

Протокол клинической апробации

Идентификационный номер № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации
Метод пластики дефекта фиброзного кольца межпозвонкового диска после лимитированной микродискэктомии с использованием имплантата для закрытия дефекта межпозвонкового диска
2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации-разработчика метода
Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Адрес: 630091г. Новосибирск, ул. Фрунзе, 17.
3. Фамилия, имя отчество и должность лиц, уполномоченных от имени федеральной медицинской организации подписывать протокол клинической апробации и поправки к нему
Крутько Александр Владимирович - с.н.с., д.м.н., заведующий нейрохирургическим отделением №2 ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России

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

4. Аннотация метода

Метод заключается в малоинвазивном хирургическом лечении грыжи межпозвоночного диска на уровнях L3-L4, L4-L5, L5-S1 с дефектом фиброзного кольца диска в его задней части при высоком ожидаемом риске рецидива грыжи путем использования имплантата для закрытия дефекта межпозвоночного диска, который препятствует рецидивированию грыжевого выпячивания межпозвоночного диска за счет патогенетичности инженерных решений, заложенных в конструкции имплантата.

Метод предполагает стационарный этап лечения и наблюдения пациентов.

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

Установлено, что хирургическое лечение грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника нередко связано с недостаточным и субъективным прогнозированием, что может приводить к неудовлетворительным результатам. Таковыми являются формирование клинически значимого эпидурального фиброза, нестабильность и рецидивы грыж межпозвоночных дисков (Fandino J, 1993; Kraemer R, 2003; Mobbs RJ, 2001; Suk KS, 2001; Swartz KR, 2003). В этой связи рецидивы грыж межпозвоночных дисков поясничного отдела позвоночника являются одной из наиболее частых причин повторного хирургического вмешательства, особенно в первые два года. По данным разных авторов их частота составляет 2-18 %. (Carragee EJ, Findlay GF, Fountas KN, Loupasis GA, Mariconda M, Thome C., Watters WC.). Scott L. et al. (2015) в обзорной статье отметили, что рецидив болевого синдрома в первые 2 года после операции отмечается у 15-25% пациентов. Число повторных операций по данным разных авторов достигает 13-20% (Atlas SJ. et al., 2001; Asch HL. et al., 2002). В крупных исследованиях продемонстрировано, что удовлетворенность пациентов составляет всего 75% через год после хирургического вмешательства (Strumqvist B. et al., 2005), и примерно 19% подвергаются повторным операциям к 9 году после первичной микродискэктомии (Malter A.D. et al., 1998; Keskimaki I. et al., 2000). По данным Swartz KR(2003) и Suk KS(2001) рецидив грыжи может быть определен как возникновение и её на том же уровне, независимо, где она появилась с ипсилатеральной или контрлатеральной стороны. Рецидив грыжи у оперированных пациентов констатируется в случаях, когда наблюдается безболевого период 6 и более месяцев после первичной операции. Многие исследователи придают значение следующим факторам риска рецидива грыж поясничных межпозвоночных дисков (МПД): стадия дегенерации МПД, высота МПД, сегментарная нестабильность, тип грыжи, травма, возраст, курение, пол, масса тела и т.д. (Axelsson P., 2004; Cinotti G., 1998; Hasegawa K., 2008; Hurme M, 1984; Kim J.M., 2007; Suk K.S., 2001; Zhao F., 2005; Байков Е.С., 2014).

Однако общепринятые представления относительно факторов риска рецидива поясничных межпозвонковых грыж отсутствуют.

Некоторые из современных авторов в качестве прогностического фактора учитывают степень дефекта фиброзного кольца. Carragee E.J. et al. (2003) при проведении проспективного рандомизированного контролируемого исследования у 180 пациентов с медианой наблюдения 6 лет обнаружили, что степень дефекта фиброзного кольца после дискэктомии и тип грыжи коррелируют с показателями рецидива. Ими было установлено, что для пациентов с небольшим или щелевидным дефектом фиброзного кольца риск рецидива составляет около 1%, в то время как для пациентов с более крупными дефектами – от 18 до 27%. Matthew J. McGirt и др. (2009) выявили, что у пациентов с дефектами фиброзного кольца более 6 мм шириной ($P = 0.019$) и с меньшим объемом удаленного диска ($P = 0.028$) возрастает вероятность рецидивного образования грыж межпозвонковых дисков.

До появления технологий закрытия дефектов фиброзного кольца у хирургов имелся единственный способ снижения риска повторного появления грыжи у пациентов с крупными дефектами – удаление большей части оставшегося пульпозного ядра. Такое удаление является эффективным способом снижения частоты повторного грыжеобразования, однако это приводит к ускорению дегенерации диска с потерей его высоты, при этом увеличивается осевая нагрузка на суставы задней структуры позвоночника, тем самым вызывая стойкий болевой синдром в пояснице. В литературе имеются данные о хронических и усиливающихся болях в спине, возникающих вследствие указанного вмешательства с частотой от 7 до 37% (McGirt M.J. et al, 2009; Parker S.L. et al, 2010). Усиливающиеся боли в спине после дискэктомии коррелируют с большими потерями в высоте диска (Yorimitsu E. et al., 2001), которые, в свою очередь, связаны с удалением в ходе операции значительной части пульпозного ядра (McGirt M.J. et al., 2009). Чем больше материала пульпозного ядра удаляется из пространства диска, тем сильнее снижается способность диска противостоять осевым нагрузкам и возрастает риск его разрушения. Попытка свести к минимуму эти эффекты, способствовала появлению технологии лимитированной дискэктомии, при котором наблюдалось увеличение частоты рецидивов грыж диска до 27,3% у пациентов с дефектами фиброзного кольца шире чем 6 мм (Carragee E.J. et al., 2003; McGirt M.J. et al., 2009).

Таким образом, пациенты с дефектами фиброзного кольца диска больших размеров (более 6 мм) и грыжей диска имеют гораздо более высокий риск развития рецидива грыжи диска и ишиалгии по сравнению с пациентами, у которых дефект фиброзного кольца диска небольшой или щелевидный, что требует поиска методов решения данной проблемы, что возможно при использовании апробируемого в рамках настоящей КА метода с применением специального имплантата для закрытия дефекта межпозвонкового диска.

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

Новизна метода заключается в том, что операции с применением апробируемого метода должны позволить предупредить развитие рецидива грыжи межпозвонкового диска в отличие от существующих методов лечения, которые не обеспечивают надлежащую профилактику рецидивов.

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

Наиболее вероятными осложнениями будут следующие (Таблица 1):

Таблица 1 Вероятные осложнения и способы их профилактики

Возможное неблагоприятное состояние	Потенциальное последствие	Причина	Предупреждение развития данного состояния	Ликвидация последствий развившегося состояния
Внеплановое отсоединение имплантата от устройства доставки	Без устройства доставки имплантировать изделие невозможно	Неаккуратные манипуляции с изделием, заряженным в устройство доставки	Тщательное соблюдение техники имплантации	При условии стерильности компонентов самостоятельно зарядить имплантат в устройство доставки
Неполное погружение фиксатора имплантата в тело позвонка	Повреждение нервных структур	Некорректная имплантация изделия	Тщательное соблюдение техники имплантации	Удаление имплантата
Миграция устройства из тела позвонка	Повреждение нервных структур	Недостаточная остеоинтеграция	Тщательное соблюдение техники имплантации	Удаление имплантата
Сетчатый компонент имплантата не проникает в дефект фиброзного кольца диска	Невозможность корректной установки имплантата	Неправильное определение величины дефекта и неверный выбор размера имплантата	Тщательное соблюдение техники имплантации	Удаление имплантата, использовать имплантат подходящего размера
Сетчатый компонент имплантата не расправился внутри	Имплантат не перекрывает изнутри дефект фиброзного	Неправильное определение показаний к операции	Тщательное определение показаний к операции согласно	Индивидуальное решение. Возможно удаление имплантата

Возможное неблагоприятное состояние	Потенциальное последствие	Причина	Предупреждение развития данного состояния	Ликвидация последствий развившегося состояния
диска	кольца диска, не предотвращает рецидив грыжи диска		рекомендациям производителя	
			Тщательное соблюдение техники имплантации	Индивидуальное решение. Возможно удаление имплантата
Инфекционные осложнения	Местный или системный инфекционный процесс	Несоблюдение режима стерильности при имплантации изделия	Имплантация должна производиться в асептических условиях операционной стационара	Удаление имплантата
		Использование изделия с истекшим сроком годности или нарушением целостности стерильной упаковки	Соблюдение срока годности, контроль целостности упаковки	Удаление имплантата
Аллергические реакции	Местные и системные реакции	Индивидуальная непереносимость материалов имплантата	При известной до операции непереносимости аналогичных материалов - отказ от имплантации, при уже имплантированном изделии - его удаление	Удаление имплантата

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода

- 1) Axelsson P, Karlsson BS. Intervertebral mobility in the progressive degenerative process: a radiostereometric analysis. Eur Spine J 2004;13:567–72.

- 2) Carragee EJ, Han MY, Suen PW, Kim D (2003) Clinical outcomes after lumbar discectomy for sciatica: the effects of fragment type and anular competence. *J Bone Joint Surg Am* 85-A: 102–108
- 3) Carragee EJ, Spinnickie AO, Alamin TF, Paragioudakis S (2006) A prospective controlled study of limited versus subtotal posterior discectomy: short-term outcomes in patients with herniated lumbar intervertebral discs and large posterior anular defect. *Spine* 31:653–657
- 4) Cinotti G, Roysam GS, Eisenstein SM, et al. Ipsilateral recurrent lumbar disc herniation: a prospective, controlled study. *J Bone Joint Surg Br* 1998;80: 825–32.
- 5) Fandino J, Botana C, Viladrich A, et al. Reoperation after lumbar disc surgery: results in 130 cases. *Acta Neurochir* 1993;122:102–4.
- 6) Findlay GF, Hall BI, Musa BS, Oliveira MD, Fear SC (1998) A 10-year follow-up of the outcome of lumbar microdiscectomy. *Spine* 23:1168–1171
- 7) Fountas KN, Kapsalaki EZ, Feltes CH, Smisson HF III, Johnston KW, Vogel RL, Robinson JS Jr (2004) Correlation of the amount of disc removed in a lumbar microdiscectomy with long-term outcome. *Spine* 29:2521–2524
- 8) Gray DT, Deyo RA, Kreuter W, Mirza SK, Heagerty PJ, Comstock BA, Chan L (2006) Population-based trends in volumes and rates of ambulatory lumbar spine surgery. *Spine* 31:1957–1963
- 9) Hasegawa K, Kitahara K, Hara T, et al. Evaluation of lumbar segmental instability in degenerative diseases by using a new intraoperative measurement system. *J Neurosurg* 2008;8:255–62.
- 10) Keskimaki I, Seitsalo S, Osterman H, Rissanen P (2000) Reoperations after lumbar disc surgery: a population-based study of regional and interspecialty variations. *Spine* 25:1500–1508
- 11) Kim JM, Lee SH, Ahn Y, et al. Recurrence after successful percutaneous endoscopic lumbar discectomy. *Minim Invasive Neurosurg* 2007;50:82–5.
- 12) Kowalski JM, Olsewski JM, Simmons ED Jr (1995) Results of intervertebral discectomy without fusion at L4–5 versus L5–S1. *J Spinal Disord* 8:457–463
- 13) Kraemer R, Wild A, Haak H, et al. Classification and management of early complications in open lumbar microdiscectomy. *Eur Spine J* 2003; 12:239–246.
- 14) Loupasis GA, Stamos K, Katonis PG, Sapkas G, Korres DS, Hartofilakidis G (1999) Seven- to 20-year outcome of lumbar discectomy. *Spine* 24:2313–2317
- 15) Malter AD, et al. 5-Year Reoperation Rates After Different Types of Lumbar Spine Surgery. *Spine* 23: 814–20. 1998.
- 16) Mariconda M, Galasso O, Secondulfo V, Rotonda GD, Milano C (2006) Minimum 25-year outcome and functional assessment of lumbar

- discectomy. Spine 31:2593–2599 Eur Spine J (2013) 22:1030–1036 10351239. Thome C, Barth M, Scharf J, Schmiedek P (2005) Outcome after lumbar sequestrectomy compared with microdiscectomy: a prospective randomized study. J Neurosurg Spine 2:271–278
- 17) McGirt MJ, Ambrossi GL, Dato G, Sciubba DM, Witham TF, Wolinsky JP, et al. Recurrent disc herniation and long-term back pain after primary lumbar discectomy: review of outcomes reported for limited versus aggressive disc removal. Neurosurgery. 2009;64:338–344.
 - 18) Mobbs RJ, Newcombe RL, Chandran KN. Lumbar discectomy and the diabetic patient: incidence and outcome. J Clin Neurosci 2001;8:10–3.
 - 19) Scott L., Parker MD, Stephen K. et al. Incidence of low back pain after lumbar discectomy for herniated disc and its effect on patient-reported outcomes. Clin.orthop.Relat.Res 473:1988-1999. 2015.
 - 20) Strumqvist B., et al: One – year report from the Swedish National Spine Register. Acta orthopaedica supplementum, no.319. vol.76, 2005.
 - 21) Suk KS, Lee HM, Moon SH, et al. Recurrent lumbar disc herniation: results of operative management. Spine 2001;26:672–6.
 - 22) Swartz KR, Trost GR. Recurrent lumbar disc herniation. Neurosurg Focus 2003;15:E10.
 - 23) Tureyen K (2003) One-level one-sided lumbar disc surgery with and without microscopic assistance: 1-year outcome in 114 consecutive patients. J Neurosurg 99:247–250
 - 24) Watters WC III, McGirt MJ (2009) An evidence-based review of the literature on the consequences of conservative versus aggressive discectomy for the treatment of primary disc herniation with radiculopathy. Spine J 9:240–257
 - 25) Yorimitsu E, Chiba K, Toyama Y, Hirabayashi K (2001) Longterm outcomes of standard discectomy for lumbar disc herniation: a follow-up study of more than 10 years. Spine 26:652–657
 - 26) Zhao F, Pollintine P, Hole BD, et al. Discogenic origins of spinal instability. Spine 2005;30:2621–30.
 - 27) Байков Е.С. Прогнозирование результатов хирургического лечения грыж поясничных межпозвонковых дисков: дис. – кан-та мед. наук // Байков Е.С.- Новосибирск, 2015 – 135с.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Сведения, связанные с апробируемым методом, изложены в описании хирургической техники, разработанной производителем имплантата для закрытия дефекта межпозвонкового диска.

Информация об имплантате для закрытия дефекта межпозвонкового диска

Предполагаемый к применению в рамках настоящей КА имплантат поставляется стерильным, в стерильной упаковке, заряженным в устройство доставки, и предназначен для однократного использования. Изделие выполнено из биологически инертных материалов и состоит из титанового фиксатора для имплантации в тело позвонка и закрепленной на нем сетчатого компонента из медицинского полиэстера, который после имплантации в организм человека перекрывает дефект фиброзного кольца диска. Для контроля положения имплантата во время и после имплантации в организм человека в сетчатой части находятся рентгенконтрастные метки из платино-иридиевого сплава. Доступны 3 типоразмера имплантата: 8 мм, 10 мм и 12 мм соответственно, отличающиеся шириной сетчатой части имплантата. Устройство доставки выполнено из стали и пластика, используется только в момент имплантации, является одноразовым.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Цель клинической апробации

Оценка клинической, клинико-экономической эффективности и безопасности хирургического лечения с использованием апробируемого метода у пациентов с грыжей межпозвоночного диска на уровнях L3-L4, L4-L5, L5-S1 с дефектом фиброзного кольца диска в его задней части при высоком ожидаемом риске рецидива грыжи.

Задачи клинической апробации

- 1) Оценить клиническую эффективность хирургического лечения с использованием апробируемого метода.
- 2) Оценить клинико-экономическую эффективность хирургического лечения с использованием апробируемого метода.
- 3) Оценить возможные осложнения, связанные с хирургическим лечением апробируемым методом.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Безопасность имплантата, применяемого в клинической апробации, подтверждена на этапе регистрации медицинского изделия (РУ № ФСЗ 2012/13460 от 27 декабря 2012).

12. Описание дизайна клинической апробации

12.1. Основные и дополнительные исследуемые параметры

Основная конечная точка:

Частота клинической эффективности, определяемая как доля пациентов с отсутствием рецидива грыжи межпозвонкового диска в течение 6 месяцев с момента выполнения хирургического лечения, регистрируемая на Визите 5.

Вторичные конечные точки:

- 1) Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациенту, измеренное в днях и определяемое на Визите 5 (финальный визит).
- 2) Величина финансовых затрат на лечение одного пациента, измеренная в рублях и оцениваемая на Визите 5 (финальный визит).
- 3) Частота и вид осложнений, связанных с хирургическим лечением, оцениваемая от Визита 1 до Визита 5 (финального визита).

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

Настоящая клиническая апробация (КА) направлена на определение клинической, клинико-экономической эффективности и безопасности применения метода пластики дефекта фиброзного кольца межпозвонкового диска после лимитированной микродискэктомии с использованием имплантата для закрытия дефекта межпозвонкового диска.

В клиническую апробацию будет вовлечено не менее **92** пациентов, удовлетворяющих критериям включения/невключения, в одной клинике. Пациентами КА будут пациенты мужского или женского пола с клиническими и диагностически подтвержденными признаками грыжи межпозвонкового диска на уровнях L3-L4, L4-L5, L5-S1, и у которых определен высокий риск рецидива грыжи межпозвонкового диска.

Каждый допущенный к участию в КА пациент будет подвергнут однократному хирургическому вмешательству с использованием апробируемого метода. План проведения КА предполагает набор группы не менее чем из 92 пациентов с подтвержденными признаками грыжи межпозвонкового диска на уровнях L3-L4, L4-L5, L5-S1 с дефектом фиброзного кольца диска, которым будут проведены хирургические вмешательства с использованием апробируемого метода.

Погодовое планируемое количество хирургических вмешательств в рамках настоящей КА представлено ниже:

	2016 год	2017 год
Количество хирургических вмешательств	45	47
Итого:	92	

Оценка результатов лечения пациентов в ходе данной КА будет проведена на визитах послеоперационного и последующего наблюдения, а также на финальном визите, т.е. через 7 ± 2 дней, 3 и 6 месяцев от момента хирургического лечения. Клиническая апробация будет состоять из нескольких периодов: отбора пациентов (Дни -6...-1), периода хирургического лечения (День 1), периода послеоперационного наблюдения и реабилитации (Дни 1...7), визита последующего наблюдения (3 месяца) и финального визита через 6 месяцев от момента операции (День 187).

После финального визита последнего пациента КА будет считаться завершённой, все пациенты продолжают дальнейшее наблюдение у своего лечащего врача в рамках рутинной клинической практики. График процедур КА содержит Таблица 2, графическое изображение запланированной схемы проведения КА - Рисунок 1.

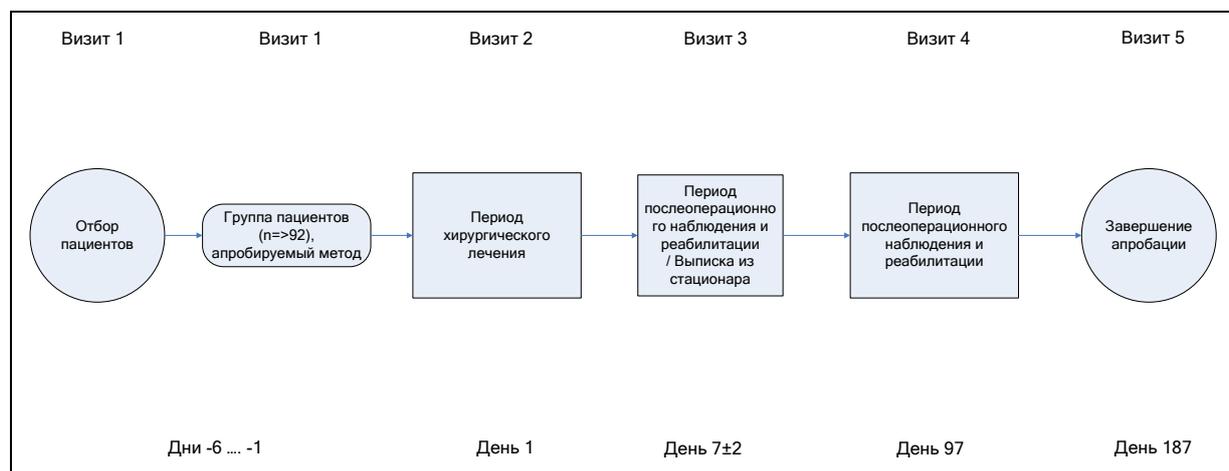


Рисунок 1 Схема проведения клинической апробации

Отбор пациентов

Возможность участия пациента в КА будет определена в течение 5 дней (Визит 1) до начала периода хирургического лечения с использованием

апробируемого метода. До того, как будут выполняться какие-либо предусмотренные данным протоколом мероприятия, следует получить письменное, подписанное пациентом, информированное согласие и все необходимые разрешения, согласно требованиям действующего законодательства Российской Федерации.

Период хирургического лечения

Пригодные для участия в КА пациенты должны будут пройти хирургическое лечение апробируемым методом в течение одного дня (Визит 2 или День 1).

Период послеоперационного наблюдения и реабилитации

Завершившие хирургическое лечение пациенты должны будут пройти минимально необходимые послеоперационное наблюдение и реабилитацию в течение 7 ± 2 дней (Дни 1...7), которые будут завершены на Визите 3 (День 7 ± 2), одновременно с выпиской пациентов из стационара.

Период последующего наблюдения / Завершение КА

Оценка эффективности хирургического лечения с контролем его результатов будет проведена через 3 и 6 месяцев с момента выполнения хирургического лечения. Послеоперационные контрольные визиты будут носить характер амбулаторного и не предполагающего госпитализации, однако врач оставляет за собой право осуществить госпитализацию пациентов при обнаружении соответствующих показаний.

Завершение КА определено как последний визит последнего пациента, через 6 месяцев (Визит 5) с момента выполнения хирургического лечения. Данный визит будет являться финальным для всех пациентов – после его завершения все пациенты продолжают наблюдаться у своего лечащего врача в соответствии с местной практикой.

Описание визитов клинической апробации

Визит 1 – визит отбора пациентов (в течение 5 дней до хирургического лечения)

Отбор пациентов (скрининг) в ходе данного визита проводится только после того, как врач признает пациента предварительно соответствующим критериям включения/невключения КА.

Любые процедуры в ходе данного визита могут быть проведены только после получения Информированного согласия (ИС) пациента.

Во время периода скрининга проводят развернутый сбор и оценку анамнеза (демографические данные, анамнез основного заболевания, а также значимых перенесенных и сопутствующих заболеваний), оценку неврологического статуса, выяснение информации относительно приема

пациентом сопутствующей терапии и подробный физикальный осмотр, детальный ортопедический осмотр, оформление локального статуса.

В подробный физикальный осмотр входят также измерение температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), частоты дыхательных движений (ЧДД), роста и массы тела.

Врач собирает, в том числе данные о принимавшихся ранее (за 30 дней до визита) и принимаемых в настоящее время пациентом лекарственных препаратах и сопутствующих заболеваниях на момент скрининга.

Инструментальные исследования: пациентам должна быть выполнена рентгенография поясничного отдела позвоночника в двух проекциях, МРТ и МСКТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, электрокардиография (ЭКГ) в 12-ти отведениях в рамках рутинной практики подготовки к оперативному лечению.

Лабораторные исследования. Общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи пациенты делают в рамках рутинной практики подготовки к оперативному лечению.

Помимо этого, в рамках КА пациентам будет проведена экспресс-диагностика беременности с использованием диагностических тест-полосок (только для пациентов женского пола, находящихся в репродуктивном возрасте и способных к деторождению).

На Визит 2 (период хирургического лечения) будут приглашены все пациенты, прошедшие скрининг, намеренные участвовать в КА и соответствующие всем критериям включения/невключения в настоящую КА.

Визит 2 - период хирургического лечения (День 1)

Хирургическое лечение проводят в порядке, установленном в клинике и в соответствии с протоколом КА. В ходе проведения настоящей КА при выполнении хирургического лечения будет соблюдена хирургическая техника, описанная в инструкции, разработанной производителем имплантата. Подробное описание хирургического лечения, которое будет применено в рамках настоящей КА, представлено в Разделе 12.3.

Во время Визита 2 будут проведены следующие мероприятия:

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА.
- Выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Хирургическое лечение.
- Выполнение контрольной рентгенографии поясничного отдела позвоночника в двух проекциях.
- Активизация пациента

- Оценка результатов хирургического лечения по совокупным критериям.
- Регистрация осложнений.

Визит 3 – послеоперационное наблюдение и реабилитация, выписка из стационара (День 7±2)

В рамках КА в необходимом объеме осуществляется реабилитация в раннем послеоперационном периоде с учетом рекомендаций послеоперационного ведения больных в стационаре, особенностей произведенного хирургического лечения и соматического состояния конкретного пациента.

Выписка пациентов из стационара должна быть осуществлена на 7±2 день с момента выполнения им хирургического лечения. В ходе данного визита будет выполнено следующее:

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА.
- Полный физикальный осмотр, измерение основных витальных параметров: температура тела, АД, ЧСС, ЧДД. Будет проведено измерение массы тела.
- Оценка неврологического статуса, оценка болевого синдрома в спине и ноге по шкале ВАШ.
- Адаптация пациента к вертикальным нагрузкам
- Уточнение подробностей общего состояния пациента, выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- перевязочные мероприятия.
- Забор образцов крови для выполнения общего и биохимического анализа крови; забор образца мочи для выполнения общего анализа мочи.
- Регистрация осложнений.

Визит 4 – контрольный осмотр (через 3 месяца после операции, день 97)

В ходе данного визита будет выполнено следующее:

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА.
- Краткий физикальный осмотр, измерение основных витальных параметров: температура тела, АД, ЧСС, ЧДД.
- Полный неврологический осмотр, оценка болевого синдрома в спине и ноге по шкале ВАШ, оценка нетрудоспособности по анкете Освестри.

- Уточнение подробностей общего состояния пациента, выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Регистрация рецидивов.

Визит 5 – визит последующего наблюдения / визит завершения КА (через 6 месяцев после операции) (День 187)

Этот визит будет являться финальным для всех пациентов, в дальнейшем пациенты продолжают наблюдаться у своего лечащего врача в соответствии с рутинной практикой. В ходе этого визита будут проведены следующие мероприятия:

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА.
- Краткий физикальный осмотр.
- Измерение основных витальных параметров: температура тела, АД, ЧСС, ЧДД.
- Полный неврологический осмотр, оценка неврологического статуса, оценка интенсивности болевого синдрома в спине и ноге по шкале ВАШ, оценка нетрудоспособности пациента по анкете Освестри.
- Уточнение подробностей общего состояния пациента, выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Рентгенография поясничного отдела позвоночника в двух проекциях и выполнение МРТ и МСКТ поясничного отдела позвоночника.
- Регистрация рецидивов.

Таблица 2 План-график процедур клинической апробации

Периоды КА	Отбор пациентов	Хирургическое лечение	Послеоперационное наблюдение, выписка из стационара	Период последующего наблюдения	
				Контрольный осмотр через 3 месяца после операции	Контрольный осмотр через 6 месяцев после операции / Завершение КА
Номер визита	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Мероприятия / Дни КА	Дни -6... -1	День 1	День 7±2	День 97	День 187
Получение информированного согласия	X				
Критерии включения/невключения	X				
Критерии досрочного выбывания	X	X	X	X	X
Демографические показатели	X				
Сбор и оценка медицинского анамнеза	X				
Сопутствующая терапия	X	X	X	X	X

Периоды КА	Отбор пациентов	Хирургическое лечение	Послеоперационное наблюдение, выписка из стационара	Период наблюдения последующего	
				Контрольный осмотр через 3 месяца после операции	Контрольный осмотр через 6 месяцев после операции / Завершение КА
Номер визита	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Мероприятия / Дни КА	Дни -6... -1	День 1	День 7±2	День 97	День 187
Физикальное обследование ¹	X		X	X	X
Оценка неврологического статуса	X	X	X	X	X
Оценка болевого синдрома в ноге и спине по шкале ВАШ	X	X	X	X	X
Оценка нетрудоспособности пациента по шкале Освестри	X			X	X
Масса тела и рост	X				
Показатели жизнедеятельности (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД)	X	X	X	X	X
Анализ крови (общий, биохимический)	X		X		
Общий анализ мочи	X		X		
Рентгенография поясничного отдела позвоночника	X	X		X	X
МСКТ поясничного отдела позвоночника	X				X
МРТ поясничного отдела позвоночника	X				X
Электрокардиография в 12-ти отведениях	X				
Хирургическое лечение		X			
Контроль области хирургического вмешательства		X	X	X	X
Перевозочные мероприятия		X	X		
Выписка из стационара			X		

Информированное согласие (ИС)

Врач, участвующий в проведении КА, должен получить документально оформленное согласие от каждого пациента, являющегося потенциальным участником КА. Согласие должно быть оформлено с использованием утвержденной формы ИС и должно содержать: дату и подпись пациента, а также дату и подпись лица, которое информирует пациента о предстоящем КА. Перед началом участия в КА второй экземпляр письменного ИС должен быть у каждого пациента. Бланк ИС и информированного отказа пациента от участия в КА должен соответствовать типовым образцам таких документов из приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 июля 2015 г. № 474н (Приложения № 2 и 3 к приказу).

Пациенту должны быть разъяснены: суть предлагаемой КА, назначение всех процедур, все возможные нежелательные последствия, а также польза и

¹ Полный физикальный осмотр проводят только на Визите 1 и 5.

риски от участия в КА. Пациенту следует предоставить достаточно времени для обдумывания того, хочет ли он принять участие в КА.

Пациенту должен быть выдан экземпляр формы ИС, который подписывается и датируется им лично. Подтверждение получения ИС пациента также должно быть документально зафиксировано в медицинских записях пациента до того, как начнется выполнение каких-либо процедур, предусмотренных программой настоящей КА.

Каждая форма ИС должна содержать разрешение, позволяющие ответственному исполнителю КА использовать и раскрывать информацию, касающуюся здоровья пациента, по которой его можно идентифицировать в соответствии с законодательством. Все подписанные формы ИС следует сохранять вместе с записями, относящимися к проведению КА.

Согласие на процедуры, которые могут быть осуществлены в экстренной ситуации или при необходимости в плановом порядке.

В ходе КА пациентам, возможно, будет предложено дать отдельное информированное согласие на процедуры, которые могут быть произведены по мере необходимости в экстренном или плановом порядке, предусмотренные внутренними распорядительными документами медицинского учреждения.

Присвоение базового номера

Базовый номер присваивается пациенту при подписании им информированного согласия на участие во всех процедурах. Базовый номер каждого пациента является уникальным. Запрещается использование одинаковых базовых номеров для идентификации разных пациентов. За каждым пациентом, проходящим процедуру отбора несколько раз, будет сохраняться исходный базовый номер, присвоенный ему при первом посещении. Присвоение базовых номеров будет соответствовать порядку, принятому в клинике, и соответствовать номеру истории болезни пациента при стационарном лечении и амбулаторной карте пациента при амбулаторном осмотре.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

В ходе КА будет использована медицинская технология «Микрохирургические декомпрессивные вмешательства при дегенеративных поражениях поясничного отдела позвоночника» (номер в реестре Росздравнадзора № ФС-2009/061), дополненная инструкцией производителя имплантата для закрытия дефекта межпозвонкового диска по аспектам, касающимся непосредственно имплантации указанного изделия.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и

продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения

Суммарная длительность КА для каждого пациента с учетом 5-дневного периода скрининга может составить до 193 ± 7 дней или ориентировочно 6 месяцев от момента выполнения хирургического лечения.

Максимальная предполагаемая длительность всей КА с учетом средней ожидаемой скорости набора пациентов, равной 50 пациентов в год, скрининга, и лечения пациентов (в случае, если пациент удовлетворяет всем необходимым критериям) должна составить ориентировочно 2 года.

Последовательность и продолжительность периодов КА описана в Разделе

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

В настоящей клинической апробации все данные будут регистрироваться в первичной документации пациентов. На каждого пациента будет заведена стандартная медицинская документация, принятая в медицинском учреждении (амбулаторная карта, история болезни пациента) с пометкой «клиническая апробация». Кроме этого будет заполняться индивидуальная регистрационная карта (ИРК), информация в которую будет переноситься из амбулаторной карты и истории болезни пациента дополнительно.

V. Отбор и исключение пациентов, которым оказывают медицинскую помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения пациентов

- 1) Пациент понимает суть всех процедур, запланированных в рамках КА и лечения, возможных альтернативных способов лечения и присутствующих в КА рисков, и добровольно подтверждает свое желание участвовать письменным информированным согласием.
- 2) Пациенты мужского или женского пола с завершенным ростом скелета в возрасте от 18 до 65 лет включительно, с клиническими, КТ-, МРТ-, МСКТ- и рентгенологически подтвержденными признаками грыжи межпозвонкового диска на уровнях L3-L4, L4-L5, L5-S1 с высотой межпозвонкового диска в его задней части не менее 5 мм, максимальным размером дефекта фиброзного кольца диска в высоту – 6 мм, в ширину – не более 12 мм.
- 3) У пациента выявлен высокий ожидаемый риск рецидива грыжи межпозвонкового диска.

- 4) Пациент является кандидатом на проведение хирургического лечения по поводу возможного рецидива грыжи межпозвонкового диска на уровнях L3-L4, L4-L5, L5-S1.

14. Критерии невключения пациентов

- 1) Аллергические или анафилактические реакции на материал, из которого изготовлены имплантаты.
- 2) Несоответствие высоты межпозвонкового диска, локализации и размеров дефекта его фиброзного кольца условиям, допускающим имплантацию изделия: для имплантации высота межпозвонкового диска в заднем отделе должна быть не менее 5 мм, максимальный размер дефекта фиброзного кольца межпозвонкового диска в высоту – 6 мм, в ширину - не более ширины имплантата.
- 3) Рецидивная грыжа
- 4) Выполненный пациенту ранее спондилодез на уровнях L3-L4, L4-L5, L5-S1.
- 5) Спондилолистез L3, L4, L5.
- 6) Остеопороз позвоночника (T-score < -2.0)
- 7) Гипертрофия суставных отростков на уровне планируемого оперативного вмешательства
- 8) Злокачественное новообразование.
- 9) Инфекционные заболевания в стадии обострения.
- 10) Хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации.
- 11) Отсутствие контакта с больным вследствие его тяжелого состояния или нарушений психики.
- 12) Беременность или предполагаемая беременность в течение последующих 3 месяцев от момента скрининга, кормление грудью.

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации

Во время проведения КА пациент может быть исключен из неё по следующим причинам:

- 1) Отзыв согласия пациента на участие в КА.
- 2) Серьезные нарушения протокола, например, попытка пациента предпринять несанкционированно, дополнительно или взамен другие нерегламентированные протоколом методы хирургического лечения, направленные на лечение основного заболевания;
- 3) Появление, по мнению врача, противопоказаний или любых состояний (событий), которые будут препятствовать проведению предусмотренных

протоколом КА лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий;

- 4) Нежелание или неспособность пациента выполнять требования протокола КА, включая наличие любого состояния (физического, психического или социального), которое может повлиять на его способность соблюдать требования протокола КА.
- 5) Нежелательные явления, делающие участие пациента в КА невозможным либо приведшие к развитию неотложного медицинского состояния, требующего госпитализации.
- 6) В случае действия обстоятельств непреодолимой силы.
- 7) Пациент выбыл из наблюдения (потерян контакт с пациентом).
- 8) Смерть пациента.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма, и условия оказания медицинской помощи

Согласно Федеральному Закону от 21.11.2011 №323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» вид определен как: медицинской помощи в рамках клинической апробации; форма - плановая медицинская помощь, которая оказывается при проведении профилактических мероприятий, при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни пациента, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи, и отсрочка оказания которой на определенное время не повлечет за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью условия - стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение) и амбулаторно.

В соответствии с приказом Минздрава России №121н от 11.03.2013: «П. 3. При оказании специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи организуются и выполняются следующие работы (услуги):

- 4) при оказании высокотехнологичной медицинской помощи в стационарных условиях по:
 - нейрохирургии (код ВМП – 8.00.013).

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Перечень медицинских услуг согласно принятой номенклатуре в рамках клинической апробации представлен следующими услугами:

Код	Наименование
A01.31.009	Сбор анамнеза и жалоб общетерапевтический
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный
B01.024.001/002	Прием(осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный /повторный
B01.047.001	Прием (осмотр,консультация) врача-терапевта первичный
B01.053.001	Прием (осмотр,консультация) врача-уролога первичный
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре
B01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный
B01.024.003	Ежедневный осмотр врачом-нейрохирургом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара
A01.30.026	Опрос (анкетирование) на выявление неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития
A01.24.002	Визуальное исследование при патологии периферической нервной системы
A01.24.003	Пальпация при патологии периферической нервной системы
A01.24.004	Исследование чувствительной и двигательной сферы при патологии периферической нервной системы
A01.03.002	Визуальное исследование костной системы
A01.03.003	Пальпация костной системы
A01.03.004	Перкуссия костной системы
A01.02.002	Визуальное исследование мышц
A01.02.003	Пальпация мышц
A25.23.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга
A25.23.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга
A25.23.003	Назначение лечебно- оздоровительного режима при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга
A06.03.016	Рентгенография поясничного отдела позвоночника
A06.03.019	Рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции
A06.03.020	Рентгенография позвоночника в динамике
A06.31.007	Описание и интерпретация рентгенографических изображений
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных
A05.03.002	Магнитно-резонансная томография позвоночника
A05.31.003	Описание и интерпретация магнитно- резонансных томограмм
A06.03.059.001	Спиральная компьютерная томография позвоночника
A11.05.001	Взятие крови из пальца
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови
A08.05.006	Исследование лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов в крови
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови
A08.05.009	Определение цветового показателя
A09.05.002	Оценка гематокрита
A09.28.001	Исследование осадка мочи
A09.28.003	Определение белка в моче

Код	Наименование
A09.28.017	Определение концентрации водородных ионов мочи (рН мочи)
A09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи
A09.28.011	Исследование уровня глюкозы в моче
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови
A09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови
A12.05.042	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови
A09.05.009	Исследование уровня С-реактивного белка в крови
A12.05.004	Проба на совместимость перед переливанием крови
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)
A12.05.006	Определение резус- принадлежности
A26.02.001	Бактериологическое исследование раневого отделяемого на аэробные и факультативно- анаэробные микроорганизмы
A26.31.004	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим препаратам
B01.003.01	Осмотр (консультация) врача-анестезиолога
B01.003.04	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
B01.003.03	Суточное наблюдение врачом-реаниматологом
A14.07.001	Уход за полостью рта больного в условиях реанимации и интенсивной терапии
A13.30.003	Психологическая адаптация
A11.09.008	Ингаляторное введение лекарственных средств и кислорода
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств
A14.31.011	Пособие при парентеральном введении лекарственных средств
A14.01.017	Бритье кожи предоперационное или поврежденного участка
A14.19.002	Постановка очистительной клизмы
A14.31.001	Перемещение тяжелобольного в постели
A14.31.002	Размещение тяжелобольного в постели
A14.31.003	Транспортировка тяжелобольного внутри учреждения
A14.31.005	Приготовление и смена постельного белья тяжелобольному
A14.28.001	Пособие при мочеиспускании тяжелобольного
A11.28.007	Катетеризация мочевого пузыря
A11.28.008	Инстилляция мочевого пузыря
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером
A02.09.001	Измерение частоты дыхания

Код	Наименование
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения
A02.12.001	Исследование пульса
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях
A02.31.001	Термометрия общая
A14.28.001	Пособие при мочеиспускании тяжелобольного
A14.28.005	Пособие при недержании мочи
A24.01.002	Компресс на кожу
A25.31.019	Назначение комплекса упражнений (лечебной физкультуры)
A19.03.002	Лечебная физкультура при заболеваниях позвоночника
A21.23.001	Массаж при заболеваниях центральной нервной системы
A17.31.020	Воздействие магнитными полями
A17.28.003	Электростимуляция мочевого пузыря
A15.01.001	Перевязки при нарушениях целостности кожных покровов
D10.01.06.02	Организация забора костной ткани
A16.04.009	Артродез позвоночника (спондилодез)
A16.04.009.001	Артродез позвоночника (спондилодез) с использованием эндоскопической техники
A16.04.007.001	Иссечение межпозвоночного диска с использованием эндоскопической техники
A16.04.010	Спондилосинтез
A16.04.027	Протезирование межпозвоночного диска

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

Перечень лекарственных препаратов, дозировка, частота применения, курсовая доза препаратов, предполагаемых к применению в рамках настоящей КА:

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <*>	ЭКД <***>
Анестетики, миорелаксанты			1		
	Средства для наркоза		1		
		Пропофол	1	2000 мг	2000 мг
		Кетамин	0,05	1000 мг	1000 мг
		Тиопентал натрия	0,05	1000 мг	1000 мг
		Изофлюран	0,05	20 мл	20 мл
		Севофлюран	0,05	20 мл	20 мл
		Кислород	1	900000 мл	900000 мл
	Миорелаксанты		1		
		Пипекурония бромид	0,05	8 мг	20 мг
		Цисатракурия безилат	0,05	50 мг	50 мг

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <*>	ЭКД <***>
		Атракурия безилат	0,9	300 мг	300 мг
		Баклофен	0,1	24 мг	400 мг
		Толперизон	0,2	450 мг	8000 мг
		Суксаметония йодид	1	200 мг	200 мг
		Местные анестетики	1		
		Прокаин	0,5	25 мг	1000 мг
		Лидокаин	0,5	20 мг	30 мг
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			1		
		Наркотические анальгетики	1		
		Тримеперидин	0,5	100 мг	500 мг
		Фентанил	1	2 мг	4 мг
		Трамадол	0,4	300 мг	3000 мг
		Ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства	1		
		Кеторолак	0,5	60 мг	240 мг
		Кетопрофен	0,5	200 мг	2 г
		Парацетамол	0,1	2000 мг	6000 мг
		Мелоксикам	0,2	7,5 мг	135 мг
		Флупертин	0,2	600 мг	10800 мг
		Метамизол натрия	1	8000 мг	40000 мг
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему			1		
		Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны	1		
		Гидрокортизон	0,1	1000 мг	5000 мг
		Преднизолон	0,2	300 мг	1000 мг
		Дексаметазон	0,3	40 мг	120 мг
		Бетаметазон	0,4	36 мг	96 мг
		Инсулин и средства для лечения сахарного диабета	1		
		Инсулин растворимый (человеческий генно-инженерный)	1	12 ЕД	72 ЕД
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему			1		
		Гипотензивные средства	1		
		Клонидин	0,1	0,1 мг	0,2 мг
		Бетаксоллол	0,5	20 мг	600 мг
		Амлодипин	0,4	5 мг	150 мг
		Верапамил	0,4	240 мг	7200 мг
		Нифедипин	0,2	60 мг	1800 мг
		Противоаритмические препараты	1		
		Амиодарон	0,33	300 мг	900 мг
		Эсмолол	0,33	1000 мг	1000 мг
		Метопролол	0,33	100 мг	3000 мг
		Вазопрессорные средства	1		
		Допамин	0,7	200 мг	1000 мг
		Эпинефрин	0,3	1 мг	2 мг

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <*>	ЭКД <***>
	Антиангинальные средства		0,1		
		Нитроглицерин	1	15 мг	30 мг
Средства для лечения аллергических заболеваний			1		
	Антигистаминные средства		1		
		Дифенгидрамин	0,9	40 мг	200 мг
		Хлоропирамин	0,05	20 мг	40 мг
		Клемастин	0,05	4 мг	20 мг
Средства, влияющие на центральную нервную систему			1		
	Анксиолитики (транквилизаторы)		1		
		Диазепам	0,4	30 мг	90 мг
		Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин	0,5	0,5 г	3,5 г
		Мидазолам	1	25 мг	25 мг
	Антагонисты бензодиазепиновых рецепторов		0,1		
		Флумазенил	1	0,5 мг	0,5 мг
	Антипсихотические средства		0,05		
		Дроперидол	1	20 мг	20 мг
	Антидепрессанты и средства нормотимического действия		1		
		Сертралин	1	50 мг	850 мг
	Прочие средства, влияющие на центральную нервную систему		1		
		Неостигмина метилсульфат	1	0,5 мг	5 мг
Средства для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта			1		
	Антациды и другие противоязвенные средства		1		
		Фамотидин	0,5	20 мг	200 мг
		Омепразол	0,5	20 мг	200 мг
	Антиферменты		0,05		
		Апротинин	1	100 ЕД	500 ЕД
	Спазмолитические средства		1		
		Атропин	1	1 мг	2 мг
	Стимуляторы моторики желудочно-кишечного тракта		0,1		
		Метоклопрамид	1	10 мг	50 мг
Противоопухолевые, иммунодепрессивные и сопутствующие средства			0,1		
	Сопутствующие средства для лечения опухолей		1		
		Ондансетрон	1	4 мг	8 мг
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей			1		
	Диуретики		0,1		
		Фуросемид	1	20 мг	60 мг
Средства, влияющие на систему крови			1		
	Средства, влияющие на систему свертывания крови		1		

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <*>	ЭКД <***>
		Надропарин кальция	0,5	0,6 мг	6 мг
		Пентоксифиллин	1	100 мг	1000 мг
		Растворы и плазмозаменители	1		
		Декстроза	0,5	400 мл	800 мл
		Гидроксиэтил- крахмал	0,5	500 мл	1000 мл
Средства для профилактики и лечения инфекций			1		
	Антибактериальные средства		1		
		Цефазолин	0,05	4000 мг	4000 мг
		Цефуроксим	0,9	1500 мг	4500 мг
		Ципрофлоксацин	0,05	400 мг	1200 мг
Средства, влияющие на органы дыхания			0,1		
	Противоастматические средства		1		
		Аминофиллин	1	240 мг	240 мг
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			1		
	Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания		1		
		Кальция хлорид	0,1	10 мг	20 мг
		Калия, магния аспарагинат	0,3	500 мл	500 мл
		Натрия хлорид	0,1	400 мл	800 мл
		Растворы электролитные моно- и поли-компонентные	1	400 мл	4000 мл

Наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека

В клинической апробации будут использованы следующие медицинские изделия:

Имплантат для закрытия дефекта фиброзного кольца межпозвоночного диска размером 8мм, 10мм, 12мм с устройством доставки.

VII. Оценка эффективности метода

Основной и второстепенные (дополнительные) параметры эффективности будут проанализированы в популяции по назначенному лечению (Intent to treat population - ITT) и дополнительно - в популяции, завершившей лечение по протоколу (Per Protocol - PP). Основные конечные точки КА представлены в Разделе 19.

19. Перечень показателей эффективности:

Основная конечная точка:

Частота клинической эффективности, определяемая как доля пациентов с отсутствием рецидива грыжи межпозвонкового диска в течение 6 месяцев с момента выполнения хирургического лечения, регистрируемая на Визите 5.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Вторичные конечные точки:

- 1) Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациенту, измеренное в днях и определяемое на Визите 5 (финальный визит).
- 2) Величина финансовых затрат на лечение одного пациента, измеренная в рублях и оцениваемая на Визите 5 (финальный визит).
- 3) Частота и вид осложнений, связанных с хирургическим лечением, оцениваемая от Визита 1 до Визита 5 (финального визита).

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учёта и анализа показателей эффективности

Основной метод оценки эффективности:

Вычисление частоты клинической эффективности, определяемой как доля пациентов с отсутствием рецидива грыжи межпозвонкового диска в течение 6 месяцев с момента выполнения хирургического лечения, выполняемое в ходе Визитов 3-5.

Дополнительные методы оценки эффективности:

Определение количества койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациенту, производимое путем учета времени продолжительности пребывания пациента в стационаре за всё время проведения КА, и определяемое на Визите 5 (финальный визит).

Определение финансовых затрат на лечение одного пациента, производимое путем учета стоимости всех оказанных пациенту медицинских услуг за всё время проведения КА, и оцениваемое на Визите 5 (финальный визит).

Методы оценки безопасности

Оценка безопасности будет проведена на протяжении всего периода участия пациента в КА и заключается в мониторинге и регистрации всех осложнений, регулярном мониторинге основных показателей жизнедеятельности, контроле физического состояния, учета данных состояния

пациентов. Для оценки безопасности апробируемого метода будет проведено следующее:

Оценка клинических параметров безопасности

Медицинский анамнез: сбор подробного медицинского анамнеза при скрининге.

Физикальный осмотр: полный физикальный осмотр включает обследование всех органов и систем, в том числе измерение роста и массы тела (рост измеряют только во время скрининга), во время Визитов 1 и 5.

Измерение основных показателей жизнедеятельности: частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), артериальное давление (АД) и температура тела в подмышечной впадине (°С). Измерения должны быть проведены во время каждого визита пациента в стационар (Визиты 1-5).

Мониторинг сопутствующего лечения (если таковое назначено): исследователь будет контролировать данные о сопутствующем лечении и его изменениях в ходе КА во время каждого визита пациента в стационар (Визиты 1-5).

Электрокардиография (ЭКГ) в 12-ти стандартных отведениях: Для контроля признаков возможных нарушений сердечного ритма регистрация ЭКГ должна быть выполнена всем пациентам во время Визита 1. Все назначенные ЭКГ должны быть выполнены после того, как пациент находился в состоянии покоя в положении лежа в течение минимум 10 минут.

Оценка инструментальных параметров безопасности

Рентгенография поясничного отдела позвоночника в двух проекциях (Визиты 1, 2, 4, 5), МРТ (Визиты 1 и 5) и МСКТ поясничного отдела позвоночника (Визиты 1 и 5).

Оценка лабораторных параметров безопасности

Для оценки профиля безопасности апробируемого метода на скрининговом визите и визите послеоперационного наблюдения (Визиты 1 и 3) должны быть проведены следующие лабораторные анализы:

Общий анализ крови: число эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, число тромбоцитов, число лейкоцитов и лейкоцитарная формула с подсчетом абсолютного числа нейтрофилов, СОЭ.

Биохимический анализ крови: натрий, калий, креатинин, глюкоза, кальций, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий белок, альбумин, мочевиная кислота, С-реактивный белок.

Свертывающая система крови: фибриноген

Общий анализ мочи: белок, кровь, глюкоза, кетоновые тела, нитриты, лейкоциты, рН и относительная плотность.

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

Общие принципы

Статистический анализ будет проведен под руководством ответственного биостатистика в соответствии с требованиями ICH и другими применимыми требованиями и законами.

Для описания показателей, собираемых в ходе КА, будет использоваться описательная статистика. Для интервальных переменных будет рассчитано среднее значение (с 95%-ым доверительным интервалом), стандартное отклонение, медиана и квантили. Для номинальных переменных будут рассчитаны частоты категорий, доли в процентах, для бинарных переменных дополнительно будут приведены 95%-ые доверительные интервалы по методу Клоппера-Пирсона.

Сравнение групп по количественным показателям будет проведено при помощи дисперсионного анализа с группой в качестве фиксированного фактора, для номинальных признаков будет использован точный критерий Фишера. Различия будут считаться статистически значимыми при уровне значимости менее установленного значения 0.05.

Если допущения, принятые при предварительном планировании КА, окажутся ошибочными, способы анализа будут изменены для проведения более подходящего анализа.

Статистический анализ планируется провести с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics (версия 19.0 или старше), или другого коммерческого продукта с валидированными алгоритмами реализации статистических методов и соответствующей документацией.

Демографические и исходные характеристики

Демографические характеристики групп и исходные значения показателей будут приведены для популяции всех включенных в КА участников (ITT популяция) в таблицах с описательными статистиками для каждой группы и для всей популяции, а также в листингах с группировкой по группам.

Для оценки однородности групп по демографическим характеристикам и исходным значениям показателей будет использован дисперсионный анализ для количественных показателей и точный критерий Фишера для номинальных признаков.

Методы анализа эффективности

Эффективность анализируется по следующему первичному параметру оценки:

Частота клинической эффективности, определяемая как доля пациентов с отсутствием рецидива грыжи межпозвонкового диска в течение 6 месяцев с момента выполнения хирургического лечения, регистрируемая на Визите 5.

Данный параметр оценки будет проанализирован в популяции пациентов, завершивших свое участие в КА согласно протоколу (Per protocol, PP).

Результаты частоты клинической эффективности будут представлены как общая частота клинической эффективности. Будут представлены также частоты клинической эффективности с градацией по методам лечения. Сравнение групп будет проведено с помощью точного критерия Фишера; также будет вычислен 95%-й доверительный интервал по методу Клоппера-Пирсона.

Второстепенные параметры оценки эффективности:

- 1) Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациенту, измеренное в днях и определяемое на Визите 5 (финальный визит).

Оценка данного показателя будет проведена при помощи дисперсионного анализа с группой в качестве фиксированного фактора. В качестве статистических характеристик будут приведены средние с 95% доверительным интервалом, стандартное отклонение, медиана и квантили.

- 2) Величина финансовых затрат на лечение одного пациента, измеренная в рублях и оцениваемая на Визите 5 (финальный визит).

Оценка данного показателя также будет проведена аналогично первой вторичной конечной точке эффективности.

Данные параметры оценки будут проанализированы в популяции всех включенных пациентов (Intent-to-treat, ИТТ) и в популяции пациентов, завершивших свое участие в КА согласно протоколу (Per protocol, PP).

Результаты анализа первичной конечной точки и вторичных конечных точек будут представлены в виде сводных таблиц с описательной статистикой для каждой группы пациентов и для анализируемых популяций в целом. Дополнительно все данные по показателям эффективности будут представлены для ИТТ популяции в виде листингов с группировкой по группам.

Анализ показателей безопасности

Для сравнения изменения лабораторных параметров безопасности, основных показателей жизнедеятельности и других интервальных переменных безопасности будет использоваться модель ковариационного анализа, в качестве фиксированного фактора будет применена группа, в качестве ковариаты будут взяты исходные значения анализируемого признака. Кроме того, для лабораторных показателей будут приведены частоты соответствия нормам и частоты сдвигов относительно норм на каждом измерении. По каждому пункту оценки данных по безопасности будет представлена описательная статистика по каждой группе и по всей анализируемой популяции. Дополнительно данные будут представлены в виде листингов по группам пациентов.

Параметры оценки безопасности

- 1) Частота и вид осложнений, связанных с применением апробируемого метода, оцениваемая от Визита 1 до Визита 5 (финального визита).
- 2) Частота и вид любых других осложнений, оцениваемая от Визита 1 до Визита 5 (финального визита).

Эти параметры оценки будут проанализированы в популяции безопасности.

Осложнение, связанное с применением апробируемого метода, определяется как (а) любое нежелательное явление (НЯ), начавшееся после применения апробируемого метода, имеющее любую обоснованную связь с апробируемым методом («возможно связано» и выше) либо (б) существовавшая до применения апробируемого метода проблема медицинского характера/заболевание, но степень тяжести которого(-й) увеличилась после применения апробируемого метода, что имеет любую обоснованную связь с апробируемым методом («возможно связано» и выше).

Для НЯ, связанных с проводимым лечением, будут построены таблицы с частотами пациентов по группам лечения. Также будут построены таблицы с количествами и долями в процентах для пациентов, у которых наблюдали по крайней мере одно НЯ, связанное с апробируемым методом. Сравнение групп будет проведено по количеству таких пациентов с применением точного критерия Фишера.

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

Основной переменной КА является частота клинической эффективности, определяемая как ожидаемая частота отсутствия рецидива грыжи межпозвоночного диска после хирургического лечения. Данный показатель является частотным. По итогам клинической апробации (КА) планируется сравнительный анализ в параллельных группах с одной исследуемой группой

(группой КА) и одной группой сравнения, для изучения гипотезы о «превосходстве» (superiority) апробируемого метода лечения (с применением имплантата для закрытия дефекта межпозвонкового диска) над методом-компаратором (лимитированная микродискэктомия).

В соответствии с целью и задачами исследования, нулевая гипотеза (H_0) будет сформулирована следующим образом:

$$H_0: \varepsilon \geq \delta$$

и альтернативная гипотеза (H_a) будет

$$H_a: \varepsilon < \delta$$

где ε – ожидаемое различие между частотами рецидива грыжи межпозвонкового диска после хирургического лечения апробируемым методом и методом-компаратором, δ – граница превосходства.

Учитывая дизайн КА, тип и характер основной переменной, размер каждой группы может быть оценен по формуле:

$$n_1 = \kappa n_2$$
$$n_2 = \frac{(z_\alpha + z_\beta)^2}{(\varepsilon - \delta)^2} \left[\frac{p_1(1-p_1)}{\kappa} + p_2(1-p_2) \right],$$

где: z_α и z_β — соответствующие значения z-функции для запланированных значений ошибки I и II рода; p_1 и p_2 – частота рецидива грыжи межпозвонкового диска после хирургического лечения в группе КА и в группе сравнения соответственно; ε — ожидаемые различия между группами по основной переменной исследования; κ — коэффициент при неодинаковом количестве субъектов в группах (в данном исследовании $\kappa=1$); n_1 и n_2 – планируемое количество субъектов в группе исследования и в группах сравнения соответственно.

Таким образом, размер выборки был рассчитан на основании следующих параметров:

1. Критический уровень значимости при тестировании нулевой гипотезы $\alpha = 0,05$.
2. Мощность исследования – не менее 0,8 (80%), вероятность ошибки II рода (β), таким образом, не превысит 0,2.
3. Ожидаемая частота успешного лечения в группе исследования составит 95%;

4. Согласно литературным данным, в группе сравнения ожидаемая частота успешного лечения составит 80%²;

$$n = \frac{\text{Тогда размер каждой группы пациентов составит: } (1,96 + 0,84)^2 \times (0,95 \times (1 - 0,95) + 0,80 \times (1 - 0,80))}{(0,95 - 0,80)^2} = 72,302 \\ \approx 73$$

Таким образом, для тестирования гипотезы о превосходстве апробируемого метода над методом-компаратором потребуются включить в анализ не менее 73 пациентов в каждую из групп, итого 146 пациентов в обеих группах.

Доля досрочного выбывания пациентов из КА ожидается на уровне 20%, в связи с чем общий размер выборки для скрининга составит $146/(1-0,2) = 182,5 \approx 183$ человека или по **92 человека** в каждую группу.

Критерии прекращения КА

Проведение промежуточного статистического анализа в рамках настоящей КА не планируется. Статистический анализ результатов будет проведен после окончания КА.

Процедуры учета отсутствующих, не подлежащих анализу и сомнительных данных

В случае пропущенных, не подлежащих анализу и сомнительных данных, будет произведена оценка случайности появления таких данных. Будет проведен анализ устойчивости полученных результатов и сделанных на их основании итоговых выводов.

Отбор субъектов для статистического анализа

В статистический анализ войдут следующие популяции:

Популяция всех включенных субъектов Intent-to-treat (ИТТ): Субъекты, которым было проведено хирургическое лечение (апробируемым либо компараторным методом), и для которых есть данные как минимум для одного Визита после исходного. Данная популяция будет использована для оценки вторичных показателей эффективности и для анализа безопасности.

Популяция субъектов, завершивших КА согласно протоколу (Per protocol, РР): Субъекты, завершившие участие в КА в соответствии с протоколом КА. Данная популяция будет использована для оценки первичного и вторичных показателей эффективности.

² Carragee EJ, Spinnickie AO, Alamin TF, Paragioudakis S. A prospective controlled study of limited versus subtotal posterior discectomy: short-term outcomes in patients with herniated lumbar intervertebral discs and large posterior anular defect. Spine (Phila Pa 1976). 2006 Mar 15;31(6):653-7.

Популяция безопасности: все пациенты, которым было проведено хирургическое вмешательство с применением апробируемого метода.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объемов финансирования

При расчете объемов финансирования учитывались фактические расходы на оказание данной медицинской услуги, включая в том числе: расходы на заработную плату и начисления на оплату труда, расходы на приобретение медикаментов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия, используемые в рамках реализации протокола клинической апробации, общехозяйственные расходы (транспорт, связь, коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества) и дополненная расходами, связанными с протоколом клинической апробации.

25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации одному пациенту

Расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту включает в себя следующие расходы по оказанию медицинских услуг:

Код	Наименование	Среднее количество
A01.31.009	Сбор анамнеза и жалоб общетерапевтический	10
B01.023.001	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога первичный	1
B01.024.001/002	Прием(осмотр, консультация) врача-нейрохирурга первичный /повторный	5
B01.047.001	Прием (осмотр,консультация) врача-терапевта первичный	1
B01.053.001	Прием (осмотр,консультация) врача-уролога первичный	1
B01.020.001	Прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре	1
B01.023.002	Прием (осмотр, консультация) врача-невролога повторный	1
B01.024.003	Ежедневный осмотр врачом-нейрохирургом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	7
A01.30.026	Опрос (анкетирование) на выявление неинфекционных заболеваний и факторов риска их развития	3
A01.24.002	Визуальное исследование при патологии периферической нервной системы	10
A01.24.003	Пальпация при патологии периферической нервной системы	10
A01.24.004	Исследование чувствительной и двигательной сферы при патологии периферической нервной системы	10

Код	Наименование	Среднее количество
A01.03.002	Визуальное исследование костной системы	10
A01.03.003	Пальпация костной системы	10
A01.03.004	Перкуссия костной системы	10
A01.02.002	Визуальное исследование мышц	10
A01.02.003	Пальпация мышц	10
A25.23.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	7
A25.23.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	7
A25.23.003	Назначение лечебно- оздоровительного режима при заболеваниях центральной нервной системы и головного мозга	7
A06.03.016	Рентгенография поясничного отдела позвоночника	4
A06.03.019	Рентгенография позвоночника, специальные исследования и проекции	4
A06.03.020	Рентгенография позвоночника в динамике	4
A06.31.007	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	5
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	1
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1
A05.03.002	Магнитно-резонансная томография позвоночника	2
A05.31.003	Описание и интерпретация магнитно- резонансных томограмм	2
A06.03.059.001	Спиральная компьютерная томография позвоночника	2
A11.05.001	Взятие крови из пальца	3
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	3
A08.05.006	Исследование лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	3
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	3
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов в крови	3
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	3
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	3
A08.05.009	Определение цветового показателя	3
A09.05.002	Оценка гематокрита	3
A09.28.001	Исследование осадка мочи	2
A09.28.003	Определение белка в моче	2
A09.28.017	Определение концентрации водородных ионов мочи (рН мочи)	2
A09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	2
A09.28.011	Исследование уровня глюкозы в моче	1
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	3

Код	Наименование	Среднее количество
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	3
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	3
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	3
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	3
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	3
A09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	3
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	3
A12.05.042	Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)	3
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови или плазме	3
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	3
A09.05.009	Исследование уровня С-реактивного белка в крови	3
A18.05.012	Гемотрансфузия	1
A12.05.004	Проба на совместимость перед переливанием крови	2
A12.05.005	Определение основных групп крови (А, В, 0)	1
A12.05.006	Определение резус- принадлежности	1
A26.02.001	Бактериологическое исследование раневого отделяемого на аэробные и факультативно- анаэробные микроорганизмы	2
A26.31.004	Определение чувствительности микроорганизмов к антибиотикам и другим препаратам	1
B01.003.01	Осмотр (консультация) врача-анестезиолога	1
B01.003.04	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
B01.003.03	Суточное наблюдение врачом-реаниматологом	1
A14.07.001	Уход за полостью рта больного в условиях реанимации и интенсивной терапии	1
A13.30.003	Психологическая адаптация	2
A11.09.008	Ингаляционное введение лекарственных средств и кислорода	1
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов	3
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств	38
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	22
A14.31.011	Пособие при парентеральном введении лекарственных средств	60
A14.01.017	Бритье кожи предоперационное или поврежденного участка	1
A14.19.002	Постановка очистительной клизмы	2
A14.31.001	Перемещение тяжелобольного в постели	30
A14.31.002	Размещение тяжелобольного в постели	14
A14.31.003	Транспортировка тяжелобольного внутри учреждения	10
A14.31.005	Приготовление и смена постельного белья	14

Код	Наименование	Среднее количество
	тяжелобольному	
A14.28.001	Пособие при мочеиспускании тяжелобольного	3
A11.28.007	Катетеризация мочевого пузыря	20
A11.28.008	Инстилляционная мочевого пузыря	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	2
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	6
A02.09.001	Измерение частоты дыхания	20
A02.10.002	Измерение частоты сердцебиения	20
A02.12.001	Исследование пульса	20
A02.12.002	Измерение артериального давления на периферических артериях	20
A02.31.001	Термометрия общая	14
A14.28.001	Пособие при мочеиспускании тяжелобольного	6
A14.28.005	Пособие при недержании мочи	10
A24.01.002	Компресс на кожу	5
A25.31.019	Назначение комплекса упражнений (лечебной физкультуры)	1
A19.03.002	Лечебная физкультура при заболеваниях позвоночника	10
A21.23.001	Массаж при заболеваниях центральной нервной системы	5
A17.31.020	Воздействие магнитными полями	10
A15.01.001	Перевязки при нарушениях целостности кожных покровов	5
A16.04.009	Артродез позвоночника (спондилодез)	1
A16.04.009.001	Артродез позвоночника (спондилодез) с использованием эндоскопической техники	1
A16.04.007.001	Иссечение межпозвоночного диска с использованием эндоскопической техники	1
A16.04.010	Спондилосинтез	1
A16.04.027	Протезирование межпозвоночного диска	1

Стоимость 1 пациента в рамках протокола КА составит 302 000,0 рублей.

Распределение объема финансовых затрат представлено в таблице.

Объем финансовых затрат на клиническую апробацию 1 пациента	
Наименование затрат	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	90 600,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого интентаря, прочих расходных материалов, включая имплантаты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	148 674,50

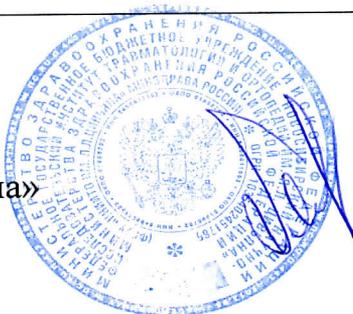
3. Иные затраты непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	3 835,50
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связи, транспорта, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	58 890,00
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	17 667,00
Итого	302 000,0

Общая стоимость протокола КА составит $302\ 000,0 \times 92 = 27\ 784\ 000,0$ рублей

Общий объем финансовых затрат на клиническую апробацию	
Наименование затрат	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	8 335 200,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого интентаря, прочих расходных материалов, включая имплантанты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	13 678 063,20
3. Иные затраты непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	352 856,80
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связи, транспорта, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	5 417 880,00
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	1 625 364,00
Итого	27 784 000,0

Распределение объемов финансовых затрат по годам (2016-2017 гг)		
Содержание работ	2016 год	2017 год
Медицинская услуга в рамках КА	13 590 000,0	14 194 000,0
Общая стоимость КА	27 784 000,0	

Директор
 ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна»
 Минздрава России



М.А. Садовой