

**ПРОЕКТ**

Типовая форма

## Протокол клинической апробации

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

**1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).**

Протокол клинической апробации метода лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне с использованием пульсовой гормональной терапии.

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

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва, Островитянова 1

Обособленное структурное подразделение - Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, 125412, г. Москва, ул. Талдомская, д.2

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

Директор Института, д.м.н., профессор Школьников М.А.

Заместитель директора по научной работе, д.м.н., проф. Длин В.В.

**II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

**4. Аннотация метода.**

К синдромам с с продолженной спайк-волновой активностью во сне (ESES/CSWS) относят эпилептическую энцефалопатию с продолженной спайк-волновой активностью во сне, синдром Ландау-Клефнера, синдром псевдо-Леннокса (атипичная фокальная эпилепсия детского возраста). В «Руководстве по ЭЭГ при энцефалопатии, ассоциированной с ESES/CSWS у детей» за 2009 были предложены следующие критерии CSWS во сне:

1. Значительная активация разрядов во время NREM сна (и иногда в REM сон) со спайк-волновым индексом составляющим не менее 50% говорит о возможности существования CSWS.

2. Эпилептиформная активность на ЭЭГ во время бодрствования и сна может быть фокальной, мультифокальной, унилатеральной, асимметричной или симметричной билатеральной, а также диффузной.

3. Паттерн CSWS может быть продолженным, фрагментированным или периодическим [1].

Предиктором благоприятного прогноза в лечении эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне является как можно раннее подавление эпилептической активности. Персистирование данного паттерна на ЭЭГ сопряжено с дальнейшим возможным неконтролируемым учащением приступов, неизбежным нейрокогнитивным регрессом, с последующим развитием речевых и двигательных нарушений. Эпилептиформная активность при данных эпилепсиях наиболее чувствительна к глюкокортикостероидам (в нашем исследовании – метилпреднизолон).

Метилпреднизолон является синтетическим глюкокортикостероидом. Оказывает **противовоспалительное, противоаллергическое, иммунодепрессивное действие**, повышает чувствительность бета-адренорецепторов к эндогенным катехоламинам (Инструкция по применению препарата). В лечении фармакорезистентной эпилепсии (в том числе с продолженной спайк-волновой активностью во сне) используется его противовоспалительное и иммунодепрессивное действие.

В последние 10 лет увеличился поток клинических и экспериментальных данных, поддерживающих гипотезу о том, что воспалительные процессы в головном мозге могут представлять частый и важный механизм развития эпилепсии. Данные экспериментальных исследований продемонстрировали, что судороги сами по себе способны вызывать воспаление в головном мозге, а повторные судороги могут обусловить хроническое воспаление [Riazi K. et al, 2010; Ravizza T. et al, 2010]. В настоящий момент не вызывает сомнения тот факт, что эпилептические приступы запускают каскад воспалительных изменений в головном мозге [Vezzani A et al, 2011]. Характерен и обратный процесс – провокация эпилептических приступов воспалительными изменениями в мозге. Очевидно, что в некоторых случаях причиной резистентности эпилепсии к антиэпилептическим препаратам является развитие аутоиммунных реакций. Соответственно изменяется и мишень лечения эпилепсии – лечение должно быть направлено именно на подавление воспаления, то есть, необходимо проведение иммуносупрессивной терапии [Riazi K. et al, 2010; Ravizza T. et al, 2010; Vezzani A. et al, 2011].

Предполагаются следующие механизмы противовоспалительного действия метилпреднизолона при эпилепсии с продолженной спайк-волновой активностью во сне (их наличие доказано в экспериментальных работах - Granata T. et al, 2011):

- стимуляция синтеза глюкокортикоидов, которые взаимодействуют со стероидными рецепторами в ЦНС, что приводит к модификации функций кальциевых каналов;
- стимуляция синтеза нейростероидов в глии и нейронах, что приводит к модуляции ГАМК рецепторов;
- подавление активности проконвульсивных молекул (кортикотропин-релизинг гормон). Кортикотропин-релизинг гормон – гормон стресса, обладает проконвульсивным эффектом в незрелом головном мозге;
- прямая активация рецепторов меланокортина, которые подавляют гормон стресса, а также фактор, обеспечивающий считывание большинства молекул воспаления (NF-Kb)

Эпилепсии с продолженной спайк-волновой активностью абсолютно резистентны к любой терапии, кроме гормональной, и гормоны (в том числе метилпреднизолон - Chen J. et al, 2014) активно применяются для их лечения во всем мире, но существуют различные протоколы их применения (Buzatu M<sup>1</sup>, Bulteau C, Altuzarra C, 2009).

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

Синдромы с продолженной спайк-волновой активностью составляют всего около 0,5% всех форм эпилепсии у детей. Однако они вносят существенный вклад в общий уровень инвалидизации. Следует учитывать, что неврологический и когнитивный дефицит обусловлен не эпилептическими приступами (которых в 7-20% случаев может не наблюдаться), а персистированием продолженной эпилептической активности на ЭЭГ [3]. Поэтому в последнее время все больше внимания уделяется влиянию межприступных разрядов на психическое развитие ребенка. Исследования на разных группах пациентов доказали, что наличие межприступной активности отрицательно сказывается на когнитивных функциях. Даже эпилептическая активность с индексом менее 50-70% оказывает негативное воздействие на нервно-психическую деятельность [5]. Целью лечения таких пациентов является как можно раннее и быстрое снижение индекса эпилептической активности. На настоящий момент применяются различные схемы лечения (использование только антиэпилептических препаратов, сочетание антиэпилептических препаратов и длительной высокодозной гормональной терапии, описаны отдельные случаи эффективности VNS–терапии, кетогенной диеты, хирургического лечения). Однако, в большинстве случаев, применение антиэпилептических препаратов лишь снижает частоту приступов, не оказывая влияние на межприступные разряды и на когнитивный регресс. Наиболее эффективна гормональная терапия. Длительное применение высокодозной гормональной терапии вызывает у пациентов нежелательные побочные явления, вынуждающие прерывать лечение.

Таким образом, проведение высокодозной пульсовой гормональной терапии является наиболее эффективным методом, позволяющим избавить пациента от приступов, подавить межприступную эпилептическую активность

на ЭЭГ и тем самым предотвратить или остановить нейрокогнитивный регресс. Метод может применяться достаточно широко в неврологических стационарах любого уровня, прост в выполнении и не требует специального врачебного обучения. Сама по себе пульсовая гормональная терапия является дешевой. Пульсовую гормональную терапию можно осуществлять в условиях дневного стационара, что является экономически выгодным. Метод позволяет избежать умственной отсталости или существенно снизить степень ее тяжести, что позволяет снизить затраты на реабилитацию и социальную адаптацию данной группы пациентов. Кроме того, эффективное использование пульсовой гормональной терапии позволяет сократить количество дорогостоящих антиэпилептических препаратов и число госпитализаций.

Таким образом, применение пульсовой гормональной терапии будет экономически более выгодным и менее затратным.

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

Ранее в исследованиях была доказана высокая эффективность гормональной терапии в тех случаях, когда лечение проводилось длительно и непрерывно - до 21 месяца. Частое развитие побочных явлений ограничивало возможность использования подобных схем [2]. Известен способ лечения эпилептических синдромов у детей с эпилептическим статусом в фазу медленного сна, предусматривающий внутримышечное введение адренкортикотропного гормона в дозе 80 МЕ один раз в сутки в течение не менее 3 месяцев [4]. Недостаток этого способа - отсутствие индивидуального подбора дозы препарата, высокая частота нежелательных явлений и высокая стоимость лечения. Также ранее применялся метод подавления эпилептиформной активности и купирования эпилептических приступов при эпилептических синдромах у детей с электрическим эпилептическим статусом в фазу медленного сна, при котором внутримышечно вводилось 0,2-0,3 мл препарата Синактен-Депо. Следующая инъекция проводилась каждые 3-4 дня, при этом доза повышалась на 0,2 мл. После наступления клинической ремиссии или при возникновении нежелательных явлений, требующих снижения дозы, или при достижении дозы 2,0 мл проводилось контрольное исследование ЭЭГ сна. Лечение продолжалось дозой, на которой была достигнута клиническая ремиссия и нормализация ЭЭГ, либо - максимальной достигнутой дозой. Отмена препарата проводится постепенно, не менее чем за четыре недели. Основная отрицательная сторона данной терапии - большая продолжительность и, как следствие, отсроченное подавление эпилептической активности, высокая частота развития побочных эффектов.

Применение коротких повторных курсов высоких доз гормонов не снижает эффективность терапии, позволяет избежать возникновения побочных эффектов и тем самым обеспечить проведение курса терапии в полном объеме. Длительность и дозы препарата (в данном исследовании метипреднизолона) рассчитываются в зависимости от стадии заболевания,

персонально для пациента в соответствии со степенью нарушений в психоневрологическом статусе.

Данный способ позволяет использовать индивидуальные схемы терапии пациентов в соответствии с уровнем тяжести течения заболевания. Короткие курсы высоких доз метилпреднизолона ускоряют наступление клинико-энцефалографической ремиссии, снижают риск развития нежелательных явлений, улучшают прогноз нейрокognитивного развития пациентов.

**7. Описание известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковые имеются и прогнозируемых осложнений.**

При применении метилпреднизолона могут возникнуть следующие побочные явления: снижение толерантности к глюкозе, стероидный сахарный диабет, угнетение функции надпочечников, синдром Иценко-Кушинга, задержка полового развития, тошнота, рвота, панкреатит, стероидная язва желудка и двенадцатиперстной кишки, эрозивный эзофагит, аритмии, повышение АД, гиперкоагуляция, тромбозы, нервозность, беспокойство, бессонница, повышенное выведение кальция, гипокальцемиа, гипернатриемия, гипокалиемический синдром, остеопороз, стероидная миопатия, местные аллергические реакции.

Процент вышеперечисленных возможных рисков осложнений крайне низкий и не приводит к инвалидизирующим последствиям. Применение коротких курсов терапии позволяет снизить риск развития побочных явлений. С целью профилактики нежелательных явлений всем пациентам будут проводиться регулярные лабораторные и клинические исследования.

**8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов (изданий), их импакт-фактор).**

1. Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia*. 2009; V.50 (Suppl 7); P.13-7]. Impact Factor: 4.571.

2. Ivan Sánchez Fernández, Kevin E. Chapman, Jurriaan M. Peters Chellamani Harini, A. Rotenberg, and T. Loddenkemper. Continuous Spikes and Waves during Sleep: Electroclinical Presentation and Suggestions for Management. *Epilepsy Research and Treatment*. Volume 12. 25 March 2013 Review Article. Impact Factor: none.

3. Epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep. In C.P. Panayiotopoulos. *A clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment*. Revised Second Edition; Springer Healthcare Ltd; 2010; p. 309-312.

4. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d'Orsi G, Franca M, Sabetta AR, Riguzzi P, Gardella E, Zaniboni A, Michelucci R. Encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep or ESES syndrome including the acquired aphasia. *Clin Neurophysiol*. 2000 Sep;111 Suppl 2:S94-S102. Impact Factor: 3.097.

5. Ермоленко Н.А., Ермаков А.Ю., Бучнева И.А., Захарова Е.И., Каликина Т.А. Эпилепсии с электрическим эпилептическим статусом во сне, особенности клинического течения и рациональные подходы к терапии. Журнал неврологии и психиатрии; 2011; том5, Вып 2, стр. 9-13. Impact Factor: 0.465.

6. Veggiotti P., Pera M.C., Teutonico F. Therapy of encephalopathy with status epilepticus during sleep (ESES/CSWS syndrome): an update. *Epileptic Disorders*. Volume 14, Number 1, 1-11, March 2012, Review article. Impact Factor: 0.899.7. M. Buzatu, C. Bulteau, C. Altuzarra, O. Dulac, and P. Van Bogaert, "Corticosteroids as treatment of epileptic syndromes with continuous spike-waves during slow-wave sleep," *Epilepsia*, vol. 50, no. 7, supplement, pp. 68–72, 2009. ]. Impact Factor: 4.571.

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

Данное клиническое исследование будет проведено согласно протоколу исследования в соответствии с нормами, принятыми в национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст) и правилам описанными в приказе МЗ РФ №267 от 19.06.2003 г. «Правила лабораторной практики в РФ».

Исследователи в своей работе должны будут придерживаться протокола исследования и следовать предписанным инструкциям стандарта «Надлежащей клинической практики», «Правил лабораторной практики в РФ».

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

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

**Цель клинической апробации:** повысить эффективность терапии синдромов с продолженной спайк-волновой активностью во сне за счет применения пульсовой гормональной терапии метилпреднизолоном.

#### **Задачи:**

1. Провести пульсовую гормональную терапию метилпреднизолоном детей с синдромом продолженной спайк-волновой активности во сне.
2. Провести анализ эффективности пульсовой гормональной терапии метилпреднизолоном детей с синдромом продолженной спайк-волновой активности во сне.
3. Определить влияние гормональной терапии на психоречевое развитие детей с продолженной спайк-волновой активностью.
4. Разработать алгоритм терапии детей с продолженной спайк-волновой активностью.
- 5.

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

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

Имеются исследования IV уровня доказательности гормональной терапии при симптоматических фокальных эпилепсиях, II-III эффективности гормональной терапии при синдроме Веста и IV уровня доказательности в лечении гормонами продолженной спайк-волновой активности во сне. Побочные проявления, которые развиваются, как правило, бывают легкой или средней степени тяжести, являются дозозависимыми и проходят при завершении или прерывании терапии.

## **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 параметры:

- Индекс эпилептиформной активности по данным видео-ЭЭГ сна.

Дополнительные:

- частота и характер приступов;
- уровень отставания в развитии по данным шкалы адаптивного развития DP3.
- 

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет оказана 60 детям в возрасте до 18 лет с эпилепсией с продолженной спайк-волновой активностью во сне.

Данное исследование является проспективным, открытым пилотным проектом, сравнивающим 2 группы пациентов с эпилепсией с продолженной спайк-волновой активностью во сне (идиопатический и симптоматический варианты), которым будет проведен курс внутривенной пульсовой терапии метилпреднизолоном в дозе 20-30 мг/кг/сутки в течение 5 суток подряд.

Группы будут поделены в зависимости от наличия или от отсутствия патологии из перечня, включающего: гемипарез, тетрапарез, атаксию, дизартрию, когнитивные нарушения, регресс развития.





### 12.3. Описание апробируемого метода, инструкции и блок-схемы его проведения.

Терапия в группе без вышеперечисленных нарушений (1): пульс-терапия метилпреднизолоном (или аналогами) внутривенно капельно в дозе 20-30 мг/кг/сутки в течение пяти суток подряд один раз в месяц на протяжении 6 месяцев.

Терапия в группе пациентов, имеющих вышеуказанную патологию (2): пульс-терапия метилпреднизолоном (или аналогами) внутривенно капельно в дозе 20-30 мг/кг/сутки в течение пяти суток подряд, после указанного курса пульс-терапии дополнительно назначают в течение месяца пероральный прием метилпреднизолона (или аналогами) в дозе 2 мг/кг/сутки со снижением дозы на 0,5 мг/кг/сутки в каждый последующий месяц до отмены препарата.

Сопутствующая терапия: все пациенты будут продолжать прием антиэпилептических препаратов, назначенных до включения в исследование.

Контроль эффективности по данным ЭЭГ-видеомониторинга сна будет проводиться через 3, 6, 12 и 24 месяцев после начала терапии. Контроль побочных эффектов так же через 3, 6, 12 и 24 месяца.

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

Продолжительность участия пациентов в исследовании составляет 12 месяцев. Период контрольного наблюдения: 1, 3, 6, 12 и 24 месяца после включения в исследование.

#### Окна визитов в период наблюдения

| Визит      | начало | целевой | последний |
|------------|--------|---------|-----------|
| 3 месяца   | 76     | 90      | 104       |
| 6 месяцев  | 166    | 180     | 194       |
| 12 месяцев | 335    | 365     | 395       |
| 24         | 716    | 730     | 744       |

Визит 0 будет включать стандартные обследования пациента как инструментальные, так и лабораторные данные (видео-ЭЭГ мониторинг сна, МРТ головного мозга, ЭКГ, лабораторные

исследования, тестирование по шкале DP3). Выбор способа гормональной терапии, начало гормональной терапии

### Визит 0

|   |   |
|---|---|
| Физикальный осмотр и неврологический статус                     | + |
| ОАК   | + |
| ОАМ   | + |
| Биохимия (АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинин, мочеви́на, К,Р,Са, глюкоза) | + |
| Коагулограмма   | + |
| Гормоны щитовидной железы, инсулин, кортизол, 25ОН вит.Д        | + |
| ЭХО-КГ  | + |
| УЗИ органов брюшной полости и почек                             | + |
| ЭКГ   | + |
| Видео-ЭЭГ сна   | + |
| МРТ головного мозга   | + |
| Консультация логопеда   | + |
| Консультация офтальмолога                                       | + |
| Консультация кардиолога   | + |
| Тестирование по шкале DP3                                       | + |

### Визит через 3 месяца

|   |   |
|---|---|
| Физикальный осмотр и неврологический статус                     | + |
| ОАК   | + |
| ОАМ   | + |
| Биохимия (АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинин, мочеви́на, К,Р,Са, глюкоза) | + |
| Коагулограмма   | + |
| Гормоны щитовидной железы, инсулин, кортизол, 25ОН вит.Д        | + |
| ЭКГ   | + |
| Видео-ЭЭГ сна   | + |
| Консультация логопеда   | + |

### Визит через 6 месяцев

|   |   |
|---|---|
| Физикальный осмотр и неврологический статус | + |
| ОАК   | + |
| ОАМ   | + |

|   |   |
|---|---|
| Биохимия (АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинин, мочеви́на, К,Р,Са, глюкоза) | + |
| Коагулограмма   | + |
| Гормоны щитовидной железы, инсулин, кортизол, 25ОН вит.Д        | + |
| УЗИ органов брюшной полости и почек                             | + |
| ЭКГ   | + |
| Видео-ЭЭГ сна   | + |
| Консультация логопеда   | + |
| Консультация кардиолога   | + |
| Тестирование по шкале DP3                                       | + |
| Денситометрия   | + |

#### **Визит 12 месяцев**

|   |   |
|---|---|
| Физикальный осмотр и неврологический статус | + |
| ЭКГ   | + |
| Видео-ЭЭГ сна                               | + |
| Консультация логопеда                       | + |
| Тестирование по шкале DP3                   | + |

#### **Визит 24 месяца**

|   |   |
|---|---|
| Физикальный осмотр и неврологический статус | + |
| ЭКГ   | + |
| Видео-ЭЭГ сна                               | + |
| Консультация логопеда                       | + |
| Тестирование по шкале DP3                   | + |

**12.5. Описание «правил остановки» или «критериев исключения» для отдельных пациентов, частей клинической апробации, в том числе медицинской помощи, или клинической апробации в целом.**

Исследование может быть завершено преждевременно: при выявлении в ходе исследования серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с клинической апробацией метода лечения и делающих его дальнейшее применение недопустимым с этической точки зрения; при получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске для участников исследования; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по административному распоряжению Инициатора исследования; по требованию федеральных регуляторных инстанций.

**12.6. 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 13.1 настоящего Протокола.**

1. Сбор анамнеза.
2. Физикальный осмотр и неврологический статус
3. Общий анализ крови
4. Общий анализ мочи
5. Биохимия (АЛТ, АСТ, ЛДГ, креатинин, мочеви́на, К,Р,Са, глюкоза)
6. Коагулограмма
7. Гормоны щитовидной железы, инсулин, кортизол, 25ОН вит.Д
8. ЭХО-КГ
9. УЗИ органов брюшной полости и почек
10. ЭКГ
11. Видео-ЭЭГ мониторинг сна
12. МРТ головного мозга
13. Консультация логопеда
14. Консультация офтальмолога
15. Консультация кардиолога
16. Тестирование по шкале DP3
17. Денситометрия.
18. Внутривенная инфузионная терапия метилпреднизолоном в течение 5 дней с последующей терапией в зависимости от группы.

#### **V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации**

##### **13. Критерии включения и пациентов.**

1. Индекс спайк-волновой активности во сне  $\geq 50\%$ .
2. Возраст пациентов от 2-х до 14 лет.
3. Наличие эпилептических приступов (не является облигатным критерием).

##### **14. Критерии невключения пациентов.**

1. Возраст  $< 2$  лет и старше 14 лет.
2. Отсутствие ЭЭГ-видеомониторирования сна и отсутствие данных об уровне индекса продолженной спайк-волновой активности.
3. Наличие противопоказаний к применению метилпреднизолона
4. Низкий уровень комплаентности родителей пациентов.

**15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода), а также процедуры, определяющие:**

- а) когда и как исключать пациентов из клинической апробации;
- Исключение пациентов рассматривается на заседании экспертного совета,

этического комитета и основывается на: получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске для участников исследования; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по административному распоряжению Инициатора исследования; по требованию федеральных регуляторных инстанций.

Пациенты, удовлетворяющие какому-либо из приведенных ниже критериев, не будут допущены к участию в исследовании:

1. Любое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, могло бы изменить результаты исследования или повысить риск для пациента.
2. Пациенты с клинически значимыми, отклоняющимися от нормы результатами общих или биохимических анализов крови, подтвержденными анализами крови при визите 1, которые, по мнению исследователя, требуют исключения пациента из исследования.
3. Пациенту требуется прием или он предположительно должен начать прием сопутствующих препаратов, которые могут оказывать влияние на показатели гормональной терапии
4. Пациенты со злокачественными новообразованиями в анамнезе.
5. Пациенты, которые не комплаентны (не являются на назначенные визиты).

б) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам;

Все нежелательные явления, все данные, согласно индивидуальной карте пациента за прошедшие периоды наблюдения. Срок сбора данных по нежелательным явлениям – 24 часа, по данным индивидуальной карты пациента – 4 суток.

в) последующее наблюдение за пациентами, исключенными из клинической апробации метода.

Наблюдение за пациентами должно проводиться до разрешения или установления причин возникновения нежелательного явления. Частота проведения обследований во время наблюдения определяется исследователем.

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

### **16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.**

Вид: медицинская помощь детям с эпилепсией с продолженной спайк-волновой активностью во сне в рамках клинической апробации

Медицинская помощь может оказываться в следующих условиях: стационарно, амбулаторно.

Форма оказания медицинской помощи: плановая.

У пациента 3 госпитальных и 2 амбулаторных визита.

### 17. Перечень медицинских услуг,

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 27 декабря 2011 года № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг:

Перечень медицинских услуг, используемых при клинической апробации метода лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью во сне с использованием пульсовой гормональной терапии.

#### Перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения)

| Наименование   | Кратность применения |
|--|----------------------|
| Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный   | 6                    |
| Ежедневный осмотр врачом-неврологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара | 36                   |
| Осмотр врача приемного отделения   | 3                    |
| Прием (осмотр, консультация) врача - детского кардиолога первичный   | 2                    |
| Прием (осмотр, консультация) врача-педиатра первичный  | 2                    |
| Консультация логопеда  | 3                    |
| Прием врача-офтальмолога , первичный   | 2                    |
| Прием (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики первичный  | 5                    |
| Электроэнцефалограмма  | 2                    |
| ВидеоЭЭГ сна (дневной сон, 4 часа исследования)  | 5                    |
| Анестезия общая ингаляционная при МРТ  | 1                    |
| Тестирование по шкале DP3  | 4                    |
| Назначение лекарственных препаратов при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга                           | 5                    |
| Назначение диетической терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга                                | 5                    |

|   |   |
|---|---|
| Рентгеноденситометрия   | 2 |
| МРТ головного мозга без контрастирования                                  | 1 |
| Внутривенное капельное введение метилпреднизолона или аналогов            | 3 |
| УЗИ брюшной полости + почек   | 2 |
| Электрокардиограмма   | 4 |
| Эхокардиография   | 3 |
| Взятие крови из пальца  | 4 |
| Взятие крови из периферической вены                                       | 4 |
| Комплекс исследований для диагностики нарушений функции щитовидной железы | 2 |
| Комплекс исследований для диагностики нарушений функции надпочечников     | 2 |
| Общий (клинический) анализ крови  | 4 |
| Анализ крови биохимический общетерапевтический                            | 3 |
| Анализ мочи общий   | 4 |

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

Медикаментозная терапия должна включать в себя гормональную внутривенную инфузионную терапию и терапию таблетированными формами препарата:

**Метилпреднизолон лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения** в дозе 20-30 мг/кг/сут. в течение 5 дней.

**Метилпреднизолон таб. 4 мг** в дозе 2 мг/кг/сут. во второй группе в течение 1 месяца с последующим снижением дозы на 0,5 мг/кг/сут. 1 раз в месяц.

## **VII. Оценка эффективности**

### **19. Перечень показателей эффективности**

Первичная конечная точка: оценка эффективности по данным ЭЭГ - видеомониторирования после первых трех курсов внутривенного введения метилпреднизолона. Определяется как процент пациентов, у которых достигалось значительное снижение спайк-волнового индекса до 30% и менее. По первичной точке будет оценена эффективность гормональной терапии.

Вторичная конечная точка: Контроль ЭЭГ и клинико-лабораторных показателей по окончании курса лечения. Определяется как процент

пациентов, у которых достигалось значительное снижение спайк-волнового индекса до 30% и менее. По вторичной конечной точке будет определена эффективность и безопасность гормональной терапии.

#### **20. Перечень критериев дополнительной ценности**

Социально-экономический

#### **21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа параметров эффективности.**

Оценка параметров будет проводиться с помощью видео-ЭЭГ мониторинга сна на исходном визите и далее при всех последующих, для оценки когнитивных функций будет применена шкала DP3 во время исходного визита, далее через 6 месяцев, 12 и 24 мес.

I этап – 2015 г.: промежуточный, предварительный анализ результатов.

II этап – 2016 г.: промежуточный, обследование пациентов с учетом блок-схемы, предварительный анализ результатов

III этап – 2017 г.: заключительный, обследование пациентов с учетом блок-схемы, анализ результатов. Выход: клинические рекомендации.

### **VIII. Статистика**

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

Результаты будут представлены в виде средних значений ( $\pm$  стандартное отклонение) для количественных величин или как значения и проценты для качественных. Анализ и статистическая обработка полученных результатов будет проведена с использованием пакетов прикладных программ «Statistica 6.0» («StatSoft Inc.», США). При распределении данных, с отличным от нормального, полученные результаты будут проанализированы методами непараметрической статистики - с использованием критерия Манна-Уитни, корреляционный и регрессионный анализ с определением коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически достоверным считается значение  $p$  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.**

Предполагаемое количество пациентов для оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет 60 детей с эпилепсией с продолженной спайк-волновой активностью во сне с ожидаемой мощностью равной 70% на основании лог-ранк теста с уровнем альфа 50% (двусторонний тест).

В том числе:



В том числе:

На 2015 год – 5 пациентов

На 2016 г. – 30 пациентов.

На 2017 г. – 25 пациентов.

На 2018 г.- проспективное наблюдение пациентов.

## **IX. Объем финансовых затрат**

### **24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.**

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг, а также текущей стоимости медицинских изделий и лекарственных препаратов, применяемых при апробации. Стоимость медицинских изделий и препаратов определена путем анализа информации, представленной в сети Интернет, на официальном сайте Госзакупок, или же на официальном сайте производителя изделия/препарата, предусмотренное протоколом апробации число раз. Помимо прямых расходов также учтены косвенные расходы, связанные с содержанием помещений (коммунальные услуги, уборка, техническое обслуживание, услуги связи, в т.ч. Интернет) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

### **25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации**

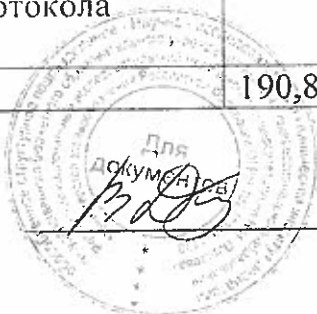
Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 190,85 тыс руб. Планируемое количество случаев апробации – 60. Общая стоимость апробации составит 11 451,00 тыс. руб.

В том числе в 2015 году – 5 пациентов на сумму 954,25 тыс руб., в 2016 году – 30 пациентов на сумму 5725,5 тыс. руб., в 2017 году – 25 пациентов на сумму 4771,25 тыс. руб.

**Расчет стоимости 1 пациента по протоколу клинической апробации  
метода лечения эпилепсий с продолженной спайк-волновой активностью  
во сне с использованием пульсовой гормональной терапии**

| Наименование затрат  | 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   | 108,021           |
| 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 каждому протоколу клинической апробации | 30,1              |
| 3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации   | 3,029             |
| 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)   | 49,7              |
| 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  | 26,25             |
| <b>Итого:</b>  | <b>190,850</b>    |

И.о. ректора ГБОУ ВПО РНИМУ  
им. Н.И. Пирогова, академик РАН



Лукиянов С.А.

« 31 » августа 2015 г.