

**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	Лечение ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	100

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 15 л.
2. Индивидуальная карта наблюдения пациента на 31 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России

профессор, д.м.н.


И.А. Васильева
27 февраля 2019 года



Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод).

Лечение ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации).

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России), 127473 г. Москва, ул. Достоевского, д.4., к.2.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

Директор ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, д.м.н., проф. Васильева Ирина Анатольевна

Условные обозначения:

НЯ - нежелательные явления

КА – клиническая апробация

ФКД – фиксированные комбинации доз

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Применение антиретровирусной терапии (АРТ) по стандартным схемам, включающим в свою основу два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и один препарат из других групп: ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибиторов протеазы (ИП) - позволяет достичь вирусологической эффективности, значительно снизить риск развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Однако стандартная терапия может приводить к значительному воздействию на органы и системы, ухудшая долгосрочный прогноз у пациентов с ВИЧ-инфекцией. При приеме эфавиренза (препарат из группы ННИОТ) у здоровых добровольцев к концу 4 недели отмечалось повышение уровня холестерина в среднем на 0.5 ммоль/л. Терапия лопинавиром/ритонавиром увеличивала риски развития патологии почек: снижение скорости клубочковой фильтрации – в 2 и 3 раза соответственно.

Учитывая необходимость в пожизненном приеме препаратов, в последние годы изучается безопасность и эффективность терапии комбинированным препаратом рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин у ранее леченных, пациентов ВИЧ-инфекцией с неопределяемой вирусной нагрузкой.

При переходе на терапию комбинированным препаратом рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин со стандартных схем терапии отмечалось благоприятное воздействие препарата на липидный профиль: через 24 недели снижался уровень холестерина, липопротеидов низкой плотности, отмечалось уменьшение индекса атерогенности, снижение кардиоваскулярного риска с 8.7% до 7.5%. Также при переводе на комбинированный препарат со схем с эфавирензом на 96 неделе отмечалось улучшение показателей кальциевого обмена.

Эффективность при переключении на лечение комбинированным препаратом составляла по данным разных исследований от 88% до 96%, что сопоставимо с результатами схем стандартной терапии.

Одним из преимуществ перехода на комбинированный препарат является возможность использования такой схемы лечения у беременных женщин: препарат накапливается в высокой концентрации в цервико-вагинальной жидкости, препятствуя заражению плода ВИЧ-инфекцией.

Сущность нового метода состоит в том, что пациенты, получающие стандартную АРТ тремя препаратами с неопределяемой вирусной нагрузкой при наличии нежелательных побочных реакций на фоне приема препаратов, переходят на терапию комбинированным препаратом рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин с сохранением эффективности и уменьшением риска развития сердечно-сосудистой патологии, метаболического синдрома. Метод позволяет повысить приверженность к лечению.

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 режимы переключения, которые способствуют минимизации нежелательных явлений и повышению приверженности лечению, имеют приоритетную актуальность для страны в целом. Использование схем лечения с хорошей переносимостью повышает их стабильность на длительную перспективу, увеличивает доверие пациентов к антиретровирусной терапии.

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

Стандартным методом лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией является стартовая терапия тремя метаболически неблагоприятными антиретровирусными препаратами. Данная терапия часто сопровождается нежелательными явлениями, что приводит к повторным госпитализациям и существенно сокращает жизнь пациентов с ВИЧ-инфекцией. Метод перехода на метаболически благоприятную терапию комбинированным препаратом рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин разработан на основании анализа накопленных

данных: переключение на терапию комбинированным препаратом позволяло нормализовать показатели липидного профиля и значительно снизить 5-летний риск развития ИБС по шкале DAD у всех наблюдаемых пациентов. Препарат разрешен к применению женщинам детородного возраста.

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

Таблица 1

**Неблагоприятные побочные реакции при применении препаратов для
лечения ВИЧ-инфекции**

Побочная реакция	Лекарственные препараты, которые могут вызвать побочную реакцию	Частота встречаемости
Тенофовир		
Обмен веществ и нарушение питания: гипофосфатемия. Нервная система: головокружение, астения. ЖКТ: диарея, рвота, тошнота. Кожные покровы: сыпь.	Тенофовир	$\geq 1/10$
Нервная система: головная боль, усталость. ЖКТ: боль в животе, вздутие, метеоризм, повышение активности печеночных трансаминаз.		$\geq 1/100$ и $< 1/10$
Обмен веществ и нарушение питания: гипокалиемия. ЖКТ: панкреатит. Почки и мочевыводящие пути: повышение уровня креатинина. Скелетно-мышечная и соединительная ткани: рабдомиолиз, мышечная слабость.		$\geq 1/1000$ и $< 1/100$
Обмен веществ и нарушение питания: лактатацидоз. ЖКТ: жировая дистрофия печени, гепатит. 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. Кожные покровы: ангионевротический отек.		от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$

Скелетно-мышечная и соединительная ткани: остеомалация (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях), миопатия.		
Эмтрицитабин		
ЖКТ: диарея, тошнота. Нервная система головная боль. Скелетно-мышечная и соединительная ткани: повышение активности креатинкиназы.	Эмтрицитабин.	$\geq 1/10$
Системы крови и органов кроветворения: нейтропения. Иммунной системы: аллергические реакции. ЖКТ: повышение активности амилазы, включая повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности липазы сыворотки, рвота, боль в животе, диспепсия. Нервная система: головокружение. Нарушения психики: бессонница, патологические сновидения. Кожные покровы: везикулобуллезная сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, сыпь, зуд, крапивница, нарушение окраски кожи (гиперпигментация).		$\geq 1/100$ и $< 1/10$
Кожные покровы: ангионевротический отек. Прочие: боль, астения.		$\geq 1/1000$ и $< 1/100$
Рилпивирин		
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. Каминский Г.Д. Метаболически благоприятные схемы терапии ВИЧ-инфекции. Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ» Санкт-Петербург, 2017

2. Padraig M. C. McGettrick, Elena Alvarez Barco, Greg Kaminskiy, Patrick W. G. Mallon, The immune profile in HIV: A useful signature in future HIV research? *Germes*. 2018 Jun; 8(2): 54–57. (Импакт 2,6)
3. Gupta SK, Slaven JE, Kamendulis LM, Liu Z. A randomized, controlled trial of the effect of rilpivirine versus efavirenz on cardiovascular risk in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother*. 2015 Oct;70(10):2889-93. (Импакт 2,8)
4. Casado JL, Monsalvo M, Rojo AM, Fontecha M, Rodriguez-Sagrado MA. Dolutegravir and rilpivirine for the maintenance treatment of virologically suppressed HIV-1 infection. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018 Jun;11(6):561-570. (Импакт 2,4)
5. Mizushima D, Nguyen DTH, Nguyen DT, Matsumoto S, Tanuma J, Gatanaga H, Trung NV, van Kinh N, Oka S. Tenofovir disoproxil fumarate co-administered with lopinavir/ritonavir is strongly associated with tubular damage and chronic kidney disease. *J Infect Chemother*. 2018 Jul;24(7):549-554. (Импакт 2,8)
6. Pérez-Hernández IA, Palacios R, Mayorga M, González-Doménech CM, Castaño M, Rivero A, Del Arco A, Lozano F, Santos J. Lipid changes in HIV-patients switching to the coformulated single tablet FTC/RPV/TDF. Efficacy and safety analysis. GeSida Study 8114. *J Int AIDS Soc*. 2014 Nov 2;17(4 Suppl 3):19795.(Импакт 5.1)
7. D Hagins, C Orkin, ES Daar, A Mills, C Brinson, E DeJesus, FA Post, J Morales-Ramirez, M Thompson, O Osiyemi, B Rashbaum, H-J Stellbrink, C Martorell, H Liu, Y-P Liu, D Porter, SE Collins, D SenGupta and M Das. Switching to coformulated rilpivirine (RPV), emtricitabine (FTC) and tenofovir alafenamide from either RPV, FTC and tenofovir disoproxil fumarate (TDF) or efavirenz, FTC and TDF: 96-week results from two randomized clinical trials. *HIV Med*. 2018 Nov;19(10):724-733. (Импакт 4,0)
8. Bagella P, De Socio GV, Ricci E, Menzaghi B, Martinelli C, Squillace N, Maggi P, Orofino G, Calza L, Carezzi L, Celesia BM, Penco G, Di Biagio A, Valsecchi L, Vichi F, Colombo V, Parruti G, Dentone C, Falasca K, Bonfanti P, Madeddu G. Durability, safety, and efficacy of rilpivirine in clinical practice: results from the SCOLTA Project. *Infect Drug Resist*. 2018 Apr 26;11:615-623. (Импакт 3,4)
9. Eke AC, Chakhtoura N, Kashuba A, Best BM, Sykes C, Wang J, Stek AM, Smith E, Calabrese S, Capparelli EV, Mirochnick M. Rilpivirine Plasma and Cervicovaginal Concentrations in Women During Pregnancy and Postpartum. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018 Jul 1;78(3):308-313. (Импакт 4.1)

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.

Цель: повышение эффективности и безопасности лечения больных ВИЧ-инфекцией на основе применения метаболически безопасной схемы АРТ с фиксированной комбинацией доз для продолжения терапии ВИЧ-инфекции, что позволит улучшить приверженность к АРТ и в долгосрочном периоде может значительно улучшить результативность оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией.

Задачи:

1. Оценить эффективность переключения на терапию комбинированным препаратом в плане возникновения эпизодических и стабильных подъемов вирусной нагрузки, возникновения вторичных и сопутствующих заболеваний.
2. Определить безопасность переключения на терапию комбинированным препаратом, а именно возникновение нежелательных явлений, изменения лабораторных показателей - креатинин, скорость клубочковой фильтрации, соотношение альбумин/креатинин, уровень холестерина, ЛПНП, их динамику на фоне перехода от стандартной схемы тритерапии на терапию комбинированным препаратом.
3. Оценить долю пациентов, которым в ходе наблюдения был отменен комбинированный препарат.
4. Оценить необходимость назначения дополнительных исследований по показаниям.

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 должно включать в себя:

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

Основные параметры:

- В течение срока наблюдения у пациента сохраняется неопределяемая вирусная нагрузка;
- Не происходит снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов (более 50 клеток/мкл в год);
- Не наблюдается нежелательных явлений, связанных с терапией
- Не наблюдается прогрессирования нарушений, которые привели к смене терапии

Дополнительные параметры:

- Частота возникновения нежелательных явлений различной тяжести (1-4 степени) и серьезности, взаимосвязи с применением схемы (доля, %), их структура, среднее время возникновения после смены терапии.
- длительность нахождения на комбинации до развития неэффективности или НЯ, требующих смены терапии
- количество госпитализаций и их длительность в период после смены схемы 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 их проведения, иное);

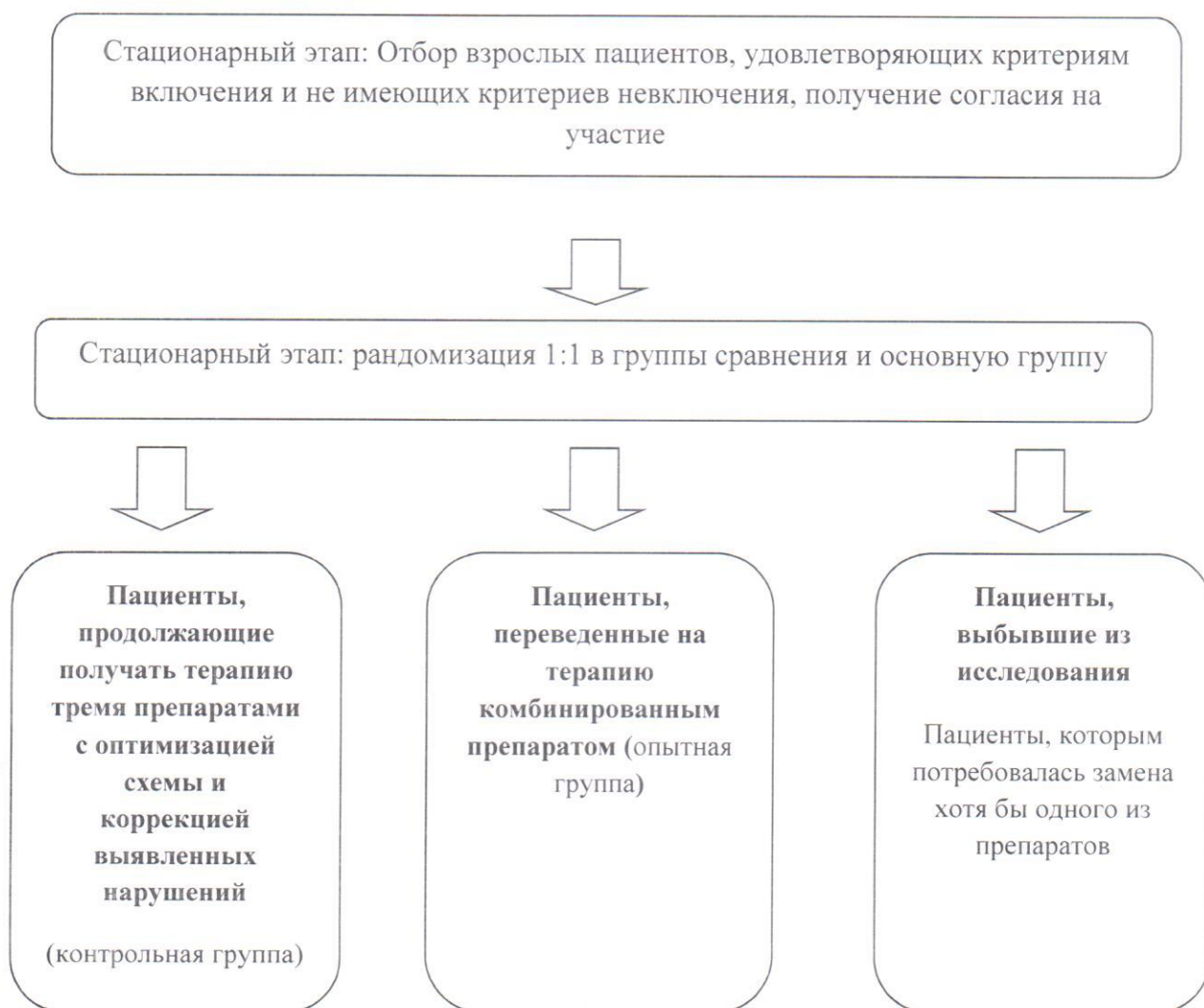
Набор пациентов осуществляется в течение 3 лет. Каждый пациент будет обследоваться и начинать новую схему терапии в условиях стационара – срок госпитализации до 3-5 дней, затем амбулаторное наблюдение в течение 6 месяцев.

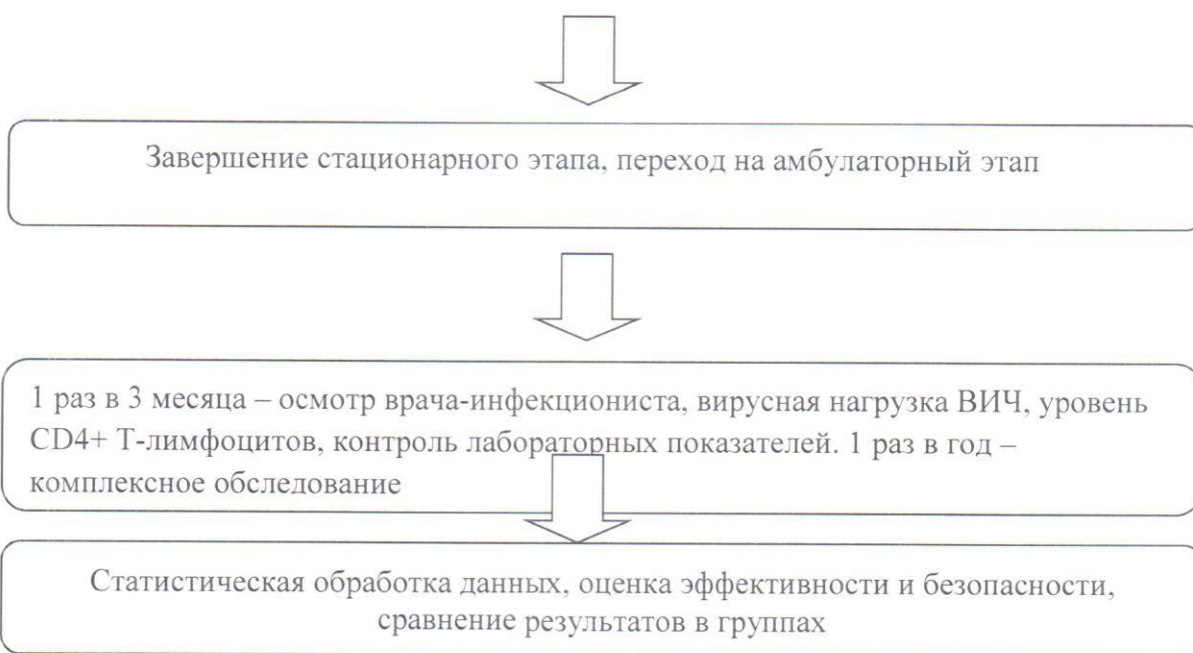
Апробация будет проводиться на стационарном и амбулаторном этапах лечения взрослых. Прием всех лекарственных препаратов осуществляется пациентами 1 раз в сутки в одно и то же время. Суточные дозы лекарственных препаратов соответствуют инструкции по применению.

Таблица 2

	2019 год	2020 год	2021 год
Количество пациентов	20	40	40
ИТОГО:	100		

Схема проведения клинической апробации





12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Метод состоит в переключении пациентов (женщин репродуктивного возраста) с метаболически неблагоприятных схем терапии (в том числе, включающие ингибиторы протеазы ВИЧ) на метаболически благоприятную схему терапии рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин.

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
- тест на беременность
- 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
 - Неопределяемая вирусная нагрузка
 - Уровень CD4+ Т-лимфоцитов.
- Оценка безопасности и степени метаболической благоприятности терапии

производится на повторных визитах после переключения в соответствии с таблицей 3. Наибольшую значимость имеет биохимический анализ крови с определением уровня общего холестерина.

Таблица 3

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

	скрининг	2 нед	2	4	6
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	+		+	+	+

Информированное согласие (ИС).

Врач, участвующий в проведении клинической апробации, должен получить документально оформленное информированное согласие от каждого пациента, являющегося потенциальным участником КА. Согласие должно быть оформлено с использованием утвержденной формы ИС и должно содержать: дату и подпись пациента, а также дату и подпись лица, которое информирует пациента о предстоящей КА. Перед началом участия в КА второй экземпляр письменного ИС должен быть у каждого пациента. Бланк ИС и информированного отказа пациента от участия в КА должен соответствовать типовым образцам таких документов из приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 июля 2015 г. № 474н (Приложения № 2 и 3 к приказу). Пациенту должны быть разъяснены: суть предлагаемой КА, назначение всех процедур, все возможные нежелательные последствия, а также польза и риски от участия в КА. Пациенту следует предоставить достаточно времени для обдумывания того, хочет ли он принять участие в КА. Пациенту должен быть выдан экземпляр формы ИС, который подписывается и датируется им лично. Подтверждение получения ИС пациента также должно быть документально зафиксировано в медицинских записях пациента до того, как начнется выполнение каких-либо предусмотренных этой программой процедур. Каждая форма ИС должна содержать разрешение, позволяющие ответственному исполнителю КА использовать и раскрывать информацию, касающуюся здоровья пациента, по которой его можно идентифицировать в соответствии с законодательством. Все подписанные формы ИС следует сохранять вместе с записями, относящимися к проведению КА.

Согласие на процедуры, которые могут быть осуществлены в экстренной ситуации или

при необходимости в плановом порядке. В ходе КА пациентам, возможно, будет предложено дать отдельное информированное согласие на процедуры, которые могут быть произведены по мере необходимости в экстренном или плановом порядке, предусмотренные внутренними распорядительными документами медицинского учреждения.

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

Набор пациентов осуществляется в течение 3 лет. Каждый пациент будет обследоваться и начинать новую схему терапии в условиях стационара – срок госпитализации до 3-5 дней, затем амбулаторное наблюдение в течение 6 месяцев.

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

В настоящей КА все данные будут регистрировать в первичной документации пациентов. На каждого пациента будет заведена стандартная медицинская документация, принятая в медицинском учреждении (амбулаторная карта, история болезни пациента). Кроме этого, будет заполняться индивидуальная регистрационная карта (ИРК), информация в которую будет переноситься из амбулаторной карты и истории болезни пациента дополнительно.

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

13. Критерии включения пациента.

1. Пациенты, ранее получавшие лечение с неопределяемой вирусной нагрузкой на момент включения в исследование
2. Нежелательные некритичные побочные явления на фоне проводимой АРТ (жалобы, связанные с приемом препарата: тошнота, рвота, диспепсические явления, диарея, головокружение, обмороки, галлюцинации и др; изменение лабораторных показателей: повышение уровня трансаминаз, креатинина и др)

14. Критерии невключения пациентов.

1. Возраст моложе 18 лет
2. Пол мужской
3. АЛТ, АСТ более 5 норм.
4. Исходная ЭКГ, где QTcF > 500 мс определена в двух исследованиях.
5. В анамнезе больного имеются указания на синкопальные эпизоды, желудочковую аритмию или тяжелую ишемическую болезнь сердца.
6. СКФ менее 60 мл/мин.

7. Органические заболевания центральной нервной системы.
 8. Тромбоцитопения менее $50 \times 10^3/\text{мм}^3$.
 9. Железодefицитная анемия (гемоглобин менее 100 г/л).
 10. 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 из клинической апробации (основания прекращения применения апробируемого метода).**

Во время проведения КА пациент может быть исключен из неё последующим причинам:

- 1) Отзыв согласия пациента на участие в КА;
- 2) Серьезные нарушения протокола;
- 3) Появление, по мнению врача, противопоказаний или любых состояний (событий), которые будут препятствовать проведению предусмотренных протоколом КА лечебно-диагностических мероприятий;
- 4) Нежелание или неспособность пациента выполнять требования протокола, включая наличие любого состояния (физического, психического или социального), которое может повлиять на его способность соблюдать требования протокола;
- 5) В случае действия обстоятельств непреодолимой силы;
- 6) Пациент выбыл из наблюдения (потерян контакт с пациентом).

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).

Таблица 5

Перечень медицинских услуг, применяемых в рамках клинической апробации в соответствии с приказом Минздрава России № 804 н от 13.10.2017 «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»

Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)
B01.014.002	1,000	4	Осмотр врача-инфекциониста
A26.06.049.001	1,000	4	Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР)
A12.06.001.002	1,000	4	Определение уровня CD4+ Т-лимфоцитов
A26.06.040	1,000	1	HBs антиген, анти- HBc, анти-HCV

B03.016.002	1,000	5	Общий анализ крови
B03.016.004	1,000	4	Биохимический анализ крови
A09.05.013	1,000	4	Соотношение альбумин/креатинин
A12.28.002	1,000	4	Определение креатинина, скорость клубочковой фильтрации
B03.016.006	1,000	5	Общий анализ мочи
A06.09.007	1,000	1	Рентгенография грудной клетки
B03.052.001	1,000	1	УЗИ брюшной полости
A05.10.006	1,000	4	Электрокардиограмма
A25.30.034	1,000	1	Назначение лекарственных препаратов при заболевании, вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)
A26.05.020.002	0,05	2	Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
A26.05.019.002	0,01	1	Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
A26.05.019.003	0,01	1	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;

Препарат рилпивирин+тенофовир+эмтрицитабин (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) используется в ходе клинической апробации в течение длительности клинической апробации в соответствии с таблицей 6.

Таблица 6

Лекарственные препараты, используемые у пациентов в условиях клинической апробации метода

Код АТХ	МНН	Суточная дозировка мг	Количество приемов в сутки	Способ введения
J05AR08	Рилпивирин+ тенофовир+эмтрицитабин	25/300/200	1	Перорально, после приема пищи

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;

Не предусмотрено

Перечень используемых биологических материалов;

Не предусмотрено

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека;

Не предусмотрено

И иное;

Не предусмотрено.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Основной и второстепенные (дополнительные) параметры эффективности будут проанализированы в популяции по назначенному лечению (Intent to treat population - ИТТ) и дополнительно - в популяции, завершившей лечение по протоколу (Per Protocol - РР). Результат диагностических мероприятий будут оценивать на основе совокупных критериев характеристики результатов диагностики, характеризуя их как «удовлетворительный» или «неудовлетворительный». Клиническая эффективность предлагаемого метода будет оцениваться по показателям диагностической информативности в соответствии с ГОСТ Р 53022.3-2008.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Основные и дополнительные исследуемые параметры

Основные параметры:

- В течение срока наблюдения у пациента сохраняется неопределяемая вирусная нагрузка;
- Не происходит снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов (более 50 клеток/мкл в год);
- Не наблюдаются нежелательных явлений, связанных с терапией
- Не наблюдается прогрессирования нарушений, которые привели к смене терапии

Дополнительные параметры:

- Частота возникновения нежелательных явлений различной тяжести (1-4 степени) и серьезности, взаимосвязи с применением схемы (доля, %), их структура, среднее время возникновения после смены терапии.
- длительность нахождения на комбинации до развития неэффективности или НЯ, требующих смены терапии
- количество госпитализаций и их длительность в период после смены схемы терапии.

- Лабораторные параметры, необходимые для оценки метаболических изменений, характерных применяемым комбинациям

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 результатов 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 EpiInfo 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 число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование числа 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
(0,75)

- $q_0 = 1 - p_0$
- $q_1 = 1 - p_1$
- 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, количество больных, которые должны быть взяты в исследование с учетом возможных причин выбытия, составляет 100 человек.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, транспортировку, хранение, страхование и т.д. Также в структуру затрат включена оплата труда по формированию протокола апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт, сбора информации и оценки данных по диагностической эффективности предлагаемого метода переключения пациентов, больных ВИЧ-инфекцией, с неопределяемой вирусной нагрузкой со стандартных схем терапии на метаболически благоприятную терапию комбинированным препаратом.

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

Таблица 7

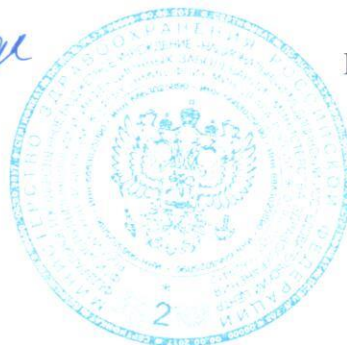
Предварительный расчет финансовых затрат одного случая клинической апробации метода

№ п/п	Наименование затрат	Сумма (тыс. руб.)
1.	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	27,8
2.	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов,	210,58

	химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	
3.	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	3,76
4.	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	12,78
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	10,78
	ИТОГО:	265,7

Директор

Вас



И.А. Васильева

27 февраля 2019 года

Индивидуальная регистрационная карта - скрининг

Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения (далее метод):

Лечение ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста.

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	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		
Проявления вторичных		

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		
Холестерин		
Липопротеиды низкой плотности		
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

Индивидуальная регистрационная карта – расширенный 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

Удовлетворенность лечением ESTAR

1. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете в настоящее время? Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	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? Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
3. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете, в отношении связанных с ним побочных эффектов или дискомфорта? Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	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.)? Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	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? Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	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.	0	1	2	3	4
	Удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удов					
7	Насколько Вы удовлетворены уровнем Ваших знаний о ВИЧ-инфекции	0	1	2	3	4
	Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен					
8	Насколько Вы удовлетворены тем, как Ваше лечение адаптировано к Вашему образу жизни? Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
9	Порекомендуете ли Вы комбинацию препаратов, которые Вы принимаете, другому ВИЧ-позитивному человеку?	0	1	2	3	4
	Да, обязательно – 4 3 2 1 0 – Нет, никогда не предложу					
10	Насколько Вы должны быть удовлетворены, чтобы продолжить текущее лечение?	0	1	2	3	4
	Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен					

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 _____

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		
Холестерин		
Липопротеиды низкой плотности		
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 _____

QTс: _____ 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

Индивидуальная регистрационная карта - обычный визит.

Наименование протокола клин. апробации _____

Ф.И.О. врача (исследователя) _____

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

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		
Холестерин		
Липопротеиды низкой плотности		
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

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 _____

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

Министерство здравоохранения Российской Федерации

**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 «Лечение ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

Директор
ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,
профессор, д.м.н.



И.А. Васильева

27 февраля 2019 года