

2016-19-16

## Протокол клинической апробации метода лечения

Идентификационный № \_\_\_\_\_  
Дата \_\_\_\_\_

### I. Паспортная часть

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

«Клиническая апробация метода модуляции сердечной сократимости для лечения хронической сердечной недостаточности».

**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 «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

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

Заместитель генерального директора по научно-лечебной работе, д.м.н., профессор Карпенко М.А.

Заместитель генерального директора по научной работе, д.м.н., профессор Конради А.О.

### II. Обоснование клинической апробации метода

#### 4. Аннотация метода.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является исходом практически любой приобретенной или врожденной сердечной патологии. Лечение ХСН - крайне актуальный и в настоящее время не решенный вопрос. Наряду с прогрессом технологий лечения и успехами фармакологической терапии, остается большое количество пациентов, соматическое состояние которых улучшить не удастся.

Среди инструментальных методов лечения можно отметить имплантацию кардиовертеров-дефибрилляторов, которые способны предупреждать развитие внезапной сердечной аритмической смерти, не влияя на течение хронической сердечной недостаточности. Использование ресинхронизирующих систем показано только пациентам с электрической (полная блокада левой ножки пучка Гиса) диссинхронией миокарда. Суть метода ресинхронизации заключается в восстановлении синхронности сокращения различных сегментов миокарда, без влияния на сократимость. При этом хорошо известно, что 2/3 пациентов с сердечной недостаточностью имеют узкий комплекс QRS и не являются кандидатами для имплантации ресинхронизаторов. При этом порядка 20% пациентов не имеют клинического улучшения после имплантации (являются нереспондерами).

Таким образом, внедрение в клиническую практику других перспективных методов лечения хронической сердечной недостаточности является крайне актуальной задачей. Это позволит повысить качество жизни и прогноз пациентов с сердечной недостаточностью, снизить затраты здравоохранения и социальных служб на медицинское и социальное обеспечение данной категории населения.

Предлагаемый метод лечения заключается в имплантации электрокардиостимулирующего устройства в подключичную область, с подключенными к нему тремя электродами. Один из электродов имплантируется в правое предсердие, два – в межжелудочковую перегородку со стороны правого желудочка. Аппарат распознает нормальные синусовые сокращения сердца и подает высокоэнергетичный электрический

стимул на область межжелудочковой перегородки в абсолютный рефрактерный период желудочков. Данный стимул не приводит к внеочередной электрической активации миокарда и не влияет на частоту сердечных сокращений. Механизм действия стимуляции данного типа заключается во влиянии на активность ключевых регуляторных белков ионных каналов (в основном кальциевых), что приводит к нормализации перемещения кальция в кардиомиоцитах, их доставку к актино-миозиновой АТФ-азе и усилению мышечного сокращения. В отдаленном периоде терапии выявлено усиление репликации матричной РНК регуляторных белков, улучшение электромеханического сопряжения во всех участках миокарда, а так же развитие обратного ремоделирования сердца и повышение фракции выброса левого желудочка.

Еще одним из механизмов действия данного устройства является воздействие на вегетативную нервную систему. Стимуляция обильно иннервированной области – межжелудочковой перегородки приводит к усилению афферентной симпатической иннервации, и как следствие снижение центральной нервной системой эфферентного симпатического тонуса и повышению парасимпатического. А это, как известно, прерывает порочный круг симпатической гиперактивации, усугубляющий течение ХСН.

Эффективность и безопасность данного метода лечения была подтверждена в ряде экспериментальных и клинических работ. Кроме того, проведены три рандомизированных клинических исследования, включившие 642 пациента с систолической сердечной недостаточностью. В результате получено, что при данном методе лечения статистически достоверно снижается класс сердечной недостаточности, увеличивается фракция выброса левого желудочка, увеличивается толерантность к физической нагрузке, повышается качество жизни пациентов. Влияние модуляции сердечной сократимости на общую смертность в настоящее время не известно. Однако, в небольшом рандомизированном исследовании FIX-HF-5(1), включившем 50 человек, продемонстрирована тенденция к снижению суммарной конечной точки (госпитализация + смертность) в группе лечения.

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

**Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)** является одним из самых тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы.

В Российской Федерации распространенность в популяции ХСН I–IV ФК составляет 7% случаев (7,9 млн. человек). Клинически выраженная ХСН (II–IV ФК) имеет место у 4,5% населения (5,1 млн. человек). Распространенность терминальной ХСН (III–IV ФК) достигает 2,1% случаев (2,4 млн. человек). Распространенность ХСН с возрастом значительно увеличивается, так в возрастной группе от 20 до 29 лет составляет около 0,3% случаев, а в возрасте >90 лет ХСН встречается почти в 70% случаев. Более 65% больных ХСН находятся в возрастной группе от 60 до 80 лет [Беленков Ю.Н. и соавт. Журнал Сердечная Недостаточность 2003; Агеев Ф.Т., и соавт. Журнал Сердечная Недостаточность 2004; Агеев Ф.Т. и соавт. Журнал Сердечная Недостаточность 2006]. В результате 10-летнего наблюдения за популяцией обнаружено, что распространенность ХСН в популяции растет в среднем на 1,2 человека на 1000 населения в год за счет более высокой заболеваемости ХСН мужчин в возрастной группе от 40 до 59 лет и женщин в возрастной группе от 70 до 89 лет.

На лечение ХСН в России тратится от 55 до 295 млрд рублей в год, а расходы на госпитализацию по поводу обострений ХСН достигают 184,7 млрд рублей [Мареев В.Ю. и соавт. Журнал Сердечная Недостаточность 2013]. В свою очередь, в 2009 году, по оценкам прямых и косвенных затрат на лечение пациентов с сердечной недостаточностью в Соединенных Штатах, было затрачено более чем 37 миллиарда долларов [Bogaev RC. *Tex Heart Inst. J.* 2010]. В США средняя продолжительность пребывания пациентов в стационаре длится около 5,8 дней. При этом около 25% пациентов с сердечной недостаточностью госпитализируются повторно течение 30 дней, что значительно увеличивает административные и финансовые затраты. Разработка методов лечения,

направленных на повышение качества жизни, улучшение выживаемости, снижение кумулятивной стоимости лечения пациентов с ХСН, является более чем востребованной.

Внедрение нового метода лечения ХСН, предназначенного для пациентов, не имеющих показаний к ресинхронизирующей терапии, или с недостаточным эффектом кардиоресинхронизации, позволит значительно улучшить клиническое состояние пациентов, уменьшить затраты, связанные с госпитализациями.

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

Метод модуляции сердечной сократимости является принципиально новым методом лечения ХСН. В настоящее время это единственный метод лечения, способный повысить механическую сократимость миокарда.

К его основным преимуществам можно отнести следующие: сравнительная простота применения (методика соответствует таковой при имплантации кардиостимулятора), аппарат имеет встроенный аккумулятор, который индукционно еженедельно подзаряжается самим пациентом индивидуальным зарядным устройством.

Аппарат не взаимодействует с другими имплантированными устройствами и может с успехом применяться, в том числе, у больных с имплантированными кардиовертерами-дефибрилляторами.

#### **7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков для пациентов исследования, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений:**

Как и любая другая хирургическая процедура, имплантация устройства модуляции сократимости сопряжена с определенным риском. Осложнения вследствие имплантации, описанные в литературе, включают, помимо всего прочего, вызванные устройством аритмии, инфекции, некроз кожи, смещение устройства, формирование гематом, серомы и гистотоксические реакции.

Установка высокого уровня чувствительности, т.е. менее 2 мВ, может увеличить подверженность устройства электромагнитным помехам, которые могут, как препятствовать подаче сигналов, так и провоцировать ее.

Острые и хронические осложнения, описанные в литературе, включают, помимо всего прочего, изломы электродов, смещение электродов, перфорацию предсердий или желудочков, а также, в редких случаях, тампонаду сердца. Перфорация стенки желудочка может привести к прямой стимуляции диафрагмального нерва.

В очень редких случаях (<1%) установка трансвенозных электродов может привести к венозному тромбозу и последующему синдрому верхней полой вены.

При развитии любого из известных или непредвиденных осложнений возможно, что может возникнуть необходимость в применении дополнительных методов обследования и/или лечения.

#### **8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор):**

1. Liu Ming, Fang Fang, Luo Xiu Xia, et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study // *Int. J. Cardiol.* - 2016; 21826.

Импакт-фактор журнала: 4,036

2. Tschöpe C, V Linthout S, Spillmann F, et al. Cardiac contractility modulation signals improve exercise intolerance and maladaptive regulation of cardiac key proteins for systolic and diastolic function in HfrEF // *Int. J. Cardiol.* - 2016. - 203 (2016)1061-1066.

Импакт-фактор журнала: 4,036

3. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients // *Int. J. Cardiol.* - 2015. - 183:76-81.

Импакт-фактор журнала: 4,036

4. Röger S, Michels J, Heggemann F, et al. Long term impact of cardiac contractility

modulation on QRS duration // J. Electrocardiol. - 2014. - 47(6):936-40.

Импакт-фактор журнала: 1,361

5. Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: an individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials // Int. J. Cardiol. - 2014. - 175(2):352-357.

Импакт-фактор журнала: 4,036

6. Kuck KH, Bordachar P, Borggrefe M, et al. New devices in heart failure: an European Heart Rhythm Association report: developed by the European Heart Rhythm Association; endorsed by the Heart Failure Association // Europace. - 2014. - 16(1):109-128.

Импакт-фактор журнала: 3,670

7. Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure // Nat. Rev. Cardiol. - 2013. - 10(10):584-598.

Импакт-фактор журнала: 9,183

8. Borggrefe M, Burkhoff D. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure // Eur. J. Heart Fail. - 2012. - 14(7):703-712.

Импакт-фактор журнала: 6,526

9. Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, et al. Subgroup analysis of a randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure // J. Card. Fail. - 2011. - 17(9):710-717.

Импакт-фактор журнала: 3,051

10. Yu CM, Chan JY, Zhang Q, et al. Impact of cardiac contractility modulation on left ventricular global and regional function and remodeling // JACC Cardiovasc Imaging. - 2009. - 2(12):1341-1349.

Импакт-фактор журнала: 7,188

11. Butter C, Rastogi S, Minden HH, Meyhöfer J, Burkhoff D, Sabbah HN. Cardiac contractility modulation electrical signals improve myocardial gene expression in patients with heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. - 2008. - 51(18):1784-1789.

Импакт-фактор журнала: 16,503

12. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure // Eur. Heart J. - 2008. - 29(8):1019-1028.

Импакт-фактор журнала: 15,203

### **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и нормативными требованиями.

## **III. Цели и задачи клинической апробации**

### **10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.**

**Цель:** повысить эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), рефрактерной к стандартной терапии.

#### **Задачи:**

1. Оценить безопасность имплантации системы модуляции сердечной сократимости пациентов с сердечной недостаточностью.

2. Оценить эффективность кардиомодулирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

## **IV. Дизайн клинической апробации**

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

В настоящее время проведены и опубликованы как одноцентровые, так и многоцентровые, в том числе рандомизированные исследования. В исследованиях, включавших биопсию миокарда до и после включения кардиомодулирующей терапии, было показано фосфорилирование ключевых регуляторных белков кальциевых каналов (фосфоламбанов) и переход их в активное состояние, в дальнейшем отмечено увеличение матричной РНК фосфоламбанов. Одноцентровые длительные исследования, изучавшие длительность комплекса QRS на фоне кардиомодулирующей терапии подтвердили отсутствие уширения комплекса QRS у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью. Рандомизированные исследования, включавшие в том числе перекрестный дизайн, выявили достоверное улучшение клинического течения систолической сердечной недостаточности. Было выявлено улучшение функционального класса сердечной недостаточности, повышение фракции выброса левого желудочка, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни.

## 12. Описание дизайна клинической апробации

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

**Основные исследуемые параметры:** осложнения, связанные с применением апробационного метода лечения, фракция выброса левого желудочка, функциональный класс сердечной недостаточности, пиковое потребление кислорода при кардиореспираторном тесте.

**Дополнительные исследуемые параметры:**

- изменение проходимой дистанции при тесте 6-минутной ходьбы;
- изменение качества жизни пациентов по данным опросников (KCCQ и EQ-5D);
- количество и дозировки принимаемых лекарственных препаратов;
- изменение лабораторного показателя NT-proBNP.

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

Пациенты будут включаться в исследование после подписания информированного согласия. Наблюдение за пациентами продолжается 1 год. Исследование будет включать в себя 2 амбулаторных этапа (скрининг и послеоперационное наблюдение) и 1 стационарный этап (имплантация системы для модуляции сердечной сократимости, настройка и контроль параметров стимуляции).



Рисунок 1. Графическое представление дизайна исследования.

Таблица 1. Сводная таблица обследований пациента.

Обследования	Скрининг (-45...-1 день)	Имплантация кардиомодулирующей системы (День 0)	Дни 1-5	День 30	3 мес	6 мес	12 мес
Визит в медучреждение	X	X	X	X	X	X	X
Форма информированного согласия пациента	X						
ФК ХСН	X			X	X	X	X
ТШХ	X				X	X	X
Артериальное давление («офисное») сидя	X	X	X	X	X	X	X
Артериальное давление в ортостазе	X		X	X	X	X	X
ЭКГ	X	X	X	X	X	X	X
Холтеровское мониторирование сердечного ритма (ХМ-ЭКГ)	X					X	X
ЭХО-КГ*	X					X	X
Кардиореспираторный тест	X***					X	X
Имплантация кардиомодулирующей системы		X					
Клинический анализ крови	X		X	X	X	X	X
Креатинин, калий, натрий плазмы крови	X			X	X	X	X
Скорость клубочковой фильтрации**	X			X		X	X
АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза плазмы крови	X					X	X
Общий анализ мочи	X		X			X	X
Опросник качества жизни KCCQ, Опросник здоровья EQ-5D	X			X	X	X	X
Медикаментозная терапия	X	X	X	X	X	X	X
NT-pro-BNP	X					X	X

День 0 = день имплантации системы для стимуляции спинного мозга

Указанные временные параметры (дни)  $\pm 4$  дня.

ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой;

EQ-5D – опросник по здоровью ассоциации EuroQol;

КССQ – Канзасский опросник качества жизни (The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).

\* Если день проведения ЭХОКГ совпадает с днем проведения ТШХ и/или КРТ, то исследование (ЭХОКГ) должно быть проведено до нагрузочных проб

\*\*определяется расчетным методом по формуле MDRD.

\*\*\*тест выполняется дважды (анализ воспроизводимости)

### **12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.**

Имплантация системы проводится в рентгеноперационной в положении пациента лежа на спине. В подключичной области выполняется местная анестезия раствором анестетика. После разреза кожи электроды последовательно вводятся через подключичную вену пункционно. Часть электродов может быть введена через v. Cefalicae путем венесекции. Предсердный электрод устанавливается в области ушка правого предсердия или свободной стенки правого предсердия. С помощью наружного анализатора тестируется сопротивление электрода, чувствительность к предсердному сигналу, порог стимуляции. Желудочковые электроды имплантируются в область межжелудочковой перегородки. Расстояние между электродами должно быть не менее 2 см. С помощью наружного анализатора тестируется сопротивление электродов, чувствительность к собственному желудочковому сигналу, порог стимуляции. Электроды фиксируются. С помощью стерильного кабеля тестируется нанесение тестовым устройством кардиомодулирующих стимулов, отсутствие субъективной чувствительности пациента. При удовлетворительных результатах тестирования электроды подсоединяются к соответствующим портам стимулятора. В сформированное под подкожной жировой клетчаткой (в отдельных случаях под мышцей) ложе вводится устройство. Послойно ушивается ложе аппарата, подкожная жировая клетчатка, кожа. Накладывается асептическая повязка.

Настройка параметров стимуляции проводится интраоперационно, а также в течение последующих 1-5 дней.

На стационарном этапе проводится инструктаж пациента по использованию зарядного устройства для стимулятора. Индивидуальное зарядное устройство выдается пациенту на руки вместе с инструкцией по применению.

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

Наблюдение за всеми пациентами продолжается 1 год. После завершения апробации дополнительное наблюдение за пациентами будет осуществляться до 3 лет.

Пациенты обследуются и наблюдаются амбулаторно; госпитализация проводится для имплантации кардиомодулирующей системы. Период госпитализации рассчитан на 7 дней.

Планируемое количество пациентов — 150: в 2016 г. - 50 человек, в 2017 г. - 100 человек.

**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 п. 12.1 настоящего протокола клинической апробации.**

- демографические данные (пол, возраст);
- перечень заболеваний;
- биохимические показатели крови и мочи;
- дистанция, пройденная при тесте с шестиминутной ходьбой;
- пиковое потребление кислорода при кардиореспираторном тесте; работа, выполненная при кардиореспираторном тесте;
- структура и функция сердца при трансторакальной эхо-кардиографии;
- показатели качества жизни по данным КССQ, EQ-5D;
- показатели артериального давления при «офисном» измерении сидя и стоя;

- уровень креатинина плазмы, скорость клубочковой фильтрации;
- уровень предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP);
- нарушения ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ и АД;
- наименования и дозировки принимаемых лекарственных препаратов.

#### **V. Отбор и включение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации**

Скрининг на участие в исследовании могут проходить пациенты с ХСН 2-3 ф.к.

##### **13. Критерии включения пациентов.**

1. Пациенты с хронической сердечной недостаточностью II-III ф.к. (NYHA),
2. Возраст  $\geq 18$  лет,
3. ФВ ЛЖ  $\leq 40\%$ ,
4. Оптимальная терапия в соответствии с текущими рекомендациями,
5. Стабильное состояние  $\geq 30$  дней,
6. Стабильная терапия ХСН  $\geq 30$  дней.
7. Пациент, подписавший форму информированного согласия, способный и готовый выполнять требования протокола, включая все исследования исходного уровня и последующего наблюдения.

##### **14. Критерии невключения пациентов.**

1. Постоянная форма фибрилляции предсердий;
2. 100% VVI стимуляция;
3.  $>10$  тыс желудочковых экстрасистол в сутки;
4. Острые заболевания (в настоящее время), либо наличие системной инфекции, либо сепсис, которые, по мнению исследователя, могут отрицательно сказаться на безопасности и / или эффективности лечения участника данного исследования;
5. Обратимые причины ХСН, например, заболевания щитовидной железы, острая алкогольная интоксикация, недавнее крупное хирургическое вмешательство или травма;
6. Недавние сердечные события, включая инфаркт миокарда, чрескожное коронарное вмешательство, либо операция на сердце (протезирование или реконструкция клапанов сердца; коронарное шунтирование) в течение предыдущих 3 месяцев;
7. Декомпенсация сердечной недостаточности;
8. Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
9. Стенокардия IV ф.к. или сердечная недостаточность IV ф.к. (NYHA);
10. Механический протез трикуспидального клапана;
11. Медицинские состояния, ограничивающие ожидаемое выживание до  $< 1$  года;
12. Беременность.

##### **15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода):**

Исследователь может вывести пациента из исследования по любой из следующих причин:

- пациент больше не соответствует критериям включения;
- в интересах пациента выйти из исследования;
- пациент хочет выйти из исследования;
- у пациента обнаружено сопутствующее заболевание;
- пациент не следует указаниям исследователя;
- возникла ситуация, которая, по мнению исследователя, может угрожать целостности исследования.

Перед включением в исследование пациенту будет сообщено о том, что он имеет право выйти из исследования в любое время и по любой причине и что такое его решение никак не повлияет на его последующее лечение у его врача и в медицинском учреждении.

В случае, если пациент исключается из исследования, все данные, которые были собраны до этого момента будут использованы в анализе результатов исследования.



Последующее наблюдение пациентов, исключенных из исследования, будет проводиться в таком же объеме и режиме, которое требуется для ведения пациентов в соответствии с международными и национальными рекомендациями и протоколами.

## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

### 16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид помощи — медицинская помощь в рамках клинической апробации; условия — стационарно, форма — плановая.

### 17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень услуг в соответствии приказом Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 N 1664н (ред. от 10.12.2014) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

Койко-дни: 5. Нахождение в отделении реанимации: 1 день.

Медицинская помощь в расчете на 1 пациента		
Код	Наименование медицинской услуги	Количество
B01.015.001	Осмотр врача-кардиолога первичный	1
B01.015.002	Осмотр врача-кардиолога повторный	4
	Статистическая обработка данных	1
	Ведение индивидуальной регистрационной карты	1
	Анестезиологическое пособие	1
	Имплантация системы кардиомодулирующей терапии	1
Лабораторные методы исследования		
Нет	Биохимический показатель крови: Натриуретического гормона (B-типа) N-концевой пропептид (NT-pro-BNP)	3
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1
A09.05.020	Биохимический показатель крови: креатинин	5
A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита C (Hepatitis C virus) в крови	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита B (HbsAg Hepatitis B virus) в крови	1
A26.06.048	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
A26.06.049	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
B03.016.006	Анализ мочи общий	4
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	3
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	3
A09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	3
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	3
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	6
Инструментальные методы исследования		

A05.10.006	Регистрация ЭКГ покоя	7
A23.23.001	Подбор оптимальных параметров кардиостимуляции	8
A12.10.005	Кардиореспираторный тест	4
A04.10.002	Трансторакальная эхо-кардиография	3
<b>Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения</b>		
B01.003.004	Анестезиологическое пособие	1
нет	Имплантация системы кардиомодулирующей терапии	1

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

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	ССД)	СКД
A12CX	Другие минеральные вещества		0,7			
		Калия и магния аспарагинат		мл	1500	2900
B01AA	Антагонисты витамина К		0,4			
		Варфарин		мг	7,5	29
B01AB	Группа гепарина		0,7			
		Гепарин натрия		ЕД	15000	32400
		Эноксапарин натрия		мг	40	87
B05AA	Кровезаменители и препараты плазмы крови		0,05			
		Альбумин человека		мл	200	200
B05XA	Растворы электролитов		0,91			
		Натрия хлорид		мл	200	387
		Калия хлорид		мг	200	200
C01AA	Гликозиды наперстянки		0,35			
		Дигоксин		мг	0,25	0,945
		Дигоксин		мг	1,5	2,0
C01BD	Антиаритмические препараты, класс III		0,1			

		Амиодарон		мг	400	1500
C01CA	Адренергические и дофаминергические средства		0,26			
		Добутамин		мг	250	250
		Допамин		мг	200	200
		Фенилэфрин		мг	3	3
		Эпинефрин		мг	0,5	4
C01CX	Другие кардиотонические средства		0,1			
		Левосимендан		мг	12,5	12,5
C01DA	Органические нитраты		0,1			
		Нитроглицерин		мг	20	40
C03AA	Тиазиды		0,2			
		Гидрохлоротиазид		мг	50	200
C03CA	Сульфонамиды		1			
		Торасемид		мг	20	75
		Фуросемид		мг	80	250
C03DA	Антагонисты альдостерона		0,8			
		Спиронолактон		мг	100	380
		Эплеренон		мг	50	200
C07AA	Неселективные бета-адреноблокаторы		0,1			
		Соталол		мг	160	600
C07AB	Селективные бета-адреноблокаторы		0,6			
		Бисопролол		мг	5	20
		Метопролол		мг	50	200
C07AG	Альфа- и бета-адреноблокаторы		0,3			
		Карведилол		мг	37,5	150
C09AA	Ингибиторы АПФ		0,8			
		Каптоприл		мг	75	300
		Лизиноприл		мг	10	40
		Эналаприл		мг	10	40

C09CA	Антагонисты ангиотензина II		0,15			
		Кандесартан		мг	16	60
		Лозартан		мг	50	200
H02AB	Глюкокортикоиды		0,05			
		Преднизолон		мг	30	120
N02AA	Алкалоиды опия		0,01			
		Морфин		мг	10	6
N02BA	Салициловая кислота и ее производные		0,6			
		Ацетилсалициловая кислота		мг	100	380
S01EC	Ингибиторы карбоангидразы		0,2			
		Ацетазоламид		мг	750	6000

**наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;**

Наименование вида лечебного питания	Усредненный показатель частоты предоставления	Количество
Основной вариант стандартной диеты	0,8	5
Вариант диеты с повышенным количеством белка (высокобелковая диета (т))	0,2	5

**перечень используемых биологических материалов:**  
не применимо.

**наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:**

Наименование вида медицинского изделия	Количество
Электроды имплантируемые для кардиостимуляции: предсердный биполярный с активной фиксацией, стандарт коннектора IS-1	1
Электроды имплантируемые для кардиостимуляции: желудочковый биполярный с активной фиксацией, стандарт коннектора IS-1, для длительной высокоэнергетичной кардиостимуляции (необходимое условие: электрод проходил тестирование на совместимость с системой кардиомодулирующей терапии)	2
Имплантируемый стимулятор для кардиомодулирующей терапии	1

## **VII. Оценка эффективности**

### **19. Перечень показателей эффективности.**

- уменьшение функционального класса сердечной недостаточности на 1 класс или более;
- увеличение фракции выброса;
- увеличение пикового потребления кислорода 10% и более; улучшение фракции выброса левого желудочка (на 5% и более);
- улучшение качества жизни (по данным опросников KCCQ и EQ-5D);
- увеличение дистанции 6-минутной ходьбы;
- снижение уровня NT-proBNP.

### **20. Перечень критериев дополнительной ценности.**

Критерии безопасности:

Возникновение периоперационных осложнений, связанных с имплантацией системы. Наличие отсроченных осложнений.

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

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Анализ эффективности будет проводиться через 6 и 12 месяцев после имплантации и активации устройства для кардиомодуляции.

## **VIII. Статистика**

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

Переменные будут выражаться как среднее  $\pm$  стандартное отклонение и сравниваться с помощью Т-теста, если их распределение существенно не отклоняется от нормального распределения (будет проводиться проверка с помощью теста Колмогорова-Смирнова). Если будет обнаружено значительное отклонение от нормального распределения, непрерывные переменные будут выражаться как медиана с указанием межквартильных интервалов и сравниваться с помощью непараметрических критериев (тесты Манна-Уитни и точный критерий Фишера). Категориальные переменные будут выражаться в процентах и абсолютных значениях. Средневзвешенные проценты будут предоставлять средние значения параметров, представляемых в процентах. Двустороннее  $p < 0,05$  будет обозначать статистически достоверное различие (доверительный интервал 0.95). Анализ будет проводиться с использованием программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

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

Планируется включение 150 пациентов. Данная клиническая апробация проводится для оценки роли кардиомодулирующей терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. По результатам данной апробации будет рассчитан объем необходимой выборки для последующих исследований.

В 2016 году планируется провести имплантацию у 50 пациентов с оценкой параметров эффективности через 12 месяцев. В 2017 году планируется провести имплантацию у 100 пациентов с оценкой параметров эффективности через 12 месяцев.

## **IX. Объем финансовых затрат**

### **24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.**

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт и электронных регистров, работа по дополнительному времени обследования и анкетирования пациентов, включая телефонные контакты, для сбора и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др., затрат на предоперационное обследование пациента и подготовку к хирургическому лечению, стоимости оперативного вмешательства, анестезиологического обеспечения, медикаментов и расходных материалов, затрат на заработную плату сотрудников, непосредственно принимающих участие в лечении пациента и также оплату труда сотрудников общеклинического персонала и административно-управленческого аппарата.

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

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента 1934221 рублей.

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	100000,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	1797836,00
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	-
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, транспорт, связь, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	36385,00
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	29800,00
<b>ИТОГО:</b>	<b>1934221,00</b>

В протокол будет включено 150 пациентов.  
2016г. - 50 пациентов, стоимость 96 711 050,00 рублей,  
2017г. - 100 пациентов, стоимость 193 422 100,00 рублей.  
Общая стоимость протокола за 2016-2017 гг. - 290 133 150,00 рублей.

Заместитель генерального директора  
по научно-лечебной работе



М.А. Карпенко

## ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТА В РАМКАХ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ МЕТОДА

«Клиническая апробация метода модуляции сердечной сократимости для лечения  
хронической сердечной недостаточности»

### 1. Демографические данные

Пол:

Возраст:

Вес:

Рост:

Диагноз:

Медикаментозная терапия и дозировки:

Имплантированные устройства:

### 2. Информированное согласие

Критерии включения/исключения подтверждены

Да                      Нет  
Да                      Нет

### 3. Проводимые диагностические и лечебные процедуры: 50 человек

Параметры	Примеч.
Визит – 1 (амбулаторно) – скрининг	
Жалобы	
Состояние	
Наличие отеков	
Опросник качества жизни КССQ, Опросник здоровья EQ-5D	Количественные значения показателей
Функциональный класс сердечной недостаточности	Значение по шкале NYHA
Тест с шестиминутной ходьбой	метров
Кардиореспираторный тест	Количественные значения показателей
Регистрация ЭКГ покоя	Ритм, частота, ширина QRS, длительность QT-интервала
Суточное мониторирование ЭКГ	Основной ритм; средние и экстремумные показатели частоты сердечного ритма; количество и тип желудочковых аритмий.
Трансторакальная эхо-кардиография	ФВ ЛЖ %, КДО ЛЖ. КСО ЛЖ, МН (степень), ТК (степень)
Артериальное давление сидя	Количественные значения показателей
Артериальное давление в ортостазе	Количественные значения показателей
Общий (клинический) анализ крови развернутый	Количественные значения показателей
Биохимический показатель крови: креатинин	Количественные значения показателей



Скорость клубочковой фильтрации (по MDRD)	Количественные значения показателей
Биохимический показатель крови: Натриуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид (NT-pro-BNP)	Количественные значения показателей
Анализ мочи общий	Количественные значения показателей
Исследование уровня глюкозы в крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня билирубина в крови глюкоза плазмы крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня глюкозы в крови	Количественные значения показателей
Медикаментозная терапия	Наименование и дозы препаратов
<b>Визит – 2 (стационарно: имплантация кардиомодулирующей системы) – дни 0-5</b>	
Жалобы	
Состояние	
Наличие отеков	
Артериальное давление сидя	Количественные значения показателей
Имплантация кардиомодулирующей системы	Показатели гемодинамики во время процедуры. Длительность процедуры и флюороскопии. Расстояние между кончиками электродов в межжелудочковой перегородке в мм.
Регистрация ЭКГ покоя	Ритм, частота, ширина QRS, длительность QT-интервала
Общий (клинический) анализ крови развернутый	Количественные значения показателей
Артериальное давление сидя	Количественные значения показателей
Наличие/отсутствие и тип периоперационных осложнений	Да/нет, описать подробнее при наличии
Медикаментозная терапия	
<b>Визит - 3 (амбулаторно) – 1 мес</b>	
Жалобы	
Состояние	
Наличие отеков	
Опросник качества жизни KCCQ, Опросник здоровья EQ-5D	Количественные значения показателей
Функциональный класс сердечной недостаточности	Значение по шкале NYHA
Регистрация ЭКГ покоя	Ритм, частота, ширина QRS,

	длительность QT-интервала
Артериальное давление сидя	Количественные значения показателей
Артериальное давление в ортостазе	Количественные значения показателей
Общий (клинический) анализ крови развернутый	Количественные значения показателей
Биохимический показатель крови: креатинин	Количественные значения показателей
Скорость клубочковой фильтрации (по MDRD)	Количественные значения показателей
Медикаментозная терапия	Наименование и дозы препаратов
<b>Визит – 4 (амбулаторно) – 3 мес</b>	
Жалобы	
Состояние	
Наличие отеков	
Опросник качества жизни KCCQ, Опросник здоровья EQ-5D	Количественные значения показателей
Функциональный класс сердечной недостаточности	Значение по шкале NYHA
Тест с шестиминутной ходьбой	метров
Регистрация ЭКГ покоя	Ритм, частота, ширина QRS, длительность QT-интервала
Артериальное давление сидя	Количественные значения показателей
Артериальное давление в ортостазе	Количественные значения показателей
Общий (клинический) анализ крови развернутый	Количественные значения показателей
Медикаментозная терапия	Наименование и дозы препаратов
<b>Визит – 5 (амбулаторно) – 6 мес</b>	
Жалобы	
Состояние	
Наличие отеков	
Опросник качества жизни KCCQ, Опросник здоровья EQ-5D	Количественные значения показателей
Функциональный класс сердечной недостаточности	Значение по шкале NYHA
Тест с шестиминутной ходьбой	метров
Кардиореспираторный тест	Количественные значения показателей
Регистрация ЭКГ покоя	Ритм, частота, ширина QRS, длительность QT-интервала
Суточное мониторирование ЭКГ	Основной ритм; средние и экстремумные показатели частоты сердечного ритма; количество и тип желудочковых аритмий.
Трансторакальная эхо-кардиография	ФВ ЛЖ %, КДО ЛЖ. КСО

	ЛЖ, МН (степень), ТК (степень)
Артериальное давление сидя	Количественные значения показателей
Артериальное давление в ортостазе	Количественные значения показателей
Общий (клинический) анализ крови развернутый	Количественные значения показателей
Биохимический показатель крови: креатинин	Количественные значения показателей
Скорость клубочковой фильтрации (по MDRD)	Количественные значения показателей
Биохимический показатель крови: Натриуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид (NT-pro-BNP)	Количественные значения показателей
Анализ мочи общий	Количественные значения показателей
Исследование уровня глюкозы в крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня билирубина в крови глюкоза плазмы крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня глюкозы в крови	Количественные значения показателей
Медикаментозная терапия	Наименование и дозы препаратов
<b>Визит – 6 (амбулаторно) – 9 мес</b>	
Жалобы	
Состояние	
Наличие отеков	
Опросник качества жизни KCCQ, Опросник здоровья EQ-5D	Количественные значения показателей
Функциональный класс сердечной недостаточности	Значение по шкале NYHA
Тест с шестиминутной ходьбой	метров
Регистрация ЭКГ покоя	Ритм, частота, ширина QRS, длительность QT-интервала
Артериальное давление сидя	Количественные значения показателей
Артериальное давление в ортостазе	Количественные значения показателей
Общий (клинический) анализ крови развернутый	Количественные значения показателей
Медикаментозная терапия	Наименование и дозы препаратов
<b>Визит – 7 (амбулаторно) – 12 мес</b>	
Жалобы	

Состояние	
Наличие отеков	
Опросник качества жизни KCCQ, Опросник здоровья EQ-5D	Количественные значения показателей
Функциональный класс сердечной недостаточности	Значение по шкале NYHA
Тест с шестиминутной ходьбой	метров
Кардиореспираторный тест	Количественные значения показателей
Регистрация ЭКГ покоя	Ритм, частота, ширина QRS, длительность QT-интервала
Суточное мониторирование ЭКГ	Основной ритм; средние и экстремумные показатели частоты сердечного ритма; количество и тип желудочковых аритмий.
Трансторакальная эхо-кардиография	ФВ ЛЖ %, КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, МН (степень), ТК (степень)
Артериальное давление сидя	Количественные значения показателей
Артериальное давление в ортостазе	Количественные значения показателей
Общий (клинический) анализ крови развернутый	Количественные значения показателей
Биохимический показатель крови: креатинин	Количественные значения показателей
Скорость клубочковой фильтрации (по MDRD)	Количественные значения показателей
Биохимический показатель крови: Натриуретического гормона (В-типа) N-концевой пропептид (NT-pro-BNP)	Количественные значения показателей
Анализ мочи общий	Количественные значения показателей
Исследование уровня глюкозы в крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня билирубина в крови глюкоза плазмы крови	Количественные значения показателей
Исследование уровня глюкозы в крови	Количественные значения показателей
Медикаментозная терапия	Наименование и дозы препаратов