МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СОВЕТ ПО СТАНДАРТИЗАЦИИ, МЕТРОЛОГИИ И СЕРТИФИКАЦИИ
(МГС)

INTERSTATE COUNCIL FOR STANDARDIZATION, METROLOGY AND CERTIFICATION
(ISC)

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ГОСТ 31618.3— 2012

ПРОТЕЗЫ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Часть 3

Руководство по проведению клинического исследования

(ISO 5840:2005, NEQ)

Издание официальное

Москва
Стандартинформ
2014

gost.e-ecolog.ru

Предисловие

Цели, основные принципы и порядок проведения работ по межгосударственной стандартизации установлены ГОСТ 1.0—92 «Межгосударственная система стандартизации. Основные положения» и ГОСТ 1.2—2009 «Межгосударственная система стандартизации. Стандарты межгосударственные, правила и рекомендации по межгосударственной стандартизации. Правила разработки, принятия, применения, обновления и отмены»

Сведения о стандарте

1 ПОДГОТОВЛЕН Федеральным государственным унитарным предприятием «Всероссийский научно-исследовательский институт стандартизации и сертификации в машиностроении» (ВНИИНМАШ)

2 ВНЕСЕН Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии (Росстандарт)

3 ПРИНЯТ Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 24 мая 2012 г. № 41)

За принятие проголосовали:

Краткое наименование страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Код страны по МК (ИСО 3166) 004—97	Сокращенное наименование национального органа по стандартизации
Азербайджан	AZ	Азстандарт
Беларусь	BY	Госстандарт Республики Беларусь
Казахстан	KZ	Госстандарт Республики Казахстан
Киргизия	KG	Кыргызстандарт
Молдова	MD	Молдова-Стандарт
Россия	RU	Росстандарт
Украина	UA	Минэкономразвития Украины

4 Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 1 ноября 2012 г. № 676-ст межгосударственный стандарт ГОСТ 31618.3—2012 введен в действие в качестве национального стандарта Российской Федерации с 1 января 2015 г.

5 Настоящий стандарт соответствует международному стандарту ISO 5840:2005 Cardiovascular implants — Cardiac valve prostheses (Сердечно-сосудистые имплантаты. Протезы клапанов сердца).

Перевод с английского языка (en).

Степень соответствия — неэквивалентная (NEQ).

Стандарт подготовлен на основе применения ГОСТ Р 52999.3—2009

6 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

Информация об изменениях к настоящему стандарту публикуется в ежегодном информационном указателе «Национальные стандарты», а текст изменений и поправок — в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». В случае пересмотра (замены) или отмены настоящего стандарта соответствующее уведомление будет опубликовано в ежемесячном информационном указателе «Национальные стандарты». Соответствующая информация, уведомление и тексты размещаются также в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет

© Стандартинформ, 2014

В Российской Федерации настоящий стандарт не может быть полностью или частично воспроизведен, тиражирован и распространен в качестве официального издания без разрешения Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии

Содержание

1 Область применения 1
2 Нормативные ссылки 1
3 Термины и определения 1
4 Порядок проведения клинического исследования 2
4.1 Цель клинического исследования 2
4.2 Объем клинического исследования 3
4.3 Продолжительность клинического наблюдения 3
4.4 Требования к клиническим данным 3
5 Анализ и интерпретация результатов клинического исследования 4
5.1 Отчет по клиническому исследованию 4
5.2 Критерии для оценки результатов клинического исследования 5

МЕЖГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ

ПРОТЕЗЫ КЛАПАНОВ СЕРДЦА

Часть 3

Руководство по проведению клинического исследования

Cardiac valve prostheses. Part 3. Guidance on clinical investigation

Дата введения — 2015—01—01

1 Область применения

Настоящий стандарт применим ко всем изделиям, предназначенным для имплантации в сердце человека в качестве протеза клапана сердца (ПКС).

Настоящий стандарт определяет основные требования к проведению клинического исследования ПКС, допущенных к применению в клинической практике в установленном порядке. Стандарт не устанавливает требования к клиническим испытаниям ПКС.

Настоящий стандарт не распространяется на заменители клапана сердца, разработанные специально для имплантации в искусственные сердца или в изделия, ассистирующие сердцу.

2 Нормативные ссылки

В настоящем стандарте использована нормативная ссылка на следующий стандарт:

ГОСТ 31618.1—2012 Протезы клапанов сердца. Часть 1. Общие технические требования и методы испытаний

Примечание — При пользовании настоящим стандартом целесообразно проверить действие ссылочных стандартов в информационной системе общего пользования — на официальном сайте Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии в сети Интернет или по ежегодному информационному указателю «Национальные стандарты», который опубликован по состоянию на 1 января текущего года, и по выпускам ежемесячного информационного указателя «Национальные стандарты» за текущий год. Если ссылочный стандарт заменен (изменен), то при пользовании настоящим стандартом следует руководствоваться заменяющим (измененным) стандартом. Если ссылочный стандарт отменен без замены, то положение, в котором дана ссылка на него, применяется в части, не затрагивающей эту ссылку.

3 Термины и определения

В настоящем стандарте применены термины по ГОСТ 31618.1 и национальным стандартам государств, упомянутых в предисловии, как проголосовавших за принятие настоящего межгосударственного стандарта*, а также следующие термины с соответствующими определениями:

3.1 **актуарный:** Статистический метод построения кривых выживаемости больных.

Примечание — Примером является метод Каплана—Мейера.

* В Российской Федерации действуют стандарты ГОСТ Р ИСО 14155-1—2008 «Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий. Часть 1. Общие требования» и ГОСТ Р ИСО 14155-2—2008 «Руководство по проведению клинических испытаний медицинских изделий. Часть 2. Планирование клинических испытаний».

Издание официальное

3.2 **безопасность:** Свобода от наступления неприемлемого риска.

3.3 **кровотечение, вызванное приемом антикоагулянтов:** Внутреннее или внешнее кровотечение, приводящее к смерти или инсульту, требующее переливания крови, хирургического вмешательства или госпитализации.

Примечание — Настоящее определение применимо к пациентам, получающим средства антикоагулянтной или антиагрегантной терапии.

3.4 **неструктурная дисфункция ПКС:** Нарушение функции ПКС, само по себе не присущее клапану, но способное привести к образованию препятствия кровотоку, к увеличению объема обратного перетока.

Примечание — Дисфункция данного вида вызывается, прежде всего, тромбозом клапана, системной эмболией или инфекцией протеза, способствующими тромбозу, установленными во время повторной операции, патологоанатомического исследования или *in vivo* исследования. Примерами также могут служить «наползание» паннуса внутрь протеза, захват шовного материала движущимися элементами протеза, околоклапанная утечка, несоответствие размеров протеза и фиброзного кольца, значимая гемолитическая анемия.

3.5 **операционная летальность:** Смерть по любой причине, наступившая во время операции или в течение 30 дней после операции.

3.6 **околоклапанная утечка:** Клинически или гемодинамически обнаруживаемый дефект (отверстие) между ПКС и фиброзным кольцом клапана пациента.

3.7 **паннус:** Патологическое разрастание соединительной ткани в области манжеты ПКС, которое может привести к нарушению функции запирающего элемента протеза.

3.8 **протезный эндокардит:** Инфекционный процесс, затронувший ПКС.

Примечание — Диагноз основывается на известных клинических критериях оценки наличия инфекции.

3.9 **структурная дисфункция ПКС:** Изменение функционирования ПКС, связанное исключительно с возникновением присущего конструкции протеза клапана нарушения, способного привести к образованию препятствия кровотоку через ПКС или к увеличению объема обратного перетока.

Примечание — Настоящее определение исключает такие причины нарушений, как наличие инфекции, образование паннуса, тромбоз протеза клапана, что должно быть подтверждено при повторной операции, патологоанатомическом исследовании или *in vivo* исследовании больного. Определение предполагает возникновение нарушений функционирования, присущих именно конструкции и материалам протеза, вызванных износом материала, превышением допустимых для конструкции ПКС механических напряжений, развитием усталостных разрушений, выпадением запирающих элементов, кальцинозом биоткани, надрывами кромки створки, кавитационной эрозией материала и т. п.

3.10 **системная эмболия:** Образование на поверхности ПКС или в непосредственной близости от него сгустков крови, переносимых потоком в другие органы и системы больного.

Примечание — Это определение не включает в себя образование сгустков, вызванное протезным эндокардитом.

3.11 **тромбоз клапана:** Формирование независимого от инфекции сгустка крови, вызывающего неструктурную дисфункцию ПКС: ухудшение кинематики запирающих элементов ПКС, уменьшение эффективной площади проходного отверстия и/или увеличние объема обратного перетока.

Примечание — Диагноз может быть подтвержден путем повторного оперативного вмешательства, вскрытия или клиническим исследованием [эхокардиографией, ангиографией или магнито-резонансной томографией (МРТ)].

3.12 **объективные критерии работы (ОКР) ПКС:** Допустимые значения линеаризованной частоты осложнений при долгосрочном послеоперационном наблюдении.

4 Порядок проведения клинического исследования

4.1 Цель клинического исследования

Цель клинического исследования ПКС — получение данных по безопасности и эффективности долгосрочного функционирования ПКС в организме пациента.

4.2 Объем клинического исследования

4.2.1 Число клиник

Клиническое исследование следует проводить, по меньшей мере, в восьми учреждениях и планировать таким образом, чтобы в каждом из учреждений было имплантировано не менее 15 ПКС каждого типа.

Примечания

1 Клиническое исследование рекомендуется начинать, по меньшей мере, в трех клиниках.

2 Под «типом» ПКС подразумевается позиция имплантации ПКС (например, аортальная или митральная).

4.2.2 Число пациентов

При долгосрочном клиническом исследовании рекомендуется провести оценку, по меньшей мере, 150 пациентов, которым был имплантирован аортальный ПКС и, по меньшей мере, 150 пациентов, которым был имплантирован митральный ПКС. Если ПКС предназначен для имплантации только в одной позиции, то, по меньшей мере, 150 ПКС следует оценить в этой позиции. Это число включает, по меньшей мере, по 15 клапанов для каждого размера каждого типа (например, аортального или митрального). Исключения: необходимо оценить 8 аортальных клапанов с посадочным диаметром 19 или меньше; 8 аортальных клапанов с посадочным диаметром 29 или больше; 8 митральных клапанов с посадочным диаметром 23 или меньше; 8 митральных клапанов с посадочным диаметром 33 или больше.

Критерии отбора пациентов должны быть четко установлены и приведены в плане клинического исследования.

4.3 Продолжительность клинического наблюдения

Продолжительность наблюдения зависит от оценки риска клинического применения новой конструкции протеза и/или его модификации. Рекомендуется, чтобы для механических ПКС послеоперационное наблюдение каждого пациента продолжалось, по меньшей мере, в течение трех лет с момента имплантации; для биологических ПКС — в течение, как минимум, пяти лет с момента имплантации.

4.4 Требования к клиническим данным

4.4.1 Идентификационные данные

Следует собрать следующие данные:

а) пол пациента и дату рождения;

б) ФИО лица, ответственного за проведение наблюдений;

в) наименование учреждения, проводящего наблюдение.

4.4.2 Дооперационные данные

Следует собрать следующие дооперационные данные:

а) диагноз (например, вид клапанной патологии, ее этиология) и сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (сердечная недостаточность, кардиомиопатия, болезни периферических сосудов, предшествующий инфаркт миокарда гипертоническая болезнь, инфекционный эндокардит и т. п.);

б) функциональный класс по классификации NYHA; ранее выполненные оперативные вмешательства (аорто-коронарное шунтирование, вальвулопластика, предшествующее протезирование клапана сердца и т. п.);

в) прочие сопутствующие патологические состояния (например, болезни печени, почек и легких, употребление наркотиков или алкоголя, табакокурение, диабет);

г) результаты ЭКГ, эхоКГ, R-графии;

д) результаты анализа крови, коагулограмм [включая АЧТВ, тромбопластиновое время и Международное Нормализованное Отношение (МНО)];

е) массу, рост и площадь поверхности тела пациента.

4.4.3 Интраоперационные данные

Следует собрать следующие данные:

а) диагноз;

б) хирургические процедуры, включая любую сопутствующую операционную процедуру(ы);

в) дату проведения операции;

г) тип, модель, посадочный размер протеза и серийный номер протеза клапана сердца;

д) диаметр фиброзного кольца пациента;

е) метод пришивания протеза (манжеты);

ж) сохранение всех или части подклапанных структур естественного клапана;

и) позицию имплантации (например, аортальная или митральная), положение протеза клапана сердца по отношению к фиброзному кольцу (супрааннулярное, интрааннулярное, интрасупрааннулярное);

к) ориентацию диска/створок протеза клапана сердца;

л) осложнения, последующие операционные процедуры;

м) гемодинамическую оценку функционирования протеза с помощью эхокардиографии, проведенной в течение первых 30 дней после операции;

н) операционную летальность.

4.4.4 Послеоперационные данные

Данные послеоперационного наблюдения должны быть собраны в течение первых 30 дней, между 3-м и 6-м месяцами после имплантации, после одного года и затем ежегодно до завершения исследования. Эхокардиографию следует выполнять на всех этапах.

Следует собрать следующие данные:

а) дату и метод послеоперационного наблюдения;

б) функциональный класс по классификации NYHA;

в) результаты ЭКГ;

г) результаты гемодинамической оценки с помощью допплеровской эхокардиографии;

д) результаты анализа крови, коагулограммы, включая данные по гемолизу, количество эритроцитов, лейкоцитов, гематокрит, гемоглобин, лактат дегидрогеназы сыворотки, гаптоглобин и количество ретикулоцитов;

е) степень антикоагулянтной и/или антитромбоцитарной терапии при каждом посещении медучреждения пациентом;

ж) осложнения, включая тромбоэмболию, тромбоз, кровотечения, вызванные антикоагулянтной терапией, протезный эндокардит, дисфункцию ПКС, неконструктивно обусловленную дисфункцию протеза, околоклапанную утечку, гемолиз и повторную операцию;

и) данные электрокардиограмм, рентгеновских снимков грудной клетки и катеризации сердца, данные магнито-резонансной диагностики, если таковая выполнялась;

к) заключение по реоперации (повторной операции);

л) анализ удаленного ПКС (при его наличии); функциональные, рентгеновские, гистопатологические и прочие исследования удаленного в результате реоперации ПКС. Протокол исследования должен включать в себя подробные инструкции возврата ПКС изготовителю или независимой лаборатории для последующей экспертной оценки;

м) дату и причину смерти;

н) протокол вскрытия, если таковое выполнялось.

5 Анализ и интерпретация результатов клинического исследования

5.1 Отчет по клиническому исследованию

5.1.1 Общие требования

Отчет по клиническому исследованию должен содержать в табличной форме следующие данные:

а) фамилии и инициалы лиц, ответственных за проведение исследований и наименование учреждений;

б) анализ групп пациентов по возрасту и полу;

в) сравнение дооперационного и послеоперационного функциональных классов по классификации NYHA;

г) дооперационный диагноз клапанной и сосудистой патологии и сопутствующих болезней, операционные диагнозы, операционные процедуры, включая метод пришивания, положение протеза клапана сердца по отношению к фиброзному кольцу, ориентацию диска/створки, операционные осложнения и последующие операционные процедуры;

д) позицию имплантации, тип, модель, посадочный размер протеза клапана, диаметр фиброзного кольца клапана и пациента и эффективную площадь отверстия протеза клапана сердца;

е) число месяцев, прошедших с момента имплантации; метод послеоперационного наблюдения;

ж) результаты гемодинамической оценки протеза;

и) результаты анализа крови и антикоагулянтной терапии;

к) анализ осложнений;

л) отчеты по реоперации, результаты исследования протеза, удаленного при повторной операции, причину, дату смерти и протоколы вскрытия;

м) сводные данные по аортальной и митральной позициям, представленные для всей группы в целом и отдельно по позициям имплантации и размерам имплантированных протезов.

5.1.2 Анализ осложнений

Отчет по клиническому исследованию должен содержать анализ причин смерти и осложнений с применением соответствующих статистических методов:

а) показатели ранних послеоперационных осложнений (произошедших в течение первых 30 дней) и осложнений первого года следует и выражать как число пациентов с осложнениями в процентах;

б) линеаризованная частота осложнений должна быть использована для оценки поздних осложнений;

в) анализ показателей выживаемости и показателей отсутствия осложнений следует проводить с использованием актуарного метода (например, Каплана — Мейер) и/или актуального метода (кумулятивная частота событий).

Примечание — Значение стандартной ошибки оценивают по алгоритму Greenwood;

г) специальные разделы отчета должны содержать следующие данные:

1) общую оценку выживаемости;

2) число выживших больных без осложнений, обусловленных клапаном;

3) отсутствие специфических осложнений, включая, по меньшей мере, случаи тромбоза ПКС, системной эмболии, кровотечений, связанных с антикоагулянтной терапией, протезного эндокардита, дисфункции ПКС, случаи неконструктивно обусловленной дисфункции ПКС, околоклапанной утечки, гемолиза и повторных операций;

д) специфические клапан-зависимые осложнения и летальные исходы следует представить в следующей последовательности:

1) все случаи осложнений по позиции и размеру ПКС;

2) эпизоды тромбоэмболии по назначениям курса антикоагулянтной терапии и сердечному ритму;

3) случаи неконструктивно обусловленной дисфункции и конструктивно обусловленной дисфункции ПКС по причине развития дисфункции.

Повторная операция, эксплантация ПКС и любое осложнение, связанное с клапаном, должны быть проанализированы по летальному и нелетальному исходам.

Данные следует также проанализировать для выявления любой связи значения посадочного размера ПКС с показателями осложнений.

5.1.3 Критерии клинического исследования

ПКС должен иметь показатели не ниже указанных в таблице 1.

5.2 Критерии для оценки результатов клинического исследования

В таблице 1 приведены значения объективных критериев работы (ОКР) для жестких и гибких протезов клапанов сердца ПКС. Критерии функционирования новых или модифицированных старых моделей ПКС должны соответствовать значениям ОКР, приведенным в таблице 1, или превышать их.

Примечание — Формальный статистический критерий состоит в том, что полученные в результате исследования значения должны быть существенно меньше удвоенных значений ОКР. Для значений ОКР порядка 1,2 %, если полученное в клиническом исследовании значение равно ОКР, а объем испытаний составляет 800 клапано-лет, то формальный статистический критерий удовлетворяется с вероятностью приблизительно 80 %. В случае, если полученное в клиническом исследовании значение составит 2/3 от ОКР, то объем в 400 клапано-лет также даст 80 % вероятности выполнения формального критерия.

Таблица 1 — Объективные критерии работы

Вид осложнения	Предельное значение для клапанов с жесткими запирающими элементами, %/год	Предельное значение для клапанов с гибкими запирающими элементами, %/год
Тромбоэмболия	3,0	2,5
Тромбоз клапана	0,8	0,2

Окончание таблицы 1

Вид осложнения	Предельное значение для клапанов с жесткими запирающими элементами, %/год	Предельное значение для клапанов с гибкими запирающими элементами, %/год
Кровотечения (все случаи)	3,5	1,4
Значительные кровотечения	1,5	0,9
Околоклапанные утечки (все случаи)	1,2	1,2
Значительные околоклапанные утечки	0,6	0,6
Протезный эндокардит	1,2	1,2

УДК 616.126.3-089.28:006.354 МКС 11.040.40 NEQ

Ключевые слова: протез клапана сердца, клиническое исследование, клинические осложнения

Редактор *М.И. Максимова*
Технический редактор *Е.В. Беспрозванная*
Корректор *М.В. Бучная*
Компьютерная верстка *О.Д. Черепковой*

Сдано в набор 12.09.2014. Подписано в печать 08.10.2014. Формат 60×84 1/8. Гарнитура Ариал. Усл. печ. л. 1,40.
Уч.-изд. л. 0,85. Тираж 36 экз. Зак. 4237.

Издано и отпечатано во ФГУП «СТАНДАРТИНФОРМ», 123995 Москва, Гранатный пер., 4.
gost.e-ecolog.ru gost.e-ecolog.ru

gost.e-ecolog.ru