



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г

1 из 21

**Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии**

На основании заявки АО «Национальный научный кардиохирургический центр» (далее Заявитель) № 04.4/22 от 8 января 2016 г., настоящим произведена экспертиза медицинской технологии «Транскатетерная имплантация клапана легочной артерии» на соответствие критериям безопасности, эффективности и качества предложенного метода лечения.

Объект экспертизы: новый метод лечения «Транскатетерная имплантация клапана легочной артерии», предложенный Заявителем для применения на территории РК на 18 страницах.

Заявителем были представлены следующие материалы:

- 1) заявка – 2 стр.
- 2) аннотация и описание метода – 13 стр.
- 3) рецензии профильных специалистов – 1 стр.
- 4) решение локально-этической комиссии по вопросам этики – 2 стр.

Методы экспертизы: анализ соответствия критериям безопасности, эффективности и качества предложенной к рассмотрению медицинской технологии.

Критерии экспертизы: клиническая эффективность и безопасность медицинской технологии.

Содержательная часть:

Ежегодно в стране рождается около 2500-2800 детей с врожденными пороками сердца (ВПС), большинство из которых умирают в первый год жизни. Выделяют критические ВПС периода новорожденности и другие пороки, имеющие тяжелое клиническое течение и приводящие к неблагоприятному исходу в течение последующих 11 месяцев. Помимо ВПС различают и приобретенные пороки клапанов сердца, в основном ревматического происхождения. В значительном проценте случаев такие пороки длительно не нуждаются в хирургическом лечении. К наиболее распространенным причинам нарушения стока из правого желудочка является стеноз или недостаточность легочного клапана или их сочетание. К ВПС, затрагивающим выводной тракт



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и даты

Страница

№-139 от 19.02.2016г.

2 из 21

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

правого желудочка (ВППЖ) относятся также атрезия легочной артерии, тетрада Фалло, общий артериальный ствол, дефект межжелудочковой перегородки с атрезией легочной артерии или ее стенозом.

По сведениям ряда авторов частота встречаемости стеноза ЛА колеблется от 2 до 12% пациентов с ВПС [1,2,3]. Недостаточность клапана легочной артерии (КЛА) может быть врожденным или приобретенным пороком сердца. Распространенность врожденной недостаточности КЛА составляет 0,2%. Наиболее частой причиной приобретенной недостаточности КЛА служит септический эндокардит, проведенные ранее баллонная вальвулопластика и вальвулотомия, а также поражение ЛА при сифилисе, атеросклерозе.

В настоящее время тактика лечения ВПС состоит в наиболее раннем их устранении, что предотвращает развитие компенсаторных механизмов внутри сердца, его гипертрофию с последующим склерозом важных внутрисердечных структур. Большинство радикальных операций по-прежнему выполняется в условиях искусственного кровообращения или гипотермии. Новый импульс в развитии хирургии пороков сердца появился со времени внедрения интервенционной хирургии и, в первую очередь, это коснулось КЛА.

При отсутствии нарушения гемодинамики кардиохирургическая коррекция недостаточности КЛА не показана. Детям с врожденной недостаточностью КЛА могут выполняться паллиативные вмешательства (сужение легочного ствола, наложение системно-легочного анастомоза и др.). Радикальная операция по коррекции недостаточности включает протезирование КЛА биологическим или механическим протезом и устранение сопутствующих ВПС. С целью снижения травматичности операции в условиях искусственного кровообращения, была разработана операция замещения пораженного клапана биологическим протезом – стент-клапаном. Он проводится через бедренную вену и устанавливается в проекцию КЛА. Замыкательная функция таких клапанов исключительно высока и поэтому гемодинамически они себя совершенно оправдывают. Таким образом, совместные усилия хирургов и эндоваскулярных хирургов привели к



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и даты

Страница

№-139 от 19.02.2016г

3 из 21

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

возможности лечения больных с недостаточностью клапана легочной артерии без применения искусственного кровообращения.

На сегодняшний день существует много хирургических методов, позволяющих выполнить адекватную коррекцию стеноза КЛА - как малоинвазивных, так и выполняемых в условиях искусственного кровообращения. При сочетании клапанного стеноза легочной артерии (КСЛА) с другими врожденными аномалиями сердца (чаще всего при тетраде Фалло) оперирующему хирургу приходится сталкиваться также с инфундибулярным стенозом выходного отдела правого желудочка (ВОПЖ), а в ряде случаев - с гипоплазией фиброзного кольца и ствола легочной артерии. При этом основным методом коррекции является трансаннулярная пластика ВОПЖ и ствола легочной артерии. Методика трансаннулярной пластики позволяет добиться адекватной коррекции стеноза корня и ствола ЛА, однако выраженная регургитация на КЛА приводит к дисфункции правого желудочка в отдаленном послеоперационном периоде [4,5,6]. Как альтернатива этому методу применяются клапаносодержащие протезы (криоконсервированные аллопротезы, аутоперикардальные клапаны и бесклапанные трубки, а также композитные кондуиты с имплантированными в них биологическими или механическими протезами). Альтернативой протезированию КЛА, позволяющей провести эффективную коррекцию порока, являются реконструктивные органосохраняющие вмешательства на корне легочной артерии [7,8].

При наличии изолированного стеноза клапана легочной артерии, когда единственным препятствием на пути оттока крови из правого желудочка являются сросшиеся створки клапана легочной артерии, наиболее эффективным и безопасным методом лечения является транскатетерная баллонная вальвулопластика легочной артерии [9,10]. В большинстве случаев показания к транслюминальной баллонной вальвулопластике (ТЛБВП) такие же, как и к хирургической коррекции порока. Однако до настоящего времени нет единой точки зрения в отношении выполнения ТЛБВП у пациентов с дисплазией или гипоплазией клапана легочной артерии и при сочетании клапанного стеноза



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и даты

Страница

№-139 от 19.02.2016г

4 из 21

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

легочной артерии с инфундибулярным стенозом [11,12]. У новорожденных детей с выраженным клапанным и инфундибулярным стенозом выполненная баллонная вальвулопластика позволяет пережить критический период, а в дальнейшем, при необходимости, им может быть выполнена хирургическая коррекция порока [13,14].

Современная хирургия клапанов сердца развивалась на протяжении десятилетий, чтобы стать стандартом лечения для подавляющего большинства пациентов с отличным клиническим результатом. Протезирование клапанов сердца вошло в клиническую практику в 60-х годах прошлого столетия, и с этого времени прогноз у больных с пороками сердца коренным образом изменился. Используемые протезы различаются по многим параметрам, однако основным отличием считается разделение их на 2 типа: механические и биологические. При характеристике любого типа протезов учитываются его гемодинамические свойства, долговечность и тромбогенность. Ранее срок действия имплантируемого клапана, в особенности у детей, был существенно ограничен по двум причинам – клапан не может расти вместе с сосудами растущего организма и высоким уровнем кальцификации клапана с последующим выходом из строя.

Эндопротезирование легочного клапана (ЭЛК) – технология, которая может позволить пациентам с поражениями ВОПЖ избежать высокотравматичных повторных хирургических вмешательств. В настоящее время, по данным «Заявителя», при дефектах КЛА используются два вида клапанов - Melody® и Edwards Sapien.

Клапан Melody представляет собой биопротез из яремной внутренней вены коровы и стента, изготовленного из платино-иридиевой проволоки, сваренной с золотом. Длина стента – 34 мм. Диапазон диаметров – 16-22 мм. Клапан вшивается в стент, а стент затем помещается в баллонный катетер. После этого катетер вводится в бедренную вену и размещается на месте клапана легочной артерии. Затем баллон надувается и клапан разворачивается. Техника раскрытия баллон-в-баллоне позволяет корректировать положение клапана в процессе имплантации. Новый имплантат позволяет провести оперативное вмешательство



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и даты

Страница

№-139 от 19.02.2016г

5 из 21

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

по поводу ВПС в максимально ранние сроки с учетом роста организма ребенка. Одним из недостатков клапана Melody является его максимальный диаметр 22 мм. Таким образом, новый клапан легочной артерии Melody, который вводится через катетер и требует совсем небольшого разреза, представляет собой новую технологию, разработанную специально для коррекции дисфункции кондуитов ВОПЖ [15].

Клапан Edwards Sapien состоит из баллонного расширителя внутри стента из нержавеющей стали, в котором установлен свернутый клапан из 3-х бычьих перикардовых листочков. Первоначально клапан Edwards предназначался для имплантации при дисфункции аортального клапана, с мая 2010 года этот стент был сертифицирован для протезирования клапана легочной артерии, его размеры составляют 23, 26 и 29 мм. Клапан в свернутом виде доставляется катетером к месту имплантации и разворачивается в нем при раздувании баллона. Имплантация проводится под рентгеноскопией и эхокардиографией в операционной, снабженной как катетерным, так и хирургическим оборудованием. Клапан Sapien превышает в размерах систему Melody и поэтому может быть предложен пациентам с более крупным ВОПЖ. Несмотря на это, система доставки Melody менее громоздка и имеет выдвигную оболочку, которая защищает створки клапана, пока оператор не готов развернуть клапан в желаемом положении. Система доставки Sapien более сложна в управлении, что делает ее потенциально трудоемкой для имплантации, особенно у пациентов с «извилистым» ВОПЖ, при этом в системе не используется покрывающая оболочка. Поэтому выбор клапана определенного вида должен быть тщательно спланирован.

Первоначально хирургическое восстановление заключалось в создании соединения между правым желудочком и основной легочной артерией. Со временем эти соединения часто приводили к дисфункции клапана, что, в свою очередь, сопровождалось регургитацией, стенозом, тромбозом, инфекцией и кальцификацией. Развитие стеноза и недостаточности легочной артерии зачастую приводит к развитию аритмий, сердечной недостаточности и внезапной смерти.



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и даты

Страница

№-139 от 19.02.2016г.

6 из 21

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

Своевременная замена клапана легочной артерии позволяет предупредить развитие неблагоприятных исходов. Однако это означает, что пациенты должны пройти несколько операций, чтобы уменьшить гемодинамическую нагрузку на правый желудочек. Введение транскатетерной имплантации клапана легочной артерии (ТИКЛА) позволяет отсрочить проведение операций на открытом сердце. Немецким кардиохирургом Филиппом Бонхёффер разработана новая методика минимально инвазивной операции установки клапана-стента, которая апробирована в нескольких клиниках Германии и других стран.

Клиническая эффективность и безопасность.

Результаты первого применения Bonhoeffer P. и др. (2000г.) клапана легочной артерии Melody у 12-летнего мальчика описаны в исследовании, опубликованном в MEDLINE. Результаты ангиографии и эхокардиографии, а также гемодинамические показатели свидетельствовали о стабильности имплантированного клапана. Наблюдение в течение 1 месяца не выявило осложнений. Авторы пришли к выводу, что дальнейшее техническое усовершенствование данного метода позволит его использование для замены клапанов и другой локализации <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11052583>.

В 2005 г. Khambadkone и др. опубликовали свои результаты применения клапана Melody у 59 пациентов, перенесших ТИКЛА. Имплантация была успешно выполнена у 58 пациентов. Средний возраст пациентов составил 16 лет, у большинства пациентов была диагностирована тетрада Фалло (n=36). Исследование показало, что ТИКЛА способствовала снижению систолического давления в правом желудочке, градиенту давления в ВОПЖ, а по данным магнитно-резонансной терапии (МРТ) наблюдалось значительное снижение регургитации и диастолического объема правого желудочка http://circ.ahajournals.org/content/112/8/1189.abstract?ijkey=815be4fda0777d2c11c1989e79bf9a4e8b5689&keytype=tf_ipsecsha

С целью оценить безопасность, процедурные осложнения и краткосрочную эффективность применения клапана Melody, Zahn E.M. с соавт. в период с января



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г.

7 из 21

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

по сентябрь 2007 г. было проведено многоцентровое исследование. Имплантация была успешной в 29 из 30 случаев, 4 пациентам ТИКЛА не была проведена. Среди процедурных осложнений наблюдались: разрыв протока, требующий срочной операции и удаления протеза (n=1), развитие тахикардии (n=1), перфорация дистального отдела легочной артерии (n=1). Градиент давления снизился с $37,2 \pm 16,3$ мм рт.ст. до $17,3 \pm 7,3$ мм рт.ст. Летальных случаев не наблюдалось. Имела место поломка 8-ми стентов из 29. 3-м пациентам была проведена повторная имплантация. Краткосрочное наблюдение в течение 6 месяцев по результатам доплеровского исследования показало снижение градиента давления через протез с $28,8 \pm 10,1$ до $22,4 \pm 8,1$ мм рт.ст., легочная регургитация по данным МРТ была значительно улучшена $3,3 \pm 3,6\%$ против $27,6 \pm 13,3\%$, ($p < 0,0001$). На основании краткосрочных результатов, авторы пришли к выводу, что применение клапана Melody при дисфункции ВОПЖ возможно в специализированных центрах и является относительно безопасной процедурой <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19850214>.

В работе Vökenkamp R. и др. (2007г.) описаны 3 случая ТИКЛА у детей. 11 и 12-летней девочкам и 15-летнему мальчику была проведена имплантация клапана Melody с целью замены аллотрансплантатов ЛА, которые были установлены им в возрасте 1-2 лет при наличии следующих пороков: тетрада Фалло, атрезия легочной артерии с неповрежденной межжелудочковой перегородкой и легочная атрезия с дефектом межжелудочковой перегородки. ТИКЛА была успешно проведена у всех пациентов. После имплантации давление в правом желудочке снизилось до 30% от системного давления, регургитации не наблюдалось. Все пациенты были выписаны на следующий день в удовлетворительном состоянии. Авторы исследования полагают, что ТИКЛА является перспективным методом с хорошими краткосрочными результатами, и у отдельных пациентов способна заменить или отложить хирургическое лечение <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18074730>.

Предварительные результаты проведения ТИКЛА у пациентов с ВПС были отражены в работе Lurz P. и соавт. (2009г.). В ходе накопления опыта применения



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г.

8 из 21

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

клапана Melody выживаемость пациентов после имплантации коррелировала со сроками применения последнего: это связано как с улучшениями в конструкции клапана и системе доставки, так и с изменениями отбора пациентов с использованием 3-х мерной визуализации, которая снижает риск эмболизации устройства и ишемическую обструкцию. Вместе с тем, риск переломов стента и разрыва аллотрансплантата еще недостаточно изучены. В связи с чем, авторы пришли к заключению о необходимости дальнейшего изучения эффективности и безопасности данного метода, так как ТИКЛА представляет большой интерес для пациентов с дисфункцией ВОПЖ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19349024>.

В журнале Circulation McElhinney D.V. и др. опубликованы результаты 2-х летнего наблюдения за первыми пациентами, которым проведено ЭЛК. ЭЛК проводилось при несостоятельности ранее проведенной пластики ВОПЖ. В исследование было включено 124 пациента, средний возраст пациентов составил 19 лет. Вмешательства проводились в 5 медицинских центрах США с 2007 по 2009 год. Показаниями к ЭЛК были легочная регургитация или обструкция протеза. 1 пациент умер в результате кровотечения после диссекции коронарной артерии. В одном случае потребовалась эксплантация эндопротеза из-за разрыва материала клапана. Непосредственно после процедуры наблюдалось снижение систолического давления в правом желудочке с 65,3 мм рт.ст. до 41,5 мм рт.ст. Пиковый градиент в ВОПЖ снизился с 37 мм рт.ст. до 12 мм рт.ст. Отношение давления в правом желудочке к давлению в аорте составило 0,74 до вмешательства и 0,42 после вмешательства. Первым 35 пациентам во время первичной катетеризации дополнительные вмешательства не проводились. Позже, 51 пациенту из 89 были проведены дополнительные эндоваскулярные вмешательства: стентирование ВОПЖ (43 пациента), ангиопластика и стентирование ветвей легочной артерии (8), стентирование коронарных артерий (1), стентирование нижней полой вены (1) и закрытие дефекта межпредсердной перегородки (1). Результаты наблюдения за 2 года показали, что у большинства пациентов, сохранялось достигнутое улучшение функционального класса по NYHA (Нью-Йоркская ассоциация сердца). У 5 пациентов наблюдалось



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г

9 из 21

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

ухудшение функционального класса по NYHA. Эхокардиография и МРТ-исследование выявили улучшение гемодинамических показателей через 6 месяцев после ЭЛК. Результаты наблюдения за 2 года показали относительно невысокий процент повторных вмешательств: выживаемость без повторных вмешательств через год – $95,4\% \pm 2,1$, через 2 года - $87,6\% \pm 4,5$. Выживаемость без повторных ЭЛК – через год - $96,9\% \pm 2,0$, после 2-х лет наблюдения - $90,4\% \pm 4,4$, выживаемость без дисфункции клапана соответственно - $93,5 \pm 2,4\%$ и $85,6 \pm 4,7\%$. Всего повторные вмешательства были проведены 11 пациентам, в 9 случаях было проведено повторное ЭЛК из-за поломки стента-каркаса эндопротеза. Нарушение целостности структуры стента – одна из основных проблем ЭЛК. Всего было выявлено 25 случаев поломки ячеек стента, из них в 6 случаях наблюдалась деформация всей конструкции эндопротеза. Отсутствие поломки стента составило $83,7 \pm 3,7\%$ за 7,5 месяцев и $77,8 \pm 4,3\%$ за 14 месяцев. Исследователи считают, что основой причиной поломок была прямая имплантация эндопротеза с раздуванием баллоном высокого давления на ранних этапах. Позже, предварительное стентирование ВОПЖ позволило снизить риск поломки стента. Авторы пришли к выводу, что ЭЛК не является окончательным методом лечения, однако в перспективе может существенно снизить осложнения, связанные с проведением повторных открытых вмешательств <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644013>.

В базе Medline были представлены данные применения ТИКЛА у 7 пациентов с использованием клапана Edwards Sapien (Boone R.H. и др., 2010). Пациенты были в возрасте от 16 до 52 лет с симптомами II-III функционального класса по NYHA. Пациенты имели изолированные или сочетанные пороки и установленные ранее (2-25 лет назад) гомотрансплантаты. Проведенная ТИКЛА снизила системное давление с 78 до 39%, градиент давления уменьшился с $60,7 \pm 24,3$ до $14,9 \pm 6,9$ мм рт.ст. При наблюдении в течение 3,5 лет переломов стента и разрушений конструкций клапана не наблюдалось. Авторы пришли к заключению, что клапан Edwards Sapien может быть успешно использован при выраженной недостаточности кондуита выходного отдела тракта с дисфункцией и



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г.

10 из 21

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

дилатацией правого желудочка, требующей коррекции
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19924775>.

В обзоре Sebastien Hascoëta, Philippe Acara, Younes Boudjemlinea приведены Европейские принципы к проведению ТИКЛА, они предусматривают, что замену легочного клапана следует проводить пациентам с тяжелой легочной регургитацией и / или RVOT обструкции (скорость трикуспидальная > 3,5 м / с, систолическое давление правого желудочка > 60 мм рт.ст.). У бессимптомных больных с тяжелой легочной регургитацией и / или RVOT обструкции, ТИКЛА можно рассматривать, если существует объективное снижение толерантности к физической нагрузке, прогрессирующая дилатация правого желудочка, прогрессирующие дисфункции правого желудочка, прогрессирующая трикуспидальная регургитация.

Вместе с этим, ТИКЛА остается долгой и сложной процедурой. Успех ставки и риск развития побочных эффектов связан с опытом оперирующего хирурга. Во Франции ежегодно проводятся около 60 процедур. Таким образом, лишь немногие специализированные кардиохирурги имеют большой опыт и были сертифицированы для выполнения этой процедуры после завершения программы обучения. Минимум 5 операций ТИКЛА рекомендуется в год на каждого кардиохирурга. Так, во Франции, ТИКЛА проводится только в центрах, специализирующихся на врожденных пороках сердца.

Также в данном обзоре указывается что около 50% клапанов требуют замены в течение 10 лет.

В выводах авторы отмечают ТИКЛА как безопасный и эффективный методом лечения ВПС, являющейся прекрасной альтернативой операциям на открытом сердце с меньшим количеством осложнений. В настоящее время рассматривается в качестве метода выбора у пациентов с гемодинамически значимой дисфункцией правого желудочка
<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S187521361400223X>.

Изменение физиологических данных и клинические последствия ТИКЛА у пациентов с хронической обструкцией ВОПЖ были отражены в самом большом и



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и даты

Страница

№-139 от 19.02.2016г.

11 из 21

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

длительном (36 месяцев) одноцентровом исследовании, описанном в Северной Америке (Vezmar M. и др., 2010г.). 16 подросткам из 28 (средний возраст – 14,9 лет) со стенозом или недостаточностью клапана легочной артерии был установлен клапан Melody. Отсутствие необходимости проведения повторных операции и имплантации в сроки 12, 24 и 36 месяцев составила 91%, 83% и 83% и 91%, 80% и 80% соответственно. Авторами было показано, что ТИКЛА является эффективным и безопасным методом лечения дисфункции ВОПЖ, при этом наиболее грозное осложнение – перелом стента – наблюдается в 10%, в отличие от предыдущих исследований, где эта цифра достигала 20%. Данный факт, по мнению авторов, связан с лучшей стабильностью данной конструкции. У всех пациентов наблюдалось улучшение гемодинамических показателей, повышение физической работоспособности, уменьшение размеров правого желудочка <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20398873>.

С целью определения факторов риска поломки протеза Melody и повторного вмешательства при дисфункции ВОПЖ McElhinney D.V. с соавт. был проведен обзор пациентов, перенесших ТИКЛА в 5 центрах США. С января 2007 по январь 2010 гг. 150 пациентам (средний возраст 19 лет) был имплантирован клапан Melody. По данным применения клапана в Европе, осложнение в виде поломки клапана составляло 15% при наблюдении в течение 1 года и 25% через 2 года после имплантации. Аналогичная тенденция наблюдалась и при анализе предварительных данных у когорты пациентов в США. Авторами работы были изучены условия проведения процедуры, методы подготовки клапана и проводящей системы. Было обнаружено, что переломы стента чаще наблюдаются у пациентов с более выраженным стенозом ВОПЖ или обусловлены анатомическими особенностями. За время наблюдения (средний срок 30 месяцев) поломка протеза была диагностирована у 39 пациентов (26%). У 77±4% и 60±9% пациентов в сроки 14 и 39 месяцев соответственно данного осложнения не отмечалось. Один пациент умер по неизвестной причине через 2 года после имплантации. Не менее важным, на взгляд авторов, являются и последствия поломки стента, наиболее очевидное из которых - дисфункция ВОПЖ и как



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г.

12 из 21

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

следствие проведение повторных операций. Авторы пришли к выводу, что полученные данные по применению клапана Melody обнадеживают, но не могут быть рассмотрены для широкого его применения. Клиническое испытание в этом исследовании было организовано и профинансировано Medtronic, Inc. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22075927>.

Van Dijck I, Budts W, Cools B, Eyskens B, Boshoff DE, Heying R, Frerich S, Vanagt WY, Troost E, Gewillig M провели сравнительный анализ частоты возникновения инфекционного эндокардита при чрескожной имплантации легочного клапана по сравнению с открытым доступом, трех различных клапанов (Melody, криоконсервированный гомографт (European Homograft Bank) и трансплантаты Contegra (Medtronic Inc)). Было проведено ретроспективное исследование регистрового центра Базы данных врожденных болезней сердца. С 1989 по 2013 года, 738 клапанов были имплантированы 677 пациентам. Из них, 107 пациентам были имплантированы клапаны Melody, 577 гомографтов были имплантированы 517 пациентам, 54 Contegra трансплантаты были имплантированы 53 больным. Выживаемость для криоконсервированного гомографта составила 98,7% за 5 лет и 97,3% за 10 лет; для Contegra 87,8% за 5 лет и 77,3% за 10 лет и для Melody 84,9% за 5 лет (лог-ранговый тест; $p < 0,001$). Авторы отмечают более высокую заболеваемость инфекционным эндокардитом при имплантации клапанов Contegra и Melody, что является существенной угрозой для долгосрочного функционирования клапана <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25539944>

Kenny D. с соавт. (2011г.) представили результаты I фазы международного многоцентрового клинического испытания, цель которого – оценить безопасность и эффективность клапана Edwards Sapien у пациентов с недостаточностью, стенозом легочной артерии или их сочетанием. В исследование вошли 36 пациентов из 4 центров в период с апреля 2008 по май 2010 гг., со средней массой $73,4 \pm 22,9$ кг. Успешная имплантация была осуществлена 33 из 34 пациентов (97,1%). Миграция клапана произошла у 3 больных, при этом 2 больным потребовалось хирургическое извлечение клапана, 1 успешно проведена



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г

13 из 21

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

повторная имплантация. Интрапроцедурные осложнения включали кровотечение (n=2), фибрилляцию желудочков (n=1), миграцию стента (n=1). Градиент систолического давления снизился с $26,8 \pm 18,4$ до $11,7 \pm 8,0$ мм рт.ст. ($p < 0,001$), градиент Доплера с $41,9 \pm 27,9$ до $19,1 \pm 13,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$). Смертности за 6 месяцев наблюдения не отмечалось. Количество пациентов с функциональным классом I Нью-Йоркской ассоциации сердца увеличилось с 5 (в начале исследования) до 27 при последующем наблюдении. Проанализировав полученные результаты, авторы пришли к выводу о безопасности и эффективности клапана Edwards Sapien у пациентов с дисфункцией ВОПЖ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22078433>.

В работе Odemis E. и др. представлены результаты наблюдения одного центра в Турции, касательно использования клапана SAPIEN. В период с октября 2010 по июль 2012 гг. была успешно проведена имплантация 7 пациентам. В течение наблюдения ($7,2 \pm 4,7$ месяца) недостаточности или поломки клапана не наблюдалось. Давление в правом желудочке и градиент давления в ВОПЖ были значительно снижены у всех пациентов, регургитация не отмечалась. По заключению авторов, краткосрочные результаты, полученные в ходе наблюдения, позволяют сделать вывод, что ТИКЛА может быть хорошей альтернативой хирургической замене клапана, особенно у пациентов с более крупными размерами выходного тракта правого желудочка <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23448542>.

Faza N. и др. (2013 г.) был проведен ретроспективный анализ данных всех пациентов, которым в период с апреля 2008 по апрель 2012 гг. была проведена ТИКЛА. Цель исследования -- сравнительный анализ результатов лечения применения клапанов Melody (M) и Edwards Sapien (E) в условиях одного центра. В исследование были включены 33 пациента: 20 M и 13 E. Возраст и вес пациентов были схожи. Не было значимых различий и в показателях градиента Доплера (E - $47,73 \pm 21,14$ мм рт.ст., M - $42,62 \pm 15,59$ мм рт.ст., $p = 0,46$). Всем пациентам, за исключением одного, было проведено предварительное стентирование. После установки стента градиент систолического давления в



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г.

14 из 21

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

обеих группах достоверно не отличался - E - $11,5 \pm 8,07$ мм рт.ст., M - $8,15 \pm 4,56$ мм рт.ст., $p=0,18$. Смертности во время проведения процедуры не отмечалось. При дальнейшем наблюдении отмечалось повышение градиента Доплера в группе E $18,43 \pm 9,06$ мм рт.ст. против $11,17 \pm 5,24$ мм рт.ст. в группе M ($p=0,016$). Таким образом, клапаны Melody и Edwards Sapien продемонстрировали сравнимую эффективность <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23008193>.

В работе Chowdhury S.M. с соавт., 2013 г. представлены ранние эхокардиографические данные после имплантации клапана Edwards Sapien. Были оценены исходные показатели эхокардиограмм, а также через 1 и 6 месяцев после ТИКЛА. В исследовании участвовали 33 пациента из 4-х центров. Как показали результаты работы, имплантация клапана Edwards Sapien сопровождалась снижением проявлений недостаточности или стеноза легочной артерии, уменьшением размеров правого желудочка и градиента давления ($p<0,01$). Несмотря на улучшение показателей непосредственно после имплантации, уровень некоторых из них, вернулся к исходному через 6 месяцев. COMPASSION будет продолжено наблюдение за данными пациентами в течение 5 лет, долгосрочные результаты также будут оценены. Данная работа была организована и профинансирована за счет Edwards Lifesciences LLC, Irvine, CA <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23432507>.

По данным пресс-релиза, FDA (2011г.) утвердило применение клапана Edwards Sapien для имплантации пациентам с дисфункцией аортального клапана. FDA предупреждает об использовании данного клапана только у тех пациентов, которым противопоказана операция на открытом сердце <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm278348.htm>

Xu XD, Liu SX, Zhao XX, Qin YW провели исследование по сравнению среднесрочных результатов транскатетерной коррекции с хирургическим методом лечения дефекта межпредсердной перегородки в сочетании со стенозом легочного клапана. С 2004 по 2012 года, 78 пациентам было проведено лечение по вышеуказанному заболеванию. 35 пациентам (44,9%) была выполнена транскатетерная коррекция, а остальные 43 пациентам (55,1%) была выполнена



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г

15 из 21

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

операция открытым доступом. В хирургической группе лечения, пациенты были моложе ($13,9 \pm 13,0$ против $31,0 \pm 17,5$ лет, $P < 0,001$) и имели более длительное пребывание в стационаре ($12,6 \pm 4,7$ против $5,3 \pm 1,5$ дней, $P < 0,001$). Размеры дефектов также не имели существенных различий. Значительное улучшение по сравнению с дооперационным периодом наблюдалось в транскатетерной группе, но не в группе хирургического лечения ($P = 0,005$ и $P = 0,062$). В заключение, транскатетерная коррекция является ценным методом и является отличной альтернативой хирургическому методу лечения <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24898601>

Armstrong AK, Balzer DT, Cabalka AK, Gray RG, Javois AJ, Moore JW, Rome JJ, Turner DR, Zellers TM, Kreutzer J после одобрения клапанов Melody Управлением пищевых и лекарственных средств США, в качестве гуманитарного устройства, провели ретроспективное мультицентровое исследование. В своем исследовании авторы отмечают высокий терапевтический эффект, отличную функцию имплантированного клапана при краткосрочных результатах и малое количество повторных вмешательств в течение первого года <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25459038>

Wilson WM, Benson LN, Osten MD, Shah A, Horlick EM провели исследование которое описывает транскатетерное использование клапанов легочной артерии фирмы Sapien and Sapien XT. В данном исследовании наблюдались 25 пациентов (70% мужчин, средний возраст $34 \pm 8,9$ лет). Основной диагноз был тетрада Фалло ($n = 15$), операция Росса ($n = 5$), и другие ($n = 5$). Ни один пациент не имел клинически значимой легочной регургитации. При среднем сроке наблюдения $3,5 \pm 2,1$ года (от 0,3 до 7,2 лет), не было ни одного случая смерти. Одному пациенту потребовалось повторное вмешательство. Не было случаев эндокардита и переломов стента. В заключении авторы рекомендуют клапаны Sapien and Sapien XT в качестве хорошо зарекомендовавшего себя с длительным сроком использования, что позволяет отсрочить повторные вмешательства на сердце <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26718514>

Экономическая эффективность



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г.

16 из 21

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

В базах доказательной медицины найдены исследования которые свидетельствуют о экономической эффективности транскатетерной имплантации клапана легочной артерии. Данные исследования показывают экономическую эффективность малоинвазивного доступа по сравнению с открытым доступом при замене клапана легочной артерии.

Так, Vergales JE, Wanchek T, Novicoff W, Kron IL, Lim DS. Провели сравнительный анализ экономической эффективности транскатетерной имплантации клапана легочной артерии по сравнению с открытым доступом при имплантации клапана легочной артерии. Общие больничные затраты были выше при хирургическом методе лечения (\$ 126 406 ± \$ 38772 против \$ 80328 ± \$ 17387, P <0,001). Вместе с этим, средние потери заработной платы составили \$ 3113 для хирургических больных, а для пациентов перенесших транскатетерную имплантацию \$ 611, в связи с пребыванием больного в стационаре (5,7 ± 2,2-для хирургических пациентов и 1,0 ± 0 для пациентов перенесших транскатетерную имплантацию p <0,001). В своем исследовании авторы отмечают значительную экономическую выгоду при чрескожном доступе при имплантации легочной артерии <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857801>

O'Byrne ML, Gillespie MJ, Shinohara RT, Dori Y, Rome JJ, Glatz AC провели мультицентровое ретроспективное когортное исследование, в данном исследовании были изучены пациенты старше 8 лет, перенесшие имплантацию легочного клапана в 35 центрах, с 2011 по 2013 года. За указанный период было проведено 2108 операций (14%-транскатетерный доступ, 86%-оперативный доступ). Стоимость операций значительно не отличалась (в 2013 году стоимость транскатетерного метода составила 50 030 долларов США, открытого доступа - 51 297 долларов США, p=0.85). Продолжительность пребывания больного в стационаре была ниже при транскатетерном доступе. В целом авторы в заключении указывают на то, что краткосрочные результаты затрат существенно не отличались. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26552510>

Gatlin SW, Ким DW, Mahle WT провели анализ затрат чрескожной замены легочного клапана. В данном исследовании авторы собрали все больничные



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г

17 из 21

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

расходы которые затрачивались при чрескожной замене легочного клапана и при оперативной замене легочного клапана. Промежуточный анализ затрат затем моделировался на 5 лет, с учетом первоначальных затрат и затрат на повторные вмешательства. Стоимость клапана и устройства для доставки (\$ 30500) была выше чем стоимость клапана (\$ 8 700), но всего процедурные затраты были идентичные для двух методов (около \$ 50 000). Несмотря на то что, чрескожная замена легочного клапана показывает хорошие результаты при анализе затрат, следует учитывать так же качество жизни пациентов и необходимость в реинтервенциях <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21624555>.

Вместе с этим, по данным «Заявителя» стоимость комплекта системы для трансфеморальной доставки искусственного клапана Edwards SAPIENT P 23 мм, 26 мм с системой доставки составляет 8 000 000 тг, транскатетерный клапан легочной артерий (TPV) – 7 000 000 тг. В то время как, стоимость альтернативной технологии с кодом 35.25 «Открытая и другая замена клапана легочного ствола тканевым трансплантатом» составляет – 2 000 000 тг.

Преимущества метода:

- возможность осуществления у пациентов, которые не могут рассматриваться в качестве потенциальных кандидатов на проведение операций на открытом сердце;
- низкий риск развития тромбоземболии;
- временное (в течение 2-3 месяцев после операции) использование антикоагулянтной терапии;
- более короткий период госпитализации;
- минимальная болезненность и возможность избежать развития осложнений, связанных с хирургическим вмешательством.

Недостатки метода:

- недолговечность;
- развитие серьезных осложнений: поломка стента-клапана, развитие фиброза и кальциноза, нарушение функции протеза, вследствие стеноза или обструкции,



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г

18 из 21

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

клапанная и околоклапанная регургитация, ранний и поздний инфекционный эндокардит, тромбоэмболии, нарушения сердечного ритма, перфорация крупного кровеносного сосуда;

- дороговизна метода.

Выводы

Большинство радикальных операций по-прежнему выполняется в условиях искусственного кровообращения. Однако благодаря интенсивному внедрению в клиническую практику рентгенэндоваскулярных методов лечения многие ВПС стало возможным устранять миниинвазивным методом. К таким операциям относятся закрытие открытого артериального протока, раскрытие и расширение (вальвулопластика) врожденных стенозов клапана легочной артерии и аорты, стентирование при стенозах легочных артерий, коарктации и рекоарктации аорты и т.д. Эндovasкулярная хирургия позволяет снизить травматичность самой операции и сократить время пребывания пациента в больнице, но, несмотря на это, сохраняется высокий риск развития осложнений. Нарушение функции биопротеза проявляется через 4-5 лет после операции и в дальнейшем прогрессирует. Вероятность дисфункции, по разным причинам, через 10 лет после операции - 20%, через 15 лет - 50%. Факторами, влияющими на долговечность биопротезов, являются: возраст, позиция, состояние функции почек, планируемая беременность. Вероятность дисфункции протеза обратно пропорциональна возрасту на момент операции. Долговечность биопротеза очень низка в детском и молодом возрасте и относительно высока у пожилых людей. Риск дисфункции и скорости ее прогрессирования значительно выше в группе оперированных пациентов с имеющейся хронической почечной недостаточностью и гиперкальциемией. Несмотря на то, что имплантация биопротеза позволяет избежать терапии антикоагулянтами и связанного с ней риска для матери и плода, при беременности имеется угроза быстрой дегенерации протеза.

До расширения показаний, необходимо проведение рандомизированных клинических испытаний для сравнения ТИКЛА и хирургической пластики



Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г

19 из 21

*Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии*

клапанов с целью определения адекватной стратегии лечения для конкретного пациента. Оценка пациентов для ТИКЛА или операции должна проводиться специальной междисциплинарной командой кардиологов и кардиохирургов в специализированных кардиологических центрах.

В настоящее время в Республике Казахстан зарегистрирован и разрешен к применению в медицинской практике транскатетерный легочный клапан «Melody», производитель Medtronic. На сегодняшний день это единственный клапан легочной артерии с транскатетерной имплантацией. Заявители планируют при проведении транскатетерной имплантации клапана легочной артерии использовать катетеры «Melody». Касательно данных катетеров было проведено множество исследований, которые показывают хорошие клинические результаты.

Заключение

«Транскатетерная имплантация клапана легочной артерии» является альтернативным методом лечения патологий сердца, ввиду его малоинвазивной, ряда преимуществ по сравнению с открытой и другой заменой клапана легочного ствола.

Таким образом, можно констатировать, что медицинская технология «Транскатетерная имплантация клапана легочной артерии» является новой технологией с достаточно доказанной клинической и экономической эффективностью и безопасностью. Данная технология рекомендуется для рассмотрения Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан

Список использованных источников:

1. Echigo S. Balloon valvuloplasty for congenital heart disease: immediate and long-term results of multi-institutional study. //Pediatr Int. 2001 Oct; 43(5):542-7.
2. Echigo S. Balloon valvuloplasty for congenital heart disease: immediate and long-term results of multi-institutional study. //Pediatr Int. 2001 Oct;43(5):542-7.



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

Центр стандартизации здравоохранения

Отдел оценки медицинских технологий

Номер экспертизы и дата

Страница

№-139 от 19.02.2016г

21 из 21

Экспертное заключение
на применение новой медицинской технологии

A long-term follow-up study. //Catheter Cardiovasc Interv. 1999 Sep;48(1):61-5; discussion 66.

13. Frigiola A., Redington A.N., Cullen S., Vogel M. Pulmonary regurgitation is an important determinant of right ventricular contractile dysfunction in patients with surgically repaired tetralogy of Fallot // Circulation 2004 Sep 14;110 (11 Suppl 1):II153-7.

14. Smolinsky A., Arav R., Hegesh J., Lusky A., Goor D.A. Surgical closed pulmonary valvotomy for critical pulmonary stenosis: implications for the balloon valvuloplasty era//Thorax. 1992 Mar;47(3): 179-83.

15. <http://www.sciencedaily.com/releases/2013/06/130624131758.htm>

Главный специалист отдела оценки
медицинских технологий и
клинических протоколов

Мауенова Д.К.

И.о. начальника отдела оценки
медицинских технологий и
клинических протоколов

Ташпагамбетова Н.А.

Руководитель Центра
стандартизации здравоохранения

Садуакасова Л. М.