

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 интраоперационного ультразвукового наведения и мониторинга у больных опухолями глиального ряда супратенториальной локализации.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. филиал РНХИ им. проф. А.Л. Поленова.

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

Заместитель генерального директора по научно-лечебной работе, д.м.н., профессор Карпенко М.А.

Заместитель генерального директора по научной работе, д.м.н., профессор Конради А.О.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода:

Интраоперационное ультразвуковое наведение и мониторинг (ИУЗН) предназначено для расчета и проведения минимально травматичной энцефалотомии при удалении опухоли с сохранением функционально значимых зон и интраоперационного контроля степени радикальности удаления объема опухоли с возможностью принятия решения о продолжении удаления образования в зависимости от его локализации по отношению к функционально значимым зонам.

ИУЗН представлено следующими этапами:

Первый этап осуществляется после проведения костного доступа. Определяется положение опухоли в операционной ране и выбирается наиболее оптимальный вариант энцефалотомии с учетом расположения функционально значимых зон.

Второй этап проводится по ходу удаления опухоли (возможно неоднократно) Определяется наличие фрагментов неудаленной опухоли. В случае их наличия оценивается их положение по отношению к функционально значимым зонам и принимается решение о возможности удаления выявленных фрагментов.

Третий – оценка степени радикальности удаления образования в конце оперативного вмешательства.

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

Опухоли глиального ряда занимают значимое место среди известных внутричерепных

опухолей. По данным годовых отчетов IV отделения РНХИ им. Проф. А.Л. Поленова в структуре хирургической активности отделения эти опухоли составляют до 30 – 40% от всех больших прооперированных в отделении.

Еще со второй половине XX века была показана необходимость в клинической практике придерживаться тактики радикального удаления опухоли. А.Г. Земская (7). Данный постулат находит подтверждение и по данным современных авторов. Показано, что выживаемость нейроонкологических пациентов прямо связана с радикальностью операции (13,14). Посредством устранения значительного количества опухолевых клеток путем хирургической резекции возможно сокращение частоты рецидивов и повышение сроков выживаемости (18).

Современный уровень оказания помощи больным, включающий высокотехнологические методы обследования и лечения, позволяет достичь успешных результатов и провести радикальное хирургическое лечение внутричерепных опухолей. На примере злокачественных глиом демонстрируются успешные результаты в 82 - 85 % наблюдений с послеоперационной летальностью, снизившейся до 3 - 7% (2,10,17).

Несмотря на использование современного операционного оборудования и инструментария, актуальной проблемой остается выявление неудаленных фрагментов опухолевой ткани, которая может быть удалена полностью в процессе проведения хирургического вмешательства. И это касается не только опухолей с инфильтративным ростом, но и узловых объемных образований. Достоверность степени радикальности удаления опухолей дискутируется в основном при обсуждении эффективности применения навигационных систем (11,19). Данные о резидуальной опухолевой ткани после хирургического лечения приводятся редко (6). Чаще всего такие данные упоминаются при комплексном лечении низкодифференцированных глиом с применением лучевой терапии, различных схем химиотерапии или других методов лечения, а также при обсуждении прогностических факторов (9). За последнее десятилетие в представленных материалах, особенно касающихся хирургического лечения глиальных опухолей, отмечается достаточно высокий процент наблюдений, где опухоль удалена субтотально 25 – 65% наблюдений, частично – до 25% произведенных оперативных вмешательств или взята биопсия опухолевой ткани. (4,5,19). Сообщается о несоответствии оценки степени радикальности проведенной интраоперационно хирургом и данными послеоперационных методов нейровизуализации, полученных в раннем послеоперационном периоде (3)

В современной нейрохирургии для удаления глиом головного мозга применяется интраоперационная МРТ. Эта технология дает возможность с высокой точностью определить локализацию глиомы и ее взаимоотношение с неизменной мозговой тканью непосредственно во время операции. Однако, большим препятствием может служить очень высокая цена оборудования и высокая цена расходного материала. Все применяемые в поле действия хирургические инструменты, а также анестезиологические приспособления должны быть изготовлены из неферромагнитного материала (8, 12,15,16).

В отличие от описанной методики интраоперационной МРТ интраоперационное ультразвуковое наведение и мониторинг не требует дорогостоящего оборудования и практически не требует расходных материалов, что значительно удешевляет процесс лечения пациентов.

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

Метод известен и применяется и в России и за рубежом. За время разработки и совершенствования метода нами получено 2 патента.

Вопросы лечения первичных опухолей головного мозга (к которым относятся опухоли глиального ряда) отражены в «КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ», опубликованных в

2013 году коллективом авторов из ведущих нейрохирургических клиник, включая НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, РНХИ им. А.Л. Поленова, Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. Е.Н. Мешалкина, кафедру нейрохирургии РГМУ. Рекомендации утверждены МЗ РФ. В соответствии с ними УЗИ-навигация не входит ни в одну из групп «стандарты», «рекомендации», «опции».

А так же на основании приказа МЗ РФ от 9 ноября 2012г № 715н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при новообразованиях головного мозга и мозговых оболочек», где в пункте 2, подразделе «Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения» - указаний о применении интраоперационного ультразвукового неведения и мониторинга при лечении злокачественных внутримозговых опухолей нет.

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

- предшествующие клинические исследования показали, что предлагаемый метод лечения может применяться с приемлемой степенью риска. Нежелательных явлений, связанных с проведением интраоперационного ультразвукового неведения и мониторинга, выявлено не было.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор):

1. Алексеев А.Г. Структура первичных опухолей в Татарстане / А.Г. Алексеев, В.И. Данилов, Л.П. Дюдин и др. // Материалы III съезда нейрохирургов России. - СПб, 2002. - С. 78.

2. Бурнин К.С. Результаты лечения больных с первичными глиомами головного мозга / К.С. Бурнин, А.Ю. Улитин, Е.А. Чеснокова, Е.Н. Шевченко // Материалы III съезда нейрохирургов России. - СПб, 2002. – С. 84.

3. Главацкий А.Я. Интерстициальная химиотерапия злокачественных глиом головного мозга посредством резервуара omnaya / А.Я. Главацкий, Г.С. Хмельницкий, С.Н. Лысенко // Материалы III съезда нейрохирургов России. - СПб, 2002. - С. 87.

4. Голанов А.В. Нейроцитомы головного мозга, результаты лечения / А.В. Голанов, А.Н. Коновалов, А.Г. Коршунов, // Материалы III съезда нейрохирургов России. - СПб, 2002. - С. 88.

5. Журавлев А.В. Магнитно-резонансная томография в оценке результатов комплексного лечения глиальных опухолей головного мозга / А.В. Журавлев, А.С. Шенршевер, В.М. Белодед и др. // Материалы III съезда нейрохирургов России. – СПб, 2002. - С. 98 - 99.

6. Земская А.Г. Опухоли головного мозга астроцитарного ряда / А.Г. Земская, Б.И. Лещинский. - Л.: Медицина, 1985. - 216 с.

7. Зозуля, Ю.А. Глиомы головного мозга / Ю.А. Зозуля. – Киев., 2007. – 236 с.

8. Короткевич Е.А. Локальная химиотерапия цисплатином в лечении супратенториальных глиальных опухолей / Е.А. Короткевич, А.Ф. Семянович, Ю.Г. Шанько и др. // Материалы III съезда нейрохирургов России. – СПб, 2002. - С. 116 - 117.

9. Олюшин, В.Е. Глиальные опухоли головного мозга: краткий обзор литературы и протокол лечения больных / В.Е. Олюшин // Нейрохирургия. – 2005. – №4. – С.41–47. ИФ 0,8

10. Hammoud M.A. Use of intraoperative ultrasound for localizing tumors and determining the extent of resection: a comparative study with magnetic resonance imaging / M.A. Hammoud, B.L. Ligon, R. el Souki et al. // J. Neurosurg. – 1996. – № 84(5). – P. 737-741. ИФ 1,5

11. Hector, N.C. Use of intraoperative MRI for resection of gliomas / Hector N.C., Antonio N.,

Clemar C. // Arq neuropsiquiatr. – 2011. – Vol. 69, № 6. – P. 949–953. ИФ 1,2

12. Hentschel, S.J. Optimizing outcomes with maximal surgical resection of malignant gliomas / S.J. Hentschel, R. Sawaya // Cancer control. – 2003. – Vol. 10 (2). – P. 109–114. ИФ 1,3

13. Jeremic, B. Radiation therapy with or without concurrent low-dose daily chemotherapy in locally advanced, nonmetastatic squamous cell carcinoma of the head and neck / B. Jeremic // J clin oncol. – 2004. – № 22 (17). – P. 3540–3548. ИФ 1,4

14. Luciano, M. Use of Preoperative and Intraoperative Magnetic Resonance Tractography in intracranial Tumor Surgery / M. Luciano, B. Alessandro, D. Giancarlo et al. // Clin neurosurg. – 2008. – Vol. 55. – P. 160–164. ИФ 1,35

15. Nimsky, C. Intraoperative visualization for resection of gliomas: role of functional neuronavigation and intraoperative 1.5 T MRI / C. Nimsky, O. Ganslandt, M. Buchfelder et al. // Neurol res. – 2006. – Vol. 28, №5. – P. 482–487. ИФ 1,26

16. Pavlicevic G. Outcome of surgical treatment of malignant astrocytoma of the brain / G. Pavlicevic, Z. Roganovic // Vojnosanit Pregl. – 2003. - №60(2). - P. 147-154. ИФ 1,07

17. Pignatti, F. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma / F. Pignatti, M. van den Bent, D. Curran et al. // J clin oncol. – 2002. – Vol. 20, № 8. – P. 2076–2084. ИФ 1,4

18. Schmidt F. Technological and logistic problems and first clinical results of an interventional 0.5-T MRI system used by various medical specialties. / F. Schmidt, J. Dietrich, J.P. Schneider et al. // Radiologe. – 1998. - № 38. - P.173-184. ИФ 1,1

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, принципами надлежащей клинической практики (GCP) и нормативными требованиями.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель.

Разработать систему определения более безопасного доступа к новообразованию с возможностью контроля манипуляций хирурга и степени радикальности удаления опухоли в любой момент операции на основе использования ультразвуковой визуализации патологических объектов различной локализации.

Задачи.

1. Оценить возможности ИУЗН в условиях запланированного по данным дооперационной МРТ доступа, после проведения костно – пластической трепанации черепа для определения положения объекта и соотношения с другими анатомическими структурами при различной локализации патологических образований.

2. Уточнить информативность ИУЗН для определения степени радикальности удаления при различных локализациях новообразований.

3. Оценить эффективность применения интраоперационной ультразвуковой навигации и мониторинга для уменьшения повреждения вещества головного мозга.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В последние годы идет активное обсуждение стандартов лечения больных с опухолями глиального ряда в нашей стране. С 2005 года по настоящее время Ассоциацией

нейрохирургов России эти стандарты трижды дополнялись и переиздавались. В последней редакции они были утверждены Министерством здравоохранения РФ. Однако, вопросы выполнения этих стандартов на практике в медицинских учреждениях изучены недостаточно. Обязательное применение этих стандартов в структуре комплексного лечения больных с опухолями глиального ряда приводит к увеличению средней продолжительности жизни пациентов, однако, отдаленные результаты лечения трудно признать удовлетворительными. Этот факт создает предпосылки к применению в клинической практике новых подходов к лечению данной категории пациентов, основанных на современных принципах оценки радикальности удаления опухоли. Одним из наиболее конкурентноспособных методов, в первую очередь по соотношению цена – качество, является интраоперационное ультразвуковое наведение и мониторинг. Применение этого метода в структуре комплексного лечения до настоящего времени изучено недостаточно, а ожидаемый эффект от их применения не подтвержден катамнестическими данными. Все это, несомненно, создает предпосылки для углубленного исследования эффективности и безопасности использования этих методик в клинической практике.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

- предоперационное обследование больного (включая МРТ с контрастным усилением) на основании которого сделано предположение о наличии у больного опухоли глиального ряда, определены показания к хирургическому лечению.
- оперативное лечение с применением ИУЗН.
- ближайший послеоперационный период (оценка осложнений хирургического лечения, подтверждение гистологического диагноза)
- отдаленный послеоперационный период (сбор катамнестических сведений с интервалом 3 мес.).
- сбор и обработка информации
- получение результатов и формулирование выводов

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

Планируется проспективное клиническое исследование.

Предполагаемое количество, включаемых в апробацию пациентов — 40 человек, определено используя метод анализа мощности в ходе проведенного пилотного исследования

1. предоперационное обследование больного (включая МРТ с контрастным усилением) на основании которого сделано предположение о наличии у больного опухоли глиального ряда, определены показания к хирургическому лечению.



2. оперативное лечение с применением интраоперационного ультразвукового наведения и мониторинга



3. ближайший послеоперационный период (оценка осложнений хирургического лечения, подтверждение гистологического диагноза)



4. сбор и обработка информации



5. получение результатов и формулирование выводов

Таблица 1. Сводная таблица обследований пациента.

	До операции	Операционный этап	48 Часов после операции	Перед выпиской	3 мес	6 мес	12 мес
Форма информированного согласия пациента	X						
Оценка результатов МРТ	X		X	X	X	X	X
Оценка неврологического статуса	X		X	X	X	X	X
Оценка ИУЗН		X					

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению:

Метод интраоперационного ультразвукового наведения и мониторинга применяется интраоперационно. Для его осуществления требуется ультразвуковой аппарат экспертного класса с датчиками для поверхностной локации высокочастотный (обычно линейный интраоперационный более 7,5 МГц) и для более глубокой локации (обычно с фазированной решеткой с частотой излучения около 5 МГц).

Первое сканирование проводится после трепанации черепа через твердую мозговую оболочку в двух взаимно перпендикулярных плоскостях из разных точек. С использованием В режима режима цветового доплеровского картирования определяется положение объекта - мишени в операционной ране по отношению к другим анатомическим структурам, таким как костные структуры черепа, желудочки мозга, мозжечковый намет, межполушарная щель и магистральные сосуды. Данные объекты и являются ориентирами для навигации. Для удобства трактовки изображения и ориентировки в структурах головного мозга вначале целесообразно использовать плоскости, близкие к стандартным. Далее, изменяя угол наклона датчика, визуализируется само патологическое образование. После этого определяется расстояние до патологического образования из разных точек операционной раны. Полученные данные позволяют определить место и вид разреза твердой мозговой оболочки.

После вскрытия твердой мозговой оболочки производится повторная эхолокация с поверхности мозга для определения оптимальной зоны энцефалотомии. Технически она проводится также, как трансдуральное сканирование, но с учетом поверхностно расположенных вен.

При глубинном расположении новообразования проведение мониторинга в режиме реального времени позволяет визуализировать продвижение хирургического инструмента через ткань мозга и попадание его в объект – мишень, что особенно важно при наличии кистозного компонента в патологическом образовании или необходимости проведения трансвентрикулярного доступа к глубинно расположенной опухоли.

Мониторинг степени радикальности удаления опухоли проводится дискретно. При удалении патологического очага в пределах визуально неизменной ткани выполняется контрольное сканирование для выявления оставшихся неудаленных фрагментов или контроля объема удаления патологической ткани.

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

Учитывая, что одним из оцениваемых факторов является средняя продолжительность жизни, продолжение участия пациентов в исследовании ограничивается её окончанием. Средняя продолжительность жизни пациентов злокачественными глиомами при проведении комплексного лечения в зависимости от гистологического диагноза варьирует от 12 до 14мес. (по данным мировой литературы).

Периоды клинической апробации:

1. госпитальный:

- предоперационная подготовка – от 2 до 10 дней,
- оперативное вмешательство и использованием метода интраоперационного ультразвукового наведения и мониторинга – 1 день,
- ближайший послеоперационный период с проведением контрольной МРТ в течение 48 часов после операции – в среднем 11 дней);

2. отдаленный послеоперационный период – сбор катamnестических сведений с интервалом 3 месяца на протяжении 3 лет.

3. сбор и обработка полученного материала.

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 п.12.1 настоящего протокола клинической апробации).

Данные, используемые для анализа, представлены в индивидуальной регистрационной карте наблюдения пациента в рамках клинической апробации.

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

13. Критерии включения пациентов.

- возраст старше 18 лет
- наличие у больного глиальной опухоли супратенториальной локализации
- наличие информированного согласия на проведение указанных методик

14. Критерии не включения пациентов.

- выраженная почечная и /или печеночная недостаточность
- сердечно-сосудистые заболевания в стадии декомпенсации
- беременность и кормление

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода):

- на этапе отбора, если больной не соответствует критериям включения
- в ближайшем послеоперационном периоде, если предполагаемый диагноз не

подтвердился при проведении планового гистологического исследования
 - при отказе пациента от дальнейшего участия в исследовании на любом из этапов

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид помощи - медицинская помощь в рамках клинической апробации; условия - стационарно, форма – плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень услуг в соответствии приказом Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 N 1664н (ред. от 10.12.2014) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

Код	Наименование	Среднее количество
	Статистическая обработка данных	1
	Ведение индивидуальной регистрационной карты	1
Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста		
	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный	2
	Прием (осмотр, консультация) врача-нейрохирурга повторный	23
	Прием (осмотр, консультация) врача-лечебной физкультуры	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	2
	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	2
	Прием (осмотр, консультация) врача-оториноларинголога первичный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	2
	Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога повторный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-психотерапевта первичный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-хирурга первичный	1
	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	1
	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	2
	Назначение диетической терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	1
	Назначение лекарственной терапии в послеоперационном периоде	19
	Назначение диетической терапии в послеоперационном периоде	1
	Назначение лечебно-оздоровительного режима в послеоперационном периоде	2
Лабораторные методы исследования		
	Гематологические исследования	2
	Биохимические исследования	45
	Исследования кала, мочи и биологических жидкостей	3
	Гистологические исследования	3
	Иммуногематологические исследования	1
	Коагулологические исследования	1
Инструментальные методы исследования		
	Регистрация электрокардиограммы	2
	Электроэнцефалография	3
	Описание, интерпретация и расшифровка данных электрофизиологических методов исследования центральной нервной системы	3
	Магнитно-резонансная томография центральной нервной системы и головного мозга	3
	Описание и интерпретация магнитно-резонансных томограмм	3
	Компьютерная томография головы	1
	Описание и интерпретация компьютерных томограмм	1
	Рентгенография легких	1
	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1

Наблюдение и уход за пациентом медицинским работником со средним и начальным медицинским образованием		
Бритье кожи предоперационное или поврежденного участка		1
Взятие крови из пальца		3
Взятие крови из периферической вены		3
Внутривенное введение лекарственных средств		26
Внутримышечное введение лекарственных средств		25
Катетеризация кубитальной и других периферических вен		2
Кормление тяжелобольного через рот и назогастральный зонд		30
Обучение пациента самопомощи при перемещении в постели и кресле		3
Обучение членов семьи пациента технике его перемещения и размещения в постели		1
Отсасывание слизи из носа		50
Оценка степени риска развития пролежней		20
Оценка степени тяжести пролежней		20
Очищение кожи лица и шеи		10
Перемещение тяжелобольного в постели		57
Пособие при дефекации тяжелого больного		5
Пособие при мочеиспускании тяжелобольного		20
Постановка очистительной клизмы		1
Приготовление и смена постельного белья тяжелобольному		19
Процедуры сестринского ухода при подготовке пациента к операции		1
Транспортировка тяжелобольного внутри учреждения		10
Установка назогастрального зонда		1
Уход за волосами, ногтями, бритье тяжелобольного		10
Уход за дренажом		10
Уход за кожей тяжелобольного пациента		10
Уход за назогастральным зондом, носовыми канюлями и катетером		60
Уход за полостью рта тяжелобольного		15
Уход за промежностью и наружными половыми органами тяжелобольных		20
Уход за сосудистым катетером		6
Лечение в отделении реанимации хирургического профиля		1
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения		
Анестезиологическое пособие		1
Удаление новообразования больших полушарий головного мозга микрохирургическое с использованием интраоперационной компьютерной навигации и с пластикой твердой мозговой оболочки и костей свода черепа		1
Немедикаментозные методы профилактики, лечения и медицинской реабилитации		
Психологическая адаптация		1
Перевязки при нарушениях целостности кожных покровов		4
Перевязки при гнойных заболеваниях кожи и подкожной клетчатки		20
Лечебная физкультура при заболеваниях центральной нервной системы		20

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

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД	ЭКД
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			1		
	Наркотические анальгетики		1		
		Тримеперидин	1	2 мг	2 мг
		Фентанил	1	0,8 мг	0,8 мг

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД	ЭКД
	Ненаркотические анальгетики		1		
		Метамизол натрия	0,5	2,5 г	40 г
		Кеторолак	0,5	30 мг	150 мг
Средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта			1		
	Спазмолитические средства		1		
		Атропин	1	0,5 мг	2 мг
		Дротаверин	0,1	40 мг	40 мг
		Метоклопрамид	0,9	10 мг	80 мг
	Антиферменты		0,9		
		Апротинин	1	200 000 АТрЕ	400 000 АТрЕ
	Антациды и другие противоязвенные средства		1		
		Фамотидин	0,5	20 мг	180 мг
Циметидин		0,5	200 мг	560 мг	
Средства, влияющие на центральную нервную систему			1		
	Анксиолитики (транквилизаторы)		1		
		Диазепам	1	10 мг	10 мг
		Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	0,5	10 мг	20 мг
		Медазепам	0,5	5 мг	10 мг
	Антипсихотические средства		1		
		Дроперидол	1	2,5 мг	7,5 мг
	Прочие средства, влияющие на центральную нервную систему		1		
		Неостигмина метилсульфат	0,33	0,05 мг	0,25 мг
Никетамид		0,33	50 мг	200 мг	
Кофеин		0,33	20 мг	20 мг	
Анестетики, миорелаксанты			1		
	Миорелаксанты		1		
		Пипекурония бромид	0,3	4 мг	8 мг
		Суксаметония хлорид	1	100 мг	200 мг
		Азаметония бромид	0,3	50 мг	50 мг
		Атракурия безилат	0,4	50 мг	100 мг
	Средства для наркоза		1		

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД	ЭКД
		Динитроген оксид	1	25 л	25 л
		Галотан	0,3	50 мл	50 мл
		Галотан	0,3	5 мл	5 мл
		Тиопентал натрия	0,2	0,5 г	0,5 г
		Изофлуран	0,5	5 мл	5 мл
		Пропофол	0,8	200 мг	200 мг
		Кетамин	0,2	75 мг	1875 мг
	Местные анестетики		1		
		Ропивакаин	0,4	200 мг	400 мг
		Лидокаин	0,6	4 мг	16 мг
Средства для профилактики и лечения инфекций			1		
	Антибактериальные средства		1		
		Цефотаксим	0,4	1 г	21 г
		Цефтриаксон	0,2	250 мг	7 г
		Амоксициллин+клавулановая кислота	0,2	1,2 г	26,6 г
		Линкомицин	0,2	600 мг	1580 мг
		Фосфомицин	0,8	3 г	6 г
	Противогрибковые средства		1		
		Флуконазол	1	50 мг	1050 мг
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему			1		
	Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны		1		
		Левотироксин натрия	0,3	100 мкг	700 мкг
		Гидрокортизон	1	100 мг	400 мг
Средства, влияющие на органы дыхания			1		
	Противоастматические средства		1		
		Аминофиллин	1	240 мг	240 мг
Средства для лечения почек и мочевыводящих путей			1		
	Диуретики		1		
		Фуросемид	1	20 мг	40 мг
		Маннитол	0,3	3000 мг	3000 мг
Средства, влияющие на кровь			1		
	Средства, влияющие на систему свертывания крови		1		
		Аминокапроновая кислота	0,5	500 мг	500 мг

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД	ЭКД	
		Фибриноген + тромбин	1	1 пластина	2 пластина	
		Эптаког альфа	0,1	700 мкг	700 мкг	
		Пентоксифиллин	1	20 мг	80 мг	
		Этамзилат	1	250 мг	1500 мг	
		Надропарин кальция	0,1	2850 МЕ	28500 МЕ	
		Эноксапарин	0,1	60 мг	600 мг	
	Растворы и плазмозаменители		1			
		Декстроза	1	500 мл	1000 мл	
	Препараты плазмы		0,3			
		Декстран	1	400 мл	400 мл	
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему			1			
	Гипотензивные средства		1			
		Нифедипин	0,3	10 мг	200 мг	
		Верапамил	0,4	5 мг	10 мг	
		Клонидин	1	0,1 мг	0,2 мг	
		Пропранолол	0,3	1 мг	5 мг	
	Средства для лечения сердечной недостаточности		0,3			
		Каптоприл	0,33	25 мг	500 мг	
		Периндоприл	0,33	8 мг	160 мг	
		Эналаприл	0,33	20 мг	400 мг	
	Противоаритмические средства		0,7			
		Эсмолол	0,2	20 мг	100 мг	
		Бисопролол	0,3	10 мг	200 мг	
		Метопролол	0,2	50 мг	1000 мг	
	Вазопрессорные средства		1			
	Фенилэфрин	1	10 мг	50 мг		
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			1			
	Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия		1			
		Кальция хлорид	1	100 мг	200 мг	
		Калия и магния аспарагинат	1	500 мг	1000 мг	
		Калия хлорид	1	40 мг	200 мг	
		Растворы электролитные моно- и поликомпонентные	1	3600 мл	5200 мл	

Фармакотерапевтическая группа	АХТ группа	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД	ЭКД
Средства для лечения аллергических реакций			1		
	Антигистаминные средства		1		
		Хлоропирамин	0,5	20 мг	180 мг
		Клемастин	0,5	2 мг	4 мг

*-анатомо-терапевтическо-химическая классификация

**-ориентировочная дневная доза

***-эквивалентная курсовая доза

Консервированная кровь и её компоненты

	Частота назначения	ОДД	ЭКД
Плазма свежемороженая из дозы крови	1	1 доза	2 дозы
Эритроцитная масса	0,1	1 доза	1 доза

наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания:

02.01.001	Средство парентерального питания (аминокислоты) 10% - 500 мл фл.	0,2	4
	Жир. эмульс., содерж. смесь длинноцепоч. (ДЦТ) и среднецепоч. (СЦТ) триглицер.		
02.07.003	Средство парентерального питания (масло соевых бобов+триглицериды) МСТ/ЛСТ 10% - 500 мл фл.	0,1	4

перечень используемых биологических материалов:
не применимо.

наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека
не применимо.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

- увеличение средней продолжительности жизни пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство с использованием ИУЗН
- увеличение среднего безрецидивного периода пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство с использованием ИУЗН
- увеличение медианы выживаемости пациентов, которым проводилось хирургическое вмешательство с использованием ИУЗН проводилась фотодинамическая терапия,

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- оценка медианы выживаемости проводится при условии констатации смерти 50% пациентов исследуемой группы
- оценка средней продолжительности жизни проводится при условии констатации смерти 100% пациентов исследуемой группы
- оценка среднего безрецидивного периода проводится исходя из количества пациентов с верифицированным рецидивом заболевания, оцененном при проведении контрольной МРТ с контрастным усилением (или другим методом).

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

Параметры эффективности будут учитываться в соответствии с запланированными сроками их оценки, описанными в Таблице 1, по сравнению с исходными данными – до процедуры.

На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента на бумажном и электронном носителе с соблюдением принципа защиты персональных данных. Анализ параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов.

VIII. Статистика

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

В соответствии с целями и задачами исследования, а также с учетом специфики анализируемых переменных планируется выполнить:

- построение и визуальный анализ графиков и диаграмм разброса данных;
- определение типов распределений данных;
- построение гистограмм разброса данных;
- расчет частотных таблиц как одномерных, так и многоуровневых (относительные величины и их доверительные границы);
- расчет элементарных статистик (средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных);
- построение и визуальный анализ корреляционных полей связи между анализируемыми параметрами.

При статистической оценке достоверности полученных результатов будут использованы следующие критерии: 1) ошибка репрезентативности показателя, т.е. погрешность, обусловленная переносом результатов выборочного исследования на всю генеральную совокупность; 2) доверительные границы.

При статистической оценке достоверности различий исследуемых выборок значений показателя в сравниваемых группах будет применяться оценка непараметрической статистики Т-двухвыборочного критерия Уилкоксона.

Оценка качества лечения с помощью анализа функций дожития и функций риска возникновения дефолта будет осуществлена с применением процедуры Каплана-Мейера в модификации PASW Statistics 18 статистического пакета IBM SPSS Statistics компании PREDICTIVE SOLUTIONS. Для оценки достоверности различий групп по функциям дожития или риска будут использованы значения кумулятивных вероятностей (R_{cum}) или $Risk = (1 - R_{cum}) / R_{cum}$ из таблиц выживания, составляемых процедурой Каплана-Мейера в разрезе автоматически выбранных моментов дожития.

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

- на основании анализа хирургической активности отделения хирургии опухолей головного и спинного мозга № 1 за последние 5 лет возможно проведение данной методики лечения 20 больным злокачественными глиальными опухолями супратенториальной локализации

- достижение планируемого количества в 30 больных возможно за 2 года.

IX. Объем 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 от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

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

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента 466337 рублей.

Наименование затрат	Сумма
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	130000
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по протоколу клинической апробации	270837
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	65500
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	44000
Итого:	466337

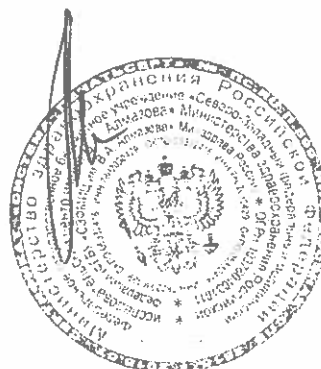
В протокол будет включено 30 пациентов.

2016г. - 20 пациентов, стоимость 9 326 740 рублей,

2017г. - 10 пациентов, стоимость 4 663 370 рублей,

Общая стоимость протокола за 2016-2017 гг. **13 990 110,00** рублей.

Заместитель генерального директора
по научно-лечебной работе



М.А. Карпенко

Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках
клинической апробации

**Клиническая апробация метода интраоперационного
ультразвукового наведения и мониторинга у больных опухолями
глиального ряда супратенториальной локализации**

1. ФИО больного
2. Дата рождения
3. Возраст
4. Пол: м-1, ж-2
5. Адрес
6. Телефон
7. Номер истории болезни
8. Дата госпитализации
9. Длительность госпитализации (койко-день)
10. Заболевание: впервые выявлено -1, продолженный рост-2
11. Клинический диагноз:
12. Тип манифестации заболевания: сосудистый-1, бластоматозный-2, гипертензионный-3, эпилептический-4, случайная находка при обследовании - 5
13. Состояние по шкале Karnofsky: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.
14. Состояние: удовлетворительное -1, средней тяжести -2, тяжелое -3, крайне тяжелое -4, умер в отделении -5.
15. Сознание: ясное-1, оглушение-2, сопор-3, кома I -4, кома II -5, кома III -6, апаллический синдром-7, акинетический мутизм-8, психомоторное возбуждение-9
16. Гипертензионный синдром: отсутствует-1, есть-2.
17. Глазное дно: нормальное-1, начальный застойный диск на одном глазу-2, на обоих-3, выраженный застойный диск на одном глазу-4, на обоих-5, осложненный застойный диск на одном глазу-6, на обоих-7, прочие данные-8, атрофия зрительного нерва после застоя-9, склеротические изменения - 10
18. Эпилептические приступы. Вид:
19. Эпилептические приступы. Частота:
20. Терапевт — заболевания отсусвуют-1, дыхательных путей -2, ЛОР-органов -3, сердечно-сосудистой системы -4, ЖКТ -5, мочевыводящих путей -6, периферических сосудов -7, болезни крови -8, эндокринные нарушения -9.
21. КТ до операции (дата)
22. МРТ до операции (дата)
23. Контраст: да -1, нет -2
24. Локализация опухоли (по данным КТ, МРТ):
25. Выявленные образования: одиночное-1, множественные в пределах одного полушария-2, множественные образования в обоих полушариях

- 3, множественные супра-субтенториальные образования- 4, множественные образования головного и спинного мозга - 5
26. Смещение срединных структур мм.:
 27. Размеры образования мм:
 28. Гидроцефалия: отсутствует-1, наружная -2, внутренняя -3, симметричная -4, асимметричная-5.
 29. ПЭТ с метионином, ОФЭКТ до операции (дата)
 30. ЭЭГ до операции:
 31. ЭКоГ:
 32. Дата операции
 33. Операция: первичная-1, повторная-2, 3-3, 4-4
 34. Название операции по протоколу
 35. Размер опухоли 1
 36. Размер опухоли 2
 37. Размер опухоли 3
 38. Расстояние до латерального края опухоли
 39. Навигация со вспомогательными методами – 1, без – 0
 40. Край четкий – 1 нечеткий – 0
 41. Граница ровная – 1 неровная – 0
 42. Структура однородная – 1 неоднородная – 0
 43. Оценка степени радикальности по УЗИ тотальное (100-95%)-1, субтотальное (95-75%)-2, частичное (75-50%)-3, биопсия (до 50%).
 44. Оценка степени радикальности по свечению фотодитазина тотальное (100-95%)-1, субтотальное (95-75%)-2, частичное (75-50%)-3, биопсия (до 50%)-4
 45. Оценка степени радикальности хирургом тотальное (100-95%)-1, субтотальное (95-75%)-2, частичное (75-50%)-3, биопсия (до 50%)-4
 46. Ушивание ТМО: не ушивалась-1, ушита наглухо-2, наложены наводящие швы-3, пластика ТМО-4, ушита частично-5, СТБ – 6,
 47. Костный лоскут: уложен на место и фиксирован-1, уложен на место и не фиксирован-2, резекционная трепанация-3, СТБ – 4, декомпрессивная трепанация – 5, краниопластика титаном – 6, краниопластика протакриллом - 7
 48. Осложнения по ходу операции: отсутствуют-1, умеренно выраженный отек мозга-2, выраженный отек-3, массивное кровотечение-4, диффузная кровоточивость тканей-5, сочетание их-6, падение АД -7, проч-8, несахарный диабет -9
 49. Состояние по шкале Karnofsky после операции: 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100.
 50. Гистологический диагноз (заключение)
 51. Эпилептические приступы после операции: 1- не было 2 — были.
 52. Эпилептические приступы после операции. Вид:
 53. Эпилептические приступы после операции. Частота:
 54. ЭЭГ после операции:
 55. МРТ после операции (дата)
 56. КТ после операции (дата)

57. Контраст: да -1, нет -2
58. Контроль МРТ, КТ, после операции: степень радикальности удаления опухоли: тотальное-1, субтотальное-2, частичное-3, биопсия-4, продолженный рост – 5.
59. Контроль МРТ, КТ, после операции: Смещение срединных структур-мм
60. Контроль МРТ, КТ, после операции: Размеры остатков образования
61. Контроль МРТ, КТ, после операции: динамика гидроцефалии: регресс – 1, без динамики -2, прогресс-3.
62. Контроль МРТ, КТ, после операции: наличие пневмоцефалии: нет -1, есть -2.
63. Контроль МРТ, КТ, после операции: наличие гематомы: нет -1, есть -2, гигрома - 3.
64. Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде:
65. Причина витальных нарушений в послеоперационном периоде: отсутствуют-1, основное заболевание-2, соматические осложнения-3
66. Послеоперационные осложнения: Методы лечения осложнений: консервативное-1, оперативное-2
67. Реоперации по поводу осложнений:
68. Исход: выписан с улучшением-1, выписан без перемен-2, выписан с ухудшением-3 , умер-4