

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 «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
2	Адрес места нахождения организации	Москва, ул. 3-я Черепковская 15А, 121552
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8 495-414-62-18, naukaorgotdel@mail.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Оказание медицинской помощи больным с мультифокальным атеросклерозом методом одноэтапного стентирования коронарных и сонных артерий.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	60 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 18 листах
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 3 листах
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 листе

Руководитель организации:

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России,
член-корр. РАН.



Бойцов С.А.

« 22 » *февраль* 2019 г.

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный N _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Оказание медицинской помощи больным с мультифокальным атеросклерозом методом одноэтапного стентирования коронарных и сонных артерий».

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 «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. Москва, ул. 3-я Черепковская 15А, 121552

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

Бойцов С.А.	Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, член-корр. РАН
Чазова И.Е.	Заместитель генерального директора по научно-лечебной работе, Директор НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России, академик РАН

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Мультифокальный атеросклероз - термин, определяющий особую категорию пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением нескольких сосудистых бассейнов, что обуславливает тяжелое течение заболевания и затрудняет выбор адекватной лечебной тактики.

Больные с мультифокальным атеросклерозом, а тем более с поражениями коронарных и брахиоцефальных артерий являются наиболее сложной категорией пациентов как по выбору адекватного хирургического и консервативного лечения, так и в отношении результатов лечебной тактики.

Как показали исследования, посвященные изучению мультифокального атеросклероза, у 2 из 7 больных, страдающих ишемической болезнью сердца, в возрастной группе 45-54 года, также имеется недостаточность мозгового кровообращения. В возрастной группе 55 - 64 года на 15 больных приходится 3 пациента с сочетанным поражением, а среди больных в возрасте 65-74 года на 23 больных приходится 9 пациентов с сочетанной патологией [1].

Одно из первых исследований принадлежит DeВакеу и соавт. [2]. Исследователи обследовали около 5000 пациентов и установили, что среди больных с атеросклеротическим поражением периферических артерий в 25% случаев имеет место стенозирующий атеросклероз коронарных артерий.

Так же следует выделить исследование К. Вакман [3], который при обследовании 2427 больных ишемической болезнью сердца выявил поражения брахиоцефальных сосудов в 16,2% случаев. В другом исследовании С.Г. Амбатьелло [4] показал, что у всех больных с мультифокальным атеросклерозом имелись изменения коронарных артерий, из которых у 86,6% больных также имелись атеросклеротические поражения брахиоцефальных артерий различной степени стенозирования. Таким образом, у больных с мультифокальным атеросклерозом наиболее часто находят сочетанные изменения коронарных и брахиоцефальных артерий и, как сказано ранее, является возрастной патологией.

До недавних пор единственным методом лечения ишемической болезни сердца являлась операция аортокоронарного шунтирования, а при поражении сонных артерий - эндартерэктомия из внутренней сонной артерии. За последнее десятилетие развитие безопасных и эффективных интервенционных технологий позволило проводить такие эндоваскулярные процедуры, как стентирование коронарных и сонных артерий. Стентирование коронарных артерий, в настоящее время является операцией выбора, у пациентов со стенозирующим поражением коронарного русла, о чем свидетельствуют многие клинические исследования и международные и Российские рекомендации по лечению пациентов с ишемической болезнью сердца.

За безопасность методики каротидного стентирования также говорят крупные исследования. Одним из исследований, посвященных сравнению каротидного стентирования и эндартерэктомии из внутренней сонной артерии, является исследование SAPPHIRE. В исследовании SAPPHIRE специфической вторичной конечной точкой была совокупность 3-летней летальности, инсульта или инфаркта миокарда в течение 30 дней после процедуры, либо смерть или ипсилатеральный инсульт между 31-м и 1080-м днями (3 года) [5]. Точка была достигнута у 24,6% пациентов в группе стентирования и у 26,9%

пациентов с каротидной эндартерэктомии ($p=0,71$). Среди симптомных пациентов частота случаев конечной точки была 32% и 21,7% соответственно, ($p>0,05$). Частота развития инфаркта миокарда в течение года после стентирования сонных артерий составила 3,0%, а после эндартерэктомии из внутренней сонной артерии - 7,5% ($p=0,07$). Таким образом, исследование SAPHIRE показывает отсутствие статической разницы между группами сравнения. Отдаленные результаты исследований EVA-3S и SPACE показали незначительную разницу между эндартерэктомией и стентированием сонных артерий у симптомных пациентов [6,7]. В исследовании EVA-3S количество ипсилатеральных инсультов в течение четырех лет достоверно не различалось в группах каротидного стентирования и каротидной эндартерэктомии. Исследование убедительно показало, что стентирование так же эффективно, как и каротидная эндартерэктомия, для долгосрочного предупреждения ипсилатерального инсульта. Одно из последних крупных исследований CREST [8], посвященное сравнению результатов каротидного стентирования и эндартерэктомии, продемонстрировало схожие результаты. В исследование было включено 2502 симптомных и бессимптомных пациентов. За весь период наблюдения (2,5 года) частота любых пери- и постпроцедуральных ипсилатеральных инсультов у бессимптомных пациентов при каротидном стентировании достоверно не отличалась от группы каротидной эндартерэктомии и составила 2,5% и 1,4%, соответственно ($p=0,15$). У симптомных пациентов этот показатель отличался и составил 5,5% в группе стентирования и 3,2% в группе эндартерэктомии, $p=0,04$. Однако при детальном анализе исследования стало ясно, что такая разница получилась за счет «малых» ипсилатеральных инсультов (2,9%, по сравнению с 1,4%, $p=0,009$). Количество «крупных» ипсилатеральных инсультов достоверно не различалась ($p=0,09$). А частота первичных конечных точек, включающую смерть, достоверно также не различалась, т.е. можно предположить, что «малые» инсульты не влияют на продолжительность жизни. Данных вышеперечисленных исследований хватило для того, чтобы вынести каротидное стентирование в Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий 2013 года [9] с классом доказательности А.

С учетом распространенности мультифокального атеросклероза, особенно сочетанного поражения коронарных и брахиоцефальных артерий, достаточно актуальной является тема одномоментного стентирования коронарных и брахиоцефальных артерий. В вышеуказанных исследованиях одномоментное стентирование не учитывалось, поэтому безопасность и эффективность такого вмешательства не известна.

Ряд исследователей в своих работах отмечают возможность одновременного проведения стентирования сонных и коронарных артерий.

Так, R. Hoffman и соавт. [10] доложили о группе из 65 пациентов, подвергшихся подобному типу вмешательств. Частота развития транзиторных ишемических атак составила 2,9%, «малый» инсульт был отмечен в 1,5% случаев.

У. Уооп и соавт. [11] выполнили стентирование 48 поражений у 36 пациентов с сужениями сонных артерий и гемодинамически значимыми стенозами коронарных артерий. Одновременная или поэтапная ангиопластика и стентирование коронарных артерий выполнялись у 50% больных, поэтапная операция аортокоронарного шунтирования - у 17%, медикаментозное лечение ишемической болезни сердца проводилось у 33% пациентов. Во время вмешательств на сонных артериях летальных исходов отмечено не было; в одном случае развился «большой», и в одном – «малый» инсульт. При наблюдении в отдаленные сроки осложнений не было. Таким образом, это исследование показывает хорошие отдаленные результаты и возможность выполнения одновременного вмешательства на коронарных и брахиоцефальных артериях. Однако в исследованиях не было разделения пациентов на симптомных и бессимптомных с поражением брахиоцефальных артерий.

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

Поражение коронарного русла и брахиоцефальных артерий – достаточно распространенное поражение артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. Проведение эндоваскулярного лечения сонных артерий, по сравнению с эндартерэктомией из внутренней сонной артерии, сопряжено с меньшей частотой периоперационного инфаркта миокарда и такого осложнения, как повреждение лицевого нерва [8]. При статистически не отличающейся стоимости эндоваскулярного лечения и операции эндартерэктомии из сонных артерий, вышеуказанные осложнения могут увеличивать стоимость процедур [5]. Одноэтапное проведение стентирования коронарных и сонных артерий позволит более точно определить оптимальный подход при лечении данного контингента больных. Опираясь на полученные результаты, будет разработана этапность выполнения операций у этой тяжелой категории больных. Также результаты исследования помогут открыть новые возможности реваскуляризации в отдаленном периоде. Это приведет к уменьшению инвалидизации, экономии средств на лечение и реабилитацию пациентов и увеличению работоспособного возраста населения.

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

Научные работы, в которых отражена роль и эффективность эндоваскулярных методов лечения у больных с сочетанной патологией коронарных и сонных артерий, практически отсутствуют не только в России, но и за рубежом.

Настоящая работа является уникальной в отечественной литературе; она позволит определить целесообразность и безопасность одномоментного стентирования двух важнейших артериальных бассейнов.

В работе будет детально изучена клиническая картина больных ИБС в сочетании с патологией другого артериального бассейна. Будет представлен анализ непосредственных и отдаленных результатов эндоваскулярных методов лечения.

Работа является актуальной, в связи, с тем, что до настоящего времени не было исследований, в которых бы сравнивались результаты одномоментного стентирования коронарных и сонных артерий, как у симптомных, так и у бессимптомных пациентов с мультифокальным атеросклерозом.

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

Как и любое инвазивное вмешательство, проведение одномоментного эндоваскулярного лечения коронарных и сонных артерий может быть сопряжено с рядом осложнений. Это могут быть как осложнения местные: в месте пункции бедренной артерии (около 1% случаев), так и более серьезные осложнения. Наиболее тяжелые – это осложнения со стороны целевых артерий (перфорация артерии, тромбоз установленного стента, диссекция коронарной/сонной артерии) <1%; с неврологической стороны транзиторная ишемическая атака (ТИА) <2%, ипсилатеральный инсульт <3%, интракраниальное кровоизлияние <1%, инфаркт миокарда <2%. Также стоит указать общие осложнения, к которым относятся контрастная нефропатия <2%, аллергическая реакция на рентгенконтрастный препарат <1% и смерть <1%. В случае развития угрожающего жизни состояния будут приняты все необходимые меры, в том числе и переход в открытую операцию на грудной клетке и брахиоцефальных артериях.

Строгий критерий отбора пациентов для проведения вмешательства, а также наблюдение за их состоянием позволит минимизировать риск развития осложнений.

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. В.А. Бухарин, В.С. Работников, М.М. Алшибая, Л.А. Бокерия. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. М., 2006. 2-е издание.
2. DeBakey M.E., Lawrie G.M. Combined coronary artery and peripheral vascular disease: recognition and treatment // J. Vase.Surg. - 1984, - Vol. 5. - P. 605–607. impact factor 3.536
3. Backman K. Totale angiographia // Actuelle probleme der gesundheitsfrsorge in arbeitmedizin, kardiologie, chirurgie - Vlunhen. Munchen. - 1979. - P.214- 219.
4. С.Г. Амбатъелло. Диагностика и лечение больных с мультифокальным атеросклерозом. Дис.докт. мед. наук. - М., 2002.
5. Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, urm HS, Yadav JS, Fayad P, et al. SAPPHIRE Investi t al. SAPPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endar- ators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in erectomy in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 358: igh-risk patients. N Engl J Med 2008; 358: 1572–1579. impact factor 72.406
6. Mas J. L for the EVA-3S Investigators. Endarterec L for the EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus angioplasty in patients with symptomatic severe ersus angioplasty in patients with symptomatic severe carotid stenosis (EVA-3S, NCT00190398): Final results. arotid stenosis (EVA-3S, NCT00190398): Final results. XVII European Stroke Conference, Nice, France, 13 VII European Stroke Conference, Nice, France, 13–16 May, 2008. ay, 2008.
7. Ringleb P.A.ingleb P.A. for the SPACE Investigators. Two-year re- for the SPACE Investigators. Two-year results of the SPACE Study (Stent-protected Percutaneous ults of the SPACE Study (Stent-protected Percutaneous Angioplasty of th Carotid vs. Endarterec ngioplasty of th Carotid vs. Endarterectomy). XVII Euro- omy). XVII European Stroke Conference, Nice, France, 13 ean Stroke Conference, Nice, France, 13–16 May, 2008.
8. Thomas G. Brott, M.D., Robert W. et al.. Stenting versus Endarterectomy for Treatment of Carotid-Artery Stenosis. n engl j med 363;1, july 1, 2010. 11-23 impact factor 72.406
9. Национальные рекомендации по ведению пациентов с заболеваниями брахиоцефальных артерий. Ангиология и сосудистая хирургия. Том 19, приложение. 02.2013. 2-73
10. Hofmann R, Kerschner K, Kuyta A, et al. Simultaneous stenting of the carotid artery and other coronary or extracoronary arteries: does a combined procedure increase the risk of interventional therapy? //Catheter Cardiovasc Interv.- 2003;60(3):314-9. impact factor 2.609
11. Yoon YS, Shim WH, Kim SM, et al. Carotid artery stenting in patients with symptomatic coronary artery disease. // Yonsei Med J. - 2000, - Vol. 41, N.1. - P. 89-97.\ impact factor 1.537

9. Другие сведения, связанные с разработкой метода.

Настоящая апробация одномоментного стентирования коронарных и сонных артерий у больных с мультифокальным атеросклерозом планируется проводить в соответствии с нормативными требованиями, GCP и протоколом клинической апробации.

В соответствии с Национальным стандартом «Надлежащая Клиническая Практика», ICH GCP и регуляторными требованиями регуляторные органы или локальные комитеты по этике могут проводить аудиты (инспекции) для гарантии обеспечения качества в любое время на протяжении исследования или после завершения исследования. Исследователь должен предоставить аудиторам непосредственный доступ ко всей имеющейся информации к исследованию документации, включая первичную документацию, а также выделить свое время и время своих сотрудников для работы с аудиторами по обсуждению результатов аудитов и инспекции, а также прочих вопросов.

Апробация будет проводиться в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964-1996гг) и правилами Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика».

Процедура получения информированного согласия пациентов будет проводиться до начала любых процедур настоящего исследования.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: Определить роль и оценить эффективность одномоментного эндоваскулярного лечения коронарных и сонных артерий у больных с мультифокальным атеросклерозом.

Задачи:

1. Оценить безопасность метода одномоментного стентирования коронарных и сонных артерий у больных с мультифокальным атеросклерозом.
2. Оценить количество неблагоприятных кардио-церебральных исходов (любой инсульт, инфаркт миокарда, кардиальная смертность, повторная реваскуляризация, повторная кардиальная госпитализация) в госпитальный период
3. Разработать алгоритм предоперационной подготовки и постоперационного ведения больных с мультифокальным атеросклерозом коронарных и сонных артерий.
4. Изучить госпитальные результаты одномоментного эндоваскулярного метода лечения коронарных и сонных артерий.

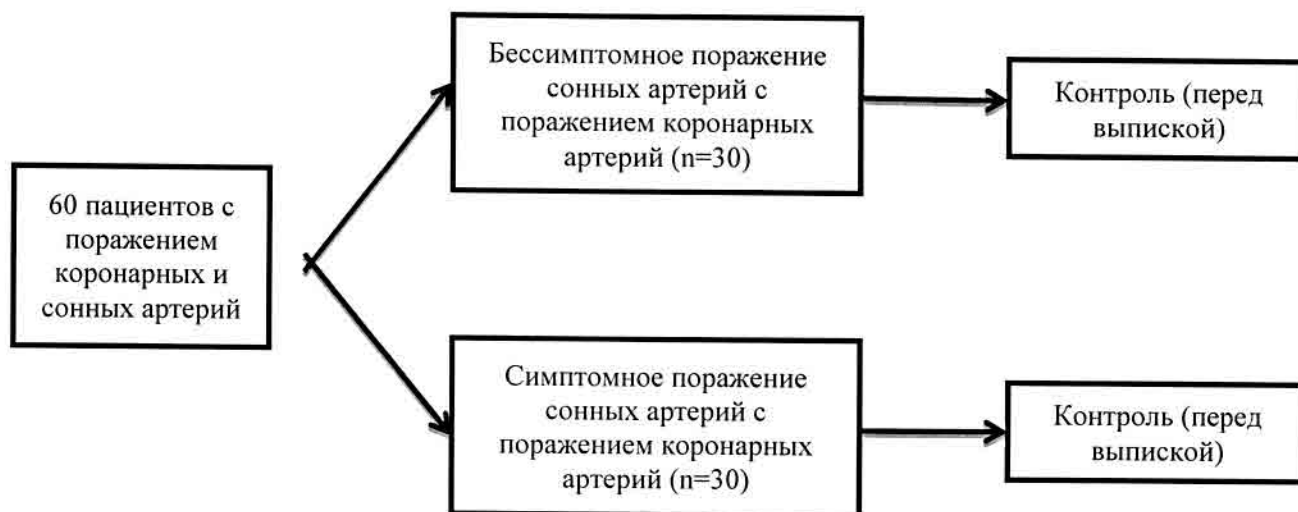
IV. Дизайн клинической апробации

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

В основе работы лежит оценка клинических исходов групп пациентов с мультифокальным атеросклерозом после одномоментного проведения стентирования коронарных и сонных артерий. О безопасности стентирования коронарных и сонных артерий в разные этапы свидетельствуют разные исследования. Так в крупном исследовании CREST по стентированию сонных артерий – частота достижения первичных точек составила всего 5,2%, что достоверно не отличалось от открытой операции на внутренних сонных артериях (4,5%), $p=0.38$. Упоминания об одномоментном стентировании коронарных и сонных артериях имеются только в небольших пилотных исследованиях, однако тот факт, что суммарно в эти исследования включено более 150 пациентов, дали основание полагать, что этот подход является безопасным и эффективным методом лечения (См. раздел 8).

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

Рисунок 1. Дизайн клинической апробации.



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

В апробируемый метод планируется включить не менее 60 больных с мультифокальным атеросклерозом с поражением коронарного русла и сонных артерий (рис.1). Больным, поступившим на лечение, будет проведена первичная диагностическая

оценка (ЭКГ, ЭХО-КГ, ХМ-ЭКГ, МРТ, коронароангиография, ангиография сонных артерий, консультация кардиолога и невролога) и включение их в исследование. Все больные будут разделены на группы с бессимптомным поражением сонных артерий (n=30) и симптомным поражением сонных артерий (n=30). После определения анатомических особенностей сонных и коронарных артерий и определения размеров стентов, больным будет выполнена одномоментное стентирование коронарных и сонных артерий. Перед выпиской будет оцениваться количество неблагоприятных кардио-церебральных исходов (любой инсульт, инфаркт миокарда, кардиальная смертность, повторная реваскуляризация, повторная кардиальная госпитализация).

Дополнительные параметры:

- снижение частоты неблагоприятных событий (инфаркт миокарда, инсульт, смерть)
 - улучшение антеградного коронарного кровотока
- увеличение успешных вмешательств у пациентов с мультифокальным атеросклерозом коронарных артерий
 - уменьшение количества периоперационных осложнений
- уменьшение/исчезновение клинических проявлений поражения коронарных и сонных артерий

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

План проведения клинической апробации по годам:

Год	Включение пациентов
2019	30
2020	30

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Процедура проводится под местной анестезией. Доступ осуществляется путем пункции бедренной артерии. К устью коронарных артерий подводится направляющий катетер диаметром 6F. За место стеноза коронарных артерий проводится интракоронарный проводник. По интракоронарному проводнику к месту стеноза подводится баллонный катетер необходимого диаметра, после чего выполняется его раздувание специальным шприцом с манометром (шприц индифлятор). Нагнетается давление более 12 атмосфер, 15-30 секунд. После предилатации баллонным катетером, к месту стеноза подводится стент. Стент выбирается такого размера, чтобы полностью соответствовал диаметру коронарной артерии (дистальнее стента), а длина стента такой, чтобы полностью покрывала

атеросклеротическую бляшку, с захватом 2 мм здорового участка коронарной артерии с каждой стороны. Стент раздувается тем же шприцом-индефлятором, начиная с номинального давления 9-11 атмосфер, в зависимости от типа стента. Далее извлекаются все инструменты, после чего выполняется контрольное контрастирование.

При стентировании сонных артерий используется больший диаметр направляющего катетера (8F). К устью общей сонной артерии подводится направляющий катетер. Дистальнее места стеноза проводится проводник-ловушка (система дистальной защиты головного мозга). Определяется размер стента таким образом, чтобы он полностью перекрывал атеросклеротическую бляшку (стент должен выходить из внутренней сонной в общую сонную артерию). По проводнику самораскрывающийся стент подводится к месту стеноза, после чего извлекается из защитного кожуха. После извлечения стента выполняется постдилатация баллонным катетером диаметром меньшим диаметра стента, чтобы не перераздувать самораскрывающийся стент. Перед раздуванием баллонного катетера, с целью предотвращения рефлекторной брадикардии необходимо введение 0,5-1 мг атропина сульфата. Во время процедуры вводят гепарин 50-70 Ед/кг с целью увеличения активированного времени свертывания (250–350 сек); при необходимости этот показатель следует контролировать каждые 30 мин. После проведения вмешательства все пациенты переводятся в блок интенсивного наблюдения.

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

Госпитальный период – 7-10 койко-дней.

Контрольные точки наблюдения – 7-10 день после вмешательства (день выписки из стационара)

Период проведения клинической апробации рассчитан на 18 месяцев. Начало клинической апробации – 2019 год. Окончание – 2020 год.

Наблюдение за пациентами продолжается 7-10 суток.

В качестве группы сравнения будут взяты пациенты, которым было выполнено этапное стентирование сначала коронарных, а потом сонных артерий.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (без записи в медицинской

документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в п. 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

Данные б/х анализа крови, данные коронарографии (кровоток TIMI, наличие осложнений: тромбоз, диссекция, перфорация), данные ангиографии сонных артерий (наличие осложнений: тромбоз, диссекция, перфорация), данные ЭКГ (изменение сегмента ST, блокада левой ножки пучка Гисса, атриовентрикулярная блокада, патологический зубец Q, выраженная брадикардия).

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

13. Критерии включения пациентов.

- Сочетанный атеросклероз коронарных и сонных артерий (документированный)
- Стенозирующий атеросклероз хотя бы одной коронарной артерии более 70% (документированный)
- Стабильное течение ишемической болезни сердца на уровне не ниже 2 ФК, на максимально подобранной антиангинальной терапии
- Верифицированная ишемия миокарда по данным стресс ЭХО-КГ или другого теста с физической нагрузкой
- У симптомных пациентов (перенесенный ОНМК или ТИА за последние 6 лет) наличие стеноза во внутренней сонной артерии $\geq 50\%$ ((NASCET)
- У бессимптомных пациентов наличие стеноза внутренней сонной артерии $\geq 80\%$ ((NASCET)
- Информированное согласие на включение в исследование

14. Критерии невключения пациентов.

- Тяжелое многососудистое поражение коронарных артерий с вовлечением ствола ЛКА (баллы по шкале SYNTAX более 32)
- Острое нарушение мозгового кровоснабжения, сроком менее 1 месяцев
- Выраженная извитость сонных артерий
- Контралетаральная окклюзия сонных артерий
- Невозможность назначения аспирина или клопидогреля
- Тяжелое сопутствующее заболевание, самостоятельно влияющее на прогноз.

15. Критерии исключения пациентов (основания прекращения применения апробируемого метода):

Досрочное прекращение участия пациентов в исследовании может произойти в следующих случаях:

1. В случае выявления после включения пациентов в исследование невозможности имплантации стентов в коронарные и/или сонные артерии (по причине выраженной извитости или кальцинированности сосуда; особенности бедренного доступа).

2. При отзыве пациентом своего согласия на участие в исследовании.

Всем пациентам, не включенным/исключенным из исследования будет предложена медицинская помощь в полном объеме согласно общепринятым стандартам лечения.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Медицинская помощь в рамках клинической апробации Условия- стационарно, амбулаторно, форма - плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Пациентам планируется проведение следующих лабораторных, инвазивных и неинвазивных инструментальных обследований (табл. 2):

Таблица 2. Лабораторные, инвазивные и неинвазивные методы обследований

Медицинская помощь в расчете на 1 пациента		
Код	Наименование медицинской услуги	Количество
B01.015.001	Осмотр врача-кардиолога первичный	1
	Нахождение в блоке интенсивной терапии (суток)	1
	Осмотр врача по рентгенэндоваскулярным диагностики и лечению первичный	2
	Ежедневный осмотр врачом-кардиологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	4
	Осмотр научного сотрудника отдела	5
	Обход руководителя отдела	2
	Осмотр врача-невролога	2
Лабораторные методы исследования		

	Проведение биохимического анализа крови	6
A12.06.011	Проведение реакции Вассермана (RW)	1
A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
V03.016.006	Анализ мочи общий	3
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	2
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	5
A09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	5
V03.016.003	Общий (клинический) анализ крови	5
Инструментальные методы исследования		
A05.10.006	Регистрация ЭКГ покоя	2
A04.10.002	Трансторакальная эхо-кардиография	4
	УЗДГ брахиоцефальных артерий	1
	МРТ головного мозга	1
	ЭГДС	1
	Проведение нагрузочной пробы	0,3
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения		
	Коронарография	1
	Ангиография сонных артерий	1
	Стентирование коронарных и сонных артерий	1

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

1. Лекарства для местной анестезии и миорелаксации (лидокаин/маркаин, реланиум)

Гепарин натрия – 100 Ед/кг в/в (в среднем 10-15 тыс. ЕД)

Ацетилсалициловая кислота – 100 мг/сутки

Клопидогрел – 75 мг/сутки 12 месяцев

Лидокаин – 2 мг для местной анестезии во время чрескожного коронарного вмешательства

Нитроглицерин - 500 мкг для интракоронарного введения

Ингибиторы АПФ (периндоприл) – 5-10 мг 1-2 раза в сутки (в зависимости от артериального давления больного (пожизненный прием)

Бета-блокаторы – 5-10 мг 1-2 раза в сутки (в зависимости от ЧСС и АД больного) (пожизненный прием)

Статины (аторвастатин) – 20-80 мг 1 раз в сутки (в зависимости от уровня биохимических показателей больного) (пожизненный прием)

Возможно назначение дополнительных лекарственных средств (антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина, гастропротекторы и др.) в зависимости от состояния больного.

Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, из расчета на 1 вмешательство (табл. 3):

Таблица 3. Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых

Наименование вида медицинского изделия	Количество на 1 пациента
Набор для трансрадиального доступа 6f	1
Набор для трансфеморального доступа 8f	1
Набор диагностических катетеров (1 катетер для левой и 1 катетер для правой коронарной артерии, 1 катетер для сонных артерий, диагностический проводник, шприцы) для выполнения коронарографии	1

Шприц-индефлятор	1,3
Направляющий катетер для проведения ЧКВ (линейка размеров)	2
Рентгенконтрастное вещество (100 мл)	4
Стент с лекарственным покрытием (линейка размеров)	1,5
Самораскрывающиеся стенты для сонных артерий (линейка размеров)	1
Система дистальной ловушки Фильтр для стентирования сонных артерий	1
Баллонный катетер для сонных артерий (линейка размеров)	1
Интракоронарный баллонный катетер (линейка размеров)	2
Интракоронарный проводник	1,5
Удлиняющий катетер (телескопическое устройство)	0,1
Устройство для гемостаза после трансфеморального доступа 8F	1
Стерильное белье с принадлежностями	1
Стерильные перчатки (линейка размеров)	2
Итого на одного пациента:	

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Проведение стентирования с удовлетворительным эффектом по данным контрольной коронароангиографии и ангиографии сонных артерий; достижение кровотока коронарных артерий на уровне не ниже TIMI 2-3; отсутствие замедленного кровотока и выраженного спазма сонных артерий при ангиографии брахиоцефальных артерий; отсутствие периоперационных осложнений (острого тромбоза стентов, перфорации и диссекции артерии); полная аппозиция стентов с максимальным остаточным стенозом до 30%; отсутствие ишемического инсульта за период наблюдения.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

В рамках клинической апробации будет проведен анализ непосредственных

результатов лечения.

- Количество контрастного вещества введенного во время операции
- Количество дней, проведенных в стационаре
- Время операции

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

Оценить количество неблагоприятных кардио-церебральных исходов (любой инсульт, инфаркт миокарда, кардиальная смертность, повторная реваскуляризация, повторная кардиальная госпитализация). Все параметры будут оцениваться на момент выписки больного из стационара

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.

Для статистической обработки результатов будет использован статистический пакет PASW Statistics v. 18 for Windows. Статистическая обработка материала будет предусматривать получение комбинационных таблиц, диаграмм, графиков и аналитических показателей. Все рассматриваемые в работе группы пациентов по всем параметрам будут описаны с использованием методов описательной статистики. Для всех количественных характеристик пациентов, имеющих нормальное распределение, будет указываться максимальное и минимальное значение, медиана, среднее значение и стандартное отклонение. При сравнении различных групп будут использоваться следующие статистические критерии: Для количественных характеристик, распределенных по нормальному закону будет использоваться t-критерий Стьюдента для независимых выборок; Статистически значимыми считаются различия при $p < 0.05$. Многофакторный анализ проводился методом логистической регрессии с бинарной зависимой переменной (1 – нет осложнений, 2 – есть осложнения).

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.

Расчет выборки был произведен на основании данных о количестве больных данной патологией, которым показано эндоваскулярном лечении коронарных и сонных артерий. При принятии уровня достоверности 95% и уровня $p < 0,05$ в апробацию планируется

включить 60 больных с сочетанным стенозирующим атеросклерозом коронарных и сонных артерий. План набора пациентов основан на ежемесячном выявлении 3 больных с данной патологией, нуждающихся в эндоваскулярном лечении коронарных и сонных артерий.
2019 г. – 30 больных; 2020 г. – 30 больных.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

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 объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:

Наименование расходов	Сумма (тыс. 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	100
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты,	402

вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	
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)	20,5
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	10,5
ИТОГО:	522,5

Предварительный объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации в одном случае составляет 522,5 тыс руб. В протокол будет включено 60 пациентов.

Общая стоимость протокола за 2019-2020 гг. 31 350 тыс. руб., в том числе в 2019 г. – 30 больных на сумму 15 675 тыс. руб, в 2020 г. – 30 больных на сумму 15 675 тыс. руб.

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России,
член-корреспондент РАН



С.А. Бойцов

Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической
апробации метода

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

«Оказание медицинской помощи больным с мультифокальным атеросклерозом методом
одноэтапного стентирования коронарных и сонных артерий.»

Уникальный номер пациента _____

Наименование центра _____

Скрининг больного

Номер пациента _____

ФИО _____

Телефон пациента: _____

Телефон доверенного лица пациента: _____

Полных лет: _____

Пол: Муж Жен

Наличие артериальной гипертензии Да Нет

Курение Да Нет

Сахарные диабет Да Нет

Фибрилляция предсердий Да Нет

Ишемический инсульт по нейровизуализации Да Нет

Предшествующий ОНМК и/или ТИА, в каком году Да Нет

Критерии включения/исключения подтверждены: Да Нет

Диагноз: _____

Жалобы: _____

Состояние: _____

Получаемая терапия

Препарат	Доза

Регистрация ЭКГ покоя

Ритм: _____ ЧСС: _____

QRS: _____ QT: _____ QTc: _____

Трансторакальная ЭХОкардиография

ФВ ЛЖ: _____%

Митральная регургитация: _____ ст.

Трикуспидальная регургитация _____ ст.

Аортальная регургитация _____ ст.

Гипо-акинез стенок _____

Функциональный класс сердечной недостаточности

0 I II III IV

Инфаркт миокарда в анамнезе

Номер пациента _____

Функциональный класс стенокардии

0 I II III IV

Наличие дислипидемии ОХС _____, ЛПНП _____, ЛПВП _____, ТГ _____

Результаты МРТ головного мозга _____

Результаты УЗДГ брахиоцефальных артерий

Результаты коагулограммы

Выбранная тактика лечения: _____

Модели используемых стента и их размеры

Возникшие осложнения, возникшие на госпитальном этапе

Подробный протокол операции:

Неврологический статус после стентирования (NIHSS и mRs)

СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте
Минздрава России

работы: «Оказание медицинской помощи больным с мультифокальным атеросклерозом
методом одноэтапного стентирования коронарных и сонных артерий»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России,
член-корреспондент РАН



С.А. Бойцов