

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	121522, город Москва, ул. 3- Черепковская дом 15а
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	Имплантация полностью подкожной системы кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти (S-ICD)
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	150 пациентов

- Приложение:
1. Протокол клинической апробации на 22 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

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

«28» февраля 2019 г.



С.А. Бойцов

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Имплантация полностью подкожной системы кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти (S-ICD)».

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 (121552, город Москва, ул.3-я Черепковская, д. 15А

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-корреспондент РАН, профессор, д.м.н.

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, профессор, д.м.н.

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Внезапная сердечная смерть (ВСС) является частой причиной летального исхода, особенно у лиц молодого, трудоспособного возраста. ВСС достигает 50% как непосредственный результат внезапной остановки сердца. Высокая актуальность проблемы требует разработки новых и дальнейшего совершенствования существующих методов лечения.

Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (ИКД) применяются в клинической практике для первичной и вторичной профилактики ВСС с 1980х годов. Данные метаанализа долгосрочных клинических исследований подтверждают эффективность использования данного вида терапии, которая, как установлено, уменьшает аритмическую смертность на 50%.

Терапия с помощью ИКД, как и любая другая, может приводить к развитию осложнений. К серьезным осложнениям относятся: инфекционные – до 6% случаев и нарушения функции электродов – до 17%, в зависимости от срока службы электрода. При возникновении подобных осложнений пациенту требуется повторное оперативное вмешательство.

В настоящее время разработан ИКД с электродом, имплантируемым подкожно, без доступа в сосуды и полость сердца, что призвано минимизировать риск системных инфекционных осложнений и убрать сложности, связанные с необходимостью замены трансвенозных электродов. Устройство имплантируется в пятом межреберье слева по средней подмышечной линии в естественный межмышечный карман, образованный широчайшей мышцей спины и передней зубчатой мышцей. Электрод проводится по подкожному тоннелю от кармана устройства до мечевидного отростка и вверх по левой парастернальной линии и закрепляется либо через два небольших разреза: у мечевидного отростка и у верхнего окончания электрода либо только через нижний разрез, что минимизирует объем вмешательства. Разряд наносится между корпусом ИКД и шоковой спиралью на той части электрода, которая расположена параллельно грудине. Подкожный ИКД имеет 2 зоны распознавания тахикардии, в нижней из которых работают алгоритмы дискриминации. Сердечный сигнал для анализа записывается так же между корпусом и одним из двух полюсов электрода либо между полюсами электрода, то есть доступно три регистрирующих вектора, из которых можно выбрать наилучший.

Благодаря тому, что электрод располагается подкожно, он не должен быть таким тонким и гибким, как трансвенозный, что делает его более прочным и устойчивым к механическим воздействиям.

Подкожный ИКД может быть устройством выбора у пациентов со сложностью трансвенозного доступа, у молодых физически активных пациентов, так как у них выше риск повреждения трансвенозного электрода, пациентам с риском инфекционных осложнений (сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность), либо тем, кому трансвенозный ИКД был удален из-за инфекции.

Устройство не обладает возможностью постоянной стимуляции и не подходит

пациентам с необходимостью коррекции частоты сердечных сокращений, либо кардиоресинхронизирующей стимуляции.

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

Ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний во всем мире погибают 17 миллионов человек, из них 25% становятся жертвами ВСС. Риск ВСС выше у мужчин и увеличивается с возрастом в связи с большей распространенностью ИБС среди пожилых людей. Число случаев ВСС варьирует от 1,40 на 100 000 человеко-лет (95% доверительный интервал [ДИ] 0,95, 1,98) у женщин до 6,68 на 100 000 человеко-лет (95% ДИ 6,24, 7,14) у мужчин. Число случаев ВСС среди молодых поколений составляет 0,46–3,7 на 100 000 человеко-лет, что трансформируется в 1100–9000 смертей Европе и 800–6200 смертей в США каждый год.

Данные о распространённости ВСС в России на сегодняшний момент можно оценить путем экстраполяции имеющихся статистических данных.

Отечественный регистр ВСС ГЕРМИНА, проведенный в пяти крупных районах Брянской области и г. Брянска среди популяции трудоспособного возраста (25-64 лет) продемонстрировал частоту ВСС, равную 25,4 случаев на 100 тысяч населения. Среди мужчин этот показатель составил 46,1 случаев на 100 тыс. населения, среди женщин - 7,5 на 100 тыс. населения в год, соотношение ВСС у мужчин/женщин - 6,1:1. В качестве наиболее частых причин смерти фигурировала хроническая ИБС (43%), несколько реже - острые формы ИБС (37%). Доля кардиомиопатий составила 18%, а в 2% случаев в посмертном диагнозе в качестве непосредственной причиной смерти была обозначена ВСС

Наиболее репрезентативны данные ретроспективного анализа частоты и причин внегоспитальной ВСС за период с 2005 по 2009 г. на основании заключений второго танатологического отделения Бюро судебно-медицинской экспертизы г. Москвы (к отделению прикреплены 29 отделов внутренних дел г. Москвы, на территориях которых проживает около 2,5 млн жителей). Из исследования были исключены случаи насильственной смерти и случаи, когда очевидной причиной смерти были тяжёлые сопутствующие заболевания. Доля ВСС во всех возрастных группах составила 49,1% (15 420 из 31 428 вскрытий или 123,3 на 100 000 населения в год). При этом распространённость ВСС в возрасте от 1 до 45 лет составила 27,5% (2 790 из 10 132 вскрытий).

Если экстраполировать известные коэффициенты в показателях смертности на российскую статистику, то разброс значений абсолютного количества умерших от ВСС будет составлять от 142 до 473 тыс. человек в год. Однако, более близкими к реальности, представляются значения – 200-250 тыс. человек в год.

Для предупреждения ВСС помимо оптимальной медикаментозной терапии в течение вот уже более 30 лет широко применяются ИКД. Данный вид лечения является высокотехнологичным и дорогостоящим. В нашей стране по данным общероссийской статистики, которую собирает и анализирует ИССХ им. Бакулева за период 2013-2017 год имплантировано 11580 ИКД, то есть более 2000 устройств ежегодно. Риск возникновения проблем с электродами либо инфекционных осложнений, которые потребуют повторного вмешательства, составляет суммарно порядка 20%. Лечение данных осложнений так же является дорогостоящим и в итоге может даже превысить стоимость первичной имплантации ИКД-системы.

Внедрение в клиническую практику подкожных ИКД для первичной профилактики ВСС и для лечения пациентов с повышенным риском осложнений позволит снизить количество послеоперационных осложнений. В настоящее время по результатам клинических исследований не зарегистрировано ни одного случая поломки электрода, а так же генерализованной инфекции.

Новые Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти (редакция 2017г) рассматривают возможность применения подкожного кардиовертера-дефибриллятора. Устройство включено в рекомендации с классом рекомендации II, уровнями доказательности а и b.

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

ИКД-терапия посредством полностью подкожного кардиовертера-дефибриллятора в настоящее время достаточно активно применяется и изучается в мировой клинической практике. Он применим для категорий пациентов, у которых есть показания к ИКД-терапии, но не требуется антибрадикардитическая, антитахикардитическая либо ресинхронизирующая стимуляция, а так же для пациентов у которых затруднен венозный доступ либо имеется риск инфекционных осложнений. Так же данное устройство является устройством выбора у пациентов с уже состоявшимся инфекционным осложнением на фоне имплантации трансвенозного ИКД.

Использование данного метода для первичной и вторичной профилактики ВСС

требует дальнейшего изучения.

Метод принципиально отличается от традиционной ИКД-терапии отсутствием необходимости доступа в полость сердца с сосудов. Электрический сигнал сердца для распознавания аритмий в данном случае записывается не как внутрисердечная электрограмма, а как подкожная ЭКГ, более сходная с обычной наружной ЭКГ. Это требует предоперационного отбора пациентов по записи ЭКГ с соответствующих наружных отведений, а так же тщательного соблюдения методики имплантации с точным ориентированием устройства и электрода относительно грудной клетки. При соблюдении данной техники эффективность применения устройства максимальна.

Подкожный кардиовертер-дефибриллятор может так же успешно применяться у пациентов с ХСН, которым уже имплантирована система для модуляции сердечной сократимости и у которых есть показания к профилактике ВСС из-за низкой фракции выброса. Данные устройства не взаимодействуют между собой, а их совместное применение позволяет снизить количество электродов в сердце и сосудах.

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

Имплантация подкожного кардиовертера-дефибриллятора осуществляется по специальной разработанной методике, что является ключевым для эффективности работы устройства и минимизации осложнений.

По данным литературы наибольшее количество осложнений (до 4% ранних и до 11% поздних) в любом из центров приходится на первые 13 процедур, что не зависит от предшествующего опыта хирурга. По мере накопления опыта число осложнений снижается вдвое.

Ранние осложнения: местная инфекция либо неоптимальное расположение устройства, требующее повторного вмешательства. Не зарегистрировано ни одного случая бактериемии либо эндокардита.

Поздние осложнения: эрозия, смещение устройства либо электрода, замена устройства в связи с возникновением необходимости в антибради- либо антитахикардической стимуляции (0.4% случаев). Не зарегистрировано ни одного случая перелома электрода.

Так же одним из осложнений на любом сроке является риск нанесения неадекватных шоков. По мере накопления клинического опыта и разработки новых алгоритмов дискриминации число неадекватных шоков снизилось в сравнении с

начальным этапом развития методики. В настоящее время риск нанесения неадекватных шоков у подкожного ИКД не выше или даже ниже в сравнении с трансвенозными ИКД.

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

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

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. А.Ш.Ревишвили (руководитель), Н.М.Неминуций (координатор), Р.Е.Баталов, М.Ю.Гиляров, С.П.Голицын, К.В.Давтян, Я.Ю.Думпис, М.В.Диденко, С.А.Зенин, Э.А.Иваницкий, В.Н.Комолятова, Л.А.Кравцова, С.Н.Криволапов, А.Н.Кузовлев, В.В.Купцов, Д.С.Лебедев, В.К.Лебедева, Р.М.Линчак, Н.Н. Ломидзе, Л.М.Макаров, Н.Ю.Миронов, М.М.Медведев, Е.Н.Михайлов, А.М.Недбайкин, Л.Ю.Нестеренко, А.Б.Романов, Ф.Г.Рзаев, Ю.А.Солохин, Р.Б.Татарский, М.С.Харлап, А.В.Чапурных, Н.Б.Шлевков, Ю.В.Шубик, С.М.Яшин. Всероссийские клинические рекомендации по контролю над риском внезапной остановки сердца и внезапной сердечной смерти, профилактике и оказанию первой помощи. Вестник Аритмологии, № 89, 2017. Импакт-фактор журнала: 0,362.

2. Lucas Boersma, Craig Barr, Reinoud Knops, et al, Implant and Midterm Outcomes of the Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Registry J Am Coll Cardiol. 2017 Aug 15;70(7):830-841. Импакт-фактор журнала: 19.896

3. Weiss R, Knight BP, Gold MR et al. Safety and efficacy of a totally subcutaneous implantable-cardioverter-defibrillator. Circulation 2013; 128: 944-953. Импакт-фактор журнала: 18,880

4. Lambiase PD, Barr C, Theuns DA et al. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. Eur Heart J 2014; 35:1657-1665. Импакт-фактор журнала: 20.212

5. Bardy GH, Smith WM, Hood MA et al. An entirely subcutaneous implantable

cardioverter-defibrillator. *N Engl J Med* 2010; 363:36-44. Импакт-фактор журнала: 72.406

6. Jarman JW, Lascelles K, Wong T et al. Clinical experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators in children and adults: cause for caution. *Eur Heart J* 2012; 33:1351-1359. Импакт-фактор журнала: 20.212

7. Dabiri Abkenari L, Theuns DA, Valk SD et al. Clinical experience with a novel subcutaneous implantable defibrillator system in a single center. *Clin Res Cardiol* 2011; 108:737-744. Импакт-фактор журнала: 4.760

8. Olde Nordkamp LR, Dabiri Abkenari L et al. The entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: initial clinical experience in a large Dutch cohort. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1933-1939. Импакт-фактор журнала: 19.896

9. Aydin A, Hartel F, Schluter M et al. Shock efficacy of subcutaneous implantable cardioverter defibrillator for prevention of sudden cardiac death: initial multicenter experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:913-919. Импакт-фактор журнала: 5.41

10. Jarman JW, Todd DM. United Kingdom national experience of entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator technology: important lessons to learn. *Europace* 2013; 15:1158-1165. Импакт-фактор журнала: 4.521

11. Kobe J, Reinke F, Meyer C et al. Implantation and follow-up of totally subcutaneous versus conventional implantable cardioverter-defibrillators: a multicenter casecontrol study. *Heart Rhythm* 2013; 18:29-36. Импакт-фактор журнала: 4.866

12. Burke MC, Gold MR, Knight BP et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-year results from a pooled analysis of the IDE Study and EFFORTLESS Registry. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 1605-1615. Импакт-фактор журнала: 19.896

13. Gold MR, Theuns DA, Knight BP et al. Head-To-Head comparison of arrhythmia discrimination performance of subcutaneous and transvenous ICD arrhythmia detection algorithms: The START Study *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012 Apr; 23(4):359-66. Импакт-фактор журнала: 3.068

14. Poole JE, Gold MR Who should receive the subcutaneous implanted defibrillator?: The subcutaneous implantable cardioverter defibrillator (ICD) should be considered in all ICD patients who do not require pacing. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2013 Dec; 6(6):1236-44. Импакт-фактор журнала: 5.41

15. Lewis GF and Gold MR Clinical experience with subcutaneous implantable cardioverter-defibrillators *Nature Reviews Cardiology* 2015, 12, 398–405. Импакт-фактор журнала: 12.633.

16. Knops RE, Olde Nordkamp LR, Brouwer TF et al, The learning curve associated with the introduction of the subcutaneous implantable defibrillator, Europace. 2016 Jul;18(7):1010-5. Импакт-фактор журнала: 4.521.

17. S. W. E. Baalman, A. B. E. Quast, T. F. Brouwer, and R. E. Knops An Overview of Clinical Outcomes in Transvenous and Subcutaneous ICD Patients, Curr Cardiol Rep. 2018; 20(9): 72. Импакт-фактор журнала: 1.958.

18. Nabil S. Zeinen, Jordan M. Prutkin The Subcutaneous Implantable Cardioverterdefibrillator: New Features and Implant Techniques and Future Developments, The Journal of Innovations in Cardiac Rhythm Management, 2018 (9), 3417–3424. Импакт-фактор журнала: 1.393

19. Stacy B Westerman, Mikhael El-Chami, The subcutaneous implantable cardioverter defibrillator—review of therecent data, Journal of Geriatric Cardiology 2018(15): 222–228. Импакт-фактор журнала: 1.806

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Настоящую апробацию планируется проводить в соответствии с нормативными требованиями, протоколом GCP и протоколом клинической апробации.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: оценить возможность профилактики внезапной сердечной смерти путем имплантации полностью подкожной системы кардиовертера-дефибриллятора.

Задачи:

1. Оценить эффективность подкожного кардиовертера-дефибриллятора для купирования жизнеугрожающих аритмий.

2. Оценить безопасность имплантации и использования подкожного кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с риском развития внезапной сердечной смерти.

3. Оценить количество ранних и поздних осложнений, связанных с имплантацией системы подкожного ИКД.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Активно проводятся международные исследования по изучению эффективности и безопасности применения полностью подкожной системы для ИКД-терапии. В общей сложности в мире в завершённые или текущие исследования по данному вопросу вовлечено более 4000 пациентов.

Первые завершённые исследования IDE (132 пациента) и EFFORTLESS (1000 пациентов) подтвердили эффективность и безопасность данной методики. По результатам данных исследований были внесены изменения в алгоритмы распознавания аритмий и разработаны рекомендации по программированию устройства для снижения количества неадекватных шоков.

В настоящее время проводится международное рандомизированное исследование PRAETORIAN (до 850 пациентов), целью которого является сравнение двух статистически идентичных групп пациентов, которым имплантируются подкожные либо трансвенные кардиовертеры-дефибрилляторы. В исследовании будет сопоставлена эффективность и безопасность двух методик. Так же проводится исследование UNTOUCHED (2000 пациентов) для оценки риска возникновения неадекватных шоков у пациентов с низкой фракцией выброса, которым имплантирован подкожный ИКД с целью первичной профилактики ВСС. Помимо этого ведётся регистр, который предполагает включение до 1650 пациентов с подкожным ИКД, который имплантирован как для первичной, так и для вторичной профилактики ВСС. В ходе данного наблюдения оценивается количество всех осложнений в течение 12 мес. после имплантации, эффективность купирования желудочковых тахикардий, отдельно будут оценены отсутствие осложнений со стороны электродов и эффективность первого шока.

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:

- эффективность распознавания желудочковых тахикардий (ЖТ/ФЖ)
- эффективность купирования желудочковых тахикардий (ЖТ/ФЖ)
- осложнения, связанные с применением апробационного метода лечения;
- смертность.

Дополнительные исследуемые параметры:

- нанесение неадекватных шоков

- развитие состояний, требующих применения электрокардиостимуляции либо ресинхронизирующей терапии

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

Включение в клиническую апробацию планируется при условии удовлетворения пациента критериям включения, а также после подписания пациентом информированного согласия на участие в протоколе данной клинической апробации.

Наблюдение будет включать в себя стационарный этап, в ходе которого выполняется предоперационное обследование, операция, послеоперационное программирование системы и послеоперационное наблюдение, а также амбулаторный этап, связанный с оценкой клинических изменений в ходе последующего наблюдения. Запланированы визиты пациентов в медучреждение через 6, 12 месяца после имплантации системы.

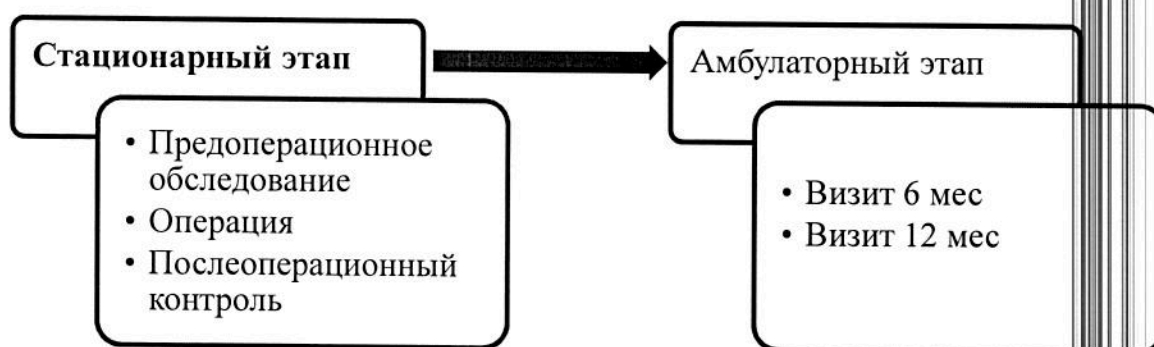


Рисунок 1. Графическое представление дизайна апробации

Таблица 1. Сводная таблица обследований пациента

Обследования	Предопер обследование (-14...-1 день)	Имплантация системы, 0	Дни 1-5	6 мес	12 мес
Визит в медучреждение	+	+	+	+	+
Форма информированного согласия пациента	+				
Осмотр врача-кардиолога первичный	+				
Осмотр врача-кардиолога повторный			+	+	+
ЭКГ	+		+	+	+
Суточное мониторирование ЭКГ (ХМ-ЭКГ)	+				

ЭХО-КГ	+				
Имплантация подкожного ИКД		+			
Проверка ИКД-системы		+	+	+	+
Общий анализ крови	+		+		
Общий анализ мочи	+				
Биохимический анализ крови (глюкоза, креатинин, АЛТ, АСТ, билирубин)	+				
Анализ крови на скрининг маркеров инфекций (ВИЧ, гепатиты В и С, сифилис)	+				

День 0 = день имплантации системы

Указанные временные параметры (дни) ± 4 дня.

Внеплановые визиты. Если визит пациента связан с сердечно-сосудистыми явлениями и происходит вне установленного по протоколу графика, приведенного в Таблице 1, такой визит называется «внеплановым».

В группу сравнения будет включено 130 пациентов, все пациенты будут сопоставимы по основным клинико-демографическим характеристикам и включены в соответствии с критериями включения/невключения группы апробации метода. Всем пациентам будет проведена имплантация кардиовертера-дефибриллятора со стандартной эндокардиальной системой электродов. Срок наблюдения группы сравнения составит 12 месяцев.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

После включения в клиническую апробацию на дооперационном этапе пациенту выполняется весь комплекс необходимого обследования. Обязательно выполняется ЭКГ-скрининг путем регистрации поверхностной ЭКГ из отведений, соответствующих расположению ИКД-системы с последующим измерением при помощи специальной линейки.

Имплантация подкожного кардиовертера-дефибриллятора относится к плановым вмешательствам и выполняется на фоне компенсированного состояния пациента. Операция должна быть выполнена в рентгеноперационной. Перед операцией проводится рентгенография с расположением на теле пациента модели устройства и электрода для определения точного места расположения системы с учетом анатомических особенностей пациента. После позиционирования системы ее расположение размечается маркером на коже.

Сначала в левой подмышечной области делается разрез и формируется карман для

ИКД. Устройство должно быть расположено между средней и задней подмышечными линиями. Затем делается небольшой горизонтальный разрез слева от мечевидного отростка, и предварительно накладываются фиксирующие швы. С помощью специального инструмента формируется подкожный туннель между разрезом у мечевидного отростка и карманом для устройства. Этим же инструментом по тоннелю со стороны кармана проводится электрод. Далее делается разрез у левого края грудины на расстоянии от нижнего разреза, соответствующего длине шоковой части электрода. При помощи туннелирующего инструмента электрод проводится под кожей от мечевидного отростка до данного разреза. Электрод фиксируется у мечевидного отростка путем наложения предварительно приготовленных швов на муфту, а затем фиксируется конец электрода в верхнем разрезе. Электрод подключают к ИКД, устройство помещается в карман и фиксируется.

Проводится настройка устройства и выбор вектора анализа ЭКГ.

Далее в обязательном порядке проводится дефибрилляционный тест для подтверждения правильного расположения устройства. Если тест положительный, все разрезы послойно ушиваются. Накладывается асептическая повязка.

Перед выпиской производится контроль работы системы и настройка параметров.

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

Период включения в протокол клинической апробации рассчитан на 2 года. Начало клинической апробации – 2019 год.

Наблюдение за всеми пациентами продолжается 1 год.

В апробации пациенты обследуются и наблюдаются амбулаторно; госпитализация проводится для имплантации подкожного кардиовертера-дефибриллятора и проведения первых настроек аппарата. Период госпитализации рассчитан на 5-7 дней.

Клиническая апробация может быть завершена преждевременно, если выявляются серьезные нежелательные явления, связанные с апробационной методикой и делающие дальнейшее применение методики недопустимым с этической точки зрения; при получении информации о высоком риске для участников апробации; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по требованию регулирующих органов.

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);
 - полный диагноз;
 - фракция выброса левого желудочка при трансторакальной эхо-кардиографии;
- размеры и объемы камер сердца; расчетное давление в легочной артерии;
- Наличие и характер нарушений ритма сердца
 - значимые клинические события.

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

Скрининг на участие в клинической апробации могут проходить пациенты, имеющие I и IIa класс показаний для имплантации ИКД с целью профилактики внезапной сердечной смерти, которые не нуждаются в постоянной электрокардиостимуляции.

13. Критерии включения пациентов

1. Возраст >18 лет
2. Пол: мужской, женский
3. Показания для первичной либо вторичной профилактики внезапной сердечной смерти на фоне любой сердечной патологии
4. Оптимальная терапия в соответствии с текущими рекомендациями по основному заболеванию, в том числе при наличии хронической сердечной недостаточности.
5. Пациент, подписавший форму информированного согласия, способный и готовый выполнять требования протокола, включая все исследования исходного уровня и последующего наблюдения.

14. Критерии невключения пациентов

1. Отказ пациента
2. Острые заболевания (в настоящее время), которые, по мнению врача, могут отрицательно сказаться на безопасности и/или эффективности лечения участника данной клинической апробации
3. Медицинские состояния, ограничивающие ожидаемое выживание до < 1 года.
4. Показания к постоянной эндокардиальной стимуляции

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

Исследователь может вывести пациента из клинической апробации по любой из следующих причин:

- пациент больше не соответствует критериям включения;

- в интересах пациента выйти из протокола;
- пациент хочет выйти из протокола;
- пациент не следует указаниям протокола апробации.

Перед включением в апробацию пациенту будет сообщено о том, что он имеет право выйти из нее 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 протокола, все данные, которые были собраны до этого момента будут использованы в анализе результатов апробации. Последующее наблюдение пациентов, исключенных из апробации, 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 и амбулаторно, 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".

Медицинская помощь в расчете на 1 пациента

№ п/п	Название	Кратность	Кому необходимо
Пребывание больного в стационаре- Госпитальный этап (на 1 пациента)			
1	Пребывание больного в условиях кардиологического отделения (койко-дней)	≥5	Всем больным
2	Прием врача-кардиолога (осмотр, консультация)	6	Всем больным
3	Осмотр хирурга	1	Всем больным
4	Обход заведующего отделением.	1	Всем больным
5	Оценка клинического состояния	1	Всем больным
6	Операция имплантации подкожного кардиовертера дефибриллятора	1	Всем больным

Лабораторные и инструментальные методы исследования (на 1 пациента)			
1	Трансторакальная эхокардиография	1	Всем больным
2	ЭКГ	1	Всем больным
3	ХМ-ЭКГ	1	Всем больным
4	Рентгенография органов грудной клетки	1	Всем больным
5	Определение уровня антигена вируса гепатита В, гепатита С, антител к вирусу иммунодефицита человека, к бледной трепонеме в ИФА в сыворотке крови	1	Всем больным
6	Общий анализ крови + СОЭ	2	Всем больным
7	Общий анализ мочи	1	Всем больным
8	Биохимический анализ крови (общий белок, АСТ, АЛТ, общий билирубин, КФК, мочевины, общий холестерин, глюкоза, креатинин, калий/натрий)	1	Всем больным
9	Определение группы крови, фенотипа	1	Всем больным
10	Коагулограмма	1	Всем больным
Списание мединвентаря на 1 пациента			Всем больным
1	Импантация подкожного кардиовертера-дефибриллятора	1	Всем больным
2	Подбор параметров работы постоянного имплантируемого антиаритмического устройства	1	Всем больным
3	Тестирование состояния постоянного имплантируемого антиаритмического устройства	1	Всем больным
	Интродюсер разрывной 11F 1	1	Всем больным
	Устройство для ввода электрода	1	Всем больным

Первый этап - амбулаторный через 6 месяцев

Амбулаторная помощь в расчете на 1 пациента		
Название	Кратность	Кому необходимо
Консультация (осмотр) кардиолога	1	Всем больным
Поверхностная ЭКГ	1	Всем больным
Программирование ИКД	1	Всем больным

Второй этап - амбулаторный через 12 месяцев

Амбулаторная помощь в расчете на 1 пациента		
Название	Кратность	Кому необходимо
Консультация (осмотр) кардиолога	1	Всем больным

Поверхностная ЭКГ	1	Всем больным
Программирование ИКД	1	Всем больным

При указаниях на срабатывание -визит

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

Перечень лекарственных препаратов, используемых при апробации метода с указанием курсовых доз из расчета пребывания в стационаре 7 суток:

№ п/п	Название	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения
Бета-блокаторы- выбор по показаниям							
1	Бисопролол	внутри	5	2	200	мг	пульсурежающая терапия
2	Карведилол	внутри	25	2	250	мг	пульсурежающая терапия
3	Небиволол	внутри	5	2	100	мг	пульсурежающая терапия
Ингибиторы АПФ							
1	Эналаприл	внутри	10	2	200	мг	Гипотензивная терапия
2	Периндоприл	внутри	5	2	100	мг	Гипотензивная терапия
3	Лизиноприл	внутри	5	2	100	мг	Гипотензивная терапия
4	Каптоприл	внутри	25	3	250	мг	Гипотензивная терапия
Блокаторы рецепторов к ангиотензину- выбор по показаниям							
1	Валсартан	внутри	40	2	1600	мг	Гипотензивная терапия
2	Кандесартан	внутри	4	2	1600	мг	Гипотензивная терапия
3	Лозартан	внутри	25	2	500	мг	Гипотензивная терапия
Антиаритмические препараты- при наличии показаний							
1	Амиодарон	внутри	200	1	4000	мг	Антиаритмическая терапия

Антикоагулянты- выбор по показаниям в клин апробации нет указания на нарушения ритма сердца требующие назначения данных препаратов							
1	Дабигатрана этексилат	внутрь	150	2	2200	мг	Профилактика тромбоэмболических осложнений
2	Апиксабан	внутрь	5	2	100	мг	Профилактика тромбоэмболических осложнений
3	Варфарин	внутрь	2,5-7,5	1	25-75	мг	Профилактика тромбоэмболических осложнений
4	Ривароксабан	внутрь	20	1	200	мг	Профилактика тромбоэмболических осложнений
5	Эноксапарин натрия	подкожно	40-80	2	1600	мг	Профилактика тромбоэмболических осложнений
6	Гепарин натрия	внутривенно	12 500	1-4	12 500	ЕД	Пери- и интраоперационная профилактика тромбоэмболических осложнений
7	Протамина сульфат	внутривенно	5 000	1	5 000	ЕД	Интраоперационный гемостаз
Антибактериальная терапия –выбор по показаниям							
1	Цефтазидим	внутривенно	1	2	2	г	Профилактика инфекционных осложнений
2	Цефтриаксон	внутривенно	1	2	2	г	Профилактика инфекционных осложнений
3	Амоксициллин+клавулановая кислота	внутрь	875+125 (1)	2	4	мг (г)	Профилактика инфекционных осложнений
Диуретики- при наличии показаний							
1	Торасемид	внутрь	10	1	50	мг	Недостаточность кровообращения
2	Фуросемид	внутрь	40	1	320	мг	Недостаточность кровообращения
3	Спиронолактон	внутрь	25	1	200	мг	Недостаточность кровообращения

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

- использование специализированных продуктов питания не предполагается

перечень используемых биологических материалов;

-использование биологических материалов не предполагается

Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

Наименование вида медицинского изделия	Количество
Электрод дефибрилляционный имплантируемый подкожный	1
Кардиовертер-дефибриллятор имплантируемый подкожный	1

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности

- выживаемость
- купирование приступов жизнеугрожающих аритмий
- отсутствие неадекватных шоков
- отсутствие прочих осложнений

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Нет.

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, 12, месяцев после имплантации подкожного ИКД.

Будет оцениваться влияние метода на изменение основных клинических исходов:

- изменение качества жизни
- частота возникновения осложнений
- снижение риска развития заболевания
- снижение частоты госпитализаций

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 эффективности профилактики внезапной сердечной смерти путем имплантации полностью подкожной системы кардиовертера-дефибриллятора. В настоящее время в год имплантируется порядка 2000 устройств, хотя известно, что потребность в имплантации ИКД выше. По оценкам, сделанным в ходе международных клинических исследований по применению подкожного ИКД, примерно 10% пациентов не проходят ЭКГ-скрининг и примерно 10% пациентов требуется тот или иной вид стимуляции. Таким образом, потенциально подкожный ИКД может быть имплантирован у 80% пациентов, то есть, для РФ – у 1600.

Формула оценки размера выборки одной единственной частоты для исследования мощностью 80% и уровнем статистической значимости 95% при сравнении двух средних:

$$n = [A+B] \cdot 2 \cdot SD^2 / DIF^2$$

где n=размер выборки для каждой группы (общий размер выборки в два

раза больше)

SD= стандартное отклонения для основной переменной

исхода

DIFF=клинически важный эффект, или эффект в виде разницы, важной исследователю

A - зависит от уровня значимости - в данном случае 1.96

B - зависит от мощности - в данном случае 0.80

Таким образом, минимальный объем выборки для исследования составил 150 пациентов в каждой группе, чтобы иметь 80% вероятность большей эффективности изучаемых переменных при 5% уровне значимости, применяя одновыборочный тест дихотомической шкалы. Таким образом выборка в 150 пациентов является достаточной для оценки эффективности.

По результатам данной апробации будет рассчитан объем необходимой выборки для последующих работ в том числе и с включением контрольной группы.

В 2019 году планируется включить 50 пациентов с оценкой параметров эффективности через 12 месяцев. В 2020 году планируется включить 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.

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	150,00
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	2000,00
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)	50,00
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	20,00
ИТОГО:	2200,00

По предварительному расчету норматив финансовых затрат в рамках клинической апробации составляет 2200,00 тыс. рублей на один случай.

Планируемое количество случаев клинической апробации –150.

Общий объем финансирования на 2019-2020 года в рамках клинической апробации составит: 330 000,00 тыс. рублей, в том числе 2019 г. –50 случаев на сумму 110 000, 00 тыс. руб, 2020 г. – 100 случаев на сумму 220 000,00 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
«Имплантация полностью подкожной системы кардиовертера-дефибриллятора у
пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти (S-ICD)»**

Учреждение: _____

ФИО пациента _____

№ пациента в клинической апробации _____

№ истории болезни _____

Дата ____ / ____ / ____

Элемент	Формат данных	Единицы измерения/статус
Исходно		
<i>- Клинические данные -</i>		
Возраст	числовое	лет
Пол	выбор категории	мужчина/женщина
Вес	числовое	кг
Рост	числовое	см
ИМТ	числовое	ед.
Профилактика ВСС	выбор категории	<ul style="list-style-type: none"> • Первичная • Вторичная
Анамнез основного заболевания	числовое	лет
Хроническая СН	логическое	Имеется/отсутствует
ФК хронической СН (NYHA)	числовое	класс
Сахарный диабет	логическое	имеется/отсутствует
Артериальная гипертензия	логическое	имеется/отсутствует
<i>Инструментальные данные</i>		
<i>- ЭХОКГ -</i>		
ФВ ЛЖ	числовое	%

<i>ХМ-ЭКГ</i>		
<i>Госпитальные осложнения</i>		
Смерть	логическое	имеется/отсутствует
Геморрагические осложнения	логическое	имеется/отсутствует
Дислокация электрода	логическое	имеется/отсутствует
Смещение устройства	логическое	имеется/отсутствует
Инфекционные осложнения	логическое	имеется/отсутствует
Другое	логическое	имеется/отсутствует
<i>Данные программирования устройства (стац этап)</i>		
Наличие адекватных срабатываний устройства	логическое	имеется/отсутствует
Эффективность адекватных срабатываний устройства	логическое	да/нет
Наличие неадекватных срабатываний устройства	логическое	имеется/отсутствует
Через 6 месяцев		
Субъективное улучшение	логическое	Имеется/отсутствует
<i>Осложнения</i>		
Смерть	логическое	имеется/отсутствует
Геморрагические осложнения	логическое	имеется/отсутствует
Дислокация электрода	логическое	имеется/отсутствует
Смещение устройства	логическое	имеется/отсутствует
Инфекционные осложнения	логическое	имеется/отсутствует
Другое	логическое	имеется/отсутствует
<i>Данные программирования устройства (6 мес)</i>		
Частота ритма для зоны тахикардии (зона условного шока)	числовое	уд/мин
Частота ритма для зоны фибрилляции (зона безусловного шока)	числовое	уд/мин

Вектор регистрации сердечного сигнала	Выбор категории	<ul style="list-style-type: none"> • Первичный • Вторичный • Дополнительный
Наличие адекватных срабатываний устройства	логическое	имеется/отсутствует
Эффективность адекватных срабатываний устройства	логическое	да/нет
Наличие неадекватных срабатываний устройства	логическое	имеется/отсутствует
Через 12 месяцев		
Субъективное улучшение	логическое	Имеется/отсутствует
<i>Инструментальные данные</i>		
<i>- ЭХОКГ -</i>		
ФВ ЛЖ	числовое	%
<i>Осложнения</i>		
Смерть	логическое	имеется/отсутствует
Геморрагические осложнения	логическое	имеется/отсутствует
Дислокация электрода	логическое	имеется/отсутствует
Смещение устройства	логическое	имеется/отсутствует
Инфекционные осложнения	логическое	имеется/отсутствует
Другое	логическое	имеется/отсутствует
<i>Данные программирования устройства (12 мес)</i>		
Вектор регистрации сердечного сигнала	Выбор категории	<ul style="list-style-type: none"> • Первичный • Вторичный • Дополнительный
Наличие адекватных срабатываний устройства	логическое	имеется/отсутствует
Эффективность адекватных срабатываний устройства	логическое	да/нет
Наличие неадекватных срабатываний устройства	логическое	имеется/отсутствует

СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте
Минздрава России

работы:

**«Имплантация полностью подкожной системы кардиовертера-дефибриллятора у
пациентов с высоким риском внезапной сердечной смерти (S-ICD)»**

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



С.А. Бойцов