

НАЗВА ПРОЕКТУ

Оцінка оптимізації АРТ на національному рівні

16 березня 2019

Версія 2.7

1 ЗМІСТ

1	ЗМіст	2
2	Перелік скорочень	4
3	Дослідники та їхні ролі.....	5
3.1	Дослідники та їхні ролі	5
3.2	Рівень підготовки дослідників.....	6
3.3	Організації-спонсори.....	7
3.4	Загальний огляд Оцінки	7
4	Передумови	9
4.1	Оптимізація надання АРТ в Україні	9
4.2	Завдання оцінки оптимізації надання АРТ	11
4.3	Обґрунтування	11
4.4	Цільове призначення висновків оцінки.....	12
4.5	Підхід до проведення оцінки та дизайн оцінки	13
4.6	Плани щодо проведення моніторингу спонсором оцінки	13
5	Методи оцінки оптимізації надання АРТ	14
5.1	Індикатори оцінки	14
5.2	Групи аналізу.....	15
5.3	Досліджувані чинники (ко-змінні)	16
5.4	Методи збору даних.....	17
5.5	Якісні методи	19
	Інтерв'ю з ключовими інформаторами.....	19
	Обговорення у фокус-групах із пацієнтами (ФГ).....	21
	Глибинні інтерв'ю із медичними працівниками (ПІ)	21
5.6	Кількісні методи.....	21
	Верифікація даних.....	21
	Аналіз амбулаторних карт пацієнтів.....	22
	Дослідження серед пацієнтів.....	23
	Опитувальник для закладів та програмні дані щодо АРТ	23
	Оцінка витрат.....	24
5.7	Тестовий збір даних у полі.....	24
5.8	Стратегія формування вибірки	25
5.9	Розмір вибірки	28
5.10	Управління даними.....	29
	Збереження даних	29
	Право власності та обмін даними.....	30
5.11	Аналіз даних	30
6	Поширення, повідомлення та надання звітності про висновки	34
7	зауваження етичного характеру	34
7.1	Розгляд протоколу.....	34
7.2	Людські суб'єкти дослідження проекту.....	35
	Місце проведення оцінки.....	35
	Поінформована згода та рекрутинг учасників.....	35

Винагорода за участь	36
7.3 Конфіденційність	37
7.4 Управління даними	37
Збір даних опитування.....	38
Аудіо- та відеозапис.....	38
Вторинні дані	38
Забезпечення якості даних.....	38
Управління даними для ідентифікації індивідів та закладів.....	38
Захист даних	39
Процедури знищення даних	39
7.5 Ризики та переваги	39
Природа та ступінь ризику	39
Захист та мінімізація ризиків.....	40
Реагування на неочікувані та негативні наслідки.....	40
Переваги.....	40
8 Список літератури	40
Додаток І: складові даних для проведення аналізу амбулаторних карток пацієнтів та верифікації якості даних	45

2 ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

HBV/HCV	Вірус гепатиту В/вірус гепатиту С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГІ	Глибинне інтерв'ю
ЕРЗ	Експертна рада закладу
ВТО	Визначення типу оцінки
НІРАА	Закон про перенесення даних та відповідальність у сфері медичного страхування США
ІПСШ	Інфекції, що передаються статевим шляхом
ІЛУ	Інформаційний листок учасника
КД	Керівник дослідження
STATA	Комп'ютерна програма аналізу даних та статистики
КЕ	Комітет із етики
ЛЛП	Лікар лікувального профілю
ЛЖВ	Люди, які живуть із ВІЛ
МІС	Медична інформаційна система
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МіО	Моніторинг та оцінка
PEPFAR	Надзвичайний план Президента США для надання допомоги в боротьбі проти ВІЛ/СНІДу
НУО	Неурядова організація
СКІ	Співбесіда з ключовим інформатором
СНІД	Синдром набутого імунодефіциту
СІН	Споживання/споживач ін'єкційних наркотиків
ТБ	Туберкульоз
HRSA	Управління ресурсів та служб охорони здоров'я США
ЦГЗ	Центр громадського здоров'я МОЗ України
CDC	Центр контролю та профілактики захворюваності США
ЧСЧ	Чоловіки, які практикують секс із чоловіками

3 ДОСЛІДНИКИ ТА ЇХНІ РОЛІ

3.1 Дослідники та їхні ролі

Дослідники та їхні ролі, а також № Федгарантії (за умов залучення)

Ім'я	Диплом	Роль у проєкті	Опис ролі	Заклад	№ Фед. гарантії
Ненсі Путткаммер	Магістр ГЗ, Доктор філософії	Головний дослідник та кураторка	- Розробка оцінки - Підготовка спеціалістів зі збору даних та моніторинг якості даних - Аналіз та інтерпретація даних - Написання звітів	Університет Вашингтону, I-TECH	00006878
Анна Шаповал	Магістр міжнародних відносин, Магістр держуправління	Одна з головних дослідниць	- Розробка оцінки - Нагляд за відповідністю вимогам, фінансовими питаннями, роботою штату та іншими складовими проєкту - Координація обміну інформацією всередині країни між усіма зацікавленими сторонами - Нагляд за збором даних	I-TECH Україна	00006878
Сергій Рябоконь	Лікар	Дослідник	- Сприяння вкладу зацікавлених сторін до розробки оцінки - Організація збору даних по регіональних та місцевих закладах лікування ВІЛ, зокрема сайтах MIC ВІЛ та партнерських організаціях - Підтримка в проведенні аналізу та поширенні результатів оцінки	Державна установа «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (ЦГЗ)	
Ігор Кузін	Лікар, Магістр ГЗ	Дослідник	- Керування управлінням оцінки, її розробкою, проведенням, а також звітністю - Вивчення інформації, аналіз та тлумачення - Забезпечення належного поширення інформації	Державна установа «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (ЦГЗ)	
Людмила Легкоступ	Магістр ГЗ	Дослідниця	Сприяння вкладу зацікавлених сторін до розробки оцінки	Державна установа «Центр	

			Організація збору даних по регіональних та місцевих закладах лікування ВІЛ, зокрема сайтах MIC ВІЛ та партнерських організаціях	громадськог о здоров'я МОЗ України» (ЦГЗ)	
Костянтин Думчев	Лікар, Магістр ГЗ	Дослідник	- Нагляд за всіма процедурами та видами діяльності з оцінки - Підготовка спеціалістів зі збору даних та моніторинг процесу збору даних - Надання допомоги в аналізові та інтерпретації даних - Написання звітів	Український інститут політики громадськог о здоров'я	
Тетяна Солодовнік	Лікар	Дослідниця	- Участь у дизайні та впровадженні дослідження - Вивчення інформації, аналіз та тлумачення - Забезпечення належного поширення інформації	Мережа 100% життя	
Канада Парріш	Магістр наук ГЗ	Дослідниця	- Розробка оцінки - Підготовка спеціалістів зі збору даних та моніторинг якості даних - Аналіз та інтерпретація даних - Написання звітів	Університет Вашингтону, I-TECH	00006878
Джеремі Пеннер	Лікар	Дослідник	- Розробка оцінки - Аналіз та інтерпретація даних - Написання звітів	Університет Вашингтону, I-TECH	00006878

3.2 Рівень підготовки дослідників

Група дослідників складається зі спеціалістів у галузі антиретровірусної терапії (АРТ) ВІЛ, упровадження програм у сфері громадського здоров'я, науки впровадження, методів проведення дослідження та оцінки, оцінки якості даних, а також аналізу клінічних даних у сфері охорони здоров'я. Доктор Серій Рябоконь (ЦГЗ) та доктор Джеремі Пеннер (I-TECH) володіють високим рівнем знань щодо використання схем АРТ та стратегій програм лікування та догляду за людьми, що живуть із ВІЛ. Доктор Ненсі Путткаммер та Канада Парріш (I-TECH), а також Костянтин Думчев (УІПГЗ) володіють високим рівнем знань у галузі оцінки програм та підходів щодо лікування та догляду за людьми, що живуть із ВІЛ, розробки досліджень, процедур збору даних, функціонування дослідження, методів якісного та кількісного аналізу, а також висновків щодо ефективності програм у форматі нерандомізованого контрольованого дослідження. Анна Шаповал (I-TECH) та Ігор Кузін разом із Людмилою Легкоступ (ЦГЗ) володіють високим рівнем знань про функціонування

системи охорони здоров'я в Україні, сфери інтересів зацікавлених сторін, процедури збору даних, функціонування дослідження, тлумачення висновків дослідження щодо їхньої значущості у межах підходів, а також поширення висновків дослідження.

3.3 Організації-спонсори

Державна установа «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (ЦГЗ) займає провідну позицію у процесі оптимізації та оцінки розширення процесу оптимізації надання АРТ. ЦГЗ було створено шляхом переформатування Українського центру контролю за соціально небезпечними хворобами МОЗ України з метою поліпшеної координації та оптимізації всеукраїнської системи управління зусиллями в галузі охорони здоров'я щодо подолання ВІЛ, туберкульозу та інших небезпечних хворіб із високим рівнем поширеності. ЦГЗ надає організаційну та технічну підтримку співробітникам сфери охорони здоров'я та управлінцям на національному рівні з метою забезпечення відповідного надання послуг із догляду та лікування людям, що живуть із ВІЛ (ЛЖВ). За допомогою Українського центру моніторингу та оцінки при ЦГЗ останній проводить моніторинг національних програм із протидії поширенню ВІЛ та туберкульозу, таким чином, слугуючи єдиним місцем збору даних та інформації в Україні щодо цих захворювань. Під час моніторингу програм ЦГЗ приділяє особливу увагу посиленню системи первинної медико-санітарної допомоги та соціальних послуг як основи системи громадського здоров'я.

Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією надає ЦГЗ фінансову підтримку для проведення Оцінки оптимізації програми надання АРТ. Центр контролю та профілактики захворюваності США (CDC) надає ЦГЗ фінансування та підтримку для оптимізації застосування АРТ у межах Надзвичайного плану Президента США для надання допомоги в боротьбі проти ВІЛ/СНІДу (PEPFAR).

Міжнародний центр із питань освіти та підготовки у сфері охорони здоров'я (I-TECH) у співпраці з Центром контролю та профілактики захворюваності США надає ЦГЗ технічну підтримку в розробці та впровадженні Оцінки оптимізації надання АРТ, ґрунтуючись на підході науки впровадження. Техпідтримка Центру I-TECH, надана ЦГЗ у межах проведення Оцінки оптимізації програм надання АРТ, стала можливою завдяки допомозі Управління ресурсів та служб охорони здоров'я (HRSA) при Департаменті охорони здоров'я та людських ресурсів США (HHS) за фінансової підтримки гранту № U91HA06801, наданого Центру I-TECH.

3.4 Загальний огляд Оцінки

I-TECH розпочав свою діяльність в Україні 2011 року, після запрошення Центру контролю та профілактики захворюваності США (CDC) та Міністерства охорони здоров'я України. I-TECH підтримує діяльність українського уряду у впровадженні реформ у галузі управління послугами охорони здоров'я, бюджетування, а також інших ключових сфер із метою поліпшення надання послуг ЛЖВ та досягнення цілей програми ЮНЕЙДС 90-90-90.

Восени 2016 року CDC подав запит до I-TECH, аби той надав технічну підтримку МОЗ України та ЦГЗ з метою оптимізації медичних послуг АРТ в країні. Мета оптимізації послуг АРТ – це забезпечення доступу всіх ЛЖВ в Україні, незалежно від рівня CD4, до дієвого, безпечного та простого у використанні прийому АРТ та якнайшвидшого початку прийому АРТ після діагностування ВІЛ. Україна вже на порозі впровадження Звідного керівництва до застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції (Рекомендації щодо підходу в галузі громадського здоров'я, друга редакція – 2016 року) для використання на офіційному рівні в країні (заплановано на початок 2019 року) та рекомендованого препарату долутегравіру (DTG). Це новий препарат із класу інгібіторів переносу ланцюга інтегразою (ІПЛІ), який демонструє значно вищі результати щодо вірусології та безпечного застосування в порівнянні з інгібіторами протеази та схемами лікування на основі ненуклеозидних препаратів у межах рандомізованих досліджень (Вомзлі та ін., 2013; Розерфорд та Горват, 2016; Елзі та ін., 2017; Ллібре та ін., 2017; Вентер та ін., 2017) і який було рекомендовано Всесвітньою організацією охорони здоров'я для розширення як схему першого ряду лікування у світі (ВООЗ, 2017 року). Наказ МОЗ України №1276 від 9 липня 2018 року також рекомендує схему на основі долутегравіру для початку АРТ для більшості ВІЛ-позитивних пацієнтів. Використання терапії на основі долутегравіру в Україні як лікування першого ряду для пацієнтів, що раніше не отримували АРТ, було розпочато в обмежених масштабах наприкінці 2017 року, а всеукраїнське розширення лікування долутегравіром продовжувалось протягом 2018 року. Очікувалось, що 2018 року український уряд профінансує схеми лікування на основі долутегравіру для 50% усіх пацієнтів на АРТ, у той час як кількість пацієнтів, що отримують схеми, до яких входять лопінавір/ритонавір (LPV/r), знизиться приблизно на 8% відносно всієї кількості пацієнтів, які отримують АРТ за державні кошти.

Однією із основних задач цієї оцінки в межах підходу науки впровадження є збір та аналіз даних щодо ЛЖВ, які розпочинають схему АРТ на основі долутегравіру, та ЛЖВ, які переходять із лопінавіру (LPV), ефавіренцу (EFV) та інших противірусних препаратів на схеми на основі долутегравіру (у порівнянні з ЛЖВ, які вживають схеми не на основі долутегравіру), де існують різні рівні ризику щодо:

- вірусологічної невдачі (>1000 копій/мл);
- припинення прийому АРТ (внаслідок смерті чи випадіння з-під спостереження);
- побічних ефектів, що обмежують лікування, чи негативних наслідків;
- недостатнього рівня прихильності до АРТ.

Протягом 2017 року I-TECH провів три п'ятиденні семінари на національному рівні з теми «Антиретровірусні ліки для контролювання епідемії» для понад 150 головних лікарів, заступників головних лікарів, лікарів та інших спеціалістів із Регіональних центрів СНІДу, ЦГЗ та МОЗ України. Учасники семінарів вивчили доказову базу, змогли оцінити передовий міжнародний досвід, а також отримали інформацію про економічну ефективність антиретровірусної терапії (АРТ). До групи фасилітаторів увійшли п'ять міжнародних експертів та дев'ять українських спеціалістів із МОЗ та ЦГЗ.

Семінари мали на меті підтримати розвиток ефективних стратегій у процесі досягнення цілей ЮНЕЙДС 90-90-90: 90% ВІЛ-позитивних осіб знають про свій статус, 90% із них отримують лікування та 90% із них демонструють пригнічення вірусу. З цією метою до програми семінару було введено аналіз ситуації на національному рівні, аналіз міжнародних клінічних рекомендацій, а також опис успішних моделей надання послуг, що мають потенціал до адаптації в межах країни. Було представлено дані щодо оптимізації АРТ в Україні, що дало змогу учасникам обговорити власний досвід та ідеї щодо поліпшення послуг у галузі подолання ВІЛ. Презентації та обговорення в групах стали особливо на часі та змогли сформувати доказову базу, таку необхідну для підтримки зусиль із оптимізації послуг АРТ в Україні.

Керуючись потребою сприяти прискоренню процесу оптимізації АРТ в Україні, в червні 2017 року керівництво ЦГЗ подало запит до I-TECH та CDC, аби ті розробили національний проект із оптимізації АРТ, який би увійшов до комплексу технічних заходів, що підтримуються I-TECH. Це, зокрема, запуск клінічної системи навчання щодо надання АРТ на національному рівні, а також розробка пакету п'ятиденних тренінгів у галузі безперервної медичної освіти (БМС), що ґрунтуються на новому національному керівництві щодо надання клінічної допомоги при ВІЛ, спрямованому на прискорення оновлення переліку рекомендованих схем АРТ та поліпшення медпослуг для ЛЖВ. Оцінка також має такі другорядні вигоди: 1) вона сприятиме повноті та точності даних у межах системи МІС ВІЛ, тобто наявні дані в електронній системі медичних даних зможуть використовуватись у проведенні оцінки; а також 2) сприятиме зміцненню потенціалу ЦГЗ у сфері науки впровадження та оцінки програм, аналізу даних, а також інтерпретації даних шляхом залучення Центру як партнера до процесу розробки та впровадження цієї програмної оцінки.

4 ПЕРЕДУМОВИ

4.1 Оптимізація надання АРТ в Україні

Україна продовжує активно сприяти зниженню рівня захворюваності та смертності, пов'язаних із ВІЛ/СНІДом, шляхом поліпшення доступу до якісних послуг із профілактики ВІЛ, діагностики, програм із догляду та підтримки, особливо для тих осіб, які належать до груп ризику щодо інфікування ВІЛ. Разом із цим ВІЛ-інфекція залишається значущою проблемою сфери громадського здоров'я в Україні. Згідно з оціночними даними епідагляду ЦГЗ, станом на 1 січня 2018 року в Україні проживало 244 тис осіб із ВІЛ; приблизно 98 237 ЛЖВ були на АРТ, а орієнтовно 87 610 досягли стану вірусної супресії. Український уряд фінансує надання АРТ приблизно половині ЛЖВ, які отримують таке лікування, решта пацієнтів покриті фінансуванням інших донорів. До переліку національних цілей щодо встановлення контролю за епідемією ВІЛ входить розширення послуг АРТ і залучення до них 196 тис ЛЖВ до 2020 року.

Розширення застосування схем на основі долутегравіру розпочалось наприкінці 2017 року. Долутегравір має низку переваг у порівнянні з ефавіренцем (EFV) та лопінавіром (LPV). Конкретні переваги є відмінними щодо кожного із препаратів, але загалом долутегравір має ефективнішу вірусологічну дієвість, кращі показники безпечності, менший ступінь взаємодії з іншими ліками, коротший термін досягнення вірусної супресії, а також вищий генетичний бар'єр щодо резистентності в порівнянні з будь-якими іншими антриретровірусними препаратами першого ряду (Вомзлі та ін., 2013; Клоде та ін., 2014; Вомзлі та ін., 2015; Розерфорд та Горват, 2016; Оррелль та ін., 2017). Долутегравір у дозуванні 50 мг як монопрепарат є доступним для України по ціні \$6.00 долларів США/на особу/на місяць, що є значно нижчою ціною в порівнянні з наявними та використовуваними в Україні антриретровірусними препаратами першого ряду. Економія на коштах, особливо при переведенні ЛЖВ з лопінавіру на долутегравір, дасть змогу отримувати АРТ більшої кількості ЛЖВ та дозволить українській владі перебрати на себе більшу частку фінансової підтримки АРТ. Долутегравір має додаткову перевагу в тому, що він не вступає в реакцію з метадоном чи бупренорфіном, які часто використовуються для лікування опіоїдної залежності серед людей, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН). Це має надзвичайне значення, адже, згідно з даними ЦЗГ, 14,5% ЛЖВ, яких було зареєстровано в Україні 2016 року, та 19,7% ЛЖВ, яких було зареєстровано 2017 року, мали статус ЛВІН (Інформаційний бюлетень ЦЗГ «ВІЛ-інфекція в Україні» №49, 2018).

Працівники медичної галузі в Україні висловили занепокоєння щодо невдачі лікування в разі переходу стабільного пацієнта-ЛЖВ із вірусною супресією на долутегравір. За результатами двох рандомізованих контрольованих досліджень, у цьому немає небезпеки; вірусна супресія в разі переведення пацієнтів, що отримують схеми АРТ першого ряду, що містять ІП/г, на схеми, що містять долутегравір, залишається та на тому ж рівні (Гателль та ін., 2017; Троттє та ін., 2017).

У травні 2018 року у відповідь на ознаки потенційної небезпеки, пов'язаної з використанням долутегравіру серед вагітних жінок, а саме – на докази підвищеного ризику розвитку дефекту нервової трубки в результаті вживання долутегравіру під час зачаття, Всесвітня організація охорони здоров'я зробила заяву, рекомендуючи притримуватися обережності в переведенні на долутегравір жінок репродуктивного віку, що отримують стабільні схеми першого ряду на основі ефавіренцу та не користуються надійними засобами контрацепції. Україна долучилась до подібного роду рекомендацій у червні 2018 року.

Ця оцінка в галузі науки впровадження має на меті провести аналіз можливості залучення нових пацієнтів до АРТ на основі долутегравіру, переведення стабільних ЛЖВ на долутегравір, підвищення рівня використання долутегравіру працівниками медичної галузі й ЛЖВ, а також клінічної ефективності схем на основі долутегравіру на національному рівні. Оцінка буде брати до уваги дві групи, які вживають схеми на основі долутегравіру: 1) пацієнти, які раніше не отримували АРТ, що розпочинають лікування зі схеми на основі долутегравіру; а також 2) пацієнти, які переходять на схему АРТ на основі долутегравіру зі стандартної схеми першого ряду.

4.2 Завдання оцінки оптимізації надання АРТ

Завдання оцінки оптимізації надання АРТ подані у звідній формі в **Таблиці 1**.

Таблиця 1: Задачі Оцінки оптимізації надання АРТ

-
1. Верифікувати якість даних у межах джерел даних, які мають відповісти на запитання, поставлені оцінкою.
 2. Описати політики та фактори в межах систем охорони здоров'я, які впливають на оптимізацію надання АРТ в Україні.
 3. Описати підвищення вживання схем на основі долутегравіру (результат) та проаналізувати фактори, пов'язані з пацієнтами, надавачами послуг, а також із закладами, які впливають на підвищення (предиктор), зокрема підвищення вживання долутегравіру серед жінок репродуктивного віку.
 4. Оцінити наслідки для здоров'я, особливо вірусну супресію та побічні дії, які негативно впливають на лікування, що пов'язані з переходом чи початком АРТ на основі долутегравіру, в порівнянні з іншими схемами лікування першого ряду.
 5. Порівняти якість життя та рлітівень задоволення результатами лікування серед пацієнтів, які використовують схеми на основі долутегравіру в порівнянні з пацієнтами, які використовують інші схеми лікування першого ряду.
 6. Відстеження неврологічних наслідків у немовлят, що мали контакт із ВІЛ, народжених матерями, які вживали долутегравір під час зачаття чи на ранніх термінах вагітності.
 7. Застосовувати утримання в програмах лікування та фактор вірусної супресії (<1000 копій/мл) як кінцеві показники для проведення аналізу економічної ефективності, порівнюючи схеми на основі долутегравіру та інші схеми першого ряду.
-

4.3 Обґрунтування

Не так багато країн із низьким та середнім рівнем доходу використовують долутегравір як антиретровірусний препарат першого ряду в межах своїх національних програм надання АРТ. Ця оцінка дасть змогу зібрати вагомі емпіричні дані про впровадження та попередні результати оптимізації надання АРТ в Україні. На цьому етапі оцінка має ефективну та економічно вигідну систему збору даних через використання наявних даних електронної системи медичних даних МІС ВІЛ. Процедури дослідження спонукають до підвищення якості та використання даних у межах інформаційних систем. Таким чином, оцінка зробить свій вклад до розробки стабільної інформаційної системи в межах охорони здоров'я для національних програм боротьби з ВІЛ та їхньої оцінки.

Для оцінки є пріоритетними такі результати:

Ефективність схеми лікування на основі долутеґравіру: зокрема дані щодо первинних результатів, як-то вірусна супресія ВІЛ та утримання в програмах лікування, а також вторинні результати, як-то негативні наслідки чи смертність.

Якість життя: зокрема результати лікування, що вплинули на стан здоров'я, про які пацієнт повідомляє самостійно, побічні дії лікування та індикатори якості життя, як-от задоволення лікуванням, про які пацієнт повідомляє самостійно, фізичні функції та психічний стан.

Економічна вигода: зокрема вимірювання та моделювання вартості та результатів із метою визначення реального коефіцієнту приросту затрат (КПЗ) щодо використання долутеґравіру на противагу схемам на основі лопінавіру.

Разом із результатами оцінювання ця оцінка міститиме такі оцінювання процесів:

Упровадження: чи використовується підхід до оптимізації надання АРТ як і очікувалось (достовірність), чи вводяться в дію будь-які зміни чи переробки (адаптування), а також у яких масштабах використовується оптимізована схема (покриття).

Контекст: фактори, які не стосуються оптимізації надання АРТ як такої, проте впливають на її впровадження. Приклади контексту охоплюють наявність персоналу чи бюджетних коштів, присутність інших ініціатив із реформування чи пріоритетних завдань, або ж загальний політичний клімат.

Механізми: ставлення пацієнтів та надавачів послуг до розширення використання долутеґравіру, чи дає оптимізація різні результати в межах різних сценаріїв чи за залучення різних груп споживачів та будь-які інші несподівані наслідки.

4.4 Цільове призначення висновків оцінки

Висновки будуть використані для управління національною програмою надання АРТ в Україні, зокрема освітніми заходами та навчанням для надавачів послуг та пацієнтів, а також прогнозуванням обсягів медпрепаратів. Висновки оцінки також можуть зацікавити інші країни, які планують оптимізацію надання АРТ.

Першочерговими отримувачами результатів цієї оцінки є Міністерство охорони здоров'я України, медична спільнота України, що працює у сфері ВІЛ, а також спільнота пацієнтів, які живуть із ВІЛ в Україні. Донорські організації, які підтримують національну програму боротьби з ВІЛ/СНІДом в Україні, зокрема Глобальний фонд для боротьби зі СНІДом, туберкульозом та малярією (ГФ) та державні донорські організації США у межах ініціативи PEPFAR, є другорядною цільовою аудиторією. Методологія та результати оцінки можуть бути подані для публікації в спеціалізованих виданнях.

4.5 Підхід до проведення оцінки та дизайн оцінки

Ця оцінка є частиною поточних стратегічних дій із розширення застосування схем лікування на основі долутегравіру в Україні, в чому вона послуговується змішаними методами спостереження.

- Під час оцінки буде використано дизайн конвергентних змішаних методів. У межах цього дизайну методи збору якісних та кількісних даних використовуються паралельно. Збір якісних даних відбувається зокрема через фокус-групи та інтерв'ю з ключовими інформаторами, а збір кількісних даних – зокрема через аналіз медичних даних пацієнтів у паперовому та електронному форматі, а також за результатами проведення опитування серед пацієнтів на тему якості життя та рівня задоволення результатами лікування.
- Метою застосування для проведення оцінки змішаних методів є надійна тріангуляція даних, яка дає змогу відповісти як на запитання «скільки», так і на запитання «з якої причини».
- Вторинний аналіз даних із метою оцінювання первинних наслідків для здоров'я застосовуватиме дизайн когортного ретроспективного дослідження з двома аналітичними групами: пацієнти, які тільки розпочинають АРТ («нові пацієнти на АРТ»), та пацієнти, які мають можливість перейти зі схеми лопінавір/ритонавір чи іншої схеми першого ряду на схему лікування на основі долутегравіру («переведені»). Порівняльні групи, опис яких подано у **Таблиці 3** (нижче), буде використано з метою порівняння результатів, що досліджуються, щодо ефективності та утримання в програмах лікування. У кожному з випадків будуть проводитись заміри історичної контрольної групи, аби мати можливість порівняти результати навіть у тому випадку, якщо більшість пацієнтів розпочали лікування долутегравіром чи перейшли на цей препарат. Розмір кожної групи буде залежати від розрахунку розміру вибірки, що ґрунтуватиметься на первинних результатах вірусної супресії ВІЛ.
- Опитування серед пацієнтів будуть відбуватись у межах тих порівняльних груп, які було описано вище. Установи, обрані для проведення вторинного аналізу даних, залучатимуть цільову кількість учасників опитування, ґрунтуючись на розмірах установи, що використовується для обрання вибірки зі застосуванням стратегії PPS (ймовірність, пропорційна розміру) (Детальніше див. Розділ 5.4).
- Насамкінець, до оцінки будуть залучені дані спостереження негативних наслідків при пологах серед жінок, які вживали долутегравір під час зачаття чи на ранніх термінах вагітності.

4.6 Плани щодо проведення моніторингу спонсором оцінки

Запропонована оцінка фінансується коштами ГФ, які перебувають в управлінні ГЦЗ. Як провідна партнерська організація, яка надає ЦГЗ технічну підтримку щодо ініціатив із оптимізації надання АРТ в Україні, під час проведення Оцінки оптимізації надання АРТ І-

ТЕСН надаватиме технічну підтримку ГЦЗ та УІПГЗ – його партнерській організації. Моніторинг чи аудиторська перевірка може проводитись ЦГЗ та І-ТЕСН шляхом організації візитів до медзакладів чи організацій, які залучені до проекту, або ж із застосуванням інших видів комунікації, як-то телефоном чи через листування. Час відвідування сайтів буде сплановано згідно з обоюстороннім рішенням сторін, а частота візитів буде визначатись ГЦЗ, місцевими органами охорони здоров'я та І-ТЕСН. У разі, якщо під час візиту дослідниками, а також іншими членами групи проведення оцінки було зроблено аналіз будь-яких матеріалів, що мають стосунок до проведення оцінки, ці дані мають бути доступними для обговорення щодо їхніх результатів. Оцінка може також стати предметом перевірки контрольних органів національного рівня (як українських, так і міжнародних), а також комітетів із етики/експертних рад із метою перевірки узгодженості та відповідності нормативним вимогам.

5 МЕТОДИ ОЦІНКИ ОПТИМІЗАЦІЇ НАДАННЯ АРТ

5.1 Індикатори оцінки

Первинні індикатори

- Розширення використання долутегравіру, тобто вживання будь-якої схеми, яка містить долутегравір. *Пам'ятайте, що вживання долутегравіру є результатом для деяких складових аналізу та предиктором для інших.*
- Відсутність вірусної супресії ВІЛ, тобто вірусне навантаження понад 1000 копій/мл. Цей результат використовується як основа для розрахунку розміру вибірки. Ми передбачаємо, що дані щодо наслідків будуть наявні щодо 70% пацієнтів у межах стандартної практики.
- Утримання на АРТ: пацієнт вважається утриманим, якщо він не спізнюється для отримання останньої дози АРТ на кінець періоду оцінки на понад 90 днів. Пацієнти, які померли, припинили лікування чи випали з програми вважаються утриманими до дати останнього отримання АРТ препарату та не утриманими після цієї дати.

Вторинні індикатори

- Побічні дії, що негативно впливають на лікування: випадки припинення та переходу на іншу схему лікування як результат токсичності чи побічної дії.
- Утримання на АРТ: вимірювання співвідношення наявності на руках медикаментів, ґрунтуючись на аптечній звітності. Співвідношення наявності на руках медикаментів є співвідношенням кількості днів, на які відбувається видача медикаментів, поділене на кількість календарних днів у межах досліджуваного періоду, де максимальне значення встановлюється на рівні 1,0 чи 100% (Гесс, 2006).
- Рівень смертності, указаної в медичних картах пацієнтів.
- Якість життя, рівень задоволення лікуванням ВІЛ, а також наявні побічні дії. Ці фактори будуть вимірюватись за допомогою проведення опитувань у вибірці випадкових пацієнтів, які щойно розпочали АРТ.

- Наслідки для вагітних жінок, які використовують долутегравір.

5.2 Групи аналізу

Аналіз буде застосовано щодо двох груп дорослих та підлітків на АРТ: пацієнти, які лише залучаються до АРТ («нові пацієнти на АРТ»), та пацієнти, які переходять на схеми на основі долутегравіру з інших схем АРТ («переведені»). Опис порівняльних груп для пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, та тих, які перейшли на долутегравір, подано в **Таблиці 3**, що наведена нижче. Оцінка також залучатиме історичні порівняльні групи для визначення наявності довгострокових часових тенденцій, а також для того, аби зробити можливим порівняння результатів, якщо на звичних схемах першого ряду буде залишатись не так багато пацієнтів. Всі порівняльні групи складатимуться з пацієнтів віком від 16 років.

Таблиця 3. Групи аналізу

Групи аналізу	Часовий проміжок залучення	Часовий проміжок планової перевірки	Додаткові критерії залучення
Нові пацієнти на АРТ			
Група 1: схема на основі долутегравіру	Початок АРТ між 1 січня 2018 та 30 вересня 2018	Спостереження з дати початку АРТ до 30 червня 2019	- Відсутні дані про АРТ у іншому медзакладі - Немає задокументованого переведення до 30 червня 2019 - Лікувальний кабінет, у якому пацієнт отримує лікування ВІЛ, розташований у медзакладі, повний пакет медичних документів на пацієнта є наявним у кабінеті. - Схема не поєднує долутегравір, ефавіренц та/чи лопінавір/ритонавір
Група 2: Порівняльна група: схема першого ряду з використанням лопінавіру/ритонавіру	Початок АРТ між 1 січня 2018 та 30 вересня 2018	Спостереження з дати початку АРТ до 30 червня 2019	
Група 3: Порівняльна група: схема першого ряду з використанням ефавіренцу	Початок АРТ між 1 січня 2018 та 30 вересня 2018	Спостереження з дати початку АРТ до 30 червня 2019	
Переведені			
Група 4: Перейшли зі схеми лопінавір/	Принаймні 6 місяців на АРТ із використанням лопінавіру/ритонавіру до	Спостереження з дати початку	Принаймні 1 отримання препаратів АРТ із

<i>ритонавір на долутегравір</i>	31 грудня 2017 та перехід на долутегравір до 30 вересня 2018	АРТ до 30 червня 2019	березня до 30 вересня 2018 на базі цього лікувального кабінету
<i>Група 5: Порівняльна група: лопінавір/ритонавір, без переходу на долутегравір</i>	Принаймні 6 місяців на АРТ із використанням лопінавіру/ритонавіру до 31 грудня 2017 та за відсутності долутегравіру до 30 червня 2019	Спостереження з дати початку АРТ до 30 червня 2019	• Не було переходу на схеми другого ряду до 30 вересня 2018 • Немає задокументованого переведення до 30 червня 2019
<i>Група 6: Порівняльна група: ефавіренц, без переходу на долутегравір</i>	Принаймні 6 місяців на АРТ із використанням ефавіренцу до 31 грудня 2017 та за відсутності долутегравіру до 30 червня 2019	Спостереження з дати початку АРТ до 30 червня 2019	• Лікувальний кабінет, у якому пацієнт отримує лікування ВІЛ, розташований у медзакладі, повний пакет медичних документів на пацієнта є наявним у кабінеті • Схема не поєднує долутегравір, ефавіренц та/чи лопінавір/ритонавір

5.3 Досліджувані чинники (ко-змінні)

Чинники на рівні пацієнта

Складові даних для ретроспективного аналізу амбулаторних карт (див **Додаток 1**).

- Соціально-демографічні характеристики: вік, стать, сімейний стан, наявність вагітності, а також місце проживання в контексті подолання відстані та часу, необхідного для добирання до медичного закладу. (Пріоритетні дані: вік, стать, наявність вагітності та рівень освіти.)
- Параметри ризиків щодо інфікування ВІЛ: фактор ризику інфікування ВІЛ на час виявлення вірусу, час після постановки діагнозу, час із початку АРТ (для переведених у порівняльних групах), отримання опіоїдної замісної терапії (ОЗТ).
- Історія вживання схем АРТ: дати початку, завершення та переходу за видами схем.
- Особливості, пов'язані з вагітністю: дата останнього менструального циклу, дата завершення вагітності, результат вагітності, тривалість та період вживання долутегравіру під час вагітності, наслідки для здоров'я новонародженого.

Чинники на рівні закладу охорони здоров'я

Складові даних у опитувальнику для закладів охорони здоров'я.

- Особливості складу робочого штату: вік, стать, вид зайнятості, професійний стаж у сфері лікування ВІЛ; участь у п'ятиденному стандартному тренінгу на тему оптимізації надання АРТ.
- Укомплектованість штату: співвідношення лікар-пацієнт для пацієнтів на АРТ, співвідношення фармацевт-пацієнт для пацієнтів на АРТ, а також наявність допоміжного штату працівників (психосоціальна служба).
- Розташування та вид закладу: обласний, міський чи сільський заклад, вид закладу (наприклад, обласний СНІД Центр, районна лікарня та ін.)
- Обсяг послуг та послуги, що надаються: обсяг пацієнтів на АРТ, інтегроване лікування чи однокомпонентне лікування ВІЛ, підбір послуг, зібраних у одному місці (наприклад, зібрані в одному місці послуги допологового та післяпологового відділення, радіологічний кабінет, опіоїдна замісна терапія та ін.)

Ми також проведемо оцінювання доступності (рівня запасів) препаратів АРТ у медичному закладі через вичленення даних щодо ланцюгів доставки, послуговуючись звітністю щодо управління запасами в аптеках.

5.4 Методи збору даних

Для проведення оцінки оптимізації надання АРТ ми будемо використовувати методи збору даних, які коротко викладено в **Таблиці 4**. Оцінка переважно спиратиметься на рутинні дані щодо надання послуг АРТ у медичних закладах, зокрема на дані Медичної інформаційної системи «ВІЛ-інфекція в Україні» (МІС ВІЛ). МІС ВІЛ була розроблена ЦГЗ за технічної підтримки Всеукраїнської Мережі людей, які живуть із ВІЛ (Мережа ЛЖВ), та впроваджена протягом 2016-2018 років. Мета системи – зробити можливим збір, збереження та обробку даних, потрібних для проведення рутинного епідеміологічного оцінювання, для надання медичних послуг пацієнтам, що живуть із ВІЛ/СНІДом, а також ефективного впровадження програм із боротьби з ВІЛ/СНІДом. Система враховує особисті демографічні дані пацієнта, стан клінічного здоров'я, призначення АРТ, результати лабораторних аналізів та інші дані щодо лікування ВІЛ/СНІДу.

Таблиця 4. Короткий виклад питань оцінки та відповідних методів

Завдання Оцінки	Методи
1 Верифікація якості даних у межах рутинних джерел даних із метою відповіді на запитання оцінки	• Верифікація даних у відібраних медичних закладах для відібраних медичних карток пацієнтів
2 Опис динаміки систем охорони здоров'я та контекстних особливостей, які формують досвід України під час	• Інтерв'ю з ключовими інформаторами (СКІ)

впровадження оптимізації надання АРТ

- 3 Кількісний опис та якісне пояснення рівня розширення вживання схем на основі долутегравіру серед пацієнтів, які раніше не отримували АРТ, та чинних пацієнтів на АРТ, які вживають інші схеми першого ряду. Надати пояснення щодо відмінностей під час розширення в регіональному зрізі, відносно медзакладу та відносно надавача послуг.
 - Ретроспективна когорта з використанням вторинних даних MIC ВІЛ та аналіз амбулаторних карт
 - Фокус-групи (ФГ) за участі пацієнтів та глибинні інтерв'ю (ГІ) надавачів послуг
 - Опитувальники для закладів
 - Документація, що описує ланцюги доставки АРТ
- 4 Оцінка наслідків для здоров'я, пов'язаних із використанням схем на основі долутегравіру (серед пацієнтів, які раніше не вживали АРТ, та тих, які змінили схему). Подати опис у регіональному зрізі та відносно закладів щодо відмінностей за наслідками.
 - Ретроспективна когорта з використанням вторинних даних MIC ВІЛ та аналіз амбулаторних карт
 - Опитувальники для закладів
- 5 Порівняти якість життя серед пацієнтів, які використовують схеми на основі долутегравіру, та інших пацієнтів, які використовують інші лікувальні схеми
 - Крос-секційне дослідження пацієнтів у випадковій вибірці пацієнтів, які щойно розпочали АРТ у певних відібраних закладах охорони здоров'я
 - Фокус-групи за участі пацієнтів
- 6 Відстеження неврологічних наслідків серед немовлят, які мали контакт із ВІЛ, народжених матерями, які вживали долутегравір під час зачаття чи на ранніх термінах вагітності
 - Ретроспективна когорта з використанням вторинних даних MIC ВІЛ, системи даних про немовлят, які мали контакт із ВІЛ, аналіз амбулаторних карт матері та дитини
- 7 Запропонувати просту модель підрахунку коефіцієнту приросту затрат (КПЗ) для пацієнтів, що були утримані в програмі та перебувають на стадії вірусної супресії серед пацієнтів на АРТ, які використовують схеми на основі долутегравіру на противагу пацієнтам, які використовують схеми першого ряду на основі лопінавіру
 - Моделювання на основі схеми можливих рішень, що ґрунтується на параметрах із літератури, наявних джерел чи оцінок наслідків для здоров'я у межах цієї оцінки.

5.5 Якісні методи

Обговорення у фокус групах та глибинні інтерв'ю будуть проводитись інтерв'юерами, які мають досвід у сфері збору якісних даних. Усі ФГ та інтерв'ю будуть записані на аудіо. Аудіозаписи будуть розшифровані та перекладені англійською мовою; інформація, за якою можна було би встановити особу, буде вилучена на першому етапі транскрибування. Під час проведення інтерв'ю інтерв'юери будуть також робити нотатки та нададуть короткий виклад тем, розглянутих під час кожного інтерв'ю, довжиною в одну сторінку.

Інтерв'ю з ключовими інформаторами

Ми плануємо провести до 15 індивідуальних інтерв'ю з ключовими інформаторами, які є спеціалістами в галузі впровадження оптимізації надання АРТ та програмних цілей. До числа інформаторів увійдуть представники МОЗ, які відповідають за оптимізацію надання АРТ в Україні, управлінці, які відповідають за ланцюги доставки АРТ, а також медпрацівники, які пройшли підготовку з лікування та догляду у сфері ВІЛ/СНІДу. Ми проведемо інтерв'ю протягом першого року проведення оцінки. Результати будуть поширені протягом проведення оцінки з метою підтримки та оптимізації процесу впровадження.

Задача інтерв'ю – це визначити переваги та труднощі в процесі впровадження, а також контекстуальні чинники, що впливають на плани щодо впровадження. До складу цих факторів входить роль, яку відіграють авторитетні спеціалісти, донорський клімат, міжнародні нормативи та доказова база, випадки на місцях та ін. Тематики інтерв'ю з ключовими інформаторами були взяті зі Зведеної структури впровадження оцінки (CFIR). У межах тематичного розділу «Зовнішні підходи та способи заохочення» ми проведемо дослідження того, яким чином національні стратегії переформатовуються в прикладні інтервенції, а також яким чином були розроблені рекомендації для України, які відповідають особливим потребам країни. Щодо теми «Режим упровадження», ми плануємо дослідити ступінь реагування зацікавленими сторонами на зміни, пов'язані з оптимізацією надання АРТ. Насамкінець, ми проведемо аналіз ролі, яку відіграють «авторитетні спеціалісти, провідні спеціалісти в галузі впровадження, а також агенти зовнішніх змін», із метою повнішого формування розуміння того, як вплинули на впровадження стратегії ставлення та переконання щодо оптимізації надання АРТ з боку спеціалістів у галузі охорони здоров'я та політик, а також представників ширших громад в Україні.

У **Таблиці 5** подано перелік організацій та посад вибірки типів ключових інформаторів, із якими ми плануємо провести інтерв'ю. Єдиний напівструктурований гайд для проведення опитування буде використовуватися для всіх ключових інформаторів, проте уточнювальні та більш детальні запитання будуть залежати від посади та сфери інтересів кожного з ключових інформаторів.

Таблиця 5. Потенційні організації-учасниці та посади запропонованих ключових інформаторів

	Організація, до якої належить ключовий інформатор	Посада ключового інформатора
1	МОЗ України	Начальник Управління громадського здоров'я
2	МОЗ України	Начальник державної установи (наприклад, Реєстр медичних, фармацевтичних та науково-педагогічних працівників системи МОЗ України, центральний орган управління поставками АРТ-препаратів)
3	ЦГЗ	Заступник генерального директора
4	ЦГЗ	Начальник Відділу постачання
5	ЦГЗ	Начальник Відділу управління лікарськими засобами та виробами медичного призначення
6	Всесвітня організація охорони здоров'я	Відповідальний співробітник у галузі боротьби з ВІЛ, туберкульозом та вірусними гепатитами
7	ЮНЕЙДС	Радник із питань стратегічної інформації
8	Всеукраїнська Мережа ЛЖВ	Виконавчий директор
9	Всеукраїнська Мережа ЛЖВ	Програмний директор
10	Всеукраїнська Мережа ЛЖВ	Начальник аналітичного відділу
11	Київський Центр СНІД	Головний лікар
12	Полтавський Центр СНІД	Головний лікар
13	Одеський Центр СНІД	Головний лікар чи інший кваліфікований представник
14	Дніпровський Центр СНІД	Головний лікар чи інший кваліфікований представник
15	Херсонський Центр СНІД	Головний лікар чи інший кваліфікований представник
16	Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика	Викладач
17	Інститут епідеміології та інфекційних захворювань імені Л. В. Громашевського, співробітник Національного Тренінгового Центру	Лікар-інфекціоніст та тренер

Обговорення у фокус-групах із пацієнтами (ФГ)

Результати обговорення у фокус-групах із пацієнтами будуть використовуватись із метою визначення їхнього ставлення та преференцій щодо схем АРТ та переходу на інші схеми, обізнаності щодо основ лікування, ступеню активності в ухваленні рішень щодо зміни схеми лікування, а також якості життя, пов'язаної з АРТ. Буде проведено 4 фокус-групи з пацієнтами.

Пацієнти для ФГ будуть обиратись цілеспрямовано за критерієм використання схеми лікування (схема з долутегравіром на противагу іншій схемі лікування першого ряду АРТ), а також за місцем проживання (в місті чи в сільській місцевості). Учасники будуть залучатись через рекламні проспекти, що поширюватимуться в медзакладах та/чи через запрошення телефоном, що надійде від лікаря чи медичної сестри.

Глибинні інтерв'ю із медичними працівниками (ГІ)

Буде проведено 24 ГІ з медичними працівниками. Їхньою метою стане оцінка факторів, які впливають на ухвалення рішення щодо використання схем лікування на основі долутегравіру. ГІ будуть використовуватись для визначення ставлення надавачів медичних послуг до схем лікування на основі долутегравіру та переходу до схем лікування на основі долутегравіру, підходів, які використовують надавачі послуг для визначення кваліфікаційних критеріїв пацієнта з метою призначення схеми на основі долутегравіру, а також загальний робочий контекст. Учасники будуть обиратись цілеспрямовано, на основі виду діяльності (наприклад, лікар, соціальний працівник) та місця роботи (у місті чи в сільській місцевості, у великому чи маленькому закладі (класифікація ґрунтуватиметься на загальному обсязі пацієнтів із ВІЛ)).

5.6 Кількісні методи

Верифікація даних

Метою проведення верифікації даних є забезпечення повноти й точності даних у межах системи МІС ВІЛ. 2018 року МІС ВІЛ зазнала значного розширення, і на разі вона використовується як джерело перевірених даних щодо когорт активних пацієнтів на АРТ у кожному закладі охорони здоров'я. У той час як більшість закладів, які використовують МІС ВІЛ, внесли до системи основні демографічні дані та актуальні клінічні дані на свою когорту пацієнтів на АРТ, вони не вносили до системи повний пакет клінічних даних своїх пацієнтів за минулі періоди (оскільки ці дані не потрібні для підрахування різноманітних індикаторів для надання звітності).

Паперові форми все ще залишаються еталоном довідкової інформації щодо лікування пацієнта та його історії звернень до лікувальних закладів із метою отримання лікування та догляду у зв'язку з ВІЛ.

Верифікація даних буде проводитись на кожному пункті проведення дослідження паралельно з аналізом амбулаторних карт (див. нижче) після того, як буде внесено приблизно 50% даних вибірки дослідження. Дослідники випадково відберуть особисті номери пацієнтів для 20% від цільової вибірки (стратифікованої за групами аналізу) зі внесених даних. Ці амбулаторні карти будуть вноситись співробітниками УІПГЗ до окремого інструменту оцінки, який дасть змогу співставити та порівняти ці дані з даними МІС. У разі, якщо буде перевищено 10%-ий поріг невідповідності, залишкові амбулаторні карти будуть введені повторно, а верифікація буде проведена іще раз, щодо карт, абстрагованих на першому етапі.

Аналіз амбулаторних карт пацієнтів

Аналіз ґрунтуватиметься на ретроспективному аналізові даних із МІС ВІЛ усіх пацієнтів на АРТ, які були на прийомі в лікаря протягом календарного періоду, що досліджується, а саме з січня 2018 до червня 2019. Залежно від наявності даних, необхідних для виконання Завдання 6, ми маємо можливість залучити медичні картки на немовлят та електронну систему даних наслідків для немовлят, які мали контакт із ВІЛ, що підтримується ЮНІСЕФ.

Подальший деталізований виклад нашої стратегії формування вибірки закладів охорони здоров'я подано нижче. З метою отримання оціночних даних щодо поширеності зі застосуванням належних знаменників ми проведемо збір сукупної інформації по закладах щодо наявних у них груп пацієнтів на АРТ за схемами та за статусом (нові пацієнти на протигагу тим, хто перейшов на іншу схему). Забезпечення випадкової вибірки меддокументації, яка відповідає критеріям залучення, разом зі значеннями знаменників має бути достатньою для проведення оцінювання поширеності вживання долутегравіру. До складу даних будуть залучені змінні, що існують на рівні пацієнтів, як подано вище та детально описано в **Додатку І**. Це дасть змогу провести аналіз розширення використання схем на основі долутегравіру та наслідків для здоров'я, зокрема вірусної супресії, утримання в програмах лікування, прихильності до АРТ, а також смертності. Дивіться нижче детальний опис методології кластерної вибірки для закладів охорони здоров'я та пацієнтів, а також план аналізу.

На першому етапі дослідники затребують вивід даних із бази даних МІС ВІЛ, у якому міститимуться складові даних, перелік яких подано у **Додатку І** (див. Частина 1, 2). Санітарно-медичні дані на немовлят будуть містити складові, які подані в **Додатку І** (див. Частина 3) (Набір даних 1). Із використанням генератора випадкових чисел та критеріїв класифікації буде відібрано потрібну кількість особистих номерів пацієнтів для кожної групи аналізу (див. Таблицю 6) з метою проведення аналізу амбулаторних карт (Список учасників). Списки будуть надані медичному персоналові, у якого є дозвіл доступу до медичної документації пацієнтів для проведення аналізу амбулаторних карт та вводу всіх необхідних даних до МІС. Після того, як будуть введені хоча б 50% усіх медичних карт, буде проведено верифікацію даних із метою забезпечення повноти та відповідної якості даних (див. Верифікація даних). По завершенню дані на пацієнтів у Списку учасників знову буде вичленено до набору даних 2, який буде використовуватись для аналізу.

Запит на отримання даних міститиме значення даних та помітку реального часу й не буде містити справжні ПІБ пацієнта, адреси, номери телефону чи інші елементи, за якими можна встановити особу. Одразу по виведенню з бази даних МІС ВІЛ, іншої бази даних чи медичної карти пацієнта ці дані будуть зберігатись у безпечному місці, доступ до якого мають лише члени команди дослідників, які проводять оцінку, через використання комп'ютерів, захищених паролем.

Дослідження серед пацієнтів

Дослідження серед пацієнтів буде проведено з метою вивчення стану здоров'я пацієнтів згідно з даними, отриманими від самих пацієнтів, рівня задоволеності лікуванням, наявних побічних дій, психічного здоров'я, вживання речовин та лікування вживання речовин. Ми використовуватимемо такі стандартизовані та перевірені інструменти:

- SF-12 – інструмент із 12-ма складовими, який вимірює функції психічного та фізичного здоров'я, а також якість життя, що пов'язана зі здоров'ям.
- Опитувальник на тему рівня задоволеності лікуванням ВІЛ – це адаптований інструмент із 7-ма складовими, який торкається тематики загального рівня задоволеності та відповідності медикаментозного лікування ритму життя (Вудкок та Бредлі, 2001).
- Індекс симптоматики ВІЛ – це список із 20-ти найпоширеніших побічних дій лікування, у якому міститься шкала частоти побічної дії, яку переживає пацієнт (Джастіс та ін., 2001).
- Ступінь тяжкості вживання наркотиків та алкоголю.

Окрім стандартних опитувальників ми також додамо запитання, які стосуватимуться особистого досвіду отримання АРТ, аналізу економічної ефективності щодо затрат, пов'язаних із наданням послуг АРТ, які несе пацієнт. Ці запитання стосуватимуться витрат на медикаменти з власної кишені пацієнта, вартість проїзду, а також витрачений час на відвідування. За потреби можуть бути додані додаткові інструменти.

Вибірка пацієнтів, яким буде повідомлено про участь у дослідженні, буде випадковим чином дібрана зі Списку пацієнтів; детальна стратегія формування вибірки подана нижче. Інтерв'ю будуть проводитись досвідченими інтерв'юерами, підготовленими командою дослідників.

Опитувальник для закладів та програмні дані щодо АРТ

Цей опитувальник буде використовуватись для збору даних щодо особливих характеристик закладів, зокрема класифікації закладів за видами діяльності та місцезнаходженням, набором послуг, кількістю пацієнтів, а також складом штату. Також опитувальник міститиме дані щодо кількості надавачів медичних послуг за видом діяльності, соціодемографічні характеристики медперсоналу, рівень досвіду у сфері лікування та спостереження за ВІЛ-інфекцією, а також отримання підготовки щодо оптимізації надання АРТ. Дані будуть надані

головними лікарями/керівниками обласних Центрів СНІДу в кожній із областей України та її адміністративно-територіальних одиницях на час проведення верифікації даних та завершення дослідження серед пацієнтів. За можливості дані будуть надані Центром громадського здоров'я з використанням базового списку закладів та їхніх функцій. Результати будуть використані для проведення аналізу розширення та результатів оптимізації надання АРТ (див. План проведення аналізу). Також у межах аналізу розширення використання долутегравіру (Задача 3) буде проведено аналіз поточних даних документування ланцюга доставки АРТ в обласних Центрах СНІДу з метою визначення реального рівня розподілення та наявності долутегравіру в кожній області. Документація щодо ланцюга доставки АРТ буде проаналізована лонгітудно, аби зробити можливим аналітичне моделювання змін щодо доступності препарату на рівні медзакладів протягом певного відтинку часу.

Оцінка витрат

У межах первинного аналізу витрат нами буде проведено порівняння загальних витрат на АРТ-препарати в січні 2018-червні 2019 на основі поточних даних зі звітів програм АРТ щодо кількості людино-місяців для пацієнтів, які використовують схеми на основі долутегравіру, в порівнянні з людино-місяцями для пацієнтів, які використовують стандартні схеми АРТ першого ряду. Ми використовуватимемо заявлену ринкову вартість у межах національної системи постачання АРТ-препаратів на національному рівні. Ми проведемо простий звідний порівняльний аналіз вартості віднайдених загальних затрат у порівнянні з конфрактуральним сценарієм використання всіх інших препаратів, окрім долутегравіру.

У межах вторинного аналізу економічної вигоди, який буде проведено в разі, якщо будуть доступні ресурси для організації економічної оцінки оптимізації надання АРТ, ми проведемо аналіз коефіцієнту прирощення затрат на схеми на основі долутегравіру в порівнянні зі схемами на основі лопінавіру/ритонавіру в межах часового горизонту протяжністю в 18 місяців для пацієнтів, які вперше розпочинають лікування АРТ. Аналіз буде поведено з соціального погляду, до нього буде залучено прямі та непрямі витрати, зокрема: вартість препаратів АРТ, вартість інших лікарських засобів, періодичні витрати на час, затрачений медпрацівниками, вартість лабораторних аналізів, медичні затрати з власної кишені пацієнта, а також витрата часу пацієнтом (втрачена продуктивність).

5.7 Тестовий збір даних у полі

Гайди щодо проведення обговорень у фокус-групах та глибинних інтерв'ю пройдуть тестування в полі до початку збору даних. Невелика довільна вибірка надавачів послуг та пацієнтів-волонтерів проведе оцінку гайду щодо ясності та відповідності контенту. До остаточного варіанту гайду будуть внесені зміни на основі зворотного зв'язку з пацієнтами та надавачами послуг. Ми також проведемо тестування опитників для закладів та пацієнтів та проведемо адаптацію процедур збору даних на основі результатів тестування в полі.

5.8 Стратегія формування вибірки

Наша стратегія формування вибірки буде складатись із 4 етапів: 1) визначення границь вибірки на місцях надання АРТ; 2) відбір сайтів, які увійдуть до дослідження; 3) верифікація якості даних МІС ВІЛ на вибраних сайтах; та 4) отримання документації з вибраних сайтів. Границі нашої вибірки залучатимуть сайти з принаймні 250 активними пацієнтами на АРТ станом на січень 2019 у 12 областях, що підтримуються у межах PEPFAR, де, станом на цей період, уже запроваджене використання долутеґравіру. Це дасть змогу забезпечити відповідну кількість нових пацієнтів на АРТ та переведених пацієнтів для залучення до порівняльних груп. На липень 2017 в Україні було 60 сайтів АРТ, які надавали послуги принаймні 250 активним пацієнтам на АРТ (загальна кількість сайтів складала 291 (20,6% сайтів)). Ці «великі сайти» надали послуги 65 092 пацієнтам із 80 512 усіх пацієнтів на АРТ (80,8%). Серед 231 «невеликого сайту» кількість активних пацієнтів на АРТ на липень 2017 варіювалась від 2 до 238, а середнє значення становило 66,8 пацієнтів. Очікується, що в міру того, як зростатиме кількість пацієнтів на АРТ по Україні, кількість сайтів із числом пацієнтів, що складає принаймні 250 осіб, буде рости. Підбиваючи підсумки, наша вибірка не обов'язково буде репрезентативною в національному зрізі, адже вона на відображатиме досвід пацієнтів із невеликих сайтів АРТ; разом із цим вона відображатиме досвід більшості пацієнтів із ВІЛ в Україні. Така стратегія стане запорукою того, що проведення цієї оцінки не потребуватиме значних ресурсів.

Подана методологія формування вибірки по сайтах використовує стандарту кластерну методологію формування вибірки, де заклади охорони здоров'я виступають як первинні одиниці вибірки. Для розрахунку вибірки медзакладів ми використовуватимемо методологію проведення вибірки, що ґрунтується на принципі ймовірності, пропорційної обсягу (ЙПО). Перевагою цієї методології є те, що всі пацієнти на АРТ пов'язані з сайтами надання АРТ, де можна знайти їхню медичну документацію; крім того, також відомі розміри груп пацієнтів на АРТ при кожному закладі охорони здоров'я, а їхні характеристики подані в місячних програмних звітах. Ураховуючи ці умови, вибірка, яка буде сформована з використанням кластерної методології формування зі застосуванням принципу ЙПО, може вважатись репрезентативною щодо всіх одиниць, які відповідають кваліфікаційним вимогам (ВООЗ, CDC, ЮНЕЙДС, FHI 360, 2017).

Розмір кластеру буде визначено як кількість ЛЖВ на АРТ, залучених на сайті на початок періоду проведення оцінки та на час проведення процесу відбору. ЙПО відбувається у два етапи. На першому етапі відбувається відбір сайтів, де більші сайти мають більшу ймовірність потрапити у вибірку. На другому етапі та сама кількість осіб відбирається на кожному з сайтів; особи на більших сайтах мають меншу ймовірність потрапити у вибірку. Другий етап компенсує перший таким чином, що кожна особа в групі теоретично має однакову ймовірність потрапити до вибірки, тому вибірка вважається «самозваженою».

Ми розуміємо, що оціночний розмір кластера може відрізнитись від реального розміру кластера й що частина пацієнтів, які використовують певну схему лікування, може відрізнитись по медзакладах, а також що доступність документації та повнота вихідних

даних може відрізнятись від закладу до закладу. Ці фактори можуть вплинути на достовірність процесу самозважування. Тому ми збираємо та фіксуємо дані, потрібні для проведення зваженого аналізу, якщо виникне потреба взяти до уваги дійсну ймовірність залучення до вибірки. Розрахункові параметри будуть використовуватись під час аналізу даних для вирахування стандартних похибок та значень p .

На першому етапі формування вибірки, зважаючи на здійсненність та рівень транспортних затрат, потрібних для того, аби дістатись медзакладів, ми оберемо 24 заклади охорони здоров'я, що розташовані в 12 областях, де проводить діяльність PEPFAR. Таке число є цілком належною кількістю кластерів для цілей проведення досліджень у галузі спостереження за ВІЛ (ВООЗ, CDC, ЮНЕЙДС, FHI 360, 2017). Обрані заклади охорони здоров'я стануть основою для збору даних у межах завдань 1,3-5 та 7, зокрема проведення вторинного аналізу розширення вживання та наслідків для здоров'я, дослідження якості життя серед пацієнтів, а також аналізу витрат.

Під час проведення другого етапу ми сформулюємо запит до бази даних MIC ВІЛ, аби та склала список пацієнтів для кожного з обраних сайтів за групами аналізу, які були описані вище. Після цього ми застосуємо процедуру випадкового сортування списків пацієнтів, які відповідають критеріям у кожній групі (наприклад, через функцію RAND у програмі Ексель), аби можна було вибрати документацію на конкретного пацієнта в певному порядку з випадково сформованого списку, аж доки не буде досягнута потрібна кількість медичної документації в кожній із груп. Після верифікації даних із MIC ВІЛ буде затребувано повний абстракт даних, що стосуються обраного числа медичних документів. У разі, якщо загальна кількість пацієнтів у певній групі аналізу буде меншою, ніж заплановано, будуть використані всі медичні картки.

Для проведення дослідження на тему якості життя ми будемо використовувати ту саму групу пацієнтів, яку було обрано для проведення аналізу амбулаторних карт для всіх нових пацієнтів (Група 1-3 у Списку учасників). Дослідницька група використовуватиме генератор випадкових чисел для сортування особистих номерів пацієнта, поданих у Списку учасників у випадковому порядку, а також перенесе список до Журналу набору учасників. Після створення журналу набору учасників дослідницькі групи в регіонах із числа співробітників системи охорони здоров'я будуть проводити набір пацієнтів для участі в дослідженні виключно в порядку, в якому вони записані в журналі, аж поки не буде досягнута запланована кількість вибірки. Медпрацівники на сайтах будуть зв'язуватись із пацієнтами, запрошуючи їх взяти участь у дослідженні, адже вони мають доступ до контактних даних пацієнтів та іншої медичної документації. Найпоширенішим способом установлення контакту буде комунікація телефоном, разом із цим особисті зустрічі під час запланованих відвідувань медзакладу також будуть дозволені. Максимальна кількість спроб установити контакт буде становити три спроби, у разі, якщо з пацієнтом не вдалось зв'язатись після трьох спроб, він чи вона вважатимуться такими, з якими зв'язатись неможливо, і контакт буде встановлюватись із наступним у списку в журналі набору пацієнтом. Як тільки контакт було встановлено, особа, яка проводить набір, зачитає пацієнтові стандартний текст-запрошення до участі в дослідженні. У разі отримання згоди пацієнта його буде запрошено

до регіонального Центру СНІДу. Із пацієнтами, які пропустили зустріч, контакт може бути встановлено повторно з метою перенесення зустрічі. Пацієнти, які прийшли на зустріч, організовану в цілях дослідження, мають пройти процес надання поінформованої згоди. Пацієнти, які відмовляться від участі під час первинного контакту або ж під час процесу надання поінформованої згоди, будуть заміщені наступним пацієнтом у тій послідовності, в якій вони розміщені в журналі набору учасників. Всі спроби зв'язатись із пацієнтом та результати цих спроб, а також результати зустрічей будуть фіксуватись у журналах.

Інструментарій дослідження буде перекладено російською та українською мовами та знову перекладено англійською. Невідповідності перекладу будуть виправлені членами команди оцінки, які вільно володіють обома мовами. Потім інструментарій буде випробувано на зрозумілість на принаймні трьох особах, для яких російська/українська мови є рідними та які мають вичерпні знання в галузі охорони здоров'я й лікування та які розуміють способи мислення респондентів. Базуючись на результатах зворотного зв'язку, інструментарій дослідження буде модифіковано. Дослідження буде проводитись підготовленими спеціалістами зі збору даних особисто на території медзакладу, де відбувається прийом пацієнтів АРТ. Відповіді будуть фіксуватись на планшетах, захищених паролем, або ж на переносних комп'ютерах, на яких встановлена програма збору даних, наприклад, RedCap (<https://www.iths.org/investigators/services/bmi/redcap/>) чи Open Data Kit (<https://opendatakit.org/>).

Для проведення спостереження за вагітними жінками та наслідками пологів ми використовуватимемо МІС ВІЛ для виявлення всіх жінок у вибірці, які використовували долутегравір під час зачаття чи протягом перших 8 тижнів вагітності. Ми конкретно виявлятимемо тих, хто вживав долутегравір до 14 днів до, а також до 8 тижнів після останнього менструального циклу або ж до орієнтовної дати зачаття. Після цього ми проведемо аналіз амбулаторних карток та бази даних із метою дослідження результатів пологів та стану здоров'я немовлят у віці до 18 місяців для тих жінок, які, як вважається, вживали долутегравір на ранніх термінах вагітності. За наявності ресурсів ми проведемо моніторинг неврологічних наслідків для немовлят, які мали контакт із ВІЛ, а також долутегравіром під час ранньої вагітності, протягом подовженого періоду (наприклад, до 3 років), використовуючи для аналізу медичну документацію на пацієнтів педіатричного відділення.

Таблиця 6. Короткий виклад стратегій формування вибірки для кожного з процесів збору оціночних даних

Процес збору даних	Стратегія формування вибірки	Кількість одиниць, за видами
Аналіз вторинних даних	• ЙПО для медзакладів • СВВ для меддокументації	• 24 медзаклади • 23 медкарти на порівняльну групу • 3 312 медкарт загалом

Дослідження якості життя пацієнтів	• ЙПО для медзакладів • СВВ для пацієнтів у кожній із порівняльних груп	• 24 медзаклади • 21 пацієнт на медзаклад • Приблизно 504 дослідження загалом
Спостереження за немовлятами, які мали контакт із ВІЛ	• Суцільна вибірка всіх жінок, які, як було виявлено, вживали долутегравір на ранніх термінах вагітності	• Всі одиниці, які було залучено до аналізу вторинних даних

ЙПО: ймовірність, пропорціональна обсягу; СВВ: систематична випадкова вибірка

5.9 Розмір вибірки

Розрахунок розмірів вибірки для проведення аналізу вторинних даних ґрунтуватиметься на результатах вірусної супресії ВІЛ після 6-12 місяців та дасть змогу провести порівняння цього результату між групами, що використовують схеми на основі долутегравіру та на основі лопінавіру/ритонавіру, а також між групами, що використовують схеми на основі долутегравіру та на основі ефавіренцу. Розрахунки розмірів вибірки базуються на порівнянні результатів серед пацієнтів, які раніше не вживали АРТ, та послугуватиметься даними ЦГЗ від червня 2017 щодо кількості пацієнтів на АРТ на медзаклад, а також частки пацієнтів, які вживають схеми лікування на основі лопінавіру/ритонавіру.

Ґрунтуючись на висновках інших публікацій, що досліджували порівняльну ефективність долутегравіру на 48 тижні, ми припускаємо, що вірусна супресія відбудеться серед 89,7% пацієнтів, які вживають схеми на основі долутегравіру, в порівнянні з 81,7% пацієнтів, що використовують звичні схеми першого ряду (Розерфорд та ін., 2016). Ми припускаємо такі параметри:

- частка пацієнтів із вірусною супресією в групі, що вживає долутегравір = $P_1=0,897$;
- частка пацієнтів із вірусною супресією в групі, що вживає лопінавір/ритонавір (LPV/r) = $P_2=0,817$;
- двостороння значимість = 0,01 (консервативна оцінка, зважаючи не те, що ми проводитимемо різнопланові статистичні порівняння) та $Z_{\alpha}=2,58$;
- коефіцієнт міжгрупової кореляції = $\rho=0,05$;
- кількість кластерів = $k=24$;
- частка відмов (відсутність результатів вимірювання вірусного навантаження чи інші відсутні елементи даних) = 20%;
- кількість пацієнтів на АРТ зі сформованими меддокументами в кожній групі на кожному сайті = 18;
- кількість пацієнтів на АРТ, адаптована на випадок відмов = $n_1 = n_2 = 23$.

Використовуючи стандартну формулу розрахунку розміру вибірки для порівняння часток у межах двох груп у контексті кластерної вибірки (див.

Схема 1), де кожен із кластерів робить внесок до всіх порівняльних груп, нам буде потрібна вибірка кількістю в 552

амбулаторні картки пацієнта в кожній порівняльній групі по 24 закладах охорони здоров'я. Така вибірка згенерує значення $Z_{\text{потужність}}$, яке дорівнює 0,89, що відповідає 81% статистичної потужності здатності віднайти різницю в частках 8-відсоткового пункту чи вище щодо рівня вірусної супресії між групами. Загальний розмір вибірки буде становити 3 312 амбулаторних карток пацієнта по 6 порівняльних групах.

Схема 1: Формула розрахунку розміру вибірки

$$Z_{\text{потужність}} = \sqrt{(p1 - p2)^2 / \text{var}} - Z_{\alpha}$$

$$\text{Де } \text{var} = (1 - \rho) * [p1 * \frac{1-p1}{kn1} + p2 * \frac{1-p2}{kn2}]$$

Щодо проведення серед пацієнтів дослідження на тему якості життя розмір вибірки визначається припущенням, що ключові результати, як-то кількість балів за компонентами фізичного та психічного здоров'я в опитувальнику SF-12, буде приблизно на 3,8 балів вищою серед групи, яка вживає долутегравір, на противагу порівняльній групі. Цей висновок був обґрунтований як клінічно значуща відмінність, що існує між групами пацієнтів. Ми використовуємо ту ж формулу визначення розміру вибірки, припущення $Z_{\text{потужність}}$ та ρ , подані вище. Припускаючи, що ми внесемо до вибірки 7 пацієнтів на порівняльну групу з кожного сайту з числа 24 сайтів, ми отримаємо число, що приблизно дорівнює 168 пацієнтів на порівняльну групу, які використовують схему на основі долутегравіру, ефавіренцу та лопінавіру/ритонавіру. Така вибірка згенерує значення $Z_{\text{потужність}}$, що дорівнює 0,97, яке відповідає приблизно 80% статистичної потужності віднайти різницю у 3,8 балів чи вище за 100-бальною шкалою фізичного та психічного здоров'я, про стан яких пацієнт повідомляє самостійно, між кожною з порівняльних груп (наприклад, Група 1 у порівнянні з Групою 2 чи Група 1 у порівнянні з Групою 3). Загальний розмір вибірки для дослідження складатиме 504 пацієнта на АРТ загалом (21 особа на сайт x 24 сайтів).

5.10 Управління даними

Збереження даних

Всі паперові дані, які будуть зібрані в межах проведення оцінки та моніторингу проекту, будуть зберігатись у зачинених офісах ЦГЗ, УІПГЗ чи І-ТЕСН (Україна). Зібрані електронні/цифрові дані будуть також зберігатись у формі цифрових файлів на захищених паролем носіях у вказаних офісах.

Будь-яка виїмка даних чи бази даних, які міститимуть де-персоналізовані медичні дані на пацієнтів, що були надані медзакладами, матеріали опитування серед пацієнтів, опитувальники для закладів чи виведені аналітичні набори даних будуть зберігатись на захищених паролем комп'ютерах, які перебувають у використанні проекту, або ж у захищених хмарних сховищах, авторизованих І-ТЕСН та Університетом Вашингтону відповідно до Закону про перенесення даних та відповідальність у сфері медичного

страхування США (HIPAA). Право доступу до місць збереження даних буде надано виключно авторизованому персоналу.

Право власності та обмін даними

За дорученням ЦГЗ під час етапу збору та аналізу даних УІПГЗ та I-TECH візьмуть на себе відповідальність щодо управління та збереження даних, які будуть використовуватись у межах цього протоколу оцінки. I-TECH нестиме відповідальність за створення остаточного аналітичного набору даних для Завдань 3 та 4, а також за створення аналітичного масиву даних із використанням відповідей у опитувальниках. Ці бази даних не міститимуть прізвищ пацієнтів чи інших даних, за якими можна визначити особу, а використовуватимуть лише унікальний особистий номер пацієнта в межах дослідження, який неможливо відстежити ретроспективно з метою визначення особи пацієнта.

Як тільки збір та аналіз даних буде завершено, I-TECH передасть бази даних (зокрема всі файли даних та аналітичні набори даних) до ЦГЗ. ЦГЗ буде першочерговим розпорядником даних на пацієнтів, а також нових даних, наданих ключовими інформаторами, надавачами медпослуг та пацієнтами. Дозволи щодо обміну даними та відкриття доступу до даних будуть надаватись ЦГЗ. Масиви даних будуть вважатись масивами даних із обмеженим доступом; доступ до них буде надаватись через обов'язкову угоду щодо обміну даними та використання даних, надану ЦГЗ.

5.11 Аналіз даних

Завдання 1. Співробітники УІПГЗ проведуть аналіз повноти та відповідності даних МІС ВІЛ медичним даним пацієнтів на паперових носіях, причому стандарт відповідності всіх складових даних має наближатись до 90%.

Завдання 2. Якісні дані буде вичленено зі запланованих видів інтерв'ю. Траскрибовані дані будуть зберігатись, а їхній аналіз буде відбуватись через програми Ворд/Ексель чи за допомогою програм аналізу якісних даних, як-от, наприклад, Atlas.ti чи MAXQDA. Для аналізу даних буде використано індуктивний метод відкритого кодування; тематичні коди базуватимуться на запитаннях оцінки. Нотатки на основі інтерв'ю будуть проаналізовані на предмет спільних, а також відмінних і суперечливих тематичних ліній. Основним аналітичним фокусом стане зведення чи розведення тематичних ліній за групами респондентів (переведені на противагу не переведеним, пацієнти на противагу надавачам послуг, сайти з низьким рівнем розширення на противагу сайтам із високим рівнем розширення, і т.д.) Залежно від обсягу та складності даних до них може бути застосовано багаторівневий аналіз із застосуванням окремого розгляду тематичних ліній чи всіх даних загалом, аналізуючи та коригуючи відмінності в тлумаченні матеріалу. У міру того, як буде викристалізовуватись спільне розуміння, спеціалістам, залученим до аналізу, можливо, вдасться вичленити тематичні лінії з частини даних незалежно. У разі, якщо будуть виявлені багаторівневі фактори оцінки, всі вони будуть задіяні в кінцевому аналітичному синтезі.

Завдання 3 та 4. Кількісні дані з амбулаторних карток пацієнтів будуть проаналізовані з використанням стандартної описової статистики, зокрема щодо частот, середніх значень (із застосуванням стандартних відхилень), а також медіанних значень (із застосуванням максимальних та мінімальних значень, а також міжквартильних діапазонів). Описово-аналітичний аналіз та інференційний аналіз будуть використані для визначення відмінностей у розширенні вживання долутегравіру, а також наслідків для здоров'я та факторів, що відіграють свою роль на рівні пацієнтів, надавачів послуг та закладів. Основне порівняння буде проводитись між схемами лікування на основі долутегравіру та іншими схемами першого ряду, між схемами лікування на основі долутегравіру та схемами на основі лопінавіру/ритонавіру, а також схемами лікування на основі долутегравіру та схемами на основі ефавіренцу.

Розширення вживання схем на основі долутегравіру. За допомогою описових послідовностей ми проведемо аналіз відмінностей у розширенні використання по регіонах і в часі. Залежно від доступності даних для аналізу в базі MIC BIL ми можемо провести зважування результатів спостережень із метою напрацювання репрезентативних оціночних значень по Україні щодо рівня вживання долутегравіру (особливо в разі, якщо кінцевий набір даних для аналізу міститиме низку сайтів, які матимуть суцільні вибірки даних із MIC BIL, а також сайти, де перевірку підвибірки медичної документації пацієнтів було проведено вручну).

Під час стратифікованого аналізу нових пацієнтів на АРТ та переведених ми проведемо дослідження двомірних зв'язків між розширенням та особливостями на рівні пацієнта та медзакладу. Ми використовуватимемо перевірку незалежності χ^2 -квдрату Пірсона, t -критерій Стюдента, або ж ранговий критерій Вілкоксона. Для переведених пацієнтів ми можемо застосувати методи аналізу виживання для оцінки та порівняння ймовірності переходу, провівши аналіз із того часу, коли долутегравір став доступним.

На регіональному рівні та на рівні медзакладу ми проведемо спробу виявити зв'язок між доступністю долутегравіру з нашим аналізом розширення та зважити на особливості, що існують на рівні медзакладів, як-то розмір закладу охорони здоров'я та вид закладу під час аналізу формування відмінностей розширення в процесі двомірного аналізу, як було описано вище. Характеристики надавачів послуг, як-то тривалість клінічного досвіду та регулярна участь у освітніх заходах на тему оптимізації надання АРТ, для проведення аналізу будуть зведені на рівні медзакладу.

Насамкінець, ми розглянемо зв'язки між вживанням долутегравіру та ко-змінних на рівні пацієнта та рівні медзакладу під час скоригованого аналізу з використанням узагальнених лінійних змішаних та граничних моделей (наприклад, узагальнені оціночні рівняння чи моделі УОР) із використанням відповідних методів вивчення кореляційної природи даних на сайтах АРТ.

Наслідки для здоров'я. Для наслідків для здоров'я ми використовуватимемо статистичні підходи, подібні до описаних вище. По-перше, ми проведемо описовий аналіз послідовностей, середніх та медіанних значень для первинних та вторинних результатів по регіонах та в часі, стратифіковані за групами нових пацієнтів на АРТ та переведених пацієнтів. Після цього ми проведемо дослідження двомірних зав'язків із використанням перевірки на відповідність за критерієм незалежності χ^2 -квдрат Пірсона, t -критерія Стюдента, або ж рангового критерію Вілкоксона, як цього вимагатимуть види змінних та їхній розподіл. Після чого ми проведемо багатофакторний скоригований аналіз для перевірки основної гіпотези щодо відсутності ефективності за схемою. Аналіз послугуватиметься методами для розгляду кореляційних даних у межах закладу охорони здоров'я (випадкові впливи та UOR) із адаптацією щодо багатофакторності, якщо виникне така потреба. Для дихотомічних наслідків ми використовуватимемо біноміальні сукупні похибки та логіт-зв'язок для визначення коефіцієнту співвідношення та логіт-зв'язок для оцінки відносних ризиків згладженого аналізу. Ми проведемо дослідження ступеню чутливості нашого основного виду аналізу щодо проведення порівняння вживання долутегравіру до вживання ефавіренцу серед нових пацієнтів на АРТ шляхом вилучення пацієнтів із ко-інфекцією ВІЛ/ТБ із сукупності аналізу, адже ці пацієнти, згідно із рекомендаціями, мають отримувати схеми лікування на основі ефавіренцу, їхній стан здоров'я, скоріше всього, буде вибірково гіршим, а результат лікування таких пацієнтів буде менш ефективним.

У плані первинного результату, а саме вірусної супресії ВІЛ, наш аналіз розглядатиме наслідки як бінарні змінні й обмежить їхній аналіз до пацієнтів із будь-яким рівнем вірусного навантаження, дані про який є доступними за принаймні 6 місяців регулярного спостереження після початку вживання або ж переходу на долутегравір (із використанням найсвіжіших даних у разі існування різних даних). Для групи пацієнтів, які здійснили перехід, з метою виявлення конфрактурального сценарію для пацієнтів, які вживали схеми на основі лопінавіру/ритонавіру та мали змогу перейти на долутегравір, але не зробили цього, ми проведемо співвідношення переведених до відповідних пацієнтів, які цього переходу не здійснили. Оцінювання співмірності буде проведено на основі статі, віку, початкової схеми АРТ, часу перебування на АРТ, стадії ВІЛ чи рівня CD4 на час виявлення ВІЛ, а також інших емпіричних характеристик, поданих у актуальних медичних документах, а також отриманих із історичних контрольних груп. Це завдання буде реалізовано шляхом випадкового відбору чи шляхом методу за мірою схильності. Дані щодо надавачів медичних послуг також можуть використовуватись у частині просування аналітичної стратегії із метою формування порівняльної контрфрактуальної групи, як-то для формування інструментарію в межах аналізу інструментальних змінних.

Ми проведемо низку інших додаткових видів аналізу. По-перше, ми застосуємо метод аналізу часу до настання події, посилаючись на наявні дані щодо вірусного навантаження. Ми використаємо метод пропорційної регресії ризиків Кокса для виявлення відносних ризиків безуспішного досягнення вірусного пригнічення ВІЛ серед пацієнтів на долутегравірі на противагу пацієнтам на інших схемах першого ряду. По-друге, ми використаємо моделі аналізу часу до настання події щодо конкуруючих ризиків для

проведення сумісного аналізу вірусологічної недостатності, випадіння з програми та смертності. Насамкінець, ми застосуємо подібні методи для аналізу інших вторинних результатів побічної дії, що негативно впливає на хід лікування та на прихильність до АРТ.

Завдання 5. Кожен із обраних опитувальників має чітко визначену систему підрахунку балів для підрахунку балів та аналізу попереднього підсумка та загального підсумка. Відповіді, зібрані в межах опитування, мають аналізуватись кількісно, зі застосуванням стандартних статистичних підходів для опису послідовностей та медіанних значень. Порівняння якості життя, рівня задоволеності процесом лікування, а також види та частота побічних дій, про які пацієнт повідомляє самостійно, відбудеться по порівняльних групах (окрім історичних контрольних груп), які будуть стратифіковані за новими пацієнтами на АРТ у порівнянні з переведеними.

Під час складного багатофакторного аналізу ми будемо розглядати відповіді пацієнтів, зібрані в процесі опитування, як фактори ризику щодо результату вірусної супресії, а також щодо інших вторинних результатів, та дослідимо зв'язки між цими предикторами та кожним із наслідків. Ці види аналізу вважаються описовими, адже вони не слугують для проведення адаптації наших розрахунків щодо розміру вибірки на основі припущень про розподіл цих факторів ризику по всіх порівняльних групах пацієнтів на АРТ.

Завдання 6. Буде вивчено частоту вживання долутегравіру серед жінок дітородного віку разом із частотою довгострокових заходів контрацепції для пацієнток на долутегравірі. Серед підгрупи жінок, які, як виявилось, завагітніли та вживали долутегравір у період перших 28 днів вагітності, буде описана частота кожного виду наслідків пологів. Насамкінець, ми запропонуємо описання частоти патологічних неврологічних наслідків для немовлят, які мали контакт із долутегравіром під час зачаття чи протягом перших 8 тижнів внутрішньоутробного розвитку, як було визначено на час народження чи під час регулярного спостереження до віку 3 років.

Завдання 7. Вартість схеми на основі долутегравіру для кожного пацієнта, який досягнув вірусної супресії, буде порівняно з іншими поширеними схемами першого ряду, де особлива увага приділятиметься новим пацієнтам на АРТ. Також буде визначено коефіцієнт приросту затрат (КПЗ). Використовуючи схему ухвалення можливих рішень, у якій буде вказано ймовірність побічних дій, утримання в програмах лікування, а також вірусна супресія ВІЛ, ми змоделюємо ймовірність, яку мають пацієнти для отримання бажаного результату, порівнюючи пацієнтів, які вживають схеми на основі долутегравіру та пацієнтів на інших схемах першого ряду. Клінічні та інші параметри охорони здоров'я будуть ґрунтуватись на висновках, отриманих у результаті ретроспективної оцінки когорти (наприклад, частота відвідувань медзакладу, вживання медикаментів та лабораторні аналізи, вірусна супресія). Економічна складова аналізу залучить наявні джерела даних, як-то шкала начислення зарплати МОЗ, а також ринкові розрахунки вартості медикаментів. Оціночну вартість, яку несуть пацієнти, буде вираховано на основі проведення дослідження серед пацієнтів. Будь-які інші витрати, які не можна вирахувати, використовуючи наявні

джерела даних чи опубліковані дані, будуть визначені орієнтовно, ґрунтуючись на експертній думці.

Аналіз економічної ефективності буде базуватись на вірусній супресії як наслідку для здоров'я. Вірусна супресія буде розглядатись як бінарна змінна, що дає змогу провести порівняння пацієнтів із вірусною супресією (вірусне навантаження <1000 копій/мл) із пацієнтами, які не досягли вірусної супресії (вірусне навантаження ≥ 1000 копій/мл, або ж таких, які випали з програм лікування). Коефіцієнт приросту затрат (КПЗ) буде виражено як приріст затрат на кожного пацієнта з вірусною супресією. Ґрунтуючись на опублікованих даних про розвиток інфекції ВІЛ, рівні виживання, а також якості життя, та використовуючи емпіричні відмінності ймовірності вірусної супресії ВІЛ, ми переведемо КПЗ у стандартизовану одиницю років життя, скорегованих на їхню якість (QALY). Це зробить можливим оцінку корисності затрат, які вимагає стратегія оптимізації надання АРТ, ґрунтуючись на граничних значеннях, які відповідають 1-3 обсягам ВВП на душу населення на додатковий рік життя, скорегований на його якість. Схема лікування на основі долутегравіру вважатиметься такою, що має надвисоку ефективність, якщо коефіцієнт приросту затрат (КПЗ) не перевищує один обсяг ВВП на душу населення на додатковий рік життя, скорегований на його якість (QALY), і є економічно прийнятною, якщо КПЗ не перевищує потрібної величини ВВП на додатковий рік життя, скорегований на його якість (QALY).

Всі види кількісного аналізу даних проводитимуться за допомогою програми STATA, а саме її 15-ї версії, або ж статистичних наборів R.

6 ПОШИРЕННЯ, ПОВІДОМЛЕННЯ ТА НАДАННЯ ЗВІТНОСТІ ПРО ВИСНОВКИ

На основі висновків команда дослідників підготує для зацікавлених сторін звіт та презентацію. Команда підготує звіт, який буде надано ЦГЗ з метою поширення корисного досвіду та формулювання наступних кроків. У разі, якщо в результатах оцінки будуть зацікавлені інші департаменти МОЗ, ми розглянемо можливість проведення для них усної презентації (під час робочих зустрічей) та/чи в письмовому вигляді (шляхом публікацій у спеціалізованих наукових журналах) у вигляді рукописів чи презентацій, що відображають місцевий, всеукраїнський та міжнародний контекст, залежно від певної суті висновків. Ці матеріали мають пройти через відповідну систему дозволів ЦГЗ МОЗ України.

7 ЗАУВАЖЕННЯ ЕТИЧНОГО ХАРАКТЕРУ

7.1 Розгляд протоколу

Протокол буде розглянуто експертною радою в Україні, зареєстрованою в межах Загальної федеральної гарантії (FWA). Також його розгляне Департамент випробувань на людях при

Університеті Вашингтону (UW HSD). Основною метою цієї програмної оцінки є поліпшення якості національної програми АРТ в Україні.

Якісні дані та матеріали опитувальників будуть зібрані співробітниками чи консультантами, які пройшли підготовку у сфері проведення оцінки, що відповідає правилам етики, та управління, а також мають досвід у впровадженні досліджень, які потребують узгодження принципів етики. Це дасть змогу забезпечити конфіденційність та приватність даних, які будуть оброблені під час цієї оцінки.

7.2 Людські суб'єкти дослідження проекту

Особи, які залучаються до оцінки – це пацієнти на АРТ, надавачі послуг АРТ та зацікавлені сторони з числа партнерських організацій, як-то ЦГЗ МОЗ України та I-TECH. Персональні дані на пацієнтів будуть отримані з метою вивчення впливу на стан здоров'я пацієнтів схем лікування АРТ та якості їхнього життя. Всім видам особистих медичних даних будуть приписані особисті номери, аби спеціалісти, залучені до оцінки, не мали змоги визначити особу будь-кого з пацієнтів у вторинному масиві даних.

Ми сподіваємось, що пацієнти, залучені до цієї оцінки, відображатимуть вік та стать дорослих пацієнтів на АРТ та підлітків в умовах надання послуг АРТ, а також те, що їхній вік становитиме >16 років. Можливо, що до оцінки будуть залучені уразливі групи, зокрема вагітні жінки, ВІЛ-позитивні пацієнти з відомим статусом та особи, що споживають наркотики. Ми сподіваємось, що учасники з числа працівників сфери охорони здоров'я (співробітники медзакладів та представники МОЗ), які надаватимуть інформацію в межах цієї оцінки, відображатимуть вік та стать медичного персоналу в умовах виконання своїх професійних обов'язків, а також те, що їхній вік становитиме >18 років. Потреба в зборі зразків тканин плоду чи інших біоматеріалів відсутня.

Місце проведення оцінки

Оцінка буде проведена в закладах охорони здоров'я, обраних при застосуванні стратегії формування вибірки. З метою забезпечення конфіденційності для проведення інтерв'ю та обговорення буде обрано тиху кімнату, яка розміщена подалі від клієнтів чи інших учасників. Всі спеціалісти зі збору даних, залучені до цього виду діяльності, підпишуть форму про професійне нерозголошення з метою забезпечення конфіденційності даних, до яких вони отримують доступ.

Поінформована згода та рекрутинг учасників

Деперсоналізовані вторинні дані, отримані з МІС ВІЛ чи в результаті аналізу амбулаторних карток пацієнтів, не вважаються даними, що належать підіспитним особам. Пацієнти не будуть набиратись з метою отримання від них дозволу на використання вторинних даних із їхньої медичної документації.

Учасники, залучені до анкетування серед пацієнтів та до фокус-груп, а також надавачі послуг та ключові інформатори підпишуть поінформовану згоду.

Форма поінформованої згоди (ФПЗ) буде розроблена для різних груп учасників із використанням простої мови та якнайменшої кількості технічних термінів, аби спростити подачу інформації та утриматись від використання даних, які не мають до учасників жодного стосунку. Форма прояснить суть залучення до оцінки та дасть учасникам зрозуміти, що їхня участь є добровільною й що рішення утриматись від участі ніяк не вплине на їхню професійну діяльність. Також форма прояснить мету оцінки, її процесів (методів, термінів, місця проведення), критеріїв залучення та вилучення, ризиків та переваг. Крім того, вона міститиме підтвердження конфіденційності та збереження таємниці даних, а також інформацію про право виходу з дослідження в будь-який час і без обов'язкового надання пояснень. Насамкінець, у формі міститимуться контактні дані спеціаліста групи дослідження, аби учасники могли зв'язатись із цією особою в разі виникнення будь-яких запитань чи пересторіг, що стосуються процедур, права участі чи інших пов'язаних тем.

Співробітники, залучені до дослідження, які проводитимуть опитування, а саме глибинні інтерв'ю та обговорення у фокус-групах, проведуть процедуру отримання поінформованої згоди та прояснять суть участі, а також повідомлять, що участь є добровільною, а рішення учасника утриматись від участі в дослідженні ніяк не відіб'ється на його професійній діяльності. Після чого інтерв'юер пояснить мету оцінки, її небезпеки/незручності/утруднення, переваги, якщо такі будуть, а також підтвердить умови конфіденційності та нерозголошення. Учасникам буде повідомлено про їхнє право в будь-який час покинути дослідження без обов'язкового надання пояснень чи накладання штрафних санкцій.

Буде розроблено чотири різні види форм поінформованої згоди для участі в опитуванні, глибинних інтерв'ю та обговореннях у фокус-групах. Перед початком потенційні учасники отримають форму, за допомогою якої вони зможуть відслідковувати хід пояснення. Як тільки учасники отримали пояснення та ознайомились із формою, спеціалісти, залучені в проведення оцінки, представлять парафраз основних пунктів, після чого запропонують учасникам надати свою згоду. Учасники, які вирішили надати свою згоду, мають підписати форму, на якій інтерв'юер також поставить свій підпис. Учасники отримають чисту форму поінформованої згоди для ознайомлення в майбутньому, аби вони знали, з ким вони можуть зв'язатись у разі виникнення будь-яких запитань чи пересторіг, що стосуються процедур, права участі чи інших пов'язаних тем. Дослідницька група, залучена до проведення оцінки, слідуватиме протоколу, але в разі виникнення будь-яких запитань чи пересторіг, що стосуються процедур, учасник має право призупинити свою участь у дослідженні та зв'язатись із персоналом оцінки. Наприкінці інтерв'ю/обговорення спеціалісти, залучені до проведення оцінки, прозвітують перед учасниками, підсумувавши суть того, що щойно відбулося, причинні зв'язки, а також те, яким чином будуть використані результати.

Винагорода за участь

За участь у аналізові вторинних даних винагорода не надається.

Згідно з усталеними нормами, пацієнти-учасники дослідження отримають невелику компенсацію, що дорівнює приблизно 150 гривням (приблизно \$6 доларам США), як відшкодування витраченого часу та вартості проїзду для участі в оцінці. Ключові інформатори за участь отримають 250 гривень, а учасники обговорення у фокус-групах та учасники глибинних інтерв'ю отримають 200 гривень.

Про цей вид винагороди учасникам буде повідомлено під час отримання поінформованої згоди.

7.3 Конфіденційність

Всі учасники оцінки мають сертифікат підготовки в галузі захисту підіспитних. Вони проведуть підготовку всіх розшифрувальників щодо дотримання правил захисту підіспитних із метою дотримання конфіденційності інформації. Всі особи, задіяні в оцінці, проявлятимуть повагу до культурної спадщини учасників, їхніх цінностей та переконань із часу встановлення контакту до поширення результатів.

Під час збору даних ПІБ учасників та назви конкретних посад не будуть додані до інших відповідей респондентів. Спеціалісти з оцінки будуть також приписувати унікальні номерні коди кожному з аудіозаписів та транскриптів інтерв'ю та фокус-груп. Демографічні дані будуть пов'язані з глибинними інтерв'ю через коди інтерв'ю. Демографічні дані, зібрані на учасників дослідження, будуть збиратись виключно в межах широких кіл респондентів, де дані можуть стосуватися великої кількості учасників, аби відповіді було неможливо співставити з респондентами ретроспективно, використовуючи виключно демографічні дані. Будь-які дані, за якими можна встановити особу респондента, як-то конкретна посада чи місце роботи, будуть зберігатись окремо від їхніх відповідей. Приватна інформація щодо релігійних вірувань та політичних уподобань збиратись не буде. Інтерв'юери не будуть розкривати перед одними учасниками жодні дані, надані ним іншими учасниками. Всі цифрові файли будуть зберігатись на комп'ютерах, захищених паролем, у вигляді зашифрованого файлу. Будь-які матеріали співбесід, подані у звіті, будуть подані в узагальненому вигляді, як-то «один із респондентів стверджує ...»

Під час аналізу амбулаторних карт всі джерела вторинних даних будуть деперсоналізовані. З метою забезпечення конфіденційності під час звітування про результати інформацію буде зведено воєдино таким чином, аби висновки було неможливо співвіднести з конкретним медзакладом чи конкретною особою. Всі зовнішні звіти, які буде надано, разом із рукописами та презентаціями, відповідатимуть цим нормам. I-TECH зберігатиме захищені паролем дані та інформацію протягом трьох років після публікації та не використовуватиме ці дані поза сферою оцінки.

7.4 Управління даними

Збір даних опитування

Дані опитування можуть збиратись на планшетах, захищених паролем, чи переносних комп'ютерах із використанням програм RedCap. Програма RedCap відповідає вимогам Закону про перенесення даних та відповідальність у сфері медичного страхування США (HIPAA).

Аудіо- та відеозапис

Ми проводитимемо аудіозапис інтерв'ю. Ці аудіозаписи в жодному разі не будуть надаватись стороннім особам, які не належать до групи дослідників. Вони будуть зберігатись, поки не буде проведено їхнє розшифрування та аналіз даних, після чого вони будуть знищені. Відеозапис проводиться не буде.

Вторинні дані

За можливості оцінка фінансуватиме введення даних до MISC VIL та валідацію даних, а не окрему абстракцію медданих. Цей підхід дасть змогу зробити свій вклад у довгострокову розбудову підмурків системи медичних даних в Україні.

УІПГЗ надаватиме підтримку під час збору даних та аналізу амбулаторних карток, які будуть проводити співробітники медичних закладів та співробітники ЦГЗ у регіонах. Всі спеціалісти з виведення даних отримають підготовку щодо відповідного поводження з конфіденційними медичними даними. Документація в паперовій формі, яка буде використовуватись для виведення даних, залишатиметься на території того медзакладу, де вона зберігалась початково, дані будуть повернуті до сховища, як це визначено протоколом конкретного медзакладу.

Забезпечення якості даних

Повний пакет документації, що визначає хід процедур збору даних, буде викладено в детальному керівництві щодо процедур. Керуючі процесом оцінки при I-TECH та УІПГЗ проведуть навчання та інструктаж спеціалістів зі збору даних, торкаючись теоретичних напрямків процедур оцінки, а також випробувань в умовах експлуатації, та проведуть інструктаж спеціалістів зі збору даних щодо процедур. Дані опитування будуть збиратись за допомогою планшетів чи переносних комп'ютерів із застосуванням програмних систем Open Data Kit (ODK) чи RedCap, дані будуть завантажуватися щоденно, що дасть змогу групі дослідників Центру I-TECH, які перебувають у місті Сієтл, проводити повноцінний моніторинг якості даних дослідження у режимі реального часу. Щотижня відбуватиметься комунікація електронною поштою чи телефоном із керівником процесу збору даних та ЦГЗ із метою проведення аналізу результатів та внесення будь-яких змін через канали управління співробітниками чи канали нагляду. Окрім цього, перш ніж інтерв'юер отримає дозвіл проводити подальші інтерв'ю, керівник групи спеціалістів зі збору даних проведе аналіз першого аудіозапису та розшифрування якісного глибинного інтерв'ю, проведеного кожним інтерв'юером, з метою визначення, наскільки повно вони вивчили керівництво щодо формулювання питань та методологію проведення глибинних інтерв'ю.

Управління даними для ідентифікації індивідів та закладів

Відповіді респондентів не міститимуть особистих імен учасників і не відображатимуть належність до організацій, за винятком опитувальників для надавачів послуг. Цей

опитувальник міститиме ПІБ надавача послуг, аби мати можливість співвіднести дані на надавача послуг із інформацією про надавача послуг, який прописав схему АРТ для нового пацієнта, який розпочав АРТ. Як тільки відбудеться співвіднесення даних із опитувальників для надавачів послуг та даних щодо початку АРТ пацієнтами, власні імена будуть вилучені та замінені спеціально розробленими для цього кодами-ідентифікаторами. Назви закладів охорони здоров'я будуть фігурувати в опитувальниках, але в аналітичних наборах даних вони будуть замінюватись на коди-ідентифікатори. З метою захисту персональних даних конкретних респондентів інформація буде де-персоналізована, узагальнена та іншими способами зведена воедино для використання у звітах, рукописах та презентаціях таким чином, аби відповіді не було можливо ретроспективно відстежити до конкретних учасників.

Захист даних

Жодна стороння людина, не пов'язана з оцінкою та групами співробітників програми, не зможе мати доступ до даних, зібраних під час цієї оцінки. Всі штатні співробітники та інші уповноважені особи, залучені до процесу збору даних, підпишуть угоду про нерозголошення з метою забезпечення конфіденційності всіх даних, до яких вони отримають доступ.

Процедури знищення даних

Дані оцінки будуть зберігатись принаймні до завершення остаточного аналізу та підготовки звіту проекту. Проект слідуватиме рекомендаціям ЦГЗ щодо збереження та знищення даних, зокрема фізичного знищення всіх оригінальних паперових документів та масове знищення оригінальних цифрових файлів даних із комп'ютерів, які були в користуванні членів групи дослідників.

7.5 Ризики та переваги

Природа та ступінь ризику

Ризики, які існують для учасників оцінки впровадження заходів, є незначними. Для ключових інформаторів та персоналу закладів охорони здоров'я проведення оцінки може стати джерелом стресу. Дані, зібрані в результаті усних співбесід чи отримані зі загальних систем даних, можуть відобразитись позитивно чи негативно на професійній діяльності окремих осіб чи груп індивідів. Деякі з них можуть боятись наслідків дисциплінарного характеру у сфері професійної діяльності, які настануть як результат наданих ними відповідей чи їхньої участі. Насамкінець, деякі з учасників можуть переживати стрес у результаті наданих зобов'язань щодо участі в оцінці, що може відволікати їх від буденних професійних обов'язків.

Для пацієнтів оцінка також може стати джерелом стресу. Вони можуть переживати з приводу того, що медперсонал може засуджувати їх чи надаватиме їм медпослуги по-різному, зважаючи на їхнє рішення про участь чи неучасть у оцінці. Учасники можуть також переживати з приводу того, що внаслідок участі в дослідженні інші можуть дізнатись про їхній ВІЛ-статус чи вживання АРТ.

Захист та мінімізація ризиків

З метою зниження рівня ризиків для пацієнтів, медперсоналу та інших учасників ми застосуємо такі заходи: 1) не будемо записувати власні імена на аудіокасети та вказувати їх у розшифрованих інтерв'ю; 2) проводитимемо індивідуальні співбесіди та обговорення в межах фокус-груп у приватному форматі; 3) зберігатимемо всі форми збору даних, наявні в друкованому вигляді, в закритих офісах проекту; 4) зберігатимемо всі цифрові файли (зокрема аудіофайли) в комп'ютерах, захищених паролем, та серверах чи хмарних серверах, доступ до яких мають лише співробітники проекту та команда дослідників; 5) видалимо цифрові файли з носіїв, що використовувались для тимчасового зберігання чи передачі даних, щойно передача файлів була завершена; а також 6) забезпечимо те, що будь-яка публікація звіту чи презентація висновків оцінки повною мірою відповідає принципам захисту приватних даних конкретних закладів та інформаторів. Висновки, які стосуються виключно певного закладу, будуть надані тільки цьому конкретному закладові.

Також очікується, що дослідники, залучені до протоколу цієї програмної оцінки, пройдуть он-лайн курс на тему етичних принципів проведення оцінки. Насамкінець, всі члени команди дослідників, залучених до проведення оцінки, мають підписати договори про нерозголошення з метою забезпечення конфіденційності проектних даних, зібраних для підтримки цього виду діяльності з моніторингу та оцінки.

Реагування на неочікувані та негативні наслідки

Не очікується жодних негативних наслідків, які можуть настати в результаті проведення оцінки в її емпіричній частині, адже оцінка жодним чином не досліджує вживання ліків, засобів, процедур чи інтервенцій. Пацієнти чи інші учасники фокус-груп чи опитувань можуть переживати стрес, зумовлений тематичною спрямованістю деяких запитань (наприклад, на тему якості життя чи уподобань). Вони можуть також боятись розголошення фактів, пов'язаних із їхнім станом здоров'я, або ж розкриття даних.

Переваги

Участь у оцінці надає учасникам заходів низку переваг. Учасники можуть теоретично отримати вигоду від можливості поділитись своїми думками щодо сильних сторін та недоліків упровадження оптимізації надання АРТ. Ймовірною вигодою проведення оцінки для суспільства є отримання актуальних даних щодо прийнятності, можливості та ефективності змін у межах національної стратегії впровадження АРТ. Враховуючи природу епідемії ВІЛ в Україні, наявність комплексу фактів про розвиток та результати оптимізації надання АРТ в Україні може зацікавити спеціалістів у сусідніх країнах та міжнародних експертів. Вигоди, отримані в результаті оцінки, переважають ризики, на які можуть наражатись медперсонал, пацієнти та інші учасники.

8 СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

Зведена структура впровадження оцінки (CFIR). [Доступ на: <http://www.cfirguide.org/constructs.html> Відвідування від 10 грудня 2017].

Consolidated Framework for Implementation Evaluation (CFIR).

Клоте Б, Файнберг Дж, ван Люнцен Дж, Куонг-Джоссес М-А, Антінорі А, Думітру І, та ін. Одна щоденна доза долутегравіру на противагу дарунавіру плюс ритонавіру у дорослих із ВІЛ-1, які раніше не приймали антиретровірусні препарати (FLAMINGO): результати на 48 тиждень відкритої рандомізованої оцінки фази 3b.//Ланцет: 2014; 383(9936):2222-31.

Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, Khuong-Josses M-A, Antinori A, Dumitru I, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b evaluation. The Lancet. 2014; 383(9936):2222-31.

Ельзі Л, Ерб С, Фюррер Г, Кавассіні М, Кальмі А, Вернацца П, та ін. Негативні наслідки, спричинені ралтегравіром та долутегравіром//Aids: 2017; 31(13):1853-8. PMID: 5566167.
Elzi L, Erb S, Furrer H, Cavassini M, Calmy A, Vernazza P, et al. Adverse events of raltegravir and dolutegravir. Aids. 2017; 31(13):1853-8. PMID: 5566167.

Гателль ДжМ, Асссоуму Л, Мойль Г, та ін. від імені Групи оцінки NEAT022. Перехід від схеми лікування на основі посиленого інгібітора протеази (PI/r) до схеми лікування долутегравіром (DTG) у пацієнтів із вірусним пригніченням та високим ризиком серцево-судинних захворювань (шкала Фрамінгама >10% чи вік > 50) не є гіршим вибором та сприяє зниженню ліпідів: Оцінка NEAT022. Усна презентація на Міжнародній конференції товариства СНІД (IAS), Париж, Франція, червень 2017.

Gatell JM, Assoumou L, Moyle G, et al on behalf of NEAT022 Evaluation Group. Switching from a boosted protease inhibitor (PI/r) based regimen to a Dolutegravir (DTG) regimen in virologically suppressed patients with high cardiovascular risk (Framingham score >10% or age > 50 years) is non-inferior and decreases lipids: The NEAT 022 evaluation. Oral presentation at International AIDS Society (IAS) Conference, Paris, France, July 2017.

Гесс ЛМ. Вимірювання прихильності через бази даних управління аптечними препаратами: Проект стандартних визначень та преферентних вимірів. Анналі фармакотерапії: 2006; 40(7):1280-8.

Hess LM. Measurement of Adherence in Pharmacy Administrative Databases: A Proposal for Standard Definitions and Preferred Measures. Annals of Pharmacotherapy. 2006; 40(7):1280-8.

Джастіс, А. С., Холмс, В., Гіффорд, А. Л., Рейбнек, Л., Зекін, та ін. Розробка та валідація індексу симптомів ВІЛ, самостійно заповненого пацієнтом. Журнал клінічної епідеміології: 2001; 54(12), S77-S90.

Justice, A. C., Holmes, W., Gifford, A. L., Rabeneck, L., Zackin, et al. Development and validation of a self-completed HIV symptom index. Journal of Clinical Epidemiology, 2001; 54(12), S77-S90.

Ллібре ДжМ, Естеве А, Міро ДжМ, Матео Г, та ін. для Групи оцінки когорт PISCIS. Припинення DTG, EVG/с, та RAL як результат токсичної дії в рамках передбачуваної когорти. Постер № 651, презентований на Конференції не тему ретровірусу та опортуністичних інфекцій (CROI), м. Сієтл, штат Вашингтон, 13–16 лютого 2017.

Llibre JM, Esteve A, Miro JM, Mateo G, et al for the PISCIS Cohort Evaluation Group. Discontinuation of DTG, EVG/c, and RAL due to toxicity in a prospective cohort. Poster #651 presented at Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections (CROI), Seattle WA, February 13–16, 2017.

Міністерство охорони здоров'я України План розширення покриття антиретровірусною терапією пацієнтів із ВІЛ/СНІД в Україні в 2018-2020. Неопублікований документ (грудень 2017).

Моліна Дж-М, Клотет Б, ван Лунцен Дж, Лаццарін А, Кавассіні М, Генрі К, та ін. Одна щоденна доза долутегравіру на противагу дарунавіру плюс ритонавіру у дорослих із ВІЛ-1, які раніше не приймали антиретровірусні препарати (FLAMINGO): результати на 96 тиждень відкритої рандомізованої оцінки фази 3b.//Ланцет ВІЛ: 2015; 2(4):e127-e36.

Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, Lazzarin A, Cavassini M, Henry K, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b evaluation. The Lancet HIV. 2015; 2(4):e127-e36.

Оррелль С, Гагінс ДП, Белоносова Е, Порт'єро Н, Вомзлі С, Фалько В, та ін. Фіксована комбінація долутегравіру, абакавіру та ламівудіну у порівнянні з атазанавіром, посиленням ритонавіром, плюс тенофовіра дізопроксил фумарат та емтріцітабін у жінок із ВІЛ-1, які раніше не отримували лікування (ARIA): результати на 48 тиждень відкритої не з меншою ефективністю рандомізованої оцінки фази 3b.//Ланцет ВІЛ: 2017; 4(12):e536-e46.

Orrell C, Hagins DP, Belonosova E, Porteiro N, Walmsley S, Falcó V, et al. Fixed-dose combination dolutegravir, abacavir, and lamivudine versus ritonavir-boosted atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine in previously untreated women with HIV-1 infection (ARIA): week 48 results from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3b evaluation. The Lancet HIV. 2017; 4(12):e536-e46.

Розерфорд ГВ, Горват Г. Долутегравір плюс два нуклеозидних інгібітора зворотної транскриптази у порівнянні з ефавіренцем плюс два нуклеозидних інгібітора зворотної транскриптази як первинна антиретровірусна терапія для пацієнтів із ВІЛ: Системний огляд// Plos One. 2016; 11(10):e0162775. PMID: 5063380.

Rutherford GW, Horvath H. Dolutegravir Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors versus Efavirenz Plus Two Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors As Initial Antiretroviral Therapy for People with HIV: A Systematic Review. Plos One. 2016;11(10):e0162775. PMID: 5063380.

Тротт'є Б, Лейк ДжЕ, Лог К, Брінсон С, Сантьяго Л, Бреннан С, та ін. Долутегравір/абакавір/ламівудін у порівнянні із чинними видами АРТ у пацієнтів із вірусним пригніченням (STRIVING): результати на 48 тиждень відкритої не з меншою ефективністю рандомізованої оцінки фази IIIb.//Антивір Тер.: 2017; 22(4):295-305.

Trottier B, Lake JE, Logue K, Brinson C, Santiago L, Brennan C, et al. Dolutegravir/abacavir/lamivudine versus current ART in virally suppressed patients (STRIVING):

a 48-week, randomized, non-inferiority, open-label, Phase IIIb evaluation. Antivir Ther. 2017; 22(4):295-305.

Вентер ВДФ, Клейден П, Серената С. Оцінка ADVANCE: революційне клінічне дослідження оцінки ймовірної універсальної схеми антиретровірусних препаратів.// Current Opinion in HIV and AIDS: 2017;12(4):351-4. PMID: 5459583.

Venter WDF, Clayden P, Serenata C. The ADVANCE evaluation: a groundbreaking trial to evaluate a candidate universal antiretroviral regimen. Current Opinion in HIV and AIDS. 2017;12(4):351-4. PMID: 5459583.

Вомзлі СЛ, Антела А, Клумек Н, Дучулеску Д, Ебергард А, Гутієрес Ф, та ін. Долутегравір плюс абакавір-ламівудин для лікування інфекції ВІЛ-1.// The New England journal of medicine: 2013; 369(19):1807-18.

Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, Duiculescu D, Eberhard A, Gutierrez F, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. The New England journal of medicine. 2013; 369(19):1807-18.

Вомзлі С, Баумгантен А, Беренжер Дж, Фелізарта Ф, Флоненс Е, Куонг-Джоссес М-А, та ін. Долутегравір плюс абакавір/ламівудин для лікування інфекції ВІЛ-1 у пацієнтів, які раніше не приймали антиретровірусну терапію: результати на 96 та 144 тижднів ОДИНИЧНОГО клінічного дослідження.// J Acquir Immune Defic Syndr.: 2015; 70:515–9.

Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, Felizarta F, Florence E, Khuong-Josses M-A, et al. Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naive Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. J Acquir Immune Defic Syndr. 2015; 70:515–9.

Вудкок, А., та Бредлі, С. Валідація опитувальника не тему задоволення ходом лікування ВІЛ (HIVTSQ)//Quality of Life Research: 2001; 10(6), 517-531.

Woodcock, A., & Bradley, C. Validation of the HIV treatment satisfaction questionnaire (HIVTSQ). Quality of Life Research. 2001; 10(6), 517-531.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ). Перехід до нових антиретровірусних препаратів у програмах боротьби з ВІЛ: Аналітична довідка: Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ); червень 2017 [Доступ на: <http://www.who.int/hiv/pub/toolkits/transition-to-new-arv/en/> Відвідування від 10 грудня 2017].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), CDC, ЮНЕЙДС, FHI 360. Керівництво щодо проведення біоповедінкового дослідження серед груп, уразливих до інфікування ВІЛ. Женева: Всесвітня організація охорони здоров'я; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Biobehavioral survey guidelines for Populations at Risk for HIV. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ), Управління ментального здоров'я та залежності від речовин. WHOQOL-HIV ДОВІДКА, 2002 [Доступ на: www.who.int/mental_health/publications/whoqol_hiv_bref.pdf Відвідування від 18 грудня 2017].

ДОДАТОК І: СКЛАДОВІ ДАНИХ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ АНАЛІЗУ АМБУЛАТОРНИХ КАРТОК ПАЦІЄНТІВ ТА ВЕРИФІКАЦІЇ ЯКОСТІ ДАНИХ

Складовим даних, які були виділені **жирним шрифтом**, під час проведення верифікації даних приділятиметься особлива увага. Всі змінні, вказані нижче, будуть залучені до процесу аналізу амбулаторних карток із метою вивчення клінічної ефективності результатів.

Частина 1: Складові даних для пацієнтів, які щойно почали АРТ

Виключення: пацієнти, які почали АРТ до того, як розпочався період дослідження; пацієнти на АРТ <16 років

Соціодемографічні характеристики пацієнта

- **Вік на момент встановлення діагнозу ВІЛ/дата народження (одноразове спостереження)**
- **Стать (одноразове спостереження)**
- Освіта (за наявності, одноразове спостереження)
- Вид зайнятості (за наявності, одноразове спостереження)
- Сімейний стан на момент встановлення діагнозу ВІЛ (одноразове спостереження)
- Місце проживання відносно до закладу охорони здоров'я (для визначення відстані до закладу охорони здоров'я)

Дані про вагітність

- Дата останнього менструального циклу
- Очікувана дата пологів
- Дата завершення вагітності
- Результат вагітності

Діагностування ВІЛ та група ризику

- **Дата підтвердження статусу ВІЛ кабінетом діагностики закладу (одноразове спостереження)**
- **Спосіб інфікування за категорією ЛВІН, ЧСЧ, ПКС, партнер(ка) ЛВІН, гетеросексуальний шлях (одноразове спостереження)**
- На опіоїдній замісній терапії (ОЗТ) на час початку АРТ (одноразове спостереження)

Протікання лікування АРТ

- **Дата першої АРТ (одноразове спостереження)**
- **Початкова схема лікування ВІЛ (одноразове спостереження)**
- Дата отримання АРТ-препаратів, тип схеми, а також очікувана наступна дата отримання для всіх випадків отримання АРТ-препаратів на час проведення оцінки

[Пам'ятайте: кількість виданих препаратів може бути замінено на наступну дату отримання препаратів] (повторні спостереження)

- Дата(и) припинення прийому АРТ (повторні спостереження)
- Причина(и) припинення прийому АРТ (повторні спостереження)

Вірусна супресія ВІЛ (основний результат)

- **Всі дати аналізів на вірусне навантаження ВІЛ та результати аналізів із часу діагностування ВІЛ та до кінця періоду проведення оцінки (повторні спостереження; для оцінювання якості даних відбудеться порівняння між результатами на першу та останню дату проведення аналізу на вірусне навантаження)**

Інші критичні точки

- Дата смерті (одноразове спостереження, у разі наявності)
- Дата, коли пацієнта визнали таким, що випав із програми (останнє спостереження, у разі наявності)
- Дата переведення (останнє спостереження, у разі наявності)

Тяжкість стану захворювання та стани здоров'я

- **Дати аналізів на CD4 та результати аналізів для всіх значень за 12-місячний період до початку АРТ та до кінця періоду оцінки (повторні спостереження; для оцінювання якості даних відбудеться порівняння між результатами на першу та останню дату проведення аналізу CD4)**
- Остання стадія за класифікацією ВООЗ, яку було коли-небудь задокументовано до початку АРТ (одноразове спостереження)
- Наявність ко-інфекції ТБ/ВІЛ на час початку АРТ (одноразове спостереження)
- Стан вагітності на час початку АРТ, зокрема очікувана дата пологів (одноразове спостереження)

Частина 2: Складові даних для наявних пацієнтів на лопінавірі/ритонавірі, які мають можливість перейти на долутегравір

Виключення: пацієнти, які використовують схеми другого ряду на період дослідження, визначений для певної групи; пацієнти на АРТ <16 років.

Соціодемографічні характеристики пацієнта

- **Вік на час встановлення діагнозу ВІЛ/дата народження (одноразове спостереження)**
- **Стать (одноразове спостереження)**
- Освіта (за можливості, одноразове спостереження)

- Вид зайнятості (за можливості, одноразове спостереження)
- Сімейний стан на час встановлення діагнозу ВІЛ (одноразове спостереження)
- Кількість живих дітей на час встановлення діагнозу ВІЛ (за можливості, одноразове спостереження)
- Місце проживання відносно до закладу охорони здоров'я (для визначення відстані до закладу охорони здоров'я)

Діагностування ВІЛ та група ризику

- **Дата підтвердження статусу ВІЛ кабінетом діагностики закладу (одноразове спостереження)**
- **Спосіб інфікування за категорією ЛВІН, ЧСЧ, ПКС, партнер(ка) ЛВІН, гетеросексуальний шлях (одноразове спостереження)**
- На опіоїдній замісній терапії (ОЗТ) на час початку АРТ (одноразове спостереження)

Протікання лікування АРТ

- **Дата першої АРТ (одноразове спостереження)**
- **Початкова схема лікування ВІЛ (одноразове спостереження)**
- Дата отримання АРТ-препаратів, тип схеми, а також очікувана наступна дата отримання для всіх випадків отримання АРТ-препаратів на час проведення оцінки [Пам'ятайте: кількість виданих препаратів може бути замінено на наступну дату отримання препаратів] (повторні спостереження)
- Дата(и) припинення прийому АРТ (повторні спостереження)
- Причина(и) припинення прийому АРТ (повторні спостереження)
- Дата(и) та вид(и) будь-яких нових схем лікування/переходу на схеми, що передують періоду останніх 24 місяців (повторні спостереження)

Вірусна супресія ВІЛ (основний результат)

- **Всі дати аналізів на вірусне навантаження ВІЛ та результати аналізів із часу діагностування ВІЛ та до кінця періоду проведення оцінки (повторні спостереження; для оцінювання якості даних відбудеться порівняння між результатами на першу та останню дату проведення аналізу на вірусне навантаження)**

Інші критичні точки

- Дата смерті (одноразове спостереження, у разі наявності)
- Дата, коли пацієнта визнали таким, що випав із програми (останнє спостереження, у разі наявності)
- Дата та «сайт відправки», куди було переведено (останнє спостереження, у разі наявності)
- Дата та «сайт прибуття», звідки було переведено (останнє спостереження, у разі наявності)

Тяжкість стану захворювання та стани здоров'я

- **Дати аналізів на CD4 та результати аналізів для всіх значень за 12-місячний період до початку АРТ та до кінця періоду оцінки (повторні спостереження; для оцінювання якості даних відбудеться порівняння між результатами на першу та останню дату проведення аналізу CD4)**

- Остання стадія за класифікацією ВООЗ, яку було коли-небудь задокументовано до початку АРТ (одноразове спостереження)
- Наявність ко-інфекції ТБ/ВІЛ на час початку АРТ (одноразове спостереження)
Стан вагітності на час початку АРТ, зокрема очікувана дата пологів (одноразове спостереження)

Частина 3: Складові даних наслідків для здоров'я матері та дитини

Критерій залучення: вагітні жінки-пацієнтки, які використовували долутегравір протягом 14 днів до останнього менструального циклу чи ймовірної дати зачаття або ж строком до 8 тижнів після останнього менструального циклу чи ймовірної дати зачаття, а також їхні діти.

1. Номер амбулаторної карти пацієнта в МІС ВІЛ¹ чи номер амбулаторної картки у паперовому форматі²: _____
2. Дата проведення аналізу амбулаторної картки: дд/мм/рр
3. Дата народження пацієнтки: дд/мм/рр
4. Останній менструальний цикл (перший день ОМЦ): дд/мм/рр
5. Дата реєстрації в програмі лікування: дд/мм/рр
6. Дата початку АРТ: дд/мм/рр
7. Схема лікування АРТ до початку вживання долутегравіру:
8. Дата початку вживання долутегравіру: дд/мм/рр
9. Чи продовжує пацієнт приймати долутегравір: так/ні
10. У разі негативної відповіді вкажіть дату припинення прийому долутегравіру:
 дд/мм/рр
11. Кінцевий термін вагітності/дата пологів: дд/мм/рр
12. Результат вагітності: викидень/недоношене (<37 тижнів)/доношене немовля (>37 тижнів)/штучний аборт
13. Статус немовляти: живонароджене/мертвонароджене/внутрішньоутробна смерть
14. Наслідки для здоров'я немовля: у межах норми/дефект нервової трубки/вроджені патології (окрім ДНТ)
15. У разі, якщо в амбулаторній книжці вказано про наявність дефектів нервової трубки, будь-ласка, вкажіть нижче:
 - a. аненцефалія;
 - b. краніорахізізис;
 - c. аненцефалія;

¹ Пріоритетні дані

² Для пацієнтів, не зареєстрованих у МІС ВІЛ

- d. спинальний дизрафізм;
- e. грижа головного мозку.

16. У разі, якщо спостерігаються інші вроджені патології, будь-ласка, вкажіть їх:
17. Перелічіть усі медичні діагнози, які ставились новонародженому:
18. Перелічіть усі нозології, вказані в амбулаторній книжці:
19. Чи проводились ультразвукові дослідження на будь-якій стадії вагітності? так/ні
20. Якщо так,

21. Ультразвук 1
(дд/мм/рррр)

___/___/___
Кабінет діагностики

- ☐ У нормі
☐ Патологія

22. Ультразвук 2
(дд/мм/рррр)

___/___/___ 1: Кабінет діагностики

- 2: _____
☐ У нормі
☐ Патологія

23. Ультразвук 3
(дд/мм/рррр)

___/___/___ Кабінет діагностики

- 3: _____
☐ У нормі
☐ Патологія

24. Будь-ласка, зафіксуйте дані фізичного огляду, проведеного відразу після народження

Частина тіла	У нормі/патологія	Опишіть будь-які віднайдені патології
Голова		
Очі, вуха, ніс та горло		
Хребет, шия, спина		
Живіт		
Статеві органи		
Кінцівки		

Додаткові запитання для немовлят із вродженими вадами:

25. Стать новонародженого: хлопчик/дівчинка
26. Чи приймала матір фолієву кислоту чи інші пренатальні вітаміни під час чи до цієї вагітності? так/ні
27. У разі позитивної відповіді, будь-ласка, відмітьте всі пункти, які відповідають дійсності:
 - ☐ приймала принаймні протягом 1-го місяця до вагітності;

- ☐ приймала протягом 1-го місяця вагітності;
- ☐ приймала протягом 2-3 місяців вагітності;
- ☐ приймала під час 4-6-го місяця;
- ☐ приймала під час 7-9-го місяця.

28. Гінекологічна історія матері:

- a. Кількість вагітностей:
- b. Кількість пологів:
- c. Аборти:

29. Чи має матір задокументовану історію мертвонароджених немовлят? так/ні

30. Чи має матір задокументовану історію передчасних пологів? так/ні

31. Чи має матір задокументовану історію діабету? так/ні

32. У разі позитивної відповіді, чи є вказаний рівень гемоглобіну A1c чи рівень глюкози, виміряний випадково або ж натщесерце? Будь-ласка, вкажіть тут значення й дату:

- a. Рівень гемоглобіну A1c
 - i. Значення: _____
 - ii. Дата: дд/мм/рррр
- b. Рівень глюкози натщесерце:
 - i. Значення: _____
 - ii. Дата: дд/мм/рррр
- c. Випадковий рівень глюкози:
 - i. Значення: _____
 - ii. Дата: дд/мм/рррр

33. Чи має матір задокументовану історію судомних розладів/епілепсії? так/ні

34. Антисудомні препарати, які приймалися під час та до настання вагітності:

Препарат	Дата початку (дд/мм/рррр)	Дата завершення (дд/мм/рррр)
☐ Фенобарбітон		
☐ Фентанін (Ділантін)		
☐ Вальпроева кислота (натрія вальпроат, Депакот)		
☐ Діазепам (Валіум, Діастат, Діаземулз,		

Діпам)		
☐ Карбамазепін (Тагретол, Мазепін, Карбамазепін ФС)		
☐ Ламотріджін (Ламіктал)		
☐ Габапентін (Нейронтін)		
☐ Клоназепам (Рівотріл, Клонпам)		
☐ Леветірацетам (Кеппра)		
☐ Невідомий препарат		
☐ Інші протисудомні препарати, вкажіть назву _____		

35. Перелічіть усі препарати, які вживались протягом вагітності (перелічіть усі наявні)

a. Препарат 1 _____

Вживання до чи протягом першого триместра? так/ні

b. Препарат 2 _____

Вживання до чи протягом першого триместра? так/ні

c. Препарат 3 _____

Вживання до чи протягом першого триместра? так/ні

36. Чи є в сім'ї задокументована історія дефектів нервової трубки чи інших вроджених патологій: так/ні

37. У разі позитивної відповіді, будь-ласка, вкажіть нижче, хто саме мав дефект нервової трубки та ступінь спорідненості з матір'ю:
