

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	Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3.
3.	Контактные телефоны и адреса организации	8 499 193 40 80 8 499 190 34 21 8 495 730 98 89 info@med-rf.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Оказание помощи пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей методом реолитической тромбэктомии
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 100 чел., в т.ч.: 2021 г. – 30 чел., 2022 г. – 70 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

« 28 » 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 «Оказание помощи пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей методом реолитической тромбэктомии» 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

Идентификационный № 2019-41-11

Дата _____

I. Паспортная часть

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

«Оказание помощи пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей методом реолитической тромбэктомии»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации - разработчика метода.

ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, 125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему.

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

Игорь Геннадиевич Никитин

Заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения
кандидат медицинских наук

Сергей Владимирович Волков

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей – актуальная медико-социальная задача, а эффективное лечение, направленное на полное устранение тромботических масс из просвета вен, представляется наиболее востребованным, так как ТГВ, помимо риска фатальных тромбоемболических осложнений несет в себе риск последующего развития посттромботической болезни нижних конечностей, что наблюдается, примерно, в половине случаев консервативного лечения (Kahn SR et al., 2008, Day IS et al., 2014) и существенным образом снижает качество жизни этой категории пациентов (Kahn SR et al., 2002, 2008).

По сравнению с консервативной терапией ТГВ нижних конечностей существенно более эффективными представляются эндоваскулярные методы лечения, направленные на восстановление кровотока в системе глубоких вен путем тромбэктомии, направленного тромболитического и/или стентирования окклюзированных и стенозированных сегментов (Enden T et al., 2012).

Последние годы основным трендом эндоваскулярного лечения ТГВ нижних конечностей становится подход, направленный на максимально полное удаление тромботических масс и, при необходимости, стентирование в рамках одной процедуры. Метод реолитической тромбэктомии, основанный на эффекте Вентури-Бернулли (отрицательное давление, обеспечивающее аспирационную силу рабочего катетера возникает за счет скоростных потоков физиологического раствора внутри катетера) в полной мере отвечает современным тенденциям в лечении венозных тромбозов и в большинстве случаев позволяет выполнить тромбэктомию из окклюзированных сегментов в рамках одного вмешательства. Реолитическая тромбэктомия при этом может быть совмещена с локальной инфузией тромболитического препарата в виде спрея высокого давления, что достигается за счет применения катетеров определенной модификации, и позволяет применять методику при подострых и хронических формах ТГВ. Ключевой проспективный мультицентровой регистр PEARL показал достоверную клиническую эффективность и безопасность метода реолитической тромбэктомии в группе, включившей 329 пациентов с ТГВ нижних конечностей (Baert MK et al., 2006, Garcia MJ et al., 2015).

Лечение в рамках рассматриваемого протокола планируется у больных с острыми, подострыми и хроническими формами тромбоза глубоких вен нижних конечностей для оценки эффективности клинического применения системы реолитической тромбэктомии. Объем вмешательств будет включать в себя флебографию вен нижних конечностей, подвздошных вен и нижней полой вены (в соответствии с конкретной клинической ситуацией), реолитическую тромбэктомию из окклюзированных сегментов.

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

Частота ТГВ в общей популяции ежегодно составляет порядка 1–1,5 случая на 1000 взрослого населения с частотой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) до 60 случаев на 100 000 населения. В пожилом и старческом возрасте частота ТГВ увеличивается до 200 случаев на 1000 населения в год. Легочную эмболию регистрируют ежегодно с частотой 35–40 на 100 000 человек. Более 25 % случаев ТГВ и ТЭЛА происходит непосредственно при различных оперативных вмешательствах. ТГВ является одной из главных причин послеоперационной летальности (5 % после общехирургических и 24 % после ортопедических вмешательств). В Великобритании от потенциально предотвратимых эмболий ежегодно погибает около 25 тыс. человек. 71 % пациентов с умеренным и высоким риском ТГВ не получают ни механической, ни фармакологической профилактики ТГВ. Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) являются третьими по летальности среди острых кардиоваскулярных заболеваний (Goldhaber SZ et al., 2012). По данным зарубежных авторов, распространённость ВТЭО составляет 1–2 случая на 1000 человек в общей популяции (Severinsen MT et al., 2010, Zakai NA et al., 2011), с возрастом заболеваемость достигает 8 случаев на 1000 человек. Особое внимание заслуживают ТГВ и ТЭЛА, поскольку лечение этих заболеваний требует привлечения значительных финансовых ресурсов как на стационарном, так и амбулаторном этапе лечения, что также подчеркивает важность обоснованной тактики, направленной на своевременную и полную тромбэктомии при выявлении ТГВ нижних конечностей

По данным В.И. Петрова, О.В. Шаталовой (Фармако-экономический анализ стандартной фармакотерапии тромбоза глубоких вен, Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, т. 7, №1, 2015) экономическое бремя ТГВ, включая лечение осложнений (наибольший вклад в суммарную стоимость которых вносят ретромбозы и ТЭЛА), по самым минимальным оценкам, основанным на стандартной стоимости законченного случая, суммарно составляют около 2 млрд. руб. в год.

Стоимость лечения ТГВ на человека в США составляет 7–10 тысяч долларов США (Dobesh PP et al, 2009), в Европе – до 3200 Евро (Ruppert A. et al., 2011). В США ежегодные прямые затраты на лечение ВТЭО и осложнений антикоагулянтной терапии в масштабах страны, доходят до 5 млрд долларов. Таким образом, стоимость консервативной терапии ТГВ нижних конечностей в наибольшей степени складывается из стоимости лечения осложнений: в первую очередь ТЭЛА и ретромбозов. Колоссальный вклад в стоимость лечения последствий острого ТГВ вносит терапия посттромботической болезни нижних конечностей и хронической венозной недостаточности, что вновь подчеркивает значимость и актуальность широкого внедрения эндоваскулярных методик лечения ТГВ, направленных на максимально раннее и полное удаление тромботических масс из просвета глубоких вен.

Реолитическая тромбэктомия, применяемая, в том числе, на хронической стадии ТГВ, позволяет добиться оптимального эффекта в лечении уже имеющихся проявлений посттромботической болезни нижних конечностей и хронической венозной недостаточности (ХВН), что позволяет купировать проявления ХВН, улучшить заживление венозных трофических язв и купировать венозную экзему у 80% пациентов, тем самым снижая экономическое бремя лечения ХВН и улучшая социальную реабилитацию этой тяжелой группы пациентов.

6. Новизна метода и/или отличие его от известных аналогичных методов.

Первой линией в лечении ТГВ нижних конечностей остается системная антикоагулянтная терапия, направленная на предотвращение дальнейшего прогрессирования тромботического процесса. Однако, по данным ряда исследований изолированная антикоагулянтная терапия не обеспечивает удовлетворительный отдаленный результат лечения, демонстрируя отсутствие положительной динамики и прогрессирование тромбоза в 40% случаев (Sembra CP. Et al., 1994). Несмотря на неудовлетворительные результаты изолированного применения, антикоагулянтная терапия при ТГВ остается важнейшей составляющей успеха комплексного лечения на острой (до 14 дней), подострой (14-30 дней) и хронической (более 30 дней) стадиях заболевания, что отражено в текущих европейских (Mazzolai L. et al., 2017) и российских (А.К. Лебедев, О.Ю. Кузнецова, 2015) клинических рекомендациях по лечению ТГВ нижних конечностей.

Длительное время транскатетерным методам лечения при ТГВ не уделялось должное внимание в связи с отсутствием доказательной базы и эффективных технологических решений. В настоящее время доступны специализированные системы и предложены эндоваскулярные методы, демонстрирующие эффективность применения в ряде крупных исследований. Наибольший интерес в этом плане представляет методика реолитической тромбэктомии. Консенсусный документ Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острого тромбоза глубоких вен (Mazzolai L. et al., 2017) декларирует необходимость применения катетерных методик лечения наряду с антикоагулянтной терапией для полного удаления тромботических масс из глубоких вен.

Полноценная тромбэктомия при ТГВ обладает следующими преимуществами перед консервативной терапией:

1. Полноценное восстановление кровотока снижает вероятность ретромбоза за счет нормализации гемодинамических условий и устранения реактивного локального воспалительного процесса и субстрата для тромбообразования

2. Тромбэктомия восстанавливает функцию венозных клапанов и обеспечивает нормальную работу мышечного насоса нижних конечностей, что также снижает вероятность ретромбоза и устраняет проявления ХВН

3. Тромбэктомия снижает необходимость последующей длительной антикоагулянтной терапии

4. Полнота тромбэктомии определяет устранение риска венозных тромбозов и эмболических осложнений

На сегодняшний день доступно ограниченное число методов эндоваскулярного лечения при ТГВ нижних конечностей. Хирургический вариант тромбэктомии из глубоких вен нижних конечностей применяется все реже, в связи с позитивными результатами исследований транскатетерных методов лечения ТГВ и низкой частотой осложнений последнего по сравнению с хирургическим подходом.

Все доступные варианты эндоваскулярного лечения можно условно разделить на несколько типов:

1. локальная транскатетерная доставка тромболитического препарата

2. механическая тромбэктомия (аспирационные техники)

3. реолитическая тромбэктомия (применение системы, основанной на эффекте Вентури-Бернулли, при котором отрицательное давление, обеспечивающее аспирационную силу рабочего катетера, возникает за счет скоростных потоков физиологического раствора внутри катетера, что обеспечивает размывание, измельчение и аспирацию тромботических масс). Реолитическая тромбэктомия подразумевает возможность трех режимов применения:

a. стандартный режим (изоволюметрическая реолитическая тромбэктомия с применением физиологического раствора в качестве рабочей среды, при этом объемы поступающего и аспирируемого раствора равны)

b. фармако-механическая тромбэктомия – с применением тромболитического препарата в качестве рабочей среды рабочего катетера

c. режим PowerPulse (применимый для определенного типа рабочих катетеров) – является неизоволюметрическим режимом (объем подаваемого раствора в катетер больше объема аспирируемой жидкости) при этом обеспечивается латерально направленный поток тромболитика для повышения эффективности применения при подострых и хронических стадиях ТГВ и посттромботической болезни нижних конечностей.

Методы локального транскатетерного тромболитического и механического тромбэктомии в исследовании ATTRACT не продемонстрировали значимого отдаленного положительного клинического результата по сравнению с консервативной терапией, а локальный транскатетерный тромболитический показал прирост частоты кровотечений и большую продолжительность госпитализации. В связи с чем указанные методы требуют дальнейшего изучения и оценки эффективности и безопасности клинического применения (Vedantham S. et al., 2017, Lu Y. et al., 2017).

На сегодняшний день отсутствуют мультицентровые рандомизированные клинические исследования, на основании которых можно было бы оценить в сравнительном аспекте эффективность и безопасность различных транскатетерных методик лечения ТГВ. Тем не менее, метод реолитической тромбэктомии представляет наибольший интерес для применения в клинической практике, в связи с широкими возможностями лечения для различных групп пациентов на разных стадиях тромботического процесса. Метод реолитической тромбэктомии имеет на сегодняшний день собственную доказательную базу эффективности и безопасности применения в ряде исследований, включая крупный проспективный мультицентровой регистр PEARL (см. ниже).

Сопоставление результатов доступных исследований методов эндоваскулярного лечения при ТГВ см. также в разделе 11 Протокола клинической апробации метода.

Вопрос о тактике принятия решения в пользу транскатетерного лечения при ТГВ нижних конечностей не решен в настоящее время должным образом. Большой процент неудовлетворительных результатов консервативной терапии, а именно, большая доля венозных тромбоэмболических осложнений и развитие посттромботической болезни нижних конечностей, диктует необходимость совершенствования лечебных мероприятий – широкое внедрение передовых эндоваскулярных технологий, зарекомендовавших себя в крупных исследованиях.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.

Общая частота интра- и послеоперационных осложнений - не более 5%.

Прогнозируемые осложнения:

1. Кровотечение (<5%).
2. Дислокация тромботических масс, проксимальная или дистальная эмболизация венозного русла и тромбоэмболия легочной артерии (3%).
3. Острая почечная недостаточность (2%).
4. Осложнения в месте доступа - гематома, инфицирование (2%).

5. Контраст-индуцированная нефропатия (<1%).
6. Расслоение и перфорация вены (<1%).
7. Острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу (<1%).

8. Смерть (<1%).

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов (изданий), их импакт-фактор).

1. Beckman MG, Hooper WC, Critchley SE, Ortel TL. Venous thromboembolism: a public health concern. *Am J Prev Med* 2010; 38: S495–S501.

Импакт-фактор журнала: 4,127

2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al, VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007; 98:756–764.

Импакт-фактор журнала: 4,899

3. Boulet SL, Grosse SD, Hooper WC, Beckman MG, Atrash HK. Prevalence of venous thromboembolism among privately insured US adults. *Arch Intern Med* 2010; 25(170):1774–1775.

Импакт-фактор журнала: 10,639

4. Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, Schulman KL. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. *Am J Hematol* 2011; 86: 217–220.

Импакт-фактор журнала: 2,238

5. Office of the Surgeon General (US); National Heart, Lung, and Blood Institute (US). The Surgeon General's Call to Action to Prevent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism, 2008. Available at www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44178/. Accessed August 20, 2014.

Импакт-фактор журнала: нет данных

6. National Institute for Health and Clinical Excellence (United Kingdom). Venous thromboembolic diseases; the management of venous thromboembolic disease and the role of thrombophilia testing. NICE clinical guideline 144. Available at <http://www.nice.org.uk/cg144>. Accessed August 20, 2014

Импакт-фактор журнала: нет данных

7. Enden T, Haig Y, Klow NE, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:31–38

Импакт-фактор журнала: 53,254

8. Haig Y, Enden T, Slagsvold C, et al. Determinants of early and long-term efficacy of catheter-directed thrombolysis in proximal deep vein thrombosis. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* 2013; 24:17–24

Импакт-фактор журнала: 2,758

9. Vedantham S, Goldhaber SZ, Kahn SR, et al. Rationale and design of the ATTRACT Study: a multicenter randomized trial to evaluate pharmacomechanical catheter-directed thrombolysis for the prevention of postthrombotic syndrome in patients with proximal deep vein thrombosis. *Am Heart J* 2013; 165:523–530

Импакт-фактор журнала: 4,171

10. Lin PH, Zhou W, Dardik A, et al. Catheter-direct thrombolysis versus pharmacomechanical thrombectomy for treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. *Am J Surg* 2006; 192:782–788

Импакт-фактор журнала: 2,141

11. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e419S–e4194S

Импакт-фактор журнала: 7,652

12. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107:I22–I30

Импакт-фактор журнала: 18,88

13. Kahn SR, Shbaklo H, Lamping DL, et al. Determinants of health-related quality of life during the 2 years following deep vein thrombosis. *J ThrombHaemost* 2008; 6:1105–1112

Импакт-фактор журнала: 4,899

14. Comerota AJ. Thrombolysis for deep venous thrombosis. *JVascSurg* 2012; 55:607–611

Импакт-фактор журнала: 3,294

15. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012; 55:1463–1473

Импакт-фактор журнала: 3,294

16. Guanella R, Ducruet T, Johri M, et al. Economic burden and cost determinants of deep vein thrombosis during 2 years following diagnosis: a prospective evaluation. *J ThrombHaemost* 2011; 9:2397–2405

Импакт-фактор журнала: 4,899

17. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012; 55:1449–1462

Импакт-фактор журнала: 3,294

18. Vedantham S, Sista AK, Klein SJ, et al. Quality Improvement Guidelines for the Treatment of Lower-Extremity Deep Vein Thrombosis with Use of Endovascular Thrombus Removal. *J VascIntervRadiol* 2014; 25: 1317–1325

Импакт-фактор журнала: 2,758

19. Jaff MR, McMurtry MS, Archer SL, et al. Management of massive and submassive pulmonary embolism, iliofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 1788–1830

Импакт-фактор журнала: 18,88

20. Vedantham S. Endovascular procedures in the management of DVT. *Hematology Am Soc HematolEduc Program* 2011; 2011:156–161

Импакт-фактор журнала: 2,238

21. Baker R, Samuels S, Benenati JF, Powell A, Uthoff H. Ultrasoundaccelerated vs standard catheter-directed thrombolysis—a comparative study in patients with iliofemoral deep vein thrombosis. *J VascIntervRadiol* 2012; 23:1460–1466

Импакт-фактор журнала:2,758

22. Köksoy C, Yilmaz MF, Başbuğ HS, et al. Pharmacomechanical thrombolysis of symptomatic acute and subacute deep vein thrombosis with a rotational thrombectomy device. *J VascIntervRadiol* 2014; 25:1895–1900.

Импакт-фактор журнала: 2,758

23. Kim HS, Patra A, Paxton BE, Khan J, Streiff MB. Adjunctive percutaneous mechanical thrombectomy for lower-extremity deep vein thrombosis: clinical and economic outcomes. *J VascIntervRadiol* 2006; 17: 1099–1104

Импакт-фактор журнала: 2,758

24. Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. User's Manual for the SF-12v2 Health Survey. Lincoln, RI: QualityMetric; 2002

25. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Haughton SH. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. Radiology 1999; 211:39–49

Импакт-факторжурнала: 7,469

26. Dasari TW, Pappu R, Hennebry TA. Pharmacomechanical thrombolysis of acute and chronic symptomatic deep vein thrombosis: a systematic review of literature. Angiology 2012; 63:138–145.

Импакт-факторжурнала: 3,022

27. Hofmann LV, Kuo WT. Catheter-directed thrombolysis for acute DVT. Lancet 2012; 379:3–4

Импакт-факторжурнала: 53,524

28. Kurklinsky AK, Bjarnason H, Friese JL, et al. Outcomes of venoplasty with stent placement for chronic thrombosis of the iliac and femoral veins: single-center experience. JVascIntervRadiol. 2012; 23:1009–1015

Импакт-фактор журнала: 2,758

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: оценка клинической эффективности применения реолитической тромбэктомии в сравнении со стандартной консервативной терапией у пациентов с тромбозами глубоких вен нижних конечностей (код МКБ - I80.2).

Задачи:

1. Определить процент пациентов, у которых был достигнут первичный успех при реолитической тромбэктомии (первичная проходимость сегмента глубокой венозной системы нижних конечностей после выполнения реолитической тромбэктомии).

2. Определить процент пациентов, у которых был достигнут вторичный успех при реолитической тромбэктомии (уменьшение венозных отеков, купирование венозной экземы, заживление венозных трофических язв, проходимость оперированного сегмента в отдаленном периоде) в течение периода наблюдения

3. Оценить частоту периоперационных осложнений и неблагоприятных событий в течение периода наблюдения.

4. Оценить экономическую целесообразность апробируемого метода.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии доклинических и клинических исследований данных, включая доказательства его безопасности

Все используемые устройства прошли доклинические и клинические испытания и разрешены к использованию на территории РФ.

Ключевым и наиболее крупным исследованием метода на сегодняшний день является мультицентровой проспективный регистр PEARL, показавший эффективность и безопасность методики, как при лечении ТГВ нижних конечностей, так и при лечении артериальных тромбозов нижних конечностей, тромбозов артериовенозных шунтов для гемодиализа и др. Регистр PEARL включил 371 пациента с тромбозами глубоких вен (данная ветвь исследования составила 39% от всех включенных пациентов с иными локализациями тромботического процесса), при этом большинство пациентов (69%) было оперировано по поводу острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей (до 14 дней от появления симптоматики). 18% пациентов были включены в регистр на подострой стадии тромбоза (от 14 до 30 дней) и 13% пациентов было проведено лечение на стадии хронических изменений (более 30 дней от появления симптоматики). В большинстве случаев применение системы реолитической тромбэктомии было сочетано с иным методом лечения ТГВ нижних конечностей, либо имело двухэтапный подход с применением разных режимов работы устройства. Так, лишь в 5% случаев была выполнена изолированная реолитическая изоволюметрическая тромбэктомия без локального применения тромболитика, в 35% случаев был применен двухэтапный подход: фармако-механическая реолитическая тромбэктомия с инфузией спрея тромболитика и последующим переходом на стандартную реолитическую тромбэктомию, в 9% случаев была выполнена стандартная реолитическая тромбэктомия в сочетании с транскатетерной доставкой тромболитического препарата, в 51% случаев выполнена комбинация транскатетерной доставки тромболитического препарата в сочетании с фармако-механической реолитической тромбэктомией. В 87% случаев удалось достигнуть оптимального результата реканализации глубоких вен за одну (34%) или две сессии (53%), при этом одной сессией считалась одна доставка пациента в рентгеноперационную, что демонстрирует высокую первичную эффективность метода. Венографический результат процедуры был удовлетворителен в 97% случаев. При этом не было выявлено статистически достоверной разницы в частоте встречаемости удовлетворительного венографического результата среди групп пациентов, разделенных по принципу разных вариантов техник тромбэктомии.

Среди зарегистрированных побочных явлений и осложнений (встречаемость которых не превысила 0,9%) следует отметить: брадикардию (0,9%), ТЭЛА, не потребовавшую

специальной терапии (0,3%), острую почечную недостаточность (расценена как серьезное осложнение - 0,3%), преходящее нарушение функции почек (0,3%), лабораторное повышение креатинина в пределах 1,0-1,7 мг/дл (0,3%), гипербилирубинемия (0,3%), боль в нижних конечностях (0,3%).

Таблица сравнения результатов реолитической тромбэктомии в регистре PEARL с другими доступными исследованиями эндоваскулярных методов лечения ТГВ и стандартным лечением:

		Регистр PEARL	Регистр Venous	CaVenT	
				Транскатетерная доставка тромболитика	Стандартная терапия
% успешной тромбэктомии		96	83	89%	н/д
% успешной тромбэктомии по группам	Транскатетерная доставка тромболитика + фармако-механическая реолитическая тромбэктомия/реолитическая тромбэктомия	97	н/д	н/д	
	Фармако-механическая реолитическая тромбэктомия/реолитическая тромбэктомия	95	н/д	н/д	
Острая стадия: % успешной тромбэктомии		97	86	89	
Хроническая стадия: % успешной тромбэктомии		95	68	н/д	
Отсутствие ретромбоза		6 мес. – 87% 12 мес. – 83%	н/д	н/д	

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные: частота достижения первичного и вторичного успеха, частота развития интраоперационных осложнений, частота развития ретромбозов и реокклюзий, проходимость оперированного сегмента в отдаленном периоде.

Дополнительные: локализация тромбированного сегмента, оценка динамики отека конечности (маллеолярный объем), заживление трофических язв, купирование венозной

экземы, оценка качества жизни (опросник VEINESQOL)

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

Пациенты будут включены в исследование после подписания информированного согласия лично. Исследование будет включать в себя 1 стационарный этап (предоперационный и послеоперационный периоды), 3 амбулаторных этапа (отбор пациентов и наблюдение после выписки из стационара до 12 месяцев после операции). Наблюдение за пациентами продолжается 12 месяцев. Полученные данные будут сопоставлены с контрольной группой. Пациенты для контрольной группы будут набраны за пределами клинической апробации на основании анализа проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезней), сбор данных, анализ и сопоставление с исследуемой группой не включаются в финансовые расходы и вынесены за рамки данного протокола клинической апробации.

Дизайн клинической апробации



*Контрольная группа вынесена за рамки протокола клинической апробации, расходы по оплате обследования контрольной группы проводится за счет существующих каналов финансирования.

Таблица 1. Сводная таблица обследований пациента

Обследования	Скрининг	Выполнение процедуры реолитической тромбэктомии	Стационарный этап	Амбулаторное наблюдение в отдаленном периоде		
				3 мес.	6 мес.	12 мес.
Срок	-5 ... -1 день	0 день	1-7 день			
Визит в лечебное учреждение	X	X		X	X	X
Форма информированного согласия пациента	X					
Осмотр врача сердечно-сосудистого хирурга	X		X	X	X	X
Осмотр врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению	X		X	X	X	X
Осмотр анестезиолога	X					
Rg-графическое исследование органов грудной клетки	X					
ЭКГ	X		X			
Эзофагогастродуоденоскопия	X					
КТ-венография с контрастированием	X					X
Трансторакальная ЭХО-КГ	X					
УЗДГ вен нижних конечностей, малого таза и нижней полой вены	X		X	X	X	X
Тромбэктомия из глубоких вен нижних конечностей с применением метода реолитической тромбэктомии		X				
Клинический анализ крови	X		X			
ВИЧ, РВ, HCV, HBS-антиген, группа крови, резус-фактор	X					
Коагулограмма, МНО	X		X			
Креатинин плазмы крови	X		X			
АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза плазмы крови	X					
Общий анализ мочи	X		X			
Маллеоларный объем голени	X		X	X	X	X

Опросник VEINES QOL	X			X	X	X
---------------------	---	--	--	---	---	---

Допустимые отклонения по соблюдению времени визитов:

± 4 дня до выписки пациента из стационара

± 14 дней после выписки из стационара

Внеплановые визиты

Если визит пациента связан с осложнениями и происходит вне установленного по протоколу графика, приведенного в Таблице 1, такой визит называется «внеплановым».

При госпитализациях в иные ЛПУ, связанных осложнениями, рассматриваемыми в текущем исследовании, пациент предоставляет копию выписного эпикриза.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

Процедура выполняется в условиях рентгеноперационной врачом эндоваскулярной диагностики и лечения.

Необходимое базовое оборудование: рабочая консоль для выполнения реолитической тромбэктомии, специализированные катетеры для выполнения стандартной техники реолитической тромбэктомии и фармако-механической реолитической тромбэктомии, совместимые проводники, гепаринизированный физиологический раствор для первичного заполнения рабочих инструментов и применения в качестве рабочей среды для реолитической тромбэктомии.

Под местной анестезией в асептических условиях путем пункции по Сельдингеру выполняется венозный доступ (уровень и сторона доступа избирается на основании данных предоперационного обследования – УЗДС и/или КТ-венографии). Возможно выполнение пункции венозной системы нижних конечностей под УЗ-контролем. Выполняют флебографию (ретроградную и/или антеградную восходящую) глубоких вен нижних конечностей, вен илеофemorального сегмента и каваграфию. При подтверждении поражения тромботического характера переходят к лечебному этапу.

Выполняют сборку системы для реолитической тромбэктомии и подключение рабочих инструментов к консоли в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. При необходимости предварительно в нижнюю полую вену по стандартной методике устанавливается временный кава-фильтр.

Тромбированный сегмент проходят гидрофильным проводником диаметром 0,035". По проводнику проводят стандартный 4 или 5 F катетер и проводят выше уровня тромботических масс, убеждаясь в нормальном диаметре вены вне зоны тромбоза. Далее

выполняют замену проводника на сверхжесткий проводник 0,035". Установленный ранее катетер меняют на катетер большего диаметра для проведения инструментов для реолитической тромбэктомии. Последние выбирают, основываясь на диаметре вен на уровне поражения и планируемом характере вмешательства (стандартный или фармако-механический вариант реолитической тромбэктомии). Далее, применяя технику over-the-wire проводят выбранный инструмент для проведения реолитической тромбэктомии. При работе в режиме фармако-механической тромбэктомии (с функцией подачи спрея тромболитика) рабочий катетер сперва проводят до наиболее отдаленных отделов тромбированного сегмента, далее, включив режим спрей-инфузии тромболитического препарата, инструмент медленно забирают назад в катетер, проводя таким образом через тромбированный сегмент. При этом исходно следует перекрыть аспирационный порт катетера для предотвращения аспирации тромболитического раствора. Далее рекомендовано выдержать время экспозиции тромболитика в тромботических массах до 15 мин (по некоторым данным до 45 мин), после чего рабочий катетер повторно проводят за зону окклюзии и выполняют второй проход уже в режиме аспирации (проход в режиме аспирации может быть повторен до достижения требуемого эффекта).

После основного этапа рабочий катетер для выполнения реолитической тромбэктомии удаляют и выполняют контрольную флебографию для оценки непосредственного результата.

При наличии показаний и на усмотрение оператора процедура может быть дополнена иными техниками тромбэктомии, а также ангиопластикой и стентированием.

Непосредственный результат реолитической тромбэктомии оценивают, опираясь на шкалу:

I степень – удаление <50% тромботических масс

II – удаление 50-99% тромботических масс

III – максимально полное удаление тромботических масс с полным восстановлением просвета и кровотока – 100%

При удовлетворительном ангиографическом результате процедуру завершают удалением инструментов и гемостазом. В случае предварительной установки временного кава-фильтра, фильтр удаляют либо сразу по окончании реолитической тромбэктомии, либо в более поздние сроки.

После процедуры всем больным назначают низкомолекулярный гепарин в лечебной дозе на 2-3 дня с переводом на Варфарин (под контролем МНО 2,0-3,0) или иные пероральные антикоагулянты в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, с последующей отменой гепарина при достижении целевых цифр МНО (при назначении варфарина). Антикоагулянтная терапия продолжается на протяжении 6 мес. после

операции.

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 3 года (2 года набор пациентов, проведение операций и текущий анализ, 3 год – контрольные визиты и анализ). Начало клинической апробации в 2020 году, окончание в 2022 году. Из них набор пациентов на стационарный этап рассчитан на 2020-2021 гг; амбулаторное наблюдение - 2022 г.

Определение показаний к реолитической тромбэктомии проводят на этапе амбулаторного или стационарного скрининга включающего ряд диагностических исследований (см. таблицу 1).

Основной критерий включения в исследование - верифицированный тромбоз глубоких вен нижних конечностей (по данным УЗДС вен нижних конечностей и/или КТ-венографии), независимо от стадии тромботического процесса.

В рамках госпитализации будет проводиться предоперационная подготовка и обследование в рамках клинической апробации, процедура реолитической тромбэктомии с интраоперационным и последующим мониторингом основных параметров гемодинамики в условиях стационара, контроль показателей биохимического и общего анализов крови. При плановом течении послеоперационного периода пациентов выписывают из стационара на 3-е сутки, если не требуется иное.

Амбулаторное наблюдение за пациентами будет продолжаться 12 месяцев после выполнения вмешательства (3 визита).

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 пункте 12.1 настоящего Протокола.

На каждого пациента, участвующего в клинической апробации, заполняется индивидуальная регистрационная карта. Все параметры, оцениваемые в ходе клинической

апробации, будут внесены в карту:

- Локализация тромбированного сегмента
- Просвет вен, свободный от тромботических масс:
 - I - < 50%
 - II – 50-99%
 - III – 100%
- Проходимость оперированного сегмента
- Просвет вен, свободный от тромботических масс, после выполнения процедуры по данным контрольного УЗДС:
 - I - < 50%
 - II – 50-99%
 - III – 100%
- Интра- и послеоперационные осложнения и побочные эффекты
- Оценка динамики отечного синдрома: маллеолярный объем
- Заживление трофических язв, купирование венозной экземы
- Оценка качества жизни (опросник VEINESQOL)
- Проходимость оперированного сегмента в отдаленном периоде, частота ретромбозов и реокклюзий.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения и пациентов.

1. Пациенты с верифицированным тромбозом глубоких вен нижних конечностей (по данным УЗДС вен нижних конечностей и/или КТ-венографии), независимо от стадии тромботического процесса (код МКБ - I80.2)
2. Пациенты, давшие согласие на участие в клинической апробации
3. Возраст пациента 18-85 лет.

14. Критерии не включения пациентов.

1. Отказ пациента от подписания информированного согласия на участие в протоколе клинической апробации.
2. Пациенты моложе 18 лет, беременные или кормящие женщины, военнослужащие,

лица, страдающие психическими расстройствами

3. Хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA;
4. Хроническое декомпенсированное «лёгочное» сердце;
5. Тяжёлая печеночная или почечная недостаточность (билирубин >35 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин);
6. Поливалентная лекарственная аллергия;
7. Злокачественные онкологические заболевания в терминальной стадии с прогнозируемым сроком жизни до 6 месяцев;
8. Острое нарушение мозгового кровообращения;

15. Критерии исключения пациентов (основания прекращения применения апробируемого метода).

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

- Отказ больного от участия или от продолжения участия в клинической апробации.
- Невозможность пройти обследования в контрольные точки.
- Пациент больше не соответствует критериям включения;
- В интересах пациента выйти из исследования;
- Пациент не следует указаниям исследователя.

IV. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид - медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма – плановая и экстренная медицинская помощь.

Условия – стационарно и амбулаторно.

17. Перечень медицинских услуг (вмешательств):

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

Койко-дни: 4-7. Нахождение в отделении реанимации: при наличии показаний. Перечень может изменяться в зависимости от наличия сопутствующей патологии и характера течения основного заболевания.

Медицинская помощь в расчете на 1 пациента		
Код	Наименование медицинской услуги	Усредненный показатель частоты предоставления
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
B01.043.001	Прием (осмотр, консультация) врача - сердечно-сосудистого хирурга первичный	1
B01.043.002	Прием (осмотр, консультация) врача - сердечно-сосудистого хирурга повторный	4
B01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
B01.003.002	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	1
Лабораторные методы исследования		
A26.06.082	Определение антител к бледной трепонеме (<i>Treponema pallidum</i>) в крови	1
A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С (<i>Hepatitis C virus</i>) в крови	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (<i>HbsAg Hepatitis B virus</i>) в крови	1
A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (<i>Human immunodeficiency virus HIV 1</i>) в крови	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (<i>Human immunodeficiency virus HIV 2</i>) в крови	1
A12.05.005	Определение основных групп по системе АВ0	1
A12.05.006	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	1
B03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	1
A09.005.023	Исследование уровня глюкозы в крови	1
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	2
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	2
A09.05.042	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	1

A09.05.041	Определение активности аспаратаминоотрансферазы в крови	1
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	1
B03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	2
B03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	1
A12.05.039	Активированное частичное тромбопластиновое время	2
A09.05.051.001	Определение концентрации Д-димера в крови	0,5
Инструментальные методы исследования		
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	3
A04.10.002	Эхокардиография	2
A04.12.002.002	Ультразвуковая доплерография вен нижних конечностей	5
A06.12.053	Компьютерно-томографическая ангиография сосудов нижних конечностей	2
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения		
A16.12.035.001	Эндоваскулярная катетерная тромбэктомия из нижней полой и подвздошных вен	1
A16.12.027	Установка венозного фильтра	0,5
A16.12.066	Удаление венозного фильтра	0,5

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

Наименование лекарственного препарата (АТХ и МНН)	Дозировка	Усредненный показатель частоты предоставления	Способ введения	Продолжительность приема	Цель назначения
N01AH01 Фентанил	0,005% раствор по 2 мл	1	Внутривенно	Однократно	Анальгезия
N01BB02 Лидокаин	2% раствор по 5 мл x 12 амп	1	Инфильтрационно подкожно	Однократно	Местная анестезия
B05BA03 Декстроза	800 мл	0,2	в/в капельно	Однократно	Регидратация
B05AA05 Декстран	400 мл	0,2	в/в капельно	Однократно	Регидратация

N02BA01 Ацетилсалициловая кислота	500 мг	0,5	Per os	В течение 12 мес	Ингибиторы агрегации тромбоцитов
B01AB01 Гепарин натрия	10000 ЕД	1	в/в	Однократно	Профилактика тромбоза
B01AC04 Клопидогрел	75 мг	0,5	Per os	В течение 12 мес	Анальгезия
M01AE03 Кетопрофен	100 мг	0,3	Per os, в/м	Однократно	Анальгезия
D08AC02 Хлоргексидин	0,05% раствор 200 мл	0,1	Местно	Однократно	Промывание раны
B05BB01 Натрия хлорид	10% раствор 200 мл	0,1	Местно	Однократно	Волюмическая поддержка
B05CAГидроксиметилхиноксалиндиоксид	0,5% раствор 200 мл	0,1	Местно	Однократно	Противомикробное средство
J01DD04 Цефтриаксон	2г	0,5	в/м, в/в	Однократно	Профилактика инфекционных осложнений
D08AX01 Водорода пероксид	200 мл	0,1	Местно	Однократно	Промывание раны
B01AD02 Альтеплаза	50 мг/1000 мл натрия хлорида	0,1	Селективно в/в	Однократно	Тромболитический препарат
B01AF02 Аликсабан	10 мг	2 в сут	Per os	В течение 12 мес	Профилактика тромбоза
B01AE07 Дабигатран этексилат	150 мг	1 в сут	Per os	В течение 12 мес	Профилактика тромбоза

Помимо указанного перечня допускается использование других необходимых пациенту препаратов, в том числе для лечения сопутствующей патологии в соответствии с общепринятыми дозировками и схемами приема.

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;

Основной вариант стандартной диеты – 4-7 дней.

Перечень используемых биологических материалов;

Использование не предполагается

Наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека

Наименование вида медицинского изделия	Усредненный показатель частоты	Среднее количество
Пункционная игла	1	1
Интродьюсер	1	1
Проводниковый катетер	1	1
Диагностический катетер	1	1
Гайд-катетер	1	1
Сверхжесткий проводник	1	1
Катетер для выполнения реолитической тромбэктомии	1	1
Гемостатический клапан	1	1
Шприц-манометр	0,1	1
Диагностический проводник	1	1
Гидрофильный проводник периферический	0,5	1
Баллонный катетер для периферической ангиопластики	0,1	1
Стент периферический самораскрывающийся	0,1	1,5
Кава-фильтр	0,5	1
Катетер для периферических вен	1	1,1
Линия высокого давления	0,1	1
Емкость-контейнер для сбора остроконечного	1	1
Электрод для ЭКГ одноразовый	1	7
Повязка самофиксирующаяся	1	1
Игла для инъекции	1	5
Шприц одноразовый	1	20
Заглушка инфузионная	1	3
Лезвие одноразовое	1	1
Желудочный зонд	0,01	1

Перчатки стерильные гипоаллергенные	1	6
Перчатки нестерильные	1	6
Стерилианты, дезинфектанты, моющие средства	1	1
Комплект белья БХ стерильный (пеленка впитывающая)	1	2
Комплект белья БХ стерильный (простыня стандартная)	1	1
Комплект белья для ангиографии	1	1
Халат хирургический стерильный	1	3
Головной убор нестерильный	1	5
Бахилы нетканые (пары)	1	5
Маска 3-слойная одноразовая	1	5

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

- Проходимость оперированного сегмента

Критерии оценки (в срок 3, 6 и 12 месяцев):

- Просвет вен, свободный от тромботических масс, по данным контрольного УЗДС: I - < 50%, II – 50-99%, III – 100%
- Изменение клинического статуса пациента:
- Оценка динамики отеочного синдрома: маллеоллярный объем
- Заживление трофических язв, купирование венозной экземы
- Оценка качества жизни (опросник VEINESQOL)

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Нет

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

Подлежащие анализу параметры и результаты обследования и лечения каждого пациента планируется вносить в индивидуальную регистрационную карту больного. Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности и безопасности. Анализ эффективности и безопасности будет проводиться интраоперационно, в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Методы отсроченного наблюдения – плановые амбулаторные визиты, плановые госпитализации по показаниям.

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Анализ эффективности будет проводиться через 3, 6, и 12 месяцев после эндоваскулярного лечения.

Оценка клинической эффективности проведенного лечения определяется отсутствием ретромбоза или реокклюзии оперированного сегмента. Регистрация параметров осуществляется в контрольные точки в индивидуальной регистрационной карте пациента.

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 статистической мощности и клинической правомерности клинической апробации.

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 90% в группе вмешательства и 85% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор

<https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались статистическая гипотеза неуступающей эффективности 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 83 пациентов для выявления запланированного размера эффекта (всего 166 пациентов). В случае, если учитывать потенциальное выбывание пациентов, размер выборки должен быть увеличен на 20% в каждой из групп: 100 пациентов в каждой группе (всего 200 пациентов). При этом контрольная группа (100 пациентов) будет проанализирована за пределами программы клинической апробации.

В рамках данного протокола клинической апробации планируется включение 100 пациентов. По результатам данной апробации будет рассчитан объем необходимой выборки для последующих исследований.

В 2020 году планируется провести процедуры у 30 пациентов.

В 2021 году планируется провести процедуры у 70 пациентов.

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании проектов медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации. Также нормативы учитывают фактические расходы, необходимые для оказания медицинской помощи на этапе лечения в стационаре, а также для оценки отдаленных результатов в стационарных или амбулаторных условиях. Норматив финансовых затрат включает в себя расходы на заработную плату, начисления на оплату труда, прочие выплаты, приобретение лекарственных средств, расходных материалов, продуктов питания, мягкого инвентаря, медицинского инструментария, реактивов и химикатов, прочих материальных запасов, расходы на оплату стоимости лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в других учреждениях (при отсутствии в медицинской организации лаборатории и диагностического оборудования), организации питания (при отсутствии организованного питания в медицинской организации), расходы на оплату услуг связи, транспортных услуг, коммунальных услуг, работ и услуг по содержанию имущества, расходы на арендную плату за пользование имуществом, оплату программного обеспечения и прочих услуг, социальное обеспечение работников медицинских организаций, установленное законодательством Российской Федерации, прочие расходы, расходы на приобретение основных средств (оборудование, производственный и хозяйственный инвентарь) стоимостью до ста тысяч рублей за единицу).

25. Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации.

Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту:

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб.)
1. Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	100,0
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	411,8
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,0
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	55,0
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	35,0
Итого:	566,8

В протокол будет включено 100 пациентов.

2020 г. - 30 пациентов, стоимость 17 004,0 тыс. руб.

2021 г. - 70 пациентов, стоимость 39 676,0тыс. руб.

Общая стоимость протокола за 2020 - 2021 гг. 56 680,0тыс. руб.

Директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,

доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Никитин

подпись



Идентификационный номер пациента: _____

Индивидуальная регистрационная карта пациента

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА

Протокол клинической апробации № _____

«Оказание помощи пациентам с тромбозом глубоких вен нижних конечностей методом реолитической тромбэктомии»

Идентификационный номер пациента			
Инициалы пациента	ф	и	о
Дата включения в исследование (определение показаний к коронарному стентированию)	дд	мм	гггг
Телефон пациента	+7 ()	-	-

Идентификационный номер пациента: _____

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Критерии включения. Ответы на вопросы должны быть «ДА»

ДА	НЕТ	Критерий
		Пациент с верифицированным тромбозом глубоких вен нижних конечностей
		Рекомендовано применение системы реолитической тромбэктомии
		Возраст > 18 лет

Критерии не включения. Пациента не включают в исследование при ответе «ДА» на один из вопросов

ДА	НЕТ	Критерий
		Хроническая сердечная недостаточность III-IV ф.к. по NYHA
		Хроническое декомпенсированное «легочное» сердце
		Тяжёлая печеночная или почечная недостаточность (билирубин >35 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации <60 мл/мин)
		Поливалентная лекарственная аллергия
		Злокачественные онкологические заболевания в терминальной стадии с прогнозируемым сроком жизни до 6 месяцев
		Острое нарушение мозгового кровообращения

Идентификационный номер пациента: _____

ВКЛЮЧЕНИЕ В ИССЛЕДОВАНИЕ (2)

Локальный статус

Маллеолярный объем: справа _____ см

слева _____ см

Наличие венозной экземы

справа _____

слева _____

—

Наличие венозных трофических язв

справа _____

слева _____

—

Балл по опроснику VEINES-QOL

Идентификационный номер пациента: _____

ПРОТОКОЛ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

дата _____ дд ____ / мм ____ / гтгг ____

Доступ: _____

Распространенность тромботического процесса и степень окклюзии (обвести нужное сочетание цифр и букв) по данным венографии

справа слева

Уровень	Код	Пройодимость вен (остаточный просвет)		
		<50%	50-99%	100%
Подколенная вена	1	A	B	C
Бедренная вена	2	A	B	C
Общая бедренная вена	3	A	B	C
Наружная подвздошная вена	4	A	B	C
Общая подвздошная вена	5	A	B	C
Нижняя полая вена	6	A	B	C

МЕТОД РЕКАНАЛИЗАЦИИ

ОСЛОЖНЕНИЯ ДА НЕТ

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МЕТОДЫ (ангиопластика, стентирование и др.)

Результат процедуры по данным венографии

Уровень	Код	Пройодимость вен (остаточный просвет)		
		<50%	50-99%	100%
Подколенная вена	1	A	B	C
Бедренная вена	2	A	B	C
Общая бедренная вена	3	A	B	C
Наружная подвздошная вена	4	A	B	C
Общая подвздошная вена	5	A	B	C
Нижняя полая вена	6	A	B	C

Достигнута ли первичная конечная точка по эффективности: ДА НЕТ

Достигнута ли первичная конечная точка по безопасности: ДА НЕТ

Комментарии _____

Идентификационный номер пациента: _____

КОНТРОЛЬ В СТАЦИОНАРЕ

дата _____ дд ____ / мм ____ / гтгг _____

Локальный статус

Маллеолярный объем: справа _____ см

слева _____ см

Наличие венозной экземы

справа _____

слева _____

Наличие венозных трофических язв

справа _____

слева _____

Результаты контрольного УЗДС вен нижних конечностей

справа

слева

Уровень	Код	Пройодимость вен (остаточный просвет)		
		<50%	50-99%	100%
Подколенная вена	1	A	B	C
Бедренная вена	2	A	B	C
Общая бедренная вена	3	A	B	C
Наружная подвздошная вена	4	A	B	C
Общая подвздошная вена	5	A	B	C
Нижняя полая вена	6	A	B	C

Достигнута ли первичная конечная точка по эффективности: ДА НЕТ

Достигнута ли вторичная конечная точка по эффективности: ДА НЕТ

Достигнута ли первичная конечная точка по безопасности: ДА НЕТ

Комментарии _____

-

Идентификационный номер пациента: _____

АМБУЛАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ – 3 МЕСЯЦА

дата _____ дд ____ / мм ____ / гггг _____

Локальный статус

Маллеолярный объем: справа _____ см

слева _____ см

Наличие венозной экземы

справа _____

слева _____

Наличие венозных трофических язв

справа _____

слева _____

Балл по опроснику VEINES-QOL

Результаты контрольного УЗДС вен нижних конечностей

справа

слева

Уровень	Код	Пройодимость вен (остаточный просвет)		
		<50%	50-99%	100%
Подколенная вена	1	A	B	C
Бедренная вена	2	A	B	C
Общая бедренная вена	3	A	B	C
Наружная подвздошная вена	4	A	B	C
Общая подвздошная вена	5	A	B	C
Нижняя полая вена	6	A	B	C

Достигнута ли первичная конечная точка по эффективности: ДА НЕТ

Достигнута ли вторичная конечная точка по эффективности: ДА НЕТ

Достигнута ли первичная конечная точка по безопасности: ДА НЕТ

Комментарии _____

-

Идентификационный номер пациента: _____

АМБУЛАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ – 6 МЕСЯЦЕВ

дата _____ дд ____ / мм ____ / гггг _____

Локальный статус

Маллеолярный объем: справа _____ см

слева _____ см

Наличие венозной экземы

справа _____

слева _____

Наличие венозных трофических язв

справа _____

слева _____

Балл по опроснику VEINES-QOL

Результаты контрольного УЗДС вен нижних конечностей

справа

слева

Уровень	Код	Проходимость вен (остаточный просвет)		
		<50%	50-99%	100%
Подколенная вена	1	A	B	C
Бедренная вена	2	A	B	C
Общая бедренная вена	3	A	B	C
Наружная подвздошная вена	4	A	B	C
Общая подвздошная вена	5	A	B	C
Нижняя полая вена	6	A	B	C

Достигнута ли первичная конечная точка по эффективности: ДА НЕТ

Достигнута ли вторичная конечная точка по эффективности: ДА НЕТ

Достигнута ли первичная конечная точка по безопасности: ДА НЕТ

Комментарии _____

Идентификационный номер пациента: _____

АМБУЛАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ – 12 МЕСЯЦЕВ

дата _____ дд ____ / мм ____ / гггг _____

Локальный статус

Маллеолярный объем: справа _____ см

слева _____ см

Наличие венозной экземы

справа _____

слева _____

Наличие венозных трофических язв

справа _____

слева _____

Балл по опроснику VEINES-QOL

Результаты контрольного УЗДС вен нижних конечностей

справа

слева

Уровень	Код	Пройодимость вен (остаточный просвет)		
		<50%	50-99%	100%
Подколенная вена	1	A	B	C
Бедренная вена	2	A	B	C
Общая бедренная вена	3	A	B	C
Наружная подвздошная вена	4	A	B	C
Общая подвздошная вена	5	A	B	C
Нижняя полая вена	6	A	B	C

Достигнута ли первичная конечная точка по эффективности: ДА НЕТ

Достигнута ли вторичная конечная точка по эффективности: ДА НЕТ

Достигнута ли первичная конечная точка по безопасности: ДА НЕТ

Комментарии _____

-