

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).

Комплексная программа профилактики падений и повторных переломов у пациентов с синдромом старческой астении.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

129226, г. Москва, ул. 1-ая Леонова, д. 16

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

Лукьянов Сергей Анатольевич, ректор ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Старческая астения (СА) – ассоциированный с возрастом синдром, который сопровождается снижением физической и функциональной активности, адаптационного и восстановительного резерва, является неблагоприятным вариантом старения и приводит к повышенной уязвимости пациентов в отношении развития зависимости от окружающих и смерти. СА ассоциирована с повышением риска падений, что наряду со снижением минеральной плотности костной ткани в виду возраст-ассоциированных изменений костного обмена со смещением в сторону усиления резорбции кости, представляет собой значительную угрозу прогнозу жизни пожилого человека, его автономности и качеству жизни. Для пациентов с СА характерен так называемый «каскад переломов» - значительное повышение риска повторного перелома после уже перенесенного, даже если после первого перелома произошло относительно благоприятное восстановление. Таким образом, профилактика повторных переломов у пациентов с СА представляет собой важнейшую задачу для сохранения автономности и качества жизни пожилого человека.

Серьезной проблемой в лечении остеопороза у лиц старшего возраста является неэффективность антирезорбтивной терапии вследствие возрастного снижения костеобразования.

Профилактика повторных переломов у пациентов с СА должна представлять собой систему профилактических, реабилитационных и лечебных мероприятий, направленных на снижение риска падений и обеспечение эффективной антиостеопоротической терапии.

Данная клиническая апробация направлена на разработку, внедрение и оценку эффективности такой комплексной программы.

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

Ожидаемая продолжительность жизни в России в 2018 г. достигла 72,7 лет и продолжает увеличиваться. По данным Росстата в Российской Федерации уже сейчас численность граждан 60 лет и старше составляет более 31 миллиона, а граждан 70 лет и старше – более 13,5 миллионов.

Качество жизни пожилых людей, а также прогноз для их жизни и здоровья, определяются наличием не только хронических заболеваний, но и гериатрических синдромов, ключевым из которых является СА. СА вносит существенный вклад в повышение риска падений, снижение функциональных возможностей и способности к самообслуживанию у пожилых людей. Пожилые люди, перенесшие однократное падение, имеют в 2-3 раза более высокую вероятность повторных падений. С падениями ассоциированы 90% переломов и «каскад переломов» - после первого перелома вероятность последующего увеличивается в 3 раза, после второго – в 5 раз, а после третьего – в 8 раз. Остеопоротические переломы ассоциированы со значительными медицинскими, психологическими, социальными, экономическими потерями. Важно отметить, что в виду изменения костного метаболизма по мере старения, эффективность антирезорбтивная терапия остеопороза значительно снижается с возрастом, что требует применения препаратов, воздействующих не только на процессы резорбции кости, но и на процессы костеобразования, для профилактики повторных переломов. В этом контексте наиболее благоприятный профиль (соотношение эффективности и безопасности) для лечения остеопороза у пожилых пациентов имеет костноанаболическая терапия. Принимая во внимания тесную взаимосвязь СА, падений и переломов очевидна необходимость комплексного подхода к профилактике повторных переломов у лиц пожилого и старческого возраста. Такой подход должен включать меры по профилактике/замедлению прогрессирования старческой астении, замедлению потери костной и мышечной массы и таргетную остеопоротическую терапию. В настоящее время актуально определение оптимального комплекса мер, которые могут быть реально использоваться в клинической практике.

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

Впервые в России будет разработан и апробирован комплексный подход профилактики падений и повторных переломов у пожилых пациентов с тяжелым остеопорозом и синдромом СА. Данный подход будет включать комплекс немедикаментозных и медикаментозных мер, выбор которых будет основан на результатах комплексной гериатрической оценки, результатах инструментальных и лабораторных исследований для оценки остеопении и саркопении, тщательном анализе модифицируемых факторов риска падений и переломов.

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

Используемый в клинической апробации метод профилактики ассоциирован с минимальными рисками для пациентов, так как не предполагает инвазивного вмешательства со

стороны медицинского персонала и не связан с чрезмерными физическими усилиями со стороны больного.

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. de Labra C, Guimaraes-Pinheiro C, Maseda A, Lorenzo T, Millan-Calenti JC. Effects of physical exercise interventions in frail older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Geriatr*. 2015;15:154. ИФ: 4,572
2. Prestmo A, Hagen G, Sletvold O, et al. Comprehensive geriatric care for patients with hip fractures: a prospective, randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;385:1623–33
3. Lee D., Jo J. Y., Jung J. S., Kim S. J. Prognostic factors predicting early recovery of pre-fracture functional mobility in elderly patients with hip fracture. *Annals of Rehabilitation Medicine*. 2014;38(6):827–835. ИФ: 7,82
4. Mizrahi E. H., Lubart E., Adunsky A. Functional Outcome of Elderly Hip Fracture Patients Is Not Affected By Prefracture Dementia. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2018;97(11):789–792ИФ: 8,4
5. Johansson H, Kanis JA, Oden A, et al. A meta-analysis of the association of fracture risk and body mass index in women. *J Bone Miner Res* 2014;29:223-33.ИФ: 9,716
6. Lee YK, Lee YJ, Ha YC, Koo KH. Five-year relative survival of patients with osteoporotic hip fracture. *J Clin Endocrinol Metab* 2013. ИФ: 2,077
7. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, et al. IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2012 Dec;23(12):2769-74. doi: 10.1007/s00198-012-2093-8.
8. Walsh JB, Lems WF, Karras D, Langdahl BL, Ljunggren O, Fahrleitner-Pammer A, Barrett A, Rajzbaum G, Jakob F, Marin F Effectiveness of Teriparatide in women over 75 years of age with severe osteoporosis: 36-month results from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Calcif Tissue Int*. 2012 May;90(5):373-83. doi: 10.1007/s00223-012-9590-9. Epub 2012 Apr 1.
9. **McClung MR** Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med*. 2005 Aug 8-22;165(15):1762-8.
10. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434-41
11. Nishikawa A, Ishida T, Taketsuna M, Yoshiki F, Enomoto H. Safety and effectiveness of daily teriparatide in a prospective observational study in patients with osteoporosis at high risk of fracture in Japan: final report. *Clin Interv Aging*. 2016 Jul 6;11:913-25. doi: 10.2147/CIA.S107285. eCollection 2016.
12. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2003;18(1):18-23.
13. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, et al. A randomized double-blind trial to compare the efficacy of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4528-35.
14. Клинические рекомендации. Остеопороз. МКБ 10: M80.0/M81.0/M82.1 Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года).
15. Клинические рекомендации. Дефицит витамина D у взрослых. МКБ 10: M83/ E55/ E55.9. Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 5 лет).

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Новизна метода заключается в реализации индивидуального плана профилактики падений и повторных переломов, основанного на результатах комплексной гериатрической оценки, результатах инструментальных и лабораторных исследований, тщательном анализе модифицируемых факторов риска падений и переломов, включающем немедикаментозные и медикаментозные меры. Все используемые методы являются воспроизводимыми, неинвазивными, безболезненными и занимают не более 20 минут, что является важным в отношении приверженности пациентов к динамическому наблюдению.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: оценка клинической эффективности комплексного метода профилактики повторных переломов с включением немедикаментозных мер и таргетной антиостеопоротической терапии у лиц пожилого и старческого возраста с предшествующими низкоэнергетическими переломами и синдромом СА.

Задачи:

1. Проанализировать клинический, гормональный, метаболический статусы, состояние костно-мышечной системы в контексте оценки риска падений и повторных переломов у лиц пожилого и старческого возраста с СА и предшествующими низкоэнергетическими переломами и разработать индивидуальный комплекс профилактических немедикаментозных и медикаментозных методов.

2. Провести коррекцию модифицируемых факторов риска падений и повторных переломов с использованием индивидуального комплекса немедикаментозных мер и комплексной медикаментозной терапии с использованием витамина Д и костноанаболической терапии.

3. Проанализировать динамику клинического, гормонального, метаболического статуса, состояние костно-мышечной системы, данных комплексной гериатрической оценки и качество жизни на фоне метода клинической апробации.

4. Оценить эффективность метода клинической апробации в отношении падений и повторных переломов.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Необходимость внедрения комплекса мер по предотвращению падений и повторных переломов у лиц пожилого и старческого возраста, потери функциональности и роста смертности стали в последние годы важнейшими задачами профилактической гериатрии.

Оценка функционального и когнитивного состояния пациентов, является важным для выбора метода профилактики и лечения. Этот принцип используется в службе профилактики падений и повторных переломов, где методы обучения, организации быта, патронаж пациентов сочетаются с эффективной и безопасной медикаментозной терапией причины переломов – остеопороза, с учетом особенностей патогенеза заболевания у пожилых пациентов.

Оценка состояния костно-мышечной системы для выявления синдрома саркопении и остеопении, как основного фактора возникновения падений и переломов у пожилых лиц является важнейшим и основополагающим методом профилактики остеопороза и переломов. Перспективной представляется оценка гормонального и метаболического статуса у пожилых пациентов с предшествующими низкоэнергетическими переломами, включая уровень витамина

ДЗ, паратгормона, кальций-фосфорного обмена, поскольку их изменения могут служить дополнительными факторами риска развития повторного перелома.

Выявление начальных резорбтивных и дегенеративных процессов позволит определять группы риска развития повторных переломов, прогнозировать и предупреждать прогрессирование изменений, минимизировать степень вмешательства и избежать потери костной массы в дальнейшем.

В качестве терапевтического вмешательства планируется коррекция уровня витамина D, костно-анаболическая терапия, проведение консультаций и разъясняющих бесед о коррекции питания, организации быта, занятий лечебной физкультурой, проведение консультаций о профилактике повторных переломов. У пациентов с высоким риском падений планируется проведение профилактики падений, консультация по изменению домашней обстановки и образа жизни.

В настоящее время активно проводятся международные исследования по изучению эффективности и безопасности костно-анаболической терапии у пожилых лиц с остеопорозом. В общей сложности в мире в завершённые или текущие исследования по данной проблеме вовлечено более 70000 пациентов. Завершённые исследования (EFOS (2009) [8], исследование McClung (2005 г) [9], FPT (2001 г) [10]) подтвердили эффективность и безопасность данной терапии. Результаты этих исследований стали основанием для внесения изменений в международные рекомендации и алгоритмы по остеопорозу для снижения риска первичных и повторных переломов. Кроме того, в рандомизированных исследованиях подтверждена эффективность и безопасность костноанаболической терапии при сравнении плацебо и антирезорбтивной терапией у пожилых мужчин и женщин с остеопорозом различной тяжести (JFOS (2018 г) [11], Neer RM и соавторы (2001 г) [10], Marcus R и соавторы (2003 г) [11], Body J и соавторы (2002 г) [12]). Имеются результаты длительных наблюдательных исследований, подтверждающие безопасность костноанаболической терапии, проведённой 5 и 10 и 15 лет назад.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

1. Клинический осмотр и комплексная гериатрическая оценка (Кистевая динамометрия, оценка когнитивного статуса, оценка базовой и инструментальной активности, краткая батарея тестов физического функционирования, оценка выраженности боли).

2. Общий опросник качества жизни SF-36, опросник Sarc-F.

3. Клинический анализ крови, биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, мочевины, мочевины, мочевая кислота, АСТ, АЛТ, билирубин, К, Na, ГГТ, расчет СКФ (MDRD), общий белок, альбумин, кальций общий, кальций ионизированный, фосфор неорганический, щелочная фосфатаза), гликированный гемоглобин, иммунореактивный инсулин, С-пептид, липидный профиль (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ), паратгормон, ТТГ, витамин D (25(OH)D), остеокальцин, С-концевой телопептид проколлагена 1 типа типа (Сtx), N-концевой телопептид проколлагена 1 типа (P1NP), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, рецептор к ИЛ-2, ФНО-альфа, общий анализ мочи, определение соотношения альбумин/креатинин.

4. ЭКГ.

5. Биоимпедансное исследование состава тела с расчетом индекса скелетно-мышечной мускулатуры.

6. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, лучевой кости.

7. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме Total Body.

8. Оценка риска переломов по FRAX.

9. Оценка риска падений.

10. ЭХО-КГ.

11. УЗДГ брахиоцефальных артерий.
12. Консультация эндокринолога.
13. Консультация ревматолога.
14. Консультация невролога.
15. Консультация офтальмолога.
16. Консультация кардиолога.

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

В протокол клинической апробации планируется включить 70 пациентов в возрасте 65 лет и старше с предшествующими низкоэнергетическими переломами и синдромом СА, при условии удовлетворения пациентов критериев включения и после подписания пациентом информированного согласия на участие в протоколе данной клинической апробации.

Наблюдение будет включать этапы скрининга, лечения и оценки результатов лечения.

При обращении будет выполняться комплексная гериатрическая оценка (КГО) (показатели базовой (индекс Бартел) и инструментальной активности (IADL), тест для определения деменции (Мини-Ког), шкалы депрессии, шкала качества жизни (SF-36), опросник Sarc-F, и визуально-аналоговая шкала (EQ-VAS), динамометрия, оценка основных функций, предшествующих нарушений сна, уровня болевого синдрома, полипрагмазии), биоимпедансный анализ состава тела, рентгеновская костная абсорбциометрия, оценка состава тела в ходе рентгеновской денситометрии, оценка риска падений, тест равновесия, ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗДГ брахиоцефальных артерий. На основании полученных результатов будет составляться индивидуальный план профилактики повторных переломов с учетом медикаментозного вмешательства и клинических ситуаций, связанных с гериатрическим статусом, в частности падений.

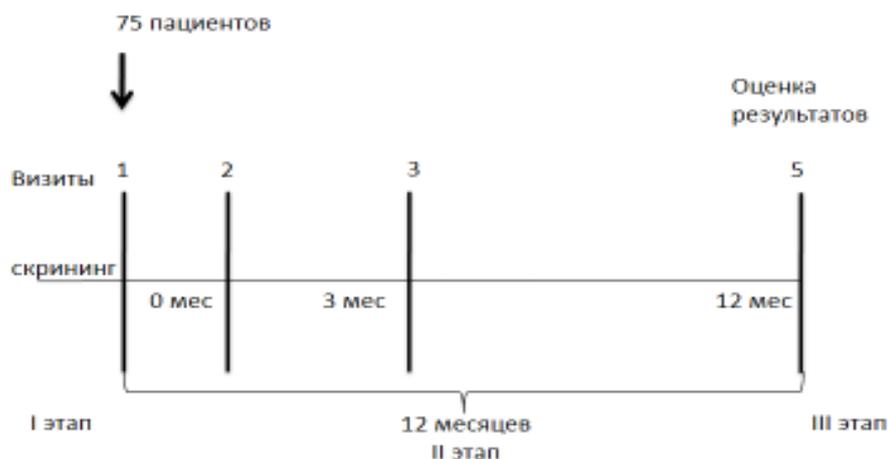
1-й этап: скрининг с проведением всех лабораторных и инструментальных обследований.

2-й этап: таргетная костноанаболическая терапия, коррекция дефицита витамина D в дозах, основанных на результатах уровня витамина D, проведение комплекса мероприятий по профилактике повторных переломов и падений (организация условий проживания, обустройство квартиры/дома, подбор индивидуальных вспомогательных средств передвижения, коррекция сенсорных дефицитов, подбор упражнений для тренировки баланса и укрепления мышц и т.п.) и динамическое наблюдение в течение 12 месяцев.

3-й этап: оценка результатов на фоне фармакологической терапии остеопороза, дефицита витамина D и обучения пациента.

Схема дизайна представлена на рисунке 1.

Рисунок 1. Дизайн клинической апробации.



Костноанаболическая терапия будет назначаться всем пациентам в дозе 20 мкг ежедневно подкожно на срок 12 месяцев дополнительно к терапии холекальциферолом, доза которого будет подобрана с учетом исходного уровня витамина Д3 в крови.

График процедур клинической апробации представлен в таблице 1.

Таблица 1. График процедур клинической апробации.

Исследования	Визиты	1	1а	2	2а	3	3а	4	4а
	Мес. Нед.	0 1	1-3 дня от В1	0 2-3	1-3 дня от В2	3 12- 14	1-3 дня от В3	12 48- 50	1-3 дня от В4
Оценка критериев включения/ невключения		X							
Информированное согласие		X							
Нежелательные явления, серьезные нежелательные явления		X	X	X	X	X	X	X	X
Физикальное обследование		X		X		X		X	
Клинический и биохимический анализ крови		X				X		X	
Гликированный гемоглобин, иммунореактивный инсулин, С-пептид		X						X	
Витамин D (25(OH)D)		X				X		X	

Паратгормон, ТТГ, остеокальцин, С-концевой телопептидпроколлагена 1 типа		X						X	
ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, рецептор к ИЛ-2, ФНО-альфа		X						X	
Липидный профиль (Общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ)		X						X	
Общий анализ мочи		X						X	
Альбумин/креатинин соотношение		X						X	
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости и лучевой кости		X						X	
Биоимпедансное исследование состава тела		X						X	
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме Total Body		X						X	
ЭКГ		X						X	
ЭХО-КГ		X						X	
УЗДГ БЦА		X						X	
Оценка по FRAX		X							
Комплексная гериатрическая оценка				X					X
Тест равновесия				X			X		X
Оценка риска падений				X			X		X
Назначение лекарственной терапии			X						
Титрация доз лекарственных средств, коррекция терапии по результатам лабораторных исследований				X			X		X
Консультации по профилактике падений, организации быта, лечебной физкультуре					X		X		X
Консультация эндокринолога		X		X		X		X	
Консультация невролога			X						
Консультация ревматолога			X						
Консультация офтальмолога			X						
Консультация кардиолога			X						

Консультация гериатра			X					X	
-----------------------	--	--	---	--	--	--	--	---	--

Указанные временные параметры (дни) ± 4 дня

В группу сравнения будет включено 70 пациентов, сопоставимых по основным клинико-демографическим характеристикам, включенных в соответствии с критериями включения/исключения группы апробации метода. Всем пациентам будет назначена костно-анаболическая терапия, проведена коррекция дефицита витамина D, комплекс немедикаментозных мероприятий по профилактике падений и повторных переломов. Срок наблюдения группы сравнения от визита включения составит 12 месяцев.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Апробируемый метод направлен на определение риска повторных переломов у пациентов пожилого и старческого возраста с предшествующими низкоэнергетическими переломами с помощью комплексного гериатрического и функционального обследования; оценки эффективности таргетной остеопоротической терапии, оценки и профилактики падений.

Метод костно-анаболической терапии применяют для лечения остеопороза соответствующих международной классификации болезней шифру M80.0/M81.0/M82.1 согласно российским клиническим рекомендациям по остеопорозу (2016 г). Данный вид терапии будет назначен дополнительно к терапии холекальциферолом.

В зависимости от исходного уровня витамина D3 в крови каждому пациенту будет осуществлен индивидуальный подбор дозы холекальциферола в соответствии с Клиническими рекомендациями «Дефицит витамин D у взрослых» [15]. Для лиц с исходным уровнем витамина D в крови более 20 нг/мл доза препарата составит 1000-2000 МЕ в сутки (стандартная доза). Для лиц с исходным уровнем витамина D в крови менее 20 нг/мл доза препарата составит 7000 МЕ в сутки (нагрузочная доза) на период 8 недель с последующим переводом пациента на стандартную дозу холекальциферола 1000-2000 МЕ ежедневно до окончания участия пациента в протоколе апробации. Прием холекальциферола осуществляется внутрь в ложечке в виде жидкости (возможно разбавление водой). 1 капля содержит около 500 МЕ витамина D.

Всем пациентам, включенным в протокол клинической апробации будет назначена костноанаболическая терапия терипаратидом 20 мкг 1 раз в день на период 12 месяцев. Введение терипаратида осуществляется подкожно в область бедра или живота. Препарат представляет собой раствор в шприц-ручке, предназначенной для индивидуального использования. Для каждой инъекции требуется новая стерильная игла. Каждая упаковка с препаратом содержит Руководство для пациентов, подробно описывающее правила обращения со шприц-ручкой. Шприц-ручка может использоваться с иглами для инсулиновых шприц-ручек. Препарат должен вводиться сразу после того, как шприц-ручка извлечена из холодильника. После каждой инъекции шприц-ручка должна быть помещена в холодильник.

Перед каждой инъекцией необходимо вымыть руки и подготовить место инъекции, протерев кожу спиртовой салфеткой. Далее снять белый колпачок, прикрепить новую иглу (сорвать бумажный язычок; вставить иглу непосредственно в картридж с лекарственным препаратом; плотно прикрутить иглу; снять внешний защитный колпачок и отложить в сторону, не выбрасывая); установить дозу препарата (оттянуть черную пусковую кнопку до упора, убедиться, что видна красная полоса; снять внутренний защитный колпачок и выбросить его); ввести дозу (аккуратно оттянуть участок кожи на бедре или животе и ввести иглу подкожно; нажать черную пусковую кнопку до упора, удерживая, медленно сосчитать до 5, затем извлечь иглу); проверить дозу после инъекции: (после извлечения иглы убедиться, что черная пусковая кнопка вдавлена до упора. Если желтый стержень не виден, инъекция была проведена правильно. Пациент не должен видеть желтый стержень. Если желтый стержень виден после проведения инъекции, не проводить повторную инъекцию в тот же день); удалить иглу: (надеть внешний защитный колпачок на иглу; полностью открутить иглу, 3–5 раз повернув внешний

защитный колпачок; снять иглу и утилизировать; снова надеть белый колпачок, поместить шприц-ручку в холодильник сразу же после использования).

Работа с пациентом включает:

а) собеседование на этапе с целью сбора анамнеза и взятия информированного согласия для участия в протоколе;

б) период лечения

в) разработка индивидуального плана профилактики падений (организация условий проживания, обустройство квартиры/дома, подбор индивидуальных вспомогательных средств передвижения, коррекция сенсорных дефицитов, подбор упражнений для тренировки баланса и укрепления мышц и т.п.)

г) контрольные исследования в рамках протокола.

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

Период включения в клиническую апробацию составит 1 год и будет завершен до 31 декабря 2020 г. Продолжительность участия пациентов в клинической апробации составляет 12 месяцев от момента подписания информированного согласия. Последний пациент завершит участие в клинической апробации до 31 декабря 2021 г. Период последующего наблюдения не предусмотрен.

Клиническая апробация может быть завершена преждевременно, если выявляются серьезные нежелательные явления, связанные с апробируемой методикой, делающие дальнейшее применение методики недопустимым с этической точки зрения; при получении информации о высоком риске для участников апробации; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по требованию регулирующих органов.

Визит 1 (скрининг)

Этот период составляет 1 день до включения в исследование.

В течение этого периода будут выполнены следующие действия для всех пациентов, соответствующих критериям включения:

- Получить письменное информированное согласие
- Записать демографические данные
- Записать медицинский анамнез и принимаемые препараты
- Физикальное обследование
- Записать все серьезные и несерьезные нежелательные явления, которые могут возникнуть в течение этого периода

возникнуть в течение этого периода

- Лабораторные методы обследования
- ЭКГ
- ЭКГ, ЭХО-КГ
- УЗДГ брахиоцефальных артерий
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости
- Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме Total Body
- Биоимпедансное исследование состава тела
- Оценка по FRAX

Визит 1а

Этот период составляет 1 день.

На визите 1а будет проводиться комплексная гериатрическая оценка, оценка результатов лабораторных анализов, сопоставление критериев включения/исключения, назначение

лекарственной терапии, консультации специалистов, по профилактике повторных переломов, падений, организации быта, лечебной физкультуре.

Визит 2

Этот период составляет 1 день.

На визите 2 будут выполнены тест равновесия, оценка риска падений, комплексная гериатрическая оценка, титрация доз лекарственных средств, коррекция терапии по результатам лабораторных исследований.

Визиты 2а, 3а

Этот период составляет 1 день.

На визитах будут выполнены оценка серьезных и несерьезных нежелательных явлений, которые могут возникнуть в течение этого периода, коррекция терапии по результатам лабораторных исследований, консультации по профилактике повторных переломов, падений, организации быта, лечебной физкультуре.

Визит 3

Этот период составляет 1 день.

На визитах будут выполнены оценка серьезных и несерьезных нежелательных явлений, которые могут возникнуть в течение этого периода.

Визит 4

На визите будут выполнены тест равновесия, оценка риска падений, комплексная гериатрическая оценка, лабораторные методы обследования, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, биоимпедансное исследование состава тела, оценка по FRAX, проведение кистевой динамометрии, титрация доз лекарственных средств, коррекция терапии по результатам лабораторных исследований.

Визит 4а.

Этот период составляет 1 день.

На заключительном визите будут выполнены оценка серьезных и несерьезных нежелательных явлений, которые могут возникнуть в течение этого периода, оценена индивидуальная эффективность проводимой терапии, даны рекомендации по дальнейшему наблюдению пациента.

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

- Создание индивидуальной регистрационной карты с учетом демографических данных, результатов лабораторных и инструментальных методов обследования;
- Архивирование результатов биоимпедансного анализа;
- Архивирование результатов костной двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии;
- Архивирование результатов двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии в режиме Total Body;
- Результаты комплексной гериатрической оценки;
- Результаты ЭКГ, ЭХО-КГ, УЗИ БЦА;
- Результаты клинического анализа крови, биохимических и гормональных исследований;
- Результаты осмотра специалистов.

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

13. Критерии включения пациентов.

Мужчины и женщины 65 лет и старше с предшествующими низкоэнергетическими переломами и синдромом СА, подписавшие письменное информированное согласие на участие в исследовании.

14. Критерии исключения пациентов:

1. Возраст менее 65 лет;
2. Инфекционные заболевания (ВИЧ-инфекция), паранеопластический синдром;
3. Гипотиреоз, дефицит витамина В12;
4. Ампутация обеих конечностей (верхних или нижних);
5. Системные аутоиммунные заболевания, системные васкулиты;
6. Пациенты с кардиостимуляторами или другими электронными медицинскими приборами, находящимися внутри тела человека;
7. Прием токсических препаратов, алкоголя не более 3-4 юн. в день (30-10 мл этанола);
8. Хроническая печеночная и почечная недостаточность;
9. Наличие хронического или острого психиатрического заболевания;
10. Отказ от участия в исследовании.

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

1. Отказ от проведения клинической апробации по собственному согласию;
2. Пропуск 2 последовательных визитов в ходе периода наблюдения;
3. Возникновение клинически значимых, острых заболеваний сердечно-сосудистой, нервной, мочеполовой систем, желудочно-кишечного тракта и заболевания крови.

Пациенты имеют право отказаться от продолжения участия в клинической апробации в любое время и по любой причине, включая причины личного характера. Врачи также имеют право исключить пациентов из клинической апробации в случае нарушения протокола или появления критериев для исключения. Врачи должны заполнить раздел отказа от участия в клинической апробации в ИРК с объяснением причины отказа.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

В рамках клинической апробации пациентам будут осуществлены консультативно-диагностические мероприятия в следующем объеме:

Перечень исследований (выполняется всем пациентам, включенным в клиническую апробацию)
Три дня лечения и обследования в амбулаторных условиях (дневной стационар) без питания
Прием (осмотр, консультация) врача-гериатра
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога

Прием (осмотр, консультация) врача-ревматолога
Физикальное обследование
Биохимический анализ крови
Общий клинический анализ крови
Липидный профиль (Общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ТГ)
Общий анализ мочи
Альбумин/креатинин соотношение
Определение уровней паратгормона, ТТГ, витамина D (25(OH)D), остеокальцина, С-концевого телопептида проколлагена 1 типа
ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, рецептор к ИЛ-2, ФНО-альфа
Функциональные тесты
Биоимпедансное исследование состава тела
Комплексная гериатрическая оценка
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме Total Body
ЭКГ
ЭХО-КГ
УЗДГ БЦА

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

Лекарственное обеспечение пациентов будет осуществляться в рамках действующих нормативных документов.

Стандартная доза колекальциферола составит 2000 МЕ для пациентов с исходным нормальным уровнем витамина D в крови. Пациентам с выявленным дефицитом витамин D. колекальциферол водный раствор будет назначен в дозе 7000 МЕ ежедневно внутрь в течение 3 месяцев с дальнейшим контролем уровня витамина D переходом на стандартную поддерживающую дозу 2000 МЕ ежедневно внутрь в течение оставшихся 9 месяцев клинической апробации.

Терипаратид будет назначен в дозе 20 мкг ежедневно подкожно в течение 12 месяцев.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

1. Отсутствие повторных переломов.
2. Отсутствие снижения/или рост показателей минеральной плотности кости и мышечной массы.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Улучшение показателей, характеризующих качество жизни и риска падений пожилых пациентов.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей эффективности.

Оценку эффективности использования комплексного гериатрического подхода по профилактике повторных переломов у пациентов пожилого и старческого возраста с предшествующими низкоэнергетическими переломами планируется провести до декабря 2021

года с помощью стандартизированных методов исследования. Сроки оценки, регистрации, учета и анализа эффективности методики могут составить около 3-4 месяцев после завершения исследования.

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.

Все показатели и результаты будут представлены либо в виде описания количественных признаков, имеющих нормальное или близкое к нормальному распределение, как $(M \pm \sigma)$, где M - выборочная средняя величина, σ - выборочное стандартное отклонение; либо при отличии выборочного распределения от нормального - в виде медианы и интерквартильного интервала ($Me [Q1; Q3]$, где Me - медиана; $Q1-1(25\%)$ квартиль; $Q3-3(75\%)$ квартиль). При оценке значимости различий между двумя группами количественных показателей будет использован критерий Стьюдента для равных и неравных дисперсий (оценку вероятности равенства дисперсий предполагается производить с помощью F-теста); для непараметрических переменных - критерий Манна-Уитни. Для оценки и сравнения показателей между тремя группами будет использован дисперсионный анализ (или критерий Краскелла-Уоллиса) с последующим применением методов множественных сравнений. Для выявления различий между группами по качественным признакам будет использоваться критерий χ^2 . Для оценки силы взаимосвязи параметров для порядковых величин - корреляционный анализ Спирмена (r_s). Риск развития саркопении в зависимости от наличия различных факторов риска оценить при помощи показателя отношение шансов (OR), который рассчитывается на основе таблиц сопряженности. Показатель OR считается аналогом показателя «относительный риск», и показывает отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет при воздействии определенного фактора риска. При OR более 1 считать, что исследуемый фактор повышает риск развития саркопении у пациентов с СД. Планируется рассчитать доверительный интервал для OR по методу Woolf (95% CI), достоверность OR оценивать через Хи-квадрат с поправкой Йетса. При оценке OR для количественных факторов предварительно по общепринятой методике предполагается рассчитать оптимальную точку разделения (TP) с оценкой чувствительности (sensitivity, Se), специфичности (specificity, Sp) и индекса диагностической эффективности (ИДЭ) полученного критерия. Превышение TP считается достаточным основанием для качественной оценки и позволяет разделить пациентов на 2 части: лиц, обладающих и не обладающих оцениваемыми свойствами. Индекс диагностической эффективности (ИДЭ) показывает долю истинных результатов в общем количестве исследований. Критический уровень значимости - менее 0,05.

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.

Основная конечная точка данного исследования - количественные показатели минеральной плотности кости через 12 месяцев относительно исходного уровня. Для доказательства эффективности протокола необходимо набрать 70 пациентов. В 2019 году планируется набор 30 пациентов, в 2020 г - 40 пациентов.

Объем выборки, составляющей 70 обследуемых в группе, является достаточным для обнаружения различий между группой пациентов и группой контроля относительно исходных показателей индекса скелетно-мышечной мускулатуры, предполагая уровень значимости 0.05 и используя двусторонний t-критерий для двух выборок с мощностью 90%.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Затраты на оказание единицы *i*-той услуги (Z_i) определяются по формуле:

$$Z_i = (Z_{от} + Z_{рм} + Z_{ус} + Z_{си} + Z_{ин}) / Q_i, \text{ где}$$

Q_i - планируемое количество (объем) единиц оказания *i*-той государственной услуги,

$Z_{от}$ - планируемые затраты по оплате труда и начислениям на выплаты по оплате труда персонала

$Z_{рм}$ - планируемые затраты на приобретение расходных материалов, связанных с оказанием услуги на основе расходов: из КОСГУ 340 – сырье, материалы, медикаменты, продукты питания, готовая продукция и т.д.; из КОСГУ 310 - учебные пособия, костюмы и т.д.;

$Z_{ус}$ - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой услуг связи, транспорта и прочих услуг рассчитываются на основе расходов: по КОСГУ 221, КОСГУ 222, из КОСГУ 226 - реклама, подписка и др. по решению органа исполнительной власти;

$Z_{си}$ - планируемые затраты на услуги, связанные с оплатой коммунальных услуг, и иные затраты, связанные с использованием имущества на основе затрат:

- на потребление тепловой энергии в размере не менее 50% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на водоснабжение и водоотведение в размере не менее 80% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на потребление электрической энергии в размере не менее 50% от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на потребление газа в размере не менее 50% в случае газового отопления или 100% в иных случаях от общего объема планируемых затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей (из КОСГУ 223);

- на содержание особо ценного движимого имущества из КОСГУ 225 – не менее 70%: техническое обслуживание, ремонт оборудования, настройка инструментов и т.д.);

$Z_{ин}$ - иные планируемые затраты, связанные с оказанием услуги.

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

Перечень	Количество услуг	Продолжительность по времени, мин	Персонал
Консультация эндокринолога первичная	4	60	врач
Консультация эндокринолога повторная	4	60	врач
Консультация гериатра	2	150	врач
Комплексная гериатрическая оценка	2	120	медсестра
Консультация ревматолога первичная	1	30	врач
Консультация невролога первичная	1	30	врач
Консультация офтальмолога первичная	1	30	врач
Консультация кардиолога первичная	1	30	врач
Двухэнергетическая рентгеновская	2	30	врач

абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и лучевой кости			
Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия в режиме Total Body	2	30	врач
Биоимпедансное исследование состава тела	2	60	врач
ЭКГ	2	15	медсестра
ЭХО-КГ	2	30	врач
УЗДГ БЦА	2	30	врач
Забор крови	4	15	медсестра
АСТ	2		
АЛТ	2		
ГГТ	2		
Глюкоза	2		
КФК	2		
Креатинин	2		
Мочевина	2		
Мочевая кислота	2		
Калий	2		
Натрий	2		
Общий белок	2		
Билирубин общий	2		
Альбумин	2		
Общий холестерин	2		
ХС-ЛПВП	2		
ХС-ЛПНП	2		
Триглицериды	2		
Гликированный гемоглобин	2		
ТТГ			
Витамин D (25(ОН) витамин D	3		
Паратгормон	2		
Кальций общий, фосфор неорганический, щелочная фосфатаза	2		
С-концевой телопептид коллагена 1 типа (Стх)	2		
Н- концевой телопептид коллагена 1 типа (P1NP)	2		
Остеокальцин	2		
Общий анализ мочи	2		
Альбумин и креатинин в моче	2		
Иммунореактивный инсулин, С-пептид	2		
ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, рецептор к ИЛ-2, ФНО-альфа	2		

Салфетки спиртовые	10		
Электроды для биоимпедансного анализатора	20 шт.		
Кистевой Динамометр	2		
Ростомер	1		
Весы	1		
Перчатки	10		
Анализатор гликозилированного гемоглобина и микроальбумина/креатинина	1		
Шприцы 0,5 мл	10		
Вакутейнер для забора крови	30		
Вакуумные пробирки для исследования сыворотки с активатором свертывания	30		
Вакуумные пробирки для исследований цельной крови с антикоагулянтом (ЭДТА)	20		
Вакуумные пробирки для исследования плазмы	20		
Наконечники многофункциональные 1-200 мкл	90		
Пипетка Пастера	10		
Маски	10		
Шприцы/вакутейнеры	10		
Пробирки типа Эппендорф 2,0 мл	30		
Бумага	2 уп.		
Контейнеры для забора мочи	2		

Применение лекарственных препаратов

Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Ед. измерения	Коэффициент частоты использования
Колекальциферол капли для приема внутрь, 15000 МЕ/мл, 15 мл - флакон-капельницы № 22	7 000	630000	МЕ	0,5
Колекальциферол капли для приема внутрь, 15000 МЕ/мл, 15 мл - флакон-капельницы №75	2 000	540000	МЕ	0,5

Терипаратид, раствор для подкожного введения, 250 мкг/мл, 2,4 мл - шприц-ручки № 13	20	7200	мкг	1,0
---	----	------	-----	-----

По предварительному расчету нормативов финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет: 510 720,0 руб. Планируемое количество случаев апробации – 70, в том числе в 2019г – 30 на сумму 15 321 600,0 руб., в 2020 г – 40 на сумму 20 428 800,0 руб.

Прямые расходы:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту
- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи
- иные затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи –
Амбулаторное наблюдение включает в себя: консультации специалистов 2 шт., лабораторные и диагностические исследования.

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	32 580,00
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	383 400,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	9 620,00
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)	85 120,00
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	13 032,00
ИТОГО:	510 720,00

Ректор
ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России
Академик РАН



С.А. Лукьянов