

**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).

Сочетанное применение холинолитика и агониста бета 3 рецепторов мочевого пузыря для лечения пациентов с гиперактивным мочевым пузырём пожилого и старческого возраста.

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

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

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

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

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

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

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

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Гиперактивный мочевой пузырь (ГМП) – это клинический синдром, который включает в себя urgency (повелительное, императивное мочеиспускание) без или с urgency недержанием мочи, а также часто в сочетании с учащенным мочеиспусканием и nocturia (1).

Эпидемиологические исследования показали, что ГМП входит в десятку самых распространённых заболеваний, опережая такие хорошо известные болезни как сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. Значимость указанного заболевания определяется не только его высокой частотой, но и существенным снижением качества жизни больных (2, 3). Кроме этого с каждым годом отмечается неуклонный рост числа больных гиперактивным мочевым пузырём. По мнению экспертов, к 2020 году число больных гиперактивным мочевым пузырём в мире составит 25,5 миллионов (4). Симптомы ГМП в значительной степени снижают качество жизни больных, зачастую способствуя полной социальной дезадаптации пациентов, становятся причиной сниженного настроения и депрессии.

Основным методом лечения больных ГМП является использование препаратов с антихолинергическим механизмом действия. Несмотря на определенные успехи такого лечения, многие больные не удовлетворены их результатами, как по причине низкой эффективности, так и вследствие побочных эффектов, свойственных холинолитикам. Помимо сухости во рту и кожных покровов, а также тахикардии и нарушения опорожнения кишечника, холинолитики приводят к когнитивным расстройствам. Это особенно важно для больных пожилого и старческого возраста, у которых когнитивные нарушения встречаются чаще по сравнению с общей популяцией и нередко заканчиваются развитием делириозных состояний. Поэтому выбор холинолитика и используемая доза препарата у больных пожилого и старческого возраста имеет очень важное значение.

В последние годы для лечения симптомов учащенного и ургентного мочеиспускания применяют новую группу препаратов – агонисты бета 3-адренорецепторов. Наиболее известным представителем данной группы является мирабегрон. На сегодняшний день имеются данные различных этапов экспериментальных и клинических исследований мирабегрона, которые явились основанием для официального разрешения его использования для лечения больных ГМП (5,6,7).

Предлагается новый метод медикаментозного лечения ГМП у больных пожилого и старческого возраста, в основе которого лежит сочетанное применение холинолитика и агониста бета-3 рецепторов мочевого пузыря. Будут применяться традиционные методы диагностики ГМП в соответствии с действующими рекомендациями. Диагностика основных гериатрических синдромов будет осуществляться посредством комплексной гериатрической оценки (КГО).

Ожидается, что применение данного метода будет способствовать оптимальному подбору терапии ГМП при максимально возможной ее эффективности и безопасности, повышению качества жизни пациентов пожилого и старческого возраста, уменьшению риска повторных госпитализаций и улучшению прогноза.

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

Распространенность ГМП достаточно высока. Так ургентное и учащенное мочеиспускание отмечают примерно у 11 % населения земного шара. При этом у 30-40% таких больных отмечают ургентное недержание мочи. Следует отметить, что ГМП встречается примерно одинаково часто как у мужчин, так и у женщин (2,3,4,8,9). Примечательно, что частота ГМП увеличивается с возрастом. Наряду с сердечно-сосудистыми, неврологическими и ортопедическими заболеваниями ГМП входит в четвёрку самых распространённых состояний у людей пожилого и старческого возраста (10). ГМП не представляет угрозу для жизни, но значительно нарушает её качество. Он приводит к значимым моральным, а порой и физическим страданиям, ограничивая возможности пациента как в отношении работы, так и активного отдыха (11). Время возникновения резкого и сильного позыва к акту мочеиспускания при ГМП не предсказуемо и не прогнозируемо, что в свою очередь отрицательно сказывается на поведении пациентов, значимо ограничивает их трудовую и повседневную деятельность, вынуждая оставаться в помещении в непосредственной близости от туалета. Особенно это актуально для пожилых людей с ограниченными двигательными возможностями по причине старческой астении или других заболеваний, ограничивающих возможность вовремя добраться до туалета. Ургентное недержание мочи одна из основных причин падения пожилых людей, что нередко заканчивается переломом шейки бедра (10). Это в свою очередь приводит к инвалидизации, необходимости выполнять оперативное вмешательство с последующей реабилитацией, что повышает экономические затраты на здравоохранение и уход.

Принимая во внимание общую тенденцию к увеличению средней продолжительности жизни, вопросы своевременного эффективного лечения больных с ГМП остаются крайне актуальными и требуют дальнейшего изучения. Полученные в последние годы данные

эпидемиологических исследований показывают отсутствие вероятности полного исчезновения этого недуга без какого-либо лечения. Лечение больных ГМП направлено, прежде всего, на восстановление утраченного контроля за накопительной способностью мочевого пузыря. При этом основное место в лечении таких больных отводится медикаментозной терапии антихолинергическими препаратами (М – холиноблокаторы, холинолитики), которую зачастую сочетают с поведенческой терапией и биологической обратной связью. К сожалению, поведенческая терапия и биологическая обратная связь мало применимы у больных пожилого возраста. Так как эти процедуры требуют от больного определенной целеустремленности, способности к запоминанию и осмыслению полученной информации, что нередко неприменимо у пожилых людей из-за нарушенных когнитивных функций. Особенно это имеет место у больных с ГМП вследствие неврологических заболеваний и повреждений, при которых одновременно имеют место когнитивные нарушения. Вышеуказанные обстоятельства заставляют расценивать медикаментозное лечение холинолитиками как основной метод лечения ГМП у лиц пожилого и старческого возраста. Выбор холинолитика для лечения ГМП у больных пожилого и старческого возраста является очень важным моментом. Нежелательные побочные эффекты антихолинергических препаратов хорошо известны и во многом зависят от возрастных изменений, фармакокинетических параметров, базовых показателей когнитивного статуса пациента, проницаемости через гематоэнцефалический барьер, влияния на дегенерацию холинергических нейронов, дозы антихолинергического препарата. Особенно важным побочным эффектом холинолитиков у пожилых больных является их влияние на функцию ЦНС. Спектр антихолинергических побочных эффектов на ЦНС колеблется от сонливости, галлюцинаций до тяжёлых когнитивных расстройств и комы. Всё вышесказанное указывает на необходимость использования у пожилых больных стандартных доз холинолитиков и ограничение возможности титрования дозы в сторону увеличения с целью повышения их эффективности (12,13). В последние годы для лечения симптомов учащенного и ургентного мочеиспускания применяют новую группу препаратов – агонисты бета 3-адренорецепторов. Наиболее известным представителем данной группы является препарат, под названием мирабегрон. Давно известно, что бета-адренорецепторы играют важную роль в расслаблении гладкой мускулатуры детрузора мочевого пузыря (14). Подтип бета 3 адренорецепторов является доминантным в детрузоре человека, что может быть продемонстрировано тем фактом, что расслабление полосок мышцы-сжимателя агонистом бета-адренорецептора изопреналином может быть заблокировано антагонистами бета 3-адренорецепторов, но не антагонистами бета 1 или бета 2-адренорецепторов (15). На основании этих данных считается, что у людей расслабление детрузора путем активации симпатических нервов опосредовано, преимущественно, бета-3-адренорецепторами (16). Эти данные говорят в пользу вероятной роли бета 3-адренорецепторов в стимулировании накопления мочи в мочевом пузыре и позволяют предположить, что лекарственные препараты, действующие на бета 3-адренорецепторы, могут иметь терапевтический потенциал (16, 17).

В этой связи представляется целесообразным сочетанное применение холинолитика и агониста бета 3 адренорецепторов мочевого пузыря, в целях повышения эффективности медикаментозного лечения ГМП. Такой подход может явиться новым эффективным и безопасным методом лечения ГМП, что в значительной степени будет способствовать сохранению адекватной функции нижних мочевыводящих путей, а также приведёт к улучшению качества их жизни. Это особенно актуально у больных пожилого и старческого возраста, у которых другие варианты лечения имеют ограниченное применение ввиду их недостаточной эффективности или инвазивности.

Клиническая апробация предусматривает стационарный этап лечения и амбулаторное наблюдение. Стационарный этап осуществляется при плановой госпитализации пациентов пожилого и старческого возраста сроком на 10 дней для определения переносимости холинолитиков и комплексной гериатрической оценки. После выписки планируются 5 амбулаторных визитов для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии.

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

Впервые будет апробирована модель сочетанного применения холинолитика и агониста бета-3 адренорецепторов мочевого пузыря у больных пожилого и старческого возраста с учащенным мочеиспусканием и ургентным недержанием мочи вследствие ГМП с учётом результатов комплексной гериатрической оценки. Это позволит наиболее объективно оценить возможности такого подхода к лечению, а также обеспечит безопасность проводимой терапии и максимально высокое качество жизни пациента. Уникальность такого метода заключается в ведении пожилых пациентов с ГМП с учетом медикаментозной коррекции не только нарушений функции нижних мочевыводящих путей, но и оценки её влияния на специфические для пожилого и старческого возраста гериатрические синдромы (падения, ортостатическая гипотензия, когнитивные нарушения, депрессия и другие), что во многом определит прогноз и качество жизни пожилого человека, его независимость, а возможно и продолжительность жизни.

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

Планируется проведение стандартных методов исследования, рекомендованных для диагностики ГМП, включая уродинамическое обследование. Спектр лабораторных исследований определен действующими рекомендациями по ведению пациентов с ГМП и в настоящем протоколе не будет расширен.

Используемые в данной протоколе лекарственные средства, солифенацин и мирабегрон, утверждены FDA и российским законодательством для данной категории больных. Нежелательные побочные эффекты антихолинэргических препаратов, к которым относится солифенацин, хорошо известны и во многом зависят от возрастных изменений, фармакокинетических параметров, базовых показателей когнитивного статуса пациента, проницаемости через гематоэнцефалический барьер, влияния на дегенерацию холинергических нейронов, дозы антихолинэргического препарата. Особенно важным побочным эффектом холинолитиков у пожилых больных является их влияние на функцию ЦНС. Спектр антихолинэргических побочных эффектов на ЦНС колеблется от сонливости, галлюцинаций до тяжёлых когнитивных расстройств и комы. Всё вышесказанное указывает на необходимость использования у пожилых больных стандартных доз холинолитиков и ограничение возможности титрования дозы в сторону увеличения с целью повышения их эффективности.

Другой препарат, который будет использован в работе, - агонист бета3-адренорецепторов, мирабегрон. Влияние повторного перорального приема мирабегрона в терапевтической дозе (50 мг один раз в сутки) на величину интервала QTcI изучено в отдельном исследовании (исследование TQT) (n = 164 здоровых добровольца мужчин и n = 153 здоровых добровольца женщин). Как у мужчин, так и у женщин, получавших мирабегрон в дозах 50 и 100 мг, верхний предел одностороннего 95% доверительного интервала для наибольшей согласованной во времени разницы с плацебо по величине QTcI в любой момент времени не превышал 10 мсек. Данное обстоятельство в подавляющем большинстве случаев не приводит к развитию злокачественных аритмий и, как следствие, остановке сердца. Такой важный показатель для пожилых людей, как артериальное давление и частота сердечных сокращений, так же подлежит пристальному вниманию исследователей. Так, в ходе 12-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований 3 фазы у пациентов с ГМП, получавших 50 мг мирабегрона один раз в сутки, отмечено увеличение исходных средних значений разницы с плацебо по частоте пульса (на 1 уд/мин) и систолического артериального давления/диастолического артериального давления (САД/ДАД) (примерно на 1 мм рт ст или менее). Изменения частоты пульса и величины артериального давления на фоне лечения являются обратимыми и проходят после отмены препарата. Что касается влияния на внутриглазное давление, то клинические

исследования не выявили статистически значимых различий между группами плацебо и пациентами, принимавшими мирабегрон.

Процедуры комплексной гериатрической оценки (КГО) не имеют потенциальных рисков, не инвазивны и ориентированы на возможности пациента.

Назначение лекарственных препаратов будет осуществляться в соответствии с действующими рекомендациями по лечению ГМП с поправкой на возраст и наличие старческой астении, гериатрических синдромов. Будет оцениваться индивидуальная переносимость терапии, обусловленная возможными заявленными для каждого класса лекарственных средств гемодинамическими (частота пульса, уровень АД), метаболическими, рефлекторными (ортостатическая гипотензия) реакциями и влияниями на органы гастроинтестинального тракта. Дополнительно будут контролироваться функциональный и когнитивный статус пациента, качество сна, эпизоды падений, состояние питания, а также все аллергические реакции. Тем не менее, следует учитывать возрастные особенности, наличие таких проблем, как полипрагмазия, сенсорные и когнитивные дефициты.

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. Abrams P., Cardozo L., Fall M. et al. The standardization of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-Committee of the International Continence Society // *Neurourol Urodyn.* – 2002. – Vol. 21. – P. 167–178. (IF = 2.873).

2. Stewart W. F., Van Rooyen L.B., Cundiff G.W. et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States // *Wld J. Urol.* – 2003. – Vol. 20. – P. 327 – 336. (IF = 2.666)

3. Milsom I., Abrams P., Cardozo L. et al. How widespread are the symptoms of an overactive bladder and how are they managed? A population-based prevalence study // *Br J Urol Int.* – 2001 – Vol. 87. – P. 760-766. (IF = 3.533).

4. Reeves P., Irwin D., Kelleher C., et al. The current and future burden and cost of overactive bladder in five European countries // *Eur Urol.* – 2006 Nov – Vol. 50(5). – P. 1050 – 7. (IF = 13.938).

5. Chapple C., Wyndaele J.J., Van Kerrebroeck P., et al. Dose-Ranging Study Of Once-Daily Mirabegron (Ym178), A novel selective beta3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder (OAB). European Urology Association Annual conference/ - Barcelona, 2010. – Elsevier BV. – P. 249. (IF = 12.658).

6. Khullar V., Amarenco G., Angulo J.C. et al. Efficacy and tolerability of mirabegron, a beta3-adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: Results from a randomised European-Australian phase 3 trial // *Eur Urol.* – 2013 Feb. – Vol. 63(2). – P. 283-95. (IF = 13.938).

7. Nitti V.W., Khullar V., van Kerrebroeck P. et al. Mirabegron for the treatment of overactive bladder: a prespecified pooled efficacy analysis and pooled safety analysis of three randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III studies // *Int J Clin Pract.* – 2013 Jul. – Vol. 67(7). – P. 619-32. (IF = 2.566).

8. Мазо Е.Б., Кривобородов Г.Г. Гиперактивный мочевой пузырь. Москва, Вече, 2003; 160 с.

9. Coyne K.S., Sexton C.C., Vats V. et al. National community prevalence of overactive bladder in the United States stratified by sex and age. *Urology* 2011;77(5):1081-1087. (IF = 2.188).

10. American Geriatrics Society/British Geriatrics Society Panel on Prevention of Falls in Older Persons. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society Clinical Practice Guideline for Prevention of Falls in Older Persons. *J.Am. Geriatr. Soc.* 2011;59(1):148-157. (IF = 3.842).

11. Kinsey D., Pretorius S., Glover L., Alexander T. The psychological impact of overactive bladder: A systematic review. *J Health Psychol.* 2016 Jan; 21(1): 69-81. (IF = 2.246).

12. Chancellor M., Boone T. Anticholinergics for overactive bladder therapy: central nervous

system effects. CNS Neurosci Ther. 2012 Feb;18(2): 167-74. (IF = 4.019).

13. Doroshenko O., Jetter A., Odenthal K.P., Fuhr U. Clinical pharmacokinetics of trospium chloride. Clin Pharmacokinet. 2005;44(7):701-20. Review. (IF = 4.829).

14. Nergardh A., Boréus L.O., Naglo A.S. Characterization of the adrenergic Beta-receptor in the urinary bladder of man and cat // Acta Pharmacol Toxicol. – 1977. – Vol. 40. – P. 14-21. (IF = 2.377).

15. Yamazaki Y., Takeda H., Akahane M. et al. Species differences in the distribution of beta-adrenoceptor subtypes in bladder smooth muscle // Br J Pharmacol. – 1998. – Vol. 124. – P. 593-599. (IF = 4.842).

16. Yamaguchi O. Beta 3-adrenoceptors in human detrusor muscle // Urology (Suppl 1). – 2002. – Vol. 59. – P. 25-29. (IF = 2.358).

17. Kumar V., Templeman L., Chapple C.R., Chess-Williams R. Recent developments in the management of detrusor overactivity // Curr Opin Urol. – 2003. – Vol. 13. – P. 285-291. (IF = 2.333).

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Нет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: апробация комбинированного применения холинолитика и агониста бета-3 адренорецепторов детрузора в лечении гиперактивного мочевого пузыря у лиц пожилого и старческого возраста с учётом данных комплексной гериатрической оценки

Задачи

1. Оценить клиническую эффективность комбинированного применения холинолитика и агониста бета 3 адренорецепторов мочевого пузыря у пожилых пациентов с ГМП в соответствии с данными дневника мочеиспускания.

2. Оценить динамику качества жизни пожилых пациентов с ГМП при комбинированном применении холинолитика и агониста бета 3 адренорецепторов мочевого пузыря.

3. Оценить эффективность комбинированного применения холинолитика и агониста бета 3 адренорецепторов мочевого пузыря у пожилых пациентов с ГМП на основании мониторинга уродинамических параметров.

4. Оценить безопасность комбинированного применения холинолитика и агониста бета 3 адренорецепторов мочевого пузыря у пожилых пациентов с ГМП с учетом общего и сердечно-сосудистого риска, а также функционального и когнитивного состояния.

5. Определение наиболее оптимального комплекса мер гериатрического обследования при лечении холинолитиками и агонистом бета 3 адренорецепторов мочевого пузыря пациентов пожилого и старческого возраста с ГМП.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Связь между ГМП и возрастом доказана в многочисленных исследованиях. Уроселективные холинолитики стандартная и одобренная клиническими рекомендациями медикаментозная терапия ГМП. Показано, что у больных ГМП холинолитики нередко вызывают сердечно-сосудистые и когнитивные нарушения. Это ограничивает использование высоких доз препаратов с антихолинергическим механизмом действия у больных ГМП пожилого и старческого возраста.

На сегодняшний день имеются данные различных этапов клинических исследований агониста бета 3-адренорецепторов - препарат мирабегрон. Важной работой, посвященной оценке эффективности, безопасности и переносимости препарата, является исследование BLOSSOM (Beta3-adrenoceptor agonist in Lowering OAB Symptoms Study compared to Oral anti-Muscarinic). В результате было установлено улучшение симптомов учащенного и ургентного мочеиспускания на 17 и 18% у больных получавших мирабегрон в дозировке по сравнению с плацебо (улучшение на 6%) и с толтероидом (на 11%).

Успешные результаты клинических исследований препарата мирабегрон явились основанием для официального разрешения его использования в качестве лекарственного средства для терапии больных ГМП.

Принимая во внимание различные механизмы действия холинолитиков и агониста бета 3-адренорецепторов, лежащих в основе увеличения накопительной способности мочевого пузыря, можно предположить, что совместное их применение улучшит результаты лечения больных ГМП.

Комплексная гериатрическая оценка (КГО) позволяет наиболее полно оценить физический, функциональный и когнитивный статус пожилого пациента и выделить наиболее ослабленных пациентов, т.е. имеющих старческую астению. Применение в клиническом обследовании пожилых больных ГМП КГО позволит более детально определить безопасность сочетанной терапии холинолитиками и агонистом бета 3-адренорецепторов.

КГО позволит выделить пациентов со старческой астенией, гериатрическими синдромами, а также объективно контролировать безопасность и эффективность проводимой терапии.

12. Описание дизайна клинической апробации:

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

Основные параметры

Среднее число ургентных позывов и эпизодов ургентного недержания мочи.

Среднее число мочеиспусканий в сутки.

Наличие и сила амплитуды произвольных сокращений детрузора.

Гемодинамические – ЭКГ, уровень АД, ЧСС, ортостатическая гипотензия.

Показатели функционального статуса (скорость ходьбы, динамометрия, шкалы ежедневной и инструментальной активности, краткий опросник питания).

Показатели нейро-психологического тестирования (тест рисования часов, краткая гериатрическая шкала депрессии, монреальская шкала оценки когнитивных функций – MoCA-тест).

Оценка качества жизни на основании визуально-аналоговой шкалы (EQ-VAS)

Дополнительные параметры

Общий анализ мочи

Средняя скорость потока мочи

Объем остаточной мочи

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

Данная клиническая апробация является проспективным, когортным, открытым пилотным проектом, оценивающим эффективность и безопасность комбинированного применения холинолитика и агониста бета 3 адренорецепторов мочевого пузыря у пожилых пациентов с ГМП.

Клиническая апробация будет осуществляться на стационарном этапе (10 дней) и амбулаторном этапе (158 дней), который предусматривает 5 визитов (т.е. через 4 недели, 8

недель, 12 недель, 18 и 24 недели). Общая продолжительность клинической апробации – 24 недели (168 дней). Протокол клинической апробации будет выполняться в течение 2019-2020 гг.: 80 больных - в 2019 году и 100 больных - в 2020 году.

Сводная таблица этапности и процедур клинической апробации.

Метод	Стацио нар (1-10 день)	Визит1 (4нед±3д)	Визит2 (8нед±3д)	Визит3 (12нед±3д)	Визит4 (18нед±3д)	Визит5 (24нед±3д)
Подписание информированного согласия	+					
Сбор анамнеза/неврологический анамнез	+					
Осмотр врача-уролога	+	+	+	+	+	+
Осмотр врача гериатра	+			+		+
Осмотр невролога (специалиста по когнитивным нарушениям)	+			+		+
Тесты базовой и инструментальной активности в повседневной жизни (индекс Бартел, IADL)	+			+		+
Тесты для оценки мобильности и риска падения (определение скорости ходьбы)	+			+		+
Динамометрия	+			+		+
Краткая шкала оценки питания (MNA)	+					+
МОСА-тест	+			+		+
Тест рисования часов	+			+		+
Гериатрическая шкала депрессии	+			+		+
Визуально-аналоговая шкала (EQ-VAS)	+			+		+
Дневник мочеиспусканий	+	+	+	+	+	+
Общий анализ крови	+					+
Общий анализ мочи	+	+	+	+	+	+
Биохимический анализ крови	+					+
Урофлоуметрия	+	+	+	+	+	+

УЗИ почек, мочевого пузыря, ТРУЗИ предстательной железы (у мужчин)	+					+
УЗИ остаточной мочи	+	+	+	+	+	+
Комплексное уродинамическое исследование	+			+		+
ЧСС, АД	+	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+	+
Оценка нежелательных явлений	+	+	+	+	+	+
Солифенацин 10 мг/сут	+	+	+	+	+	+
Мирабегрон 50 мг/сут					+	+

Примечание: [С]-скрининг; [дни терапии] - стационарное пребывание пациента, 10 дней; консультации, осмотр и обследование пациента 168±3 дней от включения в клиническую апробацию

Схема клинической апробации



Отчет о проведении протокола клинической апробации

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Субъекты клинической апробации проходят процедуры в соответствии с действующими приказами медицинской организации, а также в соответствии с настоящим протоколом. В протокол клинической апробации будут включены 180 пациентов в возрасте старше 60 лет, страдающих ГМП.

После определения соответствия критериям включения пациенты госпитализируются для проведения комплекса лечебно-диагностических процедур в соответствии с процедурами протокола. По результатам КГО определяется индивидуальный план ведения.

Во всех случаях на первом этапе лечения будет назначаться холинолитик (солифенацин 10 мг) из числа рекомендованных лекарственных препаратов для терапии ГМП. На последующих 3 визитах (1,2,3) с интервалом 4 нед будет производиться оценка эффективности лечения солифенацином по результатам дневника мочеиспусканий и заполнения шкалы оценки качества жизни EQ-VAS, а также оценка безопасности на основании ЭКГ, ЧСС, АД, исследования объема остаточной мочи, показателей максимальной скорости потока мочи и выполнения общего анализа мочи. Известно, что примерно 50% больных ГМП прекращают лечение холинолитиками в течение 6 мес от начала лечения как по причине недостаточной их эффективности, так и вследствие побочных эффектов.

Главный критерий лечения – исчезновение или снижение более чем на 75% от исходного эпизодов ургентности, ургентного недержания мочи и частоты мочеиспусканий в течение дня и ночи.

При снижении симптомов менее 75% от исходных больным к терапии солифенацином будет добавлен агонист бета 3 адренорецепторов мочевого пузыря – мирабегрон 50 мг в сутки один раз в день.

Принимая во внимание высокую вероятность развития осложнений лечения при использовании холинолитиков, мы предполагаем, что около 25% больных будут иметь побочные эффекты, которые не позволят им продолжить лечение. Такие пациенты продолжат участие в исследовании получая монотерапию агонистом бета-3 адренорецепторов мочевого пузыря.

Таким образом, после 3 визита больные разделятся на три группы, а именно:

А) пациенты, которые продолжают лечение солифенацином в дозе 10 мг (около 50%). Эта группа пациентов сформирует группу для сравнительного анализа, в которой будет использован метод, применяющийся в клинической практике.

Б) пациенты, которым для улучшения результатов лечения будет дополнительно к солифенацину назначен агонист бета 3 адренорецепторов мочевого пузыря – мирабегрон 50 мг в сутки один раз в день (около 25%).

В) больные, которые будут получать мирабегрон в качестве монотерапии до конца лечения (около 25%).

На последующих 2 визитах (4,5) с интервалом 6 недель будет производиться оценка эффективности комбинированной терапии солифенацином и мирабегроном по результатам дневника мочеиспусканий и заполнения шкалы оценки качества жизни EQ-VAS, а также оценка безопасности на основании ЭКГ, ЧСС, АД, исследования объема остаточной мочи, показателей максимальной скорости потока мочи и выполнения общего анализа мочи. На 3 и 5 визитах, помимо стандартных методов с целью оценки объективных параметров, также будет выполнено комплексное уродинамическое исследование.

В динамике – перед выпиской из стационара на 3 и 5 визите будет проведена КГО, оценены эффективность и безопасность терапии солифенацином и мирабегроном в качестве монотерапии и комбинированной терапии солифенацином и мирабегроном, количество незапланированных визитов к лечащему врачу, госпитализаций.

К дополнительным конечным точкам относятся падения, травмы, снижение функционального, когнитивного статуса, развитие зависимости.

* Данные **комплексной гериатрической оценки** (КГО), включают:

А) показатели *физического здоровья* — это данные традиционного анамнеза жизни, физикального осмотра, лабораторных исследований, критерии тяжести отдельных заболеваний.

Б) показатели *функционального статуса*: оценка факторов риска падений, скорость ходьбы, сила сжатия динамометра, индекс Бартел (ADL) или активность в повседневной жизни, индекс IADL или инструментальная активность в повседневной жизни (IADL), данные пробы на ортостатическую гипотензию, мобильность, краткая шкала оценки питания (MNA);

В) показатели *нейропсихологического тестирования*, среди них краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА – тест), тест рисования часов;

Г) гериатрическая шкала депрессии (GDS) и визуально-аналоговая шкала (EQ-VAS);

Комплексная гериатрическая оценка проводится гериатрической командой в составе врача-гериатра, специально подготовленной медицинской сестры, невролога, специалиста по социальной работе.

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

Сбор регистрируемых параметров осуществляется в 1-ый день госпитализации, а также на 10 день, на амбулаторном этапе - в течение 5 визитов от начала терапии. Общая продолжительность 24 недели \pm 3 дня.

Клиническая апробация будет считаться преждевременно завершенной, если она будет остановлена после промежуточного анализа данных до полного набора планируемой выборки или до завершения планируемого срока наблюдения. Остановка клинической апробации потребует в случае выявления большого числа побочных эффектов.

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

Подробный перечень регистрируемых данных представлен в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации. В медицинской документации пациента указываются все данные, которые представлены в индивидуальной регистрационной карте.

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

13. Критерии включения пациентов.

1. Подписанное датированное информированное согласие;
2. Мужчины или женщины в возрасте от 60 лет и старше (возраст на момент подписания информированного согласия).
3. Установленный диагноз ГМП. Диагноз ГМП устанавливается на основании наличия у пациента всех характерных симптомов:
 - а) ургентного недержания мочи или ургентных позывов – 2 и более эпизодов за 72 часа;
 - б) учащенного мочеиспускания – 8 и более раз в сутки;
4. Продолжительность наличия симптомов ГМП 3 мес и более (оценивается анамнестически, со слов пациента или по медицинской документации).

5. Желание и возможность соблюдать график визитов исследования, план лечения, лабораторных тестов и других процедур исследования.

14. Критерии невключения пациентов.

1. Наличие в анамнезе гиперчувствительности или подозрение на гиперчувствительность к солифенацину и мирабегрону.

2. Структурная патология мочевого пузыря, включая рак мочевого пузыря, камни мочевого пузыря, интерстициальный цистит.

3. Оперативные вмешательства на мочевом пузыре или уретре в течение предшествовавших 6 месяцев.

4. Гинекологические заболевания в фазе обострения, в том числе эндометриоз, миома матки размером более 3 см.

5. Рак предстательной железы.

6. Заболевания предстательной железы с клинически значимым нарушением уродинамики (доброкачественная гиперплазия предстательной железы, острый и хронический простатит, камни предстательной железы).

7. Воспалительные заболевания почек и мочевыводящих путей (пиелонефрит, бактериальный цистит, уретрит).

8. Для мужчин уровень ПСА более 4 нг/мл.

9. Тяжелое нарушение функции печени (уровень АСТ и/или АЛТ в 3 раза и более превышающий верхнюю границу нормы, и/или уровень общего билирубина в 1,5 раза и более превышающий верхнюю границу нормы).

10. Умеренное или тяжелое нарушение функции почек по данным медицинской документации и/или уровень креатинина крови > 133 мкмоль/л на скрининге.

11. Положительный тест на гепатит В, гепатит С или ВИЧ.

12. Наличие у пациента онкологического заболевания без ремиссии, по крайней мере, в течение 5 лет до начала приема препарата исследования.

13. Неспецифический язвенный колит, в том числе язвенный колит тяжелой степени.

14. Наличие патологии щитовидной железы с проявлениями гипертиреозидизма.

15. Хроническая сердечная недостаточность III-IV ст. По NYHA.

16. Артериальная гипотензия: систолическое АД < 90 мм рт.ст. и/или диастолическое АД < 60 мм рт.ст.

17. Неконтролируемая медикаментозно артериальная гипертензия.

18. Гемодинамически и/или клинически значимые нарушения ритма сердца.

19. Удлинение интервала QTc до 450 мс и более у мужчин; и 470 мс и более у женщин.

20. Наркомания, хронический алкоголизм, любые психические расстройства.

21. Невозможность следовать процедурам протокола.

22. Любое другое острое или обострение и/или декомпенсация хронического заболевания на момент включения в исследование.

23. Поведение пациента, любые причины безопасности, клинические и административные причины, которые, по мнению исследователя, смогут потенциально повлиять на оценку безопасности/эффективности препарата исследования.

24. Другие медицинские или психические состояния или лабораторные отклонения, которые могут усилить риск для пациента, связанный с участием в исследовании или приемом препарата исследования или которые могут повлиять на интерпретацию результатов исследования, и, по мнению исследователя, делают пациента несоответствующим для участия в данном исследовании.

25. Пациенты, которые являются сотрудниками исследовательского центра.

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

а) когда и как исключать пациентов из клинической апробации; основанием для исключения пациента из апробации служит его отказ от дальнейшего участия в исследовании.

б) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам: данные о нежелательных явлениях. Срок сбора данных – весь период наблюдения.

в) последующее наблюдение за пациентами, исключенными из клинической апробации метода: пациенты, исключенные из клинической апробации метода, будут наблюдаться далее по стандартной схеме амбулаторного наблюдения

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: в рамках клинической апробации.

Форма медицинской помощи: плановая.

Условия оказания медицинской помощи: стационарно и амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

- Прием врача (уролога).
- консультация гериатрической команды - врач гериатр, специально подготовленная гериатрическая медицинская сестра, невролог (специалист по нарушениям памяти), специалист по социальной работе, психолог.

- Измерение веса, роста.
- Анализ крови на ВИЧ, гепатиты, RW.
- Общий анализ крови.
- Биохимический анализ крови (14 показателей)
- Общий анализ мочи.
- Дневник мочеиспусканий
- Уродинамическое обследование
- Регистрация и расшифровка электрокардиограммы.
- Рентгенография органов грудной клетки
- КГО

а) показателей физического здоровья — это данные традиционного анамнеза жизни, физикального осмотра, лабораторных исследований, критерии тяжести отдельных заболеваний.

б) показателей функционального статуса: оценка факторов риска падений, скорость ходьбы, сила сжатия динамометра, индекс Бартел (ADL) или активность в повседневной жизни, индекс IADL или инструментальная активность в повседневной жизни (IADL), данные пробы на ортостатическую гипотензию, мобильность, краткая шкала оценки питания (MNA);

в) показателей нейропсихологического тестирования, среди них краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), монреальская шкала оценки когнитивных функций (МОСА – тест), тест рисования циферблата;

г) аффективного статуса, среди них диагностика делирия (CAM), гериатрическая шкала депрессии (GDS), визуально-аналоговая шкала (EQ-VAS).

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

В соответствии с рекомендациями по лечению ГМП: холинолитики, агонист бета 3 адренорецепторов мочевого пузыря.

Наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания: *нет*.

Перечень используемых биологических материалов: *нет*.

Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:
нет.
Иное: нет.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Непосредственный эффект лечения – изменение количества urgentных позывов к мочеиспусканию, эпизодов urgentного недержания мочи и среднего количества мочеиспусканий в сутки будет оцениваться в конце лечения посредством дневника мочеиспусканий. Изменение амплитуды произвольных сокращений детрузора до и после лечения будет оценено с помощью комплексного уродинамического исследования. Для объективной оценки результатов лечения будет использован статистический метод Каплан-Мейера.

Оценка качества жизни, обусловленная изменением выраженности симптомов гиперактивного мочевого пузыря, а также возможным развитием побочных эффектов – опросник EQ-VAS. Показатели когнитивных функций - результаты нейро-психологического тестирования (тест рисования часов, краткая гериатрическая шкала депрессии, монреальская шкала оценки когнитивных функций – MoCA-тест.).

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Общий анализ мочи с целью исключения развития воспалительных изменений нижних мочевыводящих путей, оценка скорости потока мочи при помощи урофлоуметрии, оценка объема остаточной мочи при помощи ультразвукового исследования.

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

После определения соответствия критериям включения пациенты госпитализируются для проведения комплекса лечебно-диагностических процедур в соответствии с процедурами протокола. По результатам КГО определяется индивидуальный план ведения.

Во всех случаях на первом этапе лечения будет назначаться холинолитик (солифенацин 10 мг) из числа рекомендованных лекарственных препаратов для терапии ГМП. На последующих 3 визитах (1,2,3) с интервалом 4 нед будет производиться оценка эффективности лечения солифенацином

Во время визитов:

- Объективное исследование, урологический осмотр
- Заполнение дневника мочеиспусканий и заполнения шкалы оценки качества жизни EQ-VAS, а
- Оценка безопасности лечения – ЭКГ, ЧСС, АД, УЗИ остаточной мочи, урофлоуметрия для определения максимальной скорости потока мочи, общий анализ мочи.

После 3 визита больные разделятся на три группы:

А) пациенты, которые продолжают лечение солифенацином в дозе 10 мг.

Б) пациенты, которым для улучшения результатов лечения будет дополнительно к солифенацину назначен агонист бета 3 адренорецепторов мочевого пузыря – мирабегрон 50 мг в сутки один раз в день.

В) больные, которые будут получать мирабегрон в качестве монотерапии до конца лечения.

В динамике – перед выпиской из стационара на 3 и 5 визите будет проведена КГО, оценены эффективность и безопасность терапии солифенацином и мирабегроном в качестве монотерапии и комбинированной терапии солифенацином и мирабегроном, количество незапланированных визитов к лечащему врачу, госпитализаций.

Методы анализа показателей эффективности:

- а) непосредственный результат оценивается по критерию Стьюдента - методика определения достоверности различий при альтернативном варьировании признака
- б) результаты до и после лечения будут оценены методом Каплан-Мейера.

VIII. Статистика

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

Статистическая оценка результатов проводится с помощью параметрического критерия Стьюдента при нормальном законе распределения и непараметрического критерия Манна-Уитни и двустороннего точного критерия Фишера при отличии распределения показателей от нормального. Проверку на нормальность распределения оценивается с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. При $p < 0,05$ различия считаются статистически значимыми, при $0,1 > p > 0,05$ - тенденция к статистически значимым различиям, при $p > 0,1$ - различия статистически не значимы. Для вторичных конечных точек будет выполнен анализ Каплан-Мейера, построение ROC- кривых.

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.

Количество пациентов для оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет 180 пациентов. Исходя из данных ранее проведенных исследований и предполагаемом эффекте апробируемого метода данное количество пациентов будет достаточно для демонстрации статистических значимых различий с уровнем значимости $p < 0,05$.

По годам:

2019 год – обследование 80 пациентов, проспективное наблюдение

2020 год – обследование 100 пациентов, проспективное наблюдение

Целью практического клинического исследования является рекомендация для практического применения указанного вида лечения. При этом особенность оценки сопоставляемых методов лечения заключается в том, что все критерии, как непосредственно связанные с течением болезни, так и имеющие практическое значение (осложнения лечения (развитие нежелательных явлений, связанных с приемом препаратов), высокая стоимость и др.), рассматриваются вместе.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Для определения норматива финансовых затрат произведена оценка стоимости оказания медицинских услуг. 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 1 пациенту.

Лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции

Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции	Усредненная кратность применения	Коэффициент частоты использования
Уродинамическое исследование (60 мин)	3	1
Регистрация ЭКГ (5 мин)	7	1
Общий анализ крови	2	1
Общий анализ мочи	5	1
Липидный профиль	2	1
АСТ	2	1
АЛТ	2	1
Креатинин	2	1
Калий, натрий	2	1
Мочевина	2	1
Билирубин общий	2	1
Глюкоза	2	1
Щелочная фосфатаза в крови, ПСА	2	1
тесты базовой и инструментальной активности в повседневной жизни (индекс Бартел, IADL)	4	1
тесты для оценки мобильности и риска падения (определение скорости ходьбы)	4	1
динамометрия	4	1
краткая шкала оценки питания (MNA)	3	1
МОСА-тест	4	1
тест рисования часов	4	1
гериатрическая шкала депрессии	4	1
шкала качества жизни (EQ-VAS)	4	1
оценка нежелательных явлений	7	1
Урофлоуметрия	7	1
Пребывание в стационаре 10 койко-дней	1	1
УЗИ остаточной мочи	7	1
УЗИ почек, мочевого пузыря, простаты (у мужчин)	2	1

Осмотры специалистами

Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции	Усредненная кратность применения	Коэффициент частоты использования
Консультация уролога (40 мин)	7	1
Консультация терапевта (20 мин)	1	1
Комплексная гериатрическая оценка Консультация гериатра (60 мин)	4	1
Комплексная гериатрическая оценка Консультация невролога (30 мин)	4	1
Проведение тестов гериатрической медицинской сестрой (30 мин)	4	1
Комплексная гериатрическая оценка Консультация психолога (30 мин)	4	1
Специалист по социальной работе (30 мин)	4	1

Применение лекарственных препаратов

№	Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Единицы измерения	Коэффициент частоты использования
1	Солифенацин	10 мг	мг	1
2	Мирабегрон	50 мг	мг	1

По предварительному расчету нормативов финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации на одного пациента составляет 138 010,0 руб. Планируемое количество случаев апробации 180 в том числе в 2019г. – 80 пациентов на сумму 11 040 800,0 руб., в 2020 г. – 100 пациентов на сумму 13 801 000,0 руб.

Прямые расходы:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту –
- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи –
- иные затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи

Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу клинической апробации

Наименование затрат	Сумма (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	39 700,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	52 980,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	22 330,00
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	23 000,00
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	7 900,00
ИТОГО:	138 010,00

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



С.А. Лукьянов