

**Заявление о рассмотрении протокола клинической  
апробации**

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	101990, Москва, Петроверигский переулок, дом 10, стр. 3
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7495 6240004 +7499 5536904 <a href="mailto:doctordavtyan@mail.ru">doctordavtyan@mail.ru</a>
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Оказание медицинской помощи пациентам, страдающим эпилепсией, с целью выявления у них жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости с помощью имплантации петлевого регистратора
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической	200 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 10 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 16 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Директор

Бойцов С.А.

2015 г.

## **Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

### **I. Паспортная часть**

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

**Оказание медицинской помощи пациентам, страдающим эпилепсией с целью выявления у них жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости с помощью имплантации петлевого регистратора**

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 «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, Москва, Петроверигский пер., дом 10 стр. 3.

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

Бойцов Сергей Анатольевич, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, д.м.н., профессор

### **II. Обоснование клинической апробации метода**

4. Аннотация метода

Эпилепсия - хроническое полиэтиологическое заболевание, проявляющееся повторными неспровоцированными (спонтанными) судорожными или другими припадками, потерей сознания, сопровождающееся изменениями личности.

У больных с эпилепсией обнаруживается более высокий коэффициент смертности, чем в популяции в целом. Проведенные эпидемиологические исследования показали, что внезапная смерть в группах пациентов, страдающих эпилепсией в 24 раза выше, чем в общей популяции.

Внезапная смерть при эпилепсии может быть определена как внезапное прекращение жизнедеятельности при отсутствии очевидных причин. Этот феномен называется «синдромом неожиданной, внезапной смерти у больного эпилепсией» - sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). Частота возникновения SUDEP в данной группе пациентов составляет 5-30%. В последние годы получены данные, указывающие на то, что основной причиной внезапной смерти у пациентов с эпилепсией являются нарушения ритма и проводимости сердца. Наряду с наджелудочковыми, фатальными желудочковыми аритмиями, в данной группе больных регистрируются значимые эпизоды нарушения синоатриальной и атриовентрикулярной проводимости. Проведенные электроэнцефалографические исследования в сочетании с длительными записями ЭКГ выявляют различные виды нарушений ритма и проводимости сердца у 35-44% пациентов с эпилепсией. При регистрации ЭКГ в клинике частота выявления нарушений ритма и проводимости невысока.

Вот почему представляется актуальным имплантация подкожных петлевых

регистраторов данной группе больных, этот метод позволит длительно регистрировать ЭКГ у пациентов, страдающих эпилепсией с целью выявления у них нарушений ритма и проводимости.

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

Популяционные исследования, проведенные в развитых странах, позволяют утверждать, что у 40-70 человек на 100 тыс. населения ежегодно впервые регистрируется эпилепсия. В настоящее время в мире насчитывают 50 млн. больных эпилепсией. Значительные электрофизиологические, мембранные, биохимические сдвиги, характерные для эпилептического процесса, заставляют рассматривать эпилепсию не только как патологию головного мозга, но как патологию целостного организма. Несмотря на то, что проблеме кардиоваскулярных расстройств при эпилепсии уже давно уделяется внимание, недостаточно изученными являются такие вопросы, как особенности кардиоваскулярных нарушений у больных с различными клиническими формами эпилепсии, принимающих различные противоэпилептические препараты, а также вопросы внутрисуточного распределения этих расстройств в межприступном периоде.

Экономическая рентабельность методики определяется возможностью профилактики внезапной смерти в группе лиц, страдающих эпилепсией.

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

Огромный интерес представляет проблема внезапной смерти у пациентов с эпилепсией. Очевидно, что основной ее причиной являются нарушения сердечного ритма и проводимости. Однако, в настоящее время в мире накоплено недостаточно данных, позволяющих судить о патофизиологических механизмах SUDEP, не существует единой тактики обследования, выделения групп пациентов с высоким риском внезапной смерти, а также рекомендаций по их лечению, включающих имплантации бради- и антитаксисем. В связи с чем актуальным является междисциплинарное изучение данной проблемы, включающее сотрудничество кардиологов и неврологов.

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

В международной клинической практике выполнено только два небольших исследования, в которых петлевые подкожные регистраторы были имплантированы пациентам с эпилепсией (n=19), что позволило зарегистрировать различные нарушения ритма и проводимости в 42% случаев. Зарегистрированных осложнений в ходе проведения данных исследований не было.

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) Nei M., Sperling M., Mintzer S. Long term cardiac rhythm and repolarization abnormalities in refractory focal and generalized epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53 (8):e137-e140 ИФ 4,58
- 2) Nei M. Cardiac effects of seizures. *Epilepsy Currents* 2009; 9 (4): 91-95 ИФ 2,333
- 3) Espinosa P.S., Lee J.W., Tedrow U.B., Bromfield E., Dworetzky B.A. Sudden unexpected near death in epilepsy (SUNDEP): malignant ventricular arrhythmia from a partial seizure. *Neurology* 2009; 72:1702-1703 ИФ 8,286
- 4) Nashef L., Garner S., Sander J.W.A.S., Fish D.R., Shorvon S.D. Circumstances of death in

sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64:349-352 ИФ 6,807

#### 9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Основные риски, связанные с апробируемым методом лечения.

Наиболее значимые риски использования метода определяются оперативным вмешательством. Осложнения, согласно статистике, встречаются редко (0,6%) и возникают в результате несоблюдения всех правил асептики и антисептики, имплантации инфицированного аппарата. Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP и нормативными требованиями. Все выявленные осложнения апробируемого метода будут оперативно регистрироваться по форме и сообщаться главному клиническому исследователю и в национальный этический комитет.

### **III. Цели и задачи клинической апробации**

#### 10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель:

Оценить частоту возникновения нарушений ритма и проводимости путем длительной регистрации ЭКГ посредством имплантации подкожного петлевого регистратора пациентам с рефрактерной фокальной или генерализованной формами эпилепсии.

Задачи:

1. Оценить частоту встречаемости нарушений ритма и проводимости сердца у пациентов с эпилепсией.
2. Выделить группы пациентов, страдающих эпилепсией, с высоким риском внезапной смерти.

### **IV. Дизайн клинической апробации**

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

К настоящему моменту отсутствуют клинические и научные данные, позволяющие судить о причинах внезапной смерти у пациентов, страдающих эпилепсией, а также способствующие выделению групп пациентов с повышенным ее риском. Единственное исследование, использовавшее имплантацию подкожных регистраторов с целью выявления жизнеугрожающих нарушений ритма и проводимости, продемонстрировало выявление данных событий в 42% случаев.

## 12. Описание дизайна клинической апробации:

Характеристика:



Имплантация подкожных петлевых регистраторов пациентам с эпилепсией с целью выявления клинически значимых нарушений ритма и проводимости должна включать в себя:

- скрининговый отбор пациентов, подходящих для клинической апробации в рамках критериев включения и исключения
- проведение метода клинической апробации (имплантация подкожного петлевого регистратора) в условиях стационарного лечения
- наблюдение пациентов, включенных в группы апробации клинического метода, в течение 2 лет с оценкой частоты выявления нарушений ритма и проводимости.

Оцениваемые параметры в ходе клинической апробации (регистрируемые непосредственно в индивидуальных регистрационных картах клинической апробации метода):

Наличие эпизодов брадикардии менее 40 уд/мин, пауз, продолжительностью более 3 сек., приступов синусовой тахикардии, желудочковой, наджелудочковой тахикардии, зафиксированных при возникновении у пациента приступа эпилепсии.

### 12.1. Описание метода, инструкции по его проведению

Имплантация кардиомониторов и наблюдение за пациентами.

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

Период набора пациентов 2 года. Период наблюдения 1 год.

12.3. 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 пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

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

### 13. Критерии включения пациентов

1. Пациенты с установленным диагнозом эпилепсия, сохраняющимися фокальными или генерализованными приступами, возникающими не реже 1 раза в месяц
2. Возраст от 18 лет до 50 лет (с целью минимизации количества пациентов, страдающих коронарной болезнью сердца и/или имеющих дегенеративное поражение проводящей системы сердца)

### 14. Критерии невключения пациентов

1. Ишемическая болезнь сердца
2. Отсутствие приступов эпилепсии на фоне приема противоэпилептических средств
3. Нарушение электролитного баланса

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

1. Выявление состояний в ходе исследования подходящих в критерии невключения пациентов

## **VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

### 16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Медицинская помощь в рамках клинической апробации (стационарная, амбулаторная)

### 17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

#### Стационарная помощь:

Пребывание в стационаре в условиях кардиологического отделения - 3 суток.

Консультация (осмотр) невропатолога – 1 консультация.

Эхокардиография трансторакальная - 1 процедура

Электроэнцефалографическое обследование:

- 1) Рутинное электроэнцефалографическое обследование (20 мин) -1 процедура
- 2) Видео-ЭЭГ мониторинг – 1 процедура

Магнитно-резонансная томография головного мозга – 1 процедура

Биохимическое исследование крови (однократно): АСТ, АЛТ, КФК, креатинин, калий, общий белок, мочевины, мочевины, мочевая кислота, билирубин общий, глюкоза.

Клинический анализ крови – 1 анализ.

Операция – имплантация петлевого подкожного регистратора

#### Амбулаторная помощь:

Консультация (осмотр) кардиолога– 4 консультаций

Консультация (осмотр) невропатолога – 4 консультаций

Анализ зарегистрированной петлевым подкожным регистратором ЭКГ - 4 раза.

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

Имплантируемые подкожные петлевые регистраторы (имплантируемые кардиомониторы).

## **VII. Оценка эффективности метода**

Методом оценки будет статистический анализ полученных данных, который будет произведен в течение 12 месяцев после сбора всех результатов. Период набора пациентов 2 года. Период наблюдения 1 год.

## **VIII. Статистика**

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов

Статистическая обработка полученных результатов будет состоять из описательной статистики, непараметрических критериев сравнения, а также корреляционный анализ.

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

Количество пациентов, которым планируется имплантировать подкожные петлевые регистраторы – 200 чел.

## **IX. Объем финансовых затрат**

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании проектов медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации. Также нормативы учитывают фактические расходы, необходимые для оказания медицинской помощи на этапах лечения, а так же для оценки отдаленных результатов в стационарных или амбулаторных условиях.

Объем расходов на выполнение протокола клинической апробации складывается из затрат, непосредственно связанных с проведением клинической апробации основными подразделениями (прямые затраты) и затрат, на общехозяйственные нужды (косвенные затраты).

К прямым расходам относятся затраты, непосредственно связанные с проведением клинической апробации:

- оплата труда основного персонала;
- начисления на оплату труда основного персонала;
- затраты на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества (в т.ч. затраты на арендные платежи), потребляемых в процессе проведения клинической апробации (медикаменты, перевязочные средства, продукты питания, медицинские расходные материалы и др.);

К косвенным расходам относятся те виды затрат, которые необходимы для обеспечения деятельности учреждения, но не потребляемые непосредственно в процессе клинической апробации:

- оплата труда общеучрежденческого персонала;
- начисления на оплату труда общеучрежденческого персонала;
- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества;

- затраты на приобретение услуг связи;
- хозяйственные затраты (затраты на материалы и предметы для текущих хозяйственных целей, на канцелярские товары, инвентарь и оплату услуг, включая затраты на текущий ремонт и т.д.);
- затраты на командировки и служебные разъезды;
- затраты на прочие общехозяйственные нужды.

25. По предварительному расчету нормативов финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет: 49 336 000 рублей. Планируемое количество случаев апробации – 200, в том числе, в 2015 г. – 20, в 2016 г. – 180.

Прямые расходы:

- затраты на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества (в т.ч. затраты на арендные платежи), потребляемых в процессе проведения клинической апробации (медикаменты, перевязочные средства, продукты питания, медицинские расходные материалы и др.) – 37 524 700 руб.

#### Расчет стоимости 1 пациента по протоколу клинической апробации

Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:

Состав затрат на 1-го пациента из группы пациентов с имплантацией:	Стоимость 1 ой услуги, (руб.)	Затраты на все услуги на 1 ого пациента, (руб.)	Количество услуг, (шт.)
Стационарная часть			
Пребывание в кардиологического отделения	3044	9132	3
Пребывание в условиях БИТ	6 800	5440	0,8
Консультация , осмотр невропатолога	750	750	1
Эхокардиография трансторакальная	1900	1 900	1
МРТ головного мозга	5000	5 000	1
ЭХО ЭЭГ	1900	1 900	1
ЭЭГ мониторинг	1700	1 700	1
Забор крови	260	260	1

Лабораторные исследования			
АСТ	170	170	1
АЛТ	170	170	1
креатинин	170	170	1
КФК	250	250	1
калий	170	170	1
общий белок	170	170	1
мочевина	170	170	1
мочевая кислота	170	170	1
билирубин общий	170	170	1
глюкоза	170	170	1
Общий анализ крови	500	500	1
Стоимость операция по имплантации петлевого подкожного регистратора (включая среднюю стоимость устройства = 118000 руб.):	205 000	205 000	1
Амбулаторная часть			
Консультация, осмотр кардиолога	750	3000	4
Консультация , осмотр невропатолога	750	3000	4
Эхокардиография трансторакальная	1 900	7 600	4

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации

Нахождение в стационаре 3 дней, в том числе до 0,8 дня БИТа.

Операция по имплантации, включая стоимость вживляемого импланта – 118 000 руб.

Амбулаторное наблюдение после выписки пациента из стационара, включает в себя: консультации специалистов 8 шт и Эхокардиография трансторакальная исследований.

Наименование расходов	Сумма (руб.)
-----------------------	--------------

1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	48 718,1
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по протоколу клинической апробации	187 623,5
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0
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)	10 338,4
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	8 093,9
Итого:	246 680

Директор ФГБУ «ГНИЦПМ»  
Минздрава России

Бойцов С.А.

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2015 г.