

Травматология

довершено 9/к 08.06.2015

2016-17-1

+

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное
учреждение
«Новосибирский научно-
исследовательский институт
травматологии и ортопедии
им. Я.Л. Цивьяна» Министерства
здравоохранения
Российской Федерации
(ФГБУ «НИИТО им. Я.Л. Цивьяна»
Минздрава России)

Департамент организации
медицинской помощи и
санаторно-курортного дела

Фрунзе ул., 17, Новосибирск, 630091
Телефон: (383) 363-31-31, факс: (383) 224-55-
70

E-mail: niito@niito.ru
ОГРН 1035402451765, ИНН/КПП
5406011563/540601001

250116

№ _____

на № _____ от _____

ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, в лице директора института
Садового Михаила Анатольевича, дает согласие на опубликование протокола
клинической апробации «Метод внутренней фиксации костных фрагментов
стопы биodeградируемыми имплантатами при переломах пяточной кости и
их последствиях» на официальном сайте Министерства в сети «Интернет».

Директор института,
доктор медицинских наук, профессор

М.А. Садовой



Рычкова
8(383)363-31-31 доп. 1514

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный номер № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Метод внутренней фиксации костных фрагментов стопы биodeградируемыми имплантатами при переломах пяточной кости и их последствиях.

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

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

Пахомов Игорь Анатольевич - с.н.с., д.м.н., заведующий травматолого-ортопедическим отделением №5, ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Метод заключается в хирургической операции фиксации костных структур биodeградируемым имплантатом у пациентов с переломами пяточной кости и их последствиями, и нуждающихся во внутренней фиксации костных структур.

Метод предполагает стационарный и амбулаторный этапы лечения и наблюдения пациентов.

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

Снижение как агрессивности, так и затратности лечения является важной задачей для фундаментальной и прикладной науки в наше время. Достижению этой цели может способствовать создание синтетических биodeградируемых конструкций для травматологии и ортопедии прежде всего – за счет отсутствия необходимости во второй операции – удалении металлоконструкций [1]. Не менее важными преимуществами биodeградируемых имплантатов (по сравнению с металлическими) являются: невозможность их миграции, рентген-негативность [2]. Биodeградация имплантата также позволяет постепенный перенос нагрузки на срастающуюся кость, таким образом обеспечивая более физиологичное ремоделирование кости после повреждения и остеосинтеза. Эти теоретические выкладки вдохновили ученых, и первое исследование, описывающее применение биodeградируемых материалов в клинике, было представлено в 1966 году Kulkarni и др. [3]. Они исследовали биосовместимость полимера молочной кислоты (PLLA) на животных. Было показано, что материал нетоксичен и постепенно деградирует без тяжелых воспалительных реакций со стороны окружающих тканей. Так началась эра биodeградируемых материалов в травматологии и ортопедии. Большинство клинических исследований описывали использование полимера гликолевой кислоты (PGA) и полимера молочной кислоты (PLA), о чем были публикации в начале девяностых годов 20 века.

В наше время множество компаний участвуют в производстве биodeградируемых конструкции; на рынке медицинских изделий предложены различные конструкции и имплантаты. Пины, шурупы из PGA и PLA, множество других изделий – мембраны, артроскопическая продукция, также доступны для использования. Уникальные механические свойства биodeградируемых материалов обеспечили использование в травматологии и ортопедии - PGA и PLA популярны среди хирургов ортопедов - травматологов. В наше время появились новые, более современные полиортоэстеры - poly[pdioxanone] (PDS), poly[ε-caprolactone] (PCL), poly[b-hydroxybutyrate] (PHB) и poly[PHBhydroxyvalericacid] [3]. При этом,

большинство представленных на рынке биodeградируемых конструкций производятся из полимеров PGA и PLA. Вместе с тем прошло недостаточно времени с момента начала использования биodeградируемых конструкций в клинической практике, для того, чтобы объективно судить об их возможных достоинствах и недостатках, прежде всего в практике отечественной травматологии и ортопедии.

Создание биodeградируемых материалов и конструкций для нужд пациентов ортопедии и травматологии является ветвью глобальной проблемы современной цивилизации – проблемы переработки полиэтилена и других компонентов твердых бытовых отходов. Значение темы для травматологии и ортопедии не может быть переоценено:

- Отказ от металлической нагрузки на организм;
- Исключение риска инфицирования металлоконструкций, имплантированных в организм;
- Отказ от 2-го хирургического вмешательства – удаления металлоконструкций.

Всё вышесказанное объясняет высокую актуальность предложения биodeградируемых конструкций для практического использования в травматологии и ортопедии. Ожидается, что в организационном аспекте данный метод позволит сократить время длительность лечения за счет снижения его потребности в многоэтапных хирургических вмешательствах, а также повысить комфортность и снизить стоимость лечения за счет отказа от дополнительных перевязок и врачебной курации пациента в 1,5-2 раза.

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

Новизна метода заключается в том, что в отличие от применяемых в настоящее время при хирургическом лечении патологии стоп металлоимплантатов с целью фиксации костных структур, применение биodeградируемых конструкции должно позволить достигнуть следующих эффектов:

- Исключить повреждение плюснефалангового и дистального межфалангового суставов;
- Снять необходимость врачебного наблюдения для проведения перевязок;
- Исключить риск гнойных осложнений в области проминирования спицы в ходе фиксации и при ее удалении.

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

Безусловно, биodeградируемые конструкции также оказались несвободными от недостатков, а именно:

- Ограниченные прочностные качества;
- Тканевые реакции, включая остеолит вокруг имплантата и формирование свищей.
- Возможное развитие синовита при интраартикулярной имплантации.

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) Rokkanen P, Böstman O, Vainionpa S. Biodegradable implants in fracture fixation: early results of treatment of fractures of the ankle. Lancet, 1985, V.1, pp. 1422-1424. [импакт-фактор = 45,217]
- 2) Kulkarni RK, Pani KC, Neuman C, Leonard F. Polyactic acid for surgical implants. Arch Surg 1966, V. 93, pp. 839-843. [импакт-фактор = 4,297]
- 3) An YH, Woolf SK, Friedman RJ. Pre-clinical in vivo evaluation of orthopaedic bioabsorbable devices. Biomaterials 2000, V. 21, pp : 2635-2652. [импакт-фактор = 7,604]

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Неприменимо.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель клинической апробации:

Оценка клинической и клинико-экономической эффективности, а также оценка возможных осложнений хирургического лечения с использованием апробируемого метода у пациентов с переломами пяточной кости и их последствиями, нуждающихся во внутренней фиксации костных структур.

Задачи клинической апробации:

1. Оценить клиническую эффективность хирургической коррекции с использованием апробируемого метода у пациентов с переломами пяточной кости и их последствиями, нуждающихся во внутренней фиксации костных структур.
2. Оценить клиничко-экономическую эффективность хирургической коррекции с использованием апробируемого метода у пациентов с переломами пяточной кости и их последствиями, нуждающихся во внутренней фиксации костных структур.
3. Оценить возможные осложнения хирургической коррекции с использованием апробируемого метода у пациентов с переломами пяточной кости и их последствиями, нуждающихся во внутренней фиксации костных структур.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В рамках КА будет использован биodeградируемый имплантат, предназначенный для остеосинтеза.

Все медицинские изделия, применяемые в КА, имеют разрешения для использования в качестве имплантатов в хирургии.

12. Описание дизайна клинической апробации

12.1. Основные и дополнительные параметры, оцениваемые в ходе клинической апробации

Основные и дополнительные исследуемые параметры (конечные точки КА)

Основная конечная точка:

Частота клинической эффективности, определяемая как доля пациентов с достигнутой надежной фиксацией костных структур стопы (что соответствует характеристике «хорошо» для результата хирургического лечения) после хирургического лечения, регистрируемая на Визите 5.

Вторичные конечные точки:

1. Частота и вид критериев («хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно») характеристики результата хирургического лечения, оцениваемые на Визитах 2-5.

2. Продолжительность хирургического вмешательства, измеренная в минутах и определяемая на Визите 2.
3. Продолжительность пребывания в отделении реанимации после выполнения хирургического лечения, измеренная в минутах и определяемая на Визите 2.
4. Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациентам, измеренное в днях и определяемое на Визите 5 (финальный визит).
5. Количество хирургических вмешательств, выполненное пациенту за всё время его участия в клинической апробации, измеренное в единицах, и определяемое на Визите 5.
6. Величина финансовых затрат на лечение одного пациента, измеренная в рублях и оцениваемая на Визите 5 (финальный визит).
7. Частота и вид осложнений, связанных с апробируемым методом, оцениваемая от Визита 1 до Визита 5 (финального визита).

12.2. Дизайн клинической апробации (этапы, процедуры, сроки и условиях их проведения)

Настоящая клиническая апробация (КА) проводится для оценки клинической, клинико-экономической эффективности и возможных осложнений применения апробируемого имплантата для хирургического лечения пациентов с переломами пяточной кости и их последствиями, и нуждающихся во внутренней фиксации костных структур.

В КА будет вовлечено не менее 350 пациентов, удовлетворяющих критериям включения/невключения. Пациентами КА будут пациенты мужского или женского пола с завершённым ростом скелета в возрасте от 18 до 70 лет включительно с переломами пяточной кости и их последствиями, и нуждающиеся во внутренней фиксации костных структур.

Каждый допущенный к участию в КА пациент будет подвергнут однократному хирургическому вмешательству с использованием имплантатов, предназначенных для фиксации костных структур.

План проведения КА предполагает набор пациентов (n = не менее 350) с переломами пяточной кости и их последствиями, нуждающихся во внутренней фиксации костных структур, которым будут проведены хирургические вмешательства с использованием апробируемых имплантатов.

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

	2016 год	2017 год
Количество хирургических вмешательств	200	150
ИТОГО:		350

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 , 45 и 90 дней от момента хирургического лечения. Клиническая апробация будет состоять из нескольких периодов: скрининга (Дни $-6\dots-1$), периода хирургического лечения (День 1), периода послеоперационного наблюдения и реабилитации (Дни $1\dots 12$), визита последующего наблюдения (День 45) и финального визита через 3 месяца от момента операции (День 90).

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 1, графическое изображение запланированной схемы проведения КА - Рисунок 1.

Скрининг

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. Поскольку во время визита запланирован забор крови на анализ, то визит должен быть проведен строго в утренние часы и с явкой пациентов натошак.

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 $1\dots 7$), которые будут завершены на Визите 3 (День 7 ± 2), одновременно с выпиской пациентов из стационара.

Период последующего наблюдения

Промежуточная оценка эффективности хирургического лечения с контролем его результатов будет проведена на 45 день с момента выполнения хирургического лечения (Визит 4). Визит данного периода будет носить характер амбулаторного и не предполагающего госпитализации, однако врач оставляет за собой право осуществить госпитализацию пациентов при обнаружении соответствующих показаний.

Завершение КА

Окончательная оценка эффективности хирургического лечения с контролем его результатов будет проведена на 90-ый день с момента выполнения хирургического лечения (Визит 5). Завершение КА определено как последний визит последнего пациента, на 90-ый день (Визит 5) с момента выполнения хирургического лечения. Визит данного периода будет носить характер амбулаторного и не предполагающего госпитализации, однако врач оставляет за собой право осуществить госпитализацию пациентов при обнаружении соответствующих показаний. Данный визит будет являться финальным для всех пациентов; все пациенты продолжают наблюдаться у своего лечащего врача в соответствии с местной практикой.

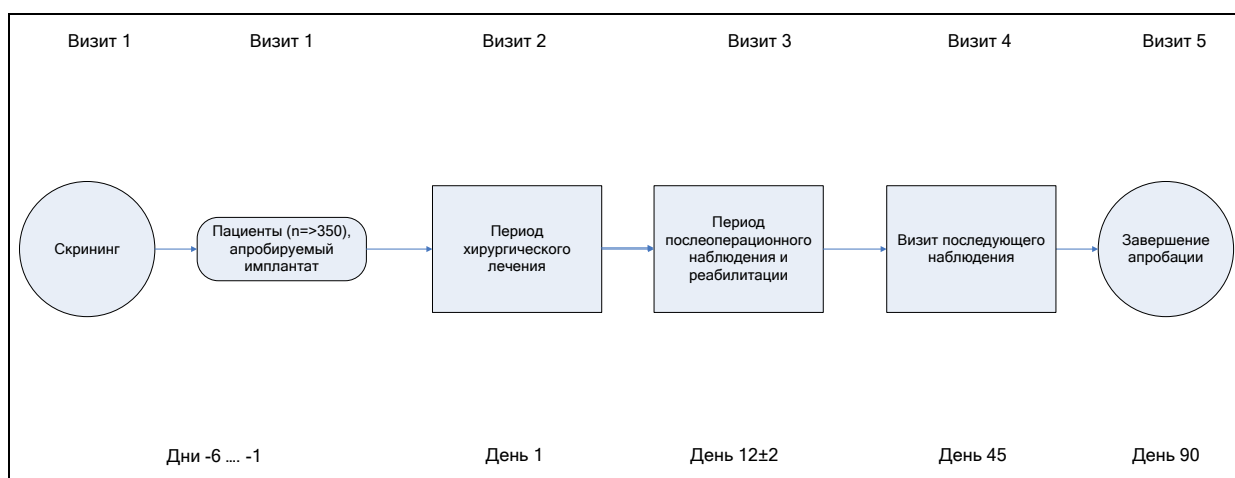


Рисунок 1 Схема проведения клинической апробации

Описание визитов клинической апробации

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

Скрининг в ходе данного визита проводится только после того, как врач признает пациента предварительно соответствующим критериям включения/невключения.

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

Все пациенты, участвующие в скрининге, должны получить идентификационный номер пациента и быть внесены в журнал скрининга. В случае неудачного завершения скрининга (выявление критериев неключения, отказ пациента и т.п.) в журнале скрининга должна быть указана причина, послужившая основанием для отказа от включения пациента в КА.

Во время периода скрининга проводят развернутый сбор и оценку анамнеза (демографические данные, анамнез основного заболевания, а также значимых перенесенных и сопутствующих заболеваний), 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 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 стопы в двух проекциях, электрокардиография (ЭКГ) в 12-ти отведениях.

Лабораторные исследования. Пациентам будет выполнен забор крови для проведения общего и биохимического анализа, а также будет взят образец мочи для общего анализа.

Визит 2 - период хирургического лечения (День 1)

Хирургическое лечение проводят в порядке, установленном в стационаре и в соответствии с протоколом КА. 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.
- Измерение температуры тела, ЧСС, АД, ЧДД.
- Хирургическое лечение.
- Контроль области хирургического вмешательства.
- Перевязочные мероприятия.
- Выполнение рентгенографии стопы в двух проекциях после хирургического лечения.
- 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.
- Уточнение подробностей общего состояния пациента, выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Контроль области хирургического вмешательства.
- перевязочные мероприятия.
- Оценка результатов хирургического лечения по совокупным критериям.
- Забор образцов крови для выполнения общего и биохимического анализа крови; забор образца мочи для выполнения общего анализа мочи.
- ЭКГ в 12-ти отведениях.
- Регистрация осложнений.
- Выписка пациента из стационара.

Визит 4 – визит последующего наблюдения (День 45)

В ходе этого визита будут проведены следующие мероприятия:

- Проверка соответствия пациента критериям исключения из КА.
- Измерение основных витальных параметров: температура тела, АД, ЧСС, ЧДД.
- Уточнение подробностей общего состояния пациента, выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Контроль области хирургического вмешательства.

- перевязочные мероприятия.
- Выполнение рентгенографии стопы в двух проекциях.
- Оценка результатов хирургического лечения по совокупным критериям.
- Регистрация осложнений.

Визит 5 – визит завершения КА (День 90)

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.
- Уточнение подробностей общего состояния пациента, выяснение информации относительно приема пациентом сопутствующей терапии.
- Контроль области хирургического вмешательства.
- Оценка результатов хирургического лечения по совокупным критериям.
- Регистрация осложнений.

Таблица 1. План-график процедур клинической апробации

Периоды КА	Скрининг	Хирургическое лечение	Послеоперационное наблюдение, выписка из стационара	Период последующего наблюдения	Завершение апробации
Номер визита	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Мероприятия / Дни КА	Дни -5... -1	День 1	День 7±2	День 45	День 90
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
Физикальное обследование ¹	X		X		X

¹ Полный физикальный осмотр проводят только на Визите 1.

Периоды КА	Скрининг	Хирургическое лечение	Послеоперационное наблюдение, выписка из стационара	Период последующего наблюдения	Завершение апробации
Номер визита	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Мероприятия / Дни КА	Дни -5... -1	День 1	День 7±2	День 45	День 90
Масса тела и рост	X		X ²		
Показатели жизнедеятельности (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД)	X	X	X	X	X
Анализы крови (общий, биохимический)	X		X		
Общий анализ мочи	X		X		
Рентгенография стопы в двух проекциях	X	X		X	
Электрокардиография в 12-ти отведениях	X		X		
Оценка результатов хирургического лечения по совокупным критериям		X	X	X	X
Хирургическое лечение		X			
Контроль области хирургического вмешательства		X	X	X	X
Перевязочные мероприятия		X	X	X	
Регистрация осложнений	X	X	X	X	X
Выписка из стационара			X		

Информированное согласие (ИС)

Врач, участвующий в проведении клинической апробации 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 предстоящей 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 риски от участия в КА. Пациенту следует предоставить достаточно времени для обдумывания того, хочет ли он принять участие в КА.

² На Визите 3 проводят лишь измерение массы тела.

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 предусмотренных этой программой процедур.

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. Присвоения базовых номеров будет соответствовать порядку принятому в клинике и соответствовать номеру истории болезни пациента при стационарном лечении.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Вначале пациенту проводят рентгенографию стопы в двух проекциях в положении опоры. В результате исследования получается изображение области поражения, на основе которого проводят оценку степени поражения, соотношений анатомических структур, возможного наличия нестабильности. На основании полученных данных разрабатывают план оперативного вмешательства и подбирают размер конструкции, предполагаемой для имплантации.

В дальнейшем, согласно медицинской технологии, производится коррекция деформаций в следующих объемах хирургического вмешательства:

- Открытая репозиция, внутренняя фиксация костей стопы и голеностопной области.
- Корректирующая остеотомия, внутренняя фиксация костей стопы и голеностопной области.
- Корректирующий артродез суставов стопы и голеностопной области.

В ходе этих вмешательств используют биодеградируемый имплантат для остеосинтеза.

Установка биодеградируемых имплантатов осуществляется с помощью многоразового набора инструментов, требующего стерилизации.

Медицинское изделие представляет собой два типа фиксаторов, а именно - пины и шурупы.

Пины - имплантат в виде гвоздя без шляпки, имеющий сечение звездчатой формы, задачей которого является оптимальная фиксация скрепляемых фрагментов кости или самих костей между собой при использовании как открытой, так и закрытой техники. Имплантат разработан для обеспечения стабилизации и фиксации коротких губчатых костей и их фрагментов между собой.

Шурупы – имплантаты, имеющие традиционную резьбовую часть и головку под шестигранную отвертку. Размерный ряд имплантата позволяет адаптировать его к различным анатомическим условиям и состояниям костного скелета.

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 95 ± 7 дней или ориентировочно **3 месяца** от момента выполнения хирургического лечения.

Максимальная предполагаемая длительность всей КА с учетом средней ожидаемой скорости набора пациентов, равной 150 пациентов в год, скрининга, и лечения пациентов (в случае, если пациент удовлетворяет всем необходимым критериям) должна составить ориентировочно 24 месяца (2 года).

Последовательность и продолжительность периодов КА описана в Разделе 12.2.

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 КА все данные будут регистрировать в первичной документации пациентов. На каждого пациента будет заведена стандартная медицинская документация, принятая в медицинском учреждении (амбулаторная карта, история болезни пациента). 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 оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения пациентов

- 1) Пациент понимает суть всех процедур, запланированных в рамках КА, 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 заверченным ростом скелета в возрасте от 18 до 70 лет включительно.
- 3) Пациент является кандидатом на проведение хирургического лечения по поводу следующих нозологических форм патологии стопы:
 - Перелом пяточной кости со смещением фрагментов.
 - Консолидированный в порочном положении перелом пяточной кости, деформирующий остеоартроз подтаранного сустава 3 степени.

14. Критерии невключения пациентов

- 1) Аллергические или анафилактические реакции на материал, из которого изготовлены имплантаты.
- 2) Злокачественное новообразование.
- 3) Инфекционные заболевания в стадии обострения.
- 4) Кахексия.

- 5) Критические трофические изменения мягких тканей (в том числе постлучевые) в области стопы.
- 6) Хронические соматические заболевания в стадии декомпенсации.
- 7) Отсутствие контакта с больным вследствие его тяжелого состояния или нарушений психики.
- 8) Беременность или предполагаемая беременность в течение последующих 3 месяцев от момента скрининга, кормление грудью.

15. Критерии исключения пациентов из клинической апробации (т.е. основания для прекращения применения апробируемого метода)

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, включая наличие любого состояния (физического, психического или социального), которое может повлиять на его способность соблюдать требования протокола.
- 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, **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:

«травматологии и ортопедии»

Код вида ВМП	Наименование вида ВМП	Коды по МКБ 10	Модель пациента
16.00.003 16.00.004	Реконструктивно-пластические операции при комбинированных дефектах и деформациях дистальных отделов конечностей с использованием чрескостных аппаратов и прецизионной техники, а также с замещением мягкотканых и костных хрящевых дефектов синтетическими и биологическими материалами Реконструктивно-пластические операции на костях таза, верхних и нижних конечностей с использованием погружных или наружных фиксирующих устройств, синтетических и биологических остеозамещающих материалов, компьютерной навигации	M24.6, Z98.1, G80.1, G80.2, M21.0, M21.2, M21.4, M21.5, M21.9, Q68.1, Q72.5, Q72.6, Q72.8, Q72.9, Q74.2, Q74.3, Q74.8, Q77.7, Q87.3, G11.4, G12.1, G80.9 T94.1, M95.8, M96, M21, M85, M21.7, M25.6, M84.1, M84.2, M95.8, Q65, Q68 - Q74, Q77	врожденные и приобретенные дефекты и деформации стопы и кисти различной этиологии у взрослых. Любая этиология деформации стопы и кисти у детей, сопровождающаяся дефектами тканей, нарушениями соотношений в суставах и костными нарушениями анатомии и функциональных возможностей сегмента (кисти, стопы) любая этиология деформации таза, костей верхних и нижних конечностей (угловая деформация не менее 20 градусов, смещение по периферии не менее 20 мм) любой локализации, в том числе многоуровневые и сопровождающиеся укорочением конечности (не менее 30 мм), стойкими контрактурами суставов. Любая этиология дефектов костей таза. Деформации костей таза, бедренной кости у детей со спастическим синдромом

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Перечень медицинских услуг в рамках клинической апробации, согласно принятой номенклатуре, обозначен ниже:

ДИАГНОСТИКА

Код	Наименование
A01.03.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии костной системы
A01.03.002	Визуальное исследование костной системы
A01.03.003	Пальпация костной системы
A01.04.002	Визуальное исследование суставов
A01.04.003	Пальпация суставов
A02.04.003	Измерение подвижности сустава (углометрия)
A06.03.052.001	Рентгенография стопы в 2-х проекциях

ЛЕЧЕНИЕ

Код	Наименование
A01.31.009	Сбор анамнеза и жалоб общетерапевтический
A01.31.010	Визуальный осмотр общетерапевтический
B01.050.04	Прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда повторный
A11.05.001	Взятие крови из пальца
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови
A08.05.015	Определение размеров эритроцитов
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови
A09.05.002	Оценка гематокрита
A08.05.009	Определение цветового показателя
A08.05.010	Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов
A08.05.008	Исследование уровня ретикулоцитов в крови
A09.28.053	Визуальное исследование мочи
A09.28.022	Определение объема мочи
A09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи
A09.28.017	Определение концентрации водородных ионов мочи (рН мочи)
A09.28.011	Исследование уровня глюкозы в моче
A09.28.003	Определение белка в моче

Код	Наименование
A09.28.001	Микроскопическое исследование осадка мочи
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови и в плазме
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови
A09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)
A12.05.006	Определение резус-принадлежности
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств
A14.01.017	Бритье кожи предоперационного или поврежденного участка
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером
A14.31.011	Пособие при парентеральном введении лекарственных средств
A16.12.018	Остановка кровотечения из периферического сосуда
A02.057.01	Процедуры сестринского ухода при подготовке пациента к операции
A06.12.029	Флебография нижней конечности
A04.12.002	Ультразвуковая доплерография вен

Код	Наименование
A05.02.001	Электромиография
B01.003.01	Осмотр (консультация) врача-анестезиолога
B01.003.04	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)
B01.003.02	Осмотр (консультация) врача-реаниматолога
B01.003.03	Суточное наблюдение врача-реаниматолога
B02.003.01	Процедуры сестринского ухода за реанимационным больным
B02.003.02	Процедуры сестринского ухода у больного, находящегося на искусственной вентиляции легких
B02.003.03	Процедуры сестринского ухода за фиксированным больным
A15.01.001	Перевязки при нарушениях целостности кожных покровов
A15.03.007	Шинирование при переломах костей
A15.12.002	Эластическая компрессия нижних конечностей
A15.04.002	Иммобилизация при вывихах (подвывихах) суставов
A15.04.001	Перевязки при вывихах (подвывихах) суставов
A15.03.001	Перевязки при переломах костей
B01.047.01	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный
B01.047.02	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы
A25.31.009	Назначение лекарственной терапии в послеоперационном периоде
A25.31.010	Назначение диетической терапии в послеоперационном периоде
A25.31.011	Назначение лечебно-оздоровительного режима в послеоперационном периоде
B01.039.01	Прием (осмотр, консультация) врача-рентгенолога терапевтический
A25.03.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях костной системы
A25.03.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях костной системы
A25.03.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях костной системы
B01.020.01	Прием (осмотр, консультация) врача лечебной физкультуры
B01.054.01	Прием (консультация) врача-физиотерапевта
A17.30.031	Магнитотерапия низкоинтенсивным низкочастотным магнитным полем
A17.30.019.001	Магнитотерапия переменным магнитным полем
A16.03.020	Внутренняя фиксация кости (без коррекции перелома)
A16.03.028	Открытое лечение перелома с внутренней фиксацией
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)

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, обозначены ниже:

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <*>	ЭКД <***>
Анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, средства для лечения ревматических заболеваний и подагры			1		
	Наркотические анальгетики		1		
		Фентанил	1	10 мг	50 мг
		Трамадол	1	100 мг	500 мг
	Ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства		1		
		Диклофенак	1	50 мг	2100 мг
		Кетопрофен	1	100 мг	1200 мг
Средства, влияющие на кровь			1		
	Антиагреганты		1		
		Пентоксифиллин	0,5	100 мг	2000 мг
		Ацетилсалициловая кислота	0,5	100 мг	2100 мг
		Клопидогрел	0,1	75 мг	1350 мг
	Антикоагулянты		1		
		Эноксапарин натрия	0,25	40 мг	400 мг
		Надропарин кальция	0,25	0,3 мг	3 мг
		Гепарин натрия	0,5	5000 ЕД	50000 ЕД
Анестетики, миорелаксанты			1		
	Местные анестетики		1		
		Прокаин	1	25 мг	1000 мг
Средства для профилактики и лечения инфекций			1		
	Антибактериальные средства		1		
		Пефлоксацин	0,3	400 мг	4000 мг
		Левифлоксацин	0,3	500 мг	5000 мг
		Оксациллин	0,3	500 мг	5000 мг
		Цефуросим	0,3	250 мг	2500 мг
Гормоны и средства, влияющие на эндокринную систему			0,3		

Фармакотерапевтическая группа	АТХ группа <*>	Международное непатентованное наименование	Частота назначения	ОДД <**>	ЭКД <***>
	Неполовые гормоны, синтетические субстанции и антигормоны		1		
		Метилпреднизолон	1	40 мг	200 мг
Средства для лечения заболеваний почек и мочевыводящих путей			0,6		
	Диуретики		1		
		Фуросемид	0,3	20 мг	100 мг
		Ацетазоламид	0,7	250 мг	1000 мг
Растворы, электролиты, средства коррекции кислотного равновесия, средства питания			1		
	Электролиты, средства коррекции кислотного равновесия		1		
		Растворы электролитные моно- и поликомпонентные	1	500 мл	1500 мл
Средства для лечения аллергических реакций			0,7		
	Антигистаминные средства		1		
		Хлоропирамин	1	20 мг	200 мг
Антисептики и средства для дезинфекции			1		
	Средства для дезинфекции		1		
		Этанол	1	10,0 мл	400,0 мл
Средства, влияющие на центральную нервную систему			0,7		
	Прочие средства, влияющие на центральную нервную систему		1		
		Неостигмина метилсульфат	1	0,5 мг	10 мг

<*> Анатомо-терапевтическо-химическая классификация.

<**> Ориентировочная дневная доза.

<***> Эквивалентная курсовая доза.

Наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем, используемого продукта лечебного питания: не предусмотрено программой КА

Перечень используемых биологических материалов: не предусмотрено программой КА

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

Биодеградируемый имплантат для остеосинтеза.

Установка биодеградируемых имплантатов осуществляется с помощью многоразового набора инструментов, требующего стерилизации.

Комплекты инструментов составлены из нескольких компонентов, обеспечивающих наличие полного набора инструментов, необходимых для установки имплантата (спица, перфораторы, драйвера пинов, рукоятка драйвера, и наконечники драйвера, отвертки и т.д.). Многоразовый комплект помимо стандартных инструментов включает в себя рукоятки драйвера с АО-соединением, предназначенной для надежного крепления биодеградируемых имплантантов.

Медицинское изделие представляет собой два типа фиксаторов, а именно - пины и шурупы.

Пины - имплантат в виде гвоздя без шляпки, имеющий сечение звездчатой формы, задачей которого является оптимальная фиксация скрепляемых фрагментов кости или самих костей между собой при использовании как открытой, так и закрытой техники. Имплантат разработан для обеспечения стабилизации и фиксации коротких губчатых костей и их фрагментов между собой.

Разработано три типоразмера имплантата, позволяющих подобрать специфический размер для фиксации костей стопы и их фрагментов. Пины различаются по толщине, а именно – 1,5 мм, 2,7 мм, 3,2 мм для фиксации фрагментов костей или их самих в зависимости от клинической задачи. Три номера данного имплантата позволяют адаптировать его к различным анатомическим условиям и состояниям костного скелета.

Шурупы – имплантаты, имеющие традиционную резьбовую часть и головку под шестигранную отвертку, причем технологии изготовления как инструментария, так и самих шурупов основаны на принципах АО. Разработано три типоразмера имплантата, позволяющих подобрать специфический размер для фиксации костей стопы и их фрагментов. Шурупы различаются по толщине, а именно – 2,7 мм, 3,2 мм, 4,5 мм для фиксации фрагментов костей или их самих в зависимости от клинической задачи. Три номера данного имплантата позволяют адаптировать его к различным анатомическим условиям и состояниям костного скелета. Тем не менее, размер может быть специфичным для каждого пациента, и подбор имплантата остается на усмотрение хирурга.

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).

Результат хирургического лечения будут оценивать на основе совокупных критериев характеристики результатов лечения, характеризуя их как «хороший», «удовлетворительный» или «неудовлетворительный» (Таблица 2).

Таблица 2. Совокупные критерии характеристики результатов хирургического лечения

Критерий	Характеристика критерия
«Хорошо»	Интраоперационно имплантат установлен, не прибегая к его деформированию, изменению формы и размера. Фиксация костных структур надежная, нет флотирующих фрагментов и щелей между ними. Сочленяющиеся кости плотно прилегают друг к другу, нет люфта Рентгенография стопы подтверждает коррекцию костных структур, правильность установки конструкции, отсутствие пустот между сочленяющимися костями, остаточных деформаций, дислокаций костей. Пациент удовлетворён функциональным и косметическим результатом операции.
«Удовлетворительно»	Интраоперационно имплантат установлен, не прибегая к его деформированию, изменению формы и размера а также дополнительных средств фиксации, костной аутопластики. Фиксация костных структур условная, определяются щели между сочленяющимися костями. Рентгенография стопы подтверждает коррекцию костных структур, правильность установки конструкции, отсутствие пустот между сочленяющимися костями, а также отсутствие остаточных деформаций и дислокаций костей. Пациент удовлетворён функциональным и косметическим результатом операции.
«Неудовлетворительно»	Интраоперационно имплантат установлен с вынужденным его деформированием, изменением формы и размера, а также дополнительных средств фиксации, костной аутопластики. Фиксация костных структур условная, определяются щели между сочленяющимися костями. Рецидив деформации. Переход к другим методам фиксации. Рентгенография стопы подтверждает недостаточную коррекцию костных структур, неточность установки конструкции, наличие пустот между сочленяющимися костями, а также остаточные деформации и дислокации костей. Пациент неудовлетворён функциональным и косметическим результатом операции.

19. Перечень показателей эффективности:

Основная конечная точка:

Частота клинической эффективности, определяемая как доля пациентов с достигнутой в ходе клинической апробации надежной фиксацией костных структур стопы (что соответствует характеристике «хорошо» для результата хирургического лечения) после хирургического лечения, регистрируемая на Визите 5.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Вторичные конечные точки:

1. Частота и вид критериев («хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно») характеристики результата хирургического лечения, оцениваемые на Визитах 2-5.
2. Продолжительность хирургического вмешательства, измеренная в минутах и определяемая на Визите 2.
3. Продолжительность пребывания в отделении реанимации после выполнения хирургического лечения, измеренная в минутах и определяемая на Визите 2.
4. Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациентам, измеренное в днях и определяемое на Визите 5 (финальный визит).
5. Количество хирургических вмешательств, выполненное пациенту за всё время его участия в клинической апробации, измеренное в единицах, и определяемое на Визите 5.
6. Величина финансовых затрат на лечение одного пациента, измеренная в рублях и оцениваемая на Визите 5 (финальный визит).
7. Частота, вид и выраженность нежелательных явлений, связанных с апробируемым методом, оцениваемая от Визита 1 до Визита 5 (финального визита).
8. Частота, вид и выраженность любых других нежелательных явлений, оцениваемая от Визита 1 до Визита 5 (финального визита).

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

Основной метод оценки эффективности:

- Выполнение оценки результатов хирургического лечения по совокупным критериям характеристики хирургического лечения, с

привлечением рентгенографического исследования стопы, выполняемое в ходе Визитов 2-5.

Дополнительные методы оценки эффективности:

- Определение временных затрат на проводимое хирургическое вмешательство, производимое путем учета времени продолжительности хирургического вмешательства, и выполняемое на Визите 2.
- 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 временных затрат на пребывание в отделении реанимации после выполнения хирургического лечения, производимое путем учета времени продолжительности нахождения пациента в отделении реанимации, и выполняемое на Визите 2.
- Определение количества хирургических вмешательств, выполненное пациенту за всё время его участия в КА, производимое путем их количественного учета, 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 (возможного наличия осложнений) будет проведена на протяжении всего периода участия пациента в КА и заключается в мониторинге и регистрации всех, связанных с хирургическим лечением (подробное описание которых представлено ниже), осложнений, включая серьезные осложнения, регулярном мониторинге гематологии, состава крови и мочи, регулярном мониторинге основных показателей жизнедеятельности, контроле физического состояния, массы тела и 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, 3 и 4.

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 осложнений: во время каждого визита (Визиты 1-5) пациента в стационар. После подписания пациентом информированного согласия врач будет выявлять и регистрировать любые осложнения.

Мониторинг сопутствующего лечения (если таковое назначено): врач 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 Визитов 1 и 3. Все назначенные ЭКГ должны быть выполнены после того, как пациент находился в состоянии покоя в положении лежа в течение минимум 10 минут.

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.

Биохимический анализ крови: натрий, калий, азот мочевины крови, креатинин, глюкоза, кальций, АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин, общий белок, альбумин, гамма-глутаминтрансфераза, мочева кислота.

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

Оценка осложнений, связанных с апробируемым имплантатом

В качестве таковых осложнений будет произведен учет следующих возможных событий: нестабильность имплантата, инфекция области хирургического вмешательства, потребность в ревизионном хирургическом вмешательстве.

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 ИСН 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 квартили. 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 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 (ИТТ 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 будут 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 достигнутой надежной фиксацией костных структур стопы (что соответствует характеристике «хорошо» для результата хирургического лечения) после хирургического лечения, регистрируемая на Визите 5.

Данный параметр оценки будет проанализирован в популяции всех включенных пациентов (Intent-to-treat, ИТТ) и в популяции пациентов, завершивших КА согласно протоколу (Per protocol, РР).

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. Частота и вид критериев («хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно») характеристики результата хирургического лечения, оцениваемые от Визита 2 до Визита 5 (финального визита).
Будут приведены частоты и доли в процентах для каждого значения и доли в процентах относительно числа участников, у которых проводилось измерение для каждого визита. Сравнение групп будет проведено при помощи точного критерия Фишера.
2. Продолжительность хирургического вмешательства, измеренная в минутах и определяемая на Визите 2.
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 квартили.
3. Продолжительность пребывания в отделении реанимации после выполнения хирургического лечения, измеренная в минутах и определяемая на Визите 2.
Оценка данного показателя будет проведена аналогично второй вторичной конечной точке эффективности
4. Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациенту, измеренное в днях и определяемое на Визите 5 (финальный визит).
Оценка данного показателя будет проведена аналогично второй вторичной конечной точке эффективности.
5. Количество хирургических вмешательств, выполненное пациенту за всё время его участия в клинической апробации, измеренное в единицах, и определяемое на Визите 5.
Оценка данного показателя будет проведена аналогично второй вторичной конечной точке эффективности
6. Величина финансовых затрат на лечение одного пациента, измеренная в рублях и оцениваемая на Визите 5 (финальный визит).
Оценка данного показателя также будет проведена аналогично второй вторичной конечной точке эффективности.

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

Результаты анализа первичной конечной точки и вторичных конечных точек будут представлены в виде сводных таблиц с описательной статистикой для каждой группы КА 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 КА.

Параметры оценки безопасности

1. Частота, вид и выраженность осложнений, связанных с апробируемым методом, 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 осложнение, 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). Выраженность осложнения будет представлена в количестве пациентов с разной степенью тяжести осложнений (легкая, средняя и тяжелая).

Частота осложнений, связанных с применением апробируемого метода, будет представлена для всех классов систем органов (SOC MedDRA). Будут представлены категорийные таблицы с данными на момент завершения хирургического лечения или изменения лечения из-за осложнения.

Результаты анализа безопасности будут представлены в виде сводных таблиц с описательной статистикой для всех групп пациентов. По каждому

пункту оценки данных по безопасности будет представлена описательная статистика.

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, выраженная в виде доли пациентов с достигнутым в ходе КА надежной фиксацией костных структур стопы после хирургического лечения. Данный показатель является частотным.

По итогам КА планируется сравнительное клиническое исследование в параллельных группах с одной исследуемой группой (группа КА) и одной группой сравнения, для изучения гипотезы о «превосходстве» (superiority) апробируемого метода в сравнении с методом-компаратором.

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 восстановлением формы пораженного пальца стопы после хирургического лечения, связанных с хирургическим лечением апробируемым методом и методом-компаратором, δ – граница не меньшей эффективности.

Учитывая дизайн КА, тип и характер основной переменной (сравнительное исследование в параллельных группах), размер каждой группы может быть оценен по следующей формуле:

$$n_1 = n_2 = \frac{(Z_{1-\beta} + Z_{1-\alpha/2})^2 \times (p_1 \times (1 - p_1) + p_2 \times (1 - p_2))}{(p_1 - p_2)^2}$$

где: z_α и z_β — соответствующие значения z-функции для запланированных значений ошибки I и II рода; p_1 и p_2 – частота восстановления формы пораженного пальца стопы после хирургического лечения в группе исследования и в группе сравнения соответственно; n_1 и n_2 – планируемое количество пациентов в группе исследования и в группе 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 0,9 (90%), вероятность ошибки II рода (β), таким образом, не превысит 0,1.
3. Ожидаемая частота успешного лечения в группе 1 составит 85%;
4. Согласно литературным данным в группе 2 частота успешного лечения составит 70%;

Отсюда расчетное количество пациентов для каждой группы будет следующим:

$$n_1 = n_2 = \frac{(1,96 + 1,28)^2 \times (0,85 \times (1 - 0,85) + 0,70 \times (1 - 0,70))}{(0,85 - 0,70)^2} = 157,46 \approx 158$$

Таким образом, для тестирования гипотезы о превосходстве апробируемого метода в сравнении с методом-компаратором, с учетом возможного выбывания в ходе клинической апробации 30% пациентов, потребуется включить в анализ не менее $158/(1-0,3) \approx 225,74 = 226$ **пациентов** в каждую группу, итого не менее чем 452 пациента.

С учетом вышесказанного, для последующего анализа полученных результатов в КА должно быть включено **не менее 350 пациентов** с переломами пяточной кости и их последствиями, и нуждающиеся во внутренней фиксации костных структур.

Группу сравнения ($n = 226$) составят пациенты с переломами пяточной кости и их последствиями, и нуждающиеся во внутренней фиксации костных структур, которым будут проведены хирургические вмешательства с использованием метода-компаратора.

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.

Процедуры сообщения о любых отклонениях от первоначального статистического плана

Детали статистического анализа будут представлены в плане статистического анализа. План статистического анализа будет финализирован до закрытия базы данных. Все отклонения от финальной

версии плана статистического анализа будут обоснованы в окончательном отчете КА.

Отбор субъектов для статистического анализа

В статистический анализ войдут следующие популяции:

1. **Популяция всех включенных субъектов Intent-to-treat (ИТТ):** Субъекты, которым было проведено хирургическое лечение апробируемым методом, и для которых есть данные как минимум для одного Визита после исходного.
2. **Популяция субъектов, завершивших КА согласно протоколу (Per protocol, РР):** Субъекты, завершившие КА в соответствии с протоколом.
3. **Популяция безопасности:** все пациенты, которым было проведено хирургическое вмешательство с применением апробируемого метода.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

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 1 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	1
A01.31.010	Визуальный осмотр общетерапевтический	1
B01.050.04	Прием (осмотр, консультация) врача-ортопеда повторный	3
A01.03.001	Сбор анамнеза и жалоб при патологии костной системы	5

Код	Наименование	Среднее количество
A01.03.002	Визуальное исследование костной системы	3
A01.03.003	Пальпация костной системы	3
A01.04.002	Визуальное исследование суставов	3
A01.04.003	Пальпация суставов	3
A02.04.003	Измерение подвижности сустава (углометрия)	3
A06.03.052.001	Рентгенография стопы в 2-х проекциях	2
A11.05.001	Взятие крови из пальца	3
A09.05.003	Исследование уровня общего гемоглобина в крови	2
A08.05.015	Определение размеров эритроцитов	3
A08.05.003	Исследование уровня эритроцитов в крови	3
A09.05.002	Оценка гематокрита	3
A08.05.009	Определение цветового показателя	3
A08.05.010	Определение среднего содержания и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах	3
A08.05.005	Исследование уровня тромбоцитов в крови	3
A08.05.004	Исследование уровня лейкоцитов в крови	3
A08.05.006	Соотношение лейкоцитов в крови (подсчет формулы крови)	3
A12.05.001	Исследование оседания эритроцитов	3
A08.05.008	Исследование уровня ретикулоцитов в крови	1
A09.28.053	Визуальное исследование мочи	3
A09.28.022	Определение объема мочи	3
A09.28.023	Определение удельного веса (относительной плотности) мочи	3
A09.28.017	Определение концентрации водородных ионов мочи (рН мочи)	3
A09.28.011	Исследование уровня глюкозы в моче	3
A09.28.003	Определение белка в моче	3

Код	Наименование	Среднее количество
A09.28.001	Микроскопическое исследование осадка мочи	3
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	3
A12.05.027	Определение протромбинового (тромбопластинового) времени в крови и в плазме	3
A09.05.050	Исследование уровня фибриногена в крови	3
A12.05.028	Определение тромбинового времени в крови	3
A09.05.010	Исследование уровня общего белка в крови	3
A09.05.023	Исследование уровня глюкозы в крови	3
A09.05.021	Исследование уровня общего билирубина в крови	3
A09.05.022	Исследование уровня свободного и связанного билирубина в крови	3
A09.05.041	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	3
A09.05.042	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	3
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	3
A09.05.017	Исследование уровня мочевины в крови	3
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	3
A09.05.030	Исследование уровня натрия в крови	3
A12.05.005	Определение основных групп крови (A, B, 0)	1
A12.05.006	Определение резус-принадлежности	1
A11.12.009	Взятие крови из периферической вены	1
A12.06.016	Серологические реакции на различные инфекции, вирусы	1
A09.05.011	Исследование уровня альбумина в крови	3
A09.05.014	Исследование уровня глобулиновых фракций в крови	3
A09.05.046	Исследование уровня щелочной фосфатазы в крови	3
A09.05.032	Исследование уровня общего кальция в крови	3
A09.05.033	Исследование уровня неорганического фосфора в крови	3

Код	Наименование	Среднее количество
A11.12.001	Катетеризация подключичной и других центральных вен	1
A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	1
A11.12.003	Внутривенное введение лекарственных средств	10
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов	10
A11.02.002	Внутримышечное введение лекарственных средств	46
A14.01.017	Бритье кожи предоперационного или поврежденного участка	1
A14.12.001	Уход за сосудистым катетером	10
A14.31.011	Пособие при парентеральном введении лекарственных средств	56
A16.12.018	Остановка кровотечения из периферического сосуда	1
A02.057.01	Процедуры сестринского ухода при подготовке пациента к операции	1
A06.12.029	Флебодиагностика нижней конечности	1
A04.12.002	Ультразвуковая доплерография вен	2
A05.02.001	Электромиография	1
B01.003.01	Осмотр (консультация) врача-анестезиолога	1
B01.003.04	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
B01.003.02	Осмотр (консультация) врача-реаниматолога	1
B01.003.03	Суточное наблюдение врача-реаниматолога	2
B02.003.01	Процедуры сестринского ухода за реанимационным больным	2
B02.003.02	Процедуры сестринского ухода у больного, находящегося на искусственной вентиляции легких	1
B02.003.03	Процедуры сестринского ухода за фиксированным больным	17
A18.05.012	Гемотрансфузия	1
A18.05.013	Реинфузия крови	1
A15.01.001	Перевязки при нарушениях целостности кожных покровов	14
A15.03.007	Шинирование при переломах костей	1
A15.12.002	Эластическая компрессия нижних конечностей	19
A15.04.002	Иммобилизация при вывихах (подвывихах) суставов	1
A15.04.001	Перевязки при вывихах (подвывихах) суставов	5

Код	Наименование	Среднее количество
A15.03.001	Перевязки при переломах костей	7
A26.05.001	Бактериологическое исследование крови на стерильность	2
B01.047.01	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта первичный	1
B01.047.02	Прием (осмотр, консультация) врача-терапевта повторный	3
A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	2
A25.31.009	Назначение лекарственной терапии в послеоперационном периоде	17
A25.31.010	Назначение диетической терапии в послеоперационном периоде	17
A25.31.011	Назначение лечебно-оздоровительного режима в послеоперационном периоде	17
B01.039.01	Прием (осмотр, консультация) врача-рентгенолога терапевтический	4
A25.03.001	Назначение лекарственной терапии при заболеваниях костной системы	17
A25.03.002	Назначение диетической терапии при заболеваниях костной системы	21
A25.03.003	Назначение лечебно-оздоровительного режима при заболеваниях костной системы	21
B01.020.01	Прием (осмотр, консультация) врача лечебной физкультуры	2
B01.054.01	Прием (консультация) врача-физиотерапевта	2
A17.30.031	Магнитотерапия низкоинтенсивным низкочастотным магнитным полем	7
A17.30.019.001	Магнитотерапия переменным магнитным полем	7
A16.03.020	Внутренняя фиксация кости (без коррекции перелома)	1
A16.03.028	Открытое лечение перелома с внутренней фиксацией	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1

Стоимость 1 пациента в рамках протокола КА составит 196 167,0 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	58 850,10

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	96 573,01
3. Иные затраты непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	2 491,32
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)	38 252,57
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	11 475,77
Итого	196 167,0

Общая стоимость протокола КА составит $196\ 167,0 \times 350 = 68\ 658\ 450,0$ руб.

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 пл каждому протоколу клинической апробации	20 597 535,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мяхкого 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	33 800 554,94
3. Иные затраты непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	871 962,31
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связи, транспорта, оплата труда с начислениями на выплаты по оплатетруда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	13 388 397,75
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	4 016 519,33
Итого	68 658 450,0

Распределение объемов финансовых затрат по годам (2016-2017 гг)		
Содержание работ	2016 год	2017 год
Медицинская услуга в рамках КА	39 233 400,0	29 425 050,0
Общая стоимость КА		68 658 450,0

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



М.А. Садовой

Приложение 1
к протоколу
Метод внутренней фиксации
костных фрагментов стопы
биodeградируемыми имплантатами
при переломах пяточной кости
и их последствиях.

Индивидуальная регистрационная карта № _____

Пациент |_|_|_|_|_|_|_|_|

Пол |_|_|

Возраст |_|_|_|_| лет

Масса тела |_|_|_|_| кг

Фактические даты визитов пациентов

Заполняйте в формате (дд-мм-гггг)

Этап	дата начала	дата окончания
Визит 1	_ _ - _ _ - 20 _ _	_ _ - _ _ - 20 _ _
Визит 2	_ _ - _ _ - 20 _ _	_ _ - _ _ - 20 _ _
Визит 3	_ _ - _ _ - 20 _ _	_ _ - _ _ - 20 _ _
Визит 4	_ _ - _ _ - 20 _ _	_ _ - _ _ - 20 _ _
Визит 5	_ _ - _ _ - 20 _ _	_ _ - _ _ - 20 _ _

ОСНОВНОЙ ДИАГНОЗ:	Код МКБ-10:
--------------------------	--------------------

Год постановки основного диагноза: |_|_|_|_|_|_|

Дата хирургического лечения (дд-мм-гггг): |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|_|_|_|

Описание хирургического лечения

Описание хирургического лечения**Продолжительность хирургического вмешательства (Визит 2)**

Если учет времени не проводили, укажите «НП» (не проводили).

Время: |__|__|__| минут

НП

Интегральная характеристика результата хирургического лечения

	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
- «хорошо»	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- «удовлетворительно»	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- «неудовлетворительно»	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Количество койко-дней, затраченных на оказание медицинской помощи пациенту (Визит 5)

Если измерение не проводили, укажите «НП» (не проводили)

Количество койко-дней	__ __ дней	НП <input type="checkbox"/>
-----------------------	-------------	-----------------------------

Величина финансовых затрат на лечение одного пациента (Визит 5)

Если измерение не проводили, укажите «НП» (не проводили)

НП

Величина затрат	__ __ __ __ __ __ рублей __ __ копеек
-----------------	--

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Степень тяжести

<input type="checkbox"/> 1 легкая <input type="checkbox"/> 2 средняя <input type="checkbox"/> 3 тяжелая

Описание заболевания / нежелательного явления	Дата начала (день, месяц, год)	Связь с лечением
	Дата купирования (день, месяц, год)	
	---	<input type="checkbox"/> 1 нет
	---	<input type="checkbox"/> 2 сомнительная
	---	<input type="checkbox"/> 3 возможная
	---	<input type="checkbox"/> 4 вероятная
	---	<input type="checkbox"/> 1 нет
	---	<input type="checkbox"/> 2 сомнительная
	---	<input type="checkbox"/> 3 возможная
	---	<input type="checkbox"/> 4 вероятная

Исполнение плана-графика процедур клинической апробации

Периоды КА	Скрининг	Хирургическое лечение	Послеоперационное наблюдение, выписка из стационара	Период последующего наблюдения	Завершение апробации
Номер визита	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Мероприятия / Дни КА	Дни -5... -1	День 1	День 7±2	День 45	День 90
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
Физикальное обследование ³	X		X		X
Масса тела и рост	X		X ⁴		
Показатели жизнедеятельности (температура тела, АД, ЧСС, ЧДД)	X	X	X	X	X
Анализ крови (общий, биохимический)	X		X		
Общий анализ мочи	X		X		
Рентгенография стопы в двух проекциях	X	X		X	
Электрокардиография в 12-ти отведениях	X		X		
Оценка результатов хирургического лечения по совокупным критериям		X	X	X	X
Хирургическое лечение		X			
Контроль области хирургического		X	X	X	X

³ Полный физикальный осмотр проводят только на Визите 1.

⁴ На Визите 3 проводят лишь измерение массы тела.

Периоды КА	Скрининг	Хирургическое лечение	Послеоперационное наблюдение, выписка из стационара	Период последующего наблюдения	Завершение апробации
Номер визита	Визит 1	Визит 2	Визит 3	Визит 4	Визит 5
Мероприятия / Дни КА	Дни -5... -1	День 1	День 7±2	День 45	День 90
вмешательства					
Перевязочные мероприятия		X	X	X	
Регистрация осложнений	X	X	X	X	X
Выписки из стационара			X		

ЗАВЕРШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ АПРОБАЦИИ

Дата завершения клинической апробации (дд-мм-гггг): |_|_|-|_|_|- 2 0 |_|_|

Необходимо отметить причину из числа перечисленных ниже:

- Завершение пациентом клинической апробации в соответствии с протоколом
- Отзыв согласия пациента на участие в клинической апробации (уточните причину ниже):
- Нежелательное явление(я)
- Причина не связана с нежелательным(и) явлением(ями)
- Причина неизвестна
- Серьезные нарушения протокола пациентом
- Появление, по мнению врача, противопоказаний или любых состояний (событий), которые будут препятствовать проведению предусмотренных протоколом клинической апробации лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий.
- Нежелание или неспособность пациента выполнять требования протокола, включая наличие любого состояния (физического, психического или социального), которое может повлиять на его способность соблюдать требования протокола.
- Нежелательные явления, делающие участие пациента в клинической апробации невозможным либо приведшие к развитию неотложного медицинского состояния, требующего госпитализации.
- Действие обстоятельств непреодолимой силы.
- Пациент выбыл из наблюдения (потерян контакт с пациентом).
- Смерть пациента.

- Иная причина (*укажите* _____).

Врач _____ / _____ /