

# Клинико-экономический подход к организации терапии ВИЧ-инфекции

Е.А. Ушкалова

д.м.н., проф. кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, г. Москва

С.К. Зырянов

д.м.н., заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии РУДН, заместитель главного врача по терапии ГБУЗ ГKB №24 ДЗ г. Москвы

# Приоритетные мероприятия, направленные на стабилизацию и снижение темпов роста эпидемии ВИЧ-инфекции в РФ

**Обеспечение проведения информационной кампании** в средствах массовой информации среди населения и целевых групп, а также **просветительской работы** по профилактике ВИЧ-инфекции среди учащихся общеобразовательных школ, студентов и молодежи и трудоспособного населения;

**совершенствование** ведения учета и мониторинга заболеваемости ВИЧ-инфекцией и ассоциированными с нею заболеваниями;

**создание и ведение федерального регистра лиц**, получающих льготное лекарственное обеспечение при ВИЧ-инфекции;

**обеспечение контроля** эпидемиологической ситуации с ВИЧ-инфекцией и другими социально-значимыми инфекциями в группах социального риска;

**расширение охвата** обследованием на ВИЧ в 22 субъектах РФ, обеспечивающих развитие эпидемической ситуации, с проведением тестирования граждан, помещаемых в изоляторы временного содержания;

**увеличение охвата ВИЧ инфицированных лечением антиретровирусными препаратами** с использованием всех механизмов, направленных на снижение стоимости лечения.

*Предупреждение распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека, а также профилактика, диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с ВИЧ-инфекцией (Министр здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцова)*

# Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в РФ на период до 2020 года

## Основные положения

**Цель:** предупреждение развития эпидемии, связанной с распространением ВИЧ-инфекции на территории Российской Федерации, путем снижения числа новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией среди населения и снижения смертности от СПИДа.

## Задачи:

- повышение информированности граждан по вопросам ВИЧ-инфекции;
- разработка и внедрение межведомственных программ профилактики ВИЧ-инфекции;
- обеспечение комплексного междисциплинарного подхода при оказании медицинской помощи и социальной поддержки;
- совершенствование нормативного правового регулирования;
- использование достижений науки и практики при проведении медицинской профилактики ВИЧ-инфекции и оказании медицинской помощи;
- совершенствование эпидемиологического контроля и надзора за распространением ВИЧ-инфекции;
- совершенствование организации деятельности, материально-технического и кадрового обеспечения специализированных медицинских организаций

## ГОСУДАРСТВЕННАЯ СТРАТЕГИЯ противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу



### ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

#### РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 20 октября 2016 г. № 2203-р

МОСКВА

1. Утвердить прилагаемую Государственную стратегию противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу.

2. Минздраву России совместно с заинтересованными федеральными органами государственной власти в 3-месячный срок представить в Правительство Российской Федерации план мероприятий по реализации Государственной стратегии, утвержденной настоящим распоряжением.

3. Рекомендовать органам государственной власти субъектов Российской Федерации утвердить региональные программы противодействия распространению ВИЧ-инфекции.

Председатель Правительства  
Российской Федерации

Д.Медведев

# Увеличение охвата антиретровирусной терапией лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, и дальнейшее снижение риска передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку

- Раннее выявление ВИЧ-инфекции и увеличение охвата антиретровирусной терапией не менее 60 процентов от всех лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, позволит снизить темпы распространения ВИЧ-инфекции, а увеличение охвата лечением не менее 90 процентов от всех лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, значительно улучшит эпидемиологическую ситуацию
- Переход на раннее начало применения антиретровирусной терапии позволит снизить число осложнений у лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, и увеличить прс

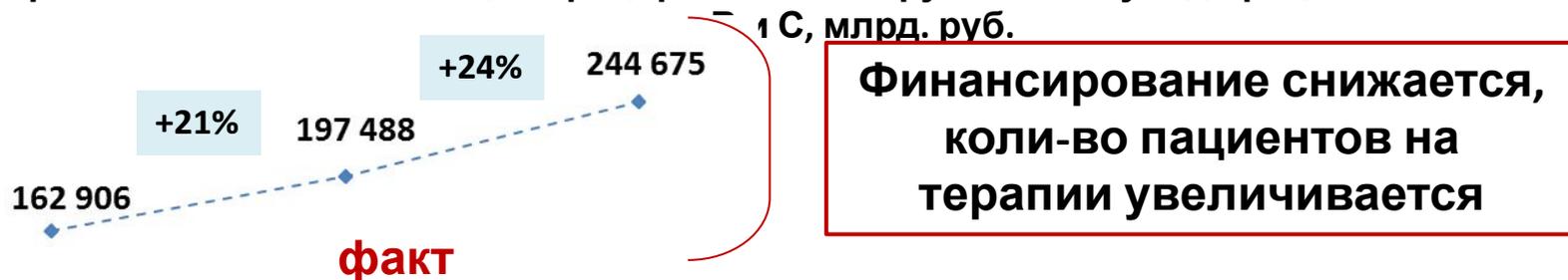
## ЦЕЛЕВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ

реализации Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу

Наименование показателя	Единица измерения	Значение показателя					
		2015 год (факт)	2016 год	2017 год	2018 год	2019 год	2020 год
Доля лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, получающих антиретровирусную терапию, от общего числа лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека	процентов	26,3	30,3	32,3 (45,1 <sup>1</sup> )	34,3 (60,2 <sup>1</sup> )	36,3 (75,3 <sup>1</sup> )	38,3 (90 <sup>1</sup> )
Доля лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, получающих антиретровирусную терапию, от общего числа лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, состоящих под диспансерным наблюдением	процентов	37,3	41	44 (69,7 <sup>1</sup> )	48 (79,8 <sup>1</sup> )	52 (90,1 <sup>1</sup> )	56 (100 <sup>1</sup> )
Проведение химиопрофилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку:							
во время беременности	процентов	88,8	89	92	93	94	95
во время родов	процентов	92,7	93	93,5	94	94,5	95
новорожденному	процентов	99,4	99,5	99,6	99,7	99,8	99,9

# Финансирование антиретровирусной терапии (без учета федеральных учреждений)

Размер межбюджетных трансфертов из федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации на финансовое обеспечение закупок антивирусных препаратов для профилактики и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и



Источник: РАСЧЕТ распределения межбюджетного трансферта между субъектами Российской Федерации на 2014, 2015, 2016 годы; Проект Федерального бюджета на 2017 и 2018-2019 гг.

## Усредненные затраты на одного пациента с учетом межбюджетного трансфера снижаются в период 3-х лет

Регион	2014	2015	2016
РФ	86,32	88,54	71,28
Ленинградская область	111,10	80,45	70,26
Удмурдская область	86,51	73,64	71,95
Республика Крым	-	82,98	74,78
Алтайский край	91,77	102,58	70,31
Приморский край	89,12	92,56	72,99
Ханты-Мансийский АО	113,24	99,72	71,19
Челябинская область	81,30	92,83	67,33
Краснодарский край	86,80	73,78	71,69

Источник: РАСЧЕТ распределения межбюджетного трансфера между субъектами Российской Федерации на 2014, 2015, 2016 годы

**Для достижения установленного стратегией процента охвата пациентов на терапии некоторым регионам уже в 2017 году необходимо значительно увеличить количество новых пациентов на терапии**

2017 год							
	Кол-во зарегистрированных с ВИЧ, с учетом умерших на конец 2017 года	Доля лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, состоящих под диспансерным наблюдением, от общего числа лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека	Доля лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, получающих антиретровирусную терапию, от общего числа лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека	Доля лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, получающих антиретровирусную терапию, от общего числа лиц, зараженных вирусом иммунодефицита человека, состоящих под диспансерным наблюдением	Минимальное целевое значение 2017	Расчетное значение 2017 с учетом прироста 2015/2016	Разница
Целевое значение согласно Государственной стратегии противодействия распространению ВИЧ-инфекции		<b>74,2%</b>	<b>32,3%</b>	<b>44,0%</b>			
Ленинградская область	24 097	17 880	7 783	7 867	7 867	5 171	- 2 697
Удмурдская область	8 378	6 216	2 706	2 735	2 735	5 970	3 235
Республика Крым	16 630	12 339	5 371	5 429	5 429	9 945	4 516
Алтайский край	26 559	19 707	8 579	8 671	8 671	5 274	- 3 397
Приморский край	12 424	9 219	4 013	4 056	4 056	3 340	- 716
Ханты-Мансийский АО	22 676	16 825	7 324	7 403	7 403	6 611	- 793
Челябинская область	46 754	34 692	15 102	15 264	15 264	8 465	- 6 799
Краснодарский край	17 358	12 880	5 607	5 667	5 667	5 094	- 574

# С 2017 года Централизованная закупка противовирусных препаратов в соответствии с перечнем жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

до 2017 года



с 2017 года

Постановление Правительства Российской Федерации от 27 декабря 2012 г. N 1438 г. Москва  
**"О финансовом обеспечении закупок диагностических средств и противовирусных препаратов для профилактики, выявления, мониторинга лечения и лечения лиц, инфицированных вирусами иммунодефицита человека и гепатитов В и С"**

## II. Антивирусные препараты

1. Абакавир и его сочетания с другими лекарственными средствами
2. Атазанавир
3. Дарунавир
4. Диданозин
5. Индинавир
6. Интерферон альфа-2a
7. Интерферон альфа-2b
8. Зидовудин и его сочетания с другими лекарственными средствами
9. Ламивудин и его сочетания с другими лекарственными средствами
10. Лопинавир и его сочетания с другими лекарственными средствами
11. Невирапин
12. Пэгинтерферон альфа-2a
13. Пэгинтерферон альфа-2b
14. Рибавирин
15. Ритонавир и его сочетания с другими лекарственными средствами
16. Саквинавир
17. Ставудин
18. Телбивудин
19. Фосампренавир
20. Фосфазид
21. Энтекавир
22. Энфувиртид
23. Эфавиренз
24. Нелфинавир
25. Ралтегравир
26. Этравирин



## ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

### РАСПОРЯЖЕНИЕ

от 26 декабря 2015 г. № 2724-р

J05AE	ингибиторы ВИЧ-протеаз	атазанавир	капсулы
		дарунавир	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		индинавир	капсулы
		нелфинавир	порошок для приема внутрь
		ритонавир	капсулы; капсулы мягкие; таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Код АТХ	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ)	Лекарственные препараты	Лекарственные формы
		диданозин	капсулы кишечнорастворимые; порошок для приготовления раствора для приема внутрь для детей
		зидовудин	капсулы; раствор для инфузий; раствор для приема внутрь; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		ламивудин	раствор для приема внутрь; таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		ставудин	капсулы; порошок для приготовления раствора для приема внутрь
		телбивудин	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		тенофовир	таблетки, покрытые пленочной оболочкой
		фосфазид	таблетки
		энтекавир	таблетки, покрытые пленочной оболочкой

*Примечание не все препараты отражены на слайде.*

# Сравнительная стоимость антиретровирусной терапии в России

**Минимальная стоимость  
схемы**

МНН	Абакавир/ Ламивудин	Абакавир /Зидовудин / Ламивудин	Тенофовир+ Ламивудин	Тенофовир+ Зидовудин
эфавиренз	47 915	20 722	<b>7 425</b>	15 053
невирапин	48 339	21 146	7 849	15 477
лопинавир/р	273 020	245 827	232 530	240 158
атазанавир+р	144 735	117 542	104 245	111 873
даурнавир+р	253 736	226 543	213 246	220 874
саквинавир+р	207 953	180 760	167 463	175 091
фосампренавир	173 966	146 773	133 476	141 104
этравиринирин	262 508	235 315	222 018	229 646
рилпивирин + тенофовир + эмтрицитабин	320 981	320 981	320 981	320 981
ралтегравир	<b>435 956</b>	408 763	395 466	403 094

**Максимальная  
стоимость схемы**

Источник: государственный реестр предельных отпускных цен; инструкция по применению препаратов

## АРТ первого ряда для взрослых

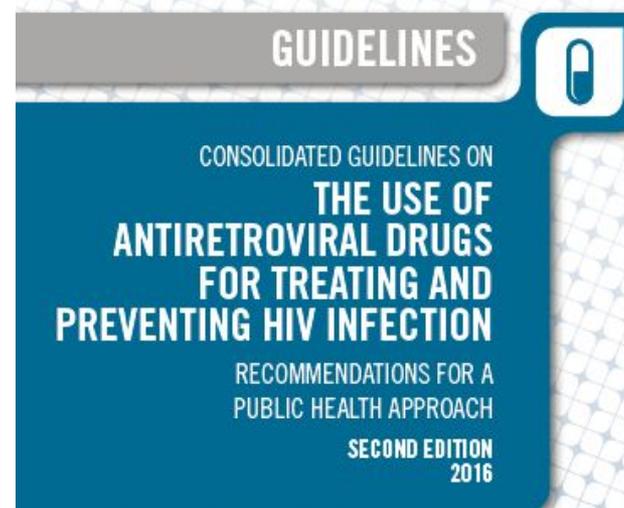
- Первая линия АРТ для взрослых должна состоять из двух НИОТ и одного ННИОТ или ИИ.
- Странам следует прекратить использование d4Т в схемы первой линии из-за его метаболической токсичности.
- TDF + 3TC (или FTC) + EFV в виде комбинации фиксированных доз рекомендуется как предпочтительный вариант для старта АРТ (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- Если TDF + 3TC (или FTC) + EFV противопоказан или данных препаратов нет в наличии, рекомендуется один из следующих вариантов: AZT + 3TC + EFV; AZT + 3TC + NVP; TDF + 3TC (или FTC) + NVP (Сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- TDF + 3TC (или FTC) + DTG или TDF + 3TC (или FTC) + EFV 400 мг / день может быть использован в качестве альтернативных вариантов, чтобы начать АРТ (Условная рекомендация, среднее качество доказательств).

## АРТ среднего ряда для подростков

- Вторая линия АРТ у взрослых должна состоять из двух НИОТ плюс ИП/ритонавир
- Рекомендуется следующая последовательность второго ряда НИОТ:
  - После неудачи на TDF + 3TC (или FTC) основе схему первого ряда, используйте AZT + 3TC в качестве основы НИОТ в схемах второго ряда.
  - После неудачи AZT или d4Т + 3TC в схемах первого ряда, использовать TDF + 3TC (или FTC) в качестве основы НИОТ в схемах второго ряда.
- Использование основы НИОТ рекомендуется в виде комбинации фиксированных доз (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- Предпочтительны устойчивые к нагреванию комбинации фиксированных доз ATV/г и LPV/г (сильная рекомендация, среднее качество доказательств).
- Устойчивые к нагреванию комбинации фиксированных доз DRV/г могут быть использованы в качестве альтернативного варианта ИП в схемах второго ряда (Условная рекомендация, низкое качество доказательств).
- Сочетание RAL +LPV/r могут быть использованы в качестве альтернативной схемы АРТ второго ряда (условная



Всемирная организация здравоохранения



## АРТ третьего ряда

- Должны разрабатываться национальные программы для третьей линии АРТ (условная рекомендация, низкое качество доказательств).
- Схемы лечения третьей линии должны включать новые препараты с минимальным риском перекрёстной резистентности к ранее используемым схемам, такие как ИИ, ННИОТ второго поколения и ИП (условная рекомендация, низкое качество доказательств).
- Пациенты с вирусологической неудачей на второй линии АРТ в случае отсутствия новых вариантов АРТ должны продолжить прежний режим в случае его переносимости (условная рекомендация, очень низкое качество доказательств).

# Клиническое обоснование схем переключений

## Клиническое обоснование

### Схемы

#### переключения



#### LPV/r → EFV (до 32% в год)

- LPV/r у пациентов без опыта терапии его длительный прием (192 нед) в 32% случаев приводил к появлению НЯ 3-4 степени тяжести, требовавших коррекции терапии (36% - НЯ 2-4 ст.тяжести)<sup>1</sup>
- В случае развития НЯ на фоне приема LPV/r (32-36% пациентов на 1ой линии ART) следует исключить весь класс ингибиторов протеазы и изменить терапию с класса ИП на ННИОТ: предпочтительны EFV и RPV-содержащие схемы<sup>2</sup>.

#### SQV/r → EFV (до 40% в год)

- EFV продемонстрировал большую эффективность при применении у пациентов без опыта терапии, по сравнению с LPV/r (86% пациентов с неопределяемой ВН в группе EFV vs 69% в группе LPV/r соответственно, (p = 0,014))<sup>3</sup>
- Наиболее частыми зафиксированными НЯ у пациентов, принимавших SQV/r, были расстройства ЖКТ (17%), бронхит (6%), диарея (7%), головная боль (2%), тошнота (6%) и инфекции верхних дыхательных путей (2%). До 40% пациентов могут испытывать НЯ на фоне приема SQV/r<sup>3</sup>
- При смене терапии с SQV/r следует рассматривать смену класса и назначение ННИОТ (EFV, RPV)
- SQV/r отсутствует в рекомендациях ВОЗ 2016 в схемах терапии первой линии

#### FMV/r → EFV (до 29% в год)

- Наиболее частыми зафиксированными НЯ у пациентов, принимавших FMV/r, были расстройства ЖКТ (23%), сыпь (3%), головная боль (3%), а также выраженные нарушения липидного профиля. Таким образом, до 29% пациентов могут испытывать НЯ на фоне приема FMV/r, что потребует смены

#### RAL → ETR (до 4% в год)

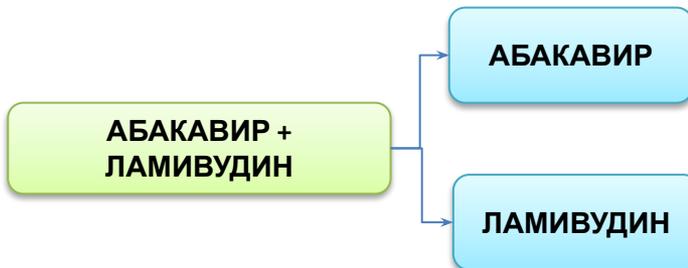
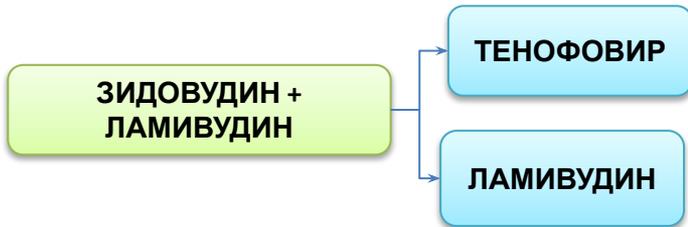
- Согласно крупному международному исследованию SAILING из 361 пациентов, принимавших RAL, у 4% возникли НЯ, которые привели к прекращению терапии или смерти<sup>6</sup>.). Учитывая, что при смене терапии выбор следует делать с учетом не только профиля безопасности, но и эффективности после неудачи на ННИОТ или ИП, оптимальным вариантом переключения с целью купирования НЯ может быть назначения этравирин, эффективного и безопасного для пациентов<sup>7</sup>

#### DRV → ETR (до 30% в год)

- Согласно данным рандомизированного контролируемого исследования TITAN при применении DRV/r наблюдалось увеличение уровней ТГ на 31%, ОХ на 12%, ЛПНП на 10%<sup>8</sup>. Влияние ETR на липидный профиль сопоставимо с плацебо<sup>9</sup>. К 192 неделе наблюдения НЯ 3-4 степени тяжести развились у 30% пациентов, принимавших DRV/r<sup>1</sup>

# Клиническое обоснование схем переключений

## Схемы переключения



## Клиническое обоснование переключения

### ZDV -> TDF (до 30% в год)

- Известно, что на фоне приема зидовудина тяжелая анемия (ст. тяжести 3 и выше, гематокрит <0.24) развивается у 30% пациентов; тяжелая нейтропения (ст. тяжести 3 и выше, количество нейтрофилов <0.75 \* 10<sup>9</sup>/л) – у 37%<sup>1</sup>.

### ZDV/ЗТС -> ZDV + ЗТС (до 30% в год)<sup>1</sup>

- На фоне терапии ламивудином больных с сочетанной инфекцией гепатита В может быстро сформироваться резистентность вируса гепатита В к ламивудину. Также существует риск обострения гепатита В после отмены ламивудина<sup>2</sup>

### D4T -> TDF (до 17% в год)

- У пациентов, принимающих ставудин в течение 96 недель уровень ТГ повысился на 103 мг/дл от начального уровня, тогда как у пациентов, принимающих тенофовир за аналогичный период времени уровень ТГ повысился на 5 мг/дл. Уровень ЛПНП в группе ставудина повысился на 82% выше, по сравнению с группой тенофовира 10% пациентов в группе ставудина потребовалось назначение препаратов, снижающих уровень липопротеидов, тогда как это значение в группе тенофовира составило 2%<sup>5</sup>
- Согласно данным крупного когортного исследования (n=3910) 10,8% (D4t 30 мг) и 16,9% (D4t 40 мг) пациентов остановили приём ставудина в течение 12 месяцев после начала терапии<sup>6</sup>.

### ABC/ЗТС -> ABC + ЗТС (???)

- В рандомизированном, слепом исследовании (n=1858) у ВИЧ-инфицированных АРТ наивных пациентов с исходной вирусной нагрузкой более 100 000 коп/мл значительно быстрее наступала вирусологическая неудача или первое нежелательное явление, если они принимали комбинацию абакавир/ламивудин, а не тенофовир/эмтрицитабин в сочетании с ИП/р или ННИОТ. Повышение вирусной нагрузки было зафиксировано у 14% пациентов в группе «абакавир/ламивудин» по сравнению с 7% группой «тенофовир/эмтрицитабин»<sup>3</sup>
- У супрессированных пациентов без ограничений по остальным компонентам тенофовир снизил уровень общего холестерина (ОХ) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в то время как на абакавире эти показатели остались неизменными<sup>4</sup>
- Согласно данным исследования ZODIAC 9% пациентов прекратили приём ABC по причине НЯ в группе приёма 1 раз в день и 7% в группе дважды в день

# Заключение

Стандартизация подходов к выбору терапии в соответствии с международными, включая ВОЗ, и российскими рекомендациями при назначении антиретровирусной терапии (АРТ) пациентам, ранее не получавшим лечения, а также пациентам, нуждающимся в смене схемы АРТ позволит оптимизировать расходы на обеспечение ЛС в условиях ограниченного б

**ФОРМА ЗАЯВКИ  
НА ПОСТАВКУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛИЦ,  
ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ  
ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА, В ТОМ ЧИСЛЕ В СОЧЕТАНИИ С ВИРУСАМИ  
ГЕПАТИТОВ В И С**

на период с \_\_\_\_\_ (наименование субъекта Российской Федерации) по \_\_\_\_\_ 20\_\_ года  
(месяц) (месяц)

Линия терапии	Численность пациентов по схемам лечения	Международное непатентованное наименование лекарственного препарата*	Лекарственная форма	Дозировка	Кратность применения лекарственного препарата	Потребность в лекарственном препарате	Примечание
I. Пациенты, ранее не получившие антиретровирусную терапию («наилучшие»)							
1							
II. Пациенты, продолжающие ранее начатую терапию без показаний к переключению							
1							
III. Пациенты, требующие смены терапии (ранее получавшие препараты 1-ой линии)							
2							
IV. Пациенты, продолжающие ранее начатую терапию 2-ой линией без показаний к переключению							
2							
V. Пациенты, требующие смены терапии (ранее получавшие препараты 2-ой линии)							
3							
VI. Пациенты, продолжающие ранее начатую терапию 3-ей линией без показаний к переключению							

Источник:

<http://regulation.gov.ru/projects#npa=56312>