

**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 терапия с использованием препаратов трех различных классов у больных со вторичными заболеваниями.
Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	100

Приложения:

1. Протокол клинической апробации на 13 л.
2. Индивидуальная карта наблюдения пациента на 17 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

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



И.А Васильева

22 февраля 2018 г.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения (далее метод): Антиретровирусная терапия с использованием препаратов трех различных классов у больных с вторичными заболеваниями.

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 профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода:

В настоящее время основным компонентом лечения больных ВИЧ-инфекцией является антитретровирусная терапия (АРТ), с помощью которой можно добиться контролируемого течения заболевания, т. е. состояния, при котором, несмотря на невозможность полного излечения, удастся остановить прогрессирование болезни, предотвратить развитие вторичных заболеваний или добиться их регресса (если вторичные заболевания уже успели развиться), предотвратить потерю трудоспособности (или восстановить ее), увеличить продолжительность жизни пациента.

Лекарственная терапия ВИЧ-инфекции включает в себя базисную терапию (которая определяется стадией заболевания и уровнем CD4+-лимфоцитов), а также терапию вторичных и сопутствующих заболеваний. Под базисной терапией понимают терапию, назначение которой определяется стадией и фазой заболевания, а также значением лабораторных маркеров прогрессирования ВИЧ-инфекции (количество CD4+-лимфоцитов и уровень РНК ВИЧ). Базисная терапия включает АРВТ и химиопрофилактику вторичных заболеваний.

Стандартная схема АРТ включает в себя два нуклеозидных ингибитора обратной транскриптазы (НИОТ) и третий препарат, которым может быть ненуклеозидный ингибитор

обратной транскриптазы (ННИОТ), ингибитор протеазы (ИП) или ингибитор протеазы, бустированный ритонавиром (ИП/r), ингибитор интегразы (ИИ).

Нами разработан новый подход, позволяющий повысить иммунологическую и вирусологическую эффективность схемы АРТ, что важно у тяжелых больных, когда требуется быстро достичь результата, потому что четко стоит вопрос - или организм человека победит вирус или вирус победит организм человека.

Сущность нового метода состоит в том, чтобы вместо стандартной схемы терапии, включающей три антиретровирусных препарата 2х классов, применять у тяжелых пациентов с вторичными заболеваниями схему АРВТ из 3 препаратов, принадлежащих к 3 разным классам, а именно ИИ, ННИОТ, НИОТ, что позволит повысить вирусологическую и иммунологическую эффективность и привести к улучшению прогноза состояния пациентов и снизить смертность.

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.

Поздняя презентация ВИЧ-инфекции - универсальное явление, происходящее во всех странах, обусловленное тем, что всегда имеются невыявленные случаи ВИЧ-инфекции. У некоторых пациентов отмечается быстрое прогрессирование ВИЧ-инфекции, поэтому развитие клинических проявлений в ряде случаев опережает выявление путем универсального тестирования. В этих условиях разработанная высокоэффективная схема АРТ относится к жизнесохраняющим технологиям.

Подавление репликации ВИЧ останавливает гибель CD4+-лимфоцитов, что приводит к восстановлению их популяции (рост числа CD4+-лимфоцитов в среднем на 100 клеток/мкл в год) и функциональной активности. Восстановление иммунитета ведет к предотвращению развития вторичных заболеваний, а если они уже развились – к их исчезновению, что ведет к улучшению состояния пациентов и снижению смертности

Поэтому антиретровирусная терапия у пациентов с ВИЧ-инфекцией и вторичными заболеваниями приобретает дополнительную цель – регресс существующих вторичных заболеваний.

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

Схема АРТ, включающая 3 класса препаратов, ранее не являлась стандартом терапии для пациентов с сопутствующими заболеваниями. Новизна метода состоит в том, что с целью усиления антиретровирусного действия в схему лечения включаются самые высокоэффективные и высокопереносимые препараты из трех различных классов, а именно ингибитор интегразы, ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы и нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, конкретно ралтегравир, этравирин, ламивудин, причем

препарат этравирин обладает высокой мутационной защищенностью. Сущность метода состоит в том, что у больных вторичными заболеваниями удается очень быстро ликвидировать вирусную нагрузку ВИЧ, что способствует "узнаванию" иммунной системой вируса, подключению собственного иммунного ответа и более быстрому разрешению вторичного заболевания.

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

Таблица 1

Неблагоприятные побочные реакции при применении противотуберкулезных и антибактериальных препаратов, частота их встречаемости

Побочная реакция	Лекарственные препараты, которые могут вызвать побочную реакцию	Частота встречаемости
Сыпь	Этравирин, дарунавир	нечасто
Тошнота	Ралтегравир	нечасто
Миопатия, рабдомиолиз	Ралтегравир	нечасто
Расстройства сна, головная боль	Ралтегравир	нечасто
Снижение оСКФ	Ритонавир, тенофовир	часто
ИБС	Дарунавир	нечасто
Нефролитиаз	Дарунавир	нечасто
Дислипидемия	Дарунавир	нечасто
Гепатит	Тенофовир	нечасто
Остеомаляция	Тенофовир	нечасто

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):

Calza L, Magistrelli E, Colangeli V, Manfredi R, Borderi M, Rossi N, Conti M, Mancini R, Viale P. Dual Raltegravir-Etravirine Combination as Maintenance Regimen in Virologically Suppressed HIV-1-Infected Patients. AIDS Res Hum Retroviruses. 2017 Jul;33(7):632-638. (Импакт-фактор-2,095).

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 с вторичными заболеваниями, заключающейся в том, что в схему АРТ включают препараты трех различных классов, причем все препараты обладают высокой подавляющей вирус активностью, а один из препаратов - высокой мутационной защищенностью, что радикально улучшает эффективность при сохранении безопасности.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую, вирусологическую, иммунологическую эффективность антиретровирусной терапии, включающей препараты трех классов в сравнении с контрольной группой, получающей стандартную антиретровирусную терапию (препараты двух классов).
2. Оценить динамику снижения вирусной нагрузки ВИЧ в основной и контрольной группе.
3. Оценить динамику разрешения симптомов вторичного заболевания, в том числе с использованием методов прямого обнаружения возбудителя оппортунистических инфекций (например, определение концентрации в крови цитомегаловируса методом ПЦР).
4. Оценить безопасность антиретровирусной терапии, включающей препараты трех классов в плане возникновения близов вирусной нагрузки, ребаундов, клинической и вирусологической неэффективности, при вирусологической неэффективности исследовать резистентность ВИЧ к антиретровирусным препаратам.
5. Определить частоту нежелательных явлений в ходе наблюдения в сравнении с контрольной группой.
6. Оценить встречаемость синдрома восстановления иммунной системы.
7. Оценить необходимость назначения дополнительных исследований по показаниям.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В клинической апробации будут использованы антиретровирусные препараты, предусмотренные 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. Указанная схема лечения применялась в учреждении-разработчике метода Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации - у тяжелых больных с клиникой оппортунистических инфекций с

эффективностью. Доказательством эффективности исследуемой схемы терапии будет снижение вирусной нагрузки до неопределяемого уровня, скорость указанного снижения, отсутствие ребаундов (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 снижается до неопределяемого уровня и сохраняется на нем вирусная нагрузка и не происходит формирования резистентности;
- Происходит повышение уровня CD4+ Т-лимфоцитов;
- Не наблюдается нежелательных явлений, связанных с терапией

Первичные критерии оценки эффективности:

- Число больных, у которых вирусная нагрузка опустилась до неопределяемого уровня по отношению к общему числу больных, которым была назначена АРВТ с препаратами 3х классов (доля больных, %).
- Время до достижения неопределяемой вирусной нагрузки (по данным ежемесячного наблюдения).

Вторичные критерии оценки эффективности:

- Среднее значение повышения уровня CD4+ Т-лимфоцитов по отношению к начальному уровню, которым была назначена АРТ с препаратами 3х классов (доля больных, %). Показатель оценивается 1 раз в 3 месяца

Третичные критерии оценки эффективности:

- Количественное сравнение переносимости терапии и приверженности по данным опросников в группах сравнения. Показатель оценивается 1 раз в 3 месяца
- Оценка динамики состояния вторичных заболеваний
- Сравнение частоты потенциальных лекарственных взаимодействий

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.

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

Дизайн клинической апробации:

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

Апробация будет проводиться на стационарном и амбулаторном этапах лечения взрослых.

Прием всех лекарственных препаратов осуществляется пациентами 2 раза в сутки в одно и то же время с интервалом 12 часов в основной группе и 1 раз в сутки в одно и то же время в контрольной группе. Суточные дозы лекарственных препаратов соответствуют инструкции по применению.

Таблица 2

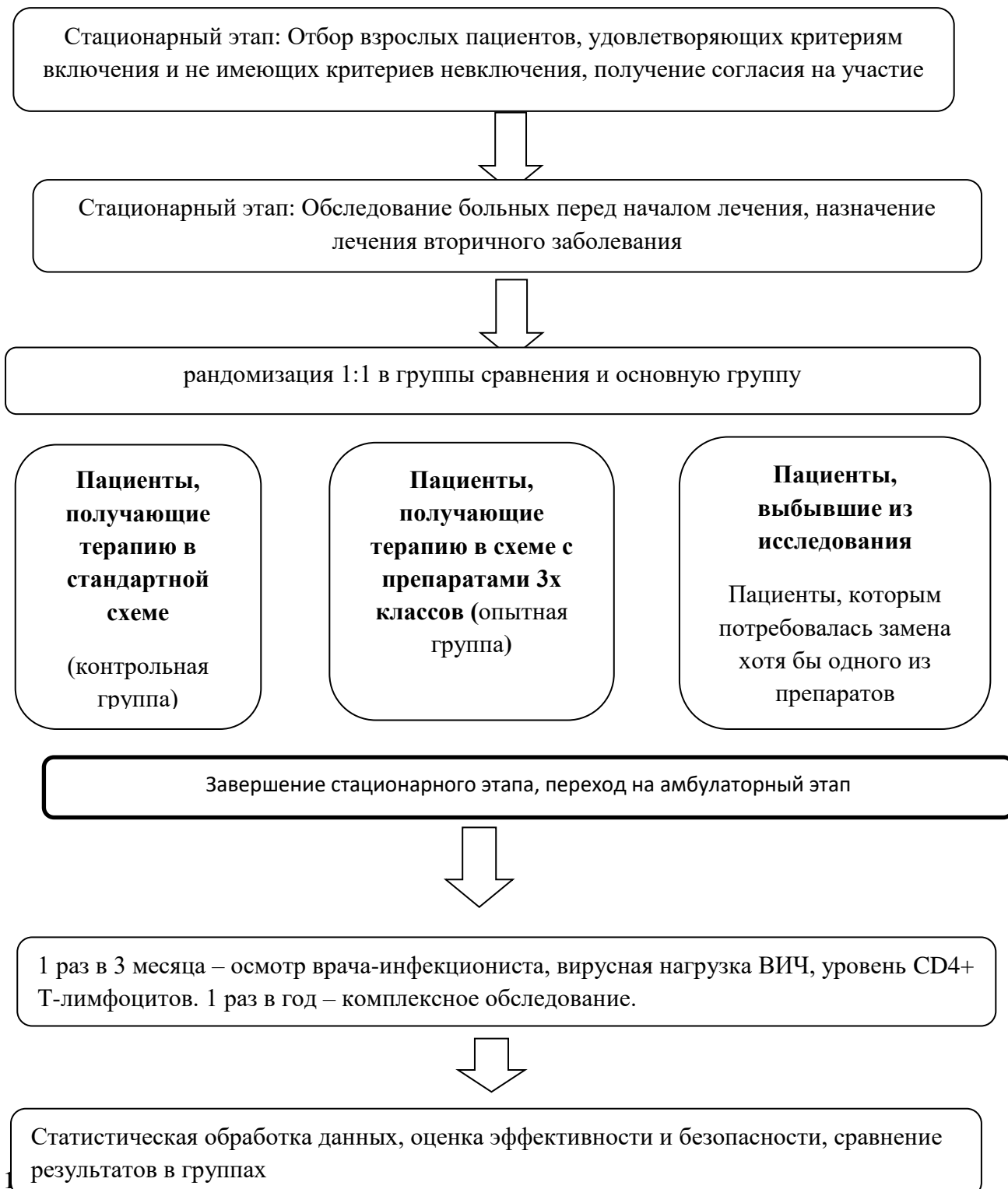
Суточные дозы антиретровирусных препаратов

Код АТХ	МНН	Суточная дозировка мг	Количество приемов в сутки
J05AE10	Дарунавир	800	1
J05AE03	Ритонавир	100	1
J05AF07	Тенофовир	300	1
J05AF09	Эмтрицитабин	200	1
J05AX08	Ралтегравир	800	2
J05AG04	Этравирин	400	2
J05AF05	Ламивудин	150	2

Комплекс обследования:

- осмотр врача-инфекциониста;
- общий анализ крови
- биохимический анализ крови
- общий анализ мочи
- HBs антиген, анти- HBc, анти-НСV
- При положительном HBs антигене, анти-HBc – продолжение исследования в контрольной группе.
- При положительных анти-НСV – вирусная нагрузка гепатита С.
- рентгенография грудной клетки
- УЗИ брюшной полости
- Консультации врачей-специалистов по показаниям
- Комплексы обследования в соответствии со стандартами лечения вторичных заболеваний.

Все дополнительные лабораторные и функциональные исследования, которые использованы у больных вторичными заболеваниями с целью уточнения диагноза и назначения этиотропного лечения используются в сравнительном анализе

Схема проведения клинической апробации

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-НСV
- При положительном HBs антигене, анти-НВс – определение вирусной нагрузки НВV
- При положительных анти-НСV – вирусная нагрузка гепатита С.
- рентгенография грудной клетки
- УЗИ брюшной полости

Эффективность антиретровирусной терапии:

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

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

Протокол клинической апробации рассчитан на 3 года. Продолжительность наблюдения 1 пациента - 6 мес. Предполагается, что каждый пациент лечится в стационаре в течение 4 недель, затем 18 недель амбулаторно, затем в стационаре 2 недели, для углубленного контроля результатов лечения и формирования рекомендаций по прогнозу.

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

В настоящем исследовании не предусмотрено никаких данных, которые будут вноситься непосредственно в ИРК, без отражения этой информации в первичной документации. Все данные, касающиеся настоящего исследования, вначале будут вноситься в первичную документацию, а затем регистрироваться в ИРК.

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

13. Критерии включения пациентов.

Пациенты, ранее не получавшие лечения.

Ко-инфекция туберкулезом или наличие других вторичных заболеваний, послуживших поводом для госпитализации

14. Критерии невключения пациентов.

1. Возраст моложе 18 лет
2. Беременность
3. Неспособность к самостоятельному глотанию.

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 – ралтегавира, этравирина, ламивудина.
3. 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):

Таблица 4

Перечень медицинских услуг

Код услуги	Усредненная частота предоставления	Усредненная кратность применения	Наименование услуги (справочно)
B01.014.002	1,000	17,000	Осмотр врача-инфекциониста
A26.06.049.001	1,000	13,000	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	5,000	Общий анализ крови

V03.016.004	1,000	5,000	Биохимический анализ крови
A09.05.026	1,000	13,000	Определение общего холестерина
A09.05.025	1,000	13,000	Определение триглицеридов
A09.05.041	1,000	13,000	Определение аспаратаминотрансферазы в крови
A09.05.041	1,000	13,000	Определение аланинаминотрансферазы в крови
A09.05.027	1,000	13,000	Определение липопротеидов
A09.05.023	1,000	13,000	Определение глюкозы
A09.05.032	1,000	4,000	Определение кальция в крови
A09.05.031	1,000	4,000	Определение калия в крови
V03.016.006	1,000	4,000	Общий анализ мочи
A06.09.007	1,000	7,000	Рентгенография грудной клетки
V03.052.001	1,000	7,000	УЗИ брюшной полости
A05.10.006	1,000	5,000	Электрокардиограмма

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 периода наблюдения у пациента отмечается улучшение состояния по вторичным заболеваниям
- В течение срока наблюдения у пациента сохраняется неопределяемая вирусная нагрузка и не происходит формирования резистентности;

Происходит увеличение уровня CD4+ Т-лимфоцитов;

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

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках

клинической апробации 1 пациенту

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Расходы на заработную плату и начисления на оплату труда	58,60
2. Расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия, используемые в рамках реализации протокола клинической апробации	931,10
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:	992,70

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

И.А. Васильева

22 февраля 2018 г.



Индивидуальная регистрационная карта - расширенный визит.

Номер исследовательского центра «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: _____

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

Еслиотягощен, 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 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		
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 _____

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

Врач (исследователь) _____

Дата _____

Подпись _____

Удовлетворенность лечением ESTAR

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

Приверженность

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

Врач (исследователь) _____

Дата _____

Подпись _____

Индивидуальная регистрационная карта - обычный визит.

Наименование протокола клин. апробации _____

Ф.И.О. врача (исследователя) _____

Дата визита _____

Номер (цель) визита _____

Индивидуальная регистрационная карта.

Группа: основная/контрольная (*нужное подчеркнуть*)

Принимаемые антиретровирусные препараты

Клиническая оценка состояния здоровья.

Температура тела: _____

ЧСС: _____

Артериальное давление: _____

Органы и системы	Статус (поставить «+»)	Описание клинически значимых изменений
Общее состояние	норма	
	изменения	
Кожные покровы, мягкие ткани, суставы	Норма	
	Изменения	
Лимфатические узлы	Норма	
	Изменения	
Дыхательная система	Норма	
	Изменения	
Сердечно-сосудистая система	Норма	
	Изменения	
Желудочно-кишечный тракт	Норма	
	Изменения	
Мочеполовая система	Норма	
	Изменения	
Эндокринная система	Норма	
	Изменения	
Нервно-психический статус	Норма	
	Изменения	
Другое (уточнить)	Норма	
	изменения	

Оценка клинических проявлений ВИЧ-инфекции (отметить):

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

Симптом	Нет	Описание
Потеря массы тела		
лихорадка		
лимфаденопатия		
кожная сыпь		
ночные поты		
головная боль		
Утомляемость сонливость		
Проявления вторичных заболеваний		

Поставить «+» в графе, соответствующей выраженности симптомов

Самооценка симптомов

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

17. Проблемы с половой жизнью, такие как утрата интереса или отсутствие удовлетворения	0	1	2	3	4
18. Изменение внешнего вида Вашего тела, например, отложение жира или увеличение веса	0	1	2	3	4
19. Проблема потери веса или истощения	0	1	2	3	4
20. Выпадение или изменение вида волос	0	1	2	3	4

Лабораторные методы исследования:

Клинический анализ крови: дата _____

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

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

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

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

Биохимический анализ крови: дата _____

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

QTc: _____ мсек

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

Если есть, указать

1 – удлинение интервала QT более 450 мсек

2 – признаки ишемии

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: дата _____

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

Нежелательные явления

Отмечались ли у пациента какие-либо нежелательные явления:

1 - нет 2 - да

Если «Да», заполните форму регистрации НЯ

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

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

2 – гепатотоксичность

3 – нефротоксичность

4 – отовестибулотоксичность

5 – электролитные НЯ

6 – дерматологические НЯ

7 – эндокринные НЯ

8 – неврологические НЯ

9 – НЯ со стороны органа зрения

10 – НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы

11 - НЯ со стороны системы крови

13 – НЯ со стороны костно-суставной системы

2. Дата начала НЯ: _____

3. Дата регистрации НЯ: _____

4. Дата окончания НЯ: _____

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

1 - связано

2 – не связано

Удовлетворенность лечением ESTAR

**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 терапия с использованием препаратов трех различных классов у больных со вторичными заболеваниями.» 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.