

2018-18-6

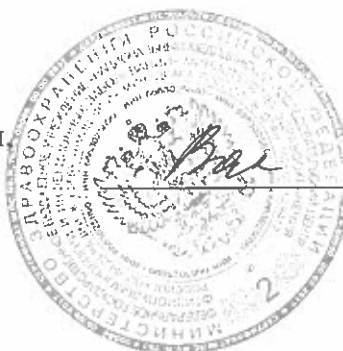
**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

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

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 23 л.
2. Индивидуальная карта наблюдения пациента на 23 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

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



И.А Васильева

22 февраля 2018 г.

2017-18-6

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения (далее метод): Антиретровирусная битерапия с использованием ингибитора интегразы ВИЧ долутегавира.

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

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

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

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода:

В настоящее время в национальные клинические рекомендации – 1ю линию терапии больных ВИЧ-инфекцией внесен препарат долутегавир – из группы ингибиторов интегразы. Группа ингибиторов интегразы привлекательна тем, что данные молекулы не имеют мишеней в организме человека, а значит практически отсутствуют нежелательные явления. Это особенно важно для больных ВИЧ-инфекцией, так как антиретровирусная терапия пожизненна. Кроме того, препарат долутегавир характеризуется максимальным уровнем подавления виремии (подавляющая активность, определяемая при монотерапии в 1й фазе клинических исследований), высокой мутационной защищенностью и удобством приема – 1 раз в сутки.

Препарат долутегавир, как и другие антиретровирусные препараты, назначается со

стандартной нуклеозидной основой – двумя препаратами из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. В специальных клинических исследованиях было показано, что наиболее эффективным сочетанием является применение в качестве такой нуклеозидной основы тенофовира и эмтрицитабина. Переносимость препаратов долутегравира и эмтрицитабин очень высока, и они составляют основу для долгосрочной пожизненной терапии.

Препарат тенофовир имеет ряд потенциальных нежелательных явлений, которые в основном накапливаются постепенно (3-5 лет применения). К ним относятся снижение уровня клубочковой фильтрации, повышение креатинина, протеинурия, остеопороз. В связи с этим необходим тщательный мониторинг и даже отмена препарата.

Сущность нового метода состоит в том, что пациенты начинают АРТ по тройной схеме – долутегравира, тенофовира, эмтрицитабина, а затем те пациенты, у которых достигается неопределяемая вирусная нагрузка и происходит восстановление CD4+ Т-лимфоцитов (до уровня не менее 350 кл/мкл) переходят на двойную терапию без потери эффективности и со значительным улучшением переносимости. Метод позволяет снизить риск осложнений при даже меньших затратах на лечение, а также организовать более широкий доступ к лечению и тем самым воплотить функцию лечения как профилактики.

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

Россия является страной с высоким бременем ВИЧ-инфекции и в соответствии с Государственной стратегией противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу, утвержденной распоряжением Правительства от 20.10.2016 № 2203-р, стремится к снижению новых случаев ВИЧ-инфекции и числа смертей от СПИДа. Препятствиями к осуществлению данной стратегии являются невыявленные случаи ВИЧ-инфекции, несвоевременное начало лечения и низкая приверженность терапии. Поэтому любые новые режимы, которые способствуют минимизации нежелательных явлений, 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 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:

Наиболее изученным является принцип тритерапии, который рассматривается как догма лечения ВИЧ-инфекции. В последние годы появились данные о возможности упрощения режимов у стабильных пациентов, однако эти данные пока не вошли в национальные клинические рекомендации и нет данных по реальной клинической практике. Методика заранее планируемого переключения на битерапию долутегравир+эмтрицитабин является уникальной и принципиально отличается от известных аналогичных методов.

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

Таблица 1

Нежелательные явления при применении противовирусных 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	$\geq 1/10$
<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		$\geq 1/100$ и $< 1/10$

<p>живота, боль в области живота, дискомфорт в области живота.</p> <p>Кожные покровы: сыпь, зуд.</p> <p>Лабораторные и инструментальные данные: повышение активности АЛТ и/или АСТ, КФК.</p>		
<p>Иммунная система: реакция гиперчувствительности, синдром восстановления иммунитета.</p> <p>ЖКТ: гепатит.</p>		<p>$\geq 1/1000$ и $< 1/100$</p>
<p>Тенофовир</p>		
<p>Обмен веществ и нарушение питания: гипофосфатемия.</p> <p>Нервная система: головокружение, астения.</p> <p>ЖКТ: диарея, рвота, тошнота.</p> <p>Кожные покровы: сыпь.</p>	<p>Тенофовир</p>	<p>$\geq 1/10$</p>
<p>Нервная система: головная боль, усталость.</p> <p>ЖКТ: боль в животе, вздутие, метеоризм, повышение активности печеночных трансаминаз.</p>		<p>$\geq 1/100$ и $< 1/10$</p>
<p>Обмен веществ и нарушение питания: гипокалиемия.</p> <p>ЖКТ: панкреатит.</p> <p>Почки и мочевыводящие пути: повышение</p>		<p>$\geq 1/1000$ и $< 1/100$</p>

<p>уровня креатинина.</p> <p>Скелетно-мышечная и соединительная ткани: рабдомиолиз, мышечная слабость.</p>		
<p>Обмен веществ и нарушение питания: лактатацидоз.</p> <p>ЖКТ: жировая дистрофия печени, гепатит.</p> <p>Почки и мочевыводящие пути: острая почечная недостаточность, почечная недостаточность, острый тубулярный некроз, проксимальная почечная тубулопатия (в т.ч. синдром Фанкони), нефрит (в т.ч. острый интерстициальный)³, нефрогенный несахарный диабет.</p> <p>Кожные покровы: ангионевротический отек.</p> <p>Скелетно-мышечная и соединительная ткани: остеомаляция (проявляющаяся болями в костях и переломами костей в отдельных случаях), миопатия.</p>		<p>от</p> <p>≥1/1000</p> <p>0 до</p> <p><1/1000</p>
<p>Эмтрицитабин.</p>		
<p>ЖКТ: диарея, тошнота.</p> <p>Нервная система головная боль.</p> <p>Скелетно-мышечная и соединительная ткани: повышение активности креатинкиназы.</p>	<p>Эмтрицитабин.</p>	<p>≥1/10</p>
<p>Системы крови и органов кроветворения: нейтропения.</p> <p>Иммунной системы: аллергические реакции.</p> <p>ЖКТ: повышение активности амилазы, включая</p>		<p>≥1/100 и</p> <p><1/10</p>

<p>повышение активности панкреатической амилазы; повышение активности липазы сыворотки, рвота, боль в животе, диспепсия.</p> <p>Нервная система: головокружение.</p> <p>Нарушения психики: бессонница, патологические сновидения.</p> <p>Кожные покровы: везикулобуллезная сыпь, пустулезная сыпь, макулопапулезная сыпь, зуд, крапивница, нарушение окраски кожи (гиперпигментация).</p>		
<p>Кожные покровы: ангионевротический отек.</p> <p>Прочие: боль, астения.</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. Elena Alvareza, Waldo H. Bellosob, Mark A. Boyd, Ahmet C Inkayad, Evelyn Hsiehe, Andrew Kambuguf, Greg Kaminski, Esteban Martinez, Hans-Juergen Stellbrink, Sharon Walmsley, Todd T. Brown, Patrick W.G. Mallon Which HIV patients should be screened for osteoporosis: an international perspective. *Curr Opin HIV AIDS* 2016, 11:268–276. (Импакт фактор-4,378)
2. Kaminski 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. – *Journal of Antivirals and Antiretrovirals*. - 2014. – Vol.10. –Suppl.1. – P. 31 – 32. (Импакт фактор-2,216).
3. Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, Digaetano M, Benatti S, Valenti D, Callegaro A, Ripamonti D, Mussini C Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis*. 2017 Mar 16;17(1):215. doi: 10.1186/s12879-017-2311-2. (Импакт фактор-2,768).

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 динамического принципа антиретровирусной терапии, а именно старта в виде тройной терапии, а затем после достижения эффективности продолжения в виде двойной терапии, что радикально улучшает переносимость и снижает стоимость лечения при полном сохранении эффективности на долгосрочный период.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую, вирусологическую, иммунологическую эффективность динамической антиретровирусной терапии.
2. Оценить средние сроки проведения упрощения.
3. Оценить безопасность упрощения в плане возникновения блипов вирусной нагрузки, ребаундов, клинической и вирусологической неэффективности, при вирусологической неэффективности (неустойчивости), исследовать резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам.
4. Определить уровни лабораторных показателей безопасности антиретровирусной терапии, а именно креатинин, скорость клубочковой фильтрации, соотношение альбумин/креатинин, уровень фосфатемии, костной щелочной фосфатазы, остеокальцина, паратиреоидного гормона.
5. Оценить долю пациентов, которым в ходе наблюдения был отменен долутегравир.
6. Оценить необходимость назначения дополнительных исследований по показаниям.
7. 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 Национальными клиническими рекомендациями по диагностике и

лечению ВИЧ-инфекции и протоколами ВОЗ. Оценка эффективности и безопасности новых схем будет проводиться с использованием стандартизованных, широко применяемых в рутинной практике клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. Доказательством безопасности битерапии будет отсутствие вирусологических прорывов (возвращения вирусной нагрузки), а также иммунологическая эффективность терапии.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

Критерии эффективности:

- В течение срока наблюдения у пациента сохраняется неопределяемая вирусная нагрузка и не происходит формирования резистентности;
- Не происходит снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов (более 50 клеток/мкл в год);
- Не наблюдаются нежелательных явлений, связанных с терапией

Первичные критерии оценки эффективности:

- Число больных, у которых сохраняется вирусная нагрузка ниже порога определения по отношению к общему числу больных, у которых был произведен переход к битерапии (доля больных, %). Показатель оценивается 1 раз в 3 месяца.

Вторичные критерии оценки эффективности:

- Число больных, у которых не зарегистрировано снижения CD4+ Т-лимфоцитов более 50 клеток/мкл в год по отношению к общему числу больных, у которых был произведен переход к битерапии (доля больных, %). Показатель оценивается 1 раз в 3 месяца

Третичные критерии оценки эффективности:

- Число больных, у которых сохранены в границах нормы следующие лабораторные показатели - именно креатинин, скорость клубочковой фильтрации, соотношение альбумин/креатинин, уровень фосфатов, костной щелочной фосфатазы, остеокальцина, паратиреоидного гормона, калия, кальция по отношению к общему числу больных, у которых был произведен переход к битерапии (доля больных, %). Показатель оценивается 1

раз в 3 месяца

Дополнительные параметры:

- Доля больных, имеющих резистентность к антиретровирусным препаратам, по отношению ко всем больным, у которых зарегистрирована вирусологическая неэффективность терапии (доля больных, %). Показатель оценивается при каждом возникновении вирусологической неэффективности.
- Частота возникновения нежелательных явлений различной тяжести (1-4 степени) и серьезности, взаимосвязи с применением схем (доля, %), их структура, среднее время возникновения после начала лечения.
- Среднее время достижения порогов возможности перехода на битерапию.

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

Дизайн клинической апробации:

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

Апробация будет проводиться в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации на стационарном и амбулаторном этапах лечения взрослых.

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

Таблица 2

Суточные дозы антиретровирусных препаратов

Код АТХ	МНН	Суточная дозировка мг	Количество приемов в сутки

J05AX12	Долутегравир	50	1
J05AF07	Тенофовир	300	1
J05AF09	Эмтрицитабин	200	1

Прием антиретровирусных препаратов осуществляется пожизненно

Критическая точка перехода на битерапию:

- Не ранее чем через 6 мес от начала лечения
- 2 неопределяемые вирусные нагрузки, полученные с интервалом 4 недели
- Уровень CD4 Т-лимфоцитов больше 350 кл/мкл

Комплекс обследования перед началом лечения и далее 1 раз в год:

- осмотр врача-инфекциониста;
- общий анализ крови
- биохимический анализ крови
- общий анализ мочи
- HBs антиген, анти- HBc, анти-HCV
- При положительном HBs антигене, анти-HBc – продолжение исследования в контрольной группе.
- При положительных анти-HCV – вирусная нагрузка гепатита С.
- рентгенография грудной клетки
- УЗИ брюшной полости

Рисунок 1

Схема проведения клинической апробации

Стационарный этап: Отбор взрослых пациентов, удовлетворяющих критериям включения и не имеющих критериев исключения, получение согласия на участие



Стационарный этап: Обследование больных перед началом лечения и первые 2 дня лечения



Амбулаторный этап: получение тритерапии, ежемесячный осмотр врача-инфекциониста, определение уровня CD4+ Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки



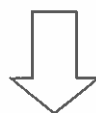
Достижение порога возможности переключения: рандомизация 1:1

Пациенты, получающие тритерапию
(контрольная группа)

Пациенты, переключенные на битерапию
(основная группа)

Пациенты, выбывшие из исследования

Пациенты, которым потребовалась замена хотя бы одного из препаратов



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

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

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

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

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

Эффективность антиретровирусной терапии:

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

Критическая точка перехода на битерапию:

- Не ранее чем через 6 мес от начала лечения

- 2 неопределяемые вирусные нагрузки, полученные с интервалом 4 недели
- Уровень CD4 Т-лимфоцитов больше 350 кл/мкл

Таблица визитов

	скрининг	1	2	3	4	5	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
							переключение										
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- HBs, анти-HCV	+								+				+				+
рентгенография грудной клетки	+								+				+				+
УЗИ брюшной полости	+						+		+		+		+		+		+
электрокардиограмма	+			+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
креатинин, скорость клубочковой фильтрации	+			+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
соотношение альбумин/креатинин	+			+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
уровень фосфатов костной щелочной фосфатазы	+			+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
остеокальцин	+			+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
паратиреоидного гормона	+			+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
калий	+			+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
кальций	+			+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Тип визита	PB	OB	OB	PB	OB	OB	РД	OB	OB	OB	OB	OB	PB	OB	OB	OB	PB

PB – расширенный визит; OB - обычный визит; РД - рандомизация

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

Длительность клинической апробации нового метода лечения – 3 года

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

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

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

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

13. Критерии включения пациентов.

Критерии включения:

Вирусная нагрузка не менее 5000 копий/мкл

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

14. Критерии невключения пациентов.

1. Возраст моложе 18 лет
2. Беременность
3. Наличие клинических проявлений ВИЧ-инфекции
4. АЛТ, АСТ более 5 норм.
5. Наличие HBs Ag, анти HBc (продолжение исследования в контрольной группе).
6. Исходная ЭКГ, где QTcF > 500 мс определена в двух исследованиях.

7. В анамнезе больного имеются указания на синкопальные эпизоды, желудочковую аритмию или тяжелую ишемическую болезнь сердца.
8. Тяжелая печеночная недостаточность.
9. Органические заболевания центральной нервной системы.
10. Тромбоцитопения менее $50 \times 10^3/\text{мм}^3$.
11. Железодефицитная анемия (гемоглобин менее 100 г/л).
12. Острые состояния или заболевания (острая подагра, бронхиальная астма приступный период, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения и др.)

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (основания прекращения применения апробируемого метода):

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, тенофовира, эмтрицитабина.
3. Развитие интеркуррентных заболеваний или обострение фоновых, требующих смены антиретровирусной терапии.
4. Неэффективность проводимой терапии (неэффективность проводимой терапии определяется национальными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ВИЧ-инфекции).

Выбытие пациентов из исследования может происходить в основной и контрольной группе, при этом причины выбытия и нежелательные явления учитываются в отдельном анализе.

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 – стационарно.

Для продолжения исследования:

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

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств) на 3 года:

Таблица 4

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

A09.05.244.001	1,000	13,000	Определение фосфатов
A08.05.013.010	1,000	13,000	Определение костной щелочной фосфатазы
A09.05.224	1,000	13,000	Определение остеокальцина
A09.05.058	1,000	13,000	Определение паратиреоидного гормона
A09.05.032	1,000	13,000	Определение кальция в крови
A09.05.031	1,000	13,000	Определение калия в крови
B03.016.006	1,000	13,000	Общий анализ мочи
A06.09.007	1,000	6,000	Рентгенография грудной клетки
B03.052.001	1,000	5,000	УЗИ брюшной полости
A05.10.006	1,000	13,000	Электрокардиограмма
A25.30.034	1,000	2,000	Назначение лекарственных препаратов при заболевании вызываемом вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)
A26.05.022.001	0,05	1	Определение мутаций лекарственной устойчивости в РНК вируса иммунодефицита человека методом секвенирования

A26.05.020.002	0,05	4,000	Определение ДНК вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
A26.05.019.002	0,01	4,000	Определение РНК вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови методом ПЦР, количественное исследование
A26.05.019.003	0,01	1,000	Определение генотипа вируса гепатита С (Hepatitis C virus)

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

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

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

- В течение срока наблюдения у пациента сохраняется вирусная нагрузка ниже порога определения и не происходит формирования резистентности;
- Не происходит снижения уровня CD4+ Т-лимфоцитов более, чем на 50 кл/мкл в год;

Не наблюдается нежелательных явлений, связанных с терапией 20.

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

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

Формула для расчета выборочной совокупности когортного исследования

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

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

, где

- p_0 – ожидаемая доля эффективного лечения в контрольной группе (0,5)
- p_1 – ожидаемая доля эффективного лечения в основной группе (0,7 ; 0,8)
- $q_0 = 1 - p_0$
- $q_1 = 1 - p_1$
- 1,96 - величина стандартного нормального распределения, соответствующая уровню достоверности 0,05 (2-стороннего теста Т-теста на уровне 0,05)
- 0,84 - величина стандартного нормального распределения, соответствующая желаемому уровню мощности (0,84 для мощности 80%).

Таким образом, минимальное количество больных, которые должны быть взяты в исследование, составляет 180 человек (по 90 человек в каждой группе).

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

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек

оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты.

Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт, сбора информации и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др.

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

Таблица 6

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

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда	58,50
2. Расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия, используемые в рамках реализации протокола клинической апробации	540,1
3. Расходы на оплату договорных услуг, связанных с реализацией протокола клинической апробации	0,9

4. Общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества)	2,10
4.1. Из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	0
Итого:	601,6

И.о. директора ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,

д.м.н., проф.



И.А.Васильева

22 февраля 2018 г.



МП

Индивидуальная регистрационная карта - расширенный визит.

Идентификационный № _____

Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения (далее метод):
Антиретровирусная битерапия с использованием ингибитора интегразы ВИЧ долутегравира.

Наименование _____ федерального
учреждения _____

ФИО 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	
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	

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 утрага 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		
Остеокальцин		
Паратиреотропный гормон		
Тиреотропный гормон		

*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

Удовлетворенность лечением ESTAR

1. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете в настоящее время? <u>Очень удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – Совсем не <u>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 удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – Совсем не <u>удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
3. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете, в отношении связанных с ним побочных эффектов или дискомфорта? <u>Очень удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – Совсем не <u>удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
4. Насколько Вы удовлетворены требованиями, которые Вам приходится выполнять в процессе Вашего лечения в настоящее время (в отношении времени, усилий, приверженности и т.д.)? <u>Очень удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – Совсем не <u>удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
5. Насколько Вы удовлетворены уровнем удобства лечения в отношении числа доз за день или числа таблеток, которые Вы должны принимать за один раз, а также удобством ношения препаратов с собой для возможности принять их в случае, если Вы находитесь не дома? <u>Очень удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – Совсем не <u>удовлетворен</u>	0	1	2	3	4
6. Насколько Вы удовлетворены гибкостью Вашего лечения в отношении времени дня, когда Вы должны принимать препараты (в отношении периода времени, которое у Вас есть чтобы принять препарат), возможности забыть (или пропустить дозу) препарата, или принимать препараты с пищей или между приемами пищи, и т.д. <u>Очень удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – Совсем не <u>удовлетворен</u>	0	1	2	3	4

7 Насколько Вы удовлетворены уровнем Ваших знаний о ВИЧ-инфекции <u>Очень удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – <u>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</u> – 4 3 2 1 0 – <u>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 порекомендую</u> – 4 3 2 1 0 – <u>Нет, никогда не порекомендую</u>	0	1	2	3	4
10 Насколько Вы должны быть удовлетворены, чтобы продолжить текущее лечение? <u>Очень удовлетворен</u> – 4 3 2 1 0 – <u>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. «пропустили ли Вы прием какого-либо из назначенных Вам лекарств в течение последних выходных дней?
6. Сколько было таких дней за последний месяц, когда Вы не принимали вообще никаких лекарств?

Врач (исследователь) _____

Дата _____

Подпись _____

Индивидуальная регистрационная карта - обычный визит.

Наименование протокола клин. апробации _____

Ф.И.О. врача (исследователя) _____

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	
	Норма	

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

Оценка клинических проявлений ВИЧ- инфекции (отметить):

1. Стадия инкубации

2. Стадия первичных проявлений

2А-бессимптомная

2Б -острая инфекция без вторичных заболеваний

2В -острая инфекция с вторичными проявлениями

3. Субклиническая стадия (Латентная)

4. Стадия вторичных заболеваний

4А _____

4Б _____

4В _____

Симптом	Нет	Описание
Потеря массы тела		
лихорадка		
лимфаденопатия		
кожная сыпь		
ночные поты		

головная боль		
Утомляемость сонливость		
Проявления вторичных заболеваний		

Поставить «+» в графе, соответствующей выраженности симптомов

Самооценка симптомов

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

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

Лабораторные методы исследования:

Клинический анализ крови: дата _____

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

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

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

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

Биохимический анализ крови: дата _____

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

*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 _____

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)

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

Удовлетворенность лечением ESTAR

<p>1. Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете в настоящее время? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>2 Насколько Вы удовлетворены эффективностью лечения, которое получаете в настоящее время, то есть, насколько лечение позволяет контролировать у Вас ВИЧ-инфекцию? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>3 Насколько Вы удовлетворены лечением, которое получаете, в отношении связанных с ним побочных эффектов или дискомфорта? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>4 Насколько Вы удовлетворены требованиями, которые Вам приходится выполнять в процессе Вашего лечения в настоящее время (в отношении времени, усилий, приверженности и т.д.)? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>5 Насколько Вы удовлетворены уровнем удобства лечения в отношении числа доз за день или числа таблеток, которые Вы должны принимать за один раз, а также удобством ношения препаратов с собой для возможности принять их в случае, если Вы находитесь не дома? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<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 – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	0	1	2	3	4
<p>7 Насколько Вы удовлетворены уровнем Ваших знаний о ВИЧ-инфекции <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u></p>	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 Посоветуете ли Вы комбинацию препаратов, которые Вы принимаете, другому ВИЧ-позитивному человеку? <u>Да, обязательно порекомендую – 4 3 2 1 0 – Нет, никогда не порекомендую</u>	0	1	2	3	4
10 Насколько Вы должны быть удовлетворены, чтобы продолжить текущее лечение? <u>Очень удовлетворен – 4 3 2 1 0 – Совсем не удовлетворен</u>	0	1	2	3	4

Приверженность

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

Врач (исследователь) _____

Дата _____

Подпись _____

2018-18-6

Министерство здравоохранения Российской Федерации

**СОГЛАСИЕ
НА ОПУБЛИКОВАНИЕ ПРОТОКОЛА КЛИНИЧЕСКОЙ
АПРОБАЦИИ**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации метода «Антиретровирусная битерапия с использованием ингибитора интегразы ВИЧ долутегравира.» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно-телекоммуникационной сети Интернет.

И.о. Директора

ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России,

профессор, д.м.н.



И.А Васильева

22 февраля 2018 г.