

Оцінка оптимізації АРТ на національному рівні в Україні

Звіт за результатами дослідження

Замовник

ЦЕНТР Громадського Здоров'я МОЗ України

Виконавець

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ Інститут Політики Громадського Здоров'я

Автори звіту

КОСТЯНТИН ДУМЧЕВ

ТЕТЯНА КІРЬЯЗОВА

ОЛЕНА МАКАРЕНКО

Київ

Версія 19.02.20

Зміст

1	Перелік скорочень	3
2	Організації-спонсори	4
3	Передумови	4
3.1	Оптимізація надання АРТ в Україні	4
3.2	Завдання оцінки оптимізації надання АРТ	5
4	Якісні методи дослідження	6
4.1	Підхід до проведення оцінки та дизайн оцінки	6
4.2	Збір якісних даних	6
	Аудіозапис глибинних інтерв'ю та ФГІ	7
	Забезпечення якості даних	7
	Конфіденційність інформації	7
	Захист даних та мінімізація ризиків	8
4.3	Аналіз якісних даних	8
5	Кількісні методи дослідження	8
5.1	Огляд методів збору даних	8
5.2	Сайти дослідження	9
5.3	Збір даних	11
	Верифікація даних	11
	Клінічні дані	11
	Опитування пацієнтів	12
	Опитувальник для закладів	12
	Дані офіційної звітності	13
5.4	Аналіз даних	13
	Групи аналізу	13
	Завдання 1 – повнота даних у МІС	14
	Завдання 3 – поширення долутегравіру	14
	Завдання 4 – клінічні показники	15
	Завдання 5 – показники самозвіту	16
6	Відповідність вимогам щодо дослідницької етики	18
7	Результати	18
	Завдання 1	18
	Завдання 2	19
	Оцінка закладів	25
	Завдання 3 – поширення долутегравіру (описова частина)	25
	Реалізована аналітична вибірка у Завданнях 3-5	28
	Завдання 3 – поширення долутегравіру (аналітична частина)	29
	Завдання 4 – клінічні показники	30
	Завдання 5 – показники самозвіту	32
8	Висновки	33

1 ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

HBV/HCV	Вірус гепатиту В/вірус гепатиту С
ВІЛ	Вірус імунодефіциту людини
ВООЗ	Всесвітня організація охорони здоров'я
ГІ	Глибинне інтерв'ю
ВТО	Визначення типу оцінки
НІРАА	Закон про перенесення даних та відповідальність у сфері медичного страхування США
ІПСШ	Інфекції, що передаються статевим шляхом
КД	Керівник дослідження
SPSS	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 (МІС ВІЛ)
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МіО	Моніторинг та оцінка
PEPFAR	Надзвичайний план Президента США для надання допомоги в боротьбі проти ВІЛ/СНІД
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

2 ОРГАНІЗАЦІЇ-СПОНСОРИ

Державна установа «Центр громадського здоров'я МОЗ України» (ЦГЗ) займає провідну позицію у процесі оптимізації та надання АРТ. ЦГЗ надає організаційну та технічну підтримку співробітникам сфери охорони здоров'я та управлінням 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/СНІД (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 ПЕРЕДУМОВИ

3.1 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. Долутегравір у дозуванні 50 мг як , що є значно нижчою ціною в порівнянні з наявними та використовуваними в Україні антиретровірусними препаратами першого ряду. Економія на коштах, особливо при переведенні ЛЖВ з лопінавіру на долутегравір, дасть змогу отримувати АРТ більшій 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 ЦГЗ, 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.

У травні 2018 року у відповідь на ознаки потенційної небезпеки, пов'язанної 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 мала на меті провести аналіз 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.

3.2 Завдання оцінки оптимізації надання АРТ

Дослідження оптимізації АРТ мало наступні завдання:

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 поширення 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 рівень задоволення результатами лікування серед пацієнтів, які використовують схеми на основі долутегравіру в порівнянні з пацієнтами, які використовують інші схеми лікування першого ряду.

У протоколі дослідження також було передбачено два додаткові завдання:

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 як кінцеві показники для проведення аналізу економічної ефективності, порівнюючи схеми на основі долутегравіру та інші схеми першого ряду.

Під час проведення дослідження у липні 2019 року були оприлюднені результати наукових досліджень, які спростували можливий зв'язок застосування долутегравіру та неврологічних наслідків у немовлят. У результаті цих досліджень також було оновлено клінічне керівництво ВООЗ, яке рекомендує застосування долутегравіру для усіх категорій пацієнтів, у тому числі жінок репродуктивного віку та вагітних (<https://www.who.int/news-room/detail/22-07-2019-who-recommends-dolutegravir-as-preferred-hiv-treatment-option-in-all-populations>). Зважаючи на це, шосте завдання дослідження не виконувалось за

погодженням замовника.

Для аналізу аналіз економічної ефективності застосування долутегравіру у порівнянні з іншими схемами першої лінії передбачалось розраховувати наростаюче співвідношення економічної ефективності (ICER), яке є різницею у вартості двох інтервенцій поділеною на різницю у їх ефективності за обраними показниками.

$$ICER_{(Intervention\ A\ compared\ to\ B)} = \frac{(Cost_A - Cost_B)}{(Effectiveness_A - Effectiveness_B)}$$

У результаті виконання Завдання 4 виявилось, що ефективність застосування долутегравіру за основними клінічними показниками **не відрізняється** від інших схем першого ряду. Зважаючи на це, а також на те що вартість проведення лікування не відрізняється в залежності від схеми, розрахунок ICER спрощується до різниці у закупівельній ціні препаратів. З огляду на те, що ціна у державних закупівлях не є сталою, було вирішено, за погодженням замовника, не розраховувати показник економічної ефективності.

4 ЯКІСНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

4.1 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 був використаний дизайн конвергентних змішаних методів. У межах цього дизайну методи збору якісних та кількісних даних використовувалися паралельно. Збір якісних даних відбувався через проведення інтерв'ю з ключовими інформаторами і медичними працівниками (лікарями-інфекціоністами) та через проведення фокус-груп з ВІЛ-позитивними пацієнтами, які отримують АРТ, а збір кількісних даних – 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 тріангуляція даних, яка дає змогу відповісти як на запитання «скільки», так і на запитання «з яких причин». Так, фокус-групи за участі пацієнтів та глибинні інтерв'ю (ГІ) надавачів послуг мають надати пояснення щодо 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, а також щодо відмінностей під час розширення в регіональному зрізі, порівняти якість життя серед пацієнтів, які використовують схеми на основі долутегравіру, та інших пацієнтів, які використовують інші лікувальні схеми, й оцінити рівень розуміння та ставлення респондентів до оптимізації схем АРТ в країні.

4.2 Збір якісних даних

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.

Метою ПІ з медичними працівниками була оцінка факторів, які впливають на ухвалення рішення щодо використання схем лікування на основі долутегравіру. ПІ 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 обиралися цілеспрямовано, на основі виду діяльності (керівник медичного закладу, лікар-інфекціоніст) та місця роботи (область та регіон України).

Критерії включення у дослідження: 1) має досвід роботи з призначення АРТ не менше 5 років; 2) має не менше 100 пацієнтів на АРТ під диспансерним наглядом; 3) має досвід призначення пацієнтам долутегравіру протягом не менше ніж 1 року.

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.

Пацієнти для ФГ обиралися 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 залучалися через запрошення (усне або телефоном), що надходило від лікаря чи медичної сестри. Критерії включення: наївні пацієнти на DTG, переведені на DTG, а також пацієнти на інших схемах лікування (без досвіду отримання DTG).

Аудіозапис глибинних інтерв'ю та ФГ

Обговорення у фокус групах та глибинні інтерв'ю проводилися інтерв'юерами, які мають досвід у сфері збору якісних даних. Усі ФГ та інтерв'ю були записані на аудіо-пристрої. Аудіозаписи були розшифровані дослівно; інформація, за якою можна було би встановити особу, була вилучена на першому етапі транскрибування. 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 не проводився.

Забезпечення якості даних

Перш ніж інтерв'юер отримував дозвіл проводити подальші інтерв'ю, керівник групи спеціалістів зі збору даних проводив 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.

Конфіденційність інформації

Всі учасники оцінки мають сертифікат підготовки в галузі захисту учасників дослідження. Вони провели підготовку всіх розшифрувальників щодо дотримання правил захисту учасників дослідження з метою дотримання конфіденційності інформації.

Під час збору даних ПІБ учасників та назви конкретних посад не були додані до інших відповідей респондентів. Спеціалісти з оцінки надали унікальні номерні коди кожному з аудіозаписів та транскриптів інтерв'ю та фокус-груп. Демографічні дані пов'язані з глибинними інтерв'ю через коди інтерв'ю. Демографічні дані, зібрані стосовно 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 розкривали перед одними учасниками жодні дані, надані іншими учасниками. Всі цифрові файли зберігаються на комп'ютерах, захищених паролем. Будь-які матеріали, подані у фінальному звіті, будуть подані в узагальненому вигляді, як-то «один із респондентів стверджує...»

Захист даних та мінімізація ризиків

З метою зниження рівня ризиків для пацієнтів, медперсоналу та інших учасників ми застосували такі заходи: 1) не вказуємо імена учасників у розшифрованих інтерв'ю; 2) проводимо індивідуальні співбесіди та обговорення в межах фокус-груп у приватному форматі; 3) зберігаємо всі форми збору даних, наявні в друкованому вигляді, в закритих офісах проекту; 4) зберігаємо 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) видаляємо цифрові файли з носіїв, що використовувались для тимчасового зберігання чи передачі даних, щойно передача файлів була завершена; а також 6) забезпечуємо те, що будь-яка публікація звіту чи презентація висновків оцінки повною мірою відповідає принципам захисту приватних даних конкретних закладів та інформаторів. Висновки, які стосуються певного закладу, можуть будуть надані тільки цьому конкретному закладові.

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

Дослідники, залучені до протоколу цієї програмної оцінки, пройшли онлайн курс на тему етичних принципів проведення досліджень за участю людей.

4.3 Аналіз якісних даних

Аналіз транскрибованих даних буде проведений за допомогою програми аналізу якісних даних MAXQDA. Для аналізу даних буде використано індуктивний метод відкритого кодування; тематичні коди базуватимуться на запитаннях оцінки. 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 неперевереденим, пацієнти на противагу надавачам послуг, особи, які підтримують або не повністю підтримують підхід до оптимізації АРТ тощо). 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 разі, якщо будуть виявлені багаторівневі фактори оцінки, всі вони будуть задіяні в кінцевому аналітичному синтезі.

5 КІЛЬКІСНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

5.1 Огляд методів збору даних

Для проведення оцінки оптимізації надання АРТ ми використовували методи збору даних, які коротко викладено в наступній таблиці.

Завдання Оцінки	Методи
-----------------	--------

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1 Верифікація якості даних у межах рутинних джерел даних із метою відповіді на запитання оцінки 2 Опис динаміки систем охорони здоров'я та контекстних особливостей, які формують досвід України під час 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. 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. 5 Порівняти якість життя серед пацієнтів, які використовують схеми на основі долутегравіру, та інших пацієнтів, які використовують інші лікувальні схеми | <ul style="list-style-type: none"> • Верифікація даних у відібраних медичних закладах для відібраних медичних карток пацієнтів • Інтерв'ю з ключовими інформаторами (СКІ) • Звітність за формою 56 • Фокус-групи (ФГ) за участі пацієнтів та глибинні інтерв'ю (ГІ) надавачів послуг • Опитувальники для закладів • Документація, що описує ланцюги доставки АРТ • Ретроспективна когорта з використанням вторинних даних MIC ВІЛ • Опитувальники для закладів • Крос-секційне дослідження пацієнтів у випадковій вибірці пацієнтів, які щойно розпочали АРТ у певних відібраних закладах охорони здоров'я • Фокус-групи за участі пацієнтів |
|---|--|

5.2 Сайти дослідження

Для аналітичної частини дослідження було обрано 24 найбільші сайти АРТ у регіонах ПЕПФАР. Один з сайтів не зміг взяти участь у дослідженні з технічних причин. Перелік сайтів з кількістю учасників у двох основних джерелах даних наведена у таблиці.

#	Область	Заклад	Верифікація MIC			Інтерв'ю
			Обов'язкові коди	Додаткові коди	Всього	Всього
1	Дніпропетровська	Обласний комунальний заклад "Криворізький центр профілактики та боротьби зі СНІДом"	138	13	151	25
2	Дніпропетровська	Комунальний заклад "Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 21 ім. проф. Є.Г. Попкової" Дніпропетровської обласної ради"	138	77	215	27
3	Дніпропетровська	Обласний комунальний заклад "Криворізький шкірно-венерологічний диспансер"	122	60	182	13

4	Дніпропетровська	Комунальний заклад "Дніпропетровський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом"	135	72	207	16
5	Дніпропетровська	Комунальний заклад "Павлоградська міська лікарня №1" Дніпропетровської обласної ради"	120	34	154	21
6	Дніпропетровська	Комунальний заклад "Криворізька міська клінічна лікарня №8" Дніпропетровської обласної ради"	104	27	131	28
7	Дніпропетровська	Комунальний заклад "Криворізька міська лікарня № 1" Дніпропетровської обласної ради"	118	25	143	29
8	Донецька	КУ "Маріупольська міська лікарня №4 ім. І.К.Мацука"	137	16	153	22
9	Донецька	Донецький обласний центр з профілактики та боротьби із СНІДом	128	20	148	23
10	Запорізька	КУ "Запорізький обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом"	124	48	172	23
11	Запорізька	КУ "Мелітопольський центр з профілактики та боротьби зі СНІДом" Запорізької обласної ради	117	34	151	26
12	Київська	КЗ КОР "Київський ОЦ профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом"	135	14	149	10
13	Київська	КЗ БМР "Білоцерківська МЛ №3"	117	31	148	19
14	Кіровоградська	Комунальне некомерційне підприємство «Кіровоградський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом»	102	15	117	21
15	Миколаївська	Миколаївський обласний центр паліативної допомоги та інтегрованих послуг Миколаївської обласної ради	126	35	161	28
16	Одеська	КУ "Одеський міський центр профілактики та боротьби з ВІЛ-інфекцією/СНІДом"	138	30	168	13
17	Одеська	КУ "Одеський обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом"	135	12	147	4
18	Одеська	КНП "Одеський обласний центр соціально значущих хвороб" Кабінет «Довіра» № 3	126	21	147	0
19	Полтавська	Полтавський обласний центр профілактики ВІЛ-Інфекції та боротьби зі СНІДом	131	17	148	24
20	Херсонська	Херсонський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом	115	11	126	24
21	Черкаська	Комунальний заклад "Черкаський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом" Черкаської обласної ради	117	5	122	23
22	Чернігівська	Комунальний Заклад "Обласний центр з профілактики та боротьби зі СНІДом" м. Чернігів	128	9	137	31

23	м. Київ	Київський МЦ профілактики та боротьби зі СНІДом Київської міської клінічної лікарні №5	138	47	185	23
	Всього		2889	673	3562	473

5.3 Збір даних

Верифікація даних

На первинному етапі було проведено оцінку повноти даних з МІС ВІЛ для дослідження клінічних показників. Для цього було зроблено первинне вивантаження даних по обраних сайтах дослідження. З отриманих даних був зроблений висновок про недостатню повноту. З метою отримання більш повних даних, було проведено додаткове введення даних з карток пацієнтів у МІС («верифікація»). Сайти отримали перелік кодів пацієнтів обраних випадкових чином та рівномірно розподілених за групами аналізу (див. п.5.2).

Після обробки приблизно 50% карток, було здійснено моніторингові візити з перевірки якості даних. Дослідники випадково відібрали коди пацієнтів для 10-15% від цільової вибірки (стратифікованої за групами аналізу) зі внесених даних. Оцінку якості даних було виконано за допомогою модифікованого інструменту «Електронний інструмент проведення моніторингового візиту DQA ВІЛ», розробленого ЦГЗ для аналогічних цілей. Модифікація передбачала введення не тільки останніх призначень АРТ та обстежень, але всіх за період з 10.2017, як передбачено протоколом дослідження. Також, було додано розширений підрахунок розбіжностей. Інструмент заповнювався асистентом проекту під час моніторингових візитів на всі сайти дослідження. Основний модуль інструменту складається з двох таблиць, одна з яких заповнюється з даних карток пацієнтів, інша - з даних які наявні у МІС ВІЛ. Після цього інструмент автоматично порівнює введені дані. За результатами перевірки було складено окремий звіт та таблицю з кількісними результатами. У випадку перевищення середнього рівня невідповідності, персонал сайту отримав інструкцію щодо додаткової верифікації всієї вибірки, з додатковою перевіркою змін за допомогою МІС.

Після верифікації приблизно 80% карток, було зроблено проміжне вивантаження даних з МІС, за допомогою якого було перевірено відповідність пацієнтів критеріям включення в аналітичні групи. Замість тих пацієнтів, які перестали відповідати критеріям після верифікації (напр. введення інформації про попередній епізод лікування), були випадковим чином обрані додаткові коди для заміни.

Клінічні дані

Дані про всіх пацієнтів, які отримували АРТ на досліджуваних сайтах у будь-який час були вивантажені з МІС ВІЛ після верифікації основної та додаткової вибірки карток. Наступні дані були отримані:

- Соціально-демографічні характеристики: вік, стать, сімейний стан, освіта
- Дані щодо інфікування ВІЛ: код сероепід моніторингу (наявність вагітності або вживання наркотичних речовин), шлях передачі ВІЛ
- Дата реєстрації на диспансерному обліку, клінічна стадія на час реєстрації, дата зняття з обліку, причина зняття з обліку
- Історія призначення та видачі схем АРТ: дата призначення, дата заміни, причина заміни, кількість днів на яку видано препарат
- Історія обстежень на СД4, ВН, вірусні гепатити, туберкульоз, вживання наркотиків
- Історія встановлення діагнозів опортуністичних інфекцій

З цих даних були розраховані критерії відповідності пацієнтів до аналітичних груп, індикатори 3a, 3b, 4a, 4b, 4c, 4d, 4e (див. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**), та незалежні змінні. До змінних, що залежать від часу належать:

- наявність ВГС, ВГВ, ТБ (так/ні, так = позитивний результат обстеження, або наявність статусу активний або хронічний ВГС/ВГВ/ТБ)
- наявність діагнозу ОІ (так/ні, так = наявність будь-якого діагнозу, ні = відсутність записів)
- результат обстеження на СД4 та ВН (категорійні змінні з 4-ма рівнями).

Такі змінні були розраховані для кожного індикатору окремо, у двох варіантах: на дату початку та дату кінця спостереження (визначення періоду див. **Ошибка! Источник ссылки не найден.**). Інші змінні, які не залежать від часу включають соціодемографічні дані, шлях інфікування, та вагітність як причина обстеження на ВІЛ (код сероепід моніторингу 109). Також для індикаторів групи 4 використовувався рік початку АРТ та тривалість АРТ до вірусної супресії для індикатору 4e.

Опитування пацієнтів

Дослідження серед пацієнтів було 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 використали такі стандартизовані інструменти:

- Прихильність до лікування – інструмент ACTG.
- 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.
- Індекс симптоматики ВІЛ – це список із 20-ти найпоширеніших побічних дій лікування, у якому міститься шкала частоти побічної дії, яку переживає пацієнт.
- Ступінь тяжкості вживання наркотиків та алкоголю – інструмент ASSIST.
- Шкала депресії CES-D.

Окрім стандартних опитувальників було додано запитання, які стосуватимуться особистого досвіду лікування ВІЛ.

Вибірка пацієнтів, які запрошувались у дослідження, була випадковим чином відібрана зі Списку пацієнтів для верифікації у MIC, з рівномірним розподілом між аналітичними групами. Пацієнтів запрошували співробітники закладів за допомогою контактної інформації, що містилась у медичній документації. Інтерв'ю проводились у умовах приватності досвідченими інтерв'юерами, підготовленими командою дослідників.

Опитувальник для закладів

Цей опитувальник буде використовуватися для збору даних щодо особливих характеристик закладів, зокрема класифікації закладів за видами діяльності та місцезнаходженням, набором послуг, кількістю пацієнтів, а також складом штату:

- 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).
- 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.)

Окремий блок запитань стосувався наявності локального плану щодо оптимізації АРТ, та наявності затримок у його виконанні.

Ці дані було використано у якості незалежних змінних у аналізі основних індикаторів.

Дані офіційної звітності

Було зібрано форми звітності №56 для аналізу темпів набору та перевodu пацієнтів на долутегравір. У дослідження були включені форми починаючи з 01.07.2017. Було проведено автоматичну екстракцію показників загальної кількості пацієнтів на звітну дату, з них на долутегравірі, кількості нових пацієнтів за період, з них на долутегравірі, по всіх регіонах. Додатково був розрахований показник приросту кількості пацієнтів (порівняно з попереднім звітом).

Додатково було отримано звітні форми "Інформація про отримання, використання та залишки АРВ препаратів" за період з 07.2017 по 06.2019 по регіонах ПЕПФАР. З цих форм було розраховано залишки долутегравіру на кожен місяць на рівні регіону. Цей показник також було використано у якості змінної у аналізі поширення долутегравіру.

5.4 Аналіз даних

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, 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.

Групи аналізу	Часовий проміжок залучення	Додаткові критерії залучення
Група 1: перша схема на основі долутегравіру	Початок АРТ між 1 жовтня 2017 та 30 вересня 2018	• 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.
Група 2: Порівняльна група: схема з використанням лопінавіру/ ритонавіру	Початок АРТ між 1 жовтня 2017 та 30 вересня 2018	
Група 3: Порівняльна група: перша схема з використанням ефавіренцу	Початок АРТ між 1 жовтня 2017 та 30 вересня 2018	

		Схема не поєднує долутеґравір, ефавіренц та/чи лопінавір/ритонавір
<i>Група 4: Перейшли зі схеми лопінавір/ ритонавір на долутеґравір</i>	Принаймні 6 місяців на АРТ із використанням лопінавіру/ ритонавіру до 30 вересня 2017 та перехід на долутеґравір до 30 вересня 2018	- Принаймні 1 отримання препаратів АРТ із березня до 30 вересня 2018 на базі цього лікувального кабінету - Не було переходу на схеми другого ряду до 30 вересня 2018 - 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 долутеґравір, ефавіренц та/чи лопінавір/ритонавір
<i>Група 5: Порівняльна група: лопінавір/ ритонавір, без переходу на долутеґравір</i>	Принаймні 6 місяців на АРТ із використанням лопінавіру/ ритонавіру до 30 вересня 2017 та за відсутності долутеґравіру до 30 червня 2019	
<i>Група 6: Порівняльна група: ефавіренц, без переходу на долутеґравір</i>	Принаймні 6 місяців на АРТ із використанням ефавіренцу до 30 вересня 2017 та за відсутності долутеґравіру до 30 червня 2019	

Завдання 1 – повнота даних у MIC

З метою перевірки якості даних, було проведено незалежне введення даних з карток, та порівняння їх з даними у MIC. Результати порівняння були агреговані та проаналізовані у зведеній таблиці.

У фінальному вивантаженні з MIC (всі пацієнти у обраних закладах) було додатково проаналізовано повноту даних в залежності від проведення верифікації, та року початку АРТ (по трьох категоріях – до 2015 року включно, 2016-2017 рік, 2018-2019 роки). Зміні залежні від часу (обстеження) розраховувались відповідно до показника 4а. Статистичні тести для порівняння не проводились.

Завдання 3 – поширення долутеґравіру

Для описової частини завдання, три показники з форми 56 були проаналізовані – кількість пацієнтів станом на звітну дату, кількість нових пацієнтів за період, та приріст за період. Всі показники були дезагреговані за використанням долутеґравіру, та створено діаграми тенденцій у часі.

Для аналітичної частини завдання, у якості кількісних індикаторів, які відображають розповсюдження долутеґравіру, було визначено наступні індикатори (залежні змінні):

Назва індикатору	Змінна
3а. Первинне призначення долутеґравіру (призначення долутеґравіру у першій схемі), порівняння з первинним призначенням лопінавіру або ефавіренцу	Бінарна (DTG vs LPV/EFV) Категорійна (DTG vs LPV vs EFV) Час від дати реєстрації до дати початку АРТ
3б. Вторинне призначення долутеґравіру (заміна лопінавіру або ефавіренцу на долутеґравір),	Бінарна (DTG vs LPV/EFV)

порівняння з продовженням отримання Категорійна (DTG vs LPV vs EFV)
лопінавіру або ефавіренцу

Час від дати початку АРТ чи дати доступності
долутегравіру на сайті до дати призначення
долутегравіру або дати цензурування

Таким чином, приналежність до аналітичної групи 1 відповідає індикатору 3a, а приналежність до групи 4 відповідає індикатору 3b. Окрім приналежності до груп порівняння, у аналіз включалась підвибірка пацієнтів за наступними критеріями:

Критерій включення	Критерій виключення
3a Відповідність критеріям аналітичних груп 1-3 Різниця між змінними «когорта АРТ» та датою першого призначення АРТ до 1 місяця	Початок АРТ до дати появи долутегравіру на сайті Дата реєстрації більше дати початку АРТ Дата реєстрації до 1992 року Переведення з/до сайту (перший сайт АРТ $\neq$ останній сайт АРТ) Останній сайт не регіон ПЕПФАР
3b Відповідність критеріям аналітичних груп 4-6 Перша схема не містить долутегравір Завершення АРТ відсутнє або після дати появи долутегравіру на сайті Різниця між змінними «когорта АРТ» та датою першого призначення АРТ до 1 місяця	Дата реєстрації до 1992 року Переведення з/до сайту (перший сайт АРТ $\neq$ останній сайт АРТ) Останній сайт не регіон ПЕПФАР

У двофакторному аналізі було досліджено зв'язок між залежними змінними (у бінарному та категорійному вигляді) та незалежними змінними (клінічні показники, див. розділ 5.3). У якості статистичного тесту використовувався χ^2 -квдрат Пірсона (для категорійних змінних), t-критерій Стюдента (для безперервних змінних). Відсутність значення змінної (пацієнт не був обстежений, або дані не внесені у МІС) аналізувалось як валідна категорія.

Зв'язок між ключовою незалежною змінною (аналітична група) та залежними змінними у часовому форматі було також проаналізовано за допомогою методу Каплана-Майєра, з використанням тесту лог-ранк.

Незалежні змінні, які виявили статистично значущий зв'язок (критерій $p < 0.1$) були включені до багатофакторного аналізу, разом з ключовими змінними незалежно від результатів двофакторного аналізу (вік, стать, аналітична група). У багатофакторному аналізі залежні змінні у часовому форматі були включені до регресійних моделей пропорційних ризиків Кокса. Було використано дві стратегії – «все включено» та ступеневе виключення (коли незалежні змінні поступово виключаються з моделі якщо втрачають значущість).

Завдання 4 – клінічні показники

Для аналізу наслідків призначення долутегравіру, було визначено наступні клінічні індикатори, що розраховувались з даних МІС:

Назва індикатору

Змінна

4a. Вірусна супресія після початку АРТ (<200 коп/мл), порівняння з недосягненням супресії	Бінарна Час від дати початку АРТ до вірусної супресії або дати цензурування
4b. Переривання АРТ (перерва у 4 тижні або більше між закінченням епізоду (видачі) та початком наступного), порівняння з відсутністю переривання	Бінарна Час від дати початку АРТ до дати переривання або цензурування
4c. Припинення АРТ (перерва у 4 місяці або більше між закінченням останнього епізоду (видачі) та датою закінчення збору даних, або закінчення останнього епізоду з причиною «низька прихильність», «смерть»), порівняння з відсутністю переривання	Бінарна Час від дати початку АРТ до дати припинення або цензурування
4d. Утримання через 12 місяців (безперервне отримання АРТ протягом 12 або більше місяців після початку), порівняння з перериванням протягом 12 місяців	Бінарна
4e. Підвищення вірусного навантаження (>200коп/мл) після супресії (<=200коп/мл після появи DTG на сайті), порівняння з відсутністю підвищення	Час від дати першого тесту з вірусною супресією після появи DTG на сайті до дати першого тесту з ВН >200 або дати цензурування

Аналіз було проведено у підвбірках згідно наступних критеріїв:

Критерій включення	Критерій виключення
4a- Відповідність критеріям аналітичних груп 1-3	Дата реєстрації до 1992 року
с Різниця між змінними «когорта АРТ» та датою першого призначення АРТ до 1 місяця	Переведення з/до сайту (перший сайт АРТ ≠ останній сайт АРТ) Останній сайт не регіон ПЕПФАР
4d Відповідність критеріям аналітичних груп 1-3	Дата реєстрації до 1992 року
Різниця між змінними «когорта АРТ» та датою першого призначення АРТ до 1 місяця	Останній сайт не регіон ПЕПФАР Дата переривання раніше 07/01/2019 з причини переведення
4e Будь-яка аналітична група, у т.ч. невизначена	Дата реєстрації до 1992 року
Різниця між змінними «когорта АРТ» та датою першого призначення АРТ до 1 місяця	Переведення з/до сайту (перший сайт АРТ ≠ останній сайт АРТ)
Дата вірусної супресії більше дати появи долутегравіру на сайті	Останній сайт не регіон ПЕПФАР

Загальний підхід у двофакторному та багатофакторному аналізі був аналогічний до Завдання 3. До незалежних змінних у аналізі показників 4a-е було використано дані опитування опитування закладів, та опитування пацієнтів (у відповідній під-вибірці).

Завдання 5 – показники самозвіту

За даними опитування пацієнтів було визначено наступні індикатори:

- | | | |
|-----|---|---------|
| 5a. | Показник фізичного здоров'я (кількість одиниць за нормалізованою шкалою SF-12 ≥ 50), порівняння з < 50 одиниць | Бінарна |
| 5b. | Показник психічного здоров'я (кількість одиниць за нормалізованою шкалою SF-12 ≥ 50), порівняння з < 50 одиниць | Бінарна |
| 5c. | Задоволеність лікуванням (середній рівень 5 або вище балів за 6-бальною шкалою), порівняння з < 5 | Бінарна |
| 5d. | Депресія (помірний або важкий рівень депресії 10+ балів за шкалою CES-D), порівняння з відсутністю або невеликим рівнем депресії | Бінарна |
| 5e. | Кількість побічних ефектів що турбують (1 або більше побічних ефектів), порівняння з відсутністю побічних ефектів | Бінарна |
| 5f. | Прихильність до лікування (пропуск прийому ліків у останні 3 місяці), порівняння з відсутністю пропусків або більше 3 місяців тому. | Бінарна |

У аналіз показників опитування була включена уся набрана вибірка.

Загальний підхід у двофакторному та багатофакторному аналізі був аналогічний до Завдання 3. До незалежних змінних у аналізі показників 4a-е було використано дані опитування опитування закладів, та опитування пацієнтів (у відповідній під-вибірці).

Окремо було проведено двофакторний аналіз різниці між аналітичними групами у підвибірці, що прийняла участь у опитування. У цей аналіз було включено клінічні дані, та окремі питання опитування.

6 ВІДПОВІДНІСТЬ ВИМОГАМ ЩОДО ДОСЛІДНИЦЬКОЇ ЕТИКИ

Протокол та інструменти дослідження було розглянуто та затверджено Комісією з питань етики Українського інституту політики громадського здоров'я, зареєстрованою в межах Загальної федеральної гарантії (FWA).

Всі працівники залучені до проведення дослідження отримали тренінг з дослідницьких процедур та забезпечення прав учасників дослідження.

Всі учасники анкетування пройшли процедуру інформованої згоди.

7 РЕЗУЛЬТАТИ

Завдання 1 – повнота даних у МІС

Оцінку якості введених даних було проведено на всіх 23-х сайтах дослідження. Всього було введено від 5 до 12 карток на кожному сайті, обраних випадковим чином. Результати порівняння були агреговані та проаналізовані у зведеній таблиці.

	Всього строк	Всього розбіжностей	Несп. схеми АРТ		Відсут. обстеження		Неспів. дати обстеження		Неспів. рез. обстеження		Інше	
Кривор ЦПБС	58	34	0	0%	2	3%	27	47%	1	2%	4	7%
Дніпр МКЛ21	26	21	0	0%	0	0%	17	65%	1	4%	3	12%
Кривор ШВД	71	41	0	0%	8	11%	30	42%	0	0%	3	4%
Дніпр ОЦПБС	36	28	3	8%	4	11%	5	14%	3	8%	13	36%
Павлогр МЛ1	46	53	0	0%	4	9%	37	80%	4	9%	8	17%
Кривор МКЛ8	28	39	1	4%	16	57%	10	36%	2	7%	10	36%
Кривор МЛ1	41	43	6	15%	1	2%	23	56%	1	2%	12	29%
Маріуп МЛ4	51	9	0	0%	0	0%	7	14%	0	0%	2	4%
Дон ОЦПБС	43	21	3	7%	0	0%	10	23%	4	9%	4	9%
Зап ОЦПБС	62	29	1	2%	0	0%	1	2%	6	10%	21	34%
Меліт ЦПБС	54	16	0	0%	3	6%	11	20%	0	0%	2	4%
Київ ОЦПБС	15	25	0	0%	7	47%	11	73%	4	27%	3	20%
Білоц МЛ2	46	52	0	0%	0	0%	45	98%	4	9%	3	7%
Київ МКЛ5	56	77	0	0%	24	43%	39	70%	5	9%	9	16%
Микол ОЦПДІП	38	30	1	3%	0	0%	15	39%	0	0%	14	37%
Одес МЦПБС	43	40	0	0%	7	16%	21	49%	8	19%	4	9%
Одес ОЦПБС	32	21	0	0%	17	53%	3	9%	0	0%	1	3%
Одес КабДовЗ	28	8	0	0%	3	11%	3	11%	0	0%	2	7%
Полтав ОЦПБС	40	44	3	8%	14	35%	22	55%	1	3%	4	10%
Херсон ОЦПБС	40	19	0	0%	3	8%	4	10%	2	5%	10	25%
Черкас ОЦПБС	72	48	0	0%	12	17%	21	29%	2	3%	13	18%
Чернігів ОЦПБС	52	49	0	0%	10	19%	34	65%	3	6%	2	4%
Всього	978	747	18	2%	135	14%	396	40%	51	5%	147	15%

Всього було введено 212 карток пацієнтів, або 978 рядків даних. У кожному рядку містилось від двох до 12 клітинок з даними. Всього було виявлено 747 клітинок з розбіжностями. 18 клітинок (2% рядків) мали

розбіжності у назвах схем АРТ, 135 клітинок (14% рядків) з даними обстежень були відсутні у MIC, 396 клітинок (40% рядків) мали розбіжності у даті обстеження, 51 клітинка (5% рядків) мали розбіжності у результатах, 147 клітинок (15% рядків) мали розбіжності у інших змінних.

Були проаналізовані основні причини розбіжностей.

1. Розбіжності у схемах АРТ у переважній більшості випадків спостерігались серед пацієнтів, які були переведені з інших закладів, і персонал сайту не мав можливості заповнити повністю історію АРТ на попередньому сайті.
2. Відсутність певної кількості обстежень пояснюється недостатнім розумінням СОП дослідження, який передбачає введення всіх обстежень починаючи з 10.2017, або затримками у його виконанні. Це підтверджується тим, що більшість відсутніх досліджень відносяться до періоду 2017-2018 років, тобто до початку впровадження MIC. Також, більшість відсутніх досліджень сконцентровані на певних сайтах, які вірогідно мали невірне розуміння СОП.
3. Висока кількість розбіжностей у датах обстежень пояснюється особливостями виведення даних у MIC. У історії обстежень у MIC, яка використовувалась для перевірки даних, виводиться дата забору зразків, а не дата отримання результату. Натомість, у картках найчастіше вказується саме дата отримання результату. Виведення дата отримання результату з MIC потребує набагато більше часу, і це могло би унеможливити вчасне завершення оцінки. Тому, абсолютна більшість розбіжностей у датах обстежень відрізняється на декілька днів, що є несуттєвим з точки зору аналізу даних у даному протоколі.
4. Розбіжності у результатах обстежень спостерігались у відносно дуже низькій кількості порівнянь. У багатьох випадках відмінності мали місце у знаках після коми (у % СД4), або введенням 0 замість 40 у випадках невизначального вірусного навантаження.
5. Серед розбіжностей у інших клітинках спостерігались неспівпадіння у датах заведення амбулаторних карток (у деяких випадках замість якої у MIC є дата диспансерного обліку), особливо у пацієнтів що були переведені між закладами.

Крім цього, певна кількість розбіжностей може пояснюватись помилками введення даних з боку асистента дослідження.

Результати оцінки повноти даних у фінальному вивантаженні з MIC надані у **Таблиці 1**. Результати показують, що по окремих змінних відсоток пацієнтів з відсутніми даними є значним. Зокрема, обстеження на СД4 на початку лікування відсутнє у 35% у неверифікованих картках, та 24% у верифікованих. Обстеженість щодо ВГ майже не перевищує 20%, туберкульозу – 40%.

Верифікація у більшості випадків призвела до зменшення відсотку необстежених пацієнтів, але у багатьох обстеженнях він залишається значним (60% не мають обстеження на ВГС, ВГВ, 37% на туберкульоз) що свідчить про те, що дані у MIC є неповними. Суттєва різниця за роком початку АРТ (зменшення відсотку не обстежених у останні роки), як у верифікованих так і в неверифікованих картках говорить про те, що більш старі клінічні дані є менш доступними для введення.

Завдання 2 – системні фактори

Учасники дослідження

Ключові інформатори

Були проведені 12 індивідуальних глибинних інтерв'ю з ключовими інформаторами, які є спеціалістами в галузі впровадження оптимізації надання АРТ та програмних цілей. До числа інформаторів увійшли міжнародні та національні експерти з лікування та догляду у сфері ВІЛ/СНІДу, фахівці ЦГЗ, які відповідають за оптимізацію надання АРТ в Україні, члени робочої групи МОЗ, а також керівники обласних Центрів СНІДу, які відповідають за організацію оптимізації схем АРТ в регіонах. Інтерв'ю були проведені протягом перших двох місяців проведення оцінки. Для всіх ключових інформаторів було використане єдине

напівструктуроване керівництво для проведення опитування, проте уточнювальні та більш детальні запитання залежали від посади та сфери інтересів кожного з ключових інформаторів.

Медичні працівники – учасники глибинних інтерв'ю (ГІ)

Було проведено 24 ГІ з медичними працівниками. Їхньою метою була оцінка факторів, які впливають на ухвалення рішення щодо використання схем лікування на основі долутегравіру. ГІ використовувались 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 обиралися цілеспрямовано, на основі виду діяльності (керівник медичного закладу; лікар-інфекціоніст) та місця роботи (область та регіон України)

Серед 24 медичних працівників, які взяли участь у інтерв'ю, всі були жінки; вік учасників коливався від 35 до 64 років; загальний медичний стаж роботи становив від 10 до 42 років. Учасники призначають АРТ від 1-5 до більш ніж 50 пацієнтам на місяць. Окрім 2 осіб, всі пройшли навчальні тренінги з питань призначення АРТ. 21 учасник доповів про те, що має ментора, до якого може звертатися у вирішенні складних питань стосовно призначення та ведення пацієнтів на АРТ.

Пацієнти - учасники обговорень у фокус-групах (ФГ)

Було проведено 4 фокус-групи з пацієнтами - у містах Київ, Одеса, Дніпро та Чернігів. У ФГ загалом взяли участь 23 пацієнта, які отримують АРТ; 5-7 пацієнтів у кожній фокус-групі. Тривалість ФГ склала 60-90 хвилин.

Загалом у ФГ взяли участь 11 жінок і 12 чоловіків. Вік пацієнтів коливався від 21 до 64 років; медіанний вік дорівнював 42 р. Чотири особи мешкають у райцентрі або примісті, решта мешканці міста. З 23 учасників, 16 мають середню або середню спеціальну освіту, один учасник – неповну середню освіту. Більшість (13 з 23) учасників зазначили, що мають постійного партнера. Також більшість (13 з 23) вказали, що мають досвід вживання наркотиків; наразі троє отримують ЗПТ (1 учасник у Києві та 2 у Чернігові).

Шість осіб отримують АРТ протягом менше ніж 1 року. У всіх, окрім 4, мала місце заміна схеми АРТ. Дев'ятеро з 24 учасників в анкеті зазначили, що не знають свою поточну схему лікування.

Основні результати

1. Своєчасність впровадження оптимізації надання АРТ в Україні

Ключові інформатори (КІ) вважали, що існувала нагальна потреба в оптимізації схем АРТ в Україні. На думку більшості експертів, це було пов'язано з тим, що роками невиправданий «індивідуальний підхід» до призначення АРТ пацієнту превалював над підходами з позиції громадського здоров'я. КІ вважали, що перехід на дешевші, більш комфортні й ефективні схеми дозволить надати АРТ значно більшій кількості пацієнтів і у той самий час дещо розвантажити лікарів.

...Две основные такие причины (проведения оптимизации АРТ), которые можно разделить. Это устаревшие схемы, что не очень хорошо для пациентов, и другая сторона – то, что скорее превалировал индивидуальный подход над подходами общественного здоровья во всем нашем лечении. Потом, есть схемы, которые может быть два пациента во всей Украине получают этот режим, но они есть, поэтому и задались целью, что нужно все максимально оптимизировать и привести к какому-то единому знаменателю. (Міжнародний експерт)

2. Прихильники й опоненти впровадження оптимізації та їхній вплив на процес оптимізації в країні

На думку КІ, основними «двигунами» оптимізації в Україні були Бюро ВООЗ та Мережа ЛЖВ за великої підтримки ЦГЗ. У той самий час ставлення до оптимізації схем АРТ деяких вітчизняних експертів та фахівців галузі охорони здоров'я сформувало потужне лобі вартісних брендів АРВ-препаратів і призвело до того,

що впровадження стратегії в Україні відбулося зі значною затримкою, а клінічний протокол, напрацьований робочою групою МОЗ, не був прийнятий за відсутності консенсусу серед експертів.

Серед медичної спільноти було багато прихильників брендних медикаментів, тому існувало певне напруження у відносинах з донорами та міжнародними експертами, які пропагували препарати-генерики. Згодом було знайдено певний консенсус. Очевидні переваги схем з DTG і визнання цього пацієнтами швидко позбавило опонентів DTG аргументів. Втім, в деяких регіонах й досі існує певний локальний опір переведенню пацієнтів на долутегравір (DTG), пов'язаний з фінансовими інтересами певних фахівців, які приймають рішення, але цей опір не заважає процесу розгортання оптимізації в цілому.

Р: Поначалу такое было, потому что те, что были противниками, пытались внести свое токсическое влияние, и были очень негативные... Т.е. люди еще не принимали (ДТГ), но уже говорили, что это плохо. Знаете, что спасло, - что те, кто начинал принимать, говорили, что это небо и земля по сравнению с тем режимом, который был, потому что если там 5 таблеток в сутки, то здесь всего лишь две, и нет поносов, от которых они мучились всю жизнь. Поэтому это (сопротивление) быстро ушло, быстро... Они (оппоненты) даже не могли долго это транслировать, потому что люди начинали понимать и говорили - нет, все хорошо. (Міжнародний експерт)

3. Переважно позитивна оцінки оптимізації АРТ фахівцями всіх рівнів

Загалом КІ та медичні працівники (головні лікарі та лікарі регіональних і міських Центрів СНІДу) вважають, що впровадження оптимізації АРТ є успішним і відповідає потребам країни, а ставлення медичної спільноти до стратегії оптимізації АРТ та застосування DTG як схеми АРТ першої лінії є переважно позитивним. Більшість КІ також не бачать суттєвих перешкод проведенню оптимізації.

И: Как Вы оцениваете экономическую эффективность оптимизации в Украине?

Р: Огромная! В 2018-м году мы за те же деньги набрали для лечения в два раза больше людей, чем в 2017-м. И еще хватило денег на профилактику и на оплату услуг по уходу и поддержке. ...Главное – доступ к лечению. И это теперь государственная политика, и стандарты предоставления этих услуг уже подписаны МОЗ. И МОЗ через вторичного распорядителя бюджетными деньгами, Центр здоровья, будет финансировать провайдеров этих услуг по всей Украине. (Представник громадянського суспільства)

На думку КІ та медичних працівників, оптимізація схем АРТ значно спростить призначення АРТ не тільки інфекціоністами, а й лікарями первинної ланки.

...Чем проще лечение, тем проще его расширять, а у нас очень вертикальная система оказания помощи, и пациенты многие не доходят, им дорого ездить за 300 км и тратить деньги. Для таких людей на помощь может прийти семейная медицина. Я не говорю, что вся семейная медицина должна лечить ВИЧ-инфекцию, но это возможно. Научить врача семейной практики назначать один режим или 20 режимов - есть же разница. (Міжнародний експерт)

У той самий час практично всі лікарі-інфекціоністи, які наразі призначають АРТ пацієнтам, хотіли б мати ширший вибір схем для підбору пацієнтам - в іншому разі, на їхню думку, «нівелюється роль лікаря» як такого і є певний ризик «залежності від одного препарату». Таку точку зору критикують міжнародні експерти, які вважають бажання лікарів «індивідуально підбирати схему АРТ» для кожного пацієнта необґрунтованим.

Врач все равно остается врачом. И нельзя оптимизироваться под что-то одно. Вот меня очень смущает этот... приказ министра, что я могу использовать только 5% одной и 5 % другой схемы. ...Понимаете, ведь то, что я говорила, индивидуально для каждого. Кому-то нужен сироп, а кому-

то таблетка. Кому-то нужна таблетка желтая, кому-то белая... И только индивидуально можно подобрать. А если нам четко выделяют эти проценты и говорят, что ты не можешь выходить за рамки этого, - ну это уже насилие, на мой взгляд. Насилие над доктором, над пациентом... (Лікар, Північно-Центральний регіон).

Есть доказательная медицина – что метод должен доказать свое превосходство по сравнению с лучшим имеющимся стандартом. И если ты не можешь доказать, ты можешь считать все, что угодно, но если это не подтверждено в контролируемых исследованиях, если это просто «хотелки» врача и пациента, избалованного вниманием, - то это необоснованная трата ресурсов. ...Большинство стран... работают по протоколам. Все четко – показания либо есть, либо их нет. Они должны быть сформулированы и основаны на доказательствах. Все остальное, что «я знаю лучше, у меня большой опыт» - это все базар, извините.. ... (Міжнародний експерт)

4. Позитивний вплив оптимізації АРТ та нових схем лікування на якість життя пацієнтів

Всі КІ та медичні працівники позитивно оцінювали ефективність застосування DTG як серед нових пацієнтів на АРТ, так і серед пацієнтів, переведених з інших схем АРТ на DTG. На думку респондентів, пацієнти задоволені в першу чергу кратністю прийому DTG та відсутністю або зменшенням побічних ефектів. Всі надавачі послуг впевнені, що призначення нових схем АРТ (перш за все схем з DTG) позитивно впливає на якість життя пацієнтів. Крім того, на думку експертів та лікарів, важливо, що DTG триваліше виводиться з організму, тому цей препарат підходить для пацієнтів, схильних до порушень режиму прийому АРТ.

Р: Він (DTG) нас рятує. Якщо раніше пацієнти з низькою прихильністю, пацієнти нарко-, алкозалежні, які можуть пропускати препарат... і на нуклеозідах вони досить швидко показували вірусологічну неефективність... то зараз Долутегравір це рятує. Він триваліше виводиться, і це один з найсильніших препаратів по швидкості зниження вірусного навантаження. Тому якщо подивитись на ефективність лікування, то після запровадження Долутегравіра частка пацієнтів з невизначальним рівнем вірусного навантаження стала краща. (Національний експерт)

И: Как назначение новых схем АРТ влияет на качество жизни пациентов? Р: Значительно улучшается. Потому что пациент, принимая одну таблетку, чувствует улучшение своего состояния. Минимальное количество препаратов дает быстрый клинический эффект. Люди на Долутегравире говорят: «Мы практически оживаем». (Лікар, Східний регіон)

И: Насколько пациенты довольны лечением с использованием Долутагравира? Р: Очень довольны! Потому что один раз в день прием. И четыре Алуви - две утром и две вечером, больших... Я так, для сравнения. И у Алуви есть побочка. Диарея, которая сопровождала весь периода приема АРТ. И когда это уходит - конечно, человек просто... начинает жить по-другому. (Лікар, Північно-Центральний регіон)

Пацієнти загалом виявились дуже задоволеними новими схемами АРТ (з DTG). На думку як надавачів послуг, так і самих пацієнтів, їхнє самопочуття і якість життя покращилися у порівнянні з попередніми схемами лікування, в яких їх не влаштовував двократний прийом АРТ та суттєві побічні ефекти. На тлі більш комфортного прийому АРТ покращилася прихильність пацієнтів до лікування.

Я даже не почувствовал никакого перехода, я только чувствовал, что мне хорошо и нет никаких минусов. Я себя комфортно чувствую на этом препарате, именно по здоровью хорошо чувствую. (Чернігів)

5. Інформованість пацієнтів та їхня участь у прийнятті рішень щодо схем лікування ВІЛ-інфекції.

Незважаючи на сучасну пацієнт-орієнтовану парадигму надання послуг, яка наголошує на важливості залучення пацієнтів до прийняття рішень стосовно їхнього лікування, дискусії у фокус-групах у всіх регіонах довели, що зазвичай пацієнти мають обмежену інформацію про свої схеми лікування. Багато пацієнтів, переведених на долутегравір, не пам'ятали назву попередньої схеми АРТ. Переважна більшість учасників не мали чіткого розуміння про те, чому вони були переведені на поточну схему АРТ; вони зазначили, що з ними не дуже обговорювали причини заміни схеми лікування. У той самий час виявилось, що більшість пацієнтів цього й не потребувала; всі пацієнти зауважили, що цілком довіряють своєму лікарю. Рішення про перехід пацієнта на схему лікування з DTG приймав переважно лікар. Втім, коли пацієнти чули від лікаря про «новий хороший препарат з однократним прийомом» або «з меншою побічною дією», для більшості цього було цілком достатньо.

И: А что врач Вам рассказала про препарат новый? Р: Да в общем ничего не рассказывала... Я говорю, а не будет мне от него плохо? Она говорит - нет, это хороший препарат, плохо не будет. Действительно, я начала принимать, и нормально, ни рвоты, ни головокружения, ну вообще ничего... Состояние вообще отличное, а перед тем, когда вот принимала вот эти по пять штук, это было вообще! Зачем врач поменяла (схему), я даже не знаю... (Одеса)

6. Слабкі сторони підходу до впровадження оптимізації надання АРТ в Україні

За словами КІ, слабкими сторонами оптимізації є певна відсутність логіки стратегічних рішень, непрозоре планування процесу (за відсутності прописаної стратегії) та недостатня робота з моніторингу ефективності й оцінки результатів впровадження нових схем лікування в регіонах.

В нас зараз немає аналітичного відділу, який би відслідковував національну ефективність лікування. Тобто систематично або на національному рівні планова робота по відслідковуванню ефективності пацієнтів на різних схемах не проводиться. (Національний експерт)

а) Оптимізація не була своєчасно підкріплена оновленою нормативною базою

Згідно з «Планом розширення лікування антиретровірусною терапією пацієнтів з ВІЛ/СНІДом в Україні на період 2018 – 2020 рр.», для забезпечення спроможності існуючої системи надавати медичні сервіси необхідно, аби 1) медичні працівники мали знання та навички для ефективного переходу з поточної схеми АРТ на оптимізовані режими, та 2) національні стандарти лікування, навчальні матеріали та допоміжні матеріали для роботи містили чітко визначені дії з оптимізації АРТ та поліпшення моніторингу пацієнтів. Втім, всі учасники глибоких інтерв'ю (ключові інформатори та надавачі послуг) погодилися з тим, що національна стратегія оптимізації схем АРТ в Україні не була своєчасно підкріплена нормативною базою. Наявні міжнародні нормативні документи (керівництва ВООЗ тощо) не є обов'язковими до виконання і носять рекомендаційний характер. Втім, на думку КІ, ця перешкода не заважає активно впроваджувати оптимізацію схем АРТ в країні. Наявна система клінічного наставництва певним чином допомагає долати цю проблему. Уніфікований підхід до застосування АРВ-препаратів у різних регіонах/закладах забезпечується надсиланням листів ЦГЗ, які регулюють співвідношення рекомендованих до застосування схем АРТ.

В нас немає нормального документа, що можна використовувати Долутегравір. Тобто був інформаційний лист на його використання, що ви можете використовувати, центри СНІДу самі перекладайте будь-які протоколи, в яких є посилання, що можете використовувати Долутегравір. Но в нас в 551-му Долутегравіра немає. Іншого нормативного документа, такого статусу як протокол, немає. А інформаційний лист не має статусу протокола. (Національний експерт)

На региональном уровне любое лечебное учреждение решает, что хочет работать по этому протоколу, который входит в перечень 1422. Самостоятельно его переводят, своим внутренним приказом утверждают и по нему работают. Это, наверное, хорошо там, где нет централизованных закупок. Представьте, если Кропивницкий себе один протокол написал, Житомир второй, Одесса третий, и централизованные закупки... Поэтому всё-таки надо, чтобы национальный уровень перевел, опубликовал, и все бы использовали. (Міжнародний експерт)

Деякі лікарі зізналися, що не відчують себе захищеними, коли призначають долутегравір, адже він не згадується у діючих національних протоколах з лікування ВІЛ-інфекції.

[Під час підготовки цього звіту МОЗ України затвердив *Новий клінічний протокол із застосування антиретровірусних препаратів для лікування та профілактики ВІЛ-інфекції.*]

б) Недостатня підготовка медичних працівників

Що стосується підготовки медичних працівників, загалом лікарі оцінювали свій рівень підготовки до впровадження оптимізації АРТ як достатній. Однак деякі КІ вважали, що лікарі в регіонах не отримали достатнього навчання; крім того, не всі регіони своєчасно розробили локальні настанови, маршрути пацієнта тощо.

И: Охват обучением, как Вы считаете, достаточный?

Р: На начальном этапе - нет. Нет, потому что чисто логистически нельзя было это осуществить, если мы всё-таки говорили о таком стремительном, быстром... то, конечно, надо было и большее количество тренингов, и массовое обучение - охватить все регионы, через какое-то время повторить. И большее количество врачей... (Міжнародний експерт)

Ключові умови подальшої реалізації оптимізації надання АРТ

Серед ключових умов, необхідних для успішної реалізації оптимізації АРТ і широкомасштабного застосування DTG, КІ та медичні працівники назвали: 1) якісне навчання медичних працівників, що призначають АРТ пацієнтам; 2) стабільне забезпечення закладів охорони здоров'я препаратами АРТ; 3) розумне розширення спектру схем АРВ-препаратів з державним гарантуванням кількох базових схем і доступу до інших за невідкладними показаннями або за рахунок страхової медицини; а також 4) законодавчий захист лікарів, які призначають долутегравір. (Останню умову виконано завдяки затвердженню «Нового клінічного протокола із застосування антиретровірусних препаратів»).

Проблеми та ризики, що можуть вплинути на впровадження оптимізації

Серед основних проблем та ризиків, які можуть перешкодити впровадженню оптимізації схем АРТ в Україні, зокрема широкому застосуванню схем з DTG, медичні працівники та деякі експерти назвали: 1) відсутність чітких нормативних рекомендацій; 2) залежність великої кількості пацієнтів від наявності одного препарату (а саме долутегравіру); 3) відсутність у лікаря вибору схем АРТ для призначення лікування з урахуванням індивідуальних станів пацієнта; 4) затримки поставок DTG у регіони.

Гострою проблемою, про яку лікарі часто згадували в інтерв'ю, були затримки з поставками DTG в регіонах. Фахівці визнають, що завдяки децентралізації покращилася географічна доступність послуг з лікування ВІЛ-інфекції, але проблеми з постачанням АРВ-препаратів негативно впливають на доступ пацієнтів до оптимізованих схем АРТ. Крім того, у кількох областях лікарі скаржилися, що мають маневрувати між призначенням нових препаратів і необхідністю повністю використати запаси раніше замовлених схем. Таким чином, те, яку схему призначить лікар пацієнту, часто залежить від наявних запасів АРВ-препаратів та їхніх термінів придатності.

...Вот это преграда к получению. Сегодня у нас большая проблема с Долутегравиром... Его не хватает. ...Я не могу дать человеку препараты на три месяца... если сейчас у меня запас препарата по Центру - на 10 дней, 40 упаковок. Получает по Центру в районе 200 человек... Есть пациенты, которые скоро подойдут за препаратами. Вот на них 40 упаковок делим. (Лікар, Північно-Центральний регіон)

И: С какими еще сложностями Вы столкнулись при внедрении оптимизации? Р: Остатки препаратов, которые у нас в наличии. И: Вам нужно их дорасходовать? Р: Да, конечно, обязательно, это заявки прошлых лет... (Лікар, Північно-Центральний регіон)

Оцінка закладів

Заповнену анкету було отримано від 21 закладу з 23-х.

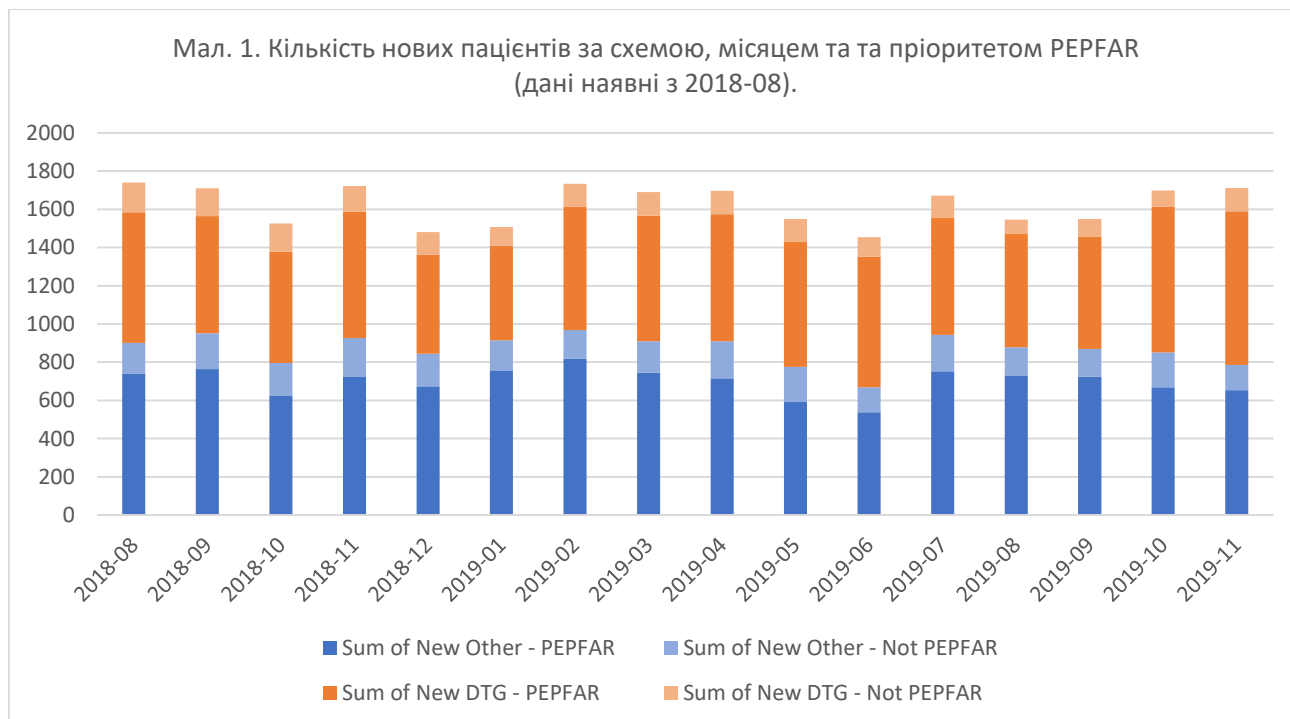
Результати опитування закладів наведено у **Таблиці 2**. Більшість закладів є інтегрованими, зокрема 16 з 19 надають лікування ВГС, 8 надають ЗПТ, але тільки 5 надають лікування туберкульозу. Укомплектованість штатів інфекціоністів складає 83%, середня кількість пацієнтів на 1 заповнену ставку складає 606.

Майже всі заклади (18-20 з 21) мали план набору та переведу пацієнтів на долутегравір у 2018-2019 роках. Четверть закладів (5 з 20) відмічали затримку з реалізацією цих планів у зв'язку з затримкою поставки препарату, але майже всі (19 з 20) повідомили про те що загалом мали достатню кількість препарату.

Зі всіх лікарів що призначають АРТ, половина (53%) мають вищу категорію, і 84% брали участь у тренінгах з оптимізації АРТ з використанням долутегравіру.

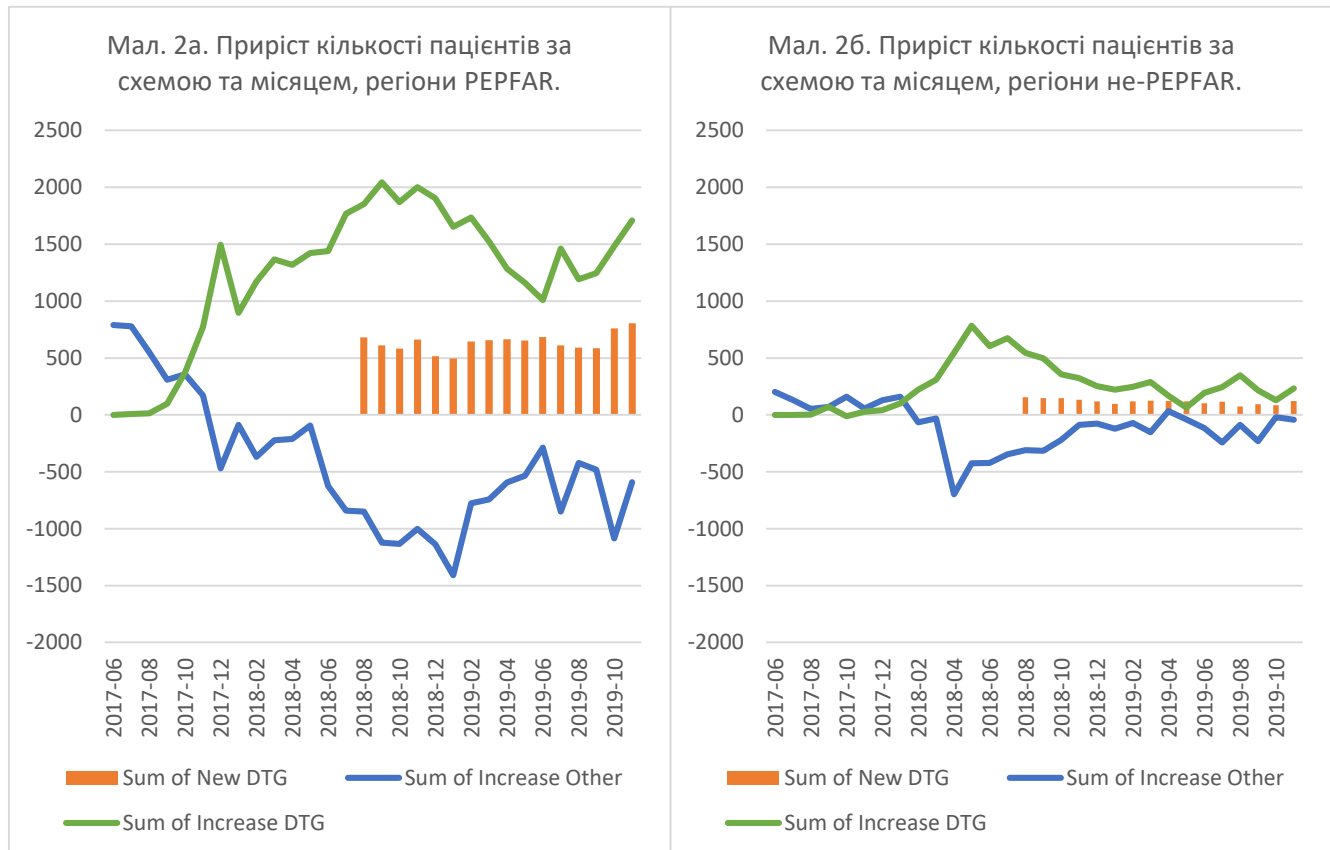
Завдання 3 – поширення долутегравіру (описова частина)

Кількість нових пацієнтів почала звітуватись у формі 56 з серпня 2018 р. Тенденція у кількості нових пацієнтів на долутегравірі з розбивкою на регіони ПЕПФАР відображена на **Малюнку 1**.



Загалом, протягом 16 місяців з 08.2018 по 11.2019 включно, 21425 пацієнтів почали лікування, 10211 з них (48%) на схеми з використанням долутеґравіру. Щомісячна кількість варіювала у межах 1200-1500 нових пацієнтів, з приблизно однаковою долею долутеґравіру.

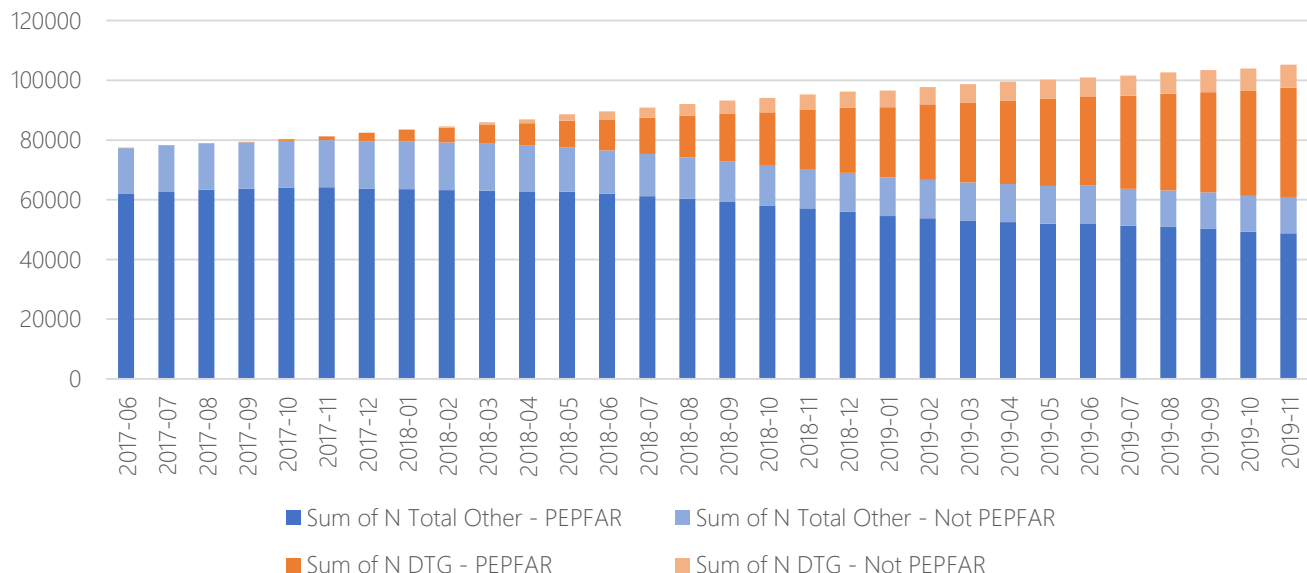
Приріст кількості пацієнтів відбувався не тільки за рахунок нових пацієнтів, але і у значній мірі за рахунок переведення пацієнтів з інших схем. Темпи приросту, показані на **Малюнку 2а** (регіони ПЕПФАР) та **2в** (інші регіони) у часі були нерівномірні.



Приріст кількості пацієнтів на долутеґравірі почався з липня 2017 року, коли були набрані перші 8 пацієнтів. Швидке зростання приросту досягло піку у наприкінці 2018 року, коли щомісяця кількість пацієнтів на долутеґравірі збільшувалась на більше ніж 2000. Потім спостерігалось зниження до близько 1000 пацієнтів у червні 2019. Але після цього кількість пацієнтів на долутеґравірі відновилась. Темпи приросту схем з долутеґравіром у другій половині 2019 року поступово зростали до 1709 пацієнтів у листопаді.

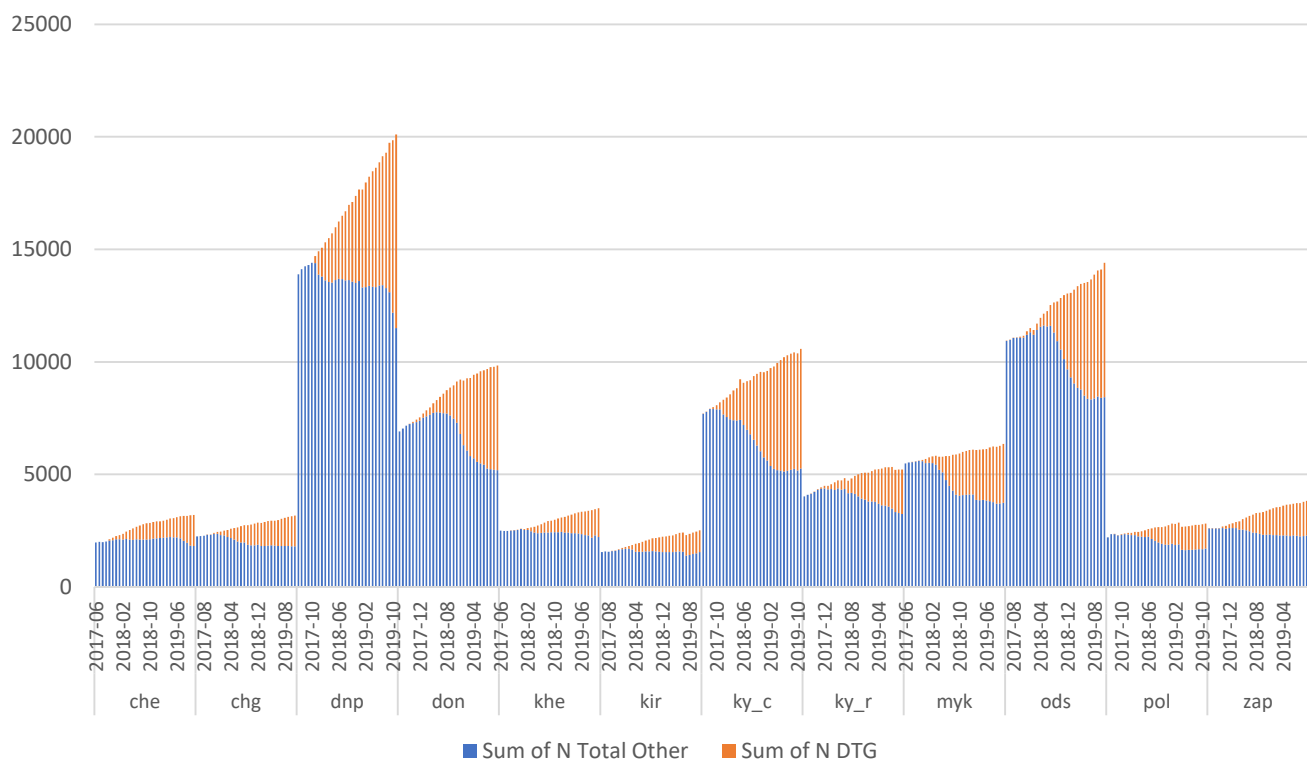
Приріст кількості пацієнтів на інших схемах був переважно від'ємним, симетричним до приросту долутеґравіру.

Мал. 3. Кількість пацієнтів на АРТ за схемою, місяцем та пріоритетом PEPFAR.

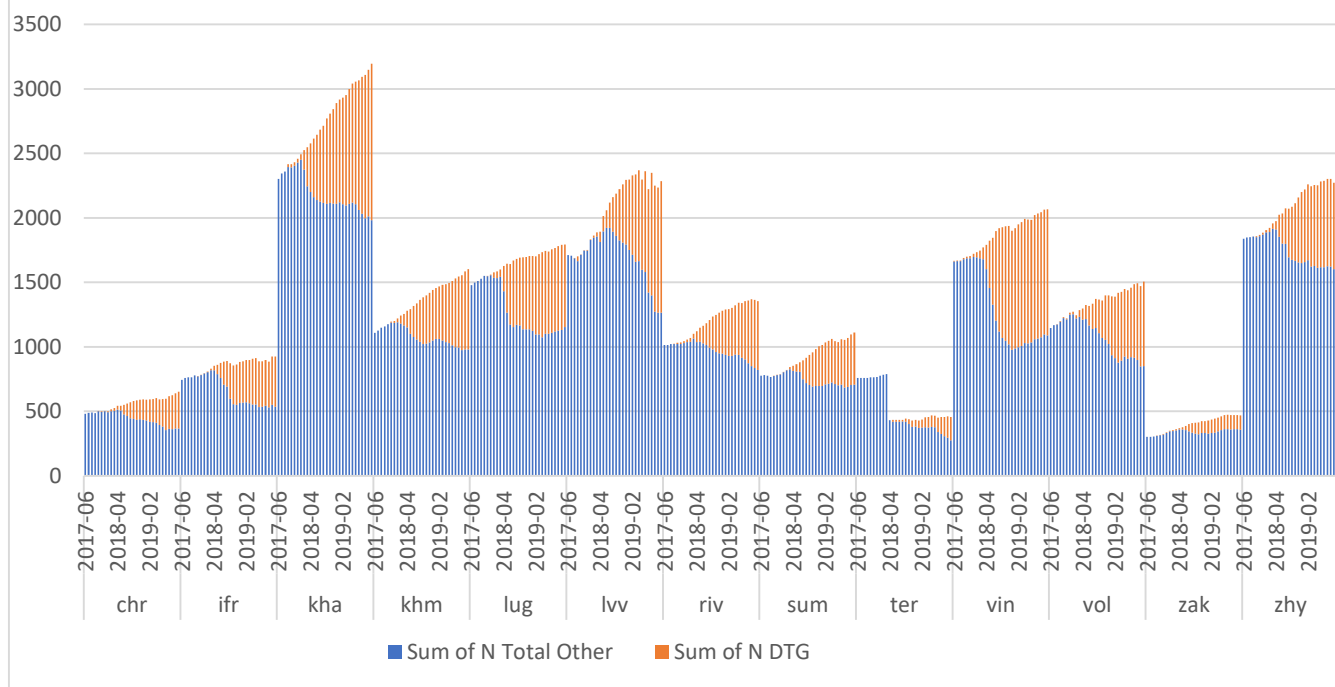


Сумарна кількість пацієнтів на схемах з та без долутеґравіру відображена на [Малюнку 3](#). На цій діаграмі видно поступовий ріст загальної кількості пацієнтів, який у значній мірі відбувався за рахунок долутеґравіру, а також заміщення інших схем на схеми з долутеґравіром. Аналогічні діаграми по кожному регіону відображені на Малюнку 4a (ПЕПФАР), та 4b (не-ПЕПФАР).

Мал. 4а. Кількість пацієнтів на АРТ за схемою, місяцем та областю, регіони PEPFAR.



Мал. 46. Кількість пацієнтів на АРТ за схемою, місяцем та областю, регіони не-PEPFAR.



На цих діаграмах візуалізовані відмінності між регіонами у темпах зростання кількості пацієнтів, а також стратегія оптимізації – переважно за рахунок нових пацієнтів (наприклад Дніпропетровська), чи переведення існуючих пацієнтів (наприклад Вінницька), чи збалансований підхід.

Кореляційний аналіз зв'язку кількості залишку долутегравіру у регіоні (у місяцях) та приросту пацієнтів на долутегравірі (у відсотках до попереднього місяця) показав сильний зв'язок (критерій Спірмана 0.79, $p < 0.001$).

Реалізована аналітична вибірка у Завданнях 3-5

Згідно критеріїв наведених у розділі Аналіз даних, було сформовано наступні підвибірки для аналізу окремих індикаторів.

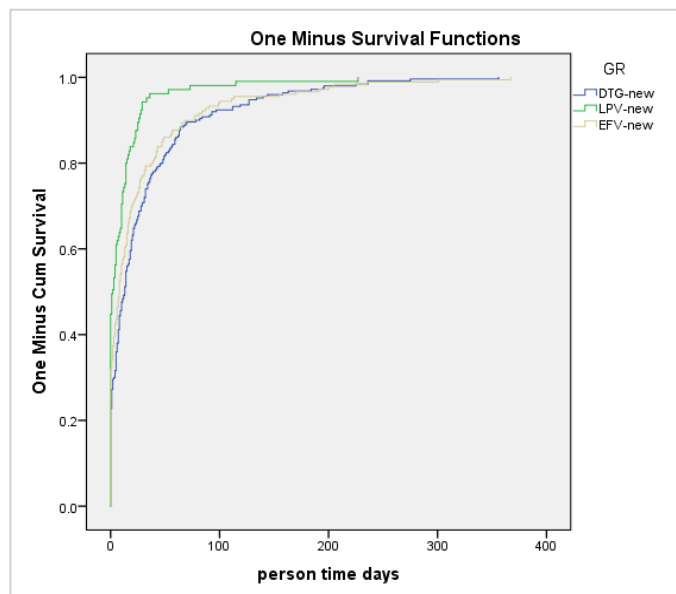
Індикатор	Відп. крит. включення	Не відп. крит. виключення	Верифіковані	Аналітична група							Аналітична підвибірка
				не приз.	1	2	3	4	5	6	
3a	16420	8283	537	3	250	105	179				534
3b	40288	34428	2076	432		181	450	351	316	346	1013
4a-c	53100	46028	2605	455	474	184	457	362	319	354	1115
4d	53100	36185	2478	443	421	145	437	361	318	353	1003
4e	38840	33665	2312	403	414	152	384	348	287	324	2312

5a-f			473	81	78	36	72	84	49	73	473
------	--	--	-----	----	----	----	----	----	----	----	-----

Завдання 3 – поширення долутегравіру (аналітична частина)

Результати двофакторного аналізу індикатору 3а, первинне призначення долутегравіру, у вигляді категорійної змінної представлене у **Таблиці 3а**, яка порівнює групу 1 (долутегравір) з групами 2 (лопінавір) та 3 (ефавіренц). У результатах спостерігаються значні розбіжності між цими групами. Зокрема, у групі 2 був значно вищий відсоток жінок (87% порівняно з 52% у гр.1 та 39% у гр.3), особливо діагностованих під час вагітності (код СЕМ 109), що також пояснює відносно більшу кількість пацієнтів у ранній стадії ВІЛ, меншу кількість споживачів наркотиків та позивних на ВГ. У групі 3 була більша кількість пацієнтів з туберкульозом на час призначення АРТ (26%), у той час коли групи 1 та 2 майже не відрізнялись (9% в обох).

У багатофакторному аналізі, який вивчав час до призначення долутегравіру (**Таблиця 3а-2**), значущими факторами залишились саме СЕМ код 109



Малюнок 3А

факторами залишились саме СЕМ код 109 (зменшення шансу призначення долутегравіру на 64%, aHR=0.36), відсутність туберкульозу (збільшення шансу майже у 3 рази aHR=3.0), та відсутність статусу СІН (збільшення шансу у 2 рази).

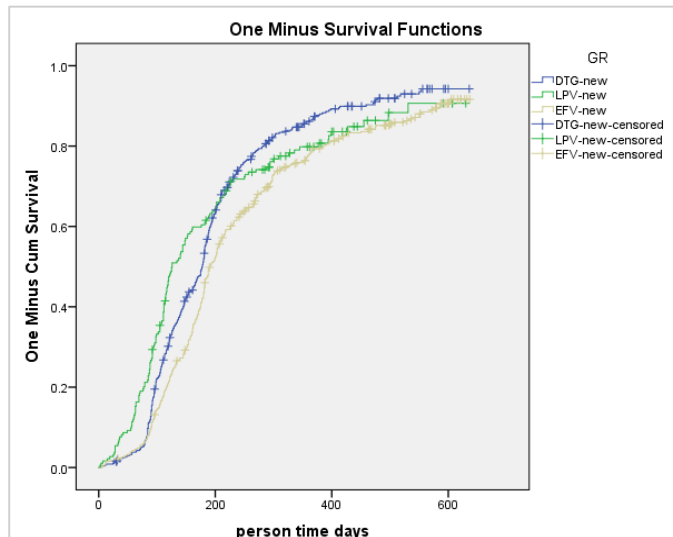
Порівняння часу до призначення АРТ серед трьох груп виявило, що серед трьох груп, час від реєстрації до початку АРТ був найдовшим у групі 1 (медіана 13 місяців порівняно з 2 у гр.2 та 8 у гр.3), що є значущою різницею (лог ранк $p < 0.001$). Ця різниця відображена за допомогою кривих Каплана-Майєра на **Малюнку 3а**.

У аналізі індикатора 3b (**Таблиця 3в**), переведення на долутегравір, також виявилось багато відмінностей. Відсоток жінок у групі 4 (58%) був меншим ніж у гр.5 (68%) але більшим

ніж у гр.6 (42%). Група 4 відрізнялась більшим відсотком у ранніх стадіях ВІЛ, більшим відсотком пацієнтів з визначальним вірусним навантаженням. Багатофакторний аналіз (**Таблиця 3в-2**) підтвердив значимість віку (збільшення шансів призначення долутегравіру з віком), та клінічної стадії (пацієнти зі стадією I-II мали майже в два рази більший шанс отримання долутегравіру). Визначений імунологічний та вірусологічний статус, та коінфекція не мали впливу.

Завдання 4 – клінічні показники

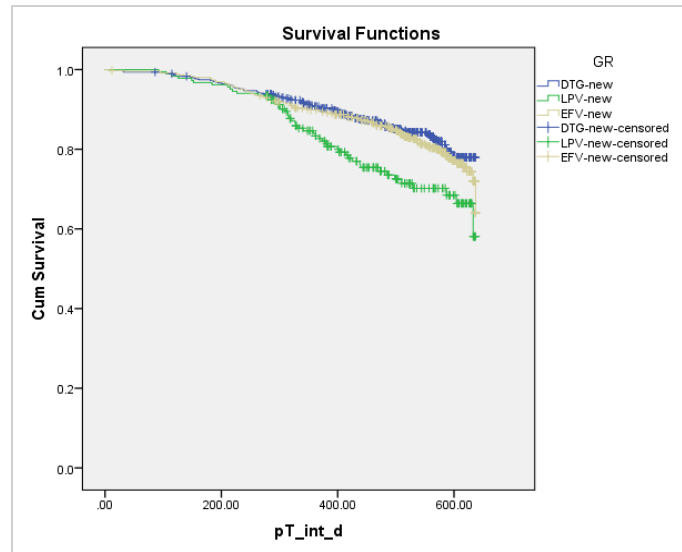
Результати двофакторного аналізу клінічних показників надаються у **Таблиці 4**, та багатофакторного у **Таблиці 4-2**. Вірогідність досягнення вірусної супресії не відрізнялась між трьома групами (87%, 82%, 84%



Малюнок 4А

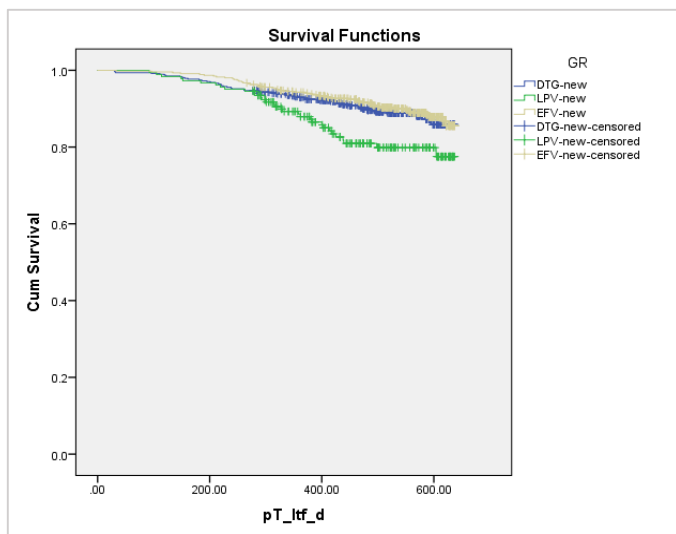
Наступний індикатор 4b, переривання АРТ, суттєво відрізнявся у аналітичних групах. Група долутегравіру мала значно менший ризик переривання (16% порівняно з 26% у гр.2 та 21% у гр.3, $p=0.007$). Час до переривання був коротшим у групі 2 (середнє 547 днів порівняно з 582 у гр.1 та 578 у гр.3, лог ранк $p=0.004$), що також видно на **Малюнку 4в**.

Багатофакторний аналіз виявив наступні фактори, що зменшують шанс переривання: перебування у шлюбі/ партнерстві ($aHR=0.6$), неін'єкційний шлях передачі ($aHR=0.5$), наявність діагнозу ОІ ($aHR=0.7$). Код СЕМ 109 ($aHR=1.8$) та рік початку АРТ 2018 та пізніше ($aHR=2.2$) підвищували шанс переривання. При цьому аналітична група не мала впливу.



Малюнок 4В

Схожа картина спостерігалась із наступним показником **4с**, припинення АРТ. Група долутегравіру мала значно менший ризик припинення (11% порівняно з 17% у гр.2 та 11% у гр.3, $p=0.038$). Час до переривання був коротшим у групі 2 (середнє 572 днів порівняно з 598 у гр.1 та 605 у гр.3, лог ранк $p=0.006$), що також видно на **Малюнку 4с**.



Малюнок 4C

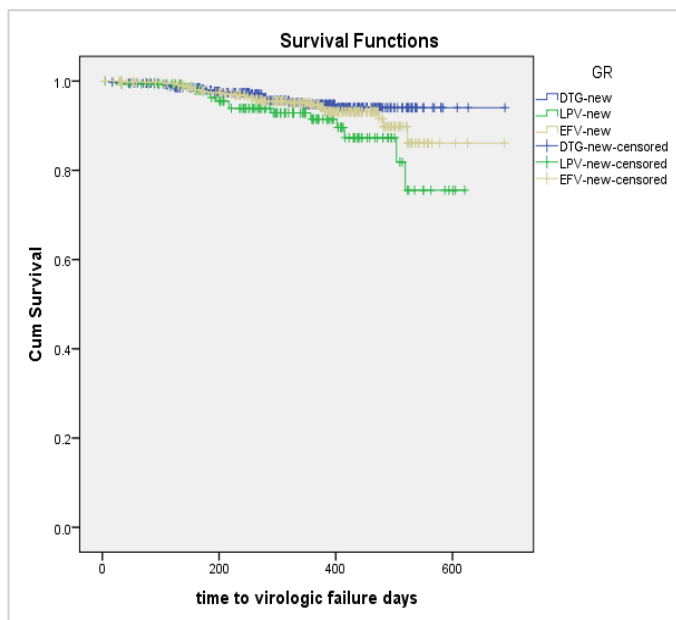
Багатофакторний аналіз виявив наступні фактори, що зменшують шанс припинення АРТ: неін'єкційний шлях передачі (aHR=0.4), наявність діагнозу ОІ (aHR=0.6). Нижчий рівень освіти (aHR=2.1) та код СЕМ 109 (aHR=2.1) підвищували ризик. Аналітична група та рік початку АРТ, при контролі інших змінних, не мали незалежного впливу на цей показник.

Наступний показник 4d, утримання на лікуванні через 12 місяців, у двофакторному аналізі не відрізнявся у трьох аналітичних групах, і становив 92%, 88%, та 90% відповідно. У багатофакторному аналізі значущими виявились неін'єкційний шлях передачі (aHR=2.0), відсутність активного статусу СІН (aHR=2.0), та CD4 ≤ 200 на початку лікування,

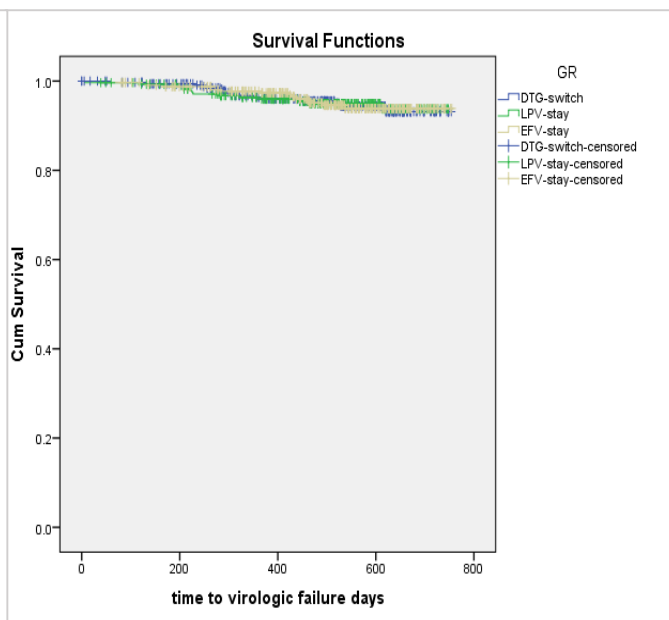
порівняно з CD4 > 500 (aHR=2.1).

При інтерпретації клінічних показників переривання та утримання потрібно зважувати на можливі погрішності пов'язані з тим, що дані у MIC є більш повними по пацієнтах які залишаються у лікуванні. Це може призводити до переоцінки показників у більшу сторону.

У аналізі показника 4е (Таблиця 4Е), повторне підвищення ВН, група 1 мала дещо менший ризик порівняно з групами 2 та 3 (4% порівняно з 9% та 6% відповідно), а групи 4-6 між собою не відрізнялись (близько 5% в кожній). За методом Каплана-Майєра, час до підвищення ВН значущо не відрізнявся у цих групах (Малюнки 4Е-1 та 4Е-2).



Малюнок 4Е-1



Малюнок 4Е-2

У сукупному багатофакторному аналізі (**Таблиця 4Е-2**), пацієнти з невизначеною групою ($aHR=2.6$) та з групи 2 ($aHR=3.1$) мали значущо вищий ризик підвищення ВН у порівнянні з пацієнтами групи 1. Серед інших факторів, незалежний вплив мали нижчий рівень освіти ($aHR=1.7$), відсутність туберкульозу ($aHR=0.5$), та більша кількість призначених схем ($aHR=0.5$ для двох схем, $aHR=4$ для трьох або більше схем, порівняно з однією).

Завдання 5 – показники самозвіту

У двофакторному аналізі було порівняно між собою окремо групи 1-3 та 4-6 за шістьма показниками (**Таблиця 5**). Групи 1-3 не відрізнялись за показниками фізичного здоров'я (45%, 47%, 42% мали рівень 50 та більше балів відповідно), психічного здоров'я (41%, 36%, 26% мали рівень 50 та більше балів відповідно), задоволеністю лікуванням (63%, 61%, 53% мали сумарний рівень 5-6 балів, відповідно), депресії (18%, 14%, 19% мали середній або важкий ступінь депресії відповідно), кількістю побічних ефектів що заважають (71%, 78%, 63% мали рівень 1 або більше таких ефектів, відповідно), прихильністю до лікування (38%, 33%, 47% пропускали прийом ліків в останні три місяці, відповідно).

Групи 4-6 також не відрізнялись за показниками фізичного здоров'я (44%, 43%, 53% мали рівень 50 та більше балів відповідно), психічного здоров'я (42%, 31%, 37% мали рівень 50 та більше балів відповідно), депресії (21%, 27%, 14% мали середній або важкий ступінь депресії відповідно), кількістю побічних ефектів що заважають (62%, 67%, 74% мали рівень 1 або більше таких ефектів, відповідно), прихильністю до лікування (37%, 40%, 39% пропускали прийом ліків в останні три місяці, відповідно). Але відрізнялись за показником задоволеності лікуванням (60%, 35%, 52% мали сумарний рівень 5-6 балів, відповідно, $p=0.021$).

У сукупному багатофакторному аналізі (**Таблиця 5-2**), при контролі ефекту інших змінних, які виявились значущими у двофакторному аналізі, не було виявлено жодної значущої різниці між аналітичними групами по відношенню до групи 1 за обраними показниками, окрім значущо меншої вірогідності мати сумарний показник психічного здоров'я вищий за 50 балів у групі 3 ($aHR=0.4$). У додатковому аналізі (не показано у таблиці), якщо референсною групою обрати групу 5, то у групі 4 буде спостерігатись більша вірогідність мати кращу задоволеність лікуванням ($aHR=2.6$).

У **Таблиці 6** наведено розподіл за аналітичною групою інших змінних з опитування пацієнтів, та результати двофакторного аналізу їх зв'язку. Було підтверджено, що у групах 2 та 5, що отримують лопінавір, відсоток жінок є вищим (77% та 75%, відповідно, порівняно з 55% у середньому), а також середній рік є меншим (36 та 39 років, відповідно, порівняно з 40 у середньому). Середній бал задоволеності лікуванням був вищим у групі 4 (5.1) порівняно з групами 5 та 6 (4.5 та 4.9 відповідно). Кількість та вираженість побічних ефектів, та прихильність до лікування не відрізнялись суттєво між групами.

Обізнаність пацієнтів щодо свого лікування також не відрізнялась між групами. У середньому 55% відповіли, що можуть назвати ліки, які вони приймають. У групі 1 та 4, які приймають долутегравір, 88% та 91% відповідно назвали його. Але в групах які не приймають долутегравір, особливо у 2-й та 3-й певна кількість пацієнтів також його назвали (46% та 21% відповідно). Більшість пацієнтів (60% у середньому) відповіли, що лікар не пропонував вибору при початковому призначенні АРТ. Приблизно 19% відповіли що лікар або інший медичний працівник проводили консультування щодо заміни схеми, цей відсоток був вищий в групі 4 (24% порівняно з 7% в групі 5 та 12% в групі 6), різниця майже досягла порогу значущості ($p=0.059$). Менша частина пацієнтів (9%) повідомила, що вони мали вибір при заміні схеми. Більшість

пацієнтів мають високу впевненість у своїй прихильності до лікування (57% твердо впевнені у можливості приймати ліки за призначенням), та задоволені підтримкою близьких (82% задоволені частково або повністю).

8 ВИСНОВКИ

Станом на кінець 2019 року, приблизно 42% пацієнтів отримують долутеґравір. Результати дослідження свідчать про те, що оптимізація АРТ, яка почалась в Україні в другій половині 2017 року відбулась значними темпами у приблизно рівній мірі за рахунок переведення існуючих пацієнтів на схеми з використанням долутеґравіру, та за рахунок призначення новим пацієнтам. Темпи набору нових пацієнтів на долутеґравір залишались стабільними починаючи з другої половини 2018 року, у той же час переведення пацієнтів поступово зростало до середини 2019 року, після чого дещо сповільнилось.

Близько чверті сайтів відмічали затримку у наборі нових пацієнтів або переведенні існуючих на долутеґравір, завдяки несвоєчасному постачанню препарату. Це також було підтверджено в глибинних інтерв'ю з фахівцями, які зазначили що складність системи постачання призводить до необхідності маневрувати між призначенням нових препаратів і необхідністю повністю використати раніше замовлені схеми. Але в цілому сайти оцінюють кількість препарату як достатню, і окремі складнощі з постачанням не вплинули на загальний темп оптимізації.

Серед факторів, які впливали на вибір початкової схеми лікування, значущими виявились вагітність (вагітним частіше призначають лопінавір), наявність туберкульозу (при якому частіше призначають ефавіренц), та досвід вживання ін'єкційних наркотиків (при наявності якого частіше призначають долутеґравір). Переведення на долутеґравір частіше відбувалось при відсутності вірусної супресії, та на більш ранніх стадіях ВІЛ-інфекції.

Загалом, професійна спільнота погоджується, що впровадження оптимізації АРТ є успішним і відповідає потребам країни, і оцінює досвід використання долутеґравіру як позитивний.

Основні клінічні індикатори у пацієнтів які у схемі першого ряду мали долутеґравір, у порівнянні з тими, хто почав з лопінавіру або ефавіренцу, відрізнялись несуттєво. Незважаючи на те, що пацієнти яким було призначено лопінавір досягали вірусної супресії швидше, вірогідність її досягнення в усіх групах була високою, близько 85%, та не відрізнялось при контролі ефекту таких змінних як рік початку АРТ, клінічна стадія та активне вживання ін'єкційних наркотиків. Імовірність переривання або припинення АРТ також не відрізнялась суттєво між групами порівняння, при контролі ефекту соціально-демографічних змінних, вживання наркотиків, та наявність опортуністичних інфекцій. Утримання на лікуванні через 12 місяців після початку було високим, у середньому 90%, та також не відрізнялась в залежності від початкової схеми. Імовірність підвищення вірусного навантаження після досягнення супресії була в середньому на рівні 5.6%. Серед пацієнтів які у схемі першого ряду отримували лопінавір ці імовірності були вищою, порівняно з тими хто отримував долутеґравір, і ця різниця зберігалась при контролі ефекту інших змінних.

Учасники якісного компоненту дослідження позитивно оцінювали ефективність застосування долутеґравіру як серед нових пацієнтів на АРТ, так і серед пацієнтів, переведених з інших схем АРТ. Пацієнти та фахівці погоджувались, що призначення нових схем АРТ (перш за все схем з долутеґравіром) позитивно впливає на якість життя пацієнтів. Це було підтверджено у опитуванні пацієнтів. У більшості показників самозвіту, такими як фізичне та психічне здоров'я, наявність побічних ефектів, та задоволеність лікуванням, значущої різниці між групами порівняння виявлено не було. Єдиною відмінністю був нижчий рівень задоволеності серед тих пацієнтів хто отримував лопінавір, порівняно з тими хто був переведений на долутеґравір або продовжував ефавіренц, але при контролі ефекту інших змінних, у тому числі психічного здоров'я, ця різниця нівелювалась. В середньому більше 60% не пропускали прийом ліків в останні 3 місяці, що можна

оцінити як задовільний рівень прихильності до лікування, при цьому достовірної різниці в залежності від схеми АРТ виявлено не було.

Більшість пацієнтів в опитуванні відмітили, що вони не мали вибору схеми АРТ, та близько п'ятої частини відповіли що з ними не проводилось консультування щодо призначеної схеми. Це також було підтверджено у фокус-групах з пацієнтами, які при цьому погодились, що більшість пацієнтів довіряють рішення свого лікаря при виборі схеми лікування.