

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

по протоколу клинической апробации для рассмотрения на заседании
Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации
по вопросам клинической апробации методов профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации (далее – Экспертный совет)

дата _____

Ф.И.О. члена Экспертного совета: _____

Подпись _____

Наличие (отсутствие) конфликта интересов да: нет:

№ №	Показатель		комментарии
1.	Регистрационный номер протокола клинической апробации		
2.	Разработчик	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	«Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы»	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	53	
6.	Срок проведения клинической апробации	2023 – 2025 гг. в 2023 году - 13 пациентов в 2024 году - 25 пациентов в 2025 году - 15 пациентов	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	18 600 руб.	
8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u>			
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета		

ОПРОСНЫЙ ЛИСТ

**по протоколу клинической апробации для рассмотрения на заседании
Экспертного совета Министерства здравоохранения Российской Федерации
по вопросам клинической апробации методов профилактики, диагностики,
лечения и реабилитации (далее – Экспертный совет)**

дата _____

Ф.И.О. члена Экспертного совета: _____

Подпись _____

Наличие (отсутствие) конфликта интересов да: нет:

№ №	Показатель		комментарии
1.	Регистрационный номер протокола клинической апробации		
2.	Разработчик	ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России	
3.	Название метода клинической апробации	«Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы»	
4.	Профиль медицинской помощи	Эндокринология	
5.	Общее число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клин. апробации	53	
6.	Срок проведения клинической апробации	2023 – 2025 гг. в 2023 году - 13 пациентов в 2024 году - 25 пациентов в 2025 году - 15 пациентов	
7.	Стоимость оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту	18 600 руб.	
8. Экспертное мнение – <u>ненужное зачеркнуть</u>			
8.1	Разрешение на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации	Поддержать	Отклонить
8.2	Оценка финансовых затрат на оказание медицинской помощи по протоколу клинической апробации	Согласовать заявленную стоимость	Не согласовать заявленную стоимость
9	Подпись члена Экспертного совета		

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	ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" Минздрава России
2.	Адрес места нахождения организации	117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова д.11
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	(499) 124 43 00 Факс (495) 718 05 22 E-mail: nmic.endo@endocrincentr.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	53

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 28 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 18 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации



Директор ФГБУ "НМИЦ эндокринологии"
Минздрава России, член-корр. РАН Н.Г. Мокрышева

(должность, ф. и. о., подпись)

2022 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).

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

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

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, 11, Москва, 117292.

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

Член-корр. РАН Мокрышева Наталья Георгиевна — Директор ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России,

Академик РАН Мельниченко Галина Афанасьевна — Заместитель директора Центра по научной работе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Гипопаратиреоз – эндокринное заболевание, характеризующееся сниженной продукцией паратиреоидного гормона (ПТГ) околощитовидными железами (ОЩЖ), что сопровождается нарушениями фосфорно-кальциевого обмена. На сегодняшний день распространенность хронического гипопаратиреоза по данным зарубежных исследований составляет от 23-46 случаев на 100 000 населения с преобладанием послеоперационного гипопаратиреоза (63-91%).

Стандартной терапией гипопаратиреоза является назначение метаболитов/аналогов витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) и препаратов кальция (преимущественно карбоната кальция) [1]. Для больных с гипопаратиреозом, также, как и для общей популяции, в большинстве случаев характерно наличие недостатка или дефицита 25(ОН) витамина D, в связи с чем для его коррекции используются нативные формы витамина D (колекальциферол) [1,2].

В соответствии с Российскими федеральными клиническими рекомендациями по лечению гипопаратиреоза, целями терапии данного заболевания являются поддержание низко-нормального уровня кальциемии (2,1–2,3 ммоль/л), нормофосфатемии и нормокальциурии (не более 6,25 ммоль/сут для женщин и не более 7,5 ммоль/сут для мужчин) [1,3,4]. Достижение целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена — важный критерий компенсации заболевания, необходимый для профилактики краткосрочных и долгосрочных осложнений. Гиперфосфатемия, повышение кальций-фосфорного соотношения, а также частые эпизоды гиперкальциемий (1–3 эпизода в год) вследствие хронической передозировки препаратами кальция и витамина D ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых и инфекционных заболеваний, почечной патологии и смертности у пациентов с гипопаратиреозом [5]. В то же время гипокальциемия выступала неблагоприятным фактором в отношении кардиоваскулярных осложнений [5]. Критерии «неадекватного контроля» над

гипопаратиреозом на сегодняшний день не установлены. Однако обсуждается влияние различных параметров на осложненное течение заболевания, в частности: высоких дозировок препаратов кальция (более 2500 мг/сут) и активных метаболитов/аналогов витамина D (более 1,5 мкг/сут кальцитриола или более 3,0 мкг/сут альфакальцидола); активной симптоматики гипокальциемии (судороги, парестезии и др.), несмотря на проводимое лечение; факторов риска и/или осложнений заболевания, таких как гиперкальциурия, нефролитиаз/нефрокальциноз, хроническая болезнь почек 4-й и 5-й стадий [6].

В соответствии с клиническими рекомендациями контроль показателей фосфорно-кальциевого обмена при подборе терапии должен проводиться до нескольких раз в неделю и не реже 1 раза в 3–6 мес при условии стабильного течения заболевания [1]. Тем не менее подобная кратность лабораторных методов обследования в ряде случаев остается недостаточной. При недостаточно частом лабораторном контроле могут быть пропущены значимые факторы риска развития осложнений (эпизоды гипо-/гиперкальциемии, гиперфосфатемии), что ухудшает долгосрочный прогноз для данной когорты больных. В рутинной практике в основном используется измерение уровня кальция только в ранние утренние часы. Утренние показатели не всегда отражают истинную картину по кальциемии в течение дня, что прежде всего связано с различной фармакокинетикой лекарственных средств, используемых в терапии гипопаратиреоза. Особенно это актуально для пациентов с сохранением специфических жалоб, несмотря на достижение целевых значений кальция сыворотки крови при традиционном измерении утром. В этом случае более адекватным методом оценки может выступать суточный профиль кальциемии. Преимуществом данного метода является возможность оценки уровня кальция в течение дня, что необходимо для правильного распределения препаратов с учетом различной фармакокинетики для поддержания более сглаженного беспикового профиля кальциемии, а также активное выявление эпизодов как гипо-, так и гиперкальциемий, имеющих решающее значение для профилактики осложнений

заболевания [7].

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

Внедрение метода суточной оценки кальциемии у пациента с хроническим гипопаратиреозом в клиническую практику позволит снизить риск прогрессирования осложнений, ассоциированных с частыми эпизодами гипо- и гиперкальциемии и соответственно уменьшить частоту госпитализаций в специализированные эндокринологические стационары вследствие данных нарушений, а также позволит правильно распределить препараты кальция и витамина D в течение дня для поддержания более сглаженного беспикового профиля кальциемии, максимально приближенного к физиологическому.

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

На сегодняшний день в рутинной клинической практике для оценки степени достижения целевых показателей фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с гипопаратиреозом на фоне лечения используется измерение уровня кальция только в ранние утренние часы. Утренние показатели не всегда отражают истинную картину кальциемии в течение суток, что прежде всего связано с различной фармакокинетикой лекарственных средств, используемых в терапии хронического гипопаратиреоза.

Суточные профили кальциемии использовались в исследованиях на здоровых добровольцах. Ковалева Е.В. и соавт. продемонстрировали, что суточный профиль кальциемии различается у здоровых лиц в зависимости от обеспеченности 25(ОН)витамином D (более стабильный профиль с отсутствием ночных гипокальциемий при достижении 25(ОН)D>30 нг/мл) [8,9]. Для достижения и поддержания нормального уровня 25(ОН) витамина D используется терапия колекальциферолом [10,11], что позволяет реализовать внескелетные «неклассические» эффекты витамина D, а также обеспечить более стойкие показатели кальциемии [1]. Также в исследовании Ковалевой Е.В. и соавт. была выявлена циркадианность суточного профиля кальциемии с наличием

максимальных (09:40–17:40) и минимальных (23:40–07:40) значений в течение суток. Данные результаты были сопоставимы с имеющимися зарубежными исследованиями. Peter Ridefelt и соавт. в своей работе изучал суточный профиль кальция крови в зависимости от наличия/отсутствия ночного сна: при нормальном ночном сне уровень кальция сыворотки крови начинает постепенно снижаться после 23:00, достигая минимума в 06:00–08:00, максимальные концентрации кальция были отмечены в полуденные часы. При дневном сне испытуемых, профиль кальция демонстрировал ту же тенденцию, что и при ночном сне – снижение уровня кальция после засыпания, вне зависимости от времени [12].

В литературе описано использование метода определения суточной кальциемии в отношении популяции пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Суточный профиль кальциемии с измерением уровня кальция каждые 4 часа оценивался при исследовании фармакокинетики и фармакодинамики, а также эффективности рекомбинантного ПТГ (1-34) в режиме моно- и двукратных инъекций у пациентов с данной эндокринопатией [13]. При этом было показано, что именно при режиме двукратных инъекций достигается более стабильные показатели кальциемии в течение суток. Однако данный препарат не зарегистрирован для стандартной терапии хронического гипопаратиреоза на территории Российской Федерации. Он может использоваться только в отдельных случаях, off-label, по решению врачебной комиссии специализированного центра 3 уровня.

Ковалевой Е.В. и соавт. была описана серия клинических случаев с чередованием эпизодов как гипер-, так и гипокальциемии в пределах одного дня у пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом на фоне стандартного лечения препаратами кальция и аналогами витамина D [7]. Было показано, что несмотря на нормальные показатели в утренние часы, у пациентов развивалась выраженная гиперкальциемия в течение суток, что в отсутствие адекватного контроля могло бы привести к серьезным осложнениям заболевания.

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

Потенциальные риски апробируемого метода могут обусловлены непосредственно забором венозной крови в течение суток. Данная манипуляция связана с дискомфортом и возможными болевыми ощущениями в месте пункции. Кроме того, могут возникнуть такие осложнения как:

- появление подкожной гематомы (кровоизлияния) в месте пункции;
- воспаление мягких тканей в месте пункции в результате инфицирования;
- развитие локального флебита (воспаления участка вены) в месте венепункции;
- повреждение нерва в результате его укола или сдавливания образовавшейся гематомой;
- в зависимости от индивидуальных особенностей могут возникать головокружения, обмороки.

С целью предупреждения гнойных осложнений необходимо выполнять инъекции стерильными шприцами и иглами, использовать антисептические и дезинфицирующие средства для обработки рук, мест предполагаемой инъекции. Тщательная подготовка мест инъекции снижает вероятность инфицирования. Использование стерильной фиксирующей повязки после выполнения забора крови предотвращает попадание микроорганизмов под кожу.

Избежать возникновения гематомы можно, если после введения иглы произвести контроль ее положения, что позволяет избежать прокола задней стенки сосуда. Во избежание поломки иглы следует оставлять снаружи не менее 1/3 ее длины, обеспечить фиксацию иглы и места инъекции.

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. Ковалева Е.В., Еремкина А.К., Крупинова Ю.А., Мирная С.С., Ким И.В., Кузнецов Н.С., Андреева Е.Н., Каронова Т.Л., Крюкова И.В., Мудунов А.М., Слепцов И.В., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. Д.И.И. Обзор клинических рекомендаций по гипопаратиреозу // Проблемы Эндокринологии. 2021. Vol. 67, № 4. P. 68–83. (Импакт-фактор 0,642).
2. Streeten E.A. et al. Hypoparathyroidism: Less Severe Hypocalcemia With Treatment With Vitamin D2 Compared With Calcitriol. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2017. Vol. 102, № 5. P. 1505–1510. (Импакт-фактор 5,958).
3. Rathod A. et al. Association of urinary calcium excretion with serum calcium and vitamin D levels. // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015. Vol. 10, № 3. P. 452–462. (Импакт-фактор 8,237).
4. Steen MD, O., Clase MB MSC, C., & Don-Wauchope MB.Bch MD A. Corrected Calcium Formula in Routine Clinical Use Does Not Accurately Reflect Ionized Calcium in Hospital Patients // Can. J. Gen. Intern. Med. P. 11(3). (Импакт-фактор 5,128).
5. Underbjerg L., Sikjaer T., Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study // J. Bone Miner. Res. 2018. Vol. 33, № 5. P. 822–831. (Импакт-фактор 6,741).
6. Hamdy N.A.T. et al. Burden of illness in patients with chronic hypoparathyroidism not adequately controlled with conventional therapy: a Belgium and the Netherlands survey // J. Endocrinol. Invest. 2021. Vol. 44, № 7. P. 1437–1446. (Импакт-фактор 4,256).
7. Ковалева Е.В., Еремкина А.К. М.Н.Г. Суточный профиль как диагностический инструмент выявления гипо- и гиперкальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом. Серия клинических случаев // Ожирение и метаболизм. 2021. Vol. Т.18, № №2. P. 175–179. (Импакт-фактор

1,385).

8. Ковалева Е.В., Айнетдинова А.Р., Еремкина А.К. М.Н.Г. Влияние дефицита/недостаточности витамина D на циркадианный ритм кальция крови // Ожирение и метаболизм. 2020. Vol. 17, № 3. P. 283–291. (Импакт-фактор 1,385).
9. Kovaleva Elena, Anna Eremkina, Alina Aynetdinova N.M. Deficiency or insufficiency of vitamin D and the frequency of hypocalcemia episodes and the circadian rhythm of serum calcium level // Endocr. Abstr. 2021. P. 73 EP22. (Импакт-фактор -).
10. Клинические Рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов По Диагностике, Лечению И Профилактике Дефицита Витамина D У Взрослых // Проблемы Эндокринологии. 2016. Vol. 62, № 4. (Импакт-фактор 0,642).
11. Pigarova E.A., Petrushkina A.A. Неклассические Эффекты Витамина D // Остеопороз И Остеопатии. 2017. Vol. 20, № 3. P. 90–101. (Импакт-фактор 0,686).
12. Ridefelt P., Axelsson J., Larsson A. Diurnal variability of total calcium during normal sleep and after an acute shift of sleep. // Clin. Chem. Lab. Med. Germany, 2012. Vol. 50, № 1. P. 147–151. (Импакт-фактор 3,595).
13. Winer K.K. et al. A Randomized, Cross-Over Trial of Once-Daily Versus Twice-Daily Parathyroid Hormone 1–34 in Treatment of Hypoparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998. Vol. 83, № 10. P. 3480–3486. (Импакт-фактор 4,85).

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Настоящее исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, разрешением локально-этического комитета (ЛЭК), стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice; GCP) и другими необходимым нормативными требованиями. Включение пациентов в протокол клинической апробации будет возможно только после подписания ими добровольного информированного согласия.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель исследования: подтверждение клинико-экономической эффективности практического применения разработанного и ранее не применявшегося метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом.

Задачи:

1. сравнить безопасность метода суточной оценки кальциемии и метода сравнения (однократное утреннее измерение кальциемии) у пациентов с хроническим гипопаратиреозом;
2. сравнить клиническую эффективность метода суточной оценки кальциемии и метода сравнения (однократное утреннее измерение кальциемии) у пациентов с хроническим гипопаратиреозом;
3. сравнить клинико-экономическую эффективность метода суточной оценки кальциемии и метода сравнения (однократное утреннее измерение кальциемии) у пациентов с хроническим гипопаратиреозом.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Перед проведением настоящей апробации был выполнен анализ литературных данных, который позволил определить круг изучаемых параметров, действующих на них факторов, а также необходимые для выполнения клинической апробации методы диагностики и лечения.

В ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ проведено исследование в рамках гранта РФФИ №19-315-90039, при котором проводилась оценка суточных профилей кальциемии у пациентов с хроническим послеоперационным гипопаратиреозом и группы здорового контроля. По полученным результатам было показано, что проведение суточного профиля кальциемии позволяет выявить эпизоды выраженной гиперкальциемии на фоне передозировки

лекарственными препаратами, возникающие в течение дня и, таким образом, не фиксируемые при рутинном однократном утреннем измерении кальция крови.

В том же исследовании на здоровых добровольцах было показано снижение вариабельности суточного профиля кальциемии при достижении уровня 25(ОН)витамина D более 30 нг/мл (коэффициенты вариации: кальций общий до/после - 4,9% / 3,3%, альбумин-скорректированный кальций до/после - 5,1% / 3,5%). Таким образом, отмечено, что компенсация дефицита/недостаточности витамина D снижает вариабельность суточного профиля кальциемии.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные исследуемые параметры:

1. Кальций общий сыворотки крови, альбумин сыворотки крови (12 измерений в течение суток с интервалом в 2 часа);
2. Фосфор сыворотки крови (1 измерение в ранние утренние часы);
3. Креатинин сыворотки крови (1 измерение в ранние утренние часы);

Дополнительные исследуемые параметры:

1. 25(ОН)витамин D (1 измерение в ранние утренние часы).

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

Сравнительное исследование с контрольной группой.

Расписание процедур

	Этап 1	Этап 2	Этап 3
Оценка соответствия критериям включения/не включения	+		
Подписание информированного согласия	+		
Биохимический анализ крови (кальций общий,		+	

альбумин, фосфор), 25(OH) витамин D			
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога	+	+	
Графическая визуализация и анализ суточного профиля кальциемии		+	
Анализ полученных данных			+

В протокол клинической апробации планируется включить 53 пациента с хроническим гипопаратиреозом (код по МКБ-10: E89.2, E20.0, E20.8), которым будет проведена оценка суточного профиля кальциемии. В качестве группы сравнения будут использоваться ретроспективные данные кальциемии в ранние утренние часы, полученные у тех же пациентов в рамках стандарта оказания медицинской помощи при данном заболевании (n=53).

БЛОК-СХЕМА КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Этап 1. Скрининг пациентов для включения в клиническую апробацию, формирование исследуемой группы и группы контроля

- Создание выборки пациентов с хроническим гипопаратиреозом в соответствии с критериями включения и не включения.
- Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога, подписание добровольного информированного согласия пациента.

Контрольная группа А (n=53)

Исследуемая группа В (n=53)

Этап 2. Госпитальный. Лабораторное обследование группы контроля (за счет ОМС)

- Лабораторная диагностика: биохимический анализ крови.
- Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога.

Этап 2. Госпитальный. Лабораторное обследование исследуемой группы

- Лабораторная диагностика: биохимический анализ крови, оценка уровня 25(OH)витамина D.
- Проведение суточного профиля кальциемии.
- Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога

Этап 3. Анализ полученных данных

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению

Измерение уровня кальция общего, альбумина будет проводиться каждые 2 часа в течение суток, фосфора и креатинина - однократно в ранние утренние часы. Образцы сыворотки крови будут получены из периферического внутривенного доступа: в дневное время анализ планируется сразу после их забора, в ночное время – сначала образцы крови будут центрифугироваться (3500 оборотов, 15 мин), с последующим хранением в холодильной камере при температуре от +2°C до +8°C, анализ будет проводиться на следующее утро. Для исключения ложно заниженных и ложно завышенных показателей кальция крови будет производиться перерасчет концентрации общего кальция с поправкой на уровень альбумина крови по формуле: альбумин-скорректированный кальций плазмы (ммоль/л) = измеренный уровень общего кальция плазмы (ммоль/л) + 0.02 x (40 - измеренный уровень альбумина плазмы (г/л)). Исследование 25(ОН)витамина D будет выполнено в ранние утренние часы.

Для исключения влияния режима питания на профиль кальциемии, все пациенты будут получать одинаковый стол (№15) с сопоставимым содержанием кальций-содержащих продуктов. Дополнительные приемы пищи планируется исключать. Всем пациентам будет предложено ведение дневника приема лекарственных препаратов (прием препаратов в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями по хроническому гипопаратиреозу).

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

Общая продолжительность наблюдения каждого пациента составит 1 к/д. Запланированный срок исследования – 2023-2025 гг.

Первый этап (Амбулаторный. Скрининг пациентов для включения в клиническую апробацию, формирование исследуемой группы (n=53) и контрольной группы (n=53) занимает 1 день на одного пациента.

Проводится очная (на приеме) или заочная (по присланным мед. документам) оценка соответствия критериям включения/исключения пациентов (n=53) с хроническим гипопаратиреозом. Амбулаторная консультация, подписание информированного согласия у пациентов (всего 53 пациента).

Второй этап (Госпитальный. Лабораторное обследование, графическое отображение и анализ суточного профиля кальциемии, разработка рекомендаций по распределению принимаемых препаратов в течение суток) занимает 1 к/д.

Госпитализация пациента из исследуемой группы (n=53) проводится после прохождения первого амбулаторного этапа.

Третий этап (Анализ полученных данных).

На выполнение третьего этапа исследователям отводится три календарных месяца (120 дней) после завершения обследования всех пациентов. Будет проведен анализ полученных данных, оценка эффективности и безопасности метода суточной кальциемии.

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 пункте 12.1 настоящего протокола.

Все параметры, указанные в пункте 12.1 настоящего протокола, будут внесены в медицинскую документацию пациента.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

- Подписание информированного согласия на участие в протоколе

клинической апробации;

- Способность участвовать в процедурах Протокола;
- Пациенты старше 18 лет, обоих полов;
- Наличие хронического гипопаратиреоза (длительностью более 6 месяцев).

Коды по МКБ-10: E89.2, E20.0, E20.8.

14. Критерии не включения пациентов

- Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания;
- Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту;
- Лица, страдающих психическими расстройствами;
- Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста;
- Прием препаратов, влияющий на фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм витамина D (глюкокортикостероиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, орлистат, противоэпилептические препараты, антидепрессанты (флуоксетин), противомикробные средства (макролиды, тетрациклины, изониазид, рифампин, примахин), химиотерапия (циклофосфамид, тамоксифен, паклитаксел, ифосфамид, иринотекан, этопозид, цисплатин), иммуносупрессанты (циклоспорин А, такролимус, сиролимус), антагониста гистаминовых рецепторов; антирезорбтивных препаратов (бисфосфонатов, деносумаба), препаратов рекомбинантного паратиреоидного гормона (терипаратид);
- Наличие гранулематозных заболеваний (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз);
- Наличие заболеваний или состояний, приведших к синдрому мальабсорбции;

- Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м²;
- Иммобилизация, миеломная болезнь;
- Аллергия на препараты витамина D;
- Тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, печеночной и почечной недостаточности).

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации:

- Нарушение пациентом протокола исследования, несоблюдение рекомендаций и графика консультаций.
- Отказ от проведения клинической апробации по собственному желанию.
- Возникновение клинически значимых, острых заболеваний, препятствующих выполнению плана КА.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Профиль: Эндокринология

Форма: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно и амбулаторно (возможно с привлечением телемедицинских услуг).

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
ЭТАП 1. Скрининг пациентов, формирование исследуемой группы				
1.1.	B01.058.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1	Определение соответствию критериям включения/не включения
ЭТАП 2. Госпитальный. Лабораторное обследование.				
2.1	B01.058.002	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный	1	Анализ суточного профиля кальциемии, формирование рекомендаций

№	Код МУ	Наименование медицинской услуги (МУ)	Кратность применения	Цель назначения
ЭТАП 1. Скрининг пациентов, формирование исследуемой группы				
2.2	A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	12	Проведение суточного профиля кальциемии
2.3	A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	12	Проведение суточного профиля кальциемии
2.4	A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	1	Проведение суточного профиля кальциемии
2.5	A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	Проведение суточного профиля кальциемии
2.6	A09.05.235	Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови	1	Проведение суточного профиля кальциемии
2.7	-	1 койко-день в четырехместной палате	1	Проведение суточного профиля кальциемии

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения; наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; перечень используемых биологических материалов; наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека; и иное.

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
ЭТАП 1. Скрининг пациентов, формирование исследуемой группы									
1.1	Альфакальцидол		Пероральный	1,0	2	1	2,0	мкг	Стандартная терапия гипопаратиреоза

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
ЭТАП 1. Скрининг пациентов, формирование исследуемой группы									
1.2	Кальцитриол		Пероральный	0,5	2	1	1,0	мкг	Стандартная терапия гипопаратиреоза
1.3	Кальция карбонат+Колекальциферол		Пероральный	1000,0 + 500,0	2	1	2000,0 + 1000,0	мг + МЕ	Стандартная терапия гипопаратиреоза
1.4	Колекальциферол		Пероральный	1000,0	1	1	1000,0	МЕ	Терапия гипопаратиреоза, лечение дефицита/недостаточности витамина D
ЭТАП 2. Госпитальный. Лабораторное обследование.									
2.1	Альфакальцидол		Пероральный	1,0	2	1	2,0	мкг	Стандартная терапия гипопаратиреоза
2.2	Кальцитриол		Пероральный	0,5	2	1	1,0	мкг	Стандартная терапия гипопаратиреоза
2.3	Кальция карбонат+Колекальциферол		Пероральный	1000,0 + 500,0	2	1	2000,0 + 1000,0	мг + МЕ	Стандартная терапия

№	Международное непатентованное наименование/группировочное (химическое) наименование	Дозировка (при необходимости)	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Продолжительность приема	Средняя курсовая доза	Единицы измерения дозы	Обоснование назначения
ЭТАП 1. Скрининг пациентов, формирование исследуемой группы									
									гипопаратиреоза
2.4	Колекальциферол		Пероральный	1000,0	1	1	1000,0	МЕ	Терапия гипопаратиреоза, лечение сопутствующего дефицита/недостаточности витамина D

VII. Оценка эффективности

19. Показатель эффективности

<i>Наименование первичного критерия эффективности</i>
<p>Увеличение выявляемости отклонений сывороточной концентрации кальция от целевых значений (2,1-2,3 ммоль/л) у пациентов с хроническим гипопаратиреозом на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D при помощи суточной оценки кальциемии на 30% и более по сравнению с рутинным однократным измерением в ранние утренние часы.</p> <p>При рутинном однократном измерении кальциемии в ранние утренние часы ожидается отклонение от целевого диапазона (2,1-2,3 ммоль/л) у 50% пациентов, при помощи метода суточной оценки кальциемии – у 80% пациентов.</p>

Оценка первичного критерия эффективности будет проводиться следующим образом: в группе контроля будет посчитана доля пациентов с отклонением кальциемии от целевых значений по данным, полученным только в утренней точке. В группе исследования будет посчитана доля пациентов с отклонением кальциемии от целевых значений, измеренным в течение дня.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

<i>№</i>	<i>Наименование вторичного критерия эффективности</i>
1	Уменьшение частоты отклонений сывороточной концентрации кальция от целевых значений (2,1-2,3 ммоль/л) у пациентов с хроническим гипопаратиреозом на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D с нормальным уровнем 25(ОН) витамина D в сыворотке крови.
2	Снижение вариабельности суточного профиля кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D при достижении уровня 25(ОН)витамина D более 30 нг/мл (75 нмоль/л)

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

<i>№</i>	<i>Показатель эффективности</i>	<i>Методы оценки</i>	<i>Сроки оценки</i>
1	Увеличение выявляемости отклонений сывороточной концентрации кальция от целевых значений (2,1-2,3 ммоль/л) у пациентов с	Оценка уровня общего и альбумин-скорректированного кальция согласно нормам лаборатории	Через 1 к/д после КА

	<p>хроническим гипопаратиреозом на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D при помощи суточной оценки кальциемии на 30% и более по сравнению с рутинным однократным измерением в ранние утренние часы. При рутинном однократном измерении кальциемии в ранние утренние часы ожидается отклонение от целевого диапазона (2,1-2,3 ммоль/л) у 50% пациентов, при</p>		
--	--	--	--

	помощи метода суточной оценки кальциемии – у 80% пациентов.		
2	Уменьшение частоты отклонений сывороточной концентрации кальция от целевых значений (2,1-2,3 ммоль/л) у пациентов с хроническим гипопаратиреозом с нормальным уровнем 25(ОН) витамина D в сыворотке крови.	Оценка уровня общего, альбумин- скорректированного кальция и 25(ОН) витамина D согласно нормам лаборатории	Через 1 к/д после КА
3	Снижение вариабельности суточного профиля кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом при достижении уровня	Оценка уровня общего, альбумин- скорректированного кальция и 25(ОН)D согласно нормам лаборатории	Через 1 к/д после КА

	25(ОН)витамина D более 30 нг/мл (75 нмоль/л)		
--	--	--	--

VIII. Статистика

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

Методы статистического анализа данных: статистический анализ будет проводиться в программном пакете Statistica 13.0. Описательная статистика количественных признаков будет представлена медианами и квартилями (в формате Me [Q1; Q3]), а также средними, минимальными и максимальными значениями M (min; max), качественных – абсолютными и относительными частотами (в формате n (%)). Для сравнения двух независимых групп по количественным признакам будет использован критерий Манна-Уитни (U-тест), для сравнения двух зависимых групп – критерий Вилкоксона. Частоты бинарных признаков будут сравнивать с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) для независимых групп и с помощью критерия Мак-Немара для зависимых. ДИ для частот будет рассчитываться методом Клоппера-Пирсона. Для оценки вариабельности профиля кальциемии в течение суток будет проводиться анализ разброса показателей по общему и альбумин-скорректированному кальцию сыворотки крови при различных уровнях 25(ОН)витамина D ($< / \geq 30$ нг/мл (75 нмоль/л) с использованием стандартного отклонения (SD) и коэффициента вариации.

Промежуточный анализ данных проводиться не будет.

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.

Расчет минимально необходимых объемов групп выполнен на основании следующих параметров:

1. Основной (первичный) критерий оценки эффекта – увеличение выявляемости отклонений сывороточной концентрации кальция от целевых значений у пациентов с хроническим гипопаратиреозом.
2. Проверяется гипотеза превосходства метода суточного профиля кальция для выявления отклонений в течение суток отклонений значений кальция от целевого диапазона над стандартным определением сывороточной концентрации кальция утром.
3. Статистическая мощность – 90%;
4. Уровень статистической значимости – 5%;
5. Ожидаемая величина критерия оценки эффекта в контрольной группе – 50%;
6. Ожидаемая клинически значимая величина критерия оценки эффекта в исследуемой группе В – 80%;
7. Предельная доля выбывания пациентов – 10%.

Учитывая вышеприведенные критерии требуется включение в исследование 106 пациентов. Однако, пациентами для группы контроля и группы КА будут выступать одни и те же пациенты.

Число пациентов, которых необходимо включить в группу сравнения (контрольную группу) - 53 и в группу КА – 53.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Помимо прямых расходов также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание и т.д.) для осуществления необходимых манипуляций, с работой

вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА будут определены по формуле:

$$N_{\text{общ}} = N_{\text{п}} + N_{\text{св}}$$

где:

$N_{\text{п}}$ - финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;

$N_{\text{св}}$ - финансовые затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к финансовым затратам, непосредственно связанным с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА, и к финансовым затратам на содержание имущества;

$N_{\text{общ}}$ - финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА.

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

а) перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения);

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
1. Скрининг пациентов, формирование исследуемой группы						
1.1	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	2500,00	1	1	2500,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2. Госпитальный. Лабораторное обследование.						

№	Наименование медицинской услуги (МУ)	Стоимость МУ	Кратность применения	Усредненный показатель частота предоставления	Затраты на МУ, руб.	Источник сведений о стоимости
2.1	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога повторный	2500,00	1	1	2500,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.2	Исследование уровня общего кальция в крови	300,00	12	1	3600,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.3	Исследование уровня альбумина в крови	300,00	12	1	3600,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.4	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	300,00	1	1	300,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.5	Исследование уровня креатинина в крови	300,00	1	1	300,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.6	Исследование уровня 25-ОН витамина Д в крови	2800,00	1	1	2800,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России
2.7	1 койко-день в четырехместной палате	3000,00	1	1	3000,00	Прейскурант ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

б) перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке;

№	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Стоимость 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частоты предоставления	Затраты на лекарственный препарат, руб.	Источник сведений о стоимости
1	Альфакальцидол	35,12	4	140,5	0,8	112,4	Государственный реестр предельных отпускных цен
2	Кальцитриол	31,15	4	124,6	0,2	24,92	Государственный реестр предельных отпускных цен
3	Кальция карбонат+Колекальциферол	53,6	4	214,4	1,0	214,4	Регистр лекарственных средств России
4	Колекальциферол	0,84	2	1,68	0,5	0,84	Государственный реестр предельных отпускных цен

в) перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке – нет.

г) перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) – нет.

д) виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное – нет.

Основная стоимость метода клинической апробации складывается из стоимости препаратов и заработной платы высококлассных специалистов.

Стоимость апробации метода в одном случае составляет 18,6 тыс. руб.

Планируемое количество случаев апробации – 53 пациента.

Общая стоимость апробации составит 985,8 тыс. руб., в том числе

в 2023 году — 13 пациентов на сумму 241,8 тыс. руб.,

в 2024 году — 25 пациентов на сумму 465,0 тыс. руб.,

в 2025 году — 15 пациентов на сумму 279,0 тыс. руб.,

Таким образом, исходя из количества участников клинической апробации (53 пациента) и стоимости затрат на одного пациента общая стоимость **финансовых затрат составит – 985,8 тыс. руб.**

Расчет стоимости одного пациента по протоколу клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения или реабилитации.

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	8,5
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, потребляемого (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	6,2

Приложение к протоколу клинической апробации:

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

Индивидуальная регистрационная карта

«Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы».

Главный исследователь: Мокрышева Н.Г.

Инициалы пациента	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Номер пациента	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>
Скрининговый номер	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		

Инструкции по заполнению ИРК

Основное

Заполните ИРК с использованием черной шариковой ручки и убедитесь, что все записи являются полными и разборчивыми.

Избегайте использования аббревиатур и сокращений.

ИРК должна быть заполнена как можно быстрее после запланированного визита.

Не используйте идентификаторы в любом месте ИРК, такие как имя, номер больничного т.д., для того, чтобы сохранить конфиденциальность. Убедитесь, что информация заголовка (инициалы т.е. субъекта и идентификационный номер) заполняется последовательно в ИРК.

Каждая страница ИРК должен быть подписана и датирована лицом, заполняющим форму.

«Заполнено: Имя» внизу каждой страницы должно быть четкой и ИРК должны быть заполнены только лицами, уполномоченными для заполнения ИРК.

Убедитесь, что все поля заполнены на каждой странице:

- Если тест не выполнен поставьте НВ в соответствующем поле
- Если информация не известна поставьте НИ в соответствующем поле
- Там, где информация не применяется поставьте НП в соответствующем поле

Поправки к записи

Если сделана ошибка - прочертить одну линию через пункт, а затем написать правильную запись на соответствующем месте возле исходной точки данных ИРК, инициалы и дату изменения.

Не:

- затирайте исходную запись
- Попробуйте исправить / изменить исходную запись
- Используйте корректирующую жидкость

Заполните все даты как день, месяц, год, т.е. 13 / 11 / 2008. Частичные даты должны быть записаны как НИ / 11 / 2008.

Время должно быть записано в 24-часовом формате без знаков препинания, всегда используйте 4-цифры; т.е. 0200 или 2130. Полночь записывается как 0000.

Масса должны быть записана с точностью до 0,1 кг.

Первичные документы, такие как отчеты, ЭКГ и т.д. должны быть поданы отдельно от ИРК (если не в медицинских примечаниях) для каждого участника, подписаны и датированы уполномоченным лицом.

Если пациент преждевременно выходит из исследования все незаполненные страницы должны быть перечеркнуты одиночной линией.

Главный следователь несет ответственность за точность данных, представленных в ИРК. Главный исследователь должен подписать и датировать страницу главного исследователя чтобы подтвердить точность, полноту и прочтение данных, представленных в ИРК.

Серьезные неблагоприятные события (СНЯ)

СНЯ должны быть в течение 24 часов зафиксированы в СНЯ форме отчета.

Хранение

ИРК следует хранить в закрытом, безопасном месте, когда не используется, где может быть сохранена конфиденциальность. Убедитесь, что они хранятся отдельно от любых других документов, которые могли бы выявить личность субъекта.

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

Период скрининга **ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**

ДАТА: ___/___/___

(ДД / ММ / ГГГГ)

ИНФОРМИРОВАННОЕ СОГЛАСИЕ	
Дата подписания ___/___/___ (ДД / ММ / ГГГГ)	Дата первой процедуры исследования ___/___/___ (ДД / ММ / ГГГГ)
Имя лица, принявшего информированного согласия: _____	
Демографические данные:	
Дата рождения: ___/___/___ (ДД / ММ / ГГГГ)	
Национальность:	
Пол: Мужчина/Женщина	

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

Период скрининга МЕДИЦИНСКИЙ АНАМНЕЗ

Дата: ___ / ___ / _____

(ДД / ММ / ГГГГ)

Болезни / хирургические процедуры	Дата диагностики (ДД/ММ/ГГГГ)	Комментарии
	_ / _ / _	
	_ / _ / _	
	_ / _ / _	
	_ / _ / _	
	_ / _ / _	

Период скрининга ДАННЫЕ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Дата: ___ / ___ / _____

(ДД / ММ / ГГГГ)

Артериальное давление: _____ / _____ мм рт.ст.

пульс: _____ уд/мин

Вес: _____ кг

Рост: _____ м

ИМТ _____ кг/м²

ЧД _____ в минуту

Температура тела: _____ °C

Система	*Ненормальное	Нормальный	* Если отмечено, просьба представить краткое описание и комментарий если клинически значимо или нет
Общий осмотр			
Кожа			

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

Глаза, уши, нос и горло			
Голова, шея и щитовидная железа			
Сердечно-сосудистая			
Дыхательная			
Желудочно-кишечный тракт			
Конечности			
Лимфатические узлы			
Мышечная, скелетная			
Неврологический статус			
Другие (просьба указать)			

Период скрининга ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Лабораторный тест _____			
Дата: _____ / _____ / _____			
Время _____ : _____			
Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Кальций общий сыворотки крови			Нет Да
Альбумин сыворотки крови			Нет Да
Фосфор сыворотки крови			Нет Да
Креатинин сыворотки крови			Нет Да

Заполнено:

Имя _____

Подпись _____

Дата _____

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

Период скрининга ПРОЦЕДУРЫ

Процедура _____			
Дата: ____ / ____ / ____			
Время _____ : _____			
Параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Сбор демографических данных, анамнеза заболевания			Нет Да

Период скрининга СОПУТСТВУЮЩИЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ

Дата: ____ / ____ / ____

Получает ли пациент сопутствующее лечение					<input type="checkbox"/> Нет	<input type="checkbox"/> Да, заполнить ниже	
Препарат (Торговое название или действующее вещество)	Причины (заболевание в анамнезе, профилактика и т.п.)	Доза	Частота	Путь введения	Дата начала	Дата прекращения	отметьте если принимает в настоящее время
1.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
2.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
3.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
4.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>
5.					____ / ____ / ____	____ / ____ / ____	<input type="checkbox"/>

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

6.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
7.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>
8.					___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/>

Период скрининга КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Дата: ___/___/___

Следующие критерии должны быть отмечены "Да"		Да	Нет
1.	Добровольное участие пациентов и подписанная форма информированного согласия до начала исследования		
2.	Способность участвовать в процедурах Протокола		
3.	Пациент старше 18 лет, обоих полов		
4.	Наличие хронического гипопаратиреоза (длительностью более 6 месяцев). Коды по МКБ-10: E89.2, E20.0, E20.8.		
Если какой-либо из вышеупомянутых критериев НЕТ, участник не должен быть включен в исследование.			

Период скрининга КРИТЕРИИ НЕВКЛЮЧЕНИЯ

Дата: ___/___/___

Следующие критерии должны быть отмечены нет:		Да	Нет
1.	Дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания;		
2.	Военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту;		
3.	Лица, страдающих психическими расстройствами;		

Заполнено: _____

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

4.	Лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста;		
5.	Прием препаратов, влияющий на фосфорно-кальциевый обмен и метаболизм витамина D (глюкокортикостероиды, антиретровирусные препараты, противогрибковые препараты, холестирамин, орлистат, противосудорожные препараты, антидепрессанты (флуоксетин), противомикробные средства (макролиды, тетрациклины, изониазид, рифампин, примахин), химиотерапия (циклофосфамид, тамоксифен, паклитаксел, ифосфамид, иринотекан, этопозид, цисплатин), иммуносупрессанты (циклоспорин А, такролимус, сиролимус), антагониста гистаминовых рецепторов; антирезорбтивных препаратов (бисфосфонатов, деносумаба), препаратов рекомбинантного паратиреоидного гормона (терипаратид);		
6.	Наличие гранулематозных заболеваний (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, бериллиоз);		
7.	Наличие заболеваний или состояний, приведших к синдрому мальабсорбции;		
8.	Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73м ² ;		
9.	Иммобилизация, миеломная болезнь;		
10.	Аллергия на препараты витамина D;		
11.	Тяжелые сопутствующие заболевания (декомпенсация хронической сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, печеночной и почечной недостаточности).		
Если какой-либо из вышеупомянутых критериев отмечен Да, участник не должен быть включен в исследование.			

Период скрининга ЗАКЛЮЧЕНИЕ ПО ПАЦИЕНТУ

		Да	Нет
1.	Удовлетворяет ли пациент критериям включения/исключения?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Выполнены ли все процедуры скрининга?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Заполнены ли все страницы?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Пациент согласен принимать участие в исследовании?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

Участник подходит для участия в исследовании?	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет
Подпись исследователя: _____ Дата: __/__/_____ (ДД / ММ / ГГГГ)	
Имя исследователя: _____	
Причины несостоятельности скрининга:	
1. _____	
2. _____	
3. _____	

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

ФИО

Место

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

Этап 1

Номер присвоенный пациенту:	_____
Дата рандомизации/включения:	___/___/_____ (ДД / ММ / ГГГГ)

ЭТАП 2 ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Дата: ___/___/_____
(ДД / ММ / ГГГГ)

Система	*Изменения	Без изменений	Не выполнялось	*Если есть изменения по сравнению с предыдущим осмотром опишите кратко и отметьте клиническую значимость
Общий вид	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Заполнено: _____
Имя
Подпись
Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

ЭТАП 2 ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Дата и время	___/___/___ : ___ (ДД/ММ/ГГГГ) ЧЧ:ММ		
Артериальное давление сидя/стоя/лежа :	___/___ мм.рт.ст.		
Пульс:	___ ударов/минуту		
Вес:	___ кг	Рост:	___ см

ЭТАП 2 ЛАБОРАТОРНЫЕ ТЕСТЫ

Лабораторный тест	_____
Дата:	___/___/___
Время	___ : ___

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

ФИО

Место **ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ**

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

Лабораторный параметр	Результат	Значение	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
Фосфор сыворотки крови			Нет Да
Креатинин сыворотки крови			Нет Да
25(ОН) витамин D			Нет Да

ЭТАП 2 СУТОЧНЫЙ ПРОФИЛЬ КАЛЬЦИЕМИИ

Процедура _____				
Дата: ____ / ____ / ____				
Время забора крови	Кальций общий, ммоль/л	Альбумин, ммоль/л	Альбумин-скорректированный кальций, ммоль/л	Если параметр указывается как вне нормального диапазона, пожалуйста, укажите, если клинически значимо:
09:00				
11:00				
13:00				

Заполнено: _____
 Имя _____ Подпись _____ Дата _____

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

15:00				
17:00				
19:00				
21:00				
23:00				
01:00				
03:00				
05:00				
07:00				

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

СТРАНИЦА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (НЯ)

НЯ Нет	Название события (Диагноз)	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	Серьезное ?	Назначено сопутствующее лечение	Тяжесть 0 - легкая 1 - умеренная 2 - тяжелая	Метод исследования 0 - не прерван 1 - прерван временно 2 - прерван постоянно	Исход 0 - выздоровел 1 - выздоровел с последствиями 2 - не выздоровел	Связь с методом исследования 0 - Определенно 1 - Вероятно 2 - Возможно 3 - Маловероятно 4 - Не связано 5 - Не установлено
1		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
2		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
3		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
4		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
5		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
6		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				

Я просмотрел НЯ на этой странице и оценил их серьезность, причинность, тяжесть и исходы

Главный исследователь подпись _____ Дата: _____ Отметить если последняя страница

Заполнено:

Имя

Подпись

Дата

Номер
пациента

ФИО

Место **ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ**

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

СТРАНИЦА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЙ (НЯ) ПРОДОЛЖЕНИЕ

НЯ Нет	Название события (Диагноз)	Начало (ДД/ММ/ТТГГ)	Окончание (ДД/ММ/ТТГГ)	Серьезно е?	Назначено сопутствующе е лечение	Тяжесть 0 - легкая 1 - умеренная 2 - тяжелая	Метод исследования 0 - не прерван 1 - прерван временно 2 - прерван постоянно	Исход 0 - выздоровел 1 - выздоровел с последствиями 2 - не выздоровел	Связь с методом исследования 0 - Определенно 1 - Вероятно 2 - Возможно 3 - Маловероятно 4 - Не связано 5 - Не установлено
1		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
2		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
3		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
4		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
5		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				
6		___/___/___	___/___/___	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				

Я просмотрел НЯ на этой странице и оценил их серьезность, причинность, тяжесть и исходы
 Главный исследователь подпись _____ Дата: _____ Отметить если последняя страница

ЖУРНАЛ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ (СЛ)

Заполнено: _____
 Имя _____ Подпись _____ Дата _____

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место

ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

Участник использовал сопутствующие препараты? Нет Да, заполните ниже

СЛ №	Название препарата	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	отметить если прием продолжается?	Причина использования	Доза	Путь	Частота
1.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
2.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
3.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
4.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
5.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
6.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				
7.		__/__/__	__/__/__	<input type="checkbox"/>				

Отметить если страница последняя

Заполнено:

Имя _____

Подпись _____

Дата _____

Номер
пациента

ФИО

Место

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

ЖУРНАЛ СОПУТСТВУЮЩЕГО ЛЕЧЕНИЯ (СЛ) ПРОДОЛЖЕНИЕ

Участник использовал сопутствующие препараты? Нет Да, заполните ниже

СЛ №	Название препарата	Начало (ДД/ММ/ГГГГ)	Окончание (ДД/ММ/ГГГГ)	отметить если прием продолжается?	Причина использования	Доза	Путь	Частота
1.		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/>				
2.		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/>				
3.		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/>				
4.		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/>				
5.		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/>				
6.		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/>				
7.		_/_/_/	_/_/_/	<input type="checkbox"/>				

Отметить если страница последняя

Заполнено: _____
Имя
Подпись
Дата

Номер
пациента

--	--	--

ФИО

--	--	--

Место **ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ**

Клиническая апробация метода суточной оценки кальциемии у пациентов с хроническим гипопаратиреозом для улучшения диагностики эпизодов гипо-/гиперкальциемии на фоне стандартного лечения препаратами кальция и витамина D по сравнению с однократным измерением кальциемии в ранние утренние часы.

СТРАНИЦА ПОДПИСИ ГЛАВНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЯ

Я просмотрел ИРК и подтверждаю что, она точно отражает данные исследования полученные для данного участника. Все записи были сделаны мной или исследователем под моим наблюдением расписавшимся в журнале образцов подписей исследователей

Подпись главного исследователя:

Имя главного исследователя:

Н.Г. Мокрышева

Дата
подписания

____/____/_____
(ДД/ММ/ГГГГ)

**ПОСЛЕ ПОДПИСАНИЯ НЕ ДОПУСКАЕТСЯ ВНЕСЕНИЕ
ИЗМЕНЕНИЙ В ИРК БЕЗ ПОДПИСАННОЙ ФОРМЫ ЗАПРОСА
ДАННЫХ**

