



УТВЕРЖАЮ

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»

Е. В. Шляхто

2019г.

Отчет о клиническом исследовании

Наименование клинического исследования	Влияние курсового применения электростимулятора чрескожного для коррекции артериального давления «АВР-051» на показатели циркадного профиля артериального давления
Идентификация исследуемого изделия (включая его наименование, модель и т.д.)	Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «АВР-051» по ТУ 9444-005-12342964-2015. Производитель: ООО «Инферум» (620026, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, улица Белинского, 86-487).
Период исследования	27.02.2019 – 15.07.2019 г.
Номер отчета	№ 786
Версия отчета	1.0
Спонсор исследование	По договору №48 между заказчиком ООО «Швабе-Москва» и федеральным государственным бюджетным учреждением «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Россия, 197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.
Программа исследования (план)	№786
Исследовательский центр	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. Исследование проведено в амбулаторных условиях на базе научно-исследовательской лаборатории физиологии кровообращения.
Координатор исследования	Заместитель по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» А.О. Конради
Заявление о соответствии	Исследование проводилось с учетом требований ГОСТ Р ИСО 14155-2014 (идентичен ISO 14155:2011)
Автор протокола	Научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии кровообращения, к.м.н. О.В. Мамонтов.
Место и дата отчета	03.10.2019, г. Санкт-Петербург

СОДЕРЖАНИЕ

РЕЗЮМЕ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
1. ИССЛЕДУЕМОЕ ИЗДЕЛИЕ И МЕТОДЫ	7
1.2 ОПИСАНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ИЗДЕЛИЯ	7
1.2 ПЛАН КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	14
2. РЕЗУЛЬТАТЫ	21
3. ВЫВОДЫ	31
4. АББРЕВИАТУРЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	32
5. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ	32
6. ИСПОЛНИТЕЛЬНАЯ СТРУКТУРА	33
6.1 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	33
6.2 УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
6.3 ПРЕДСТАВИТЕЛИ СПОНСОРА	35

РЕЗЮМЕ

Наименование клинического исследования: влияние курсового применения электростимулятора чрескожного для коррекции артериального давления «АВР-051» на показатели циркадного профиля артериального давления.

В настоящее время основу терапии гипертонической болезни (ГБ) составляют медикаментозные препараты. Стимулятор «АВР-051» позволяет повлиять на уровень артериального давления (АД) немедикаментозным способом, однако эффективность его проверялась лишь путем сравнения разовых измерений АД.

Цель исследования: оценить влияние курсового применения стимулятора «АВР-051» на показатели циркадного профиля АД, реконструированного по данным трехсуточного мониторинга у пациентов с гипертонической болезнью.

Пациенты: в исследование включено 62 пациента с гипертонической болезнью I-III стадии: пациенты с ГБ I ст. без терапии и II-III ст. на фоне регулярной стабильной терапии, которые рандомизированы на 2 группы: основная группа 52 человека, которым проводилась стимуляция аппаратом «АВР – 051» и 10 человек на плацебо-стимуляции с помощью имитатора действующей модели.

Методы обследования: всем пациентам выполнялось исследование динамики уровня и профиля АД в ходе динамической оценки на основе реконструкции трехсуточного мониторинга АД методом несинусоидальной вариативности, а также оценка его динамики непосредственно в ходе стимуляции методом непрерывного неинвазивного изменения АД.

Результаты: было установлено, что стимуляционная терапия не сопровождается побочными эффектами и не приводит к существенным колебаниям АД при однократном применении. В ходе курсовой терапии наблюдалось достоверное снижение уровня АД и показателей циркадного профиля у 66% пациентов. Эффект от курсового применения наблюдался к концу 2-х недельного цикла стимуляции и у большинства пациентов сохранялся в течение 2-х недель после его завершения. В целом тот или иной положительный эффект на показатели циркадного профиля наблюдался у 90% пациентов.

Заключение: курсовое применение «АВР–051» безопасно, у 90% пациентов с гипертонической болезнью способствует улучшению показателей циркадного профиля АД.

ВВЕДЕНИЕ

Влияние курсового применения электростимулятора чрескожного для коррекции артериального давления «АВР-051» на показатели циркадного профиля артериального давления

Гипертоническая болезнь является важнейшим фактором риска сердечно-сосудистой смертности в большинстве развитых стран, включая Российскую Федерацию, однако адекватная терапия заболевания улучшает прогноз пациентов с этим заболеванием. В настоящее время основу терапии составляют медикаментозные препараты, назначаемые в различных комбинациях для достижения целевых цифр артериального давления с целью предотвращения поражения органов мишеней. Дополнительные воздействия по нормализации образа жизни и лечению ассоциированных состояний также имеют большое значение в контроле прогрессирования заболевания.

В последние годы для лечения артериальной гипертензии в Европе и США разработаны аппаратные подходы для коррекции уровня АД, основанные на активации артериальных барорецепторов. Однако в связи с высокой стоимостью данного оборудования широкого применения данная методика не нашла.

Стимулятор «АВР-051» является продолжением разработки ряда методов немедикаментозной коррекции артериальной гипертензии, основанных на стимуляции периферических структур, предположительно оказывающих влияние на работу сердечно-сосудистого центра, приводя к снижению уровня АД. Точный механизм влияния не изучен, один из возможных путей реализации эффекта электростимуляции представляет собой электроимпульсное воздействие на зону, расположенную в области внутренней поверхности запястья левой руки.

Ранее была показана эффективность данного изделия для снижения уровня АД. Однако методологические особенности исследований не позволяли

детально оценить динамику суточного профиля АД, так как были основаны на разовых измерениях уровня АД и суточном мониторинге АД.

Настоящее исследование отличается тем, что в качестве метода оценки эффективности выбран оператор-независимый метод, основанный на трехсуточном мониторинге АД в серии парных исследований.

Мониторинг с последующей реконструкцией циркадного профиля АД методом несинусоидальной вариабельности выполнялся у пациентов основной группы, подвергавшейся стимуляции аппаратом «АВР-051», и в группе контроля, где выполнялась ложная стимуляция. Таким образом, было выполнено двойное слепое плацебо - контролируемое исследование, в котором с помощью объективного метода диагностики была оценена эффективность тестируемого оборудования.

1. ИССЛЕДУЕМОЕ ИЗДЕЛИЕ И МЕТОДЫ

1.1 ОПИСАНИЕ ИССЛЕДУЕМОГО ИЗДЕЛИЯ

Модель: «Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «АВР-051» по ТУ-9444-005-12342964-2015».

Классификация изделия:

Класс потенциального риска применения медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий: **2a** (согласно Приказу МЗ РФ № 4н от 06.06.2012 г., пункт 9.4).

Вид медицинского изделия в соответствии с номенклатурной классификацией медицинских изделий: **181480** согласно Приказу МЗ РФ от 06.06.2012 г. № 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий».

Код Общероссийского классификатора продукции для медицинского изделия: **94 4410**

Химическое описание.

МИ произведено в соответствии с ТУ-9444-005-12342964-2015. Изделие не включает лекарственных веществ, органических тканей или препаратов крови. Изделие при использовании имеет кратковременный контакт с телом человека. Материалы, находящиеся в прямом контакте с телом человека, проверены на биологическую совместимость в соответствии с серией стандартов ISO 10993, а именно материалы следующего состава:

- корпус аппарата изготовлен из пластика двух цветов: серого и темно-серого: акрилонитрилбутадиенстирол марки HI 121, производства фирмы «LG Chem, LTD» (Южная Корея);

- электроды – контакты аппарата изготовлены из стали 12X18H10T по ГОСТ 5632;

- лента эластичная (манжета) изготовлена из полиамида (нейлон) марки ПА66 производства фирмы «CHICO TEXTILE IND. CO., LTD» (Китай).

Условия применения

Температура от плюс 10°C до плюс 35°C, относительная влажность воздуха от 30% до 93%, атмосферное давление от 70 кПа до 106 кПа. Если аппарат

хранился при температуре окружающего воздуха ниже 10°C, необходимо выдержать его в нормальных климатических условиях (комнатной температуре) не менее 12 часов перед использованием.

Основные технические характеристики

Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «АВР-051» по ТУ 9444-005-12342964-2015 имеет следующие характеристики:

- габаритные размеры - $(70 \times 71,5 \times 31,5) \pm 0,5$ мм;
- масса аппаратов с манжетой и встроенными электродами (без элементов питания) - $0,072 \pm 0,005$ кг;
- потребляемый ток - не более 200 мА;
- напряжение питания - $3 \pm 0,6$ В;
- источник электропитания - батареи гальванические типа ААА, 2 шт.;
- степень защиты корпуса - IP41.

Конструкция и внешний вид изделия

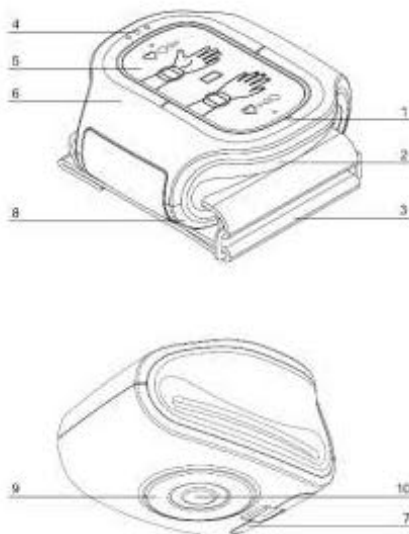


Рисунок 1. Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «АВР-051».

1. Кнопка вкл./выкл. программы для коррекции пониженного артериального давления. 2. Корпус. 3. Манжета. 4. Кнопка вкл./выкл. программы для коррекции повышенного артериального давления. 5. Экран. 6. Панель корпуса. 7. Крышка батарейного отсека. 8. Нижняя крышка корпуса. 9. Электрод 1. 10. Электрод 2.

Показания к использованию аппарата:

- повышенное артериальное давление у пациентов с гипертонической болезнью в качестве дополнения к комплексному медикаментозному лечению;
- нарушение циркадного профиля артериального давления;
- выраженные колебания артериального давления у пациентов с

гипотонической болезнью в качестве дополнения к комплексному медикаментозному лечению.

Противопоказания к использованию аппарата

Абсолютные:

- индивидуальная непереносимость электрического тока;
- наличие имплантированного кардиостимулятора.

Относительные:

- новообразования (опухоли) любой этиологии и локализации;
- острые лихорадочные состояния неясной этиологии;
- тромбозы вен;
- состояние острого психического, алкогольного или наркотического возбуждения.

Возможные побочные действия

Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия не выявлены.

Определение среды, в которой применяется медицинское изделие

Электростимулятор «АВР-051» предназначен для применения в лечебно-профилактических учреждениях, а также для самостоятельного использования пациентами в домашних условиях для терапевтического воздействия. Изделие нестерильно.

Определение группы пациентов

«Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «АВР-051» по ТУ 9444-005-12342964-2015» предназначен для терапевтического неинвазивного курсового воздействия с целью коррекции артериального давления и нормализации общего состояния организма.

Аппарат показан лицам старше 14 лет с лабильной формой артериальной гипертензии и пациентам со стойким повышением артериального давления в качестве дополнительного воздействия на фоне принимаемых медикаментозных препаратов и для пациентов с гипотонической болезнью в качестве дополнения к комплексному медикаментозному лечению.

Определение способа и техники применения

Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «АВР-051» по ТУ 9444-005-12342964-2015 применяется для прямого кратковременного контакта с кожей пациента на запястье левой руки.

Принцип работы аппарата

Чрескожная электростимуляция – это метод физиотерапевтического лечения, в основе которого лежит воздействие короткими низкочастотными импульсами тока на биологически активные зоны человеческого организма:

- воздействие на зону МС6 (Рис.2 - А) применяется для понижения артериального давления,
- воздействие на зону ТЕ5 (рис.2 - Б) применяется для повышения артериального давления.

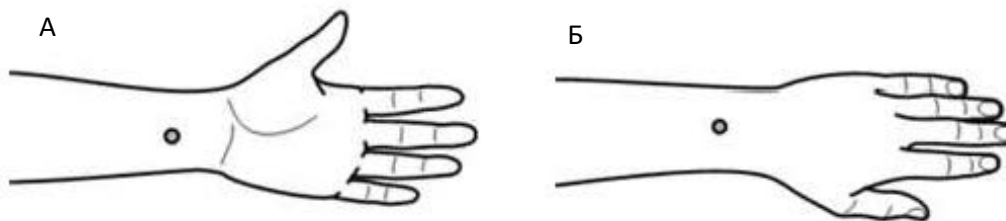


Рисунок 2 Расположение зон МС 6 (А) и ТЕ 5 (Б)

Воздействие происходит при соприкосновении с кожей пациента через электроды, встроенные в корпус аппарата.

Способ применения изделия:

1. для начала работы с электростимулятором необходимо измерить свое артериальное давление с помощью тонометра, затем освободить запястье левой руки от часов, браслетов и одежды и надеть аппарат на руку в зависимости от зоны воздействия таким образом, чтобы между манжетой и запястьем не было свободного пространства, а электроды аппарата плотно касались кожи, но не перетягивали запястье.

2. Установить аппарат на руке в зоне в соответствии с инструкцией по применению и нажать кнопку «вкл/выкл».

3. Аппарат начнет воздействовать на выбранную зону; процедура лечения состоит из нескольких фаз воздействия, которые отличаются по частоте, времени и амплитуде воздействия, по окончании сеанса прозвучит звуковой сигнал и аппарат выключится автоматически.

4. Снять аппарат, после сеанса рекомендуется отдых в течение 20–30 минут.

5. Для устойчивого результата рекомендовано курсовое лечение не менее 14 процедур по 2–3 процедуры в день.

Порядок курсового применения.

По завершению 2-х недельного курса стимуляции рекомендуется 2-х недельный перерыв с последующим повторением стимуляционного цикла.

Идентифицированные риски

- Аппарат не применяется для детей младше 14 лет.
- Перед применением необходимо внимательно ознакомиться с информацией в инструкции по применению, касающейся безопасности использования, а также рекомендациями по правильному использованию и уходу за аппаратом.
- Степень защиты от поражения электрическим током рабочих частей ГОСТ Р 50267.0 – тип ВF.
- Во избежание поломки аппарата запрещается одновременное использование аппарата и другого электрооборудования.
- Аппарат содержит хрупкие элементы, необходимо предохранять от ударов.
- Аппарат не является водонепроницаемым, необходимо предотвращать попадание влаги.
- Аппарат необходимо хранить вдали от нагревательных приборов, избегать длительного воздействия прямых солнечных лучей при высокой температуре воздуха (более 25°C).

- Аппарат должен эксплуатироваться человеком, находящимся в состоянии бодрствования, адекватно воспринимающим факторы окружающей среды. Эксплуатация аппаратом лицами с пограничными состояниями или находящимися в неадекватных психических состояниях не допускается.
- Условия транспортировки: температура от минус 50°C до плюс 50°C, относительная влажность воздуха от 30% до 93%, атмосферное давление от 70 кПа до 106 кПа, аппарат должен перевозиться только в закрытом транспорте.
- Условия эксплуатации: температура от плюс 10°C до плюс 35°C, относительная влажность воздуха от 30% до 93%, атмосферное давление от 70 кПа до 106 кПа. Если аппарат хранился при температуре окружающего воздуха ниже 10°C, выдержите его в нормальных климатических условиях не менее 12 часов перед использованием.

Определение потенциального риска МИ

Производителем представлен отчет по анализу рисков на медицинское изделие «Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «АВР-051» по ТУ 9444-005-12342964-2015».

Оценка потенциального риска проведена в соответствии с:

- ГОСТ ISO 14971-2011 Изделия медицинские. Применение менеджмента риска к медицинским изделиям;
- ГОСТ IEC 60601-1-1-2011 Изделия медицинские электрические. Часть 1-1. Общие требования безопасности. Требования безопасности к медицинским электрическим системам;
- ГОСТ 24297-2013 Верификация закупленной продукции. Организация проведения и методы контроля.

В ходе проведенного анализа рисков на изделие были рассмотрены потенциальные опасности, которые могут возникнуть на всех фазах жизненного цикла продукции, были выявлены и рассмотрены следующие риски:

- несоответствие выходных параметров требуемым значениям (отклонение амплитуды, частоты импульса, неработающая функция определения наличия/отсутствия нагрузки);

- неправильное использование аппарата в режиме электростимуляции;
- несоответствие параметров предполагаемому назначению;
- выход из строя другой аппаратуры;
- поражение пользователя электрическим током в режиме электростимуляции;
- инфицирование больного, пользователя и третьих лиц;
- химическое загрязнение окружающей среды;
- использование аппарата в неправильном режиме (ошибка индикации режима работы).

Оценены вероятности возникновения опасностей и тяжесть последствия каждой опасности. По результатам анализа рисков перечислены защитные мероприятия, предпринятые для снижения выявленных рисков до приемлемого уровня, а также приведены ссылки на документы, подтверждающие проведение данных защитных мероприятий. В ходе принятых мер по снижению уровня рисков, новых рисков выявлено не было.

По результатам проведенного анализа рисков сделано заключение о том, что польза изделия больше остаточного риска от использования изделия.

Для исследования неблагоприятных событий, связанных с электростимуляторами на рынке РФ и Европы, проводился поиск в базе данных MAUDE (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>), MHRA (<http://www.mhra.gov.uk>) и на сайте Росздравнадзора с 27.02.2019 – 15.07.2019. Поиск проводился по запросам: чрескожная электронейростимуляция; ЧЭНС; чрескожная периферическая электростимуляция нервов; динамическая электронейростимуляция; ДЭНС; электростимуляция. Поиск неблагоприятных событий, связанных с подобными изделиями, не выявил дополнительных рисков.

Сертификация

- Регистрационное удостоверение, выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, № РЗН 2016/3776 от 31 марта 2016 года.

- Сертификат на соответствие Европейским нормам по Директиве на 93/42/ЕЕС на медицинские изделия № 1942/MDD от 01.09.2017 года.

1.2 ПЛАН КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

а) Цель исследования:

Оценить влияние курсового применения электростимулятора «АВР-051» на показатели циркадного профиля АД, реконструированного по данным трехсуточного мониторирования у пациентов с гипертонической болезнью.

б) Задачи медицинской апробации:

- Оценить эффективность коррекции АД по результатам трехсуточного мониторирования при амбулаторном применении аппарата «АВР-051» пациентами на фоне стабильной терапии с гипертонической болезнью II-III ст. или в ее отсутствие у пациентов с гипертонической болезнью I ст.
- Установить влияние курсовой стимуляции аппаратом «АВР-051» на показатели суточного профиля: среднесуточный уровень артериального давления, индекс времени (ИВ), вариабельность АД и циркадный индекс (степень ночного снижения АД) по данным парного трехсуточного мониторирования АД и последующей реконструкции циркадного профиля методом несинусоидальной вариабельности [G.S. Katinas, M.V. Dementyev, F. Halberg, et al. Evaluating the form of nonsinusoidal variations // World Health Journal. 2011. 3(2). P. 135—149.].
- Определить устойчивость влияния на циркадный профиль через 2 недели после прекращения курсового аппаратного воздействия по данным трехсуточного мониторирования АД.
- Сопоставить влияние на циркадный профиль и уровень АД ежедневных трехкратных процедур рабочими аппаратами «АВР-051» в сравнении с плацебо-аппаратами.
- Оценить безопасность и приверженность к терапии стимулятором «АВР-051».
- Оценить непосредственное влияние стимуляции аппаратом «АВР-051» на параметры гемодинамики при первом применении в остром эксперименте с помощью монитора непрерывной регистрации АД.

Исследование являлось рандомизированным слепым плацебо-контролируемым, так как предусматривало случайное включение пациентов на истинную и ложную стимуляцию.

Конечными точками являлись:

- динамика АД на фоне первой стимуляции;
- динамика суточного профиля АД через 2 недели после начала и через 2 недели после прекращения двухнедельного курса стимуляции;
- побочные эффекты стимуляции.

в) Этические аспекты

Исследование выполнено в соответствии «MEDDEV 2.7/1 Rev 4. Руководство по медицинским приборам. Клиническая оценка: руководство для производителей и уполномоченных органов», а также с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года, Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005)

г) Пациенты

1) Критерии включения пациентов:

- ГБ I-III ст.;
- отклонение профиля АД от нормальных показателей;
- стабильная терапия или ее отсутствие при первичной диагностике;
- подписание информированного согласия по форме, согласованной с этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

2) Критерии исключения пациентов:

- нежелание продолжать исследование;
- наличие нестабильных состояний;
- изменение терапии менее, чем за 10 дней до первичного обследования;

- наличие состояний, соответствующих противопоказаниям, перечисленным в разделе 1.1.

3) Популяция пациентов (представлена на рисунке 3)

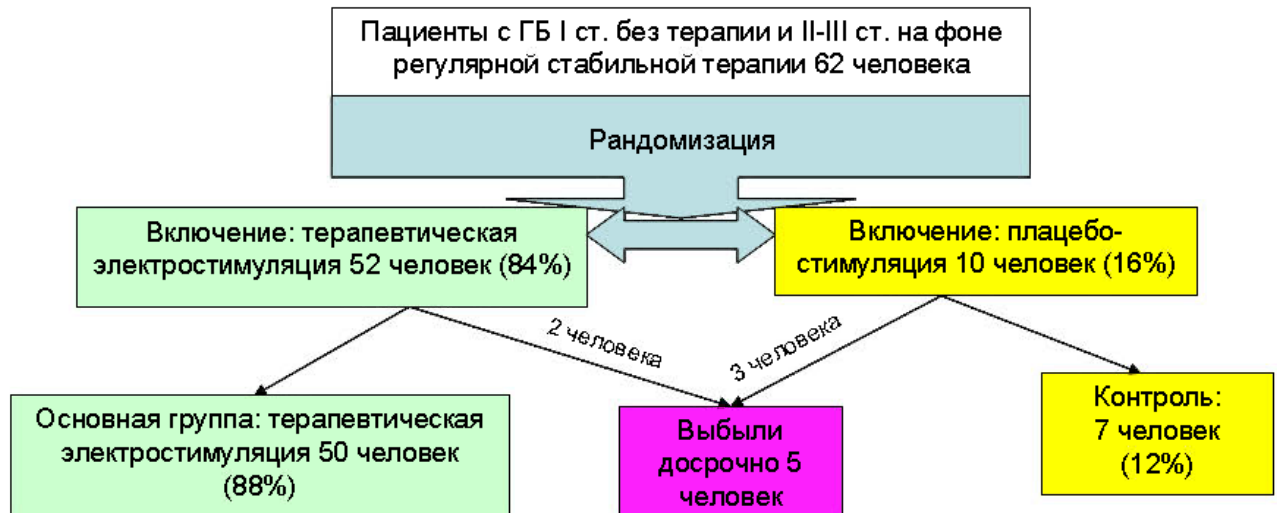


Рисунок 3 Группы пациентов, включенных в исследование.

В исследование включено 62 пациента с гипертонической болезнью I-III стадии: пациенты с ГБ I ст. без терапии и II-III ст. на фоне регулярной стабильной терапии, которые рандомизированы на 2 группы:

- основная группа 52 человека, которым проводилась стимуляция аппаратом «АВР – 051»;
- 10 человек на плацебо-стимуляции с помощью имитатора действующей модели.

Гемодинамические характеристики пациентов основной группы по данным трехсуточного мониторинга АД представлены в таблице 1. Из таблицы видно, что около половины пациентов имели повышенное АД, тогда как повышение ИВ регистрировалось у 2/3 пациентов. Более чем у половины пациентов наблюдалось повышение ВАР АД, а снижение циркадного индекса (недостаточное снижение АД ночью) – более чем у трети.

Показатель	Количество с превышением показателя
Всего	50 (100%)
Повышение САД днем	25 (50%)
Повышение ДАД днем	16 (32%)
Повышение ИВ САД днем	34 (68%)
Повышение ИВ ДАД днем	20 (40%)
Повышение ВАР САД днем	28 (56%)
Повышение ВАР ДАД днем	13 (26%)
Повышение САД ночью	24 (19%)
Повышение ДАД ночью	19 (38%)
Повышение ИВ САД ночью	33 (66%)
Повышение ИВ ДАД ночью	22 (44%)
Повышение ВАР САД ночью	16 (32%)
Повышение ВАР ДАД ночью	13 (26%)
ЦИ САД	17 (34%)
ЦИ ДАД	10 (20%)

Таблица 1 Параметры гемодинамики по данным трехсуточного мониторинга АД у пациентов основной группы.

На момент включения ГБ I ст. была диагностирована у 10 человек (20%), II ст. – у 27 (54%), а ГБ III ст. – у 13 человек (26%).

Среднее значение САД и ДАД при офисном измерении в основной группе было 137 ± 17 и 82 ± 13 мм рт. ст., а в группе плацебо: 132 ± 11 и 82 ± 12 мм рт. ст. При этом по уровню давления группы отличались недостоверно.

д) Методы обследования:

1. изучение острой реакции на применение стимуляции аппаратом «АВР – 051» в ходе непрерывного мониторинга АД с помощью монитора Finometer - pro (FMS, Holland) при первичном его использовании. Запись проводилась в течение 5 минут до, 5 минут во время и 5 минут после аппаратной стимуляции в положении лежа;
2. трехсуточное мониторирование АД с кратностью измерения каждые 30 минут днём и ночью (аппараты для суточного мониторинга АД ИНКРТ и ВРLab, Россия);

3. оценка уровня и циркадного профиля АД на основании его реконструкции данных трехсуточного мониторинга (рис. 4) по методу несинусоидальной вариативности [G.S. Katinas, M.V. Dementyev, F. Halberg, et al. Evaluating the form of nonsinusoidal variations // World Health Journal. 2011. 3(2). P. 135—149.];

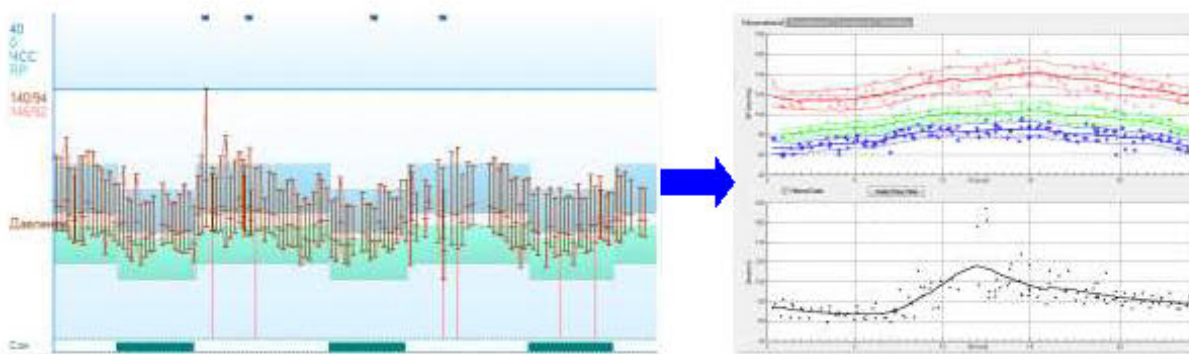


Рисунок 4 Процесс реконструкции данных трехсуточного мониторинга в циркадный профиль АД.

е) Дизайн исследования

Дизайн исследования представлен на рисунке 5.

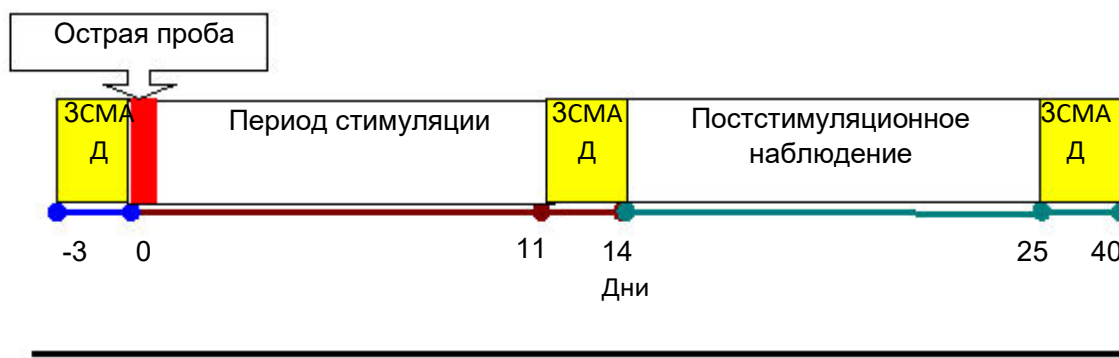


Рисунок 5 Дизайн обследования. 3СМАД – трехсуточное мониторирование АД.

После исходного мониторирования АД при обнаружении отклонений суточного профиля АД пациент включался в исследование. В этот же день выполнялась острая проба: изучение динамики АД в ответ на первый сеанс стимуляции с помощью метода непрерывной регистрации. Затем в амбулаторных условиях в течение 2-х недель выполнялась стимуляция аппаратом «АВР – 051» по рекомендованной методике три раза в сутки.

На 12-14 день было проведено повторное суточное трехсуточное мониторирование с реконструкцией циркадного профиля АД.

На 26-28 день была выполнена финальная оценка циркадного профиля АД.

ж) Рандомизация исследования

Действующие аппараты «АВР-051» и их имитаторы внешне идентичны друг другу. В начале исследования все аппараты были пронумерованы в случайном порядке лицом, не участвующим в исследовании. Серийный номер и присвоенный локальный номер хранились в недоступном для исследователей месте, а аппараты выдавались в случайном порядке.

Раскрытие кодов выполнено после завершения исследования и проведения 1 этапа статистической обработки, когда было оценено влияние терапии у каждого пациента. Цель второго этапа – сравнить эффективность действующих аппаратов и имитаторов.

з) Статистическая обработка.

Нулевая гипотеза: отсутствие эффекта курсового воздействия АВР – 051 на уровень и отклонения циркадного профиля АД.

Размер выборки рассчитывался с учетом альфа-ошибки 5%, чтобы отклонить нулевую гипотезу со статистической силой 80%. Подобная выборка пациентов часто применяется в медицинских исследованиях: при соблюдении принципов доказательной медицины (качества клинической практики – GCP, надлежащей лабораторной практики – GLP и качественной статистической практики – GSP), тип отобранных пациентов дает возможность в дальнейшем успешно перенести результаты на всё население и подтверждает отсутствие статистически важных различий, касающихся возраста, пола, стадии болезни и клинических симптомов.

Была сформирована база данных, включавшая в себя первичные (сырые) результаты, полученные в ходе трехсуточного мониторинга АД, а также показатели циркадного профиля, полученные в ходе реконструкции профиля. Методами сравнительного анализа для несопряженной и сопряженной совокупности для каждого пациента в отдельности и выборки в целом был выполнен сравнительный анализ. Также сравнивался результат непосредственного воздействия и отсроченного на две недели влияния

стимуляции на циркадный профиль АД. Учитывалась как абсолютная динамика АД в выборке, так и изменения циркадного профиля в каждом конкретном случае, а также учитывались такие изменения профиля как индекс времени, вариабельность (ВАД) АД и степень ночного снижения АД. Был проведен сравнительный анализ эффективности действующих аппаратов «АВР – 051» и плацебо аппаратов. Существенным считали различия при $p < 0,05$. Материал обрабатывался с помощью программы «Statistica 10».

2. РЕЗУЛЬТАТЫ

а) дата начала клинического исследования- 27.02.2019 г.;

б) дата завершения клинического исследования- 15.07.2019;

в) местонахождение исследуемых субъектов:

61 субъект живет в г. Санкт-Петербурге или ближайшем пригороде,

1 – в Новгородской области, п. Шимск

г) демографические данные субъектов: все субъекты европеоидной расы, возраст 51 ± 14 лет; соотношение мужчин/женщин 42/20.

д) соответствие плану клинических испытаний: полное соответствие плану клинических испытаний, за время проведения испытаний план не подвергался изменению.

Побочные эффекты в группах сравнения

Из исследования выбыли досрочно 5 человек: 3-ое из-за нежелания проводить повторное трехсуточное мониторирование или «по семейным обстоятельствам», 2 пациента из-за ухудшения общего самочувствия во время стимуляции. При этом выбывшие из исследования исходно были включены в разные группы: двое в основную группу, трое в группу сравнения, а пациенты, у которых наблюдались побочные эффекты – по одному в каждую из групп. Таким образом, встречаемость побочных эффектов в группах не различалась $\chi^2=2,04$; $p=0,15$. Остальные пациенты не предъявляли жалоб на ухудшение самочувствие ни во время стимуляции, ни в период наблюдения после ее завершения.

Оценка острой реакции на применение стимулятора аппаратом «АВР – 051».

Оценка непосредственной реакции на воздействие проводилась в ходе выполнения непрерывной записи АД с помощью неинвазивного монитора Finometer-pro (FMS, Holland) при первичном использовании стимулятора. Запись проводилась в течение 15 минут (5 минут до, 5 минут во время и 5 минут после аппаратной стимуляции) в положении лежа.

Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано достоверного снижения показателя АД во время и в течение 5 минут по завершению стимуляции: 138 ± 14 и 85 ± 18 мм рт. ст.; 137 ± 14 и 85 ± 18 138 ± 15 и 86 ± 14 рт. ст. соответственно. Для всех показателей $p > 0,05$.

Динамика АД на фоне курсовой стимуляции и через 2 недели после ее прекращения в группах сравнения.

В ходе курсового применения у пациентов на стимуляции наблюдалась небольшая, но динамика среднесуточного АД, которая в среднем по группе составила: $-1,7 \pm 11,1$ мм рт.ст., $p < 0.001$ для систолического и $-1,2 \pm 7,9$ мм рт.ст. $p < 0.001$ для диастолического АД. Тогда как в группе ложной стимуляции с помощью имитатора действующего прибора наблюдался прирост САД на $2,7 \pm 5,2$ мм рт.ст., $p < 0.001$ и ДАД на $5,1 \pm 10,9$ мм рт.ст., $p < 0.001$.

При анализе динамики показателей среднесуточного АД было установлено, что достоверное снижение АД в конце периода стимуляции (на 12-14 день) наблюдалось у 23 (46%) пациентов. Еще у 10 (20%) пациентов достоверное снижение АД по сравнению с исходными данными зарегистрировано во время третьего исследования – на 12-14 день после завершения периода стимуляции (на 26-28 день от включения в исследование). Таким образом, достоверной динамикой АД на процесс стимуляции ответило 33 (66%) пациентов, завершивших исследование.

При этом степень снижения САД у ответивших на стимуляцию в среднем за сутки составляла $-8,3 \pm 7,7$ ($1,5 - 35,1$) мм рт.ст., $p < 0,001$, тогда как диастолического $-5,8 \pm 3,8$ ($1,8 - 16,4$) мм рт. ст. $p < 0,001$.

Один из примеров изменения уровня АД представлен на рис. 6.

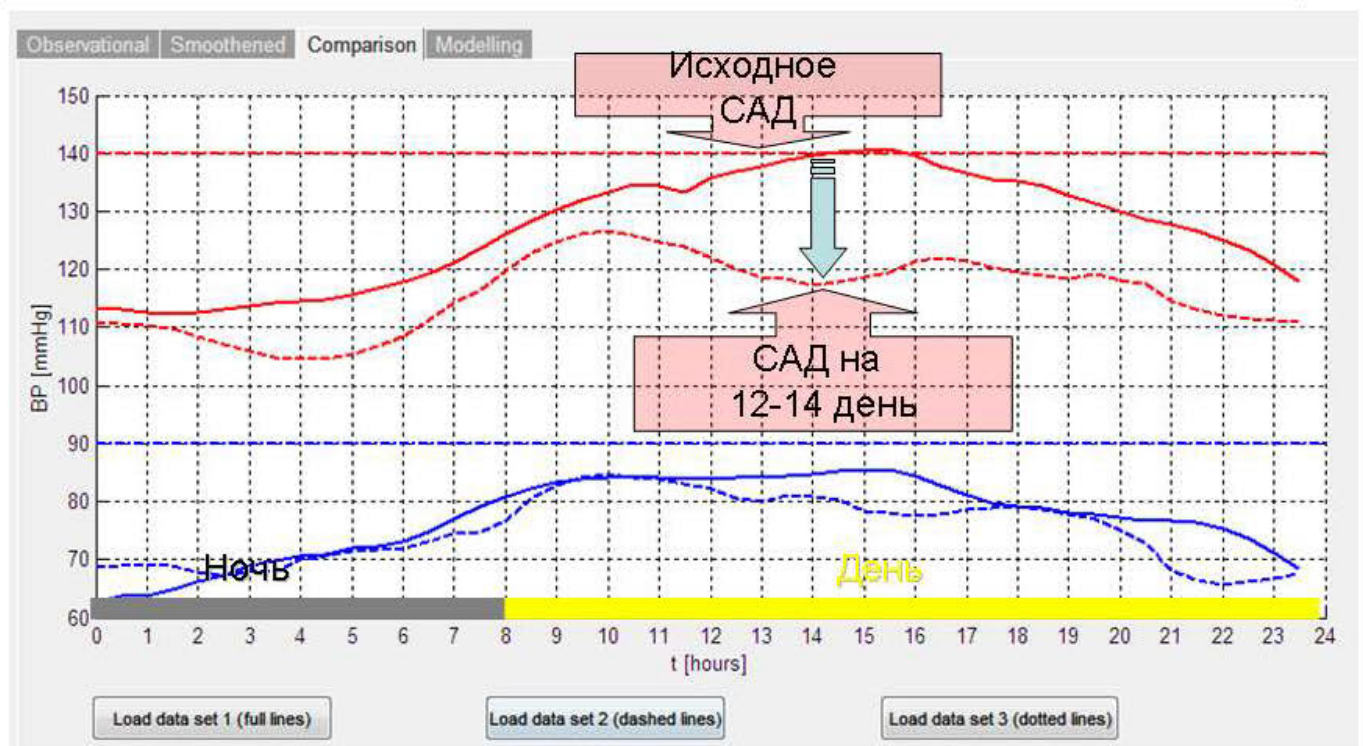


Рисунок 6 Динамика систолического и диастолического АД по данным реконструированного циркадного профиля у пациента К. 37 лет с ГБ I на 12-14 сутки от начала стимуляции.

Оценка устойчивости снижения АД после курсового применения аппарата АВР – 051.

Для оценки устойчивости эффекта стимуляции «АВР-051» третье исследование выполнялось на 12-14 день после завершения курса стимуляции (на 26-28 день от включения в исследование). В ходе исследования было установлено, что у 10 (20%) пациентов, у которых не отмечено динамики в конце периода стимуляции, наблюдалось достоверной снижение САД и/или ДАД по сравнению с исходным значением АД. В целом сниженными показателями по отношению к исходному значению АД отмечены 20 (40%) пациентов. Суммарная динамика среднесуточного давления проиллюстрирована на рис. 7.



Рисунок 7 Динамика среднесуточного артериального давления в конце периода стимуляции и через 2 недели после ее завершения.

Один из пациентов, у которых АД оказалось сниженным через 2 недели после завершения стимуляции, представлен на рисунке 8.

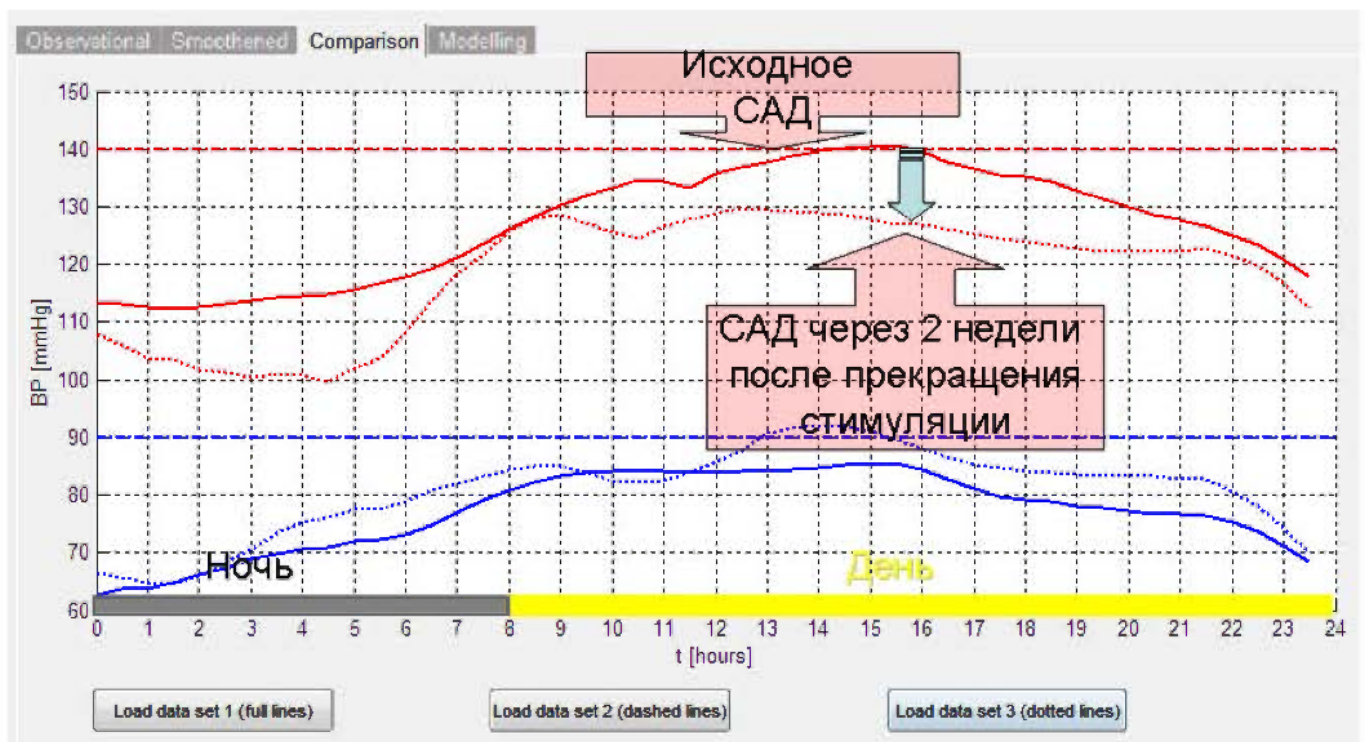
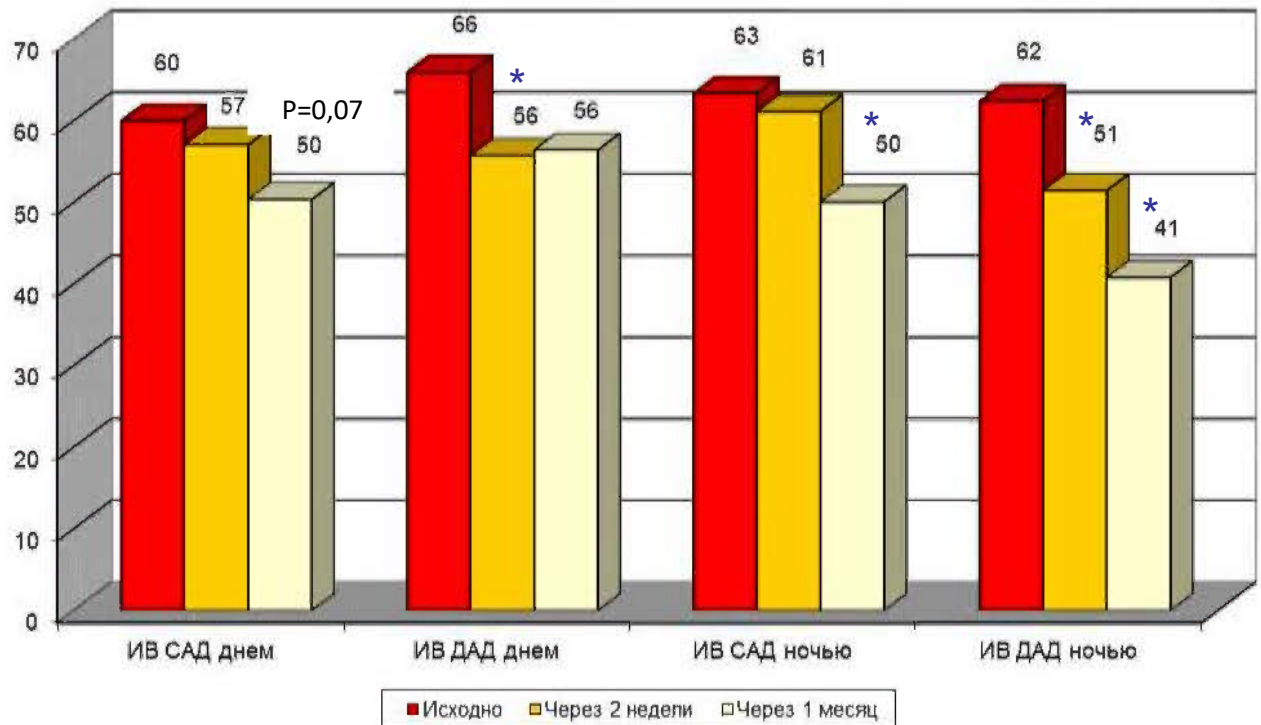


Рисунок 8 Изменения профиля АД на 26-28 день (на 12-14 день после завершения стимуляции) у пациента К. 37 лет с ГБ I.

Помимо снижения среднесуточного АД у пациентов на фоне стимуляции «АВР-051» наблюдалось достоверное снижение ИВ как в дневной, так и в ночной период. Данные представлены на рис. 9.



* - достоверное снижение по сравнению с исходным значением

Рисунок 9 Динамика индекса времени САД и ДАД у пациентов в конце и через 2 недели после завершения стимуляции «АВР-051».

Было выявлено, что в конце 2-недельного цикла стимуляции достоверно снижалось среднее значение индекса времени (ИВ) ДАД, тогда как ИВ САД снижался лишь через 2 недели после его прекращения.

Также было установлено, что в конце 2-недельного курса применения «АВР-051» около трети пациентов, имевших отклонение показателя от нормы (ИВ более 20%), нормализовали этот параметр. При этом эффект сохранялся и при третьем мониторинговании – через 2 недели после завершения курсового лечения (данные представлены в таблице 2).

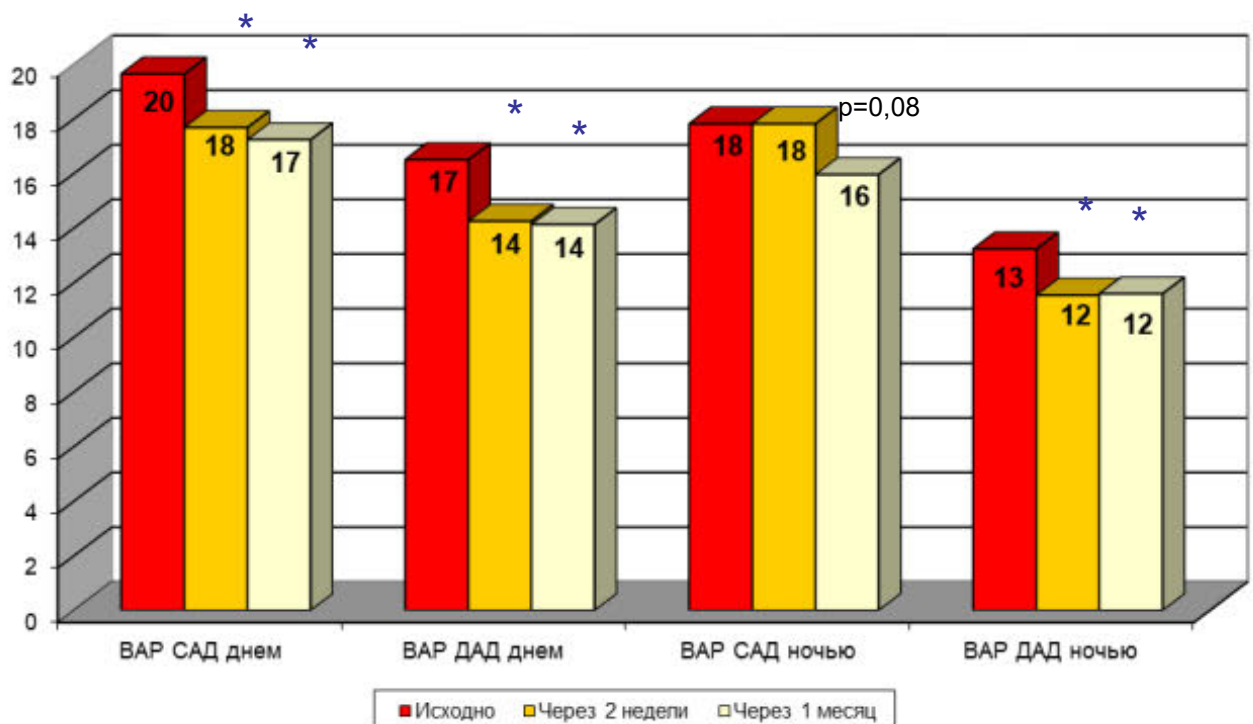
Таким образом, к концу постстимуляционного периода эффект курсового воздействия «АВР-051» оказывался как минимум не меньшим, что также свидетельствует об устойчивости его влияния в течение месячного цикла.

	Через 2 недели	Через 1 месяц
ИВ САД днем	18%	15%
ИВ ДАД днем	15%	15%
ИВ САД ночью	24%	18%
ИВ ДАД ночью	23%	23%
ИВ САД или ДАД днем или ночью	35%	33%

Таблица 2 Доля пациентов, нормализовавших индекс времени в конце и через 2 недели после завершения цикла стимуляции «АВР-051».

Динамика показателей циркадного профиля АД на фоне курсовой стимуляции и через 2 недели после ее прекращения.

Помимо показателей, отражающих повышение уровня АД, наблюдалась положительная динамика параметров, отражающих его суточный профиль. При анализе динамики ВАР АД на фоне курсовой стимуляции было выявлено, что среднее значение показателя снижается как для ночных, так и для дневных значений ВАР ДАД, а также для дневного значения САД (рис. 10). При этом через месяц после начала 2-х недельного курса стимуляции «АВР-051» степень снижения ВАР показателя как минимум не уменьшается (таблица 3).



* - достоверное снижение по сравнению с исходным значением

Рисунок 10 Динамика вариальности САД и ДАД у пациентов в конце и через 2 недели после завершения стимуляции «АВР-051».

	Через 2 недели	Через 1 месяц
ВАР САД днем	36%	29%
ВАР ДАД днем	46%	23%
ВАР САД ночью	25%	25%
ВАР ДАД ночью	57%	57%
ВАР САД и/или ДАД днем и/или ночью	68%	65%

Таблица 3 Доля пациентов, нормализовавших ВАР АД в конце и через 2 недели после завершения цикла стимуляции «АВР-051».

Кроме того, у двух третей пациентов наблюдалась нормализация показателя как в конце периода стимуляции, так и через 2 недели после его завершения.

Также было выявлено, что для трети пациентов основной группы, имевших в дебюте исследования сниженный циркадный индекс (ЦИ), на фоне стимуляции отмечалась его положительная динамика. Если для циркадного индекса САД наблюдалась тенденция к улучшению, то ЦИ ДАД к концу месяца прирастал достоверно (рис. 11).

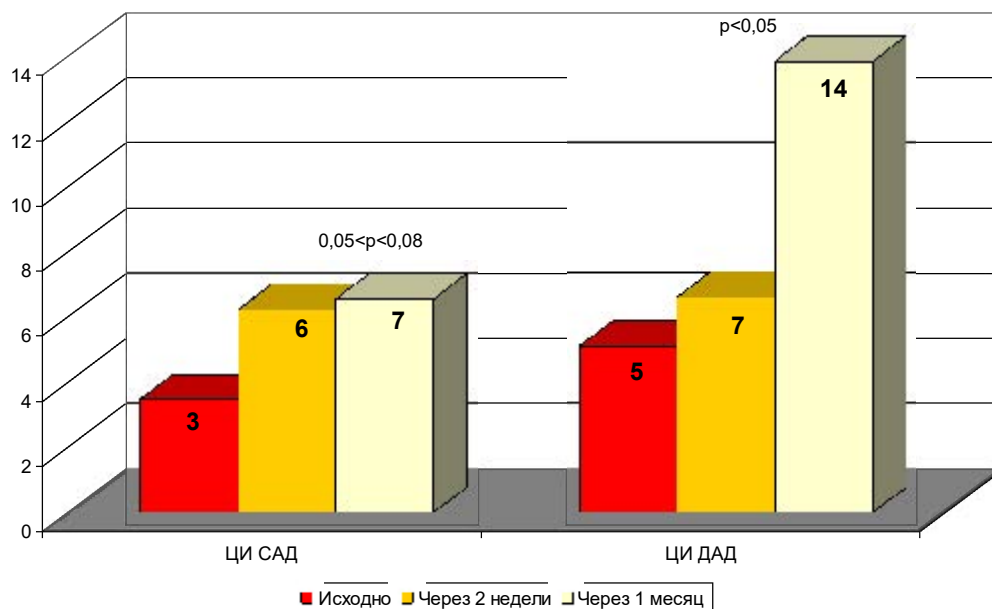


Рисунок 11 Циркадный индекс в конце и через 2 недели после завершения курса стимуляции «АВР-051».

Пример такого восстановления циркадного индекса представлен на рис. 12.

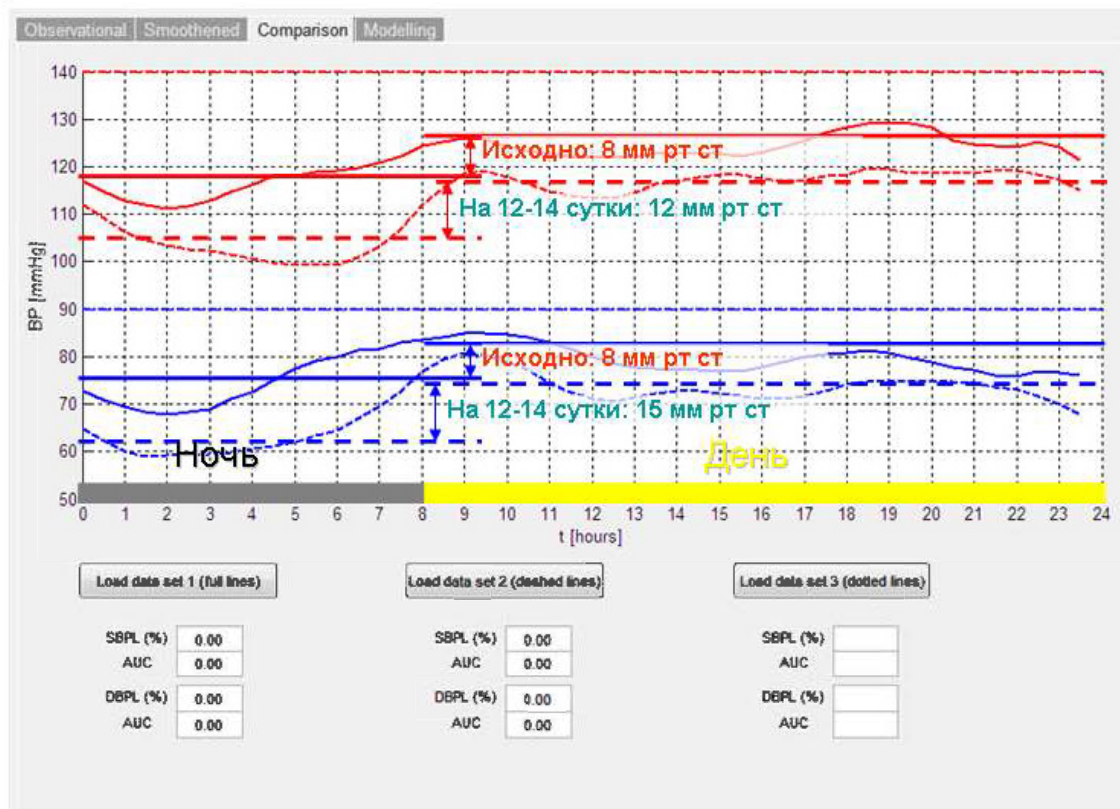


Рисунок 12 Восстановление циркадного индекса при повторном мониторинговании на 12-14 сутки у пациента С. 69 лет с ГБ III.

При этом количество пациентов, нормализовавших этот показатель как для САД, так и для ДАД, было достоверным как во время повторного (через 2 недели), так и во время отсроченного мониторингования (через месяц). Данные представлены на рисунке 13.

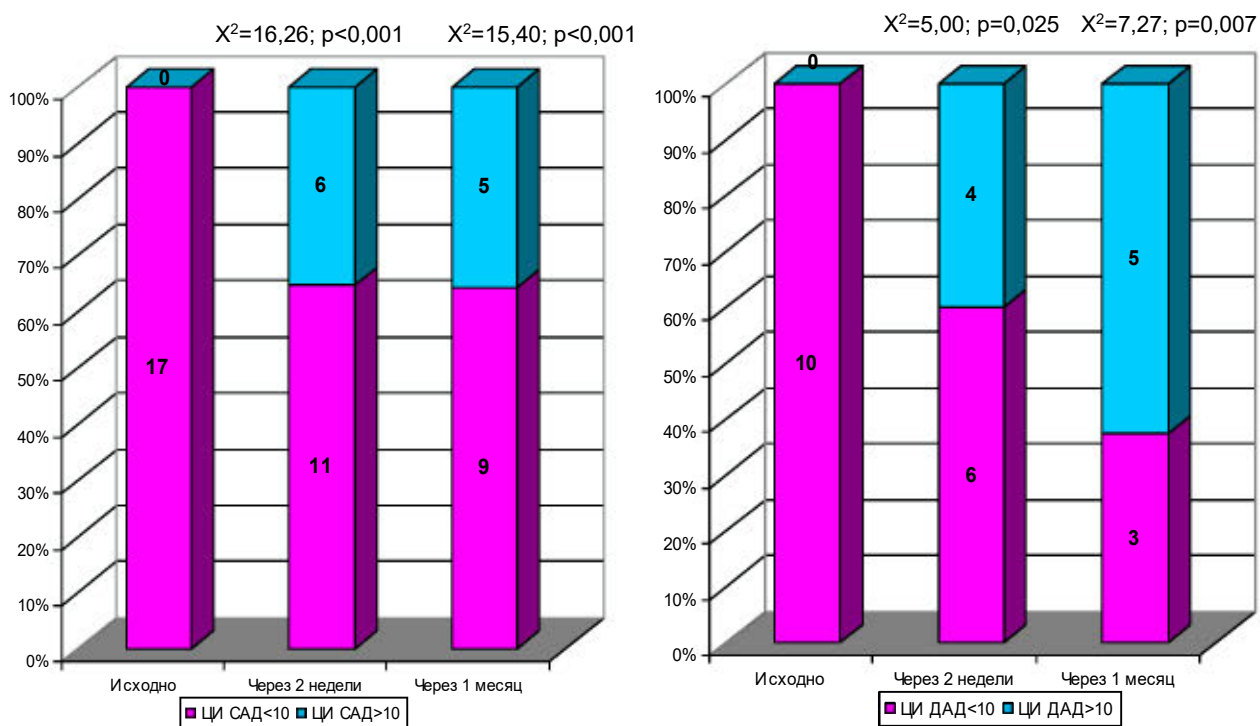


Рисунок 13 Восстановление циркадного индекса в конце стимуляции АВР-051 и через 2 недели после ее завершения.

Таким образом, на фоне курсовой стимуляции «АВР-051» наблюдалась достоверная нормализация показателей циркадного профиля, сохранявшаяся на протяжении 2 недель после ее завершения.

Суммарный ответ на курсовое воздействие стимулятора «АВР-051»

Как было сказано выше, в конце цикла стимуляции и через 2 недели после его завершения у 33 (66%) пациентов было обнаружено достоверное снижение уровня артериального давления. При этом у ряда пациентов, такого снижения выявлено не было.

Вместе с тем в группе, где не отмечено достоверной динамики среднесуточного уровня АД, при анализе показателей мониторинга АД установлено, что у ряда пациентов наблюдалась их нормализация. Причем нормализация этих показателей является независимым показателем улучшения прогноза. Так, в этой группе было обнаружено, что у 5 (10%) человек, имевших исходно повышенный ИВ САД и/или ДАД, наблюдалась его нормализация. Нормализация исходно повышенной ВАР САД и/или ДАД выявлена у 7 (14%) пациентов, а у 4 (8%) отмечалась нормализация исходно сниженного ЦИ – данные графически представлены на рисунке 14. Примечательно, что при этом

у некоторых из пациентов, не ответивших достоверным снижением АД, наблюдалась нормализация более, чем одного показателя, отражающего нарушение циркадного профиля.

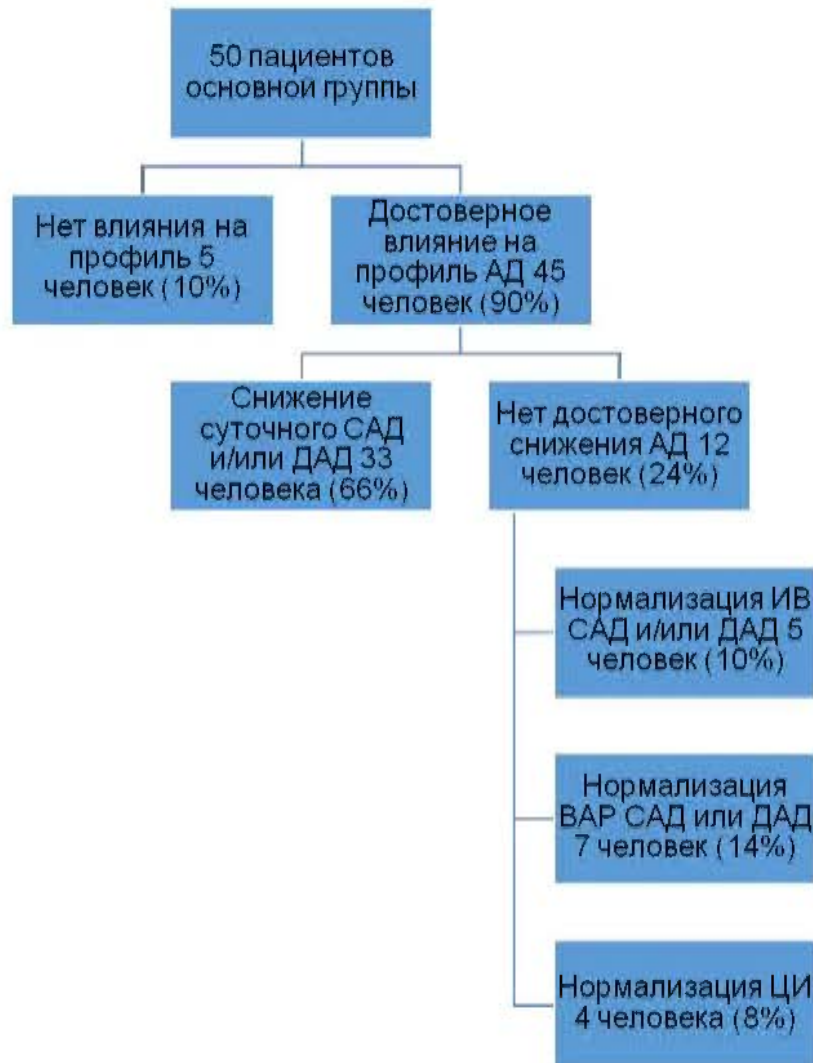


Рисунок 14 Основные эффекты курсового применения стимулятора «АВР-051» (Сумма пациентов в нижнем ряду больше, чем количество не ответивших снижением АД, потому что у некоторых из них наблюдалась нормализация нескольких показателей).

Таким образом, количество нон - респондеров (не ответивших ни одним из положительных эффектов) на стимуляцию в основной группе - 5 человек (10%). Остальные пациенты ответили на курсовую стимуляцию достоверным снижением АД и/или нормализацией показателей суточного профиля АД. Общее количество респондеров было 45 пациентов (90%), из которых у 12 (24%) пациентов восстановление показателей наблюдалось без достоверного снижения среднесуточного уровня АД.

3. ВЫВОДЫ.

- Однократное курсовое применение стимулятора «АВР-051» приводит к достоверному снижению как систолического, так и диастолического АД по сравнению с исходным значением, а также у пациентов из группы ложной стимуляции.
- Достоверное снижение среднесуточного АД в ответ на стимуляцию аппаратом «АВР-051» наблюдается у 66% пациентов с гипертонической болезнью I-III ст.
- У 40% пациентов гипотензивный эффект стимуляции сохраняется к концу второй недели после ее прекращения.
- Помимо снижения АД у пациентов в результате стимуляции аппаратом «АВР-051» наблюдается нормализация индекса времени, вариабельности АД и циркадного индекса.
- Общая доля пациентов, ответивших на курсовое применение стимулятора «АВР-051» достоверным снижением АД или нормализацией того или иного показателя суточного профиля АД, составляет 90%.
- Для прогнозирования эффективности применения «АВР-051» целесообразно использование метода амбулаторного мониторинга АД в варианте трехсуточной записи с последующей реконструкцией циркадного профиля.
- Стимулятор «АВР-051» не вызывает значительных колебаний АД в ходе его первичного применения и в целом хорошо переносится при курсовом использовании.
- Применение электростимулятора «АВР-051» не сопровождается более частым, чем в группе ложной стимуляции ухудшением самочувствия.
- Необходимо проведение более длительного исследования для уточнения накопительного эффекта стимуляции, а также уточнения причин и путей преодоления резистентности к терапии АВР-051.

Ограничения исследования.

Исследование предусматривало оценку эффективности одного курса применения стимулятора «АВР – 051», что не дает оснований делать выводы об эффективности его регулярного применения в ходе последовательных курсов терапии. Этот недостаток может быть устранен в ходе изучения эффектов более длительного курсового применения изделия.

4. АББРЕВИАТУРЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

ИВ – индекс времени

ВАР – вариабельность

ЦИ – циркадный индекс

5. ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Перед началом исследования было получено разрешение этического комитета ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», где была утверждена форма информированного согласия пациента.

6. ИСПОЛНИТЕЛЬНАЯ СТРУКТУРА.

6.1 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ОРГАНИЗАЦИИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в амбулаторных условиях на базе НИЛ физиологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с соблюдением согласованного и утвержденного дизайн – проекта, содержание которого изложено выше.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Краткое название: ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Место нахождения корпусов:

- Главный клинический комплекс и специализированный перинатальный центр расположены по адресу: 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 (как добраться).
- Лечебно-реабилитационный комплекс расположен по адресу: 194156, Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15 (как добраться).
- «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. профессора А. Л. Поленова» (филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации) расположен по адресу: 191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12 (как добраться).
- Детский лечебно-реабилитационный комплекс расположен по адресу: Санкт-Петербург, Коломяжский пр, д. 21, корп. 2

Структура ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России – медицинское учреждение широкого профиля, в составе которого работают:

- поликлинический комплекс (350 мест);
- лечебно-реабилитационный комплекс (360 мест);
- перинатальный центр (130 мест).

Основные направления деятельности

ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» является крупным федеральным специализированным медицинским учреждением, профиль которого затрагивает такие сферы медицины, как кардиология, сердечно-сосудистая хирургия, трансфузиология и клеточная терапия, ревматология и эндокринология. Деятельность центра заключается не только в оказании высококвалифицированной медицинской помощи населению, но и в подготовке высокоспециализированных кадров для работы в данной медицинской сфере, разработке новых методик и технологий лечения кардиологических заболеваний, проведение научно-практических исследований.

Виды высокотехнологичной медицинской помощи амазонского центра:

Абдоминальная хирургия, акушерство и гинекология, ЭКО, гематология, нейрохирургия, неонатология, онкогематология, онкология, ревматология, сердечно-сосудистая хирургия, торакальная хирургия, детская хирургия в период новорожденности, травматология и ортопедия, трансплантация сердца, костного мозга и комплекса «сердце-лёгкие», эндокринология, офтальмология, урология, челюстно-лицевая хирургия, педиатрия.

Медицинская помощь в условиях круглосуточного стационара:

кардиология, ревматология, неврология, гематология, педиатрия, акушерство и гинекология, патология новорожденных, хирургия, травматология и ортопедия, терапия, эндокринология, лечебная физкультура, рефлексотерапия, физиотерапия.

6.2 УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

- Мамонтов О.В – научный сотрудник лаборатории кардиопульмонального тестирования НИЛ физиологии кровообращения Института сердца и сосудов Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова,
- Юдина Ю.С. - младший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии, научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии,
- Спивак Н.А. - лаборант-исследователь НИЛ электрокардиографии,
- Игнатова Т.Ч. - лаборант-исследователь НИЛ электрокардиографии

Ответственный исполнитель - Мамонтов О.В.

(Резюме Мамонтова О.В. и Юдиной Ю.С. в соответствующих приложениях).



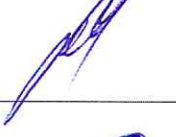

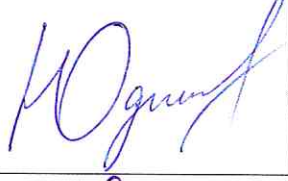


6.3 ПРЕДСТАВИТЕЛИ СПОНСОРА.

Ожгихин Иван Владимирович, заместитель генерального директора по развитию систем продаж, маркетинга и сервисной поддержки гражданской продукции Холдинга «Швабе».

Самохин Андрей Николаевич, заместитель директора по экономике и финансам - главный бухгалтер

«Лист подписей»

С содержанием отчета согласен.

	ФИО, должность	Дата/подпись
Представители спонсора	И.В. Ожгихин Заместитель генерального директора по развитию систем продаж, маркетинга и сервисной поддержки гражданской продукции Холдинга «Швабе»	
	А.Н. Самохин Заместитель директора по экономике и финансам - главный бухгалтер ООО «Швабе-Москва»	
Куратор исследования	А.О. Конради Заместитель по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»	
Группа исследователей	Мамонтов О.В. Научный сотрудник лаборатории кардиопульмонального тестирования НИЛ физиологии кровообращения Института сердца и сосудов Национального медицинского исследовательского центра имени В. А. Алмазова	
	А.С. Юдина Младший научный сотрудник НИЛ патогенеза и терапии артериальной гипертензии, научно-исследовательского отдела артериальной гипертензии	
	Спивак Н.А. Лаборант-исследователь НИЛ электрокардиографии	
	Т.Ч. Игнатова Лаборант-исследователь	

Приложения. Квалификация исполнителей:

1. Резюме Мамонтова О.В.
2. Резюме Юдиной Ю.С.