

Удостоверение

2016-12-8
Одобрено ЭК
01.04.2016

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	тел. +7(495)945-80-20, факс +7(495)945-80-20, E-mail: mail@nmirc.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Применение радиочастотной термоабляции в комбинации с селективной эмболизацией почечной артерии у больных раком почки с выраженной сопутствующей патологией
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	2016 – 20, 2017 – 20 Всего: 40

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 15 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 4 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Генеральный директор
ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
Каприн
Д. Каприн
(должность, ф.и.о., подпись)



"29" 02 2016 г.

Протокол клинической апробации
метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № 8
Дата 29.02.2016

I. Паспортная часть

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

«Применение радиочастотной термоабляции в комбинации с селективной эмболизацией почечной артерии у больных раком почки с выраженной сопутствующей патологией».

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

Московский научно - исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, г. Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 3.

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

Каприн Андрей Дмитриевич – чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, генеральный директор ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

Костин Андрей Александрович – д.м.н., профессор, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

Алексеев Борис Яковлевич – д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

Воробьев Николай Владимирович – к.м.н., руководитель отделения онкоурологии МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России;

Рерберг Андрей Георгиевич – к.м.н., руководитель отделения рентгено-хирургических методов диагностики и лечения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Нюшко Кирилл Михайлович, к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

Калпинский Алексей Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник отделения онкоурологии ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» - филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Данная клиническая апробация направлена на решение задачи лечения рака почки при невозможности выполнения хирургического лечения ввиду наличия тяжелой сопутствующей патологии. Суть относительно нового малоинвазивного направления в онкоурологии состоит в локальном уничтожении опухолевого процесса, когда к очагу поражения подводят энергию, приводящую к повреждению (абляции) этого участка. Аблативные методики разрушают опухолевую ткань на месте, не требуя удаления. К основным потенциальным преимуществам аблативных методик относят низкую частоту осложнений, короткий койко-день, ранее возвращение к нормальному образу жизни, а также сохранение паренхимы и функции почки, более низкую стоимость лечения и возможность проведения лечения больных с тяжелой сопутствующей патологией.

РЧА вызывает разрушение опухоли посредством подведения высоких температур выше 50 С через игольчатые электроды. В основе РЧА методики лежит преобразование энергии радиочастотных волн в нагрев тканей и последующий коагуляционный некроз. Высокочастотное излучение, исходящее от игольчатого электрода к опухолевой ткани приводит к возбуждению ионов и нагреву тканей, обусловленному молекулярной трением, что приводит к денатурации белков и разрушению мембран клетки. Эти изменения возникают через 4-6 минут при температуре > 50 С или незамедлительно при температуре выше 60 С. Температуры > 105 С приводят к закипанию и обугливанию ткани, что приводит к формированию пузырьков газа и снижает эффективность РЧА для образования большего очага коагуляционного некроза. Основной целью РЧА является подведение температуры в 50-100 С к всему объему опухолевой ткани. Размер зоны коагуляционного некроза зависит от импеданса ткани, времени проведения РЧА, количества подведенной энергии и площади поверхности РЧА электродов. Экзофитные опухоли, окруженные аваскулярной паранефральной жировой клетчаткой более желательны для РЧА воздействия, чем центральные опухоли, окруженные хорошо кровоснабжаемой, пронизанной сосудами паренхимой, которая действует как радиатор, рассеивая тепло. С целью уменьшения рассеивания подводимого тепла, а также для увеличения диаметра РЧА воздействия, больным проводится предварительная суперселективная эмболизация.

Использование в клинической практике заявляемого способа позволяет достичь нескольких технических (лечебных) результатов:

- сохранение кровоснабжения здоровой паренхимы почки за счет того, что выполняют обзорную ангиографию брюшного отдела аорты и ветвей почечной артерии, при которой выявляют сосуды, непосредственно кровоснабжающие опухоль, что позволяет выполнить их суперселективную эмболизацию;
- снижение эффекта конвекционного охлаждения паренхимы почки и увеличение зоны термического воздействия, достижение необходимого температурного режима в периферических отделах опухоли за счет эмболизации ветви почечной артерии, питающей опухоль;
- возможность проведения малоинвазивного оперативного вмешательства пациентам с тяжелой сопутствующей патологией;
- возможность достижения температуры, необходимой для некроза опухолевой ткани (60-80°С).

Особенность заявляемого способа заключается в том, что выполняют обзорную

ангиографию брюшного отдела аорты и ветвей почечной артерии, при которой выявляют сосуды, непосредственно кровоснабжающие опухоль, выполняют эмболизацию ветви почечной артерии, питающей опухоль; под контролем УЗИ чрескожно производят пункцию опухолевого образования иглой для РЧТА осуществляют РЧТА опухолевого образования почки до достижения температуры, необходимой для некроза ткани (60-80°C).

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

Почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 3 место в мире по заболеваемости среди злокачественных новообразований мочеполовой системы после опухолей предстательной железы и мочевого пузыря. В России стандартизованный показатель заболеваемости злокачественными опухолями почки в 2013 году составил 9,39 на 100 000 населения, зарегистрировано 20892 новых случаев заболевания ПКР. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России ПКР устойчиво занимает второе место после рака предстательной железы, в период с 2003 по 2013 годы прирост заболеваемости составил 29,14%. Однако, несмотря на увеличивающиеся показатели заболеваемости с 2012 года впервые за последнее время отмечено снижение прироста показателя смертности с 2003 по 2013 годы на 4,25%.

Повсеместное внедрение современных методов диагностики привело к увеличению выявляемости ПКР ранних стадий. В настоящее время наблюдается уменьшение размеров первично выявляемых опухолей почки с увеличением доли опухолей T1 с 36.6 % до 44.2 % и уменьшением доли распространенного ПКР с 46.4% до 33.7%. Количество больных с опухолью <4 см в диаметре увеличилось от 30 % до 39%. Выявленные тенденции, несомненно, привели к улучшению показателей выживаемости в этих группах ПКР. В связи с миграцией стадии опухолевого процесса в сторону локализованного ПКР с опухолью маленьких размеров, в последние 2 десятилетия разработали новые органо-сберегающие методики лечения ПКР, такие как лапароскопическая резекция почки и аблативные малоинвазивные методики.

Учитывая средний возраст выявления первичной опухоли почки, высокую вероятность наличия сопутствующей патологии, предлагаемый малоинвазивный характер методики с непродолжительным, определяется экономическая эффективность от сокращения сроков лечения в стационаре.

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

Активное кровоснабжение паренхимы почки является фактором, ограничивающим эффективность РЧТА при воздействии на опухолевые ткани вследствие эффекта конвекционного охлаждения. При выполнении РЧТА опухолевого образования, размер которого превышает 3 см в диаметре невозможно добиться нагрева его периферических отделов до температуры, достаточной для деструкции опухолевой ткани. В то же время снижение почечного кровотока за счет эмболизации почечной артерии позволяет снизить эффект конвекционного охлаждения и, таким образом расширить зону термовоздействия за счет увеличения нагрева периферических отделов опухоли. Однако эмболизация почечной артерии и/или ее крупных ветвей не позволяет сохранить функцию органа, в то время как суперселективная эмболизация ветвей почечной артерии, питающих опухоль, позволяет сохранить кровоснабжение здоровой паренхимы почки. Предлагаемая методика позволяет преодолеть перечисленные выше недостатки и эффективно осуществлять деструкцию опухолевого образования паренхимы почки, размер которого превышает 3 см в диаметре. Выполнение суперселективной эмболизации почечной артерии (эмболизация артерии,

кровообеспечивающей опухоль) перед РЧА позволяет сохранить кровоснабжение здоровой паренхимы почки. При этом сохраняется эффект снижения конвекционного охлаждения и увеличения зоны поражения. Заявляемый способ также предоставляет возможность малоинвазивного оперативного вмешательства при котором РЧА опухолевого образования осуществляют чрескожно электродом для РЧА под контролем УЗИ. Способ имеет особое значение при лечении пациентов, которым выполнение хирургического лечения путем радикальной нефрэктомии или резекции почки невозможно вследствие сопутствующей патологии, или расположения опухоли в единственной почке, не позволяющего выполнить резекцию.

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

Осложнения, связанные с процедурой эндоваскулярного артериального введения препаратов: тромбирование артерий, гематома (в месте пункции), аллергическая реакция.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах.

1. Hal W.H., McGahan J.P., Link D.P., deVere White R.W. Combined Embolization and Percutaneous Radiofrequency Ablation of a Solid Renal Tumor // *AJR*. - 2000. V. 174.-P. 1592-1594.
2. Yamakado K., Nakatsuka A., Kobayashi S. et al. Radiofrequency ablation combined with renal arterial embolization for the treatment of unresectable renal cell carcinoma larger than 3.5 cm: initial experience // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* - 2006. - Vol. 29.-P. 389-394.
3. Gebauer B., Werk M., Lopez-Hanninen E. et al. Radiofrequency ablation in combination with embolization in metachronous recurrent renal cancer in solitary kidney after contralateral tumor nephrectomy // *Cardiovasc. Interv. Radiol.* - 2007. - Vol. 30. - P. 644-649.
4. Arima K., Yamakado K., Kinbara H. et al. Percutaneous radiofrequency ablation with transarterial embolization is useful for treatment of stage I renal cell carcinoma with surgical risk: results at 2-year mean follow up // *Int. J. Urol.* - 2007. - Vol. 14. P. 585-590.
5. П.В. Глыбочко, Ю.Г. Аляев, С.А. Кондрашин, Н.А. Григорьев, Г.А. Мартиросян, Н.И. Сорокин. Малоинвазивные методы лечения маленькой опухоли почки // *REJR*. Т.1 №4. 2011. С. 50-54.
6. Nakasone Y, Kawanaka K, Ikeda O, Tamura Y, Yamashita Y. Sequential combination treatment (arterial embolization and percutaneous radiofrequency ablation) of inoperable renal cell carcinoma: single-center pilot study // *Acta Radiol.* 2012 May 1;53(4):410-4. doi: 10.1258/ar.2012.110413.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Наиболее близким к заявляемому способу по совокупности признаков является способ, описанный в экспериментальной работе на лабораторных животных Sommer CM и соавт., включающий РЧА, которую выполняли после эмболизации почечной артерии. (Sommer CM, Kortés N, Zelzer S, Arnegger FU, Stampfl U, Bellemann N, Gehrig T, Nickel F, Kennigott HG, Mogler C, Longerich T, Meinzer HP, Richter GM, Kauczor HU, Radeleff BA. Renal artery embolization combined with radiofrequency ablation in a porcine kidney model: effect of small and narrowly calibrated microparticles as embolization material on coagulation diameter, volume, and shape.

Cardiovasc Intervent Radiol. 2011 Feb;34(1):156-65.). Принят в качестве прототипа. Авторы способа-прототипа проводили эмболизацию артерии здоровой почки, не пораженной опухолью. После эмболизации осуществляли хирургический доступ к почкам (срединная лапаротомия). Проводили РЧТА используя монополярную систему в течение 6 минут. Целью эксперимента было определение влияния снижения эффекта конвекционного охлаждения на размеры зоны термовоздействия. В результате авторы установили, что при эмболизации почечной артерии перед выполнением РЧТА паренхимы почки ширина зоны поражения увеличивается с $12,6 \pm 3,7$ мм до $20,1 \pm 2,9$ мм, а глубина – с $17,2 \pm 1,8$ мм до $23,4 \pm 3,6$ мм. Однако при выполнении РЧТА в описанном способе использовали открытый доступ (срединная лапаротомия), что не дает преимуществ малоинвазивного чрескожного доступа. Применение данной методики невозможно у человека, так как в описанном способе авторы производили эмболизацию почечной артерии и/или крупных ее ветвей, вследствие чего большая часть почечной паренхимы становится афункциональной.

Ретроспективный анализ результатов лечения неоперабельных больных раком почки путем сочетания чрескожной радиочастотной термоабляции с артериальной эмболизацией на 31 пациенте показал безопасность, эффективность и перспективность данного метода (Arima K., Yamakado K., Kinbara H. et al. Percutaneous radiofrequency ablation with transarterial embolization is useful for treatment of stage I renal cell carcinoma with surgical risk: results at 2-year mean follow up // Int. J. Urol. - 2007. - Vol. 14. P. 585-590.)

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель настоящего протокола: внедрение в клиническую практику комбинированного метода лечения рака почки путем сочетания суперселективной эмболизации почечной артерии с радиочастотной термоабляцией при невозможности выполнения хирургического лечения путем радикальной нефрэктомии или резекции почки ввиду сопутствующей патологии.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие задачи:

- 1) Оптимизация медицинской помощи больным раком почки I-II стадии, имеющим сопутствующие соматически заболевания, не позволяющие провести радикальное хирургическое лечение;
- 2) Обеспечение данной группе больных социальной реабилитации с восстановлением трудовой деятельности;
- 3) Сокращение экономических расходов на полную реабилитацию неоперабельных больных раком почки.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных.

Полученные данные средней степенью достоверности (уровень доказательности 3С вследствие observationalного дизайна исследования, небольшого объема выборки).

12. Описание дизайна клинической апробации:

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

Основные параметры: оценка размеров первичной опухоли, оценка при помощи цветового доплеровского картирования характеристик кровотока в объемном образовании.

Дополнительные параметры: продолжительность операции, количество анальгетиков, осложнения раннего послеоперационного периода, продолжительность госпитализации.

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

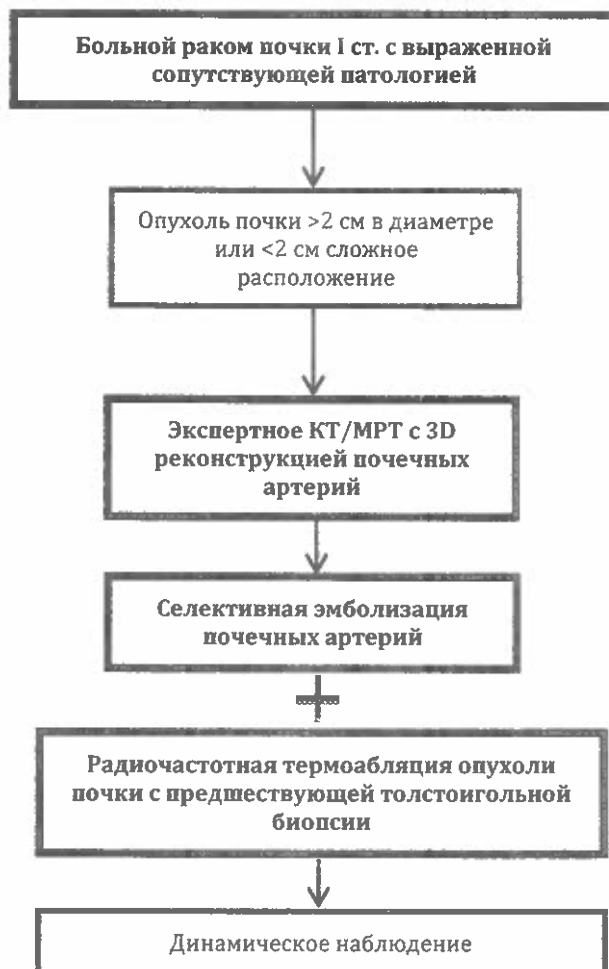
Дизайн клинической апробации: проспективное когортное исследование.

Группа больных раком почки I стадии, которые не могут претендовать на выполнение радикального оперативного вмешательства в связи с наличием сопутствующих заболеваний.

Визит 1 больные раком почки I стадии будут оценены на соответствие критериям отбора для участия в клинической апробации. Пройдут физикальное обследование, сбор анамнеза, ультразвуковое исследование, консультацию анестезиолога.

Визит 2 экспертное КТ/МРТ почек с 3D реконструкцией артерий почки, принятие решения о выполнении радиочастотной термоабляции в комбинации с селективной эмболизацией.

Визит 3 Выполнение селективной эмболизации артерии с последующим выполнением радиочастотной термоабляции у больных раком почки с наличием выраженной сопутствующей патологии. Наблюдение в раннем послеоперационном периоде.



12.3 Описание метода, инструкции по его проведению:

Возможность выполнения радиочастотной термоабляции в комбинации с селективной эмболизацией оценивается на основании экспертного КТ/МРТ с 3D реконструкцией почечных артерий.

Пункцируют бедренную артерию, через которую по интродьюсеру (12-16 см, диаметр 5-6F) на проводнике ретроградно проводят катетер (60-110 см, диаметр 4-6 F) в брюшной отдел аорты под контролем электронно-оптического преобразователя (ЭОП). Выполняют обзорную ангиографию брюшного отдела аорты. Проводят катетер в почечную артерию, после чего выполняют ангиографию ветвей почечной артерии, при которой выявляют сосуды, кровоснабжающие опухоль, к которым проводят катетер. Затем выполняют эмболизацию ветви почечной артерии, питающей опухоль микросферами (диаметром 100-300 мкм), частицами ПВА (диаметром 100-300 мкм), спиралями Джантурко (диаметром 0,014-0,035 дюймов), коллагеновой губкой, либо липоидолом вместе с гистоакрилом. Вид эмболизирующего материала подбирают индивидуально с учетом особенностей кровоснабжения, диаметра сосудов. После эмболизации проводят контрольную ангиографию, при которой артерии, кровоснабжающие опухоль не должны контрастироваться.

Под контролем УЗИ чрескожно производят толстоигольную биопсию опухоли почки, затем производят пункцию опухолевого образования электродом для РЧТА. Далее осуществляют РЧТА опухолевого образования почки до температуры, необходимой для некроза ткани (50-80°C).

Ультразвуковой мониторинг почки проводится непосредственно перед началом, вовремя и после завершения РЧТА.

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

Наблюдение за пациентом осуществляется в течение всего периода госпитализации.

Динамическое наблюдение: 1-й год – строгое динамическое наблюдение (каждые 3 месяца); Последующие годы – этапное плановое наблюдение.

Планируемое количество пациентов: 2016 год – 20 больных; 2017 год – 20 больных.

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

- Идентифицирующая информация о пациенте, медицинский анамнез, сопутствующие заболевания.
- Дата и время визитов и обследований, включая описание физикального обследования.
- Данные обследования: УЗИ, КТ/МРТ.
- Протокол операции, ее продолжительность, температура опухоли.
- Данные биопсии, характеристики опухоли.
- Количество наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде.
- Данные динамического наблюдения больного.

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

13. Критерии включения пациентов.

- Больные раком почки, которым не возможно выполнение хирургического лечения, в связи с выраженностью сопутствующей патологии.

14. Критерии невключения пациентов.

- Метастатический рак почки.
- Наличие выраженной сопутствующей патологии, являющейся противопоказанием для проведения анестезиологического пособия.

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

- Отказ больного от участия в протоке клинической апробации.
- Прогрессирование опухолевого процесса с появлением отдаленных метастазов.

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: стационарная.

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: прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога первичный, осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный, прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный; определение основных групп крови (А, В, 0); определение резус-принадлежности; определение подгруппы и других групп крови меньшего значения А-1, А-2, D, Сс, Е, Kell, Duffy; проведение реакции Вассермана (RW); определение антигена к вирусу гепатита В (HBsAg Hepatitis B virus) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусному гепатиту С (Hepatitis C virus) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency vims HIV 1) в крови; определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency vims HIV 2) в крови; исследование сосудисто-тромбоцитарного первичного гемостаза; исследование коагуляционного гемостаза; общий (клинический) анализ крови развернутый; анализ крови биохимический общетерапевтический; анализ мочи общий; регистрация электрокардиограммы; магнитно-резонансная томография органов брюшинного пространства; компьютерная томография органов брюшинного пространства; комплексное ультразвуковое исследование внутренних органов (эхография, доплерометрия, цветное доплеровское картирование); ежедневный осмотр врачом-онкологом, с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара; суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом;

морфологическое исследование препарата биопсии опухоли почки; коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза); селективная эмболизация почечной артерии; радиочастотная термоабляция опухоли почки; анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение).

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

Наименование лекарственного средства	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единицы измерения
Цефтриаксон	2	14	гр
Левифлоксацин	500	3500	мг
Пефлоксацин	800	5600	мг
Амоксициллин + Клавулоновая кислота	1250	8750	мг
Натрия хлорид 0,9% раствор	800	3200	мл
Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия хлорид	500	1000	мл
Гидроксиэтилкрахмал	500	500	мл
Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия глюконат + Натрия хлорид	500	1000	мл
Ропивакаин	100	100	мг
Бупивакаин	100	500	мг
Трамадол	150	450	мг
Эноксапарин натрия	40	200	мг
Надропарин кальция	0,6	3,0	мл
Кеторолак	30	120	мг

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

- продолжительность госпитализации
- безрецидивная выживаемость
- опухолеспецифическая выживаемость
- общая выживаемость

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Стоимость методики

- Сокращение сроков пребывания пациента в стационаре
- Продолжительность операции
- Количество анальгетиков, используемых в раннем послеоперационном периоде
- Осложнения в раннем послеоперационном периоде

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

Показатель эффективности	Метод оценки	Критерий эффективности	Сроки оценки
Длительность операции	минуты	Менее 60 мин	В течение операции
Интраоперационные осложнения	наличие	отсутствие	В течение операции
Осложнения в раннем послеоперационном периоде	наличие	отсутствие	В течение послеоперационного периода
Сроки активизации больных после операции	сутки	на первые сутки	На момент активизации больного в раннем послеоперационном периоде
Количество анальгетиков	Трамадол 50мг/мл	Менее 3х дней 150мг/сутки.	В течение послеоперационного периода
Продолжительность послеоперационного периода	койко-день	1	В течение послеоперационного периода
Продолжительность периода госпитализации	койко-день	2	На момент выписки
Частота развития местного рецидива	ТРУЗИ	отсутствие	В течение динамического наблюдения

VIII. Статистика

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

Методы параметрической и непараметрической статистики, монофакторный и многофакторный анализ. Данные в исследовании представлены как категориальными, так и числовыми величинами. Для изучения связей между категориальными показателями используются таблицы сопряженности признаков с критерием согласия хи-квадрат. Оценка выживаемости будет проводиться по методу Каплан-Майера. Уровень значимости применяемых статистических методов $< 0,05$.

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.

Планируемое число пациентов:

В 2016 году планируемое количество больных – 20 больных.

В 2017 году планируемое количество больных - 20 больных.

IX. Нормативы финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Для расчета устанавливаются следующие группы затрат:

1. Прямые затраты – нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы);

2. Общехозяйственные расходы – нормативные затраты на общехозяйственные нужды, которые невозможно отнести напрямую к нормативным затратам, непосредственно связанным с оказанием государственной услуги (выполнением работы).

1.1. В составе прямых затрат, непосредственно связанных с оказанием государственной услуги (выполнением работы), учитываются следующие группы затрат:

- нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда персонала, принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги (выполнении работы);

- нормативные затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания государственной услуги (выполнения работы);

- иные нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы).

1.2. Нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда определяются исходя из потребности в количестве персонала по категориям с учетом норм труда в человеко-часах в соответствии с действующей системой оплаты труда.

1.3. Нормативные затраты на пополнение материальных запасов включают в себя затраты на приобретение материальных запасов, непосредственно используемых для оказания государственной услуги (выполнения работы).

1.4. Иные нормативные затраты, непосредственно связанные с оказанием государственной услуги (выполнением работы), определяются исходя из фактических объемов потребления услуг (работ) за прошлые годы.

2.1. В составе затрат на общехозяйственные нужды учитываются следующие подгруппы затрат:

- нормативные затраты на коммунальные услуги (за исключением нормативных затрат, отнесенных к нормативным затратам на содержание имущества);

- нормативные затраты на содержание объектов недвижимого имущества, закрепленного за учреждением на праве оперативного управления или приобретенным учреждением за счет средств, выделенных ему учредителем на приобретение такого имущества, а также недвижимого имущества, находящегося у учреждения на основании договора аренды, эксплуатируемого в процессе оказания государственных услуг (выполнения работ);

- нормативные затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, закрепленного за учреждением или приобретенным учреждением за счет средств, выделенных ему учредителем на приобретение такого имущества, непосредственно используемых для оказания государственной услуги (выполнения работы);

- нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании государственной услуги (выполнении работы) (административно-управленческого, административно-хозяйственного,

вспомогательного и иного персонала, не принимающего непосредственное участие в оказании государственной услуги (выполнении работы);

- затраты на общехозяйственные нужды.

2.2. Нормативные затраты на коммунальные услуги определяются обособленно по видам энергетических ресурсов, исходя из фактических объемов потребления коммунальных услуг за прошлые годы с учетом изменений в составе используемого при оказании государственных услуг (выполнении работ) особо ценного движимого и недвижимого имущества:

- нормативные затраты на холодное водоснабжение и водоотведение;

- нормативные затраты на горячее водоснабжение;

- нормативные затраты на теплоснабжение - в размере 50 процентов общего объема затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей;

- нормативные затраты на электроснабжение - в размере 90 процентов общего объема затрат на оплату указанного вида коммунальных платежей.

2.3. Нормативные затраты на содержание недвижимого имущества включают в себя следующие группы затрат:

- нормативные затраты на эксплуатацию системы охранной сигнализации и противопожарной безопасности;

- нормативные затраты на содержание прилегающих территорий в соответствии с утвержденными санитарными правилами и нормами;

- прочие нормативные затраты на содержание недвижимого имущества.

2.4. Нормативные затраты на содержание особо ценного движимого имущества включают в себя следующие группы затрат:

- нормативные затраты на техническое обслуживание и текущий ремонт объектов особо ценного движимого имущества;

- нормативные затраты на материальные запасы, потребляемые в рамках содержания особо ценного движимого имущества, не отнесенные к нормативным затратам, непосредственно связанным с оказанием государственной услуги;

- нормативные затраты на обязательное страхование гражданской ответственности владельцев транспортных средств;

- прочие нормативные затраты на содержание особо ценного движимого имущества.

2.5. Нормативные затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании государственной услуги (выполнении работы) (административно-управленческого, административно-хозяйственного, вспомогательного и иного медицинского и немедицинского персонала, не принимающего непосредственного участия в оказании государственной услуги (выполнении работы), определяются, исходя из потребности в соответствующих подразделениях и работниках, с учетом норм труда, в соответствии с действующей системой оплаты труда.

При оказании нескольких государственных услуг (выполнении работ) распределение затрат на общехозяйственные нужды осуществляется пропорционально фонду оплаты труда персонала, непосредственно участвующего в оказании государственной услуги (выполнении работы).

25. Согласно предварительному расчету, норматив финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации в амбулаторных условиях составляет 212 262 рублей, который включает:

Наименование услуги	Кратность выполнения услуги
Перечень медицинских услуг:	
Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1
Консультация анестезиолога-реаниматолога	1
Консилиум	1

Консультация руководителя отделения	1
Забор крови из периферической вены для исследований	1
Прием (осмотр, консультация) врача приемного отделения	1
Общий (клинический) анализ крови	1
Гемостазиограмма (развернутая), 5 показателей (АЧТВ, ПВ+МНО, ТВ, ФГ, РФМК)	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический (билирубин общий, общий белок, АЛТ, АСТ, глюкоза, мочевины, креатинин, щелочная фосфатаза, калий, натрий)	1
Анализ мочи общий	2
Гистологическое исследование биопсийного материала (1- 5 кусочков) (1 банка)	1
Определение антител класса М, G (IgM, IgG) к Humanimmunodeficiency virus HIV 1 и virus HIV 2	1
Определение антигена HBsAgHepatitis B virus	1
Определение антител класса G (IgG) к Hepatitis C virus	1
Определение антител к Treponema pallidum суммарная	1
Определение основных групп крови (А, В, 0) и резус-принадлежности на плоскости	1
Фенотипирование по 6 антигенам эритроцитов	1
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства	2
Интраоперационное УЗИ исследование	1
Дуплексное ангиосканирование сосудов нижних конечностей (две конечности)	2
Койко-день (с размещением в 3,4х-местной палате стационара) с питанием	5
КТ брюшной полости и забрюшинного пространства с в/в контрастным усилением (комплексное исследование)	1
Цифровая рентгенография	1
Сцинтиграфия скелета	1
ЭКГ стандартная	1
Расшифровка, описание и интерпретация ЭКГ данных	1
Эхокардиография	1
Подкожное введение	10
Внутримышечное введение	10
Внутривенное введение	10
Капельное внутривенное введение	5
Суперселективная эмболизация сосудов почечной артерии (23 179 руб)	1
Радиочастотная термоабляция опухоли почки	1
Анализ материала, статистическая обработка материала, написание отчета (2 сотрудника)	1
Перечень используемых лекарственных препаратов:	
Цефтриаксон 14 гр	1
Левифлоксацин 3500 мг	1
Пефлоксацин 5600 мг	1
Амоксициллин + Клавулоновая кислота 8750 мг	1
Натрия хлорид 0,9% раствор 3200 мл	1
Калия хлорид + Кальция хлорид + Магния хлорид +	1

Натрия ацетат + Натрия хлорид 1000 мл	
Гидроксиэтилкрахмал 500мл	1
Калия хлорид + Магния хлорид + Натрия ацетат + Натрия глюконат + Натрия хлорид 500мл	1
Ропивакаин 500мг	1
Бупивакаин 45мг	1
Трамадол 450мг	1
Эноксапарин натрия 200мг	1
Надропарин кальция 2мл	1
Кеторолак 120 мг	1
Мидазолам 15мг	1
Диазепам 20 мг	1
Пропофол 400 мг	1
Фентанил 0,2 мг	1
Кетамин 100 мг	1
Перечень используемых лекарственных препаратов:	
Интродюссер	1
Эмболизационные спирали (18 000 руб)	3
Микрочастицы ПВА	1
Катетер сосудистый	1
Проводник «прямой/изогнутый – гидрофильный»	1
Пункционная игла	1

**Расчет стоимости 1 пациента по протоколу
клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Наименование расходов	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	47 970,00
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	117 041,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
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	47 251,00

протокола клинической апробации)	
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	9 594,00
Итого:	212 262,00

**Расчет стоимости по протоколу
клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации по
годам**

Год	Количество пациентов	Итоговая сумма (руб.)
2016	20	4 245 240,00
2017	20	4 245 240,00
Всего	40	8 490 480,00

Генеральный директор
ФГБУ «НМИРЦ»
Минздрава России
Член-корр. РАН, профессор



А.Д. Каприн

Индивидуальная регистрационная карта пациента:

Пациент соответствует критериям включения/исключения

Да Нет

Дата подписания информированного согласия:

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

день месяц год

ВИЗИТ ВКЛЮЧЕНИЯ

Дата визита:

|_|_|_|_|_|_|_|_|_|

день месяц год

Демографические данные:

Дата рождения: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|

день месяц год

Пол: Муж Жен Раса: Европеоидная Монголоидная Другая _____

Вес: |_|_|_|_| кг Рост: |_|_|_|_| см

Функциональный статус по ECOG _____

Онкологический статус:

Имеется морфологическое подтверждение диагноза:

Нет Да

Симптомы, связанные с заболеванием

Боль Лихорадка Нарушение мочеиспускания Общая слабость

Снижение массы тела Другое _____

Стадирование по TNM T___ N___ M___

Наибольший диаметр первичной опухоли |_|_|_|_| мм

Дифференцировка опухоли (по Глиссону): _____

Локализация метастазов: _____

Перенесенные и сопутствующие заболевания, операции:

Клинически значимые хронические заболевания, присутствующие на момент включения в наблюдение

- Артериальная гипертензия Сахарный диабет Сердечная недостаточность Стенокардия
- Другое _____

Клинически значимые перенесенные состояния и вмешательства

- Инфаркт миокарда ОНМК Другое _____

Лабораторные показатели

	Показатель	Единицы измерения	Норма/отклонение
ПСА крови		нг/мл	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Гемоглобин		<input type="radio"/> г/дл <input type="radio"/> г/л <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Нейтрофилы		<input type="radio"/> 1000/мм ³ <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Тромбоциты		<input type="radio"/> 1000/мм ³ <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Креатинин плазмы		<input type="radio"/> мг/дл <input type="radio"/> мкмоль/л <input type="radio"/> другие _____	
Общий билирубин		<input type="radio"/> мг/дл <input type="radio"/> мкмоль/л <input type="radio"/> другие _____	
АЛТ		<input type="radio"/> МЕ/л <input type="radio"/> другие _____	
АСТ		<input type="radio"/> МЕ/л <input type="radio"/> другие _____	

___ / ___ / _____

Дата

Подпись Исследователя

ФИО Исследователя

ВИЗИТ НАБЛЮДЕНИЯ ДО ЛЕЧЕНИЯ N ____

Дата визита: | | | | | | | | | |

день месяц год

Онкологический статус:

Стадирование по TNM T ____ N ____ M ____

Намерения врача:

Изменение намерений врача

Нет

Да

→ Операбельность пациента

Неоперабельный

Операбельный

→ Планируемый оперативный доступ _____

→ Планируемый объем операции _____

→ Причина изменений намерений: _____

____ / ____ / _____

Дата

Подпись Исследователя

ФИО Исследователя



ВИЗИТЫ ОЦЕНКИ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Дата визита:

Функциональный статус по ECOG _____

Лабораторные показатели

(Осмотр и обследование пациента должны проводиться в соответствии с обычной практикой, дополнительных процедур не предусмотрено.)

	Показатель	Единицы измерения	Норма/отклонение
ПСА общ. крови		нг/мл	
Гемоглобин		<input type="radio"/> г/дл <input type="radio"/> г/л <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Нейтрофилы		<input type="radio"/> 1000/мм ³ <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Тромбоциты		<input type="radio"/> 1000/мм ³ <input type="radio"/> другие _____	Ниже <input type="radio"/> Норма <input type="radio"/> Выше <input type="radio"/>
Креатинин плазмы		<input type="radio"/> мг/дл <input type="radio"/> мкмоль/л <input type="radio"/> другие _____	
Общий билирубин		<input type="radio"/> мг/дл <input type="radio"/> мкмоль/л <input type="radio"/> другие _____	
АЛТ		<input type="radio"/> МЕ/л <input type="radio"/> другие _____	
АСТ		<input type="radio"/> МЕ/л <input type="radio"/> другие _____	

ТРУЗИ: _____

___ / ___ / _____

Дата

Подпись Исследователя

ФИО Исследователя

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации дает согласие на опубликование протокола клинической апробации № 8 «Применение радиочастотной термоабляции в комбинации с селективной эмболизацией почечной артерии у больных раком почки с выраженной сопутствующей патологией» в сети «Интернет» на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Генеральный директор
ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России



А.Д. Каприн