

УДК 615.1:167/168:351.84:615.12:338.5

<https://doi.org/10.24959/sphhcj.24.340>

В. В. ЄФРЕМОВА, Г. Л. ПАНФІЛОВА

Національний фармацевтичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, м. Харків

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ФАРМАКОНАГЛЯДУ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ АНТИРЕТРОВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ У ЛІКУВАННІ ВІЛ-ПОЗИТИВНИХ ЛЮДЕЙ В УКРАЇНІ

Мета – аналіз результатів фармаконагляду побічних реакцій антиретровірусних препаратів (АРВП), що використовуються у лікуванні ВІЛ-позитивних людей в Україні.

Матеріали та методи: історичний, аналітико-порівняльний, системний, графічний, логічний, гіпотетико-дедуктивний, а також маркетинговий та математико-статистичний методи аналізу. Об'єкт дослідження – звіти з фармаконагляду побічних реакцій (ПР) АРВП.

Результати дослідження. Упродовж 2017-2023 років в Україні кількість повідомлень про ПР АРВП мала нестабільний характер. У 2017 році кількість повідомлень дорівнювала 732, у 2023 році – лише 199 випадків. Найвища кількість повідомлень була характерна для довоєнного 2021 року (1330 випадків). За результатами структурного аналізу повідомлень установлено, що їх найбільша кількість припадала на застосування комбінованих АРВП – FTC + TDF + EFV (1261 випадок або 40,43 %); TDF + FTC (607 та 19,46 %); DTG (496 та 15,90 %); AZT + ламівудин (312 та 10,00 %). Зазначені комбіновані препарати займають позиції лідерів за кількістю як серйозних, так і несерйозних ПР. Крім цього, протягом п'яти років саме для комбінованих АРВП був властивий у часі характер надходження повідомлень про ПР. Слід зазначити, про значний інтервал коливання кількості повідомлень за різними препаратами. Так, вони коливалися у діапазоні значень від 1 (ABC + ламівудин; AZT + ламівудин + NVP) до 1261 повідомлення (FTC + TDF + EFV). Співвідношення між серйозними та несерйозними ПР у застосуванні АРВП упродовж 2008-2012 років дорівнювало 1:2, а за даними наших (2019-2023 роки) досліджень, цей показник становив 1:16.

Висновки. Проведено комплексний аналіз ПР АРВП в Україні за період 2007-2013 роки та 2017-2023 роки. Представлені результати свідчать, що з 2017 року спостерігався нестабільний характер змін у кількості повідомлень та їх структурі за роками. Цей факт зумовлює необхідність подальших досліджень у напрямі аналізу впливу обсягу та складу державних закупівель АРВП на показники частоти виявлення ПР у разі їх застосування у лікуванні ВІЛ-позитивних людей в Україні.

Ключові слова: антиретровірусні препарати; ВІЛ; лікарські засоби; СНІД; побічні реакції; фармаконагляд; фармацевтичне забезпечення населення.

V. V. YEFREMOVA, H. L. PANFILOVA

National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv

THE ANALYSIS OF PHARMACOVIGILANCE RESULTS OF ADVERSE REACTIONS OF ANTIRETROVIRAL DRUGS USED IN THE TREATMENT OF HIV-POSITIVE PEOPLE IN UKRAINE

Aim. To analyze the results of pharmacovigilance of adverse reactions of antiretroviral drugs (ARVD) used in the treatment of HIV-positive people in Ukraine.

Materials and methods. Historical, analytical and comparative, system, graphic, logical, hypothetical-deductive, as well as marketing, and mathematical-statistical methods of analysis were used. The study object was reports on pharmacovigilance of adverse reactions (ARs) of ARVD.

Results. During 2017-2023, the number of reports of ARs of ARVD in Ukraine was unstable. In 2017, the number of reports was 732 compared to only 199 cases in 2023. The highest number of reports was typical for the pre-war 2021 (1330 cases). According to the results of the structural analysis of the reports, it was found that the largest number of them occurred with the use of combined ARVD - FTC + TDF + EFV (1261 cases or 40.43 %); TDF + FTC (607 and 19.46 %); DTG (496 and 15.90 %); AZT + lamivudine (312 and 10.00 %). These combined drugs occupy the leading positions in the number of both serious and non-serious adverse reactions. In addition, for five years, it was the combined ARVs that were characterized in time by the nature of receiving reports about ARs. It should be noted that there was a significant range of variation in the number of reports for different drugs. They ranged from 1 (ABC + lamivudine; AZT + lamivudine + NVP) to 1261 reports (FTC + TDF + EFV). The ratio between serious and non-serious ARs in the use of ARVs during 2008-2012 was 1:2, and according to our (2019-2023) studies, this indicator was 1:16.

Conclusions. A comprehensive analysis of the ARVP PR in Ukraine for the period from 2007-2013 and 2017-2023 was conducted. The results presented indicate that since 2017, there has been an unstable nature of changes in the number of reports and their structure by year. This fact makes it necessary to conduct further research aimed at analyzing the impact of the volume and composition of state purchases of ARV drugs on the frequency of detection of RP in the case of their use in the treatment of HIV-infected people in Ukraine.

Keywords: antiretroviral drugs, HIV, AIDS, medicines adverse reactions, pharmacovigilance, pharmaceutical provision for the population.

Постанова проблеми. В історії боротьби людства з інфекційними хворобами не можна знайти більш яскравих прикладів кардинальних змін у ставленні суспільства до хворих з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). Від моменту відкриття ВІЛ у 1983 році американським вченим Робертом Галло та французьким вченим Люком Монтаньє пройшло, за історичними критеріями, не так багато часу, але за цей період світова спільнота пройшла складний шлях – від страху зараження на невідому на той час хворобу до сприйняття ВІЛ та синдрому набутого імунодефіциту людини (СНІД) як соціально-економічного явища. Зараз рівень ефективності подолання епідемії ВІЛ/СНІДу у світі та у національних системах охорони здоров'я розглядаються як один із найважливіших параметрів оцінки розвитку країн [1, 2], а питання зниження стигматизації ВІЛ-позитивних людей та хворих на СНІД є проблемою, що вирішується на глобальному, регіональному та національному рівнях розвитку світової спільноти [3, 4].

Незважаючи на певні успіхи у боротьбі з ВІЛ-інфікуванням у світі, а також у розрізі географічних зон ВООЗ спостерігається тенденція до зростання показників

захворюваності та поширеності зазначеної патології з-поміж населення. Так, за даними ВООЗ, у 2023 році у світі налічувалось 39,9 млн ВІЛ-позитивних людей, що було на 46,70 % вище, ніж аналогічні показники, які спостерігалися у 2000 році. Водночас 1,3 млн осіб були інфіковані ВІЛ у 2023 році [5]. Зростання кількості інфікованих спостерігається у всіх без винятку географічних зонах ВООЗ, але особливе занепокоєння фахівців викликають дані з африканського континенту (рис. 1) [6].

На жаль, Україна належить до країн, у яких питання раннього виявлення, ефективного лікування та соціальної реабілітації ВІЛ-позитивних людей та хворих на СНІД вирішуються не повною мірою, а рівень забезпечення антиретровірусними препаратами (АРВП) недостатній для досягнення цілей «90-90-90». Як відомо, зазначені цілі є глобальними параметрами, за допомогою яких оцінюється ефективність боротьби з ВІЛ-інфекцією, а також лікування цих хворих. Це насамперед 90 % людей, які живуть з ВІЛ, мають знати про свій статус, 90 % – повинні мати вільний доступ до АРВП та їх приймати, а у 90 % осіб, що приймають АРВП, має спостерігатися вірусна супресія.

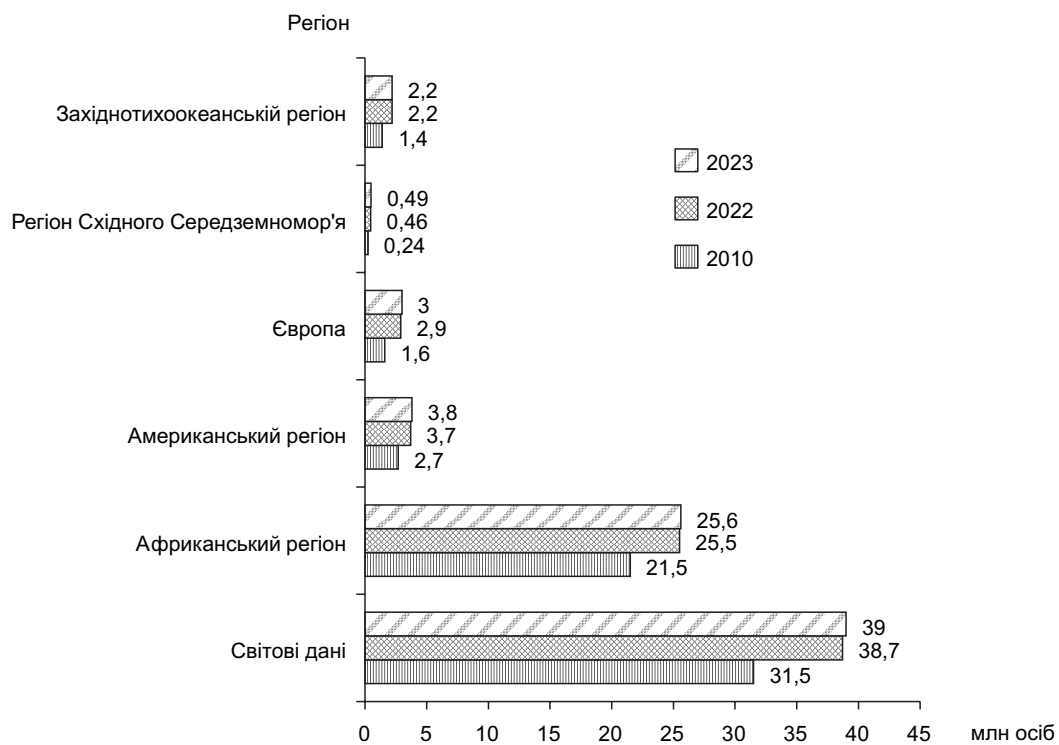


Рис. 1. Ретроспективний аналіз даних ВООЗ за показниками поширеності ВІЛ-інфекції в географічних зонах світу (2010, 2021, 2022 рр.) [6]

Амбітною метою, яка задекларована у світі до 2030 року, є досягнення зазначених параметрів у співвідношенні «95-95-95» та припинення глобальної епідемії ВІЛ [1, 3, 6].

Станом на 01.10.2024 р. у закладах охорони здоров'я під постійним медичним наглядом перебувало 147599 людей, які живуть з ВІЛ, що у відносних показниках становить 360,0 на 100 тис. населення [7]. Для порівняння, аналогічний епідеміологічний показник у країнах Європи дорівнює 12,4 на 100 тис. населення [8]. Безумовно, на вітчизняні відносні показники поширеності, які спостерігалися у 2023 році, значний вплив мали демографічні зрушення, які відбулись на тлі еміграції населення за кордон унаслідок воєнних дій [9]. Водночас у майбутній післявоєнній розбудові країни треба враховувати, що за умов підвищення вимог сучасного суспільства до ефективності надання медичних та фармацевтичних послуг, питання ефективності лікування ВІЛ-позитивних людей та хворих на СНІД має розглядатися комплексно, враховуючи всі фактори, що мають прямий або опосередкований вплив на цей процес. Так, наявність та використання оперативних епідеміологічних даних [10, 11], аналіз факторів, які спричиняють зростання зазначених даних за регіонами та особливостей комплаєнсу цих хворих [12, 13], дозволяють формувати системне та цілісне бачення шляхів вирішення проблеми погіршення стану ефективності їх лікування та соціального супроводу в державі. Слід констатувати, що на фоні війни, соціально-економічної кризи та міграції населення всередині країни і за кордоном проблема організації ефективного медико-соціального та фармацевтичного забезпечення ВІЛ-інфікованих людей в Україні буде тільки загострюватися.

Особливе місце у вирішенні зазначених питань посідає фармацевтичне забезпечення ВІЛ-позитивних людей доступними та ефективними лікарськими засобами (ЛЗ), передусім за рахунок держави. На сьогодні ефективна та безпечна антиретровірусна терапія ВІЛ-інфекції, що проведена вчасно під наглядом кваліфікованих лікарів, є єдиним напрямом лікування, який не лише дозволяє зберегти здоров'я інфікованих людей на тривалий час, але й суттєво економити

ресурси охорони здоров'я [2, 16, 17]. Відповідно до оновлених рекомендації ВООЗ раз усі ВІЛ-позитивні люди, незалежно від рівня вірусного навантаження, повинні отримувати антиретровірусну терапію [18, 19]. Враховуючи посилення ролі держави в організації фармацевтичного забезпечення ВІЛ-позитивним особам в Україні на тлі запровадження централізованих закупівель АРВП з 2017 року, обтяжливий анамнез цих хворих, рівень їх комплаєнсу, а також з метою раціонального використання антиретровірусних препаратів, які закуповуються за державні кошти, питання моніторингу побічних дій ЛЗ із зазначеної групи є актуальним та соціально-економічно значущим.

Аналіз останніх досліджень і публікацій.

У світі питання організації ефективного фармаконагляду споживання АРВП почали розглядатися вже з моменту затвердження міжнародних клінічних протоколів лікування ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД [18]. На сьогодні розроблені та запроваджені єдині методологічні підходи до організації ефективного фармаконагляду за споживання АРВП [19, 20], які застосовуються у різних країнах світу незалежно від рівня їх соціально-економічного розвитку. Як свідчать дані аналізу наукових публікацій, в яких висвітлюються проблеми організації ефективного фармаконагляду за споживанням АРВП, питання моніторингу проявів їх ПР досить активно розглядаються, передусім у країнах з низькими та середніми рівнями доходів населення [21-24], відповідно до класифікації Світового банку (LMICs – low and middle-income countries). Вважаємо, що це є результатом значної уваги міжнародної спільноти, а також національних інституцій до вирішення питання підвищення ефективності лікування ВІЛ-позитивних осіб і доступності до АРВП. Це має значене соціально-економічне значення на фоні негативного зростання відповідних епідеміологічних показників у цих країнах, а також значної залежності охорони здоров'я таких країн від зовнішньої допомоги у питанні забезпечення АРВП ВІЛ-позитивних осіб. Крім цього, питання ефективного фармаконагляду має також і суто медико-фармацевтичне значення [26-28]. По-перше, для більшості провідних фармацевтичних компаній світу

питання розробки, а також ефективного просування АРВП має не тільки комерційне, а й репутаційне значення. По-друге, питання безпеки застосування АРВП розглядається як важлива складова у питанні формування закупівель ЛЗ, які здійснюються за рахунок держави або суспільних фондів. Тому оперативний моніторинг та ефективне реагування на випадки розвитку небажаних ПР у разі проведення антиретровірусної терапії ВІЛ-позитивних осіб, зокрема і хворим на СНІД, можна розглядати як один з пріоритетних напрямів розвитку національних систем охорони здоров'я у різних країнах.

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. За результатами проведеного аналізу даних наукової літератури, можна стверджувати, що проблема організації ефективного фармацевтичного забезпечення ВІЛ-позитивних в Україні та її важливої складової – фармаконагляду споживання АРВП – досить активно розглядалась до 2022 року. Так, у праці О. Заліської, Н. Матвейчук (2013 р.) наведені результати структурного аналізу повідомлень про ПР препаратів різних фармакотерапевтичних груп упродовж 2008-2012 років в Україні. Авторами було доведено, що коефіцієнт співвідношення між серйозними та несерйозними ПР у групі АРВП, як і в групі протипухлинних ліків, в Україні дорівнював 1:2 [29]. У праці О. В. Матвєєвої, С. М. Антоняк, Л. І. Гетьмана (2014 р.) наведені результати аналізу карток-повідомлень (КП), які дозволили здійснити дослідження динаміки, а також структури побічних реакцій (ПР) АРВП за 2007-2013 роки в Україні [30]. Зазначені дослідження стали логічним продовженням публікацій О. В. Матвєєвої, зокрема у співстворстві з іншими науковцями, що стосуються питання розвитку централізованої системи фармаконагляду в Україні [31]. Від часу останньої публікації, в якій був наведений аналіз динаміки та структури ПР АРВП в Україні, пройшло вже 15 років, тому вважаємо за необхідне провести ретроспективні дослідження у цьому напрямі.

Формулювання цілей статті. Провести аналіз результатів фармаконагляду ПР АРВП, що використовуються у лікуванні ВІЛ-позитивних людей в Україні.

У дослідженнях використовувалися історичний, аналітико-порівняльний, системний, графічний, логічний, гіпотетико-дедуктивний, а також маркетинговий та математико-статистичний методи аналізу. Так, в аналізі динамічних рядів використовували темпи (%) росту/приросту, коефіцієнти росту/приросту, що розраховувалися як ланцюгові, тобто стосувалися відповідних показників попереднього періоду. Все необхідне оброблення статистичних даних здійснювалось з допомогою стандартного пакета аналізу (StatSoft's statistical package. Inc. (2017). STATISTICA version 12.0 and Excel spreadsheet). У відповідних розрахунках значення p було в межах допустимих статистичних значень ($p < 0,05$).

Викладення основного матеріалу дослідження. Об'єктом досліджень стали дані наукової літератури [30] та показники, представлені на офіційному сайті ДП «Державний експертний центр України» (ДП ДЕЦ МОЗ України) у розділі «Основні показники роботи системи фармаконагляду» за різними напрямками [32].

На попередньому етапі з таблиць, представлених на сайті ДП ДЕЦ МОЗ України, були відібрані ті найменування препаратів за міжнародними непатентованими назвами (МНН), які рекомендовані до застосування для антиретровірусної терапії відповідно до вимог:

- Стандарту медичної допомоги ВІЛ-інфекція (наказ МОЗ України від 16.11.2022 року № 2092) [33];
- Стандарту охорони здоров'я доконтактної та постконтактної медикаментозної профілактики ВІЛ-інфекції (наказ МОЗ України від 5.02.2021 року № 189) [34];
- ВІЛ-інфекція. Клінічна настанова, заснована на доказах [35].

Ретроспективний аналіз проводився за кількістю ПР в цілому за групою АРВП відповідно до МНН АРВП та кодів за АТС-класифікаційною системою, а також їх розподілом на серйозні та несерйозні ПР. Досліджувалися дані за 2007-2013 та 2017-2023 роки. Об'єктивним обмеженням у наших дослідженнях стала відсутність показників ПР за 2014-2016 роки. Це було зумовлено складністю їх отримання з архіву відповідних даних. Зі свого боку, дані за 2007-2013 роки

були отримані з наукової статті, що була опублікована у журналі «Раціональна фармакотерапія» у 2014 році [30], а дані за 2017-2023 роки зі звітів, представлених на офіційному сайті ДП ДЕЦ МОЗ. Окрім загальної кількості повідомлень про ПР, було здійснено також аналіз і частоти цих повідомлень упродовж п'яти років. У разі наявності одного та більше повідомлень про ПР на рік препарату за МНН надавалась одиниця частоти, а у разі їх відсутності – нульове значення частоти. Для більшої наочності у групі АРВП провели рейтингування препаратів у п'ятірку найперших за показниками кількості або питомої ваги (%) повідомлень про ПР за 2019-2023 роки. Задля спрощення у викладенні матеріалу нами використовувалися умовні скорочення у назвах АРВП, що наведені у табл. 1.

За результатами аналізу динаміки випадків розвитку ПР АРВП упродовж 2017-2023 років можна стверджувати про нестабільний характер змін вказаних даних порівняно з 2007-2013 роками (рис. 2) [30]. Як бачимо, з 2007 по 2013 рік кількість випадків ПР АРВП планомірно збільшувалась зі 146 до 561 випадку, тобто у 3,8 рази. Звертає на себе увагу, що кількість КП, в яких були наведені ПР АРВП, протягом зазначеного періоду збільшувалось з різними темпами. Так, найбільший темп (32,0 %) зростання кількості повідомлень, порівняно з даними попереднього року, спостерігалось у 2012 році (510 проти 387 у 2011 році).

Від часу активного запровадження механізмів закупівлі АРВП за державні кошти,

які здійснювалися з використанням інформаційної платформи PROZORRO (2016-2017 роки) в Україні, кількість повідомлень про ПР АРВП поступово збільшувалась із 732 КП у 2017 році до 885 КП у 2018 році (приріст показників дорівнював 20,9 %) (рис. 3). У подальшому мало місце зниження цих даних до 751 випадку ПР у 2019 році та 247 ПР у 2020 році.

Воєнний стан, який було запроваджено в країні після 24.02.2022 року, мав вплив практично на всі сфери діяльності держави та суспільства в цілому. Після 2021 року спостерігається стрімке зменшення випадків щодо ПР АРВП з 1330 до 592 повідомлення. Тобто показник кількості повідомлень знизився у 2,3 рази. Тенденція щодо зниження активності лікарів, які повідомляли про наявність ПР АРВП, спостерігалася й у 2023 році. Як бачимо, кількість КП, в яких повідомлялось про наявність ПР АРВП, становила лише 199. На наш погляд, необхідно також відзначити, що у 2020 році (247 КП про ПР) мало місце значне, порівняно з даними попереднього 2019 року (751 КП), зниження кількості повідомлень про ПР АРВП. Тобто кількість повідомлень знизилась у 3 рази. Отже, можна стверджувати, що ті зміни, які відбулись у системі охорони здоров'я, а саме реформування всієї галузі в цілому, запровадження нових прозорих механізмів закупівель та шляхів контролю за просуванням АРВП до кінцевого споживача, а також воєнні події 2022-2023 років мали безпосередній вплив на динаміку показників КП, в яких наведені дані про ПР АРВП.

Таблиця 1

СКОРОЧЕННЯ МНН АРВП, ЯКІ ВИКОРИСТОВУВАЛИСЯ В АНАЛІЗІ

Код за АТС-класифікаційною системою	МНН	Скорочення МНН
J05AF06	Абакавір (Abacavir)	ABC
J05AR01	Зидовудин (Zidovudine)	AZT
J05AF07	Тенофовіру дизопроксил (фумарат) (Tenofovir disoproxil)	TDF
J05AE03	Ритонавір (Ritonavir)	RTV
J05AG01	Невірапін (Nevirapine)	NVP
J05AX12	Долутегравір (Dolutegravir)	DTG
J05AR06	Емтрицитабін (Emtricitabine)	FTC
J05AG03	Ефавіренц (Efavirenz)	EFV
J05AJ01	Ралтегравір (Raltegravir)	RAL

Наступним етапом наших досліджень стало проведення структурного аналізу спонтанних повідомлень, які надійшли від лікарів, про наявність ПР у розрізі АРВП за різними МНН. Результати аналізу наведені у табл. 2. Враховуючи той факт, що за деякими найменуваннями по роках були відсутні дані повідомлень про ПР, а також факт відсутності даних за купівлями АРВП у зазначений період нами було ухвалено рішення про неможливість проведення аналізу динаміки випадків ПР відповідно до МНН. За даними структурного аналізу (%) було визначено п'ятірку найперших препаратів за МНН, за яким спостерігалася найбільша кількість випадків про спонтанні прояви ПР:

- FTC + TDF + EFV (1261 випадків або 40,43 %);
- TDF + FTC (607 та 19,46 % відповідно);
- DTG (496 та 15,90 %);
- AZT + ламівудин (312 та 10,00 % відповідно);
- EFV (235 або 7,54 %).

Характерною особливістю п'ятірки найперших препаратів, є домінування комбінованих найменувань АРВП. Як бачимо з даних табл. 2, з п'яти комбінованих препаратів антивірусної дії (FTC + TDF + EFV; TDF + FTC; AZT + ламівудин + NVP; ABC + ламівудин; AZT + ламівудин), які досліджувалися нами, три увійшли до складу вищезазначеної п'ятірки найперших препаратів, що мали

найвищі показники розвитку спонтанних ПР упродовж 2019-2023 років.

Наступною важливою характеристикою процесу, які ми досліджували у динаміці років, є наявність безпрецедентно значного інтервалу коливань показників спонтанних повідомлень про ПР різних АРВП за МНН. Так, цей показник за п'ять років коливався у діапазоні значень від 1 КП (ABC + ламівудин; AZT + ламівудин + NVP) до 1261 (FTC + TDF + EFV). Цей факт потребує окремого розгляду, зокрема враховуючи показники обсягів закупівель АРВП, які здійснювалися державою у відповідні роки.

Аналіз даних табл. 2 дозволив нам визначити три умовні групи АРВП відповідно до характеру змін показників ПР упродовж п'яти років. Так, до першої групи були віднесені ті найменування препаратів, які мали кожного року повідомлення про розвиток спонтанних ПР (частота дорівнювала 5-ти), тобто цей процес відбувався на постійній основі. Це такі препарати, як TDF, DTG, AZT + ламівудин та TDF + FTC. До другої – ті препарати, які упродовж п'яти років мали частоту повідомлень від 4 до 3 (ABC, AZT, RTV, RAL, FTC + TDF + EFV). Зі свого боку, до третьої групи увійшли ті найменування ЛЗ, які характеризувалися низькою частотою (від 2 до 0) повідомлень упродовж 2019-2023 років. До цієї умовної групи увійшли такі найменування АРВП за МНН, як

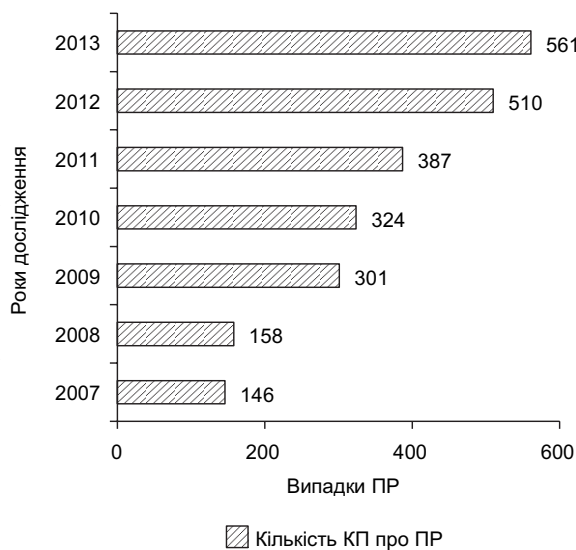


Рис. 2. Динаміка надходжень спонтанних повідомлень про випадки ПР у разі застосування АРВП в Україні [30]

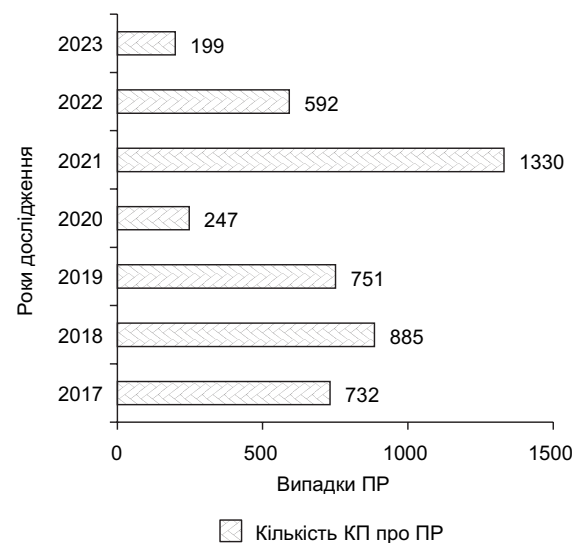


Рис. 3. Динаміка кількості спонтанних повідомлень про випадки ПР у разі застосування АРВП 2017-2023 роках в Україні

Таблиця 2

**РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ СТРУКТУРИ СПОНТАННИХ ПОВІДОМЛЕНЬ
ПРО ПР АРВП В УКРАЇНІ УПРОДОВЖ 2019-2023 РОКІВ**

МНН	Роки дослідження					Усього	
	2019	2020	2021	2022	2023	кількість	%
ABC	1	2	30	8	0	41	1,31
AZT	2	0	0	2	1	5	0,16
TDF	17	8	18	17	58	118	3,78
RTV	12	6	9	2	0	29	0,93
NVP	0	0	0	2	2	4	0,13
DTG	67	20	215	139	55	496	15,90
FTC	0	0	0	1	1	2	0,07
EFV	40	72	95	20	8	235	7,54
RAL	0	1	1	2	3	7	0,22
ABC + ламівудин	1	0	0	0	0	1	0,03
AZT + ламівудин	146	44	74	30	18	312	10,00
AZT + ламівудин + NVP	0	0	0	0	1	1	0,03
TDF + FTC	134	94	228	99	52	607	19,46
FTC + TDF + EFV	331	0	660	270	0	1261	40,43
Разом	751	247	1330	592	199	3119	

NVP, FTC, ABC + ламівудин, AZT + ламівудин + NVP. Тобто можна стверджувати, що АРВП комбінованого складу були представлені в усіх групах за частотою повідомлень від лікарів: висока частота повідомлень (5 разів за 5 років, AZT + ламівудин та TDF + FTC); середня частота (від 3 до 4 разів за 5 років, FTC + TDF + EFV); низька частота

(від 0 до 2 разів за 5 років, ABC + ламівудин, AZT + ламівудин + NVP).

Наприкінці досліджень був проведений структурний аналіз випадків серйозних та несерйозних проявів ПР у разі споживання АРВП за МНН (рис. 4 та 5 відповідно). За 2019-2023 роки спостерігалось, як зазначалось у табл. 2, 3119 випадків ПР АРВП,

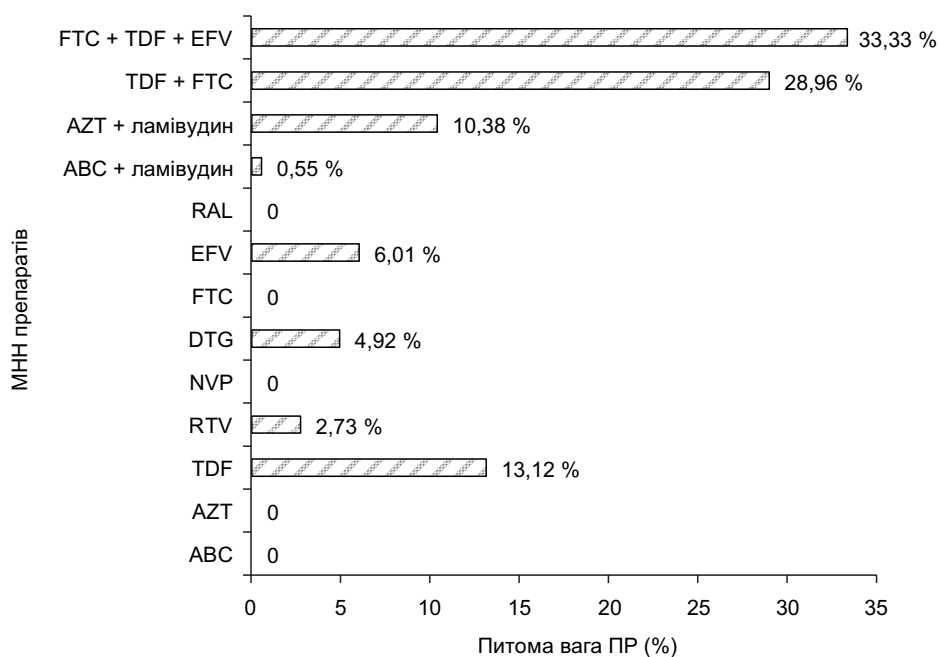


Рис. 4. Аналіз даних питої ваги розвитку серйозних випадків ПР АРВП упродовж 2019-2023 років в Україні відповідно до МНН ліків

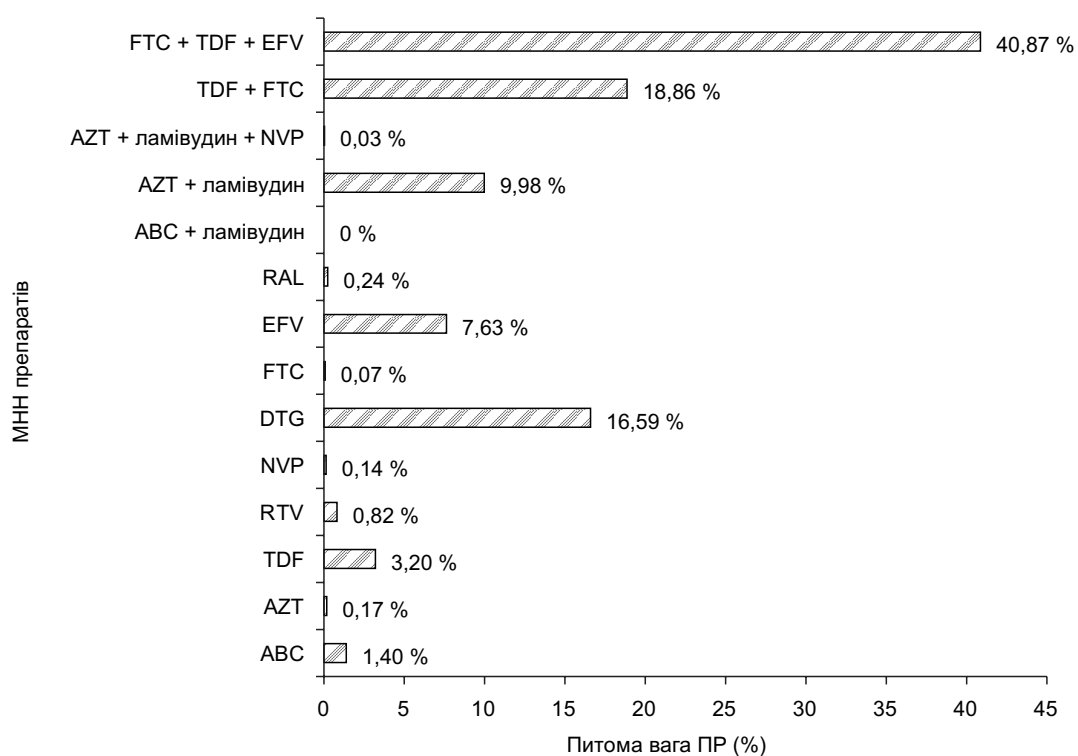


Рис. 5. Структурний аналіз питомої ваги (%) виникнення несерйозних випадків ПР АРВП упродовж 2019-2023 років в Україні за МНН ліків

Таблиця 3

АНАЛІЗ П'ЯТІРКИ НАЙПЕРШИХ АРВП ЗА КІЛЬКІСТЮ ТА ВІДСОТКОМ ВИПАДКІВ ПР ВІДПОВІДНО ДО МНН УПРОДОВЖ 2019-2023 РОКІВ В УКРАЇНІ

П'ятірка найперших АРВП за МНН					
серйозні випадки ПР			несерйозні випадки ПР		
МНН	кількість	%	МНН	кількість	%
FTC + TDF + EFV	61	33,33	FTC + TDF + EFV	1200	40,87
TDF + FTC	53	28,96	TDF + FTC	554	18,86
TDF	24	13,12	DTG	487	16,59
AZT + ламівудин	19	10,38	AZT + ламівудин	293	9,98
EFV	11	6,01	EFV	224	7,63

з-поміж яких 183 або 5,88 % припадало на серйозні, решта – 2936 (94,12 %) на несерйозні прояви ПР. Отже, за групою АРВП співвідношення між серйозними та несерйозними проявами АРВП дорівнювали 1:16. Слід зазначити, що у працях вітчизняних учених, які були опубліковані за 2008-2012 роки, аналогічний показник співвідношення дорівнював 1:2 [29]. Тобто можна стверджувати, що упродовж 2019-2023 років мало місце суттєве поживлення ситуації з моніторингом та фіксацією ПР у разі використання АРВП в Україні у лікуванні ВІЛ-позитивних осіб.

За даними аналізу рис. 4 та 5, можна також зазначити про значне домінування проявів спонтанних ПР АРВП комбінованого складу. Так, до п'ятірки найперших препаратів за МНН, які упродовж 2019-2023 років мали найвищі показники кількості та питомої ваги (%) ПР за групою серйозних проявів, входили три комбіновані препарати (FTC + TDF + EFV, TDF + FTC, AZT + ламівудин) та два монопрепарати (TDF, EFV). Зі свого боку, перші позиції за наявністю несерйозних ПР також займали три комбіновані (FTC + TDF + EFV, TDF + FTC, AZT + ламівудин) та два (DTG, EFV) монопрепарати

антиретровірусної дії. Окремо слід зазначити про дублювання 3-х вищезазначених комбінованих препаратів та одного монопрепарату EFV у складі п'ятірки найперших за кількістю та питомою вагою (%) як серйозних, так і несерйозних ПР (табл. 3).

За такими препаратами, як ABC, AZT, RAL, FTC та NVP, протягом 2019-2023 років взагалі не спостерігалось повідомлень про ПР, що мали серйозні наслідки для людини. Зі свого боку, кількість несерйозних випадків ПР дорівнювала: ABC – 41 КП (1,40 % від загальної кількості ПР про несерйозні ПР), AZT – 5 КП (0,17 %), RAL – 7 КП (0,24 %), FTC – 2 (0,07 %) та NVP – 4 КП (0,14 %).

Підсумовуючи результати проведених досліджень, можна стверджувати, що за вказаний період відбулись істотні кількісні та якісні зміни у системі вітчизняного фармаконагляду, які посприяли підвищенню активності лікарів у напрямі оформлення КП за ПР АРВП. Нестабільний і складний характер повідомлень та їх структури, який був доведений за МНН або за типом проявів ПР, потребує подальших досліджень у зазначеному напрямі.

Висновки

1. За результатами ретроспективного аналізу даних кількості КП з повідомленнями про ПР АРВП за 2007-2013 та 2017-2023 роки встановлено таке. Упродовж 2007-2013 років в Україні спостерігалось планомірне зростання даних про ПР АРВП з 146 до 561, тобто у 3,8 рази. Це можна оцінити позитивно з огляду на організацію ефективної роботи системи фармаконагляду в Україні.

2. На відміну від вищезгаданого періоду, з 2017 по 2023 рік цей процес мав вкрай нестабільний характер розвитку в часі. Так, у 2017 році КП про ПР АРВП дорівнювало 732, у 2018 році – 885, у 2019 році – 751, а вже у наступному 2020 році – лише 247 КП.

3. За даними 2021 року ми спостерігали найвище (1330 випадків) значення звернень лікарів щодо розвитку ПР АРВП. Упродовж 2022-2023 років мало місце різке зниження даних про ПР порівняно з даними довоєнного 2021 року. Так, у 2022 році цей показник дорівнював 592, а у 2023 році – 199 випадків.

4. Значне зниження повідомлень про ПР АРВП у період з 2022 по 2023 рік в Україні зумовлено впливом дії різних факторів,

з-поміж яких слід зазначити такі: відсутність координаційної дії відповідних державних органів, а також їх співпраці із закладами охорони здоров'я на територіях, які є тимчасово окупованими або наближеними до бойових дій; міграція ВІЛ-позитивних людей та лікарів-інфекціоністів всередині країни та за кордоном; недостатній рівень забезпечення хворих АРВП; відсутність ефективних комунікацій між лікарями та ВІЛ-позитивними людьми тощо.

5. За даними структурного аналізу (%) повідомлень (2019-2023 роки) про ПР АРВП визначена п'ятірка найперших препаратів за МНН: FTC + TDF + EFV (1261 випадків або 40,43 %); TDF + FTC (607 та 19,46 % відповідно); DTG (496 та 15,90 %); AZT + ламівудин (312 та 10,00 %); EFV (235 або 7,54 %). Характерним є той факт, що у складі п'ятірки найперших домінують комбіновані АРВП за МНН (FTC + TDF + EFV, TDF + FTC, AZT + ламівудин).

6. Доведена наявність безпрецедентно великого інтервалу коливань показників спонтанних повідомлень про ПР за різними найменуваннями АРВП (за МНН) упродовж 2019-2023 років. Цей показник коливався у діапазоні значень від 1 (ABC + ламівудин; AZT + ламівудин + NVP) до 1261 повідомлення (FTC + TDF + EFV).

7. Установлено, що за частотою наявності даних про ПР (від 1 до 5 протягом 2019-2023 років) АРВП комбінованого складу були представлені в усіх групах за частотою повідомлень від лікарів: висока частота повідомлень (5 разів за 5 років, AZT + ламівудин та TDF + FTC); середня частота (від 3 до 4 разів за 5 років, FTC + TDF + EFV); низька частота (від 0 до 2 разів за 5 років, ABC + ламівудин, AZT + ламівудин + NVP).

8. За даними спеціальної літератури, співвідношення між серйозними та несерйозними ПР від застосування АРВП упродовж 2008-2012 років дорівнювало 1:2, а за даними наших досліджень, цей показник становив 1:16. Тобто можна стверджувати про значне підвищення активності лікарів стосовно оцінки ефективності використання АРВП у лікуванні ВІЛ-позитивних людей в Україні.

9. За результатами структурного аналізу КП відповідно до типу ПР АРВП доведено, що найвищі показники їх виявлення

мають комбіновані ліки – FTC + TDF + EFV, TDF + FTC, AZT + ламівудин. Ці препарати входили до п'ятірки найперших за показниками як серйозних, так і несерйозних проявів ПР АРВП. Порівняно високі дані ПР мали місце також і в разі застосування препаратів TDF (487 КП або 16,59 % з-поміж несерйозних) та EFV (11 або 6,01 % у сукупності серйозних та 224 або 7,63 % з-поміж несерйозних ПР).

10. Слід зазначити, що за такими препаратами, як ABC, AZT, RAL, FTC та NVP, протягом

2019-2023 років були відсутні дані стосовно серйозних проявів ПР, а кількість несерйозних ПР становила лише 59 (2,02 %) випадків.

Перспективи подальших розробок.

З метою оцінки впливу різних факторів на динаміку та структуру розвитку ПР під час лікування ВІЛ-позитивних людей у подальшому нами буде проведений регресійно-кореляційний аналіз, який дозволить довести або спростувати зв'язок між зазначеними показниками у динаміці років.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Перелік використаних джерел інформації

1. The path that ends AIDS: UNAIDS global AIDS update 2023. URL: <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/global-aids-update-2023>
2. Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021 / S. G. Deeks et al. *Nat Med*. 2021. No. 27. P. 2085-2098.
3. Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and Europe / R. D. Govender et al. *J Epidemiol Glob Health*. 2021. Vol. 11(3). P. 296–301. DOI: 10.2991/jegh.k.210621.001
4. Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study / Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Washington : IHME, 2024. URL: <https://surl.li/wwowug>
5. The Global Health Observatory. Data on the size of the HIV epidemic / URL: <https://surl.li/uxsek>
6. Epidemiological fact sheet. HIV statistics, globally and by WHO region, 2023. URL: <https://surl.li/hajfsi>
7. Статистика з ВІЛ/СНІДУ. Епідемічна ситуація з ВІЛ-інфекції в Україні станом на 01.10.2024 / Центр громадського здоров'я МОЗ України. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
8. HIV/AIDS surveillance in Europe 2022 data 2023. URL: <https://surl.li/pfqrux>
9. HIV diagnoses among people born in Ukraine reported by EU/EEA countries in 2022: impact on regional HIV trends and implications for healthcare planning / J. Reyes-Urueña et al. *Euro Surveill*. 2023. Vol. 28(48). P. 2300642. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.48.2300642
10. The results of a comparative analysis of the population of Ukraine and countries of the European region for HIV as a rationale for improving the pharmaceutical provision of patients with socially dangerous pathologies / V. Yefremova et al. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022. Vol. 1(35). P. 4-13.
11. HIV treatment cascade among people who inject drugs in Ukraine / Y. Sazonova et al. *PLoS One*. 2020. Vol. 15(12). P. e0244572. DOI: 10.1371/journal.pone.0244572
12. Retention in medication-assisted treatment programs in Ukraine – Identifying factors contributing to a continuing HIV epidemic / K. Dumchev et al. *International Journal of Drug Policy*. 2017. Vol. 48. P. 44–53. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955395917301184>
13. HIV epidemiology, prevention, treatment, and implementation strategies for public health / A. Mody et al. *The Lancet*. 2024. Vol. 403, Is. 10425. P. 471–492. URL: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01381-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01381-8/abstract)
14. Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance / WHO. Geneva : World Health Organization, 2017. 84 p. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines2017/en>
15. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. 2nd ed. Geneva : World Health Organization, 2016. 232 p. URL: <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv2016/en>
16. The case for an HIV cure and how to get there / M. Dybul et al. *Lancet HIV*. 2021. Vol. 8(1). P. e51-e58.
17. Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV. Geneva : World Health Organization, 2017. 144 p. URL: <https://surl.li/clgjni>
18. Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries. World Health Organization. Geneva : World Health Organization, 2007. 24 p. URL: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44058/WHO_PSM_QSM_2007.3_eng.pdf?sequence=1
19. Global Pharmacovigilance for Antiretroviral Drugs: Overcoming Contrasting Priorities / N. Bakare et al. *PLoS Medicine*. 2011. Vol. 8(7). P. e1001054. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001054

20. Khontile Nobuhle Kunene, Shyh Poh Teo. The Importance of Antiretroviral Pharmacovigilance *International Journal of Infection*. 2021. Vol. 9, Iss. 1. P. e11475. DOI:10.5812/iji.114751
21. Tracking development assistance for HIV/AIDS: the international response to a global epidemic / M. T. Schneider et al. *AIDS*. 2016. Vol. 30(9). P. 1475–9. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001081
22. Rather Z. A., Chowta M. N., Prakash Raju G. J. K., Mubeen F. Evaluation of the adverse reactions of antiretroviral drug regimens in a tertiary care hospital / *Indian J Pharmacol*. 2013. Vol. 45(2). P. 145–148. DOI: 10.4103/0253-7613.108294
23. Sindie R., Mwakilama E., Chizala P., Namangale J. A retrospective study on side effects of first-line antiretroviral drugs on HIV patients based on 1A, 2A, and 5A regimen records at Zomba Central Hospital, Malawi. *Afr Health Sci*. 2023. Vol. 23(3). P. 468-480. DOI: 10.4314/ahs.v23i3.54
24. Birbal S., Dheda M., Ojewole E., Oosthuizen F. Adverse drug reactions associated with antiretroviral therapy in South Africa. *Afr J AIDS Res*. 2016. Vol. 15(3). P. 243-8. DOI: 10.2989/16085906.2016.1191519
25. Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana / R. Zash et al. *N Engl J Med*. 2019. Vol. 381(9). P. 827-40. DOI: 10.1056/NEJMoa1905230
26. Cai J., Xiao J., Zhang Q. Side effects and tolerability of post-exposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and lopinavir/ritonavir: a comparative study with HIV/AIDS patients. *Chinese Medical Journal*. 2014. Vol. 127(14). P. 2632–2636.
27. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings / J. L. Finkelstein et al. *J Int AIDS Soc*. 2015. Vol. 18(1). P. 19033. DOI: 10.7448/IAS.18.1.19033
28. Dupont E., Yombi J. C. Antiretroviral therapy and weight gain in antiretroviral treatment-experienced HIV patients: A review. *AIDS Rev*. 2023. Vol. 25(1). P. 54-64. DOI: 10.24875/AIDSRev.22000026
29. Zalis'ka O., Maksymovych N., Zalisky O. Analysis of Adverse Reactions of Medicine in Ukraine. Health care use & policy studies – formulary development. *Value in Health Journal* 2013. Vol. 16, Iss. 7. PHP63. URL: <https://surl.li/abfrke>
30. Матвеева О. В., Антоняк С. М., Гетьман Л. І. Розповідь про невдачу антиретровірусної терапії, а не відсутність ефективності антиретровірусних лікарських засобів. *Раціональна фармакотерапія*. 2014. № 2(31). С. 11-16. URL: [https://rpht.com.ua/uploads/issues/2014/2\(31\)/52111412.pdf](https://rpht.com.ua/uploads/issues/2014/2(31)/52111412.pdf)
31. Матвеева О. В. Фармаконагляд: головні результати 2013 року. *Раціональна фармакотерапія*. 2014. № 1(39). С. 18-21. URL: [https://rpht.com.ua/uploads/issues/2014/1\(30\)/58827182.pdf](https://rpht.com.ua/uploads/issues/2014/1(30)/58827182.pdf)
32. Основні показники роботи фармаконагляду за 2023 рік. (23.02.2024) / ДП «Державний експертний центр МОЗ України». URL: <https://www.dec.gov.ua/doctors/rezultati-diyalnosti-z-pitan-bezpeki-likarskih-zasobiv/?role=doctors>
33. Про затвердження нового Клінічного протоколу із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції : Наказ МОЗ України від 05 червня 2019 року № 1292. URL: <https://surl.li/uxhuda>
34. Про затвердження Стандартів охорони здоров'я доконтактної та постконтактної медикamentозної профілактики ВІЛ-інфекції : Наказ МОЗ України від 05 лютого 2021 року № 189 URL: <https://surl.li/jzbuay>
35. ВІЛ-інфекція. Клінічна настанова, заснована на доказах / Міністерство охорони здоров'я України, ДП «Державний експертний центр МОЗ України», ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України» URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/11/2022_2092_kn_vil_1.pdf

References

1. The path that ends AIDS: UNAIDS global AIDS update 2023. <https://www.unaids.org/en/resources/documents/2023/global-aids-update-2023>
2. Deeks, S. G., Archin, N., Cannon, P., Collins, S., Jones, R. B., de Jong, M. A. W. P., Lambotte, O., Lamplough, R., Ndung'u, T., Sugarman, J., Tiemessen, C. T., Vandekerckhove, L., & Lewin S. R. (2021). Research priorities for an HIV cure: International AIDS Society Global Scientific Strategy 2021. *Nat Med*, (27), 2085-2098.
3. Govender, R. D., Hashim, M. J., Khan, M. Ab., Mustafa, H., & Khan, G. (2021). Global Epidemiology of HIV/AIDS: A Resurgence in North America and. *J Epidemiol Glob Health*, 11(3), 296–301. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.210621.001>
4. Global Burden of Disease 2021: Findings from the GBD 2021 Study (2024). / Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). IHME <https://surl.li/wwowug>
5. The Global Health Observatory. Data on the size of the HIV epidemic. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids/data-on-the-size-of-the-hiv-aids-epidemic>
6. Epidemiological fact sheet. HIV statistics, globally and by WHO region, 2023. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/j0294-who-hiv-epi-factsheet-v7.pdf>

7. Tsentr hromadskoho zdorovia MOZ Ukrainy. *Statystyka z VIL/SNIDU. Epidemichna sytuatsiia z VIL-infektsii v Ukraini stanom na 01.10.2024*. <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
8. HIV/AIDS surveillance in Europe 2022 data 2023. <https://surl.li/pfqrux>
9. Reyes-Urueña, J., Marrone, G., Noori, T., Kuchukhidze, G., Martsynovska, V., Hetman, L., Basenko, A., Bivol, S., J van der Werf, M., & Pharris A. (2023). HIV diagnoses among people born in Ukraine reported by EU/EEA countries in 2022: impact on regional HIV trends and implications for healthcare planning. *Euro Surveill*, 28(48), 2300642. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.48.2300642>
10. Yefremova, V., Panfilova, H. L., Lebedyn, A. M., Iurchenko, G. N., Okseniuk, O. E., Chernukha, V. M., Tereshchenko, L. V., & Chebernina I. (2022). The results of a comparative analysis of the population of the population of Ukraine and countries of the European region for HIV as a rationale for improving the pharmaceutical provision of patients with socially dangerous pathologies. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 1(35), 4-13. <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.253507>
11. Sazonova, Y., Kulchynska, R., Sereda, Y., Azarskova, M., Novak Y., Saliuk, T., Kornilova, M., Liulchuk, M., Vitek, C., & Dumchev K. (2020). HIV treatment cascade among people who inject drugs in Ukraine. *PLoS One*, 15(12), e0244572 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244572>
12. Dumchev, K., Dvoryak, S., Chernova, O., Morozova, O., & Altice, F. L. (2017). Retention in medication-assisted treatment programs in Ukraine – Identifying factors contributing to a continuing HIV epidemic. *International Journal of Drug Policy*, (48), 44-53 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0955395917301184>
13. Mody, A., Sohn, A. H., Iwuji, C., Tan, R. K. J., Venter, F., & Geng, E. H. (2024). HIV epidemiology, prevention, treatment, and implementation strategies for public health. *The Lancet*, 403(10425), 471-492. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01381-8/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01381-8/abstract)
14. *Guidelines on the public health response to pretreatment HIV drug resistance*. (2017). World Health Organization. <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/hivdr-guidelines2017/en>
15. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach*. (2nd ed.) (2016). World Health Organization. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv2016/en>
16. Dybul, M., Attoye T., Baptiste, S., Cherutich, P., Dabis, F., Deeks, S. G., Dieffenbach, C., Doehle, B., Goodenow, M. M., Jiang, A., Kempf, D., Lewin, S. R., Lumpkin, M. M., Mathae, L., McCune, J. M., Ndung'u, T., Nsubuga, M., Peay, H. L., Pottage, J., ... Sikazwe, I. (2021). The case for an HIV cure and how to get there. *Lancet HIV*, 8(1), e51-e58.
17. *Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV*. (2017). World Health Organization. <https://surl.li/yhwppf>
18. *Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries*. (2007). World Health Organization. <https://surl.li/kfaovj>
19. Bakare, N., Edwards, I. R., Stergachis, A., Pal, S., Holmes, C. B., Lindquist, M., Duncombe, C., Dodoo, A., Novendstern, J., Nwokike, J., Kuchenbecker, R., Aberg, J. A., Miller, V., & Strobos, J. (2011). Global Pharmacovigilance for Antiretroviral Drugs: Overcoming Contrasting Priorities. *PLoS Medicine*, 8(7), e1001054. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001054>
20. Kunene, K. N., & Teo, S. P. (2021). The Importance of Antiretroviral Pharmacovigilance *International Journal of Infection*, 9(1), e11475. <https://doi.org/10.5812/iji.114751>
21. Schneider, M. T., Birger, M., Haakenstad, A., Singh, L., Hamavid, H., Chapin, A., Murray, C. J. L., & Dieleman, J. L. (2016). Tracking development assistance for HIV/AIDS: the international response to a global epidemic. *AIDS*, 30(9), 1475-9. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000001081>
22. Rather, Z. A., Chowta, M. N., Prakash Raju, G. J. K., & Mubeen, F. (2013). Evaluation of the adverse reactions of antiretroviral drug regimens in a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacology*, 45(2), 145-148. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.108294>
23. Sindie, R., Mwakilama, E., Chizala, P., & Namangale, J. (2023). A retrospective study on side effects of first-line antiretroviral drugs on HIV patients based on 1A, 2A, and 5A regimen records at Zomba Central Hospital, Malawi. *Afr Health Sci*, 23(3), 468-480. <https://doi.org/10.4314/ahs.v23i3.54>
24. Birbal, S., Dheda, M., Ojewole, E., & Oosthuizen, F. (2016). Adverse drug reactions associated with antiretroviral therapy in South Africa. *Afr J AIDS Res*, 15(3), 243-8. <https://doi.org/10.2989/16085906.2016.1191519>
25. Zash, R., Holmes, L., Diseko, M., Jacobson, D. L., Brummel, S., Mayondi, G., Isaacson, A., Davey, S., Mabutia, J., Mmalane, M., Gaolathe, T., Essex, M., Lockman, S., Makhema, J., & Shapiro, R. L. (2019). Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana. *N Engl J Med*, 381(9), 827-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905230>

26. Cai, J., Xiao, J., & Zhang, Q. (2014). Side effects and tolerability of post-exposure prophylaxis with zidovudine, lamivudine, and lopinavir/ritonavir: a comparative study with HIV/AIDS patients. *Chinese Medical Journal*, 127(14), 2632–2636.
27. Finkelstein, J. L., Gala, P., Rochford, R., Glesby, M. J., & Mehta, S. (2015). HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc*, 18(1), 19033. <https://doi.org/10.7448/IAS.18.1.19033>
28. Dupont, E., Yombi, J. C. (2023). Antiretroviral therapy and weight gain in antiretroviral treatment-experienced HIV patients: A review. *AIDS Rev*, 25(1), 54-64. <https://doi.org/10.24875/AIDSRev.22000026>
29. Zalis'ka, O., Maksymovych, N., Zaliskyy, O. (2013). Analysis of Adverse Reactions of Medicine in Ukraine. *Value in Health Journal*, 16(7), PHP63. <https://surl.li/abfrke>
30. Matvieieva, O. V., Antoniuk, S. M., & Hetman, L. I. (2014). Rozpovid pro nevdachu antyretrovirusnoi terapii, a ne vidsutnist efektyvnosti antyretrovirusnykh likarskykh zasobiv. *Ratsionalna farmakoterapiia*, 2(31), 11-16. [https://rpht.com.ua/uploads/issues/2014/2\(31\)/52111412.pdf](https://rpht.com.ua/uploads/issues/2014/2(31)/52111412.pdf)
31. Matvieieva, O. V. (2014). Farmakonahliad: holovni rezultaty 2013 roku. *Ratsionalna farmakoterapiia*, 1(39), 18-21. [https://rpht.com.ua/uploads/issues/2014/1\(30\)/58827182.pdf](https://rpht.com.ua/uploads/issues/2014/1(30)/58827182.pdf)
32. Osnovni pokaznyky roboty farmakonahliadu za 2023 rik. (23.02.2024) / DP "Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy". <https://www.dec.gov.ua/doctors/rezultati-diyalnosti-z-pitan-bezpeki-likarskih-zasobiv/?role=doctors>
33. Nakaz MOZ Ukrainy "Pro zatverdzhennia novoho Klinichnogo protokolu iz zastosuvannia antyretrovirusnykh preparativ dlia likuvannia ta profilaktyky VIL-infektsii" No. 1292 (2019, Chervnia 05). <https://surl.li/uxxuda>
34. Nakaz MOZ Ukrainy "Pro zatverdzhennia Standartiv okhorony zdorov'ia dokontaktnoi ta postkontaktnei medykamentoznoi profilaktyky VIL-infektsii" No. 189 (2021, Liutyi 05). <https://surl.li/jzbuay>
35. Derzhavne pidpriumstvo "Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy". (2022). *VIL-infektsiia. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh*. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/11/2022_2092_kn_vil_1.pdf

Відомості про авторів:

Єфремова В. В., аспірантка кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України, провідний фахівець, Агенція методологічної та науково-практичної роботи, ДП «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» (<https://orcid.org/0000-0002-3481-6660>). E-mail: andreichuklika@gmail.com

Панфілова Г. Л., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри соціальної фармації, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України (<http://orcid.org/0000-0001-5297-0584>). E-mail: panf-al@ukr.net

Information about authors:

Yefremova V. V., postgraduate student of the Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine, Leading Specialist of the Agency for Methodological and Scientific and Practical Work of the State Enterprise "The State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine" (<https://orcid.org/0000-0002-3481-6660>). E-mail: andreichuklika@gmail.com

Panfilova H. L., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Social Pharmacy, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine (<http://orcid.org/0000-0001-5297-0584>). E-mail: panf-al@ukr.net

Надійшла до редакції 01.12.2024 р.