

**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	Стартовая антиретровирусная безнуклеозидная метаболически благоприятная битерапия ВИЧ-инфекции
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	100

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 24 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): Стартовая антиретровирусная безнуклеозидная метаболически благоприятная битерапия ВИЧ-инфекции.

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

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

4. Аннотация метода:

Стандартная стартовая антиретровирусная терапия (АРТ) у пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение, включает в себя терапию тремя препаратами. Два препарата из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (НИОТ), нуклеозидная основа АРТ, и один препарат из группы ненуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (ННИОТ) или ингибиторов протеазы (ИП) или ингибиторов интегразы (ИИ). Лечение пациентов стандартными стартовыми схемами АРТ позволяет достичь вирусологической эффективности, значительно снизив риск развития ВИЧ-ассоциированных заболеваний. Однако, применение препаратов из группы НИОТ, входящих в состав нуклеозидной основы АРТ, может приводить к развитию нежелательных реакций, повышать риски развития ВИЧ-неассоциированных заболеваний. Основными препаратами из группы НИОТ, применяемыми при лечении ВИЧ-инфекции, являются абакавир, тенофовир,

ламивудин, зидовудин. Применение абакавира увеличивает текущий, недавний и кумулятивный риск развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе инфаркта миокарда, за счет влияния на систему гомеостаза: 9,74 на 1000 человек-лет по сравнению с 5,75 на 1000 человек-лет при применении других антиретровирусных препаратов. При этом риск этих осложнений возрастает даже у пациентов, не имевших патологии сердечно-сосудистой системы до начала АРТ и не принимавших психоактивные вещества в анамнезе. У пациентов, принимающих тенофовир, отмечается повышение уровня креатинина и остеокальцина в крови. Длительное использование тенофовира может приводить к токсическому воздействию на почки и снижению минеральной плотности костей. Прием зидовудина влияет на систему кроветворения, может развиваться анемия, лейкопения, нейтропения. Анализ результатов лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией схемой АРТ, включающей зидовудин, показал, что развитие тяжелой нейтропении (с частотой 9.1 на 100 человек-лет) связано с зидовудином, особенно у пациентов с ВИЧ-инфекцией при несвоевременно начатой АРТ при уровне CD4 Т-лимфоцитов менее 350 кл/мкл.

Генетический барьер для развития устойчивости ВИЧ у ламивудина и эмтрицитабина, является низким и промежуточным у зидовудина и тенофовира, что повышает частоту развития как первичной, так вторичной резистентности к препаратам из этой группы и снижает эффективность АРТ, включающей нуклеозидную основу.

На сегодняшний день есть опыт применения высокоэффективных метаболически благоприятных безнуклеозидных схем АРТ, включающих в себя препараты с высоким генетическим барьером для развития устойчивости ВИЧ. Применение таких схем позволяет значительно снизить риск вирусологической неэффективности проводимого лечения и минимизировать риск развития нежелательных реакций на фоне АРТ. Такая схема АРТ, как правило, представлена сочетанием препарата из группы ИИ и препарата из группы ингибиторов протеазы (ИП) или препарата из группы ННИОТ.

Устоявшейся безнуклеозидной схемы АРТ, применяемой у пациентов с ВИЧ-инфекцией как для начала лечения, так и для его продолжения, в настоящее время нет. Нами разработан способ лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией безнуклеозидной схемой, состоящей из двух препаратов: долутегравира и доравирин.

Долутегравира является препаратом из группы ИИ. Долутегравира имеет высокий генетический барьер для развития устойчивости ВИЧ за счет высокого коэффициента подавления репликации ВИЧ в плазме и низкой скорости диссоциации комплекса интегразы-долутегравира. В исследованиях показано, что включение в схему АРТ долутегравира

позволяет уменьшить вероятность развития мутаций не только к самому препарату, но и другим препаратам в применяемой схеме. Препараты группы ИИ не имеют мишеней в организме человека, что минимизирует риск развития нежелательных 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.

Доравирин является препаратом последнего поколения из группы ННИОТ. Доравирин, как и долутегравира, обладает высоким генетическим барьером к развитию устойчивости ВИЧ и применяется при наличии мутаций, приводящих к возникновению устойчивости ВИЧ к другим препаратам из группы ННИОТ. В исследованиях не зарегистрированы случаи вирусологической неэффективности при лечении доравирином пациентов, имеющих штаммы ВИЧ с мутациями к ННИОТ в целом и специфические мутации к рилпивирину: K103N, Y181C, G190A и K103N / Y181C. При терапии доравирином в течение 96 недель нежелательные явления со стороны ЦНС отмечались практически в 2 раза реже по сравнению с эфавирензом.

Препараты долутегравира и доравирин совместимы между собой. Согласно результатам недавних исследований лекарственного взаимодействия при совместном использовании между долутегравиром и доравирином не отмечалась. У здоровых добровольцев применение этих препаратов одновременно на терапевтическую концентрацию обоих препаратов влияния не оказывало.

Комбинация долутегравира с доравирином для пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение, является уникальной и позволяет добиться высокой эффективности при лечении пациентов с ВИЧ-инфекцией, даже при первичной резистентности штамма ВИЧ к эфавирензу и ламивудину, минимизировать риск развития вторичной резистентности ВИЧ и нежелательных реакций на фоне АРТ этой схемой.

Сущность нового метода состоит в том, что пациенты с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавшие АРТ, начинают лечение высокоэффективной метаболически благоприятной безнуклеозидной схемой, состоящей из двух препаратов: долутегравира и доравирин. Способ лечения позволяет при сохранении высокой эффективности снизить риск развития ВИЧ-неассоциированных заболеваний: патологии мочевыделительной системы и почек, нарушений липидного и кальциевого обмена. Безопасность, применяемой схемы способствует повышению приверженности к лечению, значительно сократит число отрывов

от лечения и позволяет достигнуть целевых показателей, обозначенных в государственной стратегии по профилактике распространения ВИЧ-инфекции.

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 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), развитие резистентности ВИЧ на фоне прерывания лечения и отрывов от терапии. Любые новые режимы, которые снижают число устойчивых штаммов ВИЧ, способствуют снижению риска развития ВИЧ-неассоциированных заболеваний - коморбидностей (сердечно-сосудистых, почечных), повышению приверженности лечению имеют приоритетную актуальность для страны в целом. Использование в схемах лечения препаратов с высоким генетическим барьером к развитию устойчивости ВИЧ и 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 особое 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, два из которых относятся к группе НИОТ и составляют нуклеозидную основу схемы АРТ. Существует возможность применения стартовой высокоэффективной метаболически благоприятной безнуклеозидной схемы АРТ у пациентов, ранее не получавших лечение, однако эти результаты пока не отражены в национальных клинических рекомендациях. Методика старта лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших лечение, со схемы долутегравир, доравирин отличается от других аналогичных методов.

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

<p>ЖКТ: тошнота, диарея, боль в животе, рвота.</p> <p>Общие расстройства и нарушения в месте введения: усталость</p> <p>Нервная система: головная боль, головокружение, сонливость.</p> <p>Нарушения психики: необычные сновидения, бессонница, кошмары, депрессия.</p> <p>Кожные покровы: сыпь (маклузная, эритематозная, макуло-папулезная, папулезная, крапивница)</p>	<p>Доравирин.</p>	<p>>1/100 и <1/10</p>
<p>Инфекционные и паразитарные заболевания: пустулезная сыпь</p> <p>Обмен веществ и питание: гипомагниемия, гипофосфатемия</p> <p>Нервная система: нарушение внимания, нарушение памяти, гипертонус, парестезия, низкое качество сна</p> <p>Нарушения психики: тревожность, раздражительность, агрессия, галлюцинации, расстройство адаптации, спутанное сознание, изменение настроения, сомнабулизм, мысли о суициде</p> <p>Нарушения со стороны сосудов: гипертензия</p> <p>Дыхательная система: одышка, тонзиллярная гипертрофия</p> <p>ЖКТ: запор, метеоризм, дискомфорт в животе, вздутие живота, диспепсия, кашицеобразный стул, нарушение перистальтики ЖКТ, болезненный позыв на испражнение</p> <p>Кожные покровы: зуд, аллергический дерматит, розацеа</p> <p>Общие расстройства и нарушения в месте введения: астения, боль в груди, недомогание, озноб, боль, жажда</p> <p>Скелетно-мышечная и соединительная ткани: скелетно-мышечная боль, миалгия, артралгия</p> <p>Мочевыделительная система: острое повреждение почек, нарушение функции почек, камни в почках, мочекаменная болезнь</p> <p>Лабораторные и инструментальные данные: повышение уровня АЛТ, АСТ, липазы, КФК, амилазы в крови, снижение концентрации гемоглобина</p>		<p>>1/1000 и <1/100</p>

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. Kamiskiy G, Orlova-Morozova E, Pronin A, Gudima G, Sidorovich I, Khaitov R. Nucleoside sparing regimens – promising choice to ensure long term treatment success: review and own experience. HIV DART. – Maiamy. 9-14 Dec 2014 - P.36.
2. Каминский Г.Д. Метаболически благоприятные схемы терапии ВИЧ-инфекции. В кн.: Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ. Санкт-Петербург. 2017. С. 270-271.
3. Wilby KJ, Eissa NA. Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions of Doravirine. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018 Dec;43(6):637-644.
4. Anderson MS, Khalilieh S, Yee KL, Liu R, Fan L, Rizk ML, Shah V, Hussaini A, Song I, Ross LL, Butterson JR. A Two-Way Steady-State Pharmacokinetic Interaction Study of Doravirine (MK-1439) and Dolutegravir. Clin Pharmacokinet. 2017 Jun;56(6):679-681.
5. Schürmann D, Sobotha C, Gilmartin J, Robberechts M, De Lepeleire I, Yee KL, Guo Y, Liu R, Wagner F, Wagner JA, Butterson JR, Anderson MS. A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term monotherapy study of doravirine in treatment-naive HIV-infected individuals. AIDS. 2016 Jan 2;30(1):57-63.
6. Yee KL, Sanchez RI, Auger P, Liu R, Fan L, Triantafyllou I, Lai MT, Di Spirito M, Iwamoto M, Khalilieh SG. Evaluation of Doravirine Pharmacokinetics When Switching from Efavirenz to Doravirine in Healthy Subjects. Antimicrob Agents Chemother. 2017 Jan 24;61(2). pii: e01757-16.
7. Feng M, Wang D, Grobler JA, Hazuda DJ, Miller MD, Lai MT. 2015. In vitro resistance selection with doravirine (MK-1439), a novel nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor with distinct mutation development pathways. Antimicrob Agents Chemother 59:590 – 598.
8. Feng M, Sachs NA, Xu M, Grobler J, Blair W, Hazuda DJ, Miller MD, Lai MT. 2016. Doravirine suppresses common nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-associated mutants at clinically relevant concentrations. Antimicrob Agents Chemother 60:2241–2247.
9. Capetti AF, Cossu MV, Orofino G, et al. A dual regimen of ritonavir/darunavir plus dolutegravir for rescue or simplification of rescue therapy: 48 weeks' observational data. BMC Infect Dis. 2017;17(1):658.
10. Dorjee K, Baxi SM, Reingold AL, Hubbard A. Risk of cardiovascular events from current, recent, and cumulative exposure to abacavir among persons living with HIV who were receiving antiretroviral therapy in the United States: a cohort study. BMC Infect Dis. 2017 Oct 27;17(1):708.
11. Mills A, Arribas JR, Andrade-Villanueva J, DiPerri G, Van Lunzen J, Koenig E, Elion R, Cavassini M, Madruga JV, Brunetta J, Shamblaw D, DeJesus E, Orkin C, Wohl DA, Brar I, Stephens JL, Girard PM, Huhn G, Plummer A, Liu YP, Cheng AK, McCallister S.

- Switching from tenofovir disoproxil fumarate to tenofovir alafenamide in antiretroviral regimens for virologically suppressed adults with HIV-1 infection: a randomised, active-controlled, multicentre, open-label, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jan;16(1):43-52.
12. Llibre JM, Pulido F, García F, García Deltoro M, Blanco JL, Delgado R. Genetic barrier to resistance for dolutegravir. *AIDS Rev.* 2015 Jan-Mar;17(1):56-64.
 13. Leroi C, Balestre E, Messou E, Minga A, Sawadogo A, Drabo J, Maiga M, Zannou M, Seydi M, Dabis F, Jaquet A. Incidence of Severe Neutropenia in HIV-Infected People Starting Antiretroviral Therapy in West Africa. *PLoS One.* 2017 Jan 25;12(1):e0170753.
 14. Metzner KJ, Giulieri SG, Knoepfel SA, Rauch P, Burgisser P, Yerly S, Günthard HF, Cavassini M. Minority quasispecies of drug-resistant HIV-1 that lead to early therapy failure in treatment-naïve and -adherent patients. *Clin Infect Dis.* 2009 Jan 15;48(2):239-47.
 15. Delaugerre C. Genetic barrier to antiretroviral drug-resistance. Focus on raltegravir, the first integrase inhibitor. *Med Mal Infect.* 2010 Sep;40 Suppl 1:S1-10.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Mondì 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; Ico Foundation Study Group. Effectiveness of dolutegravir-based regimens as either first-line or switch antiretroviral therapy: data from the Ico cohort. *J Int AIDS Soc.* 2019 Jan;22(1).
 19. Gatell JM, Morales-Ramirez JO, Hagins DP, Thompson M, Arastéh K, Hoffmann C, Raffi F, Osiyemi O, Dretler R, Harvey C, Xu X, Plettenberg A, Smith DE, Portilla J, Rugina S, Kumar S, Frobose C, Wan H, Rodgers A, Hwang C, Tepler H. Doravirine dose selection and 96-week safety and efficacy versus efavirenz in antiretroviral therapy-naïve adults with HIV-1 infection in a Phase IIb trial. *Antivir Ther.* 2019;24(6):425-435.
 20. Capetti AF, Sterrantino G, Cossu MV, et al. Switch to Dolutegravir plus Rilpivirine Dual Therapy in cART-Experienced Subjects: An Observational Cohort. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164753. Published 2016 Oct 14. doi:10.1371/journal.pone.0164753 18.

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 и безопасности лечения пациентов с ВИЧ-инфекцией, ранее не получавших терапию, на основе старта лечения с метаболически благоприятной безнуклеозидной схемы АРТ, что улучшает переносимость и снижает риск развития устойчивости ВИЧ при полном сохранении эффективности на долгосрочный период.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую, вирусологическую, иммунологическую эффективность терапии безнуклеозидной схемой.
2. Оценить безопасность безнуклеозидной терапии в плане возникновения блипов вирусной нагрузки, ребаундов, клинической и вирусологической неэффективности, при вирусологической неэффективности (неустойчивости), исследовать резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам.
3. Определить безопасности антиретровирусной безнуклеозидной схемы терапии на основании уровней лабораторных показателей: трансаминаз, холестерина, креатинина, скорости клубочковой фильтрации, соотношения альбумин/креатинин.
4. Оценить долю пациентов, которым в ходе наблюдения был отменен один или оба препарата схемы.
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 для лечения ВИЧ-инфекции действующими клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у взрослых», КР79, год утверждения 2017, инструкциями по применению, приведенными в Государственном реестре лекарственных средств, Национальной ассоциацией 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:

- К 6 месяцу наблюдения у пациента достигается неопределяемая вирусная нагрузка;
- С 7 по 12 месяцы наблюдения у пациента сохраняется неопределяемая вирусная нагрузка
- Отмечается повышение уровня CD4+ Т-лимфоцитов (не менее 50 клеток/мкл в год);
- Не наблюдается нежелательных явлений, связанных с терапией
- Не наблюдается прогрессирования нарушений, которые привели имели место быть на момент начала лечения

Первичные критерии оценки эффективности:

- Число больных, у которых достигается неопределяемая вирусная нагрузка к концу 6 месяца наблюдения. Показатель оценивается после 6 месяцев лечения. Случай потери пациента из наблюдения или смены терапии приравнивается к вирусологической неэффективности
- Число больных, у которых сохраняется неопределяемая вирусная нагрузка. Показатель оценивается 1 раз в 3 месяца после 9 и 12 месяцев лечения. Случай потери пациента из наблюдения или смены терапии приравнивается к вирусологической неэффективности.

Вторичные критерии оценки эффективности:

- Число больных, у которых зарегистрировано повышение уровня CD4+ Т-лимфоцитов не менее 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 1 раз в 3 месяца

Дополнительные параметры:

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

Клиническая апробация проводится на стационарном и амбулаторном этапах лечения взрослых. Стационарный этап до 5 суток, дальнейшее амбулаторное наблюдение – 12 месяцев.

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

применению. Таблетки принимаются перорально вне зависимости от приема пищи.

Таблица 2

Суточные дозы антиретровирусных препаратов

Код АТХ	МНН	Суточная дозировка мг	Количество приемов в сутки
J05AX12	Долутегравир	50	1
J05AG06	Доравирин	100	1

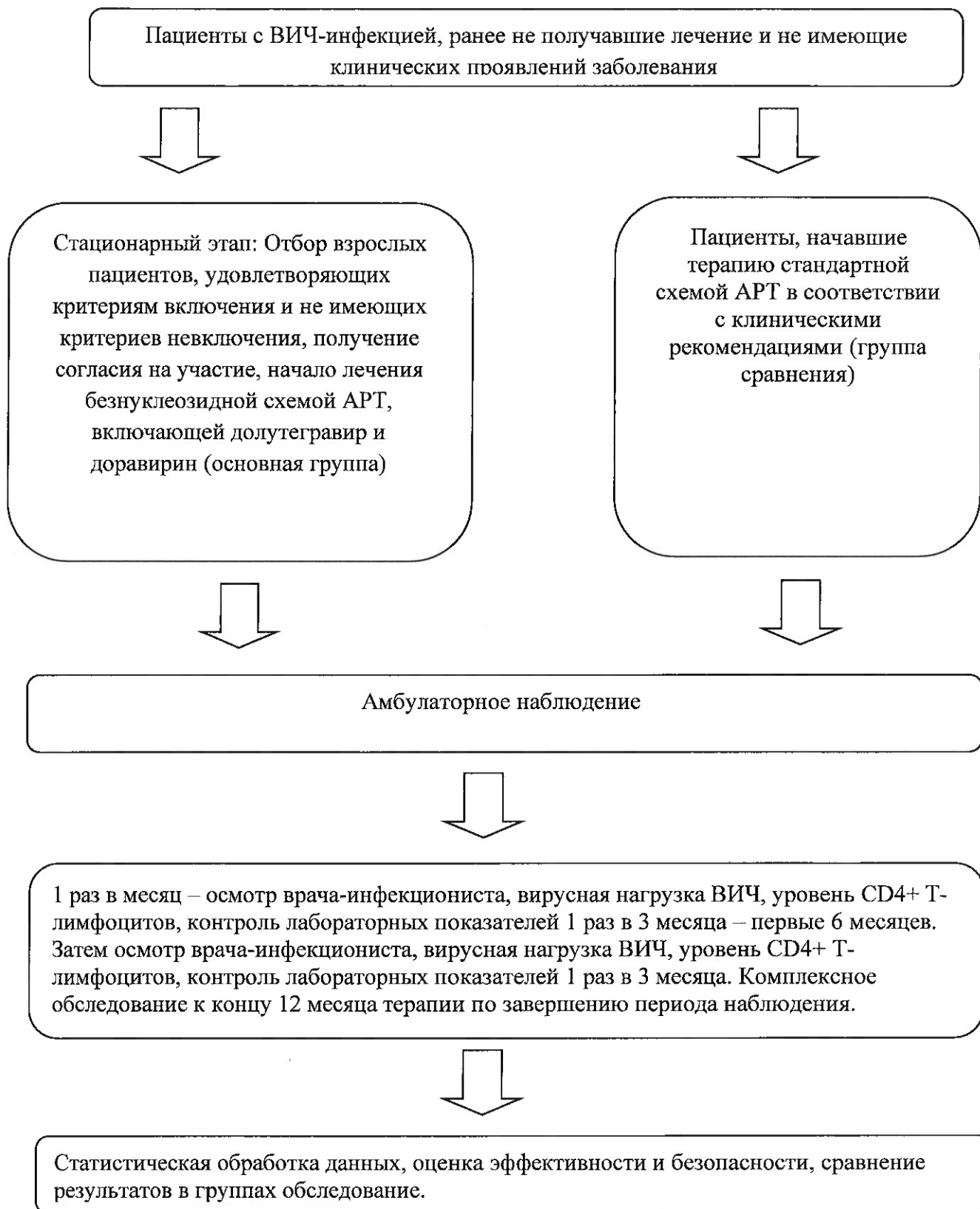
Прием данных антиретровирусных препаратов осуществляется пожизненно до развития НЯ, требующих их отмены, или вирусологической неэффективности. В отдельных случаях возможно изменение схемы терапии по клиническим показаниям.

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

	скрининг	1	2	3	4	5	6	9	12
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	+						+		+
Определение мутаций лекарственной устойчивости в РНК вируса иммунодефицита человека методом секвенирования	+								
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)	+								

Рисунок 1.

Схема проведения клинической апробации



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- HbS, анти-HCV
- при положительном HbS антигене, анти-HbS – вирусная нагрузка гепатита В.
- при положительных анти-HCV – вирусная нагрузка гепатита С.
- рентгенография грудной клетки
- УЗИ брюшной полости
- электрокардиограмма

Эффективность антиретровирусной терапии:

- Отсутствие клинических проявлений ВИЧ-инфекции
- Неопределяемая вирусная нагрузка
- Повышение уровня CD4+ Т-лимфоцитов не менее 50 кл/мкл за год

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 истощение	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 Порекондуете ли Вы комбинацию препаратов, которые Вы принимаете, другому ВИЧ-положительному 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?

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 на протокол клинической апробации – 3 года. Наблюдение пациентов, включенных в протокол клинической апробации, 12 месяцев, стационарный этап клинической апробации до 5 суток, затем амбулаторное наблюдение.

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. Вирусная нагрузка не менее 5000 копий/мкл
2. Уровень CD 4+ Т-лимфоцитов от 250 кл/мкл
3. Отсутствие клинических проявлений ВИЧ-инфекции

14. Критерии невключения пациентов.

1. Возраст моложе 18 и старше 65 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 90 г/л).
10. Острые состояния или заболевания (острая подагра, бронхиальная астма приступный период, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения и др.)
11. Постоянный прием препаратов, являющихся индукторами цитохрома P450 (CYP)3A4, при невозможности их отмены

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 – долутегравира, доравирина.
3. Развитие интеркуррентных заболеваний или обострение фоновых, требующих смены антиретровирусной терапии.
4. Неэффективность проводимой терапии.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Для начала исследования:

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

Для продолжения исследования:

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

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень медицинских услуг

Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)
B01.014.002	1,000	8	Осмотр врача-инфекциониста
A26.06.049.001	1,000	8	Определение вирусной нагрузки ВИЧ (ПЦР)
A12.06.001.002	1,000	8	Определение уровня CD4+, Т-лимфоцитов
A26.06.040	1,000	2	HBs антиген, анти- HBc, анти-HCV
B03.016.002	1,000	5	Общий анализ крови
B03.016.004	1,000	5	Биохимический анализ крови
B03.016.006	1,000	5	Общий анализ мочи
A06.09.007	1,000	2	Рентгенография грудной клетки
B03.052.001	1,000	3	УЗИ брюшной полости
A05.10.006	1,000	3	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

- К концу 6 месяца лечения у пациента достигается неопределяемый уровень вирусной нагрузки
- С 7 по 12 месяцы наблюдения у пациента сохраняется неопределяемая вирусная нагрузка
- Происходит повышение уровня CD4+ Т-лимфоцитов не менее 50 клеток/мкл в год
- Нет нежелательных явлений, требующих отмены терапии

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Переносимость терапии и приверженность по данным опросников в группах терапии. Частота возникновения нежелательных явлений различной тяжести (1-4 степени) и серьезности, взаимосвязи с применением схемы (доля, %), их структура, среднее время возникновения после начала терапии. Длительность нахождения на комбинации до развития неэффективности или НЯ, требующих смены терапии. Количество госпитализаций и их длительность в период после начала терапии. Лабораторные параметры, необходимые для оценки метаболических изменений, характерных применяемым комбинациям.

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

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

Формула для расчета выборочной совокупности когортного исследования

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

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

где

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

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

- $q_0 = 1 - p_0$

- $q_1 = 1 - p_1$

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

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

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

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

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

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

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	52.3

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 (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	596,4
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:	659,6

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):
«Стартовая антиретровирусная безнуклеозидная метаболически благоприятная битерапия ВИЧ-инфекции»

Номер и название федерального исследовательского центра _____

Код пациента пациента: _____

Дата подписания формы информированного согласия: _____

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

Группа: основная/контрольная (*нужное подчеркнуть*)

Принимаемые антиретровирусные препараты

Информация о пациенте.

Дата рождения пациента: _____

Пол: _____ М _____ Ж

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

Основной диагноз:

Сопутствующие заболевания:

Анамнез жизни

Перенесенные заболевания

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

Если отягощен, уточните:

Вредные привычки:

Курение: 1 - Нет 2 - Да

Злоупотребление алкоголем: 1 - Нет 2 - Да

Употребление наркотических средств: 1 - Нет 2 - Да

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

Если «да», то какие:

Клиническая оценка состояния здоровья.

Температура тела: _____

ЧСС: _____

Артериальное давление: _____

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

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

Оценка клинических проявлений ВИЧ- инфекции (отметить):

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

Симптом	Нет	Описание
Потеря массы тела		

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

Самооценка симптомов

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

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

Лабораторные методы исследования:

Клинический анализ крови: дата _____

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

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

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

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

Биохимический анализ крови: дата _____

Показатель	Результаты исследования	Оценка*
АСТ		
АЛТ		
Общий билирубин		
Прямой билирубин		
Непрямой билирубин		
Креатинин		
Калий		
Кальций		
Мочевая кислота		
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		
лимфоаденопатия		
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. 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

Удовлетворенность лечением ESTAR

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

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

Приверженность

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

Врач (исследователь) _____

Дата _____

Подпись _____

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		
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

**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 «Стартовая антиретровирусная безнуклеозидная метаболически благоприятная битерапия ВИЧ-инфекции» 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 "Стартовая антитретовирусная безнуклеозидная метаболически благоприятная битерапия ВИЧ-инфекции"

Затраты 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	В01.014.002	1	8	900	7200	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	8	8000	64000	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	8	1400	11200	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	В03.016.002	1	5	540	2700	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ

6	Биохимический анализ крови	B03.016.004	1	5	1450	7250	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
7	Общий анализ мочи	B03.016.006	1	5	600	3000	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	3	2250	6750	Перечень платных медицинских услуг и цен (тарифов) на медицинские услуги ФГБУ «НМИЦ ФПИ» МЗ РФ
10	Электрокардиограмма	A05.10.006	1	3	1000	3000	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 https://www.eapteka.ru/goods/medical/diagnosticheskie_testy/testy_na_beremennost_i_ovulyatsiyu/?appointment=testy_na_beremennost	
15	Исследование мочи на хорионический гонадотропин	A09.28.029	0.3	1	130	36		
Итого							111408,5	

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	Стоимость	http://farmco.m.info/site/restr?TnnName=&MnnName=%C4%EE%EB%
1	1	J05AX12	Долутегравир	50	1	12	10780,01	129360,12	
2	1	J05AG06	Доравирин	100	1	12	29640	355680	
Итого							485040,12		

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	596448,62
---	-----------