

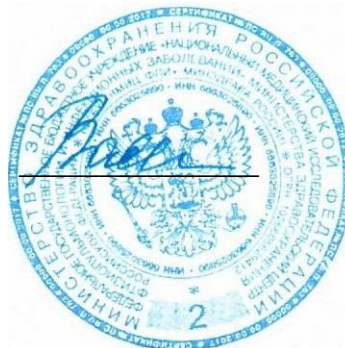
**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес места нахождения организации	127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2
Контактные телефоны и адреса электронной почты	8(495)681-84-22 (приемная директора) 8(496)681-07-46 tbcripp@mail.ru a.samoilova.nmrc@mail.ru
Название предполагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Использование комбинированного препарата для пожизненной терапии больных ВИЧ-инфекцией.
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	100

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 19 л.
2. Индивидуальная карта наблюдения пациента на 21 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

И.о. Директора
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
профессор, д.м.н.



И.А Васильева

22 февраля 2018 г.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения (далее метод): Использование комбинированного препарата для пожизненной терапии больных ВИЧ инфекцией.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации - разработчика метода: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации 127473 г. Москва, ул. Достоевского, д. 4., к. 2

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему:

Васильева Ирина Анатольевна – и.о. директора Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, д.м.н., профессор.

Условные обозначения:

STR - однотоаблеточный режим

MTR - мультитаблеточный режим

НЯ - нежелательные явления

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода:

Согласно текущим международным рекомендациям (DHHS, EACS и другие) у ВИЧ-инфицированных пациентов следует начинать терапию с комбинаций препаратов с минимальной кратностью и частотой приемов. Все современные препараты разрабатываются исходя из соображений «полная комбинация в одной таблетке» для однократного приема. Это оправдано, так как полная комбинация в одной таблетке — это не функция комфорта или удобства, это необходимость в условиях пожизненности терапии. Минимальная частота и кратность приема, а именно режим «1 таблетка в день» (STR) — это прежде всего значительное улучшение результативности лечения и увеличения ее длительности по сравнению с режимом «терапия в нескольких таблетках» (MTR).

Sutton и соавт. показали, что в когорте из 15 602 пациентов (6 191 в группе STR и 9 411 в группе MTR) в группе STR на 98% выше шанс достижения необходимой

приверженности (OR 1,98; $p < 0,001$), на 31% ниже риск госпитализации (HR 0,69; 95% ДИ, 0,64-0,74, $p < 0,001$) и на 21% выше шанс достижения вирусологической супрессии (OR 1,21; $p < 0,001$). В группе STR 93% пациентов принимали схему ННИОТ+2НИОТ (ненулеозидные ингибиторы обратной транскриптазы и 2 нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы), в группе MTR основная часть пациентов получала ингибиторы протеазы и ННИОТ, такие как эфавиренз и невирапин (31%).

В ходе исследования (2006-2012 гг.) случаи госпитализации зарегистрированы у 29,5% пациентов, при этом количество случаев госпитализации было значительно ниже в группе STR в сравнении с группой MTR (26,8% против 31,3% соответственно, $p < 0,001$); среднее число госпитализаций на одного пациента было ниже (2,2 против 2,7, $p < 0,001$), а время до госпитализации было более продолжительным (376 против 345 дней, $p < 0,001$) в группе STR в сравнении с группой MTR.

Согласно Национальным клиническим рекомендациям и протоколам ВОЗ в настоящее время рекомендован старт терапии со схем, содержащих эфавиренз. Данная схема достаточно эффективна и позволяет снизить вирусную нагрузку. Тем не менее, среди зарегистрированных препаратов, входящих в перечень ЖНВЛП и доступных пациентам в рамках федеральной программы, нет препаратов с эфавирензом в режиме STR. Эфавиренз обладает рядом нежелательных явлений, из-за которых пациенты не могут переносить схему и соблюдать режим приема (пропуски терапии, прерывание терапии и подобное). Несоблюдение режима приема из-за плохой переносимости и низкой приверженности терапии приводит к развитию резистентности к препаратам, значительно ограничить арсенал последующей терапии и способствовать передаче в популяции резистентного штамма ВИЧ.

В РФ зарегистрирована и включена в ЖНВЛП комбинация рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин, лишенная выше перечисленных недостатков и позволяющая принимать терапию в режиме STR, что может способствовать значительному улучшению результатов терапии (увеличение количества пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой, минимальное количество пациентов с переносимостью терапии, снижение количества госпитализаций и подобное) по сравнению с начальной терапией эфавирензом в раздельном сочетании с базовой терапией.

Тем не менее, в силу экономической составляющей начало терапии ВИЧ-инфицированных с режима рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин рекомендовано лишь в "особых случаях", а огромный опыт применения данной комбинации ограничен пациентами, уже принимающими АРТ и имеющими жизненно-необходимые причины для смены терапии.

Проведенные исследования позволили разработать совершенно иной подход, а именно - концепцию универсального старта или предподобранной пожизненной терапии, согласно которой режим STR рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин может быть назначен любому пациенту в рамках показаний, определенных инструкцией по применению препарата. При этом эффективность лечения и удержание на схеме максимальны.

Результаты данной работы по началу терапии пациентов со схемы STR позволят продемонстрировать значительное улучшение результативности терапии и продемонстрировать клинические преимущества перед стартовыми MTR схемами, используемыми в настоящий момент.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты:

Россия является страной с высоким бременем ВИЧ-инфекции и в соответствии с Государственной стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу, утвержденной распоряжением Правительства от 20.10.2016 № 2203-р, стремится к снижению новых случаев ВИЧ-инфекции и числа смертей от СПИДа. Препятствиями к осуществлению данной стратегии является низкая приверженность терапии из-за ее плохой переносимости и частая смена терапии с вероятным развитием резистентных штаммов, что значительно ограничит возможности лечения. Любые новые режимы, которые способствуют минимизации нежелательных явлений и повышению приверженности лечению, имеют приоритетную актуальность для страны в целом. Использование высокопереносимых схем лечения повышает их стабильность на длительную перспективу, увеличивает доверие пациентов к антиретровирусной терапии.

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов:

Метод начальной терапии ВИЧ-инфицированных пациентов со схемы с максимально доступной приверженностью, безопасностью и переносимостью. Новизна метода состоит в использовании рилпивирин как препарата с минимальным числом нежелательных явлений из существующих лекарственных средств в фиксированной комбинации доз для максимальной приверженности. Аналогов данного метода в России нет.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений

Таблица 1

Неблагоприятные побочные реакции при применении препаратов, частота их встречаемости

Побочная реакция	Лекарственные препараты, которые могут вызвать побочную реакцию	Частота встречаемости
Эфавиренз		
<i>Нервная система и органы чувств:</i> головокружение, головная бол, бессонница, утомляемость, снижение концентрации внимания, депрессия, тревога, нервозность.	Эфавиренз	≥1/100 и <1/10

ЖКТ: тошнота, диарея.		
<p>Нервная система и органы чувств: тяжелая депрессия, суицидальные мысли, нефатальные попытки суицида агрессивное, поведение параноидные реакции, маниакальные реакции.</p> <p>ЖКТ: диспепсия, абдоминальная боль.</p> <p>Кожные покровы: сыпь.</p>		$\geq 1/1000$ и $< 1/100$
Тенофовир		
<p>Обмен веществ и нарушение питания: гипофосфатемия.</p> <p>Нервная система: головокружение, астения.</p> <p>ЖКТ: диарея, рвота, тошнота.</p> <p>Кожные покровы: сыпь.</p>	Тенофовир	$\geq 1/10$
<p>Нервная система: головная боль, усталость.</p> <p>ЖКТ: боль в животе, вздутие, метеоризм, повышение активности печеночных трансаминаз.</p>		$\geq 1/100$ и $< 1/10$
<p>Обмен веществ и нарушение питания: гипокалиемия.</p> <p>ЖКТ: панкреатит.</p> <p>Почки и мочевыводящие пути: повышение уровня креатинина.</p> <p>Скелетно-мышечная и соединительная ткани: рабдомиолиз, мышечная слабость.</p>		$\geq 1/1000$ и $< 1/100$
<p>Обмен веществ и нарушение питания: лактатацидоз.</p>		от $\geq 1/1000$

<p>ЖКТ: жировая дистрофия печени, гепатит.</p> <p>Почки и мочевыводящие пути: острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз, проксимальная почечная тубулопатия (в т.ч. синдром Фанкони), нефрит (в т.ч. острый интерстициальный)³, нефрогенный несахарный диабет.</p> <p>Кожные покровы: ангионевротический отек.</p> <p>Скелетно-мышечная и соединительная ткани: остеомалация (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях), миопатия.</p>		<p>0 до <1/1000</p>
Эмтрицитабин.		
<p>ЖКТ: диарея, тошнота.</p> <p>Нервная система головная боль.</p> <p>Скелетно-мышечная и соединительная ткани: повышение активности креатинкиназы.</p>	<p>Эмтрицитабин.</p>	<p>≥1/10</p>
<p>Системы крови и органов кроветворения: нейтропения.</p> <p>Иммунной системы: аллергические реакции.</p> <p>ЖКТ: повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности липазы сыворотки, рвота, боль в животе, диспепсия.</p> <p>Нервная система: головокружение.</p> <p>Нарушения психики: бессонница, патологические сновидения.</p> <p>Кожные покровы: везикулобуллезная сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, сыпь,</p>		<p>≥1/100 и <1/10</p>

зуд, крапивница, нарушение окраски кожи (гиперпигментация).		
Кожные покровы: ангионевротический отек. Прочие: боль, астения.		$\geq 1/1000$ и $< 1/100$
ЖКТ: снижение аппетита, боль в области живота, рвота, тошнота ЦНС: депрессия, бессонница, необычные сновидения, расстройство сна, головокружение, головная боль Кожа и подкожная клетчатка: сыпь. Лабораторные показатели: повышение активности трансаминаз.	рилпивирин	$\geq 1/100$, $< 1/10$
ЖКТ: дискомфорт в области живота. ЦНС: снижение настроения, сонливость.		$\geq 1/1000$, $< 1/100$

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор):

1. Guidelines. 2017 / EACS. – 101 с. – Электрон. доступ: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf.
2. WHO. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection Recommendations for a public health approach - Second edition. June 2016. 480p.
3. Sutton et al. Single- versus multiple-tablet HIV regimens: adherence and hospitalization risks. Am J Manag Care. 2016 Apr;22(4):242-8. (Импакт фактор-1,321).
4. Nachega et al. Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2014 May;58(9):1297-307. doi: 10.1093/cid/ciu046. Epub 2014 Jan 22. (Импакт фактор-8,216).
5. Scott Sutton et al. Impact of Pill Burden on Adherence, Risk of Hospitalization, and Viral Suppression in Patients with HIV Infection and AIDS Receiving Antiretroviral Therapy. Pharmacotherapy. 2016 Apr;36(4):385-401. doi: 10.1002/phar.1728. Epub 2016 Apr 13. (Импакт фактор-2,932).

6. Casanave C, Reigadas S, Mazubert C, Bellecave P, Hessamfar M, Le Marec F, Lazaro E, Peytavin G, Bruyand M, Fleury H, Dabis F, Neau D. Switch to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Single-Tablet Regimen of Human Immunodeficiency Virus-1 RNA-Suppressed Patients, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales CO3 Aquitaine Cohort, 2012-2014. Open Forum Infect Dis. 2015 Mar 12;2(1):ofv 018. doi: 10.1093/ofid/ofv018. (Импакт фактор-2,532).
7. ВИЧ-инфекция у взрослых: клин. рекомендации / Нац. ассоц. специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. – 65 с.
8. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2018 год / Приложение No 1 к распоряжению Правительства Российской Федерации от 23 октября 2017 г. No 2323. – 22 с.
9. Keri N, Althoff, Frank J, Palella, Kelly Gebo, Stephen J. Gange, Charles Rabkin, Jennifer E. Thorne, Micheal A. Horberg, Daniel B. Klein, Mari Kitahata, Richard D. Moore, IMPACT OF SMOKING, HYPERTENSION & CHOLESTEROL ON MYOCARDIAL INFARCTION IN HIV+ ADULTS / Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. - Seattle, Washington, 2017. – Abstr. 130.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Иные сведения, связанные с разработкой метода, отсутствуют.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Целью клинической апробации является повышение эффективности лечения больных ВИЧ-инфекцией на основе применения инновационной современной схемы с высокой приверженностью для старта терапии ВИЧ-инфекции, что в долгосрочном периоде может позволить значительно улучшить результативность оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией.

Задачи исследования:

1. Оценить в реальных условиях частоту встречаемости мутаций резистентности к компонентам препарата рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин и эфавирензу, тенофовиру и эмтрицитабину.
2. Оценить в условиях оказания помощи в РФ клиническую, вирусологическую, иммунологическую эффективность схемы рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин по сравнению с раздельным приемом эфавиренза, тенофовира и эмтрицитабина.
3. Оценить длительность нахождения на стартовой комбинации до развития неэффективности или НЯ, требующих смены терапии. При вирусологической неэффективности исследовать резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам.
4. Оценить количество госпитализаций и их длительность в период нахождения на стартовой схеме терапии.
5. Определить частоту нежелательных явлений в ходе наблюдения в сравнении с контрольной группой, включая уровень депрессии по шкале депрессии, уровень симптомов, удовлетворенность лечением, приверженность.

6. Оценить метаболическое влияние стартовых комбинаций.
7. Оценить эффективность лечения в подгруппе больных, коинфицированных вирусом гепатита В.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности:

В клинической апробации будут использованы антиретровирусные препараты, предусмотренные действующими клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых», КР79, год утверждения 2017, Национальная ассоциация специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. Оценка эффективности и безопасности новых схем будет проводиться с использованием стандартизованных, широко применяемых в рутинной практике клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

12. Описание дизайна клинической апробации

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации:

Критерии эффективности:

- В течение срока наблюдения у пациента сохраняется неопределяемая вирусная нагрузка и не происходит формирования резистентности;
- Не происходит снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов;
- Не наблюдаются нежелательных явлений, связанных с терапией

Первичные критерии оценки эффективности:

- Число больных, у которых достигается неопределяемая вирусная нагрузка. Показатель оценивается 1 раз в 3 месяца. Случай потери пациента из наблюдения или смены терапии приравнивается к вирусологической неэффективности.

Вторичные критерии оценки эффективности:

- Число больных, у которых не зарегистрировано снижения CD4+ Т-лимфоцитов. Показатель оценивается 1 раз в 3 месяца

Третичные критерии оценки эффективности:

- Количественное сравнение переносимости терапии и приверженности по данным опросников в группах терапии. Показатель оценивается 1 раз в 3 месяца

Дополнительные параметры:

- Доля больных, имеющих резистентность к антиретровирусным препаратам на момент начала терапии; на момент развития вирусологической неэффективности.

- Частота возникновения нежелательных явлений различной тяжести (1-4 степени) и серьезности, взаимосвязи с применением схем (доля, %), их структура, среднее время возникновения после начала лечения.
- длительность нахождения на стартовой комбинации до развития неэффективности или НЯ, требующих смены терапии
- количество госпитализаций и их длительность в период нахождения на стартовой схеме терапии.
- Лабораторные параметры, необходимые для оценки метаболических изменений, характерных применяемым комбинациям.

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия проведения, иное)

Дизайн клинической апробации:

Открытое рандомизированное исследование у больных ВИЧ-инфекцией, ранее не принимавших терапию.

Апробация будет проводиться на стационарном и амбулаторном этапах лечения взрослых.

Прием всех лекарственных препаратов осуществляется пациентами 1 раз в сутки в одно и то же время. Суточные дозы лекарственных препаратов соответствуют инструкции по применению.

Таблица 2

Суточные дозы антиретровирусных препаратов

Код АТХ	МНН	Суточная дозировка мг	Количество приемов в сутки
J05AG03	Эфавиренз	600	1
J05AF07	Тенофовир	300	1
J05AF09	Эмтрицитабин	200	1
J05AR08	Рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин	25/300/200	1

Прием данных антиретровирусных препаратов осуществляется пожизненно до развития НЯ, требующих их отмены, или вирусологической неэффективности. В отдельных случаях возможно изменение схемы терапии по клиническим показаниям.

План визитов (по месяцам терапии) и процедур, предусмотренных на каждом визите:

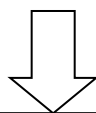
	скрининг	1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
осмотр врача-инфекциониста	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
определение уровня CD4+ Т-лимфоцитов	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
общий анализ крови	+			+			+		+				+				+
биохимический анализ крови	+						+		+				+				+
общий анализ мочи	+						+		+				+				+
HBs антиген, анти- HBc, анти-HCV	+								+				+				+
рентгенография грудной клетки	+								+				+				+
УЗИ брюшной полости	+						+		+				+				+
электрокардиограмма	+			+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
креатинин, скорость клубочковой фильтрации	+			+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Также у всех пациентов на скрининге исследуется первичная резистентность методом секвенирования и во всех случаях вирусологической неэффективности.

Рисунок 1

Схема проведения клинической апробации





1 раз в 3 месяца – осмотр врача-инфекциониста, вирусная нагрузка ВИЧ, уровень CD4+ Т-лимфоцитов. 1 раз в год – комплексное обследование.



Статистическая обработка данных, оценка эффективности и безопасности, сравнение результатов в группах

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Для оценки эффективности апробируемого метода перед началом лечения все пациенты пройдут обязательный комплекс обследования, в который входит:

- сбор жалоб и анамнеза;
- физикальное обследование;
- общий анализ крови
- биохимический анализ крови
- общий анализ мочи
- HBs антиген, анти- HBc, анти-HCV
- При положительном HBs антигене, анти-HBc – вирусная нагрузка гепатита В.
- При положительных анти-HCV – вирусная нагрузка гепатита С.
- рентгенография грудной клетки
- УЗИ брюшной полости

Эффективность антиретровирусной терапии:

- Отсутствие клинических проявлений ВИЧ-инфекции
- Уровень вирусной нагрузки, динамика его снижения
- Уровень CD4+ Т-лимфоцитов.

Опросник самооценки симптомов DAIDS:

	У МЕНЯ ЕСТЬ ЭТОТ СИМПТОМ				У МЕНЯ НЕТ ЭТОГО СИМПТОМА
	Это очень сильно меня тревожит	Это меня тревожит	Это немного меня тревожит	Это меня не тревожит	
1. Слабость или утрата энергичности	0	1	2	3	4
2. Лихорадка, озноб или потливость	0	1	2	3	4
3. Головокружение	0	1	2	3	4
4. Боль, онемение или покалывание в кистях рук или ступнях	0	1	2	3	4
5. Затруднение запоминания	0	1	2	3	4
6. Тошнота или рвота	0	1	2	3	4
7. Диарея или жидкий стул	0	1	2	3	4
8. Ощущение печали, плохое настроение или депрессия	0	1	2	3	4
9. Ощущение нервозности или тревоги	0	1	2	3	4
10. Трудности с засыпанием	0	1	2	3	4
11. Проблемы со стороны кожи, такие как сыпь, сухость и зуд	0	1	2	3	4
12. Кашель или ощущение нехватки воздуха	0	1	2	3	4
13. Головная боль	0	1	2	3	4
14. Потеря аппетита или изменение ощущения вкуса пищи	0	1	2	3	4
15. Вздутие живота, боль в животе или повышенное газообразование в кишечнике	0	1	2	3	4
16. Боли в мышцах или суставах	0	1	2	3	4
17. Проблемы с половой жизнью, такие как утрата интереса или отсутствие удовлетворения	0	1	2	3	4
18. Изменение внешнего вида Вашего тела, например, отложение жира или увеличение веса	0	1	2	3	4
19. Проблема потери веса или истощения	0	1	2	3	4
20. Выпадение или изменение вида волос	0	1	2	3	4

Удовлетворенность лечением ESTAR

1. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете в настоящее время? <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
2 Насколько Вы удовлетворены эффективностью лечения, которое получаете в настоящее время, то есть, насколько лечение позволяет контролировать у Вас ВИЧ-инфекцию? <u>Очень</u> <u>удовлетворен</u> <u>– 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
3 Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете, в отношении связанных с ним побочных эффектов или дискомфорта? <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
4 Насколько Вы удовлетворены требованиями, которые Вам приходится выполнять в процессе Вашего лечения в настоящее время (в отношении времени, усилий, приверженности и т.д.)? <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
5 Насколько Вы удовлетворены уровнем удобства лечения в отношении числа доз за день или числа таблеток, которые Вы должны принимать за один раз, а также удобством ношения препаратов с собой для возможности принять их в случае, если Вы находитесь не дома? <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
6 Насколько Вы удовлетворены гибкостью Вашего лечения в отношении времени дня, когда Вы должны принимать препараты (в отношении периода времени, которое у Вас есть чтобы принять препарат), возможности забыть (или пропустить дозу) препарата, или принимать препараты с пищей или между приемами пищи, и т.д. <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0 –</u> <u>Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
7 Насколько Вы удовлетворены уровнем Ваших знаний о ВИЧ-инфекции <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
8 Насколько Вы удовлетворены тем, как Ваше лечение адаптировано к Вашему образу <u>жизни</u> ? <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
9 Порекомендуете ли Вы комбинацию препаратов, которые Вы принимаете, другому ВИЧ- позитивному человеку? <u>Да</u> , обязательно порекомендую – 4 3 2 1 0 – Нет, никогда не порекомендую	0	1	2	3	4
10 Насколько Вы должны быть удовлетворены, чтобы продолжить текущее лечение? <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4

Приверженность SMAQ

1. Забываете ли Вы когда-либо принять назначенное лекарство?
2. Бываете ли Вы иногда невнимательны в отношении приема лекарства?
3. Прекращаете ли Вы принимать лекарства, если вдруг почувствуете себя хуже?
4. Вспомните прошедшую неделю. Сколько раз Вы не принимали лекарство?
5. Пропускали ли Вы прием какого-либо из назначенных Вам лекарств в течение последних выходных дней?
6. Сколько было таких дней за последний месяц, когда Вы не принимали вообще никаких лекарств?

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

Длительность клинической апробации нового метода лечения – 3 года

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т. е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в п.12.1 настоящего протокола клинической апробации.

В настоящем исследовании не предусмотрено никаких данных, которые будут вноситься непосредственно в ИРК, без отражения этой информации в первичной

документации. Все данные, касающиеся настоящего исследования, вначале будут вноситься в первичную документацию, а затем регистрироваться в ИРК.

V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

Пациенты, ранее не получавшие лечения.

Вирусная нагрузка менее 100 000 коп/мл

Уровень CD 4+ Т-лимфоцитов от 250 кл/мкл

Пациенты, не имеющие первичные мутации резистентности к компонентам исследуемых препаратов

14. Критерии невключения пациентов.

1. Возраст моложе 12 лет
2. Беременность
3. Наличие клинических проявлений ВИЧ-инфекции
4. АЛТ, АСТ более 5 норм.
5. Исходная ЭКГ, где QTcF > 500 мс определена в двух исследованиях.
6. В анамнезе больного имеются указания на синкопальные эпизоды, желудочковую аритмию или тяжелую ишемическую болезнь сердца.
7. СКФ менее 60 мл/мин.
8. Органические заболевания центральной нервной системы.
9. Тромбоцитопения менее $50 \times 10^3/\text{мм}^3$.
10. Железодефицитная анемия (гемоглобин менее 100 г/л).
11. Острые состояния или заболевания (острая подагра, бронхиальная астма приступный период, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения и др.)

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода):

Досрочное прекращение участия пациента в клинической апробации возможно по следующим причинам:

1. Решение пациента и/или его законного представителя
2. Индивидуальная лекарственная непереносимость основных компонентов апробируемого метода – эфавиренза, рилпивирин, тенофовир, эмтрицитабин.
3. Развитие интеркуррентных заболеваний или обострение фоновых, требующих смены антиретровирусной терапии.
4. Неэффективность проводимой терапии.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Для начала исследования:

вид помощи – специализированная медицинская помощь; форма – плановая; условия – стационарные.

Для продолжения исследования:

вид помощи – первичная специализированная медицинская помощь; форма – плановая; условия – амбулаторные.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень медицинских услуг

Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)
B01.014.002	1,000	17,000	Осмотр врача-инфекциониста
A26.06.049.001	1,000	17,000	Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР)
A12.06.001.002	1,000	17,000	Определение уровня CD4+, Т-лимфоцитов
A26.06.040	1,000	4,000	HBs антиген, анти- HBc, анти-HCV
B03.016.002	1,000	13,000	Общий анализ крови
B03.016.004	1,000	13,000	Биохимический анализ крови
A09.05.013	1,000	13,000	Соотношение альбумин/креатинин
A12.28.002	1,000	13,000	Определение креатинина, скорость клубочковой фильтрации
B03.016.006	1,000	13,000	Общий анализ мочи
A06.09.007	1,000	6,000	Рентгенография грудной клетки
B03.052.001	1,000	5,000	УЗИ брюшной полости

A05.10.006	1,000	13,000	Электрокардиограмма
A25.30.034	1,000	2,000	Назначение лекарственных препаратов при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)
A26.05.022.001	0,05	1	Определение мутаций лекарственной устойчивости в РНК вируса иммунодефицита человека методом секвенирования
A26.05.020.002	0,05	3,000	Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
A26.05.019.002	0,01	3,000	Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
A26.05.019.003	0,01	1,000	Определение генотипа вируса гепатита С (Hepatitis C virus)

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения.

Сведения о лекарственных препаратах, применяемых для лечения больных, даны в табл. 2.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

- В течение срока наблюдения у пациента сохраняется неопределяемая вирусная нагрузка и не происходит формирования резистентности;
- Не происходит снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов;
Нет нежелательных явлений, требующих отмены терапии.

20. Перечень показателей эффективности

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента на бумажном и электронном носителях. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов.

Межгрупповые различия будут определены по критерию соответствия (χ^2), достоверность результатов исследования будет определена как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p , доверительные интервалы). Определение факторов, влияющих на результат, будет проведено с помощью вычисления отношения шансов.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности:

Сроки оценки параметров в рамках непосредственных и ближайших результатов определяются в пункте 12.2 протокола и регистрируются в общей части ИРК пациента.

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента на бумажном и электронном носителях. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов (п. 22 настоящего протокола).

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Информация из ИРК будет внесена в специально разработанную в Microsoft Excel 2016 базу данных. Статистическая обработка данных будет проведена с помощью программ Epi Info version 3.5.3, Биостатистика для Windows версия 4.03, Microsoft Excel 2016. Межгрупповые различия будут определены по критерию соответствия (χ^2), достоверность результатов исследования будет определена как минимум с 95% вероятностью безошибочного прогноза (величина p , доверительные интервалы). Определение факторов, влияющих на результат, будет проведено с помощью вычисления отношения шансов.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования.

Формула для расчета выборочной совокупности когортного исследования

Расчет выборочной совокупности N для когортного исследования был проведен по формуле:

$$N = (p_0q_0 + p_1q_1) * \frac{(1,96 + 0,84)^2}{(p_1 - p_0)^2} = 90$$

где

- p_0 – ожидаемая доля эффективного лечения в контрольной группе (0,5)

- p_1 – ожидаемая доля эффективного лечения в основной группе (0,7 ; 0,8)

$$- q_0 = 1 - p_0$$

$$- q_1 = 1 - p_1$$

- 1,96 - величина стандартного нормального распределения, соответствующая уровню достоверности 0,05 (2-стороннего теста Т-теста на уровне 0,05)

- 0,84 - величина стандартного нормального распределения, соответствующая желаемому уровню мощности (0,84 для мощности 80%).

Таким образом, минимальное количество больных, которые должны быть взяты в исследование, составляет 180 человек (по 90 человек в каждой группе). При определении размеров выборки учтены обстоятельства, связанные с возможным «отсевом» больных из-за отказа от участия в апробации, нарушения пациентом протокола апробации, появления побочных реакций и прочее. Поэтому количество больных целесообразно увеличить на 10 % для того, чтобы конечное число больных в каждой группе с учетом возможного отсева составляло не менее 100 чел., а в целом в исследование следует включить 200 человек (по 100 в каждой группе).

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт, сбора информации и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др.


25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту по протоколу клинической апробации метода лечения

Таблица 6

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту из расчета одного года лечения

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда	58,60
2. Расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия, используемые в рамках реализации протокола клинической апробации	798,2
3. Расходы на оплату договорных услуг, связанных с реализацией протокола клинической апробации	0,9
4. Общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества)	2,10
4.1. Из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	0
Итого:	859,8

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
д.м.н., проф.

 И.А.Васильева

22 февраля 2018 г.



Индивидуальная регистрационная карта - расширенный визит.

Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения (далее метод):
Использование комбинированного препарата для пожизненной терапии больных ВИЧ
инфекцией.

Номер и название федерального исследовательского центра _____

Код пациента пациента: _____

Дата подписания формы информированного согласия: _____

Один экземпляр формы информированного согласия выдан пациенту: _____ да _____ нет

Группа: основная/контрольная (*нужное подчеркнуть*)

Принимаемые антиретровирусные препараты

Информация о пациенте.

Дата рождения пациента: _____

Пол: _____ М _____ Ж

Рост пациента: _____ см Вес пациента: _____ кг ИМТ _____ кг/м²

Основной диагноз:

Сопутствующие заболевания:

Анамнез жизни

Перенесенные заболевания

Аллергологический анамнез: 1 - Не отягощен 2 - Отягощен 3 – Неизвестно

Если отягощен, уточните:

Вредные привычки:

Курение: 1 - Нет 2 - Да

Злоупотребление алкоголем: 1 - Нет 2 - Да

Употребление наркотических средств: 1 - Нет 2 - Да

Сопутствующая терапия: принимаются ли постоянно какие-либо лекарственные средства 1 - Нет 2 - Да

Если «да», то какие:

Клиническая оценка состояния здоровья.

Температура тела: _____

ЧСС: _____

Артериальное давление: _____

Органы и системы	Статус	Описание клинически значимых изменений
Общее состояние	норма	
	изменения	
	Норма	

Кожные покровы, мягкие ткани, суставы	Изменения	
Лимфатические узлы	Норма	
	Изменения	
Дыхательная система	Норма	
	Изменения	
Сердечно-сосудистая система	Норма	
	Изменения	
Желудочно-кишечный тракт	Норма	
	Изменения	
Мочеполовая система	Норма	
	Изменения	
Эндокринная система	Норма	
	Изменения	
Нервно-психический статус	Норма	
	Изменения	

Оценка клинических проявлений ВИЧ- инфекции (отметить):

- 1. Стадия инкубации**
- 2. Стадия первичных проявлений**
 - 2А-бессимптомная**
 - 2Б -острая инфекция без вторичных заболеваний**
 - 2В -острая инфекция с вторичными проявлениями**
- 3. Субклиническая стадия (Латентная)**
- 4. Стадия вторичных заболеваний**
 - 4А** _____
 - 4Б** _____
 - 4В** _____

Симптом	Нет	Описание
Потеря массы тела		

лихорадка		
лимфаденопатия		
кожная сыпь		
ночные поты		
головная боль		
Утомляемость сонливость		
Проявления вторичных заболеваний		

Самооценка симптомов

	У МЕНЯ ЕСТЬ ЭТОТ СИМПТОМ				У МЕНЯ НЕТ ЭТОГО СИМПТОМА
	Это очень сильно меня тревожит	Это меня тревожит	Это немного меня тревожит	Это меня не тревожит	
1. Слабость или утрата энергичности	0	1	2	3	4
2. Лихорадка, озноб или потливость	0	1	2	3	4
3. Головокружение	0	1	2	3	4
4. Боль, онемение или покалывание в кистях рук или ступнях	0	1	2	3	4
5. Затруднение запоминания	0	1	2	3	4
6. Тошнота или рвота	0	1	2	3	4
7. Диарея или жидкий стул	0	1	2	3	4
8. Ощущение печали, плохое настроение или депрессия	0	1	2	3	4
9. Ощущение нервозности или тревоги	0	1	2	3	4
10. Трудности с засыпанием	0	1	2	3	4
11. Проблемы со стороны кожи, такие как сыпь, сухость и зуд	0	1	2	3	4

12. Кашель или ощущение нехватки воздуха	0	1	2	3	4
13. Головная боль	0	1	2	3	4
14. Потеря аппетита или изменение ощущения вкуса пищи	0	1	2	3	4
15. Вздутие живота, боль в животе или повышенное газообразование в кишечнике	0	1	2	3	4
16. Боли в мышцах или суставах	0	1	2	3	4
17. Проблемы с половой жизнью, такие как утрата интереса или отсутствие удовлетворения	0	1	2	3	4
18. Изменение внешнего вида Вашего тела, например, отложение жира или увеличение веса	0	1	2	3	4
19. Проблема потери веса или истощения	0	1	2	3	4
20. Выпадение или изменение вида волос	0	1	2	3	4

Лабораторные методы исследования:

Клинический анализ крови: дата _____

Показатель	Результат исследования	Оценка*
Общее количество лейкоцитов		
Определение уровня CD4+ Т-лимфоцитов		
Определение вирусной нагрузки ВИЧ		
Процентное содержание лимфоцитов		
Процентное содержание моноцитов		
Общее количество эритроцитов		
Концентрация гемоглобина		
Гематокрит		
Общее количество тромбоцитов		
СОЭ		

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте ячейку «Оценка».

В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

Биохимический анализ крови: дата _____

Показатель	Результаты исследования	Оценка*
АСТ		
АЛТ		
Общий билирубин		
Прямой билирубин		
Непрямой билирубин		
Креатинин		
Калий		
Кальций		
Мочевая кислота		
Определение креатинина, скорость клубочковой фильтрации		

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте ячейку «Оценка».

В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

Исследование крови на гепатит В, С, сифилис: дата _____

Анализ	Результаты исследования**
Гепатит В	
Гепатит С	
Сифилис	

**Положительный результат: +

Отрицательный результат: -

ЭКГ: дата _____

QTc: _____ мсек

Есть ли клинически значимая патология? 1 - Нет 2 - Есть

Если есть, указать

1 – удлинение интервала QT более 450 мсек

2 – признаки ишемии

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: дата _____

Опишите ниже, указав наличие/отсутствие инфильтрата/каверны; размер инфильтрата/каверны; распространенность поражений легких (по сегментам)

УЗИ брюшной полости: дата _____

Нежелательные явления

Отмечались ли у пациента какие-либо нежелательные явления:

1 - нет 2 - да

Если «Да», заполните форму регистрации НЯ

1. Описание НЯ (диагноз, если возможно): _____

1 – желудочно-кишечные НЯ (тошнота, рвота, отрыжка, диарея)

2 – гепатотоксичность

3 – нефротоксичность

4 – отовестибулотоксичность

5 – электролитные НЯ

6 – дерматологические НЯ

7 – эндокринные НЯ

8 – неврологические НЯ

9 – НЯ со стороны органа зрения

10 – НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы

11 - НЯ со стороны системы крови

12 – НЯ со стороны костно-суставной системы

2. Дата начала НЯ: _____

3. Дата регистрации НЯ: _____

4. Дата окончания НЯ: _____

5. Связь нежелательного явления с приемом препарата _____ по
мнению исследователя

1 - связано

2 – не связано

Удовлетворенность лечением ESTAR

<p>1. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете в настоящее время? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>2 Насколько Вы удовлетворены эффективностью лечения, которое получаете в настоящее время, то есть, насколько лечение позволяет контролировать у Вас ВИЧ-инфекцию? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>3 Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете, в отношении связанных с ним побочных эффектов или дискомфорта? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>4 Насколько Вы удовлетворены требованиями, которые Вам приходится выполнять в процессе Вашего лечения в настоящее время (в отношении времени, усилий, приверженности и т.д.)? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>5 Насколько Вы удовлетворены уровнем удобства лечения в отношении числа доз за день или числа таблеток, которые Вы должны принимать за один раз, а также удобством ношения препаратов с собой для возможности принять их в случае, если Вы находитесь не дома? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4

6	Насколько Вы удовлетворены гибкостью Вашего лечения в отношении времени дня, когда Вы должны принимать препараты (в отношении периода времени, которое у Вас есть чтобы принять препарат), возможности забыть (или пропустить дозу) препарата, или принимать препараты с пищей или между приемами пищи, и т.д. <u>Очень</u> <u>удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
7	Насколько Вы удовлетворены уровнем Ваших знаний о ВИЧ-инфекции <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
8	Насколько Вы удовлетворены тем, как Ваше лечение адаптировано к Вашему образу жизни? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
9	Порекомендуете ли Вы комбинацию препаратов, которые Вы принимаете, другому ВИЧ-позитивному человеку? <u>Да,</u> <u>обязательно порекомендую – 4 3 2 1 0 – Нет, никогда не порекомендую</u>	0	1	2	3	4
10	Насколько Вы должны быть удовлетворены, чтобы продолжить текущее лечение? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4

Приверженность

1. Забываете ли Вы когда-либо принять назначенное лекарство?
2. Бываете ли Вы иногда невнимательны в отношении приема лекарства?
3. Прекращаете ли Вы принимать лекарства, если вдруг почувствуете себя хуже?
4. Вспомните прошедшую неделю. Сколько раз Вы не принимали лекарство?
5. Пропускали ли Вы прием какого-либо из назначенных Вам лекарств в течение последних выходных дней?
6. Сколько было таких дней за последний месяц, когда Вы не принимали вообще никаких лекарств?

Врач (исследователь) _____

Дата _____

Подпись _____

Индивидуальная регистрационная карта - обычный визит.

Наименование протокола клин. апробации _____

Ф.И.О. врача (исследователя) _____

Код пациента _____

Дата визита _____

Номер (цель) визита _____

Индивидуальная регистрационная карта.

Группа: основная/контрольная (*нужное подчеркнуть*)

Принимаемые антиретровирусные препараты

Клиническая оценка состояния здоровья.

Температура тела: _____

ЧСС: _____

Артериальное давление: _____

Органы и системы	Статус (поставить «+»)	Описание клинически значимых изменений
Общее состояние	норма	
	изменения	
Кожные покровы, мягкие ткани, суставы	Норма	
	Изменения	
Лимфатические узлы	Норма	
	Изменения	

Дыхательная система	Норма	
	Изменения	
Сердечно-сосудистая система	Норма	
	Изменения	
Желудочно-кишечный тракт	Норма	
	Изменения	
Мочеполовая система	Норма	
	Изменения	
Эндокринная система	Норма	
	Изменения	
Нервно-психический статус	Норма	
	Изменения	
Другое (уточнить)	Норма	
	изменения	

Оценка клинических проявлений ВИЧ- инфекции (отметить):

1. Стадия инкубации
2. Стадия первичных проявлений
 - 2А-бессимптомная
 - 2Б -острая инфекция без вторичных заболеваний
 - 2В -острая инфекция с вторичными проявлениями
3. Субклиническая стадия (Латентная)
4. Стадия вторичных заболеваний
 - 4А _____
 - 4Б _____
 - 4В _____

Симптом	Нет	Описание
Потеря массы тела		
лихорадка		
лимфаденопатия		
кожная сыпь		

ночные поты		
головная боль		
Утомляемость сонливость		
Проявления вторичных заболеваний		

Поставить «+» в графе, соответствующей выраженности симптомов

Самооценка симптомов

	У МЕНЯ ЕСТЬ ЭТОТ СИМПТОМ				У МЕНЯ НЕТ ЭТОГО СИМПТОМА
	Это очень сильно меня тревожит	Это меня тревожит	Это немного меня тревожит	Это меня не тревожит	
1. Слабость или утрата энергичности	0	1	2	3	4
2. Лихорадка, озноб или потливость	0	1	2	3	4
3. Головокружение	0	1	2	3	4
4. Боль, онемение или покалывание в кистях рук или ступнях	0	1	2	3	4
5. Затруднение запоминания	0	1	2	3	4
6. Тошнота или рвота	0	1	2	3	4
7. Диарея или жидкий стул	0	1	2	3	4
8. Ощущение печали, плохое настроение или депрессия	0	1	2	3	4
9. Ощущение нервозности или тревоги	0	1	2	3	4
10. Трудности с засыпанием	0	1	2	3	4
11. Проблемы со стороны кожи, такие как сыпь, сухость и зуд	0	1	2	3	4

12. Кашель или ощущение нехватки воздуха	0	1	2	3	4
13. Головная боль	0	1	2	3	4
14. Потеря аппетита или изменение ощущения вкуса пищи	0	1	2	3	4
15. Вздутие живота, боль в животе или повышенное газообразование в кишечнике	0	1	2	3	4
16. Боли в мышцах или суставах	0	1	2	3	4
17. Проблемы с половой жизнью, такие как утрата интереса или отсутствие удовлетворения	0	1	2	3	4
18. Изменение внешнего вида Вашего тела, например, отложение жира или увеличение веса	0	1	2	3	4
19. Проблема потери веса или истощения	0	1	2	3	4
20. Выпадение или изменение вида волос	0	1	2	3	4

Лабораторные методы исследования:

Клинический анализ крови: дата _____

Показатель	Результат исследования	Оценка*
Общее количество лейкоцитов		
Определение уровня CD4+ Т лимфоцитов		
Определение вирусной нагрузки ВИЧ		

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте ячейку «Оценка».

В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

Биохимический анализ крови: дата _____

Показатель	Результаты исследования	Оценка*
АСТ		
АЛТ		
Общий билирубин		
Креатинин		
Калий		
Мочевая кислота		

Определение креатинина, скорость клубочковой фильтрации		
---------------------------------------------------------	--	--

*Если результат измерения находится в пределах нормальных значений, не заполняйте ячейку «Оценка».

В случае отклонения параметра от нормальных значений оцените клиническую значимость данного отклонения. Впишите код в ячейку «Оценка»: 1- если клинически незначимое отклонение от нормы, 2- если клинически значимое отклонение от нормы.

Примечание: клинически незначимым считается отклонение параметра от нормы, если для его нормализации не требуется назначения сопутствующей терапии; если для нормализации параметра требуется назначения дополнительной терапии, то это клинически значимое отклонение от нормы.

ЭКГ: дата _____

QTc: _____ мсек

Есть ли клинически значимая патология? 1 - Нет 2 - Есть

Если есть, указать

1 – удлинение интервала QT более 450 мсек

2 – признаки ишемии

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: дата _____

Опишите ниже, указав наличие/отсутствие инфильтрата/каверны; размер инфильтрата/каверны; распространенность поражений легких (по сегментам)

Нежелательные явления

Отмечались ли у пациента какие-либо нежелательные явления:

1 - нет 2 - да

Если «Да», заполните форму регистрации НЯ

1. Описание НЯ (диагноз, если возможно): _____

1 – желудочно-кишечные НЯ (тошнота, рвота, отрыжка, диарея)

2 – гепатотоксичность

3 – нефротоксичность

4 – отовестибулотоксичность

5 – электролитные НЯ

6 – дерматологические НЯ

7 – эндокринные НЯ

8 – неврологические НЯ

9 – НЯ со стороны органа зрения

10 – НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы

11 – НЯ со стороны системы крови

13 – НЯ со стороны костно-суставной системы

2. Дата начала НЯ: _____

3. Дата регистрации НЯ: _____

4. Дата окончания НЯ: _____

5. Связь нежелательного явления с приемом препарата _____ по
мнению исследователя

1 - связано

2 – не связано

Врач (исследователь) _____

Дата _____

Подпись _____

**СОГЛАСИЕ
НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации метода «Использование комбинированного препарата для пожизненной терапии больных ВИЧ-инфекцией.» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

И.о. Директора
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
профессор, д.м.н.



И.А.Васильева

22 февраля 2018 г.