

1016-31-1

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 «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2	Адрес места нахождения организации	105062, Москва, Садовая-Черногрозская, дом 14/19
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7495 608 40 65 glaucoma@igb.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Коррекция репаративных процессов после антиглаукоматозных операций фистулизирующего типа.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	30 человек

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 23 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 85 л.
3. Образец информации для пациента и формы информированного согласия на 9 л.
4. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор ФГБУ «МНИИ ГБ
им. Гельмгольца» Минздрава



д.м.н. проф. Нероев В.В.

« _____ » _____

**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).

Коррекция репаративных процессов после антиглаукоматозных операций фистулизирующего типа.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Московский научно-исследовательский институт глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации

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

Нероев В.В., директор ФГБУ «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, д.м.н. профессор.

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

4. Аннотация метода.

Учитывая тот факт, что процесс заживления реализуется через активацию коллагеногенеза фибробластами и местную воспалительную реакцию в зоне хирургического вмешательства, которая в свою очередь также может через каскад биохимических и иммунологических реакций стимулировать избыточное коллагенообразование, нами предлагается метод лечения и профилактики избыточного рубцевания после антиглаукоматозных операций фистулизирующего типа, заключающийся в комбинированном использовании (нидлинг и инстиляции) протеолитического фермента коллагеназа (ФГУП «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА), опосредованно задерживающего рубцовые процессы.

Метод может выполняться у пациентов в амбулаторных условиях после антиглаукоматозных операций фистулизирующего типа при появлении в сроки до 3 месяцев с момента операции признаков избыточного рубцевания

фильтрационной зоны с нарастанием офтальмотонуса с целью предотвращения развития стойкого повышения внутриглазного давления (ВГД), потребовавшего впоследствии назначения местной гипотензивной терапии и/или повторного антиглаукомного вмешательства.

Технически выполнение метода достигается за счет комбинированного использования коллагеназы в виде 5 последовательных процедур нидлинга с интервалом 5-7 дней в дозе 50 КЕ (суммарно за процедуру может вводиться до 0,2 мл раствора, содержащего 500 КЕ коллагеназы (1 ампула) в 2 мл физиологического раствора или 0,5% прокаина), дополненных после 2-й инъекции ежедневными в течение 10 дней форсированными инстилляциями раствора коллагеназы в конъюнктивальную полость 5 раз в течение 1 часа.

Ожидается, что применение данного лечебного комплекса может способствовать торможению пролиферативных процессов в послеоперационном периоде после антиглаукоматозных операций, нормализации ВГД и пролонгации гипотензивного эффекта операции, тем самым стабилизации течения глаукомной оптической нейропатии.

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

Глаукома занимает первое место в нозологической структуре причин инвалидности по зрению в России. Несмотря на значительные успехи, достигнутые в последние годы в лечении этого тяжелого заболевания глаз, частота глаукомы продолжает расти: по оценке ВОЗ в 2010 г. численность больных глаукомой составляла около 60 млн, а к 2010 г. она вырастет почти до 80 млн.

Целью любой антиглаукоматозной операции является достижение эффективного и длительного гипотензивного результата, позволяющего предотвращать прогрессирование глаукоматозного процесса и тем самым сохранять долгое время зрительные функции. Однако каждый офтальмохирург, выполняющий антиглаукоматозные операции, рано или поздно в своей практике сталкивается с проблемой снижения эффективности проведенного вмешательства. Операционная травма индуцирует процесс тканевой регенерации, которая в условиях дефицита антипролиферативных факторов приводит к избыточному рубцеванию. Активизация репаративных процессов формирует склеро-склеральные и склеро-конъюнктивальные сращения, следствием которых становится обструкция вновь созданных путей оттока, нарушение пассажа внутриглазной жидкости и, в конечном итоге, декомпенсация внутриглазного давления.

Важным компонентом, влияющим на сохранение длительного гипотензивного эффекта операций, является процесс формирования субконъюнктивального пространства, депонирующего водянистую влагу, оттекающую из глаза по хирургически сформированным путям. Площадь и объем фильтрационной подушечки (ФП) являются факторами, позволяющими нормализовать баланс внутриглазной гидродинамики и офтальмотонус. Однако образование конъюнктивно-склеральных и/или склеро-склеральных сращений, деформирующих пространство ФП в

различные сроки после операции, способно декомпенсировать внутриглазное давление. В борьбе с этим осложнением послеоперационного периода хорошо зарекомендовал себя так называемый нидлинг ФП [1].

Внедрение в клиническую практику лечебного комплекса, включающего комбинированное использование коллагеназы (серия нидлингов ФП с форсированной инстилляционной терапией), приведет к деструкции уже образовавшейся рубцовой ткани в зоне вновь созданных путей оттока и предотвратит дальнейшее рубцевание, тем самым повысит эффективность антиглаукоматозной операции, снизит риск прогрессирования и тяжесть течения глаукомной оптической нейропатии и снизит потребность в повторных хирургических вмешательствах. Предлагаемое лечение также должно снизить процент инвалидизации населения, улучшить качество жизни пациентов и уменьшить лекарственную нагрузку на семейный и государственный бюджет. Тактика лечения, основанная на использовании предложенного метода лечения и профилактики избыточного рубцевания, будучи более затратной на этапе ее применения, окажется экономически выгодной в отдаленной перспективе при более высокой терапевтической эффективности.

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

Нидлинг – ревизия ФП инъекционной иглой 26-30 G на шприце с/без введения лекарственного препарата. Данная процедура входит в стандарт специализированной медицинской помощи больным с глаукомой, утвержденный приказом МЗ РФ от 09.11.2012 № 862н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при глаукоме» (зарегистрировано в Минюсте России 31.01.2013 N 26761) под № А16.26.120 и направлена на улучшение оттока внутриглазной жидкости по ранее созданным хирургически путям оттока.

К настоящему времени эта процедура завоевала вполне заслуженную мировую популярность, однако, в России метод, увы, не получил настолько широкого применения, несмотря на его популяризацию рядом глаукоматологов (Бессмертный А.М., 2004; Бочкарев М.В., 2009; Петров С.Ю., 2013) [2, 5].

В литературе имеются сообщения об использовании различных медикаментозных препаратов для проведения нидлинга. В частности, раствора дексаметазона, флюороурацила (фторурацила, ФУ), митомицина С (ММС), бевацизумаба (авастина) [2, 3, 5-8]. Однако официально в офтальмологии местное применение дексаметазона разрешено в виде инстилляций, о возможностях инъекционного введения в виде парабульбарных или субконъюнктивальных инъекций в инструкции по применению информация, к сожалению, отсутствует, а для применения в офтальмологии ФУ, ММС и бевацизумаба в России официального разрешения нет.

В то же время протеолитический ферментный препарат коллагеназа, согласно инструкции по медицинскому применению, избирательно действует

на коллаген (основной компонент соединительной ткани), вызывая его деструкцию, т.е. способствует истончению и лизису избыточных сращений в зоне хирургически сформированных путей оттока внутриглазной жидкости, и может использоваться субконъюнктивально.

Для повышения эффективности нидлинга ФП с коллагеназой предлагается дополнять его в течение 10 дней ежедневными форсированными инстилляциями раствора коллагеназы в конъюнктивальную полость 5 раз в течение 1 часа.

Проведение нидлинга ФП обеспечивает механическое разделение межтканевых сращений, восстановление движения жидкости по сформированным путям оттока, а использование при этом протеолитического препарата коллагеназы обеспечивает разрушение основного структурного белка рубцовой ткани – коллагена. Таким образом, нидлинг с введением коллагеназы представляет собой систему мер, предотвращающих блокаду вновь созданных в ходе хирургического вмешательства путей оттока внутриглазной жидкости, принципом которого является устранение формирующихся рубцовых сращений за счет механического разрыва, гидродинамического воздействия вводимого в ходе процедуры раствора, а также деструктирующего и антипролиферативного воздействия коллагеназы [2].

Дополнение инъекций инстилляциями в предложенном режиме значительно снижает травматизацию и риск осложнений от проводимого курса лечения, а выбранная доза и режим закапывания обеспечивают оптимальный эффект профилактики и лечения избыточного рубцевания. Срок начала курса профилактики и лечения обусловлен известной стадийностью течения процесса естественного заживления ран.

Для повышения эффективности предлагаемого комбинированного метода до начала, в процессе и по окончании лечения, с целью оценки морфологии и топографии нефункционирующих и отграниченных ФП и исходов нидлинга благодаря возможности визуализации субконъюнктивального и субсклерального пространства, будет применена оптическая когерентная томография переднего отдела глаза (ОКТ-ПОГ) [4, 9-11].

Апробируемый метод обладает потенциалом пролонгировать эффект антиглаукоматозных операций. Результаты апробации дадут возможность усовершенствовать клинические рекомендации по ведению пациентов после антиглаукоматозных операций фистулизирующего типа при наличии факторов риска избыточного рубцевания.

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

Препарат коллагеназа будет применен для проведения нидлинга и инстилляций пациентам после антиглаукоматозных операций фистулизирующего типа. Все пациенты во время клинической апробации будут находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами коллагеназы являются аллергические реакции и возможность развития язвы роговицы.

Во время проведения клинической апробации пациентов попросят сообщать обо всех беспокоящих их симптомах. В случае возникновения подобной ситуации, при необходимости, будет принято решение о прекращении применения данного препарата.

Нидлинг, фактически являющийся малым хирургическим вмешательством, может сопровождаться рядом редко встречающихся побочных эффектов и осложнений:

- наружной фильтрацией вследствие широкой перфорации в месте введения иглы или расхождения конъюнктивального шва при избыточном введении жидкости;
- повреждением конъюнктивальных сосудов с развитием субконъюнктивального кровоизлияния различной протяженности, вплоть до поступления крови в переднюю камеру (развитие гифемы);
- обмельчанием передней камеры;
- преходящей кратковременной гипотонией непосредственно после проведения процедуры;
- развитием отслойки сосудистой оболочки;
- инфекционными осложнениями.

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. Бессмертный А.М., Робустова О.В. Тактика хирурга при гипертензии, вызванной нарушением формирования фильтрационной подушки // Глаукома.- 2004.- № 3.- С. 50-51. **IF 0,24**
2. Бессмертный А.М., Калинина О.М., Робустова О.В., Филиппова О.М., Арутюнян Л.Л., Фатуллоева Н.Ф. Нидлинг фильтрационной подушечки как способ повышения эффективности фистулизирующих вмешательств // VII Всероссийская школа офтальмолога. Сб. науч. тр., М., 2008.- С. 48-50.
3. Лебедев О.И. Концепция избыточного рубцевания тканей глаза после антиглаукоматозных операций // Вестн. офтальмологии.- 1993.- Т. 109.- № 1.- С. 36-39. **IF 0,318.**
4. Киселева О.А., Филиппова О.М., Бессмертный А.М., Робустова О.В. Роль оптической когерентной томографии переднего отдела в контроле и коррекции послеоперационного периода у больных глаукомой // Российский офтальмологический журнал.- 2009.- Т. 3.- № 4.- С. 15-19. **IF 0,25**
5. Петров С.Ю. Нидлинг как метод активации фильтрационных подушек: показания, особенности техники // Глаукома.- 2013.- № 2.- С. 75-84. **IF 0,24**
6. Broadway D.C., Bloom P.A., Bunce C. et al Needle revision of failing and

- failed trabeculectomy blebs with adjunctive 5-Fluorouracil // Ophthalmology.- 2004.- Vol. 111.- N. 4.- P. 665-673. **IF 6.17**
7. Freiberg F. J., Matlach J., Grehn F., Karl S., Klink T. Postoperative subconjunctival bevacizumab injection as an adjunct to 5-fluorouracil in the management of scarring after trabeculectomy // Clin. Ophthalmol.- 2013.- N 7.- P. 1211-1217. **IF 0,76**
8. Grewal D.S., Jain R., Kumar H., Grewal S.P. Evaluation of subconjunctival bevacizumab as an adjunct to trabeculectomy a pilot study // Ophthalmology.- 2008.- V. 115.- N 12.- P.2141-2145. **IF 6.17**
9. Guthoff R., Guthoff T., Hensler D., Grehn F., Klink T.R. Bleb Needling in Encapsulated Filtering Blebs: Evaluation by Optical Coherence Tomography // Ophthalmologica.- 2009.- V. 224.- No. 4.- P. 204-208. **IF 1,87**
10. Leung C.K., Yick D.W., Kwong Y.Y. et al. Analysis of bleb morphology after trabeculectomy with Visante anterior segment optical coherence tomography // Br. J. Ophthalmol.- 2007.- V. 91.- N 3.- P. 340-344. **IF 2,98**
11. Singh M., Chew P.T., Friedman D.S. et al. Imaging of trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography // Ophthalmology.- 2007.- V. 114.- N 1.- P. 47-53. **IF 6.17**

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Медицинская помощь в рамках клинической будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP (Good Clinical Practice) и нормативными требованиями. Если пациентом будут предоставлены персональные данные, то до начала участия в исследовании он должен дать письменное согласие на обработку таких данных, факт согласия пациента должен быть отражен в карте пациента.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель клинической апробации: повысить эффективность лечения пациентов с глаукомой после фистулизирующих антиглаукоматозных операций, осложненных патологической активизацией репаративных процессов, за счет комбинированного применения протеолитического ферментного препарата коллагеназы.

Задачи:

1. Оценить влияние комбинированной терапии коллагеназы на процессы рубцевания в различные сроки после проведенных антиглаукоматозных операций фистулизирующего типа.
2. Оценить профиль безопасности и переносимости коллагеназы.
3. Проанализировать эффективность комбинированной терапии коллагеназой.
4. Сформулировать алгоритм выполнения метода и разработать клинические рекомендации по его использованию в учреждениях здравоохранения.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Проведенные исследования позволяют рассматривать комбинированное применение протеолитического препарата коллагеназы как патогенетически обоснованный метод лечения пациентов с патологической тканевой регенерацией, которая приводит к избыточному рубцеванию путей оттока внутриглазной жидкости.

Данные клинических и экспериментальных исследований, положенные в основу предлагаемого метода (указанные в п/п II 5-8), имеют различную степень доказательности:

Данные, полученные в клинических исследованиях, обладают высокой или средней степенью достоверности, поскольку информация базируется на результатах нескольких независимых исследований с совпадением результатов. Класс доказательности I («Доказано и/или имеется общее согласие в том, что процедура/терапия полезна, выгодна и эффективна») или IIa («Преобладают данные/мнения в пользу эффективности/полезности процедуры/терапии»); уровень B («Данные, полученные из одного рандомизированного исследования или из нерандомизированных исследований»). Данные, полученные в экспериментальных исследованиях обладают средней степенью достоверности (обсервационный дизайн).

Технологии ОКТ, входящие в предлагаемый метод, рекомендованы для применения в клинической практике и являются безопасными при использовании.

12. Описание дизайна клинической апробации

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

При оценке эффективности основными исследуемыми параметрами являются:

1. Клинические

- внутриглазное давление
- наилучшая корригированная острота зрения
- определение периферических границ поля зрения
- состояние переднего отрезка глаза: конъюнктивы, роговицы, хрусталика, оптических сред и т.д.
- гониоскопическая картина угла передней камеры: ширина, степень пигментации, наличие и локализация послеоперационной фистулы, наличие или отсутствие блокады фистулы;
- состояние фильтрационной подушечки (высота, локализация, площадь, васкуляризация конъюнктивы фильтрационной подушки)
- офтальмоскопические параметры – картина глазного дна – состояние диска зрительного нерва, его экскавации, сосудистого пучка,

макулярной зоны.

2. Для результатов ОКТ-ПОГ:

- размеры, площадь, высота ФП;
- наличие интрасклеральной и субконъюнктивальной полости;
- оценка оптической плотности интрасклеральной полости и ФП.

Дополнительными исследуемыми параметрами являются:

Для результатов ультразвукового исследования:

- наличие или отсутствие цилиохориоидальной отслойки (ЦХО)
- в случае наличия ЦХО – ее локализация и высота.

Безопасность терапии будет оцениваться по наличию жалоб пациента и клиническим данным (регистрация всех нежелательных явлений (НЯ) за период наблюдения).

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

Дизайн исследования, выполняемого в рамках клинической апробации предлагаемого метода: нерандомизированное контролируемое проспективное исследование.

Клиническая апробация будет осуществляться амбулаторно.

Всего в апробации метода будет участвовать 30 человек, отобранных последовательно в течение 2016-2018 гг. с индивидуальным сдвигом начала динамического наблюдения. Завершение исследования для различных пациентов, в зависимости от времени первого посещения планируется в 2017-2018 гг.

Период лечения препаратом коллагеназы составит 25-35 дней (6 визитов), за которым последует период наблюдения в течение 2,5 мес. (осмотр через 2 недели, затем ежемесячно в течение 2 месяцев (3 визита), всего 9 визитов).

Таблица 1. График обследований в ходе клинической апробации

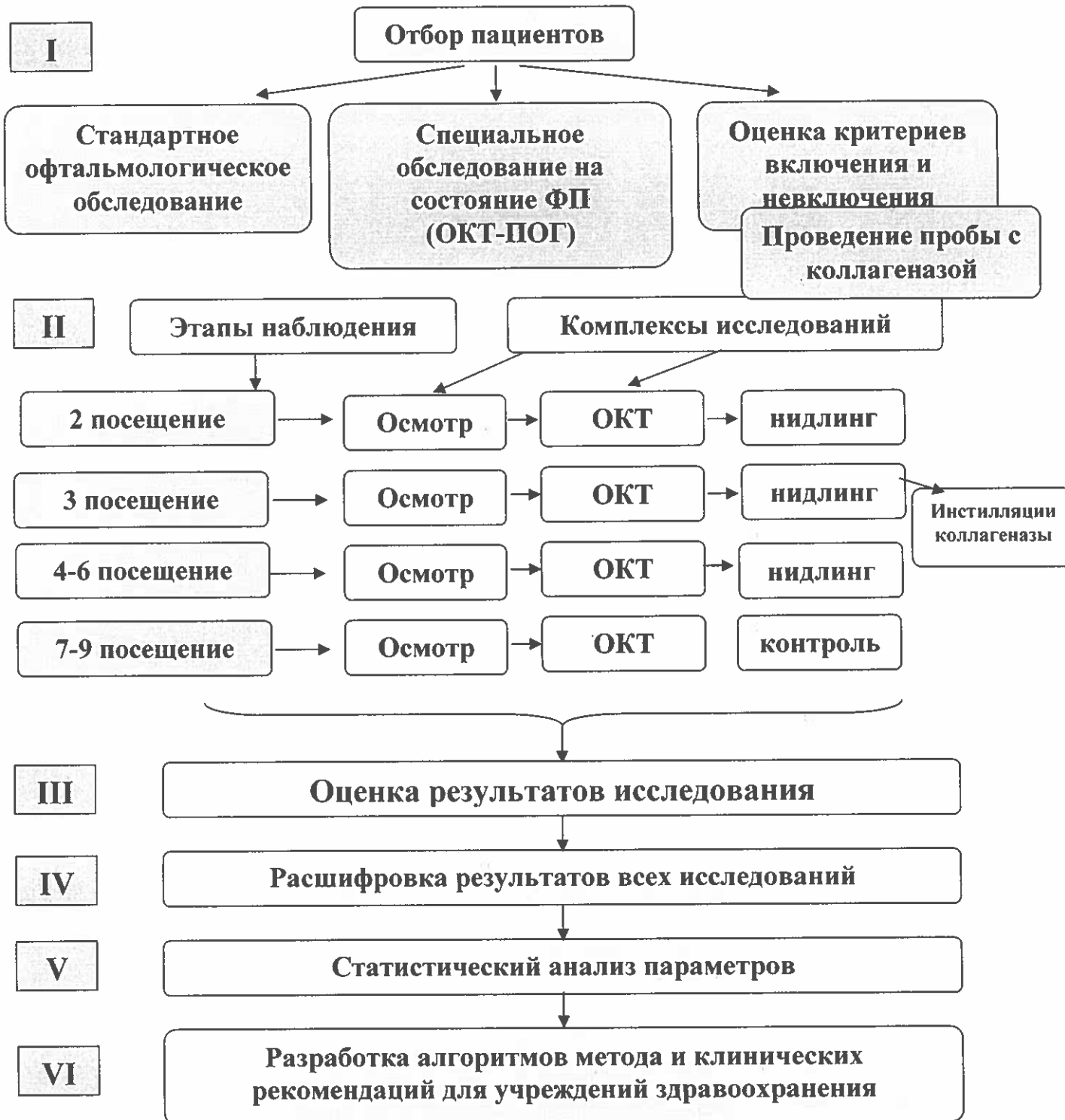
Процедура	Скрининговое/ Начальный визит	День 3	День 8±2 дня	День 13±2 дня	День 18±2 дня	День 23±2 дня	День 37±2 дня	День 67±2 дня	День 97±2 дня
ВИЗИТЫ	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5	Визит 6	Визит 7	Визит 8	Визит 9
Информированное согласие	X								
Критерии включения/ исключения	X								
Демографические данные	X								
История болезни	X								
Сопутствующая терапия	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Острота зрения	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Определение периферических границ поля зрения	X								
Биомикроскопия	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Внутриглазное давление	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Гониоскопия	X								
ОКТ-ПОГ	X		X	X	X	X	X	X	X
Ультразвуковое исследование глаза	X		X	X	X	X	X	X	X
Офтальмоскопия	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Субконъюнктивальная проба с исследуемым препаратом	X								
Нидлинг		X	X	X	X	X	X	X	X
ФП									
с									

12.3. Описание метода, инструкции (и блок-схемы) по его проведению.

Метод включает следующие этапы (Рис. 1):

- скрининговый отбор пациентов, подходящих для клинической апробации в рамках критериев включения и невключения, с учетом данных стандартных офтальмологических обследований; получение информированного согласия на участие в клинической апробации;
- начальный визит: стандартное офтальмологическое обследование и ОКТ-ПОГ пациентов, предварительно отобранных в ходе скрининга на амбулаторном этапе. Проведение пробы с коллагеназой;
- стандартное офтальмологическое обследование, мониторинг параметров ВГД, ОКТ-ПОГ в соответствии с графиком: всего 8 посещений для каждого пациента дополнительно к предварительному этапу;
- обработка результатов всех исследований;
- статистический анализ параметров;
- формирование предложений по усовершенствованию существующих клинических рекомендаций.

Рисунок 1. Сводная схема этапов и процедур клинической апробации



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

Ожидаемая продолжительность персонального участия пациента в клинической апробации метода составляет 97 дней. Периодичность наблюдения каждого пациента после проведенного комбинированного лечения с проведением клинического осмотра и ОКТ-ПОГ (в соответствии с графиком обследований) через 2 недели, затем 1 раз в мес. в течение 2 месяцев.

С учетом того, что пациенты будут последовательно, а не одновременно вводиться в клиническую апробацию, продолжительность всего периода апробации составляет два года.

12.5. Описание правил остановки или критериев исключения для отдельных пациентов, частей клинической апробации, в том числе медицинской помощи, или клинической апробации в целом.

Для каждого пациента клиническая апробация считается завершенной, если были выполнены все обследования и процедуры в соответствии с протоколом клинической апробации.

Однако участие в исследовании может быть остановлено по ряду причин:

- развитие аллергической реакции или иных нежелательных явлений на лекарственные средства, используемые в ходе лечения;
- неконтролируемое ВГД, по мнению исследователя, или отсутствие гипотензивного эффекта от проводимого нидлинга;
- достижение удовлетворительного результата (устойчивое снижение ВГД) до завершения всех этапов апробации (менее 5 нидлингов);
- нежелание или невозможность для пациента следовать графику исследования или данным врачом инструкциям по применению исследуемого препарата;
- личное желание пациента отказаться от участия в исследовании по субъективным причинам.
- другие причины (например, потеря связи с пациентом).

12.6. 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

Оцениваемые параметры в ходе клинической апробации (регистрируемые непосредственно в индивидуальных регистрационных картах клинической апробации метода):

Основные:

- жалобы;
- наилучшая корригированная острота зрения;
- ВГД;
- определение периферических границ поля зрения;
- состояние переднего отрезка глаза: конъюнктивы, роговицы, хрусталика, оптических сред и т.д.;
- состояние фильтрационной подушечки (высота, локализация, площадь, васкуляризация конъюнктивы фильтрационной подушки);
- гониоскопическая картина угла передней камеры: ширина, степень пигментации, наличие и локализация послеоперационной фистулы, наличие или отсутствие блокады фистулы;
- офтальмоскопические параметры – картина глазного дна – состояние диска зрительного нерва, его экскавации, сосудистого пучка, макулярной зоны.

Для результатов ОКТ-ПОГ:

- размеры, площадь, высота ФП;
- наличие интрасклеральной и субконъюнктивальной полости;
- оценка оптической плотности интрасклеральной полости и ФП.

Дополнительными исследуемыми параметрами являются:

Для результатов ультразвукового исследования:

- наличие или отсутствие цилиохориоидальной отслойки (ЦХО)
- в случае наличия ЦХО - ее локализация и высота.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов:

Пациенты любой расы и пола могут быть признаны пригодными к участию в данной клинической апробации, если они удовлетворяют следующим критериям:

1. Возраст 18 лет и более.
2. Наличие первичной открытоугольной глаукомы I-III стадии.
3. В анамнезе – антиглаукоматозная операция фистулизирующего типа, выполненная не более 3 месяцев назад.
4. Выявление клинических признаков рубцевания в фильтрационной зоне в виде наличия:
 - высоких проминирующих от 4 до 8 мм ФП с четкой линией отграничения
 - или
 - нефункционирующих плоских инъецированных ФП с крупными канатовидными сосудами

или

– невысоких многокамерных и отграниченных ФП.

5. Выявление повышения ВГД более 21 (25) мм рт.ст. по пневмотонометрии (по Маклакову).
6. Готовность следовать инструкциям исследования.
7. Предоставление подписанной формы информированного согласия.

14. Критерии невключения пациентов:

1. Беременные, кормящие грудью или женщины, планирующие беременность, способные к репродукции, но отказывающиеся использовать надежный метод контрацепции¹.
2. Любая патология роговицы или другое состояние, препятствующее проведению точной тонометрии, включая выполненную ранее рефракционную хирургию.
3. ВГД менее 21 (25) мм рт.ст. по пневмотонометрии (по Маклакову) в день визита скринирования/начального визита.
4. Наличие признаков блокады п/о фистулы (иридогониосинехий в зоне хирургического вмешательства, блокады п/о фистулы цилиарными отростками, сгустком крови и т.д.)
5. Предполагаемое противопоказание к лечению коллагеназой (гиперчувствительность к коллагеназе или к любому из компонентов).
6. Наличие у пациента офтальмологических заболеваний (афакия, артифакция с разрывом задней капсулы хрусталика или переднекамерной линзой, известные факторы риска развития макулярного отека или ирита/увеита), системные заболевания в стадии декомпенсации или психическое заболевание/состояние, которые могут, по мнению исследователя, подвергнуть пациента значительному риску или нарушить результаты исследования, или существенно повлиять на возможность участия пациента в исследовании.
7. Злоупотребление алкоголем или наркотическая зависимость.
8. Участие на данный момент в ином клиническом исследовании/апробации.

¹ К надежным способам контрацепции относится стерилизация или другой надежный способ, приводящий к малому количеству случаев беременностей (т.е. меньше 1% случаев в год) при условии системного и корректного использования таких средств как: имплантаты, инъекционные, комбинированные оральные контрацептивы, некоторые внутриматочные спирали, половое воздержание или вазэктомизированный партнер.

15. Критерии исключения пациентов (основания прекращения применения апробируемого метода), а также процедуры, определяющие: б) какие данные и в какие сроки должны быть собраны по исключенным пациентам; в) последующее наблюдение за пациентами, исключенными из клинической апробации метода.

Для каждого пациента клиническая апробация считается завершенной, если были выполнены все обязательные обследования и процедуры в соответствии с протоколом клинической апробации. Однако каждый пациент

может прекратить свое участие в клинической апробации в любое время. Исключение пациента из клинической апробации возможно на основании изъявления личного желания пациентом отказаться от участия в исследовании по субъективным причинам.

Исследователь может досрочно вывести пациента из клинической апробации. Возможные причины вывода пациента:

- неконтролируемое ВГД, по мнению исследователя, или отсутствие гипотензивного эффекта от проводимого нидлинга.
- нежелательные явления, которые могут вызвать необходимость прекращения участия в клинической апробации.
- субъект не желает или не в состоянии следовать графику визитов в ходе клинической апробации и/или не в состоянии следовать инструкции по применению исследуемого препарата.
- другие причины (например, потеря связи с пациентом).

Если исключение из группы произошло на первых этапах апробации, выбывший пациент заменяется новым участником клинической апробации, включенным в нее с учетом имеющихся критериев включения и невключения.

Если исключение из группы произошло на поздних этапах апробации, в статистическую обработку включаются все данные, собранные до прекращения клинического мониторинга и занесенные в регистрационную карту.

Исключенные из клинической апробации пациенты продолжают получать плановую амбулаторную (и при необходимости, стационарную) офтальмологическую помощь, проходят стандартные и специальные виды инструментальных обследований, предусмотренные действующими клиническими рекомендациями.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Вид – медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма – плановая медицинская помощь.

Условия – амбулаторная медицинская помощь.

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств)

В рамках клинической апробации будут применены медицинские услуги в соответствии с Приказом Минздрава России от 27 декабря 2011 г. №1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», а также приказов Минздрава от 29.12.2012 №1700н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при глаукоме» и от 09.11.2012 №862н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при глаукоме».

Таблица 2. Виды оказания медицинской помощи и количество услуг

	Наименование	Кратность услуги
1.	Осмотр офтальмолога	
1.1	Визометрия	9
1.2	Тонометрия (пневмотонометрия/тонометрия по Маклакову)	9
1.3	Компьютерная периметрия	3
1.4	Биомикроскопия	9
1.5	Гониоскопия	3
1.6	Офтальмоскопия	9
2.	Дополнительные методы исследования	
	Спектральная ОКТ	
	Расширенный протокол ОКТ переднего отрезка с измерением структур	8
3.	Нидлинг фильтрационной подушки	
3.1	Инстилляции капель: противовоспалительных антибактериальных анестетиков	5
3.2	Выполнение нидлинга	5
3.3	Контроль ВГД	10

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

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

перечень используемых биологических материалов;

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека;

иное.

Таблица 3. Медикаменты, инструмент для медицинского применения, расходные материалы и прочее для клинической апробации*

№ п/п	Наименование	Кол-во	Способ введения	Средняя продолжительность приема
	Лекарственные препараты для медицинского применения			
	<i>в том числе:</i>			
1.	Проксиметакаин 0,5% 10,0	9	инстилляци в конъюнктивальную полость	9 дней
2.	Офлоксацин 0,3% 5,0	9	инстилляци в конъюнктивальную полость	9 дней
3.	Декспантенол 5% 5,0	2	инстилляци в конъюнктивальную полость	9 дней
4.	Индометацин 0,1% 5,0	2	инстилляци в конъюнктивальную полость	10 дней
5.	Дексаметазон 0,1% 5,0	2	инстилляци в конъюнктивальную полость	10 дней
6.	Коллагеназа 500 КЕ	16	субконъюнктивальная инъекция, инстилляци в конъюнктивальную полость	16 дней
7.	Прокаин 0,5% 2,0	5	субконъюнктивальная инъекция	5 дней
8.	Хлорид натрия 0,9%, 5,0	16	инстилляци в конъюнктивальную полость	16 дней
	Инструмент для медицинского применения, расходные материалы			
	<i>в том числе:</i>			
1.	Шприц 2 мл	6	-	-
2.	Иглы 23 G	6	-	-
3.	Иглы 27 G	6	-	-
4.	Пипетки глазные стерильные № 1	80	-	-
5.	Digital N перчатки нитрил б/п н/ст	4	-	-
6.	Перчатки стерильные	4	-	-
7.	Салфетки, тампоны марлевые №25x2шт/уп	10	-	-

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

- Нормализация ВГД до 21 (25) мм рт.ст. по пневмотонометрии (по Маклакову)
- Формирование ФП разлитого типа
- Формирование ФП по данным ОКТ переднего отрезка глаза

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Не применимо.

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

Методом оценки будет статистический анализ полученных данных, который будет произведен в течение 2 месяцев после сбора всех результатов. Период набора пациентов 1 год. Период наблюдения каждого конкретного пациента 3 месяца.

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

Все данные о пациенте, данные первичного обследования и результаты динамического наблюдения будут архивированы и обработаны отсрочено.

Статистическая обработка полученных параметров будет проводиться с использованием пакетов статистических программ.

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.

Общее количество человек, включаемых в клиническую апробацию: 30 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании проектов медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации. Также нормативы учитывают фактические расходы, необходимые для оказания медицинской помощи на этапах лечения, и для оценки отдаленных результатов в стационарных или амбулаторных условиях.

Объем расходов на выполнение протокола клинической апробации складывается из затрат, непосредственно связанных с проведением клинической апробации основными подразделениями (прямые затраты) и затрат, на общехозяйственные нужды (косвенные затраты).

К прямым расходам относятся затраты, непосредственно связанные с проведением клинической апробации. К ним относятся: оплата труда основного персонала, начисления на оплату труда основного персонала, затраты на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества используемых в процессе проведения клинической апробации (медикаменты, перевязочные средства, продукты питания, медицинские расходные материалы и др.).

К косвенным расходам относятся те виды затрат, которые необходимы для обеспечения деятельности учреждения, но не потребляемые непосредственно в процессе клинической апробации. К ним относятся: оплата труда учрежденческого персонала, начисления на оплату труда учрежденческого персонала, затраты на коммунальные услуги, затраты на содержание объектов недвижимого имущества, затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества, затраты на приобретение услуг связи, хозяйственные затраты (затраты на материалы и предметы).

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает: перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения); перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке; перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания; иное.

Таблица 4. Лабораторно-диагностические, инструментальные исследования и манипуляции

№ п/п	Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции	Усредненная кратность применения	Коэффициент использования
1.	Нидлинг фильтрационной подушечки		
1.1	Инстилляции капель: противовоспалительных антибактериальных анестетиков	5	1.0
1.2.	Выполнение нидлинга	5	0.9
1.3.	Контроль ВГД	10	1.0

Таблица 5. Осмотры специалистами

№ п/п	Наименование медицинской услуги, лабораторного исследования, инструментального исследования, медицинской манипуляции	Усредненная кратность применения	Коэффициент частоты использования
1.	Визометрия	9	1.0
2.	Тонометрия (пневмотонометрия/тонометрия по Маклакову)	9	1.0
3.	Компьютерная периметрия	3	0.5
4.	Биомикроскопия	9	1.0
5.	Гониоскопия	3	1.0
6.	Офтальмоскопия	3	1.0
7.	Ультразвуковое исследование (В-скан)	3	1.0
8.	Оптическая когерентная томография	8	1.0

Таблица 6. Применение лекарственных препаратов

№ п/п	Наименование лекарственного препарата	Средняя суточная доза	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Коэффициент частоты использования
1.	Проксиметакаин 0,5%	3.5	49.0	мг	0.9
2.	Офлоксацин 0,3%	0,9	8,1	мг	0.9
3.	Декспантенол 5%	1	10	г	0.9
4.	Индометацин 0,1%	0,3	3.0	мг	0.8
5.	Дексаметазон 0,1%	0,3	3.0	мг	0.8
6.	Прокаин 0,5%	2	12	мл	0.5
7.	Коллагеназа	100	2750	КЕ	1.0
8.	Натрия хлорид 0,9%	2	32	мл	0.9

По предварительному расчету нормативов финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет:

Планируемое количество случаев апробации – 1 884 273.30 руб.,

в том числе в 2016 году – 5 пациентов на сумму 314 045.55 руб.

в 2017 году – 15 пациентов на сумму 942 136.65 руб.

в 2018 году – 10 пациентов на сумму 628 091.10 руб.

Таблица 7. Расчет финансовых затрат на оказание медицинской помощи 1 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	16 081,24
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	32 152,54
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	2 013,50
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)	12 561,82
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	4 396,64
Итого	62 809.11

* Расчеты носят ориентировочный характер.

Всего 30 пациентов.

Стоимость на 1 пациента 62 809.11 руб.

Стоимость на 5 пациентов в 2016 году 314 045.55 руб.

