДКП ситуативно. Как правило, тестирование проводится при обращении клиентов за новым рецептом на препараты ДКП. Некоторые врачи выражали обеспокоенность тем, что в случае ситуативной ДКП риск развития лекарственной устойчивости повышается, поскольку контакт вируса с препаратом происходит эпизодически, и при этом перед следующим приемом ДКП не всегда проводится тестирование на ВИЧ. Лица, принимающие СДКП, теоретически, нечасто могут заразиться ВИЧ в период, когда они не принимают ДКП, но повышается риск возникновения лекарственной устойчивости, если препараты ДКП принимаются без предварительного тестирования на ВИЧ с целью исключения ВИЧ-инфекции.

Важным компонентом программ ДКП является мониторинг и поддержка применения СДКП, а также контрольный мониторинг каждые три месяца с проведением тестирования на ВИЧ.

С точки зрения рутинного мониторинга может быть полезна разбивка лиц, принимающих ДКП ежедневно и ситуативно. Но возможным непреднамеренным последствием такого мониторинга СДКП может стать нарушение конфиденциальности данных о сексуальном поведении мужчин, практикующих секс с мужчинами, поскольку СДКП рекомендована для назначения только мужчинам, практикующим секс с мужчинами. Кроме того, мужчины, практикующие секс с мужчинами, которые себя так не идентифицируют, могут выбрать назначение ежедневной ДКП, чтобы не заявлять о своей принадлежности к этой группе, а затем самостоятельно принять решение о ситуативном приеме препаратов ДКП. В ходе мониторинга может быть выявлено прерывание ДКП у таких лиц, если непрерывность оценивается количеством принятых таблеток. Кроме того, такие клиенты могут не получить рекомендаций в отношении того, как правильно применять СДКП. Крайне важно обеспечивать конфиденциальность и защиту медицинских данных, особенно в условиях, когда мужчины, практикующие секс с мужчинами, маргинализированы, и если однополюсные отношения уголовно наказуемы. Использование информационных систем со встроенными механизмами защиты, особенно для электронных записей и отчетных форм, содержащих данные, позволяющие идентифицировать клиентов, крайне важно для обеспечения безопасности данных и для создания доверительных отношений с лицами, использующими ДКП.

ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ СДКП СРЕДИ МУЖЧИН, ПРАКТИКУЮЩИХ СЕКС С МУЖЧИНАМИ

- **СДКП показала свою безопасность и высокую эффективность** в снижении риска инфицирования ВИЧ во время принимающего и/или проникающего секса между мужчинами. Такая схема может предлагаться мужчинам, практикующим секс с мужчинами, в качестве альтернативы ежедневному приему ДКП. Данные имеющихся испытаний и открытых дополнительных исследований, а также результаты недавно завершившегося двухлетнего демонстрационного исследования в Амстердаме (46) показали, что СДКП настолько же эффективна в профилактике ВИЧ среди мужчин, практикующих секс с мужчинами, как и ежедневная ДКП.
- Страны, в которых имеются рекомендации по ДКП, однако в них не включена СДКП, могут **рассмотреть возможность включения рекомендации по применению СДКП** (TDF/FTC или TDF/3TC) по схеме 2+1+1 для мужчин, практикующих секс с мужчинами, при пересмотре национальных рекомендаций и протоколов.
- Страны, в которых нет рекомендаций по пероральной ДКП, могут рассмотреть возможность принятия рекомендаций ВОЗ по пероральной ДКП для всех лиц с повышенным риском инфицирования ВИЧ и в процессе разработки национальных рекомендаций **предусмотреть варианты как ежедневной, так и ситуативной ДКП для мужчин, практикующих секс с мужчинами.**
- **Обучение и поддержка** по вопросам как ежедневной, так и ситуативной ДКП необходимы для того, чтобы помочь людям сделать выбор между двумя этими стратегиями приема ДКП и понять, как они могут защитить себя от ВИЧ.
- **Рекомендовано тестирование на ВИЧ каждые три месяца** независимо от того, принимает ли клиент ДКП ежедневно или по ситуации. Человеку, редко принимающему СДКП, может реже получать рецепты на ДКП, или ему может назначаться меньшее число таблеток в месяц. В таком случае в ходе консультирования необходимо отдельно подчеркнуть необходимость тестирования на ВИЧ каждые три месяца.
- **Следует проявлять осторожность при документировании СДКП** в условиях криминального преследования однополых отношений. Хотя полезно понимать паттерны использования СДКП у мужчин, практикующих секс с мужчинами, в ходе мониторинга и оценки необходимо обеспечивать конфиденциальность и защиту персональных данных. Дополнительную информацию по проведению мониторинга и оценки в контексте ДКП можно найти в Модуле 5 документа ВОЗ по внедрению ДКП по мониторингу и оценке, в который планируется внести изменения и дополнения в отношении СДКП (7).
- Пероральная ДКП, независимо от стратегии приема препаратов, представляет собой **возможность вовлечь клиентов в деятельность по охране сексуального здоровья**, в частности в контексте бактериальных и вирусных ИППП. ВОЗ планирует опубликовать дополнительные рекомендации по ведению ИППП у лиц, принимающих ДКП, позднее в 2019 году.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Сводное руководство по использованию антиретровирусных препаратов для лечения и профилактики ВИЧ-инфекции: рекомендации с позиций общественного здравоохранения. 2-е издание. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2016. (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/332848/Consolidated-guidelines-ARV-treating-preventing-HIV-2nd-edition-2016-ru.pdf?ua=1).
2. Technical update on treatment optimization: pharmacological equivalence and clinical interchangeability of lamivudine and emtricitabine: a review of current literature. Geneva: World Health Organization; 2012 (https://www.who.int/hiv/pub/treatment2/lamivudine_emtricitabine/en/, accessed 17 June 2019).
3. WHO model list of essential medicines. 20th list (March 2017). Geneva; World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>, accessed 17 June 2019).
4. Ford N, Shubber Z, Hill A, Vitoria M, Doherty M, Mills EJ et al. Comparative efficacy of lamivudine and emtricitabine: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *PLoS One*. 2013;8(11):e79981.
5. Hodges-Mameletzis I, Dalal S, Msimanga-Radebe B, Rodolph M, Baggaley R. Going global: the adoption of the World Health Organization's enabling recommendation on oral pre-exposure prophylaxis for HIV. *Sex Health*. 2018;15(6):489-500.
6. Macdonald V, Verster A, Baggaley R. A call for differentiated approaches to delivering HIV services to key populations. *J Int AIDS Soc*. 2017;20(Suppl 4):21658.
7. WHO implementation tool for pre-exposure prophylaxis of HIV infection. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://www.who.int/hiv/pub/prep/prep-implementation-tool/en/>, accessed 17 June 2019).
8. Molina J-M, Ghosn J, Beniguel L, Rojas-Castro D, Algarte-Genin M, Pialoux G et al. Incidence of HIV-infection in the ANRS Prévenir study in Paris region with daily or on-demand PrEP with TDF/FTC. 22nd International AIDS Conference (AIDS 2018); Amsterdam, 23-27 July 2018: International AIDS Society. Late breaker oral abstract WEAE0406LB (<http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/13278>, accessed 19 June 2019).
9. 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(27):2587-99.
10. Fonner VA, Dalglisch SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM et al. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016;30(12):1973-83.
11. Kibengo FM, Ruzagira E, Katende D, Bwanika AN, Bahemuka U, Haberer JE et al. Safety, adherence and acceptability of intermittent tenofovir/emtricitabine as HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) among HIV-uninfected Ugandan volunteers living in HIV-serodiscordant relationships: a randomized, clinical trial. *PLoS One*. 2013;8(9):e74314.
12. Molina JM, Capitant C, Spire B, Pialoux G, Cotte L, Charreau I et al. On-demand preexposure prophylaxis in men at high risk for HIV-1 infection. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2237-46.
13. Mutua G, Sanders E, Mugo P, Anzala O, Haberer JE, Bangsberg D 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.
14. Bekker LG, Roux S, Sebastien E, Yola N, Amico KR, Hughes JP et al. Daily and non-daily pre-exposure prophylaxis in African women (HPTN 067/ADAPT Cape Town Trial): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet HIV*. 2018;5(2):e68-e78.
15. Antoni G, Tremblay C, Charreau I, Cua E, Rojas-Castro D, Hall N et al. On-demand PrEP with TDF/FTC remains highly effective among men who have sex with men with infrequent sexual intercourse: a sub-study of the ANRS IPERGAY trial. 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017); Paris, 23-26 July 2017: International AIDS Society. Oral abstract TUAC0102. programme.ias2017.org/Abstract/Abstract/3629 (abstract).
16. Molina JM, Charreau I, Spire B, Cotte L, Chas J, Capitant C et al. Efficacy, safety, and effect on sexual behaviour of on-demand pre-exposure prophylaxis for HIV in men who have sex with men: an observational cohort study. *Lancet HIV*. 2017;4(9):e402-e10.

17. Grant RM, Anderson PL, McMahan V, Liu A, Amico KR, Mehrotra M et al. Uptake of pre-exposure prophylaxis, sexual practices, and HIV incidence in men and transgender women who have sex with men: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(9):820–9.
18. Prevenir team. Presentation at the WHO technical workshop on PrEP. Berlin, Germany, January 24, 2019.
19. National Agency for Research on AIDS and Viral Hepatitis (ANRS). Medical care of people living with HIV—prevention and screening (April 2018). Paris: French National AIDS & Viral Hepatitis Council (CNS); 2018 (https://cns.sante.fr/wp-content/uploads/2018/04/experts-vih_prevention-depistage.pdf, accessed 19 July 2019).
20. Prevenir study protocol. Prevention of HIV in “Île-de-France” (ANRS-PREVENIR) (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03113123>, accessed 19 July 2019).
21. PrEP impact trial protocol. London: Public Health England; 2017 (https://docs.wixstatic.com/ugd/f75c00_f1c229feb1f1471189bc99c9d697b0e5.pdf, accessed 19 June 2019).
22. Grulich AE, Guy R, Amin J, Jin F, Selvey C, Holden J et al. Population-level effectiveness of rapid, targeted, high-coverage roll-out of HIV pre-exposure prophylaxis in men who have sex with men: the EPIC-NSW prospective cohort study. *Lancet HIV*. 2018;5(11):e629–e37).
23. Grant RM, Mannheimer S, Hughes JP, Hirsch-Moverman Y, Loquere A, Chitwarakorn A et al. Daily and nondaily oral preexposure prophylaxis in men and transgender women who have sex with men: the Human Immunodeficiency Virus Prevention Trials Network 067/ADAPT Study. *Clin Infect Dis*. 2018;66(11):171221.
24. WHO Implementation tool for pre-exposure prophylaxis (PrEP) of HIV infection. Module 12: Adolescents and young adults. Geneva: World Health Organization; 2017 (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273172/WHO-CDS-HIV-18.13-eng.pdf?ua=1>, accessed 19 June 2019).
25. Cottrell ML, Yang KH, Prince HM, Sykes C, White N, Malone S et al. A translational pharmacology approach to predicting outcomes of preexposure prophylaxis against HIV in men and women using tenofovir disoproxil fumarate with or without emtricitabine. *J Infect Dis*. 2016;214(1):55–64.
26. Glidden DV, Anderson PL, Grant RM. Pharmacology supports on-demand PrEP. *Lancet HIV*. 2016;3(9):e405–e6.
27. Seifert SM, Glidden DV, Meditz AL, Castillo-Mancilla JR, Gardner EM, Predhomme JA et al. Dose response for starting and stopping HIV preexposure prophylaxis for men who have sex with men. *Clin Infect Dis*. 2015;60(5):804–10.
28. 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(14):14ra4.
29. Thompson CG, Cohen MS, Kashuba AD. Antiretroviral pharmacology in mucosal tissues. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;63 Suppl 2:S240–7.
30. Karim SS, Kashuba AD, Werner L, Karim QA. Drug concentrations after topical and oral antiretroviral pre-exposure prophylaxis: implications for HIV prevention in women. *Lancet*. 2011;378(9787):279–81.
31. Appropriate medicines: options for pre-exposure prophylaxis. Meeting report. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/hiv/pub/prep/appropriate-medicine-prep/en/>, accessed 19 June 2019).
32. Cottrell ML, Prince HMA, Schauer AP, Sykes C, Maffuid K, Poliseno A et al. Decreased tenofovir diphosphate concentrations in a transgender female cohort: Implications for HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP). *Clin Infect Dis*. 2019.
33. Hiransuthikul A, Himmad K, Kerr S, Thammajaruk N, Pankam T, Janamnuysook R et al. Drug-drug interactions between the use of feminizing hormone therapy and pre-exposure prophylaxis among transgender women: The iFACT study. 22nd International AIDS Conference (AIDS 2018); Amsterdam, 23–27 July 2018: International AIDS Society (<http://programme.aids2018.org/Abstract/Abstract/13177>, accessed 19 June 2017).
34. Lorente N, Fugon L, Carrieri MP, Andreo C, Le Gall JM, Cook E et al. Acceptability of an “on-demand” pre-exposure HIV prophylaxis trial among men who have sex with men living in France. *AIDS Care*. 2012;24(4):468–77.

35. Mao X, Yu H, Hu QH, Zhang J, Chu ZX, Wang YN et al. [Acceptability of pre-exposure HIV prophylaxis clinical trial among men who have sex with men in Shenyang city]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2017;38(8):1083–7.
36. Noret M, Balavoine S, Pintado C, Siguier M, Brun A, Bauer R et al. Daily or on-demand oral tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine for HIV pre-exposure prophylaxis: experience from a hospital-based clinic in France. *AIDS*. 2018;32(15):2161–9.
37. Greenwald Z, Beauchemin M, Girard G, Goyette A, Charest L, Lavoie S et al. Who opts for daily versus on-demand pre-exposure prophylaxis? 12th International Conference on HIV Treatment and Prevention Adherence; Miami, June 4–6 2017: International Association of Providers of AIDS Care (https://www.iapac.org/AdherenceConference/presentations/ADH2017_OA227.pdf, accessed April 21 2019).
38. Greenwald Z, Beauchemin M, Charest L, Lavoie S, Hamel A, Longpré D et al. Understanding characteristics of daily and on-demand PrEP prescriptions [oral presentation at the 2018 International Symposium on HIV and Emerging Infectious Diseases]. *J Virus Erad*. 2018;4(Supplement 1):11.
39. Beymer MR, Gildner JL, Holloway IW, Landovitz RJ. Acceptability of injectable and on-demand pre-exposure prophylaxis among an online sample of young men who have sex with men in California. *LGBT Health*. 2018;5(6):341–9.
40. Chemnasiri T, Varangrat A, Amico KR, Chaikummao S, Chitwarakorn A, Dye BJ et al. Patterns of sex and PrEP in Bangkok men who have sex with men (HPTN 067/ADAPT Study). 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis Treatment and Prevention; Vancouver, July 18–22 2015: International AIDS Society.
41. Franks J, Hirsch-Moverman Y, Loquere AS Jr, Amico KR, Grant RM, Dye BJ et al. Sex, PrEP, and stigma: experiences with HIV pre-exposure prophylaxis among New York City men who have sex with men participating in the HPTN 067/ADAPT Study. *AIDS Behav*. 2018;22(4):1139–49.
42. Grant RM, Glidden DV. HIV moments and pre-exposure prophylaxis. *Lancet*. 2016;387(10027):1507–8.
43. Deutsch MB, Glidden DV, Sevelius J, Keatley J, McMahan V, Guanira J et al. HIV pre-exposure prophylaxis in transgender women: a subgroup analysis of the iPrEx trial. *Lancet HIV*. 2015;2(12):e512–9.
44. Amico KR, Wallace M, Bekker LG, Roux S, Atujuna M, Sebastian E et al. Experiences with HPTN 067/ADAPT study-provided open-label PrEP among women in Cape Town: facilitators and barriers within a mutuality framework. *AIDS Behav*. 2017;21(5):1361–75.
45. Delaugerre C, Rodriguez C, Capitant C, Nere ML, Mercier-Darty M, Carette D et al. Drug resistance among patients who acquired HIV infection in a preexposure prophylaxis trial. *AIDS*. 2018;32(16):2353–61.
46. Hoornenborg E, Coyer L, Achterbergh RCA, Matser A, Schim van der Loeff MF, Boyd A, et al. Sexual behaviour and incidence of HIV and sexually transmitted infections among men who have sex with men using daily and event-driven pre-exposure prophylaxis in AMPPrEP: 2 year results from a demonstration study. *Lancet HIV*. (in press).
47. Molina J-M, Ghosn J, Algarte-Genin M, Rojas-Castro D, Beniguel L, Pialoux G et al. Incidence of HIV-infection with daily or on-demand PrEP with TDF/FTC in Paris area. Update from the ANRS Prevenir Study. 10th IAS Conference on HIV Science; Mexico City, 21–24 July 2019: International AIDS Society. Oral abstract TUAC0202 (<http://programme.ias2019.org/Programme/Session/91>, accessed 17 July 2019).

**Всемирная организация здравоохранения
Европейское региональное бюро**

UN City, Marmorvej 51, DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark
Тел.: +45 45 33 70 00 Факс: +45 45 33 70 01
Эл. адрес: euwhocontact@who.int
Веб-сайт: www.euro.who.int