

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):

Клиническая апробация метода радиочастотной абляции симпатических нервов, расположенных в адвентиции почечных артерий, у пациентов с резистентной артериальной гипертензией (оказание медицинской помощи пациентам с резистентной артериальной гипертензией методом радиочастотной абляции почечных симпатических нервов)

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 имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

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

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

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

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

4. Аннотация метода:

Симпатическая денервация почки – ренальная денервация (РД) в современной интерпретации представляет собой относительно малотравматичную процедуру радиочастотной абляции почечных симпатических нервов с использованием системы внутрисосудистых многополюсных электродов, не требующую длительной госпитализации и реабилитации и практически лишённую системных побочных эффектов. Процедура направлена на уменьшение исходно повышенной активности симпатической нервной системы у больных артериальной гипертензией, что может способствовать преодолению резистентности к антигипертензивной терапии. Она также сопровождается дополнительными положительными эффектами, в частности нормализацией углеводного обмена, улучшением функции почек, что, в свою очередь, позволяет достичь существенного снижения риска сердечно-сосудистых осложнений у данной категории пациентов с относительно неблагоприятным прогнозом.

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

Артериальная гипертензия (АГ) – социально-значимое заболевание, осложнения, которого обуславливают, по меньшей мере, 35% смертей в Российской Федерации. Лечение больных резистентной артериальной гипертензией (РАГ), в том числе протекающей на фоне поражения почек или сахарного диабета 2 типа, в настоящее время рассматривается в качестве показателя для использования альтернативных нефармакологических подходов, обеспечивающих снижение артериального давления.

Наиболее перспективным представляется метод радиочастотной абляции почечных симпатических нервов - РД, который направлен на снижение избыточной активности симпатической нервной системы – одного из важнейших звеньев патогенеза сердечно-

сосудистых заболеваний, метаболических нарушений и их осложнений. Процедура доказала свою безопасность, положительное влияние на показатели углеводного обмена, существуют расчетные данные о ее экономической целесообразности, однако результаты исследований по эффективности противоречивы. Следует особо подчеркнуть, что отсутствие других апробированных и эффективных методов лечения данной категории пациентов очень высокого риска, низкая вероятность появления в ближайшее время на рынке новых классов эффективных антигипертензивных препаратов, трудность в достижении и поддержании оптимального контроля гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа, увеличивающаяся распространенность поражения почек при АГ и связанная с этим неэффективность медикаментозной терапии, а также большое количество сообщений об успешных результатах клинического применения процедуры свидетельствуют в пользу необходимости продолжения исследований в данной области. В мире запланировано несколько крупных исследований, однако ни в одно из них не вошли центры в Российской Федерации, хотя уже получены данные о различиях в эффективности в разных популяциях. В настоящее время необходимо сосредоточиться на выявлении предикторов эффективности и выбора целевой подгруппы пациентов, в которой результаты РД будут наиболее успешными.

Опыт применения данной технологии в Европейских странах показывает, что вложения в проведение процедуры окупаются уже в течение первых трех лет. При этом смертность пролеченных таким способом пациентов может снизиться за 10 лет на 50%, затраты на реабилитацию от предотвращения осложнений позволят экономить 20% стоимости лечения.

6. Новизна метода и/или отличие его от известных аналогичных методов:

Хирургическая неселективная симпатэктомия доказала свою эффективность в плане существенного снижения АД еще в начале XX века и радиочастотная абляция почечных симпатических нервов является ее интерпретацией в современном варианте, характеризующейся малой травматичностью и доказанной безопасностью.

Процедура РД имеет четкое патофизиологическое обоснование с учетом роли повышенной активности симпатической нервной системы в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе АГ, а также метаболических нарушений. В доклинических исследованиях радиочастотная абляция симпатических почечных нервов сопровождалась снижением уровня норадреналина в почечной ткани, сравнимым с таковым при хирургической денервации. Данные факты подтверждались и в клинических условиях, в частности, при микронейрографии симпатических нервов и при оценке спилловера норадреналина.

Программа клинических исследований доказала безопасность процедуры, однако результаты в отношении ее антигипертензивной эффективности оказались противоречивыми. Первые рандомизированные исследования показали хорошую антигипертензивную эффективность процедуры с сохранением эффекта в течение 3 лет наблюдения за пациентами. Однако проводившееся в США рандомизированное, двойное-слепое исследование с «sham» процедурой не смогло достичь первичной конечной точки по эффективности. Выявлены многочисленные факторы, связанные как с особенностями популяции, так и с другими показателями, которые не позволили доказать эффективность процедуры в данном исследовании. Однако с учетом доказанного патофизиологического обоснования и множества сообщений об успешных результатах клинического применения, позиция мировых экспертов, отраженная в официальных рекомендациях кардиологических сообществ, сводится к необходимости продолжения исследований в данной области. Более того, в нескольких работах получены достаточно убедительные данные о положительном влиянии процедуры на показатели углеводного обмена (уровни глюкозы, гликозилированного гемоглобина, С-пептида). Известно, что достижение целевого уровня артериального давления является особо трудной задачей у больных сахарным диабетом, особенно в стадии суб- или декомпенсации. В связи с этим, двух-таргетная процедура, способствующая как нормализации углеводного обмена, так и обладающая антигипертензивным эффектом, представляется крайне перспективной, особенно с учетом

тесной связи между инсулинорезистентностью и повышенной активностью симпатической нервной системы. Еще одной когортой больных, у которых поиск новых методов контроля уровня артериального давления представляется крайне актуальным, являются пациенты с хронической болезнью почек. В большинстве исследований было показано, что процедура не влияет на функцию почек, однако только в единичных исследованиях оценивалась долгосрочная динамика в подгруппах с различной степенью поражения почек и других органов-мишеней, что позволяет оценить эффективность процедуры в зависимости от выраженности нарушений почечной функции. Так как безопасность пока доказана для пациентов со СКФ не менее 45 мл/мин, то необходимо определить предикторы эффективности в данной подгруппе пациентов с последующим решением о необходимости отдельного исследования у больных с более тяжелой хронической болезнью почек.

Разрабатываются новые методы симпатической денервации почечных артерий, например, с использованием ультразвука или нейротоксичных веществ, но все они находятся на ранних стадиях доклинической или клинической апробации, в то время как наиболее актуальным на сегодня является вопрос не метода денервации, а критериев отбора пациентов для процедуры и предикторов ее эффективности. Для этих целей более приемлемым является метод с понятным техническим оснащением и выполнением. Другие методы воздействия на симпатическую нервную систему – например, стимуляция каротидных барорецепторов, требуют существенной технической доработки для широкого внедрения в клинику, сопряжен с более высоким риском развития осложнений. Все остальные нефармакологические подходы к лечению пока носят экспериментальный характер (например, создание артерио-венозных фистул) и требуют отработки методологии на доклиническом этапе. В настоящее время решение вопросов по критериям отбора на процедуру ренальной денервации с использованием радиочастотной абляции будет способствовать скорейшему внедрению процедуры в рутинную клиническую практику для лечения больных с очень высоким сердечно-сосудистым риском.

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

К настоящему времени в мире проведено несколько тысяч подобного рода операций, и по опубликованным данным подобное вмешательство является безопасным. Минимальное (на уровне сотых долей процента) количество осложнений связано с формированием гематомы в месте прокола бедренной артерии или техническими проблемами при прохождении катетера почечных артерий (диссекция интимы). Риск осложнений, связанных с рентгенэндоваскулярным вмешательством, не выходит за пределы стандартного.

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. Ott C, Schmid A, Toennes SW, Ditting T, Veelken R, Uder M, Schmieder RE Central pulse pressure predicts BP reduction after renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension / EuroIntervention. - 2015; 11(1):110-6. doi: 10.4244/EIJV1111A19, ИФ- 12

2. Whitbourn R1, Harding SA, Walton A Symplicity multi-electrode radiofrequency renal denervation system feasibility study / EuroIntervention. - 2015;11(1):104-9. doi: 10.4244/EIJV1111A18, ИФ – 9,1

3. Ott C, Mahfoud F, Schmid A, Toennes SW, Ewen S, Ditting T, Veelken R, Ukena C, Uder M, Böhm M, Schmieder RE. Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension / J Hypertens. - 2015;33(6):1261-6. doi: 10.1097/HJH.0000000000000556, ИФ – 4,8

4. Kario K, Ogawa H, Okumura K, Okura T, Saito S, Ueno T, Haskin R, Negoita M, Shimada K; SYMPPLICITY HTN-Japan Investigators SYMPPLICITY HTN-Japan - First Randomized Controlled Trial of Catheter-Based Renal Denervation in Asian Patients / Circ J. - 2015;79(6):1222-9. doi: 10.1253/circj.CJ-15-0150. ИФ – 6,2

5. Bakris GL, Townsend RR, Flack JM, Brar S, Cohen SA, D'Agostino R, Kandzari DE, Katzen BT, Leon MB, Mauri L, Negoita M, O'Neill WW, Oparil S, Rocha-Singh K, Bhatt DL; SYMPLICITY HTN-3 Investigators 12-month blood pressure results of catheter-based renal artery denervation for resistant hypertension: the SYMPLICITY HTN-3 trial / J Am Coll Cardiol. - 2015 Apr 7;65(13):1314-21. doi: 10.1016/j.jacc.2015.01.037, ИФ - 11,1

6. Briasoulis A, Bakris G Renal Denervation After SYMPLICITY HTN-3: Where Do We Go? / Can J Cardiol. - 2015 May;31(5):642-648. doi: 10.1016/j.cjca.2014.12.004. ИФ 2,2

7. Desch S, Okon T, Heinemann D, Kulle K, Röhnert K, Sonnabend M, Petzold M, Müller U, Schuler G, Eitel I, Thiele H, Lurz P Randomized sham-controlled trial of renal sympathetic denervation in mild resistant hypertension / Hypertension. 2015 Jun;65(6):1202-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05283, ИФ - 7,1

8. Fadl Elmula FE, Larstorp AC, Kjeldsen SE, Persu A, Jin Y, Staessen JA Renal sympathetic denervation after Symplicity HTN-3 and therapeutic drug monitoring in severe hypertension / Front Physiol. - 2015;6:9. doi: 10.3389/fphys.2015.00009. ИФ - 2,2

9. Azpiri-López JR, Assad-Morell JL, Ponce de León-Martínez E, Monreal-Puente R, Dávila-Bortoni A, Vázquez-Díaz LA, Treviño-Frutos RJ, Barrera-Oranday F, Del Angel-Soto JG, Martínez JG, Arellano-Torres M. [Position paper on the results of Symplicity HTN-3 trial. Grupo de estudio de la hipertensión arterial resistente.] / Arch Cardiol Mex. - 2015. pii: S1405-9940(14)00190-6. doi: 10.1016/j.acmx.2014.11.007, ИФ - 1,8

10. Böhm M, Mahfoud F, Ukena C, Hoppe UC, Narkiewicz K, Negoita M, Ruilope L, Schlaich MP, Schmieder RE, Whitbourn R, Williams B, Zeymer U, Zirlik A, Mancina G; GSR Investigators. First report of the Global SYMPLICITY Registry on the effect of renal artery denervation in patients with uncontrolled hypertension / Hypertension. 2015 Apr;65(4):766-74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05010, ИФ - 7,1.

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода. Исследование будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, принципами надлежащей клинической практики (GCP) и нормативными требованиями.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Целью клинической апробации является оценка клинической и медико-социальной эффективности лечения резистентной артериальной гипертензии, в том числе в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и/или хронической болезнью почек, с использованием двухсторонней радиочастотной абляции симпатических почечных нервов.

Основными **задачами** клинической апробации являются:

1. Определить дифференцированные показания для проведения процедуры РД при резистентности к антигипертензивной терапии у пациентов с АГ.
2. Оценить результаты проведения радиочастотной абляции почечных симпатических нервов у больных РАГ, в том числе сочетающейся с сахарным диабетом 2 типа и/или хронической болезнью почек, и выявить предикторы эффективности и безопасности процедуры.
3. Осуществить длительное диспансерное наблюдение пациентов (в течение 5 лет) прошедших процедуру ренальной денервации или получавших стандартную терапию, с оценкой влияния процедуры на характер течения заболевания и прогноз.

IV. Дизайн клинической апробации

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

Метод доказал свою эффективность в экспериментальных исследованиях на крупных животных с гистологической оценкой устранения симпатических влияний на почечные сосуды. Проведено три этапа клинических исследований, при которых чётко показана эффективность в раннем и отдалённом периоде, а также безопасность метода, сравнимая с

процедурой операции плацебо [3-9].

12. Описание дизайна клинической апробации

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

Основной исследуемый параметр («первичная конечная точка»): степень (величина) снижения систолического и диастолического артериального давления после РД.

Дополнительные исследуемые параметры («вторичные конечные точки»): возникновение сердечно-сосудистых событий (гипотонических кризов, впервые возникшей стенокардии, инфарктов миокарда, инсультов, сердечной недостаточности, аритмии, прогрессирования ХБП), потребовавших госпитализации и/или изменения лечения.

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

Планируется обследовать 200 пациентов с подозрением на резистентность к антигипертензивной терапии. После исключения всех причин неконтролируемого уровня артериального давления и оптимизации антигипертензивной, гипогликемизирующей терапии ожидается, что 50 больных будут отобраны в соответствии с критериями включения/не включения на процедуру ренальной денервации. Все пациенты будут обследованы исходно, а затем в соответствии с графиком (Рисунок 1 и Таблица 1) каждые полгода в течение первых двух лет и далее раз в год, дополнительно для оценки эффективности и безопасности пациентам в группе РД запланированы визиты через 1 и 3 месяца после процедуры. Общая продолжительность наблюдения составит не менее 5 лет, промежуточная оценка эффективности запланирована на каждой временной точке, начиная с 6 месяцев после процедуры. В течение 5 лет наблюдения будут регистрироваться все случаи госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, инфаркты, впервые возникшей стенокардии, сердечной недостаточности, аритмии, прогрессирования ХБП.



Рисунок 1. Дизайн клинической апробации метода

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению:

Процедура радиочастотной абляции симпатических почечных нервов будет проводиться в соответствии с рекомендациями производителя системы:

- Доступ осуществляется стандартно по методике Сельдингера через бедренную артерию (6F)
- Длительность процедуры в среднем составляет 35-45 минут
- Предварительно проводится стандартная антикоагулянтная, дезагрегантная терапия (подобно любому эндоваскулярному вмешательству)
- В связи с болезненностью процедуру сопровождает седация, анальгезия
- Максимальная мощность воздействия составляет 8 Вт (для сравнения – при радиочастотной абляции аритмогенных зон 30-55 Вт)
- Температура в месте абляции составляет 40-75° С, автоматически контролируется и поддерживается специальным датчиком
- Производится симпатическая денервация обеих почек
- В каждой почечной артерии производится до 8 точек воздействия
- Каждое радиочастотное воздействие длится обычно 120 секунд

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

Обследование пациента на амбулаторном этапе до направления на ренальную денервацию соответствует стандартному для исключения других причин, которые могут лежать в основе неэффективности медикаментозной терапии, подтверждения истинной резистентности. Срок госпитализации для проведения процедуры РД составляет в среднем 5 дней (госпитализация накануне процедуры, 1 день на процедуру и наблюдение в ОИТР в течение последующих 12-24 часов, 3 дня в стационаре с коррекцией антигипертензивной терапии). Дальнейшие визиты в группе РД осуществляются амбулаторно через 1,3,6,12 месяцев после процедуры.

Планируемый график последующих визитов с перечнем обследований представлен в Таблице 1.

Срок наблюдения за каждым пациентом после ренальной денервации составит 1 год, так как исходя из опыта исследований медикаментозной терапии, именно такая продолжительность исследования позволяет оценить влияние на жесткие конечные точки, исходы, что необходимо для подтверждения целесообразности внедрения метода на уровне здравоохранения.

Таблица 1. Расписание визитов и обследований в рамках клинической апробации метода.

Визиты	Суточная моча, сыворотка и плазма крови	Цельная кровь	ЭХО-кардиография, оценка эндотелиальной функции	МСКТ с контрастированием	EQ-50, MMSE, HADS	СРПВ, ЦАД	Дуплексное сканирование почечных артерий	Объективный осмотр и СМАД	Комплексная оценка вегетативной функции	Сбор информации по конечным точкам (инсульт, инфаркт, впервые возникшие ХСН, стенокардия, аритмия, прогрессирование ХБП)
Визит 1 (0 месяцев) госпитализация + процедура РД	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Визит 2 1 мес. ± 7 дней	+				+	+		+		
Визит 3 (3 мес. ± 7 дней)	+				+	+	+	+		
Визит 4 6 мес. ± 14 дней)	+		+		+	+		+	+	+
Визит 5 (12 мес. ± 14 дней)	+		+	+	+	+		+	+	+

Примечание: СМАД, суточное мониторирование артериального давления; СРВП, скорость распространения пульсовой волны; ЦАД, центральное аортальное давление; ЭХО, эхокардиография; МСКТ, мультиспиральная компьютерная томография в сосудистом режиме, РД - ренальная денервация; ХБП, хроническая болезнь почек; ХСН, хроническая сердечная недостаточность.

Жирным шрифтом и курсивом выделены визиты как для группы РД, так и для группы стандартной терапии.

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

У всех пациентов будут оцениваться:

Данные физикального осмотра:

- Антропометрические данные (вес, рост, окружность талии, бедер и шеи)
- «Офисный» уровень артериального давления: АД измеряется после 5-минутного отдыха автоматическим тонометром на левом плече три раза с интервалом 1 минута, с расчетом среднего арифметического значения

Данные лабораторных обследований:

- Определение концентрации альдостерона и ренина, инсулина, глюкозы, гликозилированного гемоглобина (только у больных сахарным диабетом), стандартных биохимических параметров и липидного спектра - для оценки динамики показателей углеводного и липидного обмена, состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
- Оценка суточной экскреции с мочой белка (альбуминурия), метанефринов, расчет скорости клубочковой фильтрации (MDRD, СКД-ЕРІ, Кокрофт-Голт) – для оценки влияния на функцию почек и активность симпатической нервной системы

Данные инструментальных обследований (оценка динамики поражения органов-мишеней и безопасности процедуры):

- Электрокардиография
- Эхокардиография (определение индекса массы миокарда, диастолической функции)
- Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и расчет центрального давления в аорте (ЦАД), лодыжечно-плечевого индекса
- Оценка эндотелиальной функции
- Суточное мониторирование артериального давления (СМАД)
- Дуплексное сканирование почечных артерий с измерением показателей внутрипочечного кровотока
- Мультиспиральная компьютерная томография в сосудистом режиме
- Оценка качества жизни (MMSE, EQ-50, госпитальная шкала тревоги и депрессии)
- Тест с пассивным ортостазом.

V. Отбор и исключение пациентов, участвующих в клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

- Систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст.
- Ежедневный регулярный прием 3 и более антигипертензивных препаратов, один из которых диуретик в адекватных дозах
- Возраст старше 18 лет
- Подписанное добровольное информированное согласие

14. Критерии не включения пациентов.

- Вторичная артериальная гипертензия
- Верифицированные стенозы почечных артерий
- Выраженное нарушение функции почек (исходное снижение расчетной СКФ менее 45 мл/мин)
- Другие заболевания сердца (стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, клапанные пороки и т.д.)

- Тяжелые сопутствующие заболевания (патология печени, онкологические, психические заболевания и т.д.)
- Для женщин детородного возраста текущая или планируемая беременность, неадекватная контрацепция на протяжении 6 месяцев
- Наличие постоянного электрокардиостимулятора
- Сахарный диабет I типа и другие эндокринные патологии в стадии декомпенсации
- Любые состояния, которые, по мнению исследователя, могут затруднить оценку изучаемых параметров

Дополнительные критерии не включения для проведения процедуры ренальной денервации, подтверждающие отсутствие технической возможности выполнения процедуры:

- Анатомические особенности почечных сосудов: диаметр почечных артерий менее 4 мм, при удвоении почечной артерии решение принимается индивидуально
- Предшествующее стентирование почечной артерии по поводу реноваскулярной артериальной гипертензии

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода):

Исследователь может вывести пациента из исследования по любой из следующих причин:

1. пациент больше не соответствует критериям включения;
2. в интересах пациента выйти из исследования;
3. пациент хочет выйти из исследования;
4. у пациента обнаружено сопутствующее заболевание или состояние, препятствующее дальнейшему безопасному участию в протоколе;
5. пациент не следует указаниям исследователя; возникла ситуация, которая, по мнению исследователя, может угрожать целостности исследования.

Перед включением в исследование пациенту будет сообщено о том, что он имеет право выйти из исследования в любое время и по любой причине и что такое его решение никак не повлияет на его последующее лечение у его врача и в медицинском учреждении.

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

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид помощи — медицинская помощь в рамках клинической апробации; условия — стационарно и амбулаторно, форма — плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

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

Койко-дни: 5. Нахождение в отделении реанимации: 1 сутки.

Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния, лечения заболевания, состояния и контроля за лечением		
код	Наименование	Среднее количество
Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста		
V01.015.001	Осмотр врача-кардиолога первичный	1
V01.015.002	Осмотр врача-кардиолога повторный	4

B01.015.006	Ежедневный осмотр врачом-кардиологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	5
-------------	---	---

Лабораторные методы исследования		
	Биохимический показатель крови: типирование липидов	2
	Определение уровня креатинина крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации	4
	Определение суточной экскреции альбуминов с мочой	3
	Определение прямого ренина крови	2
	Определение концентрации альдостерона крови	2
	Определение концентрации кортизола крови	2
	Проведение реакции Вассермана (RW)	1
	Определение гликолизированного гемоглобина крови	2
	Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	1
	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
	Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
	Анализ мочи общий	4
	Исследование уровня глюкозы в крови	4
	Исследование уровня гликолизированного гемоглобина в крови	2
	Исследование уровня аланин-трансаминазы в крови	4
	Исследование уровня аспартат-трансаминазы в крови	4
	Общий (клинический) анализ крови развернутый	4
	Исследование уровня калия в крови	4
	Исследование уровня натрия в крови	4
	Исследование мочевой кислоты крови	2
	Исследование уровня общего билирубина в крови	2
	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови	1

Инструментальные методы исследования		
A05.10.006	Регистрация ЭКГ покоя	4
A06.12.001.002	МСКТ почечных артерий	2
A12.12.004	Суточное мониторирование артериального давления	3

A02.12.002	Определение центрального давления в аорте методом аппаланционной тонометрии	5
	Определение скорости распространения пульсовой волны	5
	Оценка эндотелиальной функции	3
A02.30.005	Тест с пассивным ортостазом	2
A04.10.002	Трансторакальная эхокардиография	2
A04.12.001.002	Дуплексное сканирование артерий почек	2

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

	Катетерная денервация почечных артерий	1
B01.003.004	Анестезиологическое пособие	1

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

Фармако- терапевтическая группа	МНН	ед. изм	УЧП	ОДД	ЭКД
Рентгеноконтрастное вещество	Йоверсол	мл	1	100	100
Антагонисты витамина К	Варфарин	мг	0,5	7,5	75
Группа гепарина	Гепарин натрия	МЕ	1	10000	10000
	Эноксапарин натрия	мг	0,5	60	600
Растворы электролитов	Натрия хлорид	мл	1	1000	1000
Гликозиды наперстянки	Дигоксин	мг	0,25	0,35	0,945
Антиаритмические препараты, класс III	Амиодарон	мг	0,4	400	4000
Адренергические и дофаминергические средства	Добутамин	мг	0,26	250	250
	Допамин	мг	0,26	200	200
Тиазиды	Гидрохлоротиазид	мг	0,3	25	250
Сульфонамиды	Торасемид	мг	0,5	20	200
Антагонисты альдостерона	Спиронолактон	мг	0,9	100	1000
	Эплеренон	мг	0,3	50	500
Селективные бета-адреноблокаторы	Бисопролол	мг	0,4	5	50
	Метопролол	мг	0,4	100	1000
Альфа- и бета-адреноблокаторы	Карведилол	мг	0,2	37,5	375
Ингибиторы АПФ	Периндоприл	мг	0,9	5	50
	Эналаприл	мг	0,3	10	100
Антагонисты ангиотензина II	Лозартан	мг	0,4	50	500

Салициловая кислота и ее производные	Ацетилсалициловая кислота	мг	1	100	1000
--------------------------------------	---------------------------	----	---	-----	------

наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;

Наименование вида лечебного питания	Усредненный показатель частоты предоставления	Количество
Основной вариант стандартной диеты	0,5	10
Вариант диеты с повышенным количеством белка (высокобелковая диета (т))	0,5	10

перечень используемых биологических материалов — не применимо.

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

Наименование вида медицинского изделия	УЧП	Среднее количество
Катетер многополюсный для радиочастотной денервации почечных артерий	1	1
Интродьюсер направляющий	1	1
Катетер диагностический для ангиографии	1	1
Проводник внутрисосудистый	1	1
Индефлятор с манометром	1	1
Датчик пальцевой	1	4

<*> Примечания:

МНН* - международное непатентованное название медикамента

УЧП** - усредненная частота предоставления

ОДД*** - ориентировочная дневная доза

ЭКД**** - эквивалентная курсовая доза

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

Степень снижения «офисного» и амбулаторного (СМАД) уровня артериального давления по сравнению с данными до процедуры.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

- Изменение выраженности субклинического поражения органов-мишеней (почки – уровень креатинина, рСКФ, доплерография почечных артерий, оценка степени интерстициального фиброза, альбуминурия; сердце – параметры ЭХО-кардиографии; сосуды – скорость распространения пульсовой волны, эндотелиальная функция) по сравнению с данными до процедуры (через 6, 12, месяцев).

- Изменение показателей углеводного обмена в подгруппах сахарного диабета и без нарушений углеводного обмена двух исследуемых групп в течение года наблюдения.

- Количество случаев достижения жестких конечных точек (инсультов, инфарктов, впервые возникшей стенокардии, сердечной недостаточности, аритмии, прогрессирования ХБП) в течение года наблюдения.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Нет.

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

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Анализ эффективности будет проводиться через 6 и 12 месяцев после денервации почечных артерий.

VIII. Статистика

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

Переменные будут выражаться как среднее \pm стандартное отклонение и сравниваться с помощью Т-теста, если их распределение существенно не отклоняется от нормального распределения (будет проводиться проверка с помощью теста Колмогорова-Смирнова). Если будет обнаружено значительное отклонение от нормального распределения, непрерывные переменные будут выражаться как медиана с указанием межквартильных интервалов и сравниваться с помощью непараметрических критериев (тесты Манна-Уитни и точный критерий Фишера). Категориальные переменные будут выражаться в процентах и абсолютных значениях. Средневзвешенные проценты будут предоставлять средние значения параметров, представляемых в процентах. Двустороннее $p < 0,05$ будет обозначать статистически достоверное различие (доверительный интервал 0,95).

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

Планируется включение 50 пациентов в течение 2-х лет. В 2018 году планируется провести денервацию у 25 пациентов, в 2019 году у 25 пациентов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

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

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

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента 600 600,00 рублей.

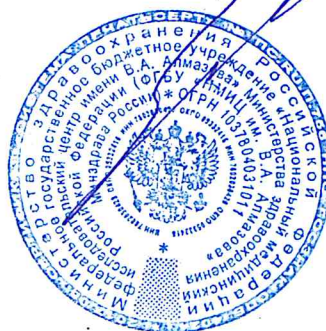
Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	71 900,00
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	443 100,00

3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	0,00
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, транспорт, связь, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	85 600,00
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	36 400,00
ИТОГО:	600 600,00

В протокол будет включено 50 пациентов.
 2018г. – 25 пациентов, стоимость 15 015 000 руб.
 2019г. - 25 пациентов, стоимость 15 015 000 руб.
 Общая стоимость протокола за 2018-2019 гг. 30 030 000 руб.

Генеральный директор Центра,
 академик РАН

“27” февраля 2018г.



Е.В. Шляхто