

Протокол клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный №_____
Дата_____

I. Паспортная часть

1. Название метода предлагаемого к проведению клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее метод): Клиническая аprobация применения иммуномодулирующей терапии у детей с воспалительными заболеваниями миокарда.

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической аprobации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее протокол клинической аprobации): Федеральное государственное бюджетное учреждение «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Аккуратова, д. 2; Санкт-Петербург, 197341.

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

Заместитель генерального директора по научно-лечебной работе, д.м.н., профессор Карпенко М.А.

Заместитель генерального директора по научной работе, д.м.н., профессор Конради А.О.

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

4. Аннотация метода: Постоянное расширение показаний к применению внутривенного введения иммуноглобулина G служит ярким примером эффективности предлагаемого метода лечения. Однако в настоящее время нет достаточного количества исследований, подтверждающих эффективность применения иммуномодулирующей терапии в лечении детей с воспалительными заболеваниями миокарда. Вместе с тем, роль аутоиммунных нарушений в патогенезе лимфоцитарного миокардита на сегодняшний день многократно доказана. Ожидается, что применение данного метода может способствовать более быстрому и полному восстановлению функционального состояния миокарда у детей с воспалительной кардиомиопатией и положительно влиять на прогноз заболевания.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты: Рекомендации по применению большинства методов лечения воспалительных заболеваний миокарда на сегодняшний день основаны на результатах неконтролируемых клинических исследований, в основном во взрослой возрастной группе или представляют собой мнение экспертов. Вместе с тем, иммуномодулирующая терапия один из вариантов патогенетической терапии больных с воспалительными заболеваниями миокарда. Внедрение данного метода лечения будет способствовать улучшению отдаленных результатов ведения пациентов с миокардитом, снижению экономических затрат на госпитализации и лечение сердечной недостаточности, включая высокотехнологичные методы лечения. Предполагаемое снижение инвалидизации пациента детского возраста на 18%, смертности на 5%, потребности в высокотехнологичных методах лечения, включая трансплантацию сердца на 9 %:

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов: Отличие метода состоит в том, что процедура проводится детям с дилатационной

кардиомиопатией воспалительного генеза с учетом исходного профиля кардиоспецифических аутоантител. Эффективность метода применения иммуноглобулинов G для внутривенного введения будет сравниваться с эффективностью стандартного ведения пациентов с воспалительной кардиомиопатией. Указанные изменения позволят расширить возможности патогенетической терапии больных с воспалительными заболеваниями миокарда и разработать принципы оценки ее эффективности. В опубликованных клинических рекомендациях нет схем и алгоритмов использования внутривенного иммуноглобулина G при воспалительной кардиомиопатии у детей.

Это приведет к улучшению выживаемости в данной группе пациентов, позволит обеспечить экономию средств на лечение детей с миокардитами и кардиомиопатиями в течение двух лет на 25%.

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

Возможны такие побочные действия, как озноб, головная боль, повышение температуры, тошнота, рвота, аллергические реакции, ломота в суставах и легкая боль в спине. В редких случаях в результате введения Ig возможно внезапное понижение кровяного давления и в единичных случаях — анафилактические реакции, даже если пациент при предыдущем введении препарата не проявлял повышенной чувствительности. Также наблюдалось повышение содержания сывороточного креатинина и/или острыя почечная недостаточность с крайне редкой частотой.

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) Muller J., Wallukat G., Dandel M. et al. Immunoglobulin adsorption in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. Circulation 2000;101:385–391. IF – 15,202
- 2) Felix S.B., Staudt A., Dorffel W.V. et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three month results from a randomized study. J Am Coll Cardiol 2000;35:1590–1598. IF-14,669
- 3) Moiseeva O.M., Mitrofanova L., Karelkina E., Zverev D., Lebedev D., Skurydin S., Poletaev A. Serological diagnostics of myocardium diseases based on multivariate analysis of cardiotrophic autoantibodies' profiles Open Journal of Immunology. – 2012. – Vol.2., No.1. – p. 49-58. IF-0,60
- 4) Моисеева О.М., Митрофанова Л.Б., Накацева Е.В., Зверев А.А., Скурыдин С.В., Полетаев А.Б. Сравнительный анализ сывороточного содержания аутоантител как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда// Терапевтический архив.- 2012.-N 9.-С.47-52. IF-0,841 (РИНЦ)
- 5) Udi N., Yehuda S. Intravenous immunoglobulin. Indications and mechanisms in cardiovascular diseases// Autoimmunity Reviews.- 2008.-Vol. 7.-P. 445–452.
- 6) McNamara D.M., Rosenblum W.D., Janosko K.m. et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy// Circulation.-1997.-Vol. 95.-N11.- P.2476-2478.
- 7) Goland S., Czer L.S.C., Siegel R.J. et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: Series of six patients and review of literature// Can J Cardiol.- 2008.-Vol.24.-N7.-P.571-574.
- 8) Staudt A., Bohm M., Knebel F. et al. Potential role of autoantibodies belonging to the immunoglobulin G-3 subclass in cardiac dysfunction among patients with dilated cardiomyopathy// Circulation 2002.-Vol.106.-N19.-P.2448 – 2453.
- 9) Charles E. Canter and Kathleen P Simpson Diagnosis and Treatment of Myocarditis in Children in the Current Era . Circulation. 2014;129:115-128 . IF – 3,94

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода: Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Исследуемая гипотеза. Иммуномодулирующий эффект при внутривенном введении иммуноглобулина G может положительно влиять на процессы ремоделирования миокарда у детей с воспалительной кардиомиопатией.

Цель исследования — оценить эффективность использования метода в лечении больных с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией воспалительного генеза в сравнении со стандартной терапией.

Задачи исследования:

1. Оценить клиническую и экономическую эффективность метода внутривенного иммуноглобулина G
2. Выявить оптимальные критерии оценки эффективности терапии.
3. Разработать протокол введения внутривенного иммуноглобулина G у детей с воспалительными заболеваниями миокарда.

Пациенты, удовлетворяющие критериям включения, будут рандомизированы в одну из 2х групп: группу стандартной терапии миокардита (группа сравнения) и группу терапии иммуноглобулинами G (группа исследования). Период исследования составит 36 месяцев (24 месяца включения и 12 месяцев наблюдения).

При получении положительных результатов аprobационного исследования будет рассматриваться вопрос о применении предлагаемого метода в комплексном лечении детей с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией воспалительного генеза.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Современные представления о патогенезе воспалительных заболеваний миокарда неразрывно связаны с понятием аутоиммунитета. Дополнительным подтверждением аутоиммунной природы миокардита служат такие проявления заболевания, как персистирующая в отсутствии инфекционного агента воспалительная инфильтрация в миокарде, повышение титра циркулирующих кардиоспецифичных аутоантител, эффективность в ряде случаев заболевания иммуносупрессивной терапии, а также возможность моделирования патологического процесса путем иммунизации экспериментальных животных белками кардиомиоцитов [Witebsky E., Rose N.R., 1959]. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов миокарда у больных с миокардитом в 59% случаев выявляются специфические аутоантитела [Caforio A.L., 2008]. Вместе с тем, циркулирующие антимиокардиальные антитела не являются патогномоничным признаком миокардита и могут определяться у 9-57% больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), у 9,3% пациентов с острым коронарным синдромом, у 27,6% больных с систолической дисфункцией миокарда ишемического генеза и даже у 2-25% практически здоровых лиц [Caforio A.L., 2008; Leuschner F., 2008; Diepenhorst G.M., 2012]

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Проспективное мультицентровое рандомизированное (1:1) открытое контролируемое клиническое исследование в двух группах, цель которого оценить эффективность метода иммуномодулирующей терапии у детей с миокардитом и дилатационной кардиомиопатией воспалительного генеза, имеющих повышенный уровень кардиоспецифических аутоантител.

Основной исследуемый параметр («первичная конечная точка»):

- улучшение глобальной сократительной способности левого желудочка (фракция выброса по Симпсону и Тейхольцу) через 5 дней после введения иммуноглобулина G внутривенно на фоне стандартной терапии сердечной недостаточности.

Дополнительные исследуемые параметры («вторичные конечные точки»):

1. Выживаемость больных с миокардитом и ДКМП воспалительного генеза, а также оценка потребности в трансплантации сердца и имплантации систем механической поддержки кровообращения.

2. Динамика воспалительных изменений в миокарде по данным повторного клинико-лабораторного обследования.

3. Динамика воспалительных изменений в миокарде по данным МРТ сердца с контрастным усилением и ГЭТ-КТ с 18F-ФДГ.

4. Динамика нарушений ритма сердца, регистрируемая ЭКГ, ХМЭКГ.

5. Динамика профиля кардиоспецифических аутоантител, уровня провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

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

На этапе скрининга на основании клинико-инструментальных данных и данных лабораторного обследования устанавливается диагноз миокардита. Общее количество пациентов, включенных в исследование, составит 30 человек: 30 пациентов в группу исследования и 30 пациентов в группу контроля. Период исследования составит 36 месяцев (24 месяца включения и 12 месяцев наблюдения).

Методы обследования:

1. Клинические методы: сбор анамнеза, физикальный осмотр пациента, оценка функционального класса ХСН.

2. Лабораторное обследование: клинический анализ крови, СРБ, общий белок, протеинограмма, АСТ, АЛТ, билирубин, иммунограмма, маркеры повреждения миокарда (тропонин I, КФК-МВ); сывороточный уровень NT-proBNP, мочевой кислоты. Определение профиля кардиоспецифических аутоантител. Определение уровня провоспалительных (интерлейкин-6, ФНО-альфа, неоптерин) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10), а также уровня циркулирующих CD4⁺Т-регуляторных и цитотоксических (CD4⁺CD28^{null}) лимфоцитов.

3. Инструментальные методы обследования:

- ЭКГ;
- Эхокардиография с допплерографическим анализом;
- Холтеровское мониторирование ЭКГ;
- Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением;
- Позитронно-эмиссионная томография с 18F-фтордезоксиглюкозой.

4. Протокол обследования пациента в рамках исследования

Повторное обследование пациента в амбулаторном режиме осуществляется на 1, 3, 6, 12 месяц после процедуры в соответствии с разработанным протоколом.

	Исходно	1 мес.	3 мес.	6 мес.	12 мес.	Внеплановый визит
Физикальное обследование	x	x	x	x	x	x

Тропонин I, КФК-МВ	X	X	X	X		X
Клинический анализ крови	X	X	X	X	X	X
Общий биохимический скрининг	X	X	X	X	X	X
Иммунограмма	X	X				X
NT-proBNP, мочевая кислота	X		X	X	X	
Воспалительный скрининг (общий белок, альбумин, альб/глоб индекс, СРБ)	X	X		X	X	X
Интерлейкин-6, 10 ФНО-альфа, неоптерин	X			X		
ЭКГ	X	X	X	X	X	X
Эхокардиография	X	X	X	X	X	X
СМЭКГ	X			X	X	
МРТ сердца с контрастным усилением	X			X		
ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ	X			X		
Нежелательные явления	X	X	X	X	X	X

12.3 Описание метода, инструкции по его проведению.

Пациентам исследуемой группы проводится внутривенное введение иммуноглобулина G проводится из расчета 2г/кг курсовая доза из расчета 0,4г/кг веса №5. Кроме того, все больные получают стандартную терапию сердечной недостаточности в соответствии с действующими рекомендациями (национальными и международными). В группе контроля проводится стандартное лечение сердечной недостаточности.



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

Исследование продлится 3 года (36 месяцев): 24 месяца период включения пациентов; наблюдение за всеми пациентами продолжится 12 месяцев. Пациенты могут быть выведены из исследования по следующим причинам: по собственному желанию; вследствие наступления неблагоприятных событий или интеркуррентных заболеваний, которые неприемлемы для продолжения участия в исследовании; при появлении побочных реакций, которые имеют с точки зрения исследователя, негативное влияние на индивидуальный риск-выгода пациента; в случае обсуждения альтернативных методов лечения. Пациенты, выведенные из исследования, продолжают получать стандартную терапию и наблюдаются в соответствии с утвержденным протоколом.

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

Все необходимые данные должны быть занесены в регистрационную карту больного, правила заполнения должны быть объяснены исследователю.

V. Отбор и включение пациентов, участвующих в клинической аprobации

Скрининг на участие в исследовании могут проходить пациенты с подозрением на миокардит, имеющие систолическую дисфункцию левого желудочка с фракцией выброса <50%.

13. Критерии включения пациентов

- Возраст: 5-18 лет;
- Пол: мальчики и девочки;
- Сердечная недостаточность 2-3 ф.к. (NYHA);
- Миокардит или ДКМП воспалительного генеза;
- Фракция выброса <50% по Симпсону;
- Отсутствие показаний к проведению иммunoупрессивной терапии;
- Пациенты, получающие оптимальную терапию СН;
- Подписание информированного согласия пациентом или законным представителем.

14. Критерии невключения пациентов

- Наличие других причин СН, которые могут вызывать потенциально обратимые изменения миокарда (эндокринная патология, аритмогенная дисфункция миокарда, токсический кардит);
- Наличие врожденного порока сердца;
- Сопутствующая патология, требующая проведения иммunoупрессивной терапии;
- Бактериальная природа воспалительного процесса в миокарде;
- Положительный тест на вирус иммунодефицита (HIV1 или HIV2), гепатиты В (HBV) и С (HCV), сифилис;
- Дети с болезнями печени, почек, центральной нервной системы, гематологическими, гастроэнтерологическими, иммунными, эндокринными, метаболическими заболеваниями, которые, по мнению исследователя, могут значительно ограничить продолжительность жизни пациента и/или отрицательно повлиять на течение основного заболевания;
- Гиперчувствительность к иммуноглобулинам G для внутривенного введения или указания в анамнезе на поливалентную аллергию к лекарственным препаратам;
- Отсутствие возможности наблюдения в динамике;

15. Критерии исключения пациентов из клинической аprobации (т.е. основания прекращения применения аprobируемого метода).

Исследователь может вывести субъекта из исследования по любой из следующих причин: субъект больше не соответствует критериям включения; в интересах субъекта выйти из исследования; субъект хочет выйти из исследования; у субъекта обнаружено сопутствующее заболевание; субъект не следует указаниям исследователя; возникла ситуация, которая, по мнению исследователя, может угрожать целостности исследования. Перед включением в исследование субъекту будет сообщено о том, что он имеет право выйти из исследования в любое время и по любой причине и что такое его решение никак не повлияет на его последующее лечение у его врача и в медицинском учреждении.

В случае, если пациент исключается из исследования, все данные, которые были собраны до этого момента будут использованы в анализе результатов исследования. Последующее наблюдение пациентов, исключенных из исследования, будет проводиться в таком же объеме и режиме, которое требуется для ведения пациентов в соответствии с международными и национальными рекомендациями и протоколами.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической аprobации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид помощи — медицинская помощь в рамках клинической аprobации; Условия - стационарно, форма — плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень услуг в соответствии приказом Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 N 1664н (ред. от 10.12.2014) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг" приведет в приложении к протоколу.

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения (расчет лекарственных средств представлен в МЭСе);

- наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем исследуемого продукта питания - нет;
- перечень используемых биологических материалов - нет;
- наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

Иммуноглобулин нормальный человеческий для в/в введения. Дозировка: 2 г (32–40 мл)/кг массы тела, в несколько приемов на протяжении 5 дней или 2 г (40 мл)/кг массы тела в курсовой дозе 0,4 г\кг на разовое введение.

VII. Оценка эффективности

19. Перечень параметров эффективности.

Статистически значимое изменение глобальной сократительной способности левого желудочка (фракция выброса по Симпсону) в группе исследования в сравнении с группой контроля.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Выживаемость больных с воспалительными заболеваниями миокарда,
- Динамика воспалительным изменений в миокарде по данным МРТ сердца с контрастным усилением и ПЭТ-КТ с 18F-ФДГ,
- Динамика желудочковых нарушений ритма,
- Динамика провоспалительных (интерлейкин-6, фактор некроза опухолей – альфа, неоптерин) и противовоспалительных цитокинов (интерлейкин-10),

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

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Анализ эффективности будет проводиться после завершения периода 12-месячного наблюдения у последнего включенного в исследование пациента и займет 3 месяца.

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.

Пациенты будут включены в статистический анализ, если они имеют исходные данные и данные динамического наблюдения по исследуемым переменным. Все переменные будут проанализированы описательно с соответствующими статистическими методами: среднее, стандартное отклонение, минимум, медиана, квартили и максимум, в зависимости от характера распределения. Статистический анализ будет проводиться с использованием программного пакета STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA).

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.

Для поиска оптимального размера выборки был выбран сценарий с высокой вариабельностью основного параметра и высказана гипотеза о том, что процедура вызовет улучшение глобальной сократительной способности на 15%. Применение статистического калькулятора с использованием уровня значимости 0,05 и мощностью 90% показало, что в каждой из групп должно быть как минимум 30 пациентов. Скринированные, но не включённые в исследование пациенты будут учитываться, общее количество скринированных пациентов будет представлено в итоговом отчете. Всего необходимо включение 30 пациентов. Распределение по годам (2015 – 1 год исследования 5 пациентов, 2016 - 2 год 15 пациентов, 2017 - 3 год 10 пациентов).

В случае наличия отклонений от первоначального статистического плана, такие отклонения будут описаны и обоснованы в финальном отчете об апробируемом методе.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России.

№ п/п	Наименование расходов	Сумма, руб.
1	Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	49700

2	Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	98976
3	Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	Не предоставляется
4	Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, транспорт, связь, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	28824
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	21300
ИТОГО		177 500

25. Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической аprobации 1 пациенту, который включает:

Перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения)

Код	Наименование медицинской услуги	Усредненная кратность применения
B03.069.44	Стационарное лечение в общей палате (1 койко-день)	35
	Статистическая обработка данных	1
	Ведение индивидуальной регистрационной карты	1
B01.015.01	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	1
B01.015.01	Прием (осмотр, консультация) врача-детского кардиолога повторный	445

B 01.039.01	Осмотр (консультация) врача-рентгенолога	1
B02.015.02	Процедуры сестринского ухода	2

Лабораторные методы исследования

	Гематологические лабораторные исследования	25
	Биохимические лабораторные исследования	122
	Общеклинический лабораторный анализ	2
	Диагностика инфекционных заболеваний лабораторная	9
	Иммунологические лабораторные исследования	13
	Иммуногистохимические лабораторные исследования	6
	Гормональные лабораторные исследования	2

Инструментальные методы исследования

A05.10.001	Регистрация электрокардиограммы	10
A05.10.007	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	11
A05.10.004	Холтеровское мониторирование	4
A04.10.002	Эхокардиография	7
A06.09.008	Рентгенография легких	2
A06.31.006	Описание и интерпретация рентгенографических изображений	1
	Позитронно-эмиссионная томография сердца с 18F-ФДГ	2
A11.10.003	Эндомиокардиальная биопсия	2
A05.10.008.001	Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием	2

Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения

A11.12.002	Катетеризация кубитальной и других периферических вен	5
A11.12.003.001	Непрерывное внутривенное введение лекарственных средств	5
A11.01.002	Подкожное введение лекарственных средств и растворов	5

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке:

МНН	Единицы измерения	СКД
Амиодарон	мг	5600
Дигоксин	мг	3,5
Периндоприл	мг	56
Эналаприл	мг	140
Каптоприл	мг	1050
Бисопролол	мг	70
Карведилол	мг	525
Метопролол	мг	350
Изосорбida динитрат	мг	560
Нитроглицерин	мг	40
Допамин	мг	600
Добутамин	мг	750

Гидрохлоротиазид	мг	700
Спиронолактон	мг	1400
Фуросемид	мг	900
Гепарин натрий	Ед	1200
Иммуноглобулин человеческий нормальный	Гр	100
Варфарин	мг	105
Протамина сульфат	мг	4200
Эноксапарин натрия	мг	320
Атропин	мг	5
Ацетилсалициловая кислота	мг	1400
Калия хлорид	мг	400
Калия и магния аспарагинат	мг	21000
Натрия гидрокарбонат	мл	400
Натрия хлорид	мл	600

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке — не применимо

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) — не применимо

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания — не применимо

Стоймость клинической аprobации составит при планируемом количестве случаев аprobации: в 2015 году – 5 случаев 88 750 рублей, в 2016 году – 15 случаев 2 662 500 рублей, в 2017 году – 10 случаев 1 775 000 рублей.

Заместитель генерального директора
по научно-лечебной работе

