

2019-30-19

**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 имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15
3.	Контактные телефоны и адреса организации	тел. (383) 347 60 58, факс (383) 332 24 37 Гордейко Екатерина Павловна +7-913-932-93-64 Артеменко Сергей Николаевич +7-923-114-81-22 Стрельников Артем Григорьевич
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Оказание госпитальной и амбулаторной медицинской помощи при тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе с использованием препарата валсартан + сакубитрил и оценкой эффективности проводимого лечения на основании динамики сердечно-легочной микроциркуляции и структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы.
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	80 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 27 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 29 л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Директор Центра



(подпись)

Караськов А.М.

2019

## Протокол клинической апробации

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**I. Паспортная часть**

**1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод):** Оказание госпитальной и амбулаторной медицинской помощи при тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе с использованием препарата валсартан+сакубитрил и оценкой эффективности проводимого лечения на основании динамики сердечно-легочной микроциркуляции и структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы.

**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 здравоохранения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15)

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

Караськов Александр Михайлович - директор ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Чернявский Александр Михайлович - руководитель центра хирургии аорты, коронарных и периферических артерий ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

**II. Обоснование клинической апробации метода****4. Аннотация метода**

Недостаточность кровообращения, развивающаяся на определенном этапе течения большинства заболеваний сердца, является, как правило, прогрессирующим процессом, сопровождающимся не только значительным снижением качества жизни, но и высокой инвалидизацией и летальностью. Смертность больных в течение одного года с клинически выраженной

хронической сердечной недостаточностью (III–IV ФК по NYHA) достигает 29%. Для пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью характерны частые госпитализации в стационар ввиду ухудшения течения хронической сердечной недостаточности (ХСН). Большая частота госпитализаций у таких пациентов, с одной стороны, ведет к еще большему снижению качества жизни, увеличению риска летального исхода, с другой стороны, к значительному увеличению расходов системы здравоохранения при лечении данной группы больных. В настоящее время доказанной эффективностью при лечении хронической сердечной недостаточности являются  $\beta$ -блокаторы, ингибиторы АПФ и антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Проблема медикаментозной терапии у пациентов с тяжелой хронической сердечной недостаточностью состоит в том, что даже назначение ее в полном объеме, зачастую не приводит к клиническому улучшению из-за развития медикаментозной рефрактерности, которая в свою очередь сопровождается развитием эпизодов декомпенсации с необходимостью применения внутривенных диуретиков, инотропных препаратов.

В последние годы продолжается разработка новых подходов в лечении и оценки эффективности терапии ХСН. Особенно это актуально, при внедрении в терапевтический алгоритм такого класса препаратов как ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АРНИ). Класс АРНИ в настоящее время представлен препаратом валсартан+сакубитрил. В настоящее время представлены убедительные данные о снижении риска смерти вследствие сердечно - сосудистых причин и госпитализаций по причине СН при лечении препаратом валсартан+сакубитрил. В клиническом исследовании PARADIGM-NF препарат показал снижение относительного риска по комбинированной первичной конечной точке (сердечно-сосудистая смертность и первая госпитализация по поводу СН) – на 20% (ОШ 0.80; 95% ДИ 0.73 - 0.87;  $p < 0.001$ ); сердечно-сосудистой смертности на 20% (ОШ 0.80; 95% ДИ 0.73-0.87;  $p < 0,001$ ); первой госпитализации по причине СН (ОШ 0.79; 95% ДИ 0.71-0.89); а также общей смертности - на 16% (0.84; 95% ДИ 0.76 - 0.93;  $p < 0.001$ ).

Кроме того, на фоне приема данного препарата отмечалось улучшение качества жизни пациентов с ХСН.

Вместе с тем, отсутствуют данные, касающиеся влияния препарата сакубитрил+валсартан на состояние микроциркуляции (МЦ) и перфузию миокарда в группе больных, у которых ХСН развилась на фоне прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС).

На настоящий момент есть основания считать, что наиболее перспективным для оценки перфузии сердца и гемодинамики малого круга кровообращения (МКК) у больных с ХСН могут явиться неинвазивные и высоко информативные радионуклидные методы исследования. Данные исследования не имеют противопоказаний, не требуют специальной подготовки больного, могут выполняться в стационарных и амбулаторных условиях. Радионуклидная ангиопульмонография (РАГ) является уникальной методикой оценки состояния малого круга кровообращения и динамики сократимости правых отделов сердца у больных с недостаточностью кровообращения различного генеза. Показатели перфузионной сцинтиграфии миокарда позволяют не только оценить локализацию дефекта перфузии и сопоставить его с бассейном кровоснабжения конкретной коронарной артерии, но также предоставляют информацию о распространённости дефекта, динамике показателей на фоне терапии и выполнении функциональных проб, тем самым дают оценку коронарному резерву и метаболизму миокарда.

Полученные данные о влиянии терапии препаратом валсартан+сакубитрил помогут выработать обоснованные подходы к более эффективному ведению больных с тяжелой хронической недостаточностью.

**5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.** Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на сегодняшний день остается значимой проблемой для системы здравоохранения, характеризующейся неблагоприятным прогнозом (высокой смертностью, частыми госпитализациями и низким качеством жизни). Во всем мире наблюдается рост общей распространенности ХСН, кроме того, по мере старения популяции будет увеличиваться и ежегодное глобальное экономическое бремя сердечной недостаточности (несколько сотен миллиардов долларов в 2012 году) [1].

Распространенность ХСН в различных регионах Российской Федерации (РФ) варьирует в пределах 7–10% [2-5]. Доля пациентов с ХСН I–IV ФК увеличилась с 4,9% (1998 год) до 8,8% (2014 год) в репрезентативной выборке европейской части РФ. Отмечается увеличение доли пациентов с тяжелой (III–IV ФК NYHA) ХСН: с 1,2% до 4,1%. Количество пациентов с любым ФК ХСН за 16 лет увеличилось в 2 раза (с 7,18 млн. до 14,92 млн.), а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК – в 3,4 раза (с 1,76 млн. до 6,0 млн. человек) [6].

Распространенность в репрезентативной выборке РФ сердечной недостаточности I ФК составляет 23%, II ФК – 47%, III ФК – 25% и IV ФК – 5%.

У пациентов с ХСН наблюдается достоверное увеличение среднего возраста с  $64,0 \pm 11,9$  лет (1998 год) до  $69,9 \pm 12,2$  лет (2014 год). Более 65% пациентов с ХСН находятся в возрастных группах старше 60 лет [6].

Недостаточность кровообращения, развивающаяся на определенном этапе течения большинства заболеваний сердца, является, как правило, прогрессирующим процессом, сопровождающимся не только значительным снижением качества жизни, но и высокой инвалидизацией и летальностью. Смертность больных в течение одного года с клинически выраженной ХСН (III–IV ФК NYHA) достигает 29% [7].

Качество жизни пациентов с тяжелой хронической недостаточностью низкое, для таких больных характерна высокая частота госпитализаций по поводу ухудшения течения ХСН, высока вероятность развития внезапной сердечной смерти. Большая частота госпитализаций у таких пациентов, с одной стороны, ведет к еще большему снижению качества жизни, увеличению риска летального исхода, с другой стороны, к значительному увеличению расходов системы здравоохранения. В связи с появлением нового класса препаратов для лечения хронической сердечной недостаточности - ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторы (АПНИ) стало возможным проводить более эффективное лечение больных с ХСН. Класс АПНИ в настоящее время класс представлен препаратом валсартан+сакубитрил [8].

Исследование PARADIGM-HF, в котором изучались эффективность и безопасность валсартан+сакубитрил по сравнению с ингибитором АПФ у 8442 пациентов с сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса ЛЖ продемонстрировало значимое превосходство изучаемого препарата по снижению относительного риска сердечно-сосудистой и общей смерти, госпитализации по причине СН [9]. Кроме того, валсартан+сакубитрил показал снижение относительного риска ВСС у пациентов с ХСН и риска смерти по причине прогрессирования СН [10].

Радионуклидная ангиопульмонография является современной уникальной методикой оценки состояния малого круга кровообращения и динамики сократимости правых отделов сердца у больных с сердечной недостаточностью. С помощью перфузионной сцинтиграфии можно получить информацию о распространённости дефекта, динамике показателей на фоне терапии и выполнении функциональных проб, и тем самым произвести точную оценку коронарного резерва [11].

Как правило, пациенты с выраженной хронической сердечной недостаточностью редко включаются в клинические исследования, на настоящий момент отсутствуют наблюдения по изучению препарата валсартан+сакубитрил у данной категории пациентов. Таким образом, изучение влияния препарата валсартан+сакубитрил на клиническое состояние, качество жизни, прогноза и параметры гемодинамики при тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС в анамнезе является актуальным и перспективным направлением современной кардиологии.

**6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов.** В настоящее время представлены убедительные данные о снижении риска смерти вследствие сердечно - сосудистых причин и госпитализаций по причине СН при использовании терапии валсартан+сакубитрил. Исследований, посвященных оценке эффективности использования препаратов класса АРНИ у больных с тяжелой ХСН с наличием ишемической болезни сердца не представлено. Вместе с тем, отсутствуют данные, касающиеся влияния препарата валсартан+сакубитрил на состояние микроциркуляции (МЦ) и перфузию миокарда при тяжелой хронической сердечной недостаточности у больных с ИБС в анамнезе. Кроме того, нет четких рекомендаций, касающихся современных подходов к лечению больных с коморбидной патологией, в том числе ИБС, сочетающейся с нарушением ритма сердца.

Учитывая неблагоприятный прогноз пациентов с выраженной сердечной недостаточностью, проведение данной работы является своевременной.

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

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

**8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах.**

1. Heidenreich P.A., Albert N.M., Allen L.A., Bluemke D.A. et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association/ Circ Heart Fail. 2013;6(3):606-19.

2. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф.Т., Фомин И.В. и др. Истинная распространенность ХСН в Европейской части Российской Федерации

(исследование ЭПОХА, госпитальный этап)/ Журнал Сердечная Недостаточность. 2011;12(2):63–68.

3. Сергеева Е. М., Малишевский М. В., Васина А. А., Мищенко Т. А., Кузьмина Ю. С., Раемгулов Р. А. Лечение хронической сердечной недостаточности в первичном звене муниципального здравоохранения в г.Тюмени/ Медицинская наука и образование Урала. 2015;16(4):32–4.

4. Смирнова Е.А. Изучение распространенности и этиологии хронической сердечной недостаточности в Рязанской области. Российский кардиологический журнал. 2010;(2):78– 83.

5. Бабанская Е.Б., Меньшикова Л.В., Дац Л.С. Эпидемиология хронической сердечной недостаточности в городе Иркутске/ Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012;(5–1):25–8.

6. Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;(8):7–13.

7. Даниелян М.О. Прогноз и лечение хронической сердечной недостаточности (данные 20-летнего наблюдения). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. Danielyan MO. Prognoz i lechenie khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti (dannye 20-letnego nablyudeniya). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. M., 2001.

8. Лечение болезней сердца / В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалава, С.В. Моисеев. - М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. - 600 с.

9. McMurray J.J., Packer M., Desai A.S., Gong J. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure/ N Engl J Med. 2014;371(11):993-1004.

10. Desai A.S., McMurray J.J., Packer M., Swedberg K. et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients/ Eur Heart J. 2015;36(30):1990-7.

11. Chernyavskiy A.M., Efendiev V.U., Sirota D.A., Alyapkina Ye.M., Yefanova O.S. Changes in quality of life of patients with severe coronary artery disease of left ventricle after myocardial revascularization. Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya = Circulation Pathology and Cardiac Surgery. 2014; 18 (2): 22–26. [In Russ, English abstract] DOI: <http://dx.doi.org/10.21688/1681-3472-2014-2-22-26>.

#### **9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.**

Апробация метода будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации и нормативными требованиями Минздрава России, регламентирующими оказание медицинской помощи на территории Российской Федерации).

### **III. Цель и задачи клинической апробации**

#### **10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.**

**Цель:** Оценить влияние терапии Валсартан+Сакубитрил на клиническое течение заболевания, сердечно-легочную микроциркуляцию и структурно-функциональные показатели сердечно-сосудистой системы у больных ИБС, осложненной ХСН

**Метод аналог** – терапия хронической сердечной недостаточности с использованием препарата класса ингибиторов АПФ - эналаприла

#### **Задачи:**

1. Оценить влияние терапии валсартан+сакубитрил на клиническое состояние, качество жизни при хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца.
2. Оценить динамику изменения показателей сердечно-легочной микроциркуляции при хронической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС на фоне терапии валсартан+сакубитрил по данным радионуклидной сцинтиграфии.
3. Изучить возможности использования методов радионуклидной индикации для мониторинга результатов терапевтической коррекции нарушений перфузии, центральной и легочной гемодинамики при хронической сердечной недостаточности у пациентов ИБС.
4. Изучить влияние терапии валсартан+сакубитрил на параметры ремоделирования левого желудочка с помощью трансторакальной эхокардиографии (ЭХО-КГ) при хронической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС.
5. Оценить динамику N -терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) на фоне терапии валсартан+сакубитрил в сравнении с эналаприлом при хронической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС.
6. Оценить профиль безопасности терапии валсартан+сакубитрил при тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС в анамнезе (частота развития гипотонии, гиперкалемии, нарушения функции почек).

### **IV. Дизайн клинической апробации**

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

В основе работы лежит оценка влияния терапии валсартан+сакубитрилом в



сравнении эналаприлом на клиническое течение ХСН, качество жизни, параметры ремоделирования левого желудочка, изменения показателей сердечно-легочной микроциркуляции, а также нейрогуморальный статус при тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов с ИБС в анамнезе.

В настоящее время представлены убедительные данные о снижении относительного риска смерти вследствие сердечно-сосудистых причин и госпитализаций по причине СН при использовании терапии препаратом валсартан+сакубитрил. Исследований, посвященных оценке эффективности использования препаратов класса АРНИ у больных с тяжелой ХСН и наличием ишемической болезни сердца в анамнезе не представлено. Кроме того, в работе планируется оценить влияние препарата валсартан+сакубитрил на состояние микроциркуляции и перфузию миокарда по данным радионуклидной ангиопульмонографии.

Полученные данные о влиянии терапии валсартан+сакубитрил помогут выработать обоснованные подходы к более эффективному лечению больных с тяжелой хронической недостаточностью.

## **12. Описание дизайна клинической апробации:**

**12.1. Указание основных и дополнительных исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации.**

Основные оцениваемые параметры клинической апробации:

1. Случаи госпитализации по причине ухудшения хронической сердечной недостаточности, или случаи экстренного обращения за медицинской помощью, потребовавшие перевода на внутривенную форму диуретика, или увеличение дозы перорального диуретика, необходимость в проведении инотропной терапии.
2. Сердечно-сосудистая смертность

Дополнительные оцениваемые параметры клинической апробации: параметры ремоделирования левого желудочка по данным ЭХО-КГ, динамика изменения показателей сердечно-легочной микроциркуляции по данным радионуклидной ангиопульмонографии, динамика NT-pro BNP, динамика функционального класса ХСН, оценка качества жизни.

## **12.2. Описание дизайна клинической апробации**

Дизайн проспективное наблюдение

В исследование в течение 24 месяцев планируется включить 80 пациентов с ХСН и ИБС в анамнезе

Пациенты с тяжелой ХСН и ИБС в анамнезе, которым будет назначен валсартан+сакубитрил (80 больных) в добавление к стандартной терапии

хронической сердечной недостаточности, рекомендованной для лечения данной категории больных, за исключением препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II. Продолжительность периода наблюдения составит 6 месяцев. За время наблюдения планируется 3 контрольных визита (через 2 недели, 3 и 6 месяцев от начала терапии)

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

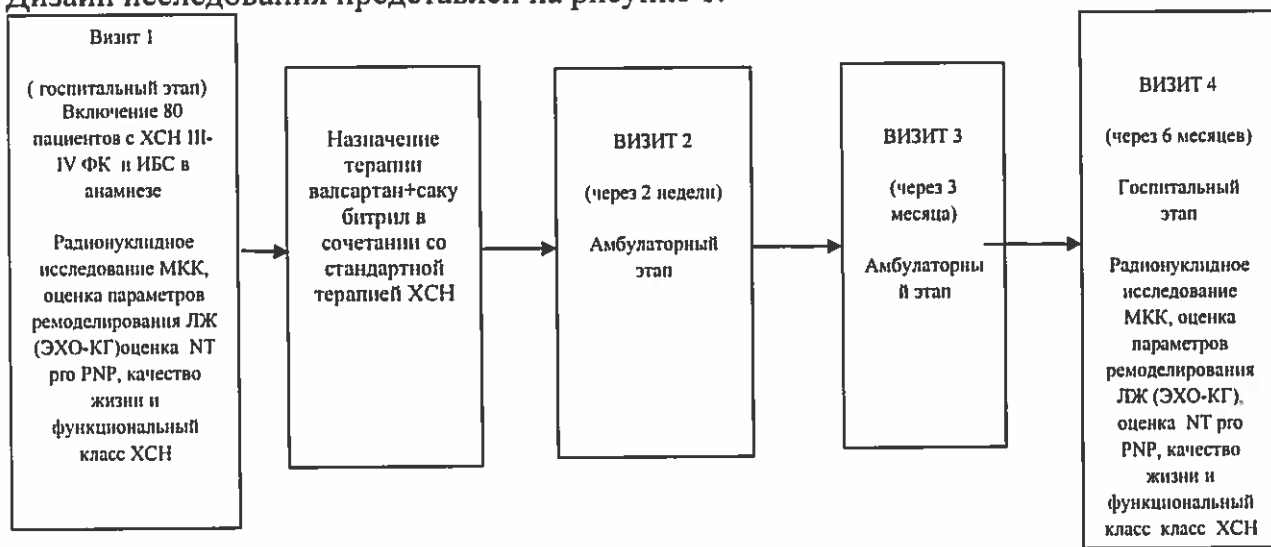


Рисунок 1. Дизайн исследования

### 12.3. Описание метода.

Клиническая апробация будет проводиться согласно следующей схеме:

**Визит 1 (включение):** Отборочный этап и включение пациентов, который будет проводиться в госпитальных условиях. Пациенты, подписавшие информированное согласие, будут оцениваться на соответствие критериям отбора (соответствие критериям включения и отсутствие критериев исключения) для участия в клинической апробации. Пациенты пройдут обследование, включающее сбор анамнестических данных, тест 6-ти минутной ходьбы, заполнение опросников по качеству жизни, общий и биохимический анализы крови и мочи, уровень NT-proBNP, рентгенографию органов грудной полости, ЭКГ, трансторакальное ЭХО-КГ, ХМ-ЭКГ, радионуклидное исследование МКК.

Больные будут получать валсартан+сакубитрил в начальной дозе 50 или 100 мг 2 раза в сутки (в зависимости от условий инициации - согласно инструкции по применению лекарственного препарата), с последующей титрацией дозы до целевой 200 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартной терапией ХСН, согласно клиническим рекомендациям по данной нозологии.

**Визит 2.** Контроль терапии будет проводиться через 2 недели от начала терапии в амбулаторных условиях. Помимо общего осмотра с оценкой клинического состояния больного, теста 6-ти минутной ходьбы, оценки качества жизни с использованием опросников, будет проведены общий и биохимический анализ крови и мочи, измерен NT-proBNP. Будут зарегистрированы нежелательные явления (если они разовьются на фоне лечения), проведена титрация дозы активного препарата и препарата сравнения.

**Визит 3.** Контроль терапии будет проводиться через 3 месяца от начала терапии в амбулаторных условиях. Будут зарегистрированы показатели жизненно важных функций, нежелательные явления (если они разовьются на фоне лечения), будет проведена коррекция проводимой терапии при необходимости, выполнен тест 6-ти минутной ходьбы, проведена оценка качества жизни с использованием опросников, взят общий и биохимический анализ крови и мочи, определен уровень NT-pro-BNP.

**Визит 4 (Контроль):** контроль будет проводиться через 6 месяцев после начала терапии в госпитальных условиях. Пациентам будет проведено комплексное обследование с оценкой клинического состояния больного, тест 6-минутной ходьбы, оценка качества жизни с использованием опросников, выполнены общий и биохимический анализ крови и мочи, уровень NT-proBNP, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, ЭХО-КГ, ХМ-ЭКГ, радионуклидное исследование МКК.

Частота визитов и проводимые диагностические манипуляции представлены в таблице 1.

Таблица 1. График проведения обследований

День/Название	Визит 1 (включение)	Визит 2 (2 недели)	Визит 3 (3 месяца)	Визит 4 (6 месяцев)
<b>Информированное согласие</b>	+	-	-	-
Анамнез/демографические данные	+	-	-	-
Оценка клинического состояния пациента	+	+	+	+
Оценка качества жизни с использованием опросников (KCCQ, PGIC, PGIS, EQ-5D-5L)	+	+	+	+
Тест 6-ти минутной ходьбы	+	+	+	+

Лабораторные тесты (общий и биохимический анализы крови и мочи)	+	+	+	+
NT-proBNP	+	+	+	+
Рентгенография ОГК	+	-	-	+
ЭКГ	+	-	-	+
Трансторакальное ЭХО- КГ	+	-	-	+
Суточное мониторирование ЭКГ с оценкой variability ритма	+	-	-	+
Радионуклидное исследование МКК: перфузионная сцинтиграфия легких	+	-	-	+

#### **12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации.**

Срок набора пациентов составит 24 месяца. В 2019-2020 годах планируется набор 80 больных, наблюдение в 2019-2021 году, контроль в 2019-2021 году.

Клиническая апробация включает в себя 3 условных этапа. Первый этап заключается в отборе и включении в исследование пациентов с тяжелой ХСН и ИБС в анамнезе на госпитальном этапе (длительность пребывания в стационаре 7-10 койко-дней). Второй этап – амбулаторный, на котором пациенты будут приглашаться на контрольные визиты – 2 недели и 3 месяца – для оценки клинического состояния. На 3 этапе через 6 месяцев с целью контроля больные будут госпитализированы для проведения инструментального обследования, включая проведение трансторакальной ЭХО-КГ, ХМ-ЭКГ радионуклидного исследования МКК. Длительность пребывания в стационаре 7-10 койко - дней.

Госпитальный период 2 раза по 10 дней

Амбулаторный период наблюдения – 6 месяцев

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

**12.5 Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т.е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 13.1 настоящего Протокола.**

Демографические данные (дата рождения, возраст, пол); сведения о сопутствующих и перенесенных заболеваниях; медикаментозной терапии; сведения по образу жизни, семейному анамнезу; основные показатели

состояния организма и физикальное обследование (масса тела, рост, артериальное давление, частота сердечных сокращений); результаты, полученные при проведении трансторакальной ЭХО-КГ, ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, суточного мониторирования ЭКГ; радионуклидного исследования МКК; результаты общего и биохимического анализов крови и мочи, определение NT-proBNP; результаты теста 6-ти минутной ходьбы; опросников по оценке качества жизни, данные о нежелательных явлениях (при их возникновении в ходе наблюдения); данные о госпитализации по причине декомпенсации ХСН; данные об изменении режима мочегонной терапии, использовании инотропных препаратов.

#### **V. Отбор и исключение пациентов, Участвующих в клинической апробации**

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

##### **13. Критерии включения в ходе исследования:**

1. Мужчины или женщины в возрасте 18 до 80 лет.
2. Предоставление письменного информированного согласия до начала любых процедур исследования.
3. Документированный диагноз симптоматической сердечной недостаточности (классов III-IV по NYHA) на момент включения, у больных с ИБС.
4. Фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) меньше 40 %, подтверждённая в ходе наиболее недавней ЭХО-КГ и/или МРТ сердца, в течение последних 12 месяцев до включения.

##### **14. Критерии невключения в исследование:**

1. Сердечная недостаточность, связанная с любым из следующих состояний: известная инфильтративная кардиомиопатия (например, амилоидоз, саркоидоз, лимфома, эндомиокардиальный фиброз), активный миокардит, констриктивный перикардит, тампонада сердца, известная генетическая гипертрофическая кардиомиопатия или обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная кардиомиопатия/ дисплазия правого желудочка, нескорректированная первичная болезнь клапанов сердца.
2. Первичная лёгочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболия лёгочной артерии, тяжёлые заболевания лёгких, в том числе ХОБЛ (то есть ситуации, когда требуется применение кислорода в домашних условиях,

хроническое использование небулайзера, хроническая терапия пероральными стероидами).

3. Перенесенный инфаркт миокарда менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование.
4. Необходимость в реваскуляризации миокарда
5. Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в предшествующие 3 месяца.
6. Выраженное ожирение (индекс массы тела ИМТ>35 кг/м<sup>2</sup>).
7. Ожидаемая продолжительность жизни менее 2 лет вследствие заболеваний, неотносящихся к сердечно-сосудистой системе, согласно клиническому суждению исследователя.
8. Активные злокачественные опухоли, требующие лечения
9. Острые или хронические заболевания печени с тяжёлым нарушением функции печени (например, асцит, варикозное расширение вен пищевода, коагулопатия).
10. Хроническая болезнь почек 4-5 стадии.
11. Наличие психических заболеваний, алкогольной или наркотической зависимости, эпилепсии или другой приводящей к низкой комплаентности патологии.
12. Любые воспалительные заболевания (острые или обострение хронических).

#### **15. Критерии исключения:**

1. Отсутствие возможности продолжить проведение всех мероприятий, запланированных в данном исследовании со стороны пациента.
  2. Возникновение выраженных побочных эффектов на фоне проводимой терапии, требующих безотлагательной коррекции по жизненным показаниям.
  3. Желание пациента добровольно прекратить участие в исследовании.
- Всем пациентам, не включенным/исключенным из исследования будет предложена медицинская помощь в полном объеме, согласно общепринятым стандартам лечения.

### **VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации**

#### **16. Вид, профиль и условия оказания медицинской помощи.**

Вид- специализированная медицинская помощь;

Форма- плановая- медицинская помощь

Условия- стационарно, амбулаторно.

### 17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Наименование медицинской услуги в номенклатуре МЗ	Усредненный показатель частоты предоставления	Усредненный показатель кратности применения
1. Медицинские мероприятия для диагностики заболевания, состояния		
1.1. Прием (осмотр, консультация) врача-специалиста		
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	1	1
1.2. Лабораторные методы исследования		
Исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови	1	1
Исследование уровня креатинина в крови	1	1
Исследование уровня натрия в крови Исследование уровня калия в крови Исследование уровня хлоридов в крови	1	1
2. Медицинские услуги для лечения заболевания, состояния и контроля за лечением		
2.1. Прием (осмотр, консультация) и наблюдение врача-специалиста		
Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	1	1
Прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный	1	1
Ежедневный осмотр врачом-кардиологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	1	3
2.2. Лабораторные методы исследования		
Общий (клинический) анализ крови развернутый	1	1
Общий (клинический) анализ мочи	1	1
Анализ крови биохимический общетерапевтический		
Исследование уровня общего билирубина в крови	1	1
Исследование уровня глюкозы в крови	1	1
Анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический	1	1
Исследование уровня мочевины в крови	1	1
Определение активности аспартатаминотрансферазы в крови	1	1
Определение активности аланинаминотрансферазы в крови	1	1
Исследование уровня креатинина в крови	1	1
Исследование уровня мочевой кислоты в крови	1	1
Исследование уровня натрия в крови Исследование уровня калия в крови Исследование уровня хлоридов в крови	1	1
Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови	1	1
Определение антител к бледной трепонеме (Трепонема pallidum) иммуноферментным методом (ИФА) в крови	1	1

Исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови	1	1
<b>2.3. Инструментальные методы исследования</b>		
Взятие крови из периферической вены	1	1
Прицельная рентгенография органов грудной клетки	1	1
Регистрация электрокардиограммы Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	1	1
Эхокардиография	1	1
Холтеровское мониторирование сердечного ритма	1	1
Суточное мониторирование артериального давления	1	1
Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий с цветным доплеровским картированием кровотока	1	1
Сцинтиграфия легких перфузионная	1	1

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

Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предоставления	Ед. измерения	Средняя дневная доза	Средняя курсовая доза	Способ введения	Продолжительность приема (дни)
Апиксабан (Arixaban)	1	МГ	10	100	перорально	10
Дабигатрана этексилат (Dabigatran etexilate)	1	МГ	150	1500	перорально	10
Эналаприл (Enalapril)	1	МГ	20	200	перорально	10
Варфарин (Warfarin)	1	МГ	5	50	перорально	10
Дигоксин (Digoxin)	1	МГ	0,25	2,5	перорально	10
Амиодарон (Amiodarone)	0,5	МГ	200	2000	перорально	10
Амиодарон (Amiodarone)	0,5	МГ	200	2000	перорально	10
Фуросемид (Furosemide)	1	МГ	40	400		10



					перорально	
Торасемид (Torasemide)	1	МГ	20	200	перорально	10
Спиронолактон (Spironolactone)	1	МГ	50	500	перорально	10
Бисопролол (Bisoprolol)	1	МГ	5	50	перорально	10
Карведилол (Carvedilol)	1	МГ	50	500	перорально	10
Валсартан+Сакубитрил	0,5	МГ	400	73200	перорально	183

## VII. Оценка эффективности

### 19. Перечень показателей эффективности:

1. Снижение частоты событий ухудшения хронической сердечной недостаточности (госпитализации или случаи экстренного обращения за медицинской помощью по поводу ХСН, потребовавшие увеличения дозы перорального диуретика, либо назначение внутривенных форм диуретика, необходимость в проведении инотропной терапии) на 15% по сравнению с группой контроля

2. Сердечно-сосудистая смертность

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности:

1. Параметры ремоделирования левого желудочка по данным ЭХО-КГ (ФВ ЛЖ, КДО ЛЖ, размеры предсердий)

2. Динамика изменения показателей сердечно-легочной микроциркуляции по данным радионуклидной ангиопульмонографии: артериальное модальное время (Там), венозное модальное время (Твм), сумарное легочное время (Тлегоч.)- сумарное прохождение радиоактивного болуса по сосудам легких

3. Динамика NT-pro BNP

4. Динамика функционального класса ХСН

5. Оценка качества жизни (KCCQ, EQ-5D-5L)

В рамках клинической апробации будет проведен анализ непосредственных результатов лечения.

Использование предложенных методов обследования и лечения позволит достичь снижения количества госпитализаций по причине СН, уменьшить количество экстренных обращений за медицинской помощью по причине СН, увеличить процент дожития до трансплантации сердца, улучшить качество жизни пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию сердца, повлиять на сердечно – сосудистую смерть.

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

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

Сроки оценки, регистрации, учета и анализа эффективности методики могут составлять около 1-1,5 месяцев 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.** Для статистической обработки результатов будет использован статистический пакет PASW Statistics v. 18 for Windows. Статистическая обработка материала будет предусматривать получение комбинационных таблиц, диаграмм, графиков, и аналитических показателей. Все рассматриваемые в работе пациенты по всем параметрам будут описаны с использованием методов описательной статистики. Для всех количественных характеристик, имеющих нормальное распределение, будет указываться максимальное и минимальное значение, медиана, среднее значение, и стандартное отклонение. Для всех качественных характеристик пациентов будет указываться частота и относительная частота всех возможных значений параметра. При анализе больных будут использоваться следующие статистические критерии:

- 1) для количественных характеристик, распределенных по нормальному закону будет использоваться t- критерий Стьюдента;
- 2) для количественных характеристик, имеющих нормальное распределение – критерий Манна – Уитни;
- 3) для качественных характеристик – критерий  $\chi^2$

Статистически значимыми считаются различия при  $p < 0,05$ . Многофакторный анализ проводился методом логистической регрессии с бинарной зависимой переменной (1 - нет осложнений, 2 – есть осложнения).

**23. Планируемое число пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода.** Расчет выборки проводился для оценки достоверности различий двух средних в соответствии с формулой  $N = 2 * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 * SD^2 / (m1 - m2)^2 + ((Z_{\alpha/2})^2) / 4$ , где  $Z_{\alpha/2}$  и  $Z_{\beta}$  – коэффициенты, зависящие от уровня значимости и мощности,  $SD$  – стандартное отклонение,  $m1$  и  $m2$  – число госпитализаций в контрольной и экспериментальной группе, соответственно. Расчет проводился для уровня значимости 5% и мощности 90%. В соответствии с предыдущим опытом авторов работы по ведению пациентов с тяжелой ХСН, число госпитализаций каждого пациента составляет 10-12 раз в год (в среднем - 11), с оцениваемым стандартным отклонением равным 2,1. Клинически значимым эффектом считали снижение числа госпитализаций на 15%. При заданных параметрах необходимый объем выборки равен 36 пациентам в каждой группе, с учетом возможного выбывания пациентов (10%) – 40 пациентам в каждой группе. Таким образом, в исследование планируется включить 80 больных тяжелой ХСН.

#### **IX. Нормативы финансовых затрат**

**24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.** Расчет норматива финансовых затрат производится на основании проектов медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации. Также нормативы учитывают фактические расходы, необходимые для оказания медицинской помощи на этапе лечения в стационаре, а также для оценки отдаленных результатов в стационарных или амбулаторных условиях.

Норматив финансовых затрат включает в себя расходы на заработную плату, начисления на оплату труда, прочие выплаты, приобретение лекарственных средств, расходных материалов, продуктов питания, мягкого инвентаря, медицинского инструментария, реактивов и химикатов, прочих материальных запасов, расходы на оплату стоимости лабораторных и инструментальных исследований, проводимых в других учреждениях (при отсутствии в медицинской организации лаборатории и диагностического оборудования), организации питания (при отсутствии организованного питания в

медицинской организации), расходы на оплату услуг связи, транспортных услуг, коммунальных услуг, работ и услуг по содержанию имущества, расходы на арендную плату за пользование имуществом, оплату программного обеспечения и прочих услуг, социальное обеспечение работников медицинских организаций, установленное законодательством Российской Федерации, прочие расходы, расходы на приобретение основных средств (оборудование, производственный и хозяйственный инвентарь, стоимостью до ста тысяч рублей за единицу).

**25. Предварительный расчет объема финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту, который включает:**

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения) – см. п. 17 настоящего протокола;

перечень используемых лекарственных препаратов для медицинского применения (наименования и кратность применения), зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке – см. п. 18 настоящего протокола;

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке – см. п. 18 настоящего протокола;

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани) – см. п. 18 настоящего протокола;

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания – см. п. 18 настоящего протокола;

Наименование расходов	Сумма по расчету (руб.)
1. Расходы на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	25668
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	159628

3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	1060
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	20862
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	8294
<b>Итого:</b>	<b>207218</b>

Предварительный объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту составляет 207218,00. Планируется включить 80 пациентов. Общая стоимость апробации составит 16 577 440,00 руб.

Директор  
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»  
Минздрава России



А.М. Караськов

28.02 2019 г.

## МИННЕСОТСКИЙ ОПРОСНИК КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ (MLHF)

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	0	1	2	3	4	5

продуктов?						
12. Ощущения нехватки воздуха?	0	1	2	3	4	5
13. Ощущения усталости, утомления, отсутствия энергии?	0	1	2	3	4	5
14. Необходимости периодически находиться в больнице?	0	1	2	3	4	5
15. Расходов на лекарства?	0	1	2	3	4	5
16. Побочного действия лекарств?	0	1	2	3	4	5
17. Ощущения, что вы являетесь обузой для семьи?	0	1	2	3	4	5
18. Ощущения беспомощности?	0	1	2	3	4	5
19. Ощущения беспокойства?	0	1	2	3	4	5
20. Неспособности сконцентрироваться и ухудшения памяти?	0	1	2	3	4	5
21. Депрессии?	0	1	2	3	4	5
<b>* 0 баллов – отличное качество жизни, 105 баллов – максимально плохое качество жизни</b>						

## КАНЗАССКИЙ ОПРОСНИК ДЛЯ БОЛЬНЫХ КАРДИОМИОПАТИЕЙ

(Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire, KCCQ)

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

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

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

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

Мои симптомы сердечной недостаточности стали...



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15. Насколько сильно сердечная недостаточность влияет на Вашу повседневную жизнь? Пожалуйста, отметьте, как сердечная недостаточность ограничивала Ваше участие в следующих видах деятельности за последние 2 недели. Отметьте один ответ в каждой строке с помощью знака X.

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

### ОЦЕНКА

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

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

Баллы по шкалам приводятся к диапазону от 0 до 100 путем вычитания наименьшего возможного значения по шкале, разделенного на диапазон шкалы и умноженного на 100. Для упрощения интерпретации было разработано два суммарных показателя: показатель функционального статуса, объединяющий домены физических ограничений и симптомов (не

включая стабильности симптомов), и суммарный клинический показатель, который вычисляется с учетом функционального статуса и доменов качества жизни и социального ограничения.

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

**ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА**

«Оказание госпитальной и амбулаторной медицинской помощи при тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе с использованием препарата валсартан + сакубитрил и оценкой эффективности проводимого лечения на основании динамики сердечно-легочной микроциркуляции и структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы»

Инициалы пациента: /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

Диагноз:

---

---

---

---

---

---

---

---

---

ФИО исследователя:

---

Подпись исследователя:

---

Дата: /\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_/

**Визит 1**

**Дата визита**

/\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

<b>1. Дата подписания формы информированного согласия</b>		
/___/___/___		
<b>2. Демографические данные</b>		
<p>Дата рождения</p> <p>/___/___/___</p> <p>Возраст ___ лет</p>	<p>Пол</p> <p><input type="radio"/> Женский</p> <p><input type="radio"/> Мужской</p>	
<b>3. Критерии включения</b>		
<p>Для включения в исследование пациент должен удовлетворять следующим критериям:</p>	<p>ДА</p>	<p>НЕТ</p>
<p>Подписанное информированное согласие на участие в исследовании</p>		
<p>Диагноз тяжелой хронической сердечной недостаточности (III-IV ФК по NYHA), анамнез типичных проявлений/жалоб сердечной недостаточности в течение <math>\geq 12</math> недель до включения, по крайней мере с периодической потребностью в терапии диуретиками</p>		

ФВЛЖ<30%, подтверждённая в ходе наиболее недавней ЭХО-КГ и/или МРТ сердца, в течение последних 12 месяцев. Для пациентов с предшествующими процедурами, которые могут повысить ФВЛЖ (ресинхронизирующая терапия) оценка сократимости ЛЖ должна быть проведена по крайней мере через 12 недель после этой процедуры.		
Мужчины или женщины в возрасте 18 до 80 лет		
<b>4. Критерии не включения</b>		
Для включения в исследование ответы на все нижеследующие пункты должны быть отрицательными	ДА	НЕТ
Сердечная недостаточность, связанная с любым из следующих состояний: известная инфильтративная кардиомиопатия (например, амилоидоз, саркоидоз, лимфома, эндомиокардиальный фиброз), активный миокардит, констриктивный перикардит, тампонада сердца, известная генетическая гипертрофическая кардиомиопатия или обструктивная гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная кардиомиопатия/ дисплазия правого желудочка, нескорректированная первичная болезнь клапанов сердца		
Перенесенный инфаркт миокарда менее, чем за 6 месяцев до включения в исследование		
Необходимость в реваскуляризации миокарда		
Первичная лёгочная артериальная гипертензия		
Острая или хроническая тромбоэмболия лёгочной артерии		
Тяжелые хронические заболевания лёгких, в том числе хроническая обструктивная болезнь легких (то есть ситуации, когда требуется применение кислорода в домашних условиях, хроническое использование небулайзера, хроническая терапия пероральными стероидами)		
Тяжелые хронические заболевания печени с выраженным нарушением функции (например, асцит, варикозное расширение вен пищевода, коагулопатия)		
Хроническая болезнь почек 4-5 стадии		
Системные заболевания соединительной ткани		

Острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака в предшествующие 3 месяца		
Наличие психических заболеваний, алкогольной или наркотической зависимости, эпилепсии или другой приводящей к низкой комплаентности патологии		
Выраженное ожирение (индекс массы тела ИМТ>35 кг/м <sup>2</sup> )		
Активные злокачественные опухоли, требующие лечения (за исключением базальноклеточного или плоскоклеточного рака кожи)		
Любые воспалительные заболевания (острые или обострение хронических)		
<b>5. Сведения о сопутствующих и перенесенных заболеваниях</b>		
	ДА	НЕТ
Наличие сопутствующих заболеваний		

Если да, то заполните таблицу:

п/п	Заболевание	Дата постановки диагноза/последнего обострения	Терапия по поводу сопутствующего заболевания
1			
2			
3			



4			
5			
6			
7			
<b>6. Сведения об аллергии и побочных эффектах лекарственных препаратов</b>			
п/п	Лекарственное средство (МНН)	Тип аллергической реакции	
1			
2			

3		
4		
5		

**7. Медикаментозная терапия на момент включения в исследование**

п/п	Наименование лекарственного средства (МНН)	Суточная доза	Единицы измерения
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

10			
<b>8. Данные физикального обследования</b>			
п/п	Показатель	Результат	
1	Масса тела, кг		
2	Рост, см		
3	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>		
4	САД, мм рт.ст.		
5	ДАД, мм рт.ст.		
6	Частота сердечных сокращений, уд/мин		

<b>9. Результаты лабораторного обследования</b>		
<b>Общий анализ крови</b>		
Показатель	1 анализ	2 анализ
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л		
Гемоглобин, г/дл		
Тромбоциты, 10 <sup>9</sup> /л		
Лейкоциты, 10 <sup>6</sup> /л		
СОЭ, мм/ч		
<b>Общий анализ мочи</b>		
Показатель	1 анализ	
Глюкоза, ммоль/л		

Белок		
Дополнительно:		
<b>Биохимический анализ крови</b>		
Показатель	1 анализ	2 анализ
Общий белок, г/л		
Альбумин, г/л		
Общий билирубин, мкмоль/л		
АСТ, Е/л		
АЛТ, Е/л		
КФК, МЕ/л		
Калий, ммоль/л		
Мочевина, ммоль/л		
Креатинин, мкмоль/л		
рСКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>		
Мочевая кислота, мкмоль/л		
Глюкоза, ммоль/л		
Общий холестерин, ммоль/л		
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л		
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л		
<b>Биомаркеры</b>		
Показатель	1 анализ	
NT-pro-BNP, пг/мл		
<b>10. Результаты инструментального обследования</b>		

### Электрокардиография

Заключение

---

---

---

---

### Рентгенография грудной клетки

Заключение

---

---

---

---

---

### Эхокардиография

Показатель	Результат
Объем ЛП, мл	
КДР ЛЖ, см	
ФВ ЛЖ, %	
Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ	
RVD1/LVD	
ПЗР ПЖ, см	
RVD1 (базальный размер), см	
TAPSE	
TAPSV (S'),	



Сегмент ST	<input type="radio"/> норма	<input type="radio"/> депрессия	<input type="radio"/> элевация	
Наджелудочковая эктопическая активность	Одиночные НЖЭС	Парные НЖЭС	Бигеминия	НЖТ
Желудочковая эктопическая активность	Одиночные ЖЭС	Парные ЖЭС	Бигеминия	ЖТ
Паузы, с				
<b>Тест 6-минутной ходьбы</b>				
Показатель	Результат			
Дистанция, м				
<b>Опросники</b>				
Опросник	Количество баллов			
?				
?				
<b>11. Медикаментозная терапия на момент выписки из стационара</b>				
п/п	Препарат	Суточная доза препарата, мг		
1	<input type="radio"/> Валсартан+сакубитрил  <input type="radio"/> Эналаприл			

2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

**Визит 2**

**Дата визита**

/ \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

<b>1. Данные физикального обследования</b>		
<b>п/п</b>	<b>Показатель</b>	<b>Результат</b>
1	Масса тела, кг	
2	Рост, см	
3	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	
4	САД, мм рт.ст.	
5	ДАД, мм рт.ст.	
6	Частота сердечных сокращений, уд/мин	



**2.1 Терапия валсартаном+сакубитрилом на момент выписки**

- ДА
- НЕТ

Доза препарата \_\_\_\_\_ мг в сутки

**2.2. Терапия эналаприлом на момент выписки**

- ДА
- НЕТ

Доза препарата \_\_\_\_\_ мг в сутки

**3. Сопутствующая терапия на момент выписки из стационара**

п/п	Препарат (МНН)	Суточная доза, мг
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		

8		
9		
10		

**4. Нежелательные явления на фоне терапии**

Артериальная гипотензия

- ДА
- НЕТ

Другие нежелательные явления, включая госпитализацию по поводу усугубления ХСН

- ДА
- НЕТ

Если Да, перечислить

---



---



---

**5. Изменение режима диуретической терапии**

Переход на парентеральные формы диуретических препаратов:

- ДА
- НЕТ

Если Да, указать препарат и суточную дозу

---

Увеличение дозы пероральных диуретических препаратов:

- ДА
- НЕТ

Если Да, указать препарат и суточную дозу

**6. Результаты лабораторного обследования****Общий анализ крови**

Показатель	1 анализ	2 анализ
Эритроциты, $10^{12}/л$		
Гемоглобин, г/дл		
Тромбоциты, $10^9/л$		
Лейкоциты, $10^6/л$		
СОЭ, мм/ч		

**Общий анализ мочи**

Показатель	анализ
Глюкоза, ммоль/л	
Белок	
Дополнительно:	

**Биохимический анализ крови**

Показатель	анализ
Калий, ммоль/л	
Креатинин, мкмоль/л	
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	

**Биомаркеры**

Показатель	анализ
------------	--------

NT-pro-BNP, пг/мл		
<b>7. Результаты инструментального обследования</b>		
<b>Электрокардиография</b>		
Заключение		
_____		
_____		
_____		
_____		
<b>Тест 6-минутной ходьбы</b>		
Показатель	Результат	
Дистанция, м		
<b>Опросники</b>		
Опросник	Количество баллов	
?		
?		
<b>8. Медикаментозная терапия</b>		
п/п	Препарат	Суточная доза препарата, мг
1	<input type="radio"/> Валсартан+сакубитрил  <input type="radio"/> Эналаприл	
2		
3		

4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

**Визит 3**

**Дата визита**

/ \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_\_\_

### 1. Данные физикального обследования

п/п	Показатель	Результат
1	Масса тела, кг	
2	Рост, см	
3	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	
4	САД, мм рт.ст.	
5	ДАД, мм рт.ст.	
6	Частота сердечных сокращений, уд/мин	

### 2.1 Терапия валсартан+сакубитрилом на момент госпитализации

- ДА
- НЕТ

Доза препарата на момент визита 2: \_\_\_\_\_ мг в сутки

### 2.2. Терапия эналприлом на момент госпитализации

- ДА
- НЕТ

Доза препарата на момент визита 2: \_\_\_\_\_ мг в сутки

### 3. Сопутствующая терапия на момент визита 2

п/п	Препарат (МНН)	Суточная доза, мг
1		
2		
3		
4		

5		
6		
7		
8		
9		
10		

#### 4. Нежелательные явления на фоне терапии

Артериальная гипотензия

- ДА
- НЕТ

Другие нежелательные явления , включая госпитализацию по поводу усугубления ХСН

- ДА
- НЕТ

Если Да, перечислить

---



---



---

#### 5. Изменение режима диуретической терапии

Переход на парентеральные формы диуретических препаратов:

- ДА
- НЕТ

Если Да, указать препарат и суточную дозу

---

Увеличение дозы пероральных диуретических препаратов:

- ДА
- НЕТ

Если Да, указать препарат и суточную дозу

---

## 6. Результаты лабораторного обследования

### Общий анализ крови

Показатель	1 анализ	2 анализ
Эритроциты, $10^{12}/л$		
Гемоглобин, г/дл		
Тромбоциты, $10^9/л$		
Лейкоциты, $10^6/л$		
СОЭ, мм/ч		

### Общий анализ мочи

Показатель	1 анализ
Глюкоза, ммоль/л	
Белок	
Дополнительно:	

### Биохимический анализ крови

Показатель	анализ
Калий, ммоль/л	
Креатинин, мкмоль/л	
рСКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	

### Биомаркеры

Показатель	анализ
------------	--------



NT-pro-BNP, пг/мл		
<b>7. Результаты инструментального обследования</b>		
<b>Электрокардиография</b>		
Заключение		
_____		
_____		
_____		
_____		
<b>Тест 6-минутной ходьбы</b>		
Показатель	Результат	
Дистанция, м		
<b>Опросники</b>		
Опросник	Количество баллов	
?		
?		
<b>8. Медикаментозная терапия на момент визита 3</b>		
п/п	Препарат	Суточная доза препарата, мг
1	<input type="radio"/> Валсартан+сакубитрил  <input type="radio"/> Эналаприл	
2		
3		

4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

**Визит 4**

**Дата визита**

/ \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

**1. Данные физикального обследования**

п/п	Показатель	Результат
1	Масса тела, кг	
2	Рост, см	
3	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	
4	САД, мм рт.ст.	
5	ДАД, мм рт.ст.	
6	Частота сердечных сокращений, уд/мин	

### 2.1 Терапия валсартан+сакубитрилом на момент госпитализации

- ДА
- НЕТ

Доза препарата на момент визита 3: \_\_\_\_\_ мг в сутки

### 2.2. Терапия эналприлом на момент госпитализации

- ДА
- НЕТ

Доза препарата на момент визита 3: \_\_\_\_\_ мг в сутки

### 3. Сопутствующая терапия на момент визита 3

п/п	Препарат (МНН)	Суточная доза, мг
1		
2		
3		
4		
5		

6		
7		
8		
9		
10		

**4. Нежелательные явления на фоне терапии**

Артериальная гипотензия

- ДА
- НЕТ

Другие нежелательные явления, включая госпитализацию по поводу усугубления ХСН

- ДА
- НЕТ

Если Да, перечислить

---



---



---

**5. Результаты лабораторного обследования**

**Общий анализ крови**

Показатель	1 анализ	2 анализ
Эритроциты, $10^{12}/л$		
Гемоглобин, г/дл		
Тромбоциты, $10^9/л$		
Лейкоциты, $10^6/л$		
СОЭ, мм/ч		

Общий анализ мочи		
Показатель	1 анализ	
Глюкоза, ммоль/л		
Белок		
Дополнительно:		
Биохимический анализ крови		
Показатель	1 анализ	2 анализ
Общий белок, г/л		
Альбумин, г/л		
Общий билирубин, мкмоль/л		
АСТ, Е/л		
АЛТ, Е/л		
КФК, МЕ/л		
Калий, ммоль/л		
Мочевина, ммоль/л		
Креатинин, мкмоль/л		
рСКФ мл/мин/1,73м <sup>2</sup>		
Мочевая кислота, мкмоль/л		
Глюкоза, ммоль/л		
Общий холестерин, ммоль/л		
Холестерин-ЛПНП, ммоль/л		
Холестерин-ЛПВП, ммоль/л		
Биомаркеры		
Показатель	1 анализ	

NT-pro-BNP, пг/мл	
-------------------	--

**6. Результаты инструментального обследования**

**Электрокардиография**

**Заключение**

---

---

---

---

**Рентгенография грудной клетки**

**Заключение**

---

---

---

---

---

**Эхокардиография**

Показатель	Результат
Объем ЛП, мл	
КДР ЛЖ, см	
ФВ ЛЖ, %	
Нарушение локальной сократимости миокарда ЛЖ	
RVD1/LVD	



<b>Холтеровское мониторирование ЭКГ</b>				
Основной ритм	○ синусовый ритм			
Сегмент ST	○ норма	○ депрессия	○ элевация	
Наджелудочковая эктопическая активность	Одиночные НЖЭС	Парные НЖЭС	Бигеминия	НЖТ
Желудочковая эктопическая активность	Одиночные ЖЭС	Парные ЖЭС	Бигеминия	ЖТ
Паузы, с				
<b>Тест 6-минутной ходьбы</b>				
Показатель	Результат			
Дистанция, м				
<b>Опросники</b>				
Опросник	Количество баллов			
?				
?				
<b>7. Медикаментозная терапия на момент визита 4</b>				





### Приложение 3

п/п	Препарат	Суточная доза препарата, мг
1	<input type="radio"/> Валсартан+сакубитрил  <input type="radio"/> Эналаприл	
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		

федеральное государственное бюджетное  
учреждение  
**«Национальный медицинский  
исследовательский центр  
имени академика Е.Н. Мешалкина»**  
Министерства здравоохранения Российской  
Федерации  
**(ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина»  
Минздрава России)**  
Речкуновская ул., д. 15, Новосибирск, 630055  
тел.: (383) 347 60 58, факс: (383) 332 24 37  
e-mail: [mail@meshalkin.ru](mailto:mail@meshalkin.ru); [http:// www.meshalkin.ru](http://www.meshalkin.ru)  
ОКПО 01966756; ОГРН 1025403647213  
ИНН/КПП 5408106348/540801001

**Письмо о возможности опубликования на официальном сайте  
Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет»  
данных протокола клинической апробации**

Настоящим письмом подтверждаю, что материалы, касающиеся протокола клинической апробации «Оказание госпитальной и амбулаторной медицинской помощи при тяжелой хронической сердечной недостаточности у пациентов с ишемической болезнью сердца в анамнезе с использованием препарата валсартан+сакубитрил и оценкой эффективности проводимого лечения на основании динамики сердечно-легочной микроциркуляции и структурно-функциональных показателей сердечно-сосудистой системы», выполняемой на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (НМИЦ), а также данные лиц, уполномоченных от НМИЦ подписывать протокол клинической апробации, достоверны и их опубликование на официальном сайте Министерства здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет» своевременно и целесообразно.

Директор,  
академик РАН, д.м.н., профессор



А.М. Караськов