

**Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации**

1	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России
2	Адрес места нахождения организации	Москва, ул. 3-я Черепковская 15А, 121552
3	Контактные телефоны и адреса электронной почты	8 495-414-62-18, naukaorgotdel@mail.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Снижение риска интраоперационного ишемического повреждения, инфаркта миокарда 4а типа и отдаленных сердечно-сосудистых событий назначением пероральной формы препарата никорандил пациентам стабильной стенокардией/безболевым ишемией миокарда перед плановым чрескожным коронарным вмешательством по сравнению с назначением стандартной антиангинальной терапии
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	500 больных

- Приложение: 1. Протокол клинической апробации на 20 листах
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 7 листах
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 листе

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России
академик РАН



С.А. Бойцов

« 25 » 02 2021 г.

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).

Снижение риска интраоперационного ишемического повреждения, инфаркта миокарда 4а типа и отдаленных сердечно-сосудистых событий назначением пероральной формы препарата никорандил пациентам стабильной стенокардией/безболевого ишемией миокарда перед плановым чрескожным коронарным вмешательством по сравнению с назначением стандартной антиангинальной терапии

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, ул. 3-я Черепковская 15А, 121552

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

Бойцов С.А.

Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России, академик РАН

Палеев Ф.Н.

Первый заместитель генерального директора, заместитель
генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ
кардиологии» Минздрава России, член-корр. РАН

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Плановые чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) или транслюминальные ангиопластики со стентированием коронарных артерий до 30% случаев сопровождаются очаговым повреждением миокарда или повышением в крови маркеров некроза кардиомиоцитов, при условии успешного проведения процедуры и стандартного медикаментозного сопровождения у больных стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Среди возможных причин повышения кардиоэнзимов в этой группе больных обсуждаются дистальная эмболия фрагментами атеросклеротической бляшки, коронарный тромбоз, диссекция интимы, ишемия миокарда вследствие баллонной инфляции, реперфузионные повреждения. Доказана связь между долгосрочным прогнозом (частотой сердечно-сосудистых событий) и повышением кардиоспецифичных ферментов после ЧКВ

у больных с острым коронарным синдромом и стабильной ИБС [2, 3].

Оптимальная медикаментозная терапия пациентов перед плановой ЧКВ предполагает не только предупреждение и купирование приступов стенокардии в пред- и послеоперационном периоде, но также и предупреждение интраоперационного ишемического повреждения миокарда. С этой целью перспективным представляется формирование до ЧКВ фармакологического сохранения энергетических ресурсов кардиомиоцитов в условиях недостаточного поступления кислорода (во время проведения баллона, стента, закрытия просвета дистальных сегментов коронарных артерий фрагментами разрушенной атеросклеротической бляшки) применением пероральной формы антиангинального лекарственного препарата никорандил [4,5]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [6] и Российского общества кардиологов, одобренных МЗ РФ [7] этот препарат назначается для лечения стабильной ИБС с целью купирования и предупреждения приступов стенокардии. Этот лечебный эффект обеспечивается как сосудорасширяющими свойствами за счет нитратной группы, так и эффектом сохранения энергии митохондрий кардиомиоцитов благодаря амидному остатку никотиновой кислоты в составе препарата, что способствует улучшению прогноза жизни больных ИБС [8-11] и обеспечивает дополнительное фармакологическое действие препарата в сравнении с другими классами антиангинальных препаратов.

Предлагаемый метод лечения предусмотрен для форм стабильной ИБС, которые кодируются как I20.8 согласно классификации МКБ-10.

Метод лечения предназначен для пациентов старше 18 лет, обоих полов.

В качестве метода, предназначенного для сравнительного анализа, планируется назначение метод лечения стандартной антиангинальной терапии (бета-блокаторами, нитратами, антагонистами кальция).

Форма оказания медицинской помощи – плановая стационарная и амбулаторная.

Никорандил на протяжении многих лет демонстрировал свою эффективность в отношении снижения риска сердечно-сосудистых осложнений в ближайшем и отдаленном периоде после ЧКВ при остром ИМ (ОИМ). Проведены многочисленные клинические исследования, целью которых было определение оптимального времени назначения, дозы никорандила на этапах проведения ЧКВ и длительности приема препарата в парентеральной (внутривенной и интракоронарной) и пероральной формах у больных с ОИМ [12, 13], Lee et al. 2008 [14]. Важным представляется доказанное свойство никорандила, назначенного в пероральной форме в течение 6 месяцев после ОИМ, снижать количество сердечно-сосудистых событий (ССС) в течение года наблюдения после ОИМ [5].

С целью предупреждения интраоперационного повреждения миокарда при чрескожном коронарном вмешательстве (ЧКВ) никорандил назначался и у больных стабильной ИБС, стенокардией 1-4 функционального класса, направленных на плановую ЧКВ [12-14], но в данных исследованиях препарат назначался парентерально (интракоронарно или внутривенно).

У больных же стабильной ИБС окклюзия артерии возникает в результате механических манипуляций при плановых ЧКВ. По данным разных исследований от 15-45% случаев [15-17] при плановых ЧКВ возникают повреждение миокарда, приступы стенокардии несмотря на успешное восстановление кровотока в коронарных артериях, которые могут быть обусловлены эмболизацией дистальных сегментов коронарных артерий фрагментами атеросклеротической бляшки, спазмом сосудов микроциркуляторного звена, эффектами замедления потока крови в реканализованных сосудах. По данным рандомизированного клинического исследования [18] назначение никорандила в пероральной форме до проведения плановой ЧКВ продемонстрировало статистически значимое снижение высокочувствительного тропонина (вч-Тр) как маркера некроза кардиомиоцитов в группе больных женского пола стабильной ИБС (n=61) по сравнению с больными, принимавшими стандартную антиангинальную терапию (бета-блокаторы, аниагонисты кальция, пролонгированные нитраты). Проведение предлагаемой апробации на более крупной выборке больных позволит определить эффективность метода лечения пациентов стабильной ИБС обоих полов назначением пероральной формы никорандила перед проведением ЧКВ в виде снижения частоты интраоперационного ишемического повреждения и ИМ 4а типа.

Таким образом, предлагаемый метод клинической апробации, в отличие от аналогичных указанных методов, направлен на предупреждение интраоперационного повреждения миокарда, ИМ 4а типа и отдаленных сердечно-сосудистых событий у больных ИБС, стенокардией 1-IV функционального класса или ее аналогов (безболевого ишемией), направленных на плановое ЧКВ. Преимуществом метода является использование недорогого, производимого в Российской Федерации (РФ) никорандила в таблетированной форме. Причины, по которым метод в настоящее время не используется в практическом здравоохранении РФ, по-видимому, связаны с отсутствием основанных на принципах доказательной медицины конкретных рекомендаций относительно метода применения пероральной формы никорандила.

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

По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 31% и является наиболее частой причиной смертельных исходов во всем мире. На территории РФ этот показатель составляет 57,1%, из которых на долю ИБС выпадает более половины всех случаев (28,9%), что в абсолютных цифрах составляет 385,6 человек на 100 тысяч населения в год. Так, по данным Росстата в 2017 г. сердечно-сосудистые заболевания занимают 2-е место после злокачественных новообразований среди причин инвалидности в РФ. Эндovasкулярная реваскуляризация миокарда или ЧКВ относится к высокотехнологичной медицинской помощи, направленной на улучшение качества жизни и прогноза больных ИБС. Развитие в раннем послеоперационном периоде нежелательных событий (рецидив стенокардии, повреждение или ИМ) приводит не только к увеличению продолжительности сроков стационарного лечения, но и к необходимости повторной (контрольной) коронароангиографии или повторной ЧКВ, соответственно, к увеличению расходов на дополнительные вмешательства.

Клиническая эффективность метода подтверждается данными рандомизированного клинического исследования [18], в котором назначение никорандила в пероральной форме до проведения плановой ЧКВ продемонстрировало статистически значимое снижение высокочувствительного тропонина (вч-Тр) как маркера некроза кардиомиоцитов в группе больных женского пола стабильной ИБС (n=61) по сравнению с методом сравнения, то есть стандартной антиангинальной терапией (бета-блокаторы, аниагонисты кальция, пролонгированные нитраты). Метод сравнения продемонстрировал сохранение высокой частоты развития ИМ 4а типа среди женщин (21%), в то время как терапия никорандилом сопровождалась развитием ИМ4а типа среди женщин только в 3% случаев. Также на методе сравнения статистически значимо чаще встречались случаи прироста вч - тропонина более чем на 2000 нг/мл (10% пациентов в группе контроля против 1% пациента в группе никорандила, $p=0,038$). В целом по группе (среди пациентов обоих полов) на методе сравнения ИМ4а типа развился среди у 12% пациентов, в то время как терапия никорандилом привела к снижению частоты развития ИМ 4а типа до 3% случаев.

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

В настоящее время существуют лишь исследования по оценке оптимального времени назначения, дозы никорандила и длительности приема препарата в парентеральной (внутривенной и интракоронарной) и пероральной формах у больных с ОИМ на этапах проведения ЧКВ [13, 14, 19]. В данной работе никорандил будет назначаться в пероральной

форме больным стабильной стенокардией напряжения до и после ЧКВ в качестве медикаментозной терапии стабильной ИБС в соответствии с существующими рекомендациями и инструкцией по назначению препарата. Но в качестве меры эффективности назначаемой терапии будет оцениваться динамика не только клинических проявлений ИБС до и после ЧКВ (частота ангинозных приступов, динамика ЭКГ), но и динамика маркеров некроза кардиомиоцитов (вч-тропонин) как мера защиты миокарда от ишемического повреждения в ходе выполнения ЧКВ, частота сердечно-сосудистых событий в отдаленном периоде (спустя год) после ЧКВ.

В отличие от аналогов, где никорандил назначался парентерально, планируется достижение фармакологического эффекта селективной вазодилатации коронарных артерий при пероральном приеме и выдержки накопительного периода до ЧКВ. Так, в работе Ota S. и соавт. [13] никорандил назначался интракоронарно и внутривенно до ЧКВ, в работе Isono T. и соавт. [19] никорандил назначался до ЧКВ внутривенно болюсно в дозе 4 мг, за которым следовала инфузия 6мг в течение 24 часов после ЧКВ, после прекращения которой назначался никорандил перорально в суточной дозе 15 мг до проведения контрольной коронароангиографии (спустя 3-6 месяцев). Продемонстрировано существенное снижение маркеров некроза кардиомиоцитов в группе больных, получавших никорандил по сравнению с стандартной антиангинальной терапией.

Влияние на прогноз будет оцениваться в длительном проспективном исследовании с включением 500 больных после ЧКВ у больных стабильной ИБС на протяжении 1 года. В аналогичных исследованиях [8] наблюдались больные без ЧКВ (доказано снижение частоты сердечно-сосудистых событий), а в исследовании OACIS назначение никорандила при выписке больным с ИМ, подвергнутым ЧКВ, способствовало снижению риска смерти от любых причин на 50%.

Ожидается снижение частоты интраоперационного ишемического повреждения и ИМ 4а типа при плановом ЧКВ, снижение рецидива стенокардии в раннем послеоперационном периоде (до 7 дней после ЧКВ), а также снижение частоты сердечно-сосудистых событий (сердечной смерти, ОИМ, ОНМК, повторной реваскуляризации миокарда, рецидива стенокардии) в отдаленном периоде после ЧКВ в группе больных, принимавших никорандил, что повлечет снижение расходов на лечение в стационаре кардиологического профиля, предотвратит расходы на дополнительные эндоваскулярные вмешательства. Внедрение метода позволит сократить риск развития перипроцедурного ИМ 4а типа и в связи с этим снизить частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в отдаленном прогнозе.

Предлагаемый метод может быть внесен в программу ведения пациентов при ЧКВ в клинических рекомендациях, внедрен в клиническую практику лечебных учреждений на базе которых проводится ЧКВ для больных ИБС в рамках ВМП, ОМС.

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

Никорандил назначается как антиангинальное средство в пероральной форме, в суточной дозе, согласно инструкции по применению препарата и не несет дополнительных потенциальных рисков для пациентов.

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.Миронова О.Ю. Повышение маркеров некроза миокарда вследствие проведения плановой ангиопластики коронарных артерий и однолетний прогноз. Кардиологический вестник. 2015, №1, с.58-67. ИФ=0,97

2.Tricoci P., Leonardi S., White J., et al. Cardiac Troponin After Percutaneous Coronary Intervention and 1-Year Mortality in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome Using Systematic Evaluation of Biomarker Trends//Journal of the American College of Cardiology.- 2013.-Vol. 62, No. 3.-p.242-251. ИФ=16,834

3.Saadeddin SM, Habbab MA, Sobki SH, Ferns GA. Biochemical detection of minor myocardial injury after elective, uncomplicated, successful percutaneous coronary intervention in patients with stable angina: clinical outcome. //Ann Clin Biochem 2002.-39.-392-7. ИФ=1,922

4.Imagawa J, Baxter GF, Yellon DM. Myocardial protection afforded by nicorandil and ischaemic preconditioning in a rabbit infarct model in vivo.// J Cardiovasc Pharmacol 1998. - 31 (1). - 74-9. ИФ=2,227

5.Ito N, Nanto S, Doi Y, et al. High index of microcirculatory resistance level after successful primary percutaneous coronary intervention can be improved by intracoronary administration of nicorandil. // Circ J 2010.-74 (5). - 909-15. ИФ=2,895

6. Knuuti J., Wijns W., Saraste A., Capodanno D., Barbato E., Funck-Brentano C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2020 Jan 14;41(3):407-477. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz425.

7. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ 2020г.
https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_IBS.pdf

8. IONA Study Grup. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA): randomized trial. *Lancet*. 2002; 359 (9314): 1269-1275. ИФ=53,254

9. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010; 74:503–509. ИФ=2,895

10. Martsevich SYu. Comparative evaluation of the antianginal efficacy and safety of the nicorandil with basic therapy with β -adrenoblockers in patients with coronary heart disease with stable angina. *Cardiology*, 2016, P.30-34 Russian (Марцевич, С. Ю., Кутишенко Н. П., Деев А. Д. Сравнительная оценка антиангинальной эффективности и безопасности препарата никорандил на фоне базисной терапии β -адреноблокаторами у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией. *Кардиология*, 2016, С.30-34. ИФ=0,892

11. Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Приложение 2. - 2011. - 10(6). ИФ=1,175

12. Ishida H, Higashijima N, Hirota Y et al. Nicorandil attenuates the mitochondrial Ca^{2+} overload with accompanying depolarization of the mitochondrial membrane in the heart. // *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004.-369 (2).-192–7. ИФ=2,238

13. Ota S, Nishikawa H, Takeuchi M. et al. Impact of nicorandil to prevent reperfusion injury in patients with acute myocardial infarction. *Sigmat Multicenter Angioplasty Revascularization Trial (SMART)*. // *Circ J* 2006. - 70.- 1099–104. ИФ=2,895

14. Lee HC, An SG, Choi JH, et al. Effect of intra-coronary nicorandil administration prior to reperfusion in acute ST segment elevation myocardial infarction. // *Circ J* 2008. -72. - 1425–9. ИФ=2,895

15. Ndrepepa G, Colleran R, Braun S, Cassese S, Hieber J, Fusaro M, Kufner S, Ott I, Byrne RA, Husser O, Hengstenberg C, Laugwitz K-L, Schunkert H, Kastrati A. High-sensitivity troponin T and mortality after elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2016. - 68. - 2259–2268. ИФ=18,6

16. Liou K, Jepson N, Kellar P, Ng B, Isbister J, Giles R, Friedman D, Allan R, Lau A, Pitney M, Ooi S-Y. Prognostic significance of peri-procedural myocardial infarction in the era of high sensitivity troponin: a validation of the joint ACCF/AHA/ESC/WHF universal definition of type 4a myocardial infarction with high sensitivity troponin T. *Heart Lung Circ* 2015. – 24. - 673–681. ИФ=2,078.

17. Christensen MK, Huang H, Torp-Pedersen C, Trydal T, Ravkilde J. Incidence and impact on prognosis of peri-procedural myocardial infarction in 2760 elective patients with stable angina pectoris in a historical prospective follow-up study. BMC Cardiovasc Disord 2016;16:16–140. ИФ=1,947.

18. Соболева Г.Н., Гостищев Р.В., Рогоза А.Н., Коткина Т.И., Самко А.Н. Никорандил в предупреждении повреждения и инфаркта миокарда 4А типа при плановом чрескожном коронарном вмешательстве у больных с атеросклерозом коронарных артерий// Российский кардиологический журнал. 2019. -5. - 44-51.ИФ=1,082.

19. Isono T., Kamihata Y., Sutani Y. et al. Nicorandil suppressed myocardial injury after percutaneous coronary intervention// International Journal of Cardiology.-2008.-3.-123–128. ИФ=4,034

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

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

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

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

Процедура получения информированного согласия пациентов будет проводиться до начала любых процедур клинической апробации.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: апробировать назначение пероральной формы препарата никорандил пациентам

стабильной стенокардией/безболевого ишемией миокарда перед плановым чрескожным коронарным вмешательством для снижения риска интраоперационного ишемического повреждения, инфаркта миокарда 4а типа и отдаленных сердечно-сосудистых событий по сравнению с назначением стандартной антиангинальной терапии.

Задачи:

1. Сравнить клиническую эффективность метода лечения пероральной формы препарата никорандил у больных стабильной ИБС, направленных на плановое чрескожное коронарное вмешательство по частоте развития операционного ишемического повреждения (повышению вч-тропонина выше верхней границы нормы спустя 24 часа после ЧКВ), инфаркта миокарда 4а типа (в соответствии с IY универсальным определением ИМ) и метода сравнения (назначением перед плановой ЧКВ стандартной антиангинальной терапии -β-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция).
2. Сравнить экономическую эффективность метода лечения пероральной формы препарата никорандил у больных стабильной ИБС, направленных на плановое чрескожное коронарное вмешательство по снижению стоимости лечения в результате снижения риска ИМ4а типа и отдаленных сердечно-сосудистых событий в течение года после ЧКВ и метода сравнения (назначением перед плановой ЧКВ стандартной антиангинальной терапии -β-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция).
3. Сравнить безопасность метода лечения пероральной формы препарата никорандил у больных стабильной ИБС, направленных на плановое чрескожное коронарное вмешательство и метода сравнения (назначением перед плановой ЧКВ стандартной антиангинальной терапии -β-блокаторы, нитраты, антагонисты кальция).

IV. Дизайн клинической апробации

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

Никорандил – препарат с двойным механизмом действия, обладающий свойствами активаторов аденозинтрифосфатзависимых калиевых каналов и органических нитратов. Этот препарат расширяет коронарные артериолы и вены, воспроизводит эффект предупреждения ишемического повреждения миокарда а также уменьшает агрегацию тромбоцитов. В проспективном исследовании IONA (включавшем 5126 больных стабильной стенокардией) было показано, что добавление никорандила к стандартной антиангинальной терапии снижало частоту коронарных событий (смерть от ИБС, нефатальный ИМ или госпитализация из-за болей в груди) на 17%, риск развития ОКС на 21%, все сердечно-сосудистые осложнения на 15% [8].

12. Описание дизайна клинической апробации должно включать в себя:

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

Основные:

- высокочувствительный тропонин (Вч-Тр) до ЧКВ и спустя 24 часа после ЧКВ;
- ЭКГ до ЧКВ, спустя 24 и 72 часа после ЧКВ;
- частота развития ИМ 4а типа после плановой ЧКВ;
- регистрация врачом-кардиологом сердечно-сосудистых событий (смерть, ОИМ, ОНМК, смерть, госпитализация по поводу стенокардии, повторная ЧКВ или АКШ) по телефону или на клиническом визите спустя 1 месяц, 6 мес., 12 мес. после ЧКВ.

Дополнительные оцениваемые параметры клинической апробации: частота приступов стенокардии, уровень АД, ЧСС.

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

Дизайн:

В течение трех лет планируется включить 500 пациентов со стабильной формой ИБС, выявленной в результате данных анамнеза, коронарографии, с показаниями выполнения плановой ЧКВ. После подписания информированного согласия рандомизацией методом конвертов будут сформированы 2 группы пациентов – основная для лечения никорандилом (500 человек) и группа метода сравнения со стандартной антиангинальной терапией (500 человек), оплачиваемый в российской системе здравоохранения.

В основной группе дополнительно к стандартной антиангинальной терапии (β -блокаторы, антагонисты кальция) будет перорально назначаться никорандил в дозе 30 мг/сут. за 2 суток до ЧКВ, 20 мг за 2 часа до ЧКВ, 10 мг спустя 6 часов после ЧКВ, в последующем в течение месяца – в дозе 30 мг/сут. Схема приема препарата рассчитана исходя из параметров фармакокинетики препарата и времени наступления фармакологического эффекта (в течение 2-х часов после приема внутрь). Продолжительность периода наблюдения составит 1 год.

Дизайн клинической апробации представлен на рисунке 1.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Клиническая апробация будет проводиться согласно следующей схеме.

Этап 1 (включение)

Больные будут отбираться из пациентов, поступивших в лечебное учреждение для плановой ЧКВ. Пациенты, подписавшие информированное согласие, будут оцениваться на

соответствие критериям отбора для участия в клинической апробации. В ИРК больного будут вноситься Ф.И.О., дата рождения, рост, вес, ИМТ, показатели общего и биохимического анализа крови (АСТ, АЛТ, Холестерин, Триглицериды, Кретинин, Глюкоза, Калий, КФК, расчетная СКФ), ФК стенокардии, перенесенный ИМ, НМК, наличие ХСН, нарушений ритма сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета, курения, иммуно-воспалительных заболеваний, онко-заболеваний, показатели ЭХОКГ, АД, результаты коронарографии.

Больным основной группы, сформированной рандомизацией, будет назначен препарат никорандил, произведенный в РФ, в дозе 30 мг/сут за 2 суток до ЧКВ дополнительно к терапии β -блокаторами, антагонистами кальция.

Этап 2

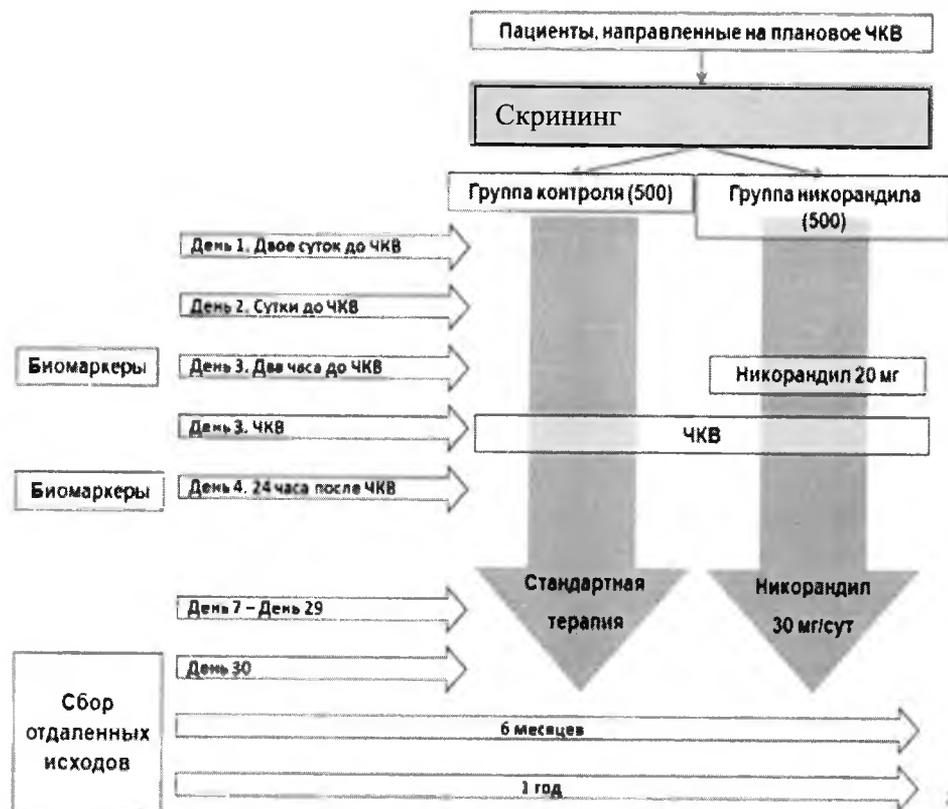
За 2 часа до ЧКВ никорандил будет назначен в дозе – 20 мг, далее спустя 6 часов после ЧКВ – 10 мг, в последующем в течение месяца – в дозе 30 мг/сут. Схема приема препарата рассчитана исходя из параметров фармакокинетики препарата и времени наступления фармакологического эффекта предупреждения ишемического повреждения миокарда (в течение 2-х часов после приема внутрь). Контроль эффективности метода будет осуществляться на основании сравнения динамики биомаркера некроза кардиомиоцитов Вч-Тр, частоты возникновения ИМ 4а типа, сердечно-сосудистых событий в течение года после ЧКВ в основной группе и группе контроля.

Клинические параметры (оценка субъективных болевых ощущений пациента в повседневной жизни) у пациентов со стабильной стенокардией будут оцениваться при поступлении, затем после проведения ЧКВ на фоне приема никорандила. В ИРК будут внесены результаты КАГ, степень стенозов коронарных артерий, индекс Syntax, протокол ЧКВ, показатели Вч-Тр, ЭКГ до и спустя сутки, 3 суток после ЧКВ, факт развития ИМ4а типа.

Этап 3

Спустя 1, 6 и 12 месяцев после ЧКВ будет проводиться обзвон пациентов с целью оценки сердечно-сосудистых событий (смерть, возобновление клиники стенокардии, фатальный инфаркт миокарда, нефатальный инфаркт миокарда, госпитализация в стационар в связи с рецидивом стенокардии или реваскуляризации миокарда). Полученные данные будут внесены в ИРК.

Рис.1. Дизайн клинической апробации.



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

Пациенты в рамках клинической апробации будут совершать амбулаторные визиты согласно расписанию (см. схему), всего 6 визитов – за двое суток до ЧКВ, в день проведения ЧКВ, спустя сутки после ЧКВ, через 1 месяц, через 6 месяцев и 12 месяцев после проведения ЧКВ).

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

Будут получены и обработаны следующие данные: Показатели Вч-Тр до ЧКВ, спустя 24 часа после ЧКВ, ЭКГ до ЧКВ и спустя 24, 72 часа после ЧКВ, частота ИМ4а типа, частота приступов стенокардии до ЧКВ, спустя сутки, месяц, 6, 12 месяцев после ЧКВ. Сердечно-сосудистые события, наступившие в течение 12 месяцев наблюдения после ЧКВ.

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

13. Критерии включения пациентов.

- Возраст более 20 лет, пациенты мужского и женского пола;
- Наличие признаков ишемии миокарда (в т.ч. приступов стенокардии) и показаний к ЧКВ (по данным КАГ);
- Подписанное информированное согласие

14. Критерии невключения пациентов

Атриовентрикулярная блокада II-III степени, хроническая сердечная недостаточность III-IV функционального класса, аллергические реакции на йодсодержащие контрастные вещества, беременность, лактация, острый коронарный синдром, перенесенный ИМ за 6 месяцев до включения, бронхиальная астма, острое нарушение мозгового кровообращения, коллагенозы и воспалительные заболевания, онкологические заболевания, прием антикоагулянтных препаратов, а также принадлежность к категориям граждан, которым запрещается участие в качестве пациентов в клинической апробации, указанные в Положении об оказании медицинской помощи в рамках клинической апробации(в соответствии с 323-ФЗ и п.30 Приказа 433н).

- дети, женщины в период беременности, родов, женщины в период грудного вскармливания, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для этих пациентов, при условии принятия всех необходимых мер по исключению риска причинения вреда женщине в период беременности, родов и женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку
- военнослужащие, за исключением военнослужащих, проходящих военную службу по контракту, в случае, если соответствующие методы специально разработаны для применения в условиях военных действий, чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов
- лица, страдающие психическими расстройствами, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний
- лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста

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

Развитие значимых клинических событий, не позволяющих продолжить участи в клинической апробации (ОИМ, ОНМК, экстренная реваскуляризация миокарда и др.).

Невозможность продолжать получать оказание медицинской помощи в рамках проведения клинической апробации по немедицинским причинам, включая отказ пациента.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи – медицинская помощь в рамках клинической апробации;

Условия – амбулаторно, стационарно.

Форма – плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

	Визит 1 (за 2 суток до ЧКВ)	Визит 2 (день ЧКВ)	Визит 3 (сутки после ЧКВ)	Визит 4 (1 мес. после ЧКВ)	Визит 5 (6 мес. после ЧКВ)	Визит 6 (12 мес. после ЧКВ)
Клинический осмотр, частота приступов стенокардии, анализ медицинской документации	+	+		+	+	+
ЭКГ	+	+	+			
Вч-Тропонин крови	+	+				
Регистрация сердечно- сосудистых событий		+	+	+	+	+

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

№	Международное непатентованное наименование / группировочное (химическое) наименование	Способ введения	Средняя разовая доза	Частота приема в день	Средняя курсовая доза	Единицы измерения	Цель назначения

1	Никорандил	внутри	10 мг	3	900 мг	мг	Антиангинальное средство
---	------------	--------	-------	---	--------	----	--------------------------

наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания; нет

перечень используемых биологических материалов; нет

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека;

№	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Количество	Цель применения
1.	Реактив для определения высокочувствительного тропонина (вч-Тр)	На 1000 измерений	Определение в крови маркера кардионекроза

и иное.

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

- частота превышения верхней границы нормы Вч-тропонина спустя 24-часа после планового ЧКВ (определение уровня) в группе сравнения и группе лечения никорандилом;
- частота развития ИМ4а типа в группе лечения никорандилом по сравнению с группой контроля в соответствии с IY универсальным определением ИМ (5х кратное повышение уровня Вч-тропонина относительно 99перцентили в совокупности с одним из признаков ишемии миокарда – изменения на ЭКГ или приступ стенокардии или новая зона гипокинеза по данным ЭХОКГ);
- частота сердечно-сосудистых событий на протяжении 12 месяцев наблюдения (регистрация сердечно-сосудистых событий спустя месяц, 6 месяцев и 24 месяца после планового ЧКВ методом обзвона пациентов или во время клинического визита к врачу) в группе лечения никорандилом по сравнению с группой контроля.

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Показатели качества жизни в изучаемой группе пациентов в раннем и отдаленном послеоперационном периоде. Сроки первичной (для ЧКВ) госпитализации, частота проведения повторных КАГ.

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

По виду исхода:

- основной (клинический «конечный») - частота возникновения осложнений (интраоперационное повреждение миокарда, инфаркт миокарда 4а типа, частота сердечно-сосудистых событий в отдаленном после ЧКВ периоде в основной группе и группе контроля),

- суррогатный (биологический) исход – динамика показателя Вч-тропонина после ЧКВ спустя 24 часа по сравнению с исходным уровнем в основной группе и группе контроля.

По важности:

- первичный исход – снижение частоты развития интраоперационного ишемического повреждения и ИМ4а типа у больных с предварительным назначением никорандила до плановой ЧКВ.

- вторичные исходы – снижение частоты сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ, НМК, повторная реваскуляризация миокарда, госпитализация в связи с рецидивом стенокардии в отдаленном периоде после плановой ЧКВ (на протяжении года наблюдения) у больных с предварительным назначением никорандила до плановой ЧКВ.

VIII. Статистика

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

Обработка данных клинической апробации будет осуществляться с соблюдением требований консенсуса CONSORT. В основе дизайна клинической апробации лежит оценка изменений различных показателей на протяжении интервала времени от исходной точки и далее через 24 часа, 1 месяц, 6 месяцев и 12 месяцев после операции. Для этой цели будет применяться дисперсионный анализ в варианте теста ANCOVA. Уровень значимости p менее 0,05 будет рассматриваться как значимый.

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

Для определения оптимального размера выборки был выбран сценарий, при котором аналогичный подход с применением пероральной формы никорандила позволил снизить частоту сердечно-сосудистых событий в течение года, т.е. в отдаленном периоде наблюдения за больными после ЧКВ, с 20% (эффект в группе метода сравнения) до 14% (эффект в группе лечения) и частоту ИМ 4А с 11% (частота исхода в группе сравнения) до 4% (частота исхода в группе лечения). Применение статистического калькулятора с функцией «Sampling» и использованием уровня значимости 0,05 при мощности 90% показало, что в апробацию необходимо включить всего 410 человек. С учетом возможных «потерь» пациентов из-за отсутствия надежного контакта после госпитализации (около 10%) итоговая группа должна содержать 500 человек.

Sampling: comparison of proportions

Type I error - Alpha

- 0.20
- 0.10
- 0.05
- 0.01

Type II error - Beta

- 0.20
- 0.10
- 0.05
- 0.01

Input

First proportion (%)

Second proportion (%)

Result

Minimal required sample size =

Help Calculate Exit

Sampling: comparison of proportions [X]

Type I error - Alpha

0.20

0.10

0.05

0.01

Type II error - Beta

0.20

0.10

0.05

0.01

Input

First proportion (%)

Second proportion (%)

Result

Minimal required sample size =

Итого, планируемое количество апробаций 500, из них в 2021 г. планируется – 150, 2022 г. – 350, 2023 г. – наблюдение в течение 12 месяцев, окончание апробации, формирование отчета.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. N556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Нормативы учитывают фактические расходы, необходимые для оказания медицинской помощи на этапах лечения, а также для оценки отдаленных результатов в стационарных или амбулаторных условиях. Объем расходов на выполнение протокола

клинической апробации складывается из затрат, непосредственно связанных с проведением клинической апробации основными подразделениями (прямые затраты), и затрат на общехозяйственные нужды (косвенные затраты).

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

перечень медицинских услуг (наименования и кратность применения)

№ п/п	Название	Цена	Кратность предоставления услуги 1 пациенту	Стоимость, руб. (произведение последних двух столбцов)	Источник сведений о стоимости
1.	Консультация врача-кардиолога амбулаторная	1800	3	5400	
2	Съемка ЭКГ в 12 отведениях с расшифровкой	500	3	1500	
3	Определение Вч-тропонина	900	2	1800	

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

№ п/п	Международное непатентованное наименование лекарственного препарата	Стоимость 1 дозы, руб.	Среднее количество доз на 1 пациента, руб.	Цена одного курса лечения препаратом, руб. (произведение последних 2 столбцов)	Количество пациентов, получающих препарат, чел.	Источник сведений о стоимости
1.	Никорандил	16,4 за 1 таб. (10 мг)	90 (таблеток)	1476	500	Государственный реестр лекарственных препаратов

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека, зарегистрированных в Российской Федерации в установленном порядке: нет

ИРК

Название апробации «Снижение риска интраоперационного ишемического повреждения, инфаркта миокарда 4а типа и отдаленных сердечно-сосудистых событий назначением пероральной формы препарата никорандил пациентам стабильной стенокардией/безболевого ишемией миокарда перед плановым чрескожным коронарным вмешательством по сравнению с назначением стандартной антиангинальной терапии»

Используемый препарат **никорандил**

Показание к применению **Ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия**

Номер центра

Номер пациента

Инициалы пациента
(ФИО)

Фамилия врача

2021 год

ВИЗИТ ВВОДНОГО ПЕРИОДА (включение в апробацию)

ДЕНЬ МЕСЯЦ ГОД

Дата подписания информированного согласия

ДЕНЬ МЕСЯЦ ГОД

Демографические данные

Дата рождения
ДЕНЬ МЕСЯЦ ГОД

Возраст (полных лет)

Пол (м/ж)

Рост . см

Вес . кг

Индекс массы тела кг/м²

Имеются ли у пациента основные факторы риска развития ИБС?

НЕТ ДА НЕИЗВЕСТНО

Возраст (для мужчин >55 лет, для женщин >65 лет)

Курение

Артериальная гипертония

Сахарный диабет

Общий холестерин мг/дл ммоль/л

Семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (у женщин - до 65 лет, у мужчин - до 55 лет)

Основной диагноз:

ИБС (с какого года установлен диагноз) год

Сколько лет страдает стенокардией лет, функциональный класс

Верификация диагноза ИБС:

1. В анамнезе ОИМ нет , да - количество
годы и локализация _____

2. Коронароангиография нет , да год

ОС.....
ПМЖВ.....
ОВ.....
ПКА.....

3. Чрезкожная коронарная ангиопластика

нет да - количество

годы _____

4. Аорто-коронарное шунтирование
нет да год

5. Радиоизотопная сцинтиграфия нет да год

результат положительный на выявление
транзиторного перфузионного дефекта

нет да

6. Стресс-эхокардиография нет да год

результат положительный, демонстрирующий
нарушение движения стенок миокарда при
отсутствии нормального повышения фракции
выброса

нет да

Имеется ли ХСН?
нет да

ФК, стадия

Имеется ли в анамнезе НМК?
нет

год
да

**Имеются ли значимые нарушения
ритма и проводимости сердца? нет**

да если «Да», то какие _____

Терапия основного заболевания на момент вводного периода

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПР-ТА, ДОЗА РЕЖИМ ПРИЕМА НАЧАЛО ПРИЕМА 1. _____

- 2. _____
- 3. _____
- 4. _____
- 5. _____
- 6. _____
- 7. _____

Сопутствующие заболевания, в том числе наличие онкологических, иммунно-воспалительных заболеваний (на момент скрининга)

НЕТ ДА

Сопутствующая терапия (на момент скрининга)

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ПР-ТА, ДОЗА РЕЖИМ ПРИЕМА НАЧАЛО ПРИЕМА ПОКАЗАНИЯ (СОПУТ.ЗАБОЛЕВ.)

1. _____

2. _____

3. _____

АД / мм рт.ст. ЧСС в мин. | | |

ЭКГ покоя в 12-ти отведениях

(оценить наличие патологических изменений на ЭКГ)

ЧСС в мин | |
ДА НЕТ

Ритм синусовый
ЕСЛИ «НЕТ», ТО УТОЧНИТЬ _____

ДА НЕТ

ЭКГ в пределах нормы?
ЕСЛИ «НЕТ», ТО ОПИСАТЬ ИЗМЕНЕНИЯ _____

Блокада ножек п.Гиса _____

Нарушения ритма _____

Гипертрофия ЛЖ _____

Изменения ST-T _____

Другое _____

ДА
УРОВЕНЬ ВЧ-ТРОПОНИН ДО ЧКВ

НЕТ

Планируемое эндоваскулярное лечение коронарной артерии

КРИТЕРИИ ОТБОРА В ВВОДНОМ ПЕРИОДЕ

- Да*
- Пациенты в возрасте ≥ 20 лет
- Подписанное информированное согласие
- Наличие показаний к ЧКВ

* На все вопросы должен быть получен ответ «Да»

КРИТЕРИИ НЕОТБОРА В ВВОДНОМ ПЕРИОДЕ

- | | Нет** |
|---|--------------------------|
| ○ Острый коронарный синдром | <input type="checkbox"/> |
| ○ Недавний инфаркт миокарда (в течение последнего месяца), операция аорто-коронарного шунтирования или чрезкожной коронарной ангиопластики (сроки см. в протоколе) | <input type="checkbox"/> |
| ○ Нарушения ритма и проводимости сердца, | <input type="checkbox"/> |
| ○ аллергические реакции на йодсодержащие контрастные вещества, | <input type="checkbox"/> |
| ○ беременность, лактация, острый коронарный синдром, | <input type="checkbox"/> |
| ○ острое нарушение мозгового кровообращения, | <input type="checkbox"/> |
| ○ онкологические заболевания, прием антикоагулянтных препаратов. | <input type="checkbox"/> |
| ○ нарушения функции почек или печени | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> |

** На все вопросы должен быть получен ответ «Нет»

Пациент отобран в апробацию

да

нет

Проведение «анкеты качества жизни»

- К-во приступов стенокардии в день..... до назначения препарата
- Дистанция ходьбы до возникновения приступов стенокардии.....
- К проводимой антиангинальной терапии за 2 дня до ЧКВ -назначение никорандил 30 мг/сут
За 2 часа до ЧКВ назначение никорандила 20 мг, спустя 6 час после ЧКВ 10 мг, затем 10 мг 3 раза в сутки

ВИЗИТ 2 спустя сутки после ЧКВ

Дата начала приема препарата

□ □ □ □ □ □ □ □ □

Число месяц год

Никорандил прием по 10 мг. х 3 р/день

(утро-обед-вечер)

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ ЧКВ

□ □ □ □ □ □ □ □ □

Результаты КАГ

ОС.....

ПМЖВ.....

ОВ.....

ПКА.....

Протокол ЧКВ

ИМЕЕТСЯ ЛИ ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ

ДА

ВЧ-ТРОПОНИН ?

□ **НЕТ**

□

	Вч Тропонин	ЭКГ	Ангинозные боли
24 час после ЧКВ			

ИМ4а типа есть/нет _____

ВИЗИТ3 спустя месяц после ЧКВ

После ЧКВ назначение поддерживающей дозы никорандила 30 мг/сут. в течение месяца.

Факт развившихся сердечно-сосудистых событий (да/нет)

(смерть, реваскуляризации миокарда, НМК, госпитализация по поводу рецидива стенокардии) _____

Анкета качества жизни (есть или нет приступов стенокардии, их частота, дистанция ходьбы до развития приступа стенокардии) _____

Оценка переносимости Никорандила

По истечении 28 дней после ЧКВ отмена никорандила. __ (дата) _____

ВИЗИТ 4. (6 мес. после ЧКВ)

Факт развившихся сердечно-сосудистых событий (да/нет)
(смерть, реваскуляризации миокарда, НМК, госпитализация по поводу рецидива стенокардии) _____

Анкета качества жизни (есть или нет приступов стенокардии, их частота, дистанция ходьбы до развития приступа стенокардии) _____

ВИЗИТ 5. (12 мес. после ЧКВ)

Факт развившихся сердечно-сосудистых событий (да/нет)
(смерть, реваскуляризации миокарда, НМК, госпитализация по поводу рецидива стенокардии) _____

Анкета качества жизни (есть или нет приступов стенокардии, их частота, дистанция ходьбы до развития приступа стенокардии) _____

Дата _____ Подпись _____

СОГЛАСИЕ

на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте
Минздрава России

работы:

«Снижение риска интраоперационного ишемического повреждения, инфаркта миокарда 4а типа и отдаленных сердечно-сосудистых событий назначением пероральной формы препарата никорандил пациентам стабильной стенокардией/безболевого ишемией миокарда перед плановым чрескожным коронарным вмешательством по сравнению с назначением стандартной антиангинальной терапии»

Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ кардиологии»
Минздрава России,
академик РАН



С.А. Бойцов