

## Заявление на рассмотрение 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 бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России)
2	Адрес места нахождения организации	603055, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1.
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7-831-439-09-43 +7-831-436-00-30 <a href="mailto:rector@pimunn.ru">rector@pimunn.ru</a>
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации пациентам с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенного сегмента методом эндоваскулярной прямой атерэктомии в комбинации с ангиопластикой баллонами с лекарственным покрытием
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	2021 г – 70 больных 2022 – 75 больных

### Приложение:

1. Заявление о рассмотрении протокола 1 л.
2. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте 1 л.
3. Протокол клинической апробации на 27 л.
4. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 7 л.
5. Приложения на 6 л.

Ректор  
ФГБОУ ВО «ПИМУ»  
Минздрава России



Н.Н. Карякин

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Согласие на опубликование протокола  
клинической апробации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации подтверждает свое согласие на публикацию протокола клинической апробации **«Оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации пациентам с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенного сегмента методом эндоваскулярной прямой атерэктомии в комбинации с ангиопластикой баллонами с лекарственным покрытием»** на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в информационно – телекоммуникационной сети «Интернет».

Ректор  
ФГБОУ ВО «ПИМУ»  
Минздрава России



Н.Н. Карякин

« \_\_\_\_\_ »

## **Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации**

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата

### **I. Паспортная часть**

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

«Оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации помощи пациентам с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенного сегмента методом эндоваскулярной прямой атерэктомии в комбинации с ангиопластикой баллонами с лекарственным покрытием»

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Приволжский исследовательский медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России).

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

Карякин Николай Николаевич, ректор ФГБОУ ВО "ПИМУ" Минздрава России; Клеменова Ирина Александровна, первый проректор-проректор по научной работе ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; Арефьев Игорь Юрьевич, директор Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

### **II. Обоснование клинической апробации метода**

4. Аннотация метода.

При заболеваниях артерий нижних конечностей, сопровождающихся инвалидизирующей перемежающейся хромотой и/или критической ишемией конечности реваскуляризирующее хирургическое лечение является ведущим методом, позволяющим улучшить качество жизни пациента и снизить риски потери конечности [20].

Реваскуляризация конечности у таких пациентов на современном этапе развития сосудистой хирургии и интервенционной радиологии представлена хирургическим, эндоваскулярным, а также гибридным методами.

Наиболее часто применяемые методы эндоваскулярного лечения периферических артериальных поражений включают баллонную ангиопластику (БА) и стентирование.

Особенно актуальным является выбор метода лечения при поражении артерий бедренно-подколенного сегмента из-за высокого риска рестенозирования. Частота значимого рестеноза в зоне ангиопластики и стентирования артерий в данной локации через 12 месяцев после выполнения вмешательства достигает 45% [17].

Определенные надежды возлагались на метод баллонной ангиопластики баллоном, на поверхность которого нанесен лекарственный препарат, обладающий цитостатическим эффектом. Данная технология на практике позволила достичь лучших результатов, но частота рестенозов, тем не мене, по различным данным достигает 30% и более [10, 11, 12, 13, 14, 15].

Альтернативой баллонной ангиопластике являются методики эндоваскулярной атерэктомии, из которых непосредственное удаление атеросклеротических масс в наибольшей степени присуще методике прямой атерэктомии (ПА) [2,3,4,5,6,7]. Механизм ПА связан с прямым срезанием и удалением атероматозных масс и кальцификатов внутренней поверхности сосуда. Тем самым, восстанавливается его просвет, обеспечивается низкий процент стентирования, перфорации и диссекции. Методика демонстрирует высокий уровень безопасности и позитивные результаты в виде достижения непосредственного удовлетворительного ангиографического и клинического результата [3]. Вместе с тем, 12-месячная проходимость целевой артерии после прямой атерэктомии составляет не более 80% [2, 4].

Предлагаемый эндоваскулярный подход для лечения поражений в бедренно-подколенном сегменте основан на комбинации прямой атерэктомии (ПА) и ангиопластики баллонами с лекарственным покрытием. Использование баллонов, покрытых цитостатиком, предотвращает последующую пролиферативную реакцию в зоне атерэктомии, а, следовательно, снижает риск рестеноза. По имеющимся данным 12 месячная проходимость сосуда в результате применения такой комбинированной эндоваскулярной техники может достигать 96% [6, 7].

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

Заболевания артерий нижних конечностей являются распространенной сосудистой патологией, которая затрагивает более 200 миллионов человек во всем мире. Периферические сосудистые заболевания ассоциируются со значительным снижением качества жизни пациентов, инвалидизацией и смертностью, тем самым представляя серьезную медико-социальную проблему.

Развернутая клиническая картина ишемии нижних конечностей наблюдается приблизительно у 6,5-11,6% в общей популяции, а к возрасту 80 лет этот показатель возрастает до 29,4% [19].

Наиболее частым проявлением болезни является перемежающаяся хромота (ПХ). Вместе с тем достаточно противоречивы данные о доклинических стадиях болезни, однако и в этой когорте прогноз для судьбы конечности и жизни может быть схож с таковым у симптомных больных в связи с мультифокальностью атеросклероза и общими сердечно-сосудистыми рисками.

Ежегодно число вновь регистрируемых случаев ПХ у мужчин в возрасте от 60 лет варьирует от 0.2% до 1.0% [19]. На стадии ПХ большинство пациентов продемонстрировали высокую сердечно-сосудистую заболеваемость в течение 5 лет, что составило 13% против 5% в контрольной популяции. При естественном течении прогрессирование клинической картины заболевания наступает у 20-30%, включая манифестацию критической ишемии конечности. Кроме того, у 20% пациентов с ПХ в течение 5 лет развивается либо инфаркт миокарда, либо инсульт, а общая смертность от сердечно-сосудистой патологии составляет до 10-15%. Таким образом, наличие у пациента заболевания артерий нижних конечностей в любой стадии сопряжено с высокими рисками развития поражения в других артериальных бассейнах и высокой общей сердечно-сосудистой смертностью [1, 19].

Крайним и наиболее грозным проявлением заболевания является критическая ишемия конечности (КИНК). По разным данным частота встречаемости КИНК варьирует от 500 до 1000 пациентов на 1 млн. населения в год, что составляет от 12% до 20% от всех больных ЗАНК.

Синдром КИНК связан с катастрофическими показателями инвалидизации и смертности. В течение первого года от момента развития КИНК при естественном течении умирает или теряет конечность до 22% пациентов. По другим данным процент ампутаций конечности в течение 4 лет от манифестации КИНК составляет от 12% до 67% в зависимости от выраженности ишемии и глубины некротических изменений. Ежегодная регистрация новых случаев КИНК составляет до 0.19%. Риск смерти пациентов с КИНК в течение 4 лет от момента установления диагноза достигает 60% и более. Ампутация на уровне бедра сопровождается послеоперационной летальностью до 25-39%.

Согласно сводным данным в течение последних 20 лет наблюдается рост частоты потери трудоспособности и смертности, связанной с заболеваниями артерий нижних конечностей. Кроме того, ишемия конечностей все чаще стала регистрироваться у молодых людей [19].

Таким образом, актуален поиск эффективных стратегий профилактики и лечения облитерирующих заболеваний артерий нижних конечностей.

Пациенты, имеющие показания к реваскуляризации конечности в зависимости от ряда факторов, имеющейся доказательной базы, а также

опыта того или иного центра могут быть оперированы как методом открытой реконструктивной хирургии, так и с применением эндоваскулярных, либо гибридных методик [1].

Хирургические методики имеют определенные ограничения, как по причине высокого хирургического риска, так и в связи с потенциальной невозможностью их выполнения в целом ряде клинических ситуаций, что в первую очередь относится к диффузным поражениям периферических артерий с кальцинозом стенки.

Эндоваскулярные методы лечения окклюзирующих заболеваний артерий имеют ряд преимуществ в силу меньшей инвазии и в ряде случаев, существенно меньшими рисками.

Наиболее распространенной является техника баллонной ангиопластики (БА) с последующим стентированием или без такового.

Вместе с тем известно, что использование автономной БА может приводить к надрыву, деструкции бляшки, диссекции сосуда, а также периферической эмболизации. Травма внутренней стенки артерии при БА инициирует процесс негативного ремоделирования артерии с последующим риском развития раннего рестеноза и (или) реокклюзии. Выполнение стентирования артерий нижних конечностей позволяет избежать эти негативные проявления и восстановить кровоток через целевое поражение, но несет риски развития гиперплазии неоинтимы, связанной с наличием импланта. Наличие металлического каркаса в сосуде снижает возможность будущих хирургических вариантов лечения пациента, а также может сопровождаться отдаленным изломом стента в естественных зонах сгибания. Ранее были приведены данные о частоте значимого рестеноза в зоне ангиопластики и стентирования артерий бедренно-подколенного сегмента к рубежу 12 месяцев, которая может достигать 45% [17]. Это ведет к неоднократным повторным обращениям пациента за помощью в случаях рецидива ишемии, а, следовательно, к повышению расходов здравоохранения на лечение одного пациента. Наиболее проблематичной зоной с точки зрения сохранения просвета артерии в отделенном периоде после стентирования являются артерии бедренно-подколенного сегмента.

Повторные вмешательства, особенно проводимые в сроки до одного года могут нести не только дополнительные клинические риски, но также и экономические, обусловленные дополнительными затратами как клиники, так и бюджета здравоохранения в целом.

Концепция импрегнации цитостатического препарата, помещенного в биорезорбируемую матрицу, нанесенного на поверхность баллона посредством раздутия баллона под давлением в просвете сосуда позволило существенно улучшить долгосрочные результаты лечения. Кроме того, лекарственная баллонная ангиопластика заняла достойное место в лечении рестенозов в ранее имплантированных стентах в бедренно-подколенном сегменте. Применение баллонов, покрытых лекарством, в этих случаях

показало свыше 90% сохранения проходимости артерии в период до полутора лет наблюдения [13, 14, 15].

В ряде работ показана экономическая обоснованность применения баллонов, доставляющих цитостатический лекарственный препарат [16] и в первую очередь это связано со свободой от повторных интервенционных процедур.

Схожий механизм присущ и периферическим стентам с лекарственным покрытием, однако сам факт имплантации стента, в том числе в протяженный сегмент артерии, сопряжен с рядом дополнительных рисков.

Наличие тяжелого, в том числе кальцинированного атеросклеротического поражения может препятствовать проведению необходимого инструментария (баллона или стента) через целевое поражение и часто делает неэффективной БА из-за значительной ригидности сосудов, при этом способствовать возникновению диссекций, лимитирующих кровотоки. На сегодняшний день лечение пациентов с диффузными, длинными сильно кальцинированными поражениями остается сложной технической задачей. В этой связи революционным оказалось появление различных технологий эндоваскулярной атерэктомии, из которых прямая атерэктомия является наиболее полноценной с точки зрения удаления атероматозных масс, без их предварительной деструкции.

Как прямая атерэктомия, так и ангиопластика баллоном, доставляющим лекарственный препарат, как самостоятельные методики хорошо известны. Однако, присущие недостатки, заключающиеся в существенной частоте рестенозов для первой [2] и нередкой необходимости имплантации стента для второй, не позволяют в полной мере реализовать возложенные надежды на каждый из методов [5, 6, 8, 9, 10].

Применение ПА в комбинации с лекарственной баллонной ангиопластикой показали лучшие результаты [6, 7]. При данной методике с одной стороны восстанавливается просвет артерии благодаря собственно прямой атерэктомии, с другой - уменьшение в процессе ПА объема присутствующего кальция способствует более однородной доставке препарата с цитостатическим действием в стенку сосуда, а значит более полному лечебному эффекту.

Таким образом, комбинация двух технологий позволит достичь наиболее благоприятного отдаленного результата, увеличения долгосрочности результата лечения у сложной категории пациентов с диффузными, в том числе кальцинированными протяженными поражениями артерий бедренно-подколенного сегмента.

Последнее должно приводить к снижению финансовых затрат на лечение одного пациента за счет потенциального снижения реокклюзий и необходимости повторных вмешательств, а также снижения риска ампутации и инвалидизации, что может позволить улучшить как клиническую составляющую, так и опосредованно оптимизировать расходы бюджета, выделяемого на лечение данной категории пациентов.

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

Новизна метода заключается в объединении достоинств прямой атерэктомии и лекарственной баллонной ангиопластики в единую методику.

Необходимость комбинированного применения данных методик обусловлена возможностью уменьшения рисков рестенозирования и снижения частоты повторных хирургических вмешательств. Ожидается достижение оптимизации лечебной тактики и получения более благоприятных долгосрочных результатов у пациентов с окклюзирующими поражениями артерий бедренно-подколенного сегмента [6, 7].

Отличие предлагаемого метода от наиболее часто применяемых заключается в проведении дезоблитерации артерии методом ПА и дополнительной обработке внутренней стенки артерии посредством импрегнации в нее цитостатического лекарственного препарата с помощью специального баллона с лекарственным покрытием. Благодаря этому, во-первых, восстанавливается просвет артерии, во-вторых происходит подавление пролиферативной реакции, отсутствует необходимость имплантации стента, как одного из существенных негативных факторов, влияющих на развитие рестеноза.

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

Методика прямой атерэктомии в комбинации с ангиопластикой баллонами с лекарственным покрытием в лечении пациентов с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенного сегмента сопряжена с риском некоторых потенциальных осложнений. Частота интра- и/или послеоперационных осложнений не превышает 5 на 100 случаев, что по классификации осложнений и побочных эффектов ВОЗ расценивается как «иногда» и не превышает таковые при использовании других методов эндоваскулярной хирургии. Возможные интра- и послеоперационные осложнения:

1. Диссекция, перфорация целевой артерии, тромбоз (<5%).
2. Дистальная эмболия атероматозными, либо тромботическими массами, усугубление исходной клинической картины в виде прогрессирования ишемии конечности (<3%).
3. Осложнения со стороны сосудистого доступа: пульсирующая гематома, тромбоз артерии, диссекция артерии подхода, забрюшинная гематома, формирование ложной аневризмы, инфицирование (<2%).
4. Контраст-индуцированная нефропатия (<1%).
5. Аллергическая реакция (<1%).



7. Острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу (<1-2%).
8. Летальный исход (<1%).

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. Бокерия Л.А., Покровский А.В., с соавт. Национальные рекомендации по диагностике и лечению заболеваний артерий нижних конечностей, Российский согласительный документ. 2019.
2. McKinsey JF, Zeller T, Rocha-Singh KJ et al. Lower Extremity Revascularization Using Directional Atherectomy 12-Month Prospective Results of the DEFINITIVE LE Study, JACC Cardiovasc Interv. 2014 Aug;7(8):923-33. Импакт-фактор журнала 9,544.
3. Roberts D, Niazi K, Miller W et al. , Effective Endovascular Treatment of Calcified Femoropopliteal Disease With Directional Atherectomy and Distal Embolic Protection: Final Results of the DEFINITIVE Ca+ +Trial, Catheter Cardiovasc Interv. 2014 Aug 1;84(2):236-44. Импакт-фактор журнала 2,551.
4. A.Rastan, James F. McKinsey, Lawrence A. Garcia et al., One-Year Outcomes Following Directional Atherectomy of Infrapopliteal Artery Lesions: Subgroup Results of the Prospective, Multicenter DEFINITIVE LE Trial, Journal of Endovascular Therapy October 7, 2015. Импакт-фактор журнала 2,986.
5. Stavroulakis K, Schwindt A, Torsello G et al, Directional Atherectomy With Antirestenotic Therapy vs Drug-Coated Balloon Angioplasty Alone for Isolated Popliteal Artery Lesions, J Endovasc Ther. 2017 Apr;24(2):181-188. Импакт-фактор журнала 2,986.
6. Zeller T, Langhoff R, Rocha-Singh KJ et al, Directional Atherectomy Followed by a Paclitaxel-Coated Balloon to Inhibit Restenosis and Maintain Vessel Patency Twelve-Month Results of the DEFINITIVE AR Study, Circ Cardiovasc Interv. 2017 Sep;10(9). Импакт-фактор журнала 6,060.
7. Cioppa A, Stabile E, Salemme LCioppa, et al, Combined use of directional atherectomy and drug-coated balloon for the endovascular treatment of common femoral artery disease: immediate and one-year outcomes, EuroIntervention. 2017 Feb 20;12(14):1789-1794. Импакт-фактор журнала 4,018.
8. Teymen B, Akturk S, Akturk U, Tdjani M et al., Comparison of drug-eluting balloon with self-expanding interwoven nitinol stent deployment in patients with complex femoropopliteal lesions, Vascular. 2018 Feb;26(1):54-61. Импакт-фактор журнала 1,176.
9. Micari A. et al., 1-Year Results of Paclitaxel-Coated Balloons for Long Femoropopliteal Artery Disease: Evidence From the SFA-Long Study, JACC Cardiovasc Interv. 2016 May 9;9(9):950-6. Импакт-фактор журнала 9,544.

10. Debing E, Aerden D, Vanhulle A et al., Paclitaxel-coated versus plain old balloon angioplasty for the treatment of infra-inguinale arterial disease in diabetic patients: the Belgian diabetic IN.PACT trial, *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2017 Aug;58(4):528-534. Импакт-фактор журнала 0,92.
11. Jang SJ, Hsieh CA, Huang HL et al., Feasibility and Clinical Outcomes of Peripheral Drug-Coated Balloon in High-Risk Patients with Femoropopliteal Disease, *PLoS One*. 2015 Nov 24;10(11):e0143658. Импакт-фактор журнала 2,776.
12. Fanelli F, Cannavale A, Corona M et al., The "DEBELLUM"--lower limb multilevel treatment with drug eluting balloon--randomized trial: 1-year results, *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014 Apr;55(2):207-16. Импакт-фактор журнала 0,92.
13. Bague N, Julia P, Sauguet A et al., Femoropopliteal In-stent Restenosis Repair: Midterm Outcomes After Paclitaxel Eluting Balloon Use (PLAISIR Trial), *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017 Jan;53(1):106-113. Импакт-фактор журнала 3,642.
14. Krankenberg H, Tübler T, Ingwersen M et al., Drug-Coated Balloon Versus Standard Balloon for Superficial Femoral Artery In-Stent Restenosis: The Randomized Femoral Artery In-Stent Restenosis (FAIR) Trial, *Circulation*. 2015 Dec 8;132(23):2230-6. Импакт-фактор журнала 4,864.
15. Liistro F, Angioli P, Porto I et al., Paclitaxel-eluting balloon vs. standard angioplasty to reduce recurrent restenosis in diabetic patients with in-stent restenosis of the superficial femoral and proximal popliteal arteries: the DEBATE-ISR study, *J Endovasc Ther*. 2014 Feb;21(1):1-8. Импакт-фактор журнала 2,986.
16. Katsanos K, Geisler BP, Garner AM et al., Economic analysis of endovascular drug-eluting treatments for femoropopliteal artery disease in the UK, *BMJ Open*. 2016 May 9;6(5):e011245, Импакт-фактор журнала 27,604.
17. Iida O<sup>1</sup>, Yokoi H, Soga Y et al, Cilostazol reduces angiographic restenosis after endovascular therapy for femoropopliteal lesions in the Sufficient Treatment of Peripheral Intervention by Cilostazol study, *Circulation*. 2013 Jun 11;127(23):2307-15. Импакт-фактор журнала 4,864.
18. Hirsch A.T. et al. ACC/AHA 2005 Practice Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease (Lower Extremity, Renal, Mesenteric, and Abdominal Aortic), *Circulation*. 2006. Vol. 113, № 11. P. 463–465. Импакт-фактор журнала 4,864.
19. Michael S., Andrew W. Bradbury, Philippe Kolh et al, Global Vascular Guidelines on the Management of Chronic Limb-Threatening Ischemia, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*, July 2019, Pages S1-S109.e33. Импакт-фактор журнала 3,642.
20. A. J. Misselt,<sup>1</sup> M. D. Zielinski,<sup>2</sup> O. I. Garcia Medina et al, Clinical Outcomes After Endovascular Treatment of Superficial Femoral Disease in Patients With Disabling Claudication and Critical Limb Ischemia: Midterm Analysis, *Angiology*. 2012 May; 63(4): 259–265. Импакт-фактор журнала 2,376.

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

Медицинская помощь в рамках клинической апробации будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, Приказом Минздрава России от 10.07.2015 года №433 и "Об утверждении Положения об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядка направления пациентов для оказания такой медицинской помощи), типовой формы протокола клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации" и другими утвержденными нормативными актами.

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

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

Цель: улучшение результатов эндоваскулярного лечения пациентов с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенного сегмента и хронической ишемией нижних конечностей путем проведения прямой атерэктомии в комбинации с ангиопластикой баллонами с лекарственным покрытием.

Задачи:

1. Оказать в рамках клинической апробации специализированную медицинскую помощь больным с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенного сегмента, сопровождающимся хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей ПБ-III-IV согласно классификации А.В.Покровского.
2. Представить клиническую эффективность метода эндоваскулярной прямой атерэктомии в комбинации с ангиопластикой баллонами с лекарственным покрытием.
3. Установить экономическую эффективность метода эндоваскулярной прямой атерэктомии в комбинации с ангиопластикой баллонами с лекарственным покрытием
4. Показать безопасность метода эндоваскулярной прямой атерэктомии в комбинации с ангиопластикой баллонами с лекарственным покрытием в лечении больных с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенного сегмента.
5. Внедрить в клиническую практику метод прямой атерэктомии в комбинации с ангиопластикой баллонами с лекарственным покрытием для лечения пациентов с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенного сегмента, сопровождающегося хронической артериальной недостаточностью нижних конечностей.

#### IV. Дизайн клинической апробации

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

Проведенные исследования свидетельствуют о высоком уровне безопасности и эффективности комбинирования методики прямой атерэктомии (ПА) и лекарственной баллонной ангиопластики [6, 7].

В том числе демонстрируется преимущество метода перед изолированным использованием ПА и лекарственной баллонной ангиопластики как самостоятельных методик [2, 4, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Целесообразно внедрение комбинированного метода эндоваскулярной прямой атерэктомии и ангиопластики баллонами с лекарственным покрытием в клиническую практику.

Все предлагаемые к использованию устройства прошли доклинические и клинические испытания и разрешены к использованию на территории Российской Федерации.

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:

- достижение адекватной проходимости целевой артерии;
- необходимость имплантации стента;
- сроки продолжительности свободы от рестеноза и реокклюзии целевой артерии;
- сроки повторных вмешательств на целевой артерии в период наблюдения;
- сроки свободы от ампутации конечности в период наблюдения.

Дополнительные исследуемые параметры:

- осложнения, связанные с применением апробируемого метода лечения, отраженные в п.7 протокола.

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

В соответствии с критериями включения и после подписания добровольного информированного согласия в клиническую апробацию будут включены пациенты с доказанным диагнозом заболевание артерий нижних конечностей, наличием атеросклеротического поражения артерий бедренно-подколенного сегмента, IIБ, III, IV стадиями хронической артериальной недостаточности согласно классификации А.В.Покровского, нуждающиеся в проведении реваскуляризации конечности с последующим проведением динамического наблюдения с запланированными контрольными обследованиям по настоящему протоколу.

Основной группе пациентов будет выполнена прямая атерэктомия в комбинации с лекарственной баллонной ангиопластикой при поражении артерий бедренно-подколенного сегмента. При наличии показаний будет имплантирован нитиноловый стент.

Контрольную группу составят пациенты, получившие вмешательства на артериях бедренно-подколенного сегмента наиболее часто применяемым методом ангиопластики артерии с использованием обычного баллона, и стентирования нитиноловым стентом по показаниям.

В обеих группах показанием к имплантации стента будет наличие поток-лимитирующей диссекции и (или) выраженного резидуального стеноза.

Метод клинической апробации будет включать в себя:

1 этап - амбулаторный – отбор пациентов согласно критериям включения

2 этап – стационарный – непосредственное оперативное лечение

3 этап - амбулаторный - контрольные визиты пациента через 3, 6 месяцев после оперативного лечения

4 этап – стационарный - через 12 месяцев после оперативного лечения.

Рисунок 1.

Графическое представление дизайна клинической апробации:

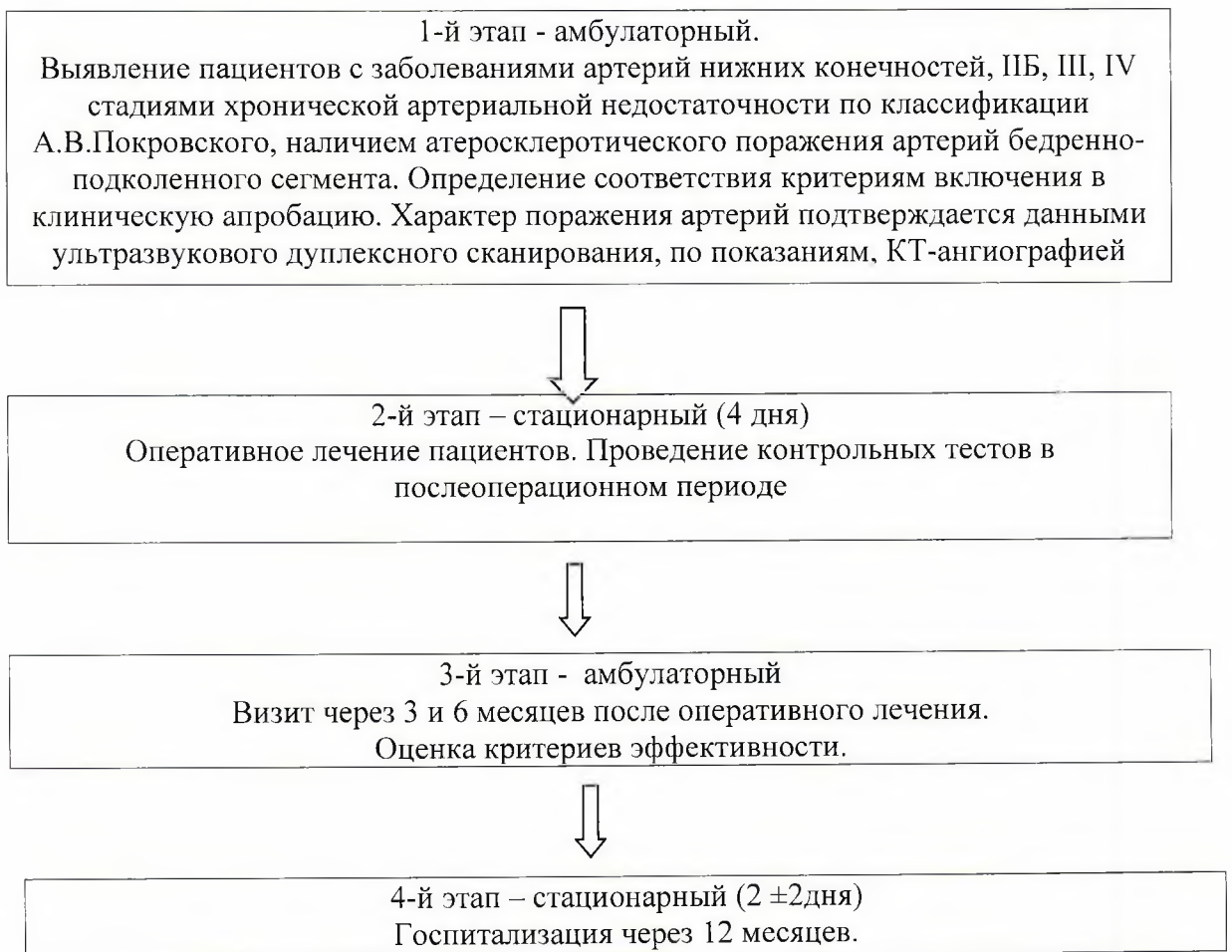


Таблица 1.

## Сводная таблица осмотров и обследований пациентов

Необходимые действия	1-й этап амбулаторный. Выявление пациентов с наличием критериев включения в исследование, догоспитальная диагностика	2-й этап стационарный Госпитализация для проведения оперативного лечения. Ожидаемый срок стационарного лечения 3-4 койко-дня.	3-й этап амбулаторный Визит через 3 месяца.	3-й этап амбулаторный Визит через 6 месяцев.	4-й этап стационарный Госпитализация.
Ультразвуковое дуплексное сканирование	X	X	X	X	X
Измерение лодыжечно-плечевого индекса	X	X	X	X	X
КТ-ангиография*	X		X	X	X
Осмотр врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению		X			
Клинический осмотр сердечно-сосудистым хирургом, в том числе ежедневный в период стационарного лечения	X	X	X	X	X
Осмотр анестезиологом		X			
Подписание информированного согласия на включение в исследование		X			
Выполнение		X			

эндоваскулярного вмешательства в объеме прямой атерэктомии и лекарственной баллонной ангиопластики при поражении артерий бедренно-подколенного сегмента					
ЭКГ в покое	X	X			X
Эхокардиография	X				
Суточный монитор ЭКГ	X				
Коагулограмма	X	X			X
Общий анализ крови	X	X	X		X
Общий анализ мочи	X				X
Креатинин крови	X	X	X		X
Мочевина крови	X	X	X		X
Липидный профиль	X		X	X	X
АЛТ, АСТ, билирубин, глюкоза плазмы крови	X	X			X
Группа крови, резус-фактор		X			
ФГДС	X				
Флюорография	X				
HBSag, HCV, RW, ВИЧ	X				X

\* КТ-ангиография будет проводиться при отсутствии полноты данных о топике поражения артерий в результате ультразвукового исследования.

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

Вмешательство будет выполняться в условиях рентгеноперационной с наличием стационарного ангиографа, либо в операционной, оборудованной

рентгенпрозрачным операционным столом и аппаратом типа «С-дуга», оснащенного сосудистой программой с возможностью архивирования данных.

Проведение операции будет проводиться под местной инфильтрационной, либо, в случае исходной критической ишемии конечности и стойким болевым синдромом покоя, проводниковой анестезией. Также будет применена общая седация.

В первом случае будет осуществлена локальная анестезия места пункции раствором Лидокаина 2% в объеме 2 мл с разведением на 10 мл Изотонического раствора натрия хлорида. Во втором случае с применением нейростимуляции или под УЗИ-навигацией будет выполнена проводниковая анестезия посредством блокады бедренного и седалищного нервов раствором Ропивакаина 0,375% в объеме 15-20 мл и соответственно анестезии места пункции, как было описано ранее.

В процессе операции будет осуществляться общепринятый мониторинг витальных функций пациента: ЭКГ по 3 отведениям, артериального давления неинвазивным методом, пульсоксиметрии.

Операция будет осуществлена на фоне введения гепарина в дозировке 70-100 МЕ/кг в зависимости от длительности вмешательства.

Операция будет осуществлена на фоне ранее назначенной двойной антитромбоцитарной терапии.

Все манипуляции на целевой зоне артериального русла будут осуществляться эндоваскулярно.

Пункция артерии доступа будет проводиться по стандартным принципам, либо под ультразвуковой навигацией. Первично будет установлен интрадьюсер 5F, через который к целевой зоне будет подведен диагностический катетер необходимой конфигурации, и выполнена ангиография.

После проведения ангиографии и уточнения характера поражения и подтверждения показаний к эндоваскулярной реваскуляризации, а также технической возможности проведения ПА будет проведена замена на интрадьюсер 7F, а при необходимости 8F, либо к целевой зоне будет подведен длинный гайд-интрадьюсер 7F или 8F по общепринятым принципам. Далее, если просвет целевой артерии позволит провести эндоваскулярный инструмент, через стенозированную зону в дистально расположенный сегмент будет заведено устройство для профилактики дистальной эмболии (фильтр) и раскрыто. В случае, если поражение таково, что проведение фильтра либо затруднительно, либо невозможно (окклюзия) целевая зона будет преодолена проводником 0,014 – 0,018 при поддержке суппорт-катетера, при исходной окклюзии артерии будет проведена ее реканализация по общепринятым правилам, после чего будет выполнена предилатация обычным периферическим дилатационным баллоном. Только после этого в артерию, расположенную дистальнее целевой зоны, будет проведен фильтр для профилактики дистальной эмболии. Для этого



возможно использование ранее проведенного через целевую зону проводника 0,014, по которому в свою очередь будет заведен катетер фильтра, далее проводник удален, а фильтр раскрыт.

Далее будет проведен основной этап операции, который будет представлен прямой атерэктомией в процессе которой будет осуществлено поэтапное срезание и удаление атероматозных масс. После достижения удовлетворительного ангиографического результата\* в отношении просвета целевой артерии устройство для атерэктомии будет удалено, а в целевую зону будет проведен баллон с лекарственным покрытием. Раздутие баллона будет проведено в течение 5 минут. После контрольной ангиографии будет принято решение либо о завершении операции, либо о необходимости проведения дополнительных процедур: имплантации стента в целевой зоне, либо вне ее, ангиопластика артерий голени, другое. Фильтр будет удален из артерии на любом дальнейшем этапе операции, когда сочтет это необходимым оператор, но не раньше, чем будет завершен основной этап.

Операция будет закончена удалением интрадьюсера и гемостазом по одному из принятых методов: ушивание пункционного отверстия эндоваскулярным устройством для закрытия доступа, либо мануальный гемостаз. В случае, если общая дозировка Гепарина превысила была приближена к 10000ЕД, и планируется мануальный гемостаз, то удаление интрадьюсера целесообразно произвести отсрочено, по мере достижения показателя АЧТВ превышающим норму не более, чем в 2 раза. После мануального гемостаза будет наложена давящая повязка.

После завершения операции пациент будет переведен в отделение реанимации или послеоперационную палату интенсивной терапии, где будет осуществляться его динамическое наблюдение с продолжением мониторинга витальных функций, контроль диуреза и мониторинг локальной гемодинамики в оперированной нижней конечности.

На следующие сутки после операции пациентам будет выполнено контрольное дуплексное сканирование с оценкой гемодинамической эффективности реваскуляризации. Полученные данные будут сопоставлены с динамикой клинического состояния конечности.

В случае гладко протекающего послеоперационного периода, пациент будет выписан из стационара на 2-3 сутки послеоперационного периода. Ожидаемая продолжительность госпитализации не более 4 койко-дней. Срок стационарного лечения может быть изменен при возникновении клинической необходимости продолжить лечение в стационаре.

\*Удовлетворительным ангиографическим результатом будет считаться достижение при контрольной ангиографии картины свободы от стеноза свыше 50% просвета целевой артерии, отсутствие стагнации кровотока в целевой зоне.

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

Период проведения клинической апробации рассчитан на 3 года (2021-2023 гг).

Ожидаемая продолжительность наблюдения за каждым из пациентов составит 12 месяцев.

Таблица 2

## Распределение пациентов по годам

	Год	Кол-во больных	1-й этап амбулаторный	2-й этап стационарный	3-й этап амбулаторный через 3 месяца после оперативного лечения	3-й этап амбулаторный через 6 месяцев после оперативного лечения	4-й этап стационарный через 12 месяцев после оперативного лечения
1	2021	70	+	+	+	+	+
2	2022	75	+	+	+	+	+
3	2023				+	+	+

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

1. Возраст (лет).

2. Пол.

3. Анамнестические данные:

3.1. Сахарный диабет (да/нет, 1 тип, 2 тип).

3.2. Дислипидемия (да/нет).

3.3. Артериальная гипертензия (да/нет).

3.4. ИБС (да/нет).

3.5. Церебральный атеросклероз (да/нет).

3.5. Курение (да/нет)

4. Стадия хронической артериальной недостаточности конечности по классификации А.В.Покровского.

5. Ложыжечно-плечевой индекс.

6. Доминирующий уровень и характер поражения магистральных артерий.

6.1. Общая бедренная артерия (гемодинамически значимый стеноз, окклюзия).

6.2.Глубокая артерия бедра (гемодинамически значимый стеноз, окклюзия).

6.3.Поверхностная бедренная артерия, устье и проксимальная треть (гемодинамически значимый стеноз, окклюзия).

6.4.Поверхностная бедренная артерия средняя и дистальная треть (гемодинамически значимый стеноз, окклюзия).

6.5.Подколенная артерия (гемодинамически значимый стеноз, окклюзия).

6.6.Наличие кальциноза в целевой зоне

6.7.Функционирующие артерии голени 0-1-2-3.

Гемодинамически значимым стеноз будет расцениваться в соответствии с принятыми параметрами, отраженными в клинических рекомендациях, выявляемыми при проведении дуплексного сканирования [1]. Таковым будет любой стеноз свыше 50%, характеризующийся типичными изменениями спектра кровотока и редукцией параметров кровотока дистальнее.

В случае, если в одном и том же сегменте будут последовательно расположенные выявляться и стеноз и окклюзия, то в индивидуальной регистрационной карте поражение будет отражено как окклюзия.

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

### 13. Критерии включения пациентов

1. Наличие верифицированного диагноза заболевания артерий нижних конечностей (код МКБ I70.2).
2. Наличие гемодинамически значимого атеросклеротического поражения артерий бедренно-подколенного сегмента, сопровождающееся клинической картиной хронической артериальной недостаточности нижней конечности от IIБ до IV ст. по классификации А.В.Покровского.
3. Подписанное информированное согласие пациента на лечение в рамках протокола клинической апробации.
4. Возраст пациента старше 18 лет.

### 14. Критерии невключения пациентов

1. Пациенты с хронической артериальной недостаточностью нижней конечности I – IIА стадии;
2. Наличие тотальной окклюзии поверхностной бедренной артерии;
3. Пациенты с текущими острыми заболеваниями;
4. Пациенты с терминальными стадиями хронических заболеваний, включая декомпенсированную ХСН в рамках IV ф.к. NYHA, хроническую почечную недостаточность со снижением клубочковой фильтрации ниже 30

мл/мин, терминальную стадию онкологического процесса с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года.

5. Невозможность или отказ от назначения двойной антитромбоцитарной терапии.
6. Анемия с уровнем гемоглобина ниже 100 г/л.
7. Противопоказания к применению рентгеноконтрастных средств.
8. Сложная анатомия, ставящая под сомнение возможность безопасной доставки специализированного инструментария в целевую артерию.
9. Отказ пациента от подписания информированного согласия на лечение в рамках протокола клинической апробации;
10. Пациенты моложе 18 лет, беременные или кормящие женщины, военнослужащие, лица, страдающие психическими расстройствами.

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (основания прекращения применения апробируемого метода):

1. Отказ пациента от контрольных исследований, проведения хирургической операции или анестезии, приема необходимых препаратов;
2. Пациент хочет выйти из исследования без указания причины;
3. Получение новой информации, свидетельствующей о высоком риске для участников исследования;
4. Наступление обстоятельств, расцениваемых как “форс-мажор”;
5. Требование федеральных регуляторных инстанций.

## 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: 3-4. Нахождение в отделении реанимации: при наличии показаний. Период амбулаторного наблюдения. Перечень может изменяться в зависимости от наличия сопутствующей патологии и характера течения основного заболевания.

Таблица 3.

Медицинская помощь в расчете на 1 пациента.

Код медицинской услуги	Наименование медицинской услуги	Количество
B01.043.001	Прием (осмотр, консультация) врача –	1

	сердечно-сосудистого хирурга первичный	
V01.043.002	Прием (осмотр, консультация) врача – сердечно-сосудистого хирурга повторный	9
V01.043.003	Прием (осмотр, консультация) врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению	1
V01.003.001	Осмотр (консультация) врача анестезиолога-реаниматолога первичный	1
V01.003.002	Осмотр (консультация) врача анестезиолога-реаниматолога повторный	1
V01.015.001	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	1
V01.015.002	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога повторный	0,5
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 вируса 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-2 ( <i>Humanimmunodeficiencyvirus HIV1</i> ) в крови	1
A12.05.005	Определение основных групп по системе АВО	1
A12.05.006	Определение антигена D системы Резус (резус-фактор)	1
V03.016.006	Общий (клинический) анализ мочи	2
A09.005.023	Исследование уровня глюкозы крови	3
A09.05.017	Исследование уровня мочевины крови	4
A09.05.020	Исследование уровня креатинина крови	4
A09.05.042	Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	3
A09.05.041	Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови	3
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина крови	3
V03.016.002	Общий (клинический) анализ крови	4
V03.005.006	Коагулограмма (ориентировочное исследование системы гемостаза)	3
A12.05.039	Активированное частичное тромбопластиновое время	2

A09.05.026	Исследование уровня холестерина в крови	4
A09.05.004	Исследование уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови	4
A09.05.025	Исследование уровня триглицеридов в крови	4
A09.05.028	Исследование уровня холестерина липопротеинов низкой плотности	4
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	4
A04.10.002	Эхокардиография	1
A04.12.006.001	Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей	5
A06.12.053	Компьютерно-томографическая ангиография сосудов нижних конечностей	4
Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и (или) реаниматологического сопровождения		
A16.12.026.010	Баллонная ангиопластика периферической артерии (Комбинированный метод эндоваскулярной прямой атерэктомии и ангиопластики баллонами с лекарственным покрытием)	1

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

Таблица 4

Перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения.

Международное непатентованное наименование (МНН)	Средняя разовая доза	Способ введения	Среднее количество доз в сутки	Курс лечения	Усредненный показатель частоты предоставления
Гепарин натрий	10000ЕД	в/в, в/а	1	1	1
Лидокаин	40 мг	п/к	1	1	1

Ропивакаин 0,375 %	20 мл	Инфилт.анестез ия	1	1	0,75
Мидазолам	15 мг	в/в	1	1	0,75
Ацетилсалици ловая кислота	50 мг	внутри	1	8	1
Клопидогрель	75 мг	внутри	1	4	1
Аторвастатин	40 мг	внутри	1	8	1
Кетопрофен	100 мг	в/в, в/м	2	8	0,5
Эноксапарин натрия	Раствор 4000 анти- Ха МЕ/0,4мл	п/к	1	4	0,5
Натрия хлорид 0,9%	1000 мл	в/в	1	4	1
Цефазолин	1000,0 мг	в/в	3	4	0,25
Пантопразол	40,0 мг	внутри	1	4	0,75
Бисопролол	5 мг	внутри	1	8	0.75
Амлодипин	10 мг	внутри	1	8	0.75
Изосорбида динитрат	20 мг	внутри	2	16	0.25
Изосорбида динитрат	1,25 мг/доза	под язык	1	1	0,15
Верапамил	240 мг	внутри	1	8	0,25
Йогексол 350 мг/мл	200 мл	в/а	1	1	0,5
Йоверсол 350 мг/мл	200 мл	в/а	1	1	0,5

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукты лечебного питания:

- нет

## Перечень используемых биологических материалов

Наименование компонента крови	Усредненный показатель частоты предоставления	Единицы измерения	СДД	СКД
Отмытые эритроциты	0,05	Мл	300	900
Свежезамороженная плазма	0,05	мл	300	600

Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

Таблица 5

Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека (на 1 больного):

Наименование вида медицинского изделия	Количество
Набор для лучевого доступа 5F	0,5
Набор для бедренного доступа 5F	1
Набор для бедренного доступа 7F	1
Набор для бедренного доступа 8F	1
Набор диагностических катетеров для ангиографии артерий нижних конечностей	2
Проводник диагностический 0,035 260-300	2
Проводник гидрофильный 0,035	1
Направляющий гайд-интрадьюсер 7F	0,5
Различные типы проводников для прохождения зоны поражения	3
Суппорт-катетер	1
Шприц-индефлятор	1
Линия высокого давления	1
Баллонный катетер для периферической ангиопластики	0,5
Баллонный катетер с лекарственным покрытием	2
Устройство для профилактики дистальной эмболии (фильтр)	1
Устройство для прямой атерэктомии	1
Стент нитиноловый периферический	0,5
Устройство для эндоваскулярного закрытия пункционного отверстия	0,5
Емкость-контейнер для сбора остроконечного	1



инструментария	
Электрод для снятия ЭКГ одноразовый	1
Повязка самофиксирующаяся	2
Игла для инъекции	5
Системы для внутривенного вливания	3
Шприц одноразовый	20
Заглушка инфузионная	3
Лезвие одноразовое	1
Желудочный зонд	0,01
Перчатки стерильные гипоаллергенные	6
Перчатки нестерильные	6
Стерилианты, дезинфектанты, моющие средства	1
Комплект белья стерильный для ангиографии	1
Халат хирургический стерильный	3
Головной убор нестерильный	6
Бахилы нетканые (пары)	6
Маска 3-слойная одноразовая	6

Иное:

- нет

## **VII. Оценка эффективности метода**

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

- 1.Купирование или снижение уровня ишемии конечности
2. Отсутствие болевого синдрома покоя
- 3.Увеличение дистанции безболевого ходьбы
4. Положительная динамика в отношении раневого процесса (при наличии ишемических язв и длительно незаживающих ран)
5. Улучшение показателей лодыжечно-плечевого индекса
- 6.Отсутствие прогрессирования трофических изменений пораженной конечности.

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

- 1.Диссекция, перфорация целевой артерии, тромбоз;
- 2.Дистальная эмболия атероматозными, либо тромботическими массами
- 3.Усугубление исходной клинической картины в виде прогрессирования ишемии конечности
- 4.Осложнения со стороны сосудистого доступа: пульсирующая гематома, тромбоз артерии, диссекция артерии подхода, забрюшинная гематома, формирование ложной аневризмы, инфицирование
- 5.Контраст-индуцированная нефропатия
- 6.Аллергическая реакция

7. Острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому или геморрагическому типу
8. Летальный исход.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа показателей 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 (после перации) и отдаленном (через 3, 6, 12 месяцев) послеоперационном периодах.

Методы отсроченного наблюдения – плановые амбулаторные визиты, плановая госпитализация через 12 месяцев.

Анализ эффективности будет проводиться через 3, 6, 12 месяцев после эндоваскулярного лечения.

Регистрация параметров осуществляется в контрольные точки в индивидуальной регистрационной карте пациента.

### **VIII. Статистика**

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа результатов 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 числа пациентов, включая расчеты для обоснования.

Для расчета размера выборки (основной и контрольной групп), необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта нами был использован он-лайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com>.

Размер выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки 5%, при ожидаемой клинической эффективности у пациентов в основной группе 90%, контрольной группе - 75%. С учетом потенциального 20% выбывания пациентов из клинической апробации размер основной и контрольной групп составил по 145 пациентов каждой.

### **IX. Объем финансовых затрат**

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 года №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 транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ исследователей по оформлению протоколов клинической 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, 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 объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту

Таблица 6

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

№	Наименование расходов	Сумма, 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.	107531,67
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.	374253,38
3	Иные затраты непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации.	0,00
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)	5873,32
4.1	из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации.	0,00
	Итого	487658,37

Расчет затрат на приобретение материальных запасов включает:  
 расчетную стоимость лекарственных препаратов 2749,74 руб. (Приложение №1),  
 расчетную стоимость медицинских изделий 2769,33руб. (Приложение №2),

расчетную стоимость используемых биологических материалов 1008,26 руб.  
(Приложение №3)

стоимость реактивов, химикатов и прочих расходных материалов на сумму  
11023,33руб.

Затраты на общехозяйственные нужды рассчитаны по следующей  
формуле:

$$R_{\text{пм}} = R_0 / (K * 330) * \text{Дмп}$$

$R_0$  (объем годовых расходов) = 101755394,06 руб.

$K$  (количество коек в учреждении) = 420

Эффективность работы койки = 330

Дмп (длительность стационарного этапа лечения 1-го пациента) 8 дн.

$$R_{\text{пм}} = R_0 / K * 330 * \text{Дмп} = 5873,32 \text{ руб.}$$

В протокол планируется включить 145 пациентов:

2021 г. - 70 пациентов, стоимость – 34136,0859 тыс. руб.

2022 г. - 75 пациентов, стоимость – 36574,37775 тыс. руб.

Общая стоимость протокола за 2021-2022 гг. 70710,46365 тыс. руб.

Ректор

ФГБОУ ВО «ГНЦ ИМУ»

Минздрава России

«    »



Н.Н Карякин

**Индивидуальная регистрационная карта**  
 Протокол клинической апробации № \_\_\_\_\_

«Оказание помощи пациентам с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенного сегмента комбинированным методом эндоваскулярной прямой атерэктомии и ангиопластики баллонами с лекарственным покрытием»

Идентификационный номер пациента			
Ф.И.О. пациента	Ф.	И.	О.
Дата включения в исследование	число	месяц	год
Телефон пациента	+7(____) _____		
Адрес пациента			

Идентификационный номер пациента \_\_\_\_\_

**Включение в исследование**  
**1-й этап**  
**Амбулаторный**

Дата рождения:            « \_\_\_\_ » « \_\_\_\_ » « \_\_\_\_ »

Пол                            м                            ж

Анамнестические данные

Сахарный диабет	<input type="radio"/> да	<input type="radio"/> нет	<input type="radio"/> I тип	<input type="radio"/> II тип
Дислипидемия	<input type="radio"/> да	<input type="radio"/> нет		
Артериальная гипертензия	<input type="radio"/> да	<input type="radio"/> нет		
ИБС	<input type="radio"/> да	<input type="radio"/> нет		
Церебральный атеросклероз	<input type="radio"/> да	<input type="radio"/> нет		
Курение	<input type="radio"/> да	<input type="radio"/> нет		

Стадия хронической артериальной недостаточности по классификации А.В.Покровского  
 IIБ ст.                     III ст.                     IV ст.

Лодыжечно-плечевой индекс на целевой нижней конечности: « \_\_\_\_ »

Доминирующий уровень и характер поражения магистральных артерий бедренно-подколенного сегмента целевой нижней конечности:

	Гемодинамически значимый стеноз	Окклюзия	Кальциноз
Общая бедренная артерия			
Глубокая артерия бедра			
Поверхностная бедренная артерия, устье и проксимальная треть			
Поверхностная бедренная артерия, средняя и дистальная треть			
Подколенная артерия			
Артерии голени, число функционирующих артерий 0-1-2-3			

Идентификационный номер пациента \_\_\_\_\_

## 2-й этап

### Стационарный

#### Протокол оперативного вмешательства

Дата «\_\_\_» «\_\_\_» «\_\_\_\_\_»

Целевая нижняя конечность:  правая  левая

Доступ:  Обедренный антеградный  Обедренный контрлатеральный  
 плечевой  иной

Длительность операции:  до 1,5 часов  свыше 1,5 часов  свыше 3 часов

Анестезия:  только местная инфильтрационная  
 проводниковая+местная анестезия

Объем израсходованного контрастного вещества (мл) «\_\_\_\_\_»

Наименование контрастного вещества «\_\_\_\_\_»

Целевая зона основного этапа операции и зона дополнительных процедур:

Общая бедренная артерия	
Глубокая артерия бедра	

Поверхностная бедренная артерия, устье и проксимальная треть	
Поверхностная бедренная артерия, средняя и дистальная треть	
Подколенная артерия	
Дополнительные эндоваскулярные процедуры на приводящем русле (атерэктомия/бал.ангиопластика/стентирование):	
Дополнительные эндоваскулярные процедуры на дистальном русле (атерэктомия/бал.ангиопластика/стентирование):	

Прочие характеристики вмешательства:

- Предилатация  да  нет
- Достижение удовлетворительного ангиографического результата  да  нет
- Имплантация стента в целевую зону основного этапа операции  да  нет

Интраоперационные осложнения (подчеркнуть):

Диссекция в целевой зоне, перфорация в целевой зоне, тромбоз в целевой зоне;

Дистальная эмболия

Диссекция, острый тромбоз артерии доступа, кровотечение (пульсирующая гематома).

Аллергическая реакция

Дополнительные комментарии:

---



---



---

Идентификационный номер пациента \_\_\_\_\_

**2-й этап**

**Стационарный**

**Послеоперационный контроль:**

**Данные контроля проходимости артерий целевой конечности:**

- Целевая артерия сохраняет свою проходимость без гемодинамически значимых нарушений просвета  да  нет
- Гемодинамически значимый рестеноз целевой зоны  да  нет
- Окклюзия целевой зоны  да  нет
- Нарушение проходимости приводящего русла  да  нет
- Нарушение проходимости дистального русла  да  нет



Лодыжечно-плечевой индекс « \_\_\_\_\_ »

**Для пациентов с исходной ПХ:**

Дистанция безболевого ходьбы на основании субъективной оценки:

- ходит без боли     существенно увеличилась  
 не увеличилась     уменьшилась     появились боли в покое

**Для пациентов с исходной КИНК:**

Болевой синдром покоя на основании субъективной оценки:

- регрессировал                       уменьшился  
 сохраняется в прежних рамках     усилился

**Объективный локальный статус:**

Трофические расстройства:  признаки репарации  расширение  без динамики

**Осложнения ближайшего послеоперационного периода (подчеркнуть):**

Отсроченная диссекция, тромбоз целевой артерии, пульсирующая гематома, забрюшинная гематома, формирование ложной аневризмы, инфицирование.

- |   |                                   |                                       |
|---|-----------------------------------|---------------------------------------|
| Признаки контраст-индуцированной нефропатии | <input type="radio"/> да          | <input type="radio"/> нет             |
| Развитие острого коронарного синдрома       | <input type="radio"/> да          | <input type="radio"/> нет             |
| Развитие инсульта                           | <input type="radio"/> да          | <input type="radio"/> нет             |
|   | <input type="radio"/> ишемический | <input type="radio"/> геморрагический |
| Раннее повторное сосудистое вмешательство:  | <input type="radio"/> да          | <input type="radio"/> нет             |

Указать: \_\_\_\_\_

Высокая ампутация целевой конечности в раннем послеоперационном периоде

да                       нет

Летальный исход  да                       нет

Дополнительные

комментарии: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Идентификационный номер пациента \_\_\_\_\_

**3-й этап**  
**Амбулаторный**  
**Визит через 3 месяца**

**Данные контроля проходимости артерий целевой конечности:**

Целевая артерия сохраняет свою проходимость без гемодинамически значимых нарушений просвета  да  нет

Гемодинамически значимый рестеноз целевой зоны  да  нет

Окклюзия целевой зоны  да  нет

Нарушение проходимости приводящего русла  да  нет

Нарушение проходимости дистального русла  да  нет

Лодыжечно-плечевой индекс « \_\_\_\_\_ »

**Для пациентов с исходной ПХ:**

Дистанция безболевого ходьбы по сравнению с дооперационной на основании субъективной оценки:

ходит без боли  существенно увеличилась  
 не увеличилась  уменьшилась  появились боли в покое

**Для пациентов с исходной КИНК:**

Болевой синдром покоя на основании субъективной оценки:

регрессировал  уменьшился  
 сохраняется в прежних рамках  усилился

Объективный локальный статус:

Трофические расстройства:  признаки репарации  расширение  без динамики

**Прочие данные:**

Признаки нефропатии  да  нет

Повторное сосудистое вмешательство в 3-х месячный период:  да  нет

Указать:

---



---

Высокая ампутация целевой конечности в 3-х месячный период:  да  нет

Дополнительные

комментарии: \_\_\_\_\_

---



---



---

Идентификационный номер пациента \_\_\_\_\_

**3-й этап****Амбулаторный****Визит через 6 месяцев****Данные контроля проходимости артерий целевой конечности:**

Целевая артерия сохраняет свою проходимость без гемодинамически значимых нарушений просвета  да  нет

Гемодинамически значимый рестеноз целевой зоны  да  нет

Окклюзия целевой зоны  да  нет

Нарушение проходимости приводящего русла  да  нет

Нарушение проходимости дистального русла  да  нет

Лодыжечно-плечевой индекс « \_\_\_\_\_ »

**Для пациентов с исходной ПХ:**

Дистанция безболевой ходьбы по сравнению с дооперационной на основании субъективной оценки:

ходит без боли  существенно увеличилась

не увеличилась  уменьшилась  появились боли в покое

**Для пациентов с исходной КИНК:**

Болевой синдром покоя на основании субъективной оценки:

регрессировал  уменьшился

сохраняется в прежних рамках  усилился

Объективный локальный статус:

Трофические расстройства:  признаки репарации  расширение  без динамики

**Прочие данные:**

Повторное сосудистое вмешательство в 6-ти месячный период:  да  нет

Указать:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Высокая ампутация целевой конечности в 6-ти месячный период:  да  нет

Дополнительные

комментарии: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Идентификационный номер пациента \_\_\_\_\_

**4-й этап****Стационарный****Госпитализация через 12 месяцев****Данные контроля проходимости артерий целевой конечности:**

Целевая артерия сохраняет свою проходимость без гемодинамически значимых нарушений просвета  да  нет

Гемодинамически значимый рестеноз целевой зоны  да  нет

Окклюзия целевой зоны  да  нет

Нарушение проходимости приводящего русла  да  нет

Нарушение проходимости дистального русла  да  нет

Лодыжечно-плечевой индекс « \_\_\_\_\_ »

**Для пациентов с исходной ПХ:**

Дистанция безболевого ходьбы по сравнению с дооперационной на основании субъективной оценки:

ходит без боли  существенно увеличилась

не увеличилась  уменьшилась  появились боли в покое

**Для пациентов с исходной КИНК:**

Болевой синдром покоя на основании субъективной оценки:

регрессировал  уменьшился

сохраняется в прежних рамках  усилился

Объективный локальный статус:

Трофические расстройства:  признаки репарации  расширение  без динамики

**Прочие данные:**

Признаки нефропатии  да  нет

Повторное сосудистое вмешательство в 12-ти месячный период:  да  нет

Указать:

\_\_\_\_\_

Высокая ампутация целевой конечности в 12-ти месячный период:  да  нет

Дополнительные

комментарии: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Расчетная стоимость лекарственных препаратов

№ п/п	Международное непатентованное наименование	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента	Цена 1 курса лечения препаратом, руб.	Усредненный показатель частоты предоставления	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости (Контракт № , дата)
гр.1	гр.2	гр.3	гр.4	гр.5=гр.3*гр.4	гр.6	гр.7=гр.5*гр.6	гр.8
1	Гепарин натрий	116,15	1	116,15	1	116,15	439 Ц от 26.06.2019
2	Лидокаин	1,90	1	1,90	1	1,90	658 Ц от 02.09.2019
3	Ропивакаин 0,375 %	198,23	1	198,23	0,75	148,67	273Ц от 23.05.2018
4	Мидазолам	3,17	1	3,17	0,75	2,38	разовый договор
5	Ацетилсалициловая кислота	1,49	8	11,92	1	11,92	разовый договор
6	Клопидогрель	39,05	4	156,20	1	156,20	разовый договор
7	Аторвастатин	3,43	16	54,88	1	54,88	660Ц от 10.09.2019
8	Кетопрофен	20,02	8	160,16	0,5	80,08	420Ц от 04.06.2019
9	Эноксапарин натрия	159,39	4	637,56	0,5	318,78	20Ц от 10.01.2020
10	Натрия хлорид 0,9%	38,52	4	154,08	1	154,08	616Ц от 13.08.2019

11	Цефазолин	38,00	12	456,00	0,25	114,00	459Ц от 14.06.2019
12	Пантопразол	14,09	4	56,36	0,75	42,27	732Ц от 25.10.2019
13	Бисопролол	4,34	8	34,72	0,75	26,04	658 Ц от 02.09.2019
14	Амлодипин	1,30	8	10,40	0,75	7,80	разовый договор
15	Изосорбида динитрат	4,22	32	135,04	0,25	33,76	разовый договор
16	Изосорбида динитрат	89,32	1	89,32	0,15	13,40	разовый договор
17	Верапамил	12,60	8	100,80	0,25	25,20	разовый договор
18	Йогексол 350 мг/мл	787,46	1	787,46	0,5	393,73	155Ц от 15.04.2019
19	Йоверсол 350 мг/мл	2 097,00	1	2 097,00	0,5	1 048,50	255Ц от 24.04.2019
	Итого:					2 749,74	

## Расчетная стоимость медицинских изделий

№ п/п	Наименование в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Цена 1 ед., руб.	Количество, ед.	Усредненный показатель частоты предоставления	Стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости (Контракт №, дата)
гр.1	гр.2	гр.3	гр.4	гр.5	гр.=гр.3*гр.4*гр.5	гр.6
1	Набор для лучевого доступа 5F	1 487,00	1	0,5	743,50	211Ц от 03.04.2019
2	Набор для бедренного доступа 5F	1 487,00	1	1	1 487,00	211Ц от 03.04.2019
3	Набор для бедренного доступа 7F	1 487,00	1	1	1 487,00	211Ц от 03.04.2019
4	Набор для бедренного доступа 8F	1 487,00	1	1	1 487,00	211Ц от 03.04.2019
5	Набор диагностических катетеров для ангиографии артерий нижних конечностей	1 395,00	2	1	2 790,00	211Ц от 03.04.2019
6	Проводник диагностический 0,035 260-300	1 198,00	2	1	2 396,00	211Ц от 03.04.2019
7	Проводник гидрофильный 0,035	8 125,00	1	1	8 125,00	211Ц от 03.04.2019
8	Направляющий гайд-интрадьюсер 7F	15 580,00	1	0,5	7 790,00	543 Ц от 03.04.2019
9	Различные типы проводников для прохождения зоны поражения	5 095,00	3	1	15 285,00	177 Ц от 01.04.2019
10	Суппорт-катетер	22 100,00	1	1	22 100,00	177 Ц от 01.04.2019

11	Шприц-индефлятор	5 616,25	1	1	5 616,25	211Ц от 03.04.2019
12	Линия высокого давления	1 107,00	1	1	1 107,00	211Ц от 03.04.2019
13	Баллонный катетер для периферической ангиопластики	11 000,00	1	0,5	5 500,00	175 Ц от 05.04.2019
14	Баллонный катетер с лекарственным покрытием	32 000,00	2	1	64 000,00	175 Ц от 05.04.2019
15	Устройство для профилактики дистальной эмболии (фильтр)	51 200,00	1	1	51 200,00	214Ц от 03.04.2019
16	Устройство для прямой атерэктомии	136 000,00	1	1	136 000,00	разовый договор
17	Стент нитиноловый периферический	40 000,00	1	0,5	20 000,00	213Ц от 03.04.2019
18	Устройство для эндоваскулярного закрытия пункционного отверстия	17 000,00	1	0,5	8 500,00	282 Ц от 25.05.2015
19	Электрод для снятия ЭКГ одноразовый	6,10	1	1	6,10	разовый договор
20	Повязка самофиксирующаяся	43,55	2	1	87,10	100 Ц от 10.04.2019
21	Игла для инъекции	4,10	5	1	20,50	252 Ц от 15.04.2019
22	Системы для внутривенного вливания	4,10	3	1	12,30	429 Ц от 20.05.2019
23	Шприц одноразовый	4,55	20	1	91,00	26 Ц от 11.01.2020
24	Заглушка инфузионная	19,60	3	1	58,80	252 Ц от 22.04.2019
25	Лезвие одноразовое	22,91	1	1	22,91	829 Ц от 12.11.2019
26	Желудочный зонд	112,50	1	0,01	1,13	442 Ц от 27.05.2019



27	Перчатки гипоаллергенные стерильные	76,00	6	1	456,00	6Ц от 09.01.2020
28	Перчатки нестерильные	5,00	6	1	30,00	6Ц от 09.01.2020
29	Полигексанид	1453,76	1	1	1 453,76	438Ц от 23.07.2018
30	Комплект белья стерильный для ангиографии	956,84	1	1	956,84	348 Ц от 28.05.2019
31	Халат хирургический стерильный	187,24	3	1	561,72	311 Ц от 31.05.2019
32	Головной убор нестерильный	1,70	6	1	10,20	разовый договор
33	Бахилы нетканые (пары)	13,49	6	1	80,94	311 Ц от 31.05.2019
34	Маска 3-слойная одноразовая	1,50	6	1	9,00	разовый договор
	Итого:				359 472,05	

## Расчетная стоимость используемых биологических материалов

№ п/п	Наименование биологического материала	Цена 1 курса, руб.	Усредненный показатель частоты предоставления	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
гр.1	гр.2	гр.3	гр.4	гр.5=гр.3*гр.4	гр.6
1.	Отмытые эритроциты	12 065,15	0,05	603,26	Договор разовый
2.	Свежезамороженная плазма	8 100,00	0,05	405,00	Договор разовый
	Итого:			1 008,26	