

**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	+7495 6240004 +7499 5536904 doctordavtyan@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Оказание медицинской помощи пациентам с фибрилляцией предсердий с целью профилактики инсульта с помощью эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической	200 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 14 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 18 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 апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод).

Оказание медицинской помощи пациентам с фибрилляцией предсердий с целью профилактики инсульта с помощью эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия

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 профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода

На сегодняшний день первой линией лечения пациентов с фибрилляцией предсердий является оценка тромбоэмболического риска и медикаментозные пути его снижения. Несмотря, на доказанную эффективность применения Варфарина и его аналогов, большое количество пациентов отказываются от приема терапии или прекращают её вскоре после начала. Основной причиной не назначения или отказа от антикоагулянтных препаратов является риск кровотечений. Появления различных данных о том, что до 90% тромбов, образующихся в полости левого предсердия, локализируются в его ушке, привело к появлению нового пути решения проблемы - окклюзии/резекции ушка левого предсердия. Контролируемых исследований имплантации окклюдизирующих устройств у пациентов с ограничением к приему пожизненной антикоагулянтной терапии не проводилось. Многочисленные регистры использования хирургического подхода в профилактике ишемического инсульта у пациентов с высоким риском кровотечений дают информацию о снижении реального риска кардиоэмболического события в сравнении с предикторным. Представляется актуальным сравнение консервативной антикоагулянтной терапии и эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким тромбоэмболическим и геморрагическим риском.

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

Фибрилляция предсердий – одно из самых частых нарушений ритма сердца, встречающееся в клинической практике врача (1-2% общей популяции). Каждый пятый инсульт является осложнением данного заболевания и чаще, чем при инсультах другой этиологии является фатальным или приводит к длительной недееспособности и инвалидизации.

Несмотря на доказанную эффективность применения Варфарина и его аналогов, большое количество пациентов отказываются от приема терапии или прекращают её вскоре после начала. Одной из основных причин неназначения врачом антикоагулянтной терапии или отказа пациента от её приема является угроза кровотечений. При приеме препарата мы предупреждаем 28 инсультов ценой 11 фатальных кровотечений.

Экономическая рентабельность методики определяется не только возможностью отказа от пожизненного приема антикоагулянтных препаратов, окупая затраты на высокотехнологичную помощь пациенту, но и снизить заболеваемость инсультом, как основного инвалидизирующего заболевания в Российской Федерации.

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

Необходимость окклюзии ушка левого предсердия изолированно и малоинвазивно, без сопутствующей открытой или торакоскопической кардиохирургии, стала очевидна, причем применение внутрисосудистого доступа с этой целью выглядело наиболее оправданным.

На сегодняшний момент существует единственное крупное контролируемое рандомизированное исследование: Watchman Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation (PROTECT AF). Результаты пятилетнего наблюдения 707 пациентов дали основание полагать, что этот подход достоверно снижает сердечно-сосудистую смертность в сравнении с консервативным подходом.

Однако крупных исследований имплантации окклюдизирующих устройств у пациентов с ограничением к приему пожизненной антикоагулянтной терапии не проводилось.

7. Сводное краткое изложение результатов доклинических и клинических исследований предлагаемого метода

Проведенные международные регистры использования метода у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким тромбэмболическим и геморрагическим риском показали снижение реального риска ишемического инсульта в сравнении с предикторным (ASAP registry, multicentre experience with the AMPLATZER Cardiac Plug; [EuroIntervention](#). 2015 Jan 22).

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов (изданий), их импакт-фактор).

1) Давтян К.В., Тикас А., Калемберг А.А. Эпизод воздушной эмболии ушка левого предсердия во время имплантации окклюдизирующего устройства Amplatzer cardiac plug. Вестник аритмологии, № 78, 2014. ИФ 0,515.

2) Давтян К.В., Ткачева О.Н., Калемберг А.А., Корецкий С.Н. Первый опыт имплантации окклюдизирующих устройств в ушко левого предсердия с целью профилактики инсультов в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины.

Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(3). ИФ 0,923.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Основные риски, связанные с апробируемым методом лечения

Наиболее значимые риски использования метода определяются оперативным вмешательством. Данные клинических исследований показали прогрессивное снижение количества осложнений с увеличением опыта использования эндоваскулярных окклюдизирующих устройств в мире и конкретных медицинских клиниках.

Последние регистры использования метода дают основание полагать, что уровень операционных курабельных осложнений составляет 4,4 % для устройства Watchman device (PREVAIL) и 4,9% для устройства Amplatzer cardiac plug ([EuroIntervention](#). 2015 Jan 22). Более 50% из всей структуры осложнений составляет гемоперикард.

Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP и нормативными требованиями. Все выявленные осложнения апробируемого метода будут оперативно регистрироваться по форме и сообщаться главному клиническому исследователю и в национальный этический комитет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель:

Профилактика тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений после эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия.

Задачи:

- 1) Оценить эффективность профилактики ишемического инсульта с использованием эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений.
- 2) Оценить безопасность профилактики ишемического инсульта с использованием эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия у пациентов с фибрилляцией предсердий и высоким риском тромбоэмболических и геморрагических осложнений

Конечные точки эффективности:

- общая смерть
- сердечно-сосудистая смерть
- ишемический инсульт либо другие тромбоэмболические события

Конечные точки безопасности:

- большое кровотечение
- большое и малое кровотечение (комбинированная)

3) Оценить значимость формы ушка левого предсердия в качестве фактора риска тромбоэмболических осложнений фибрилляции предсердий.

4) Сравнить в динамике уровень предсердного натрийуретического пептида у пациентов с ранее имплантированным окклюдизирующим устройством ушка левого предсердия и на фоне антикоагулянтной терапии.

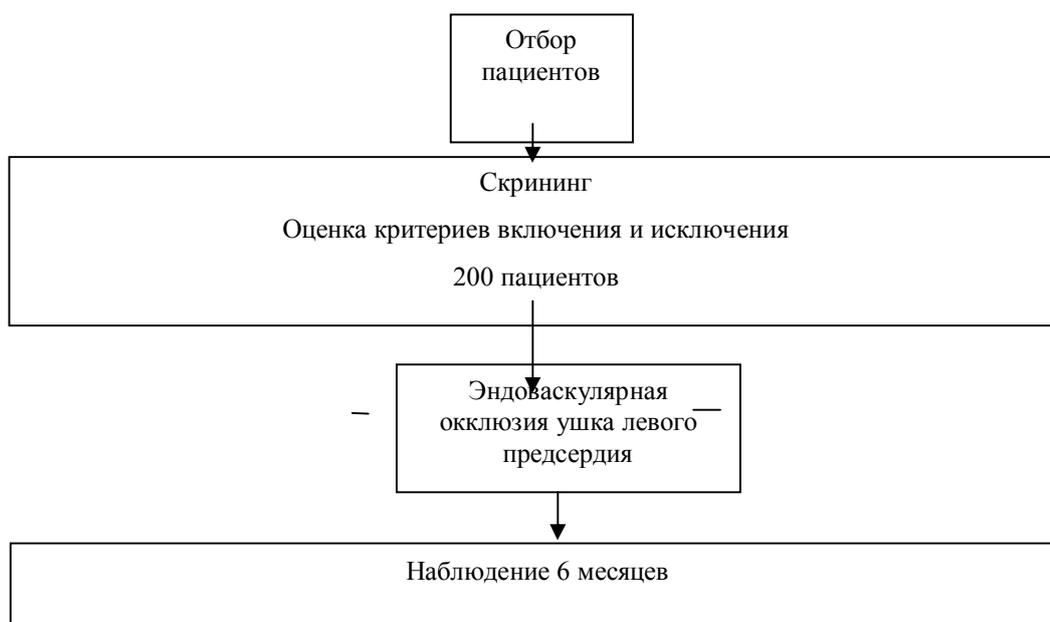
IV. Дизайн клинической апробации

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

Достоверность клинических и научных данных эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия, как метода снижения риска ишемического инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий опирается на многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование PROTECT AF. К 4-летнему периоду наблюдения групп пациентов без ограничений возможности приема антикоагулянтов достоверной разницы в частоте неблагоприятных событий выявлено не было (1,17; 95%, 1.03-3.19).

12. Описание дизайна клинической апробации метода.

Контролируемое, проспективное наблюдение.



Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации метода составляет 6 месяцев.

Проведение метода эндоваскулярной окклюзии ушка левого предсердия должно включать в себя:

- скрининговый отбор пациентов подходящих для клинической апробации в рамках критериев включения и исключения
- проведение метода клинической апробации (эндоваскулярная окклюзия ушка левого предсердия) в условиях стационарного лечения согласно международным рекомендациям по проведению данной процедуры (сообщества EHRA/PCIBHOA).
- наблюдение пациентов, включенных в группы апробации клинического метода и контроля в течение 6 месяцев с оценкой конечных точек эффективности и безопасности, согласно регистрационным картам пациентов.

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

Основные:

Конечные точки эффективности:

- общая смерть
- сердечно-сосудистая смерть
- ишемический инсульт либо другие тромбоэмболические события

Конечные точки безопасности:

- большое кровотечение
- большое и малое кровотечение (комбинированная)

Дополнительные:

- Эффективность окклюзии ушка левого предсердия, оцениваемая наличием остаточного кровотока в нем
- Оценка состояния коагуляционного каскада: динамический контроль уровня Д-димера крови после имплантации окклюдизирующего устройства
- Оценка влияния окклюзии ушка левого предсердия на базовую секрецию предсердного натрийуретического пептида

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

13. Критерии включения:

- возраст старше 18 лет
- наличие фибрилляции предсердий в анамнезе
- высокий риск тромбоэмболических осложнений
- высокий риск геморрагических осложнений либо наличие ограничений в приеме антикоагулянтной терапии

14. Критерии невключения пациентов:

- наличие тромба в полости левого предсердия
- наличие гемодинамически значимого стенозирования брахиоцефальных артерий
- наличие открытого овального окна со сбросом крови справа налево

15. Критерии исключения:

- наступление конечной точки эффективности и безопасности
- выявление состояний в ходе исследования подходящих в критерии не включения пациентов

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации (стационарная, амбулаторная)

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

200 пациентов:

Стационарная помощь в расчете на 1-го пациента		
Тип медицинской услуги	Кол-во услуг	Примечание
Пребывание в стационаре в условиях кардиологического отделения	8	

Пребывание в стационаре в условиях блока интенсивной терапии	1	
Консультация (осмотр) кардиолога	8	
Консультация (осмотр) невропатолога	2	
Эзофагогастродуоденоскопия	1	
Эхокардиография трансторакальная	2	
Эхокардиография чреспищеводная	2	
ЭКГ покоя	3	
Суточное мониторирование ЭКГ в 3-х отведениях	1	
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	1	
Мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием	1	
Рентгенография органов грудной клетки	1	
Клинический анализ крови	2	
Биохимическое исследование крови		
	АСТ	1
	АЛТ	1
	ГГТ	1
	КФК	1
	креатинин	2
	калий	2
	общий белок	1
	мочевина	1
	мочевая кислота	1
	билирубин общий	1
	глюкоза	1
Коагулологическое исследование крови		
	МНО	4
	Д-димер	2
	АЧТВ	4
Анализ крови на содержание предсердного натрийуретического пептида (ANP)	1	
Забор крови	5	
Операция имплантации окклюдировующего устройства	1	

Амбулаторная помощь в расчете на 1-го пациента		
Тип медицинской услуги	Кол-во услуг	Примечание
Консультация (осмотр) кардиолога	3	
Консультация (осмотр) невропатолога	2	
Эхокардиография трансторакальная	1	
Эхокардиография чреспищеводная	2	
ЭКГ покоя	2	

Забор крови		8
Клинический анализ крови		2
Биохимическое исследование крови		
	АСТ	2
	АЛТ	2
	ГГТ	2
	КФК	2
	креатинин	2
	калий	2
	общий белок	2
	мочевина	2
	мочевая кислота	2
	билирубин общий	2
	глюкоза	2
Коагулологическое исследование крови	МНО	6
	Д-димер	6
	АЧТВ	6
Анализ крови на содержание предсердного натрийуретического пептида (ANP)		1

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

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

перечень используемых биологических материалов;

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

иное.

Антикоагулянтная терапия

В условиях стационара:

Низкомолекулярные гепарины 1 мг/кг 2 раза в сутки – 5 дней

Варфарин 5 мг в сутки – 3 дня

Аспирин 75 мг 1 раз в сутки – 8 дней

В амбулаторных условиях:

Варфарин 5 мг в сутки – 180 дней

Клопидогрель 75 мг в сутки – 180 дней

Аспирин 75 мг в сутки – 180 дней

Имплантируемые устройства ушка левого предсердия

Тип питания в условиях стационарного лечения: стол 10 (общий).

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

- количество тромбоэмболических инвалидизирующих осложнений

- количество кровотечений
- количество летальных исходов

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- соотношение количества тромбоэмболических событий в зависимости от степени окклюзии ушка левого предсердия (влияние наличия остаточного кровотока на риск тромбоэмболических событий)
- влияние окклюзии ушка левого предсердия на базовый уровень предсердного натрийуретического пептида

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

Перечень параметров эффективности.

- количество тромбоэмболических инвалидизирующих осложнений
- количество кровотечений
- количество летальных исходов

Методом оценки будет статистический анализ полученных данных, который будет произведен в течение 2 месяцев после сбора всех результатов. Период набора пациентов 1 год. Период наблюдения 6 месяцев.

VIII. Статистика

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

Статистическая обработка полученных результатов будет состоять из описательной статистики, непараметрических критериев сравнения, а также корреляционный анализ.

23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода.

Обоснование числа пациентов, включая расчеты для обоснования. Количество пациентов, которым планируется провести эндоваскулярную окклюзию ушка левого предсердия (метод) – 200.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании проектов медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации. Также нормативы учитывают фактические расходы, необходимые для оказания медицинской помощи на этапах лечения, 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 оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, включает:

Состав затрат на 1-го пациента из группы пациентов имплантации окклюзирующего устройства ушка левого предсердия	Стоимость 1 ой услуги, (руб.)	Затраты на все услуги на 1 ого пациента, (руб.)	Количество услуг, (шт.)
Стационарная часть			
Пребывание в палате кардиологического отделения	3 044	24 352	8
Пребывание в условиях БИТ	6 800	6 800	1
Консультация , осмотр кардиолога	750	6 000	8
Консультация , осмотр невропатолога	750	1 500	2
Эзофагастроуденоскопия	2 000	2 000	1
Эхокардиография трансторакальная	1 900	3 800	2

Эхокардиография чреспищеводная	3 500	7 000	2
ЭКГ покоя	700	2 100	3
Суточное мониторирование ЭКГ	1 900	1 900	1
Мультиспиральная компьютерная томография сердца с контрастированием	18 000	18 000	1
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий	1 950	1 950	1
Рентгенография органов грудной клетки	1400	1 400	1
Средняя стоимость операция по имплантации окклюзирующего устройства ушка левого предсердия (включая среднюю стоимость устройства = 308000 руб.):	372 000	372 000	1
для 160 пациентов стоимость имплантации на одного (включая стоимость устройства = 260 000 руб)	580 000		
для 40 пациентов стоимость имплантации на одного (включая стоимость устройства = 500 000 руб)			
Забор крови из вены	260	1 300	5
Лабораторные исследования			
Общий анализ крови	500	1 000	2
АСТ	170	170	1
АЛТ	170	170	1
ГГТ	170	170	1

креатинин	170	340	2
КФК	250	250	1
калий	170	340	2
общий белок	170	170	1
мочевина	170	170	1
мочевая кислота	170	170	1
билирубин общий	170	170	1
глюкоза	170	170	1
Общий анализ крови	500	1 000	2
Анализ крови на содержание Д-димера	2 100	4 200	2
Анализ крови на МНО	260	1 040	4
Анализ крови на содержание ANP	2600	858	1
Анализ крови на АЧТВ	260	1 040	4
Амбулаторная часть			
Консультация, осмотр кардиолога	750	2 250	3
Консультация , осмотр невропатолога	750	1 500	2
Эхокардиография трансторакальная	1 900	1 900	1
Эхокардиография чреспищеводная	3 500	7 000	2
ЭКГ покоя	700	1 400	2
Забор крови из вены	260	2 080	8
Лабораторные исследования			
клинический анализ	500	1 000	2
АСТ	170	340	2
АЛТ	170	340	2
ГГТ	170	340	2
креатинин	170	340	2
КФК	170	340	2
калий	170	340	2
общий белок	170	340	2
мочевина	170	340	2
мочевая кислота	170	340	2
билирубин общий	170	340	2

глюкоза	170	340	2
Анализ крови на содержание Д-димера	2 100	12 600	6
Анализ крови на МНО	260	1 560	6
Анализ крови на АЧТВ	260	1 560	6
Анализ крови на ANP	2 600	2 600	1

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

Нахождение в стационаре 9 дней, в том числе 1 день БИТа.

Операция по имплантации, включая среднюю стоимость вживляемого импланта – 308 000 руб.

Амбулаторное наблюдение после выписки пациента из стационара, включает в себя: консультации специалистов 5 шт, комплекс диагностических и лабораторных исследований.

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	50 112
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 протоколу клинической апробации	467 866
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	1 200
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	12 600
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	8 500
Итого:	531 778 руб.

По предварительному расчету нормативов финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет: 106 355 600 руб. Планируемое количество

случаев апробации – 200, в том числе, в 2015 г. – 10, в 2016 г. –100, в 2017 г. – 90

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.) – 93 573 200 руб.

Директор ФГБУ «ГНИЦПМ»
Минздрава России

Бойцов С.А.

«_____» _____ 2015 г.