

**Заявление**  
о рассмотрении протокола клинической апробации

<b>1.</b>	<b>Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации</b>	Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
<b>2.</b>	<b>Адрес места нахождения организации</b>	125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3.
<b>3.</b>	<b>Контактные телефоны и адреса организации</b>	8 499 193 40 80 8 499 190 34 21 8 495 730 98 89 info@med-rf.ru
<b>4.</b>	<b>Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации</b>	Эндоваскулярные вмешательства на различных сосудистых бассейнах с использованием диоксида углерода (CO <sub>2</sub> ) в качестве альтернативы рентгеноконтрастным веществам
<b>5.</b>	<b>Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации</b>	Всего 300 чел., в т.ч.: 2020 г. - 100 чел. 2021 г. – 200 чел.

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»

**Руководитель организации:**

**Директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор**

**И.Г. Никитин**



ПОДПИСЬ

« 18 » февраля 2019 г.

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 «Эндоваскулярные вмешательства на различных сосудистых бассейнах с использованием диоксида углерода (CO<sub>2</sub>) в качестве альтернативы рентгеноконтрастным веществам» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

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



Никитин И.Г.

«28» февраль 2019 года.

## Протокол клинической апробации метода лечения

Идентификационный № 2019-41-7

Дата \_\_\_\_\_

### I. Паспортная часть

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

«Эндоваскулярные вмешательства на различных сосудистых бассейнах с использованием диоксида углерода (CO<sub>2</sub>) в качестве альтернативы рентгеноконтрастным веществам»

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

Федеральное государственное автономное учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**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**

### **4. Аннотация метода.**

Со времени внедрения ангиографических методов диагностики и лечения медицина находится в постоянном поиске идеального контрастного вещества. Данное вещество должно не только обеспечивать хорошую визуализацию сосудистого русла, но и, что более важно, быть максимально безопасным для пациента. С самых первых шагов такой специальности как ангиография для внутрисосудистого контрастирования использовались йод-содержащие рентгенконтрастные вещества (РКВ). Их формула постоянно совершенствовалась и в итоге за несколько десятилетий современной науке удалось создать относительно безопасные йод-содержащие РКВ, обеспечивающие достойный уровень визуализации. Однако полностью решить проблему таких осложнений введения йод-содержащих РКВ, таких как контраст-индуцированная нефропатия (КИН) и аллергические реакции, современной науке так и не удалось.

В своё время в качестве нового РКВ был предложен диоксид углерода (углекислый газ или CO<sub>2</sub>). Использование газообразного CO<sub>2</sub> в качестве РКВ при эндоваскулярных диагностических и лечебных вмешательствах кардинально отличается от использования жидких йод-содержащих РКВ. Существует ряд ограничений по области применения CO<sub>2</sub> и уровню визуализации. Однако главным преимуществом перед йод-содержащими РКВ является возможность применения CO<sub>2</sub> у пациентов с аллергией на йод-содержащие препараты и высоким риском развития КИН.

Целью данной клинической апробации является оценка эффективности и безопасности эндоваскулярных вмешательств при использовании в качестве РКВ газ CO<sub>2</sub>.

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

Использование эндоваскулярных методов диагностики и лечения с использованием йод-содержащих РКВ значительно ограничено у определённой группы пациентов – с аллергией на йод-содержащие препараты и высоким риском развития КИН. Зачастую эти пациенты вынуждены получать консервативную медикаментозную терапию, вместо необходимого эффективного высокотехнологичного эндоваскулярного лечения из-за наличия вышеописанных противопоказаний. Также введение йод-содержащих РКВ пациентам с низким или умеренным риском развития КИН может в той или иной степени приводить к поражению почечной ткани, связанное в большим объёмом вмешательства и, как следствие, введения большого объёма РКВ. В итоге, всё это приводит к снижению



качества и продолжительности жизни данной группы пациентов, что влечет за собой дополнительные экономические расходы, связанные с тратами системы здравоохранения на дополнительное лечение и ранней утратой работоспособности трудоспособной группы населения. Использование в качестве РКВ газа CO<sub>2</sub> позволит оказывать эффективную медицинскую помощь населению, снижая риски развития осложнений, связанные с введением йод-содержащих РКВ. Что в свою очередь благоприятно скажется на качестве и продолжительности жизни населения и эффективности труда.

Стоит также отметить, что стоимость газа CO<sub>2</sub> существенно ниже стоимости соответствующего объёма современных йод-содержащих РКВ. Повсеместное внедрение газа CO<sub>2</sub> в ангиографическую практику позволит снизить стоимость вмешательства и, как следствие, итоговую стоимость лечения.

Углекислый газ – инертный газ, не являющийся лекарственным веществом. Поставляется в баллоне в составе специального инжектора для ангиографии. Закупаться не будет. Запаса баллона с углекислым газом достаточно для 800-1000 исследования (в среднем год интенсивной работы). Баллон с углекислым газом будет пополняться в рамках технического обслуживания инжектора.

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

В качестве РКВ газ CO<sub>2</sub> может использоваться как при диагностических, так и при лечебных эндоваскулярных вмешательствах. Ограничением его применения по сосудистым бассейнам является уровень артериального русла ниже диафрагмы (аорта, висцеральные артерии, артерии нижних конечностей). В венозном бассейне газ CO<sub>2</sub> может применяться повсеместно. Самыми распространёнными эндоваскулярными вмешательствами, с использованием газа CO<sub>2</sub> являются следующие – весь спектр диагностических и лечебных вмешательств на артериях нижних конечностях (включая подвздошные артерии), вмешательства на артериях внутренних органов (почечных, мезентериальных), выполнение флебографии, любого вида, установка и удаление кава-фильтров, выявление источника кровотечения, порталная флебография и вмешательства на порталной системе печени, эндоваскулярное лечение аневризмы брюшной аорты, визуализация мальформаций различных сосудистых бассейнов, различные виды эмболизаций в артериальном бассейне нижних конечностей и внутренних органов.

Способность газа CO<sub>2</sub> выступать в качестве РКВ было распознано несколько десятилетий назад. Его доступность, низкая цена, низкая токсичность и способность быстро выводиться из организма сделали его РКВ выбора при множестве несосудистых визуализирующих процедурах, таких как цистернографии, периотенографии и двойном контрастировании желудочно-кишечного тракта. Безопасность газа CO<sub>2</sub> по сравнению с другими газами связана с повышенной способностью CO<sub>2</sub> растворяться в тканях организма,

существенно снижая риски развития такого побочного явления как нежелательная газовая эмболия.

Пионером внедрения использования газа CO<sub>2</sub> в качестве РКВ при ангиографических процедурах является Irvin F. Hawkins. Как это часто бывает в науке, он обратил своё внимание на применения данного газа в результате ошибки – при случайном введении воздуха в брыжеечную артерию (к счастью без серьезных последствий для пациента). Дальнейшие эксперименты с внутрисосудистым введением газа CO<sub>2</sub> показали эффективность и безопасность метода, что положило начало развитию нового направления в медицине.

В настоящее время использование газа CO<sub>2</sub> возможно не только в группе пациентов, которым введение йод-содержащего РКВ ограничено противопоказаниями, но и в группе тех пациентов, которым лечащий врач хочет избежать негативного влияния йод-содержащих РКВ. Также использование газа CO<sub>2</sub> в качестве РКВ имеет определённые преимущества в визуализации по сравнению с йод-содержащими РКВ с ввиду более низкой вязкости и сверхвысокой текучести.

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

К осложнениям использования в качестве РКВ газа CO<sub>2</sub> при ангиографических диагностических и лечебных процедурах следует отнести следующие группы рисков – непосредственно связанные с введением газа в сосудистое русло, связанные с местом доступа и связанные с проведением конкретных вмешательств на определённом сосудистом бассейне.

К осложнениям, связанным непосредственно с введением газа в сосудистое русло, можно отнести следующие:

- Дискомфорт в животе – 27%
- Тошнота/рвота – 12%
- Парестезии – 6%
- Временная локальная слабость в конечностях – 3%
- Тенезмы – 7%
- Воздушная эмболия – 0,1%
- Газовый блок аорты – 0,5%
- Кардиальный и пульмонарный газовый блок – 0,1%
- Тромбоэмболия, атероэмболия – 2%
- Спинальная ишемия – 0,7%
- Нейротоксичность – 1%

Осложнения связанные с местом пункции:



- Гематома места пункции, забрюшинная гематома – менее 1%
- Ложная аневризма – менее 1%
- Кровотечение – менее 1%
- АВ-фистула – менее 1 %
- Тромбоэмболия, атероэмболия – менее 1 %
- Диссекция – менее 1%
- Перфорация – менее 1%
- Острая ишемия – менее 1%

Осложнения, связанные с видом вмешательства, существенно варьируются в зависимости от вида вмешательства и сосудистого бассейна. Основными и самыми значимыми являются – смерть, инфаркт миокарда, инсульт, кровотечения, тромбо- и атероэмболия, диссекция сосуда, тромбоз, перфорация.

**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. Brooks B. Intra-arterial injection of sodium iodid: preliminary report. JAMA 1924;82:1016-9.
2. Barrera F, Durant T, Lynch P, Oppenheimer M, Stauffer H, Stewart G 3rd. In vivo visualization of intracardiac structures with gaseous carbon dioxide; cardiovascular-respiratory effect and associated changes in blood chemistry. Am J Physiol 1956;186:325-34.
3. Hawkins I. Carbon dioxide digital subtraction arteriography. AJR Am J Roentgenol 1982;139:19-24.
4. Rundback JH, Nahl D, Yoo V. Contrast-induced nephropathy. J Vasc Surg 2011;54:575-9.
5. Hawkins I, Caridi J. Carbon dioxide (CO<sub>2</sub>) digital subtraction angiography: 26-year experience at the University of Florida. Eur Radiol 1998;8:391-402.
6. Huang SG, Woo K, Moos JM, Han S, Lew WK, Chao A, et al. A prospective study of carbon dioxide digital subtraction versus standard contrast arteriography in the detection of endoleaks in endovascular abdominal aortic aneurysm repairs. Ann Vasc Surg 2013;27:38-44.
7. Caridi JG, Cho KJ, Fauria C, Eghbalieh N. Carbon dioxide digital subtraction angiography (CO<sub>2</sub> DSA): a comprehensive user guide for all operators. Vasc Dis Manag 2014;11:E221-56.
8. Sueyoshi E, Nagayama H, Sakamoto I, Uetani M. Carbon dioxide digital subtraction angiography as an option for detection of endoleaks in endovascular abdominal aortic aneurysm repair procedure. J Vasc Surg 2015;61:298-303.
9. Criado E, Upchurch GR Jr, Young K, Rectenwald JE, Coleman DM, Eliason JL, et al.

Endovascular aortic aneurysm repair with carbon dioxide-guided angiography in patients with renal insufficiency. *J VascSurg* 2012;55:1570-5.

10. Martin-Gonzalez T, Pinçon C, Maurel B, Hertault A, Sobocinski J, Spear R, et al. Renal outcomes following fenestrated and branched endografting. *Eur J VascEndovascSurg* 2015; 50:420-30.

11. Boyle JR. Acute kidney injury predicts mortality after endovascular aortic repair. *Eur J VascEndovascSurg* 2015;50:431.

12. Prasad A. CO<sub>2</sub> angiography for peripheral arterial imaging: the good, bad, and ugly. *Catheter CardiovascInterv* 2015;85:878-9.

13. Cho KJ. Carbon dioxide angiography: scientific principles and practice. *Vasc Specialist Int* 2015;31:67-80.

14. Cho K, Hawkins IF. Carbon dioxide angiography: principles, techniques, and practices. Boca Raton, FL: CRC Press; 2007.

15. Krauss B, Hess DR. Capnography for procedural sedation and analgesia in the emergency department. *Ann EmergMed* 2007;50:172-81.

16. Cho KJ, Hawkins IF. Discontinuation of the plastic bag delivery system for carbon dioxide angiography will increase radiocontrast nephropathy and life-threatening complications. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W940-1.

17. Hawkins I Jr, Caridi J, Kerns S. Plastic bag delivery system for hand injection of carbon dioxide. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:1487-9.

18. Caridi JG. Vascular imaging with carbon dioxide: confidence in a safe, efficacious, user-friendly system. *SeminInterventRadiol* 2015;32:339-42.

19. Abdulghaffar W, Elganayni F, Saleh HA, Abou-Issa AH, Abouelcibaa O. Role of carbon dioxide angiography in management of below knee arterial lesions. *Egypt J RadiolNucl Med* 2012;43:549-54.

20. Bees NR, Beese RC, Belli AM, Buckenham TM. Carbon dioxide angiography of the lower limbs: initial experience with an automated carbon dioxide injector. *ClinRadiol* 1999;54:833-8.

21. Palena LM, Diaz-Sandoval LJ, Candeo A, Brigato C, Sultato E, Manzi M. Automated carbon dioxide angiography for the evaluation and endovascular treatment of diabetic patients with critical limb ischemia. *J EndovascTher* 2016;23:40-8.

22. Scalise F, Novelli E, Auguadro C, Casali V, Manfredi M, Zannoli R. Automated carbon dioxide digital angiography for lower-limb arterial disease evaluation: safety assessment and comparison with standard iodinated contrast media angiography. *J Invasive Cardiol* 2015;27:20-6.

23. Micari A, Sbarzaglia P, Meeks M, Liso A, Riina M, Lunetto ML, et al. New imaging modalities in peripheral interventions. *Eur Heart J Suppl* 2015;17:A18-22.

24. Moos JM, Ham SW, Han SM, Lew WK, Hua HT, Hood DB, et al. Safety of carbon dioxide digital subtraction angiography. *Arch Surg* 2011;146:1428-32.



25. Caridi JG, Hawkins IF Jr. CO<sub>2</sub> digital subtraction angiography: potential complications and their prevention. *J VascIntervRadiol* 1997;8:383-91.
26. Rundback JH, Shah PM, Wong J, Babu SC, Rozenblit G, Poplasky MR. Livedoreticularis, rhabdomyolysis, massive intestinal infarction, and death after carbon dioxide arteriography. *J VascSurg* 1997;26:337-40.
27. Mizuno A, Nishi Y, Niwa K. Total bowel ischemia after carbondioxide angiography in a patient with inferior mesenteric artery occlusion. *CardiovasIntervTher* 2013;29:243-6.
28. Black CM, Lang EV, Kusnick CA, Siebes M, Barnhart W, Berbaum KS, et al. 1996 AUR Memorial Award. Densitometric analysis of eccentric vascular stenoses: comparison of CO<sub>2</sub> and iodinated contrast media. *AcadRadiol* 1996;3:985-93.
29. Oliva VL, Denbow N, Thérasse É, Common AA, Harel C, Giroux MF, et al. Digital subtraction angiography of the abdominal aorta and lower extremities: carbon dioxide versus iodinated contrast material. *J VascIntervRadiol* 1999;10:723-31.
30. Rolland Y, Duvauferrier R, Lucas A, Gourlay C, Morcet N, Rambeau M, et al. Lower limb angiography: a prospective study comparing carbon dioxide with iodinated contrast material in 30 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:333-7.
31. Giordano A, Messina S, Polimeno M, Corcione N, Ferraro P, Biondi-Zoccai G, et al. Peripheral diagnostic and interventional procedures using an automated injection system for carbon dioxide (CO<sub>2</sub>): case series and learning curve. *HeartLung Vessel* 2015;7:18-26.
32. Caridi JG, Stavropoulos SW, Hawkins IF. CO<sub>2</sub> digital subtraction angiography for renal artery angioplasty in high-risk patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173:1551-6.
33. Das CJ, Neyaz Z, Thapa P, Sharma S, Vashist S. Fibromuscular dysplasia of the renal arteries: a radiological review. *IntUrolNephrol* 2007;39:233-8. 636 Sharafuddin and Marjan *Journal of Vascular Surgery* August 2017
34. Hawkins IF, Cho KJ, Caridi JG. Carbon dioxide in angiography to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *RadiolClin North Am* 2009;47:813-25.
35. Back MR, Caridi JG, Hawkins IF Jr, Seeger JM. Angiography with carbon dioxide (CO<sub>2</sub>). *SurgClin North Am* 1998;78:575-91.
36. Hawkins IF, Caridi JG, Wiechmann BN, Kerns SR. Carbondioxide (CO<sub>2</sub>), digital subtraction angiography in traumapatients. *SeminIntervRadiol* 1997;14:175-80.
37. Hawkins I Jr, Caridi J. Fine-needle transjugular intrahepatic portosystemic shunt procedure with CO<sub>2</sub>. *AJR Am JRoentgenol* 1999;173:625-9.
38. Ehrman KO, Taber TE, Gaylord GM, Brown PB, Hage JP. Comparison of diagnostic accuracy with carbon dioxide versus iodinated contrast material in the imaging of hemodialysis access fistulas. *J VascIntervRadiol* 1994;5:771-5.
39. Chao A, Major K, Kumar SR, Patel K, Trujillo I, Hood DB, et al. Carbon dioxide digital subtraction angiography assisted endovascular aortic aneurysm repair in the azotemic patient. *J*



VascSurg 2007;45:451-60.

40. Knipp BS, Escobar GA, English S, Upchurch GR Jr, Criado E. Endovascular repair of ruptured aortic aneurysms using carbon dioxide contrast angiography. *Ann VascSurg* 2010; 24:845-50.
41. Ahmad W, Gawenda M, Brunkwall S, Shahverdyan R, Brunkwall JS. Endovascular aortoiliac aneurysm repair with fenestrated stent graft and iliac side branch using image fusion without iodinated contrast medium. *Ann VascSurg* 2016;33:e5-9.
42. Teshima Y, Iwasaki N. Efficacy of CO<sub>2</sub>-DSA in embolization. *Cancer ChemotherPharmacol* 1994;33:S109-10.
43. Chang TI, Chan CY, Su SK, Wang SS, Wu IH. A novel bubble mixture method to improve dynamic images in carbon dioxide angiography. *JEndovascrTher* 2015;22:564-7.
44. McCullough PA: Contrast-induced acute kidney injury. *J Am CollCardiol*, 2008; 51: 1419–28
45. McCullough P. Outcomes of contrast-induced nephropathy: Experience in patients undergoing cardiovascular intervention. *Catheter CardiovascInterv*, 2006; 67: 335–43
46. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P et al: Meta-analysis: Effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*, 2008; 148:284–94
47. Maliborski A, Zukowski P, Nowicki G, Boguslawska R: Contrast-induced nephropathy— a review of current literature and guidelines. *MedSciMonit*, 2011; 17(7): RA199–204
5. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C: Defining acute renal failure: Physiological principles. *Intensive Care Med*, 2004; 30: 33–37
48. Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P et al: Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int*, 1999; 55: 2423–32
49. Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. *Curr Opin Pediatr*, 2011; 23: 194–200
50. Ugur M, Uluganyan M, Ekmekci A et al: Combination of hemoglobin and left ventricular ejection fraction as a new predictor of contrast induced nephropathy in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Med SciMonit*, 2014; 20: 967–73
51. Kato K, Sato N, Yamamoto T et al: Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization. *Circ J*, 2008;72: 1499–505
52. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E et al: NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and cystatin C: Are they good predictors of contrast nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine? *Int J Cardiol*, 2008; 127: 290–91
53. Shlipak MG, Ix JH, Bibbins-Domingo K et al: Biomarkers to predict recurrent cardiovascular disease: the Heart and Soul Study. *Am J Med*, 2008;121: 50–57
54. Fehr T, Rickli H: Reply to Sjostrom et al. Cystatin C and creatinine for assessment of



kidney function: Differences in pharmacokinetics – and more! Clin Nephrol, 2004; 62: 327–28

55. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis, 2002;39: S1–266

56. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI: The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. JAMA, 1996; 275: 1489–94

57. Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS, Persson PB: Contrast-induced kidney injury: Mechanisms, risk factors, and prevention. Eur Heart J, 2012; 33: 2007–15

58. Duan N, Zhao J, Li Z et al: Furosemide with saline hydration for prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: A meta-analysis of randomized controlled trials. Med Sci Monit, 2015; 21: 292–97

59. Wang N, Wei RB, Li QP et al: Renal protective effect of probucol in rats with contrast-induced nephropathy and its underlying mechanism. Med Sci Monit, 2015; 21: 2886–92

60. Briguori C, Visconti G, Rivera NV et al: Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. Circulation, 2010; 121: 2117–22

61. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R et al: Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. N Engl J Med, 2005; 352:2049–60

62. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E et al: Could neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C predict the development of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in patients with stable angina and normal serum creatinine values? Kidney Blood Press Res, 2007; 30: 408–15

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

**Сводное краткое изложение результатов доклинических и клинических исследований предлагаемого метода**

В настоящее время проведено достаточное количество исследований, целью которых являлась оценка безопасности использования газа CO<sub>2</sub> в качестве метода визуализации. Исследования показали, что введение газа CO<sub>2</sub> в качестве контрастного вещества в артериальное русло ниже проекции диафрагмы на брюшную аорту, а также повсеместно в венозное русло не приводит к развитию значимых осложнений. Физиологические эксперименты подтвердили способность газа CO<sub>2</sub> хорошо растворяться в тканях организма и покидать его, не вызывая токсического эффекта. Так же не обнаружены и эффекты нежелательной воздушной эмболии.

Одним из маркеров развития КИН, используемых в данном протоколе клинической апробации, будет являться цистатин С. По данным рандомизированного исследования (Wang M. et al.: Cystatin C in the diagnosis of contrast-induced nephropathy © MedSciMonit, 2016; 22:

2956-2961), использование цистатина С в качестве маркера развития КИН является более эффективным, чем оценка уровня креатинина крови и скорости клубочковой фильтрации, из-за большей чувствительности метода и ранней выявляемости маркера. По данным этого исследования значимый порог цистатина С определяется 0,26 мг/л (чувствительность 89,7% и специфичность 95,6%) и определяется при развитии КИН начиная с 24 часов после проведения процедуры.

### **III. Цели и задачи клинической апробации**

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

**Цель:** оценка безопасности и эффективности использования газа CO<sub>2</sub>, в качестве рентгеноконтрастного вещества, при проведении лечебных эндоваскулярных вмешательств.

**Задачи:**

1. Оценить безопасность применения методики в плане развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН)
2. Определить безопасность и эффективность методики по оценки конечных точек

**Критерии безопасности:**

Комбинированная первичная конечная точка: возникновение любых периоперационных или отсроченных осложнений или смерти, напрямую связанных с применением газа CO<sub>2</sub> в качестве контрастного вещества

**Критерии эффективности:**

Отсутствие маркера развития КИН - повышения уровня цистатина С выше уровня 0,26 мг/л через 24 часа, 48 часов, 1 месяц.

### **IV. Дизайн клинической апробации**

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

По данным клинического обзора использования газа CO<sub>2</sub> при эндоваскулярных вмешательствах в современной медицине (Current status of carbondioxide angiography, MelJ. Sharafuddin, MD, and Anna E. Marjan, MD, IowaCity, Iowa, J VascSurg 2017;66:618-37.)



методика является безопасной и эффективной. Частота развития осложнений, связанных непосредственно с введением газа в сосудистое русло составили 37%, причём практически все осложнения носили временный и доброкачественный характер. Летальных исходов и жизнеугрожающих осложнений, связанных непосредственно с использованием данного метода зарегистрировано не было.

## **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 лечения, определение маркеров КИН.

**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. Наблюдение за пациентами продолжается 1 месяцев после этапа хирургического лечения. Отбор пациентов для исследования осуществляется на амбулаторном этапе. Эндovasкулярное вмешательство (реконструктивное или окклюдизирующее) с применением в качестве РКВ газа CO<sub>2</sub> проводится в условиях стационара, сроки пребывания пациента в условиях стационара около 6 суток (зависит от специфики вмешательства). Контрольный визит осуществляется амбулаторно через 1 мес. Полученные данные будут сопоставлены с группой сравнения. Пациенты для группы сравнения будут набраны за пределами программы клинической апробации на основании анализа имеющихся проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезни).

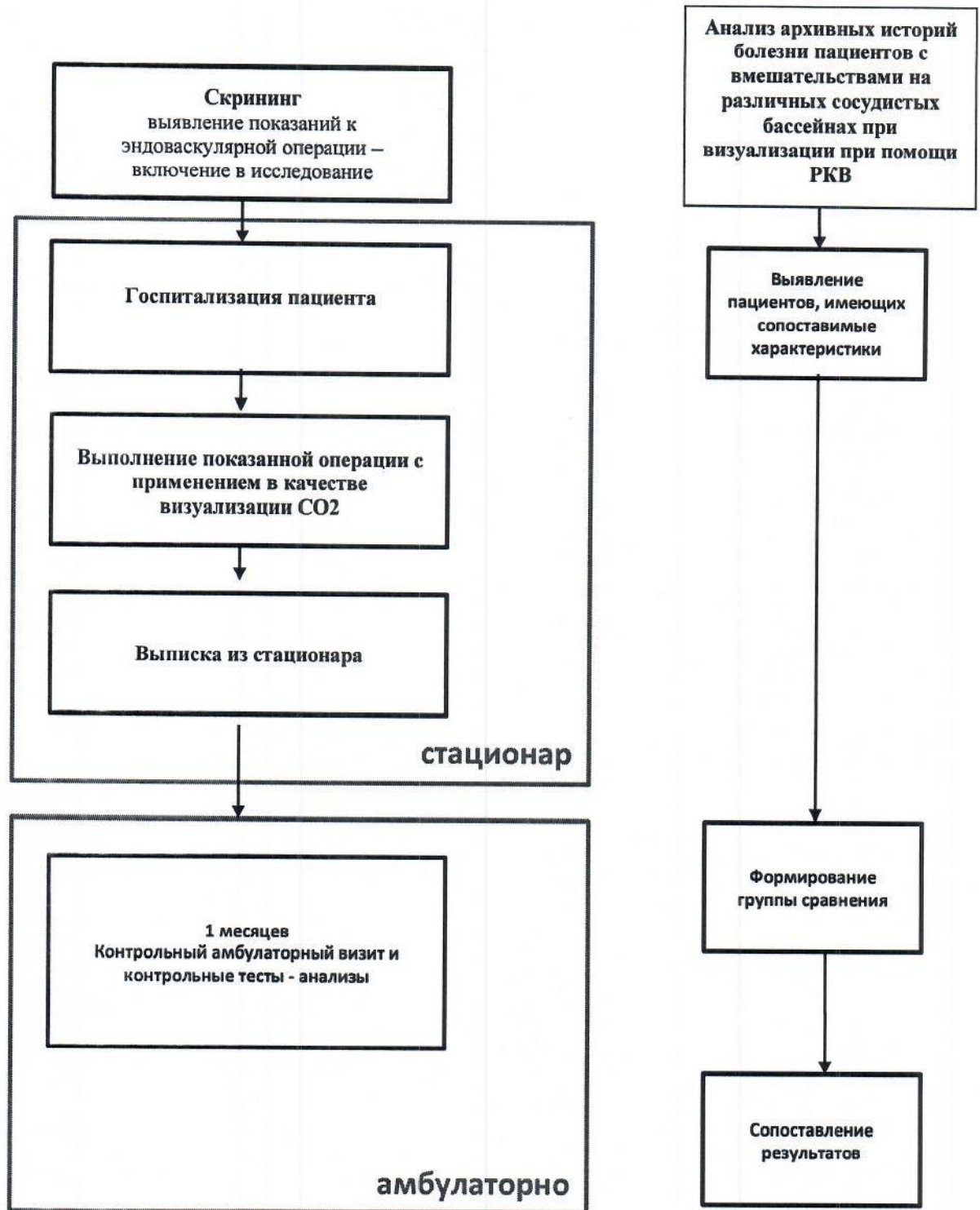


Рисунок 1. Графическое представление дизайна исследования



Таблица 1. Сводная таблица обследований пациента.

Обследования*	Скрининг -30...-3день	Эндоваскулярная операция 0 день	1 день	2 день	30 день
Визит в ЛПУ	амбулаторно	госпитализация			амбулаторно
Информированное согласие	X				
ЭКГ в покое	X		X		X
Коагулограмма	X			X	X
Липидный профиль	X			X	
Глюкоза крови	X			X	
Общий анализ крови	X			X	
Креатинин крови	X			X	
Мочевина крови	X			X	
Цистатин С в крови	X		X	X	X

**\* ПРИМЕЧАНИЯ:**

1. Объем и кратность обследования могут быть изменены и дополнены в соответствии с клиническими показаниями, но не менее указанного необходимого минимума
2. Исходные инструментальные обследования могут быть выполнены в другом ЛПУ и иметь срок давности не более 1 мес.

**Допустимые отклонения по соблюдению времени визитов:**

- ± 4 дня до выписки пациента из стационара
- ± 7 дней после выписки из стационара

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

Процедуру выполняют в условиях рентгеноперационной. Оперирующий хирург – специалист по рентгенэндоваскулярным методам диагностики и лечения.

Пациента укладывают на операционный стол в положение лежа на спине.

После местного обезболивания выполняется доступ к сосудистому руслу. Собирается и подключается замкнутый контур и аппарата для введения газа CO<sub>2</sub> в сосудистое русло. Под контролем CO<sub>2</sub>-ангиографии выполняются реваскуляризирующие (баллонная ангиопластика и стентирование) и/или эмболизирующие операции на артериальном и венозном русле ниже диафрагмы.

Вмешательства выполняются по стандартной технологии с применением общепринятых методик.

По достижению клинического эффекта процедура завершается, инструменты удаляются, 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 24 месяца. Начало клинической апробации –2020 г. Окончание –2021 год.

Наблюдение за пациентами продолжается 1 месяц.

Определение показаний к вмешательству проводят на этапе амбулаторного скрининга, включающего ряд диагностических исследований (см. таблицу 1), а также выявление основных факторов риска.

**Критерий включения в исследование – наличие показаний к эндоваскулярному вмешательству (реваскуляризирующему или окклюдизирующему) на инфраренальном отделе аорты, магистральных ветвях аорты и их ветвях, ниже проекции диафрагмы, на артериях малого таза и нижних конечностей, а также на венозном русле (нижняя полая вена, почечные вены, воротная вена и ее ветви, яичковые и яичниковые вены, подвздошно-бедренные вены и вены малого таза).**

Пациентов госпитализируют за 1-2 дня до предполагаемой даты вмешательства. При плановом течении послеоперационного периода пациентов выписывают из стационара на 3-е сутки, если не требуется иное.

После выписки пациентов обследуют и наблюдают амбулаторно, если их состояние не требует стационарного лечения. Период госпитализации рассчитан, максимально, на 6 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;
- показания к эндоваскулярному вмешательству
- результаты исследований, подтверждающие наличие сосудистой патологии
- тип выполненной эндоваскулярной операции



- протокол операции с прилагаемыми носителями информации (записи стентирования или эмболизации– флеш-карта, CD или DVD-диск)
- описание возникших осложнений, либо без таковых
- результаты контрольных обследований
- результаты контрольных визитов
- выписки из стационаров при развитии крупных нежелательных сердечно-сосудистых событий, лечение по поводу которых проводилось в других ЛПУ
- в случае смерти – результаты патологоанатомического исследования (если проводилось)

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

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

Наличие показаний к эндоваскулярной реконструктивной (баллонная ангиопластика и стентирование) или окклюдизирующей операции на инфраренальном отделе аорты, магистральных ветвях аорты и их ветвях, ниже проекции диафрагмы, на артериях малого таза и нижних конечностей, а также на венозном русле (нижняя полая вена, почечные вены, воротная вена и ее ветви, яичковые и яичниковые вены, подвздошно-бедренные вены и вены малого таза). Основной список диагнозов, включаемых в исследование – рубрики МКБ-10 I10, I15, I26, I70, I71, I72, I74, I80, I81, I82, I83, I87.

В исследование будут включены только пациенты, подписавшие информированное согласие на участие в клинической апробации.

### **14. Критерии невключения пациентов**

1. Отказ пациента от проведения исследования
2. Наличие абсолютных противопоказаний к эндоваскулярному лечению
3. Поражение артериального и венозного русла выше диафрагмы
4. Пациенты моложе 18 лет, беременные или кормящие женщины, военнослужащие, лица, страдающие психическими расстройствами.
5. Отсутствие подписанного пациентом информированного согласия на участие в протоколе клинической апробации.

### **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 с приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 №804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

Койко-дни: до 6. Нахождение в отделении реанимации: при наличии показаний. Перечень может изменяться в зависимости от наличия сопутствующей патологии и характера течения основного заболевания



Медицинская помощь, оказываемая в рамках настоящего протокола клинической апробации, в расчете на 1 пациента			
Код	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
V01.043.003	Прием (осмотр, консультация) врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению первичный	1	1
V01.043.004	Прием (осмотр, консультация) врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению повторный	1	1
V01.043.006	Ежедневный осмотр врачом по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	4
V02.003.001	Процедуры сестринского ухода за пациентом, находящимся в отделении интенсивной терапии и реанимации	1	1
V01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	0,2	1
V01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	0,1	1
V01.043.001	Прием (осмотр, консультация) врача - сердечно-сосудистого хирурга первичный	0,2	1
V01.043.002	Прием (осмотр, консультация) врача - сердечно-сосудистого хирурга повторный	0,1	1
V01.047.001	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	0,3	1
V01.052.001	Осмотр (консультация) врача ультразвуковой диагностики	0,5	1
V01.053.001	Прием (осмотр, консультация) врача-уролога первичный	0,2	1
V01.056.002	Прием (осмотр, консультация) врача функциональной диагностики первичный	0,4	1
V01.058.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндокринолога первичный	0,3	1
V01.059.001	Прием (осмотр, консультация) врача-эндоскописта первичный	0,2	1
V01.001.001	Прием (осмотр, консультация) врача-акушера-гинеколога	0,2	1

	первичный		
<b>Лабораторные методы исследования</b>			
V03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	1	2
V03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1	2
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	1	3
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	1	3
A09.05.230	Исследование уровня цистатина С в крови	1	4
A09.005.023	Исследование уровня глюкозы в крови	0,5	2
V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1	1
A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	1	1
V03.016.011	Исследование кислотно-основного состояния и газов крови	1	1
A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	1	1
A26.06.036	Определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови	1	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Humanimmunodeficiencyvirus HIV 1) в крови	1	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Humanimmunodeficiencyvirus HIV 2) в крови	1	1
A12.05.005	Определение основных групп по системе АВ0	1	1
A12.05.006	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	1	1
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	0,1	1
A12.05.016.002	Тромбоэластография	0,3	1
A12.05.017	Исследование агрегации тромбоцитов	0,1	1
<b>Инструментальные методы исследования</b>			
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	1	3
A05.10.004	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
A04.12.005.003	Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока	0,05	1
A06.03.036.002	Компьютерная томография нижней конечности с внутривенным болюсным контрастированием	0,3	1



A06.20.002.003	Компьютерная томография органов малого таза у женщин с контрастированием	0,2	1
A06.21.003.002	Спиральная компьютерная томография органов таза у мужчин с внутривенным болюсным контрастированием	0,2	1
A06.28.009.001	Компьютерная томография почек и верхних мочевыводящих путей с внутривенным болюсным контрастированием	0,1	1
A06.30.005.003	Компьютерная томография органов брюшной полости с внутривенным болюсным контрастированием	0,3	1
A06.30.005.005	Компьютерная томография органов брюшной полости с двойным контрастированием	0,1	1
A05.23.009	Магнитно-резонансная томография головного мозга	0,05	1
A03.16.003	Эзофагогастроскопия	0,1	1
A03.18.001	Колоноскопия	0,05	1
A04.10.002	Эхокардиография	0,05	1
A04.10.002.001	Эхокардиография чреспищеводная	0,05	1
A05.10.008	Холтеровское мониторирование сердечного ритма	0,05	1
A04.12.006.001	Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	0,2	1
<b><i>Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения</i></b>			
A16.12.026.003	Баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии	0,4	1
A16.12.028.001	Механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием поверхностной бедренной артерии	0,4	1
A16.12.028.002	Механическая реканализация, баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени	0,3	1
A16.12.026.004	Баллонная ангиопластика со стентированием подколенной артерии и магистральных артерий голени	0,3	1
A16.12.028.006	Стентирование артерий нижних конечностей	0,5	1
A16.12.026.023	Транслуминальная баллонная ангиопластика брюшного отдела аорты со стентированием	0,05	1
A16.12.028.008	Стентирование висцеральных артерий	0,05	1
A16.12.028.009	Стентирование почечных артерий	0,1	1
A16.12.028.014	Стентирование системных вен	0,1	1
A16.12.027	Установка венозного фильтра	0,05	1

A16.12.034.001	Эмболизация артерио-венозных свищей	0,01	1
A16.12.051.001	Эндоваскулярная эмболизация сосудов с помощью адгезивных агентов	0,2	1
A16.12.051.002	Эндоваскулярная эмболизация сосудов микроэмболами	0,2	1
A16.12.051.006	Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях печени и желчевыводящих путей	0,05	1
A16.12.051.010	Эндоваскулярная эмболизация сосудов при новообразованиях матки	0,05	1
A16.12.051.021	Селективная и суперселективная эмболизация почечных сосудов	0,05	1
A16.12.053.001	Эндоваскулярная окклюзия сосудов артерио-венозной мальформации	0,05	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), АТХ</i>	<i>Дозировка</i>	<i>Частота приема</i>	<i>Способ введения</i>	<i>Продолжительность приема</i>	<i>Цель назначения</i>
<i>Лидокаин N01BB02</i>	<i>2% раствор 5 мл</i>	<i>1</i>	<i>Инфильтрационно подкожно</i>	<i>Однократно</i>	<i>Местные анестетики</i>
<i>Прокаин N01BA02</i>	<i>0,5% раствор 40 мл</i>	<i>1</i>	<i>Инфильтрационно подкожно</i>	<i>Однократно</i>	<i>Местные анестетики</i>
<i>Ацетилсалициловая кислота B01AC06</i>	<i>150 мг</i>	<i>1/день</i>	<i>Peros</i>	<i>В течение 1 мес.</i>	<i>Ингибиторы агрегации тромбоцитов</i>
<i>Клопидогрел B01AC04</i>	<i>75 мг</i>	<i>1/день</i>	<i>Peros</i>	<i>В течение 1 мес.</i>	<i>Ингибиторы агрегации тромбоцитов</i>
<i>Симвастатин C10AA01</i>	<i>20 мг</i>	<i>1/день</i>	<i>Peros</i>	<i>В течение 1 мес.</i>	<i>Гиполипидемическое средство</i>
<i>Эноксапарин натрия B01AB05</i>	<i>1,5 мг/кг массы тела</i>	<i>1/день</i>	<i>Подкожно</i>	<i>В течение 1 мес.</i>	<i>Антикоагулянты</i>
<i>Дабигатрана этексилат</i>	<i>110 мг</i>	<i>2/день</i>	<i>Peros</i>	<i>В течение 1 мес.</i>	<i>Прямые ингибитор</i>



<i>B01AE07</i>					<i>тромбина</i>
<i>Ривароксабан</i> <i>B01AF01</i>	<i>20 мг</i>	<i>2/день</i>	<i>Peros</i>	<i>В течение 1 мес.</i>	<i>Прямые ингибитора фактора Ха</i>

Помимо указанного перечня допускается использование других необходимых пациенту препаратов, в том числе для лечения сопутствующей патологии (бета-адреноблокаторы, периферические вазодилататоры, антигипертензивные препараты и др.) в соответствии с общепринятыми дозировками и схемами приема.

**Перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке**

<b>Наименование вида медицинского изделия</b>	<b>Усредненный показатель частоты предоставления</b>	<b>Среднее количество</b>
Стент баллонорасширяемый периферический	0,3	1
Стент саморасширяемый периферический	0,3	2
Баллон периферический для ангиопластики	1	2
Графт-стент периферический	0,1	1
Стент-графт аортальный	0,1	1
Спирали эмболизационные периферические	0,1	5
Неадгизивный жидкий ДМСО-растворимый имплант	0,1	3
Сферические и несферические эмболизирующие частицы	0,1	2
Диагностический проводник	1	1,2
Диагностический катетер	1	2,3
Коронарный проводник 0,014"	1	2,1
У-адаптер	2	1,2
Игла пункционная	1	1
Интродьюсер	1	1,1
Катетер для периферических вен	1	1,5
Удлинитель проводникового катетера	0,2	1
Микрокатетер	0,03	1
Катетер	0,01	1
Шприц-манометр	1	2
Линия высокого давления	1	1
Емкость-контейнер для сбора остроконечного инструментария	0,1	1
Электрод для ЭКГ одноразовый	1	7
Повязка самофиксирующаяся	1	1

Игла для инъекции	2	5
Шприц одноразовый	2	10
Заглушка инфузионная	1	3
Лезвие одноразовое	2	1
Желудочный зонд	0,01	1
Перчатки стерильные гипоаллергенные	2	6
Перчатки нестерильные	2	6
Стерилианты, дезинфектанты, моющие средства	2	1
Комплект белья БХ стерильный (пеленка впитывающая)	2	2
Комплект белья БХ стерильный (простыня стандартная)	2	1
Комплект белья для ангиографии	2	1
Халат хирургический стерильный	2	3
Головной убор нестерильный	2	5
Бахилы нетканые (пары)	2	5
Маска 3-х слойная одноразовая	2	5

#### **Виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания**

<b>Наименование вида лечебного питания</b>	<b>Усредненный показатель частоты предоставления</b>	<b>Количество</b>
Основной вариант стандартной диеты	1	6

#### **Перечень используемых биологических материалов:**

Применение в рамках Протокола не планируется.

#### **VII. Оценка эффективности**

##### **19. Перечень показателей эффективности.**

Основным критерием эффективности является свобода от каких-либо крупных нежелательных событий и иных хирургических осложнений за период госпитализации и через 1 мес. Ожидается высокий критерий эффективности - более 95%.

##### **20. Перечень критериев дополнительной ценности.**

Дополнительным критерием ценности исследования является отсутствие признаков развития КИН. Критерием эффективности является повышения уровня цистатина С более не 0,26 мг/л



через 24-48 часов после вмешательства, а также через месяц по сравнению с контрольной группой. Ожидаемый критерий эффективности высокий – более 95%. Особую ценность представляет возможность сопоставления основного критерия эффективности (свобода от значимых сердечно-сосудистых событий) и дополнительного критерия (отсутствие повышения уровня цистатина С).

#### **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 24-48 часов и 1 месяц 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 (StatSoftInc., 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.**

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 80% в группе вмешательства и 60% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор [www.sealdenvelope.com](http://www.sealdenvelope.com)

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

По результатам расчета, в каждую группу необходимо включить 260 пациентов для выявления запланированного размера эффекта (всего 560 пациентов). В случае, если учитывать потенциальное выбывание пациентов, размер выборки должен быть увеличен на 20% в каждой из групп: 300 пациентов в каждой группе (всего 600 пациента). При этом контрольная группа будет проанализирована за пределами программы клинической апробации.

По данной программе клинической апробации планируется включение 300 пациентов. Данная клиническая апробация проводится для оценки эффективности и безопасности применения газа CO<sub>2</sub> в качестве РКВ при эндоваскулярных вмешательствах. По результатам данной апробации будет рассчитан объем необходимой выборки для последующих исследований.

В 2020 году планируется провести процедуры у 100 пациентов с оценкой эффективности на госпитальном и амбулаторном этапах, в соответствии с графиком визитов.

В 2021 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 568,9тыс. 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	80,0
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	417,9
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	26,0
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)	45,0
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного	25,3

участия в реализации протокола клинической апробации	
<b>ИТОГО:</b>	<b>568,9</b>

В протокол будет включено 300 пациентов.

2020г. – 100 пациентов, стоимость 56 890,0 тыс.руб.

2021г. – 200 пациентов, стоимость 113 780,0 тыс. руб.

Общая стоимость протокола за 2020-2021 г.г.–170 670,0 тыс.руб.

Директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,  
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Никитин



\_\_\_\_\_ подпись

« 28 » февраля 2019 г.



## Индивидуальная регистрационная карта

Протокола «Эндоваскулярные вмешательства на различных сосудистых бассейнах с использованием диоксида углерода (CO<sub>2</sub>) в качестве альтернативы рентгенконтрастным веществам».

1. Идентификационный номер

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

### Этап 1 (госпитальный)

2. Ф.И.О. \_\_\_\_\_

3. Дата рождения \_\_\_\_\_

4. Пол \_\_\_\_\_

5. Диагноз \_\_\_\_\_

6. Показания к эндоваскулярному вмешательству \_\_\_\_\_

7. Результаты исследования, подтверждающих наличие сосудистой патологии \_\_\_\_\_

8. Тип выполненной эндоваскулярной операции \_\_\_\_\_

9. Протокол операции прилагается - , цифровые носители с операцией прилагаются - .

10. Описание возникших осложнений \_\_\_\_\_

11. Результаты контрольных исследований \_\_\_\_\_

12. Уровень цистатина С крови \_\_\_\_\_

### Этап 2 (оценка отдаленных результатов)

13. Результат контрольных визитов \_\_\_\_\_

14. Уровень цистатина С крови \_\_\_\_\_

15. Выписки из стационаров при развитии крупных нежелательных сердечно-сосудистых событий, лечение по поводу которых проводилось в других ЛПУ \_\_\_\_\_

16. В случае смерти – результаты патолого-анатомического исследования (если проводилось) \_\_\_\_\_