

Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации

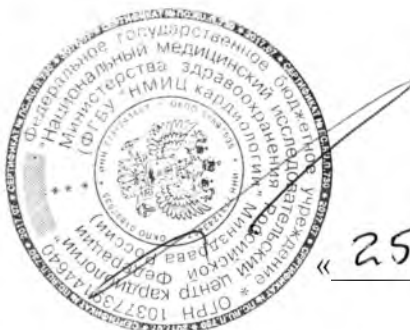
1	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр 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, paukaorgotdel@mail.ru
4	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод снижения количества желудочковых нарушений ритма сердца и разрядов кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с хронической сердечной недостаточностью посредством назначения препарата валсартан+сакубитрил по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.
5	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	120 больных

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 25 листах
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 16 листах
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 листе

Руководитель организации:

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



« 25 » _____ С.А. Бойцов
02 _____ 2021 г

Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный N _____

Дата _____

I. Паспортная часть

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

Метод снижения количества желудочковых нарушений ритма сердца и разрядов кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с хронической сердечной недостаточностью посредством назначения препарата валсартан+сакубитрил по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

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

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Адрес: 121552 Москва, ул. 3-я Черепковская, д 15а

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

Бойцов С.А.

Генеральный директор ФГБУ «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.

Основным электрофизиологическим методом профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС), в том числе у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (код по МКБ-10 I 50.0) является имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КВД), как изолированно, так у части пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) в составе устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии с функцией дефибриллятора (СРТ-Д). После имплантации КВД, несмотря на назначение антиаритмической терапии, риск возникновения злокачественных желудочковых аритмий, а именно, желудочковой тахикардии (ЖТ) и фибрилляции желудочков (ФЖ) сохраняется, их частые рецидивы существенно снижают качество жизни больных, приводя к появлению тревоги и развитию депрессии. Каждый

разряд КВД, как мотивированный, так и немотивированный, оказывает неблагоприятное воздействие на смертность от всех причин, за счет дополнительной травматизации миокарда и усугубления его электрической неоднородности, прогрессирования СН. По данным метаанализа Zhiyong Qian в 2016 г, нанесение мотивированного разряда КВД достоверно увеличивало риск смерти от всех причин в 2,76 раза, нанесение немотивированного разряда - в 1,2 раза, хотя и недостоверно, оба вида разрядов повышали уровень общей смертности в 2,25 раза [1].

Таким образом, имплантировав пациенту КВД, необходимо стремиться к минимизации количества его разрядов путем назначения и поддержания оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ), улучшения параметров программирования устройства, выявления предикторов ухудшения течения основного заболевания, в частности, нарастания количества желудочковой эктопической активности и т.д.

В соответствии с действующими рекомендациями по диагностике и лечению сердечной недостаточности, применение всех электрофизиологических методов лечения СНнФВ должно начинаться только на фоне ОМТ, поскольку при ее недостаточной эффективности они являются не альтернативой, а лишь дополнением к комплексной и максимально активной терапии больных. Известно, что бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), при их непереносимости - антагонисты рецепторов к альдостерону (АРА) и антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) составляют основу ОМТ у пациентов с СН и систолической дисфункцией, снижают общую смертность и способствуют профилактике ВСС в сравнении с плацебо. Так, по данным исследования Domanski, и ряда других исследований, иАПФ снижают риск ВСС у постинфарктных больных, на 20% по сравнению с плацебо[2]. Имеются работы, в которых получены данные о снижении риска сердечно-сосудистой смертности у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), получавших валсартан и лозартан. В исследовании CHARM [3] кандесартан у пациентов с ХСН и сниженной систолической функцией миокарда левого желудочка (ЛЖ) продемонстрировал снижение показателей смертности от сердечно-сосудистых причин и характеристик внезапной смертности на 15%.

Единственный доступный на настоящее время представитель класса ангиотензиновых рецепторов и неприлизина ингибиторов (АРНИ) сакубитрил+валсартан в исследовании PARADIGM-HF, в которое было включено 8442 пациентов с СНнФВ II–IV функционального класса (ФК) NYHA, продемонстрировал снижение общей смертности на 16% , а внезапной сердечной смерти на 20%, причем сравнение проводилось не с плацебо, а с одним из самых исследованных и используемых иАПФ эналаприлом в дозе 10 мг 2 раза в сутки [4]. Одновременно отмечалась и лучшая переносимость препарата валсартан-сакубитрил по сравнению с эналаприлом.

Для исследования механизмов значительного влияния терапии АРНИ на риск ВСС у пациентов с ХСН в 2018 г было выполнено исследование C. de Diego у пациентов с СНсФВ и имплантированными КВД или СРТ-Д с системой удаленного мониторинга[5]. За 9 мес наблюдения терапия АРНИ по сравнению с иАПФ/АРА достоверно снижала количество мотивированных разрядов КВД, эпизодов устойчивой и неустойчивой ЖТ, и общего количества желудочковых экстрасистол в час. Снижение бремени желудочковой эктопической активности приводило также к увеличению процента эффективной бивентрикулярной стимуляции у пациентов с СРТ-Д. Также на фоне терапии АРНИ отмечалось снижение числа пароксизмов мерцательной аритмии, не достигшее критериев

достоверности, и достоверное повышение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) на 5%, снижение уровня основного маркера выраженности миокардиального стресса NT-proBNP.

В клиническом исследовании II фазы PARAMOUNT у больных СН с ФВ ЛЖ ≥ 45 % АРНИ превзошел валсартан по влиянию на уровень NT-proBNP [6]. Причем субанализ этого исследования показал, что АРНИ демонстрирует равное превосходство над валсартаном как у больных с ФВ ЛЖ < 50 %, так и ≥ 50 %.

В действующих рекомендациях ОССН от 2018 г в качестве показаний к стартовой терапии или переводу с иАПФ/АРА на АРНИ значится ХСН II–III ФК с систолической дисфункцией для дополнительного снижения риска смерти и последующих госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН [7]. В отечественных рекомендациях по профилактике ВСС АРНИ не обозначен как средство профилактики ВСС у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [8]. Основными препаратами, используемыми для этой цели, служат иАПФ и АРА. Это, возможно, отчасти обусловлено как стоимостью препарата валсартан+сакубитрил, так и инерцией мышления специалистов или их недостаточной информированностью.

Однако выявление дополнительного влияния препарат валсартан+сакубитрил на прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ (СНпФВ) и высоким риском ВСС может расширить показания к применению препарата, что найдет свое отражение в клинических рекомендациях. Кроме того, снижение количества разрядов у пациентов с КВД на фоне терапии препаратом валсартан+сакубитрил приведет к увеличению времени функционирования устройства, и соответственно, снизит стоимость лечения у данной группы больных.

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

Хроническая сердечная недостаточность – весьма широко распространенное патологическое состояние, характеризующееся существенным снижением качества жизни и высокой летальностью пациентов. Несмотря на очевидные успехи в лечении ХСН, распространенность ее во всем мире остается высокой и увеличивается в развитых странах. Проблема лечения ХСН является одной из ведущих и в нашей стране. В период с 1998 г по 2014 г число пациентов с любым функциональным классом ХСН 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) [9]. По данным исследования ЭПОХА-ХСН – распространенность ХСН I–IV ФК в Европейской части РФ составила 12,3% (мужчины – 9,86%, женщины – 14,2%), тяжелая форма ХСН, соответствующая III–IV ФК встречалась в 2,3% случаев [10]. А учитывая, что в последнее время хроническая сердечная недостаточность нередко встречается у лиц молодого возраста и приводит к стойкой утрате трудоспособности, данная проблема считается не только медицинской, но и социальной.

Уровень общей смертности пациентов с ХСН весьма высок и составляет (6 %), превосходя показатель популяционной смертности в 10 раз. До $\frac{2}{3}$ больных с начальными стадиями декомпенсации и до $\frac{1}{3}$ пациентов даже с финальными стадиями ХСН умирают внезапно [11]. В 85% случаев механизмами развития внезапной сердечной смерти являются желудочковые тахикардии – желудочковая тахикардия и фибрилляция желудочков с последующим развитием асистолии [12, 13].

Известно, что у подавляющего числа больных ХСН регистрируются опасные для жизни желудочковые нарушения ритма сердца (ЖНРС)(III и выше градации по классификации Lown-Wolf) [14, 15]. Еще с 70х гг прошлого века проводились работы, в которых было показано, что наличие желудочковой экстрасистолы (ЖЭС) и пробежек неустойчивой ЖТ у лиц со структурной патологией сердца дополнительно увеличивает вероятность смерти, в том числе ВСС, маркером опасного повышения риска является превышение числа экстрасистол >10 в час или появление коротких эпизодов неустойчивой ЖТ. Так, в крупном исследовании GISSI-2, выполненном в 1993 г на больных, перенесших инфаркт миокарда, было продемонстрировано крайне негативное влияние частой (более 10 в час) ЖЭС на прогноз в этой группе пациентов. Особенно заметно было увеличение риска ВСС при наличии частой желудочковой эктопии в группе пациентов с ФВ ЛЖ менее 35% [16].

Наличие же фибрилляции предсердий при ХСН повышает риск смерти в $\sim 1,5$ раза [17].

Таким образом, проблема ВСС, в том числе у пациентов с ХСН крайне актуальна для отечественного здравоохранения. Интерес к этой теме обусловлен и тем фактом, что существует возможность использования эффективных мер лечения и профилактики, направленных на улучшение ситуации. Эти меры включают себя как средства медикаментозной терапии, так и электрофизиологические методы лечения.

В течение длительного времени медикаментозное лечение пациентов с СН и систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ $\leq 35-40\%$) в обязательном порядке включает в себя иАПФ/ АРА, ББ и АМКР, которые снижают общую смертность и способствуют профилактике ВСС. Эти же препараты используются в лечении СН с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ), с ФВЛЖ 40-49%. В последние годы в арсенале врачей появился новый класс препаратов, эффективно влияющий на общую и внезапную смертность у пациентов с ХСН и превосходящий в этом отношении иАПФ/АРА - антагонисты рецепторов к неприлизину.

Электрофизиологические методы первичной и вторичной профилактики ВСС у пациентов с ХСН подразумевают под собой имплантацию кардиовертера-дефибрилятора и/или устройства для СРТ.

Применение СРТ по данным крупного исследования CARE-HF ассоциируется с уменьшением риска смертности от всех причин на 40%, с уменьшением риска смертности от сердечной недостаточности на 45% и с уменьшением риска внезапной смерти на 46% [18].

Имплантация КВД, по данным крупного метаанализа, ассоциировалась с уменьшением смертности от аритмических причин на 50%, в то время как уровень снижения общей смертности составил 28% [19]. В настоящее время имплантация КВД является одним из основных методов профилактики ВСС в группе пациентов высокого риска. Так, в 2014 году в 56 европейских странах в 2052 центрах было выполнено 85289 имплантаций ИКД (включая Россию – 13 операций на 1 миллион населения) [20].

В работе Herre J.M. было показано, что риск возникновения повторных эпизодов устойчивой ЖТ или ФЖ у пациентов, выживших после первого аритмического эпизода, составляет 19%, 33% и 43% через 1, 3 и 5 лет наблюдения соответственно [21]. Стоит ожидать соответствующей частоты мотивированных разрядов КВД, имплантированных с целью вторичной профилактики ВСС.

В одном из исследований, включавшем более 3000 пациентов с имплантированными КВД и СРТ-Д, было показано, что неадекватные срабатывания устройства составили 20% [22]. Как адекватные, так и неадекватные разряды КВД ведут к возрастанию риска смерти от всех причин вследствие дополнительного повреждения миокарда [1]. Кроме того, пациенты после вмешательства часто испытывают тревогу и депрессию, могут испытывать страх перед повторным нанесением терапии [23]. Это типичные явления для больных с устройством, они более выражены в случае необоснованных срабатываний аппарата и/или повторных шоков.

Основным способом подавления желудочковой эктопической активности и, соответственно, уменьшения числа разрядов КВД, является назначение антиаритмической терапии. У пациентов с СНнФВ ее выбор ограничен амиодароном, который, в отличие от других антиаритмических препаратов, не ухудшает прогноз у этой категории пациентов. Ввиду высокой токсичности, амиодарон не рекомендуется использовать рутинно для всех больных СН с желудочковыми нарушениями ритма сердца.

Несмотря на все успехи медикаментозного и немедикаментозного лечения, смертность при ХСН остается высокой. Таким образом, поиск путей дальнейшей оптимизации терапии ХСН, способствующих не только замедлению прогрессирования гемодинамических нарушений, но и эффективной первичной и вторичной профилактике ВСС, а также мониторинга, в том числе дистанционного, состояния этих пациентов, представляется весьма важной и актуальной задачей.

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

Несмотря на то, что в рекомендациях по лечению ХСН от 2018 г рекомендована стартовая терапия или перевод больных ХСН II–III ФК с систолической дисфункцией на прием АРНИ с целью дополнительного снижения риска смерти и последующих госпитализаций в связи с ухудшением течения, наиболее используемыми препаратами остаются иАПФ/АРА. В настоящее время в РФ блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (иАПФ и АРА) получают около 85% пациентов с систолической дисфункцией. Это, возможно, обусловлено как стоимостью препарата валсартан+сакубитрил, так и инерцией мышления специалистов или их недостаточной информированностью.

В Национальных рекомендациях по определению риска и профилактике ВСС 2018 года [8], в ряду препаратов, которые должны быть назначены пациентам с ХСН и влияют на риск внезапной смерти у этой категории пациентов, АРНИ не упоминаются. Подтверждение возможности АРНИ дополнительно влиять на течение ЖНРС у пациентов с ХСН может повлиять на включение их как препаратов первой линии в рекомендации по профилактике ВСС у этой категории больных.

В настоящей клинической апробации применения препарата валсартан+сакубитрил у больных с ХСН и имплантированными КВД/СРТ-Д в качестве группы сравнения будет выступать аналогичная по численности (n=120), возрасту, полу и клинико-инструментальным характеристикам группы больных группа с СНнФВ и пФВ и имплантированным КВД и СРТ-Д, принимающая иАПФ/АРА. Обследование больных будет проходить в рамках существующих нормативов амбулаторного наблюдения за больными с ХСН и имплантированными КВД и СРТ/Д в рамках системы ОМС.

Будет сопоставлена частота регистрации ЖНРС и мерцательной аритмии (МА), частота мотивированных и немотивированных разрядов КВД, частота эффективной

бивентрикулярной стимуляции в случае СРТ, оценка клинического течения сердечной недостаточности, количества госпитализаций по поводу СН и смертей у больных на терапии АРНИ и иАПФ/АРА.

Известно, что побочные эффекты (требующие остановки лечения) осложняют применение иАПФ весьма редко. Повышение уровня креатинина возможно у 5–15 %. Типичный побочный эффект всех иАПФ (2–3 % леченных иАПФ больных). Симптомная гипотония объясняется основными механизмами действия иАПФ, однако может затруднять начало терапии иАПФ. В небольшом количестве случаев (3–4 %) это может потребовать прекращения терапии иАПФ. Непереносимость в связи с развитием ангионевротического отека при применении рекомендованных доз иАПФ в терапевтических дозах не превышает 0,4 %[7].

По данным исследования PARADIGM-HF, параллельно с большей эффективностью лечения препаратом валсартан+сакубитрил, отмечалась и его лучшая переносимость. Частота прекращения приема препаратов в связи с нежелательными явлениями составила 10,7 % в группе препарата валсартан+сакубитрил и 12,3 % в группе эналаприла. Отмечалась меньшая частота нарушения функции почек (повышение креатинина сыворотки более 2,5 мг / дл у 3,3% против 4,5 %), опасная гиперкалиемия >6,0 ммоль / л (у 4,3% против 5,6 %), и кашля (11,3% в группе сакубитрила-валсартан против 14,3 % в группе эналаприла соответственно)[4].

Основным недостатком терапии препаратом валсартан+сакубитрил можно считать его стоимость.

При оценке показаний к имплантации СРТ, а так же ИКД в качестве средства первичной профилактики ВСС одним из ключевых оцениваемых параметров является ФВ ЛЖ, преимущественно ниже 35% (в зависимости от ФК СН, ее этиологии, морфологии комплекса QRS в случае СРТ). Повышение ФВ ЛЖ даже на 5%, с сопутствующим уменьшением ФК СН на фоне нескольких месяцев терапии валсартаном+сакубитрил может перевести пациента в категорию не нуждающихся в имплантации КВД/СРТ-Д или дожить до операции в условиях потребности в КВД/СРТ-Д, значительно превосходящих возможности отечественного здравоохранения. Кроме того, снижение количества разрядов у пациентов с КВД на фоне терапии препаратом валсартан+сакубитрил приведет к увеличению времени функционирования устройства и уменьшению числа визитов/госпитализаций после мотивированных шоков, и соответственно, снизит стоимость лечения у данной группы больных.

Таким образом, при высокой стоимости терапии АРНИ по сравнению с иАПФ, при использовании в терапии ХСН препарата валсартан+сакубитрил можно ожидать снижения затрат здравоохранения на госпитализации, связанные с необходимостью имплантации или замены КВД/СРТ-Д в связи с истощением источника питания, а так же на количество амбулаторных визитов для коррекции терапии.

Положительные результаты данной клинической апробации могут быть внедрены в последующем в рекомендации по ведению больных с сердечной недостаточностью, в рекомендации по профилактике ВСС, а также в широкую практику оказания медицинской помощи.

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

Возможные осложнения применения препарата валсартан+сакубитрил указаны в инструкции по его применению

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. Zhiyong Qian et al: Association of Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy with All-Cause Mortality-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pacing Clin Electrophysiol.* 2016 Jan;39(1):81-8. ИМПАКТ ФАКТОР: 1.407
2. Domanski et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 598-604. ИМПАКТ ФАКТОР: 20.589
3. Solomon S. D., Wang D., Finn P. et al. Effect of Candesartan on Cause-Specific Mortality in Heart Failure Patients : The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2004; 110:2180-2183. ИМПАКТ ФАКТОР:23.603
4. Desai AS, McMurray JJV, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptorneprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36:1990-7. ИМПАКТ ФАКТОР: 22.673
5. C. de Diego et al. Effects of angiotensin-neprilysin inhibition compared to angiotensin inhibition on ventricular arrhythmias in reduced ejection fraction patients under continuous remote monitoring of implantable defibrillator devices. *Heart Rhythm.* 2018;15(3):395-402. ИМПАКТ ФАКТОР: 5.731
6. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind ran domised controlled trial. *The Lancet.* 2012;380 (9851):1387–95. DOI:10.1016 / S0140–6736 (12) 61227–6. ИМПАКТ ФАКТОР: 60.39
7. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология.* 2018;58(S6). DOI: 10.18087 / cardio. 2475.ИМПАКТ ФАКТОР 0,782
8. Национальные рекомендации по определению риска и профилактике внезапной сердечной смерти. *Кардиология: новости, мнения, обучение* Том 7, No1 2019, 65-88. ИМПАКТ ФАКТОР 0,782
9. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., и др. Сердечная Недостаточность. 2017 г. Том 18, №1, стр. 3-40. . ИМПАКТ ФАКТОР: 0,523.
10. Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Галявич А. С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА – ХСН (Часть II). *Журнал Сердечная Недостаточность.* 2006;7 (3):112–5. . ИМПАКТ ФАКТОР: 0,523.

11. MERIT-HF Study Group Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999; 353(9169): 2001–7; ИМПАКТ ФАКТОР: 60.39.
12. Bayes de Luna et al/ Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117:151-159. ИМПАКТ ФАКТОР: 4,625
13. Panidis IP, et al Sudden death in hospitalized patients: cardiac rhythm disturbances detected by ambulatory electrocardiographic monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 1983;2(5):798-805. ИМПАКТ ФАКТОР: 20.589
14. Kannel WB, Plehn JF, Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham Study. *American Heart Journal*. 1988;115 (4):869–75. DOI:10.1016 / 0002–8703 (88) 90891–5. ИМПАКТ ФАКТОР 4,625
15. Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J. Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation*. 1989;80 (6):1675–80. DOI:10.1161 / 01. CIR.80.6.1675. ИМПАКТ ФАКТОР:23.603
16. Meggioni AP. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era. GISSI-2 results *Circulation*, 1993; 87:312-322. ИМПАКТ ФАКТОР:23.603
17. Dries D. et al., Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction J Am Coll Cardiol*. 1998;32(3):695-703. ИМПАКТ ФАКТОР: 20.589
18. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006;27:1928 – 1932. ИМПАКТ ФАКТОР: 22.673
19. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, Schron EB, Kuck KH, Zipes DP, Greene HL, Boczar S, Domanski M, Follmann D, Gent M, Roberts RS. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071 – 2078. ИМПАКТ ФАКТОР: 22.673
20. Raatikainen M.J. P., Arnar D. O., Zeppenfeld K. Statistics on the use of cardiac electronic devices and electrophysiological procedures in the European Society of Cardiology countries: 2014 report from the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2015; 17: i1–i75. ИМПАКТ ФАКТОР 4,620
21. Herre JM, Sauve MJ, Malone P et al. Long-term results of amiodarone therapy in patients with recurrent sustained ventricular tachycardia or ventricular fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:442-449. ИМПАКТ ФАКТОР: 20.589
22. van der Heijden AC, Borleffs CJ, Buiten MS, Thijssen J, van Rees JB, Cannegieter SC, Schalij MJ, van Erven L. The clinical course of patients with implantable defibrillators: Extended experience on clinical outcome, device replacements, and device-related complications. *Heart Rhythm* 2015;12:1169 – 1176. ИМПАКТ ФАКТОР: 5.731
23. Magyar-Russell G, Thombs BD, Cai JX, Baveja T, Kuhl EA, Singh PP, Montenegro Braga Barroso M, Arthurs E, Roseman M, Amin N, Marine JE, Ziegelstein RC. The prevalence of

anxiety and depression in adults with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. J Psychosom Res 2011;71:223 – 231. ИМПАКТ ФАКТОР: 2.860

24. von Lueder TG, Wang BH, Kompa AR, Huang L, Webb R, Jordaan P, Atar D, Krum H. Angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 attenuates cardiac remodeling and dysfunction after myocardial infarction by reducing cardiac fibrosis and hypertrophy. Circ Heart Fail 2015;8:71–78. ИМПАКТ ФАКТОР: 5.753

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Наблюдение за пациентами будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и нормативными требованиями.

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 или после завершения наблюдения. Исполнитель клинической апробации должен предоставить аудиторам непосредственный доступ ко всей имеющейся информации к работе 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.

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

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

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: Оценка сравнительной клинической эффективности применения препарата валсартан+сакубитрил и иАПФ/АРА у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с систолической дисфункцией и имплантируемым кардиовертером-дефибриллятором, в том числе с функцией сердечной ресинхронизирующей терапии, в отношении желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца и прогрессирования явлений сердечной недостаточности.

Задачи:

1. Сравнительная оценка влияния терапии комбинацией валсартан+сакубитрил и иАПФ/АРА на частоту желудочковой экстрасистолии, эпизодов устойчивой и неустойчивой желудочковой тахикардии, а также мотивированных и немотивированных разрядов кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с СН и пФВ и имплантированным КВД, и процент эффективной бивентрикулярной стимуляции у пациентов с СРТ через 6, 12 и 18 мес терапии

2. Сравнительная оценка влияния терапии комбинацией валсартан+сакубитрил и иАПФ/АРА на частоту и продолжительность эпизодов фибрилляции предсердий у пациентов с СНн и пФВ через 12 и 18 мес терапии
3. Сравнительная оценка влияния терапии комбинацией валсартан+сакубитрил и ИАПФ/АРА II на клиническое течение сердечной недостаточности (функциональный класс ХСН, уровень NT pro BNP сыворотки крови), и качество жизни в баллах у пациентов с СНнФВ и имплантированным КВД/СРТ-Д через 6,12 и 18 мес терапии
4. Сравнительная оценка влияния терапии комбинацией валсартан+сакубитрил и иАПФ/АРА на эхокардиографические параметры (фракция выброса левого желудочка, КДО ЛЖ, уровень СДЛА)
5. Сравнительная оценка влияния терапии комбинацией валсартан+сакубитрил и иАПФ/АРА на качество жизни в баллах у пациентов с СНнФВ и пФВ и имплантированным КВД/СРТ-Д через 6,12 и 18 мес терапии

IV. Дизайн клинической апробации

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

Надмолекулярный комплекс сакубитрил+валсартан способствует восстановлению и поддержанию баланса нейрогормональных систем, благодаря действию комплекса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и активации натрийуретических пептидов. Натрийуретический пептид вызывает изменение электрофизиологических свойств и/или анатомического субстрата, представляющих собой главные факторы развития устойчивых ЖНРС. Как известно, NT-proBNP представляет собой основной маркер выраженности миокардиального стресса. Предшествующие исследования продемонстрировали, что уровень натрийуретического пептида является сильным независимым предиктором для возникновения устойчивой ЖТ и мотивированных разрядов КВД. В экспериментальных исследованиях было продемонстрировано, что использование АРНИ в сравнении с иАПФ приводило к более значительному замедлению ремоделирования сердца и прогрессирования фиброза, хорошо изученного фактора, предрасполагающего к возникновению злокачественных ЖНРС [24].

В исследовании PARADIGM-HF сравнение групп пациентов, получавших лечение надмолекулярным комплексом сакубитрил+валсартан 200 мг 2 раза в день или «золотым стандартом» в лечении ХСН иАПФ эналаприлом 10 мг 2 раза в день, показало, что общая смертность в группе АРНИ снизилась на 16%, а внезапная сердечная смерть на 20% [5].

Частота прекращения приема препаратов в связи с нежелательными явлениями составила 10,7 % в группе препарата валсартан+сакубитрил и 12,3 % в группе эналаприла. Отмечалась меньшая частота нарушения функции почек (повышение креатинина сыворотки более 2,5 мг / дл у 3,3% против 4,5 %), опасная гиперкалиемия >6,0 ммоль / л (у 4,3% против 5,6 %), и кашля (11,3% в группе сакубитрила-валсартан против 14,3 % в группе эналаприла соответственно)[5].

В ходе исследования De Diego, проведенного для уточнения механизма такого значительного влияния препарата валсартан+сакубитрил на риск ВСС, было продемонстрировано достоверное снижение количества ЖЭС и пробежек ЖТ, эпизодов устойчивой ЖТ, мотивированных срабатываний КВД на фоне терапии препаратом валсартан+сакубитрил по сравнению с иАПФ/АРА у пациентов с СНнФВ и

имплантированным КВД/СРТ-Д, а также не достигшее критериев достоверности снижение числа пароксизмов мерцательной аритмии (МА). Вследствие снижения бремени желудочковых нарушений ритма сердца, отмечалось достоверное увеличение степени эффективной бивентрикулярной стимуляции у пациентов с СРТ-Д. Кроме того, отмечалось достоверное снижение уровня NTproBNP и прирост ФВЛЖ на 5% за 9 мес терапии АРНИ.

В клиническом исследовании II фазы PARAMOUNT у больных СН с ФВ ЛЖ ≥ 45 % АРНИ превзошел валсартан по влиянию на уровень NT-proBNP [6]. Причем субанализ этого исследования показал, что АРНИ демонстрирует равное превосходство над валсартаном как у больных с ФВ ЛЖ < 50 %, так и ≥ 50 %.

Для тяжелой категории пациентов ХСН с имплантированным СРТ или СРТ-Д, максимальное замедление прогрессирования СН и достижение электрической стабильности миокарда, снижение числа прогностически неблагоприятных для этой категории ЖЭА и срабатываний КВД, а для пациентов с СРТ-Д- повышение процента эффективной бивентрикулярной стимуляции, имеет принципиальное значение. Выявление дополнительного влияния препарат валсартан+сакубитрил на прогноз у пациентов с ХСН с низкой и промежуточной ФВ ЛЖ и высоким риском ВСС может расширить показания к применению препарата.

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;

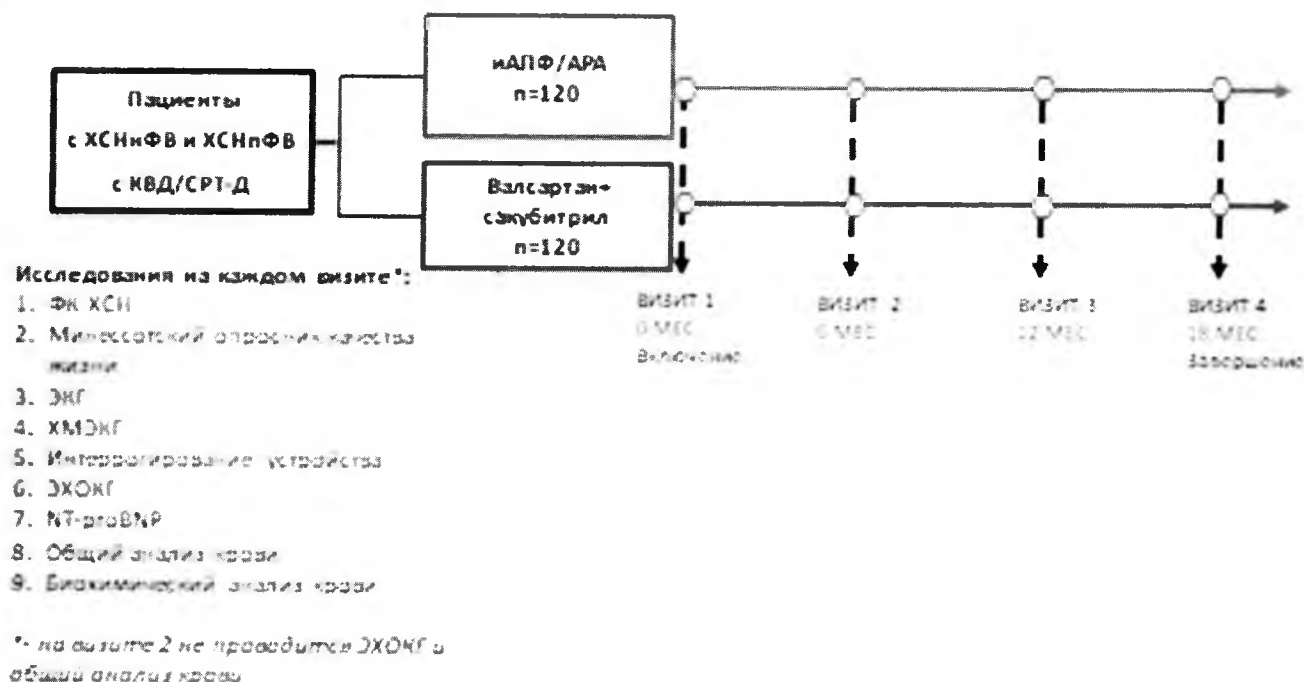
Основные исследуемые параметры:

- количество разрядов кардиовертера-дефибриллятора, желудочковых (число ЖЭС за сутки и в час, количество пробежек ЖТ и эпизодов устойчивой ЖТ) и наджелудочковых (количества и продолжительности эпизодов мерцательной аритмии) нарушений ритма сердца
- процент эффективной бивентрикулярной стимуляции при наличии СРТ-Д
- уровень NT-proBNP в крови

Дополнительные исследуемые параметры:

- функциональный класс сердечной недостаточности
- фракция выброса левого желудочка;
- конечный систолический объем левого желудочка
- СДЛА
- изменение качества жизни пациентов по данным Миннесотского опросника;

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



Примечание: ЭКГ – электрокардиограмма, ХМЭКГ - холтеровское мониторирование ЭКГ, ЭХОКГ – эхокардиографическое исследование; МОКЖ – миннесотский опросник качества жизни; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности.

Клиническая апробация будет включать только амбулаторное наблюдение, в ходе которого выполняется исходная оценка качества жизни и функционального класса сердечной недостаточности, оценка выраженности структурной патологии сердца посредством ЭХОКГ и определения ФК ХСН, степени декомпенсации СН путем определения NT-proBNP, наличие желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца посредством ХМЭКГ, интервьюирование и при необходимости программирование устройства КВД/СРТ-Д. После этого происходит назначение препарата валсартан+сакубитрил и титрация по возможности до дозы 200 мг 2 раза. После исходного обследования очные визиты будут происходить в точках 6, 12, 18 месяцев, и будут связаны с оценкой гемодинамических и клинических изменений в ходе последующего наблюдения.

Таблица 1. Сводная таблица обследований пациента.

Обследования	Визит 0	6 мес	12 мес	18 мес
Визит в медучреждение	+	+	+	+
Подписание информированного согласия пациента	+			
Осмотр врача-кардиолога первичный	+			
Осмотр врача-кардиолога повторный		+	+	+
ФК ХСН	+	+	+	+
Миннесотский опросник качества жизни	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+
Суточное мониторирование ЭКГ	+	+	+	+
Трансторакальная ЭХО-КГ	+		+	+
Биохимический анализ крови (креатинин, калий)	+	+	+	+
Клинический анализ крови	+		+	+
NT-proBNP	+	+	+	+
Определение и изменение параметров работы имплантированного КВД/СРТ-Д	+	+	+	+

Внеплановые визиты. Если визит пациента связан с сердечно-сосудистыми явлениями и происходит вне установленного по протоколу графика, приведенного в Таблице 1, такой визит называется «внеплановым».

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению

Пациентам с ХСН со сниженной и промежуточной фракцией выброса и имплантированным КВД/СРТ-Д после проведения предварительного обследования будет назначен препарат валартан+сакубитрил.

Целевая (максимальная суточная) доза комплекса валсартан+сакубитрил составляет 200 мг 2 раза/сут. Рекомендуемая начальная доза 100 мг 2 раза/сут.

У пациентов, не получавших ранее терапию ингибиторами АПФ или АРА, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию комплексом следует в дозе 50 мг 2 раза/сут с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3-4 недели).

В зависимости от переносимости дозу следует увеличивать в 2 раза каждые 2-4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг 2 раза/сут.

Применение данного комплекса возможно не раньше чем через 36 ч после отмены ингибитора АПФ, т.к. в случае одновременного применения может возникнуть ангионевротический отек. Так как в состав комплекса входит АРА валсартан, его не следует применять одновременно с другим препаратом, в состав которого входит АРА II.

Через 6, 12 и 18 мес терапии производится определение уровня креатинина и калия для оценки безопасности терапии препаратом валартан+сакубитрил., проведение ХМЭКГ, интеррогирования устройства, ЭХОКГ для оценки его влияния на исследуемые параметры.

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

Период включения в протокол клинической апробации рассчитан на 2 года. Начало клинической апробации – 2022 год. В 2022 г планируется включить 90 пациентов, в 2023 г- 30 пациентов.

Наблюдение за всеми пациентами продолжается 1,5 года. В апробации пациенты обследуются и наблюдаются амбулаторно. Клиническая апробация может быть завершена преждевременно, если выявляются серьезные нежелательные явления, связанные с апробационной методикой и делающие дальнейшее применение методики недопустимым с этической точки зрения; при получении информации о высоком риске для участников апробации; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по требованию регулирующих органов.

Таким образом, в 2024-2025гг будет вестись наблюдение за включенными больными, 2025г-по окончании периода наблюдения за последним больным будет сформирован отчет по клинической апробации.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (без записи в медицинской

документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в пункте 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

- Демографические данные (пол, возраст);
- Полный диагноз;
- Функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA;
- Данные биохимического и общего анализов крови;
- Уровень NT-proBNP;
- ЭКГ в 12ти отведениях;
- ЭХОКГ параметры: ФВ левого желудочка, КДО ЛЖ, СДЛА;
- Количество ЖЭС в час, устойчивых и неустойчивых эпизодов ЖТ по данным ХМЭКГ и результатов интеррогирования КВД/СРТ-Д
- Параметры стимуляции;
- Процент эффективной БВС у пациентов с СРТ-Д;
- Количество и продолжительность пароксизмов мерцательной аритмии по данным интеррогирования КВД/СРТ-Д
- Количество мотивированных и немотивированных разрядов КВД
- Показатели качества жизни по данным Миннесотского опросника;
- Значимые клинические события.

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

13. Критерии включения пациентов.

- 1) Возраст >18 лет
- 2) Пол: мужской, женский
- 3) Хроническая сердечная недостаточность (Код диагноза по МКБ – I 50.0)
- 4) ФВ ЛЖ $\leq 50\%$, ХСН II-IV ФК
- 5) Имплантированный кардивертер-дефибриллятор или СРТ-Д
- 6) Подобранная оптимальная медикаментозная терапия в соответствии с текущими рекомендациями;
- 7) Пациент, подписавший форму информированного согласия, способный и готовый выполнять требования протокола, включая все исследования исходного уровня и последующего наблюдения

14. Критерии невключения пациентов.

- 1) Возраст <18 лет
- 2) Прием комбинации валсартана с сакубитрилом в предшествующие 6 мес
- 4) Показания к проведению реваскуляризации миокарда или операции на клапанах на момент включения в протокол клинической апробации
- 5) Перенесенные острый инфаркт миокарда, коронарная ангиопластика или операция АКШ (МКШ), менее чем за 3 месяца до включения больного в протокол клинической апробации.
- 6) Ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года
- 7) Психические расстройства, алкоголизм, заболевания ЦНС

- 8) 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, женщине в период грудного вскармливания, плоду или ребенку;
- 9) 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;
- 10) лица, страдающие психическими расстройствами, за исключением случаев, если соответствующие методы предназначены для лечения психических заболеваний;
- 11) лица задержанные, заключенные под стражу, отбывающие наказание в виде ограничения свободы, ареста, лишения свободы либо административного ареста.
- 12) Неспособность пациента понять смысл его участия в клинической апробации и дать обоснованное согласие на участие в ней.

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

- 1) пациент больше не соответствует критериям включения;
 - 2) при отзыве пациентом своего согласия на участие в клинической апробации;
 - 3) пациент не следует указаниям врача;
 - 4) состояния, требующие экстренных хирургических вмешательств или других манипуляций, удлиняющих время госпитализации или увеличивающие затраты на лечение
- В случае, если пациент исключается из клинической апробации, все данные, которые были собраны до этого момента будут использованы в анализе результатов клинической апробации. Последующее наблюдение пациентов, исключенных из клинической апробации, будет проводиться в таком же объеме и режиме, которое требуется для ведения пациентов в соответствии с международными и национальными рекомендациями и протоколами.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид помощи — медицинская помощь в рамках клинической апробации.

Форма — плановая.

Условия - амбулаторно (4 визита).

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств).

Перечень услуг в соответствии приказом Минздравсоцразвития России от 13.10.2017 N 804н (с изменениями от 12.07.2018) "Об утверждении номенклатуры медицинских услуг".

Медицинская помощь в расчете на 1 пациента

Код	Наименование медицинской услуги	Количество
B01.015.001	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога первичный	1
B01.015.002	Прием (осмотр, консультация) врача-кардиолога повторный	3
A23.10.001	Подбор параметров работы постоянного имплантируемого антиаритмического устройства	4
A23.10.002	Программирование постоянного имплантируемого антиаритмического устройства	4
Лабораторные методы исследования		
A09.05.256	Исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в	4
A09.05.020	Исследование уровня креатинина в крови	4
A09.05.031	Исследование уровня калия в крови	4
B03.016.003	Общий (клинический) анализ крови развернутый	3
Инструментальные методы исследования		
A05.10.006	Регистрация электрокардиограммы	4
A05.10.008	Холтеровское мониторирование сердечного ритма	4
A04.10.002	Эхокардиография	3

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

Код АТХ	АТХ Классификация	Наименование лекарственного препарата	Усредненный показатель частоты предостав- ления	Единицы измерения/ Способ введения	Средне- суточная доза на 1 пациента	Средне- курсовая доза на 1 пациента
C09D X04	Препараты, влияющие на ренин-ангиотензиновую систему	Валсартан+ сакубитрил	1	мг / табл	300	164 250

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

перечень используемых биологических материалов- не используется;

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

Наименование	Количество
Гель для ЭКГ	1 бут
Электрод одноразовый универсальный д/ЭКГ и холтеровского мониторирования с жидким гелем	60 шт
Шприцы 5,10 мл	10 шт

и иное.

VII Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности

- снижение количества разрядов кардиовертера-дефибриллятора, желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца, определяемое посредством интеррогирования устройства и ХМЭКГ через 6, 12 и 18 мес
- увеличение процента эффективной бивентрикулярной стимуляции по данным интеррогирования КВД/СРТ-Д и ХМЭКГ через 6, 12 и 18 мес
- снижение уровня NT-proBNP сыворотки крови через 6, 12 и 18 мес;

20. Перечень критериев дополнительной ценности

- уменьшение функционального класса сердечной недостаточности (NYHA) через 6, 12 и 18 мес;
- увеличение фракции выброса левого желудочка по данным ЭХОКГ через 12 и 18 мес,
- уменьшение КДО ЛЖ по данным ЭХОКГ через 12 и 18 мес
- снижение уровня СДЛА по данным ЭХОКГ через 12 и 18 мес;
- улучшение качества жизни по данным Миннесотского опросника.

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

Методы отсроченного наблюдения – плановые амбулаторные визиты, плановые госпитализации, по обращаемости.

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Анализ эффективности будет проводиться

Оцениваемые основные исходы - изменение качества жизни, будет производиться через 6, 12, 18 мес.

Оцениваемые суррогатные исходы - снижение количества разрядов кардиовертера-дефибриллятора, желудочковых и наджелудочковых нарушений ритма сердца, изменение функционального класса ХСН, снижение уровня NT-pro BNP крови, увеличение фракции выброса левого желудочка, будет производиться через 6, 12, 18 мес.

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

Планируется статистическая обработка данных с использованием программного обеспечения Statistica 10.

1. Для представления исходных данных будут использоваться следующие описательные статистики: среднее и стандартное отклонение для непрерывных показателей, для которых будет принята гипотеза о нормальном распределении, и медиана и интерквартильный размах для непрерывных показателей, для которых эта гипотеза будет отвергнута; также для категориальных показателей будет приводиться распределение частот по значениям показателя.
2. Для проверки гипотезы о нормальном распределении признака будет применяться критерий Шапиро-Уилка. При сравнении групп по какому-либо признаку в случае, когда данная гипотеза будет принята для каждой из групп сравнения, планируется применение параметрических критериев. В случае, когда гипотеза будет отвергнута хотя бы для одной из групп сравнения, планируется применение непараметрических критериев.
3. Для выявления значимых различий между средними в группах сравнения будет применяться t-критерий Стьюдента.
4. Для выявления значимых различий между распределениями показателя в группах сравнения будет применяться U-критерий Манна-Уитни.
5. Для отображения меры линейной связности между исследуемыми показателями будет использоваться коэффициент корреляции Спирмена.
6. Для анализа динамики повторных измерений будет применяться критерий Вилкоксона и Фридмана для случаев двух и нескольких этапов повторных измерений, соответственно.
7. Уровень значимости для проверяемых статистических гипотез будет равным $< 0,05$.

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 расчета размера выборки использовался следующий критерий: общее число разрядов КВД (мотивированных и немотивированных), бинарный признак. Для группы КА он оказался равным 2 и контрольной группы 11. Использовалась статистическая теория превосходства. При допустимом уровне ошибки (α -ошибка) -5%, и заданном уровне статистической мощности – 80% размер выборки составил 114 пациентов. За основу взяты данные, полученные в исследовании C. de Diego[5].

В исследовании C. de Diego количество участников составило 120 пациентов, продолжительность наблюдения- 9 мес.

В связи с чем планируемое количество исследуемых для каждой группы с необходимой мощностью 80% и статистической ошибкой 5% (для группы КА и контрольной группы) составит 120 человек. В 2022 году в группу КА планируется включить 90 пациентов с оценкой параметров эффективности через 6, 12, 18 месяцев. В 2023 году планируется включить оставшихся 30 пациентов с оценкой параметров эффективности через 6, 12, 18 месяцев.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета объема финансовых затрат.

Финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту определяются по формуле: $N_{п} = N_{св} + N_{общ}$, где:

$N_{п}$ – финансовые затраты на оказание медицинской помощи одному пациенту по протоколу

$N_{св}$ – финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА

$N_{общ}$ – финансовые затраты на общехозяйственные нужды, непосредственно связанным с оказанием мед. помощи одному пациенту в рамках КА и затратам на содержание имущества

Финансовые затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА ($N_{св}$) включают в себя:

- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда основного персонала, принимающего непосредственное участие в оказании медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;
- затраты на приобретение материальных запасов, потребляемых в процессе оказания медицинской помощи одному пациенту по протоколу КА;
- иные затраты, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи по протоколу КА одному пациенту.

Финансовые затраты на общехозяйственные нужды, непосредственно связанным с оказанием мед. помощи одному пациенту в рамках КА и затратам на содержание имущества ($N_{общ}$) включают в себя:

- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества и затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества;
- затраты на приобретение услуг связи и транспортных услуг;
- затраты на оплату труда и начисления на выплаты по оплате труда работников учреждения, которые не принимают непосредственного участия в оказании медицинской помощи по протоколу;
- прочие затраты на общехозяйственные нужды.

Затраты:	Сумма, тыс. руб.
$N_{св}$	59,35
	108,03
$N_{общ}$	28,00
$N_{п}$	195,38

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	Прием кардиолога, к.м.н., первичный	2500	1	2 500	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
2	Прием кардиолога, к.м.н., повторный	2000	3	8 000	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
3	Определение и изменение параметров работы имплантированного двухкамерного ИКД	4500	4	18000	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
4	Определение и изменение параметров работы имплантированного трехкамерного ИКД	7000	4	28000	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
5	Регистрация электрокардиограммы	300	4	1200	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

6	Расшифровка, описание и интерпретация электрокардиографических данных	600	4	2400	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
7	Холтеровское ЭКГ мониторирование (в 2-3 отведениях) до 24 часов с заключением	3300	4	13200	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
8	Дополнительный анализ variability ритма сердца по данным холтеровского ЭКГ мониторирования	1000	4	4000	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
9	Эхокардиография	2800	3	7500	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
10	Взятие крови из периферической вены	300	4	1 200	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
11	Общий (клинический) анализ крови развернутый	500	3	1 500	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
12	Исследование уровней калия,	400	4	1600	Прейскурант платных медицинских

	натрия и хлоридов крови				услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
13	Исследование уровня креатинина в крови	200	4	8000	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
14	Исследования уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови	2700	4	10800	Прейскурант платных медицинских услуг ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
				118700	

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.
1.	Валсартан+сакубитрил 50мг, 28 шт.	89	547	48 683	40
2.	Валсартан+сакубитрил 100мг, 28 шт.	89	547	48 683	40
3.	Валсартан+сакубитрил 200мг, 28 шт.	89	547	48 683	40

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

№ п/п	Наименование в соответствии с Номенклатурной классификацией медицинских изделий по видам	Цена 1 изделия, руб	Количество	Стоимость, руб. (произведение последних двух столбцов)	Источник сведений о стоимости
1.	Гель для ЭКГ	228	1	228	Средневзвешенные рыночные цены
2.	Электрод одноразовый универсальный д/ЭКГ и холтеровского мониторинга с жидким гелем	10	60	600	Средневзвешенные рыночные цены
3.	Шприцы 5,10 мл	10	10	100	Средневзвешенные рыночные цены

перечень используемых биологических материалов (кровь, препараты крови, гемопоэтические клетки, донорские органы и ткани); нет

виды лечебного питания, включая специализированные продукты лечебного питания - не используется

Иное

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	59,35
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых в рамках оказания медицинской помощи по протоколу клинической апробации	108,03

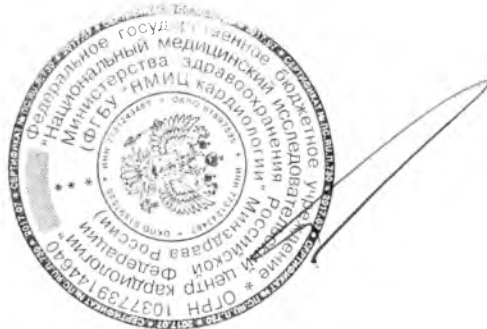
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	28,00
- из них на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	12,00
ИТОГО:	195,38

Предварительный объем финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации в одном случае составляет 195,38 тыс. руб.

Планируемое количество случаев апробации 120.

Общая стоимость клинической апробации составит 23445,6 тыс. руб., в том числе в 2022 г - 90 пациентов на сумму 17584,2 тыс. руб, 2023 году - 30 пациентов на сумму 5 861,4 тыс. руб.

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



С.А. Бойцов

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ РЕГИСТРАЦИОННАЯ КАРТА ПАЦИЕНТА

Метод снижения количества желудочковых нарушений ритма сердца и разрядов кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с хронической сердечной недостаточностью посредством назначения препарата валсартан+сакубитрил по сравнению с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Инициалы пациента: /_/_/_/_/

Диагноз: _____

ФИО

исследователя: _____

Подпись исследователя: _____

Дата: /_/_/_/_/_/_/_/_/_/_/

Дата рождения: _____/_____/_____ число месяц год	Возраст _____ лет	Пол ☐ Мужской ☐ Женский
--	----------------------	---

КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

ЧТОБЫ БЫТЬ ВКЛЮЧЕННЫМ В АПРОБАЦИЮ, ПАЦИЕНТ ДОЛЖЕН УДОВЛЕТВОРЯТЬ СЛЕДУЮЩИМ КРИТЕРИЯМ И ОТВЕТЫ НА ВСЕ НИЖЕСЛЕДУЮЩИЕ ПУНКТЫ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫМИ:	ДА	НЕТ
Подписание информированного согласия;	☐	☐
Возраст ≥ 18 лет;	☐	☐
Наличие имплантированного кардиовертера-дефибриллятора или СРТ-Д	☐	☐
Наличие ХСН со снижением ФВ $\leq 50\%$	☐	☐
Пациент не принимал комбинацию валсартана с сакубитрилом в предшествующие 6 мес	☐	☐
Функциональный класс ХСН (NYHA) на момент включения	I ☐	II ☐ III ☐ IV ☐

СОПУТСТВУЮЩИЕ И ПЕРЕНЕСЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Перенесенные острый инфаркт миокарда, коронарная ангиопластика или операция АКШ (МКШ), менее чем за 3 предыдущих месяца?	☐ Да	☐ Нет
Показания к проведению реваскуляризации миокарда или операции на клапанах на момент включения в протокол КА	☐ Да	☐ Нет
Наличие беременности на момент включения в протокол КА	☐ Да	☐ Нет
Есть ли сопутствующие заболевания?	☐ Да	☐ Нет
<i>Если Да, заполните таблицу:</i>		
Название заболевания	Дата постановки диагноза / Дата последнего обострения	Исход заболевания

ВИЗИТ 1

Дата _ / _ / _

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

Рост, см	
Масса тела, кг	
Температура, °С	
Артериальное давление, мм рт.ст.	
Частота сердечных сокращений, уд/мин	
Признаки декомпенсации ХСН:	
Увеличение веса за последнюю неделю	☐ Да ☐ Нет
Влажные хрипы в легких	☐ Да ☐ Нет
Сон с приподнятым изголовьем из-за одышки	☐ Да ☐ Нет
Отеки нижних конечностей	☐ Да ☐ Нет
Увеличение печени	☐ Да ☐ Нет
Функциональный класс ХСН (NYHA)	I ☐ II ☐ III ☐ IV ☐

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ АНАМНЕЗ (ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ПРИНИМАЕТ ПАЦИЕНТ)

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

ЭХО-КАРДИОГРАФИЯ Дата: ____/____/____

Параметр	
ЛП, мм	
КДР, мм	
КСР, мм	
ФВ, %	
Наличие зон нарушения локальной сократимости	☐ Да ☐ Нет
СДЛА, мм рт.ст.	

ЭКГ Дата: ____/____/____

Заключение: _____

Анализ крови

Дата: ____/____/____

Параметр	Результат	Единицы измерения
Креатинин		мкмоль/л
СКФ, СКД-EPI		мл/мин/1,73 ²
Калий		ммоль/л
Натрий		ммоль/л
Хлор		ммоль/л
NT-proBNP		пг/мл
Эритроциты		10 ¹² /л
Гемоглобин		г/л

Анализ нарушений ритма сердца

Дата: ____/____/____

Параметр	Результат	Единицы измерения

Желудочковая экстрасистолия	По данным интеррогирования за 6 мес	По данным ХМЭКГ за 24 ч	Количество в час

Качество жизни (Миннесотский опросник)
Дата: __ __ / __ __ / __ __

Количество баллов

Пробежки ЖТ	По данным интеррогирования за 6 мес	По данным ХМЭКГ за 24 ч	Количество в сутки
Продолжительность пробежек ЖТ	По данным интеррогирования за 6 мес		Секунды
Эпизоды ФП по данным интеррогирования			Количество за 6 мес
Общая продолжительность эпизодов ФП по данным интеррогирования за 6 мес			Минуты
Мотивированные разряды КВД по данным интеррогирования			Количество за 6 мес
Немотивированные разряды КВД по данным интеррогирования			Количество за 6 мес
Эффективная бивентрикулярная стимуляция по данным интеррогирования			% за 6 мес

ВИЗИТ через 6 мес

Дата _ / _ / _

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР

Рост, см			
Масса тела, кг			
Температура, °С			
Артериальное давление, мм рт.ст.			
Частота сердечных сокращений, уд/мин			
<i>Признаки декомпенсации ХСН:</i>			
Увеличение веса за последнюю неделю	☐ Да	☐ Нет	
Влажные хрипы в легких	☐ Да	☐ Нет	
Сон с приподнятым изголовьем из-за одышки	☐ Да	☐ Нет	
Отеки нижних конечностей	☐ Да	☐ Нет	
Увеличение печени	☐ Да	☐ Нет	
Функциональный класс ХСН (NYHA)	I ☐	II ☐	III ☐ IV ☐

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ АНАМНЕЗ (ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ПРИНИМАЕТ ПАЦИЕНТ)

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

ЭХО-КАРДИОГРАФИЯ Дата: ____/____/____	
Параметр	
ЛП, мм	
КДР, мм	
КСР, мм	
ФВ, %	
Наличие зон нарушения локальной сократимости	☐ Да ☐ Нет
СДЛА, мм рт.ст.	
ЭКГ Дата: ____/____/____	
Заключение: _____	

Анализы крови		Дата: ____/____/____	
Параметр	Результат	Единицы измерения	
Креатинин		мкмоль/л	
СКФ, СКД-ЕРІ		мл/мин/1,73 ²	
Калий		ммоль/л	
Натрий		ммоль/л	
Хлор		ммоль/л	
NT-proBNP		пг/мл	
Анализ нарушений ритма сердца		Дата: ____/____/____	
Параметр	Результат		Единицы измерения
Желудочковая экстрасистолия	По данным интеррогирования за 6 мес	По данным ХМЭКГ за 24 ч	Количество в час

Пробежки ЖТ	По данным интеррогирования за 6 мес	По данным ХМЭКГ за 24 ч	Количество в сутки

Качество жизни (Минессотский опросник)

Дата: __ __ / __ __ / __ __

Количество баллов

Продолжительность пробежек ЖТ	По данным интеррогирования за 6 мес	Секунды
Эпизоды ФП по данным интеррогирования		Количество за 6 мес
Общая продолжительность эпизодов ФП по данным интеррогирования за 6 мес		Минуты
Мотивированные разряды КВД по данным интеррогирования		Количество за 6 мес
Немотивированные разряды КВД по данным интеррогирования		Количество за 6 мес
Эффективная бивентрикулярная стимуляция по данным интеррогирования		% за 6 мес

ВИЗИТ ЧЕРЕЗ 12 МЕС

Дата _ / _ / _

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР				
Рост, см				
Масса тела, кг				
Температура, °С				
Артериальное давление, мм рт.ст.				
Частота сердечных сокращений, уд/мин				
Признаки декомпенсации ХСН:				
Увеличение веса за последнюю неделю	☐ Да	☐ Нет		
Влажные хрипы в легких	☐ Да	☐ Нет		
Сон с приподнятым изголовьем из-за одышки	☐ Да	☐ Нет		
Отеки нижних конечностей	☐ Да	☐ Нет		
Увеличение печени	☐ Да	☐ Нет		
Функциональный класс ХСН (NYHA)	I ☐	II ☐	III ☐	IV ☐

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ АНАМНЕЗ (ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ПРИНИМАЕТ ПАЦИЕНТ)			
Название препарата (Торговое название, МНН)	Дозы и кратность применения	Дата начала применения препарата (число, мес, год)	Дата окончания применения препарата (число, мес, год)

ЭХО-КАРДИОГРАФИЯ Дата: ____/____/____

Параметр	
ЛП, мм	
КДР, мм	
КСР, мм	
ФВ, %	
Наличие зон нарушения локальной сократимости	☐ Да ☐ Нет
СДЛА, мм рт.ст.	

ЭКГ Дата: ____/____/____

Заключение: _____

Анализы крови

Дата: ____/____/____

Параметр	Результат	Единицы измерения
Креатинин		мкмоль/л
СКФ, СКД-ЕРІ		мл/мин/1,73 ²
Калий		ммоль/л
Натрий		ммоль/л
Хлор		ммоль/л
NT-proBNP		пг/мл
Эритроциты		10 ¹² /л
Гемоглобин		г/л

Анализ нарушений ритма сердца

Дата: ____/____/____

Параметр	Результат		Единицы измерения
Желудочковая экстрасистолия	По данным интеррогирования за 6 мес	По данным ХМЭКГ за 24 ч	Количество в час

Пробежки ЖТ	По данным интеррогирования за 6 мес	По данным ХМЭКГ за 24 ч	Количество в сутки

Качество жизни (Миннесотский опросник)

Дата: ____ / ____ / ____

Количество баллов

Продолжительность пробежек ЖТ	По данным интеррогирования за 6 мес	Секунды
Эпизоды ФП по данным интеррогирования		Количество за 6 мес
Общая продолжительность эпизодов ФП по данным интеррогирования за 6 мес		Минуты
Мотивированные разряды КВД по данным интеррогирования		Количество за 6 мес
Немотивированные разряды КВД по данным интеррогирования		Количество за 6 мес
Эффективная бивентрикулярная стимуляция по данным интеррогирования		% за 6 мес

ВИЗИТ ЧЕРЕЗ 18 МЕС

Дата _ / _ / _

ФИЗИКАЛЬНЫЙ ОСМОТР				
Рост, см				
Масса тела, кг				
Температура, °С				
Артериальное давление, мм рт.ст.				
Частота сердечных сокращений, уд/мин				
Признаки декомпенсации ХСН:				
Увеличение веса за последнюю неделю	☐ Да ☐ Нет			
Влажные хрипы в легких	☐ Да ☐ Нет			
Сон с приподнятым изголовьем из-за одышки	☐ Да ☐ Нет			
Отеки нижних конечностей	☐ Да ☐ Нет			
Увеличение печени	☐ Да ☐ Нет			
Функциональный класс ХСН (NYHA)	I ☐	II ☐	III ☐	IV ☐

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЙ АНАМНЕЗ (ПРЕПАРАТЫ, КОТОРЫЕ ПРИНИМАЕТ ПАЦИЕНТ)			
Название препарата (Торговое название, МНН)	Дозы и кратность применения	Дата начала применения препарата (число, мес, год)	Дата окончания применения препарата (число, мес, год)

ЭХО-КАРДИОГРАФИЯ Дата: ____/____/____

Параметр	
ЛП, мм	
КДР, мм	
КСР, мм	
ФВ, %	
Наличие зон нарушения локальной сократимости	☐ Да ☐ Нет
СДЛА, мм рт.ст.	

ЭКГ Дата: ____/____/____

Заключение: _____

Анализ крови

Дата: ____/____/____

Параметр	Результат	Единицы измерения
Креатинин		мкмоль/л
СКФ, СКД-ЕРІ		мл/мин/1,73 ²
Калий		ммоль/л
Натрий		ммоль/л
Хлор		ммоль/л
NT-proBNP		пг/мл
Эритроциты		10 ¹² /л
Гемоглобин		г/л

Анализ нарушений ритма сердца

Дата: ____/____/____

Параметр	Результат		Единицы измерения
Желудочковая экстрасистолия	По данным интеррогирования за 6 мес	По данным ХМЭКГ за 24 ч	Количество в час

Пробежки ЖТ	По данным интеррогирования за 6 мес	По данным ХМЭКГ за 24 ч	Количество в сутки

Качество жизни (Миннесотский опросник)

Дата: ____/____/____

Количество баллов

Продолжительность пробежек ЖТ	По данным интеррогирования за 6 мес	Секунды
Эпизоды ФП по данным интеррогирования		Количество за 6 мес
Общая продолжительность эпизодов ФП по данным интеррогирования за 6 мес		Минуты
Мотивированные разряды КВД по данным интеррогирования		Количество за 6 мес
Немотивированные разряды КВД по данным интеррогирования		Количество за 6 мес
Эффективная бивентрикулярная стимуляция по данным интеррогирования		% за 6 мес

Показатели эффективности

Параметр	6 мес	12 мес	18 мес
Снижение количества ЖЭС по данным интеррогирования КВД/СРТ-Д или ХМЭКГ	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Снижение количества ЖТ по данным	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет

интеррогирования КВД/СРТ-Д или ХМЭКГ			
Снижение количества эпизодов ФП по данным интеррогирования КВД/СРТ-Д	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Снижение количества мотивированных разрядов кардиовертера-дефибриллятора по данным интеррогирования КВД/СРТ-Д	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Снижение количества немотивированных разрядов кардиовертера-дефибриллятора по данным интеррогирования КВД/СРТ-Д	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Увеличение процента эффективной бивентрикулярной стимуляции по данным интеррогирования КВД/СРТ-Д	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Увеличение процента эффективной бивентрикулярной стимуляции по данным КВД/СРТ-Д	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Снижение уровня NT-pro BNP сыворотки крови	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Уменьшение функционального класса сердечной (NYHA)	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Увеличение ФВ ЛЖ по данным ЭХОКГ		☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Уменьшение КДО ЛЖ по данным ЭХОКГ		☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Снижение уровня СДЛА по данным ЭХОКГ		☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Улучшение качества жизни по данным Миннесотского опросника	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет

Значимое клиническое событие (инфаркт миокарда, ОНМК)	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет
Госпитализация по причине ухудшения течения ХСН	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет	☐ Да ☐ Нет

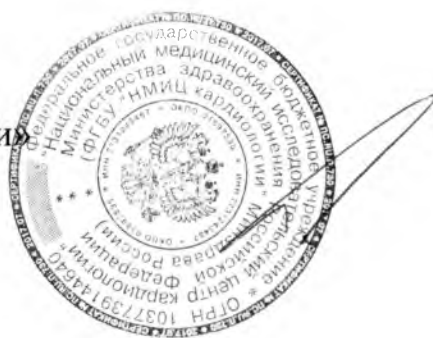
СОГЛАСИЕ

**на опубликование протокола клинической апробации на официальном
сайте Минздрава России**

работы:

«Метод снижения количества желудочковых нарушений ритма сердца и
разрядов кардиовертера-дефибриллятора у пациентов с хронической
сердечной недостаточностью посредством назначения препарата
валсартан+сакубитрил по сравнению с ингибиторами
ангиотензинпревращающего фермента».

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



С.А. Бойцов