

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 организации	121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 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	Лечение больных с сахарным диабетом типа 2, осложнившимся развитием сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса с помощью ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина
5.	Число больных, необходимое для проведения клинической апробации	60

Приложение:

Протокол клинической апробации на 26 л.

Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 14 л.

Согласие на опубликование протокола апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

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

« 14 » сентября 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)

Лечение больных с сахарным диабетом типа 2, осложнившимся развитием сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса с помощью ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина

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, 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 «НМИЦК» 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

Название метода: Лечение больных с сахарным диабетом типа 2, осложнившимся развитием сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса с помощью ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина.

До 40% всех больных с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (СНСФВ) имеют сахарный диабет типа 2 (СД2т). В отличие от всех остальных гипогликемических препаратов ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа способны уменьшать риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД2т, причём вне зависимости от своей гипогликемических эффектов. В настоящей клинической апробации будет тестироваться способность представителя этого класса препаратов — эмпаглифлозина, — улучшать диастолическую функцию левого желудочка и тем самым улучшать течение заболевания у больных с СД2т, осложнившимся развитием СНСФВ.

В настоящем проспективном контролируемом одноцентровом открытом наблюдении запланировано участие 60 амбулаторных больных с СД2т и СНСФВ из числа пришедших на консультацию в Отдел амбулаторных лечебно-диагностических технологий НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова. Все участники апробации будут в течение 6 месяцев принимать эмпаглифлозин в дозе 10 мг/сут в дополнение к средствам стандартной гипогликемической терапии. Основными объектами наблюдения будут изменения за 6 месяцев продолжительности велоэргометрической нагрузки; общего продольного растяжения миокарда левого предсердия в систолу желудочков; соотношения E/é в покое, уровня NT-proBNP в крови.

Диастолические эффекты эмпаглифлозина будет оцениваться с помощью показателей деформации миокарда по методу speckle-tracking, имеющих высокую чувствительность в выявлении ранних и незначительных изменений функции миокарда, а также с помощью биологических маркёров эндотелиальной функции, фиброза, воспаления и давления наполнения левого желудочка. Мы полагаем, что с помощью заявленных высокочувствительных показателей деформации и всесторонней оценки биологических маркёров, отражающих именно те процессы, которые задействованы в патогенезе СНСФВ нам удастся не только оценить влияние эмпаглифлозина на диастолическую функцию, но и разобраться в его механизмах.

В ходе апробации будет предложен клинический алгоритм назначения эмпаглифлозина у больных с СД2т и СНСФВ.

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

Большее половины больных с сердечной недостаточностью имеют сохранную фракцию выброса левого желудочка (СНСФВ). Ожидается, что к 2020 году более 8% жителей развитых стран старше 65 лет будут страдать СНСФВ, и на её долю будет приходиться 61% всех случаев сердечной недостаточности (Steinberg 2012). СНСФВ — это не менее тяжёлое заболевание, чем систолическая сердечная недостаточность: 5-летняя выживаемость при ней составляет 50%, а риск повторных госпитализаций превышает 50% за первые 6 месяцев после выписки (Owan 2006). Более того, у больных с СНСФВ, в отличие от больных с систолической сердечной недостаточностью, прогноз несколько не улучшается, что связано с отсутствием эффективных средств лечения этого заболевания. На сегодняшний день ни один класс препаратов, улучшающих прогноз при систолической недостаточности в силу разных причин не доказал свою состоятельность при СНСФВ (Shah 2010), и на сегодняшний день ни один класс современных препаратов не показал способность улучшать прогноз больных с СНСФВ, и основной рекомендацией по лечению этих больных является как можно более эффективное лечение основного заболевания, прежде всего, СД2т, который обнаруживается у 30—40% больных с СНСФВ (Dhingra 2014).

Согласно новой концепции развития СНСФВ ключевое место в патогенезе заболевания играют сопутствующие внесердечные заболевания, индуцирующие и поддерживающие в организме хронический низкоинтенсивный провоспалительный статус, который вызывает системную дисфункцию эндотелия коронарного микроциркуляторного русла с последующим снижением биодоступности оксида азота, развитием фиброза миокарда и прогрессированием диастолической дисфункции (Paulus 2013). Одним из самых агрессивных внесердечных «провоспалительных» заболеваний как раз и является СД2т. Помимо поддержания провоспалительного статуса СД2т оказывает самостоятельное повреждающее действие на миокард, прежде всего через накопление в миокарде свободных радикалов кислорода (Shenouda 2011) и продуктов конечного гликирования, что негативно сказывается на основных детерминантах наполнения левого желудочка: активном расслаблении и пассивной растяжимости миокарда (Saunders 2008). Не удивительно, что уже на бессимптомной стадии до 70% больных с СД2т имеют диастолическую дисфункцию левого желудочка (Faden 2013). СД2т является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности (Gottdiener J 2000; van Melle 2010), а у больных, уже имеющих сердечную недостаточность, значительно ухудшает её течение (Dauriz 2017), в том числе и у больных с СНСФВ (MacDonald 2008).

С учётом высокой распространённости СД2т среди больных с СНСФВ и крайне негативного влияния диабета на течение и прогноз СНСФВ, а также патофизиологического «родства» этих двух заболеваний оптимальным средством лечения таких больных может явиться такое гипогликемическое лечение, которое будет способно не только обеспечивать надлежащий гликемический контроль, но и оказывать положительное влияние на диастолическую функцию левого желудочка (через уменьшение «напряжённости» провоспалительного статуса и замедлении процессов диабетической кардиомиопатии).

Стандартные гипогликемические препараты не оказывают сколь-нибудь значимого влияния на риск сердечно-сосудистых осложнений (Green 2015; Hirakawa 2014) или даже его повышают (Dormandy 2005; Cavender 2016). В отличие от этого, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа крайне эффективно снижают риск сердечно-сосудистых осложнений у больных с СД2т. В частности, в испытании EMPA-REG приём эмпаглифлозина сопровождался снижением риска госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью на 35% и риска сердечно-сосудистой смертности на 32%, причём в последнем случае в основном за счёт снижения риска смерти из-за прогрессирования сердечной недостаточности и внезапной смерти, а не смертельных случаев, связанных с атеросклерозом (инфарктами и инсультами; Fitchett 2016). Более того, положительное влияние эмпаглифлозина достигло достоверного уровня очень быстро – уже спустя полгода от начала испытания. Схожие результаты были получены в рандомизированном клиническом испытании CANVAS с канаглифлозином (Neal 2017) и крупном обсервационном исследовании CVD-REAL с тремя различными ингибиторами натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа (Kosiborod 2017). Однако мало что известно о влиянии этих препаратов на течение заболевания и прогноз в условиях уже имеющейся сердечной недостаточности.

Механизмы защитного сердечно-сосудистого действия ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа не известны; наряду с гемодинамической разгрузкой сердца указывают и на их способность улучшать диастолическую функцию левого желудочка (Sattar 2017). По крайней мере, сразу в нескольких экспериментальных моделях эмпаглифлозин ускорял процессы активного расслабления и уменьшал выраженность миокардиального воспаления, окислительного стресса, гипертрофии и фиброза миокарда левого желудочка (Hammoudi 2017; Kusaka 2016; Joubert 2017; Nabibi 2017). Кроме того, ингибиторы натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа могут улучшать структурные свойства сосудов за счёт благоприятного влияния на содержание коллагена, эластина и конечных

продуктов конечного гликирования (Zimlichman 2014); а также улучшать энергетическое состояние миокарда через накопления кетоновых тел (Mudaliar 2016;39) и повышение концентрации ионов кальция в митохондриях (Baartscheer 2017).

На сегодняшний день клинические доказательства положительного влияния ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа на структуру и функцию левого желудочка ничтожно малы. Так, у 666 бессимптомных пожилых больных с СД2т приём канаглифлозина в течение 2 лет предотвращал «естественное» повышение уровней мозгового натрийуретического гормона и тропонина I (Januzzi 2017). В другом исследовании приём эмпаглифлозина в течение 5 месяцев у 10 бессимптомных больных с СД2т сопровождался снижением массы миокарда левого желудочка на 15% и повышением скорости подъёма основания левого желудочка (индекса скорости расслабления) на 13% (Verma 2016). Начато испытание EMPA-HEART, в котором оцениваются «диастолические эффекты у больных с бессимптомным СД2т (Natali 2017). В продолжающемся испытании REFORM оценивается влияние дапаглифлозина на ремоделирование левого желудочка с помощью магнитно-резонансного исследования у больных с СД2т и систолической сердечной недостаточностью (Singh 2016).

В случае обнаружения у эмпаглифлозина положительного влияния на диастолическую функцию в условиях СНСФВ и СД2т (что можно ожидать с высокой вероятностью) будут значительно расширены лечебные возможности столь тяжёлой категории больных, и здесь мы вправе рассчитывать не только на улучшение клинического течения заболевания, но и его прогноза.

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

Несмотря на наличие ряда экспериментальных данных, свидетельствующих о положительном влиянии ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа на диастолическую функцию, на сегодняшний день нет ни одного клинического исследования, посвящённого диастолическим эффектам этого класса препаратов у больных с СД2т. Этому вопросу как раз и будет посвящена настоящая клиническая апробация, которая позволит не только оценить влияние эмпаглифлозина на диастолическую функцию, но и уточнить механизмы этого влияния (естественно, в случае наличия такового).

На основании результатов клинической апробации будет предложен алгоритм применения эмпаглифлозина у больных с СД2т, осложнившимся развитием СНСФВ в

зависимости от исходной тяжести СНСФВ, что позволит индивидуально подходить к лечению таких больных с учётом их клинических особенностей.

В случае положительного результата апробации будет предложен новый способ лечения больных с СНСФВ, страдающих СД2т – с помощью ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа, – и будет дана рекомендация к более широкому применению этого препарата, что в конечном счёте позволит рассчитывать на улучшение течения заболевания и прогноза у этой тяжёлой категории больных с крайне неблагоприятным прогнозом.

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

При совместном применении эмпаглифлозина с производными сульфонилмочевины или инсулином часто ($\geq 10\%$) возникает гипогликемия.

При применении эмпаглифлозина достаточно часто (до 10%) возникают вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, а также инфекции мочевыводящих путей.

На основании механизма действия эмпаглифлозина осмотический диурез, сопутствующий терапевтической глюкозурии, может вызывать умеренное снижение артериального давления и гиповолемию (менее чем в <1% случаев). Факторами риска развития гиповолемии являются возраст старше 75 лет и приём гипотензивных препаратов.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого 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) Baartscheer A., Schumacher C., Wust R., et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na^+ through inhibition of the cardiac Na^+/H^+ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia* 2017;60:568—73. IF=6,080

2) Cavender M., Scirica B., Raz I., et al. Cardiovascular outcomes of patients in SAVOR-TIMI 53 by baseline hemoglobin A1c. *Am J Med* 2016;129:e341—8. IF=5,550

- 3) Dauriz M., Targher G., Laroche C., et al. Association between diabetes and 1-year adverse clinical outcomes in a multinational cohort of ambulatory patients with chronic heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Diabetes Care* 2017;40:671—8. IF=11,857
- 4) Dhingra A., Garg A., Kaur S., et al. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep* 2014;11:354—65. IF=1,213
- 5) Dormandy J., Charbonnel B., Eckland D., et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279—89. IF=47,831
- 6) Faden G., Faganello G., De Feo S., et al. The increasing detection of asymptomatic left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus without overt cardiac disease: data from the SHORTWAVE study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;101:309—16. IF=3,639
- 7) Fitchett D., Zinman B., Wanner C., et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37:1526—34. IF=20,212
- 8) Gottdiener J., Arnold A., Aurigemma G., et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1628—37. IF=19,896
- 9) Green J., Bethel M., Armstrong P., et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232—42. IF=Habibi J., Aroor A., Sowers J., Jia G., et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:9. <https://doi.org/10.1186/s12933-016-0489-z>. IF=4,752
- 10) Hammoudi N., Jeong D., Singh R., et al. Empagliflozin improves left ventricular diastolic dysfunction in a genetic model of type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017;31:233—46. IF=2,820
- 11) Hirakawa Y., Arima H., Zoungas S., et al. Impact of visit-to-visit glycemic variability on the risks of macrovascular and microvascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE trial. *Diabetes Care* 2014;37:2359—65. IF=11,857
- 12) Januzzi J. Jr, Butler J., Jarolim P., et al. Effects of canagliflozin on cardiovascular biomarkers in older adults with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:704—12. IF=19,896
- 13) Joubert M., Jagu B., Montaigne D., et al. The sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin prevents cardiomyopathy in a diabetic lipodystrophic mouse model. *Diabetes* 2017;66:1030—40. IF=8,684

- 14) Kosiborod M., Cavender M., Fu A., et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017;136:249—59. IF=19,309
- 15) Kusaka H, Koibuchi N, Hasegawa Y, et al. Empagliflozin lessened cardiac injury and reduced visceral adipocyte hypertrophy in prediabetic rats with metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:157. IF=4,752
- 16) MacDonald M., Petrie M., Varyani F., et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29:1377—85. IF=20,212
- 17) Mudaliar S., Alloju S., Henry R. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG outcome study? A unifying hypothesis. *Diabetes Care* 2016;39:1115—22. IF=11,857
- 18) Natali A., Nesti L., Fabiani I., et al. Impact of empagliflozin on subclinical left ventricular dysfunctions and on the mechanisms involved in myocardial disease progression in type 2 diabetes: rationale and design of the EMPA-HEART trial. *Cardiovasc Diabetol* 2017;16:130. IF=4,752
- 19) Neal B., Perkovic V., Mahaffey K., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644—57. IF=72,406
- 20) Owan T., Hodge D., Herges R., et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251—9. IF=72,406
- 21) Paulus W., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263—71. IF=19,896
- 22) Sattar N., Petrie M., Zinman B., Januzzi J. Jr. Novel diabetes drugs and the cardiovascular specialist. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2646—56. IF=19,896
- 23) Saunders J., Mathewkutty S., Drazner M., McGuire D. Cardiomyopathy in type 2 diabetes: Update on pathophysiological mechanisms. *Herz* 2008;33:184—90. IF=0,776
- 24) Shah R., Desai A., Givertz M. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2010;16:260—7. IF=3,765

25) Shenouda S., Widlansky M., Chen K., et al. Altered mitochondrial dynamics contributes to endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Circulation* 2011;124:444—53. IF=19,309

26) Singh J., Fathi A., Vickneson K., et al. Research into the effect Of SGLT2 inhibition on left ventricular remodelling in patients with heart failure and diabetes mellitus (REFORM) trial rationale and design. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:97. IF=4,752

27) Steinberg B., Zhao X., Heidenreich P., Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012;126:65—75. IF=19,309

28) van Melle J., Bot M., de Jonge P., et al. Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care* 2010;33:2084—9. IF=11,857

29) Verma S., Garg A., Yan A., et al. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial? *Diabetes Care* 2016;39:e212—3. IF=11,857

30) Zimlichman R. Treatment of hypertension and metabolic syndrome: lowering blood pressure is not enough for organ protection, new approach-arterial destiffening. *Curr Hypertens Rep* 2014;16:479. IF=3,036

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода

Настоящую клиническую апробацию планируется проводить в соответствии с нормативными требованиями, протоколом GCP и протоколом клинической апробации.

В соответствии с Национальным стандартом «Надлежащая Клиническая Практика», UCH 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.

Клиническая апробация будет проводиться в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации

«Рекомендации для врачей, занимающихся биомедицинскими исследованиями с участием людей» (1964-1996 гг.) и правилами Национального стандарта РФ «Надлежащая клиническая практика».

Все больные должны будут дать письменное согласие на добровольное участие в настоящей клинической апробации; факт согласия больного будет отражён в амбулаторной карте больного. Процедура получения информированного согласия будет проводиться до начала любых процедур настоящего исследования.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель клинической апробации:

оценить влияние ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина на клинический статус, диастолическую функцию левого желудочка и маркеры воспаления, фиброза и эндотелиальной дисфункции у больных с СД2т, осложнившимся развитием СНСФВ.

Задачи клинической апробации:

1. оценить влияние эмпаглифлозина на клинический статус, диастолическую функцию левого желудочка (в покое и по данным диастолических стресс-тестов) и биологические маркеры фиброза, воспаления и дисфункции эндотелия у больных с СД2т, осложнившимся развитием СНСФВ.

2. Оценить безопасность применения эмпаглифлозина у больных с СД2т и СНСФВ (по частоте возникновения типичных для этого препарата побочных эффектов: артериальной гипотонии, гиповолемии, гипогликемии, инфекций мочевыводящих путей).

3. В рамках подгруппового анализа сопоставить клинические, гемодинамические и биологические эффекты эмпаглифлозина у больных с СД2т и СНСФВ в зависимости от исходного нарушения сократимости левого желудочка (GLS выше vs ниже 50-ого перцентиля) и тяжести диастолической дисфункции (индексов объёма левого предсердия и массы миокарда левого желудочка, соотношения E/é и уровня NT-proBNP выше vs ниже 50-ого перцентиля; диастолической дисфункции I ст vs дисфункции II-III ст.).

4. Оценить способность новых диастолических показателей деформации миокарда (общей продольной скорости растяжения миокарда левого желудочка в раннюю и позднюю диастолу; общего продольного растяжения миокарда левого предсердия в систолу желудочков;

жёсткости левого предсердия) оценивать динамику диастолической функции левого желудочка по сравнению со стандартными показателями (максимальным объёмом левого предсердия, соотношения E/é, систолическим давлением в лёгочной артерии.

5. Сопоставить диагностическую точность в выявлении скрытой СНСФВ различных видов диастолического стресс-теста (динамической и изометрической нагрузок) у больных с СД2, СНСФВ и нормальным давлением наполнения левого желудочка в покое.

6. Разработать алгоритм назначения эмпаглифлозина у больных с СД2т и СНСФВ.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В основе работы лежит оценка клинических, гемодинамических и биологических эффектов ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина в когорте амбулаторных больных с СД2т и СНСФВ. В настоящее время есть данные о положительном влиянии ингибиторов натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа на риск сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и риска госпитализаций из-за обострения сердечной недостаточности. Считается, что в основе этого положительного влияния лежит способность этого класса препаратов улучшать диастолическую функцию левого желудочка. Однако, несмотря на наличие экспериментальных данных, свидетельствующих о положительном диастолическом влиянии этих препаратов на сегодняшний день нет ни одного клинического подтверждения этого факта.

Учитывая крайне неблагоприятный прогноз с СД2т и СНСФВ, а также отсутствие средств лечения СНСФВ, способных улучшать прогноз этого заболевания, проведение этой работы является своевременной, а на основании результатов апробации терапия эмпаглифлозином может стать серьезным подспорьем в лечении этой тяжёлой категории больных.

12. Описание дизайна клинической апробации:

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

Основные исследуемые параметры: изменение за 6 месяцев приёма эмпаглифлозина:

- 1) продолжительности велоэргометрической нагрузки;
- 2) общего продольного растяжения миокарда левого предсердия в систолу желудочков (strain s);
- 3) индекса максимального объёма левого предсердия;
- 4) среднего давления в левом предсердии (по доплеровскому соотношению E/é) в покое;
- 5) уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического гормона (NT-proBNP) в крови.

Дополнительные исследуемые параметры: изменение за 6 месяцев приёма эмпаглифлозина:

- 1) функционального статуса (функционального класса сердечной недостаточности, дистанции 6-минутного теста ходьбы, количества баллов Миннесотского вопросника качества жизни);
- 2) среднего давления в левом предсердии (по доплеровскому соотношению E/é) на высоте диастолических стресс-тестов;
- 3) уровня биологических маркеров эндотелиальной функции (циркулирующего цГМФ, эндотелина-1), фиброза (TGF-15, ST2, галектина, P13P, пентраксина-3), воспаления (vcЦРБ, ИЛ-6) в крови;
- 4) уровня HbA_{1c}.

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

Дизайн: проспективное контролируемое одноцентровое открытое наблюдение.

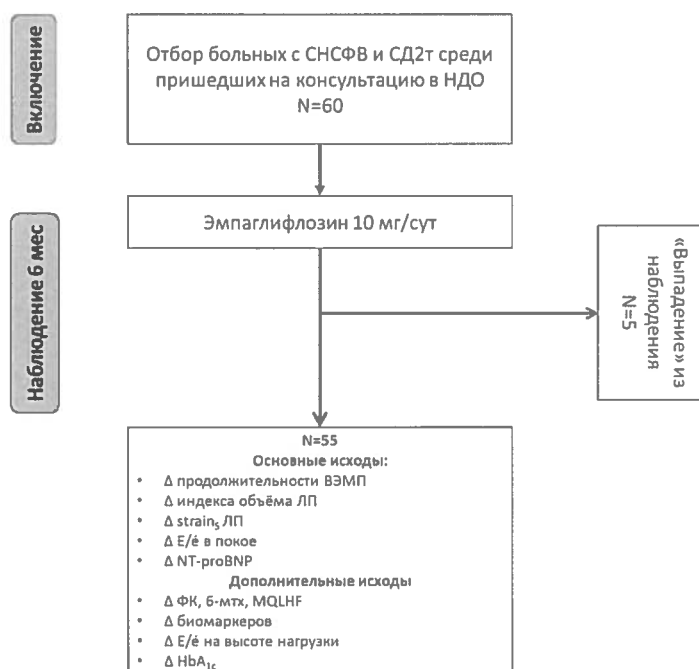
В апробации примут участие 60 больных с СДт2, осложнившимся развитием СНСФВ, которые на протяжении 6 месяцев будут принимать ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут. Препарат будет назначен 1) в качестве гипогликемической монотерапии у больных с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений; 2) в качестве комбинированной гипогликемической терапии с другими гипогликемическими средствами (метформин, инсулин и др.), когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. В связи с ограниченным опытом применения эмпаглифлозина при сердечной недостаточности препарат будет использоваться лишь в начальной дозе 10 мг 1 раз в день. Поскольку отсутствует опыт применения эмпаглифлозина у

больных с III-IV функциональным классом сердечной недостаточности, столь тяжёлые больные не будут участвовать в настоящей апробации.

Помимо эмпаглифлозина все больные будут принимать гипогликемические препараты (метформин, инсулин и др.) и средства стандартной терапии по поводу сердечной недостаточности (ИАПФ/БАР, β -блокаторы, диуретики, антагонисты альдостерона); данная терапия должна будет оставаться стабильной на протяжении по меньшей мере 1 месяца по дозам и на протяжении 3 месяцев по группам используемых препаратов до начала исследования. При необходимости усиления гипогликемической терапии, возникшей в ходе испытания на основании самостоятельного мониторингования больным уровня глюкозы крови (≥ 10 ммоль/л) или появления соответствующих симптомов будут предприняты следующие меры: а) усиление мер по модификации образа жизни; б) присоединение/повышение дозы метформина, в) присоединение/повышение дозы инсулина; г) исключение больного из наблюдения.

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

Рисунок. Схема клинической апробации.



12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Клиническая апробация будет проводиться согласно следующей схеме:

1) Визит 1 - отбор больных (за 1 неделю до начала приёма эмпаглифлозина):

- Подробное информирование больного об условиях участия в программе клинической апробации, уточнение контактной информации;
- Подписание больным информированного согласия;
- Сбор жалоб, анамнеза, информации о базовой терапии;
- Оценка клинического состояния, в том числе определение функционального класса сердечной недостаточности, выполнение теста с 6-минутной ходьбой, заполнение больным Миннесотского опросника качества жизни;
- Оценка соответствия больного критериям отбора/исключения;
- Лазерная доплеровская флоуметрия для оценки динамических изменений микроциркуляции в пробе с реактивной гиперемией;
- Анализ крови на определение уровней уровня биологических маркёров эндотелиальной функции (циркулирующего цГМФ, эндотелина-1), фиброза (TGF-15, ST2, галектина, P1СР, пентраксина-3), воспаления (вЧЦРБ, ИЛ-6) и давления наполнения левого желудочка (N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического гормона, NT-proBNP) в крови.
- Анализ крови на определение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c});
- Биохимический анализ крови;
- Общий анализ крови;
- Общий анализ мочи;
- Трансторакальная эхокардиография в покое, включая оценку:
 - стандартных структурно-функциональных показателей сердца: толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка, конечно-систолические и конечно-диастолические размеры и объёмы левого желудочка, фракцию выброса, индекс относительной толщины стенок и индекса массы миокарда левого желудочка (по данным одномерного исследования), максимальный размер и объём правого желудочка, переднезаднего его размера левого предсердия и его максимального объёма;
 - стандартных показателей диастолической функции левого желудочка: импульсное доплеровское определение трансмитрального кровотока (ВИВР, DT, E/A, Adur) и кровотока в

легочных венах (A_r и $A_r \text{ dur}$, $A_{dur} - A_r \text{ dur}$), тканевое доплеровское определение диастолического подъёма основания левого желудочка ($\dot{\epsilon}$ и $E/\dot{\epsilon}$);

- новых показателей деформации миокарда для оценки систолической и диастолической функции с помощью метода *sparkle tracking*: общего продольного сжатия миокарда левого желудочка ($GLS_{лж}$); общей продольной скорости растяжения миокарда в раннюю и позднюю диастолу (соответственно strain rate_E и strain rate_A); общего продольного растяжения миокарда левого предсердия в систолу желудочков (strain_s); жёсткости левого предсердия (отношение $E/\dot{\epsilon}$ к strain_s).

- систолического и диастолического давлений в лёгочной артерии;

- диастолической функции правого желудочка: максимального объёма правого предсердия; центрального венозного давления (по поперечному размеру нижней полой вены и степени её коллапса на вдохе); транстрикуспидального кровотока (E/A и DT); кровотока в печёночных венах (соотношение S/D , скорость A_r и её продолжительность); диастолического подъёма основания правого желудочка в раннюю диастолу ($\dot{\epsilon}$) и систолу предсердий ($\dot{\alpha}$); соотношение $E/\dot{\epsilon}$; $ВИБР_{ПЖ}$ (время от \dot{s} до $\dot{\epsilon}$); показателя $TAPSE$ (амплитуды систолического смещения трикуспидального кольца в сторону верхушки);

2) Визит 2 — начало приёма эмпаглифлозина:

- Оценка клинического состояния;
- Оценка соответствия больного критериям отбора/исключения;
- Оценка возможности проведения нагрузочной пробы, где противопоказаниями являются следующие состояния: несинусовый ритм, острый инфаркт миокарда за последние 7—10 дней, нестабильная стенокардия, неконтролируемые на фоне лечения нарушения сердечного ритма, имеющие клинические проявления и/или вызывающие нарушения гемодинамики, активный эндокардит, острый миокардит или перикардит, выраженный аортальный стеноз с клиническими проявлениями, любое некардиологическое заболевание, которое может повлиять на переносимость нагрузки или которое может усугубиться от нагрузки (например, острые инфекции, почечная недостаточность и пр.), острая легочная эмболия или инфаркт легкого, тромбофлебит нижних конечностей, физическая неспособность выполнить тест;

- Диастолические стресс-тесты:

А) эхокардиография при велоэргометрии в положении лёжа (динамическая нагрузка) с режимом нагрузки 25 ватт в течение 3 минут с нагрузочным инкрементом 25 ватт/3 мин;

остановка пробы по достижении субмаксимальной частоты сердечных сокращений или из-за появления симптомов с оценкой динамики давления наполнения (по изменению соотношения E/ϵ), систолического давления в лёгочной артерии (по максимальной скорости трикуспидальной регургитации), $GLS_{ЛЖ}$ и *strains*, TAPSE.

Б) эхокардиография при пробе с сжатием ручного динамометра с силой в 50% от максимальной величины в течение 2 минут (изометрическая нагрузка) с оценкой динамики давления наполнения (по изменению соотношения E/ϵ), систолического давления в лёгочной артерии (по максимальной скорости трикуспидальной регургитации), $GLS_{ЛЖ}$ и *strains*, TAPSE.

- Консультация эндокринолога; назначение эмпаглифлозина в дозе 10 мг/сут.

3) Визит 3 — промежуточный (через 1 месяц от начала приёма эмпаглифлозина):

- контроль сердечно-сосудистых осложнений за данный период времени;
- контроль приверженности к терапии (подсчёт принятых таблеток по возвращённым блистерам) и безопасности применения эмпаглифлозина;

- Оценка клинического состояния;
- Консультация эндокринолога (по мере надобности)

4) Визит 4 — заключительный (через 6 месяцев от начала приёма эмпаглифлозина)

- контроль сердечно-сосудистых осложнений за данный период времени;
- контроль приверженности к терапии (подсчёт принятых таблеток по возвращённым блистерам) и безопасности применения эмпаглифлозина;
- Оценка клинического состояния, в том числе определение функционального класса сердечной недостаточности, выполнение теста с 6-минутной ходьбой, заполнение большим Миннесотского опросника качества жизни;

- Анализ крови на биологические маркёры;
- Анализ крови на определение уровня HbA_{1c} ;
- Биохимический анализ крови;
- Общий анализ крови;
- Общий анализ мочи;
- Лазерная доплеровская флоуметрия;
- Эхокардиография в покое;
- Диастолические стресс-тесты;
- Консультация эндокринолога (по мере надобности).

Частота визитов и проводимые диагностические манипуляции представлены в таблице 1.

Таблица 1. Частота визитов и соответствующие им процедуры

Визиты	Отбор (1)	Начало терапии (2)	Промежу- точный (3)	Заключи- тельный (4)
Время (недели)	-1	0	4	24
Анамнез	×			
Оценка клинического состояния	×	×	×	×
ЭКГ	×		×	×
Критерии включения/невключения	×			
Информированное согласие	×			
Назначение эмпаглифлозина		×		
Общий анализ крови	×			×
Биохимический анализ крови	×			×
Общий анализ мочи	×			×
Биомаркеры				
HbA _{1c}	×			×
Приверженность к эмпаглифлозину			×	×
Побочные явления			×	×
6-минутный тест ходьбы	×			×
Миннесотский опросник КЖ	×			×
Лазерная флоуметрия	×			×
ЭхоКГ в покое	×			×
Диастолический стресс-тест с ВЭМ		×		×
Диастолический стресс-тест с РС		×		×

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

Период включения больных в течение 12 месяцев от начала программы. Длительность участия в программе для каждого больного составит 24 недели. За это время запланировано 4

визита больного в лечебное учреждение: за 1 неделю до начала приёма эмпаглифлозина, в день начала его приёма, через 1 и 6 месяцев от начала его приёма.

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

Показатели клинического состояния больного; функциональный класс сердечной недостаточности; дистанция 6-минутного теста ходьбы; количество баллов Миннесотского вопросника качества жизни; результаты, полученные при проведении эхокардиографии в покое и при динамической и изометрической нагрузках; результаты анализов на биологические маркёры крови.

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

Отбор больных для участия в клинической апробации будет осуществляться на основании приведенных ниже критериев включения/невключения.

13. Критерии включения больных:

- 1) Возраст от 40 до 80 лет;
- 2) Сахарный диабет типа 2 с уровнем HbA_{1c} от 7 до 8,5%;
- 3) Сохранная функция почек (скорость клубочковой фильтрации ≥ 45 мл/мин на 1,73 м²)
- 4) Диагноз СНСФВ (согласно рекомендациям Европейского кардиологического общества по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности от 2016 г.):
 - симптомы \pm признаки сердечной недостаточности;
 - сохранная систолическая функция левого желудочка (фракция выброса $>50\%$);
 - расширение левого предсердия (индекс его максимального объёма >34 мл/м²);
 - уровень NT-proBNP >125 пг/мл;
 - признаки диастолической дисфункции левого желудочка ($E/e' >13$ в покое и/или при физической нагрузке и др.).

14. Критерии невключения больных:

- 1) Сахарный диабет I типа; диабетический кетоацидоз; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция);
- 2) Беременность и период грудного вскармливания;
- 3) Выраженная сердечная недостаточность (III-IV функционального класса) или признаки декомпенсации сердечной недостаточности на момент включения;
- 4) Положительная стресс-проба на наличие ишемии миокарда левого желудочка (для устранения влияния ишемии на давление наполнения левого желудочка при нагрузке);
- 5) Фибрилляция или трепетание предсердий;
- 6) Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия (амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз);
- 7) Систолическое артериальное давление <110 или >180 мм рт.ст.; диастолическое артериальное давление <40 или >100 мм рт.ст.;
- 8) Анемия (гемоглобин <10 г/дл);
- 9) Констриктивный перикардит и гемодинамически значимый перикардальный выпот;
- 10) Острый коронарный синдром или реваскуляризация миокарда менее чем за 3 месяца до включения больного в клиническую апробацию;
- 11) Острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до включения больного в клиническую апробацию;
- 12) Состояния, сопровождающиеся изменением содержания маркеров воспаления и фиброза (заболевания соединительной ткани, онкологические, ревматологические заболевания, выраженный фиброз печени, лёгких, клинически выраженный гипо-/гипертиреоз);
- 13) Выраженная дисфункция печени (повышение уровня АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы).

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

1) Отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данном исследовании со стороны больного;

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

3) Желание больного добровольно прекратить участие в исследовании.

Всем больным, не включенным/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	Консультация вед. научн. сотр., д.м.н.	Всем больным	3
3	Приём врача эндокринолога (осмотр, консультация)	Всем больным	3
4	Оценка клинического состояния	Всем больным	4
5	6-минутный тест ходьбы	Всем больным	2
6	Заполнение Миннесотского опросника КЖ	Всем больным	2
Инструментальные методы исследования			
7	Трансторакальная эхокардиография в покое	Всем больным	2
8	Диастолический стресс-ЭхоКГ тест с велоэргометрией	Всем больным	2
9	Диастолический стресс- ЭхоКГ тест с ручным динамометром	Всем больным	2
10	ЭКГ	Всем больным	4

11	Лазерная флоуметрия	Всем больным	2
Лабораторные методы исследования			
12	Общий анализ крови + СОЭ	Всем больным	2
13	Общий анализ мочи	Всем больным	2
14	Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, общий билирубин, КФК, мочевины, общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, мочевая кислота, глюкоза)	Всем больным	2
15	Анализ крови на определение уровня HbA _{1c}	Всем больным	2
16	Анализ крови на определение уровня цГМФ	Всем больным	2
17	Анализ крови на определение уровня эндотелина-1	Всем больным	2
18	Анализ крови на определение уровня TGF-15	Всем больным	2
19	Анализ крови на определение уровня ST2	Всем больным	2
20	Анализ крови на определение уровня галектина	Всем больным	2
21	Анализ крови на определение уровня P1CP	Всем больным	2
22	Анализ крови на определение уровня пентраксина-3	Всем больным	2
23	Анализ крови на определение уровня вчЦРБ	Всем больным	2
24	Анализ крови на определение уровня ИЛ-6	Всем больным	2
25	Анализ крови на определение уровня NT-proBNP	Всем больным	2

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

Протоколом предусмотрено назначение ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина 10 мг/сут в дополнение к базовой гипогликемической и сердечно-сосудистой терапии, назначаемой лечащим врачом лечебного учреждения, в котором проходит апробация метода.

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения из расчёта на одного больного, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке указан в п. 18.

11	Лазерная флоуметрия	Всем больным	2
Лабораторные методы исследования			
12	Общий анализ крови + СОЭ	Всем больным	2
13	Общий анализ мочи	Всем больным	2
14	Биохимический анализ крови (общий белок, альбумин, АСТ, АЛТ, общий билирубин, КФК, мочевины, общий холестерин, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, мочевая кислота, глюкоза)	Всем больным	2
15	Анализ крови на определение уровня HbA _{1c}	Всем больным	2
16	Анализ крови на определение уровня цГМФ	Всем больным	2
17	Анализ крови на определение уровня эндотелина-1	Всем больным	2
18	Анализ крови на определение уровня TGF-15	Всем больным	2
19	Анализ крови на определение уровня ST2	Всем больным	2
20	Анализ крови на определение уровня галектина	Всем больным	2
21	Анализ крови на определение уровня P1СР	Всем больным	2
22	Анализ крови на определение уровня пентраксина-3	Всем больным	2
23	Анализ крови на определение уровня вчЦРБ	Всем больным	2
24	Анализ крови на определение уровня ИЛ-6	Всем больным	2
25	Анализ крови на определение уровня NT-proBNP	Всем больным	2

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

Протоколом предусмотрено назначение ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина 10 мг/сут в дополнение к базовой гипогликемической и сердечно-сосудистой терапии, назначаемой лечащим врачом лечебного учреждения, в котором проходит апробация метода.

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения из расчёта на одного больного, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке указан в п. 18.

п/п	Название	Дозировка	Кратность	Средняя курсовая доза (из расчёта на 24 нед)
Бета-блокаторы				
1	Бисопролол	10 мг	1 раз в день	1.680 мг
Блокаторы ангиотензиновых рецепторов				
2	Кандесартан	32 мг	1 раз в день	5.376 мг
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы				
3	Аторвастатин	40 мг	1 раз в день	6.720 мг
Антиаритмические препараты — при наличии показаний				
4	Амиодарон	200 мг	1 раз в день	33.600 мг
Диуретики — выбор по показаниям				
5	Торасемид	10 мг	1 раз в день	1.680 мг
6	Спиронолактон	25 мг	1 раз в день	4.200 мг
Дезагреганты				
7	Ацетилсалициловая кислота	125 мг	1 раз в день	21.000 мг
Гипогликемические препараты				
8	Метформин	1000 мг	2 раза в день	336.000 мг
9	Эмпаглифлозин	10 мг	1 раз в день	1.680 мг

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности

Увеличение продолжительности велоэргометрической нагрузки, повышение общего продольного растяжения миокарда левого предсердия в систолу желудочков; уменьшение индекса максимального объёма левого предсердия и доплеровского соотношения E/é в покое, уровня NT-proBNP.

20. Перечень критериев дополнительной ценности

Улучшение функционального статуса; снижение среднего давления в левом предсердии на высоте диастолических стресс-тестов, уровня биологических маркеров эндотелиальной дисфункции, фиброза и воспаления, уровня HbA_{1c}.

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

- Анализ эффективности будет проводиться с помощью статистической программы MedCalc (версия 17.1).
- Сроки оценки, регистрации, учета и анализа эффективности методики составят 2 месяца после завершения исследования.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов

Статистический анализ полученных результатов будет выполнен с помощью статистической программы MedCalc (версия 17.1). При сравнении двух независимых групп по количественному нормально распределённому признаку (с целью проверки насколько различаются средние значения количественного признака в исследуемых группах) будет использован t-критерий Стьюдента для независимых выборок; при сравнении двух независимых групп по количественному признаку, имевшему хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального или если вид распределения не анализировался будет использован критерий Манна-Уитни; при сравнении двух независимых групп по качественному — порядковому или номинальному — признаку будет использован критерий χ^2 и точный критерий Фишера. При анализе связи количественных нормально распределённых признаков будет применён параметрический метод (метод Пирсона).

При сравнении двух зависимых групп по количественному нормально распределённому признаку (с целью проверки насколько различаются средние значения количественного признака до и после лечения) будет использован t-критерий Стьюдента для зависимых выборок; при сравнении двух зависимых групп по количественному признаку, имевшему хотя бы в одной из групп распределение, отличное от нормального или если вид распределения не анализировался, а также при сравнении двух зависимых групп по качественному признаку будет использован критерий Вилкоксона для парных сравнений.

Статистически значимыми будут считаться различия, если вероятность абсолютно случайного их характера не превысит 5% ($p < 0,05$).

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

Поскольку нет клинических исследований по оценке клинических и гемодинамических эффектов эмпаглифлозина у больных с диастолической дисфункцией, мы предположили, что приём эмпаглифлозина у больных с СНСФВ и СД2т будет сопровождаться увеличением продолжительности велоэргометрической нагрузки в среднем на 15%. При одностороннем расчёте для показателя α , равного 0,05 и мощности, равной 80% в протокол следует включить 55 больных; с учётом неизбежного исключения в ходе апробации примерно 10% больных общая сумма включённых больных должна составлять 60 человек.

Больные, не подлежащие анализу, будут вноситься в специальный журнал исключённых больных.

Все отклонения от первоначального статистического плана будут описаны и обоснованы в протоколе и финальном отчете об апробируемом методе.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт и электронных регистров, работа по дополнительному времени обследования и анкетирования больных, включая телефонные контакты, для сбора и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др.

25. Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 больному:

Перечень медицинских услуг (наименование и кратность применения) указаны в п. 17.

Перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименование и кратность), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке указан в п. 18.

Перечень используемых медицинских изделий, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке указан в п. 18.

Лекарственные препараты, медицинские изделия, используемые на амбулаторном этапе наблюдения пациентов в рамках клинической апробации:

Требуется закупить лекарственных препаратов на сумму:

Лекарственные препараты на 1 пациента, приём в течение 24 недель					
№	Название препарата	Доза	Кратность	Количество таблеток на курс (182 дня)	Сумма на 1 пациента, руб
1	Эмпаглифлозин	10 мг	1 раз в день	182	17593

Необходимо закупить лекарственные препараты на 60 пациентов на сумму 1055580 руб. 00 коп.

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	30000
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, другие медицинские изделия) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	47085
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	10000
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.	5000
Итого:	87085,00

Общая стоимость апробации метода в одном случае составляет 87085 руб. 00 коп. Планируемое количество случаев апробации – 60 чел., в 2018г. – 20 чел., стоимость 1724000 руб, в 2019г. – 40 чел., стоимость 351100 руб. Общая стоимость апробации составит 5225100 руб. 00 коп.

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

С.А. Бойцов



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 оказывал существенного влияния на вашу жизнь в этом месяце, обведите знак «0» (Нет). Если же указанный симптом имеется и мешает вам жить так, как вы бы хотели, обведите цифры от 1 до 5 в соответствии с тяжестью симптома по возрастающей.

Хроническая сердечная недостаточность не позволяла вам жить в этом месяце так, как вы хотите, из-за:

	Нет	Незначительно				Очень сильно
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	3
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

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА

«Лечение больных с сахарным диабетом типа 2, осложнившимся развитием сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса с помощью ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина»

Инициалы больного:

Диагноз:

ФИО исследователя:

Подпись исследователя:

Дата:

Выраженная сердечная недостаточность (III-IV функционального класса) или признаки декомпенсации сердечной недостаточности на момент включения	0	0
Положительная стресс-проба на наличие ишемии миокарда левого желудочка (для устранения влияния ишемии на давление наполнения левого желудочка при нагрузке)	0	0
Фибрилляция или трепетание предсердий	0	0
Гипертрофическая или рестриктивная кардиомиопатия (амилоидоз, саркоидоз, гемохроматоз)	0	0
Систолическое артериальное давление <110 или >180 мм рт.ст.; диастолическое артериальное давление <40 или >100 мм рт.ст	0	0
Анемия (гемоглобин <10 г/дл)	0	0
Констриктивный перикардит и гемодинамически значимый перикардальный выпот	0	0
Острый коронарный синдром или реваскуляризация миокарда менее чем за 3 месяца до включения больного в клиническую апробацию	0	0
Острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до включения больного в клиническую апробацию	0	0
Состояния, сопровождающиеся изменением содержания маркеров воспаления и фиброза (заболевания соединительной ткани, онкологические, ревматологические заболевания, выраженный фиброз печени, лёгких, клинически выраженный гипо-/гипертиреоз)	0	0
Выраженная дисфункция печени (повышение уровня АЛТ и АСТ более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы)	0	0
4. СОПУТСТВУЮЩИЕ И ПЕРЕНЕСЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ		
Есть ли сопутствующие заболевания?	0	0
<i>Если Да, заполните таблицу:</i>		

Название заболевания	Дата постановки диагноза/ Дата последнего обострения	Исход заболевания

5. ЖАЛОБЫ, АНАМНЕЗ, ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Жалобы		
Анамнез		
Температура тела	°С	<input type="checkbox"/> Температуру тела не измеряли
Артериальное давление	мм рт.ст.	<input type="checkbox"/> АД не измеряли
Частота сердечных сокращений	От до уд. в мин	<input type="checkbox"/> ЧСС не измеряли
Масса тела	кг	<input type="checkbox"/> массу тела не измеряли

6. МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ АНАМНЕЗ

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

ТЕСТ 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБЫ		Значение, метры
Да	Нет	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
НАЗВАНИЕ ОПРОСНИКА		Количество баллов
MLHF		

ЭКГ

Заключение:

ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ

Заключение:

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ

Название показателя	Результат
ТМЖП	
ТЗСЛЖ	
ФВ ЛЖ, %	
КДР	
КСР	
КДО	
КСО	
Размер ЛП	
Объем ЛП	
Размеры ПЖ	
Объем ПЖ	
СДЛА, мм.рт.ст.	
ДДЛА, мм рт.ст.	
Индекс массы миокарда ЛЖ	
Недостаточность клапанов	
ВИВР	
DT	
E/A	

Adur	
Ar	
Ar dur	
Adur – Ar dur	
é	
E/é	
GLS _{ЛЖ}	
strain rate _E	
strain rate _A	
strains	
E/é / strains	
Объем ПП	
НПВ, коллабирование на вдохе	
S/D	
á	
ВИВРПЖ	
TAPSE	
РЕЗУЛЬТАТЫ цГМФ, ЭНДОТЕЛИНА-1, TGF-15, ST2, ГАЛЕКТИНА, P1СР, ПЕНТРАКСИНА-3, вчЦРБ, ИЛ-6, NT-PROBNP, HBA_{1С}, СТАНДАРТНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ КРОВИ, МОЧИ	
Заключение:	

ВИЗИТ 2 «НАЧАЛО ПРИЕМА ЭМПАГЛИФЛОЗИНА»

Дата:

ФИО пациента:

1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ		
Температура тела	°С	<input type="checkbox"/> Температуру тела не измеряли
Артериальное давление	мм рт.ст.	<input type="checkbox"/> АД не измеряли
Частота сердечных сокращений	От до уд. в мин	<input type="checkbox"/> ЧСС не измеряли
Масса тела	кг	<input type="checkbox"/> массу тела не измеряли
2. КОНСУЛЬТАЦИЯ КАРДИОЛОГА		
Заключение:		
3. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ПРОВЕДЕНИЯ НАГРУЗОЧНОЙ ПРОБЫ		
	ДА	НЕТ
Несинусовый ритм	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Острый инфаркт миокарда за последние 7-10 дней	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Нестабильная стенокардия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Неконтролируемые на фоне лечения нарушения сердечного ритма, имеющие клинические проявления и/или вызывающие нарушения гемодинамики	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Активный эндокардит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Острый миокардит или перикардит	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Выраженный аортальный стеноз с клиническими проявлениями	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Любое некардиологическое заболевание, которое может повлиять на переносимость нагрузки или которое может усугубиться от нагрузки (например, острые инфекции, почечная недостаточность и пр.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Острая легочная эмболия или инфаркт легкого	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Тромбофлебит нижних конечностей	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Физическая неспособность выполнить тест	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИИ В ПОЛОЖЕНИИ ЛЁЖА

Заключение:

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ПРИ ПРОБЕ С СЖАТИЕМ РУЧНОГО ДИНАМОМЕТРА

Заключение:

КОНСУЛЬТАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГА

Заключение:

ВИЗИТ 3 «КОНТРОЛЬ 1»

Дата:

ФИО пациента:

1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ			
Температура тела	°С	<input type="checkbox"/> Температуру тела не измеряли	
Артериальное давление	мм рт.ст.	<input type="checkbox"/> АД не измеряли	
Частота сердечных сокращений	От до уд. в мин	<input type="checkbox"/> ЧСС не измеряли	
Масса тела	кг	<input type="checkbox"/> массу тела не измеряли	
2. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ НА ДАННЫЙ МОМЕНТ			
Название препарата (торговое название, МНН)	Дозы и кратность применения	Дата начала применения препарата (число, месяц, год)	Дата окончания применения препарата (число, месяц, год)
3. КОНСУЛЬТАЦИЯ КАРДИОЛОГА			
Заключение:			
4. КОНСУЛЬТАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГА			
Заключение:			

ВИЗИТ 4 «КОНТРОЛЬ 2»

Дата:

ФИО пациента:

1. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ			
Температура тела	°С	O Температуру тела не измеряли	
Артериальное давление	мм рт.ст.	O АД не измеряли	
Частота сердечных сокращений	От до уд. в мин	O ЧСС не измеряли	
Масса тела	кг	O массу тела не измеряли	
2. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ НА ДАННЫЙ МОМЕНТ			
Название препарата (торговое название, МНН)	Дозы и кратность применения	Дата начала применения препарата (число, месяц, год)	Дата окончания применения препарата (число, месяц, год)
3. КОНСУЛЬТАЦИЯ КАРДИОЛОГА			
Заключение:			

ТЕСТ 6-МИНУТНОЙ ХОДЬБЫ		Значение, метров
Да	Нет	
O	O	
НАЗВАНИЕ ОПРОСНИКА		Количество баллов
MLHF		

ЭКГ

Заключение:	
ЛАЗЕРНАЯ ДОППЛЕРОВСКАЯ ФЛОУМЕТРИЯ	
Заключение:	
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ	
Название показателя	Результат
ТМЖП	
ТЗСЛЖ	
ФВ ЛЖ, %	
КДР	
КСР	
КДО	
КСО	
Размер ЛП	
Объем ЛП	
Размеры ПЖ	
Объем ПЖ	
СДЛА, мм.рт.ст.	
ДДЛА, мм рт.ст.	
Индекс массы миокарда ЛЖ	
Недостаточность клапанов	
ВИВР	
DT	
E/A	
Adur	
Ar	

Ar dur	
Adur – Ar dur	
é	
E/é	
GLSJЖ	
strain rate _E	
strain rate _A	
strain S	
E/é / strains	
Объем ПП	
НПВ, коллабирование на вдохе	
S/D	
á	
ВИВРПЖ	
TAPSE	
РЕЗУЛЬТАТЫ ЦГМФ, ЭНДОТЕЛИНА-1, TGF-15, ST2, ГАЛЕКТИНА, P1CP, ПЕНТРАКСИНА-3, ВЧРБ, ИЛ-6, NT-PROBNP, HBA_{1C}, СТАНДАРТНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ КРОВИ, МОЧИ	
Заключение:	

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ПРИ ВЕЛОЭРГОМЕТРИИ В ПОЛОЖЕНИИ ЛЁЖА
Заключение:
ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ПРИ ПРОБЕ С СЖАТИЕМ РУЧНОГО ДИНАМОМЕТРА

Заключение:

КОНСУЛЬТАЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГА

Заключение:

СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава
России

работы: «Лечение больных с сахарным диабетом типа 2, осложнившимся развитием сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса с помощью ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина»

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



С.А. Бойцов