

Протокол клинической апробации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).

Протокол клинической апробации метода комбинированной терапии десмопрессином и М-холинолитиком у детей с гиперактивным мочевым пузырем и ночной полиурией

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

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

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

НИИ хирургии детского возраста ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова 123317, г. Москва, ул. Шмитовский проезд, д. 29

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

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

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

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

4. Аннотация метода

Более 40% детей с гиперактивным мочевым пузырем в симптомокомплексе ГАМП имеют ночную полиурию. Полиурия в сочетании с малым объемом мочевого пузыря создают устойчивую «конфликтную

ситуацию». Суть конфликта – в нарушении баланса между интенсивностью продукции мочи и способностью мочевого пузыря к ее накоплению в ночные часы. В этих случаях диурез ночью превышает функциональную емкость мочевого пузыря, что принципиально меняет привычный ход процесса выведения мочи на уровне нижнего отдела мочевого тракта, провоцирует частые мочеиспускания в ночное время. Более того, у части пациентов имеет место ночная полиурия связанная с дефицитом выработки АДГ, что усугубляет конфликт и не позволяет достичь хороших результатов лечения.

Зачастую стандартная терапия этих больных не приводит к клиническому и функциональному улучшению состояния, что отражается не только на качестве жизни пациентов, но и приводит к снижению комплайенса к терапии ГАМП. Комбинированная терапия, которая воздействует на несколько механизмов патогенеза пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, осложненным ночной полиурией позволит повысить клиническую эффективность и повысить качество жизни.

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

Метод комбинированной терапии десмопрессином и М-холинолитиком у детей с гиперактивным мочевым пузырем и ночной полиурией может широко применяться как в специализированных урологических и нефрологических отделениях, так и в амбулаторных условиях.

Ранняя диагностика синдрома ГАМП осложненного ночной полиурией позволит сократить риск развития осложнений ГАМП, включая такое грозное осложнение как рефлюкс-нефропатия, уменьшить число госпитализаций в нефрологические и урологические отделения, а также срок пребывания в них в 1,5 и более раз, что даст значимый экономический эффект, особенно учитывая высокую частоту патологии.

Кроме того, комбинированная терапия приведет к снижению затрат на лекарственные средства и предметы ухода для родителей пациента.

Раннее выявление синдрома ГАМП осложненного ночной полиурией и своевременное назначение комбинированной терапии приведет к увеличению социальной активности детей и предотвратит психологические проблемы, возникающие у детей на фоне проблем с мочеиспусканием [9].

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

В настоящее время медико-экономические стандарты лечения детей с нарушениями мочеиспускания (175.060 урология в педиатрии) и клинические рекомендации «Национальное руководство по урологии» под редакцией Н.А. Лопаткина не учитывают всех аспектов патогенеза заболевания, в результате чего в стандарт обследования не входят необходимые методы обследования,

такие как: урофлоуметрия, ретроградная цистотонометрия, определение комплайнса мочевого пузыря, определение суточной осмолярности мочи (дневной и ночной), не включена квалитетическая оценка расстройств мочеиспускания, где помимо клинических данных учитывается и средний эффективный объем мочеиспускания, степень выраженности ночной полиурии. В терапии больных ГАМП с синдромом полиурии не прописаны схемы комбинированного лечения М-холиноблокаторами и синтетическими аналогами десмопрессина.

Сочетание ночной полиурии и малого объема мочевого пузыря создают устойчивую «конфликтную ситуацию» [21-23]. Ее суть состоит в нарушении баланса между интенсивностью продукции мочи и способностью мочевого пузыря к ее накоплению в ночные часы. В этих случаях диурез ночью превышает функциональную емкость мочевого пузыря вследствие дефицита антидиуретического гормона (АДГ), что принципиально меняет привычный ход процесса выведения мочи на уровне нижнего отдела мочевого тракта, провоцирует частые мочеиспускания в ночное время [23]. При этом применяемые ранее препараты для лечения ГАМП в ночное время малоэффективны.

Комбинированная терапия у детей с гиперактивным мочевым пузырем с ночной полиурией позволит повысить эффективность стандартной терапии ГАМП.

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

При правильном использовании препаратов риски минимальны или отсутствуют.

При применении М-холинолитиков возможны следующие побочные эффекты:

Со стороны пищеварительной системы: возможны сухость во рту, тошнота, запор, дискомфорт в абдоминальной области, диарея.

Со стороны ЦНС: возможны головная боль, сонливость, головокружение, снижение остроты зрения.

Дерматологические реакции: возможны сухость кожных покровов.

Прочие: возможны приливы (чаще у детей), затрудненное мочеиспускание, задержка мочи, аритмии.

При применении Десмопрессина возможны следующие побочные эффекты:

Часто ($\geq 1\%$ и $< 10\%$): головная боль, головокружение, тошнота, рвота, сухость во рту, периферические отеки, увеличение массы тела.

Редко ($\geq 0,01\%$ и $< 0,1\%$): покраснение глаз, «приливы», транзиторная тахикардия, судороги.

Прием препарата Десмопрессин без одновременного ограничения приема жидкости может приводить к задержке жидкости в организме,

сопровождающейся гипонатриемией, повышением массы тела, отеками и, в тяжелых случаях, судорогами.

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

1. Abrams P, Cardozo L, Fall M, et al. The standardization of terminology in lower urinary tract function: report from the Standardization Sub-Committee of the International Continence Society. *Urology*. 2003; 61 (1): 37–49. **Impact Factor: 2,409**
2. Abrams P., Blaivas J.G., Fowler C.J. et al. The role of neuromodulation in the management of urinary urge incontinence // *BJU Int*. 2003. Vol. 91. № 4. P. 355–359. **Impact Factor: 3,13**
3. Abrams P., Cordozo L., at al. The standardization of terminology of lower urinary tract function. *Neurourology, Urodyn*. 2002,21:167-78 **Impact Factor: 2,409**
4. Anderson K.E. The overactive: Pharmacological basis of drug treatments. *Urology* 1997;50 (suppl.6A):74-84. **Impact Factor: 2,409**
5. Bauer S.B. Special considerations of the overactive bladder in children // *Urology*. 2002. Vol. 60. № 5. Suppl. 1. P. 43–48. **Impact Factor: 2,409**
6. Brading A, Pessina F, Esposito L, Symes S. Effects of metabolic stress and ischaemia on the bladder, and the relationship with bladder overactivity. *Scand. J. Urol Nephrol*. 2004; 215 (Suppl. 1): 84–92 **Impact Factor: 1,162**
7. Cucchi A, Siracusano S, Guarnaschelli C, Rovereto B. Voiding urgency and detrusor contractility in women with overactive bladders. *Neurourol. Urodyn*. 2003; 22 (3): 223–226. **Impact factor: 2,46**
8. Glazener C.M., Evans J.H. Desmopressin for nocturnal enuresis in children // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2000. № 2.CD002112.
9. 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. *BJU Int*. 2001; 87 (9): 760–766. **Impact Factor: 3,13**
10. Neveus T. Oxybutinin, desmopressin and enuresis. *J. urology* 2001. dec;166(6):2459-62. **Impact Factor: 2,409**
11. Nijman R.J. Role of antimuscarinics in the treatment of nonneurogenic daytime urinary incontinence in children // *Urology*. 2004. Vol. 63. № 3. Suppl. 1. P. 45–50. **Impact Factor: 2,409**

12. Perales Cabanas L., Jimenez Cidre M. Hyperactive bladder. Arch. Esp. Urol. 2002. Nov; 55(9):1001-14 **Impact Factor: 0,37**
13. Raes A., Dehoorne J., Hoebeke P. et al. Abnormal circadian rhythm of diuresis or nocturnal polyuria in a subgroup of children with enuresis and hypercalciuria is related to increased sodium retention during daytime // J. Urol. 2006. Vol. 176. № 3. P. 1147–1151. **Impact Factor: 2, 409**
14. Sharon E. Straus, Finlay A. McAlister. Evidencebased medicine: a commentary on common criticisms. Canadian Medical Association Journal. 2000; 163 (7): 837–841. **Impact Factor: 5, 808**
15. Sureshkumar P., Bower W., Craig J.C., Knight J.F. Treatment of daytime urinary incontinence in children: a systematic review of randomized controlled trials // J. Urol. 2003. Vol. 170. № 1. P. 196–200. **Impact Factor: 2, 409**
16. Warne R., Lazo M., Ramos T., Ritter N. Statistical methods used in gifted education journals, 2006–2010 // Gifted Child. Quarterly. 2012. Vol. 56. № 3. P. 134–149. **Impact Factor: 1,101**
17. Wein AJ, Rackley RR. Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. J. Urol. 2006; 175 (3): 5–10 **Impact Factor: 2, 409.**
18. Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В., Амдий Р.Э. и др. Состояние микроциркуляции в стенке мочевого пузыря и клинические проявления гиперактивного мочевого пузыря у женщин. Экспериментальная и клиническая урология. 2010; 2: 32–35. **Impact Factor: 0, 638**
19. Афанасьев В.В., Сивов М.А. Математическая статистика в педагогике. Ярославль: ЯГПУ, 2010: 63–65.
20. Вишневский Е.Л. ГАМП у детей. Материалы Пленума Всероссийского общества урологов. Тюмень, 2005: 3–24.
21. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М.: Терра, 2001: 96 с.
22. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Вишневский А.Е. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. М., 2001. 95 с.
23. Вишневский Е.Л., Лоран О.Б., Пушкарь Д.Ю., Петров С.Б. Обструктивная ноктурия. М.: АНМИ, 2007. 162 с.
24. Горилловский Л.М., Лахно Д.А. Гиперактивность мочевого пузыря. Медицинский совет. 2011; 3–4: 56–59. **Impact Factor: 0,251**

25. Игловиков Н.Ю. Лечение пациентов с гиперактивным мочевым пузырем методом внутривезикулярного электрофореза оксибутинина гидрохлорида: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2012: 23 с.
26. Кобзарь А.И. Прикладная математическая статистика. Для инженеров и научных работников. М.: Физматлит, 2006: 484–486.
27. Лопаткин Н.А., Толстова С.С. Императивное недержание мочи. Материалы правления Российского общества урологов. Ярославль, 2001: 5–18.
28. Меновщикова Л.Б., Соттаева З.З. Применение оксибутинина в лечении гиперактивного мочевого пузыря у детей. Вопросы современной педиатрии. 2009; 8 (1): 104–108. **Impact Factor: 0,597**
29. Переверзев А.С. Диагностические и лечебные аспекты синдрома гиперактивного мочевого пузыря. Урология. 2007; 2: 105–109. **Impact Factor: 0,431**

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Данное клиническое исследование будет проведено согласно протокола исследования в соответствии с нормами, принятыми в национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «НАДЛЕЖАЩАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА» (Приказ Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 27 сентября 2005 г. № 232-ст)

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

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: повысить эффективность лечения детей с гиперактивным мочевым пузырем, осложненным ночной полиурией за счет применения комбинированной терапии М-холинолитиком и Десмопрессинном.

Задачи:

1. Проанализировать уровень ночной полиурии со степенью выраженности клиничко-лабораторных и функциональных параметров у детей с гиперактивным мочевым пузырем.
2. Обосновать применение синтетических аналогов АДГ (Десмопрессина) у детей с гиперактивным мочевым пузырем, осложненным ночной полиурией.

3. Провести прицельную комбинированную терапию М-холинолитиком и синтетическим аналогом АДГ у детей с гиперактивным мочевым пузырем и синдромом полиурии.
4. Проанализировать эффективность комбинированной терапии М-холинолитиком и синтетическим аналогом АДГ у детей с гиперактивным мочевым пузырем и ночной полиурией.
5. Разработать алгоритм терапии у детей с гиперактивным мочевым пузырем, осложненным ночной полиурией.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В исследование будет включено 280 пациентов с гиперактивным мочевым пузырем осложненных ночной полиурией.

Критерии включения: пациенты мужского или женского пола в возрасте от 5 до 16 лет клинически или уродинамически демонстрируемой наличие синдрома гиперактивного мочевого пузыря, подтвержденной уродинамически и с наличием ночной полиурии. При исследовании причин ночной полиурии установлено нарушение концентрирования мочи в ночное время, что отражает наличие дефицита антидиуретического гормона. По имеющимся данным эффективность лечения пациентов с гиперактивным мочевым пузырем осложненных ночной полиурией М-холинолитиками невысока и достигает 15-30% по данным разных авторов. В связи с этим обосновано использование в этой группе больных комбинированной терапии, включающей кроме М-холинолитиков, так же и синтетический аналог АДГ – Десмопрессин. Серьезные побочные эффекты препаратов встречаются крайне редко (менее 1%) и только при неправильном их использовании.

12 Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Клиническая эффективность (оценка среднего балла нарушения мочеиспускания по квалитетическим таблицам), уродинамические показатели в динамике: прирост цистометрического объема в %, комплайнс мочевого пузыря, урофлоуметрия.

Дополнительно: исследование дневной и ночной осмолярности мочи, выявление никтурии.

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической

схемой дизайна (этапы и процедуры, а также сроки и условия их проведения, иное);

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет оказана 280 детям в возрасте от 5 до 17 лет с гиперактивным мочевым пузырем, осложненным ночной полиурией.

Данное исследование является открытым, рандомизированным проектом, сравнивающим 2 группы пациентов с гиперактивным мочевым пузырем, осложненным ночной полиурией.

После процедуры скрининга пациенты будут распределены на группы. Основная группа после обследования будет получать комбинированную терапию (в возрастной дозировке): Оксibuтинин + Десмопрессин; другая – группа сравнения будет получать монотерапию оксibuтинином в возрастной дозировке.

Пациентам будет производиться забор крови и мочи для лабораторных обследований, проводится ЭКГ, УЗИ почек и мочевого пузыря, уродинамические исследования. Период наблюдения пациентов: Период наблюдения 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20 неделя.



**группа сравнения не входит в группу клинической апробации и финансируется за счет текущей деятельности*

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

На основе разработанного алгоритма диагностики детей с нарушениями мочеиспускания, а также критериям включения и исключения для участия в клиническом исследовании будут отобраны дети с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, осложненным ночной полиурией.

На первом этапе после обследования и согласия законных представителей детей на участие в клинической апробации будет назначена комбинированная терапия десмопрессином и М-холинолитиком (оксибутинин) в соответствующей дозировке сроком на 3 месяца, с последующими наблюдениями и оценкой состояния в установленные сроки. Продолжительность участия пациентов в исследовании составляет 20 недель. Период контрольного наблюдения (включая телефонные звонки): 1, 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20 неделя. Группу сравнения составят дети с синдромом гиперактивного мочевого пузыря, осложненным ночной полиурией, получающих монотерапию М-холинолитиком (оксибутинин).

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

Продолжительность участия пациентов в исследовании составляет 20 недель. Первые 3 недели госпитализация, обследование, рандомизация, начало терапии и оценка побочных явлений. 6 неделя – обследование в дневном стационаре с коррекцией доз препаратов при необходимости. 8 неделя – телефонный звонок, 12-13 неделя контрольная госпитализация для оценки эффективности лечения, 20 неделя – дневной стационар для оценки стойкости эффекта терапии.

Процедура по протоколу	Госпитализация 1			Дневной стационар	Телефонный звонок	Госпитализация 2		Дневной стационар
	1 неделя	2 неделя	3 неделя			6 неделя	8 неделя	
Информированное согласие пациента/законного представителя	X							
Первичная документация/ История болезни	X							
Обзор сопутствующих препаратов	X	X	X	X	X	X	X	
Мониторинг нежелательных явлений		X	X	X	X	X	X	
Физикальный осмотр. *	X			X		X		X
Общие клинические методы обследования. **	X					X		X
УЗИ мочевого пузыря с определением остаточной мочи	X					X		X
Осмолярность мочи	X			X		X		X
Проба Зимницкого	X					X		X
Дневник мочеиспускания	X			X		X		X
Квалиметрическая оценка расстройств мочеиспускания	X					X		X
Уродинамическое исследование	X					X		X***
Оценка комплаентности приема препарата				X		X		
Коррекция дозы оксибутина				X				
Коррекция дозы минирина				X				

*Физикальный осмотр включает: антропометрию; клинический осмотр пациента, оценку основных параметров ЧСС, АД, ЧД.

**Лабораторные и функциональные методы исследования, включая: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, анализ мочи по Нечипоренко, пробу мочи по Зимницкому, посев мочи на стерильность; ЭКГ; УЗИ почек и мочевого пузыря; по показаниям: цистоскопия, в/в урография, цистография; по показаниям с целью исключения органической природы нейрогенной дисфункции мочевого пузыря, для выявления органического поражения конечных отделов спинного мозга, будет проводиться МРТ позвоночника и спинного мозга.

***по показаниям

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.

- Анамнез;
- Степень выраженности нарушения мочеиспускания;
- Данные ЭКГ;
- Данные уродинамического исследования;
- Данные биохимического и клинического анализов крови;
- Данные клинического анализа мочи;
- УЗИ мочевого пузыря, с определением объема остаточной мочи;
- Осмолярность мочи (дневная и ночная).

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения и пациентов.

1. Пациенты мужского или женского пола в возрасте от 5 лет до 16 лет 11 месяцев (возраст на момент принятия первой дозы препарата).
2. Пациенты с клинически и уродинамически подтвержденным синдромом гиперактивного мочевого пузыря с доказанной ночной полиурией на основании осмолярности мочи.
3. Наличие лично подписанного и датированного документа информированного согласия, в котором указано, что пациент (или законный представитель) проинформирован обо всех важных аспектах исследования. Кроме того, при необходимости будет получено согласие пациента, если пациент способен предоставить согласие.
4. Пациентки женского пола, способные иметь детей (то есть ≥ 9 лет или после первой менструации, в зависимости от того, что происходит раньше), не должны планировать беременность, быть беременными или кормить ребенка грудью.
5. Пациенты должны быть способны глотать таблетки целиком, не разжевывая и не разламывая их. Первую дозу препарата пациенты должны принять в клинике под наблюдением. Любой пациент, не способный проглотить таблетку целиком, будет исключен из исследования.
6. Пациенты и лица, осуществляющие уход/родители, которые хотят и могут соблюдать расписание визитов, лечебного плана, лабораторных анализов и других процедур.

14. Критерии невключения пациентов.

Пациенты со сниженной сократительной способностью мочевого пузыря, гипоактивностью детрузора или «вялым» мочевым пузырем.

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

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

1. Любое состояние, которое влияет на абсорбцию препарата (например, гастрэктомия).
2. Перенесенные хирургические процедуры, которые могут изменить результаты исследования или увеличить риск для пациента, включая, но, не ограничиваясь следующим: сфинктеротомия, искусственный сфинктер, имплантируемый стент, аугментация мочевого пузыря, отведение мочи. Постоянное отведение мочи, например, по принципу Митрофанова, допускается.
3. Постоянный мочевой катетер в течение 4 недель перед участием в данном исследовании. Периодическая катетеризация допускается.
4. Любое сопутствующее заболевание, которое, по мнению исследователя, могло бы изменить результаты исследования или повысить риск для пациента, например, камни в мочевом пузыре в недавнем прошлом.
5. Пациенты с клинически значимыми, отклоняющимися от нормы результатами общих или биохимических анализов крови, подтвержденными анализами крови при визите 1, которые, по мнению исследователя, требуют исключения пациента из исследования.
6. Клинически значимые отклонения на ЭКГ в 12 отведениях при скрининге.
7. Электростимуляция или тренировка мочевого пузыря, если они начались в течение 30 дней до визита 1 или ожидаемое проведение такой терапии в течение исследования. Пациенты со стабильным режимом терапии могут продолжать ее в течение исследования.
8. Пациенты, у которых выявлена клинически значимая инфекция мочевыводящих путей.
9. Пациенты, у которых в ходе исследования при УЗИ мочевого пузыря остаточный объем будет устойчиво превышать 20 мл, будут исключены из исследования.
10. Пациенты со злокачественными новообразованиями в анамнезе.
11. Пациенты с заболеваниями или риском заболеваний, при которых противопоказан прием или требуется осторожность при приеме минирина и/или оксибутина, включая:

- гиперчувствительность к оксибутинину или десмопрессину;
- известную гиперчувствительность к арахису, или сое, или любым вспомогательным веществам, используемым в составе оксибутина;
- застой пищи в желудке;
- выраженное снижение моторики желудочно-кишечного тракта (без активного лечения);
- неконтролируемую узкоугольную глаукому;
- обструктивные расстройства желудочно-кишечного тракта;
- тяжелую миастению;
- тяжелое нарушение функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью);
- тяжелый язвенный колит;
- токсический мегаколон.

Исключение пациентов рассматривается на заседании экспертного совета, этического комитета и основывается на: выявлении в ходе исследования серьезных нежелательных явлений (СНЯ), связанных с клинической апробацией метода лечения и делающих его дальнейшее применение недопустимым с этической точки зрения; при получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске для участников исследования; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по административному распоряжению Инициатора исследования; по требованию федеральных регуляторных инстанций.

а) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам:

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

б) последующее наблюдение за пациентами, исключенными из клинической апробации метода:

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

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид: медицинская помощь детям с гиперактивным мочевым пузырем и ночной полиурией, в рамках клинической апробации.

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

Форма оказания медицинской помощи: плановая

1 пациент за 20 недель наблюдения будет 2 раза госпитализироваться по 21 дню (всего 42 дня), 2 раза будут обследованы в условиях дневного

стационара по 4 дня (всего 8 дней).

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

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

Перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения)

Наименование	Кратность применения
Консультация, осмотр нефролога	50
Общий анализ крови	3
Общий анализ мочи	3
Биохимический анализ крови (8 показателей)	3
Проба мочи по Зимницкому	3
ЭКГ	3
Посев мочи на стерильность	3
УЗИ почек	3
УЗИ мочевого пузыря с определением остаточной мочи	3
Осмолярность мочи дневная и ночная	3
Уродинамическое исследование	3
Цистоскопия	1
Цистография	1

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

Перечень лекарственных препаратов, используемых при клинической апробации

Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единицы измерения
Оксибутинин	10	1400	мг
Десмопрессин	120	16800	мкг

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

1. Клиническая Эффективность
 - Полный эффект – при уменьшении числа эпизодов императивного мочеиспускания, недержания мочи и энуреза на 90% и более;
 - Частичный эффект (улучшение) – при уменьшении числа эпизодов императивного мочеиспускания, недержания мочи и энуреза на 50-89%;
 - Нет эффекта – уменьшение числа эпизодов императивного мочеиспускания, недержания мочи и энуреза менее чем на 50%.
2. Уродинамическая оценка мочевого пузыря: прирост цистометрического объема в %, комплайнс мочевого пузыря.
3. Оценка среднего балла нарушения мочеиспускания по квалитетическим таблицам.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Социально-экономический и психологический

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

Продолжительность участия пациентов в исследовании составляет 20 недель. В пункте 12.4 отражены сроки госпитализации, обследования в дневном стационаре и объем обследований для оценки эффективности терапии детей с гиперактивным мочевым пузырем и ночной полиурией.

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

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

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

VIII. Статистика

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

Статистическая обработка полученных результатов будет, проводится с помощью программного обеспечения «STATISTICA 10.0. Результаты будут

представлены в виде средних значений (\pm стандартное отклонение) для количественных величин или как значения и проценты для качественных. Количественные величины будут сопоставлены с помощью оценочных систем для повторяющихся измерений (Т-тест, repeated measures ANOVA и тест Wilcoxon-Mann-Whitney при отсутствии нормального распределения). Качественные величины будут сравнены с помощью χ^2 или точного критерия Фишера. Разница между группами лечения будет оценена с помощью многофакторной логистической регрессии (Cox regression). Результаты будут представлены как отношение рисков (hazard ratio) с 95% доверительным интервалом (ДИ). При оценке достоверности статистических гипотез, наличие значимости определялись при значении $p < 0,05$.

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.

Предполагаемое количество пациентов для оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет 280 детей с гиперактивным мочевым пузырем, осложненным ночной полиурией с ожидаемой мощностью равной 80% на основании лог-ранк теста с уровнем альфа 50% (двусторонний тест).

В том числе:

На 2015 год – 20 пациентов

На 2016 г. – 150 пациентов.

На 2017 г. – 110 пациентов.

Группу сравнения составят 120 детей с с гиперактивным мочевым пузырем, осложненным ночной полиурией, которые будут пролечены согласно рекомендациям М-холинолитиком (оказание медицинской помощи детям данной группы проводится в рамках текущего финансирования по программам ОМС).

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

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

Интернет) для осуществления необходимых манипуляций, с работой вспомогательного персонала, административно-хозяйственных служб.

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

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 130,036 тыс руб. Планируемое количество случаев апробации – 280. Общая стоимость апробации составит 36410,08 тыс. руб.

В том числе в 2015 году – 20 пациентов на сумму 2600,72 тыс руб., в 2016 году – 150 пациентов на сумму 19505,4 тыс. руб., в 2017 году – 110 пациентов на сумму 14303,96 тыс. руб.

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

Расчет стоимости 1 пациента по протоколу клинической апробации метода комбинированной терапии десмопрессином и М-холинолитиком у детей с гиперактивным мочевым пузырем и ночной полиурией

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	83,484
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	22,302
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)	24,250
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	12,100
Итого:	130,036