

# Розповідь про невдачу антиретровірусної терапії, а не відсутність ефективності антиретровірусних лікарських засобів

**О.В. Матвєєва**, к.мед.н., директор Департаменту післяреєстраційного нагляду ДП «Державний експертний центр МОЗ України», м. Київ,  
**С.М. Антоняк**, ст.н.с., відділ вірусних гепатитів та СНІДу ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України»,  
**Л.І. Гетьман**, лікар-інфекціоніст відділення ВІЛ/СНІД клініки ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України»

Попередня наша публікація була присвячена несприятливим наслідкам фармакотерапії, а саме такому її прояву, як відсутність терапевтичної ефективності лікарських засобів. У цій публікації ми більш детально зупинимося на питанні невдачі антиретровірусної терапії, яку в жодному разі не можна вважати відсутністю ефективності антиретровірусних (АРВ) лікарських засобів (ЛЗ).

Одним із вирішальних чинників зниження захворюваності на ВІЛ/СНІД є забезпечення універсального доступу до антиретровірусної терапії (АРТ) усіх осіб, які живуть з ВІЛ та потребують відповідного лікування. Сталість національної відповіді на епідемію ВІЛ-інфекції забезпечується безперервними та якісними заходами, що включають:

- профілактику інфікування ВІЛ;
- виявлення ВІЛ-інфекції;
- ініціювання лікування;
- забезпечення максимально тривалої ефективної АРТ.

Доступність АРТ у нашій країні постійно зростає.

Метою АРТ є: максимальне пригнічення реплікації ВІЛ; відновлення функцій імунної системи; подовження життя ВІЛ-інфікованих та підвищення його якості; запобігання розвитку СНІД-індикаторних, ВІЛ-асоційованих захворювань і передачі ВІЛ. Терапевтична тактика має бути спрямована на вибір найефективнішої та найбезпечнішої схеми лікування з усіх доступних варіантів високоактивної комбінованої АРТ.

До інструментів, що забезпечують якість надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим особам та дають змогу оцінити результати лікування, належать:

- клінічний протокол, що ґрунтується на засадах доказової медицини;
- ефективна модель лікування, догляду та підтримки осіб, які живуть з ВІЛ;
- стандартизований лабораторний супровід для оцінки перебігу ВІЛ-інфекції та ефективності АРТ (рівень вірусного навантаження, кількість Т-лімфоцитів CD4 та ін.);
- навчання лікарів із питань проведення АРТ та моніторингу стану пацієнта;
- здійснення фармаконагляду та ін.

Відповідно до Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями на ЛЗ (ПР ЛЗ), дозволені для медичного застосування, затвердженого Наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898, лікар повинен надавати інформацію про будь-які ПР та/або відсутність ефективності (ВЕ) ЛЗ до ДП «Державний експертний центр МОЗ України» (далі – Центр).

Слід зазначити, що протягом останніх 5 років спостерігається тенденція до збільшення надходження карт-повідомлень (КП) про випадки побічних реакцій на АРВ ЛЗ (рисунок). Кількість КП про несприятливі наслідки АРВ ЛЗ, що надійшли до Департаменту післяреєстраційного нагляду (далі – Департамент) Центру у 2009 році, становила 301, у 2010 – 324, у 2011 – 387, у 2012 – 510, а у 2013 – 561.

Серед загалу КП про несприятливі наслідки АРВ ЛЗ, отриманих у 2013 р., у 10 випадках лікарі повідомляли про відсутність ефективності АРВ ЛЗ. Саме ці десять випадків стали предметом аналізу фахівців Департаменту Центру та експертів ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб імені Л.В. Громашевського НАМН України» і ДУ «Український центр контролю за соціально небезпеч-

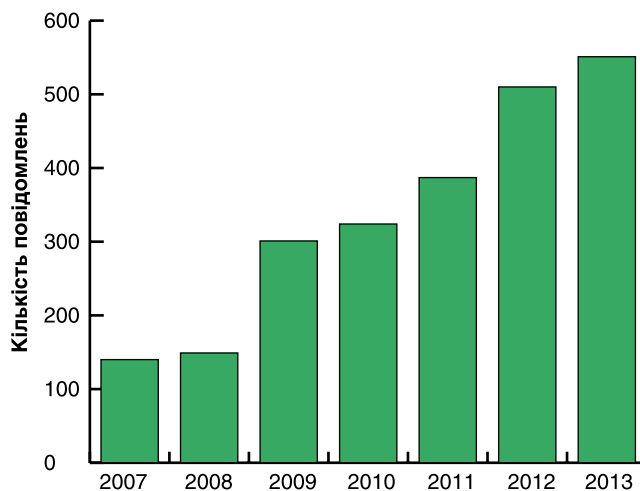


Рисунок. Динаміка надходжень спонтанних повідомлень про випадки побічних реакцій при застосуванні антиретровірусних лікарських засобів

ними хворобами МОЗ України», а також були розглянуті на нараді, що відбулася в МОЗ України.

У трьох із цих КП йшлося про відсутність ефективності АРВ ЛЗ класу нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ). У двох випадках йшлося про підозру на ВЕ тенофовіру (англ. tenofovir disoproxil fumarate, TDF), в одному – на ВЕ ламівудину (англ. 2',3'-dideoxy-3'-thiacytidine, ЗТС). У семи інших КП лікарі зазначали, що причиною ВЕ були АРВ ЛЗ, які належать до класу нунуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ): у чотирьох випадках була підозра на ВЕ ефавірензу (англ. efavirenz, EFV), у трьох – на ВЕ невірапіну (англ. nevirapine, NVP). У ВЕ підозрювалися лікарські засоби як вітчизняного, так і закордонного виробництва (таблиця).

### Проблеми, виявлені внаслідок аналізу отриманих КП

#### Невідповідні терміни надання КП

Згідно з п. 5.3 Порядку здійснення нагляду за ПР ЛЗ, повідомлення про випадок несерйозної ПР необхідно надати до Центру в 15-денний термін від моменту її виникнення. Згідно з п. 5.4 цього ж Порядку, повідомлення про випадок серйозної ПР, ВЕ та ПР з летальним наслідком слід надати не пізніше 48 год від моменту їх розвитку. Усі десять КП про відсутність ефективності АРВ ЛЗ надійшли до Центру зі значним запізненням: від 6 місяців до 1 року.

#### Якість інформації, представленої у КП

**Діагноз.** У всіх 10 КП, було зазначено лише загальний код основного діагнозу (В.20). Лікарі не зазначали наявності у пацієнта ВІЛ-асоційованих, СНІД-індикаторних та супутніх захворювань і станів.

**Лікарські засоби.** В усіх КП не було зазначено супутніх ЛЗ, що застосовувалися одночасно з АРВ ЛЗ. В одній КП було зазначено лише два АРВ ЛЗ зі схеми комбінованої антиретровірусної терапії, хоча стандартна схема такої терапії має включати не менше трьох АРВ ЛЗ.

**Почерк.** У двох КП виявилось неможливим прочитати у повному обсязі те, що написав лікар. Наголошуємо, що *відсутність необхідної для аналізу інформації чи неможливість її прочитати ускладнює загальну оцінку динаміки процесу і клінічного стану пацієнта.*

**Необ'єктивність оцінки причинно-наслідкового зв'язку між клінічною ситуацією та ступенем причетності до неї підозрюваного ЛЗ.** Причиною цього може бути або ототожнювання лікарями понять «відсутність ефективності ЛЗ» та «відсутність очікуваного ефекту від лікування» при проведенні комбінованої АРТ

(так звана «невдача лікування»), або ж хибні підходи до встановлення причинно-наслідкового зв'язку між клінічною ситуацією та причетністю до неї окремого ЛЗ чи декількох ЛЗ.

У зв'язку з виявленою проблемою, на думку авторів статті, необхідно ще раз нагадати читачеві про методику визначення причинно-наслідкового зв'язку між клінічною ситуацією та підозрюваним ЛЗ.

На сьогодні є кілька методик, що використовуються для визначення причинно-наслідкового зв'язку між ПР та підозрюваним ЛЗ. Найбільш вживаною у світі та в Україні є *якісна методика*, рекомендована Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ). Вона також може бути використана і для визначення причинно-наслідкового зв'язку між ВЕ та підозрюваним ЛЗ. За цією методикою причинно-наслідковий зв'язок визначається за таким критеріями:

- наявність зв'язку в часі між розвитком ПР та застосуванням підозрюваного ЛЗ;
- неможливість чи можливість пояснення ПР наявними захворюваннями, впливом інших факторів або хімічних сполук;
- регрес проявів ПР після відміни підозрюваного ЛЗ;
- повторне виникнення ПР після повторного застосування ЛЗ.

Згідно з якісною методикою ВООЗ, ступінь причетності ЛЗ до виникнення ПР може бути більш або менш вираженою. Розрізняють такі **категорії причинно-наслідкового зв'язку:**

- визначений (достовірний);
- імовірний;
- можливий;
- сумнівний;
- такий, що не підлягає класифікації, тобто зв'язок між ПР та застосуванням підозрюваного ЛЗ відсутній.

**Визначений** (англ. certain) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ встановлюється у випадку, якщо клінічні прояви ПР, включаючи зміни лабораторних показників, пов'язані у часі з прийомом ЛЗ, не можуть бути пояснені супутніми захворюваннями, прийомом інших ЛЗ або впливом хімічних речовин, зменшуються або зникають у відповідь на відміну ЛЗ та знову виникають під час повторного призначення ЛЗ. Ключова ознака цього ступеня причетності ЛЗ до виникнення ПР – *повторення реакції після повторного призначення ЛЗ.*

**Імовірний** (англ. probable) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ встановлюється у випадку, коли клінічні прояви ПР, включаючи зміни лабораторних показників, пов'язані у часі з прийомом ЛЗ, не можуть бути пояснені супутніми захворюваннями, прийомом

Таблиця. Загальна інформація щодо підозрюваних у відсутності ефективності антиретровірусних лікарських засобів (2013 р.)

Назва підозрюваного лікарського засобу за міжнародною непатентованою назвою	Клас антиретровірусних лікарських засобів	Кількість карт-повідомлень
Тенофовір (TDF)	Нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	2
Ламівудин (ЗТС)		1
Ефавіренз (EFV)	Нунуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази	4
Невірапін (NVP)		3

інших ЛЗ або впливом хімічних речовин, зменшуються або зникають у відповідь на відміну ЛЗ, однак ЛЗ повторно не призначався. Ключова ознака цього ступеня причинно-наслідкового зв'язку – **прояви ПР зникли або регресують після відміни ЛЗ.**

**Можливий** (англ. possible) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ встановлюється у випадку, коли клінічні прояви ПР, включаючи зміни лабораторних показників, пов'язані у часі з прийомом ЛЗ, можуть бути пояснені супутніми захворюваннями або прийомом інших ЛЗ чи впливом хімічних речовин; інформація про реакцію на відміну ЛЗ недостатня або незрозуміла. Ключова ознака цього ступеня причинно-наслідкового зв'язку – **клінічні прояви ПР можуть бути пояснені не тільки застосуванням підозрюваного ЛЗ, але й іншими причинами.**

**Сумнівний** (англ. unlikely) причинно-наслідковий зв'язок між ПР та ЛЗ встановлюється, коли немає чіткого зв'язку у часі між ПР та прийомом ЛЗ. Клінічна картина, що виникла, може бути пояснена супутніми захворюваннями, використанням інших ЛЗ або впливом хімічних речовин. Ключова ознака цього ступеня причинно-наслідкового зв'язку – **кілька факторів можуть бути причиною виникнення клінічної ситуації.**

**Відсутність причинного зв'язку** (англ. unrelated) встановлюється, коли клінічні прояви явища, включаючи лабораторні показники, не пов'язані у часі з прийомом ЛЗ; є чіткі докази відсутності причинного зв'язку цієї небажаної реакції з прийомом препарату. Ключова ознака – **неможливо оцінити ступінь причетності ЛЗ до клінічної картини за наявною інформацією.**

Аналіз показав, що у шести КП було встановлено імовірний, у двох – можливий та ще у двох – сумнівний причинно-наслідковий зв'язок між ВЕ та застосуванням одного АРВ ЛЗ, що входив до схеми комбінованої антиретровірусної терапії. Тобто лише у чотирьох випадках лікарі допускали, що наявність супутніх захворювань та застосування інших ЛЗ могли також стати причиною виникнення ВЕ. Більшість лікарів (шестеро) встановили імовірний причинно-наслідковий зв'язок. Це означає відсутність у них сумнівів щодо того, що супутні захворювання та застосування інших ЛЗ не були причиною клінічного стану.

Відомо, що без додаткових методів дослідження, зокрема визначення резистентності ВІЛ до лікарського засобу, неможливо виокремити АРВ лікарський засіб зі схеми комбінованої АРТ і стверджувати, що саме він є неефективним. Необхідно зауважити, що в Україні доступні дослідження резистентності ВІЛ до АРВ ЛЗ. Тому незрозуміло, якими критеріями керувалися лікарі при встановленні причинно-наслідкового зв'язку (особливо ймовірного) між підозрюваним ЛЗ та ВЕ.

**Отже, при проведенні аналізу КП щодо відсутності ефективності виявилось, що основною проблемою є підозра лікарів на відсутність ефективності окремого АРВ ЛЗ, а не всієї схеми АРТ.**

Слід чітко розуміти, чим же є ВЕ ЛЗ. Це питання було висвітлено в попередній статті. Нагадаємо, що, згідно з дефініцією словника з фармаконагляду (Dictionary of Pharmacovigilance by Amer Alghabban), відсутність ефективності – це неочікувана неспро-

можність ЛЗ спричинити очікувану фармакологічну дію. Іншими словами, відсутність ефективності ЛЗ – це ситуація, коли ЛЗ був застосований для лікування чи профілактики захворювання згідно з інструкцією для його медичного застосування, проте не спричинив очікуваного ефекту.

Раціональна АРТ передбачає, що лікування ВІЛ-інфекції відбувається при застосуванні комбінованої схеми (зазвичай трьохкомпонентної). Ефективність АРТ оцінюється за вірусологічними, імунологічними та клінічними показниками.

У вітчизняному клінічному протоколі АРТ зазначено, що при її застосуванні може статися невдача – вірусологічна, імунологічна, клінічна, а також синдром відновлення функції імунної системи, – що не слід розцінювати як невдачу лікування.

Як ми вже зауважили вище, за даними всіх КП про відсутність ефективності АРВ ЛЗ підозра щодо ВЕ стосувалася лише одного препарату зі схеми АРТ. У зв'язку із цим виникає питання: згідно з якими критеріями лише один ЛЗ зі схеми АРТ міг стати причиною ВЕ?

У міжнародній практиці та в національному протоколі АРТ використовується дефініція «невдача лікування», яка оцінюється згідно з цілями АРТ та із застосуванням відповідних критеріїв як вірусологічна, імунологічна та клінічна невдача.

Прямим методом оцінки ефективності АРТ є вірусологічний – через визначення вірусного навантаження ВІЛ. Метою АРТ є досягнення рівня вірусного навантаження нижче порога чутливості тест-системи, а саме менше 40 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми через 24 тижні будь-якої схеми АРТ, згідно з положеннями національного клінічного протоколу та міжнародними стандартами.

Необхідно звернути увагу, що оцінка імунологічної ефективності АРТ здійснюється за кількістю Т-лімфоцитів CD4 в 1 мкл крові через 48 тижнів АРТ. Висновки щодо клінічної ефективності АРТ також здійснюються через 48 тижнів АРТ.

При цьому для прийняття рішень щодо подальшої клінічної тактики імунологічну та клінічну невдачу обов'язково слід підтверджувати саме вірусологічним методом, за допомогою визначення вірусного навантаження ВІЛ, оскільки він є прямим та пріоритетним серед трьох зазначених вище.

Якщо констатовано вірусологічну невдачу АРТ, слід брати до уваги усі фактори, що можуть її спричинити.

Недаремно правильною є саме дефініція «невдача лікування», а не «відсутність ефективності ЛЗ», оскільки вірусологічна невдача не може бути критерієм оцінки наявності чи відсутності ефективності будь-якого окремого АРВ ЛЗ зі схеми комбінованої АРТ.

*Ефективність АРТ* залежить від комплексу чинників:

- самого вірусу (при цьому слід брати до уваги можливість інфікування резистентним варіантом вірусу);
- пацієнта (прихильності до лікування, особливостей метаболічних процесів організму, наявності ВІЛ-асоційованих, СНІД-індикаторних та супутніх захворювань і станів);

- ЛЗ, що одночасно застосовуються для лікування пацієнта, внаслідок можливих несприятливих взаємодій між ними та АРВ ЛЗ;
- багатьох інших чинників, що можуть впливати на ефективність схеми комбінованої АРТ.

Підсумовуючи зазначене вище, ще раз необхідно звернути увагу на те, що невдача АРТ не може отожнюватися з відсутністю ефективності окремо взятого АРВ ЛЗ та бути підґрунтям для надання картиповідомлення про відсутність ефективності ЛЗ. Використання комбінованої АРТ потребує особливої уваги до взаємодії АРВ ЛЗ, тому критичним є застосування саме стандартних схем АРТ для мінімізації несприятливих взаємодій таких ЛЗ.

### **Проведення АРТ із відхиленнями від клінічного протоколу**

В одному з випадків лікар, зробивши висновок щодо імунологічної неефективності ламівудину в схемі тенофовір + ламівудин + ефавіренз, здійснив зміну НІЗТ-основи схеми АРТ на іншу комбінацію двох НІЗТ, а саме: тенофовір + абакавір (англ. abacavir, АВС), що суворо не рекомендовано клінічним протоколом через відому несприятливу внутрішньоклітинну взаємодію тенофовіру та абакавіру, яка дійсно може погіршувати імунологічну відповідь на АРТ. При цьому попередня схема АРТ (тенофовір + ламівудин + ефавіренз) була вірусологічно ефективною і здійснювати її зміну на будь-яку іншу схему АРТ в цьому випадку було недоцільно. Адже така зміна схеми АРТ може погіршити стан здоров'я пацієнта і дійсно стати надалі причиною невдачі АРТ.

У випадку встановлення вірусологічної невдачі АРТ слід дослідити резистентність ВІЛ до АРВ ЛЗ, включених до схеми терапії, якщо це дослідження доступне. Це дасть змогу встановити, до якого (яких) саме ЛЗ виникла резистентність ВІЛ. Лише в такий спосіб можна виокремити зі схеми АРТ підозрюваний (підозрювані) ЛЗ та стверджувати, що він (вони) є неефективним (неефективними) через відсутність чутливості до нього (них) ВІЛ.

У зв'язку із зазначеним вище, на особливу увагу заслуговує ламівудин. Відповідно до клінічного протоколу, навіть після визначення резистентності ВІЛ до ламівудину слід продовжувати застосовувати його у схемі АРТ другого ряду. Це зумовлено тим, що, з одного боку, за наявності ламівудину підтримується мутація вірусу М184V, що асоціюється зі зменшенням реплікативної спроможності ВІЛ, зниженням його «фітнесу», а з другого – збільшується чутливість ВІЛ до інших компонентів схеми АРТ, а саме аналогів тимідину (зидовудин [англ. azidothymidine, AZT]) та тенофовіру. Тому у лікаря немає підстав підозрювати ВЕ ламівудину у випадку невдачі АРТ.

Були виявлені інші випадки зміни схеми АРТ, які відбувалися всупереч протоколу. Наприклад, АРВ ЛЗ класу ННІЗТ (невірапін) у схемі АРТ першого ряду замінювали на АРВ ЛЗ того ж класу ННІЗТ (ефавіренз) у схемі АРТ другого ряду, що не відповідає чинному клінічному протоколу. Необхідно звернути увагу

на таке: якщо лікар дійшов висновку про невдачу схеми АРТ першого ряду на основі ННІЗТ, він повинен був здійснити зміну на схему АРТ другого ряду на основі підсиленого інгібітора протеази.

Після аналізу отриманих карт-повідомлень постає питання щодо практичного вибору схеми АРТ першого ряду для «наївного» пацієнта. Слід з'ясувати, чому АРТ була розпочата саме з призначення альтернативної схеми лікування, наприклад: NVP + TDF + ЗТС. Застосована комбінація NVP + TDF може бути причиною виникнення ранньої імунологічної та вірусологічної невдачі АРТ, що вказано у чинному клінічному протоколі.

### **Оцінка імунологічної неефективності**

Згідно з клінічним протоколом, оцінка імунологічної ефективності АРТ здійснюється за кількістю Т-лімфоцитів CD4 в 1 мкл крові через 48 тижнів АРТ.

В одній із 10 КП імунологічна неефективність оцінювалася через 6 місяців лікування, а не через 12 місяців, як зазначено у національному клінічному протоколі. У трьох КП лікарі стверджували, що у пацієнта виникла імунологічна неефективність, однак не зазначали, чи підтверджувалася вона рівнем вірусного навантаження.

### **Оцінка вірусологічної неефективності АРТ при рівні вірусного навантаження ВІЛ < 1000 копій РНК ВІЛ/мл плазми**

Згідно з клінічним протоколом, якщо кількість копій вірусу становить < 1000 при визначенні вірусного навантаження, це дослідження потрібно повторити, особливо коли раніше було досягнуто ефекту від АРТ, підтвердженого рівнем вірусного навантаження нижче порога чутливості тест-системи (< 40 копій РНК ВІЛ/мл плазми). Однак у двох КП лікарі зазначали вірусологічну неефективність, коли вірусне навантаження було < 1000 копій, при цьому повторно цей показник не досліджувався.

### **Проблема прихильності до АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів**

За результатами аналізу КП, у чотирьох випадках відсутність імунологічної та вірусологічної ефективності могла бути зумовлена нерегулярним застосуванням АРТ чи припиненням (тимчасовим, тривалим) застосування АРВ ЛЗ. У таких випадках необхідно з'ясувати ступінь прихильності пацієнтів до АРТ як причини невдачі АРТ.

### **Підходи до вирішення виявлених проблем Імунологічна невдача**

Як уже зазначалося, є коректною саме ця дефініція, а не «імунологічна неефективність». *Імунологічна невдача* – це нездатність підвищити рівень Т-лімфоцитів CD4 більше 50 кл/мкл протягом першого року АРТ за умови максимального пригнічення реплікації вірусу. Імунологічна відповідь на АРТ може залежати від багатьох чинників (наприклад: дуже низька кількість Т-лімфоцитів CD4 на початку АРТ; ко-інфекція ВІЛ/туберкульоз; вік старше

60 років; втрата регенеративного потенціалу імунної системи; індивідуальна здатність до відновлення імунної системи). Слід зазначити, що імунологічна відповідь значно відстає від вірусологічної. При підозрі на імунологічну невдачу АРТ особливу увагу слід звернути на прийом супутніх ЛЗ, що потенційно можуть спричинити лейкопенію (наприклад, інтерферон, кортикостероїди), та інші причини лейкопенії. Якщо кількість Т-лімфоцитів CD4 не підвищилася до 50 клітин/мкл за 48 тижнів АРТ, але терапія є вірусологічно ефективною, випадок потребує ретельної оцінки причин імунологічної невдачі лікування, направлення пацієнтів до медичного закладу вищого рівня для консультування та можливої реалізації індивідуального підходу. Доцільність зміни схеми АРТ за критеріями імунологічної невдачі при вірусологічній ефективності АРТ не є доведеною. У чотирьох проаналізованих КП, у яких ішлося про зміну схеми АРТ на підґрунті висновку про імунологічну невдачу, навіть не було вказано даних щодо вірусологічної відповіді на лікування.

### Вірусологічна невдача

Показник рівня вірусного навантаження ВІЛ < 1000 копій/мл, отриманий одноразово, не може бути підґрунтям для висновків про вірусологічну невдачу АРТ або виникнення стійкого штаму вірусу. Такий результат може бути зумовлений як технічними варіаціями при виконанні досліджень, так і біологічними факторами, пов'язаними з реплікацією вірусу. Відповідно до чинного клінічного протоколу, дослідження вірусного навантаження слід повторити через 2-4 тижні. За отриманими результатами слід робити висновки, однак не щодо вірусологічної неефективності окремого АРВ ЛЗ, а про наявність чи відсутність вірусологічної невдачі АРТ.

### Прихильність до АРТ у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Прихильність до терапії означає, що пацієнт свідомо, ретельно та постійно *дотримується режиму лікування*, а саме:

- вчасно приймає ліки у необхідних, призначених лікарем, комбінаціях та дозах;
- дотримується рекомендацій щодо кратності прийому ліків;
- дотримується рекомендацій стосовно дієти.

У зв'язку з тим, що АРТ – це позитивний прийом препаратів, питання прихильності залишається серйозним викликом як для самого пацієнта, так і для системи надання допомоги. Субоптимальна прихильність до лікування призводить до зниження відповіді на лікування, створює умови для розвитку резистентності ВІЛ до АРВ препаратів.

*Низька прихильність може бути наслідком певних чинників* – з боку пацієнта та його найближчого оточення, з боку системи надання медичної допомоги та організації супроводу АРТ, а також пов'язаних зі схемою АРТ:

- недостатня підготовка хворого до лікування;
- застосування складної схеми лікування;

- виникнення неприйнятних для хворого побічних реакцій на АРВ ЛЗ;
- депресія та інші розлади психічного стану;
- активне вживання психоактивних речовин;
- відсутність доступу до психологічної підтримки та адекватної медичної і соціальної допомоги;
- переривання у постачанні медикаментів;
- недостатній рівень знань у медичних та соціальних працівників щодо проблеми формування та підтримки прихильності до лікування.

Роботу з формування та підтримки прихильності слід проводити як до, так і після початку АРТ, протягом усього часу лікування. Потрібно пам'ятати, що з часом рівень прихильності може змінюватися. Згідно з досвідом, більшість осіб, що живуть із ВІЛ, принаймні одноразово демонструють низьку прихильність до терапії. Поширення стійкого до ліків вірусу підвищує ймовірність передачі резистентності до нових ВІЛ-інфікованих осіб, що ускладнюватиме їхнє лікування. Низький рівень прихильності корелює з підвищеним ризиком прогресування захворювання. За підозри на неефективність АРТ насамперед слід звернути увагу на проблеми з прихильністю та визначити шляхи її підвищення. Якщо опитування показує низьку або помірну прихильність пацієнта, ситуація потребує термінового втручання, визначення чинників, що перешкоджають високому рівню прихильності, та шляхів подолання виявлених проблем. При цьому найважливішим фактором є дружба, без осуду форма опитування щодо схеми лікування, здатності ідентифікувати ЛЗ, вживані пацієнтом, режим лікування. Моніторинг візитів пацієнта до закладу охорони здоров'я, підрахунок таблеток також слід використовувати для оцінки прихильності на додаток до опитування пацієнта.

### Підсумки проведеного аналізу

– Невдачу АРТ не можна ототожнювати з ВЕ окремо взятого АРВ ЛЗ.

– При наданні лікарем висновку про невдачу лікування і вирішенні питання щодо корекції схеми АРТ слід оцінити вплив різних чинників, насамперед – прихильності пацієнта до лікування.

– Є необхідність проведення навчання лікарів із питань невдачі АРТ та антиретровірусної резистентності ВІЛ у межах тематичного удосконалення (не менше 38/39 годин).

– У випадку виникнення ПР при проведенні АРТ, особливо якщо ПР стала причиною заміни у схемі АРТ, необхідно якісно заповнити КП та вчасно надати її до Центру.

– У графі КП «Супутні ЛЗ» слід зазначити абсолют-но усі ЛЗ, які пацієнт приймав разом із АРВ ЛЗ.

– У КП слід зазначити не лише основне, а й супутні захворювання.

– Коли йдеться про АРТ, застосовується не один, а зазвичай три ЛЗ. Тому якщо лікар вважає, що невдача комбінованої АРТ зумовлена все ж таки її схемою, про це слід зазначити у КП. Тобто в графі «Підозрюваний лікарський засіб (ПЛЗ)» слід зазначити усі ЛЗ, що входять до схеми АРТ. Не виключено, що в такий спосіб

вдається виявити схеми АРТ, при яких найбільш часто виникали невдачі лікування, та ініціювати зміни стандартів лікування хворих із ВІЛ-інфекцією.

– Несприятливі наслідки лікування має проаналізувати насамперед сам лікар, а у разі потреби – із залученням відповідального за здійснення фармаконагляду в закладі охорони здоров'я. У разі підозри на причетність ЛЗ до невдачі терапії такий аналіз має бути проведений з урахуванням властивостей ЛЗ, а також якості надання медичної допомоги. Лише після того, як буде встановлено причетність лікарського засобу (засобів) до клінічної ситуації та ступінь цієї причетності, слід заповнювати КП.

– Зважаючи на великий обсяг інформації, яку потрібно зазначати у КП, більш прийнятною є електронна форма КП, яка знаходиться:

- на сайті Центру [www.dec.gov.ua](http://www.dec.gov.ua) у розділі «Фармаконагляд», у рубриці «Карта-повідомлення про ПР ЛЗ»;

- на офіційному сайті МОЗ України за адресою [www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=7451](http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=7451) у розділах «Нормативно-правова база», Наказ № 898 від 27.12.2006 р., та «Державний реєстр лікарських засобів» (у правому верхньому кутку рядок «Карта-повідомлення про ПР ЛЗ для лікарів та заявників» у інтерактивному форматі);

- у Додатку 7 Державного формуляра лікарських засобів (інформаційно-пошукова система).

– У зв'язку з виявленими проблемами в 2014 р. планується проведення тренінгів із питань здійснення фармаконагляду для лікарів, які займаються профілактикою та лікуванням ВІЛ/СНІДу, із залученням фахівців із фармаконагляду (Департаменту Центру та регіональних відділень з фармаконагляду) та провідних фахівців із лікування ВІЛ/СНІДу.