

**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(495)631-15-15 nmrc@nmrc.ru
Название предполагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метаболически благоприятная антиретровирусная терапия для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ВИЧ-инфекцией
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	100

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 22 л.
2. Индивидуальная карта наблюдения пациента на 30 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.
4. Приложение к протоколу на 4 л.

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



И.А. Васильева



28 февраля 2020 г.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод): Метаболически благоприятная антиретровирусная терапия для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ВИЧ-инфекцией

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 127473 г. Москва, ул. Достоевского, д. 4., к. 2

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

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

Условные обозначения:

НЯ - нежелательные явления

ИРК – индивидуальная регистрационная карта

АРТ – антиретровирусная терапия

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

4. Аннотация метода:

Применение антиретровирусной терапии (АРТ) по стандартным схемам, включающим два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ) и один препарат из групп ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибиторов протеазы (ИП) позволяет достичь вирусологической эффективности, значительно снизив риск развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Однако длительная терапия вышеуказанными схемами может приводить к значительному воздействию на сердечно-сосудистую систему, 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 тенофовиром и лопинавиром/ритонавиром увеличивала риски развития патологии

почек: снижение скорости клубочковой фильтрации – в 2 и 3 раза соответственно. Негативное влияние на липидный профиль и снижение скорости почечной фильтрации увеличивает вероятность развития атеросклероза сосудов и гипертонической болезни, в конечном итоге приводя к росту числа инфарктов и инсультов у данной категории пациентов. Лопинавир/ритонавир оказывает прямое воздействие на липидный профиль, повышая липопротеиды низкой плотности, что достоверно увеличивает риск инфаркта миокарда.

Учитывая необходимость в пожизненном приеме препаратов, в последние годы изучается безопасность и эффективность терапии 2-мя препаратами у ранее леченых пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой, один из которых долутегравир.

Долутегравир является препаратом из группы ингибиторов интегразы (ИИ). Препараты этой группы не имеют мишеней в организме человека, что минимизирует риск развития нежелательных побочных реакций. Исследования с применением долутегравира показали, что через 48 недель лечения изменений липидного профиля выявлено не было, а через 100 недель увеличение уровня холестерина было не более, чем 0,2 ммоль/л от начального, значимого роста уровня креатинина через 25 месяцев лечения не получено.

При битерапии долутегравиrom у пациентов переключенных с разных схем тритерапии, риск прерывания лечения по любой причине был ниже, чем при использовании схем с тремя препаратами, вирусологическая неэффективность при битерапии на 1-м и 2-м году лечения составляла 2,2% и 2,9% соответственно, что было сопоставимо с аналогичными показателями при стандартной тритерапии. Новых случаев неэффективности с развитием мутаций резистентности к препаратам зарегистрировано не было.

Единой схемы битерапии на основе долутегравира, применяемой у ранее леченных пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой, в настоящее время нет. Предложены комбинации с ингибитором протеазы дарунавиром, бустированным ритонавиром, с НИОТ ламивудином, с ННИОТ рилпивиринном.

Разработанная в Национальном медицинском исследовательском центре фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Министерства здравоохранения Российской Федерации комбинация долутегравира (ИИ) с эмтрицитабином (НИОТ) для продолжения лечения пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой является уникальной. С учетом метаболизма долутегравира и эмтрицитабина, данная схема битерапии эффективна и безопасна. Эмтрицитабин имеет характеризуется большей фармакокинетической устойчивостью, чем ламивудин (имеет большую величину AUC – площадь под кривой).

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 битерапию (ИИ+НИОТ) с

сохранением эффективности и уменьшением риска метаболических нарушений. Метод сочетает удобство приема - однократно в сутки вне зависимости от приема пищи - и минимум нежелательных явлений, что является залогом высокой приверженности. Метод позволяет снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений, 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. Российская Федерация реализует стратегию «лечения всех». Препятствиями к реализации стратегии является низкая приверженность терапии, в том числе в связи с непереносимостью стандартных схем терапии, развитие метаболических нарушений, приводящих к высокому риску развития неассоциированных с ВИЧ-инфекцией заболеваний (прежде всего патологии сердечно-сосудистой системы). Поэтому новые метаболически благоприятные режимы, которые способствуют снижению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, повышению приверженности лечению имеют приоритетную актуальность для страны в целом. Использование в схемах лечения препаратов с минимальным числом нежелательных явлений позволяют закрепить схемы лечения, повышают их стабильность на длительную перспективу, увеличивая доверие пациентов к антиретровирусной терапии. Также метод прежде всего имеет значение для лечения пациентов старше 40 лет, число которых постоянно растет в связи с постарением когорты (коморбидности, лекарственные взаимодействия).

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

Стандартным методом лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией является терапия тремя антиретровирусными препаратами. Существуют данные исследований о возможности перевода ранее леченных пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой на схему с двумя препаратами для снижения риска развития метаболических нарушений, однако эти результаты пока не отражены в национальных клинических рекомендациях. Методика перевода пациентов

с тритерапии на основе ННИОТ или ИП на битерапию на основе долутегравира и эмтрицитабина отличается от других аналогичных методов, является эффективной вирусологически и позволяет снизить риск сердечно-сосудистых осложнений у больных. Схема сочетает удобство приема - однократно в сутки вне зависимости от приема пищи - и минимум нежелательных явлений, что является залогом высокой приверженности.

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, частота их встречаемости

Побочная реакция	Лекарственные препараты, которые могут вызвать побочную реакцию	Частота встречаемости
Нервная система: головная боль. ЖКТ: тошнота, диарея.	Долутегравир	>1/10
Нервная система: повышенная утомляемость, головокружение. Нарушения психики: бессонница, необычные сновидения, депрессия, суицидальное мышление или попытка суицида (особенно у пациентов с депрессией или психическими заболеваниями в анамнезе). ЖКТ: рвота, метеоризм, боль в верхних отделах живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота. Кожные покровы: сыпь, зуд. Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности АЛТ и/или АСТ, КФК.		>1/100 и <1/10
Иммунная система: реакция гиперчувствительности, синдром восстановления иммунитета. ЖКТ: гепатит.		>1/1000 и <1/100

Эмтрицитабин.		
ЖКТ: диарея, тошнота. Нервная система головная боль. Скелетно-мышечная и соединительная ткани: повышение активности креатинкиназы.	Эмтрицитабин.	>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).		>1/100 и <1/10
Кожные покровы: ангионевротический отек. Прочие: боль, астения.		>1/1000 и <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. В кн.: Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ. Санкт-Петербург. 2017. С. 270-271.
2. McGettrick PMC, Barco EA, Kaminskiy G, Mallon PWG. The immune profile in HIV: A useful signature in future HIV research? *Germs*. 2018 Jun 4;8(2):54-57. doi: 10.18683/germs.2018.1131. eCollection 2018 Jun.
3. Каминский Г.Д., Веселова Е.И., Самойлова А.Г., Васильева И.Г. Динамическая антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции. Заявка на патент №2020116546.
4. Alvarez E, Belloso WH, Boyd MA, Inkaya AÇ, Hsieh E, Kambugu A, Kaminski G, Martinez E, Stellbrink HJ, Walmsley S, Brown TT, Mallon PW. Which HIV patients should be screened for osteoporosis: an international perspective. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 May;11(3):268-76. doi: 10.1097/COH.0000000000000269.
5. Mondi A, Cozzi-Lepri A, Tavelli A, Rusconi S, Vichi F, Ceccherini-Silberstein F, Calcagno A, De Luca A, Maggiolo F, Marchetti G, Antinori A, d'Arminio Monforte A; Icona Foundation Study Group. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Icona cohort. *J Int AIDS Soc*. 2019 Jan;22(1).
6. Navarro J1,2,3, Santos JR4,5, Silva A6, Burgos J1,2, Falcó V1,2, Ribera E1,2, Imaz A6, Curran A Effectiveness of Once-Daily Dolutegravir plus Boosted Darunavir as a Switch Strategy in Human Immunodeficiency Virus-Infected, Heavily Treated Patients. *Pharmacotherapy*. 2019 Feb 5. doi: 10.1002/phar.2227.
7. 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.
8. 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.
9. 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.

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 метаболически благоприятной схемы из двух препаратов – долутегравира и эмтрицитабина (сочетающей удобство приема - однократно в сутки вне зависимости от приема пищи - и минимум нежелательных явлений, что является залогом высокой приверженности), что в долгосрочном периоде может значительно улучшить результативность оказания медицинской помощи больным ВИЧ-инфекцией и снизить риск сердечно-сосудистых осложнений терапии.

Задачи клинической апробации:

1. Продемонстрировать клиническую, вирусологическую, иммунологическую эффективность антиретровирусной битерапии на статистически достоверном размере выборки больных.
2. Оценить безопасность битерапии в плане возникновения блипов вирусной нагрузки, ребаундов, клинической и вирусологической неэффективности, при вирусологической неэффективности (неустойчивости), в случае возникновения неудачи исследовать резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам.
3. Определить уровни лабораторных показателей безопасности антиретровирусной терапии, а именно креатинин, скорость клубочковой фильтрации, соотношение альбумин/креатинин, уровень холестерина, липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов, их динамику на фоне перехода от стандартной схемы тритерапии на битерапию с долутегравиrom.
4. Оценить долю пациентов, которым в ходе наблюдения был отменен долутегравир.
5. Оценить необходимость назначения дополнительных исследований по показаниям.
6. Оценить исходы упрощения в группах с гепатитом С и без гепатита С.

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:

Критерии эффективности:

- 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 метаболических нарушений, которые привели к смене терапии

Первичные критерии оценки эффективности:

- Число больных, у которых сохраняется 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 более 50 клеток/мкл в год. 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 на старте терапии и через 6 месяцев терапии

Дополнительные параметры:

- Частота возникновения нежелательных явлений различной тяжести (1-4 степени), 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 проведения, иное)

Дизайн клинической апробации:

Апробация будет проводиться на стационарном и амбулаторном этапах лечения взрослых. Стационарный этап лечения до 5 суток, амбулаторное наблюдение в течение 18 месяцев.

В апробацию метода берутся пациенты, ранее получавшие антиретровирусную терапию.

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

Суточные дозы антиретровирусных препаратов

Код АТХ	МНН	Суточная дозировка мг	Количество приемов в сутки
J05AX12	Долутегравир	50	1
J05AF09	Эмтрицитабин	200	1

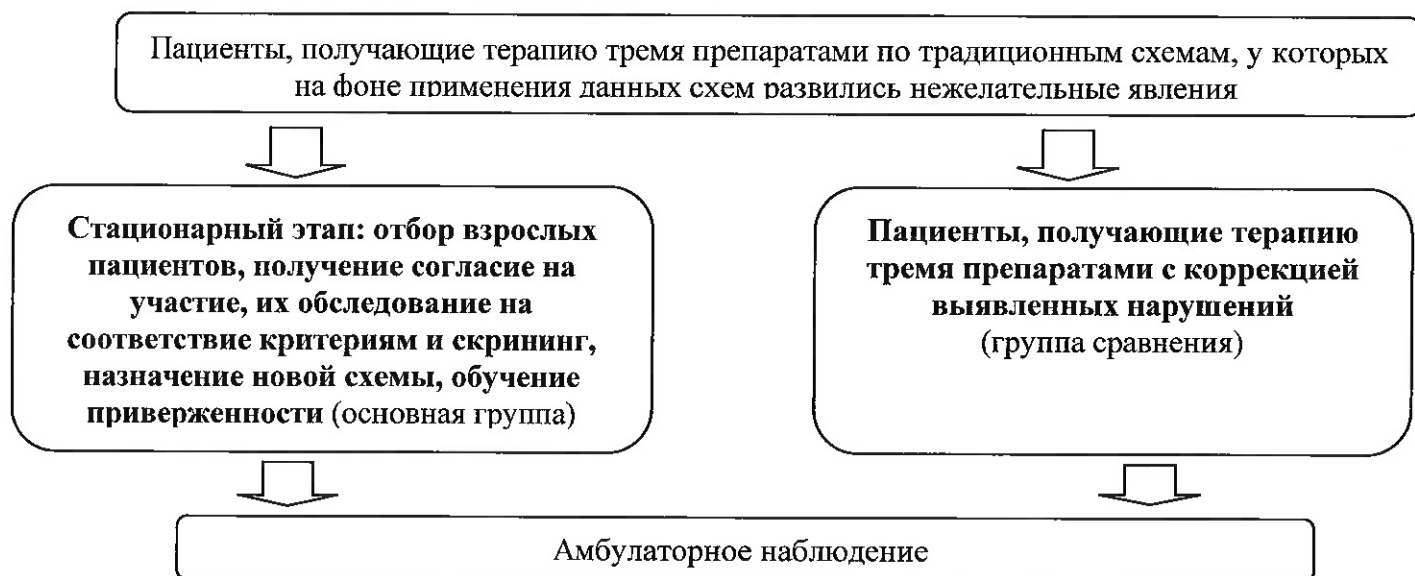
Прием данных антиретровирусных препаратов осуществляется пожизненно до развития НЯ, требующих их отмены, или вирусологической неэффективности. В отдельных случаях возможно изменение схемы терапии по клиническим показаниям.

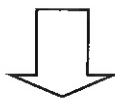
План визитов (по месяцам терапии) и процедур, предусмотренных на каждом визите:

	скрининг	3	6	9	12	15	18
осмотр врача-инфекциониста	+	+	+	+	+	+	+
определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР)	+	+	+	+	+	+	+
определение уровня CD4+ Т-лимфоцитов	+	+	+	+	+	+	+
общий анализ крови	+	+	+	+	+	+	+
биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, общий белок, мочевины, креатинин, билирубин общий, прямой, холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ)	+	+	+	+	+	+	+
общий анализ мочи	+	+	+	+	+	+	+
HBs антиген, анти- HBs, анти-HCV	+				+		
рентгенография грудной клетки	+				+		
УЗИ брюшной полости	+		+		+		+
электрокардиограмма	+		+		+		+
Определение мутаций лекарственной устойчивости в РНК вируса иммунодефицита	+						
Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование	+						+
Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование	+						+
Определение генотипа вируса гепатита С (Hepatitis C virus)	+						
Исследование мочи на хорионический гонадотропин (у женщин)	+						

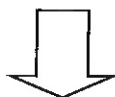
Рисунок 1

Схема проведения клинической апробации





1 раз в 3 месяца – осмотр врача-инфекциониста, вирусная нагрузка ВИЧ, уровень CD4+ Т-лимфоцитов, контроль лабораторных показателей. Комплексное обследование после 12 месяцев терапии.



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

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
- тест на беременность (для женщин)
- 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
- Отсутствие снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов более 50 кл/мкл за год

В случае появления вирусной нагрузки на фоне лечения (ранее была неопределяемая) проводится определение устойчивости ВИЧ к антиретровирусным препаратам и коррекция схемы лечения.

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 тревожи т	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> 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? <u>Очень</u> 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? <u>Очень</u> 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.)? <u>Очень</u> 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? <u>Очень</u> 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. <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
7. Насколько Вы удовлетворены уровнем Ваших знаний о ВИЧ-инфекции <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
8. Насколько Вы удовлетворены тем, как Ваше лечение адаптировано к Вашему образу <u>жизни</u> ? <u>Очень</u> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	0	1	2	3	4
9. Посоветуете 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> удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен	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?

Сердечно-сосудистый риск DAD

1. Возраст _____ полных лет.
2. Пол - муж жен
3. Курение в анамнезе - да нет
4. Курение сейчас – да нет
5. Сердечно-сосудистые заболевания в семье – да нет

6. Сахарный диабет у пациента – да нет
7. Лечение абакавиром в прошлом или настоящем – да нет
8. Применение ингибиторов протеазы _____ лет
9. Применение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы _____ лет
10. Уровень CD 4+ Т-лимфоцитов _____ кл/мкл
11. Систолическое артериальное давление _____ мм рт столба
12. Общий холестерин _____ ммоль/л
13. Липопротеиды высокой плотности _____ ммоль/л
14. Креатинин _____ ммоль/л
15. Мочевина _____ ммоль/л
16. Альбумин _____ г/дл

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-х лет: первый год – 40 пациентов, 2-й год – 30 пациентов, 3-й год – 30 пациентов. Пациенты получают терапию в рамках клинической апробации в течение 18 месяцев, стационарный этап длится до 5 суток.

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.

1. Пациенты, ранее получавшие АРТ с неопределяемой вирусной нагрузкой на момент включения в исследование
2. Уровень CD 4+ Т-лимфоцитов от 250 кл/мкл
3. 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, общего холестерина, липопротеидов низкой плотности.

14. Критерии невключения пациентов.

1. Возраст моложе 18 лет

2. Беременность
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. Железодефицитная 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 (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 – долутегавира, эмтрицитабина.
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)
В01.014.002	1,000	7	Осмотр врача-инфекциониста

A26.06.049.001	1,000	7	Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР)
A12.06.001.002	1,000	7	Определение уровня CD4+, Т-лимфоцитов
A26.06.040	1,000	2	HBs антиген, анти- HBc, анти-HCV
B03.016.002	1,000	7	Общий анализ крови
B03.016.004	1,000	7	Биохимический анализ крови
B03.016.006	1,000	7	Общий анализ мочи
A06.09.007	1,000	2	Рентгенография грудной клетки
B03.052.001	1,000	4	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)
A26.05.022.001	0,05	1	Определение мутаций лекарственной устойчивости в РНК вируса иммунодефицита человека методом секвенирования
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	2	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)
A09.28.029	0.3	1	Исследование мочи на хорионический гонадотропин

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в человека; и иное.

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
- Не происходит снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов более 50 клеток/мкл в год
- Нет нежелательных явлений, требующих отмены терапии

20. Перечень критериев дополнительной ценности

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 базу данных. Статистическая обработка данных будет проведена с помощью программ Epi Info, SPSS, MedCalc, Microsoft Excel. 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 основной группе (0,5)
- p_1 – ожидаемая доля эффективного лечения в группе сравнения (0,7)
- $q_0 = 1 - p_0$
- $q_1 = 1 - p_1$
- 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%).

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 человек. Численность больных в группе клинической апробации (основной группе) – 100 человек, группа сравнения составит 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, 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. Затраты формируются только на основную группу, группа сравнения получает лечение по традиционным схемам на основе текущего финансирования.

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

Таблица 6

Расчет

финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование расходов	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	50,1
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых	320,7

(используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	
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)	10,9
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	8,9
Итого:	381,7

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



И.А. Васильева



28 февраля 2020 г.

Индивидуальная регистрационная карта - скрининг.

Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения (далее метод):
Переключение пациентов с неопределяемой вирусной нагрузкой со стандартных схем тритерапии на метаболически благоприятную битерапию с использованием ингибитора интегразы долутегравира.

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

Сердечно-сосудистый риск DAD

1. Возраст _____ полных лет.
2. Пол - муж жен
3. Курение в анамнезе - да нет
4. Курение сейчас – да нет
5. Сердечно-сосудистые заболевания в семье – да нет
6. Сахарный диабет у пациента – да нет
7. Лечение абакавиром в прошлом или настоящем – да нет
8. Применение ингибиторов протеазы _____ лет
9. Применение нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы _____ лет
10. Уровень CD 4+ Т-лимфоцитов _____ кл/мкл
11. Систолическое артериальное давление _____ мм рт столба
12. Общий холестерин _____ ммоль/л
13. Липопротеиды высокой плотности _____ ммоль/л
14. Креатинин _____ ммоль/л
15. Мочевина _____ ммоль/л
16. Альбумин _____ г/дл

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 – расширенный визит (12 месяцев терапии).

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

	0	1	2	3	4
1. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете в настоящее время? <u>Очень удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – <u>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 доволен</u> – 4 3 2 1 0 – <u>Совсем не доволен</u>	0	1	2	3	4
3. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете, в отношении связанных с ним побочных эффектов или дискомфорта? <u>Очень доволен</u> – 4 3 2 1 0 – <u>Совсем не доволен</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 доволен</u> – 4 3 2 1 0 – <u>Совсем не доволен</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 доволен</u>	0	1	2	3	4

<p>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 удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – <u>Совсем не удов</u></p>	0	1	2	3	4
<p>7 Насколько Вы удовлетворены уровнем Ваших знаний о ВИЧ-инфекции <u>Очень удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – <u>Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>8 Насколько Вы удовлетворены тем, как Ваше лечение адаптировано к Вашему образу жизни? <u>Очень удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – <u>Совсем не удов</u></p>	0	1	2	3	4
<p>9 Посоветуете ли Вы комбинацию препаратов, которые Вы принимаете, другому ВИЧ-позитивному человеку? <u>Да</u> <u>обязательно</u> – 4 3 2 1 0 – <u>Нет, никогда не предложу</u></p>	0	1	2	3	4
<p>10 Насколько Вы должны быть удовлетворены, чтобы продолжить текущее лечение? <u>Очень удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – <u>Совсем не удовлетворен</u></p>	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 _____

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 - 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		
лимфоаденопатия		
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. Загруженность 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

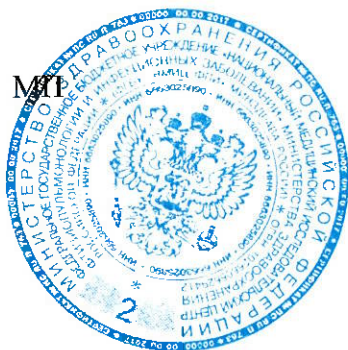
13. Головная боль	0	1	2	3	4
14. Потеря аппетита или изменение ощущения вкуса пищи	0	1	2	3	4
15. Вздутие живота, боль в животе или повышенное газообразование в кишечнике	0	1	2	3	4
16. Боли в мышцах или суставах	0	1	2	3	4
17. Проблемы с половой жизнью, такие как утрата интереса или отсутствие удовлетворения	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

**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 «Метаболически благоприятная антиретровирусная терапия для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ВИЧ-инфекцией» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

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


И.А. Васильева



28 февраля 2020 г.

Приложение к протоколу "Метаболически благоприятная антивирусная терапия для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у больных ВИЧ инфекцией"

Заграты на медицинские услуги (наименования и кратность применения)

№	Наименование услуги (справочно)	Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Цена	Стоимость	Источник
1	Осмотр врача-инфекциониста	B01.014.002	1	7	900	6300	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
2	Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР)	A26.06.049.001	1	7	8000	56000	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
3	Определение уровня CD4+, Тлимфоцитов	A12.06.001.002	1	7	1400	9800	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
4	HBs антиген, анти- HBc, анти-HCV	A26.06.040	1	2	650	1300	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
5	Общий анализ крови	B03.016.002	1	7	540	3780	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ

6	Биохимический анализ крови	B03.016.004	1	7	1450	10150	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
7	Общий анализ мочи	B03.016.006	1	7	600	4200	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
8	Рентгенография грудной клетки	A06.09.007	1	2	1530	3060	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
9	УЗИ брюшной полости	B03.052.001	1	4	2250	9000	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
10	Электрокардиограмма	A05.10.006	1	4	1000	4000	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
11	Определение мутаций лекарственной устойчивости в РНК вируса иммунодефицита человека методом секвенирования	A26.05.022.001	0,05	1	32000	1600	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
12	Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование	A26.05.020.002	0,05	2	2500	250	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ

13	Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование	A26.05.019.002	0,01	2	2500	50	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ	
14	Определение генотипа вируса гепатита С (Hepatitis C virus)	A26.05.019.003	0,01	1	1250	12,5	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ	
15	Исследование мочи на хорионический гонадотропин	A09.28.029	0,3	1	130	39	https://www.eapteka.ru/goods/medical/diagnosticheskie_testy/testy_na_beremennost_i_ovulyatsiyu/?appointment=testy_na_beremennost	
Итого							109541,5	

Затраты на используемые лекарственные препараты для медицинского применения, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Количество приемов в сутки	Код АТХ	МНН	Суточная дозировка мг	Число упаковок на месяц лечения	Число месяцев лечения	Цена 1 упаковки и	Стоимость

1	1	J05AX12	Долутеграв ир	50	1	18	10780	194040	http://farmcom.info/site/reestr?TnnName=&MnnName=%E4%E5%E3%F3%F2%E5%E3%F0%E0%E2%E8%F0&MnfName=&ean_id=7Z
2	1	J05AF09	Эмтрицитаб ин	200	1	18	950	17100	
Итого 211140									

1	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, 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 на 1 пациента	320681,5
---	---	----------