

DINAMICA INDICILOR CLINICI ȘI PARACLINICI SUB ACȚIUNEA REGIMURILOR ANTIRETROVIRALE DE LINIA ÎNTÂI ÎN REPUBLICA MOLDOVA

**Pavel MICȘANSCHI¹, Ina BÎSTRITȚHI¹, Irina RUSSU¹, Stela COJOCARU¹, Mirabela MAXIMCIUC¹,
Iurie CLIMAȘEVȘCHI², Angela NAGÎȚ², Tiberiu HOLBAN¹**

¹ Catedra de boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, IP USMF Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova,

² IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

În ultimii ani, diferite regimuri TARV sunt disponibile pentru tratamentul pacienților HIV+, demonstrându-și eficacitatea și siguranța în studii clinice. Evaluarea indicilor clinici și paraclinici sub acțiunea regimurilor TARV de linia I. A fost efectuat un studiu descriptiv (retrospectiv) pe un eșantion de 120 de pacienți, fiind incluși cei cu infecția HIV depistați primar, care au inițiat TARV de linia I, „naivi” cu vârsta medie de 32 de ani. Schemele TARV inițiate au fost: TDF/FTC/EFV - 91 de pacienți, TDF/3TC/EFV - 13, 3TC/NVP/d4T - 5, AZT/3TC/EFV - 7, AZT/3TC/NFV - 1, AZT/3TC/NVP - 3. Acești pacienți au fost supuși monitorizării virologice, imunologice și clinice timp de 1, 2 și 3 ani de tratament. Din cei 120 de pacienți, 54 (45%) aveau vârsta sub 30 de ani, iar în 83% infecția a fost transmisă pe cale sexuală. Din toți pacienții, 68 s-au adresat tardiv, dintre care 18 au fost depistați în stadiul SIDA. Infecțiile oportuniste predominante au inclus candidoza orofaringiană la 64 de pacienți, tuberculoza pulmonară la 17, Herpes Zoster la 10, Wasting sindrom la 20, encefalopatia HIV la un bolnav și TBC la 17 persoane. Comorbiditățile determinate au fost: hepatita cronică virală B la 14 pacienți, hepatita cronică virală B+C - la 1 (0,83%), hepatita cronică virală C la 24 de bolnavi. Printre

bolile concomitente au fost incluse afecțiunile tractului respirator la 24 de pacienți și afecțiunile tractului digestiv la 35 de pacienți. Studiul a arătat necesitatea unor măsuri pentru îmbunătățirea diagnosticului și inițierea la timp a TARV, precum și importanța aderenței pacienților la terapie pentru a optimiza rezultatul tratamentului, a îmbunătăți calitatea vieții și a reduce transmiterea virusului HIV.

Cuvinte-cheie: TARV-tratament antiretroviral, HIV- virusul imunodeficienței umane

Summary

The dynamics of clinical and paraclinical indices under the action of first-line antiretroviral regimes in the Republic of Moldova

In the last years, various ART regimens are available for the treatment of HIV+ patients, which have shown efficiency and safety in clinical trials. Objective of the study - Evaluation of clinical and paraclinical indices on of first-line ART regimens. A descriptive (retrospective) study described on 120 patients, eligible for the study being primary detected HIV infection who started first-line ART, with age average of 32 years. ART regimens initiated were: TDF/FTC/EFV-91 patients, TDF/3TC/EFV-13, 3TC/NVP/d4T-5, AZT/3TC/EFV-7, AZT/3TC/

NFV-1, AZT/3TC /NVP-3 being monitored virologically, immunologically and clinically for 1, 2, 3 years of treatment. Out of the 120 patients, 54 (45%) were up to 30 years, out of which 83% had the infection transmitted sexually. Out of all the patients, 68 was late presented, out of which 18 were detected in the AIDS stage. Opportunistic infections mainly present were: oropharyngeal candidiasis in 64, pulmonary tuberculosis in 17, Herpes Zoster in 10, Wasting syndrome in 20, encephalopathy HIV-1, TB-17. Detected comorbidities were: chronic viral hepatitis B in 14, chronic viral hepatitis B+C – in 1 (0.83%), chronic viral hepatitis C – 24 patients. Diagnosed concomitant diseases of the respiratory tract - 24 patients, concomitant diseases of the digestive tract - 35 patients. The study showed the necessity of early identification and promptly initiation of ART, patient adherence to therapy so as to optimize treatment outcome and contribute to quality of life and reduction of HIV transmission.

Keywords: ART - antiretroviral treatment, HIV - human immunodeficiency virus

Резюме

Динамика клинических и параклинических показателей при лечении антиретровирусными схемами первой линии в Республике Молдова

В последние годы для лечения ВИЧ-положительных пациентов доступны различные схемы АРТ, которые продемонстрировали эффективность и безопасность в клинических исследованиях. Цель работы. Оценка клинических и параклинических показателей на основе схем АРТ первого ряда. Описательное (ретроспективное) исследование было проведено на 120 пациентах, признанных подходящими для участия в исследовании пациентов с первично выявленной ВИЧ-инфекцией, начавших АРТ первой линии, со средним возрастом 32 года. Были начаты схемы: пациенты с TDF/FTC/EFV-91, TDF/3TC/EFV-13, 3TC/NVP/d4T-5, AZT/3TC/EFV-7, AZT/3TC/NFV-1, AZT/3TC/NVP которые были обследованы вирусологически, иммунологически и клинически в течение 1, 2, 3 лет лечения. Из 120 больных 54 (45%) были в возрасте до 30 лет, из них у 83% инфекция передавалась половым путем. Из всех больных 68 обратились поздно, из них у 18 выявлена стадия СПИДа. Из оппортунистических инфекций преимущественно были выявлены: орофарингеальный кандидоз - у 64, туберкулез легких - у 17, опоясывающий герпес - у 10, синдром истощения - у 20, энцефалопатия ВИЧ-1, туберкулез-17. Из сопутствующих заболеваний: хронический вирусный гепатит В - у 14, хронический вирусный гепатит В+С - у 1 (0,83%), хронический вирусный гепатит С - у 24 больных. инфекций дыхательных путей - 24 больных, сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта - 35 больных. Исследование показало необходимость принятия мер по улучшению диагностики и своевременному началу АРТ, приверженности пациентов к терапии с целью оптимизации результатов лечения и повышение качество жизни и снижению передачи ВИЧ.

Ключевые слова: АРТ – антиретровирусная терапия, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека.

Introducere

Infecția HIV rămâne o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. La sfârșitul anului 2022, se înregistrau 39,0 milioane [33,1–45,7 milioane] de persoane care trăiau cu HIV, dintre care două treimi (25,6 milioane) se aflau în Regiunea OMS Africa. În anumite țări, se observă tendințe în creștere ale noilor cazuri de infecție cu HIV, în timp ce anterior se înregistra o scădere a acestora. În 2022, 630 000 [480 000–880 000] de persoane au decedat din cauza unor afecțiuni legate de HIV, iar 1,3 milioane [1,0–1,7 milioane] de persoane au contractat infecția cu HIV. Cu toate acestea, având acces la prevenirea, diagnosticarea și tratamentul HIV, inclusiv pentru infecțiile oportuniste, infecția cu HIV a devenit o afecțiune cronică gestionabilă, permițând pacienților să ducă o viață calitativă și îndelungată [6, 10].

În Republica Moldova, în anul 2022, au fost înregistrate 929 de cazuri noi de infecție HIV+, iar în total, de la începutul pandemiei până la 31 decembrie 2022, în țară au fost înregistrate 16,106 cazuri HIV+, dintre care 58% sunt bărbați, iar 46% provin din mediul urban. Majoritatea persoanelor depistate cu infecția HIV sunt persoane tinere de vârstă reproductivă, active sexual. Incidența infecției cu HIV la 100 000 populație în anul 2022 a fost de 29,78 cazuri (față de 25,55 cazuri în 2021). În evidența activă erau 9.194 persoane, în TARV se aflau 7.857 persoane HIV+. La finele anului 2022, rata aderenței la TARV, după 12 luni de la inițierea tratamentului, a constituit circa 82%, comparativ cu anul 2021 când a fost de 81% [8].

În ultimii ani, s-au dezvoltat mai multe regiuni antiretrovirale pentru tratamentul pacienților infectați cu HIV, care și-au demonstrat eficacitatea și siguranța în studiile clinice. Pe baza acestor studii clinice, ghidurile de practică clinică oferă recomandări bazate pe dovezi cu privire la schemele optime de TARV la pacienții naivi infectați cu HIV [4].

Cu toate că studiile clinice sunt principala sursă de informații pentru luarea deciziilor cu privire la prescrierea regimurilor ARV, generalizarea constatărilor lor este limitată la pacienții cu afecțiuni asociate, cum ar fi imunodepresia severă, vârsta înaintată sau comorbiditățile, care sunt foarte diferite de populația țintă care va primi aceste regimuri în practica clinică. Prin urmare, este necesar să se coreleze constatările lor cu datele clinice din „lumea reală”, cum ar fi cele obținute din studiile de cohortă [13, 15]. TARV este eficient în reducerea transmiterii sexuale a virusului HIV la pacienții care au suprimat încărcăturile virale. Obiectivele TARV sunt suprimarea replicării HIV, restabilirea funcției imune și ameliorarea calității vieții persoanelor care trăiesc cu HIV [11, 12, 14].

Câteva studii de cohortă au comparat eficacitatea regimurilor antiretrovirale de primă linie. Au fost publicate studii de cohortă care implică un număr rezonabil de subiecți care includ inhibitori de integrază. Cu toate acestea, majoritatea acestor studii s-au concentrat pe un singur preparat sau pe compararea unui singur inhibitor de integrază versus efavirenz. În plus, aceste studii nu oferă informații despre recuperarea imunologică, cu excepția unui studiu care a analizat creșterea absolută a numărului de celule CD4 în contextul a două regimuri ART [3, 5, 9].

Două studii ample s-au concentrat investigarea toxicității regimurilor ARV, dar acestea s-au limitat la inhibitorii integrazei și au analizat doar întreruperea tratamentului din cauza reacțiilor adverse la TARV, fără a furniza informații despre tipurile de toxicități care au condus la întreruperea tratamentului [2, 7].

Principalele obiective ale tratamentului anti-retroviral includ obținerea unui răspuns virusologic susținut, recuperarea clinică și îmbunătățirea imunologică a persoanelor infectate cu HIV [1].

Rata aderenței la TARV trebuie menținută la un nivel de 95% pentru a optimiza rezultatele tratamentului cu menținerea supresiei virale nedetectabile. S-a confirmat că aderența slabă la medicație este un factor de risc important pentru dezvoltarea tulpinilor HIV rezistente la TARV, care pot fi transmise altor persoane și pot duce la probleme grave de sănătate publică [16].

Scopul acestei cercetări a constat în evaluarea eficacității terapiei antiretrovirale și a factorilor asociați acesteia, în dependență de schema TARV utilizată și dinamica indicilor clinici și paraclinici sub influența regimurilor antiretrovirale de linia I.

Materiale și metode

A fost efectuat un studiu descriptiv pe un lot de 120 de pacienți (dintre care 59 (49,17%) au fost femei și 61 (50,83%) - bărbați) în perioada anilor 2015-2018, care au inițiat TARV în IMSP Spitalul de Dermatologie și Maladii Comunicabile, secția de tratament HIV/SIDA și în cadrul cabinetului teritorial de supraveghere medicală și tratament antiretroviral. Datele au fost colectate din fișele medicale și au inclus următorii indicatori: sexul pacienților, vârsta, calea de transmitere a infecției HIV, stadiul bolii, infecțiile oportuniste și comorbiditățile, datele paraclinice ce au manifestat date reprezentative și remarcante atât la depistare, cât și la inițierea tratamentului antiretroviral. S-au analizat schemele de TARV utilizate și aderența pacienților pe parcursul a trei ani de tratament. Au fost considerați eligibili pentru studiu pacienții cu infecția HIV/SIDA depistați primar ce au inițiat TARV de linia I „naivi” cu vârsta cuprinsă între 18 și 65 de

ani (vârsta medie fiind de 32 de ani). Au fost excluse persoanele cu patologii psihiatrice, femeile gravide, copiii și cei cu vârsta peste 65 de ani. Datele aferente examinării au fost colectate la depistarea infecției HIV sau la momentul adresării primare, la inițierea TARV cu câteva scheme: Tenofovir/Emtricitabine/Efavirenz (TDF/FTC/EFV)- 91 (75,83%) pacienți, Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz (TDF+3TC+EFV) – 13 (10,83%) pacienți, Lamivudine/Nevirapine/Stavudine (3TC/NVP/d4T) – 5 (4,17%) pacienți, Zidovudine/Lamivudine/Efavirenz (AZT/3TC/EFV)- 7 (5,83%) pacienți, Zidovudine/Lamivudine/Nelfinavir (AZT/3TC/NFV) – 1 (0,83%) pacient, Zidovudine/Lamivudine/Nevirapine (AZT/3TC/NVP)– 3 (2,50%) pacienți, care au fost monitorizați timp de 1, 2, 3 ani de tratament. Pentru examinarea participanților în studiu au fost utilizate metode de investigații imunologice, serologice, molecular-biologice (PCR), metode biochimice. Metodele diagnostice de laborator performante permit determinarea unor indicii și date veridice. Materialul colectat a fost prelucrat statistic cu ajutorul programelor MedCalc și Microsoft Office Excell, Word, 2010-2019.

Eficacitatea TARV a fost definită ca un răspuns virusologic susținut prin PCR-ARN cantitativ plasmatic < 50 copii/ml la șase luni după inițierea tratamentului. Eficiența TARV în reconstrucția imunologică a fost evaluată la creșterea nivelurilor CD4 mai mult de 30% după 12 luni de monitorizare TARV.

Rezultate

Din cei 120 de pacienți, 54 (45%) aveau vârsta până la 30 de ani, dintre care 83% au dobândit infecția prin transmitere sexuală, iar 17% prin utilizarea drogurilor injectabile. Din totalul pacienților, 68 (56,66%) s-au adresat tardiv, iar 18 (15%) au fost depistați în stadiul clinic SIDA (*tabelul 1*). Datele prezentate în tabel au arătat o probabilitate statistică semnificativă la pacienții cu stadiile imuno-clinice A și B (P=0.03), ceea ce denota că întârzierea TARV duce la un stadiu mai avansat imuno-clinic.

Dintre infecțiile oportuniste constatate la pacienții din lotul nostru, s-au înregistrat următoarele: candidoza orofaringiană a fost prezentă la 64 (53,33%) de pacienți, ceea ce reprezintă valoarea statistică (P=0.03), iar aceasta a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu vârsta peste 30 de ani, tuberculoza pulmonară a fost identificată la 17 (14,17%) dintre pacienți, Herpesul Zoster a afectat 10 (8,33%) persoane, Wasting sindrom a fost întâlnit la 20 (16,67%) dintre pacienți, prezentând o valoare statistică semnificativă (P=0.003), encefalopatia HIV a fost diagnosticată la un pacient (1,51%) și TBC a fost depistat la 17 bolnavi (14,17%), cu valoarea (P=0.0005)

și cu o frecvență mai ridicată la pacienții cu vârsta peste 30 de ani. În ceea ce privește comorbiditățile, s-au înregistrat următoarele: hepatita cronică virală B la 14 (11,67%) pacienți, hepatita cronică virală B+C – la un bolnav (0,83%), hepatita cronică virală C la 24 de pacienți (20,00%). De asemenea, s-au observat și boli concomitente ale tractului respirator (pneumonii, bronșite acute și cronice) la 24 de pacienți (20,00%) (P=0.008), precum și boli concomitente ale tractului digestiv (pancreatite cronice, colecistite, gastrite) la 35 (29,17%) dintre bolnavi. Celelalte date ale studiului nu au reprezentat probabilități statistice semnificative (tabelul 2).

La pacienții incluși în cercetare, diagnosticul la depistarea infecției HIV/SIDA a fost stabilit în urma evaluării stadiilor imuno-clinice, după cum urmează: A1 (asimptomatic) – 15 (12,50%) pacienți, A2 (asimptomatic) – 33 (27,50%), A3 (asimptomatic) – 4 (3,33%), B1 (simptomatic) – 2 (1,67%), B2 (simptomatic) – 33 (27,50%), B3 (simptomatic) – 14 (11,66%), C1 (simptomatic) – 2 (1,67%), C2 (simptomatic) – 3 (2,50%), C3 (simptomatic) – 14 (11,66%). Astfel, din totalul de pacienți investigați, 37 (30,83%) se aflau în stadiul SIDA (figura 1).

Pentru selectarea schemei de ARV se iau în considerație mai mulți factor, inclusiv cantitatea T-

Tabelul 1

Caracteristica generală a eșantionului cercetat, repartizat pe vârste, după indicii imuno-clinici

Date		Total participanți în studiu - 120				Valoarea P	
Vârsta, nr (%)		≤30, n=54 (45%)		>30, n=66 (55%)		≤30	>30
Perioada (D - depistarea infecției HIV, I - inițierea TARV)		D	I	D	I	P	P
Stadiul clinic al infecției HIV, nr. (%)	A	34 (62,96)	23 (42,59)	18 (27,27)	12 (18,18)	0.03	0.21
	B	17 (31,48)	28 (51,85)	32 (48,48)	33 (50,00)	0.03	0.86
	C	3 (5,56)	3 (5,56)	16 (24,24)	21 (31,81)	1.0	0.33
Stadiul imun al infecției HIV Celule CD4/μL, nr.(%)	>500	14 (25,92)	6 (11,11)	11 (16,67)	5 (7,57)	0.05	0.11
	200-499	34 (62,96)	37 (68,52)	33 (50,00)	37 (56,06)	0.54	0.49
	<200	6 (11,11)	11 (20,37)	22 (33,33)	24 (36,36)	0.19	0.72
CD4/CD8, nr.(%)	>0,6	16 (29,63)	11 (20,37)	18 (27,27)	10 (15,15)	0.27	0.09
	≤0,6	38 (70,37)	43 (79,63)	48 (72,72)	56 (84,84)	0.27	0.09
PCR, ARN-HIV, copii/ml, nr.(%)	nedetectabil	5 (9,26)	2 (3,70)	5 (7,57)	3 (4,54)	0.24	0.47
	<100 000	27 (50,00)	22 (40,74)	25 (37,87)	22 (33,33)	0.34	0.59
	≥100 000	22 (40,74)	30 (55,56)	36 (54,54)	41 (62,12)	0.13	0.38

Tabelul 2

Caracteristica eșantionului cercetat, repartizat pe vârste, după indicii clinici

Date	Total participanți în studiu - 120		Valoarea P
Vârsta, nr (%)	≤30, n=54 (45%)	>30, n=66 (55%)	
Candidoza orofaringiană, n (%)	23 (42,59)	41 (62,12)	0.03
Candidoza esofagiană, n (%)	-	4 (6,06)	-
Wasting sindrom, n (%)	3 (5,56)	17 (25,75)	0.003
TBC, n (%)	1 (1,85)	16 (24,24)	0.0005
Herpes Zoster, n (%)	2 (3,70)	8 (12,12)	0.09
Encefalopatia HIV, n (%)	-	1 (1,51)	-
Hepatita virală B, n (%)	8 (14,81)	6 (9,09)	0.33
Hepatita virală C, n (%)	13 (24,07)	16 (24,24)	0.98
Boli concomitente ale tractului respirator, n (%)	5 (9,26)	19 (28,78)	0.008
Boli concomitente ale tractului digestiv, n (%)	14 (25,92)	21 (31,81)	0.48

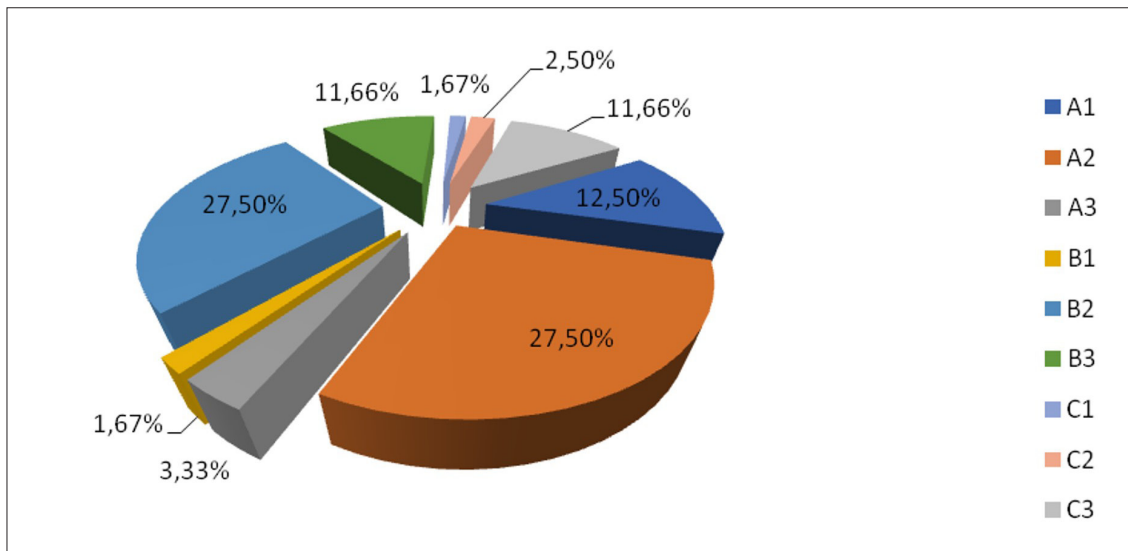


Figura 1. Distribuirea pacienților cu infecția HIV/SIDA în dependență de stadiul imuno-clinic

limfocitelor CD4, nivelul încărcăturii virale (PCR - ARN HIV) și datele clinice. Conform recomandărilor tuturor ghidurilor internaționale și naționale, TARV trebuie inițiat la toți pacienții infectați cu HIV, indiferent de numărul T-limfocitelor CD4. Un indicator important al succesului sau al eșecului TARV este încărcătura virală (PCR-ARN HIV), urmată de numărul T-limfocitelor CD4.

Evoluția încărcăturii virale sub acțiunea TARV, comparativ cu valorile inițiale, este reprezentată în figura 2.

Dinamica numărului limfocitelor CD4 sub acțiunea TARV, comparativ cu valorile inițiale, este reflectată în figura 3.

Aderența la TARV a pacienților infectați cu HIV este reprezentată în figura 4.

Discuții

În acest studiu, am evaluat eficacitatea celor mai frecvente regimuri TARV de primă linie prescrise pacienților primar depistați. Toate aceste regimuri sunt recomandate în prezent pentru pacienții infectați cu HIV naivi tratați, conform ghidurilor OMS. Schemele TARV cu TDF/3TC/EFV au fost asociate cu o supresie virală mai mare la șase luni de tratament, comparativ cu celelalte regimuri TARV. Regimul de terapie cu administrare zilnică de comprimate luate o singură dată pe zi este asociat cu o mai mare aderență a pacienților la TARV și cu niveluri mai ridicate de supresie virală. Eficacitatea terapiei antiretrovirale a fost influențată de factori clinici și comportamentali legați de TARV. Inițierea

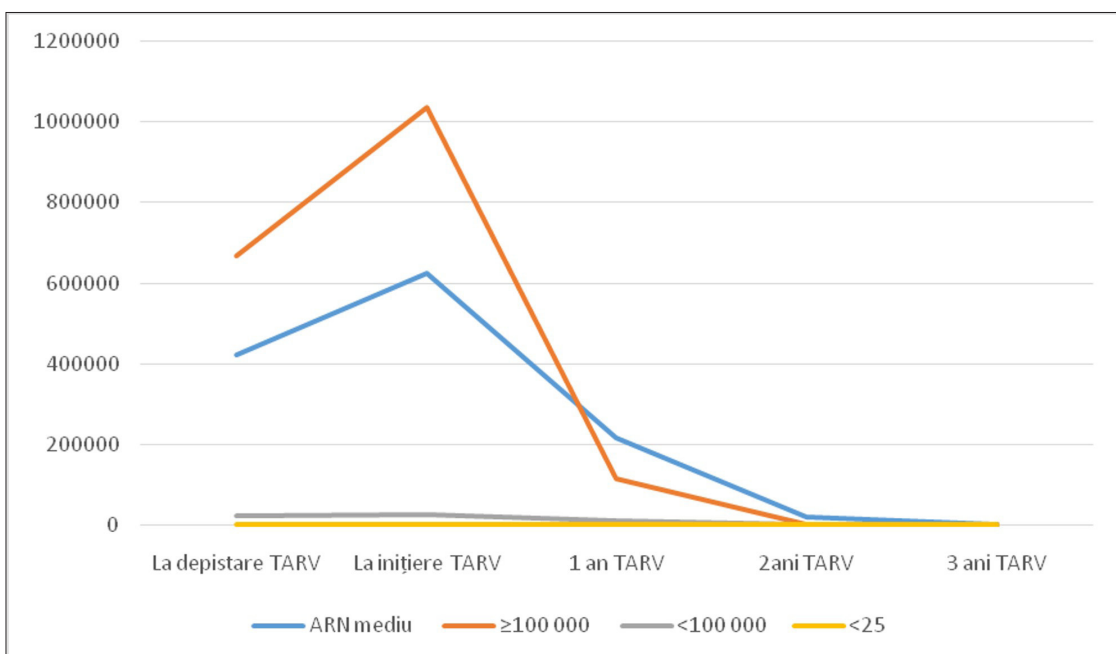


Figura 2. Evoluția încărcăturii virale sub acțiunea TARV

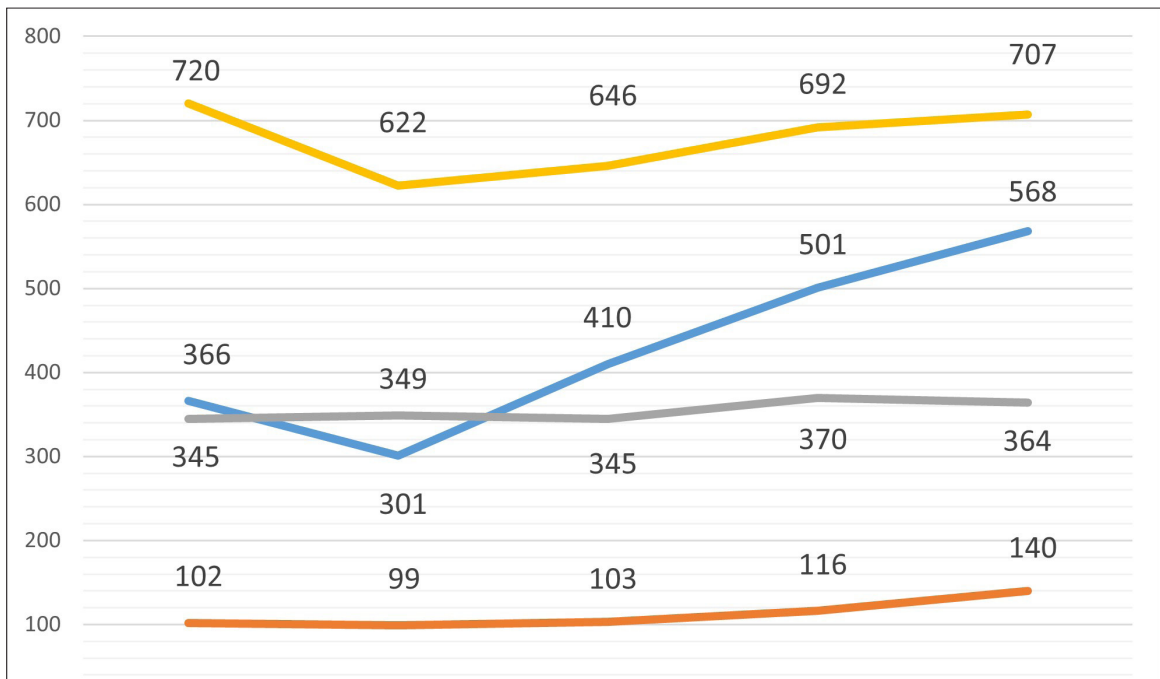


Figura 3. Dinamica numărului limfocitelor CD4 sub acțiunea TARV

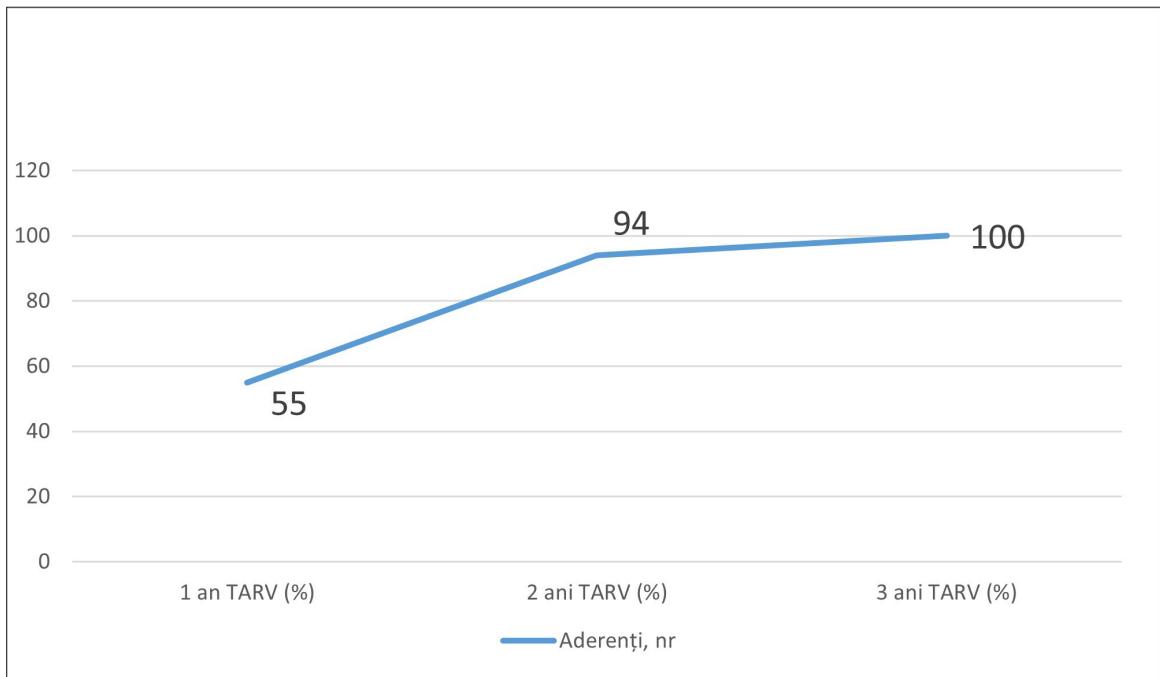


Figura 4. Aderența la TARV a pacienților HIV infectați

tratamentului cu o încărcătură virală ridicată și prezența semnelor și simptomelor care definesc SIDA au avut o asociație negativ pentru supresia virală. Pacienții care au inițiat TARV într-un interval mai scurt după diagnostic au avut șanse mai mari de a obține un răspuns virusologic susținut în acest studiu.

Concluzii

1. Datele noi obținute din această analiză subliniază importanța sporirii accesului la diagnostic și

tratament, inclusiv la testarea și disponibilitatea testelor de diagnosticare rapidă. Majoritatea pacienților au inițiat TARV cu imunosupresie avansată, ceea ce a dus la adresarea târzie la serviciile de asistență medicală și, în consecință, la inițierea tardivă a tratamentului antiretroviral. În acest studiu, s-a observat o aderență scăzută la tratamentul antiretroviral în primul an de terapie. Acest aspect poate conduce la dezvoltarea rezistenței virale, progresia bolii,

creșterea morbidității și mortalității cauzate de SIDA și poate contribui la creșterea costurilor de îngrijire a pacienților.

2. Prin urmare, este important să se întreprindă intervenții și acțiuni menite să îmbunătățească diagnosticul și să asigure inițierea la timp a tratamentului. De asemenea, trebuie luate măsuri pentru a încuraja aderența pacienților la terapie astfel încât să optimizeze rezultatul tratamentului și să contribuie la îmbunătățirea calității vieții și la reducerea transmiterii HIV.

Abrevieri

TARV-tratament antiretroviral
 HIV- virus imunodeficienței umane
 SIDA - sindromul imunodeficienței umane dobândite
 OMS – Organizația Mondială a Sănătății.

Declarație de conflict de interese. Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Bibliografie

- Edwards J., Stephen R., Hall H. Virologic suppression and CD4+ cell count recovery after initiation of raltegravir or efavirenz-containing HIV treatment regimens, *AIDS*. 2018 Jan 14;32(2):261-266. doi: 10.1097/QAD.0000000000001668. PMID: 29112076; PMCID: PMC5736462.
- Elzi L., Erb S., Furrer H. Adverse events of raltegravir and dolutegravir, *AIDS*. 2017 Aug 24;31(13):1853-1858. doi: 10.1097/QAD.0000000000001590. PMID: 28692533; PMCID: PMC5566167.
- European AIDS Clinical Society. EACS Guidelines, Version 11.1. 2022: 7-9 [https://www.aidsactioneurope.org/sites/default/files/599-0_0.pdf] (vizitat la 03.09.2023).
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. 2021:29-35.[https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL_2021_08_16.pdf] (vizitat la 03.09.2023).
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV, 2022:15-17 [https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/adult-adolescent-arv/guidelines-adult-adolescent-arv.pdf] (vizitat la 03.09.2023).
- Kennedy-Martin T., Curtis S., Faries D. A. Literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results, *Trials*. 2015 Nov 3;16:495. doi: 10.1186/s13063-015-1023-4. PMID: 26530985; PMCID: PMC4632358.
- Llibre J., Montoliu A., Miró J. Discontinuation of dolutegravir, elvitegravir/cobicistat and raltegravir because of toxicity in a prospective cohort, *HIV Med*. 2019 Mar;20(3):237-247. doi: 10.1111/hiv.12710. Epub 2019 Jan 27. PMID: 30688007.
- Mondi A, Cozzi-Lepri A., Tavelli A. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Icona cohort, *J Int AIDS Soc*. 2019 Jan;22(1):e25227. doi: 10.1002/jia2.25227. PMID: 30663278; PMCID: PMC6340053.
- Monitorizarea controlului infecției HIV în Republica Moldova, anul 2022: 9-21 [https://sdmc.md/wp-content/uploads/2023/08/Raport-monitorizare-HIV_a.-2022-5.pdf] (vizitat la 02.09.2023).
- Moore D., Goodall R., Ives N. How generalizable are the results of large randomized controlled trials of antiretroviral therapy, *HIV Med*. 2000 Jul;1(3):149-54. doi: 10.1046/j.1468-1293.2000.00019.x. PMID: 11737343.
- UNAIDS Global AIDS Update 2022: 1-6 [https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf] (vizitat la 02.09.2023).
- Veloso M., Pascom A., Duarte E. Comparative effectiveness of first-line antiretroviral therapy: results from a large real-world cohort after the implementation of dolutegravir, *AIDS*. 2019 Aug 1;33(10):1663-1668. doi: 10.1097/QAD.0000000000002254. PMID: 31082860.
- WHO. *Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection*, 2nd ed. Geneva, Switzerland: WHO, 2016: 119-150 [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/208825/9789241549684_eng.pdf?sequence=1] (vizitat la 02.09.2023).
- World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals; Global report, 19 May 2023: 13-15 [file:///C:/Users/user/Downloads/9789240074323-eng%20(1).pdf] (vizitat la 02.09.2023).
- Yu Y., Luo D., Chen X. Medication adherence to antiretroviral therapy among newly treated people living with HIV, *BMC Public Health*. 2018 Jul 4;18(1):825. doi: 10.1186/s12889-018-5731-z. PMID: 29973167; PMCID: PMC6030792.
- Zenu S., Tesema T., Reshad M. Determinants of first-line antiretroviral treatment failure among adult patients on treatment in Mettu Karl Specialized Hospital, South West Ethiopia; a case control study. *PLoS One*. 2021 Oct 22;16(10):e0258930. doi: 10.1371/journal.pone.0258930. PMID: 34679085; PMCID: PMC8535443.

Autor corespondent

Pavel Micșanschi, asistent univ.,
 Catedra de boli infecțioase, tropicale
 și parazitologie medicală,
 USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: +37367695657,
 e-mail: pavel.micsanschi@usmf.md