

Programul: PARTENERIATE ÎN DOMENII PRIORITARE

PROIECT: **Tratamentul vezicii hiperactive neurologice cu Toxină Botulinică și Neuromodulare**, cu urmărirea evoluției în timp real utilizând un sistem de monitorizare a comportamentului vezicii -acronim CONTROL -

Cod: PN-II-PT-PCCA-2013-4-1496

Raport stiintific si tehnic Etapa 4 2017 : MODEL EXPERIMENTAL bazat pe 10 uroflowmetre personale. TRATAMENT si EVALUARE a pacientilor selectati. Analiza teste statistice si clinice. Evaluarea functionalitatii si utilitatii modelului experimental .

Rezumat activitati etapa 4 :

Activitatea 4.1: Evaluarea preliminara a pacientilor tratati. (continuarea activitatii 3.6 din 2016).

Rezultate CO+P2+P3: Raport intermediar referitor la lotul de pacienti tratati combinat (cu BTXA si prin neuromodulare) – RST Etapa4 ANEXA1

Activitatea 4.2: Analiza efectelor tratamentului inovativ la toti pacientii tratati (continuarea activitatii 3.7 din 2016)

Rezultate CO+P2+P3: Raport final referitor la intregul lot de pacienti tratati –RST Etapa4 ANEXA2

Activitatea 4.3: Analiza testelor statistice si clinice

Rezultate CO+P2+P3: documente si inregistrari specifice studiului clinic

Activitatea 4.4 +4.5: Concluzii referitoare la eficacitatea tratamentului. Realizare protocol medical.

Rezultate CO+P2+P3: documente si inregistrari specifice studiului clinic

Activitatea 4.6: Diseminare rezultate (continuarea activitatii 3.7 din 2016)

Rezultate CO+P2+P3: Diseminare rezultate pe site proiect, Organizare *Conferinta Recuperare medicala*, participare la *Congres neurologie* si 2 comunicari stiintifice aferente publicate.

Descrierea stiintifica si tehnica

Activitatile 4.1 si 4.2:

In evaluarea preliminara si finala a pacientilor tratati. (continuarea activitatilor 3.6 si 3.7 din 2016), au fost parcurse urmatoarele etape:

1. Etapa 2016 : pacienti tratati si evaluati medical inainte si dupa tratament cu BTX-A
2. Etapa 2017: pacienti tratati si evaluati medical inainte si dupa tratamentul combinat cu BTX-A si neuromodulare

La aceste activitati (etape ale studiului clinic) au participat CO, P2 si P3. Utilizand toxina botulinica si materialele medicale consumabile si apeland la serviciile de monitorizare studiu clinic achizitionate prin proiect, colaborarea la fiecare esantion (sublot) de pacienti selectati, s-a derulat astfel:

CO:

- a oferit materialele achizitionate si tratamentul pregator privind neuromodularea periferica
- a injectat pacientii cu toxina BTX-A
- a aplicat tratament combinat (injectare +electrostimulare)
- a evaluat pacientii tratati si a intocmit *Raportul intermediar si Raportul final pentru pacientii tratati*

P2:

- a realizat neuromodularea periferica
- a monitorizat medical pacientii injectati cu BTX-A
- a monitorizat medical pacientii carora li s-a aplicat tratament combinat
- a evaluat pacientii tratati si a participat la elaborarea *Raportului intermediar si Raportul final pentru pacientii tratati*

P3:

- a monitorizat evolutia vezicii pacientilor aflati sub tratament si a realizat evaluarile neurologice
- a evaluat pacientii tratati si a participat la elaborarea *Raportului intermediar si Raportul final pentru pacientii tratati*

Activitatile 4.3, 4.4 si 4.5

La aceste activitati (etape obligatorii ale studiilor clinice) au participat CO, P2 si P3 prin reprezentantii desemnati in derularea studiului clinic. Activitatile s-au materializat prin documente si inregistrari specifice dosarelor studiilor clinice, atat pentru etapele intermediare ale studiului, cat si in faza finala a studiului referitoare la concluzii privind eficacitatea tratamentului si a protocolului medical rezultat .

Activitatea 4.6

In 2017, participarea la aceasta activitate s-a derulat astfel :

CO: diseminarea rezultatelor pe site-ul proiectului referitoare la activitatile din 2017

CO+P2+P3: comunicari stiintifice prezentate de catre directorul de proiect, cu text tiparit in volum de rezumate aferente evenimentelor:

- congresul de neurologie nr.15 din 10-13 mai.2017 derulat sub egida *Academiei Romane, a Universitatii de Medicina si Farmacie „Carol Davila” Bucuresti* si a *Societatii de neurologie din Romania*. Articolul cuprins in programul stiintific al congresului si prezentat in volumul de rezumate *Romanian Journal of Neurology* (RST Etapa4 ANEXA 3) a avut titlul *Folosirea toxinei botulinice tip A in tratamentul detrusorului hiperactiv neurogen*

-conferinta nationala de balneologie si recuperare medicala nr.14 din 7-9 aprilie 2017, organizata de P2 cu sprijinul *Academiei de Stiinte Medicale* si a *Universitatii de Medicina si Farmacie „Carol Davila” Bucuresti*. Articolul cuprins in programul stiintific al conferintei si prezentat in volumul de rezumate a avut titlul *Reevaluarea rezultatelor efectelor urodinamice ale stimulării in regim acut al nervului tibial posterior pentru vezica neurologica hiperactiva* (RST Etapa4 ANEXA 4)

P2: organizarea *Conferintei nationale de balneologie si recuperare medicala nr.14 din 7-9 aprilie 2017*

P3: participarea la organizarea *Congresului de neurologie nr.15 din 10-13 mai.2017* prin cooptarea in comitetul de organizare a responsabilului P3 in proiectul CONTROL.

29.09.2017

Director proiect Andrei MANU-MARIN

Raport intermediar referitor la lotul de pacienti tratati combinat (cu BTXA si prin neuromodulare)

1. Scopul studiului clinic

Scopul acestui studiu este de a compara eficacitatea și profilul de siguranță a unei singure doze de toxină botulinică tip A administrată prin injecție intra-detrusoriană în 15/30 locuri, la subiecți cu Hiperactivitate a Detrusorului demonstrată urodinamic, tratați concomitent și cu stimulare zilnică transcutană a nervului tibial posterior timp de 15 zile, urmată de stimulare săptămânala la domiciliu, comparativ cu pacienți tratați doar cu injecție intradetrusoriană de toxină botulinică. Obiectivul principal al studiului îl reprezintă demonstrarea superiorității metodei de tratament combinate, injecție de toxina botulinică și stimulare electrică periferică (pacienți tratați concomitent cu stimulare zilnică transcutană a nervului tibial posterior timp de 15 zile, urmată de stimulare săptămânală la domiciliu) față de metoda de tratament doar cu injecție de toxina botulinică, paramentru urmărit în acest scop fiind durata de menținere a efectului tratamentului, efectul fiind considerat creșterea cu 30-50% a volumului contracției reflexe (volum la care apare contracție hiperactivă ce produce incontinență). Dispariția efectului este considerată reducerea volumului contracției reflexe la valorile inițiale, +/- 10%.

2. Continuarea identificării și evaluării pacienților cu vezică neurologică și incontinență urinară.

P2 și P3 au continuat evaluările în vederea identificării și recrutării pacienților, după epuizarea celor de pe lista de prescreening realizată pentru prima etapă. Fiecare caz a fost evaluat împreună cu CO și au fost selectate cazurile care respectau criteriile de includere și de excludere din studiu. Au fost decise scheme de tratare a infecțiilor urinare. Pacienții au fost monitorizați și, acolo unde era cazul, reînstruiți în tehnica autocateterizării uretrotomicale intermitente.

3. Selecția pacienților din sublotul final de studiu

P2 și P3 au colaborat cu CO în această etapă care a început din trim IV 2016 și se continuă până în trim III 2017.

Subiecții selectați pentru studiu sunt pacienți cu traumatisme vertebrale sau scleroză multiplă care au vezică neurologică cu contracții hiperactive, demonstrate urodinamic, care clinic îi produc pacientului senzații frecvente de urinare și/sau pierderi de urină. Diagnosticul de includere este cel de detrusor hiperactiv neurologic, demonstrat prin evidențierea contracției hiperactive a detrusorului în timpul efectuării probei urodinamice. Parametrul rezultat din această probă și folosit în studiu este VOLUMUL REFLEX (VR), care reprezintă volumul de umplere al vezicii la care apare contracția hiperactivă, reflexă, a detrusorului. Efectul scontat al tratamentului este de a crește valoarea acestui paramentru, VR. Ca obiective secundare au fost urmărit și parametrii volum total de umplere, amplitudinea contracției hiperactive, episoade de incontinență și calitatea vieții pacienților.

4. Materiale și servicii utilizate în Studiul clinic

Din dotarea existentă a cabinetelor medicale alocate studiului au fost utilizate aparatul de urodinamică, cistoscopul flexibil, materialele și dispozitivele de sterilizare.

Au fost achiziționate special pentru studiu consumabile medicale specifice urologiei, aparat de monitorizare funcții vitale, defibrilator automat, sistem de producere a apei sterile și ace de injectare intravezicală pentru toxina botulinică.

5. Alocarea tratamentului .

Subiecții acceptați în studiu au fost randomizați doar dacă au îndeplinit toate criteriile, randomizarea lor fiind decisă de ordinea de prezentare și de o fișă de randomizare. Eșantionul de 40 de pacienți care sunt înrolați, asigură o putere statistică de 80% pentru a pune în evidență o diferență estimată de 3 luni (12 săptămâni) între durata medie de menținere a efectului injecției botulinice a grupului 1 față de durata medie de menținere a efectului injecției botulinice a grupului 2, cu ajutorul unui test de comparație t-Student, pragul semnificației statistice fiind de $P \leq 0.05$.

6. Injectare pacienți cu toxina BTX-A: doze prescrise, programare

S-a folosit pentru injectare onatxinobotulinică tip A condiționată sub forma de pulbere liofilizată în flacoane ce conțin 100 U.

Onatxinobotulinică tip A reconstituită este injectată la nivelul mușchiului detrusor cu ajutorul unui cistoscop rigid sau flexibil, pentru pacienții de sex masculin fiind preferat cistoscopul flexibil.

Pentru injectare se folosește anestezia locală, constând în introducerea de gel anestezic cu lidocaină intrauretral, iar pentru vezică se introduce 1-2% lidocaină în 60 ml de soluție salină intravezicală, care este menținută în vezică timp de 20-30 minute, după care vezica urinară este evacuată și irigată cu soluție salină sterilă.

7. Realizare neuromodulare periferică.

Neuromodularea periferică este studiată într-un prim timp, la toți pacienții, sub formă acută, imediat după proba urodinamică, la vizita de randomizare și includere în studiu, înainte de injectare.

Parametrii de stimulare sunt : stimuli dreptunghiulari, cu durata de 200 milisecunde, frecvențe de 10 – 20 Hz, intensitatea curentului la nivelul cel mai înalt tolerat de fiecare pacient în parte, durata stimulării de 20 de minute.

După 20 de minute, stimularea se reia și se efectuează, cu stimulatorul pornit, încă o probă urodinamică. Parametrii urodinamici : volum reflex, volum total de umplere, contractie hiperactivă, episod de incontinență sunt urmăriți, notați și comparați între cele două stimulări.

8. Urmărirea evoluției vezicii.

Evaluarea postinjecție a subiecților se realizează la 3, 6, 9 și 12 luni, prin completarea calendarului micțional, sumar de urină și urocultură, măsurarea volumului rezidual post-micțiune, completarea chestionarului privind calitatea vieții. Cistometria de umplere și studiul urodinamic presiune/debit au fost efectuate după 3, 6, 9 și 12 luni (total 5 investigații la fiecare pacient). S-au urmărit, de asemenea și apariția efectelor adverse atât în timpul procedurii, cât și post-procedural.

9. Tratament combinat cu electrostimulare

Stimularea transcutană a nervului tibial posterior începe a doua zi postinjecție.

Se folosesc electrozi de suprafață autoadezivi. Parametrii utilizați sunt: stimuli dreptunghiulari, cu durată de 200 milisecunde, frecvențe de 10 – 20 Hz, intensitatea curentului la nivelul cel mai înalt tolerat de fiecare pacient în parte, durată stimulării de 20 de minute.

Aplicarea se va face zilnic, timp de 2 săptămâni. Stimularea se va repeta, apoi, o dată pe săptămână, până la terminarea studiului.

Pacientii vor efectua stimularea în primele 15 zile în una din locațiile : la domiciliu, la P2, cei cu traumatisme vertebrale aflați în program de recuperare, la P3, cei cu SM aflați în program de tratament neurologic.

Pacientii sunt instruiți în legătură cu datele de contact ale medicilor investigații și îi pot contacta în cazul în care aparatul de stimulare nu funcționează corespunzător.

Medicii investigații verifică la vizita telefonică și la cea de control, utilizarea corectă a stimulatorului.

10. Rezultate și concluzii preliminare pentru al doilea lot de studiu

Toți pacienții au fost injectați fără reacții adverse majore. În 1 caz s-a înregistrat sîngerare minimă după injectare. Valorile tensiunii arteriale și datele EKG au fost monitorizate permanent pe parcursul injectării. Situațiile de disreflexie autonomă (variații TA și puls) au fost controlate optim conform standardelor, fără reacții adverse notabile.

Stimularea tibială a fost învățată ușor de către pacienții injectați și randomizați în acest lot iar controalele telefonice au confirmat că aceștia efectuează procedura.

Pacienții au efectuat controalele, telefonice și cele urodinamice conform protocolului, CO, P2 și P3 au realizat programarea și au asigurat prezența pacienților la vizitele de studiu.

CO, P2 și P3 actualizează continuu baza de date după fiecare vizită.

CO a fost auditat de 4 ori până în prezent de către o organizație independentă de studii clinice, conform recomandărilor ANMDM. Auditul nu a subliniat abateri de la protocolul de studiu și a confirmat calitatea înregistrării datelor.

CO, P2 și P3 continuă să monitorizeze pacienții, contactele cu aceștia fiind atât telefonice cât și prin e-mail, iar pacienții pot contacta medicul oricând înregistrează simptome ce necesită un consult .

30.05.2017

Director proiect : dr. Andrei MANU-MARIN

Responsabil P2: dr. Delia CİNTEZA

Responsabil P3: dr. Florina ANTOHI.

Raport final referitor la intregul lot de pacienti tratati

1. Obiectivul studiului

Scopul acestui studiu este de a compara eficacitatea și profilul de siguranță a unei singure doze de toxină botulinică tip A administrată prin injecție intra-detrusoriana în 15/30 locuri, la subiecți cu Hiperactivitate a Detrusorului demonstrată urodinamic, tratați concomitent și cu stimulare zilnică transcutană a nervului tibial posterior timp de 15 zile, urmată de stimulare săptămânală la domiciliu, comparativ cu pacienți tratați doar cu injecție intradetrusoriana de toxină botulinică. Obiectivul principal al studiului îl reprezintă demonstrarea superiorității metodei de tratament combinate, injecție de toxina botulinica si stimulare electrica periferica (pacienți tratați concomitent cu stimulare zilnică transcutanată a nervului tibial posterior timp de 15 zile, urmată de stimulare săptămânală la domiciliu) fata de metoda de tratament doar cu injecție de toxina botulinica, paramentru urmarit in acest scop fiind durata de menținere a efectului tratamentului, efectul fiind considerat creșterea cu 30-50% a volumului contracției reflexe (volum la care apare contracție hiperactivă ce produce incontinență). Dispariția efectului este considerată reducerea volumului contracției reflexe la valorile inițiale, +/- 10%.

2. Material si Metoda

Subiecții selectați pentru studiu sunt pacienți cu traumatisme vertebrale sau scleroza multipla care au vezica neurologica cu contractii hiperactive, demonstrate urodinamic, care clinic ii produc pacientului senzatii frecvente de urinare si/sau pierderi de urina. Diagnosticul de includere este cel de detrusor hiperactiv neurologic, demonstrat prin evidentierea contractiei hiperactive a detrusorului in timpul efectuării probei urodinamice. Parametrul rezultat din aceasta proba si folosit in studiu este VOLUMUL REFLEX (VR), care reprezinta volumul de umplere al vezicii la care apare contractia hiperactiva, reflexa, a detrusorului.

Subiecții acceptați în studiu au fost randomizați doar dacă au îndeplinit toate criteriile, randomizarea lor fiind decisa de ordinea de prezentare si de o fisa de randomizare. Eșantionul de 40 de pacienți care sunt înrolați, asigură o putere statistică de 80% pentru a pune în evidență o diferență estimată de 3 luni (12 săptămâni) între durata medie de menținere a efectului injecției botulinice a grupului 1 față de durata medie de menținere a efectului injecției botulinice a grupului 2, cu ajutorul unui test de comparație t-Student, pragul semnificației statistice fiind de $P \leq 0.05$.

3. Analiza lotului

Din pacientii inrolati in studiu, 18% au fost cu SM, restul cu TVM. Dintre cei cu TVM, 73% au avut leziune vertebromedulara inalta, toracala sau cervicala. Media de virsta a fost de 49 de ani, 63% fiind femei. Toti pacientii erau in regim de autocateterizare intermitenta. Toti aveau episoade frecvente de bacteriurie. La proba urodinamica pacientii au avut detrusor hiperactiv cu contractii cu pDET, media de 53 cm H2O (min=12 cm H2O si max= 78 cm H2O) si volum reflex de 71 ml (min= 37 ml si max= 281ml).

4. Analiza rezultatelor

La controlul de la 3 luni episoadele de incontinență s-au redus cu 83%. Comparatia între cele două loturi, cu stimulare electrică la domiciliu și fără, nu a arătat diferențe statistice semnificative pentru episoadele de incontinență raportate de pacienți pe calendarul mictional. Parametrii urodinamici au arătat o scădere a pDET cu 35% și o creștere a volumului reflex cu 61%, valori concordante cu datele arătate de calendarul mictional și cu gradul de îmbunătățire a chestionarelor de satisfacție a pacienților. Nici pentru acești parametri nu a existat o diferență, semnificativă statistic, la 3 luni, între loturile cu stimulare electrică la domiciliu și cel fără stimulare. Cu toate acestea îmbunătățiri minime ale parametrilor urodinamici au existat pentru toți pacienții cu stimulare electrică la domiciliu față de lotul care nu a beneficiat de stimulare. Această tendință s-a menținut la vizita de control de la 6 luni. La controlul de la 9 luni, la 71% din pacienți efectul tratamentului a diminuat, atât pentru cei cu tratamentul combinat cât și pentru cei care au avut doar tratament cu toxina. Au reapărut episoadele de incontinență iar pDET a revenit la valorile inițiale. Volumul reflex a diminuat cu 82% față de valoarea medie de la vizita de control la 3 luni. Din punct de vedere al duratei efectului tratamentului cu toxina botulinică nu s-au obținut diferențe semnificative statistice între lotul tratat cu toxina și lotul care a beneficiat atât de toxina cât și de stimulare electrică la domiciliu.

5. Discuții și concluzii

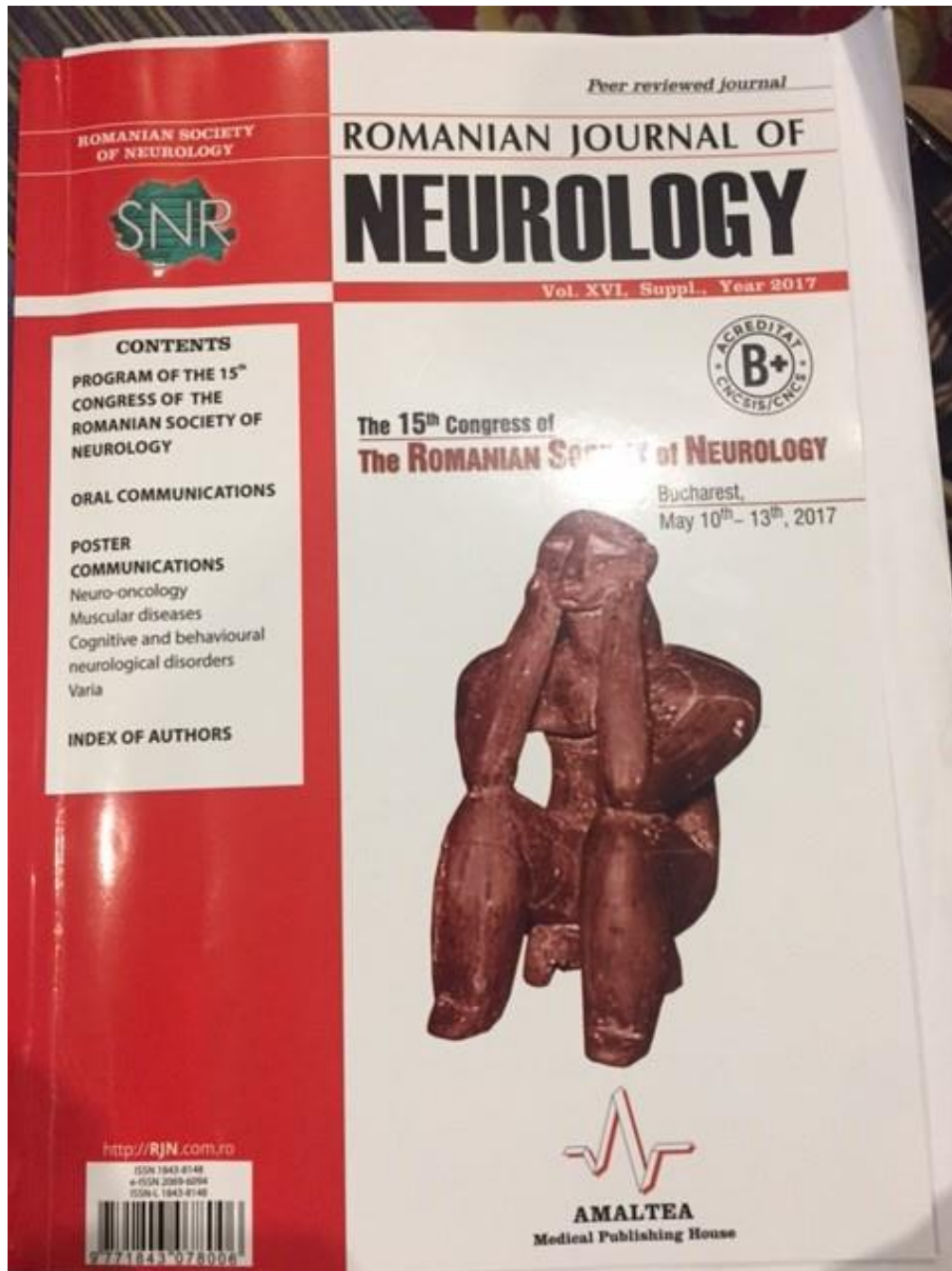
Stimularea electrică periferică, efectuată cronic, la domiciliu, asociată tratamentului cu toxina botulinică, nu pare să aducă diferențe statistice semnificative în prelungirea efectului tratamentului, la pacienții cu vezică neurologică și incontinență urinară prin detrusor hiperactiv. Cu toate acestea îmbunătățiri ale parametrilor urodinamici au fost evidențiate la pacienții care au asociat stimularea electrică, aceasta permițând să speculăm că un lot mai mare de pacienți ar permite selectarea acelor tipuri/niveluri de leziune neurologică care răspund mai bine la stimularea electrică periferică. Avantajul acesteia este că este ușor de efectuat, nu este însoțită de costuri mari și mai ales nu adaugă efecte adverse.

Studiul prezent a evidențiat efectul bun al injectării intradetrusoriene de toxina botulinică, asupra hiperactivității detrusorului neurologic, cu efecte evidente în corectarea incontinenței urinare, în rarirea cateterizarilor intermitente și în îmbunătățirea calității vieții. S-a observat de asemenea o rarire a episoadelor de uroculturi pozitive însă fără a putea stabili un nivel de semnificație statistică, nefiind un parametru stabilit ca obiectiv în studiul clinic ci o observație suplimentară ce a rezultat din evaluarea fiselor pacienților.

Rezultatele noastre în folosirea toxinei botulinice în tratamentul detrusorului hiperactiv neurologic sunt comparabile cu cele din studiile efectuate anterior și prezentate în literatura de specialitate, date statistice urmând a fi publicate în articole medicale în scopul diseminării experienței din acest studiu.

29.09.2017

Director proiect : dr. Andrei MANU-MARIN
Responsabil P2: dr. Delia CİNTEZA
Responsabil P3: dr. Florina ANTOHI



	<ol style="list-style-type: none"> 3. Actualități în recuperarea funcțională a pacienților cu scleroză multiplă – Florina Ojoga 4. Recuperarea afaziei la pacientul cu AVC – Olariu Teona 5. Recuperarea medicală la un sechelar postaccident vascular cerebral și cardiomiopatie dilatativă – Catalina Miu, Miruna Sandulescu, Sebastian Diaconescu 6. Sindromul de heminiglijență spațială – Pavel Ana-Maria, Diaconescu Sebastian 7. Recuperarea medicală la un pacient cu AVC hemoragic și tromboză venoasă profundă – Iulian Zaifu, Liliana Cioc 8. Scleroza multiplă. Parapareza spastică forma secundar progresivă – Elena Magdalena Ganea, Liliana Cioc
<p>11⁰⁰ – 11³⁰</p>	<p><i>Pauză de cafea</i></p>
<p>11³⁰ – 13³⁰</p>	<p>RAPOARTE ȘI COMUNICĂRI ȘTIINȚIFICE TEMA: Recuperarea Medicală la pacienții cu traumatisme vertebromedulare</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Managementul spasticității - metode de tratament farmacologice și non-farmacologice – Liliana Cioc, Delia Cintează, Simona Ioana Neagoie, Irina Petrusca, Victorița Suci, Elena Ganea, Andrei Bichis 2. Prezentare AVN – High Tone Power Therapy – Vicențiu Nicolescu 3. Electrostimularea în tratamentul vezicii neurogene – Manea Diana, Victorita Suci 4. Complicații cardiovasculare la pacienții cu traumatisme vertebro-medulare: evaluarea factorilor de risc - Ioana-Simona Neagoie, Liliana Cioc, Renee Popovici, Delia Cintează 5. Prognosticul de recuperare funcțională la un pacient cu spondilită ankilozantă și traumatism vertebromedular toracal – Maria Asavei, Liliana Cioc 6. Polineuropatia demielinizantă inflamatorie cronică - caz clinic – Pavel Ana-Maria, Elena Stănciulescu, Viorel Petcu, Diaconescu Sebastian 7. Leziunea de plex brahial-cordon posterior (nerv radial) – Lavinia Sodringa, Irina Petrușcă, Delia Cintează, Victorița Suci, Sebastian Diaconescu, Stelian Sorica 8. Boala Charcot-Marie-Tooth. Caz clinic – Miruna Săndulescu, Cătălina Miu, Delia Cintează 9. Reevaluarea rezultatelor efectelor urodinamice ale stimulării în regim acut a nervului tibial posterior pentru vezica neurologică hiperactivă – Dan Alexandru Dumitrașcu, Andrei-Manu-Marin, Irina Petrușcă, Victorița Suci, Teona Olariu, Sebastian Diaconescu, Delia Cintează

Programul: PARTENERIATE ÎN DOMENII PRIORITARE

PROIECT: **Tratamentul vezicii hiperactive neurologice cu Toxină Botulinică și Neuromodulare**, cu urmărirea evoluției în timp real utilizând un sistem de monitorizare a comportamentului vezicii -acronim CONTROL -

Cod: PN-II-PT-PCCA-2013-4-1496

RAPORT FINAL

Programul: PARTENERIATE ÎN DOMENII PRIORITARE

PROIECT: **Tratamentul vezicii hiperactive neurologice cu Toxină Botulinică și Neuromodulare**, cu urmărirea evoluției în timp real utilizând un sistem de monitorizare a comportamentului vezicii -acronim CONTROL -

Cod: PN-II-PT-PCCA-2013-4-1496

Etape, activitati si obiective prevazute/realizate

Proiectul CONTROL a fost derulat prin parcurgerea de catre parteneri a tuturor activitatilor din *Planul de realizare*, repartizate in 4 etape anuale, cu respectarea bugetelor anuale agreeate prin contractul nr. 189 /2014 si prin actele aditionale nr.1 /2015, nr. 2 /2015 si nr.3 /2016.

Etapele, activitatile si obiectivele planificate /realizate sunt prezentate sintetic in *Tabelul 1*.

Tabel 1 : Etape, activitati si obiective prevazute/realizate

Etapa	Activitati	Obiective planificate	Obiective realizate	Gradul de atingere al obiectivelor planificate (%)
1	2	3	4	5
Etapa 1. Documentatie avizare studiu clinic privind metoda de tratare a hiperactivitatii muschiului detrusor neurogen doar cu Toxina Botulinica A (BTX-A) sau in combinatie cu neuromodularea periferica.	A 1.1 Documentatie avizare studiu clinic privind metoda de tratare a hiperactivitatii muschiului detrusor neurogen doar cu Toxina Botulinica A (BTX-A) sau in combinatie cu neuromodularea periferica.	Aprobare efectuare Studiu clinic de catre Agentia Nationala a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale ANMDM.	Dosar de autorizare studiu clinic in specialitatea urologie denumit « Studiu comparativ privind durata tratamentului detrusorului hiperactiv neurologic cu toxina botulinica si stimulare percutanata a nervului tibial posterior – cu nr. de	100

			<p>inregistrare international Eudra CT 2014-005038-77- , depus la Agenția Națională a Medicamentului si a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) cu nr. 4071 /14.11.2014</p>	
<p>Etapa 2. Proiectare Model experimental bazat pe 10 uroflowmetre personale. Preselectia pacientilor si pregatirea pentru tratament. evaluare preliminara a pacientilor selectati</p>	<p>A2.1 Proiectare model experimental bazat pe lotul de 10 uroflowmetre personale. A2.2 Realizare model experimental bazat pe lotul de 10 uroflowmetre personale (partial realizata in 2015 si continuata in 2016) A2.3 Identificarea si evaluarea pacientilor cu vezica neurologica si incontinenta urinara. A2.4 Realizare neuromodulara periferica. Urmărirea evolutiei vezicii. Realizare analize neurologice. (partial realizata in 2015 si continuata in 2016) .</p>	<p>Caiet de sarcini model experimental. Proiect model experimental bazat pe 10 uroflowmetre personale. Plan de testare model experimental . Baza de date pacienti. Raport evaluare initiala pacienti.</p>	<p>Realizare Caiet de sarcini model experimental. Proiectare model experimental bazat pe 10 uroflowmetre personale . Intocmire plan de testare model experimental. Identificare pacienti. Preselectia pacientilor si pregatirea pentru tratament. Evaluare preliminara a pacientilor selectati . Realizare baza de date pacienti. Raport initial evaluare pacienti.</p>	100
<p>Etapa 3. Model experimental bazat pe 10 uroflowmetre personale. Tratament si evaluare a pacientilor selectati . Analiza teste statistice si clinice. Evaluarea functionalitatii si utilitatii modelului experimental</p>	<p>A3.1 (continuare A2.2) Realizare model experimental bazat pe lotul de 10 uroflowmetre personale. A3.2 (continuare A2.4) Realizare neuromodulara periferica. Urmărirea evolutiei vezicii. Realizare analize neurologice. A3.3 Testare model experimental A3.4 Aplicare tratament inovativ cu BTX-A la 40 de pacienti</p>	<p>1 Model experimental realizat si testat, bazat pe 10 uroflowmetre personale. 1 Raport de testare al modelului experimental . 1 Raport intermediar 20 pacienti tratati. 1 Raport de evaluare al modelului experimental.</p>	<p>1 Model experimental realizat si testat, bazat pe 10 uroflowmetre personale. 1 Buletin de test (etapa 1 testare model experimental). 1 Raport tehnico-medical de evaluare al modelului experimental (etapa 2 testare model experimental).</p>	100

	<p>A3.5 Electrostimulare lot 20 pacienti - tratament combinat</p> <p>A3.6 Evaluarea preliminara a pacientilor tratati. (partial realizata in 2016 si continuata in 2017)</p> <p>A3.7 Analiza efectelor tratamentului inovativ - toti cei 40 pacienti (partial realizata in 2016 si continuata in 2017)</p> <p>A3.8 Diseminare rezultate (partial realizata in 2016 si continuata in 2017)</p>		<p>1 Raport intermediar 20 pacienti tratati.</p> <p><i>Diseminare:</i></p> <p>- 1 prezentare orala si text tiparit in volum de rezumate, cu titlul <i>Folosirea toxinei botulinice de tip a in tratamentul detrusorului hiperactiv neurogen</i>, la „Al 39-lea Congres National de Reabilitare Medicala”</p> <p>-1 articol publicat in Revista Română de Urologie. nr. 1 / 2016, vol. 15 cu titlul <i>Use of the Botulinum Toxin A in the Treatment of the Neurogenic Detrusor Overactivity</i></p>	
<p>Etapa 4. Evaluare a pacientilor selectati . Analiza teste statistice si clinice. Realizarea unei propuneri de protocol medical.</p>	<p>A 4.1 (continuare A 3.6) Evaluarea preliminara a pacientilor tratati.</p> <p>A 4.2 (continuare A 3.7) Analiza efectelor tratamentului inovativ -la intregul lot de pacienti</p> <p>A 4.3 Analiza testelor statistice si clinice</p> <p>A 4.4 Concluzii si realizarea unei propuneri de protocol medical</p> <p>A 4.5 Realizare protocol medical</p> <p>A 4.6 Diseminare rezultate (continuare A 3.8)</p>	<p>1 Raport intermediar pentru al doilea lot de 20 pacienti. 1 Raport final evaluare 40 pacienti. 1 Protocol medical. 1 Conferinta tematica. 2 articole stiintifice.</p>	<p>1 Raport intermediar pentru al doilea lot de 20 pacienti. 1 Raport final evaluare 40 pacienti. 1 Protocol medical.</p> <p><i>Diseminare:</i></p> <p>1 Conferinta tematica : conferinta nationala de balneologie si recuperare medicala nr.14 din 7-9 aprilie 2017, organizata de P2 cu sprijinul <i>Academiei de Stiinte Medicale</i> si a <i>Universitatii de Medicina</i> si</p>	<p>100</p>

			<p><i>Farmacie „Carol Davila” Bucuresti.</i></p> <p>1 Articol stiintific cuprins in programul conferintei si prezentat in volumul de rezumate cu titlul <i>Reevaluarea rezultatelor efectelor urodinamice ale stimularii in regim acut al nervului tibial posterior pentru vezica neurologica hiperactiva.</i></p> <p>1 Articol stiintific cuprins in programul congresului de neurologie nr.15 din 10-13 mai.2017 cu titlul <i>Folosirea toxinei botulinice tip A in tratamentul detrusorului hiperactiv neurogen</i> si prezentat in volumul de rezumate din <i>Romanian Journal of Neurology.</i></p>	
--	--	--	--	--

Gradul de atingere a rezultatelor estimate

Toate obiectivele asumate de catre consortiuul proiectului au fost realizate si au generat rezultate concrete. Gradul de atingere a rezultatelor concrete obtinute comparativ cu rezultatele planificate este prezentat in *coloana 5* din *Tabelul 1* de mai sus (100% la toate etapele).

Impactul rezultatelor obtinute. Sublinierea celui mai semnificativ rezultat obtinut

Cel mai semnificativ rezultat al proiectului CONTROL este studiul clinic **Tratamentul vezicii hiperactive neurologice cu Toxină Botulinică și Neuromodulare, cu urmărirea evoluției în timp real utilizând un sistem de monitorizare a comportamentului vezicii**, prezentat in rezumat in cele ce urmeaza.

Scopul studiului clinic

Scopul acestui studiu a fost de a compara eficacitatea și profilul de siguranță a unei singure doze de toxină botulinică tip A administrată prin injectare intra-detrusoriană în 15/30 locuri, la subiecți cu Hiperactivitate a Detrusorului demonstrată urodinamic, tratați concomitent și cu stimulare zilnică transcutană a nervului tibial posterior timp de 15 zile, urmată de stimulare săptămânala la domiciliu, comparativ cu pacienți tratați doar cu injectare intradetrusoriană de toxină botulinică. Prin aplicarea concomitentă a celor două terapii echipa studiului astepta sa observe o ameliorare clinica și urodinamica semnificativ mai importantă, mai rapidă, de mai lungă durată și cu efecte secundare minime. Ipoteza s-a bazat pe datele din literatura de specialitate, reprezentate de studiile clinice randomizate controlate, ce au avut ca obiect studiul separat al celor două forme de tratament. Toxina botulinică este o neurotoxină, ce inhibă eliberarea de acetilcolină la nivelul joncțiunii colinergice presinaptice, inducând astfel relaxarea musculară. Stimularea electrică transcutană (TENS) a nervului tibial posterior s-a dezvoltat ca o alternativă practic lipsită de riscuri la stimularea percutanată având ca efect inhibarea contracțiilor involuntare ale vezicii urinare.

Astfel obiectivul principal al studiului l-a reprezentat demonstrarea superioritatii metodei de tratament combinate, injectare de toxina botulinica si stimulare electrica periferica (pacienți tratați concomitent cu stimulare zilnică transcutanată a nervului tibial posterior timp de 15 zile, urmată de stimulare săptămânală la domiciliu) fata de metoda de tratament doar cu injectare de toxina botulinica, parametrul urmarit in acest scop fiind durata de menținere a efectului tratamentului, efectul fiind considerat creșterea cu 30-50% a volumului contracției reflexe (volum la care apare contracție hiperactivă ce produce incontinență). Dispariția efectului este considerată reducerea volumului contracției reflexe la valorile inițiale, +/- 10%.

Identificarea si evaluarea pacientilor cu vezica neurologica si incontinenta urinara.

P2 si P3 au inceput realizarea unei liste de prescreening odata cu depunerea actelor la ANMDM, dupa obtinerea aprobarii de la Consiliul National de Etica. Listele au fost discutate cu CO si cazurile au fost evaluate interdisciplinar avind in vedere criteriile de includere si de excludere din studiu. Au fost decise scheme de tratare a infectiilor urinare. Pacientii au fost monitorizati si, acolo unde era cazul, reinstruiti in tehnica autocateterizarii uretrovezicale intermitente.

Odata cu obtinerea aprobarii ANMDM, s-au finalizat procedurile pentru importul BOTOX. Acesta s-a efectuat conform recomandarilor ANMDM. Transportul a fost unul cu temperatura controlata iar datele monitorizate in timpul transportului sunt prezente in documentele de studiu. Etichetarea medicamentului de studiu a fost realizata de catre o firma autorizata pentru aceasta procedura. A fost incheiata asigurarea pentru studiul clinic.

Selectia pacientilor si organizarea etapelor de tratament pe subloturi

P2 si P3 au colaborat cu CO in aceasta etapa care a inceput din trim IV 2015 si s-a continuat pina in trim IV 2016.

Subiectii selectati pentru studiu sunt pacienti cu traumatisme vertebrale sau scleroza multipla care au vezica neurologica cu contractii hiperactive, demonstrate urodinamic, care clinic ii produc pacientului senzatii frecvente de urinare si/sau pierderi de urina. Diagnosticul de includere este cel de detrusor hiperactiv neurologic, demonstrat prin evidentierea contractiei hiperactive a detrusorului in timpul efectuării probei urodinamice. Parametrul rezultat din aceasta proba si folosit in studiu este VOLUMUL REFLEX (VR), care reprezinta volumul de umplere al vezicii la care apare contractia hiperactiva, reflexa, a detrusorului. Efectul scontat al tratamentului a fost de a creste valoarea acestui paramentru, VR. Obiective secundare urmarite : *parametrii volum total de umplere, amplitudinea contractiei hiperactive, episoade de incontinenta , calitatea vietii pacientilor.*

Criteria de includere a pacienților:

1. Consimțământul informat a fost semnat și datat de către pacient sau reprezentantul legal al acestuia
2. Hiperactivitate a detrusorului, diagnosticată cu ajutorul studiilor urodinamice, la care tratamentul cu antimuscarinice nu a fost eficient (pacienți care au urmat cel puțin 4 săptămâni de tratament și la care terapia nu a avut niciun efect asupra episoadelor de incontinență) sau la care efectele adverse ale acestei terapii a dus la o slabă complianță a pacienților la tratament.
3. Hiperactivitatea neurogenă de detrusor (HND) cauzată de leziuni spinale sau scleroză multiplă documentate în prealabil, dovedită urodinamic, conform ghidului Societății Internaționale de Continență.
4. Pacientul prezintă leziuni spinale sau scleroză multiplă documentate, însoțite de rezultate anormale ale studiului urodinamic în ultimele 6 luni.

5. Subiectul, sau un membru al familiei/îngrijitor să poată efectua cateterizare intermitentă curată pe durata studiului, dacă acest lucru devine necesar.
6. Subiectul să fie capabil să completeze calendarul micțional și să participe la vizitele de studiu, corespunzător cu cerințele investigatorului.
7. Pacientele la vârstă fertilă trebuie să facă dovada unui test de sarcină negativ și să consimtă să folosească metodele contraceptive pe toată durata studiului
8. Să nu fi beneficiat în ultimele 3 luni anterior procedurii de niciun fel de tratament cu toxină botulinică.

Criterii de excludere a pacienților:

Subiecții la care s-a întâlnit minim una din aceste situații au fost excluși din studiu:

1. Pacienții cu infecții simptomatice de tract urinar, cu istoric personal de cistită interstițială, cu litiază reno-urinară, cu tumori uroteliale, pacienți care sunt sub terapie anticoagulantă sau cu afecțiuni hematologice, ce predispun la creșterea timpului de sângerare.
2. Valoarea medie a diurezei zilnice mai mare de 3 L cu 2 zile înainte de intrarea în studiu (2 perioade de 24 de ore consecutive).
3. Necesitatea unei intervenții chirurgicale endoscopice pentru diagnosticul/tratamentul cancerului de prostată, tumorilor vezicale; la pacienții cu nivelul PSA-ului între 4 și 10 ng/ml trebuie exclus diagnosticul de cancer de prostată.
4. Istoric de hematurie fără o cauză aparentă
5. Istoric de chisturi ale ductelor Mulleriene, obstrucție uretrală cauzată de stricturi, cistită post- radioterapie, TBC genito-urinară.
6. Orice condiție medicală ce poate crește riscul de expunere la BTX, inclusiv Sd. Eaton- Lambert.
7. Orice condiție/situație care, în opinia investigatorului, a reprezentat un risc pentru procedură și pacient sau care poate a putut interfera cu rezultatele studiului.
8. Istoric de alergii sau intoleranță la substanțele anestezice.
9. Istoric de abuz de medicamente sau băuturi alcoolice.
10. Tratament anterior endovezical cu orice alt agent farmacologic, în ultimele 3 luni.
11. Tratament cu medicamente care afectează transmiterea neuromusculară, cum ar fi agenți de depolarizare “curara-like”, lincosamide, polimixine, agenți anticolinesterazici și aminoglicozide.
12. Femei însărcinate, lăuze sau care alăptează.

Descrierea materialelor și serviciilor utilizate /achiziționate pentru studiul clinic

Din dotarea existentă a cabinetelor medicale alocate studiului au fost utilizate: aparatul de urodynamică, cistoscopul flexibil, materialele și dispozitivele de sterilizare,.

Au fost achiziționate special pentru studiu: consumabile medicale specifice cazuisticii urologiei, aparat de monitorizare funcții vitale, defibrilator automat, sistem de producere a apei sterile și ace de injectare intravezicală pentru toxina botulinică.

Alocarea tratamentului .

Subiecții acceptați în studiu au fost randomizați doar dacă au îndeplinit toate criteriile, randomizarea lor fiind decisă de ordinea de prezentare și de o fișă de randomizare. Eșantionul de 40 de pacienți înrolați a asigurat o putere statistică de 80% pentru a pune în evidență o diferență estimată de 3 luni (12 săptămâni) între durata medie de menținere a efectului injecției botulinice a grupului 1 față de durata medie de menținere a efectului injecției botulinice a grupului 2, cu ajutorul unui test de comparație t-Student, pragul semnificației statistice fiind de $P \leq 0.05$.

Injecție pacienți cu toxina BTX-A: doze prescrise, programare

S-a folosit pentru injecție onatxinabotulinică tip A condiționată sub forma de pulbere liofilizată în flacoane ce conțin 100 U.

Modalitatea de reconstituire a substanței

- S-a folosit un ac de 21 gauge și 2 inch și o seringă cu o capacitate suficientă pentru a putea aspira cantitatea de ser fiziologic necesară reconstituirii;
- După injecția serului fiziologic în flacon, s-a deconectat seringă, iar acul a rămas pe loc (în acest fel, aerul a intrat în flacon eliminând vidul);
- Substanța reconstituită în flacon s-a amestecat cu mișcări de rotire ale flaconului , evitându-se răsturnarea acestuia;
- Conținutul flaconului astfel obținut s-a aspirat în seringă de injecție, fără a întoarce flaconul;
- S-a deconectat seringă folosită, căreia i s-a atașat acul ce urmează a fi folosit pentru injecție;

Administrare

Onatxinabotulinică tip A reconstituită a fost injectată la nivelul mușchiului detrusor cu ajutorul unui cistoscop rigid sau flexibil, pentru pacienții de sex masculin fiind preferat cistoscopul flexibil.

Vezi urinară a fost umplută cu 100-200 ml soluție salină sterilă pentru a permite vizualizarea adecvată a pereților vezicali. Acul a fost introdus circa 2 mm în detrusor. Injecțiile s-au făcut la o distanță de 1 cm una față de alta. La fiecare injecție s-a introdus 1 ml de substanță

reconstituită, conținând onatoxinabotulinică tip A. Injectarea s-a început de la nivel retrotrigonal, continuând cu peretele posterior, apoi cu pereții laterali, pentru a evita scăderea vizibilității cauzată de eventuale sângerări. Nu s-a injectat în zona trigonului vezical. La finalul injectării, s-a introdus pe ac 1 ml de soluție salină sterilă, pentru a putea permite administrarea întregii cantități de substanță.

După finalizarea procedurii, vezica urinară nu a fost golită, așteptându-se ca pacientul să urineze spontan. Ulterior, s-a evaluat capacitatea de micțiune spontană. La finalul procedurii pacientul a fost ținut sub observație cel puțin 30 de minute.

Pentru injectare s-a folosit anestezia locală, constând în introducerea de gel anestezic cu lidocaină intrauretral, iar pentru vezică s-a introdus 1-2% lidocaină în 60 ml de soluție salină intravezical, menținută în vezică timp de 20-30 minute, după care vezica urinară a fost evacuată și irigată cu soluție salină sterilă.

Realizare neuromodulare periferica.

Neuromodularea periferica a fost studiată într-un prim timp, la toți pacienții, sub formă acută, imediat după proba urodinamică, la vizita de randomizare și includere în studiu, înainte de injectare. Parametrii de stimulare stabiliți: stimuli dreptunghiulari, cu durată de 200 milisecunde, frecvențe de 10 – 20 Hz, intensitatea curentului la nivelul cel mai înalt tolerat de fiecare pacient în parte, durată stimulării de 20 de minute.

După 20 de minute, stimularea s-a reluat și s-a efectuat cu stimulatorul pornit încă o probă urodinamică. Între cele două stimulări au fost urmăriți, notați și comparați parametrii urodinamici: volum reflex, volum total de umplere, contractie hiperactivă, episod de incontinență.

Urmărirea evoluției vezicii.

Evaluarea postinjectare a subiecților se va realiza la 3, 6, 9 și 12 luni, prin completarea calendarului micțional, sumar de urină și urocultură, măsurarea volumului rezidual post-micțiune, completarea chestionarului privind calitatea vieții. Cistometria de umplere și studiul urodinamic presiune/debit vor fi efectuate după 3, 6, 9 și 12 luni (total 5 investigații la fiecare pacient). De asemenea s-au urmărit și se vor urmări și apariția efectelor adverse atât în timpul procedurii, cât și post-procedural.

Realizare evaluare neurologica si functionala

Pacienții incluși în studiu au fost evaluați clinic și din punct de vedere funcțional înainte de injectare și la 3 luni după injectare (Vizita 2 și Vizita 3). Evaluarea clinică a cuprins un examen clinic general, pe aparate și sisteme și un examen neurologic prin care s-au stabilit tipurile de deficit neurologic și stadiul acestora.

P3 a realizat aceste evaluari si acestea au fost completate, din punct de vedere al evaluarii disfunctiei motorii si functionale, de catre P2. Datele au fost consemnate in documentele de studiu ale pacientului (document sursa).

Evaluarea neurologica completa a apreciat: forta musculara a muschilor striati, controlul motor, tonusul muscular, reflexele osteotendinoase, reflexele patologice, sensibilitatea superficiala, sensibilitatea profunda, coordonarea, echilibrul, functiile sfincteriene, deglutitia, vorbirea, functia vizuala (pentru pacientii cu scleroza multipla), functiile mentale, prezenta afectarii autonome (pentru pacientii cu traumatisme vertebromedulare).

Evaluarea functionala s-a efectuat cu ajutorul scalelor si indicilor functionali acreditati (www.scire.com si www.nationalmssociety.com), pe domenii de activitate, astfel:

1. Disfunctia vezicii urinare

- OABq – forma prescurtata
- Perceptia pacientului asupra starii vezicii urinare
- Calitatea vietii datorata simptomelor urinare
- Impresia globala a pacientului de imbunatatire

2. Calitatea vietii

S-au utilizat scale generale de calitatea vietii si scale de calitatea vietii legate de tulburarea de functie a vezicii urinare:

- Chestionarul calitatii vietii in relatie cu incontinenta urinara - Incontinence Quality of Life Questionnaire (I-QOL)
- Indicatorul de calitatea vietii – versiunea pentru traumatisme vertebromedulare - Quality of Life Index – SCI version (QLI-SCI)
- Indicatorul de calitate a vietii - Quality of Life Index – MS version (QLI- MS)
- Chestionarul SF – 36
- EQ-5D

3. Activitatile uzuale zilnice

- Barthel Index (BI)
- Scorul de independenta in Traumatismele vertebromedulare - Spinal Cord Independence Measure (SCIM)
- Scorul de independenta functionala - Functional Independence Measure (FIM)

4. Spasticitatea

- Scala Asworth modificata - Asworth and Modified Ashorth Scale (MAS)
- Scala spasmelor musculare Penn - Penn Spasm Frequency Scale

5. Durerea

- Sistemul Donovan de clasificare a durerii in traumatismele vertebromedulare -Donovan SCI Pain Classification System
- Scala vizuala analoaga VAS

6. Starea tegumentului

- Scala de apreciere a escarelor in traumaismele vertebromedulare - SCI Pressure Ulcer Scale Measure (SCIPUS)

7. Comorbiditatile secundare afectiunii de baza

- SCI-SCS

Pentru pacientii cu scleroza multipla inclusi in studiu, evaluarea s-a bazat pe aplicarea sistemelor functionale ale lui Kurtzke pentru aprecierea dizabilitatii determinate de boala (scala extinsa a dizabilitatilor neurologice EDSS).

Domeniile de activitate evaluate au fost selectate avand in vedere interrelatia clinica intre disfunctia vezicii urinare si complicatiile date de aceasta, pe de o parte si alte elemente din

tabloul clinic, care afectează major independența de zi cu zi a pacienților și participarea lor la viața sociofamilială, respectiv profesională: spasticitatea, spasmele musculare, durerea, integritatea tegumentelor, disfuncția sexuală.

Dintre scalele utilizate în studiu, prezentăm în continuare datele pe care aceste scale le identifică la pacienți, permițând evaluarea complexă a rezultatelor obținute în urma aplicării metodei de tratament cercetate:

1) *Scala extinsă a disfuncțiilor neurologice (EDSS)* este larg folosită pentru aprecierea disfuncțiilor și afectărilor neurologice în SM. Se bazează pe un scor ce apreciază funcțiile piramidale, cerebeloase, ale trunchiului cerebral, intestinului și vezicii urinare, cele senzoriale, vizuale și mentale.

2) *Scala Ashworth* este utilizată pentru aprecierea intensității spasticității, ca parte din sindromul de hipertonie piramidala existent în tabloul clinic al pacienților cu scleroza multiplă și traumatisme vertebromedulare. Spasticitatea este un element patologic cu mare potențial de dizabilitate: poate împiedica funcționarea sfincteriană corectă, cateterizarea pacientului, pe de altă parte, infecțiile urinare prezente la cei cu disfuncție sfincteriană vezicală accentuează spasticitatea, afectând, astfel, în plus, îngrijirea, autoîngrijirea și calitatea vieții.

3) *Functional Independence Measure (FIM)* este un sistem neliniar de măsurare a gradului de independență în activitățile uzuale zilnice al unui individ cu dizabilitate, în special neurologică. El cuprinde 18 categorii de activitate; rezultatele măsurătorii lor sunt grupate într-o scală cu 7, respectiv 5 niveluri de independență. 13 categorii măsoară capacitatea funcțională motorie, iar 5 măsoară capacitatea funcțională cognitivă (vezi tabel cu categoriile FIM). Folosirea lui pe scară largă a fost acceptată din 1986, în urma numeroaselor studii care au demonstrat asocierea sa cu necesarul de îngrijiri medicale și cu prognosticul funcțional al pacienților. Nivelul funcțional la internarea într-un serviciu de recuperare determinat cu ajutorul FIM s-a dovedit a fi cel mai bun predictor al capacității funcționale la externare.

Tabel: Categoriile FIM

managementul vezicii urinare	transferul în cadă sau duș
managementul intestinului gros	utilizarea toaletei
capacitatea de interacțiune socială	capacitatea de locomoție (mers/ scaun cu roțile)
capacitatea de a rezolva situații, probleme	capacitatea de a urca scările
memorie	hrănirea
capacitate de înțelegere	îmbăierea
	îmbrăcarea jumătății superioare a corpului
capacitatea de a realiza transferuri (pat-scaun, scaun cu roțile-scaun)	îmbrăcarea jumătății inferioare a trunchiului
capacitatea de a utiliza WC	capacitatea de a se pieptana, barbieri, farda etc

4) *Indexul Barthel* este probabil cel mai utilizat scor funcțional pentru bolnavii neurologici ajunși în servicii de recuperare; cuprinde 10 activități considerate absolut necesare pentru activitatea

zilnică uzuală a unei persoane. Independența maximală aduce un scor de 100 puncte, ceea ce înseamnă că persoana respectivă este continentă, se hrănește și se spală singură, se îmbracă singură, folosește utilitățile din casă fără ajutor, urcă și coboară scări și merge cel puțin o stație fără ajutor. Scorul de 100 puncte nu înseamnă că persoana în cauză poate efectua activități de gospodărie, nici chiar simple și nici că poate locui singură sau că poate avea o viață socială. Cercetătorii sunt de acord că un scor mai mic de 61 face imposibilă supraviețuirea fără ajutor și recomandă, la externarea din spital, orientarea acestor pacienți către spitale-cămin.

Indexul Barthel este utilizat și pentru evaluarea funcțională a pacienților cu sechele după traumatisme craniocerebrale sau vertebromedulare. Pentru a îmbunătăți sensibilitatea acestui scor, s-a efectuat modificarea sa în sensul adăugării unor noi activități; s-au obținut 15 categorii, al căror grad de independență a fost stadializat în 5 niveluri.

Tratament combinat cu electrostimulare

Stimularea transcutană a nervului tibial posterior a fost începută a doua zi postinjectare.

S-au folosit electrozi de suprafață autoadezivi. Parametrii utilizați: stimuli dreptunghiulari, cu durata de 200 milisecunde, frecvențe de 10 – 20 Hz, intensitatea curentului la nivelul cel mai înalt tolerat de fiecare pacient în parte, durata stimulării de 20 de minute.

Aplicarea s-a făcut zilnic, timp de 2 săptămâni. Stimularea a fost repetată, o dată pe săptămână, până la terminarea studiului.

În primele 15 zile pacienții au efectuat stimularea în una din locațiile: la domiciliu, la P2, cei cu traumatisme vertebrale aflați în program de recuperare, la P3, cei cu SM aflați în program de tratament neurologic.

Pacienții au fost instruiți în legătură cu datele de contact ale medicilor investigatori și aceștia au fost apelati în cazul în care aparatul de stimulare nu a funcționat corespunzător.

La vizita telefonică și la cea de control medicii investigatori au verificat utilizarea corectă a stimulatorului.

Rezultate și concluzii

Totii pacienții au fost injectați fără reacții adverse majore. În 3 cazuri s-a înregistrat sîngerare minimă după injectare. Valorile tensiunii arteriale și datele EKG au fost monitorizate permanent pe parcursul injectării. Situațiile de sîreflexie autonomă (variații TA și puls) au fost controlate optim conform standardelor, fără reacții adverse notabile.

Stimularea tibială a fost învățată ușor de către pacienții injectați și randomizați în acest lot iar controalele telefonice au confirmat că aceștia efectuează procedura corect.

Jumatate din pacienții examinați au efectuat primul control telefonic iar primul lot de 10 pacienți a încheiat primul control la 3 luni și prima evaluare urodinamică a rezultatelor terapiei.

A fost realizat template-ul pentru baza de date și aceasta a circulat și a fost actualizată permanent între CO, P2 și P3.

CO a fost auditat de 4 ori pina in prezent de catre o organizatie independente de studii clinice, conform recomandarilor ANMDM. Auditul nu a subliniat abateri de la protocolul de studiu si a confirmat calitatea inregistrarii datelor.

CO, P2 si P3 continua sa monitorizeze pacientii, contactele cu acestia fiind atat telefonice cat si prin e-mail, iar pacientii pot contacta medicul oricand inregistreaza simptome ce necesita un consult . CO, P2 si P3 realizeaza programarea si asigura prezenta pacientilor la vizitele de studiu. CO, P2 si P3 actualizeaza baza de date dupa fiecare vizita.

Diseminare rezultate

Rezultatele studiului clinic au fost facute cunoscute astfel:

- la conferinta cu participare internationala, organizata de Societatea Romana de Reabilitare Medicala „Al 39-lea Congres National de Reabilitare Medicala” (Sibiu, Hotel Ramada, intre 29.09 si 1.10.2016), la sectiunea „Neurologie”, a fost facuta de catre directorul de proiect o prezentare orala , cu text tiparit intr-un volum de rezumate in limbile romana si engleza, cu titlul *Folosirea toxinei botulinice de tip a in tratamentul detrusorului hiperactiv neurogen*, publicat la Editura Medicala Universitara Craiova (ISSN 2457-9785,ISSN-L 2457-978)
- la congresul de neurologie nr.15 din 10-13 mai.2017 derulat sub egida Academiei Romane, a Universitatii de Medicina si Farmacie „Carol Davila” Bucuresti si a Societatii de neurologie din Romania. Articolul cuprins in programul stiintific al congresului si prezentat in volumul de rezumate *Romanian Journal of Neurology* a avut titlul *Folosirea toxinei botulinice tip A in tratamentul detrusorului hiperactiv neurogen*
- la conferinta nationala de balneologie si recuperare medicala nr.14 din 7-9 aprilie 2017, organizata de P2 cu sprijinul Academiei de Stiinte Medicale si a Universitatii de Medicina si Farmacie „Carol Davila” Bucuresti. Articolul cuprins in programul stiintific al conferintei si prezentat in volumul de rezumate a avut titlul *Reevaluarea rezultatelor efectelor urodinamice ale stimulării in regim acut al nervului tibial posterior pentru vezica neurologica hiperactiva*
- a fost publicat 1 articol in Revista Română de Urologie. nr. 1 / 2016, vol. 15 cu titlul *Use of the Botulinum Toxin A in the Treatment of the Neurogenic Detrusor Overactivity*. Autori: R Borcaias, A. Manu-Marin, S. Nedelea, S. Rascu, V. Jinga –
- a fost sustinuta o prelegere de catre directorul de proiect la Scoala de vara a rezidentilor urologi 2016 cu titlul *Tratamentul vezicii neurologice*.

29.09.2017

Director proiect

dr.Andrei MANU-MARIN