

Международные Рекомендации Терапии Детской ВИЧ Инфекции



Натэлла Рахманина
Доктор Наук, Адъюнкт-Профессор Педиатрии
Директор Программы Специммунологии
Детский Национальный Медицинский Центр
Университет Джорджа Вашингтона
Вашингтон, США

ЦЕЛИ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

- **Восстановление и сохранение иммунитета**
- **Максимальное и устойчивое подавление вирусной репликации и предотвращение вирусной резистентности**
- **Максимальное снижение токсичности антивирусных препаратов**
- **Поддержние нормального физиологического роста, психомоторного и интеллектуального развития**
- **Снижение заболеваемости и смертности**

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДЕТСКОЙ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

- Европейские PENTA (Paediatric European Network for Trials for AIDS) – обновлены в ноябре 2009:
http://www.pentatrials.org/HIV_759.pdf
- Рекомендации ВОЗ – обновлены в июле 2010:
<http://www.who.int/hiv/pub/paediatric/infants2010/en/index.html>
- Рекомендации США - обновлены в августе 2011 года:
<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv-guidelines/0/>

ЕВРОПЕЙСКИЕ И АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Антиретровирусная Терапия (АРТ)
рекомендована всем детям с ВИЧ
инфекцией **младше 12 месяцев**
независимо от клинических,
вирусологических и
иммунологических параметров

МЕЖДУНАРОДНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДЕТСКОЙ ВИЧ ИНФЕКЦИИ

Всемирная Организация
Здравоохранения

Назначение антиретровирусной
терапии (АРТ) **рекомендовано**
всем детям с ВИЧ инфекцией
младше 24 месяцев независимо
клинической категории и
иммунологических параметров

ВОЗРАСТНЫЕ ИММУННЫЕ КАТЕГОРИИ ВИЧ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

	<12 месяцев		1-5 лет		6-12 лет	
Иммунные категории	uL	%	uL	%	uL	%
Отсутствие иммунной супрессии	>1,500	>25	≥1,000	≥25%	≥500	≥25
Средняя иммунная супрессия	750-1,499	12-24	500-999	15-24	200-499	15-24
Тяжёлая иммунной супрессия	<750	<15	<500	<15	<200	<15

КЛИНИЧЕСКИЕ КАТЕГОРИИ N И A

✓ Категория N – Без симптомов

- Отсутствие симптомов ВИЧ инфекции или наличие лишь одного симптома из категории A

✓ Категория A – Лёгкая симптоматика

- Наличие двух или более симптомов из категории A и отсутствие какого либо симптома из категорий B и C
- Lymphadenopathy (≥ 0.5 cm at more than two sites; bilateral=one site)
- Hepatomegaly
- Splenomegaly
- Dermatitis
- Parotitis
- Recurrent or persistent upper respiratory infection, sinusitis or otitis media

КЛИНИЧЕСКАЯ КАТЕГОРИЯ В

СИМПТОМАТИКА СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ

- **Anemia (<8 gm/dL), neutropenia (<1,000 cells/mm³), or thrombocytopenia (<100,000 cells/mm³) persisting ≥30 days**
- **Bacterial meningitis, pneumonia, or sepsis (single episode)**
- **Oropharyngeal candidiasis for >2 months in children older >6 months**
- **Cardiomyopathy**
- **Cytomegalovirus infection with onset before age 1 month**
- **Diarrhea, recurrent or chronic**
- **Hepatitis**
- **Herpes simplex virus (HSV) recurrent stomatitis (>than 2 episodes in 1 year)**
- **HSV bronchitis, pneumonitis, or esophagitis (onset before age 1 month)**
- **Herpes zoster (at least 2 distinct episodes or more than one dermatome)**
- **Leiomyosarcoma**
- **Lymphoid interstitial pneumonia (LIP) or pulmonary lymphoid hyperplasia complex**
- **Nephropathy**
- **Nocardiosis**
- **Fever lasting >1 month**
- **Toxoplasmosis with onset before age 1 month**
- **Varicella, disseminated (complicated chickenpox)**

КЛИНИЧЕСКАЯ КАТЕГОРИЯ С ТЯЖЁЛАЯ СИМПТОМАТИКА

- Bacterial infections, multiple or recurrent (any combination of at least 2 culture-confirmed infections within a 2-year period), of the following types: septicemia, pneumonia, meningitis, bone or joint infection, or abscess of an internal organ or body cavity
- Candidiasis, esophageal or pulmonary (bronchi, trachea, lungs)
- Coccidioidomycosis, disseminated (at site other than or in addition to lungs or cervical or hilar lymph nodes)
- Cryptococcosis, extrapulmonary
- Cryptosporidiosis or isosporiasis with diarrhea persisting >1 month
- Cytomegalovirus disease with onset of symptoms at age >1 month (at a site other than liver, spleen, or lymph nodes)
- Encephalopathy (at least 1 of the progressive findings present for at least 2 months in the absence of a concurrent illness other than HIV infection that could explain the findings)
- Herpes simplex virus infection causing a mucocutaneous ulcer that persists for >1 month or bronchitis, pneumonitis, or esophagitis of any duration in a child >1 month of age
- Histoplasmosis, disseminated (at a site other than or in addition to lungs or cervical or hilar lymph nodes)
- Kaposi's sarcoma

КЛИНИЧЕСКАЯ КАТЕГОРИЯ С ТЯЖЁЛАЯ СИМПТОМАТИКА

- Lymphoma, primary, in brain
- Lymphoma, small, noncleaved cell (Burkitt's), or immunoblastic or large cell lymphoma of B-cell or unknown immunologic phenotype
- *Mycobacterium tuberculosis*, disseminated or extrapulmonary
- *Mycobacterium*, other species or unidentified species, disseminated (at a site other than or in addition to lungs, skin, or cervical or hilar lymph nodes)
- *Mycobacterium avium complex* or *Mycobacterium kansasii*, disseminated (at site other than or in addition to lungs, skin, or cervical or hilar lymph nodes)
- *Pneumocystis jiroveci pneumonia*
- Progressive multifocal leukoencephalopathy
- *Salmonella* (nontyphoid) septicemia, recurrent
- Toxoplasmosis of the brain with onset at >1 month of age
- Wasting syndrome in the absence of a concurrent illness other than HIV infection that could explain: a) persistent weight loss >10% of baseline; OR b) downward crossing of at least two of the following percentile lines on the weight-for-age chart (e.g., 95th, 75th, 50th, 25th, 5th) in a child ≥1 year of age; OR c) <5th percentile on weight-for-height chart on two consecutive measurements, ≥30 days apart PLUS 1) chronic diarrhea (i.e., ≥ two loose stools per day for >30 days), OR 2) documented fever (for ≥30 days, intermittent or constant)

АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Rating of recommendations:

A = Strong; B = Moderate; C = Optional

Rating of evidence:

- *I = data from randomized controlled trials in children;*
- *I*=data from randomized trials in adults with accompanying data in children from nonrandomized trials or observational cohort studies with long-term clinical outcomes;*
- *II: data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies in children with long-term clinical outcomes;*
- *II*= data from well-designed nonrandomized trials or observational cohort studies in adults with long-term clinical outcomes with accompanying data in children from smaller non-randomized trials or cohort studies with clinical outcomes data;*
- *III=expert opinion*

ЕВРОПЕЙСКИЕ И АМЕРИКАНСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Иммунологические параметры АРТ:

<1 года: АРТ для каждого пациента

1-<3 лет: CD4%<25% или <1000
клеток/мм³

3(1)-<5 лет: CD4 %<25% (США) и <20%
(Европа) или <500 клеток/мм³ (Европа)

>5 лет: CD4≤350 or =350-500 клеток/мм³

РЕКОМЕНДАЦИИ США

АРТ рекомендуется для детей
без симптомов
или

с лёгкой симптоматикой

(Клинические Категории N и A, включая один клинический признак категории B - единственный эпизод серьёзной бактериальной инфекции) при наличии CD4 $\geq 25\%$ (или > 500 клеток/мм³ детей старше 5 лет) и вирусной нагрузке **$\geq 100,000$ копий/мл**

РЕКОМЕНДАЦИИ США

Для детей *без симптомов или с лёгкой симптоматикой*

(Клинические Категории N и A, включая один клинический признак категории B - единственный эпизод серьёзной бактериальной инфекции) при наличии CD4 $\geq 25\%$ (или >500 клеток/мм³ у детей старше 5 лет) и вирусной нагрузке **$<100,000$ копий/мл** АРТ может быть **назначена или отсрочена**

РЕКОМЕНДАЦИИ США

Назначение АРТ рекомендовано
всем детям старше одного года с
существенными симптомами
(клиническая категория С и
большинство симптомов
клинической категории В)
независимо
от числа/процента клеток или
вирусной нагрузки

РЕКОМЕНДАЦИИ США

Дети младше 3 лет:

Два Нуклеозидных Ингибитора Обратной Транскриптазы (НИОТ)+
Лопинавир/Ритонавир

Два НИОТ+невирапин (при не использовании невирапина в родовой профилактике!)

Дети старше 3 лет:

Два НИОТ+Лопинавир/Ритонавир

Два НИОТ+Эфавиренц

ПРИМЕНЕНИЕ НУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

- ✓ **Предпочитаемые Нуклеозидные Ингибиторы
Обратной Транскриптазы:**

Абакавир+Зидовудин или Эмтрицитабин

Диданозин+Ламивудин или Эмтрицитабин

Зидовудин+Ламивудин или Эмтрицитабин

Тенофовир+Ламивудин или Эмтрицитабин

(Стадия Теннер 4 или после завершения полового созревания)

- ✓ **Альтернативные Нуклеозидные Ингибиторы
Обратной Транскриптазы:**

Зидовудин+Абакавир

Зидовудин+Диданозин

ПРИМЕНЕНИЕ НУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

- **Диданозин влияет на всасываемость многих препаратов**
- **Абакавир не должен назначаться детям с положительным тестом на HLA-B*5701**
- **Декса сканирование на остеопороз подростков принимающих Тенофовир**
- **Диданозин/Ставудин могут вызвать периферическую нефропатию**

ПРИМЕНЕНИЕ НУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

- **Быстрое развитие резистентности к Ламивудину (мутация 184V)**
- **Гематологическая токсичность к Зидовудину (особенно у младших детей)**
- **Панкреатит и митохондриальная токсичность (Диданозин/ Ставудин)**
- **Липоатрофия с несколькими НИОТ**

ПРИМЕНЕНИЕ НУКЛЕОЗИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ

Противопоказанные комбинации:

- Абакавир+Диданозин
- Абакавир+Тенофовир
- **Диданозин+Тенофовир**
- Диданозин+Ставудин
- Тройной режим НИОТ за исключением комбинации
Абакавир+Зидовудин+Ламивудин

ПРИМЕНЕНИЕ ЛОПИНАВИРА/РИТОНАВИРА У ДЕТЕЙ

Преимущества Лопинавира/Ритонавира:

- **Единственный комбинированный Ингибитор Протеазы (ИП)с Ритонавиром**
- **Наличие таблеток с малой дозой**
- **Маленький объём доз жидкого препарата**
- **Независимость от приёма пищи (таблетки)**
- **Хранится при комнатной температуре (таблетки)**
- **Высокая прощаемость пропущенной дозы**

ПРИМЕНЕНИЕ ЛОПИНАВИРА/РИТОНАВИРА У ДЕТЕЙ

Проблемы Лопинавира/Ритонавира:

- **Высокое содержание гликоля/этанола**
- **Хранение в холодильнике и обязательный приём пищи с жидким препаратом**
- **Очень устойчивый и неприятный вкус!**
- **Желудочно-кишечная переносимость**
- **Продление интервалов PR и QT на ЭКГ**
- **Токсичность у недоношенных младенцев**

ПРИМЕНЕНИЕ НЕВИРАПИНА У ДЕТЕЙ

Преимущества Невирапина:

- Приемлемый вкус жидкого препарата
- Независимость от приёма пищи
- Хранится при комнатной температуре (таблетки)

Проблемы Невирапина:

- Низкая прощаемость пропущенной дозы
- Гепатотоксичность
- Постепенное наращивание дозы

ПРИМЕНЕНИЕ ЭФАВИРЕНЦА У ДЕТЕЙ

Преимущества Эфавиренца:

- Высокая противовирусная активность
- Одна доза в сутки
- Единственный полностью комбинированный препарат (Atripla®)

Проблемы Эфавиренца:

- Низкая прощаемость пропущенной дозы
- Эффект на ЦНС, положительный тест на наркотики и кожные высыпания
- Тератогенный эффект при зачатии и ранней беременности

ПРОТИВОПОКАЗАНЫ К ПРИМЕНЕНИЮ

- **Невирапин - при >250 клеток/мм³ у девочек с завершённым половым созреванием**
- **Эфавиренц - девочкам живущим половой жизнью при отсутствии надёжной контрацепции**
- **Эфавиренц - детям младше 3 лет**

ОГРАНИЧЕННЫЙ ОПЫТ ПО ПРИМЕНЕНИЮ У ДЕТЕЙ

- Типранавир, Саквинавир и Индинавир
- Два Ингибитора Протеазы одновременно
- Атазанавир без Ритонавира у детей <13 лет и/или <39 кг
- Дарунавир и Фосампренавир без Ритонавира, Лопинавир/Ритонавир и Дарунавир/Ритонавир один раз в день
- Нельфинавир у детей <2 лет

Drug (abbreviation)	FDA licensed in children	Age restriction	Formulations available	Dosing regimen in children and adolescents <18 years old
Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs)				
Zidovudine (AZT, ZDV)	Yes	No	Tablets: 60 mg, 300 mg Capsules: 100 mg, 250 mg Liquid: 10 mg/ml	Twice daily
Stavudine (d4T)	Yes	No	Capsules: 15 mg, 20 mg, 30 mg Liquid: 1 mg/ml	Twice daily
Abacavir (ABC)	Yes	≥3 months	Tablets: 60 mg, 300 mg Liquid: 20 mg/ml	Twice daily*
Lamivudine (3TC)	Yes	No	Tablet: 150 mg Liquid: 10 mg/ml	Twice daily*
Didanosine (ddI)	Yes	≥2 weeks	Chewable tablets: 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200mg Capsules (delayed release): 125 mg, 200 mg, 250 mg, 400mg Liquid: 10 mg/ml	Twice daily Once daily delayed-release capsules with weight ≥20kg
Emcitritabine (FTC)	Yes	No**	Capsule: 200 mg Liquid: 10 mg/ml	Twice daily*
Tenofovir Disoproxil Fumarate (TDF)	Yes	≥2 years	Tablets: 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg Powder: 40 mg/gm	Once daily

Drug (abbreviation)	FDA licensed in children	Age restriction	Formulations available	Dosing regimen in children and adolescents <18 years old
Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs)				
Efavirenz (EFV)	Yes	≥3 years***	Tablets: 200 mg, 600mg Capsules: 50 mg, 100 mg, 200mg Liquid: 30 mg/ml	Once daily
Nevirapine (NVP)	Yes	No	Tablets: 50 mg, 100 mg, 200mg Liquid: 10 mg/ml	Twice daily 400 mg extended release (XR) NVP currently not approved in children
Etravirine (ETV)	No	≥6 years and ≥16 kg	Tablets: 25 mg, 100mg	Twice daily
Fusion and Entry Inhibitors				
Raltegravir (RGV)	Yes	≥2 years and ≥10 kg	Chewable tablet: 25 mg Tablet: 400mg	Twice daily
Maraviroc (MVC)	No	NA	Tablets: 150 mg, 300mg	N/A
Enfuvirtide (ENF)	Yes	≥6 years	Lyophilized powder for subcutaneous injection: 108 mg/vial (90 mg/ml when reconstituted with water)	Twice daily

Drug (abbreviation)	FDA licensed in children	Age restriction	Formulations available	Dosing regimen in children and adolescents <18 years old
Protease Inhibitors (PIs)				
Atazanavir (ATV)	Yes	≥6 years****	Capsules: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg	Once daily RTV boosting preferred*****
Darunavir (DRV)	Yes	≥3 years and ≥10kg	Tablets: 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg Liquid: 100 mg/ml	Twice daily Should be boosted with RTV Once daily dose can be used if therapy-naive and >12 years
Fosamprenavir (fAMP)	Yes	≥2 years if therapy-naive and ≥6 years if therapy-experienced	Tablet: 700 mg Liquid: 50 mg/ml	Twice daily Should be boosted with RTV if therapy-experienced and may be boosted with RTV if therapy-naive*****
Indinavir (IDV)	No	No	Capsules: 100 mg, 200 mg, 400 mg	N/A
Nelfinavir (NFV)	Yes	≥2 years	Tablets: 250 mg, 625 mg Oral powder: 50 mg/gm (50mg/scoop)	Twice daily
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Yes	>42 weeks gestation and >14 days old	Co-formulated tablets with RTV: 100 mg LPV+25 mg RTV 200 mg LPV+50 mg RTV Co-formulated capsule with RTV: 133 mg LPV+33 mg RTV Liquid: 80 mg LPV/ml + 20 mg RTV/ml	Twice daily
Ritonavir (RTV)	Yes	No	Co-formulated with LPV (see lopinavir) Tablet: 100 mg Liquid: 80 mg/ml	Used to boost other PIs
Saquinavir (SQV)	No	N/A	Tablets: 500mg Hard gel capsule: 200mg	N/A
Tipranavir (TPV)	Yes	≥2 years	Capsule: 250mg Liquid: 100 mg/ml	Twice daily Should be boosted with RTV

Drug (abbreviation)	FDA licensed in children	Age restriction	Formulations available	Dosing regimen in children and adolescents <18 years old
Protease Inhibitors (PIs)				
Atazanavir (ATV)	Yes	≥6 years****	Capsules: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg	Once daily RTV boosting preferred*****
Darunavir (DRV)	Yes	≥3 years and ≥10kg	Tablets: 75 mg, 150 mg, 400 mg, 600 mg Liquid: 100 mg/ml	Twice daily Should be boosted with RTV Once daily dose can be used if therapy-naïve and >12 years
Fosamprenavir (fAMP)	Yes	≥2 years if therapy-naïve and ≥6 years if therapy-experienced	Tablet: 700 mg Liquid: 50 mg/ml	Twice daily Should be boosted with RTV if therapy-experienced and may be boosted with RTV if therapy-naïve*****
Indinavir (IDV)	No	No	Capsules: 100 mg, 200 mg, 400 mg	N/A
Nelfinavir (NFV)	Yes	≥2 years	Tablets: 250 mg, 625 mg Oral powder: 50 mg/gm (50mg/scoop)	Twice daily
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	Yes	>42 weeks gestation and >14 days old	Co-formulated tablets with RTV: 100 mg LPV+25 mg RTV 200 mg LPV+50 mg RTV Co-formulated capsule with RTV: 133 mg LPV+33 mg RTV Liquid: 80 mg LPV/ml + 20 mg RTV/ml	Twice daily
Ritonavir (RTV)	Yes	No	Co-formulated with LPV (see lopinavir) Tablet: 100 mg Liquid: 80 mg/ml	Used to boost other PIs
Saquinavir (SQV)	No	N/A	Tablets: 500mg Hard gel capsule: 200mg	N/A
Tipranavir (TPV)	Yes	≥2 years	Capsule: 250mg Liquid: 100 mg/ml	Twice daily Should be boosted with RTV

МОНИТОРИРОВАНИЕ ДЕТЕЙ НА АНТИВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

- **Дети начавшие новый курс терапии -
телефонный контакт с семьей через
1-2 недели**
- **Осмотр и лабораторное
обследование через 4 и 8 недель
после начала или перемены лечения**
- **Осмотр и лабораторное
обследование каждые 3 месяца**