

Заявление

о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения	121522, город Москва, ул. 3-я Черепковская дом 15а
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8 (495)414-62-18, naukaorgotdel@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Оказание медицинской помощи больным с онкологическими/онкогематологическими заболеваниями и хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие антрациклин-содержащей химиотерапии, с использованием препарата сакубитрил/валсартан и оценкой эффективности лечения методом магнитно-резонансной томографии сердца
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	40 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 22 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 14 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России,
член-корреспондент РАН

«29» января 2018 г.



С.А. Бойцов

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Оказание медицинской помощи больным с онкологическими/онкогематологическими заболеваниями и хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие антрациклин-содержащей химиотерапии, с использованием препарата сакубитрил/валсартан и оценкой эффективности лечения методом магнитно-резонансной томографии сердца.

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (121552, город Москва, ул.3-я Черепковская, д. 15А).

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

Бойцов С.А. Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, член-корр. РАН

Чазова И.Е. Заместитель генерального директора по научно-лечебной работе - директор НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ, Академик РАН

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Достижения в лечении онкологических заболеваний привели, с одной стороны, к увеличению продолжительности жизни больных, с другой, - к росту заболеваемости и смертности вследствие развития побочных эффектов противоопухолевой терапии, среди

которых сердечно-сосудистые осложнения (ССО) занимают лидирующие позиции. Одним из наиболее грозных ССО противоопухолевой терапии является развившаяся вследствие антрациклин-содержащей химиотерапии (ХТ) хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая снижает выживаемость и качество жизни больных, пролеченных по поводу онкологического/онкогематологического заболевания.

До настоящего времени остается нерешенным ряд вопросов, касающихся тактики ведения больных ХСН, связанной с кардиотоксичной противоопухолевой терапией. Антрациклиновая кардиомиопатия считается одной из наиболее агрессивных форм кардиомиопатий. Однако, как показывают результаты недавних исследований, при раннем обнаружении дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и своевременном назначении терапии ХСН удаётся добиться улучшения функции ЛЖ и уменьшения частоты сердечно-сосудистых событий. Исходя из этого, представляется крайне важной ранняя и точная диагностика систолической дисфункции ЛЖ у больных, получивших антрациклин-содержащую ХТ. Магнитно-резонансная томография (МРТ) позволяет с высокой точностью оценивать структурно-функциональное состояние сердца и является «золотым стандартом» определения дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией. Помимо этого, самостоятельное прогностическое значение может иметь визуализация участков локального фиброза в миокарде с помощью исследования с контрастированием гадолинием. Перспективной представляется оценка диффузного фиброза.

В настоящее время существуют лишь единичные работы по оценке влияния стандартной терапии у больных ХСН, развившейся вследствие применения антрациклин-содержащей ХТ. Исследования, посвященные изучению эффективности терапии препаратом сакубитрил/валсартан, продемонстрировавшим значимое превосходство по сравнению с эналаприлом в снижении риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и частоты госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, у данной категории больных отсутствуют.

Использование предложенных методов обследования и лечения позволит сократить частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, ССО и увеличит продолжительность жизни пациентов ХСН, развившейся вследствие применения антрациклин-содержащей ХТ.

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

Сердечно-сосудистые и онкологические заболевания остаются наиболее значимыми причинами смертности в РФ. По данным Росстата, в 2016 г. смертность от болезней системы кровообращения составила 899953 человека (614.1 на 100000 населения), от злокачественных новообразований (ЗНО)– 295372 человека (201.6 на 100000 населения) [1]. В 2016 г. в Российской Федерации впервые в жизни выявлено 599 348 ЗНО. Прирост данного показателя по сравнению с 2015 г. составил 1,7%, за 10-летний период 21,7% [2].

Наличие общих факторов риска, таких как пожилой возраст, курение, ожирение, малоподвижный образ жизни, взаимное влияние и усиление ряда патогенетических механизмов может вносить вклад в развитие коморбидной кардиологической и онкологической патологии. В ближайшие десятилетия ожидается рост бремени этих заболеваний, что связано с предполагаемым увеличением продолжительности жизни населения, а также успехами в терапии пациентов онкологического профиля, ведущими к улучшению их прогноза.

Достижения в лечении онкологических заболеваний привели, с одной стороны, к увеличению продолжительности жизни и безрецидивной выживаемости больных со ЗНО (в случае ранней диагностики рака молочной железы вероятность выздоровления достигает 94%, некоторые онкогематологические заболевания, такие как лимфома Ходжкина, также могут быть полностью излечимы), с другой, - к росту заболеваемости и смертности вследствие развития побочных эффектов терапии [3, 4], среди которых ССО занимают лидирующие позиции [5]. Длительное наблюдение за больными, перенесшими онкологическое заболевание в детском возрасте, демонстрирует 8-кратное повышение риска сердечно-сосудистой смерти по сравнению с сопоставимыми по возрасту лицами без онкопатологии в анамнезе [6]. Перенесенное в детстве онкологическое заболевание повышает риск развития ХСН в 15 раз [7].

Кардиотоксичность может быть результатом прямого воздействия противоопухолевого лечения на структуру и функцию сердца и сосудов или проявляться в виде ускорения развития ССЗ [8]. Появление ССО в процессе лечения может привести к прерыванию или отмене жизненно важной противоопухолевой терапии, уменьшая шансы онкологического больного на выживание. Отсроченные проявления кардиотоксического действия противоопухолевой терапии, возникающие после ее окончания, в свою очередь, снижают выживаемость и качество жизни больных.

Одним из самых грозных ССО противоопухолевой терапии является систолическая дисфункция ЛЖ и ХСН [9]. Из противоопухолевых препаратов наиболее тяжёлую систолическую дисфункцию ЛЖ вызывают антрациклины. Антрациклиновая

кардиомиопатия является поздним проявлением кардиотоксичности. В подавляющем большинстве систолическая дисфункция ЛЖ возникает в течение первого года после завершения ХТ [10]. Поскольку дисфункция сердца носит медленно прогрессирующий характер, симптомы ХСН могут проявиться спустя годы после окончания ХТ. Однако, чем позже она диагностируется, тем тяжелее её течение [11; 12]. Антрациклиновая кардиомиопатия считается одной из наиболее агрессивных форм кардиомиопатий: по данным опубликованного в 2000 г. исследования двухлетняя смертность при этом заболевании превышала 50% и зачастую была выше, чем при тех онкологических заболеваниях, по поводу которых антрациклины были назначены [13].

Наиболее значимыми факторами риска развития дисфункции ЛЖ/СН, связанной с применением антрациклинов, являются высокая суммарная доза препарата [14, 15], предшествующая/одновременная лучевая терапия на область средостения/левую половину грудной клетки [15], последовательная терапия антрациклинами и трастузумабом [16], а также возраст более 60 лет, наличие факторов риска ССЗ, таких как артериальная гипертензия (АГ), курение, дислипидемия, сахарный диабет, ожирение, ССЗ (инфаркт миокарда в анамнезе, умеренные/значимые клапанные пороки сердца) и исходная дисфункция ЛЖ (ФВ ЛЖ <55%) [17, 18]. Кумулятивная доза антрациклина и ФВ ЛЖ на момент окончания ХТ показали себя независимыми предикторами развития дисфункции ЛЖ/ХСН [10].

Согласно результатам Фрамингемского исследования распространенность ХСН в популяции составляет 0,8% среди возрастной группы 50-59 лет и увеличивается в группе 80-89 лет до 6,6 и 7,9 % для мужчин и женщин соответственно [19]. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в нашей стране (ЭПОХА–ХСН и ЭПОХА–О–ХСН), ХСН I–IV ФК наблюдается у 7% населения, что составляет 7,9 млн. человек [20, 21]. Хотя основными причинами развития ХСН, безусловно, являются ишемическая болезнь сердца (ИБС) и АГ, токсическое поражение миокарда, в том числе вследствие применения противоопухолевых препаратов, все чаще рассматривается в качестве этиологического фактора в различных рекомендациях по диагностике и лечению ХСН [22, 23]. Несмотря на успехи в области изучения патогенеза, клиники и лечения прогноз больных ХСН в общей популяции остается неблагоприятным. После постановки диагноза ХСН 5-ти и 10-ти летняя выживаемость пациентов составляет 50 % и 10 % соответственно [24; 25, 26]. Популяцию больных ХСН, развившейся вследствие применения кардиотоксичной противоопухолевой терапии, также отличает низкое качество жизни и неблагоприятный прогноз [13].

В обновленные Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 года впервые был включен препарат нового класса ингибиторов неприлизина/ рецепторов ангиотензина (АРНИ) - сакубитрил/валсартан - для лечения ХСН у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализации по поводу ХСН [27]. Лекарственный препарат сакубитрил/валсартан, приводящий к повышению уровня натрийуретических пептидов, показал свою эффективность в лечении больных ХСН со сниженной фракцией выброса ЛЖ по сравнению с терапией валсартаном [28]. Позднее в исследовании PARADIGM-HF, включавшем 8442 пациентов ХСН II-IV ФК NYHA и ФВ ЛЖ <40%, продемонстрировано значимое превосходство терапии сакубитрил/валсартаном по сравнению с терапией эналаприлом в снижении риска смерти от ССЗ и частоты госпитализаций по причине декомпенсации ХСН, что позволило досрочно остановить исследование через 27 месяцев наблюдения [29].

До настоящего времени остается нерешенным ряд вопросов, касающихся тактики ведения больных ХСН, развившейся вследствие применения кардиотоксичной противоопухолевой терапии. Поскольку специфического медикаментозного лечения дисфункции ЛЖ/ХСН, связанной с противоопухолевыми препаратами, не существует, у этой категории больных принято применять средства стандартного лечения ХСН: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, мочегонные, сердечные гликозды [30]. Как показывают результаты недавних исследований, несмотря на необратимость антрациклинового поражения миокарда на клеточном уровне, при раннем обнаружении дисфункции ЛЖ и своевременном назначении терапии ХСН удаётся стабилизировать течение заболевания и добиться улучшения функции ЛЖ и уменьшения частоты развития сердечно-сосудистых событий. Так при назначении эналаприла и карведилола/бисопролола больным с вызванной антрацилинами дисфункцией ЛЖ/ХСН (снижение ФВ ЛЖ >10 ед. и менее 50%, выявленное после ХТ) в 11% случаев была отмечена нормализация, а в 71% - частичное восстановление ФВ ЛЖ [10]. Эффективность проводимой терапии зависела от своевременности ее начала: если время от окончания ХТ до начала терапии ХСН составляло более 6 мес, полного восстановления ФВ ЛЖ не отмечалось ни у одного больного [31].

Исходя из этого, представляется крайне важной ранняя и точная диагностика систолической дисфункции ЛЖ у больных, получивших антрациклин-содержащую ХТ. Традиционным методом оценки систолической функции и параметров ремоделирования

ЛЖ является эхокардиография (ЭХО-КГ). Магнитно-резонансная томография (МРТ), позволяющая с высокой точностью оценивать структурно-функциональное состояние сердца, является «золотым стандартом» определения дисфункции сердца, связанной с противоопухолевой терапией, но в настоящее время рекомендована к использованию только для подтверждения систолической дисфункции ЛЖ, выявленной при проведении Эхо-КГ, особенно когда от этого зависит продолжение противоопухолевой терапии [30, 32, 33]. Кроме того, у больных с поражением сердца вследствие применения антрациклинов самостоятельное прогностическое значение может иметь визуализация участков локального фиброза в миокарде с помощью исследования с контрастированием гадолинием [34; 35]. Перспективной представляется оценка у данной категории больных диффузного фиброза [36].

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

Наличие известного ЗНО обычно является критерием невключения больных в РКИ по лечению заболеваний неонкологического профиля, в том числе ХСН. В настоящее время существуют лишь единичные работы по оценке влияния стандартной терапии у больных ХСН, развившейся вследствие применения антрациклин-содержащей ХТ. Исследования, посвященные изучению эффективности терапии АРНИ у данной категории больных, отсутствуют.

Таким образом, изучение влияния терапии сакубитрил/валсартаном на клиническую картину, параметры ремоделирования левого желудочка и выраженность фиброзных изменений миокарда, оцененных с помощью МРТ, а также нейрогуморальный статус больных онкологическими/ онкогематологическими заболеваниями и ХСН, развившейся вследствие антрациклин-содержащей химиотерапии, представляется крайне актуальным и перспективным направлением в современной кардиологии.

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

Известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов и прогнозируемых осложнениях не имеется.

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. Росстат. www.gks.ru
2. Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, Forman D, Bray F.. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49:1374–1403. Импакт-фактор (ИФ) 6.029.
4. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E.. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:220–241. ИФ 187.04.
5. Ewer MS, Ewer SM. Cardiotoxicity of anticancer treatments. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12:620. ИФ 14.299
6. Robison LL, Green DM, Hudson M, Meadows AT, Mertens AC, Packer RJ, Sklar CA, Strong LC, Yasui Y, Zeltzer LK. Long-Term Outcomes of Adult Survivors of Childhood Cancer. Results from the Childhood Cancer Survivor Study. *CANCER Supplement* 2005; 104: 2557-64. ИФ 4.218.
7. Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Kawashima T, Hudson MM, Meadows AT, Friedman DL, Marina N, Hobbie W, Kadan-Lottick NS, Schwartz CL, Leisenring W, Robison LL. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1572-1582. ИФ 72.406.
8. Armstrong GT, Oeffinger KC, Chen Y, Kawashima T, Yasui Y, Leisenring W, Stovall M, Chow EJ, Sklar CA, Mulrooney DA, Mertens AC, Border W, Durand JB, Robison LL, and Meacham LR. Modifiable risk factors and major cardiac events among adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2013;31: 3673–3680. ИФ 24.008.
9. Yeh E, Tong A, Lenihan D, Yusuf SW, Swafford J, Champion C, Durand JB, Gibbs H, Zafarmand AA, Ewer MS.. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation* 2004;109:3122—31. ИФ 19.309.
10. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, Tedeschi I, Meroni CA, Veglia F, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Curigliano G, Fiorentini C, Cipolla CM. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015;131(22):1981–1988. ИФ 19.309.

11. Ryberg M, Nielsen D, Skovsgaard T, Hansen J, Jensen BV, Dombernowsky P. Epirubicin cardiotoxicity: an analysis of 469 patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:3502—8. ИФ 24.008.
12. Nielsen D, Jensen J, Dombernowsky P, Munck O, Fogh J, Brynjolf I, Havsteen H, Hansen M. Epirubicin cardiotoxicity: a study of 135 patients with advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1990;8:1806—10. ИФ 24.008.
13. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, Hruban RH, Clemetson DE, Howard DL, Baughman KL, Kasper EK. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2000;342:1077—84. ИФ 72.406.
14. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1979; 91:710-717. ИФ 17.135.
15. Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, Krol AD, Petersen EJ, Raemaekers JM, Kok WE, Aleman BM, van Leeuwen FE. Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med* 2015;175:1007-1017. ИФ 16.538.
16. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, Onitilo AA, Freedman AN, Delate T, Allen LA, Nekhlyudov L, Goddard KA, Davis RL, Habel LA, Yood MU, McCarty C, Magid DJ, Wagner EH. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: A retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104:1293-1305. ИФ 12.589.
17. Romond EH, Jeong JH, Rastogi P, Swain SM, Geyer CE Jr, Ewer MS, Rathi V, Fehrenbacher L, Brufsky A, Azar CA, Flynn PJ, Zapas JL, Polikoff J, Gross HM, Biggs DD, Atkins JN, Tan-Chiu E, Zheng P, Yothers G, Mamounas EP, Wolmark N. Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:3792-3799. ИФ 24.008.
18. Advani PP, Ballman KV, Dockter TJ, Colon-Otero G, Perez EA. Long-term cardiac safety analysis of NCCTG N9831 (Alliance) adjuvant trastuzumab trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 581-587. ИФ 24.008.
19. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A–13A. ИФ 19.896.
20. Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН. *Сердечная Недостаточность*. 2006; 7 (1): 112–115. ИФ по РИНЦ 0,974.

21. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА–О–ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2004;5 (1): 4–7. ИФ по РИНЦ 0,974.

22. Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В., Овчинников А.Г. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность 2013; 7(81): 379-472. ИФ по РИНЦ 0,974.

23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL;. ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. JACC 2013; Vol. 62, No.16: e147–239. ИФ 19.896.

24. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Pell JP, McMurray JJ. Evidence of improving prognosis in heart failure: Trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. Circulation.2000; 102:1126–1131. ИФ 19.309.

25. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE.. The prognosis of heart failure in the general population: The rotterdam study. Eur Heart J. 2001; 22:1318–1327. ИФ 19.651.

26. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, Sutton GC.. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: A population based study. Heart. 2000; 83:505–510. ИФ 6.059.

27. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. European Heart Journal 2016; 37(27), 2129-2200. ИФ 19.651.

28. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors, A. A., Shah, A., Kraigher-Krainer, E., Shi, V., Bransford, T., Takeuchi, M., Gong, J., Lefkowitz, M., Packer, M., McMurray, J. J. V. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet 2012;380:1387–1395. ИФ 47.831.

29. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004. ИФ 72.406.

30. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM; Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal* 2016; 37: 2768–2801. ИФ 19.651.

31. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, Colombo N, Civelli M, De Giacomi G, Rubino M, Veglia F, Fiorentini C, Cipolla CM.. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:213–220. ИФ 19.896.

32. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M, Ganame J, Sebag IA, Agler DA, Badano LP, Banchs J, Cardinale D, Carver J, Cerqueira M, DeCara JM, Edvardsen T, Flamm SD, Force T, Griffin BP, Jerusalem G, Liu JE, Magalhães A, Marwick T, Sanchez LY, Sicari R, Villarraga HR, Lancellotti P. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911—39. ИФ 6.852

33.Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constone LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017 Mar 10;35(8):893-911. ИФ 24.008.

34.Penugonda N. Cardiac MRI in infiltrative disorders: a concise review. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:134—6. ИФ 1.35.

35.Gulati A, Jabbour A, Ismail T, Guha K, Khwaja J, Raza S, Morarji K, Brown TD, Ismail NA, Dweck MR, Di Pietro E, Roughton M, Wage R, Daryani Y, O'Hanlon R, Sheppard MN, Alpendurada F, Lyon AR, Cook SA, Cowie MR, Assomull RG, Pennell DJ, Prasad SK.. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896—908. ИФ 16.538.

36. Thavendiranathan P, Wintersperger BJ, Flamm SD, Marwick TH. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy: a systematic review. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:1080—91. ИФ 6.803.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Настоящее исследование планируется проводить в соответствии с нормативными требованиями, протоколом GCP и протоколом клинической апробации.

В соответствии с Национальным стандартом «Надлежащая Клиническая Практика», ICH GCP и регуляторными требованиями регуляторные органы или локальные комитеты по этике могут проводить аудиты (инспекции) для гарантии обеспечения качества в любое время на протяжении исследования или после завершения исследования. Исследователь должен предоставить аудиторам непосредственный доступ ко всей имеющей отношение к исследованию документации, включая первичную документацию, а также выделить свое время и время своих сотрудников для работы с аудиторами по обсуждению результатов аудитов и инспекции, а также прочих вопросов.

Исследование будет проводиться в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964-1996гг) и правилами Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика».

Процедура получения информированного согласия пациентов будет проводиться до начала любых процедур настоящего исследования.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: провести оценку влияния терапии сакубитрил/валсартаном на клиническую картину, параметры ремоделирования левого желудочка, выраженность фиброзных изменений миокарда левого и правого желудочков, а также нейрогуморальный статус больных онкологическими/онкогематологическими заболеваниями и хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие антрациклин-содержащей химиотерапии.

Задачи клинической апробации:

1. Оценить влияние терапии сакубитрил/валсартаном на клиническое течение ХСН, качество жизни, частоту декомпенсации ХСН и госпитализаций по причине ХСН и

других сердечно-сосудистых событий у больных ХСН, развившейся вследствие антрациклин-содержащей ХТ.

2. Оценить влияние терапии сакубитрил/валсартаном на параметры ремоделирования, включая оценку систолической и диастолической функции ЛЖ, с помощью трансторакальной ЭХО-КГ у больных ХСН, развившейся вследствие антрациклин-содержащей ХТ.

3. Оценить влияние терапии сакубитрил/валсартаном на параметры ремоделирования ЛЖ и выраженность фиброзных изменений миокарда левого и правого желудочков с помощью МРТ сердца с контрастированием у больных ХСН, развившейся вследствие антрациклин-содержащей ХТ.

4. Выявить динамику N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-pro-BNP), растворимого ST2 рецептора (sST2) на фоне терапии сакубитрил/валсартаном у больных ХСН, развившейся вследствие антрациклин-содержащей ХТ.

5. Оценить профиль безопасности терапии сакубитрил/валсартаном (частоту возникновения побочных эффектов в виде гипотонии, гиперкалиемии, ухудшения функции почек) у больных ХСН, развившейся вследствие антрациклин-содержащей ХТ.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В основе работы лежит оценка влияния терапии сакубитрил/валсартаном на клиническое течение ХСН, параметры ремоделирования левого желудочка, выраженность фиброзных изменений миокарда левого и правого желудочков, а также нейрогуморальный статус у больных ХСН, развившейся вследствие антрациклин-содержащей ХТ. В настоящее время представлены убедительные данные о снижении риска смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и госпитализаций из-за ХСН при использовании терапии сакубитрил/валсартаном. Исследований, посвященных оценке эффективности терапии ингибиторов неприлизина/рецепторов ангиотензина у больных ХСН, развившейся вследствие антрациклин-содержащей ХТ, не существует. Учитывая увеличивающийся пул больных, успешно пролеченных от онкологических заболеваний и имеющих ССО, в том числе ХСН, вследствие кардиотоксического действия противоопухолевых препаратов, а также отсутствие специфической терапии для данной категории пациентов, проведение

этой работы является своевременной. Полученные данные о влиянии терапии ингибитором неприлизина/рецепторов ангиотензина помогут выработать обоснованные подходы к эффективному лечению больных ХСН, развившейся вследствие антрациклин-содержащей ХТ.

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 апробации

Основные оцениваемые параметры клинической апробации:

1. Декомпенсация ХСН, потребовавшая госпитализации или перевода на внутривенную форму диуретика или увеличения дозы перорального диуретика, а также другие ССО.

2. Сердечно-сосудистая и общая смертность.

Дополнительные оцениваемые параметры клинической апробации: параметры ремоделирования ЛЖ, выраженность фиброзных изменений миокарда левого и правого желудочков, динамика биомаркеров, динамика функционального класса ХСН, оценка качества жизни.

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

Дизайн: рандомизированное, контролируемое, проспективное наблюдение.

В течение 2 лет планируется включить 40 пациентов с ХСН, выявленной в процессе или после проведения антрациклин-содержащей ХТ.

Пациентам будет назначен сакубитрил/валсартан на фоне стандартной терапии, рекомендованной для лечения ХСН, за исключением препаратов из групп ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина.

Продолжительность периода наблюдения составит 6 месяцев. За время наблюдения планируется 3 контрольных визита (через 2 недели, 3 и 6 месяцев от начала терапии). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

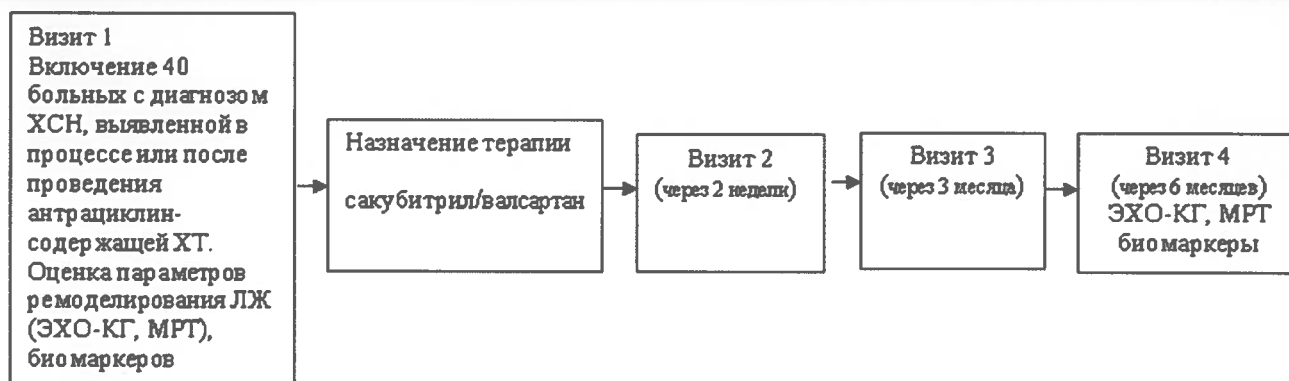


Рисунок 1. Дизайн исследования.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Клиническая апробация будет проводиться согласно следующей схеме:

Визит 1 (Включение): Отборочный этап и включение пациентов будет проводиться в амбулаторных условиях. Пациенты, подписавшие информированное согласие, будут оцениваться на соответствие критериям отбора для участия в клинической апробации. Они пройдут обследование, включающее сбор анамнестических данных, лабораторные и биохимические анализы крови и мочи, NT-pro-BNP, ST2, ЭКГ, трансторакальную ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, тест 6-минутной ходьбы, заполнение опросников. Из дополнительных высокотехнологичных методов больным будет выполняться МРТ сердца с контрастированием.

Больным будет назначен препарат сакубитрил/валсартан в начальной дозе 100-200 мг в сутки. Начальная доза препарата будет подбираться в зависимости от исходного уровня АД больного, предшествующей терапии, функции почек.

Визит 2 (Наблюдение): контроль будет проводиться через 2 недели после начала терапии в амбулаторном порядке. Помимо общего осмотра с оценкой клинического состояния больного, будет проведен биохимический анализ крови с оценкой креатинина и электролитов крови. Также будут зарегистрированы неблагоприятные явления, развившиеся на фоне лечения, проведена титрация дозы сакубитрил/валсартана до целевой 400 мг в сутки. При необходимости будет проведена коррекция проводимой терапии.

Визит 3 (Наблюдение): контроль будет проводиться через 3 месяца после начала терапии в амбулаторном порядке на основании общего осмотра с оценкой клинического состояния больного. Будут зарегистрированы показатели жизненно важных функций, неблагоприятные явления, развившиеся на фоне лечения, проведена коррекция проводимой терапии при необходимости.

Визит 4 (Контроль): контроль будет проводиться через 6 месяцев после начала терапии в амбулаторных условиях. Пациентам будет проведено комплексное обследование, включающее с оценку клинического состояния больного, анализы крови и мочи, NT-pro-BNP, ST2, ЭКГ, трансторакальную ЭхоКГ, ХМ-ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, тест 6-минутной ходьбы, заполнение опросников, МРТ сердца с контрастированием.

Частота визитов и проводимые диагностические манипуляции представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота визитов и соответствующие им процедуры

	1 визит Включение	2 визит Наблюдение 2 недели	3 визит Наблюдение 3 месяца	4 визит Контроль 6 месяцев
Информированное согласие	X		-	-
Анамнез/ демографические данные	X		-	-
Оценка клинического состояния пациента	X	X	X	X
Опросники MLHF, KCCQ	X	-	-	X
6 минутный тест ходьбы	X	-	-	X
ЭКГ	X	-	-	X
Трансторакальная эхокардиография	X	-	-	X
ХМ-ЭКГ мониторинг	X	-	-	X
Рентгенография ОГК	X	-	-	X
Лабораторные тесты (общий и б/х анализы крови и мочи)	X	X	-	X
NT-pro-BNP	X	-	-	X
ST2	X	-	-	X
МРТ сердца с контрастированием	X		-	X

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

Срок набора пациентов составит 2 года, в 2018-2020 годах планируется набор 40 больных, наблюдение в 2018-2020 гг., контроль в 2018-2020 гг. Клиническая апробация включает в себя 3 условных этапа, которые будут осуществляться в амбулаторных условиях. Первый этап заключается в отборе и включении в исследование пациентов с ХСН, развившейся вследствие проведения антрациклин-содержащей ХТ. На втором этапе пациенты будут приглашаться на контрольные визиты - через 2 недели и 3 месяца - для оценки клинического состояния. На третьем этапе через 6 месяцев больным будет проведено контрольное лабораторное и инструментальное обследование.

Общий период наблюдения – 6 месяцев.

Контрольные точки наблюдения – 2 недели, 3 и 6 месяцев после начала терапии.

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

Демографические данные (дата рождения, возраст, пол); сведения о сопутствующих и перенесенных заболеваниях; медикаментозной терапии; сведения по образу жизни, семейному анамнезу; основные показатели состояния организма и физикальное обследование (масса тела, рост, артериальное давление, частота сердечных сокращений); результаты, полученные при проведении ЭКГ, ЭХО-КГ, МРТ сердца с контрастированием, рентгенографии органов грудной клетки, суточном мониторинге ЭКГ; результаты лабораторных анализов; результаты тестов 6-минутной ходьбы, опросников; данные о нежелательных явлениях; данные о госпитализации по причине декомпенсации ХСН и других ССО; данные об изменении режима мочегонной терапии.

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

Отбор больных для участия в исследовании будет осуществляться на основании приведенных ниже критериев включения/исключения.

13. Критерии включения пациентов

1. Документально подтвержденная клинически манифестная ХСН II-III ФК по NYHA со сниженной систолической функцией ЛЖ:

а) при ФВЛЖ $\leq 40\%$ не требуется дополнительное лабораторное подтверждение заболевания;

б) при ФВЛЖ 40-49% - уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл;

2. Наличие документально подтвержденных указаний на проведенную по поводу онкологического заболевания антрациклин-содержащую химиотерапию,

3. Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет;

4. Подписанное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

14. Критерии невключения пациентов

Пациенты, имеющие, по крайней мере, один из перечисленных ниже признаков, не могут быть включены в исследование:

1. Декомпенсация ХСН на момент включения в исследование;

2. Любые воспалительные заболевания (острые или обострение хронических заболеваний);

3. Рестриктивная кардиомиопатия;

4. Гипертрофическая кардиомиопатия;

5. Амилоидоз;

6. Клинически значимые врожденные и приобретенные пороки сердца;

7. Выраженная дисфункция печени (по меньшей мере 3-х кратное превышение уровня АСТ и/или АЛТ верхней границы нормы) и/или почек (креатинин в сыворотке >180 ммоль/л, клиренс креатинина менее 30 мл/мин);

8. Серьезные психические или неврологические расстройства, а также любые другие состояния или заболевания, которые могли бы помешать участию пациента в исследовании;

9. Абсолютные противопоказания для проведения МРТ сердца с контрастированием (наличие искусственных постоянных или временных водителей ритма, а также других имплантатов, активируемых электронным, магнитным или механическими путями (ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха, инсулиновые насосы, гемостатические клипсы на сосудах головного мозга, металлические инородные тела глаза).

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

1. Отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данном исследовании со стороны пациента;

2. Возникновение выраженных побочных эффектов на фоне проводимой терапии, требующих безотлагательной коррекции по жизненным показаниям.

3. Желание пациента добровольно прекратить участие в исследовании.

Всем пациентам, не включенным в исследование/ исключенным из исследования, будет предложена медицинская помощь в полном объеме согласно общепринятым стандартам лечения.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид – медицинская помощь в рамках клинической апробации

Форма – плановая – медицинская помощь

Условия – амбулаторно

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

№ п/п	Название	Кому необходимо	Кратность
Прием-осмотр врача-специалиста			
1	Прием врача-кардиолога, к.м.н. (осмотр, консультация)	Всем больным	4
2	Оценка клинического состояния	Всем больным	4
3	6-минутный тест ходьбы	Всем больным	2
4	Заполнение опросников MLHF, KCCQ	Всем больным	2
Инструментальные и лабораторные методы исследования			
5	Трансторакальная эхокардиография	Всем больным	2
6	МРТ сердца с контрастированием	Всем больным	2
7	ЭКГ	Всем больным	2
8	ХМ-ЭКГ	Всем больным	2
9	Рентгенография органов грудной клетки	Всем больным	2
10	Общий анализ крови + СОЭ	Всем больным	2
11	Общий анализ мочи	Всем больным	2

12	Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, общий билирубин, КФК, мочевины, общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, мочевая кислота, глюкоза)	Всем больным	2
13	Биохимический анализ крови (креатинин, калий/натрий)	Всем больным	3
14	Определение уровня NT-pro-BNP	Всем больным	2
15	Определение уровня ST2	Всем больным	2

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

Указан перечень используемых в клинической апробации лекарственных препаратов для медицинского применения из расчета на одного пациента, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке.

№ п/п	Название	Дозировка	Кратность	Средняя суточная доза	Продолжительность приема
Сакубитрил/валсартан					
1	Сакубитрил/валсартан	200 мг	2	400 мг	6 месяцев

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

Отсутствие клинических, гемодинамических и нейрогуморальных признаков прогрессирования ХСН, улучшение качества жизни пациентов.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

В рамках клинической апробации будет проведен анализ непосредственных результатов лечения. Использование предложенных методов обследования и лечения позволит сократить частоту повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, сердечно-сосудистых осложнений и увеличит продолжительность жизни пациентов ХСН, развившейся вследствие применения антрациклин-содержащей ХТ.

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

Анализ эффективности будет проводиться при помощи статистического пакета PASW Statistics v. 18 for Windows статистической программы ANOVA program (SAS 6.12)

Сроки оценки, регистрации, учета и анализа эффективности методики могут составить около 1-2 месяцев после завершения исследования

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.

Для статистической обработки результатов будет использован статистический пакет PASW Statistics v. 18 for Windows. Статистическая обработка материала будет предусматривать получение комбинационных таблиц, диаграмм, графиков и аналитических показателей. Все рассматриваемые в работе пациенты по всем параметрам будут описаны с использованием методов описательной статистики. Для всех количественных величин будет указываться среднее значение и стандартное отклонение или медиана и верхняя и нижняя квартили распределения в зависимости от типа распределения исследуемой величины. Для всех качественных характеристик пациентов будут указываться частота и относительная частота всех возможных значений параметра. При сравнении групп пациентов для количественных характеристик в зависимости от характера распределения будут использоваться t-критерий Стьюдента и критерий Манна-Уитни; для качественных характеристик - критерий χ^2 . Статистически значимыми считаются различия при $p < 0.05$. Многофакторный анализ будет проводиться методом логистической регрессии с бинарной зависимой переменной (1 – нет осложнений, 2 – есть осложнения).

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.

Расчёт выборки для оценки эффективности проводился с использованием номограммы Альтмана по критерию X^2 (кси-квадрат) при 90% мощности исследования и

5% уровне значимости. Рассчитывалась стандартизованная разность минимальной и максимальной эффективности препарата согласно целевому предельному значению различия эффективности препаратов по формуле: $StR=(p1-p2)/\sqrt{\bar{p}(1-\bar{p})}$, где $p1$ – максимальная частота, $p2$ – минимальная частота, \bar{p} - средняя частота. Значение стандартизованной разницы откладывалось на номограмме и соединялась линией с высокой мощностью на правой оси номограммы. Требуемый объем выборки определялся по точке пересечения полученной линии с осью общего объема выборки в номограмме при уровне значимости 5% ($\alpha=0,05$). Количество больных в каждой группе исследования соответственно составляло половину общего объема выборки. В исследование планируется включить не менее 40 больных ХСН, развившейся вследствие проведения антрациклин-содержащей ХТ.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Нормативы учитывают фактические расходы, необходимые для оказания медицинской помощи на этапах лечения, а также для оценки отдаленных результатов в стационарных или амбулаторных условиях. Объем расходов на выполнение протокола клинической апробации складывается из затрат, непосредственно связанных с проведением клинической апробации основными подразделениями (прямые затраты), и затрат на общехозяйственные нужды (косвенные затраты).

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

Перечень медицинских услуг и используемых лекарственных препаратов для медицинского применения из расчета на одного пациента, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке указан в п.17 и п.18.

Наименование расходов	Сумма
1. Затраты на оплату труда с	37485,66

начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	
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 протоколу клинической апробации)	51775,63
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	6708,14
- из них на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	5366,51
ИТОГО:	95969,43

Предварительный объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту составляет 95969,43. Планируется включить 40 пациентов. Общая стоимость апробации составит 3838777,2 руб.

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
член-корреспондент РАН



С.А. Бойцов

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

Миннесотский опросник качества жизни больных хронической сердечной недостаточностью
 Этот опросник предназначен для оценки того, как сердечная недостаточность ограничивала ваши возможности в этом месяце. Представленные ниже вопросы отражают различные варианты влияния сердечной недостаточности на жизнь страдающих ею больных. Если вы уверены, что данного симптома у вас нет, или он не

Хроническая сердечная недостаточность не позволяла вам жить в этом месяце так, как вы хотите, и

	Нет	Незначительн				Очень сильн
1. Отечности стоп, голеней и т.д.?	0	1	2	3	4	5
2. Необходимости отдыхать сидя или лежа в течение дня?	0	1	2	3	4	5
3. Трудностей при ходьбе или при подъеме по лестнице	0	1	2	3	4	5
4. Ограничений во время работы по дому или на дачном участке?	0	1	2	3	4	5
5. Невозможности дальних поездок?	0	1	2	3	4	5
6. Нарушения полноценного сна в ночное время?	0	1	2	3	4	5
7. Трудностей во взаимоотношениях с членами семьи или друзьями?	0	1	2	3	4	5
8. Ограничений возможности зарабатывать на жизнь?	0	1	2	3	4	5
9. Невозможности полноценного активного отдыха, занятий спортом?	0	1	2	3	4	5
10. Невозможности полноценной половой жизни?	0	1	2	3	4	5
11. Соблюдения диеты, ограничивающей количество и разнообразие употребляемых продуктов?	0	1	2	3	4	5
12. Ощущения нехватки воздуха?	0	1	2	3	4	5
13. Ощущения усталости, утомления, отсутствия энергии?	0	1	2	3	4	5
14. Необходимости периодически находиться в больнице?	0	1	2	3	4	5
15. Расходов на лекарства?	0	1	2	3	4	5
16. Побочного действия лекарств?	0	1	2	3	4	5
17. Ощущения, что вы являетесь обузой для семьи?	0	1	2	3	4	5
18. Ощущения беспомощности?	0	1	2	3	4	5
19. Ощущения беспокойства?	0	1	2	3	4	5
20. Неспособности сконцентрироваться и ухудшения памяти?	0	1	2	3	4	5
21. Депрессии?	0	1	2	3	4	5

*** 0 баллов – отличное качество жизни, 105 баллов – максимально плохое качество жизни**

КАНЗАССКИЙ ОПРОСНИК ДЛЯ БОЛЬНЫХ КАРДИОМИОПАТИЕЙ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ)

Следующие вопросы касаются Вашей сердечной недостаточности и тому, как она может повлиять на Вашу жизнь. Пожалуйста, прочитайте и ответьте на все вопросы. Здесь нет правильных и неправильных ответов. Пожалуйста, отметьте тот пункт, который наиболее подходит для Вас.

1. Сердечная недостаточность по-разному влияет на разных людей. Некоторые ощущают одышку, тогда как другие ощущают утомляемость. Пожалуйста, отметьте, насколько сердечная недостаточность ограничивала Вас (одышка или утомляемость) в Вашей способности выполнять следующие виды деятельности за последние 2 недели. Отметьте один ответ в каждой строке с помощью знака X.

Деятельность	Крайне ограничен	Достаточно сильно ограничен	Умеренно ограничен	Немного ограничен	Вообще не ограничен	Ограничен по другим причинам, либо не занимался этой деятельностью
Самостоятельное одевание	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Принятие душа/ванны	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Прогулка 1 квартал на ровной местности	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Работа в саду, по дому или ходьба за продуктами	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Подъем по лестнице на 1 пролет без остановки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Быстрая ходьба или бег (как если бы вы опаздывали на автобус)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. По сравнению с двумя неделями ранее, изменились ли Ваши симптомы сердечной недостаточности (одышка, утомляемость или отеки)?

Мои симптомы сердечной недостаточности стали...

Намного хуже	Несколько хуже	Не изменились	Несколько лучше	Намного лучше	У меня не было симптомов за последние 2 недели
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. За последние 2 недели как много раз у Вас были отеки ступней, лодыжек или ног, когда Вы вставали утром?

Каждое утро	3 или более раза в неделю, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Меньше 1 раза в неделю	Вообще не было за последние 2 недели
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. За последние 2 недели, насколько Вас беспокоили отеки ступней, голеней или ног?

Крайне сильно	Значительно беспокоили	Умеренно беспокоили	Немного беспокоили	Вообще не беспокоили	У меня не было отеков
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. За последние 2 недели, сколько раз в среднем утомляемость ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?

Все время	Несколько раз в день	Как минимум раз в день	3 или более раза в неделю, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Менее 1 раза в неделю	Никогда не было за последние 2 недели
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. За последние 2 недели, насколько Вас беспокоила утомляемость?

Крайне сильно	Значительно беспокоила	Умеренно беспокоила	Немного беспокоила	Вообще не беспокоила	У меня не было утомляемости
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

7. За последние 2 недели, сколько раз в среднем одышка ограничивала Вашу способность делать то, что Вы хотите?

Все время	Несколько раз в день	Как минимум раз в день	3 или более раз в неделю, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Менее 1 раза в неделю	Никогда не было за последние 2 недели
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. **За последние 2 недели, насколько Вас беспокоила одышка?**

Крайне сильно	Значительно беспокоила	Умеренно беспокоила	Немного беспокоила	Вообще не беспокоила	У меня не было одышки
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

9. **За последние 2 недели, сколько раз в среднем Вы вынуждены были спать сидя в кресле или как минимум на трех подушках в связи содышкой?**

Каждую ночь	3 или более раз в неделю, но не каждый день	1-2 раза в неделю	Менее 1 раза в неделю	Никогда за последние 2 недели
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

10. **Симптомы сердечной недостаточности могут ухудшиться по целому ряду причин. Насколько Вы уверены в том, что Вы знаете, что делать или кому звонить, если сердечная недостаточность станет ухудшаться?**

Вообще не уверен	Не очень уверен	Немного уверен	В основном уверен	Полностью уверен
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. **Насколько хорошо Вы понимаете, какие вещи Вы способны сделать, чтобы предотвратить ухудшение Ваших симптомов сердечной недостаточности? (например, регулярный контроль массы тела, прием пищи с малым количеством соли ит.д.).**

Вообще не понимаю	Не очень понимаю	Немного понимаю	В основном понимаю	Полностью понимаю
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. **За последние 2 недели, насколько сердечная недостаточность ограничивала Ваше наслаждение жизнью?**

Крайне сильно ограничивала	Значительно ограничивала	Умеренно ограничивала	Немного ограничивала	Вообще не ограничивала
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

13. Если бы Вам пришлось провести остаток жизни с сердечной недостаточностью так, как это происходит сейчас, были бы Вы удовлетворены этим?

Вообще не удовлетворен	Значительно не удовлетворен	Немного удовлетворен	В основном удовлетворен	Полностью удовлетворен
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

14. За последние 2 недели, как часто Вы испытывали разочарование или впадали в уныние в связи с сердечной недостаточностью?

Я все время нахожусь в этом состоянии	Я большую часть времени нахожусь в этом состоянии	Я иногда нахожусь в этом состоянии	Я редко нахожусь в этом состоянии	Я никогда не нахожусь в этом состоянии
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Насколько сильно сердечная недостаточность влияет на Вашу повседневную жизнь?

Пожалуйста, отметьте, как сердечная недостаточность ограничивала Ваше участие в следующих видах деятельности за последние 2 недели. Отметьте один ответ в каждой строке с помощью знака X.

Деятельность	Крайне ограничен	Достаточно сильно ограничен	Умеренно ограничен	Немного ограничен	Вообще не ограничен	Не применяется или не делал по другим причинам
Хобби, отдых и развлечения	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Работа и домашние дела	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Посещения семьи или друзей вне дома	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Близкие отношения с любимыми	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ОЦЕНКА

Значимые домены: физические ограничения (вопрос 1), симптомы (частота [вопросы 3,5, 7 и 9], тяжесть [вопросы 4, 6 и 8] и изменение со временем [вопрос 2]), самооффективность и знание (вопросы 11 и 12), влияние на социальную сферу (вопрос 16) и качество жизни (вопросы 13-15).

Опросник KCCQ заполняется пациентами самостоятельно, на его заполнение уходит в среднем 4-6 минут. Деление шкал производится путем приписывания каждому ответу порядкового значения, начиная с 1 для ответа, который соответствует наименьшему уровню функционирования, и суммирования пунктов внутри каждого домена. Пропущенные значения в каждом домене заполняются средним значением для ответных пунктов в том же самом домене.

Баллы по шкалам приводятся к диапазону от 0 до 100 путем вычитания наименьшего возможного значения по шкале, разделенного на диапазон шкалы и умноженного на 100. Для упрощения интерпретации было разработано два суммарных показателя: показатель функционального статуса, объединяющий домены физических ограничений и симптомов (не включая стабильности симптомов), и суммарный клинический показатель, который вычисляется с учетом функционального статуса и доменов качества жизни и социального ограничения.

Green C.P., Porter C.B., Bresnahan D.R., et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. J Am Coll Cardiol -2000. -№. 35(5). –С.1245-55.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2.

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА

«Оказание медицинской помощи больным с онкологическими/ онкогематологическими заболеваниями и хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие антрациклин-содержащей химиотерапии, с использованием препарата сакубитрил/валсартан и оценкой эффективности лечения методом магнитно-резонансной томографии сердца»

Инициалы пациента: / _ / _ / _ /

Диагноз: _____

ФИО исследователя: _____

Подпись исследователя: _____

Дата: / _ / _ / _ /

ВИЗИТ 1

Дата визита ____ / ____ / ____
число месяц год

1. Дата подписания формы информированного согласия: ___ / ___ / ___
 число месяц год

2. Демографические данные

Дата рождения: ___ / ___ / ___ число месяц год	Возраст ___ лет	Пол <input type="checkbox"/> Мужской <input type="checkbox"/> Женский
--	--------------------	---

3. Критерии включения

Для включения в исследование пациент должен удовлетворять следующим критериям:	ДА	НЕТ
Подписанное информированное согласие на участие в исследовании	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Хроническая сердечная недостаточность II-III ФК по NYHA	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
ФВ ЛЖ <50% (при ФВ ЛЖ > 40% уровень NT-proBNP ≥ 125 пг/мл)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 80 лет, которым была проведена антрациклин-содержащая химиотерапия по поводу онкологического/онкогематологического заболевания	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Критерии невключения

Для включения в исследование ответы на все нижеследующие пункты должны быть отрицательными	ДА	НЕТ
Декомпенсация ХСН на момент включения в исследование	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Любые воспалительные заболевания (острые или обострение хронических заболеваний)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Вторичные поражения миокарда (рестриктивная, гипертрофическая кардиомиопатии, амилоидоз)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Клинически значимые врожденные и приобретенные пороки сердца	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Выраженная дисфункция печени (по меньшей мере 3-х кратное превышение уровня АСТ и/или АЛТ верхней границы нормы) и/или почек (креатинин в	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

сыворотке >180 ммоль/л, клиренс креатинина менее 30 мл/мин)		
Серьезные психические или неврологические расстройства, а также любые другие состояния или заболевания, которые могли бы помешать участию пациента в исследовании;	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Абсолютные противопоказания для проведения МРТ сердца с контрастированием (наличие искусственных постоянных или временных водителей ритма, а также других имплантатов, активируемых электронным, магнитным или механическими путями (ферромагнитные или электронные имплантаты среднего уха, инсулиновые насосы, гемостатические клипсы на сосудах головного мозга, металлические инородные тела глаза).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

5. Сопутствующие и перенесенные заболевания

Есть ли сопутствующие заболевания?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
------------------------------------	-----------------------	-----------------------

Если Да, заполните таблицу:

Название заболевания	Дата постановки диагноза / Дата последнего обострения	Исход заболевания

6. Медикаментозная терапия

Название препарата (Торговое название, МНН)	Дозы и кратность применения	Дата начала применения препарата (число, мес, год)	Дата окончания применения препарата (число, мес, год)

6. Терапия по поводу онкологического/онкогематологического заболевания

Название препарата	Суммарная доза	Дата начала применения препарата (число, мес, год)	Дата окончания применения препарата (число, мес, год)

7. Образ жизни

Алкоголь

Употребление алкоголя воздерживается умеренно употребляет излишнее употребляет

Курение

Статус курения сигарет курит бывший никогда не курил
в настоящее курильщик
время

8. Семейный анамнез

ССЗ отягощен не отягощен

Онкологического заболевания отягощен не отягощен

10. Основные показатели состояния организма и физикальное обследование

Масса тела	_____ кг	<input type="radio"/> измерения не проводились
Рост	_____ см	<input type="radio"/> измерения не проводились
Артериальное давление	_____ / _____ мм рт. ст.	<input type="radio"/> измерения не проводились
Частота сердечных сокращений	_____ ударов в минуту <input type="radio"/> ритмичное <input type="radio"/> не ритмичное	<input type="radio"/> измерения не проводились

11. ЭКГ

Заключение: _____

12. Эхокардиография

Название показателя	Результат
Размер ЛП	
Индекс объема ЛП	
КДР	

КСР	
Индекс КДО	
Индекс КСО	
ФВ ЛЖ, %	
GLS	
ТМЖП ТЗСЛЖ	
Индекс массы миокарда ЛЖ	
Размеры ПЖ: Базальный Проксимальный размер ВППЖ	
Индекс объема ПП	
$E_{МК}$ $A_{МК}$ $E_{МК}/A_{МК}$ $DT_{МК}$	
$e'_{МКбок}$ $e'_{МКМЖП}$ $E/e'_{МК}$	
$S'_{МКбок}$ $S'_{МКМЖП}$	
$E_{ТК}$ $e'_{ТК}$ $S_{ТК}$ TAPSE	
СДЛА, мм.рт.ст.	
Признаки недостаточности клапанов Аортальный Митральный Легочной артерии Трикуспидальный	
Признаки стеноза клапанов Аортальный Митральный Легочной артерии Трикуспидальный	
13. МРТ сердца с контрастированием	
Название показателя	Результат

ФВ ЛЖ, %	
КДР ЛЖ	
КСР ЛЖ	
КДО ЛЖи	
КСО ЛЖи	
Размер ЛП	
Объем ЛП (систола) индекс.	
Объем ЛП (диастола) индекс.	
КДР ПЖ	
КСР ПЖ	
Наличие/отсутствие локального фиброза ЛЖ	
Объем фиброза ЛЖ	
Заключение: _____	

14. Рентгенография органов грудной клетки	
Заключение: _____	

15. Суточное мониторирование ЭКГ	
Заключение: _____	

16. Результаты лабораторных анализов	
NT-PRO-BNP	
ST2	
Гемоглобин	
Эритроциты	
Тромбоциты	
Лейкоциты	
СОЭ	
Общий белок	
Альбумин	
Креатинин	
Скорость клубочковой фильтрации	

Мочевина		
Калий		
Натрий		
Мочевая кислота		
АСТ		
АЛТ		
Креатинфосфокиназа		
Общий билирубин		
Общий холестерин		
ХСЛНП		
ХСЛВП		
Триглицериды		
Глюкоза		
Общий анализ мочи		
17. Опросники		
Название опросника	Количество баллов	
MLHF		
KCCQ		
18. Тест 6-минутной ходьбы		
Да	Нет	Значение (метры)
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
19. Назначение препарата сакубитрил/валсартан		
<input type="radio"/> да <input type="radio"/> нет		
Доза препарата сакубитрил/валсартан _____ мг		

НАБЛЮДЕНИЕ

ВИЗИТ 2

Дата визита ____ / ____ / ____
число месяц год

1. Основные показатели состояния организма и физикальное обследование		
Масса тела	_____ кг	<input type="radio"/> измерения не проводились
Рост	_____ см	<input type="radio"/> измерения не проводились
Артериальное давление	_____ / _____ мм рт. ст.	<input type="radio"/> измерения не проводились

Частота сердечных сокращений	_____ ударов в минуту <input type="radio"/> ритмичное <input type="radio"/> не ритмичное	<input type="radio"/> измерения не проводились
------------------------------	---	--

2. Терапия препаратом сакубитрил/валсартан

да нет

Доза препарата сакубитрил/валсартан _____ мг

3. Сопутствующая медикаментозная терапия

Название препарата (Торговое название, МНН)	Дозы и кратность применения	Дата начала применения препарата (число, мес, год)	Дата окончания применения препарата (число, мес, год)

5. Нежелательные явления

Гипотония да нет

Другие нежелательные явления да нет

Если Да, перечислить

6. Госпитализация

По причине декомпенсации ХСН да нет

По причине других ССО да нет

7. Изменение режима мочегонной терапии

Перевод на внутривенную форму диуретика да нет

Увеличение дозы перорального диуретика да нет

8. Результаты лабораторных исследований

Калий	_____
Натрий	_____
Мочевая кислота	_____

ВИЗИТ 3

Дата визита ___ / ___ / _____
 число месяц год

1. Основные показатели состояния организма и физикальное обследование

Масса тела	_____ кг	<input type="checkbox"/> измерения не проводились
Рост	_____ см	<input type="checkbox"/> измерения не проводились
Артериальное давление	_____ / _____ мм рт. ст.	<input type="checkbox"/> измерения не проводились
Частота сердечных сокращений	_____ ударов в минуту <input type="checkbox"/> ритмичное <input type="checkbox"/> не ритмичное	<input type="checkbox"/> измерения не проводились

2. Терапия препаратом сакубитрил/валсартан

да нет

Доза препарата сакубитрил/валсартан _____ мг

3. Сопутствующая медикаментозная терапия

Название препарата (Торговое название, МНН)	Дозы и кратность применения	Дата начала применения препарата (число, мес, год)	Дата окончания применения препарата (число, мес, год)

5. Нежелательные явления

Гипотония да нет

Другие нежелательные явления да нет

Если Да, перечислить

6. Госпитализация

По причине декомпенсации ХСН да нет

По причине других ССО да нет

7. Изменение режима мочегонной терапии

Перевод на внутривенную форму диуретика да нет

Увеличение дозы перорального диуретика да нет

ВИЗИТ 4

Дата визита ___ / ___ / ___
число месяц год

1. Основные показатели состояния организма и физикальное обследование

Масса тела	_____ кг	<input type="radio"/> измерения не проводились
Рост	_____ см	<input type="radio"/> измерения не проводились
Артериальное давление	_____ / _____ мм рт. ст.	<input type="radio"/> измерения не проводились
Частота сердечных сокращений	_____ ударов в минуту <input type="radio"/> ритмичное <input type="radio"/> не ритмичное	<input type="radio"/> измерения не проводились

2. Терапия препаратом сакубитрил/валсартан

да нет

Доза препарата сакубитрил/валсартан _____ мг

3. Сопутствующая медикаментозная терапия

Название препарата (Торговое название, МНН)	Дозы и кратность применения	Дата начала применения препарата (число, мес, год)	Дата окончания применения препарата (число, мес, год)

4. Нежелательные явления

Гипотония да нет

Другие нежелательные явления да нет

Если Да, перечислить

5. Госпитализация

По причине декомпенсации ХСН да нет

По причине других ССО да нет

6. Изменение режима мочегонной терапии

Перевод на внутривенную форму диуретика да нет

Увеличение дозы перорального диуретика да нет

7. ЭКГ

Заключение: _____

8. Эхокардиография

Название показателя	Результат
Размер ЛП	
Индекс объема ЛП	
КДР	
КСР	
Индекс КДО	
Индекс КСО	
ФВ ЛЖ, %	
GLS	
ТМЖП ТЗСЛЖ	
Индекс массы миокарда ЛЖ	
Размеры ПЖ: Базальный Проксимальный размер ВПЖ	
Индекс объема ПП	
E _{МК} A _{МК}	

E_{MK}/A_{MK} ДТ _{МК}	
e'_{MK} бок e'_{MK} МЖП E/e' _{МК}	
S'_{MK} бок S'_{MK} МЖП	
E_{TK} e'_{TK} S_{TK} TAPSE	
СДЛА, мм.рт.ст.	
Признаки недостаточности клапанов Аортальный Митральный Легочной артерии Трикуспидальный	
Признаки стеноза клапанов Аортальный Митральный Легочной артерии Трикуспидальный	
9. МРТ сердца с контрастированием	
Название показателя	Результат
ФВ ЛЖ, %	
КДР ЛЖ	
КСР ЛЖ	
КДО ЛЖ	
КСО ЛЖ	
Размер ЛП	
Объем ЛП (систола)	
Объем ЛП (диастола)	
КДР ПЖ	
КСР ПЖ	

Зоны накопления контрастного вещества	
Заключение: _____ _____ _____	
10. Рентгенография органов грудной клетки	
Заключение: _____ _____ _____	
11. Суточное мониторирование ЭКГ	
Заключение: _____ _____ _____	
12. Результаты лабораторных анализов	
NT-PRO-BNP	
ST2	
Гемоглобин	
Эритроциты	
Тромбоциты	
Лейкоциты	
СОЭ	
Общий белок общий холестерин	
Альбумин	
Креатинин	
Скорость клубочковой фильтрации	
Мочевина	
Калий	
Натрий	
Мочевая кислота	
АСТ	
АЛТ	
Креатинфосфокиназа	
Общий билирубин	
Общий холестерин	
ХСЛНП	
ХСЛВП	
Триглицериды	
Глюкоза	
Общий анализ мочи	
13. Опросники	
Название опросника	Количество баллов

MLHF		
KCCQ		
14. Тест 6-минутной ходьбы		
Да	Нет	Значение (метры)
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава России

Работы: Оказание медицинской помощи больным с онкологическими/онкогематологическими заболеваниями и хронической сердечной недостаточностью, развившейся вследствие антрациклин-содержащей химиотерапии, с использованием препарата сакубитрил/валсартан и оценкой эффективности лечения методом магнитно-резонансной томографии сердца

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России,
член-корреспондент РАН



С.А. Бойцов