

**Министерство здравоохранения Республики Казахстан
РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»**

**"Применение имплантации
искусственного сердца в лечении
больных с хронической сердечной
недостаточностью"**

Отчет ОМТ

*Центр стандартизации здравоохранения
Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов*

Астана 2016 г.

	<p style="text-align: center;">РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан</p>		
Центр стандартизации здравоохранения			
Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница	
№-138 от 20 ноября 2016 г.			2 из 59
Отчет оценки медицинской технологии			

«Применение имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической»

Автор: Семенова Ю.М. – Заведующая учебной дисциплины офтальмологии, Государственный медицинский университет г. Семей, независимый эксперт ОМТ

Сем

Методологи ОМТ от РЦРЗ:

Гаитова К.К. – главный специалист отдела ОМТ и КП ЦСЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ», PhD;

Мауенова Д.К. - главный специалист отдела ОМТ и КП ЦСЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ», MSc;

Сасыкова А.А. - главный специалист отдела ОМТ и КП ЦСЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ».

Дж

Рецензент: Мендыкулов С.Е. - Заместитель главного врача по хирургии, Больницы Медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан

Ташпагамбетова Н.А. – начальник отдела ОМТ и КП ЦСЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ»

Ж

Мусабекова Д.Д. – руководитель ЦСЗ РГП на ПХВ «РЦРЗ»

Заявления для авторов по конфликту интересов: конфликта интересов нет.

Одобрено и рекомендовано Экспертным советом РЦРЗ для дальнейшего вынесения на рассмотрение членами Объединенной комиссии по качеству Министерства здравоохранения и социального развития РК (протокол №23 от 23.11.2016 г.)



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	3 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Краткая информация

Проведено исследование клинической эффективности и безопасности, социальных и этических последствий, а также экономической целесообразности имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с другими методами лечения.

Введение. Наиболее сложную группу пациентов в плане ведения и прогноза представляют пациенты с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности. Данная группа пациентов характеризуется наличием структурных изменений в миокарде и резко выраженных симптомов сердечной недостаточности в покое или при минимальной физической нагрузке. Трансплантация сердца в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения, однако нехватка донорских сердец и увеличение времени ожидания трансплантации остаются основными препятствиями. Существует ряд устройств вспомогательного кровообращения, позволяющим пациентам, стоящим в очереди на трансплантацию сердца, дожить до этого вмешательства. К числу таких устройств относится и полное искусственное сердце SynCardia (CardioWest).

Цель: Оценить клиническую и экономическую эффективность, сравнительную безопасность, а также социальные и этические аспекты имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с другими методами лечения, по данным первичных и вторичных исследований, имеющихся в базах данных доказательной медицины.

Методы и результаты. Специалистом ОМТ был произведен поиск в базе PubMED, из 1756 источников не найдено ни одного источника с высоким уровнем доказательности. Дополнительный поиск в базах «серой» литературы и «ручным» методом позволил найти 10 статей, из них 7 относились к типу небольших когортных исследований, 2 – отчет быстрого реагирования, 1 – методическая рекомендация, составленная компанией-производителем. Основными публикациями результатов исследований, включенных в анализ, стали публикации Jack G. Copeland с соавторами¹⁻³, которые докладывают о своем опыте имплантации и наблюдения за пациентами с ТАН SynCardia. При этом первичной публикацией является исследование, опубликованное в 2004 году в The New England Journal of Medicine, вошедшее в оба отчета быстрого реагирования и методические



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	4 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

рекомендации компании-производителя¹. В этой публикации докладывается о результатах имплантации ТАН SynCardia 81 пациенту, 79% которых успешно дожили до трансплантации сердца.

По результатам оценки клинической эффективности и безопасности были сделаны следующие **выводы**:

Существуют только доказательства низкого методологического качества (уровень доказательности – С) о клинической эффективности и относительной безопасности имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью, в сравнении с нехирургическими и хирургическими методиками. Невозможно вынести однозначное суждение о безопасности данного метода, так как он, с одной стороны, является очень инвазивным, а, с другой стороны, естественный ход заболевания таков, что даже в условиях высококачественной медицинской помощи развитых стран мира до трансплантации сердца доживают только 40-50% пациентов.

Нет свидетельств и в пользу экономической эффективности данного устройства – в базах данных доказательной медицины удалось найти только упоминание о стоимости самого аппарата, безотносительно других расходов, которые несет служба здравоохранения. Принимая во внимание большую зависимость пациентов от госпитальной службы на протяжении всего срока ношения устройства, эти расходы могут быть неподъемными для системы здравоохранения Казахстана, особенно в период кризиса.

Принимая во внимание слабые темпы развития трансплантологии в Казахстане (за последние 5 лет выполнена 41 трансплантация сердца), отсутствие стандартов наблюдения и лечения пациентов с имплантированными искусственными сердцами, неготовность служб здравоохранения на местах оказывать медицинскую помощь данной категории больных, отсутствие преемственности между республиканскими, областными и районными ЛПУ в ведении этих пациентов, а также высокие финансовые затраты, медицинская технология «Применение имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью» рекомендуется для рассмотрения Объединённой комиссией по качеству Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан в качестве медицинской технологии нуждающейся в проведении трансляционного исследования на базе профильного НИИ/НЦ за счет внебюджетных средств. После получения достоверно положительных результатов по итогам проведения исследования,



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	5 из 59

Отчет
оценки медицинской технологии

в условиях дальнейшего развития трансплантации сердца в республике, когда будут разработаны стандарты наблюдения и лечения пациентов с имплантированными искусственными сердцами, а службы здравоохранения на местах будут иметь необходимые ресурсы для оказания медицинской помощи данной категории больных, данная медицинская технология может быть повторно рассмотрена на предмет целесообразности включения ее в перечень ГОБМП



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	6 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Резюме

Цель: Оценить клиническую и экономическую эффективность, сравнительную безопасность, а также социальные и этические аспекты имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с другими методами лечения.

Введение: ХСН является важной проблемой современного здравоохранения. Количество пациентов с ХСН в общей популяции составляет, как минимум, 10 миллионов человек в странах Европы и 11 миллионов человек в Российской Федерации. Наиболее сложную группу пациентов в плане ведения и прогноза представляют пациенты с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности. Данная группа пациентов относится к стадии D по классификации Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации кардиологов и к III-IV функциональному классу (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и характеризуется наличием структурных изменений в миокарде и резко выраженных симптомов сердечной недостаточности в покое или при минимальной физической нагрузке, несмотря на максимальную медикаментозную терапию согласно существующим рекомендациям. Трансплантация сердца в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения терминальной ХСН. Однако нехватка донорских сердец и увеличение времени ожидания трансплантации остаются основными препятствиями. В этой связи был разработан ряд устройств вспомогательного кровообращения, позволяющим пациентам, стоящим в очереди на трансплантацию сердца, дожить до этого вмешательства. К числу таких устройств относится и полное искусственное сердце SynCardia (CardioWest).

Методы: был разработан исследовательский вопрос по методике PICOS: какова медико-экономическая эффективность и сравнительная безопасность, а также каковы социальные и этические последствия имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с другими методами лечения, по данным первичных и вторичных исследований, имеющихся в базах данных доказательной медицины?

Ключевыми словами поиска были: «total artificial heart OR ТАН OR CardioWest OR SynCardia OR Jarvik AND chronic heart failure». Источником отбора были рандомизированные контролируемые испытания,



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	7 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

систематические обзоры/мета-анализы, когортные исследования, проведенные за период 5 лет – с 2011 г. по 2016 г. По результатам поиска информации в базе PubMED из 1756 источников не найдено ни одного источника, соответствующего критериям включения в отчет. Дополнительный поиск в базах «серой» литературы и «ручным» методом позволил найти 10 статей, из них 7 относились к типу небольших когортных исследований, 2 отчета быстрого реагирования, 1 – методическая рекомендация, составленная компанией-производителем.

Результаты: Основными публикациями результатов исследований, включенных в анализ, стали публикации Jack G. Copeland с соавторами¹⁻³, которые докладывают о своем опыте имплантации и наблюдения за пациентами с ТАН SynCardia. При этом первичной публикацией является исследование, опубликованное в 2004 году в The New England Journal of Medicine, вошедшее в оба отчета быстрого реагирования и методические рекомендации компании-производителя¹. В этой публикации докладывается о результатах имплантации ТАН SynCardia 81 пациенту, 79% которых успешно дожили до трансплантации сердца.

Обсуждение: По данной медицинской технологии не были найдены опубликованные результаты рандомизированных контролируемых испытаний, а только проспективные клинические исследования, не смотря на то, что ТАН SynCardia применяется в клинической практике уже свыше 20 лет. Отсутствие рандомизации непосредственно отражается на результатах испытаний: пациенты, которым было имплантировано ТАН SynCardia в качестве моста к трансплантации, демонстрируют более высокие показатели выживаемости, которые в 2-3 раза превышают показатели выживаемости пациентов, получающих стандартную поддерживающую терапию.

Выводы:

Существуют только доказательства низкого методологического качества (уровень доказательности – С) о клинической эффективности и относительной безопасности имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью, в сравнении с нехирургическими и хирургическими методиками. Невозможно вынести однозначное суждение о безопасности данного метода, так как он, с одной стороны, является очень инвазивным, а, с другой стороны, естественный ход заболевания таков, что даже в условиях высококачественной медицинской помощи развитых стран мира до трансплантации сердца доживают только 40-50% пациентов.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	8 из 59
Отчет		
оценки медицинской технологии		

Нет свидетельств и в пользу экономической эффективности данного устройства – в базах данных доказательной медицины удалось найти только упоминание о стоимости самого аппарата, безотносительно других расходов, которые несет служба здравоохранения. Принимая во внимание большую зависимость пациентов от госпитальной службы на протяжении всего срока ношения устройства, эти расходы могут быть неподъемными для системы здравоохранения Казахстана, особенно в период кризиса.

Принимая во внимание слабые темпы развития трансплантологии в Казахстане (за последние 5 лет выполнена 41 трансплантация сердца), отсутствие стандартов наблюдения и лечения пациентов с имплантированными искусственными сердцами, неготовность служб здравоохранения на местах оказывать медицинскую помощь данной категории больных, отсутствие преемственности между республиканскими, областными и районными ЛПУ в ведении этих пациентов, а также высокие финансовые затраты, медицинская технология «Применение имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью» рекомендуется для рассмотрения Объединённой комиссией по качеству Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан в качестве медицинской технологии нуждающейся в проведении трансляционного исследования на базе профильного НИИ/НЦ за счет внебюджетных средств. После получения достоверно положительных результатов по итогам проведения исследования, в условиях дальнейшего развития трансплантации сердца в республике, когда будут разработаны стандарты наблюдения и лечения пациентов с имплантированными искусственными сердцами, а службы здравоохранения на местах будут иметь необходимые ресурсы для оказания медицинской помощи данной категории больных, данная медицинская технология может быть повторно рассмотрена на предмет целесообразности включения ее в перечень ГОБМП



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	9 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Список аббревиатур и сокращений

- АВ-блокада** – атриовентрикулярная блокада
АГ – артериальная гипертония
АРА II – антагонисты рецепторов ангиотензина II
БВУВК – бивентрикулярного устройства вспомогательного кровообращения
ВВП – валовый внутренний продукт
ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов
ГОБМП – гарантированный объем бесплатной медицинской помощи
ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
ДИ – доверительный интервал
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
ИКД – имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор
КДР – конечно-диастолический размер
КСР – конечно-sistолический размер
ЛЖ – левый желудочек
ЛЖУВК – левожелудочковое устройство вспомогательного кровообращения
ЛП – левое предсердие
ЛПУ – лечебно-профилактические учреждения
МРТ – магнитно-резонансная томография
ОСНН – общество специалистов по сердечной недостаточности
ОШ – отношение шансов
ПГП – порог готовности платить
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированные контролируемые испытания
РРС – ресинхронизация работы сердца
САД – sistолическое артериальное давление
САС – симпатико-адреналовой системе
СД – сахарный диабет
СН – сердечная недостаточность
США – Соединенные Штаты Америки
ТИА – транзиторные ишемические атаки
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ФНОа – фактор некроза опухолей альфа



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	10 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

ФУ – фракция укорочения

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦВД – центральное венозное давление

ЭКГ – электрокардиография

ЭхоКГ – Эхокардиография

FDA – Food and Drug Administration (Управление по контролю за продуктами и лекарствами США)

NYHA – New-York Heart Association (Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация)

ТАН – total artificial heart (полностью искусственное сердце)

\$ – доллар США



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских
технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата
№-138 от 20 ноября 2016 г.

Страница
11 из 59

Отчет
оценки медицинской технологии

Оглавление

Краткая информация.....	3
Резюме	6
Список аббревиатур и сокращений.....	9
Оглавление	11
Перечень таблиц и рисунков.....	13
Глава 1. Введение.....	14
1.1 Цель отчета	14
1.2 Вопросы исследования (PICOS):	14
Глава 2. Фон.....	15
2.1. Эпидемиология.....	15
2.2. Классификация ХСН:.....	17
2.3. Патогенез ХСН:	19
2.4. Клинические проявления сердечной недостаточности.....	21
2.5 Диагностика ХСН.....	22
2.5.1. Инструментальные исследования:	22
2.6. Лечение хронической сердечной недостаточности.....	26
2.7 Аппараты искусственного сердца	29
2.7.1. Аппарат полного искусственного сердца SynCardia	30
Глава 3. Клинический обзор: методы и результаты	33
3.1 Стратегия поиска по Клинической части	33
3.2 Клинические методы обзора, включая PICOS и сбор данных	34
3.3 Результаты: безопасность.....	39
3.3.1 Смертность.....	39
3.3.2 Осложнения, связанные с имплантацией устройства	40
3.3.3 Осложнения в сравнении с имплантацией других устройств: неврологические осложнения.....	40



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	12 из 59

Отчет
оценки медицинской технологии

3.3.4 Осложнения в сравнении с имплантацией других устройств: инфекции	41
3.3.5 Факторы риска развития побочных эффектов	42
3.4 Результаты: клиническая эффективность.....	43
3.4.1 Сравнение имплантации ТАН SynCardia с консервативным лечением СН	43
3.4.2 Сравнение имплантации ТАН SynCardia с имплантацией других вспомогательных устройств	44
Глава 4. Экономический обзор: методы и результаты.....	45
Глава 5. Важность для системы здравоохранения Казахстана.....	47
Глава 6. Обсуждение.....	49
6.1 Ограничения исследований и обобщение результатов	49
Глава 7. Выводы	51
Литература:	53
Приложение 1. Стратегия поиска	55
Приложение 2. Призма	55
Приложение 3. Форма извлечения данных.....	55



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	13 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Перечень таблиц и рисунков

Таблицы

Таблица 1. Классификация СН по функциональным классам NYHA, основанная на степени тяжести симптомов и физической активности	Стр. 17
Таблица 2 – Типичные изменения на ЭКГ у больных с сердечной недостаточностью	22
Таблица 3. Основные причины смертности в разных группах вмешательства	40
Таблица 4 – Частота развития инфекционных осложнений, в сравнении с другими устройствами вспомогательного кровообращения	42
Таблица 5 – Сравнение показателей выживаемости для трех типов устройств вспомогательного кровообращения	45

Рисунки

Рисунок 1 – Вид имплантируемой части устройства ТАН SynCardia	31
Рисунок 2 – Общий вид имплантированного ТАН SynCardia	32



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских
технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата
№-138 от 20 ноября 2016 г.

Страница
14 из 59

Отчет
оценки медицинской технологии

Глава 1. Введение

1.1 Цель отчета

Оценить клиническую и экономическую эффективность, сравнительную безопасность, а также социальные и этические аспекты имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с другими методами лечения, по данным первичных и вторичных исследований, имеющихся в базах данных доказательной медицины.

1.2 Вопросы исследования (PICOS):

1. Какова клиническая действенность/эффективность имплантации искусственного сердца (ТАН – total artificial heart) больным с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с другими методами лечения?
2. Насколько безопасно проведение имплантации искусственного сердца (ТАН – total artificial heart) больным с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с другими методами лечения?
3. Каков текущий стандарт лечения больных с хронической сердечной недостаточностью в Казахстане?
4. Какова экономическая эффективность имплантации искусственного сердца (ТАН – total artificial heart) больным с хронической сердечной недостаточностью в сравнении с другими методами лечения?

PICOS:

P	Популяция	Пациенты с хронической сердечной недостаточностью
I	Вмешательство	Проведение имплантации искусственного сердца (ТАН – total artificial heart)
C	Компаратор	Медикаментозные и хирургические методы лечения сердечной недостаточности
O	Исходы	Результаты измерения клинической действенности/эффективности согласно данным высококачественных исследований, имеющихся в базах данных доказательной медицины, н-р, продолжительность жизни, улучшение качества жизни, увеличение



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	15 из 59

Отчет
оценки медицинской технологии

		<p>фракции выброса, увеличение уровня оксигемоглобина в крови, уменьшение ЧСС и ЧДД, нормализация АД.</p> <p>Неблагоприятные явления согласно данным высококачественных исследований, имеющихся в базах данных доказательной медицины.</p> <p>Результаты измерения экономической эффективности, согласно данным отчетов по оценке экономической эффективности, имеющихся в базах данных доказательной эффективности.</p>
S	Исследования, подходящие для включения	<p>Систематические обзоры, отчеты ОМТ, отчеты по оценке экономической эффективности, недавние первичные исследования высокого качества (РКИ, когортные исследования), а при их отсутствии – проспективные и ретроспективные клинические исследования. Предпочтение отдается справочным материалам на английском русском языках, опубликованным в течение последних 5 лет (начиная с 2011 года)</p> <p>В случае отсутствия подходящих исследований, опубликованных начиная с 2011 года, включение справочных материалов, опубликованных начиная с 2001 года (за последние 15 лет).</p>

Глава 2. Фон

2.1. Эпидемиология

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является важной проблемой современного здравоохранения. Количество пациентов с ХСН в общей популяции составляет, как минимум, 10 миллионов человек в странах Европы, 11 миллионов человек в Российской Федерации и около 5 миллионов человек – в Северной Америки. Только в США проблема сердечной недостаточности актуальна, по крайней мере, для 1% всего



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	16 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

населения, а это не менее 2,5 миллионов человек. В тех же Соединенных Штатах 10% из этого количества – люди в возрасте от 75 лет и старше, что, соответственно, указывает на тенденцию увеличения частоты развития этой патологии с возрастом¹.

Смертность вследствие ХСН остается очень высокой и, независимо от причины и функционального класса, в течение года относительно постоянной, составляя 10%; а 5-летняя смертность — 62% среди мужчин и 43% среди женщин. Уровень выживаемости при ХСН сравним с аналогичным показателем при ряде онкологических заболеваний (рак молочной железы, предстательной железы и толстой кишки). Средний срок выживаемости при ХСН составляет 1,7 лет у мужчин и 3,2 года у женщин. Затраты на лечение ХСН составляют в среднем 1-2% от суммы всех расходов на здравоохранение, а среднее число госпитализаций на пациента в III – IV ФК колеблется в пределах от 2,7 до 3,5 в год².

Среди больных данной категории смертность в течение года составляет около 50%, поэтому такие пациенты нуждаются в специальных терапевтических вмешательствах. Основной причиной госпитализации является декомпенсация кровообращения.

Из этиологических причин хронической сердечной недостаточности выделяют: кардиомиопатию, миокардит, кардиосклероз, инфаркт миокарда, поражения сердца на фоне ревматических заболеваний, и т.д. В целом, на долю артериальной гипертензии приходится 44,5% всех случаев заболевания, на долю ишемической болезни сердца – 24,8%, сахарного диабета – 15,8%, клапанных пороков сердца – 9,6%, дилатационной кардиомиопатии – 4,2% и 0,6% на долю других причин².

В основе патогенеза сердечной недостаточности лежит ухудшение сократительной способности миокарда, что в свою очередь вызвано повреждением миокарда и дисбалансом регуляторных систем организма. В связи с увеличением частоты и распространенности данной патологии у лиц пожилого возраста, ХСН становится одной из основных причин смертности, что в особенности актуально при отсутствии своевременно оказанной медицинской помощи. В последние годы количество больных, которые достигают терминальной стадии ХСН, постоянно растет, что является следствием увеличения продолжительности жизни благодаря улучшению

¹ ESC guidelines of diagnostic and treatment of acute and chronic HF 2008

² Данные исследования ЭПОХА-ХСН



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	17 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

лечения. Методы лечения должны предотвращать ухудшение течения ХСН в виде ишемии миокарда, тахи- и брадиаритмий, клапанной регургитации, легочной эмболии, инфекции или почечной дисфункции.

Наиболее сложную группу пациентов в плане ведения и прогноза представляют пациенты с терминальной стадией хронической сердечной недостаточности. Данная группа пациентов относится к стадии D по классификации Американского колледжа кардиологов/Американской ассоциации кардиологов и к III-IV функциональному классу (ФК) по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) и характеризуется наличием структурных изменений в миокарде и резко выраженных симптомов сердечной недостаточности в покое или при минимальной физической нагрузке, несмотря на максимальную медикаментозную терапию согласно существующим рекомендациям.

2.2. Классификация ХСН:

Классификация СН по функциональным классам NYHA используется практически во всех крупных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) и, следовательно, подходит для оценки эффективности проводимой терапии. Пациентов, у которых отсутствуют признаки патологии сердца, относят к I классу по NYHA, а пациентов, у которых имеются признаки СН, относят к II, III или IV классам по NYHA, иногда говорят о легкой, средней и тяжелой СН, соответственно.

Таблица 1. Классификация СН по функциональным классам NYHA, основанная на степени тяжести симптомов и физической активности

Класс I	Нет ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают усталости, одышки или учащенного сердцебиения.
Класс II	Незначительное ограничение физической активности. В состоянии покоя пациенты чувствуют себя комфортно (какие-либо патологические симптомы отсутствуют). Обычная физическая нагрузка вызывает усталость, одышку или учащенное сердцебиение.
Класс III	Выраженное ограничение физической активности. Пациенты чувствуют себя комфортно только в состоянии покоя. Малейшие



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	18 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

	физические нагрузки приводят к появлению усталости, учащенного сердцебиения, одышки.
Класс IV	Невозможность выполнять какие-либо нагрузки без появления дискомфорта. Симптомы сердечной недостаточности имеются в покое и усиливаются при любой физической нагрузке

Классификация общества специалистов по сердечной недостаточности (ОСНН, 2002) принята на Всероссийском конгрессе кардиологов в октябре 2002 года. Данная классификация удобна тем, что не только отражает состояние процесса (стадию), но и его динамику (функциональный класс). Необходимо учитывать, что соответствие стадии и функционального класса не вполне чёткое — функциональный класс выставляют при наличии несколько менее выраженных проявлений, чем это необходимо для выставления соответствующей стадии сердечной недостаточности.

Стадии хронической сердечной недостаточности (могут ухудшаться, несмотря на проводимую терапию)

- I стадия — начальная стадия поражения сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая сердечная недостаточность. Бессимптомная дисфункция левого желудочка
- IIА стадия — клинически выраженная стадия поражения сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
- IIБ стадия — тяжёлая стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов.
- III стадия — конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжёлые (необратимые) структурные изменения органов — мишней (сердца, лёгких, сосудов, головного мозга, почек). Финальная стадия ремоделирования органов.

Функциональные классы хронической сердечной недостаточности (могут изменяться на фоне лечения как в одну, так и другую сторону):

- I ФК — ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	19 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением сил.

• II ФК — незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, привычная физическая активность сопровождается утомляемостью, одышкой или сердцебиением.

• III ФК — заметное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, физическая активность меньшей интенсивности по сравнению с привычными нагрузками сопровождается появлением симптомов.

• IV ФК — невозможность выполнять какую-либо физическую нагрузку без проявлений дискомфорта; симптомы сердечной недостаточности присутствуют в покое и усиливаются при минимальной физической активности.

Существуют и другие классификационные схемы хронической сердечной недостаточности, в частности, Американского Кардиологического Колледжа, Американской Кардиологической Ассоциации, классификация Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко.

2.3. Патогенез ХСН:

В настоящее время ХСН рассматривается как синдром, развивающийся в результате различных патологических изменений сердца, нарушений нейроэндокринной регуляции и представляет собой по сути комплекс циркуляторных реакций вследствие систолической или диастолической кардиальной дисфункции.

Наиболее изучены изменения, происходящие в симпатико-адреналовой системе (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС). Пусковым моментом в механизме нейрогуморальной активации является снижение сердечного выброса при дисфункции левого желудочка, что приводит к снижению артериального давления, основное значение которого заключается в регуляции и поддержании кровотока в мышцах и жизненно важных органах. Низкое артериальное давление ведет к возбуждению барорецепторов, к которым относятся артериальные рецепторы высокого давления и кардиопульмональные рецепторы низкого давления. В результате этого увеличивается поток импульсов в центральную нервную систему, что проявляется повышением активности САС и РААС с приростом сердечного выброса (положительное инотропное действие катехоламинов) и



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	20 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

улучшением кровоснабжения жизненно важных органов и скелетной мускулатуры (эффект вазоконстрикции). Подобная нейрогуморальная активация необходима в острых ситуациях, требующих повышения сердечного выброса и адекватной перфузии жизненно важных органов.

Однако при ХСН в условиях длительной гиперактивации нейрогуморальной системы происходит ряд процессов, нивелирующих положительные моменты активации данной системы, и сердце в значительной мере теряет способность активно реагировать на эндо- и экзогенные катехоламины. Повышение активности САС и РААС способствует повышению активности других нейрогормонов и медиаторов (АДГ, фактора некроза опухолей, цитокинов, эндотелинов и др.), что приводит к задержке соли и воды, к вазоконстрикции. В свою очередь, вазоконстриция почечных сосудов еще больше увеличивает задержку соли и жидкости, что ведет к формированию отечного синдрома. В результате длительной периферической вазоконстрикции и гиперволемии увеличивается пред- и постнагрузка на сердце, что способствует прогрессированию ХСН. Избыток АДГ вызывает задержку жидкости и увеличение ее внеклеточного объема с повышенной экскрецией натрия из организма, что у больных ХСН определяется как синдром гипонатриемии разведения.

У больных ХСН отмечается и нарушение функции эндотелия сосудов. Повышенный уровень эндотелина плазмы коррелирует со степенью тяжести клинических проявлений сердечной недостаточности. Существует 2 типа эндотелинов, обладающих диаметрально противоположным действием на тонус сосудов: эндотелин А и эндотелин В, соответственно вазоконстриктор и вазодилататор. Благодаря эффекту вазоконстрикции эндотелин А способен увеличивать пред- и постнагрузку, способствуя прогрессированию сердечной недостаточности. Кроме того, эндотелины могут влиять на рост клеток, способствуя ремоделированию полости левого желудочка, и запускать программу гибели клеток. Часть больных ХСН страдает так называемым воспалительным синдромом, который возникает в результате активации системы цитокинов, главным образом, фактора некроза опухолей альфа (ФНО α), что, вероятно, объясняется высокой активностью симпатико-адреналовой системы. Повышенный уровень ФНО α в рамках хронического воспалительного синдрома объясняет развитие сердечной кахексии, или синдрома растраты (потери), у пациентов с терминалной стадией ХСН, характеризующегося потерей массы тела и анорексией.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	21 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Влияние цитокинов на прогрессирование ХСН реализуется путем прямого повреждающего действия ФНОа на кардиомиоциты и периферические ткани организма человека, путем модулирования активности нейрогуморальной системы, функции эндотелия и ряда других факторов.

У больных ХСН с синдромом сердечной кахексии отмечается угнетение барорефлексов, повышенная активность периферических эрго- и хеморефлексов и патологическая вариабельность ЧСС. К развитию миопатии у пациентов с ХСН приводят нарушение кровотока в скелетной мускулатуре, метаболические и гормональные изменения, приводящие к преобладанию катаболических процессов над анаболическими. Основными клиническими проявлениями миопатии являются низкая толерантность к физическим нагрузкам, быстрая утомляемость при нагрузках и диспноэ. Их стимуляция приводит к изменениям вентиляции в ответ на физическую нагрузку и определяет ряд циркуляторных изменений в результате повышения активности САС.

2.4. Клинические проявления сердечной недостаточности

Клинические проявления СН существенно зависят от её стадии:

Стадия I — признаки (быстрая утомляемость, одышка и сердцебиение) появляются при обычной физической нагрузке, в покое проявлений сердечной недостаточности нет.

Стадия IIА — имеются невыраженные нарушения гемодинамики. Клинические проявления зависят от того, какие отделы сердца преимущественно поражены (правые или левые);

•левожелудочковая недостаточность характеризуется застоем в малом круге кровообращения, проявляющимся типичной инспираторной одышкой при умеренной физической нагрузке, приступами пароксизмальной ночной одышки, быстрой утомляемостью. Отёки и увеличение печени не характерны;

•правожелудочковая недостаточность характеризуется формированием застойных явлений по большому кругу кровообращения. Пациентов беспокоит боль и тяжесть в правом подреберье, уменьшение диуреза. Характерно увеличение печени (поверхность гладкая, край закруглён, пальпация болезненна). Отличительной особенностью сердечной недостаточности IIА стадии считают полную компенсацию состояния на фоне лечения, т.е. обратимость проявлений сердечной недостаточности в результате адекватного лечения.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	22 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Стадия IIБ — имеются глубокие нарушения гемодинамики, вовлечена в процесс вся система кровообращения. Одышка возникает при малейшей физической нагрузке. Больных беспокоят чувство тяжести в правой подреберной области, общая слабость, нарушение сна. Характерны ортопноэ, отёки, асцит (следствие увеличения давления в печёночных венах и венах брюшины — возникает транссудация, и жидкость накапливается в брюшной полости), гидроторакс, гидроперикард.

Стадия III — конечная дистрофическая стадия с глубокими необратимыми нарушениями обмена веществ. Как правило, состояние больных в этой стадии тяжёлое. Одышка выражена даже в покое. Характерны массивные отёки, скопление жидкости в полостях (асцит, гидроторакс, гидроперикард, отёк половых органов). На этой стадии возникает кахексия.

2.5 Диагностика ХСН

Принципы диагностики ХСН изложены на основе протокола, утвержденного Экспертной комиссией по вопросам развития здравоохранения от 28 июня 2013 года³.

2.5.1. Инструментальные исследования:

Электрокардиография. При анализе ЭКГ следует уделять внимание наличию признаков гипертрофии левых и правых отделов сердца, ишемических и рубцовых изменений в миокарде, возникновению нарушений в проводящей системе сердца и наличию аритмий. Дисфункция миокарда всегда отражается на ЭКГ: нормальная ЭКГ при ХСН – исключение из правил (отрицательное предсказуемое значение >90%) (таблица 2).

Таблица 2 – Типичные изменения на ЭКГ у больных с сердечной недостаточностью

Нарушение	Причины	Дальнейшие действия
Синусовая тахикардия	Декомпенсация СН, анемия, лихорадка, гипертиреоз	- Клиническая оценка - Лабораторные тесты
Синусовая брадикардия	β-блокаторы, дигоксин, антиаритмические препараты,	- Оценка принимаемой терапии - Лабораторные тесты

³Доступно: <https://diseases.medelement.com/disease/view/MTM3MDQ%253D/fDF8Mnw%253D>



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских
технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата
№-138 от 20 ноября 2016 г.

Страница
23 из 59

**Отчет
оценки медицинской технологии**

	гипотиреоз, синдром слабости синусового узла	
Наджелудочковая тахикардия / трепетание / мерцание;	Гипертриеоз, инфекция, декомпенсация СН, пороки митрального клапана, инфаркт	- Замедление АВ-проведения - Медикаментозная или электрическая кардиоверсия - Катетерная аблация - Антикоагулянты
Желудочковые аритмии	Ишемия, инфаркт, кардиомиопатия, миокардит, гипокалиемия, гипомагниемия, передозировка дигоксина	- Лабораторные тесты - Нагрузочный тест - Исследование перфузии миокарда - Коронарная ангиография - Электрофизиологическое исследование - Имплантация кардиовертера-дефибриллятора
Ишемия / инфаркт	Ишемическая болезнь сердца	- ЭхоКГ - Определение уровня тропонинов - Коронарная ангиография - Реваскуляризация миокарда
Зубцы Q	Инфаркт, гипертрофическая кардиомиопатия, блокада левой ножки пучка Гиса, синдром предвозбуждения	- ЭхоКГ - Коронарная ангиография
Гипертрофия ЛЖ	Артериальная гипертония, пороки аортального клапана, гипертрофическая кардиомиопатия	- Эхо / допплерКГ
АВ-блокада	Инфаркт, токсическое действие препаратов, миокардит, саркоидоз, болезнь Лайма	- Оценка принимаемой терапии - Имплантация пейсмейкера - Исключение системных заболеваний
Низкий вольтаж	Ожирение, эмфизема легких, перикардиальный выпот, амилоидоз	- ЭхоКГ - Рентгенография
Длина комплекса QRS>120 мс при блокаде левой ножки пучка Гиса	Электрическая и механическая диссинхрония	- ЭхоКГ - Ресинхронизирующая терапия



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	24 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Рентгенография органов грудной клетки имеет высокую вариабельность, но низкую воспроизводимость. Главное внимание при подозрении на ХСН следует уделять кардиомегалии (кардио-торакальный индекс $>50\%$) и венозному легочному застою. Кардиомегалия — свидетельство вовлеченности сердца в патологический процесс. Наличие венозного застоя и его динамика могут быть использованы для характеристики тяжести заболевания и служить объективным критерием эффективности терапии.

Эхокардиография (ЭхоКГ) позволяет уточнить факт дисфункции и ее характер, а также провести динамическую оценку состояния сердца и гемодинамики. Важнейшим гемодинамическим параметром ХСН является ФВ ЛЖ, отражающая сократительную способность миокарда ЛЖ. В качестве «усредненного» показателя можно рекомендовать «нормальный» уровень ФВ ЛЖ, подсчитанный методом 2-х мерной ЭхоКТ по Simpson и равный 45%.

Согласно рекомендациям Рабочей группы Европейского общества кардиологов, диагноз первичной (изолированной) диастолической сердечной недостаточности правомочен при обязательном наличии всех трех следующих критериев:

1. клинические признаки собственно ХСН;
2. нормальная или незначительно сниженная сократительная способность миокарда ($\text{ФВ ЛЖ} > 45\%$ и индекс КДР ЛЖ $< 3,2 \text{ см.}$);
3. данные о нарушенном расслаблении или заполнении ЛЖ, признаки повышенной жесткости камеры ЛЖ.

В случае недостаточной информативности ЭхоКГ, выполненной в условиях покоя, а также при ишемической болезни сердца (например, при наличии тяжелой или рефрактерной СН в сочетании с ИБС) можно рассмотреть целесообразность проведения дополнительных исследований: чреспищеводной эхокардиографии, стресс-ЭхоКГ.

Чреспищеводная ЭхоКГ не должна рассматриваться в качестве рутинного диагностического метода; к ней обычно прибегают лишь в случае получения недостаточно четкого изображения при трансторакальном доступе, осложненном клапанном поражении, подозрении на неисправность протеза митрального клапана, для исключения тромбоза ушка левого предсердия при высоком риске тромбоэмболии.

Стресс-ЭхоКГ является высокоинформативной методикой для уточнения ишемической или неишемической этиологии СН, а также для оценки эффективности лечебных мероприятий (реваскуляризации,



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	25 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

медикаментозного восстановления сократительного резерва). Однако, несмотря на высокую чувствительность и специфичность этой методики, для выявления жизнеспособного миокарда у пациентов с ИБС и систолической СН, она не может быть рекомендована в качестве метода рутинной диагностики.

Суточное мониторирование ЭКГ (Холтеровское мониторирование) имеет диагностический смысл лишь в случае наличия симптоматики, вероятно, связанной с наличием аритмий (субъективных ощущений перебоев, сопровождающихся головокружениями, обмороками, синкопэ в анамнезе и др.).

Магнитно-резонансная томография – наиболее точный метод с максимальной воспроизводимостью расчетов по вычислению объемов сердца, толщины его стенок и массы ЛЖ, превосходящий по этому параметру ЭхоКГ и радиоизотопную ангиографию (РИА). Помимо этого, метод позволяет выявлять утолщение перикарда, оценивать протяженность некроза миокарда, состояние его кровоснабжения и особенности функционирования. Проведение диагностической МРТ оправдано только в случаях недостаточно полной информативности прочих визуализирующих методик.

Радиоизотопные методы считаются весьма точным методом определения ФВ ЛЖ и чаще всего выполняются при изучении перфузии миокарда для оценки его жизнеспособности и степени ишемии.

Коронарография проводится у пациентов со стенокардией или остановкой сердца в анамнезе, а также у пациентов с показаниями к коронарной реваскуляризации. Также ангиография должна быть рассмотрена у пациентов с признаками обратимой ишемии миокарда, обнаруженными при проведении неинвазивных методов, в особенности при сниженной ФВ (т.к. может быть необходимо коронарное шунтирование) (раздел хирургическое лечение). Необходима неинвазивная оценка жизнеспособности миокарда до проведения коронарографии, так как имеются данные, что при низкой жизнеспособности миокарда риск ангиографии превышает пользу. В случаях, когда информация об ишемии отсутствует, регионарный резерв кровотока дает информацию о гемодинамической значимости поражения. Коронароангиография также показана пациентам с поражением клапанов сердца, когда планируется хирургическая коррекция.

В диагностике ХСН применяют и дополнительные лабораторные и инструментальные методы исследования, которые включают в себя: общий



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	26 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

анализ крови (с определением уровня гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов), электролитный анализ крови, определение уровня креатинина в сыворотке и скорости клубочковой фильтрации (СКФ), глюкозы в крови, печеночных ферментов, общий анализ мочи. Дополнительные анализы выполняются в зависимости от конкретной клинической картины.

2.6. Лечение хронической сердечной недостаточности

Основной целью лечения является предотвращение ухудшения течения ХСН в виде ишемии миокарда, тахи- и брадиаритмий, клапанной регургитации, легочной эмболии, инфекции или почечной дисфункции. Для этого используют как фармакологические, так и хирургические методы лечения.

Фармакологическая терапия ХСН

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) рекомендуют как препараты первой линии всем пациентам со сниженной систолической функцией левого желудочка ($\Phi В < 35-40\%$) независимо от клинических симптомов (I-IV ФК по NYHA), кроме наличия противопоказаний. В ходе нескольких широкомасштабных клинических исследований показано, что иАПФ улучшают течение заболевания, снижают частоту госпитализаций и смертельных исходов. Более того, препараты назначают пациентам, у которых ХСН развились в результате острого инфаркта миокарда, что увеличивает выживаемость и уменьшает частоту повторных инфарктов и госпитализаций. У пациентов с толерантностью к иАПФ в качестве альтернативы могут использоваться антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) для уменьшения заболеваемости и смертности.

Если, несмотря на оптимальное лечение, включая иАПФ, симптомы ХСН сохраняются, назначают АРА II в сочетании с иАПФ, что приводит к дополнительному снижению сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости. Однако повышение частоты гипотензии, почечной дисфункции и гиперкалиемии при сочетанной терапии требует тщательного контроля этих показателей. Пациентам с терминальной стадией ХСН и задержкой жидкости, а также, если таковые наблюдались раньше, иАПФ необходимо назначать с диуретиками, которые обычно быстро уменьшают одышку, повышают толерантность к физической нагрузке, эффективно сказываются на выживаемости пациентов.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	27 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Дополнительно к стандартной терапии иАПФ и диуретиками пациентам с симптомами стабильной систолической ХСН (II-IV ФК по NYHA) назначают β-адреноблокаторы при отсутствии противопоказаний. Лечение β-адреноблокаторами стабильной СН следует начинать при отсутствии признаков задержки жидкости с очень низких доз, которые необходимо титровать до целевых, использовавшихся в широкомасштабных клинических исследованиях, или до максимально переносимых. Пациенты нуждаются в контроле показателей задержки жидкости, уровня артериального давления и частоты пульса.

Пациентам с прогрессирующей ХСН (II-IV ФК по NYHA) рекомендован прием антагонистов рецепторов альдостерона в сочетании с иАПФ, β-адреноблокаторами и диуретиками. При этом должен осуществляться контроль за содержанием уровня калия, функцией почек и показателями задержки жидкости, а также за развитием гинекомастии в случае со спиронолактоном. При отсутствии противопоказаний сердечные гликозиды назначают для контроля сердечного ритма у больных с симптомами СН (I-IV ФК по NYHA) с тахиаритмиией за счет фибрилляции предсердий при адекватной дозе β-адреноблокаторов. Комбинация сердечных гликозидов с β-адреноблокаторами более эффективна, чем терапия каждым препаратом в отдельности. Однако применение сердечных гликозидов не снижает летальность. При этом должен осуществляться контроль за частотой сердечных сокращений, атриовентрикулярной проводимостью и уровнем калия, а также функцией почек, поскольку дигоксин элиминируется при помощи почечной экскреции.

При частых наджелудочных и желудочных аритмиях при СН эффективен антиаритмический препарат III класса – амиодарон, который может восстанавливать и удерживать синусовый ритм или улучшать исход электрической кардиоверсии у пациентов с фибрилляцией предсердий. Лечение амиодароном нейтрально влияет на летальность и не назначается для первичной профилактики желудочных аритмий. Дофетилид – новый антиаритмический препарат III класса без негативного влияния на смертность у пациентов с ХСН, у которых польза должна сопоставляться с повышенным риском развития двунаправленной веретенообразной желудочковой тахикардии. Антикоагулянты применяют у больных ХСН при наличии фибрилляции предсердий, тромбоэмболии в анамнезе, с подвижным тромбом в ЛЖ или сопутствующим инфарктом миокарда.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских
технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата
№-138 от 20 ноября 2016 г.

Страница
28 из 59

Отчет
оценки медицинской технологии

Хирургическое лечение ХСН.

У пациентов с ФВ < 35%, синусовым ритмом, блокадой левой ножки пучка Гиса или эхокардиографическими признаками желудочковой десинхронизации и длительностью комплекса QRS > 120 мс, у которых остаются симптомы ХСН (III-IV ФК по NYHA), несмотря на оптимальное медикаментозное лечение, ресинхронизация работы сердца (PPC) с использованием бивентрикулярной стимуляции уменьшает симптомы и повышает толерантность к физическим нагрузкам, снижает частоту госпитализаций и смертельных исходов.

Что касается вторичной профилактики внезапной смерти, то в ходе исследований установлено, что ИКД уменьшает летальность при повторяющихся остановках сердца у пациентов с подтвержденной желудочковой тахиаритмией. Для первичной профилактики внезапной коронарной смерти при оптимальном медикаментозном лечении ИКД используют для снижения летальности у пациентов с ФВ < 30% и перенесенным инфарктом миокарда (> 40 дней), а также с ишемической и неишемической СН (II-III ФК по NYHA) с ФВ < 35%. Эффективность ИКД зависит от времени имплантации. Решение об ИКД у пациентов со стадией D ХСН, которые имеют плохой прогноз и высокую частоту желудочковых аритмий, является комплексным и индивидуальным. Важно, что ИКД или обычные пейсмейкеры с правожелудочковой стимуляцией способствуют ухудшению течения ХСН и правожелудочковой дисфункции, а также повышению частоты госпитализаций. Однако ИКД в сочетании с PPC у пациентов с выраженной ХСН (II-III ФК по NYHA) с ФВ ЛЖ 35% и длительностью комплекса QRS > 120 мс уменьшают клинические симптомы ХСН и снижают смертность.

Трансплантация сердца – установленный хирургический способ для лечения терминальной стадии ХСН, который улучшает толерантность к физическим нагрузкам, качество жизни и выживаемость по сравнению с консервативным лечением. Противопоказания включают наркотическую или алкогольную зависимость, отсутствие приверженности к терапии, серьезные неконтролируемые психические и сопутствующие заболевания (состояния после лечения злокачественных заболеваний в фазе ремиссии и в течение менее пяти лет после лечения, системные инфекции, выраженную почечную и печеночную недостаточность, стойкую легочную гипертензию). Отторжение аллотрансплантата сердца – серьезная проблема в течение первого года после трансплантации, долгосрочный прогноз в основном



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	29 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

ограничен иммуносупрессией (инфекция, гипертензия, почечная недостаточность, злокачественные опухоли и васкулопатия трансплантата). Пятилетняя выживаемость у пациентов, перенесших трансплантацию сердца и получающих тройную иммуносупрессивную терапию, составляет 70-80%. Аллотрансплантации сердца ограничена вследствие малого числа доноров и растущего количества реципиентов. Кратковременную гемодинамическую стабильность может обеспечить внутриаортальная баллонная контрпульсация. У пациентов с терминальной стадией ХСН, состояние которых слишком нестабильно для ожидания донорского сердца, в качестве «моста» к трансплантации может применяться искусственный ЛЖ, он улучшает качество жизни, частоту выживаемости в ожидании трансплантации и после нее. Как показано в исследованиях, у больных с терминальной стадией ХСН, которым невозможно провести трансплантацию сердца, имплантация искусственного ЛЖ улучшает выживаемость и качество жизни. Это позволяет использовать искусственный ЛЖ как альтернативу трансплантации. Осложнения имплантации искусственного ЛЖ включают инфекции, кровотечения, тромбоэмболию, а также поломку аппарата. Последние данные свидетельствуют о том, что выживаемость пациентов, которым имплантация искусственного ЛЖ проведена планово в ожидании трансплантации, лучше, чем когда эта процедура выполнена в ургентном порядке. У больных с терминальной стадией ХСН и симптомами задержки жидкости, рефрактерными к диуретической терапии, гемофильтрация и гемодиализ могут обеспечить временное улучшение состояния.

2.7 Аппараты искусственного сердца

В 1937 году основоположником трансплантологии, доктором Владимиром Демиховым, было сконструировано первое искусственное сердце и имплантировано собаке. Сердце, которое он разработал, состояло из двух насосов, которые имели привод от двигателя⁴.

Затем, начиная с 1950-х годов, было предпринято множество попыток создания искусственного сердца для человека. Первый образец имплантируемого искусственного сердца представили научной общественности Д. Лиотта и Д. Кули (США) в 1969 году. Их прибор

⁴ Gaitan BD, Thunberg CA, Stansbury LG, Jaroszewski DE, Arabia FA, Griffith BP, Grigore AM. Development, current status, and anesthetic management of the implanted artificial heart. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2011;25(6):1179-1192.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	30 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

поддерживал жизнь пациента в течение 64 часов, пока готовилось к операции человеческое сердце-трансплантат⁵.

Первая же имплантация искусственного сердца, рассчитанного на длительный срок эксплуатации, была проведена 2 декабря 1982 года в Медицинском центре Ютского университета (США). Пациенту Берни Кларку был имплантирован аппарат Jarvik-7, названный так в честь изобретателя Роберта Джарвика. Пациент прожил 112 дней после трансплантации. Позже (в 1993 г.) Jarvik-7 был переименован в Cardiowest C-70, а начиная с 2004 года получил название SynCardia ТАН.

2.7.1. Аппарат полного искусственного сердца SynCardia

На сегодняшний день полное искусственное сердце SynCardia, является единственным устройством, получившим одобрение FDA. Необходимо отметить, что в период 1990-1993 гг. FDA отзывала свою лицензию, но в 1993 году возобновила ее и с тех пор не прекращала. Устройства других производителей (CARMAT, AbioCor) еще не завершили цикл клинических испытаний.

Система SynCardia (CardioWest) ТАН является пульсирующим бивентрикулярным устройством, которое заменяет родные желудочки и клапаны пациента, а также легочной и системный кровоток. Система состоит из имплантируемого полного искусственного сердца и внешней консоли, которые соединены посредством трансмиссии.

Имплантируемый SynCardia ТАН состоит двух искусственных желудочков, каждый из которых изготовлен из полужесткого полиуретанового корпуса с четырьмя гибкими полиуретановыми диафрагмами, отделяющими камеру крови от камеры воздуха. Диафрагмы предоставляют возможность заполнить искусственные желудочки кровью, а затем вытолкнуть ее сжатым воздухом из внешнего привода. Клапаны, смонтированные в портах притока и оттока каждого искусственного желудочка, контролируют направление кровотока. Максимальный динамический ударный объем каждого желудочка составляет 70 мл, что позволяет генерировать скорость потока до 9,5 литров в минуту.

Левый искусственный желудочек подключается через соединитель левого притока предсердия в левое предсердие и через аортальный соединитель оттока – в аорту. Правый искусственный желудочек

⁵ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4250545/>



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	31 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

подключается через соединитель правого притока предсердия в правое предсердие и через соединитель оттока легочной артерии – в легочную артерию. Канюля от линии привода каждого искусственного желудочка выводится через стенку грудной клетки. Канюли правого и левого искусственного желудочка прикрепляются к семифутовым пневматическим линиям привода, которые подключаются к приводу.



Рисунок 1 – Вид имплантируемой части устройства ТАН SynCardia

Внешняя консоль предназначена для контроля работы ТАН SynCardia. Консоль включает в себя систему мониторинга, которая обеспечивает неинвазивный диагностический мониторинг и предоставляет информацию пользователю. Отдельная панель сигнализации на пульте дает информацию о критическом уровне давления в приводе, напоре воздуха и состоянии батареи. Кроме того, генерируется сигнал тревоги, если система мониторинга не в состоянии отследить состояние пациента. Все сигналы тревоги генерируют аудио и визуальную обратную связь с пользователем. Резервная подача воздуха (два воздушных резервуара) и резервная подача электрической энергии (резервный источник питания и консоль батареи) активируются автоматически. Контроллер является основным компонентом внешней консоли и подает импульсы пневматического давления на правую и



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	32 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

левую трансмиссии, которые соединяются в камерах соответствующих имплантируемых искусственных желудочков. Эти импульсы вызывают набухание диафрагмы и тем самым выталкивают кровь из правого желудочка в легочную циркуляцию (обычно 50-70 мм рт.ст.) и от левого искусственного желудочка в системный кровоток (обычно 180-200 мм рт.ст.).

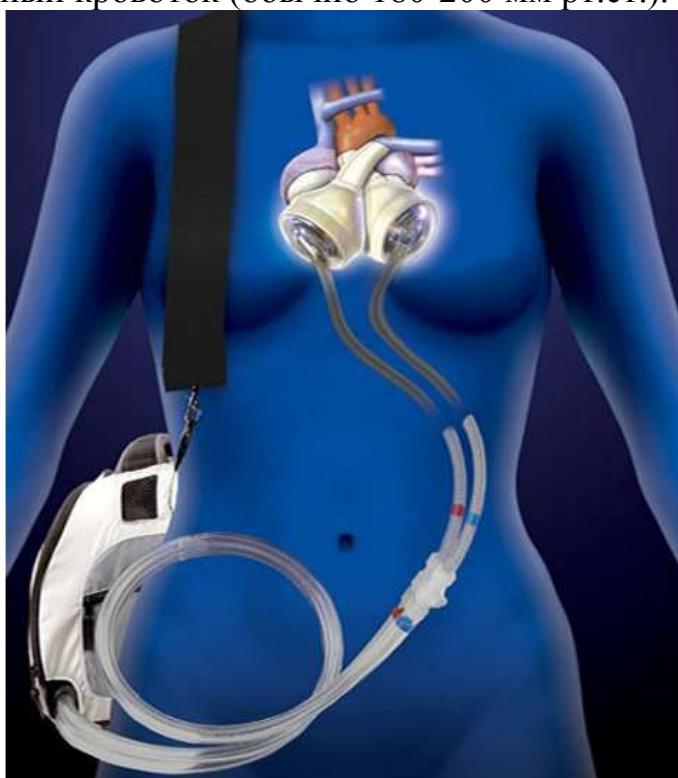


Рисунок 2 – Общий вид имплантированного ТАН SynCardia

Согласно информации, предоставленной производителем¹⁰, полное искусственное сердце SynCardia используется в качестве моста для трансплантации при подготовке к трансплантации для кандидатов, подходящих для сердечной трансплантации, при наличии риска неминуемой смерти от бивентрикулярной недостаточности.

Противопоказанием к имплантации SynCardia ТАН являются:

- пациенты, не являющиеся подходящими кандидатами для пересадки сердца;
- пациенты, которые не имеют достаточного пространства в грудной полости для имплантации устройства (чья поверхность тела <1,7 м².);



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	33 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

- пациенты, которые не могут получать адекватную терапию антикоагулянтами.

Глава 3. Клинический обзор: методы и результаты

3.1 Стратегия поиска по Клинической части

Ключевыми словами поиска были: total artificial heart OR ТАН OR CardioWest OR SynCardia OR Jarvik AND chronic heart failure.

Первоначально планировалось, что источником отбора станут исследования высокого методологического качества: систематические обзоры/ мета-анализы РКИ, сами РКИ, выполненные за период последних 5 лет, но в ходе проведения поиска в базах данных доказательной медицины выяснилось, что таковые по данной проблеме отсутствуют. По этой причине было принято решение включить в обзор систематические обзоры/мета-анализы нерандомизированных исследований, отчеты ОМТ, когортные и клинические исследования, опубликованные на английском, испанском и русском языках в период с 2011 по 2016 гг (критерии включения). Критериями исключения стали экспериментальные исследования на животных, а также статьи, опубликованные до 2011 года или написанные на иных языках.

Первичный поиск информации в базе PubMED (www.pubmed.com) выявил 1756 источников (приложение 1). Дополнительный поиск информации по базам серой литературы (www.scholar.google.com) и поиск ручным методом по базам PubMED, TripDatabase (www.tripdatabase.com) выявил 7 статей¹⁻⁷, которые по своему типу принадлежали к небольшим когортным исследованиям, часть из которых была проспективной, часть – ретроспективный. Был также найден ряд публикаций, относящихся по своему дизайну к описанию отдельных случаев успешной имплантации ТАН, однако они не были включены в настоящий отчет. Два исследования⁸⁻⁹, найденных в базе TripDatabase принадлежали по своему типу к «отчету быстрого реагирования» и были подготовлены HealthPACT (Агентством ОМТ Австралии и Новой Зеландии) и AETSA (Агентством ОМТ Андалусии (Испания)) – (приложение 2). В данный отчет была также включена методическая рекомендация на русском языке, разработанная компанией SynCardia Systems, Inc. и содержащая информацию по использованию полного искусственного сердца¹⁰.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	34 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Из всех перечисленных источников информации полностью соответствовали предъявленным временными ограничениям и были опубликованы в течении последних 5 лет (2011-2016 гг.) только: 2 когортных исследования, отчеты быстрого реагирования и методические рекомендации, разработанные компанией-производителем. По причине того, что как отчеты быстрого реагирования, так и методические рекомендации компании-производителя опираются на более ранние публикации результатов исследований клинической эффективности и безопасности имплантации ТАН SynCardia, было принято решение расширить временные рамки и включить в отчет эти публикации.

3.2 Клинические методы обзора, включая PICOS и сбор данных

Критерии отбора статей для последующего анализа были разработаны на основе методики PICOS. В обзор были включены 10 публикаций из баз доказательной медицины, найденных «ручным» методом. Из них, 7 были когортными исследованиями, 2 – отчетами быстрого реагирования, 1 – методическими рекомендациями, разработанными компанией-производителем.

Основными публикациями результатов исследований, включенных в анализ, стали публикации Jack G. Copeland с соавторами¹⁻³, которые докладывают о своем опыте имплантации и наблюдения за пациентами с ТАН SynCardia. При этом первичной публикацией является исследование, опубликованное в 2004 году в N Engl J Med, вошедшее в оба отчета быстрого реагирования и методические рекомендации компании-производителя¹.

Так, в этой публикации докладывается о результатах имплантации ТАН SynCardia 81 пациенту, 79% которых успешно дожили до трансплантации сердца. Критериями включения в исследование стали:

- пациент является подходящим кандидатом для трансплантации сердца
- IV ФК СН по NYHA;
- площадь поверхности тела 1,7-2,5м²;
- гемодинамическая недостаточность (сердечный индекс ≤2,0 л/мин/м² или САД ≤90 мм рт.ст. или ЦВД ≥18 мм рт.ст.);
- допамин в дозе ≥10 мкг/кг массы тела/мин, добутамин в дозе ≥10 мкг/кг/мин, эpineфрин в дозе от ≥2 мкг/кг/мин, или другие кардиостимуляторы, назначаемые в максимальных дозах; использование



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	35 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

внутриаортального баллонного насоса или аппарата искусственного кровообращения.

Критерии исключения:

- Использование любого вспомогательного механического устройства кровообращения;
- Легочное сосудистое сопротивление ≥ 640 дин сек см-5;
- Использование диализ в предыдущие 7 дней;
- Креатинин сыворотки ≥ 5 мг/дл (440 мкмоль/л);
- Цирроз печени с общим билирубином ≥ 5 мг/дл (29 мкмоль/л);
- Цитотоксические антитела ≥ 10 процентов.

В контрольную группу вошли 35 пациентов, которые соответствовали пациентам из основной группы по критериям включения/ исключения, но не получали имплантации никакого вспомогательного механического устройства. Из них, только 46% дожили до трансплантации сердца ($P<0.001$). Средний промежуток времени между имплантацией ТАН SynCardia и трансплантацией сердца или смертью составил 79,1 день у пациентов в опытной группе и 8,5 дней у пациентов в контрольной группе ($P<0.001$). Общая 1-летняя выживаемость составила 70% среди пациентов в основной группе и 31% среди пациентов в контрольной группе ($P<0.001$). Одно-летняя и пяти-летняя выживаемость после трансплантации сердца среди пациентов в контрольной группе составила 69% и 34%, соответственно, в то время как среди пациентов опытной группы – 86% и 64%, соответственно. Показатель успеха лечения составил 69% в основной группе и 37% в контрольной группе ($P=0.002$).

Тот же автор совместно с другими соавторами опубликовал в 2012 году исследование², в котором обобщил свой опыт имплантации ТАН SynCardia у 101 пациента, 65 из которых вошли в исследование, опубликованное в 2004 году. Авторы использовали те же критерии включения и исключения. В среднем, пациенты прожили $87\pm 94,8$ дня с имплантированным устройством (медиана 53 дня, минимум – 1 день, максимум – 441 день). Шестьдесят девять пациентов (68,3%) дожили до пересадки сердца. Однолетняя выживаемость у этой категории пациентов составила 76,8%, 5-летняя – 60,5%, 10-летняя – 41,2% (18 пациентов). В то же время, общая выживаемость на сроке 1 год, 5, 10 и 15 лет с момента имплантации устройства составила 55,4%(56 пациентов), 42,6% (35 пациентов), 28,1% (18 пациентов) и 26,1% (3 пациента), соответственно.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	36 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Jack G. Copeland с соавторами в 2001 году опубликовал исследование, в котором ретроспективно сравнивал результаты имплантации левожелудочкового устройства вспомогательного кровообращения компании Novacor, бивентрикулярного устройства вспомогательного кровообращения компании Thoratec и полного искусственного сердца компании CardioWest выполненных в условиях одного центра³.

Показаниями к имплантации бивентрикулярных устройств (БВУК или ТАН SynCardia) стали:

- сердечный индекс менее 2,0 л/мин/м²;
- ЦВД ≥ 16 мм рт.ст.,
- высокие дозы инотропных препаратов (не менее двух);
- снижение функции почек, несмотря на поддержку допамином и диуретиками.
- Противопоказаниями к имплантации ЛЖУВК стали:
- ЦВД ≥ 16 мм рт.ст.; или
- любой другой признак недостаточности правых отделов сердца;
- резкое ухудшение общего состояния, эпизоды внезапной остановки сердца.

Выбор имплантируемого устройства зависел от размера тела пациента, гемодинамической стабильности и клинической оценки степени выраженности правожелудочковой недостаточности. Так, у пациентов с нестабильной гемодинамикой и быстро ухудшающимся общим состоянием, симптомами правожелудочковой недостаточности и большой площадью поверхности тела ($>1,7\text{m}^2$) проводилась имплантация ТАН CardioWest. У пациентов с малой площадью поверхности тела ($<1,7\text{m}^2$) проводилась имплантация БВУК. В то же время, у пациентов, чье состояние медленно ухудшалось под терапией инотропами, отсутствовали признаки правожелудочковой недостаточности и выраженной почечной недостаточности, а также площадь поверхности тела была достаточно большой ($<1,7\text{m}^2$), имплантировалось ЛЖУВК. БВУК также имплантировалось у пациентов со стабильным состоянием, но малой площадью поверхности тела ($<1,7\text{m}^2$). Имплантация ЛЖУВК проводилась у 23 пациентов, БВУК – у 26 пациентов, а ТАН CardioWest – у 43 пациентов. Показатель выживаемости до момента, когда устройство было эксплантировано, составил, соответственно, 57%, 38% и 75%.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	37 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Помимо исследований, выполненных в США – стране, где производится ТАН SynCardia, в данный отчет были включены 4 исследования, выполненных странах Европейского Союза: Франции⁴⁻⁵ и Германии⁶.

В исследовании M.E.W. Kirsch с соавторами⁴ доложены ретроспективные результаты имплантации вспомогательных бивентрикулярных устройств, включая ТАН SynCardia, которое имплантировалось у 90 пациентов (73%) в качестве «моста к трансплантации сердца». Период, в течение которых проводилась имплантация ТАН SynCardia, составил 10 лет (с 2000 по 2010 гг.). Пациенты, получившие имплантацию бивентрикулярных устройств, считались неподходящими кандидатами для имплантации ЛЖУВК по причине выраженной правожелудочковой недостаточности. Показаниями к имплантации ТАН SynCardia были:

- площадь поверхности тела 1,7-2,5м²;
- тяжелые желудочковые аритмии;
- распространенный инфаркт миокарда с интракардиальными шунтами или внутрижелудочковыми тромбами.

Из 90 пациентов 80 (89%) были мужчины, 10 (11%) – женщины, возраст колебался в пределах 46,1±13,2 лет (от 16 до 68,5 лет). Общая выживаемость пациентов после имплантации ТАН SynCardia составила 73,3±4,7, 50,0±5,3, 45,5±5,3 и 43,8±5,3 на сроке 1 месяц, 1 год, 3 год и 5 лет, соответственно. Тридцать пять пациентов (39%) умерли в течение периода времени, когда была имплантирована ТАН SynCardia, что в среднем составило 61,5±107,1 дней. Средний период наблюдения за пациентом составил 35,7 ± 44,3 месяцев. На момент последнего осмотра 52 пациента (58%) были мертвы. Пятьдесят пять пациентов (62%) дожили до трансплантации сердца.

J.C. Roussel с соавторами⁵ доложил о 16 летнем опыте (1990-2006 гг.) имплантации ТАН SynCardia у 42 пациентов в условиях единого центра во Франции. Из 42 пациентов 40 были мужчинами, 2 – женщинами, средний возраст составил 45,7±9,5 лет (спектр 24-62 года). Среднее время поддержки на устройстве ТАН SynCardia составило 101±86 дней (спектр 1 – 292 дня). Двенадцать пациентов (28,5%) не дожили до трансплантации сердца. Основной причиной смерти стала полиорганная недостаточность (6 пациентов). Общая выживаемость пациентов с учетом пересадки сердца



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	38 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

стала 90% (25 пациентов), 81% (14 пациентов) и 76% (10 пациентов) на сроке 1 год, 5 и 10 лет, соответственно. Общая выживаемость для всей когорты составила 64% на сроке 1 год, 58% на сроке 5 лет и 54% на сроке 10 лет.

Aly El-Banayosy с соавторами⁶ доложил результаты имплантации ТАН SynCardia у 42 пациентов в условиях единого центра в Германии. Показаниями к имплантации ТАН SynCardia стали: кардиогенный шок, приводящий к полиорганной недостаточности, площадь поверхности тела пациента, равная 1,5 м² и выше, распространенный инфаркт миокарда, невозможность имплантации ЛЖУВК или БВУВК по техническим или хирургическим причинам. Дополнительными показаниями стали: предшествующая имплантация других вспомогательных устройств без признаков улучшения состояния миокарда, при условии соответствия критериям трансплантации сердца и наличие интракардиальных шунтов или тромбов в левом желудочке, что делает невозможным имплантацию им ЛЖУВК. Среднее время поддержки на устройстве ТАН SynCardia составило 86±89 дней (спектр 1 – 291 день). Из 42 пациентов трансплантация сердца была успешной у 11 (26%). Двадцать два (52%) пациента с ТАН SynCardia умерли, не дожив до трансплантации сердца, преимущественно по причине полиорганной недостаточности, на сроке 1-68 дней с момента имплантации.

Согласно отчету быстрого реагирования, составленному Агентством ОМТ Австралии и Новой Зеландии HealthPACT⁸ в 2011 году, пациенты с терминальной стадией бивентрикулярной сердечной недостаточности имеют на выбор ограниченное количество вмешательств: паллиативное лечение, имплантацию БВУВК или трансплантацию сердца. Не смотря на то, что только трансплантация сердца обеспечивает приемлемые исходы, она доступна лишь ограниченному количеству пациентов по причине нехватки донорских сердец. В то же время, являясь дорогостоящей технологией, имплантация ТАН SynCardia обеспечивает выживаемость только 40-50% пациентов, обеспечивая им «мост к трансплантации». Основываясь на всех вышеизложенных соображениях, Агентство HealthPACT рекомендует разрешить применение данного устройства в течение испытательного срока, равного одному году, при условии, что оно будет имплантироваться более молодой когорте пациентов, у которых СН развилась преждевременно. Окончательное решение об использовании ТАН SynCardia будет сделано по окончании этого срока, на основании того, смогут ли пациенты с имплантированным устройством адекватно функционировать за пределами больничных учреждений.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	39 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Отчет быстрого реагирования, подготовленный AETSA (Агентством ОМТ Андалусии (Испания)⁹, в значительной степени, основан на анализе результатов публикаций, вошедших и в данный отчет. Авторы делают заключение, что с технической точки зрения, имплантация ТАН SynCardia создает ряд трудностей, которые могут ограничить его применение в клинической практике. Сложность ведения этих пациентов, а также большая зависимость клинических исходов от опыта хирурга, в сочетании с критическим состоянием пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, требует ограничить его использование узкоспециализированными медицинскими центрами.

3.3 Результаты: безопасность.

Имплантация ТАН SynCardia сопряжена с рядом неблагоприятных событий, которые влекут за собой дополнительные риски для жизни пациентов. К ним относят угрозу развития осложнений (преимущественно, инфекционных и неврологических), которые зачастую наблюдаются уже в течение первых недель с момента имплантации, а также прогрессирование самого заболевания, что приводит к полиорганной недостаточности и правожелудочковой недостаточности что, в конечном итоге, ведет к летальному исходу.

Анализу осложнений и неблагоприятных явлений, сопряженных с имплантацией ТАН SynCardia, посвящена значительная часть публикаций исследований, включенных в данный отчет. Фактически, авторы исследований уделяют значительно большее внимание рассмотрению аспектов безопасности данного устройства, чем его эффективности.

3.3.1 Смертность.

Причины смертности, связанные с имплантацией ТАН SynCardia можно разделить на три группы:

1. смертность, связанная с естественным ходом развития заболевания;
2. смертность, связанная с тромбоэмбolicкими явлениями;
3. смертность, связанная с самим устройством.

Наиболее полный анализ причин смертности, связанных с имплантацией рассматриваемого устройства, в сравнении с ЛЖУВК и БВУВК, приводится в работе Jack G. Copeland с соавторами 2012 г.² (таблица 3)



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских
технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

№-138 от 20 ноября 2016 г.

Страница

40 из 59

Отчет
оценки медицинской технологии

Таблица 3. Основные причины смертности в разных группах вмешательства

Устро йство	Число имплан таций	Причины смертности (Абс.)							
		Полиорга нная недостат очность	Правожелу дочковая недостаточ ность	Сеп сис	Инс ульт	Поло мка устро йства	Зашем ление катете ра	Дыхатель ная недостат очность	Вс его
Cario West	43	5	0	2	0	1	2	0	10
Thorat ec	26	7	5	1	2	0	0	1	16
Novac or	23	0	4	2	3	0	0	0	10
Итого	92	12	3	5	5	1	2	1	36

3.3.2 Осложнения, связанные с имплантацией устройства

В исследовании Jack G. Copeland с соавторами 2004 года¹ приводится анализ побочных эффектов у пациентов, которым было имплантировано ТАН SynCardia, в сравнении с 14 пациентами, которые не соответствовали критериям включения в выборку и в отношении которых проводилось паллиативное лечение:

- Инфекции: у 84% пациентов развились инфекционные осложнения, которые стали причиной отсрочки трансплантации или способствовали смерти. Из них, по причине инфекций была отсрочена трансплантация в 6% случаев, летальный исход наблюдался в 1% случаев, а в 9% случаев инфекционные осложнения способствовали декомпенсации состояния пациента и его гибели. В 62% случаев инфекционные осложнения развивались в течение первых четырех недель после имплантации.

- Неврологические осложнения: инсульт развелся в 11 случаев, транзиторные ишемические атаки – в 4, аноксические энцефалопатии – в 5, судороги – в 4, метаболические энцефалопатии – в 1.

3.3.3 Осложнения в сравнении с имплантацией других устройств: неврологические осложнения

Анализ осложнений, связанных с имплантацией ТАН SynCardia, в сравнении с ЛЖУВК и БВУВК, приводится в работе Jack G. Copeland с соавторами 2001 г.³ Так, инсульты наблюдались у 8% пациентов, которым имплантировалась ТАН SynCardia, у 12% пациентов, которым



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	41 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

имплантировалась БВУВК Thoratec и у 32% пациентов, которым имплантировалась ЛЖУВК Novacor. Пациенты, которым имплантировалась ТАН SynCardia имели значительно более низкую частоту развития инсультов в пересчете на одного пациента и на 1 месяц ношения устройства (плотность события), что равнялось 0,03. В сравнении, пациенты, которым было имплантировано ЛЖУВК Novacor имели в 9 раз более высокую частоту развития инсультов (0,28 на пациента/в месяц), а пациенты, которым было имплантировано БВУВК Thoratec – почти в 3 раза (0,08 на пациента/в месяц).

Что касается транзиторных ишемических атак, то их частота была наиболее низкой в группе Thoratec (4%), затем – в группе ТАН SynCardia (8%) и наиболее высокой – в группе Novacor (34%).

Относительно частоты развития ТИА в пересчете на одного пациента в месяц (плотность события), то она была практически одинаковой во всех группах: Novacor (0,20 на пациента/в месяц), Thoratec (0,08 на пациента/в месяц), ТАН SynCardia (0,05 на пациента/в месяц).

3.3.4 Осложнения в сравнении с имплантацией других устройств: инфекции

Не отмечалось статистически значительных различий в частоте развития инфекционных осложнений между различными типами имплантированных устройств. Под инфекционными осложнениями понимались положительный посев крови на гемокульттуру, положительный посев из средостения и положительный посев из кармана, образованного для имплантации устройства Novacor.

Наиболее часто инфекционные осложнения встречались в группе, получившей ЛЖУВК Novacor (30%), реже в группе, получившей ТАН SynCardia (20%), еще реже – в группе Thoratec (8%). Однако это нивелируется при расчете плотности события в пересчете на 1 пациента в год (Novacor 1,29; ТАН SynCardia 0,93; 0,65). Эту закономерность можно объяснить меньшим сроком ношения устройств (группа, демонстрирующая наиболее низкую выживаемость, имеет и более низкий процент инфекционных осложнений). Инфекционные осложнения как причина летального исхода наблюдались у 2% пациентов, которым было имплантировано ТАН SynCardia, 4% – Thoratec, 13% – Novacor.

В таблице 4 представлено распределение пациентов по частоте развития инфекционных осложнений, в зависимости от типа имплантированного устройства.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских
технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

№-138 от 20 ноября 2016 г.

Страница

42 из 59

Отчет
оценки медицинской технологии

Таблица 4 – Частота развития инфекционных осложнений, в сравнении с другими устройствами вспомогательного кровообращения

Автор и год публика- ции	Тип инфекционных осложнений							
	Устрой- ство	Абс	Положитель- ный посев крови на гемокультур- у (абс.)	Положительный посев из средостения (абс.)	Положитель- ный посев из кармана Novacor (абс.)	Частота	па- циен- тов /год	Смертно- сть вследств- ие инфек- ционных осложне- ний
Copeland 2012	SynCar- dia	43	4	3	0	20	0,93	2
	Thorate- c	26	1	1	0	8	0,65	4
	Novaco- r	23	3	0	6	20	1,29	13
	Всего	92	8	4	6	58	-	19

3.3.5 Факторы риска развития побочных эффектов

Jack G. Copeland с соавторами в 2008 году обобщил результаты анализа факторов риска развития побочных эффектов у пациентов, которым было имплантировано ТАН SynCardia, на основании исследования 2004 года⁷.

Так, с риском смерти с момента имплантации ТАН SynCardia до трансплантации сердца, были сопряжены такие факторы, как: курение в анамнезе (ОШ 3,45), проведение ИВЛ на момент принятия решения об имплантации SynCardia (ОШ 3,33) и предшествующее вмешательство на средостении (ОШ 4,0), что было статистически значимо.

В то же время, с риском смерти от момента имплантации ТАН SynCardia до 30 дней после трансплантации сердца, были сопряжены такие факторы, как: ишемическая кардиомиопатия (ОШ 3,45), курение в анамнезе (ОШ 3,23), протромбиновое время, превышающее 16 секунд (ОШ 3,03) и предшествующее вмешательство на средостении (ОШ 3,7), что было статистически значимо.

Четыре фактора были связаны с риском смерти с момента имплантации устройства до 1 года после трансплантации сердца: ишемическая кардиомиопатия (ОШ 2,70), предшествующее вмешательство на средостении (ОШ 3,33), имплантация автоматического внутреннего дефибриллятора до ТАН SynCardia (ОШ 2,70) и возраст 55 лет и старше (ОШ 2,56).



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	43 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

3.4 Результаты: клиническая эффективность.

3.4.1 Сравнение имплантации ТАН SynCardia с консервативным лечением СН

Выживаемость

- Показатель выживаемости до момента трансплантации сердца (процент пациентов, выживших к концу исследования и получивших трансплантацию сердца) выше у пациентов, которым имплантировалось ТАН SynCardia, чем у пациентов, которые получали только медикаментозное лечение. Так, в исследовании Jack G. Copeland с соавторами¹ это соотношение составило почти 2:1 (79% против 46%, p<0,001).
- Годичная выживаемость в группе пациентов, получивших ТАН SynCardia, также выше, чем у пациентов, которые велись консервативно: в исследовании Jack G. Copeland с соавторами¹ этот показатель имел практически двукратное различие (70% против 31%, p<0,001).
- Показатель выживаемости после трансплантации сердца (выживаемость пациентов, перенесших трансплантацию сердца и живых к концу исследования к общему количеству пациентов, перенесших трансплантацию) в конце 1 года после трансплантации выше в группе пациентов, получивших имплантацию ТАН SynCardia, чем в группе консервативного лечения: 86% против 69% в исследовании Jack G. Copeland с соавторами¹.
- Функция выживания: анализ Каплана-Мейера показал более высокую выживаемость в группе пациентов, получивших имплантацию ТАН SynCardia в исследовании Jack G. Copeland с соавторами¹.

Мобильность

- Через 1 неделю после имплантации ТАН SynCardia 75% пациентов в исследовании Jack G. Copeland с соавторами¹ «поднялись с постели», а 60,5% обрели «мобильность» к концу 2 недели после имплантации, что понималось как способность сделать более 100 шагов.

Гемодинамические показатели

В исследовании Jack G. Copeland с соавторами (2004 г.)¹ изучались следующие показатели гемодинамики:



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	44 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

- Повышение сердечного индекса до 3,2 л/мин/м² по сравнению с исходными 1,9 л/мин/м²
- Среднее САД повысилась сразу после имплантации устройства с 93 мм рт. ст. до 122 мм рт.ст.
- Перфузионное давление поднялось с 49 мм рт.ст. до 68 мм рт.ст.
- Через 3 недели с момента имплантации нормализовались функции печени и почек, биохимические показатели (мочевина, азот, креатинин, билирубин и печеночные ферменты), электролитный баланс, число тромбоцитов и лейкоцитов

Другие результаты

- Показатель успешности лечения в исследовании Jack G. Copeland с соавторами (2004 г.)¹ определялся как достижение пациентом следующих характеристик через 30 дней после проведения трансплантации: I или II класс СН по классификации NYHA, отсутствие госпитализаций, независимость от искусственной вентиляции легких и диализа. Этот показатель в группе, получившей имплантацию ТАН SynCardia составил 69% по сравнению с 37% в группе, где имплантация устройства не проводилась ($p<0,002$).
- Среднее время от вхождения пациента в исследование и до трансплантации сердца или смерти в исследовании Jack G. Copeland с соавторами (2004 г.)¹ составило 79,1 день в группе ТАН SynCardia против 8,5 дней в когорте, где устройство не имплантировалось.

3.4.2 Сравнение имплантации ТАН SynCardia с имплантацией других вспомогательных устройств

Выживаемость

Эффективность в исследовании Jack G. Copeland с соавторами (2012 г.)² изучалась как процент выживших к моменту трансплантации и как процент выживших к выписке из стационара после трансплантации. При этом, были проанализированы основные причины смертности в каждой группе (ТАН SynCardia, Thoratec и Novacor) (таблица 5).

- Выживаемость после имплантации устройства и до трансплантации
- Сравнение процентных соотношений: выживаемость в группе ТАН SynCardia составила 75%, в группе Thoratec – 38% и в группе Novacor –



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	45 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

57%, что было статистически значимо для групп ТАН SynCardia и Thoratec ($p=0,003$).

- Функция выживания: анализ Каплана-Мейера показал более высокую выживаемость в группе пациентов, получивших имплантацию ТАН SynCardia и Novacor, чем в группе Thoratec (SynCardia в сравнении с Thoratec $p<0,01$).
- Выживаемость от момента имплантации устройства и до выписки из стационара после трансплантации
- Сравнение процентных соотношений: выживаемость в группе ТАН SynCardia составила 59%, в группе Thoratec – 33% и в группе Novacor – 56%, что было статистически незначимо при анализе χ^2 -квадрат Пирсона ($p=0,72$) значимо при анализе Z-критерия Фишера для групп ТАН SynCardia и Thoratec ($p=0,035$).
- Функция выживания: анализ Каплана-Мейера показал более высокую выживаемость в группе пациентов, получивших имплантацию ТАН SynCardia и Novacor, чем в группе Thoratec (SynCardia в сравнении с Thoratec $p<0,01$).

Таблица 5 – Сравнение показателей выживаемости для трех типов устройствспомогательного кровообращения

Устройство	Абс.	Среднее число дней на устройстве	Число смертей (Абс.)	Выживаемость до трансплантации			Выживаемость до выписки после трансплантации		
				%	χ^2	Z	%	χ^2	Z
SynCardia	43	84	10	75	P=0,012	P=0,003	59	P=0,72	P=0,035
Thoratec	26	45	16	38			33		
Novacor	23	86	10	57			56		

Смертность

Согласно Jack G. Copeland с соавторами (2012 г.)², причины смертности можно условно разделить на три группы: естественное развитие заболевания, тромбоэмбolicкие осложнения и осложнения, непосредственно связанные с самим устройством. В целом, эволюция основного заболевания, а именно, полиорганная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, сепсис и инсульт, стали основной причиной смертности.

Глава 4. Экономический обзор: методы и результаты.

Не смотря на интенсивный поиск в базах данных TRIP, Pubmed, Академия Google, не было найдено ни одного обзора/отчета, оценивающего



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	46 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

экономическую эффективность применения имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью.

Однако в Отчете быстрого реагирования, подготовленном AETSA (Агентством ОМТ Андалусии (Испания)⁹ упоминаются расходы на данную медицинскую технологию со ссылкой на базу данных PricePaid института ECRI. Так, средняя стоимость комплекта ТАН SynCardia составляет примерно \$131.000. В эту цену входит, помимо самого устройства, симулятор пациента и расходные материалы. Дополнительно, внешняя консоль устройства (пульт управления) стоит около \$92.000. Больницы также могут арендовать внешнюю консоль (пульт управления) в рамках годового контракта с производителем. Затраты на обучение персонала, связанные с устройством, обойдутся примерно в \$98.000. Таким образом, общий размер затрат на внедрение ТАН SynCardia составит примерно \$321.000, из них \$190.000 (стоимость внешней консоли и затраты на обучение) являются однократными вложениями, а \$131.000 (цена устройства) должны быть затрачены на каждого пациента.

Представляет также интерес расчет инкрементный показателя «затраты/эффективность», который позволяет определить соотношение затраченных средств/ресурсов к полученному результату/эффективности.

Затраты на лечение одного пациента составляют: \$131.000*335 (курс доллара США, установленный на 2016 г.) = 43 885 000 тенге.

Согласно информации, представленной АО "Национальный научный кардиохирургический центр", потребность в данной технологии составляет 150 пациентов в год.

$$43\ 885\ 000 * 150 = 6\ 582\ 750\ 000 \text{ тенге}$$

По данным Jack G. Copeland с соавторами (2012 г.)², выживаемость от момента имплантации устройства и до выписки из стационара после трансплантации сердца составила 59%.

$$6\ 582\ 750\ 000 / 59(%) = 111\ 572\ 033,8983051$$

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения⁶, для расчета порога готовности платить используется показатель ВВП страны. Порог готовности платить представляет собой результат умножения ВВП, рассчитанного на душу населения в тенге, на 3.

$$\text{Население} = 17713,8 \text{ тыс ВВП (Казахстан)} = 40761445,1 \text{ млн}$$

$$\text{ВВП} = 2\ 301\ 112,415 \text{ тг (6 868 долларов США)}$$

⁶ World Health Organization's Cost-Effective project – WHO-CHOICE



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	47 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

ПГП=ЗВВП =6 903 337,245 тг (20 606,977 долларов США).

Поскольку показатель «затраты/эффективность» выше ПГП, вычисление производится по следующей формуле:

X=A*100/ПГП, где A – разница между показателем «затраты/эффективность» и ПГП.

$$X = 104\ 668\ 696,6533051 * 100 / 6\ 903\ 337,245 = 1516,2$$

Таким образом, анализ «затраты/эффективность» показывает, что применение данной медицинской технологии требует значительного увеличения общих затрат и инкрементный показатель «затраты/эффективность» превышает порог готовности платить больше, чем в 15 раз.

Глава 5. Важность для системы здравоохранения Казахстана.

Во всем мире поиски альтернатив лечения терминальной сердечной недостаточности привели к разработке программ трансплантации сердца, которая в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения, хотя нехватка донорских сердец и увеличение времени ожидания трансплантации остаются основными препятствиями, что влечет за собой социальные и этические последствия.

В Казахстане существуют 2 медицинских центра, которые осуществляют трансплантацию сердца и потенциально заинтересованы во внедрении имплантации полного искусственного сердца как моста к трансплантации. Этими центрами являются: АО "Национальный научный центр хирургии" им. А.Н. Сызганова и АО "Национальный научный кардиохирургический центр". Согласно информации, представленной АО "Национальный научный кардиохирургический центр", потребность в трансплантации сердца составляет 150 операций в год, однако в реальности выполняется не более 15-20 вмешательств (10% от потребности). Так, в 2012 и 2013 годах было выполнено 2 вмешательства, в 2014 – 6, в 2015 – 20, а за 10 месяцев 2016 года – 12. Несмотря на рост числа трансплантаций, их количество не в состоянии покрыть реальные потребности, остается открытым и вопрос качества вмешательства, так как данные о числе выживших пациентов и их функциональном состоянии не доступны.

Таким образом, в год предполагается имплантировать 150 устройств ТАН SynCardia когорте пациентов, только 10% из которых имеют реальный шанс получить трансплантацию сердца. Если принять во внимание тот факт, что согласно результатом исследований^{6,9}, описывающих реальную



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	48 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

клиническую практику, только 40-50% пациентов с имплантированным устройством доживают до трансплантации, становится очевидным, что данная технология принесет очень малую пользу от своего внедрения. Если продолжить рассуждения и учесть то обстоятельство, что не все пациенты, стоящие в очереди на трансплантацию сердца нуждаются в имплантации полного искусственного сердца и не менее 50% из них могут получить преимущества от имплантации ЛЖУВК, которое внедрено в Казахстане с 2013 года, то предполагаемая польза от внедрения данной технологии становится мизерной. Так, путем несложных вычислений можно прийти к выводу, что в случае внедрения ТАН SynCardia в Казахстане, инкрементальный показатель «затраты/эффективность» будет превышать порог готовности платить не в 15, а в более, чем 150 раз.

Помимо большой затратоемкости данной технологии, несоразмерной ожидаемым преимуществам, существует и ряд других причин, ставящих под сомнение целесообразность ее внедрения. Опыт внедрения ЛЖУВК в Казахстане с 2013 года показывает, что до сих пор отсутствуют единые стандарты ведения данной категории больных на местах, в ЛПУ областного, городского и районного значения, из-за чего местные специалисты сталкиваются со значительными трудностями, которые они зачастую не могут самостоятельно разрешить. Также следует учесть и то обстоятельство, что эта когорта больных нуждается в постоянном медицинском уходе, нередко весьма дорогостоящем, а бюджеты местных ЛПУ не рассчитаны на его оказание, из-за чего пациенты вынуждены нести немалое финансовое бремя.

Интервью с ключевыми информаторами, пожелавшими остаться анонимными, показали, что были случаи, когда ЛЖУВК имплантировались не строго по показаниям, а несколько преждевременно, из-за чего пациенты подвергались дополнительному риску, если не получали трансплантации сердца до конца окончания срока службы ЛЖУВК.

Таким образом, принимая во внимание все вышеизложенное, можно прийти к заключению, что несмотря на большую социальную значимость данной нозологии, существуют неблагоприятные экономические и этические последствия, по причине которых в настоящее время имплантация ТАН SynCardia в рамках ГОМБП не является целесообразной. Однако при том условии, что количество трансплантаций сердца приблизится к цифрам реальной потребности (примерно 150 операций в год), рассматриваемая



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	49 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

медицинская технология может быть рекомендована к применению в рамках ГОБМП.

Глава 6. Обсуждение.

6.1 Ограничения исследований и обобщение результатов

Хотя качество исследований, включенных в отчет, можно считать удовлетворительным, все они имеют методологические ограничения, которые сказываются на интерпретации результатов.

Во-первых, по данной проблеме не существует рандомизированных контролируемых испытаний, а только проспективные клинические исследования, не смотря на то, что ТАН SynCardia применяется в клинической практике уже свыше 20 лет. Отсутствие рандомизации непосредственно отражается на результатах испытаний: пациенты, которым было имплантировано ТАН SynCardia в качестве моста к трансплантации, демонстрируют более высокие показатели выживаемости, которые в 2-3 раза превышают показатели выживаемости пациентов, получающих стандартную поддерживающую терапию¹. При сравнении же с другими желудочковыми устройствами вспомогательного кровообращения³, показатель выживаемости также значительно выше, чем в группе пациентов, получивших желудочковое устройство, например, БВУВК ThoratecTM. Тем не менее, основные причины смертности этих пациентов связаны с эволюцией самого заболевания, в том числе с полиорганной и правожелудочковой недостаточностью. В одном из рассмотренных исследований¹ пациенты, которым имплантировались устройства вспомогательного кровообращения, демонстрировали после имплантации устройства повышение гемодинамических параметров, что может свидетельствовать об улучшении общего состояния пациентов, которым предстоит трансплантация сердца.

Во-вторых, выбор публикаций для включения в отчет, несомненно, является фундаментальным, поскольку оказывает влияние на выводы и экстраполяцию результатов на другие сферы системы здравоохранения. Так, в исследовании³, сравнивающем различные системы вспомогательного кровообращения между собой, нечетко прописаны показания к имплантации того или иного устройства. В результате, группы вмешательства не являются сопоставимы между собой в плане таких естественных факторов прогрессирования заболевания, как площадь поверхности тела, центральное венозное давление и сердечный индекс, чьи характеристики были более



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	50 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

благоприятными в группе, получившей имплантацию ТАН SynCardia. Отсутствие контроля за распределением этих факторов привело к возможности возникновения систематической ошибки, связанной с отбором пациентов, что повлияло на внутреннюю валидность исследования. Пожалуй, будет не лишним упомянуть, что это исследование, как и другие исследования Jack G. Copeland с соавторами, было инициировано компанией-производителем.

Таким образом, по результатам обзора литературы можно сделать вывод о важности установления соответствующих критериев отбора при выборе подходящего устройства для каждого пациента, чтобы получить оптимальный результат и улучшить выживаемость. Знание существующих факторов риска, присущих различным типам устройств, поможет клиницисту выбрать наиболее подходящую для каждого пациента модель. В случае с ТАН SynCardia, к ним относят: анамнез курения, ишемическую кардиомиопатию, предшествующие операции на переднем средостении и протромбиновое время⁷. Тем не менее, применение строгих критериев включения и исключения ограничивает экстраполяцию результатов исследований на всех пациентов, ожидающих трансплантацию сердца, поскольку не все из них соответствуют жестким требованиям в плане наличия сопутствующих заболеваний или параметров гемодинамики. Иными словами, категория пациентов, принявших участие в исследованиях, является менее тяжелой и имеет большие шансы на благоприятный исход после трансплантации.

В-третьих, на исходы лечения оказывают влияние и чисто технические аспекты, такие как обслуживание техники, обучение специалистов и условия медицинских центров. Так, при оценке любой хирургической технологии следует принимать во внимание опытность хирурга, которая в состоянии значительно повлиять на клинические результаты, а также прохождение им курсов повышения квалификации и их продолжительность, опыт в осуществлении подобных вмешательств и профессиональный стаж врача. Следует учесть, что все вмешательства в исследованиях, включенных в настоящий отчет, выполнены в передовых медицинских центрах, не испытывающих никаких технических затруднений, квалифицированными хирургами, имеющими большой опыт проведения подобных операций. Неготовность принимать во внимание эти обстоятельства затрудняет экстраполяцию результатов исследований, выполненных в идеальных клинических условиях, на повседневную практику развивающейся страны.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	51 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Есть еще один нюанс, который следует учесть и который вынуждает занять осторожную позицию при оценке результатов – это то, что некоторые из изученных публикаций, например, публикации Copeland с соавторами, частично выполнены на одной и той же когорте пациентов, что может привести к ошибкам в интерпретации результатов, как если бы это были результаты разных исследований, что придает выводам больший вес, чем они реально имеют.

Что касается безопасности устройства, то основными осложнениями, описанными в рассмотренных статьях, являются инфекции, которые отмечались у подавляющего большинства пациентов, хотя и были летальными только в 9% случаев, как и неврологические события, которые случались в первые недели после имплантации. По сравнению с желудочковыми устройствами вспомогательного кровообращения, не отмечалось никаких различий в частоте инфекционных осложнений, в то время как плотность возникновения инсульта была в 9 раз ниже, чем в группе, получившей имплантацию ЛЖУВК Novacor.

Большое количество пациентов, испытывающих тот или иной неблагоприятный эффект вследствие имплантации устройства, приводит к необходимости изучения качества жизни как одного из параметров оценки результатов, что не было сделано ни одним из авторов. Оценка качества жизни поможет получить представление о том, какие потенциальные преимущества имеют пациенты, помимо повышения выживаемости, в плане исполнения повседневных обязанностей на протяжении времени, и обеспечит, тем самым, глубокое понимание всех последствий имплантации устройства пациенту.

Что касается чисто технических аспектов, то устройство создает некоторые затруднения, которые могут ограничить его применение в клинической практике. Среди них следует отметить необходимость использования источника питания для функционирования насоса, что может привести к двум типам проблем. Первая – это размер этого устройства, который должен быть совместим с мобильностью пациента, а вторая – его подсоединение к имплантированной части системы, что потенциально чревато угрозой инфицирования.

Глава 7. Выводы

1. Существуют только доказательства низкого методологического качества (уровень доказательности – С) о клинической эффективности и



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	52 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

относительной безопасности имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью, в сравнении с нехирургическими и хирургическими методиками. Невозможно вынести однозначное суждение о безопасности данного метода, так как он, с одной стороны, является очень инвазивным, а, с другой стороны, естественный ход заболевания таков, что даже в условиях высококачественной медицинской помощи развитых стран мира до трансплантации сердца доживают только 40-50% пациентов.

2. Нет свидетельств и в пользу экономической эффективности данного устройства – в базах данных доказательной медицины удалось найти только упоминание о стоимости самого аппарата, безотносительно других расходов, которые несет служба здравоохранения. Принимая во внимание большую зависимость пациентов от госпитальной службы на протяжении всего срока ношения устройства, эти расходы могут быть неподъемными для системы здравоохранения Казахстана, особенно в период кризиса.

3. Принимая во внимание слабые темпы развития трансплантологии в Казахстане (за последние 5 лет выполнена 41 трансплантация сердца), отсутствие стандартов наблюдения и лечения пациентов с имплантированными искусственными сердцами, неготовность служб здравоохранения на местах оказывать медицинскую помощь данной категории больных, отсутствие преемственности между республиканскими, областными и районными ЛПУ в ведении этих пациентов, а также высокие финансовые затраты, медицинская технология «Применение имплантации искусственного сердца в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью» рекомендуется для рассмотрения Объединённой комиссией по качеству Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан в качестве медицинской технологии нуждающейся в проведении трансляционного исследования на базе профильного НИИ/НЦ за счет внебюджетных средств. После получения достоверно положительных результатов по итогам проведения исследования, в условиях дальнейшего развития трансплантации сердца в республике, когда будут разработаны стандарты наблюдения и лечения пациентов с имплантированными искусственными сердцами, а службы здравоохранения на местах будут иметь необходимые ресурсы для оказания медицинской помощи данной категории больных, данная медицинская технология может быть повторно рассмотрена на предмет целесообразности включения ее в перечень ГОБМП



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	53 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Литература:

1. Jack G. Copeland, Richard G. Smith, Francisco A. Arabia, Paul E. Nolan, Gulshan K. Sethi, Pei H. Tsau, Douglas McClellan, Marvin J. Slepian. Cardiac Replacement with a Total Artificial Heart as a Bridge to Transplantation // N Engl J Med 2004; 351:859-67.
2. Jack G. Copeland, Hannah Copeland, Monica Gustafson, Nicole Mineburg, Diane Covington, Richard G. Smith, Mark Friedman. Experience with more than 100 total artificial heart implants // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (2012) Volume 143, Number 3: 727-34.
3. Jack G. Copeland, Richard G. Smith, Francisco A. Arabia, Paul E. Nolan, Vinod K. Mehta, Michael S. McCarthy, Kathleen A. Chisholm. Comparison of the CardioWest Total Artificial Heart, the Novacor Left Ventricular Assist System and the Thoratec Ventricular Assist System in Bridge to Transplantation // Ann Thorac Surg 2001;71:S92–7.
4. Matthias E.W., Anthony Nguyen, Ciro Mastroianni, Matteo Pozzi, Philippe Leger, Michaela Nicolescu, Shaida Varnous, Alain Pavie, Pascal Leprince. SynCardia Temporary Total Artificial Heart as Bridge to Transplantation: Current Results at La Pitie Hospital // Ann Thorac Surg 2013;95:1640–6.
5. Jean Christian Roussel, Thomas Sénage, Olivier Baron, Christian Ryrigaud, Oussama Habash, Jean Christophe Rigal, Michèle Treilhaud, Jean Noel Trochu, Philippe Despins, Daniel Duveau. CardioWest (Jarvik) Total Artificial Heart: A Single-Center Experience With 42 Patients // Ann Thorac Surg 2009;87:124 –30.
6. Aly El-Banayosy, Latif Arusoglu, Michel Morshuis, Lukasz Kizner, Gero Tenderich, Peter Sarnowski, Hendrik Milting, Reiner Koerfer. CardioWest Total Artificial Heart: Bad Oeynhausen Experience // Ann Thorac Surg 2005;80:548 –52.
7. Jack G. Copeland, Richard G. Smith, Raj K. Bose, Pei H. Tsau, Paul E. Nolan, Marvin J. Slepian. Risk Factor Analysis for Bridge to Transplantation With the CardioWest Total Artificial Heart // Ann Thorac Surg 2008;85:1639 – 45.
8. Technology brief. Total artificial heart for end-stage refractory biventricular heart failure: HealthPACT Health Policy Advisory Committee on Technology Australia and New Zealand November 2011.
9. B.D. Oliver, A.L. Mendez. Corazon artificial total CardioWestTM. – Sevilla: Agencia de Evaluacion de Technologias Sanitarias de Andalucia, 2013.



РГП на ПХВ «Республиканский центр развития здравоохранения»
Министерства здравоохранения и социального развития
Республики Казахстан

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	54 из 59

Отчет
оценки медицинской технологии

10. Временное полностью искусственное сердце (ТАН-т) SynCardia™
Инструкция по эксплуатации с системой привода Companion 2 Driver. 2011-
2012 SynCardia Systems, Inc C2-900001-RU изд. 003.



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских
технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

№-138 от 20 ноября 2016 г.

Страница

55 из 59

Отчет
оценки медицинской технологии

Приложение 1. Стратегия поиска

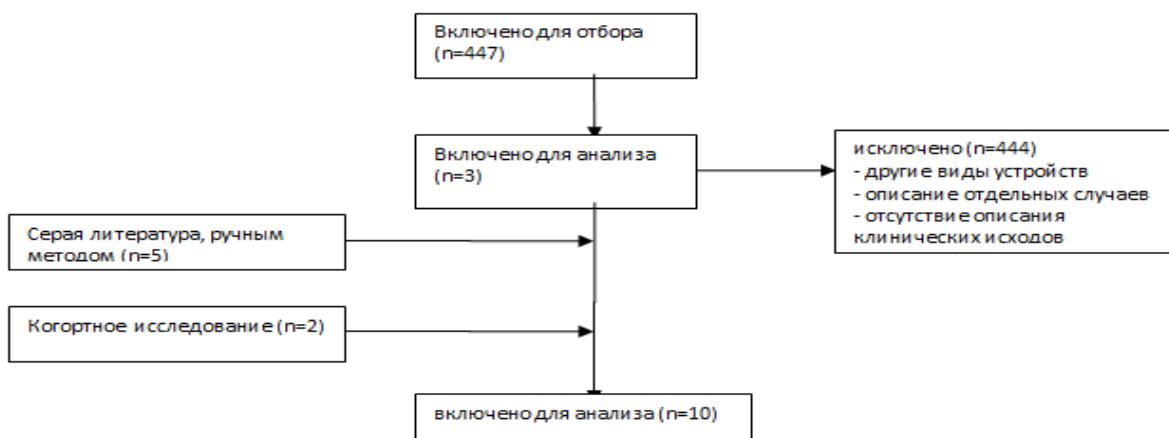
History

[Download history](#)[Clear history](#)

Recent queries

Search	Add to builder	Query	Items found	Time
#6	Add	Search total artificial heart OR TAH OR CardioWest OR SynCardia OR Jarvik AND chronic heart failure Filters: published in the last 5 years; Humans	447	01:46:26
#5	Add	Search total artificial heart OR TAH OR CardioWest OR SynCardia OR Jarvik AND chronic heart failure Filters: Humans	1485	01:46:20
#1	Add	Search total artificial heart OR TAH OR CardioWest OR SynCardia OR Jarvik AND chronic heart failure	1756	01:46:15

Приложение 2. Призма



Приложение 3. Форма извлечения данных

First author, Country	Первый автор, страна	Jack G. Copeland, USA
Reference (journal)	Ссылка (журнал)	N Engl J Med 2004; 351:859-67
STUDY SPECIFICATION ТЕХНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		
	ТАН SynCardia Полностью искусственное сердце SynCardia	Medical management Консервативное лечение
Study design: Дизайн исследования:	Prospective clinical trial Проспективное клиническое исследование с группой контроля	
Setting - # sites		



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских
технологий и клинических протоколов

Номер экспертизы и дата

№-138 от 20 ноября 2016 г.

Страница

56 из 59

**Отчет
оценки медицинской технологии**

Настройка - # сайтов		
Patient selection criteria Критерииотбора	Eligible for transplantation (according to institutional criteria) New York Heart Association class IV Body-surface area 1.7 to 2.5 m ² Hemodynamic insufficiency	пациент является подходящим кандидатом для трансплантации сердца IV ФК СН по NYHA; площадь поверхности тела 1,7-2,5m ² гемодинамическая недостаточность
Other Другие	High risk of imminent death due to irreversible biventricular cardiac failure	Большой риск внезапной смерти вследствие необратимой бивентрикулярной недостаточности
Exclusion criteria Критерии исключения:	Use of any vascular assist device Pulmonary vascular resistance ≥640 dyn\sec\cm ⁵ Dialysis in previous 7 days Serum creatinine ≥5 mg/dl (440 μmol/liter) Cirrhosis with total bilirubin ≥5 mg/dl (29 μmol/liter) Cytotoxic antibody ≥10 percent	Использование любого вспомогательного механического устройства кровообращения; Легочное сосудистое сопротивление ≥640 дин сек см ⁻⁵ ; Использование диализ в предыдущие 7 дней; Креатинин сыворотки ≥5 мг/дл (440 мкмоль/л); Цирроз печени с общим билирубином ≥5 мг/дл (29 мкмоль/л); Цитотоксические антитела ≥10 процентов
Patient recruitment methods Методы набора пациентов	Five centers in USA	Пять медицинских центров США
Patienallocation – randomization, other Распределение пациентов - рандомизация, другие	Cases were recruited prospectively Controls were recruited retrospectively	Основная группа – проспективный отбор Контрольная группа – ретроспективный отбор
Length of follow up from start of study	5 years	5 лет
PATIENT CHARACTERISTICS Характеристика больных		
Age Возраст	51±10.3	1±10.3 лет
History of smoking (%) Курение в анамнезе (%)	54	54
(previous history of diabetes?) (диабет в анамнезе?)	Не описано	Не описано
Other Другое - Cardiac arrest within preceding 24 hr) (Остановка сердца в течение 24 ч, предшествующих 24 часов)	37%	37%



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	57 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

First author, Country Первыйавтор, страна	Jack G. Copeland, USA	
Reference (journal) Ссылка (журнал)	The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery (2012) Volume 143, Number 3: 727-34.	
STUDY SPECIFICATION ТЕХНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		
	TAH SynCardia Полностью искусственное сердце SynCardia	Medical management Консервативное лечение
Study design: Дизайн исследования:	Prospective clinical trial Проспективное клиническое исследование с группой контроля	
Patient selection criteria Критерииотбора	Eligible for transplantation (according to institutional criteria) New York Heart Association class IV Body-surface area 1.7 to 2.5 m ² Hemodynamic insufficiency	пациент является подходящим кандидатом для трансплантации сердца IV ФК СН по NYHA; площадь поверхности тела 1,7-2,5m ² гемодинамическая недостаточность
Other Другие	High risk of imminent death due to irreversible biventricular cardiac failure	Большой риск внезапной смерти вследствие необратимой бивентрикулярной недостаточности
Exclusion criteria Критерии исключения:	Use of any vascular assist device Pulmonary vascular resistance \geq 640 dyn\sec\cm ⁵ Dialysis in previous 7 days Serum creatinine \geq 5 mg/dl (440 μmol/liter) Cirrhosis with total bilirubin \geq 5 mg/dl (29 μmol/liter) Cytotoxic antibody \geq 10 percent	Использование любого вспомогательного механического устройства кровообращения; Легочное сосудистое сопротивление \geq 640 дин сек см ⁻⁵ ; Использование диализ в предыдущие 7 дней; Креатинин сыворотки \geq 5 мг/дл (440 мкмоль/л); Цирроз печени с общим билирубином \geq 5 мг/дл (29 мкмоль/л); Цитотоксические антитела \geq 10 процентов
Patient recruitment methods Методы набора пациентов	University Medical Center (Tucson, Arizona)	Университетская клиника (Тусон, Аризона)
Patien allocation – randomization, other Распределениепациентов - рандомизация, другие	Prospective allocation	Проспективный отбор
Length of follow up from start of study	10 years	10 лет
PATIENT CHARACTERISTICS Характеристика больных		



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	58 из 59
Отчет оценки медицинской технологии		

Age Возраст	48.5	48,5 лет
History of smoking (%) Курение в анамнезе (%)	Не описано	Не описано
(previous history of diabetes?) (диабет в анамнезе?)	Не описано	Не описано
Other Другое - Cardiac arrest within preceding 24 hr) (Остановка сердца в течение 24 ч, предшествующих 24 часов)	Не описано	Не описано
First author, Country Первыйавтор, страна	Jack G. Copeland, USA	
Reference (journal) Ссылка (журнал)	Ann Thorac Surg 2001;71:S92–7.	
STUDY SPECIFICATION ТЕХНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		
	ТАН SynCardia Полностью искусственное сердце SynCardia	Novacor Left Ventricular Assist System – ЛЖУВК Novacor Thoratec Ventricular Assist System – БВУВК Thoratec
Study design: Дизайн исследования:	Retrospective clinical trial Ретроспективное клиническое исследование	
Patient selection criteria Критерии отбора	cardiac index less than 2.0 L/min/m ² , central venous pressure (CVP) ≥ 16 mm Hg, and high dose of inotropes (minimum of two) decreasing renal function in spite of renal dose dopamine and diuretics	сердечный индекс менее 2,0 л/мин/м ² ; ЦВД ≥ 16 мм рт.ст., высокие дозы инотропных препаратов (не менее двух); снижение функции почек, несмотря на поддержку допамином и диуретиками
Other Другие	High risk of imminent death due to irreversible biventricular cardiac failure	Большой риск внезапной смерти вследствие необратимой бивентрикулярной недостаточности
Exclusion criteria Критерии исключения:	Non-eligible for transplantation (according to institutional criteria)	пациент не является подходящим кандидатом для трансплантации сердца
Patient recruitment methods Методы набора пациентов	University Medical Center (Tucson, Arizona)	Университетская клиника (Тусон, Аризона)
Patien allocation – randomization, other Распределениепациентов - рандомизация, другие	Retrospective allocation	Ретроспективный отбор
Length of follow up from start of study	Не описано – ретроспективное исследование	Не описано – ретроспективное исследование
PATIENT CHARACTERISTICS Характеристика больных		
Age Возраст	SynCardia 18–64 yrs	SynCardia 18–64 лет



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий и клинических протоколов	Номер экспертизы и дата	Страница
	№-138 от 20 ноября 2016 г.	59 из 59

**Отчет
оценки медицинской технологии**

	Novacor 35– 65 yrs Thoratec 7– 66 yrs	Novacor 35– 65 лет Thoratec 7– 66 лет
History of smoking (%) Курение в анамнезе (%)	Не описано	Не описано
(previous history of diabetes?) (диабет в анамнезе?)	Не описано	Не описано
Other Другое - Cardiac arrest within preceding 24 hr) (Остановка сердца в течение 24 ч, предшествующих 24 часов)	Не описано	Не описано