

Формисс

2016-(2-1)

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

Профессор Э.И. Каприн
01.04.2016

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел. +7(495)945-80-20, факс: +7(495)945-80-20, E-mail: mail@nmirc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Лечение пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, проявляющейся детрузорной гиперактивностью, в том числе с недержанием мочи, и детрузорно-сфинктерной диссинергией, с использованием ботулинического токсина типа А.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	2016 – 80 2017 – 30 Всего: 110

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 17 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 6 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Генеральный директор
ФГБУ «НМИИРЦ» Минздрава России



А.Д. Каприн

"29" *Od* 2016 г.

Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет»

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие на опубликование протокола клинической апробации № 1 «Лечение пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, проявляющейся детрузорной гиперактивностью, в том числе с недержанием мочи, и детрузорно-сфинктерной диссинергией, с использованием ботулинического токсина типа А» в сети «Интернет» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Генеральный директор

ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России



А.Д. Каприн

Протокол клинической апробации

метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № 1

Дата 29.02.2016

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации.

Лечение пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, проявляющейся детрузорной гиперактивностью, в том числе с недержанием мочи, и детрузорно-сфинктерной диссинергией, с использованием ботулинического токсина типа А.

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

Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерство здравоохранения Российской Федерации (НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России). 3-я Парковая ул. 51 стр. 4, Москва, Россия, 105425 тел. 8(499)367-75-87; факс 8(499)165-09-11; E-mail: sekr.urology@gmail.com

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

Каприн Андрей Дмитриевич, Генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ;

Костин Андрей Александрович, Первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ;

Аполихин Олег Иванович - директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ;

Алексеева Галина Сергеевна, Заместитель генерального директора по лечебной работе ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ;

Алексеев Борис Яковлевич, Заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ;

Сивков Андрей Владимирович заместитель директора НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ;

II. Обоснование клинической апробации метода.

4. Аннотация метода

Метод ботулинотерапии при лечении пациентов страдающих нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, подтвержденной уродинамически, позволяет добиться максимально быстрого эффекта, восстановить самостоятельное мочеиспускание у пациентов с хронической задержкой мочи, избавить пациента от необходимости использовать средства личной гигиены (прокладки и памперсы), максимально быстро восстановить социальную адаптацию пациентов, снизить риск развития повреждения верхних мочевых путей и предотвратить развитие у многих пациентов хронической почечной недостаточности. Применение разработанной схемы лечения дает возможность повысить качество жизни и снизить общие затраты на длительное восстановление пациентов, страдающих нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря.

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

Нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря (НДМП) страдает большое число людей трудоспособного социально-активного возраста. Значительную долю из них составляют пациенты относительно молодого возраста, перенесшие в анамнезе травму (операции) позвоночника, либо операции на органах таза, в том числе по поводу злокачественных новообразований. Сочетанные нарушения функции тазовых органов, в первую очередь мочевого пузыря, в форме детрузорной гиперактивности и инфравезикальной обструкции, обусловленной детрузорно-сфинктерной диссинергией (ДСД), существенно отягощают состояние здоровья и качества жизни этой категории больных. Причиной гибели более 50% пациентов с ДСД является хроническая почечная недостаточность (ХПН), развивающаяся на фоне НДМП в результате пузырно-мочеточниковых рефлюксов и хронической мочевой инфекции. Лекарственная терапия этой категории больных малоэффективна. До 78% пациентов прерывают медикаментозное лечение по различным причинам, в том числе из-за недостаточной эффективности и наличия выраженных побочных эффектов. В то же время, применение ботулинического токсина типа А (БТА), основанное на прецизионной диагностике характера и степени имеющихся нарушений, позволяет повысить клиническую эффективность лечения, улучшить качество жизни, сократить сроки восстановления социальной и трудовой активности и снизить затраты у данной категории больных.

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

Несмотря на широкое распространение консервативных методов лечения нарушений мочеиспускания, их ведущим недостатком остается низкая приверженность (комплаентность) пациентов терапии и отказ от лечения. Ряд пациентов исходно или приобретено становится резистентными к лекарственной терапии, например, М-холинолитиками. Кроме того, последние обладают значимым профилем побочных эффектов. Терапия БТА характеризуется высокой эффективностью, безопасностью, комплаентностью, воспроизводимостью результатов и оптимальным соотношением эффективность/безопасность. Применение БТА у пациентов, отобранных по результатам комбинированного уродинамического исследования (КУДИ), достоверно повышает качество жизни больных с расстройствами мочеиспускания, позволяет значительно сократить сроки социальной и трудовой реабилитации. В тоже время, метод лечения сложных НДМП, проявляющихся одновременно детрузорной гиперактивностью и детрузорно-сфинктерной диссинергией, апробирован недостаточно. В отечественных и зарубежных рекомендациях по ведению пациентов с НДМП, четких рекомендаций и алгоритмов по лечению этой сложной категории больных нет.

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

Эффективность применения ботулинического токсина типа А у пациентов с НДМП, по данным различных авторов, составляет от 75% до 97%. Максимальная продолжительность эффекта - 36 месяцев. Частота осложнений невелика, не превышает 10%: наиболее частой из них является задержка мочеиспускания, которая, как правило, разрешается в течение нескольких дней на фоне катетеризации мочевого пузыря.

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).

- Chancellor M., Blaivas J.G. Genitourinary complications in neurologic disease. Practical NeuroUrology. 1995. p-285-290. Impact Factor: 1.286.
- Milsom I, Abrams P, Cardozo L, Roberts RG, Thüroff J, Wein AJ. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study. BJU Int. 2001; 87(9):760–766. ; 64 (6 Suppl 1): 2-6. Impact Factor: 1.426.
- Manack A., Motsko S.P., Haag-Molkenteller C. et al. Epidemiology and healthcare utiliza-

tion of neurogenic bladder patients in a US claims database // *Neurourol. Urodyn.* 2011 - Vol. 30(3) - P.395-401. Impact Factor: 2.958

- Mangera A., Andersson K.E., Apostolidis A., et al. Contemporary management of lower urinary tract disease with botulinum toxin A: a systematic review of Botox (onabotulinumtoxinA) and Dysport (abobotulinumtoxinA). *Eur Urol.* 2011; 60:784-795. Impact Factor: 8.493
- Wyndaele J.J., Castro D., Madersbacher H. et al. Neurologic urinary and fecal incontinence / In: Abrams P., Cardozo L., Khoury S., Wein A., eds. *Incontinence*, Vol.2, Health Publication Ltd, Plymouth, UK, 2005- P. 1059-1062.
- Chung E. Botulinum toxin in urology: a review of clinical potential in the treatment of urologic and sexual conditions. *Expert Opin Biol Ther.* 2015 Jan;15(1):95-102. Impact Factor: 3.743.
- Ромих В.В., Захарченко А.В., Коршунова Е.С., Кукушкина Л.Ю. Использование ботулинического токсина типа А у пациентов с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. *Экспериментальная и клиническая урология.* 2010. №1. С. 81-84. Impact Factor: 0.420.
- Сивков А.В., Ромих В.В., Захарченко А.В., Пантелеев В.В., Борисенко Л.Ю., Пантелеева М.В. Оценка социальной дезадаптации и выраженности депрессивных расстройств у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря до и после ботулинотерапии. *Экспериментальная и клиническая урология,* 2015, №3, 120-126. Impact Factor: 0.420.
- Ромих В.В. Клиническая уродинамика и нейроурология: от диагностики к эффективному лечению и реабилитации. *Экспериментальная и клиническая урология* 2010, №4, с. 92-98. Impact Factor: 0.420.
- Рекомендации по ведению больных с нейрогенными нарушениями мочеиспускания. *Экспериментальная и клиническая урология,* 2010, приложение №1, с.6-48.
- Dykstra D.D., Sidi A.A., Scott A.B., Pagel J.M., Goldish G.D. Effects of botulinum A toxin on detrusor-sphincter dyssynergia in spinal cord injury patients. *J Urol.* 1988; 139: 919-922. Impact Factor: 3.533.
- Chapple CR. Which Preparation of Botulinum Toxin A Should Be Used, Where Should It Be Injected, and How Should Its Efficacy Be Assessed? *European Urology*, Volume 61 Issue 5, May 2012, Pages 936-937. Impact Factor: 10.476.
- Romikh V.V., Zakharchenko A.V., Korshunova E.S., Kukushkina L.U. Effects of botuli-

num toxin type A (Lantox) in neurogenic detrusor overactivity patients. Abstracts. Society of botulinotherapy in practice medicine. Vol.1.p.237.

- Romikh V.V., Zakharchenko A.V., Korshunova E.S., Kukushkina L.U. Abstracts. Society of botulinotherapy in practice medicine. Vol.1.p.239. Effects of botulinum toxin type A (Lantox) in patients with detrusor sphincter dyssynergia.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP, приказом Минздрава России от 12 ноября 2012 г. N 907н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «урология»» и другими утвержденными нормативными актами.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: Улучшение результатов лечения пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, проявляющейся детрузорной гиперактивностью (в том числе с недержанием мочи) и детрузорно-сфинктерной диссинергией, за счет улучшения дифференциальной диагностики нарушения, оптимизации применения БТА и внедрения методики в широкую клиническую практику.

Задачи:

- Подтвердить эффективность применения БТА у пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, проявляющейся детрузорной гиперактивностью (в том числе с недержанием мочи) и детрузорно-сфинктерной диссинергией различными типами нейрогенных расстройств мочеиспускания, в зависимости от исходных уродинамических показателей;
- Выделить прогностические уродинамические критерии, определяющие эффективность применения БТА;
- Внедрить алгоритм лечения пациентов с различными типами нейрогенных расстройств мочеиспускания с использованием БТА.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В исследовании (Reitz A. и соавт., 2004 г.) 200 больным с нейрогенной детрузорной гиперактивностью (у 92 больных нейрогенная детрузорная гиперактивность сочеталась с детрузорно-сфинктерной диссинергией), 300 Ед. БТА вводили в детрузор, в 30 точек, избегая треугольник мочевого пузыря. Положительный результат получен у 191 из 200 больных. Через 12 недель после инъекций, максимальная цистометрическая ёмкость увеличилась с 272 мл до 420 мл, максимальное детрузорное давление во время мочеиспускания снизилось с 61 до 30 смН₂O. У 132 из 180 больных с ургентным недержанием мочи было отмечено полное удержание мочи, 45 из 163 - полностью отказались от антихолинергической терапии, а 118 - значительно уменьшили дозу этих препаратов после введения БТА. Продолжительность индуцированного паралича детрузора составила 9 месяцев и более. В работе Ефремова Н.С. (2008 г.) выявлено, что введение 100 Ед. БТА в поперечнополосатый сфинктер уретры является эффективным методом улучшения уродинамики нижних мочевых путей у 81 % больных с детрузорно-сфинктерной диссинергией и у 88,9 % больных со снижением сократительности детрузора без и в сочетании со спастическим состоянием поперечнополосатого сфинктера уретры. Введение 100 Ед БТА в поперечнополосатый сфинктер уретры не приводит к значимым местным и системным побочным эффектам, а продолжительность положительного эффекта при введении 100 Ед БТА в поперечно - полосатый сфинктер уретры у больных с нейрогенными нарушениями опорожнения мочевого пузыря составляет до 12 мес. При анализе результатов лечения 120 пациентов с нейрогенной гиперреактивностью детрузора и спазмом наружного сфинктера уретры в НИИ урологии, продолжительность эффекта составляет от 4 до 15 месяцев, побочные эффекты возникают менее чем в 1% случаев и являются обратимыми, а социальная адаптация пациентов значительно улучшается.

По данным международных исследований применение БТА является эффективным методом лечения пациентов с НДМП, приводящим к значительному улучшению уродинамических показателей и выраженному повышению уровня качества жизни. Метод ботулинотерапии при сложных вариантах НДМП нуждается в популяризации и распространении в РФ, что требует его расширенной клинической апробации. Основываясь на результатах собственных исследований и данных литературы, выбрана оптимальная с позиции эффективности схема лечения и разработана последовательность этапов лечения.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

Эффективность применения БТА будет оценена на основании данных:

- Комбинированного уродинамического исследования: максимальная цистометрическая емкость (мл), объем возникновения первого и сильного позывов к мочеиспусканию (мл), максимальная амплитуда сокращения детрузора (смH₂O), объем наполнения при первом спонтанном сокращении детрузора (мл), максимальное среднее внутриуретральное давление (смH₂O).
- Дневников мочеиспускания: общее число микций, число ночных микций, средний объем мочеиспускания (при возможности).
- Урофлоуметрии с определением объема остаточной мочи: объем выделенной мочи (мл), объем остаточной мочи (мл), максимальная скорость мочеиспускания (мл/с) (при возможности).
- Ультразвуковых методов диагностики органов мочевыводящей системы (наличие расширения чашечно-лоханочных систем).
- Наличие и выраженность пузырно-мочеточниковых рефлюксов.
- Число баллов по опросникам (Qol, SF-36, IPSS).
- Число баллов визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

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

Описание процедуры клинической апробации.

К участию в апробации допускаются пациенты с подтвержденной нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, проявляющейся детрузорной гиперактивностью, в том числе приводящей к недержанию мочи, и детрузорно-сфинктерной диссинергией.

Предварительное обследование проводится у всех пациентов целевой группы при рассмотрении вопроса о выборе метода лечения и включает в себя: оценку критериев включения/исключения, подписание информированного согласия.

Включение в клиническую апробацию. После получения согласия на участие в апробации, включая обследование и оперативное лечение, пациент проходит специализированное обследование, включающее сбор исходной информации о пациенте: ФИО; пол; возраст; антропометрические данные; анамнез; диагноз; оценка общего состояния по шкалам Qol, SF-36, ВАШ.

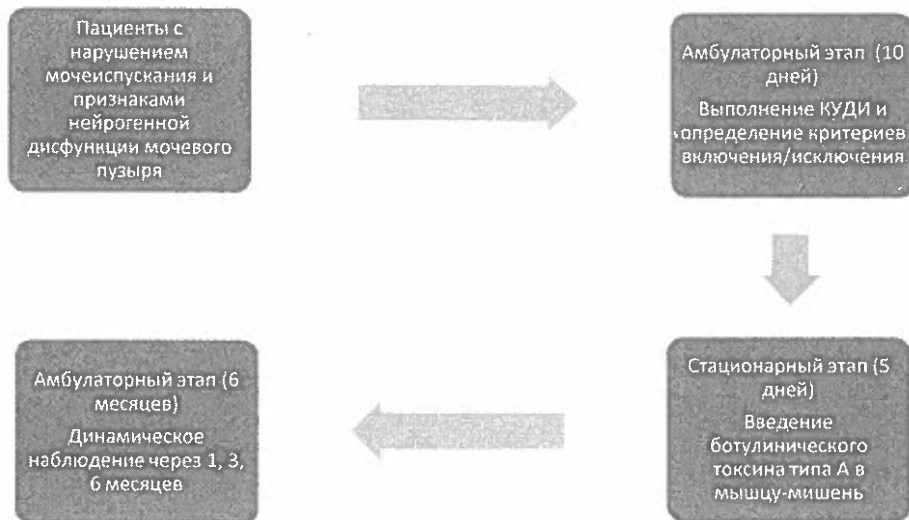
Пациент также проходит общий осмотр, включая урологический (и гинекологический у женщин). Выполняется: общий анализ мочи; посева мочи на бактериальную флору; общий анализ крови; биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, калий, натрий, глюкоза); коагулограмма; определение группы крови и резус-фактора; анализов крови на ВИЧ, RW, HBS, HCV. У мужчин дополнительно исследуют секрет предстательной железы для нативной микроскопии, посев секрета на бактериальную флору с определением чувствительности к антибиотикам (при необходимости), анализ крови на ПСА.

Инструментальные методы: УЗИ органов мочеполовой системы, ЭКГ, рентгенографию легких. При наличии самостоятельного мочеиспускания выполняют урофлоуметрию (УФМ) с определением остаточной мочи. Обязательным методом является комбинированное уродинамическое исследование (КУДИ), с помощью которого определяют тип НДМП.

При наличии показаний для введения БТА, пациент госпитализируется в урологическое отделение для процедуры ботулинотерапии.

Уретроцистоскопию с введением БТА в мышцу-мишень осуществляют специальной эндоскопической иглой, как правило, на второй день госпитализации. Средняя продолжительность манипуляции – 30 мин. Уретральный катетер устанавливают на одни сутки. Пребывание в послеоперационной палате реанимационного отделения составляет 2 часа. Общая продолжительность госпитализации – 3-5 дней. После удаления уретрального катетера выполняют УФМ с определением остаточной мочи.

Визиты динамического наблюдения после выписки из стационара предполагаются: через 1, 3 и 6 месяцев. На каждом визите проводят беседу с пациентом, оценку жалоб, осмотр, анкетирование (QoI, SF-36, ВАШ), УЗИ органов мочеполовой системы, УФМ с определением остаточной мочи. КУДИ выполняется на визитах 3 и 6 мес. При наличии изменений в общем анализе мочи, производят посев мочи на бактериальную флору. При наличии показаний используют методы визуализации (цистография, уретрография, МСКТ органов брюшинного пространства с в/в контрастированием, МРТ).



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

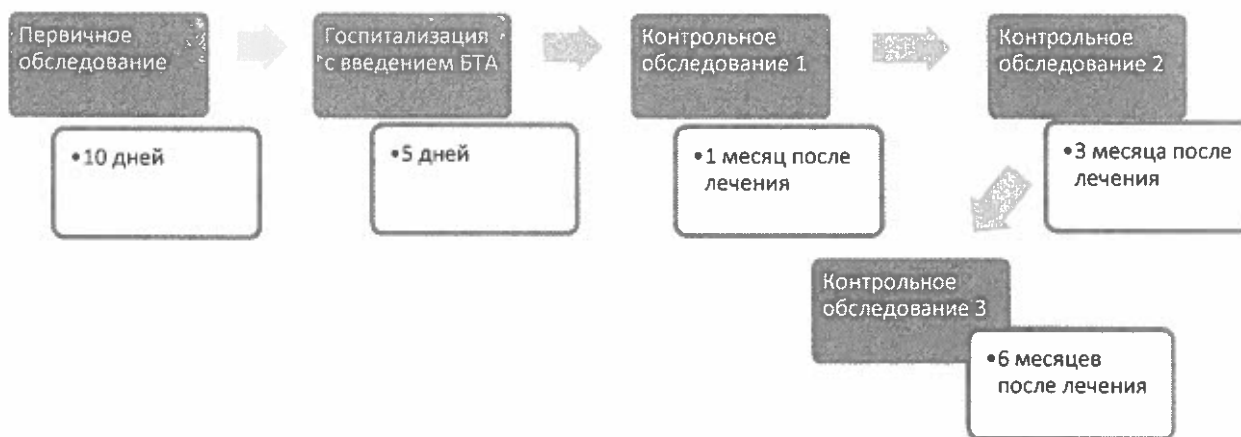
В настоящее время отсутствуют чёткие рекомендации в отношении методики введения БТА в детрузор. Предварительно проведенные исследования показали, что лучшие результаты обеспечивает такой способ разведения ботулинического токсина, когда 1 мл физиологического раствора содержит 10 Ед. БТА. При этом отсутствуют чёткие рекомендации ка-

сающиеся числа точек введения препарата в детрузор. В литературе имеются сведения о результатах введения БТА в 10, 15, 20 и 30 точек мочевого пузыря. При этом такое разнообразие числа точек введения препарата используют у больных как с идиопатической, так и нейрогенной детрузорной гиперактивностью. Нами планируется введение 200 и 300 Ед. БТА, который разводится, соответственно, в 20 и 30 мл. физиологического раствора. Полученный после разведения раствор вводится по 1 мл. в детрузор в 20 точках, при этом учитывается тот факт, что раствор должен быть равномерно введен в заднюю, а также левую и правую боковые стенки мочевого пузыря (зоны со значительной плотностью нервных волокон) за исключением верхушки и зоны треугольника Льео. При выполнении внутридетрузорных инъекций ботулинического токсина типа А мочевой пузырь предварительно наполняется до объема 150 - 200 мл. Объем жидкости в мочевом пузыре, при котором выполняются внутридетрузорные инъекции БТА, очень важен. Так, при недостаточном наполнении мочевого пузыря его стенка подвижна и легко смещается, что затрудняет введение иглы в детрузор. В случае избыточного наполнения мочевого пузыря его стенка оказывается тонкой, что может привести к попаданию препарата в ткани, окружающие мочевой пузырь.

Для введения БТА в зону наружного сфинктера уретры во время уретроцистоскопии определяют зону поперечнополосатого сфинктера, куда в 4 точки на 3, 6, 9 и 12 ч условного циферблата вводят 100 Ед. БТА (25 Ед в точку). После выполнения инъекции осматривают слизистую с целью исключения кровотечения. Дренирование мочевого пузыря - уретральным катетером на 1 сутки. В случае выявления при игольчатой ЭМГ спазмированных мышечных структур тазового дна, способных оказывать влияние на мочеиспускание, дополнительно выполняют введение БТА трансперинеально в мышцы тазового дна под контролем ЭМГ.

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

Период предварительного обследования пациентов 10 дней. Период госпитализации 5 дней (возможно увеличение сроков госпитализации) – острые воспалительные процессы мочеполовой системы, травматическое выполнение инъекций БТА, продолжающаяся уретроррагия, гематурия). Период наблюдения 6 месяцев. Время контрольного визита 1-2 часа. Суммарное количество визитов – 6.



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 клинической апробации.

Индивидуальный идентификационный код пациента в формате: порядковый номер/карта истории болезни (001,002,003 и т.д), ФИО. Пол. Рост. Вес. Дата обследования. Дата подписания информированного согласия. Диагноз основного заболевания и дата установки диагноза. Протокол манипуляции, Результаты лечения. Данные всех клинических и параклинических исследований. Данные опросников.

V. Отбор и исключение пациентов,

которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации.

13. Критерии включения пациентов.

Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет включительно.

Наличие доказанной НДМП в форме детрузорной гиперактивности (в том числе с недержанием мочи) и детрузорно-сфинктерной диссинергии.

14. Критерии невключения пациентов.

- Наличие тяжелых соматических заболеваний.
- Психические заболевания, в том числе связанные со злоупотреблением алкоголя или наркотиков.
- Отказ пациента подписать информированное согласие на участие в апробации.

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

Причинами прекращения участия пациента в апробации могут стать:

- Смерть пациента

- Решение врача, проводящего апробацию, (с целью обеспечения безопасности пациента; при выявлении обстоятельств, препятствующих участию пациента в апробации)
- Отказ пациента от дальнейшего участия в апробации.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи – медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Этапы оказания медицинской помощи: амбулаторный и стационарный, в плановом порядке

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

- Комбинированное уродинамическое исследование.
- Уретроцистоскопия, введение БТА в зону поперечнополосатого сфинктера.
- Уретроцистоскопия, введение БТА в стенку мочевого пузыря.
- Уретроцистоскопия, введение БТА трансперинеально в мышцы тазового дна под контролем ЭМГ.

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

Ботулинический токсин типа А 100 Ед., одобренный к использованию в урологии – три упаковки. Неспецифическая антибактериальная и противовоспалительная терапия.

VII. Оценка эффективности метода.

19. Перечень показателей эффективности.

- Число баллов шкалы IPSS до и в различные сроки после оперативного вмешательства;
- Качество жизни QOL до и в различные сроки после оперативного вмешательства;
- Показатель максимальной скорости потока мочи (Q_{max}) до и в различные сроки после оперативного вмешательства;
- Показатель объема остаточной мочи до и в различные сроки после оперативного вмешательства;
- Параметры комбинированного уродинамического исследования до и в различные сроки после оперативного вмешательства.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Результаты анкетирования ВАШ, SF-36, выраженность недержания мочи (при наличии) по тесту с прокладкой, данные УЗИ органов мочеполовой системы, частота и выраженность пузырно-мочеточниковых рефлюксов при цистографии, частота обострений мочевого инфекции.

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

Оценка параметров эффективности будет проведена до, а также через 1, 3, и 6 мес. после операции. Показатели методов обследования (шкалы IPSS, QOL, SF-36, ВАШ, урофлоуметрии, параметров КУДИ) будут отражены в истории болезни и занесены в индивидуальную карту пациента. На завершающем этапе апробации материалы будут подвергнуты статистической обработке.

VIII. Статистика.

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

Анализ результатов планируемой апробации будет проведен в соответствии со стандартными алгоритмами вариационной статистики с помощью пакета программ Statistica 10, Access 2007. Для анализа связи между парами показателей, представленных только числовыми величинами, будут использованы методы корреляционного анализа: линейная корреляция Пирсона, нелинейный коэффициент корреляции Спирмена и критерий Стьюдента. Уровень значимости применяемых статистических методов $p < 0,05$.

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.

В протокол клинической апробации планируется включить 110 пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря: в 2016 - 80, в 2017 – 30 пациентов.

Расчет выборки был произведен на основании данных о частоте встречаемости пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, проявляющейся детрузорной гиперактивностью, в том числе с недержанием мочи, и детрузорно-сфинктерной диссинергией. При принятии уровня альфа – 0.05 и уровня достоверности 95% необходимо включение 110 пациентов.

Год	2016	2017
Число пациентов	80	30

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России.

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.	82,923
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.	114,252
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации.	0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	88,604
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	36,896
ИТОГО:	285,779

Расчет стоимости по протоколу клинической апробации при лечении пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, проявляющейся детрузорной гиперак-

тивностью, в том числе с недержанием мочи, и детрузорно-сфинктерной диссинергией, с использованием ботулинического токсина типа А по годам

Год	Количество пациентов	Итоговая сумма (тыс.руб)
2016	80	22 862,32
2017	30	8 573,37
ИТОГО:	110	31 435,69

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

Перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения)

Наименование услуги по преискуранту	Усредненная кратность применения
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	4
Ежедневный осмотр врачом-урологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	5
Регистрация электрокардиограммы	1
Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1
Определение основных групп крови (А, В, 0)	1
Определение резус-принадлежности	1
Определение антигена HBsAg Hepatitis B virus	1
Определение антител класса М , G (IgM, IgG) к Human immunodeficiency virus HIV 1	1
Определение антител класса М , G (IgM, IgG) к Hepatitis C virus	1
Определение антител к Treponema Pallidum в нетрепонемных тестах (RPR, РМП) (качественное и полуколичественное исследование) в сыворотке крови	1
Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1
Общий (клинический) анализ крови развернутый	5
Анализ крови биохимический общетерапевтический	5
Анализ мочи общий	5
Ультразвуковое исследование мочевого пузыря	5
Ультразвуковое исследование почек	5
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	1
Флюорография легких	1

Микробиологическое исследование мочи на аэробные и факультативно-анаэробные условно-патогенные микроорганизмы	1
Определение чувствительности мочи микроорганизмов к антибиотикам и другим лекарственным препаратам	3
Обзорная урография (рентгенография мочевыделительной системы)	1
Ультразвуковое исследование матки и придатков трансвагинальное	1
Измерение скорости потока мочи (урофлоуметрия)	6
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	2
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1
Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1
Цистоскопия	1
Внутривенная урография	1
Цистометрия	4
Профилометрия внутриуретрального давления	4
Катетеризация мочевого пузыря	6
Электростимуляция мочевого пузыря	4
Пребывание в отделение анестезиологии до 2 часов	1
Эндотрахиальный наркоз и СМА	1
Урофлоуметрия с тестом с прокладкой	6
Микционная уретрография	2
Комплекс уродинамических исследований (КУДИ): с рентгенподдержкой	1
Суточное пребывание в 2 - 3 местной палате	5
Цистоскопия с биопсией мочевого пузыря	1
МСКТ 1-го отдела позвоночника	1
МСКТ органов малого таза с контрастным усилением	1
Трансперинеальное введение ботулинического токсина	1
Трансуретральное введение ботулинического токсина в зону внутреннего сфинктера	1
Трансуретральное введение ботулинического токсина в зону наружного сфинктера	1
Трансуретральное введение ботулинического токсина в стенку мочевого пузыря	1

Простатспецифический антиген (ПСА) общий	1
Простатспецифический антиген (ПСА) свободный	1
Суточное наблюдение врачом-анестезиологом	1

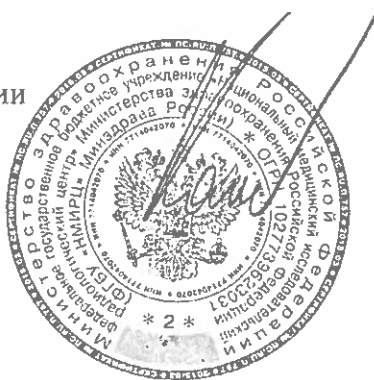
Перечень используемых медицинских изделий

Ботулинический токсин типа А 100 Ед	3
Нитрофурантоин 50 мг.	30

Генеральный директор

ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Член-корр. РАН, профессор



А.Д. Каприн

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА

Лечение пациентов с нейрогенной дисфункцией мочевого пузыря, проявляющейся детрузорной гиперактивностью, в том числе с недержанием мочи, и детрузорно-сфинктерной диссинергией, с использованием ботулинического токсина типа А.

Индивидуальный идентификационный код пациента

В формате: порядковый номер (001,002,003 ит.д) – Инициалы (первые буквы в порядке ФИО)

			-			
--	--	--	---	--	--	--

Дата обследования (дд\мм\гг)

--	--	--	--	--	--	--	--

Дата подписания информированного согласия (дд\мм\гг)

--	--	--	--	--	--	--	--

ОСНОВНОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ И ДАТА УСТАНОВКИ ДИАГНОЗА

	_ _ \ _ _ \ _ _ _ _ ДД ММ ГГГГ
--	-----------------------------------

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ И ФИЗИКАЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Пол М / Ж

Рост _____ см

Вес _____ кг

Визит 1

В формате: порядковый номер (001,002,003 ит.д) – Инициалы (первые буквы в порядке ФИО)

			-			
--	--	--	---	--	--	--

Дата обследования (дд\мм\гг)

--	--	--	--	--	--	--	--

Исследование	Выполнение	Результат
Общий анализ мочи		
Общий анализ крови		
Биохимический анализ крови		
Урофлоуметрия с остаточной мочой		
КУДИ		
УЗИ почек, мочевого пузыря, простаты		
ЭКГ		
Дневники мочеиспускания		
Qol		
SF-36		
ВАШ		
IPSS		

Подпись врача

Визит 2

В формате: порядковый номер (001,002,003 ит.д) – Инициалы (первые буквы в порядке ФИО)

			-			
--	--	--	---	--	--	--

Дата обследования (дд\мм\гг)

			-			
--	--	--	---	--	--	--

Исследование	Выполнение	Результат
Общий анализ мочи		
Общий анализ крови		
Биохимический анализ крови		
Урофлоуметрия с остаточной мочой		
КУДИ		
УЗИ почек, мочевого пузыря, простаты		
ЭКГ		
Дневники мочеиспускания		
QoI		
SF-36		
ВАШ		
IPSS		
Оперативное лечение		

Подпись врача

Визит 3

В формате: порядковый номер (001,002,003 ит.д) – Инициалы (первые буквы в порядке ФИО)

			-			
--	--	--	---	--	--	--

Дата обследования (дд\мм\гг)

Исследование	Выполнение	Результат
Общий анализ мочи		
Общий анализ крови		
Биохимический анализ крови		
Урофлоуметрия с остаточной мочой		
УЗИ почек, мочевого пузыря, простаты		
ЭКГ		
Дневники мочеиспускания		
Qol		
SF-36		
ВАШ		
IPSS		

Подпись врача

Визит 4

В формате: порядковый номер (001,002,003 ит.д) – Инициалы (первые буквы в порядке ФИО)

			-			
--	--	--	---	--	--	--

Дата обследования (дд\мм\гг)

Исследование	Выполнение	Результат
Общий анализ мочи		
Общий анализ крови		
Биохимический анализ крови		
Урофлоуметрия с остаточной мочой		
КУДИ		
УЗИ почек, мочевого пузыря, простаты		
ЭКГ		
Дневники мочеиспускания		
Qol		
SF-36		
ВАШ		
IPSS		

Подпись врача

Визит 5

В формате: порядковый номер (001,002,003 ит.д) – Инициалы (первые буквы в порядке ФИО)

			-			
--	--	--	---	--	--	--

Дата обследования (дд\мм\гг)

Исследование	Выполнение	Результат
Общий анализ мочи		
Общий анализ крови		
Биохимический анализ крови		
Урофлоуметрия с остаточной мочой		
КУДИ		
УЗИ почек, мочевого пузыря, простаты		
ЭКГ		
Дневники мочеиспускания		
Qol		
SF-36		
ВАШ		
IPSS		

Подпись врача