

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 автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России)
2	Адрес места нахождения организации	125367, Москва, Ивановское шоссе, 3
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8 (499) 193-40-50 SBedritskij@med-rf.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Диагностика функциональной значимости стеноза коронарных артерий с помощью определения миокардиальной перфузии при нагрузочной стресс-эхокардиографии с использованием контрастного агента для определения показаний к эндоваскулярной реваскуляризации
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	305

Приложение:

1. Протокол клинической апробации.
2. Индивидуальная регистрационная карта пациента.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Директор ФГАУ «НМИЦ
Минздрава России



И.Г. Никитин

подпись

«___» февраля 2020 года.

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):**

Диагностика функциональной значимости стеноза коронарных артерий с помощью определения миокардиальной перфузии при нагрузочной стресс-эхокардиографии с использованием контрастного агента для определения показаний к эндоваскулярной реваскуляризации.

2. **Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - протокол клинической апробации)**

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России), 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, 3

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

Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, профессор, д.м.н. Никитин Игорь Геннадиевич;

заведующий отделением функциональной диагностики ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России Бедрицкий Станислав Александрович.

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. **Аннотация метода.**

Метод нагрузочной стресс-эхокардиографии с использованием контрастного агента у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) основан на оценке локальной миокардиальной перфузии. Метод может выполняться у пациентов с ангиографически документированными пограничными стенозами коронарных артерий. Технически выполнение метода достигается за счет выполнения нагрузочной стресс-эхокардиографии с использованием контрастного агента и сравнением скорости заполнения контрастным агентом участков миокарда в покое и во время выполнения физической нагрузки. Ожидается, что применение данного метода может способствовать точной диагностике гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий и определению показаний к эндоваскулярному вмешательству.

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

Известно, что своевременная оценка гемодинамической значимости коронарного атеросклероза и определение бассейна симптом-связанной коронарной артерии играют первостепенную роль в решении вопроса об эффективности эндоваскулярного и хирургического лечения ИБС. Общеизвестным критерием гемодинамической значимости атеросклеротических бляшек является степень сужения сосуда на 50% от величины его диаметра, что соответствует сужению просвета на 75% от площади поперечного сечения сосуда. В тоже время известно, что в случае умеренно выраженного сужения коронарных артерий (50%-70% по диаметру) встречаются значительные расхождения в «анатомической» и «функциональной» оценках степени тяжести стенозирования. Поэтому для данной категории пациентов выбор способа лечения в первую очередь зависит от гемодинамической значимости диагностированного стеноза коронарной артерии. В связи с этим особую актуальность представляет разработка и внедрение в клиническую практику неинвазивных методов визуализации и количественной оценки миокардиального кровотока, отражающих функциональную значимость коронарного атеросклероза. Применение метода в случае высокой чувствительности и специфичности позволит снизить частоту необоснованных проведенных реваскуляризации/отказов от реваскуляризации миокарда.

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

В настоящее время неинвазивная оценка функциональной значимости стенозов коронарных артерий достигается в большинстве случаев посредством стресс-эхокардиографии с анализом нарушений локальной сократимости либо определением перфузии миокарда при нагрузочной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ). Стресс-эхокардиография является высокоэффективным методом, т.к. предоставляет достаточно надежную информацию о гемодинамической значимости диагностированных в ходе коронарографии стенозов венечных артерий, тем не менее, она не лишена недостатков - зависимость от квалификации оператора, нередко нечеткая визуализация границы эндокарда. В свою очередь, стресс-ОФЭКТ при высокой диагностической ценности (в соответствии с ишемическим каскадом, нарушения перфузии происходят раньше нарушения сократимости) имеет существенный недостаток в связи с использованием источника ионизирующего излучения. Предполагаемый метод позволяет расширить диагностические возможности стресс-эхокардиографии в оценке значимости ишемии участков миокарда, получающих кровоснабжение из бассейнов коронарных артерий с пограничными стенозами и повысить эффективность оценки их гемодинамической значимости за счет более высокой чувствительности (в соответствии с ишемическим каскадом) оценки перфузии миокарда в сравнении с оценкой нарушения сократимости.

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

Уровень потенциальный рисков не отличается по уровню других методов, связанных с проведением тестов с дозированной физической нагрузкой под контролем ЭКГ (велоэргометрия, тредмил-тест, стресс-эхокардиография, стресс-сцинтиграфия миокарда).

Нежелательные реакции, связанные с применением микропузырьков с SF₆, в целом были легкие, кратковременные и проходили спонтанно, безо всяких нежелательных последствий.

В ходе 58 клинических испытаний, в которых участвовали 4653 взрослых пациента, сообщалось о головных болях (2,3%), ограниченных кожных реакциях в месте инъекции, включая кровоподтеки, чувство жжения, парестезии (1,7%) и локальные болезненные ощущения (1,4%).

Были зарегистрированы изменения ЭКГ, АД и некоторых лабораторных параметров, но их нельзя считать клинически значимыми.

Нежелательные реакции, которые были зарегистрированы среди 1788 взрослых пациентов при клинических исследованиях, представлены ниже. Частоту этих реакций классифицировали следующим образом: часто (>1/100, <1/10); нечасто (>1/1000, <1/100).

Со стороны обмена веществ: нечасто — гипергликемия.

Со стороны ЦНС: часто — головная боль; нечасто — парестезии, головокружение, бессонница, изменение вкусовых ощущений.

Со стороны органа зрения: нечасто — нечеткость зрения.

Со стороны ССС: нечасто — вазодилатация.

Со стороны системы дыхания: нечасто — фарингит, боли в области придаточных пазух носа.

Со стороны ЖКТ: часто — тошнота; нечасто — боли в животе.

Со стороны кожных покровов: нечасто — зуд, эритематозная сыпь.

Со стороны скелетно-мышечной системы: нечасто — боли в области спины.

Осложнения общего характера и реакции в месте введения: часто — раздражение в месте введения, кровоподтеки, чувство жжения, локальные парестезии.

Имеются сообщения о том, что после введения микропузырьков с SF₆ возникали редкие случаи гиперчувствительности, которые включали кожную эритему, брадикардию, артериальную гипотензию или анафилактический шок. В некоторых из них у пациентов с уже имеющейся ИБС брадикардия и артериальная гипотензия сопровождалась ишемией миокарда или инфарктом.

В очень редких случаях сообщалось о смертельных исходах, совпадающих по времени с применением микропузырьков с SF₆. Все эти пациенты входили в группу высокого риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений, которые могли привести к смертельному исходу.

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. Roxy Senior, Harald Becher, Mark Monaghan, Luciano Agati, Jose Zamorano, Jean Louis Vanoverschelde, Petros Nihoyannopoulos, Thor Edvardsen, Patrizio Lancellotti. Clinical practice of contrast echocardiography: recommendation by the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) 2017. Oxford University Press, 1/11/2017 г., European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Т. 18, стр. 1205–1205af. doi:10.1093/ehjci/jex182. (импакт фактор 8,336)
2. Gaibazzi N, Porter T, Lorenzoni V, Pontone G, De Santis D, De Rosa A, Guaricci AI. Effect of Coronary Revascularization on the Prognostic Value of Stress Myocardial Contrast Wall Motion and Perfusion Imaging. J Am Heart Assoc. 2017 May 31;6(6). pii: e006202. doi: 10.1161/JAHA.117.006202.
3. Zoppellaro G, Venneri L, Khatarr RS, Li W, Senior R. Simultaneous Assessment of Myocardial Perfusion, Wall Motion, and Deformation during Myocardial Contrast Echocardiography: A Feasibility Study. Echocardiography. 2016 Jun;33(6):889-95. doi: 10.1111/echo.13190. Epub 2016 Feb 1.
4. Yang L, Xia C, Mu Y, Guan L, Wang C, Tang Q, Verocai FG, Fonseca LM, Shih MC. Prognostic Value of Real Time Myocardial Contrast Echocardiography after Percutaneous Coronary Intervention. Echocardiography. 2016 Mar;33(3):421-30. doi: 10.1111/echo.13061. Epub 2015 Sep 28.
5. Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Li W, Roussin I, Khatarr RS, Senior R. The feasibility and clinical utility of myocardial contrast echocardiography in clinical practice: results from the incorporation of myocardial perfusion assessment into clinical testing with stress echocardiography study. J Am Soc Echocardiogr. 2014 May;27(5):520-30. doi: 10.1016/j.echo.2014.01.028. Epub 2014 Mar 15.
6. Jeetley P1, Hickman M, Kamp O, Lang RM, Thomas JD, Vannan MA, Vanoverschelde JL, van der Wouw PA, Senior R. Myocardial contrast echocardiography for the detection of coronary artery stenosis: a prospective multicenter study in comparison with single-photon emission computed tomography. J Am Coll Cardiol. 2006 Jan 3;47(1):141-5. Epub 2005 Dec 15. (импакт фактор 17,759)
7. M. Peltier, D. Vancraeynest, A. Pasquet, et al. Assessment of the physiologic significance of coronary disease with dipyridamole real-time myocardial contrast echocardiography J Am Coll Cardiol, 43 (2004), pp. 257–264
8. T.H. Marwick, R. Brunken, N. Meand, et al. Accuracy and feasibility of contrast echocardiography for detection of perfusion defects in routine

practice J Am Coll Cardiol, 32 (1998), pp. 1260–1269 (импакт фактор 17,759)

9. Greis Ch: Technology overview: SonoVue (Bracco, Milan). Eur Radiol 2004; 14(Suppl8): P11-P15.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода: Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с данным протоколом клинической апробации, приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики», Приказ Минздрава России от 26.12.2016 № 997н «Об утверждении Правил проведения функциональных исследований».

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель:

Отработать протокол диагностики гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий методом нагрузочной стресс-эхокардиографии с использованием контрастного агента для определения миокардиальной перфузии.

Задачи:

- Разработка критериев применения нагрузочной стресс-эхокардиографии с использованием контрастного агента и определения миокардиальной перфузии к идентификации гемодинамической значимости пограничных стенозов коронарных артерий для выбора дальнейшей тактики лечения.
- Демонстрация клинической и экономической эффективности критериев миокардиальной перфузии при стресс-эхокардиографии с применением контрастного агента.
- Улучшение качества выполнения коронарных вмешательств у пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий (снижение частоты необоснованных вмешательств, своевременность проведения ангиопластики).
- Снижение использования методов диагностики, связанных с использованием ионизирующего излучения.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Значения коронарного резерва остаются в норме, пока тяжесть стеноза коронарной артерии не приблизится к 50% сужению ее диаметра. Расхождение между ангиографическими и физиологическими показателями гемодинамической значимости возникают вследствие проекционных искажений коронарных артерий, недостаточного пространственного

разрешения коронарографии, диффузного поражения, возможностей коллатерального кровотока. В зарубежной литературе представлен большой материал, касающийся диагностических возможностей оценки миокардиальной перфузии с помощью контрастных агентов при стресс-эхокардиографии. В этих исследованиях показана исключительно высокая роль метода в диагностике ишемической болезни сердца. Доказано, что анализ миокардиального кровотока в покое и на фоне нагрузки существенно повышает информативность метода, особенно у пациентов с многососудистым поражением и пограничными стенозами коронарных артерий. Согласно результатам доклинических и клинических исследований, методика является безопасной.

12. Описание дизайна клинической апробации.

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

Основной исследуемый параметр:

- функциональная значимость стеноза коронарных артерий

Дополнительные исследуемые параметры:

- размер дефекта перфузии в покое,
- размер стресс-индуцированного дефекта перфузии,
- индекс нарушения локальной сократимости,
- количественные показатели глобальной и сегментарной сократимости на основе анализа деформации.

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

1. Первый этап - амбулаторный. Первичное обследование.

В медицинскую карту пациента вносятся следующие показатели:

- возраст,
- пол,
- рост,
- вес,
- индекс массы тела,
- площадь поверхности тела,
- применение бета-блокаторов,
- функциональный класс сердечной недостаточности,
- наличие в анамнезе инфаркта миокарда,
- наличие стабильной стенокардии и ее функциональный класс,
- наличие артериальной гипертензии,
- наличие дислипидемии,
- наличие вредных привычек (курение, алкоголь),
- степень анатомического сужения коронарных артерий (% по диаметру) по данным коронарографии со сроком давности не более 3 месяцев.

На основании результатов скринингового обследования принимается решение о включении больного в число пациентов для клинической апробации метода у пациентов с пограничными стенозами коронарных артерий для определения показаний к реваскуляризации миокарда.

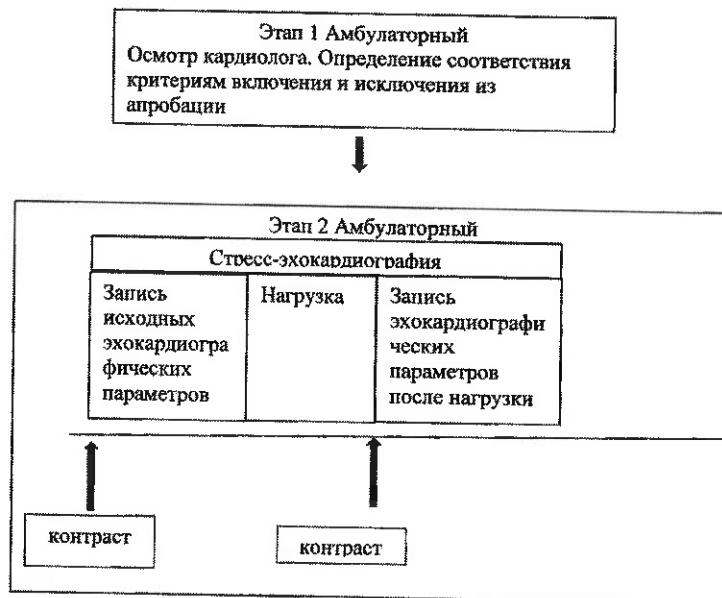
2. Второй этап – амбулаторный. Выполнение в амбулаторных условиях стресс-эхокардиографии с применением контрастного агента. В медицинскую карту пациента вносятся следующие показатели:

- локализация и площадь дефекта перфузии в покое,
- локализация и площадь дефекта перфузии на высоте нагрузки,
- показатели глобальной и локальной сократимости миокарда на основе анализа деформации в покое,
- показатели глобальной и локальной сократимости миокарда на основе анализа деформации на высоте нагрузки,
- сегментарные нарушения локальной сократимости на основе визуальной оценки в покое,
- сегментарные нарушения локальной сократимости на основе визуальной оценки на высоте нагрузки.

Полученные данные будут сопоставлены с контрольной группой. Пациенты для контрольной группы будут набраны за пределами клинической апробации на основании анализа проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезней), сбор данных, анализ и сопоставление с исследуемой группой не включаются в финансовые расходы и вынесены за рамки данного протокола клинической апробации. В качестве контрольного метода будут использованы данные стресс-сцинтиграфии миокарда

***Контрольная группа** вынесена за рамки протокола клинической апробации, расходы по оплате обследования контрольной группы проводится за счет существующих каналов финансирования.

Графическое представление дизайна исследования



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Клиническая апробация метода будет выполнена на стресс-системе с лежащим велоэргометром и ультразвуковым сканере. Антиангинальные препараты короткого действия отменяются за 24 часа до проведения исследования, пролонгированного действия — за 48 часов, бета-блокаторы — за 72 часа. Для проведения нагрузки будет использован стандартный протокол нагрузки, рекомендованный ВОЗ (начальная нагрузка 25 Вт с увеличением на 25 Вт каждые 2 минуты). До начала нагрузки вводится первая доза контрастного агента (2 мл) и проводится запись заполнения миокарда контрастом, а также запись движения стенок миокарда в 5 позициях (парастернальная длинная ось, парастернальная короткая ось, апикальные 2, 4 камерные позиции, апикальная длинная ось). Далее проводится нагрузочный тест со стандартными критериями завершения. Немедленно после завершения теста вводится вторая доза контрастного агента (2 мл) и проводится запись заполнения миокарда ультразвуковым контрастом, а также запись движения стенок миокарда в 5 позициях. Далее проводится оценка выявленных нарушений перфузии (увеличение времени полного восстановления контрастирования миокарда более 2 секунд) с указанием посегментной локализации дефекта.

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

Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации 2 дня. На 1 этапе (1 день) проводится определение возможности включения пациента в протокол и определение сроков проведения 2 этапа. На 2 этапе проводится контрастная стресс-эхокардиография.

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.

Будут получены и обработаны следующие показатели:

- пол,
- рост,
- вес,
- индекс массы тела,
- площадь поверхности тела,
- применение бета-блокаторов,
- функциональный класс сердечной недостаточности,

- наличие в анамнезе инфаркта миокарда,
- наличие стабильной стенокардии и ее функциональный класс,
- наличие артериальной гипертензии,
- наличие дислипидемии,
- наличие сахарного диабета,
- наличие вредных привычек (курение, алкоголь),
- степень анатомического сужения коронарных артерий по данным коронарографии (МСКТ-ангиографии),
- локализация и площадь дефекта перфузии в покое по данным контрастной стресс-эхокардиографии,
- локализация и площадь дефекта перфузии на высоте нагрузки по данным контрастной стресс-эхокардиографии,
- показатели глобальной и локальной сократимости миокарда на основе анализа деформации в покое,
- показатели глобальной и локальной сократимости миокарда на основе анализа деформации на высоте нагрузки,
- нарушения локальной сократимости в покое по данным эхокардиографии,
- нарушения локальной сократимости на высоте нагрузки по данным эхокардиографии,

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

13. Критерии включения пациентов

- возраст не менее 18 лет
- пограничные стенозы коронарных артерий (50-70% по диаметру), установленные по данным селективной рентгеноконтрастной или МСКТ-коронарографии
- подписанное письменное информированное согласие

14. Критерии невключения пациентов .

- острый коронарный синдром,
- бронхиальная астма,
- острое нарушение мозгового кровообращения,
- острый период инфаркта миокарда,
- вес более 120 кг,
- Отсутствие подписанного информированного согласия,
- Уязвимые категории граждан (военнослужащие, несовершеннолетние, ограниченно дееспособные).

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

- Развитие значимых сердечно-сосудистых событий, не позволяющих продолжить участие в исследовании (инфаркт миокарда, инсульт, необходимость экстренной реваскуляризации)
- Невозможность продолжать метод оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации по немедицинским причинам, включая отказ пациента.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации.

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид помощи - первичная медико-санитарная помощь в рамках клинической апробации.

Условия - амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения).

Форма - плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень медицинских услуг в соответствии приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»

Этап 1

B01.015.001	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	1
A01.10.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии сердца и перикарда	1

Этап 2

A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1
A04.10.002.004	Эхокардиография с физической нагрузкой	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	2

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

	Группа	Наименование	Дозировка	Способ введения	Частота приема
I.	Контрастные вещества	Серы гексафторид	По 2,5 мл	Внутривенно	двукратно (до и после физической

					нагрузки)
--	--	--	--	--	-----------

наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания - нет;
 перечень используемых биологических материалов – нет;
 наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

1. Нагрузочная стресс-система с лежащим велоэргометром.
2. Ультразвуковой сканер с опцией контрастных ультразвуковых исследований.
3. Катетер внутривенный 20G – 1 шт.
4. Шприц 5 мл – 2 шт.
5. Кран трехходовой – 1 шт.

VII. Оценка эффективности метода оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации

19. Перечень показателей эффективности

Основным показателем эффективности использования метода для оценки пограничного стеноза коронарной артерии служит получение диагностически значимого результата (положительный/отрицательный тест), позволяющего принять решение о необходимости проведения эндоваскулярного вмешательства либо отсутствии таковой.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- снижение частоты необоснованного стентирования пограничного стеноза коронарной артерии с точки зрения экономических затрат (при получении отрицательной).

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

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Анализ эффективности будет проводиться в течение трех месяцев после завершения протокола у последнего включенного в исследование пациента. Все данные будут регистрироваться в ИРК на бумажном и электронном носителе с соблюдением принципа защиты персональных данных.

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 данных будут использоваться параметрические и непараметрические методы статистики. 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).

Показателями информативности методов считаются чувствительность, специфичность, диагностическая точность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность, которые будут рассчитаны по общепринятым методам. Референтным методом для расчета показателей информативности будет служить данные стресс-сцинтиграфии.

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.

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 90% в группе вмешательства и 70% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались статистическая гипотеза эквивалентности для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

По результатам расчета, в группу необходимо включить 277 пациентов для выявления запланированного размера эффекта. В случае, если учитывать потенциальное выбывание пациентов, размер выборки должен быть увеличен на 10%: всего 305 пациентов.

Планируемое количество пациентов – 305 чел., в том числе в 2021 году – 155 чел., в 2022 году 150 чел.

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 Министерства здравоохранения Российской Федерации 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., стоимости 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:

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения) на 1 пациента

	Услуга	Кратность	Цена, руб.	Стоимость, руб.
V01.015.001	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	1	1 500,00	1 500,00
A04.10.002.004	Эхокардиография с физической нагрузкой	1	6 900,00	6 900,00
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных препаратов	2	300,00	600,00
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1	5200,00	5200,00

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке на 1 пациента

	Группа	Наименование	Кратность применения	Сумма, руб.
1.	Контрастные вещества	Серы гексафторид	Внутривенно по 2,5 мл двукратно (до и после физической нагрузки)	11 769,00

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке, на 1 пациента

1. Катетер внутривенный 20G – 1 шт. - 75,00 руб.
2. Шприц 5 мл – 2 шт.- 6,00 руб.
3. Кран трехходовой медицинский (тройник для инфузионной системы) – 1 шт. - 450,00 руб.

Перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) - нет;

Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания - нет

Иное – нет.

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	9,0
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	12,3
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)	5,2
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	3,3
итого:	26,5

Стоимость клинической апробации составит при планируемом количестве случаев апробации: в 2021-2022 годах (305 случаев) – 8 082,50 тысяч рублей.

С уважением,

Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»
Минздрава России



« ____ » февраля 2020 года.

Индивидуальная регистрационная карта

Протокол клинической апробации метода «Диагностика функциональной значимости стеноза коронарных артерий с помощью определения миокардиальной перфузии при нагрузочной стресс-эхокардиографии с использованием контрастного агента для определения показаний к эндоваскулярной реваскуляризации».

1. Идентификационный номер

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Этап 1

2. Возраст _____
3. Пол _____
4. Рост _____
5. Вес _____
6. индекс массы тела _____
7. площадь поверхности тела _____
8. применение бета-блокаторов _____

Препарат	Доза

9. функциональный класс сердечной недостаточности

- 0, - I, - II, - III, - IV

10. Наличие в анамнезе инфаркта миокарда

наличие стабильной стенокардии и ее функциональный класс

- 0, - I, - II, - III, - IV

11. Наличие артериальной гипертензии

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

13. Наличие сахарного диабета - тип 1, - тип 2, длительность _____

14. Курение , стаж _____

Алкоголизм , стаж _____

15. Степень анатомического сужения коронарных артерий (%) по данным коронарографии

ЛКА _____

ПКА _____

ПМЖВ _____

ОА _____

ВТК _____

ДВ _____

Прочие _____

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

22. Результат теста

- отрицательный, - положительный, - неинформативный

Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Я, Никитин Игорь Геннадьевич, директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Диагностика функциональной значимости стеноза коронарных артерий с помощью определения миокардиальной перфузии при нагрузочной стресс-эхокардиографии с использованием контрастного агента для определения показаний к эндоваскулярной реваскуляризации» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

С уважением,

Директор ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ»
Минздрава России

И.Г.Никитин



ПОДПИСЬ

« ___ » февраля 2020 года.