

**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)

Метод аппаратной терапевтической гипотермии при ишемическом инсульте.

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

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», 107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр.2.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации: Петрова Марина Владимировна, заместитель директора ФГБНУ ФНКЦРР по анестезиологии-реаниматологии, д.м.н., Шевелев Олег Алексеевич, главный научный сотрудник ФГБНУ ФНКЦРР, д.м.н., профессор.

II. Обоснование клинической апробации метода

5. Аннотация метода.

Метод аппаратной терапевтической гипотермии при ишемическом инсульте разработан в соответствии с Методическими рекомендациями по проведению реанимационных мероприятий Европейского Совета по реанимации пересмотра 2010 г. и 2015 г. и гармонизирован с Протоколом исследования эффективности аппаратной терапевтической гипотермии при ишемическом инсульте Европейской организации изучения гипотермии (EuroHyp-1, 2013-2017).

Основа метода состоит в управляемом понижении температуры тела и головного мозга пациентов с ишемическим инсультом для борьбы в целях достижения эффектов нейропротекции – уменьшения объема вторичных повреждений нейронов, развивающихся в раннем периоде острого нарушения церебрального кровообращения.

Понижение температуры тела может быть достигнуто при помощи прямого охлаждения крови (инвазивная общая внутривенная гипотермия), при использовании наружного охлаждения покровов тела (неинвазивная общая гипотермия), при охлаждении волосистой поверхности кожи головы (неинвазивная краниocereбральная гипотермия - КЦГ). Интенсивность отведения тепла при аппаратной гипотермии регулируется автоматически системами управления аппаратов для гипотермии, по данным мониторинга температуры тела. Согласно Рекомендациям Европейского Совета по реанимации (2015) и Протоколом, рекомендованным Европейским обществом гипотермии EuroHyp (2013-2017), при охлаждении необходимо достичь целевой температуры тела 34-36°C.

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

Высокий уровень заболеваемости ишемическим инсультом, смертности и инвалидизации пациентов требует разработки и внедрения новых методов защиты мозга. В Методических рекомендациях Европейского Совета по реанимации пересмотра 2010 г. приведены данные о том, что терапевтическая гипотермия обладает доказанными эффектами нейропротекции после периода глобального нарушения кровообращения, позволяя понизить смертность больных на 18-20% и уменьшить неврологические последствия ишемии на 25-30%. В Европейских рекомендациях пересмотра 2015 г. аппаратная терапевтическая гипотермия рассматривается также как метод управления температурой тела (целевая температура тела 34-36°C) у лихорадящих больных с поражениями головного мозга для предупреждения осложнений, вызываемых септической или нейрогенной лихорадкой. Повышение температуры тела не только ухудшает исходы заболевания, но и существенно влияет на эффективность проводимого лечения, в том числе при применении реканализационной терапии.

На V-ом Съезде нейрохирургов РФ (2009 г.) были приняты Клинические рекомендательные протоколы Ассоциации Нейрохирургов России, в которых общая терапевтическая гипотермия (температура тела 32-35°C) при инсультах и нейротравме отнесена в разряд необходимых методов лечения наравне с респираторной поддержкой.

По мнению Американского общества гипотермической медицины, (American Society of Hypothermic Medicine – ASHM, <http://hypothermicmedicine.com>) достаточный объем фактов свидетельствует о том, что гипотермия может быть полезна при ишемических инсультах, тяжелых черепно-мозговых травмах и нейрогенной лихорадке.

Высокие потенциальные возможности применения терапевтической гипотермии для уменьшения объема вторичных повреждений центральной нервной системы при острой фокальной ишемии мозга побудили проведение многоцентрового исследования

эффективности различных методов охлаждения организма, организованного Европейской организацией изучения гипотермии, в котором приняли участие более 60 клиник 25 стран Европы (www.EuroHyp-1). При организации Европейского исследования эффективности терапевтической гипотермии в протоколе исследования указано, что выбор метода терапевтической гипотермии (внутривенное, общее наружное, краниocereбральное охлаждение) оставляется участникам исследования и зависит от того, каким оборудованием оснащено клиническое учреждение, при том, что необходимо достичь целевой температуры тела (34-36°C) и поддерживать её на заданном уровне в течение 24 часов.

Общее охлаждение организма, применяемое с целью защиты нейронов от последствий ишемии и реперфузии, требует тщательного выполнения протокола проведения процедуры и соответствующего аппаратного и фармакологического сопровождения (ИВЛ, седация, контроль мышечной дрожи). Понижение базальной температуры ниже 33°C способно вызвать развитие опасных осложнений, таких как нестабильность гемодинамики, нарушения в системе гемостаза, активизация очагов инфекции. В этой связи методически более привлекательным выглядит метод индукции мягкой гипотермии в ограниченном диапазоне снижения температуры тела - 34-36°C.

Обобщая мнения современных отечественных и зарубежных специалистов в области лечения тяжелой церебральной патологии, следует подчеркнуть единодушие в положительной оценке нейропротективных эффектов, развивающихся при управляемом понижении температуры пораженного головного мозга, и признания патогенетической роли лихорадки.

В практике отечественной медицины в 70-90-х годах XX века метод терапевтической гипотермии получил широкое распространение в вариантах общей гипотермии (охлаждение поверхности кожи тела пациента) и краниocereбральной гипотермии (охлаждение краниальной поверхности кожи головы).

Краниocereбральная гипотермия, являясь методом локального охлаждения, направлена в первую очередь на понижение температуры головного мозга, а не внутренних органов. Также важно отметить, что в связи с энергичным отведением тепла от поверхности кожи головы нарастают общие теплопотери организма, что позволяет понизить температуру тела лихорадящих пациентов. При применении КЦГ риск развития осложнений общей гипотермии уменьшается. По данным характеристикам метод наиболее полно отвечает Рекомендациям Европейского Совета по реанимации пересмотра 2010 и 2015 г.

Известный опубликованный опыт применения метода КЦГ у больных ишемическим инсультом позволяет заключить, что применение метода обеспечивает достижение

достаточно выраженных клинических эффектов: уменьшение неврологического дефицита, тенденция к уменьшению летальности в первые 15 суток от начала заболевания, купирование нейрогенной лихорадки. Организационно и методически процедура проста, может проводиться пациентам в разной степени сохранения сознания, развитие осложнений общей гипотермии не отмечено. КЦГ можно проводить повторно при появлении клинических показаний (лихорадка, ухудшение неврологического статуса) и сочетано с тромболитической терапией. При использовании КЦГ отмечено снижение объема применения препаратов для стабилизации гемодинамики, что позволяет перспективно оценивать фармако-экономическую эффективность КЦГ.

Однако, отмеченные преимущества применения краниocereбрального охлаждения у пациентов с ишемическим инсультом нуждаются в дальнейшем изучении для повышения уровня доказательности на большем клиническом материале.

В этой связи, в целях определения места аппаратной терапевтической гипотермии, в частности в варианте КЦГ, в комплексной терапии пациентов в остром периоде ишемического инсульта необходимо проведение заявляемой клинической апробации.

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

В настоящее время в клинической практике стран Евросоюза, США, Канады и др. развитых стран мира преимущественно применяется метод общего поверхностного охлаждения тела пациента, а краниocereбральное охлаждение используется эпизодически. В связи с актуальностью проблемы мировая индустрия выпускает более 50 различных типов аппаратов для индукции общей гипотермии.

Разработанный метод аппаратной терапевтической гипотермии при ишемическом инсульте, ориентированный на краниocereбральное отведение теплоты, существенно отличается от известных и ранее использовавшихся методов общего и локального охлаждения.

В частности, разработчиками протокола показано, что уже через 30-40 минут от начала охлаждения волосистой поверхности кожи головы температура коры больших полушарий понижается на 1-1,5°C, то есть развивается мягкая локальная церебральная гипотермия без заметного понижения базальной температуры. Для того, чтобы достичь этого результата необходимо поддерживать температуру кожи всей охлаждаемой поверхности головы на уровне $5 \pm 1^\circ\text{C}$. Доказательства того, что при этом достоверно понижается температура коры мозга, получены при сравнении инвазивного измерения температуры коры мозга с методом неинвазивного измерения температуры глубоких тканей, основанного на регистрации мощности собственного электромагнитного излучения мозга в СВЧ-диапазоне (3-4 ГГц).

При длительности охлаждения 3-4 часа температура коры мозга понижается на 2-2,5°C, достигая 34°C, при этом температура тела остается в пределах 36-36,4°C у пациентов с нормотермией. Через 8 часов охлаждения температура мозга достигает 33-34°C, а базальная не опускается ниже 35,5°C. Мышечной дрожи при этом не возникает. Указанные особенности метода позволяют его применять у пациентов, находящихся в сознании, тогда как индукция общей гипотермии при поверхностном или внутривенном охлаждении требует седации пациентов для контроля мышечной дрожи.

Существенно, что особенности метода позволяют его воспроизводить многократно при возникновении показаний (ухудшение неврологического статуса, подъем базальной температуры).

У лихорадящих пациентов, в том числе при лихорадке выше 40°C краниocereбральное охлаждение позволяет нормализовать температуру тела через 3-4 часа.

У крайне тяжелых пациентов в коме разработанные режимы охлаждения позволяют понизить температуру коры мозга через 12-24 часа охлаждения до 30-32°C, при этом температура тела оказывается не ниже 34°C. Показано эффективное сочетание тромболитической терапии и гипотермии.

Таким образом, основными преимуществами разработанного метода являются:

1. Возможность применения у пациентов, находящихся в разных состояниях сохранения сознания;
2. Отсутствие необходимости дополнительной фармакологической поддержки и контроля мышечной дрожи;
3. Возможность многократного повторения сеансов охлаждения;
4. Уменьшение опасности развития осложнений общей гипотермии;
5. Формирование преимущественной гипотермии головного мозга, а не тела.

В настоящее время класс рекомендаций и уровень доказательности применения терапевтической гипотермии определены только при использовании метода при сердечно-легочной реанимации (класс I, уровень A). При ишемическом инсульте отсутствуют соответствующие рекомендации, не определены наиболее эффективные способы охлаждения (внутривенное, наружное, краниоперебральное).

8. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода и прогнозируемых осложнений.

Основные осложнения общего охлаждения организма при индукции общей терапевтической гипотермии включают инфекционные осложнения (пневмонии), депрессию кардиоваскулярной системы (уменьшение сердечного выброса, снижение артериального давления, нарушения сердечного ритма вплоть до асистолии), снижение

метаболической активности внутренних органов, замедление элиминации метаболитов и лекарственных средств, нарушения водно-электролитного и кислотно-основного баланса. Данные осложнения формируются при понижении температуры тела ниже 34°C, а риск их развития нарастает при более низком температурной гипотермии. Потенциальные риски и прогнозируемые осложнения КЦГ у больных ишемическим инсультом разработчиком метода не выявлены.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода:

1. Шевелев О.А., Бутров А.В., Каленова И.Е., Шарина И.А. Опыт применения терапевтической гипотермии в лечении ишемического инсульта//Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика, 2012, №2, С. 41-45.

2. Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., Ходорович Н.А. Неинвазивное суточное термокартирование головного мозга в динамике ишемического инсульта при краниоцеребральной гипотермии//Вестник РУДН, серия Медицина, 2012, №7, С. 62-64.

3. Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., Каленова И.Е., Шарина И.А. Протокол терапевтической гипотермии при ишемическом инсульте//Вестник интенсивной терапии, №5, 2013, С. 59-63

4. Бутров А.В. Молчанов И.В. Петрова М.В. Кондратьев А.Н. Чебоксаров Д.В. Шевелев О.А. Шестов А.В. Каленова И.Е. Шарина И.А. Методические рекомендации по применению медицинского изделия «АТГ-01 (аппарат терапевтической гипотермии-01)» у больных в критических состояниях//Ж-л Новости науки и техники, Серия Медицина, Новости анестезиологии и реаниматологии, №3, 2014, С. 37-53.

5. Чебоксаров Д.В., Шевелев О.А., Бутров А.В., Бунтина М.А. Влияние острой фокальной ишемии на температурный баланс головного мозга// Вестник РУДН, Серия медицина, №3, 2014, с. 12-20.

6. Чебоксаров Д.В., Бутров А.В., Шевелев О.А., Амчславский В.Г., Пулина Н.Н., Бунтина М.А., Соколов И.М. Диагностические возможности неинвазивного термомониторинга головного мозга// Ж-л Анестезиология и реаниматология, №1, 2015, С. 66-69.

7. Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., Ходорович Н.А., Мильто А.С., Шувакина Н.А. Контроль церебральной гипертермии при ишемическом инсульте//Ж-л Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии, № 11-12, 2015, С. 53-62.

8. Бутров А.В., Шевелев О.А., Пулина Н.Н., Чебоксаров Д.В., Ходорович Н.А., Бояринцев В.В., Каленова И.Е., Шарина И.А. Новые тенденции в применении терапевтической гипотермии при ишемическом инсульте//Вестник интенсивной терапии,

Приложение 1, 2016, С. 69 - 72.

9. Шевелев О.А., Бутров А.В., Чебоксаров Д.В., Ходорович Н.А., Лапаев Н.Н., Покатилова Н.С. Патогенетическая роль церебральной гипертермии при поражениях головного мозга//Клиническая медицина, №4, Т. 95, 2017, С. 302 – 309.

10. Шевелев О.А. Гречко А.В., Петрова М.В. с соавт. Терапевтическая гипотермия (монография), 2019, Изд. РУДН, М., с. 256.

11. Bart van der Worp H., Malcolm R., Macleod M.R., Kollmar M. Therapeutic hypothermia for acute ischemic stroke: ready to start large randomized trials?//Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2010, P 1–15.

12. Groysman L.I., Emanuel A., Kim-Tenser M.A., Sung G.Y., Mack W.J. Therapeutic hypothermia in acute stroke//Neurosurg Focus 30 (6):E17, 2011, P 1-5.

13. Wu T.C., Grotta J.C. Hypothermia for acute ischaemic stroke//Lancet Neurol. 2013,12(3), P 275-84.

14. Tzu-Ching Wu, Grotta C.J., Hypothermia for acute ischaemic stroke//The Lancet neurology, 2013, v. 12, N 3, P 275–284.

15. Rizwan A. T., Aqueel H. P. Therapeutic hypothermia and ischemic stroke: A literature review//Surgical Neurology International, 2016, N 4, P 381-386.

16. Andersen M., Gasmuri J.T., Marin A., Reguera T., Rovegno M. Therapeutic hypothermia for acute brain injuries//Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 2015, P 23- 42.

17. Kim J.Y., Yenari M.A. Hypothermia for treatment of stroke//Brain Circulation, 2015, N1, I 1, P 14-25.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

В процессе разработки метода краниocereбральной гипотермии использовался метод неинвазивного измерения температуры головного мозга путем регистрации мощности собственного электромагнитного излучения глубоких тканей в СВЧ-диапазоне (3-4 ГГц), что позволяет выявить у больных с острой фокальной ишемией тепловые аномалии в коре больших полушарий и оценить степень развития церебральной гипертермии у больных инсультом, а также контролировать уровень снижения температуры поверхности мозга при проведении краниocereбрального охлаждения. Метод позволяет диагностировать развитие скрытой гипертермии мозга у больных инсультом с нормальной температурой тела, что важно для решения вопроса о необходимости применения КЦГ.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель клинической апробации: определить, в какой степени краниocereбральное охлаждение при понижении температуры кожи головы до $5\pm 1^{\circ}\text{C}$ и тела не ниже 35°C , начатое в течение первых суток дебюта заболевания и проводимое на протяжении 16-24 часов, влияет на показатели летальности, неврологический дефицит и функциональный результат у больных с ишемическим инсультом.

Задачи клинической апробации:

1. Оценить летальность пациентов в период госпитализации;
2. Оценить степень регресса неврологического дефицита по NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) на день выписки из стационара;
3. Оценить функциональные исходы заболевания по Rankin Scale непосредственно перед выпиской из стационара.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Обоснованность применения методов аппаратной терапевтической гипотермии базируется на Рекомендациях Европейского Совета по реанимации пересмотра 2010 г. и 2015 г., Рекомендациях Американской Ассоциации кардиологов пересмотра 2010 г. и 2015 г. и собственных результатов, полученных разработчиком протокола клинической апробации. В основе обеспечения безопасности пациентов, получающих холодное воздействие, лежит ориентировка на поддержание целевой температуры тела не ниже 35°C . Достоверность данных и доказательства безопасности применения метода КЦГ у больных ишемическим инсультом основаны на предварительно полученном опыте.

12. Описание дизайна клинической апробации.

- 12.1. Указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации.

Основные исследуемые параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации: летальность, неврологический дефицит по NIHSS, функциональный исход заболевания по Rankin Scale.

Дополнительные исследуемые параметры: ЧСС, АД, базальная температура, наличие или отсутствие нарушений сердечного ритма, инфекционные осложнения.

- 12.2. Дизайн клинической апробации.

В первые сутки поступления пациента с установленным диагнозом «ишемический инфаркт головного мозга», подтверждённым методами нейровизуализации, и давностью

заболевания не более 24-х часов, без учета локализации и объема поражения, консилиум врачей принимает решение о проведении КЦГ в соответствии с клиническими критериям включения и при отсутствии показателей, относящихся к критериям невключения.

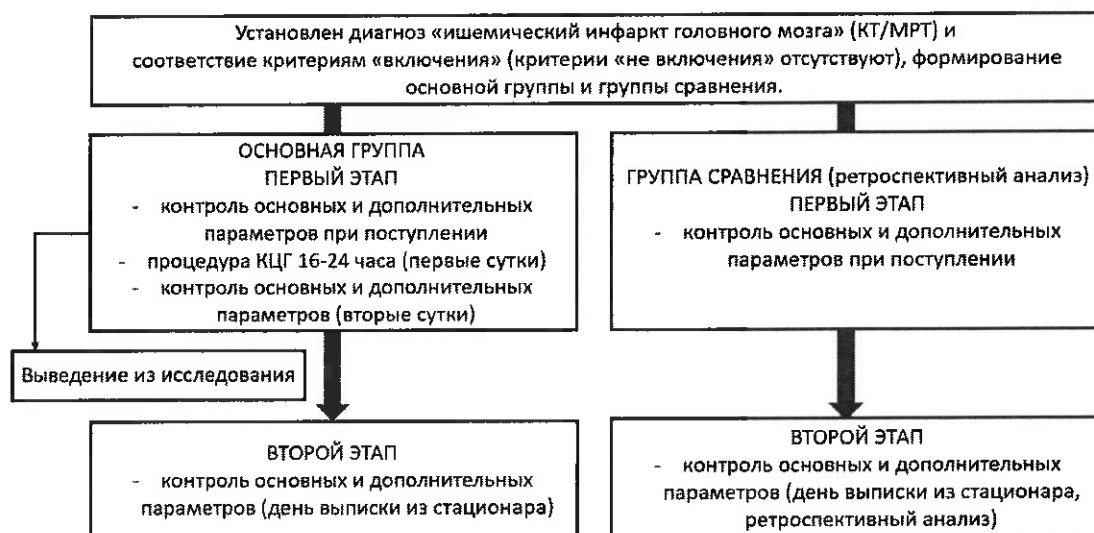
Исследователи формируют случайным образом основную группу пациентов, которым будет проведена КЦГ. Группа сравнения формируется по ретроспективным данным историй болезней пациентов с ишемическим инсультом. В исследование не включают пациентов, которым проведена rekanализационная терапия.

Основная группа составляет 150 пациентов, группа сравнения – 150 пациентов (ретроспективный материал, архивные данные). Расчет числа пациентов для проведения клинической апробации метода терапии осуществлен на основании рекомендаций Sealed Envelope Ltd. 2012. Power calculator for binary outcome superiority trial. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/> [Accessed Thu Aug 13 2020].

Количественная оценка ценности метода проводится на основании сопоставления результатов, полученных в основной группе и группе сравнения.

Клиническая апробация включает следующие этапы (Рис. 1):

1. Первый этап: формирование основной группы случайным образом в ОРИТ, формирование базовой терапии, контроль основных и дополнительных параметров, проведение однократной процедуры КЦГ пациентам основной группы.
2. Второй этап: на день выписки пациентов из стационара проводится сравнение основных и дополнительных параметров в основной группе и группе сравнения.



Примечание: 1. Основные исследуемые параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации: летальность, неврологический дефицит по NIHSS, функциональный исход заболевания по Rankin Scale.
2. Дополнительные исследуемые параметры: ЧСС, АД, базальная температура, наличие или отсутствие нарушений сердечного ритма, инфекционные осложнения.

Рис. 1. Графическая схема дизайна клинической апробации

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Для воспроизведения КЦГ рекомендуется использование средств и устройств, обеспечивающих локального отведения теплоты от кожи волосистой поверхности головы (форма шлема). Температуру кожи головы необходимо понизить до $5\pm 1^{\circ}\text{C}$ и поддерживать её на заданном уровне в течение всей процедуры. Необходим мониторинг базальной температуры, которая не должна опускаться ниже 35°C .

При воспроизведении метода необходимо контролировать равномерность отведения теплоты от поверхности волосистой кожи головы, не допуская появления полостей под средствами теплоотведения. Рекомендуется применение теплоизолирующих средств, предупреждающих теплопотери в окружающую среду (термоизолирующие шлемы). В течение процедуры не менее, чем раз в час контролируют ЧСС, АД, ритмичность работы сердца. При неконтролируемом снижении базальной температуры, падении АД, нарушениях сердечного ритма – процедуру прекратить. При нештатном прекращении процедуры пациент выводится из исследования.

По завершении процедуры (16-24 часа) приступить к медленному согреванию. Для этого надо изменить установленный уровень поддержания температуры кожи головы до $15\pm 2^{\circ}\text{C}$ и поддерживать этот режим работы в течение 2-х часов. Далее шлем можно снять. Процедура закончена.

Выбор длительности процедуры (16 или 24 часа) определяется исследователем самостоятельно. Предпочтительно проведение сеанса КЦГ одним исследователем.

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

Общая планируемая продолжительность участия каждого пациента в клинической апробации – период госпитализации, но не более 90 ± 14 дней. С учетом периода сбора данных по пациентам основной группы и группы сравнения, общая продолжительность клинической апробации метода составляет 24 месяца.

В протокол включены следующие этапы наблюдений пациентов обеих групп. 1-ый этап включает оценку состояния пациентов при поступлении; 2-ой этап включает оценку основных и дополнительных параметров на день выписки пациента из стационара.

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 пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации

Основные исследуемые параметры: летальность, неврологический дефицит по NIHSS, функциональные исходы заболевания по Rankin Scale.

Дополнительные исследуемые параметры: ЧСС, АД, базальная температура, наличие нарушений сердечного ритма, инфекционные осложнения.

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

13. Критерии включения пациентов: ишемический инфаркт головного мозга после нейровизуализации в первые 24 часа после дебюта патологии, NIHSS 8 – 24, возраст >35 лет, уровень сознания по шкале комы Глазго <13 при любой локализации очага.

14. Критерии невключения пациентов: жизнеопасные аритмии, терминальные заболевания, кровотечения, температура тела <36°C, отек легких, ЧСС <50/мин, системное АД <60 мм рт. ст. В исследование не включают пациентов после реканализационной терапии.

15. Критерии исключения (выведения) пациентов из клинической апробации (основания прекращения применения апробируемого метода): непереносимость охлаждения, сопровождающаяся нарушениями функций сердечно-сосудистой системы (аритмии, снижение АД, тахикардия).

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Медицинская помощь в рамках проведения клинической апробации будет проводиться в стационарных условиях.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

В рамках клинической апробации пациентам будут осуществлены консультативно-диагностические мероприятия в соответствии с протоколами ведения пациентов с диагнозом «ишемический инфаркт головного мозга»

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

Все пациенты будут получать базисную терапию в соответствии с протоколами ведения пациентов с диагнозом «ишемический инфаркт головного мозга»

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

Основными показателями эффективности метода являются уменьшение летальности (целевой результат – на 10% меньше, чем в группе сравнения), снижение неврологического дефицита по NIHSS (целевой результат – на 10% меньше, чем в группе сравнения), улучшение функционального результата лечения по Rankin Scale (6-ти бальная шкала, целевой результат – на 10% меньше, чем в группе сравнения) в период пребывания пациента в стационаре.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Критериями дополнительной ценности будут являться уменьшение кардиологических осложнений (гипертензия, нарушения ритма, целевой результат – на 10% меньше, чем в группе сравнения), уменьшение инфекционных осложнений (пневмонии, целевой результат – на 10% меньше, чем в группе сравнения).

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

Методы учета и регистрации показателей эффективности КЦГ при ишемическом поражении головного мозга включают заполнение Индивидуальной карты пациентов основной группы, содержащей основные и дополнительные показатели в день поступления и на день выписки пациента из стационара, а также регистрационные данные, данные пациента, сведения об информированном согласии на исследование. Индивидуальная карта является официальным документом, подтверждающим факт исследования, регистрируется в книге учета проведения клинического исследования, визируется исследователями, проводившими исследование и лицом, уполномоченным от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации.

Оценку эффективности применения метода планируется провести, начиная с 2021 г. по 2022 г. включительно.

VIII. Статистика

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

Статистическая обработка полученных данных будет включать использование общепринятых методов параметрической и непараметрической статистики, а также корреляционного анализа.

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

Расчет числа пациентов для проведения клинической апробации метода терапии осуществлен на основании рекомендаций Sealed Envelope Ltd. 2012. Power calculator for binary outcome superiority trial. [Online] Available from: <https://www.sealedenvelope.com/power/binary-superiority/> [Accessed Thu Aug 13 2020] с применением «On line» калькулятора. Для того, чтобы выявить эффект применения метода с вероятностью 90%, как значимого на уровне 5%, при увеличении показателя первичного исхода с 70% в группе сравнения до 90% в основной группе, в исследование должны быть включены 150 пациентов основной группы. Планируемое число пациентов группы сравнения – 150. Анализ показателей в группе сравнения проводится на основании ретроспективных данных. Планируемое число пациентов основной группы в 2021 г. – 75, группы сравнения – 75. Планируемое число пациентов основной группы в 2022 г. – 75, группы сравнения – 75.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании проектов медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации. Также нормативы учитывают фактические расходы, необходимые для оказания медицинской помощи на этапах лечения и для оценки отдаленных результатов.

Объем расходов на выполнение протокола клинической апробации складывается из затрат, непосредственно связанных с проведением клинической апробации основными подразделениями (прямые затраты) и затрат, на общехозяйственные нужды (косвенные затраты). К прямым расходам относятся затраты, непосредственно связанные с проведением клинической апробации. К косвенным расходам относятся те виды затрат, которые необходимы для обеспечения деятельности учреждения, но не потребляемые непосредственно в процессе клинической апробации.

Расчет
финансовых затрат на оказание медицинской помощи одному
пациенту по каждому протоколу клинической апробации методов
профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Наименование затрат	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	66,18
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм	1,26

	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	0,00
4.	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	12,31
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	9,24
Итого:		79,75

Затраты по п.2 на приобретение материальных запасов включают приобретение запаса хладоносителя (пропиленгликоль 100%) на сумму 8 780 руб. и шлемов-криоапликаторов к аппарату АТГ-01 (4 шт.) на сумму 180 000 руб., всего на сумму 188 780 руб.

Общая сумма затрат на проведение клинической апробации метода составит 11 962,5 тыс. руб. В 2021 г. – 5 981,25 тыс. руб., в 2020 г. – 5 981,25 тыс. руб.

Первый заместитель

Директора ФБГНУ «ФНКЦ РР»,

д.м.н., профессор

И.В. Пряников



Приложение 2.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Клиническая апробация:

«Метод аппаратной терапевтической гипотермии при ишемическом инсульте»

НОМЕР ИНДИВИДУАЛЬНОЙ КАРТЫ _____

Наименование центра _____

Дата включения пациента (госпитализации) _____

Время от начала заболевания _____

Информированное согласие _____

ФИО пациента _____

Телефон пациента:

Телефон доверенного лица пациента:

Дата рождения _____ Полных лет _____ Пол _____

Основной диагноз _____

Данные нейровизуализации _____

Сопутствующие заболевания _____

Критерии включения: ишемический инфаркт головного мозга после нейровизуализации в первые 24 часа после дебюта патологии, NIHSS 8 – 24, возраст >35 лет, уровень сознания по шкале комы Глазго <13.

Критерии невключения: жизнеопасные аритмии, терминальные заболевания, кровотечения, температура тела <36°C, отек легких, ЧСС <50/мин, системное АД <60 мм рт. ст. В исследование не включают пациентов после реканализационной терапии.

Критерии исключения (выведения) пациентов из клинической апробации (основания прекращения применения апробируемого метода): непереносимость охлаждения, сопровождающаяся нарушениями функций сердечно-сосудистой системы (аритмии, снижение АД, тахикардия).

Первый этап (первые-вторые сутки госпитализации)

1. Основные параметры на момент поступления:
NIHSS _____ шкала комы Глазго _____ ИВЛ _____
2. Дополнительные параметры:
ЧСС _____ АД _____ Т базальная _____ PO2 _____
глюкоза _____
3. Основная группа - Процедура КЦГ: начало _____ окончание _____
общая продолжительность _____
4. Параметры на 2-е сутки госпитализации:
NIHSS _____ шкала комы Глазго _____ ИВЛ _____
Дополнительные ЧСС _____ АД _____ Т базальная _____
PO2 _____ глюкоза _____

ЛЕТАЛЬНОСТЬ

Второй этап (день выписки) дата _____

1. Основные параметры: NIHSS _____ Rankin Scale _____
2. Дополнительные: ЧСС _____ АД _____ Т базальная _____

ЛЕТАЛЬНОСТЬ

Врач-исследователь _____ (_____)

Разработчик протокола _____ (_____)

Дата _____

**МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ НАУЧНО-КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
РЕАНИМАТОЛОГИИ И РЕАБИЛИТОЛОГИИ» (ФНКЦ РР)
141534, Московская область, Солнечногорский район, с/пос. Соколовское,
д. Лыткино, д. 777 тел: 8 (495) 641-30-06, отдел госпитализации: 8(495)139-98-33
ОКПО 18651755 ОГРН 1137746925337 ИНН 7709938054 КПП 770701000**

Согласие

на использование протокола клинической апробации

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» (далее - ФНКЦ РР) настоящим письмом выражает свое согласие на размещение протокола клинической апробации: «Метод аппаратной терапевтической гипотермии при ишемическом инсульте в комплексе интенсивной терапии», предоставленного ФНКЦ РР, на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации www.rosminzdrav.ru в сети Internet.

Первый заместитель
директора ФНКЦ РР
д.м.н., профессор



И.В. Пряников