

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 «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	101990 Москва, Петроверигский переулок, дом 10, стр. 3
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7 (495) 625-37-49; 8 (499) 553-68-78 NKutishenko@gnicpm.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Стратификация риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца в течение ближайших 3 лет
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической	500 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 15 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 6 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Директор

Бойцов С.А.

2015 г

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).

Стратификация риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца в течение ближайших 3 лет

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 «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, Москва, Петроверигский пер., дом 10 стр. 3.

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

Бойцов Сергей Анатольевич, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, д.м.н., профессор

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Название метода: Стратификация риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений у больных хронической ишемической болезнью сердца (ХИБС) в течение ближайших 3 лет

Период наблюдения:

- Продолжительность: не менее 12 месяцев
- Завершение: декабрь 2017

Тип: Наблюдательное, проспективное, когортное

Цель: оценить возможность прогнозировать с высокой степенью вероятности развитие ССО у пациентов с ХИБС в течение трех лет после проведенного исследования для выбора оптимальной тактики дальнейших диагностических мероприятий индивидуального плана лечения на основании интегрального индекса МИЦПМ.

Методология: наблюдательное, контролируемое наблюдение, выполняемое на когорте пациентов со стабильной ИБС.

Планируемое количество участников: не менее 500 пациентов.

Диагноз и основные критерии включения:

Стационарные или амбулаторные пациенты (мужчины и женщины) с диагнозом стабильной ИБС в возрасте от 18 лет и старше

Критерии исключения - наличие противопоказаний к проведению пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле.

Базовая терапия: стандартная терапия при стабильной ИБС.

Инструментальные методы обследования, необходимые для расчета прогностического индекса МИЦПМ

- проба с дозированной физ. нагрузкой на тредмиле (ТТ)

- ЭхоКГ в В и М – режимах с Доплер ЭхоКГ с вычислением фракции выброса ЛЖ (ФВ, %) по Тейхольцу или Симпсону при наличии зон локального гипокинеза.

Расчет с помощью оригинальной математической формулы интегрального нагрузочного индекса МИЦПМ, используя данные о перенесенном ранее ИМ, ФК стенокардии, продолжительности тредмил-теста (ТТ), достигнутой максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) при ТТ, выраженности стенокардии при ТТ, фракции выброса (ФВ) левого желудочка по ЭхоКГ, позволяет определить вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в течение ближайших 3 лет с момента обследования больного ХИБС. При значении МИЦПМ $\leq -1,25$ вероятность возникновения ССО оценивают как низкую, составляющую через 1 год – 1,5%, через 3 года – 7,5%, при значении МИЦПМ в диапазоне от -1,25 до 0,66 вероятность возникновения ССО оценивают как среднюю, составляющую через 1 год – 18,4%, через 3 года – 27,6%, при значении МИЦПМ $\geq 0,66$ вероятность возникновения ССО оценивают как высокую, которая составляет через 1 год – 28,3%, через 3 года – 40,6%.

Продолжительность наблюдения: 12-36 недель.

Критерии оценки: Риск развития ССО оценивается на основании данных обо всех сердечно-сосудистых событиях (всех случаях смерти, сердечно-сосудистой смерти, нефатальных ИМ, ОНМК, госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС, выполнением внеплановых процедур по реваскуляризации миокарда – ЧКВ, АКШ) за период наблюдения 1-3 года с момента проведения обследования пациента.

Статистические методы: Стандартные методы вариационной описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), отношение шансов, логистический анализ а также известные критерии значимости (χ^2 , t-критерий Стьюдента и т.д.). Достоверными считают различия при $p \leq 0,05$. Для анализа выживаемости и возникновения ССО применяются регрессионная модель пропорционального риска Кокса, вероятность и время возникновения ПКТ по методу Каплана-Мейера.

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

Хроническая ИБС сохраняет за собой лидирующую позицию в структуре смертности, несмотря на улучшение контроля над факторами риска. По данным демографического ежегодника России 2010 г., в 2009 г. смертность от ХИБС составила 26,6 % и 31,8% из общего количества смертей среди мужчин и женщин, соответственно.

Оценка риска развития ССО у пациентов с ХИБС остается сложной клинической проблемой из-за многочисленных факторов, влияющих на прогноз заболевания. Среди подходов к оценке прогноза у больных ХИБС наиболее распространенным и доступным является проба с дозированной физической нагрузкой (ПДФН), в первую очередь, тредмил-тест (ТТ). Для повышения точности прогноза и стратификации пациентов с ХИБС на группы риска был предложен ряд интегральных нагрузочных индексов (ИНИ), учитывающих различные параметры ТТ. Среди них наиболее известен индекс Дьюка, который позволяет стратифицировать пациентов на группы риска смерти от ССО. Известны и другие ИНИ, при расчете которых, наряду с характеристиками ТТ, учитывают такие показатели, как возраст, пол, перенесенный ИМ, гиперхолестеринемия, курение, АГ и т.д. Однако недостатки каждого ИНИ ограничивают их применение в каждой конкретной клинической ситуации, например, некоторые ИНИ учитывают депрессию сегмента ST, которая не всегда возникает во время проведения ТТ; индекс Дьюка имеет ограниченное применение у пожилых пациентов. Однако прогноз жизни больных ХИБС определяется не только обширностью поражения коронарного русла, но и такими факторами, как, например, наличие хронической сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца, перенесенного инфаркта миокарда в анамнезе. Высокая летальность среди

больных ИБС обуславливает актуальность прогнозирования риска смерти и осложнений у с целью выбора правильной тактики лечения, поскольку доказано, что адекватная лекарственная терапия способна улучшить прогноз у всех больных ХИБС, а проведение реваскуляризации миокарда помимо улучшения качества жизни, снижает частоту развития ССО лишь у больных ИБС высокого риска. Для оптимизации расходов на диагностику и лечение ИБС необходимо использование надежного и доступного для практикующего врача метода стратифицировать больных ХИБС на группы риска для выбора для конкретного больного оптимальной, с точки зрения прогноза, тактику лечения и избежать неоправданного проведения дорогостоящих методов диагностики и лечения, таких как КАГ и реваскуляризации методом ТБКА.

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

Ни один из известных ИНИ не позволяет точно прогнозировать риск возникновения фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений у больных ХИБС в течение ближайших трех лет жизни. Применение предлагаемого метода стратификации риска на основании данных пробы с дозированной физической нагрузкой в виде тредмил-теста (ТТ) и эхокардиографии с определением фракции выброса левого желудочка с вычислением модифицированного индекса Центра профилактической медицины (МИЦПМ) в клинической практике дает возможность прогнозировать с высокой степенью вероятности развитие ССО (смерть от всех причин, смерть от ССО, нефатальные ОИМ, ОНМК, внеплановые операции реваскуляризации – ЧКВ и КШ) у конкретного пациента с ХИБС в течение 1-3 лет после проведенного обследования. Предлагаемый метод неинвазивен, доступен, прост и дешев. При этом позволяет выбрать оптимальную тактику дальнейших диагностических мероприятий и разработать индивидуальный план лечения. Пациентам с низким и средним риском развития ССО показано медикаментозное лечение, включающее базовые группы препаратов (бета-блокаторы, гиполипидемические препараты (в первую очередь статины), дезагреганты) и, по показаниям, антиангинальные препараты (нитраты, антагонисты кальция, никорандил); проведение же диагностической коронароангиографии (КАГ) и инвазивное лечение показано лишь при сохранении клиники стенокардии высоких степеней (III-IV ФК) на фоне проводимой агрессивной лекарственной терапии. В других случаях КАГ и инвазивное лечение таким пациентам не показаны. Пациентам с высоким риском ССО на основании значения МИЦПМ, наряду с агрессивной лекарственной терапией показано проведение КАГ и, при необходимости, реваскуляризации КА. Таким образом, применение предложенного метода стратификации риска позволяет избежать нецелевого расходования средств на проведение КАГ и ТБКА у лиц с ХИБС низкого и умеренного риска.

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

Метод стратификации риска развития ССО на основании значения интегрального индекса МИЦПМ, основан на использовании данных анамнеза, пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле и ЭхоКГ и сопряжен с риском осложнений, связанных с проведением данных методов исследования. Частота фатальных событий при проведении ПДФН относительно невелика - один случай на 50 тыс. исследований. Частота нефатальных инфарктов миокарда и желудочковых тахикардий остается достаточно высокой – один случай на 2 500 исследований, или 0,05%. Важно отметить, что к осложнениям ПДФН относят события, произошедшие не позднее 24 часов от проведения стресс-теста.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого 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. Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н., Малышева А.М., Полянская Ю.Н., Гофман Е.А., Лерман О.В., Мазаев В.П., Деев А.Д. Значение отдельных показателей и интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле для выявления тяжести стенотического поражения коронарных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2013; 5: 22-28. ИФ 1,2
2. Марцевич С.Ю. Малышева А.М. Толпыгина С.Н. Полянская Ю.Н. Гофман Е.А. Лерман О.В. Мазаев В.П. Деев А.Д. Роль отдельных показателей и отдельных интегральных индексов пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле в оценке риска осложнений у пациентов с хронической ИБС. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2012; 11(2): 44-52. ИФ 1,2

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Клиническая апробация 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

Основной целью клинической апробации является оценка точности прогнозирования риска развития ССО у больных с ХИБС на основании интегрального индекса МИЦПМ в сроки от 1 до 3 лет после проведения обследования.

Задачи клинической апробации:

1. Создать базу данных больных с ХИБС, которым показано и возможно проведение ПДФН и ЭхоКГ и последующее 3-х летнее наблюдение за частотой развития ССО
2. На основании проведенного обследования и данных анамнеза и опроса рассчитать интегральный индекс МИЦПМ
3. Стратифицировать риск развития ССО (низкий, умеренный, высокий) на основании значений для каждого больного
4. Через 1 и 3 года после проведения обследования и расчета риска провести сбор информации о развитии ССО (смерть от всех причин, смерть от ССО, нефатальные ОИМ, ОНМК, внеплановые операции реваскуляризации – ЧКВ и КШ)
5. Провести сравнение частоты развития ССО в изучаемой группе на основании значения модифицированного ИЦПМ с данными, полученными в регистре ПРОГНОЗ ИБС

IV. Дизайн клинической апробации

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

Применяемые методы: (тредмил тест) и ЭхоКГ являются рутинными неинвазивными методами для обследования пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Данные о частоте фатальных событий при проведении ПДФН 0,002% и нефатальных инфарктов миокарда и желудочковых тахикардий 0,05% получены при анализе большого массива данных за более, чем 70 летнюю историю использования метода (Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. Москва: МЕДпресс-информ, 2002. 295 с.).

Оценка возможности применения МИЦПМ для прогнозирования риска развития ССО (смерть от ССО, нефатальные ОИМ, ОНМК, внеплановые операции реваскуляризации) у пациентов с ХИБС в течение 3-х лет со времени обследования пациента была проведена в рамках НИР №1200962758 от 18.11.2009 «Изучение факторов,

влияющих на отдаленный прогноз жизни больных с различными формами ишемической болезни сердца» на основании данных регистра ПРОГНОЗ в ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации ИБС В 2008-2014 гг. Всего было обследовано 260 пациентов (204 мужчины, 56 женщин), средний возраст $57,5 \pm 0,6$ лет (30-85 лет), с клиникой стабильной ХИБС. Модифицированный ИЦПМ показал тесную корреляцию с частотой развития ССО, относительным риском (ОР) развития ССО во всех группах пациентов (высокого, среднего и низкого риска). У пациентов высокого риска по МИЦПМ относительный риск развития ССО был выше в 5,4-6,6 раз ($p < 0,05$), по сравнению с пациентами с низким риском. У пациентов среднего риска на основании МИЦПМ также отмечался более высокий ОР развития ССО: в 4,4 раза выше (95%ДИ 1,45-13,17), чем у пациентов с низким риском.

В результате стратификации пациентов на группы риска на основании значения модифицированного ИЦПМ были построены кривые вероятности возникновения ССО методом Каплана-Майера. Было получено статистически значимое ($p < 0,0001$) различие между группами по времени развития ССО:

- в группе низкого риска со значениями МИЦПМ $\leq -1,25$ вероятность возникновения ССО через 1 год составила 1,5%, через 3 года – 7,5%;
- в группе среднего риска со значениями МИЦПМ в диапазоне от -1,25 до 0,66 - вероятность возникновения ССО через 1 год составила 18,4%, через 3 года – 27,6%;
- в группе высокого риска со значениями МИЦПМ $\geq 0,66$ вероятность возникновения ССО через 1 год составила 28,3%, через 3 года – 40,6%.

Для подтверждения правильности полученных результатов по оценке вероятности возникновения ССО с помощью МИЦПМ и корректности выбранной тактики дальнейшего обследования и лечения в течение 3-х лет после обследования с пациентами/родственниками осуществляли личные или телефонные контакты для учета произошедших ССО. В случае смерти пациента у родственников выяснялись ее причины. Среднее время наблюдения до развития ССО составило 3,2 года. Возникновение ССО наблюдалось у 71 (32,0%) пациентов (60 мужчин и 11 женщин).

Таким образом, использование МИЦПМ дает возможность прогнозировать риск развития ССО у пациентов с ХИБС и выбрать оптимальную тактику лечения и профилактики осложнений без использования высоко информативного, но инвазивного и дорогостоящего метода КАГ. Прогностическая значимость МИЦПМ не зависит от данных ангиографии, что демонстрирует непрямую связь между степенью поражения коронарных артерий и риском возникновения ССО. Так, несмотря на отсутствие гемодинамически значимого атеросклеротического поражения коронарных артерий, риск ССО у пациентов с низкой ФВ ЛЖ вследствие перенесенного инфаркта миокарда, является высоким и прогноз жизни неблагоприятным. Пациенты с ХИБС и низким риском развития ССО на основании значений МИЦПМ имеют благоприятный прогноз заболевания. Пациенты с высоким риском развития ССО по данным МИЦПМ нуждаются в активной профилактике ССО, в том числе за счет реваскуляризации миокарда. Определение категории риска является основой для разработки индивидуального плана лечения пациента с ХИБС. На данный метод оценки риска получен патент на изобретение № 2524417 от 04.06.2014, приоритет от 24.08.2012.

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Оценка точности прогнозирования риска включает анализ всех сердечно-сосудистых событий за период наблюдения (все случаи смерти, сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, всех госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС, выполнения внеплановых процедур реваскуляризации миокарда – ЧКВ,

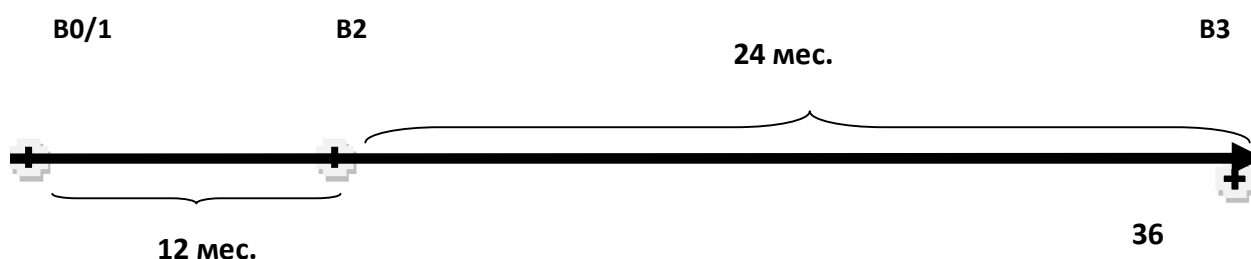
АКШ), произошедших за оцениваемый период времени 12 или 36 месяцев и сравнении частоты их развития в группах высокого, среднего и низкого риска с данными, полученными в результате анализа данных регистра ПРОГНОЗ ИБС.

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

Дизайн: проспективное, контролируемое многоцентровое наблюдение, выполняемое на когорте пациентов со стабильной ИБС (ХИБС).

Общее количество больных составит не менее 500 человек. Для проведения программы будет сформирована когорта пациентов со стабильной ИБС, не имеющих противопоказаний к выполнению пробы с дозированной физической нагрузкой на тредмиле и ЭхоКГ. Количество больных, включенных в клиническую апробацию в каждом лечебном учреждении, ограничено общим количеством больных в программе.

Схема наблюдения



Срок наблюдения 12-36 мес.

- Визит 0/1* (V0/1) – визит включения пациента в программу апробации, сбор жалоб, анамнеза, информации о базовой терапии. Проведение ЭхоКГ и ТТ при отсутствии противопоказаний с отменой антиангинальных препаратов за 1 день в случае диагностической цели проведения ТТ. Расчет МИЦПМ и определение группы риска ССО на основании его результатов. *Визит 0 и 1 могут быть объединены, если пациенту не требуется отмена антиангинальных препаратов перед проведением ТТ.

- Визит 2 (V2) – визит пациента в лечебное учреждение или телефонный контакт с ним или его родственниками через 12 мес. для сбора информации о развитии сердечно-сосудистых осложнений за данный период времени.

- Визит 3 (V3) – визит пациента в лечебное учреждение или телефонный контакт с ним или его родственниками через 36 мес. после проведения обследования для сбора информации о развитии сердечно-сосудистых осложнений за данный период времени.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Описание визитов/телефонных контактов

Визит В 0/1 (отборочный визит) – 0 мес. наблюдения

- Подробное информирование пациента об условиях участия в наблюдательной программе, уточнение контактной информации (контакты родственников обязательны);

- Сбор анамнеза, включая подробный анамнез ИБС: давность и критерии подтверждения диагноза ИБС (СК напряжения I-III ФК, безболевого ишемия миокарда, перенесенный ИМ в анамнезе, процедуры реваскуляризации миокарда в анамнезе, ишемическая кардиомиопатия), факторах риска, сопутствующих заболеваниях.

- Оценка функционального класса стенокардии и ХСН;

- Сбор информации о базовой лекарственной терапии ИБС, принимаемой пациентом на момент визита, а также информации обо всей сопутствующей терапии;

- Клиническое обследование пациента: врачебный осмотр, измерение роста, веса, измерение ЧСС и АД в покое через 5 минут отдыха в положении сидя (для каждого пациента АД измеряется на одной и той же руке в течение всей программы);

- Оценка соответствия пациента критериям отбора/исключения на данном этапе, включая наличие показаний (дифференциальная диагностика ХИБС и ее отдельных форм; определение индивидуальной толерантности к физической нагрузке у пациентов с установленным диагнозом ХИБС и уточнение ФК стенокардии; оценка эффективности предшествующей реваскуляризации; оценка прогноза заболевания) и противопоказания к пробе с ДФН на тредмиле: несинусовый ритм, ОИМ за последние 7-10 дней, нестабильная стенокардия, неконтролируемые на фоне лечения нарушения сердечного ритма, имеющие клинические проявления и/или вызывающие нарушения гемодинамики, активный эндокардит, острый миокардит или перикардит, выраженный аортальный стеноз с клиническими проявлениями, любое некардиологическое заболевание, которое может повлиять на переносимость нагрузки или которое может усугубиться от нагрузки (например, острые инфекции, почечная недостаточность и пр.), острая легочная эмболия или инфаркт легкого, тромбоз нижних конечностей, физическая неспособность выполнить ТТ.

- Проведение ЭхоКГ в В и М – режимах, а также Доплер КГ. Визуализацию структур сердца производят из парастернального и верхушечного доступов по длинной и короткой осям сердца в положении пациента на левом боку. Определяют следующие параметры: систолический и диастолический размеры левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка (см). Вычисляют конечный диастолический и конечный систолический объемы левого желудочка (ЛЖ) в мл, ударный объем (л/мин), % переднезаднего укорочения ЛЖ в систолу (%Δ S,%), а также фракция выброса ЛЖ (ФВ, %) по Тейхольцу и Симпсону при наличии зон гипокинеза миокарда ЛЖ.

- Проведение ТТ на «чистом фоне» или после отмены антиангинальной терапии за сутки до диагностической ТТ, в соответствии с рекомендациями ВНОК при отсутствии противопоказаний. ПДФН проводится на тредмиле пациентам с синусовым ритмом на ЭКГ. Критерии прекращения ТТ - достижение субмаксимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) (75% от максимальной для данного возраста и пола) либо развитие приступа стенокардии средней интенсивности, а также общепринятые признаки, требующие прекращения ТТ. Расчет МИЦПМ и определение группы риска ССО на основании его результатов. Сначала определяется значение интегрального индекса ишемии (ИИ) по формуле: $ИИ=(Т+ЧСС_{max}/100-5\times ВБ)+0,6\times ФВ$, где Т - продолжительность ТТ (мин.), ЧСС_{max} - достигнутая ЧСС при ТТ (уд./мин.), ВБ - выраженность боли в баллах (0/1/2) при субмаксимальной нагрузке во время ТТ, оценивается в баллах в соответствии со шкалой: 0 – отсутствие болевых ощущений, 1 – четко ощущаемая боль, не требующая прекращения физической нагрузки, 2 – боль, требующая прекращения нагрузки или снижения ее темпа; ФВ - ФВ ЛЖ (%); затем с использованием ИИ вычисляется МИЦПМ по формуле:

$$МИЦПМ=0,02\times В-3,79\times П+0,04\times (П-1)\times В+1,02\times ИМ+1,13\times ВБ^2+1,8\times ФК2+2,09\times ФК3+1,42\times ИПН+0,42\times ИПУ$$

где В – возраст (лет); П – пол: 1- мужской, 2 – женский; ИМ - перенесенный ОИМ: 0 – нет, 1 – да; ВБ² – боль, оцениваемая в 2 балла: ставится множитель 2 при развитии во время ТТ боли, требующей прекращения нагрузки или снижения ее темпа, в остальных случаях ставится 0; ФК₂- стенокардия напряжения II ФК в баллах: 0 – нет, 1 – да; ФК₃ – стенокардия напряжения III ФК в баллах: 0 – нет, 1- да; ИПН – переменные для низких значений ИИ - если ИИ менее или равна 1,5, то ИПН равен 1, в остальных случаях ИПН

равен 0; ИПУ – переменные для умеренных значений ИИ - если ИИ составляет от 31,5 до 41,6, включая верхнюю границу диапазона, то ИПУ равно 1, в остальных случаях ИПУ равно 0; При значении МИЦПМ $\leq -1,25$ вероятность возникновения ССО оценивают как низкую, при значении МИЦПМ в диапазоне от -1,25 до 0,66 как среднюю, при значении МИЦПМ $\geq 0,66$ как высокую.

- Назначение даты следующего визита или телефонного контакта ~ через 12 месяцев.

Визит В2– 12 мес. наблюдения (проводится через 12 мес. после визита В1)

- Опрос пациента о динамике состояния, развитии ССО (смерть от ССО, нефатальный ОИМ, нефатальное ОНМК, внеплановые операции реваскуляризации). При нежелании или неспособности пациента прийти на прием данная информация собирается путем телефонного опроса пациента или его родственника с заполнением стандартной анкеты (см приложение).

- Уточнение информации о базовой терапии ИБС и сопутствующей терапии за прошедший срок;

- Клиническое обследование пациента: проведение врачебного осмотра, измерение ЧСС и АД в покое через 5 минут нахождения пациента в положении сидя;

- Назначение даты следующего визита или телефонного контакта ~ через 24 месяца.

Визит В3– 36 мес. наблюдения (проводится через 24 мес. после визита В2)

- Опрос пациента о динамике состояния, развитии ССО (смерть от ССО, нефатальный ОИМ, нефатальное ОНМК, внеплановые операции реваскуляризации). При нежелании или неспособности пациента прийти на прием данная информация собирается путем телефонного опроса пациента или его родственника с заполнением стандартной анкеты (см. приложение).

- Уточнение информации о базовой терапии ИБС и сопутствующей терапии;

- Клиническое обследование пациента: врачебный осмотр, измерение ЧСС и АД;

- Рекомендации по оптимизации лекарственной терапии ИБС согласно клиническим рекомендациям РКО);

Процедуры визитов

Визит	В0/1	В2	В3
Интервалы между визитами/тел.контактами	0	+12 мес.	+24 мес.
Сроки визитов	0	± 1 мес.	± 2 мес.
Сбор жалоб, анамнеза (перенесенный ИМ), определение ФК стенокардии	+	+	+
Физикальный осмотр	+	+	+
Измерение роста, веса, окружности талии	+		
Измерение АД и ЧСС	+	+	+
Выполнение ЭхоКГ	+		
Проведение ТТ	+		
Расчет МИЦПМ	+		
Заполнение опросника по развившимся ССО		+	+

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

Период включения пациентов не более 6 месяцев от момента начала программы. Длительность участия в программе для каждого пациента составит не более 38 недель. Запланировано проведение 3-х визитов или 1-2 визитов и 2-х визитов/телефонных контактов в лечебные учреждения в течение трех лет от начала Программы.

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

Сердечно-сосудистые заболевания

Сердечно-сосудистые заболевания, имеющиеся у пациента на момент включения, должны быть занесены в индивидуальную карту пациента (ИКП) в соответствующую графу. Полученная от пациента или его родственников информация обо всех сердечно-сосудистых заболеваниях, возникших у пациента после включения в Программу наблюдения, или ухудшении их течения, потребовавшее госпитализации или неплановой реваскуляризации, должна быть занесена в форму интервью по телефону, ИКП и амбулаторную карту пациента и они будут рассматриваться как развившиеся сердечно-сосудистые осложнения.

Сопутствующая терапия

Все препараты, получаемые больным на момент включения в Программу, должны быть занесены в карту (ИКП). Любые изменения как в базовой терапии, так и в сопутствующей терапии должны быть соответствующим образом отражены в карте пациента.

Клинические и инструментальные методы

Клинический осмотр выполняется на визитах В0/1, и, если возможно, на визите В2 и В3 в конце Программы, включает в себя физикальный осмотр, измерение веса, кг (взвешивание больных производится без верхней одежды и обуви), АД и ЧСС (выполняются в покое в положении пациента сидя после 5 минут отдыха).

Результаты ЭхоКГ и ТТ с расчетом индекса МИЦПМ с визита 0/1 должны быть занесены в ИКП и амбулаторную карту пациента.

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

13. Критерии включения пациентов

Критерии включения

- Мужчины и женщины с диагнозом хроническая ИБС без признаков нестабильности (ОИМ, ОКС, прогрессирующая стенокардия) в возрасте от 18 лет и старше, пришедшие на прием в поликлинику или находящиеся на обследовании и/или лечении в стационаре, которым не противопоказано проведение пробы с дозированной физ. нагрузкой на тредмиле с целью дифференциальная диагностика ХИБС и ее отдельных форм; определения индивидуальной ТФН у пациентов с установленным диагнозом ХИБС и уточнение ФК стенокардии; оценки эффективности предшествующей реваскуляризации; оценки прогноза заболевания.
- Критерии подтвержденного диагноза хронической ИБС:
- Стабильная стенокардия напряжения I-III ф.кл. Стабильная стенокардия определяется как наличие типичной загрудинной боли, возникающей при нагрузке, при отсутствии стенокардии в покое или нарастания ее частоты и тяжести в течение одного месяца, предшествующего отбору в Программу. Клиническая стабильность оценивается при непосредственном опросе пациента. Тяжесть стенокардии определяется по классификации Канадского Кардиологического Общества.
- Наличие документированного в амбулаторной карте пациента перенесенного инфаркта миокарда давностью не менее 3 мес.;

- Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с постановкой стента или без в анамнезе;
- Аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в анамнезе;
- Коронарная ангиография, выявившая значительный стеноз (стеноз более 50% в проксимальном отделе хотя бы одной крупной коронарной артерии);
- ЭКГ-признаки (патологические зубцы Q) с соответствующими им нарушениями кинетики стенок при ЭхоКГ при отсутствии документально подтвержденных ОИМ, АКШ, КАГ или ЧКВ;
- Положительные результаты сцинтиграфии, демонстрирующие индуцированную нагрузкой обратимую ишемию (развитие транзиторного перфузионного дефекта);
- Положительные результаты стресс-эхокардиографии, демонстрирующие нарушение движения стенок миокарда при отсутствии нормального повышения фракции выброса левого желудочка при нагрузке;
- Положительные результаты пробы с физической нагрузкой: развитие типичного для пациента приступа стенокардии, сопровождавшегося обратимой депрессией сегмента ST > 1.0 mm ишемического типа в двух или трех отведениях ЭКГ при низком или среднем уровне физической нагрузки.

14. Критерии невключения пациентов

(в соответствии с методическими рекомендациями по проведению проб с физической нагрузкой) [20]

- ОИМ (за последние 7-10 дней),
- нестабильная стенокардия,
- Стенокардия IV ФК
- неконтролируемые на фоне лечения нарушения сердечного ритма, имеющие клинические проявления и/или вызывающие нарушения гемодинамики,
- активный эндокардит,
- острый миокардит или перикардит,
- выраженный аортальный стеноз с клиническими проявлениями,
- любое некардиологическое заболевание, которое может повлиять на переносимость нагрузки или которое может усугубиться от нагрузки (например, острые инфекции, почечная недостаточность и пр.),
- острая легочная эмболия или инфаркт легкого,
- тромбоз вен нижних конечностей,
- физическая неспособность выполнить ТТ.

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

Участие в Программе может быть прекращено по следующим причинам:

- отказ пациента от дальнейшего наблюдения в данной программе.
- утрата контакта с больным или его родственниками с невозможностью получения информации о развитии ССО.

Развитие случаев сердечно-сосудистых событий (за исключением сердечно-сосудистой смерти) или отказ прийти на контрольный визит по любым причинам не являются причинами исключения пациента из исследования. Оценка статуса пациента и наблюдение за пациентом будет продолжено в форме телефонных контактов вплоть до окончания самого исследования.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Медицинская помощь в рамках клинической апробации (в амбулаторных условиях)

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Кардиология, медицинские осмотры (предварительные, периодические), функциональная диагностика.

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

Протокол не предусматривает назначения каких либо лекарственных препаратов в дополнение к базовой терапии, назначаемой лечащим врачом ЛПУ, в котором проходит апробация метода.

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

перечень используемых биологических материалов – не используются;

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека – не используются;

иное – не используются.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности

Частота развития сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, всех госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС, выполнения внеплановых процедур по реваскуляризации миокарда – ЧКВ, АКШ),

20. Перечень критериев дополнительной ценности

См. п 19

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

Через 1 и 3 года после проведенного обследования будут учтены все случаи сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, всех госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС, выполнения внеплановых процедур по реваскуляризации миокарда – ЧКВ, АКШ), и проведено сравнение частоты их развития в группах высокого, среднего и низкого риска развития ССО, определенного на основании расчета МИЦПМ.

VIII. Статистика

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

Оценку данных планируется проводить с помощью пакета анализа данных SAS в версии 6.12 (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для каждого показателя, измеряемого в количественной шкале, будет определяться среднее значение, стандартная ошибка, среднеквадратичное отклонение, интервал вариации (минимум и максимум). Категорийные показатели будут обрабатываться при помощи кросс-табуляции с применением асимптотического χ^2 Вальда или точного критерия Фишера. Достоверными будут считаться различия при $p \leq 0,05$. Частота и сроки развития ССО будут проанализированы для групп высокого, среднего и низкого риска, сформированных на

основании данных МИЦПМ, с помощью процедур анализа выживаемости по методу Каплана-Мейера.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования

Общее количество больных по окончании Программы предположительно составит не менее 500 человек. Для проведения программы будет сформирована когорта пациентов со стабильной ИБС, не имеющих противопоказаний к проведению ТТ и ЭхоКГ. Количество больных включенных в исследование в каждом лечебном учреждении будет ограничено общим количеством больных в программе (конкурентный набор).

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов 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, а так же 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:

- оплата труда основного персонала;
- начисления на оплату труда основного персонала;
- затраты на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества (в т.ч. затраты на арендные платежи), потребляемых 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:

- оплата труда общеучрежденческого персонала;
- начисления на оплату труда общеучрежденческого 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 для текущих хозяйственных целей, на канцелярские товары, инвентарь и оплату услуг, включая затраты на текущий ремонт и т.д.);
- затраты на командировки и служебные разъезды;
- затраты на прочие общехозяйственные нужды.

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

Состав затрат	Стоимость 1 ой услуги, (руб.)	Затраты на услуги, (руб.)	Количество услуг, (шт.)
Тредмил	1 900	1 900	1
Консультация врача-кардиолога	750	3000	4
Эхо КГ	1 900	1 900	1
ЭКГ	700	700	1
Расчет МИЦПМ	2300	2300	1
ИТОГО:			9 800

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

Амбулаторное наблюдение включает в себя: консультации специалистов 4 шт. и диагностические исследования.

Требуется закупка оборудования на сумму 5281500 руб.

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	2 776
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 протоколу клинической апробации	4 900
Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	450

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)	1 674
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	694
Итого:	9 800

По предварительному расчету нормативов финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет 4 900 000 руб. Планируемое количество случаев апробации – 500, в том числе, в 2015 г. – 100, в 2016 г. – 250, в 2017 г. – 150.

Прямые расходы:

- затраты на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества (в т.ч. затраты на арендные платежи), потребляемых в процессе проведения клинической апробации (медикаменты, перевязочные средства, продукты питания, медицинские расходные материалы и др.) – 2 450 000 руб.

Директор ФГБУ «ГНИЦПМ»
Минздрава России

Бойцов С.А.

« _____ » _____ 2015 г.