

2018-2-1

## Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

1	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России
2	Адрес места нахождения организации	125367, Москва, Иваньковское шоссе, 3
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8(499)193-40-80
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования при стентировании внутренних сонных артерий для выявления протрузии атеросклеротической бляшки через стент
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	200

## Приложение:

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

Директор  
ФГАУ «Лечебно-реабилитационный  
центр» Минздрава России  
д.м.н., профессор



Никитин И.Г.

«28» ноября 2017 года.

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

## I. Паспортная часть

**1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод):**

«Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования при стентировании внутренних сонных артерий для выявления протрузии атеросклеротической бляшки через стент»

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

Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125367 г. Москва, Ивановское шоссе, д. 3.

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

- Директор Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, д.м.н., Никитин Игорь Геннадиевич
- Руководитель сосудистого центра Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н., Волков Сергей Владимирович.

**II. Обоснование клинической апробации метода внутрисосудистого ультразвукового исследования при стентировании внутренних сонных артерий для выявления протрузии атеросклеротической бляшки через стент**

### 4. Аннотация метода.

Внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) было предложено в качестве метода визуализации при стентировании внутренних сонных артерий (ВСА) с целью идентификации атеросклеротических бляшек высокой степени риска и

интраоперационной оценки результатов стентирования. ВСУЗИ является методом визуализации структуры сосудистой стенки. Рабочей частью устройства является эндоваскулярный катетер, на дистальной части которого расположен миниатюрный ультразвуковой датчик, обеспечивающий визуализацию артерии в поперечном сечении и предоставляющий морфологические данные. Кроме того, режим виртуального гистологического исследования (ВГИ-ВСУЗИ) позволяет оценить ряд характеристик на гистологическом уровне. ВГИ-ВСУЗИ идентифицирует следующие четыре подтипа тканей: фиброзные, фиброзно-жировые, некротические, и кальцинированные. Исследование CAPITAL (Carotid Artery Plaque Intravascular Ultrasound Evaluation) описывает различные типы бляшек на основании выявления и распределения этих подтипов тканей в зоне поражения.

Основные описанные типы бляшек включают патологическое утолщение интимы, фиброатероматозный тип, кальцинированную фиброатерому, фиброатерому с тонкой покрышкой. Предоставляя данные о гистологическом типе строения, ВГИ-ВСУЗИ может обеспечить эндоваскулярных хирургов, выполняющих вмешательства на сонных артериях, более подробной информацией о характере атеросклеротического поражения.

Важнейшим аспектом применения ВСУЗИ при эндоваскулярной ангиопластике и стентировании сонных артерий является контроль эффективности вмешательства, а также своевременное прогнозирование риска и выявление состоявшихся осложнений.

Несмотря на широкое внедрение устройств, защищающих от дистальной эмболии, фрагменты бляшки или тромботические массы из зоны вмешательства могут мигрировать в церебральное русло после удаления данных устройств в ранние сроки после вмешательства. Важным аспектом профилактики такого рода осложнений является своевременное выявление протрузии элементов атеросклеротической бляшки через структуру стента. ВСУЗИ является доступной методикой максимально раннего (интраоперационного) выявления протрузии бляшки через стент, позволяющей принять решение о тактике лечения (дополнительное баллонирование, стентирование stent-in-stent) и оценить конечный результат.

Несмотря на ряд значительных преимуществ, доказанную эффективность и безопасность метода, использование ВСУЗИ при каротидном стентировании по-прежнему ограничено.

С учетом социальной значимости поражения брахиоцефальных артерий, связанной с высокой заболеваемостью и смертностью от цереброваскулярной патологии, а также ростом объема эндоваскулярных вмешательств на сонных артериях во всем мире и в России, считаем целесообразным рассмотреть применение ВСУЗИ при стентировании сонных артерий в рамках протокола клинической апробации.

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

По данным ВОЗ, за период с 2005 по 2015 г. потери ВВП Российской Федерации из-за преждевременных смертей от сосудистых причин составляют до 8,2 трлн руб. Значительную долю в структуре сердечно-сосудистых заболеваний при этом составляют именно инсульты (Стаховская Л.В. и др., 2013). Ежегодно в России регистрируется до 450000 новых случаев нарушений мозгового кровообращения. ОНМК занимают 2-е место в структуре смертности от болезней системы кровообращения (39%) и 2-е место в структуре общей смертности (23,4%). Ежегодная смертность от инсультов в РФ остается одной из самых высоких в мире. По-прежнему, ОНМК занимают лидирующую позицию среди причин инвалидизации: к труду после перенесенного инсульта возвращается лишь 20% пациентов (Скворцова В.И., Стаховская Л.В. и др. 2014 г).

Стоимость лечения одного пациента с инсультом в России, включая стационарное лечение, реабилитацию и вторичную профилактику, составляет до 127 000 руб. в год. Общий объем только прямых расходов государства на лечение больных с инсультом из расчета 450000 новых случаев в год составляет колоссальную сумму - 57,2 млрд руб. в год (Стаховская Л.В. и др., 2013).

В связи с этим крайне актуальной представляется задача обеспечения доступности наиболее эффективных методов первичной и вторичной профилактики ишемических инсультов, составляющих, как было указано ранее, основу популяции пациентов с ОНМК (80%). Именно поэтому перед современной медициной стоит задача раннего выявления и своевременного лечения поражений сосудов головного мозга с применением передовых методов. Так, данные исследования ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) показывают, что риск развития ипсилатерального инсульта у пациента с асимптомным стенозом ВСА составляет 20,6% в течение 47,9 мес. без хирургического лечения на фоне одной медикаментозной терапии, в то время как хирургическое лечение снижает риск инсульта до 8%. Наличие у пациента симптомного стеноза более 30% на фоне медикаментозной терапии в течение 2 лет приводит к развитию ипсилатерального инсульта в 26% случаев, в то время как сочетание медикаментозной терапии с хирургическим лечением в подобных ситуациях снижает риск развития инсульта в течение 2 лет на 50%.

Целью данной апробации является оценка безопасности, чувствительности и специфичности метода ВСУЗИ при стентировании внутренних сонных артерий для выявления протрузии бляшки через ячейки стента как одного из значимых факторов риска эмболических осложнений и рестеноза в зоне стентирования.

Важнейшим результатом апробации станет повышение эффективности и безопасности метода стентирования ВСА, а также информирование врачей, задействованных в лечении пациентов с атеросклеротическим поражением ВСА, о доступности метода стентирования ВСА с применением ВСУЗИ.

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

ВСУЗИ как метод диагностики протрузии атеросклеротической бляшки через ячейки стента при стентировании внутренних сонных артерий на сегодняшний день ограничено представлен в научной литературе и не имеет крупных исследований в доказательной базе.

В базе медицинских публикаций PubMed имеется ряд работ, описывающих значимость протрузии бляшки через структуру стента ВСА в этиопатогенезе ранних послеоперационных инсультов, а также доказывающих эффективность применения ВСУЗИ в ранней диагностике протрузий бляшки (см. раздел 7).

На сегодняшний день доступны иные методы, позволяющие диагностировать протрузию бляшки: чрескожное ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС), КТ- МР-ангиография, оптическая когерентная томография (ОКТ), стандартная ангиография.

Доступных публикаций, сопоставляющих чувствительность и специфичность перечисленных методов в отношении диагностики протрузии бляшки после стентирования ВСА на момент подготовки протокола апробации не найдено. Тем не менее, принимая во внимание важность максимально раннего выявления протрузии бляшки, методы КТ- и МР-ангиографии следует исключить из сравнения в связи с имеющимся интервалом времени между процедурой имплантации стента и выполнением исследования. ОКТ и чрескожное УЗДС представляются достаточно информативными и не требующими дополнительного времени от момента имплантации стента. Значительной доказательной базы в отношении выявления протрузии бляшки данные методы в настоящий момент не имеют.

Эффективность обычной ангиографии в диагностике протрузии бляшки уступает ВСУЗИ, что было показано в одном из исследований (см. раздел 7).

#### **7. Сводное краткое изложение результатов доклинических и клинических исследований предлагаемого метода**

В работе Shinozaki, Nobuhiko et al., 2014 описаны результаты анализа проспективного регистра, включившего 77 пациентов, которым было выполнено стентирование ВСА. При этом 68 пациентам было проведено интраоперационное ВСУЗИ (сразу после установки устройства защиты от дистальной эмболии и повторно после этапа стентирования и подтверждения оптимального ангиографического результата). При этом в 6 случаях (7,8%)

была выявлена протрузия атеросклеротической бляшки через структуру стента. В 4 из 6 случаев признаков протрузии бляшки не было выявлено ангиографически. На основании статистического анализа был выявлен лишь один достоверный независимый предиктор развития протрузии бляшки – тяжелое стенотическое поражение с замедлением кровотока. После выявления протрузии бляшки авторы придерживались следующей лечебной тактики: баллонная техника как первая линия терапии у всех шестерых пациентов. У 4 из 6 пациентов вторым этапом потребовалась имплантация дополнительного стента в связи с сохраняющейся протрузией. Следует отметить отсутствие инсультов в данной группе пациентов с течением последующих 30 суток.

Важно, что данное исследование, демонстрирующее результаты применения ВСУЗИ, показало большую частоту выявления протрузии бляшки, чем результаты аналогичного исследования, в котором протрузия бляшки была выявлена только в 4% случаев по результатам ангиографии (Aikawa H, Kodama T, Nii K, et al., 2008).

**8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор):**

1. Brott TG, Hobson RW II, Howard G, et al; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363(1):11–23
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics–2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29–e322
3. Bonati LH, Jongen LM, Haller S, et al; ICSS-MRI study group. New ischaemic brain lesions on MRI after stenting or endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a substudy of the International Carotid Stenting Study (ICSS). *Lancet Neurol* 2010;9(4):353–362
4. Tedesco MM, Lee JT, Dalman RL, et al. Postprocedural micro-embolic events following carotid surgery and carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2007;46(2):244–250
5. Zhou W, Hitchner E, Gillis K, et al. Prospective neurocognitive evaluation of patients undergoing carotid interventions. *J Vasc Surg* 2012;56(6):1571–1578
6. Pieniazek P, Musialek P, Kablak-Ziembicka A, et al. Carotid artery stenting with patient- and lesion-tailored selection of the neuro-protection system and stent type:

- early and 5-year results from a prospective academic registry of 535 consecutive procedures (TARGET-CAS). *J Endovasc Ther* 2008;15(3):249–262
7. Verhoeven B, Hellings WE, Moll FL, et al. Carotid atherosclerotic plaques in patients with transient ischemic attacks and stroke have unstable characteristics compared with plaques in asymptomatic and amaurosis fugax patients. *J Vasc Surg* 2005;42(6):1075–1081
  8. Diethrich EB, Paulina Margolis M, Reid DB, et al. Virtual histology intravascular ultrasound assessment of carotid artery disease: the Carotid Artery Plaque Virtual Histology Evaluation (CAPITAL) study. *J Endovasc Ther* 2007;14(5):676–686
  9. Lee JT, White RA. Basics of intravascular ultrasound: an essential tool for the endovascular surgeon. *Semin Vasc Surg* 2004;17(2): 110–118
  10. Bandyk DF, Armstrong PA. Use of intravascular ultrasound as a “Quality Control” technique during carotid stent-angioplasty: are there risks to its use? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50(6):727–733
  11. Hitchner E, Zayed MA, Lee G, Morrison D, Lane B, Zhou W. Intravascular ultrasound as a clinical adjunct for carotid plaque characterization. *J Vasc Surg* 2014;59(3):774–780
  12. Irshad K, Millar S, Velu R, Reid AW, Diethrich EB, Reid DB. Virtual histology intravascular ultrasound in carotid interventions. *J Endovasc Ther* 2007;14(2):198–207
  13. Wehman JC, Holmes DR Jr, Ecker RD, et al. Intravascular ultrasound identification of intraluminal embolic plaque material during carotid angioplasty with stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;68(6):853–857
  14. Clark DJ, Lessio S, O’Donoghue M, Schainfeld R, Rosenfield K. Safety and utility of intravascular ultrasound-guided carotid artery stenting. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63(3):355–362
  15. Sangiorgi G, Bedogni F, Sganzerla P, et al. The Virtual histology In Carotids Observational Registry (VICTORY) study: a European prospective registry to assess the feasibility and safety of intra-vascular ultrasound and virtual histology during carotid inter-ventions. *Int J Cardiol* 2013;168(3):2089–2093
  16. Schiro BJ, Wholey MH. The expanding indications for virtual histology intravascular ultrasound for plaque analysis prior to carotid stenting. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008;49(6):729–736
  17. Inglese L, Fantoni C, Sardana V. Can IVUS-virtual histology improve outcomes of percutaneous carotid treatment? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2009;50(6):735–744
  18. Politi L, Aprile A, Rollini F, et al. Carotid plaque characterisation by IVUS-VH

- during carotid stenting: the “eyes wide shut” between plaque morphology and symptoms. *Minerva Cardioangiol* 2011; 59(6):591–600
19. Hitchner E, Zayed M, Varu V, Lee G, Aalami O, Zhou W. A prospective evaluation of using IVUS during percutaneous superficial femoral artery interventions. *Ann Vasc Surg* 2015;29(1): 28–33
  20. Timaran CH, Rosero EB, Martinez AE, Ilarraza A, Modrall JG, Clagett GP. Atherosclerotic plaque composition assessed by virtual histology intravascular ultrasound and cerebral embolization after carotid stenting. *J Vasc Surg* 2010;52(5):1188–1194
  21. Matsumoto S, Nakahara I, Higashi T, et al. Fibro-fatty volume of culprit lesions in Virtual Histology intravascular ultrasound is associated with the amount of debris during carotid artery stenting. *Cerebrovasc Dis* 2010;29(5):468–475
  22. Yamada K, Yoshimura S, Kawasaki M, et al. Prediction of silent ischemic lesions after carotid artery stenting using virtual histology intravascular ultrasound. *Cerebrovasc Dis* 2011;32(2): 106–113
  23. González A, López-Rueda A, Gutiérrez I, et al. Carotid plaque characterization by virtual histology intravascular ultrasound related to the timing of carotid intervention. *J Endovasc Ther* 2012;19(6):764–773
  24. Tsurumi A, Tsurumi Y, Hososhima O, Matsubara N, Izumi T, Miyachi S. Virtual histology analysis of carotid atherosclerotic plaque: plaque composition at the minimum lumen site and of the entire carotid plaque. *J Neuroimaging* 2013;23(1):12–17
  25. Siewiorek GM, Loghmanpour NA, Winston BM, Wholey MH, Finol EA. Reproducibility of IVUS border detection for carotid atherosclerotic plaque assessment. *Med Eng Phys* 2012;34(6): 702–708
  26. Mintz GS, Nissen SE, Anderson WD, et al. American College of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Standards for Acquisition, Measurement and Reporting of Intravascular Ultrasound Studies (IVUS). A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(5):1478–1492

## **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

### **Основные риски, связанные с апробируемым методом лечения**

Методика ангиопластики и стентирования ВСА с применением ВСУЗИ связана с несколькими категориями риска:



1. Общие риски осложнений (анестезиологические, связанные с сосудистым доступом, сопутствующими заболеваниями)

- Кровотечение в зоне доступа (пункции бедренной артерии)
- Диссекция бедренной артерии в зоне доступа (и иных артерий по ходу проведения инструментов)
- Ложная аневризма бедренной артерии в зоне пункции
- Гематома мягких тканей в зоне пункции с возможным распространением на соседние области
- Забрюшинная гематома
- Боль в зоне доступа
- Аллергические и прочие реакции непереносимости, связанные с применением рентгеноконтрастного препарата, гепарина и иных медикаментов по ходу вмешательства
- Риск развития контраст-индуцированной нефропатии, усугубления тяжести ранее имевшейся хронической болезни почек
- Кровотечение

2. Специфические риски, связанные с локализацией и характером воздействия:

- Повреждения и диссекции дуги аорты и брахиоцефальных артерий
- Дистальная эмболия церебрального русла
- Тромбоз артерии и/или стента в зоне поражения
- Воздушная, материальная, тромботическая эмболия ранее интактного артериального бассейна головного мозга
- ОНМК
- Гипотензия и брадикардия
- Спазм ВСА
- Оклюзия наружной сонной артерии
- Внутримозговое кровоизлияние

Возможно развитие иных, в том числе, ранее не зарегистрированных побочных явлений.

**III. Цели и задачи клинической апробации «применение внутрисосудистого ультразвукового исследования при стентировании внутренних сонных артерий для выявления протрузии атеросклеротической бляшки через стент»**

**10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.**

### **Цель:**

- улучшение результатов лечения пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонных артерий методом эндоваскулярной ангиопластики и стентирования под внутрисосудистым ультразвуковым контролем
- первичная или вторичная профилактика нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу

### **Задачи:**

1. Оценить безопасность применения ВСУЗИ при стентировании ВСА
2. Оценить эффективность применения ВСУЗИ для диагностики протрузии элементов атеросклеротической бляшки через ячейки имплантированного стента
3. Разработать алгоритм лечебной тактики в случае выявления протрузии бляшки через стент

### Критерии безопасности:

Комбинированная первичная конечная точка: возникновение любых периоперативных или отсроченных осложнений или смерти, напрямую связанных с применением ВСУЗИ при стентировании ВСА

### Критерии эффективности:

Неврологический статус после выполнения стентирования ВСА с применением ВСУЗИ, оцененный на 30-е сутки после вмешательства в двух группах пациентов (с протрузией и без протрузии).

Удовлетворительным результатом считается отсутствие ишемического ОНМК в бассейне пораженной артерии за период наблюдения, либо отсутствие достоверной разницы в частоте развития ОНМК в обеих группах

## **IV. Дизайн клинической апробации**

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

Ишемический инсульт является наиболее тяжелым осложнением при стентировании сонных артерий, которое отмечается как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах. Одним из главных факторов развития ишемического инсульта при стентировании сонных артерий является протрузия бляшки через ячейки стента, в связи с чем, вопрос применения дополнительных методов визуализации крайне актуален в данном направлении эндоваскулярной хирургии. Внутрисосудистое

ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) обладает высокой разрешающей способностью и позволяет получить исчерпывающую информацию как на этапе планирования операции (исходный диаметр артерий; протяженность, степень выраженности, также морфологию атеросклеротической бляшки), так и на этапе оценки технического результата операции (аппозиция имплантированного стента, наличие протрузий или тромбоза в стентированном участке артерии). Так, преимущество использования ВСУЗИ в диагностике протрузий было показано в исследовании Shinozaki N. и соавторов. С мая 2008 года по декабрь 2012 года было выполнено 77 стентирований внутренних сонных артерий (ВСА) с применением стентов PRECISE и WallStent. Средний возраст пациентов составил 72,5±7,5 лет. Было показано, что частота выявляемости протрузий по данным ангиографии составляет 2,6 %, в то время как дополнительное использование ВСУЗИ позволяет выявлять признаки протрузий уже в 7,8% случаев.

Применение ВСУЗИ позволяет также улучшить технические результаты стентирования. В исследовании Clark D.J. и коллег на примере стентирования ВСА с интраоперационным ВСУЗИ у 97 пациентов (107 артерий) показано, что неполная аппозиция стента выявляется в 11%, что требует дополнительной постдилатации для достижения полной аппозиции стента. В этом же исследовании показано, что ВСУЗИ позволяет чаще выявлять кальцинированные поражения ВСА, наличие которых ассоциировано с высоким риском интраоперационных осложнений - 61% в группе с ВСУЗИ против 46% ( $P<0.05$ ).

Bandyk DF с коллегами в ретроспективном анализе 220 случаев каротидных стентирований показал, что в группе пациентов, где во время стентирования применялось ВСУЗИ (110 КС) вводилось достоверно меньше рентгенконтрастного вещества ( $P<0.05$ ), при постдилатации чаще использовались баллоны большего диаметра (более 6 мм), а также чаще выявлялись протрузии бляшки ( $P<0.01$ ).

Данный метод с успехом применяется при стентировании коронарного русла. Целью данной работы является улучшение результатов лечения пациентов с гемодинамически значимым атеросклеротическим поражением сонных артерий методом эндоваскулярной ангиопластики и стентирования под внутрисосудистым ультразвуковым контролем.

## **12. Описание дизайна клинической апробации**

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

**Основные исследуемые параметры:**

- осложнения, связанные с применением апробируемого метода диагностики

- частота выявления протрузии бляшки через стент по результатам ВСУЗИ в сравнении с результатами контрольной ангиографии

- неврологический статус пациентов обеих групп (с протрузией / без протрузии) на 30-е сутки после имплантации стента ВСА

**Дополнительные исследуемые параметры:**

- эффективность устранения протрузии бляшки через стент путем применения баллонной техники

- эффективность стентирования stent-in-stent при неэффективности баллонной техники

Удовлетворительным результатом считается: отсутствие признаков протрузии по результатам контрольного ВСУЗИ в сочетании с отсутствием ОНМК или отсутствием достоверной разницы в частоте ОНМК по сравнению с группой пациентов, не имевших протрузии исходно.

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

Пациенты будут включены в исследование после подписания информированного согласия лично (при доступности пациента продуктивному контакту на этапе принятия решения о включении в исследование), либо законным представителем (родственником или иным лицом, наделенным соответствующей ответственностью).

Наблюдение за пациентами продолжается 30 дней. Исследование будет включать в себя для всех пациентов 1 стационарный этап (предоперационный и послеоперационный периоды), 1 амбулаторный этап (наблюдение после выписки из стационара до 30 дней после операции).

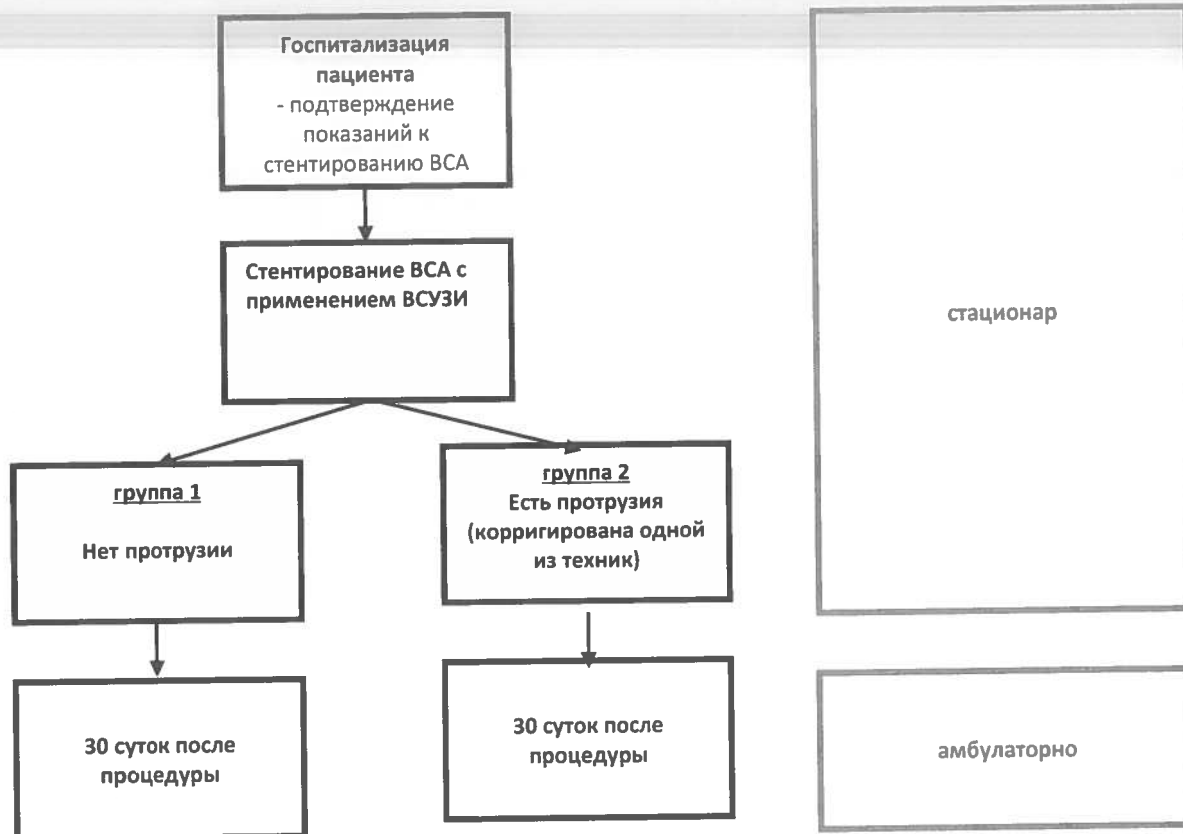


Рисунок 1. Графическое представление дизайна исследования.

**Таблица 1.** Сводная таблица обследований пациента.

Обследования*	День 0	Дни 1-5	День 30
Госпитализация в ЛПУ	X	X	
Амбулаторный визит в ЛПУ			X
МРТ головного мозга (КТ)**	X		X
КТ-ангиография экстра- и интракраниальных артерий (МР-ангиография)**	X		
Подписание согласия на включение в исследование	X		
Стентирование ВСА с применением ВСУЗИ	X		
ЭКГ покоя	X		
Эхокардиография**	X		
УЗДС брахиоцефальных артерий**	X	X	X
Коагулограмма**	X	X	
Общий анализ крови**	X		
Общий анализ мочи**	X		
Креатинин крови**	X		
Мочевина крови**	X		
Глюкоза крови**	X		

\* возможно изменение графика выполнения некоторых исследований с учетом характера течения основного и сопутствующих заболеваний исследуемого пациента

\*\* первичное и повторное назначение данных исследований при наличии соответствующих показаний

Указанные временные параметры (дни)  $\pm 4$  дня.

**Внеплановые визиты.** Если визит пациента связан с сердечно-сосудистыми явлениями и происходит вне установленного по протоколу графика, приведенного в Таблице 1, такой визит называется «внеплановым».

### 12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

При выполнении условий включения в исследование, пациента доставляют в рентгеноперационную после выполнения необходимого объема дообследования.

Процедуру ангиопластики и стентирования ВСА с применением ВСУЗИ выполняют в условиях рентгеноперационной специалисты по эндоваскулярным методам диагностики и лечения. Все этапы вмешательства выполняют под рентгеноскопическим контролем, (ВСУЗИ-контролем на определенных этапах) выполняют запись ключевых моментов вмешательства. Пациент располагается на операционном столе в положении лежа на спине. Характер обезболивания определяет анестезиолог совместно с оперирующим хирургом. Проводится непрерывное мониторирование ЭКГ, артериального давления, SpO<sub>2</sub>,

оценивается неврологический статус и иные необходимые, в том числе, лабораторные параметры.

Выполняют пункцию бедренной или лучевой артерии по стандартной методике. Далее выполняются стандартные этапы по установке интродьюсера, проведению диагностического катетера и проведению ангиографии брахиоцефальных и церебральных артерий. Оценивается степень стеноза сонной артерии, сравниваются полученные результаты с данными дуплексного сканирования и компьютерной томографии. При подтверждении гемодинамически значимого стеноза выполняется по стандартной схеме смена диагностического катетера на проводниковый катетер или на интродьюсер-шаттл или на систему проксимальной защиты, который (которая) заводится в проксимальную/среднюю треть общей сонной артерии. В случае с первыми двумя устройствами дистальнее зоны стеноза устанавливается система церебральной защиты от эмболии типа «фильтр». В случае с проксимальной защитой обеспечивается ее установка в соответствие с инструкцией по эксплуатации.

После установки системы для защиты церебральных артерий от дистальной эмболии выполняют ВСУЗИ пораженной ВСА. Если перед этим требуется предилатация зоны стеноза для проведения внутрисосудистого УЗ-датчика – то выполняется предилатация. По стандартному проводнику 0,014" за целевой сегмент артерии заводят специальный внутрисосудистый УЗ-датчик. Далее выполняют запись в автоматическом (движение датчика осуществляется с равномерной скоростью моторным приводом, установленном на специальном модуле-салазках) или в ручном (движение датчика осуществляется хирургом вручную) режимах. По завершению записи, определяют характер поражения стенки ВСА, оценивая и сопоставляя полученные рентгенографические и ультразвуковые изображения.

Далее выполняется по стандартной методике процедура стентирования стенозированный участка сонной артерии с применением саморасширяющегося стента. После стентирования выполняется постдилатация стента баллоном. При получении удовлетворительного ангиографического результата отмечают наличие или отсутствие признаков пролапса структур бляшки через стент по данным ангиографии. Затем повторяют процедуру ВСУЗИ по описанному выше алгоритму и оценивают наличие или отсутствие признаков протрузии бляшки через ячейки имплантированного стента по данным внутрисосудистой ультразвуковой визуализации.

При отсутствии указанных признаков протрузии процедуру завершают, извлекая систему защиты и весь вспомогательный инструмент.

При наличии признаков протрузии бляшки выполняют последовательно дополнительное баллонирование в зоне протрузии и, если баллонной техники недостаточно, выполняют имплантацию дополнительного стента по технологии «стент-

в-стент»), после чего выполняется повторная оценка методами ангиографического и ВСУЗИ-контроля.

Завершают процедуру гемостазом области артериального доступа по принятой в клинике методике.

Выполняя процедуру, следует строго придерживаться рекомендаций фирм-производителей используемого оборудования и расходного материала.

После завершения операции пациент переводится в профильное отделение (при необходимости возможно наблюдение в условиях ОРИТ). После активизации пациента в положенные сроки выполняют необходимые контрольные обследования. При выписке пациент получает на руки график контрольных визитов.

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

Период проведения клинической апробации рассчитан на 12 месяцев. Начало клинической апробации - 2018. Окончание – январь-февраль 2019 (только анализ отдаленных результатов).

Наблюдение за пациентами продолжается 30 дней.

После выписки пациентов обследуют и наблюдают амбулаторно, если их состояние не требует стационарного лечения.

Первичная госпитализация проводится для хирургического лечения (имплантация стента в ВСА с применением ВСУЗИ) Период госпитализации рассчитан, максимально, до 5 дней (может быть изменен в соответствии с тяжестью и показаниями для стационарного наблюдения и лечения).

Клиническая апробация может быть завершена преждевременно, если выявляются серьезные нежелательные явления, связанные с апробируемой методикой и делающие дальнейшее применение методики недопустимым с этической точки зрения; при получении информации о высоком риске для участников апробации; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по требованию регулирующих органов.

#### **12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т. е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в п. 12.1 настоящего протокола клинической апробации.**

- демографические данные (пол, возраст);



- полный диагноз;

- время поступления пациента в стационар (дата, часы, минуты)

- время доставки пациента в рентгеноперационную (дата, часы, минуты)

- неврологический статус на момент поступления в стационар по шкалам NIHSS

(National Institutes of Health Stroke Scale) и mRS (modified Rankin Scale) – см. приложение.

- результаты КТ головного мозга (МРТ) – по показаниям

- результаты КТ-ангиографии пре-, интракраниальных артерий (МР-ангиографии) – по показаниям

- результаты УЗДС брахиоцефальных артерий

- коагулограмма

- избранная тактика лечения

- полный протокол вмешательства, включая 2 протокола ВСУЗИ

- все выявленные осложнения, напрямую связанные с применяемой методикой и тактикой лечения

- изменения неврологического статуса в послеоперационном периоде наблюдения в стационаре, оцененные по шкалам NIHSS и mRS.

- оценка неврологического статуса при контрольном визите на 30-й день после выполненного вмешательства по шкале mRS (NIHSS, при наличии динамики).

## **V. Отбор и включение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации**

### **13. Критерии включения пациентов**

1. Симптомный стеноз ВСА >70% или асимптомный стеноз ВСА >80% в сочетании:

- с сопутствующей патологией, повышающей хирургический риск;
- со значимыми тандемными поражениями, требующими внутрисосудистой коррекции;
- информированным отказом от каротидной эндартерэктомии;
- стенозом после расслоения ВСА;
- стенозом вследствие фибромышечной дисплазии;
- стенозом вследствие артериита;
- окклюзией противоположной ВСА в преддверии аортокоронарного шунтирования.

2. Постлучевые гемодинамически значимые стенозы.

3. Рестеноз после каротидной эндартерэктомии.

4. Гемодинамически значимый стеноз, выявленный после тромболизиса, реканализации, окклюзии ВСА или для обеспечения тромболизиса при остром инсульте

5. Ложные аневризмы внечерепного сегмента ВСА.

#### **14. Критерии не включения пациентов**

- стенозы в сочетании с внутричерепными сосудистыми мальформациями и аневризмами;
- стенозы у пациентов с подострым инфарктом миокарда;
- стенозы у пациентов с противопоказаниями к эндоваскулярным методам диагностики и лечения;
- стеноз сонной артерии, безопасный внутрисосудистый доступ к которому невозможен.

#### **15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода):**

Исследователь может вывести пациента из исследования по любой из следующих причин:

- в ситуации, когда риск хирургического лечения, рассматриваемого в протоколе, превышает ожидаемую пользу от процедуры при оценке с позиций индивидуальных факторов риска, опыта и результатов выполняющего процедуру врача
- пациент больше не соответствует критериям включения;
- в интересах пациента выйти из исследования;
- пациент хочет выйти из исследования;
- у пациента обнаружено сопутствующее заболевание;
- пациент не следует указаниям исследователя;
- возникла ситуация, которая, по мнению исследователя, может угрожать целостности исследования.
- выявление каких-либо противопоказаний к процедуре на текущих этапах исследования

Перед включением в исследование пациенту (или законным представителям) будет сообщено о том, что он имеет право выйти из исследования в любое время и по любой причине, и что такое его решение никак не повлияет на его последующее лечение у его врача и в медицинском учреждении.

В случае, если пациент исключается из исследования, все данные, которые были собраны до этого момента, будут использованы в анализе результатов исследования. Последующее наблюдение пациентов, исключенных из исследования, будет проводиться в таком же объеме и режиме, которое требуется для ведения пациентов в соответствии с международными и национальными рекомендациями и протоколами.

## VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

### 16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид помощи — медицинская помощь в рамках клинической апробации; Условия — стационарно и амбулаторно, форма — плановая.

### 17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень услуг в соответствии приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 №804н "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

Койко-дни: до 14. Нахождение в отделении реанимации: минимум первые сутки после стентирования, далее при наличии показаний. Включая период амбулаторного наблюдения. Перечень может изменяться в зависимости от наличия сопутствующей патологии и характера течения основного заболевания.

<b>Медицинская помощь в расчете на 1 пациента</b>		
<b>Код</b>	<b>Наименование медицинской услуги</b>	<b>Кол-во</b>
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1
B01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	2
B01.043.003	Прием (осмотр, консультация) врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению первичный	1
B01.043.004	Прием (осмотр, консультация) врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению повторный	4
<b>Лабораторные методы исследования</b>		
B03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1
B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	2
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	2
A09.005.023	Исследование уровня глюкозы в крови	2
B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	2
A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	2

A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	1
A26.06.036	Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
<b>Инструментальные методы исследования</b>		
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	2
A04.12.005.003	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока	3
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	2
A06.12.058	Компьютерно-томографическая ангиография брахиоцефальных артерий	1
A06.12.056	Компьютерно-томографическая ангиография сосудов головного мозга	1
A06.12.004	Ангиография сонной артерии избирательная	1
<i><b>Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения</b></i>		
A16.12.026.005	Транслюминальная баллонная ангиопластика внутренней сонной артерии со стентированием	1
A04.12.004	Внутрисосудистое ультразвуковое исследование сосудистой стенки	1

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

<i>Наименование лекарственного препарата (МНН)</i>	<i>Дозировка</i>	<i>Частота приема</i>	<i>Способ введения</i>	<i>Продолжительность приема</i>
<i>Фентанил</i>	<i>0,005% раствор по 2 мл</i>	<i>1</i>	<i>Внутривенно</i>	<i>Однократно</i>
<i>Лидокаин</i>	<i>2% раствор по 5 мл x 12 амп</i>	<i>1</i>	<i>Инfiltrационно подкожно</i>	<i>Однократно</i>
<i>Ацетилсалициловая кислота</i>	<i>150 мг</i>	<i>1/день</i>	<i>Per os</i>	<i>В течение 12 мес.</i>
<i>Клопидогрел</i>	<i>75 мг</i>	<i>1/день</i>	<i>Per os</i>	<i>В течение 12 мес.</i>
<i>Симвастатин</i>	<i>20 мг</i>	<i>1/день</i>	<i>Per os</i>	<i>В течение 12 мес.</i>

*наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;*

<i>Наименование вида лечебного питания</i>	<i>Частота приема</i>
<i>Основной вариант стандартной диеты</i>	<i>6</i>

*перечень используемых биологических материалов;*

*наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:*

<i>Наименование вида медицинского изделия</i>	<i>Количество</i>
<i>Ультразвуковой диагностический катетер (УЗ-датчик)</i>	<i>1</i>
<i>Салазки для моторизированной протяжки УЗ-катетера</i>	<i>1</i>
<i>Ультразвуковая консоль (УЗ-аппарат)</i>	<i>1</i>
<i>Система внутрисосудистой церебральной защиты</i>	<i>1</i>
<i>Стент саморасширяющийся каротидный</i>	<i>1</i>
<i>Баллон для преддилатации/постдилатации</i>	<i>2</i>

Проводниковый катетер/интродьюсер-шаттл	1
Индефлятор	1
Интродьюсер	1
Проводник ангиографический	1

## VII. Оценка эффективности

### 19. Перечень показателей эффективности.

Отсутствие ишемического ОНМК в бассейне пораженной артерии за период наблюдения, либо отсутствие достоверной разницы в частоте развития ОНМК в обеих группах

Отсутствие признаков протрузии по результатам контрольного ВСУЗИ после эндоваскулярной коррекции в сочетании с отсутствием ОНМК или отсутствием достоверной разницы в частоте ОНМК по сравнению с группой пациентов, не имевших протрузии исходно.

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Нет.

### 21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа параметров эффективности.

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Анализ эффективности будет проводиться через 90 дней после хирургического лечения.

## VIII. Статистика

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

Переменные будут выражаться как среднее  $\pm$  стандартное отклонение и сравниваться с помощью Т-теста, если их распределение существенно не отклоняется от нормального распределения (будет проводиться проверка с помощью теста Колмогорова-Смирнова). Если будет обнаружено значительное отклонение от нормального распределения, непрерывные переменные будут выражаться как медиана с указанием межквартильных интервалов и сравниваться с помощью непараметрических критериев (тесты Манна-Уитни и точный критерий Фишера). Категориальные переменные будут выражаться в процентах и

абсолютных значениях. Средневзвешенные проценты будут предоставлять средние значения параметров, представляемых в процентах. Двустороннее  $p < 0,05$  будет обозначать статистически достоверное различие (доверительный интервал 0,95). Анализ будет проводиться с использованием программного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

**23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования.**

Планируется включение 200 пациентов. Данная клиническая апробация проводится с целью улучшения результатов лечения пациентов с гемодинамически значимыми атеросклеротическими поражениями сонных артерий методом эндоваскулярной ангиопластики и стентирования под внутрисосудистым ультразвуковым контролем, а также для первичной или вторичной профилактики нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу. По результатам данной апробации будет рассчитан объем необходимой выборки для последующих исследований.

В 2018 году планируется провести процедуры у 200 пациентов с оценкой эффективности на госпитальном и амбулаторном этапах, в соответствии с графиком визитов.

## **IX. Объем финансовых затрат**

**24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.**

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт и электронных регистров, работа по дополнительному времени обследования и анкетирования пациентов,

включая телефонные контакты, для сбора и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др., затрат на предоперационное обследование пациента и подготовку к хирургическому лечению, стоимости оперативного вмешательства, анестезиологического обеспечения, медикаментов и расходных материалов, затрат на заработную плату сотрудников, непосредственно принимающих участие в лечении пациента и также оплату труда сотрудников общеклинического персонала и административно-управленческого аппарата.

**25. Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.**

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента 482, 10 тыс.руб.

Наименование расходов	Сумма (тыс.руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	100,764
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	335,880
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	Нет
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, транспорт, связь, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	45,460
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	22,960
<b>ИТОГО:</b>	482,104



В протокол будет включено 200 пациентов.

Общая стоимость протокола за 2018г. – 96 420, 800 тыс. руб.

Директор

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр»

Министерства здравоохранения

Российской Федерации, д.м.н., профессор



И.Г. Цикитин

## Индивидуальная регистрационная карта

Протокола «Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования при стентировании внутренних сонных артерий для выявления протрузии атеросклеротической бляшки через стент».

1. Идентификационный номер

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

### Этап 1 (госпитальный)

2. Ф.И.О. \_\_\_\_\_

3. Дата рождения \_\_\_\_\_

4. Пол \_\_\_\_\_

5. Рост \_\_\_\_\_

6. Вес \_\_\_\_\_

7. Диагноз \_\_\_\_\_

8. Время поступления пациента в стационар \_\_\_\_\_

9. Получаемая терапия \_\_\_\_\_

Препарат	Доза

10. Время доставки пациента в рентгеноперационную \_\_\_\_\_

11. Неврологический статус по шкале NIHSS \_\_\_\_\_

12. Неврологический статус по шкале mRs \_\_\_\_\_

13. Функциональный класс сердечной недостаточности

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

14. Наличие в анамнезе инфаркта миокарда

наличие стабильной стенокардии и ее функциональный класс

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

15. Наличие артериальной гипертензии

16. Наличие дислипидемии , ОХС \_\_\_\_\_, ЛПНП \_\_\_\_\_, ЛПВП \_\_\_\_\_, ТГ \_\_\_\_\_

17. Наличие сахарного диабета  - тип 1,  - тип 2, длительность \_\_\_\_\_

18. Курение , стаж \_\_\_\_\_

19. Результаты МРТ головного мозга

\_\_\_\_\_

20. Результат МСКТ-ангиографии

\_\_\_\_\_

21. Результаты УЗДС брахиоцефальных артерий

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

22. Результаты коагулограммы

---

23. Выбранная тактика лечения: \_\_\_\_\_

24. Модель/модели использованного(ых) стентов и их размер

---

25. Результаты ВСУЗИ:

• До стентирования: \_\_\_\_\_

• После стентирования \_\_\_\_\_

26. Возникшие осложнения, связанные с процедурой на госпитальном этапе: \_\_\_\_\_

27. Подробный протокол операции:

---

---

---

28. Неврологический статус после стентирования (NIHSS и mRs)

### Этап 2 (оценка отдаленных результатов)

30-й день после операции:

Неврологический статус по шкале NIHSS

---

---

Неврологический статус по шкале mRs

---

---

---

Результаты инструментальных методов исследования:

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

Я, Никитин Игорь Геннадиевич, директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Применение внутрисосудистого ультразвукового исследования при стентировании внутренних сонных артерий для выявления протрузии атеросклеротической бляшки через стент» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор  
ФГАУ «Лечебно-реабилитационный  
центр» Минздрава России  
д.м.н., профессор



«28» ноября 2017 года.