

**ОТЧЕТ О РЕЗУЛЬТАТАХ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ****«Оценка эффективности и безопасности применения  
электростимулятора чрескожного «ABP-051» для коррекции системного  
артериального давления в клинической практике  
(артериальная гипертензия и гипотония)»**

Исследовательский центр:

ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1» (далее ГБУЗ СО «СОКБ № 1»), Россия, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 185.

Лицензия на осуществление медицинской деятельности: № ЛО-66-01-004475 от 19.01.2017 года, выдана Министерством здравоохранения Свердловской области, бессрочно.

ГБУЗ СО «СОКБ № 1» включена в Перечень медицинских организаций, проводящих клинические испытания медицинских изделий от 20.10.2014г.)

Главный врач:  Трофимов И.М.

(подпись)

(печать медицинского центра)

Главный исследователь: Караваяева Л.Г.

Номер протокола: CER/25/12

**Цель исследования:** Оценка эффективности и безопасности применения электростимулятора чрескожного «ABP-051» для коррекции системного артериального давления в клинической практике (артериальная гипертензия и гипотония).

Период проведения исследования: март-ноябрь 2018 гг.

Спонсор: ООО «Инферум»

Место и дата составления: г. Екатеринбург, 25.12.2018 г.

Отчет составлен:



/Караваяева Л.Г.

печать и подпись главного исследователя

## ВВЕДЕНИЕ

Основной причиной нарушения регуляции системного артериального давления (АД) являются острые или хронические стрессовые ситуации, связанные с социальными детерминантами, такими как глобализация, урбанизация, уровень доходов, образование и жилищные условия [1].

Первые признаки функциональных расстройств системы кровообращения, проявляющиеся «синдромом дезадаптации» (пониженная физическая выносливость, повышенная тревожность и преходящие нарушения вегетативного статуса) обнаруживаются уже в школьном возрасте. Так, при профилактических осмотрах, у 58,3-74,6% школьников, не предъявляющих жалоб, выявляются преходящие колебания АД шире пределов статистического коридора нормы и, при обращении к врачу, устанавливается диагноз «нейроциркуляторная дистония (НЦД)», «нейроциркуляторная астения» или «вегето-сосудистая дистония (ВСД)» [2,3] или *«соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы»* (СДВНС, шифр МКБ-10 F 45.3). Общепринятой классификации СДВНС нет [4].

Выделяют следующие клинические признаки и симптомы СДВНС: болевой синдром (цефалгии, кардиалгии, абдоминалгии и т. д.); признаки ваготонии; признаки симпатикотонии, нарушения системного АД.

СДВНС в структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС) встречается в три раза чаще, чем органическая патология и имеет большое социально-экономическое значение, так как может ограничивать выбор профессии и являться непреодолимым препятствием для военной службы. Получены убедительные данные 10-ти летнего проспективного исследования, позволяющие расценивать СДВНС как пограничное состояние, предшествующее у 30% наблюдаемых детей, развитию той или иной формы артериальной гипертензии [5].

Так как СДВНС, по современным представлениям, является стресс-индуцированным расстройством ССС, то и лечение ее основано на устранении всех провоцирующих стресс факторов, избирательном применении мягких седативных или тонизирующих средств, в зависимости от дисбаланса ВНС (напр., валериана, пустырник, глицин или элеутерококк, женьшень, китайский лимонник), ноотропов, транквилизаторов и нейролептиков. При выраженном доминировании одного из отделов ВНС назначаются либо бета-адреноблокаторы (для подавления активности симпатической нервной системы), либо препараты белладонны (для снижения активности блуждающего нерва). Стандартной лекарственной терапии не существует. Используется физиотерапия (массаж, электротерапия, лечебная физкультура) и бальнеотерапия [6,7].

Электротерапия назначается в зависимости от типа СДВНС: при гипертоническом типе рекомендуются: электросонтерапия<sup>С</sup> и транскраниальная электроаналгезия (электростимуляция)<sup>С</sup> (с вегетокорректирующей целью); амплипульстерапия<sup>В</sup> паравертебрально в области С<sub>4</sub>-Th<sub>2</sub> (спазмолитическая цель) [7, 577-578]. При СДВНС по гипотоническому типу рекомендуются: вегетокорректирующий метод – электросонтерапия<sup>С</sup> и тонизирующие методы – лекарственный электрофорез

на воротниковую зону или паравертебрально на уровне C<sub>4</sub>-Th<sub>2</sub> и динамическая электронейростимуляция<sup>C</sup> (ДЭНС, син.: биорегулируемая электронейростимуляция) в области воротниковой зоны [7, 579].

**Артериальная гипертензия** (АГ, повышенное кровяное давление или гипертония, гипертензивная или гипертоническая болезнь – шифр МКБ-10 I10-I15) является одним из ключевых факторов риска болезней ССС. Гипертония – это безмолвный невидимый убийца, который редко вызывает явные симптомы [1]. В мире от гипертонии уже страдает более миллиарда человек или 20% населения Земли. Гипертония является причиной инфарктов сердца и инсультов мозга. Повышенное кровяное давление ежегодно уносит из жизни девять миллионов человек [8].

Алгоритмы диагностики и фармакотерапии АГ известны, помогают врачам разбираться в непростой задаче лечения больного с АГ и создавать наиболее результативные схемы фармакологической коррекции АД. Однако, во всем мире, невзирая на наличие современных эффективных медикаментозных средств лечения АГ, контроль над заболеванием остается неудовлетворительным. Так, согласно результатам обследования, проведенного в рамках целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертонии в Российской Федерации», распространенность АГ составляет 39,5% от всех обследованных, осведомленность о наличии АГ – 77,9%, лечатся – 59,4% населения, а эффективность проводимого лечения составляет всего 21,5%. С 2003 г. до 2013 г. распространенность АГ у мужчин в России возросла на 20% [6]. В США, 68% людей с высокими цифрами АД знали о своем заболевании, из них получали лечение 53,6%, но среди тех, кто лечился, АД адекватно (ниже 140/90 мм рт. ст.) контролировалось только у 27,4% [9]. Крупные рандомизированные клинические исследования, в которых оценивалась эффективность того или иного режима антигипертензивной терапии у больных АГ, убедительно продемонстрировали, что у 18–55 % участников достичь целевых значений АД не удастся, несмотря на прием 3-х и более гипотензивных медикаментов [10–12].

В действующем стандарте медицинской помощи для больных АГ предусмотрены обязательные немедикаментозные методы профилактики, лечения и реабилитации. Однако они представлены только мероприятиями по соблюдению общей санитарно-гигиенической культуры (отказ от курения, ограничение приема алкоголя и поваренной соли, изменение режима питания и увеличение физической нагрузки). Иных методов физической и реабилитационной медицины не предусмотрено. Консультации врача по специальности «физиотерапия» вообще не предполагается [13].

По большому счету, в современной клинической кардиологии существует устойчивая тенденция противопоставления и умаления физических факторов перед лекарственными средствами, как более эффективными. Практически и теоретически, более рациональным является комплексное применение медикаментозных средств и физических факторов, что часто и определяет потенцирование лечебных эффектов. Современные достижения экспериментальной и клинической кардиологии, дают основание говорить о многокомпонентности патогенеза АГ, в основе которого лежит

нарушение общего интегративного контроля мозга и дисрегуляция гомеостаза [9, 14, 15, 16, 17]. Этот признанный научный факт аргументирует необходимость применения не только медикаментозной терапии, но и различных лечебных физических факторов, как имеющих иной механизм влияния на патогенез страдания [18]. Поэтому, в программах медицинской помощи на фоне перманентной базисной гипотензивной медикаментозной терапии при АГ вполне допустимо применять не только диету и дозированные физические нагрузки, но и иные физические методы лечения, которые должны сопровождаться рекомендациями относительно ведения здорового образа жизни, например – электротерапию.

Обычно, при АГ электротерапию проводят по назначению врача в физкабинетах поликлиник или санаторно-курортных учреждениях. С гипотензивной целью рекомендуется гальванизация воротниковой зоны<sup>С</sup> [7, 568], с седативной целью – электросонтерапия<sup>С</sup>, а с вегетокорректирующей – транскраниальная электроаналгезия<sup>В</sup> [7, 268-270]. Следует признать, что возможности физических методов в лечении и профилактике АГ реализуются ещё не в полной мере и не всегда рационально [19] и методология многих публикаций об этом, не отвечает принципам доказательной медицины. Так, анализ 632 публикаций, касающихся применения методов физиотерапии у больных АГ (статьи в рецензируемых журналах, авторефераты диссертаций, методические пособия и рекомендации) за последние 25 лет, показал, что лишь в 308 (48,7%) имело место полное описание лечебной методики, были использованы современные методы комплексной диагностики, количественные критерии эффективности, использована адекватная методология исследования. В остальных 324 работах отсутствовало полное описание лечебной методики, имелось лишь качественное описание клинического опыта, были некорректно доказанные научные данные [19].

Применение указанных общепринятых методов электролечения ограничивается лечебно-профилактическими и санаторно-курортными учреждениями, процедуры должны проводиться по назначению врача и в присутствии медицинских работников. Перечисленные методы физиотерапии имеют свои риски, побочные действия и противопоказания, такие как: появление у пациента ощущения резкого жжения или боли на ограниченных участках кожи, местные аллергические реакции, ожог кожи и, при неправильной эксплуатации – электротравма (гальванизация, электрофорез) [7, 90-92]; воспалительные и дистрофические заболевания глаз, отслойка и пигментное перерождение сетчатки, застойные явления в области дисков зрительного нерва, высокая степень близорукости (выше -5D), некоторые формы глаукомы, катаракта, остаточные явления нарушений мозгового кровообращения, арахноидит в анамнезе, образование электрохимических ожогов в местах наложения электродов у пациентов со сниженной чувствительностью кожи головы (электросонтерапия и транскраниальная электроаналгезия) [20, 21].

Имеются сообщения об успешном использовании иглорефлексотерапии (акупунктуры) при АГ I и II степени [22, 23], однако исследование 56 метаанализов применения акупунктуры за 9 лет показывает,

что этот инвазивный метод продолжает вызывать серьезные побочные эффекты, такие как развитие инфекции после сеансов, травмы, пневмоторакс, бактериальную или вирусную инфекцию, смерть (умерли 5 пациентов) [24].

Таким образом, актуальность поисков простых, безопасных и эффективных способов коррекции баланса ВНС и снижения уровня АД при АГ как в популяции, так и в каждом отдельном клиническом случае, остается высокой.

**Хроническая артериальная гипотензия** (ХАГ, первичная артериальная гипотензия, эссенциальная артериальная гипотензия, хроническая гипотензия, гипотоническая болезнь – шифр МКБ-10 I95.0) выявляется у 33% женщин и 4% мужчин, достигая в популяции примерно 12-15%, и по своей распространенности уступает лишь СДВНС. Однако, из-за долгого компенсированного состояния и низкой обращаемости населения за медицинской помощью, недостаточной ориентированности врачей в диагностических критериях и отсутствия безупречных методов лечения, реальная частота ХАГ значительно выше приводимых цифр [25, 26]. Вместе с тем, ХАГ является фактором риска развития сосудистой (гипотонической) энцефалопатии, атеросклероза, резистентной артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, других заболеваний ССС, и ухудшает качество жизни и трудоспособность человека уже в молодом возрасте [14]. При ХАГ, под влиянием стрессорных факторов, могут наступать как преходящие нарушения мозгового кровообращения, так и тяжелые поражения головного мозга, активно идет процесс старения организма [27].

Основной синдром ХАГ – сниженное АД на фоне уменьшенного общего сопротивления периферических сосудов и соответствующие этому клинические симптомы. Первые симптомы в виде жалоб на головные боли, головокружения, обмороки, слабость, плаксивость, склонность к депрессии, метеозависимость и пр., позволяющие заподозрить ВСД гипотензивного типа, обнаруживают ХАГ чаще всего уже в возрасте 8-9 лет [28].

При продолжающихся эмоционально-возрастных стрессах (периоды вытяжения, психонейроэндокринные изменения, беременность и пр.) клиническая симптоматика постепенно усугубляется. Однако состояние длительное время остается компенсированным, страдающие считают себя относительно здоровыми, самостоятельно справляясь с болезненными проявлениями народными способами (кофе, настойки боярышника, лимонника, элеутерококка, женьшеня и пр.). И только дебют манифестной симптоматики (развитие кризов-синкопе, выраженные симптомы психовегетативной дисрегуляции) вынуждает их обратиться за медицинской помощью [29].

Имеющиеся в литературе рекомендации для лекарственной коррекции нарушений, связанных с ХАГ, разделяют на два типа: патогенетическое (направленное на повышение АД) и симптоматическое лечение [30, 31].

Рекомендации по терапии ХАГ обширны, но недостаточно систематизированы в связи с непредсказуемой полисимптоматичностью и отсутствием целесообразности в выборе средств, тем более, что большинство применяемых лекарственных препаратов имеют серьезные ограничения и

побочные действия при длительном применении. Стандартной лекарственной терапии ХАГ не существует.

Из физиотерапевтических процедур при ХАГ рекомендовано применение мероприятий по общему закаливанию организма и дозированных физических нагрузок, бальнеотерапии, фото- и электролечения, иглорефлексотерапии и массаж [7, 14, 30, 32]. Врачам рекомендуется назначать пациентам с ХАГ следующие виды электротерапии: вегетокорректирующий метод – электросонтерапия<sup>С</sup> и тонизирующие методы – лекарственный электрофорез на воротниковую зону или паравертебрально на уровне С<sub>4</sub>-Th<sub>2</sub> и динамическая электронейростимуляция<sup>С</sup> (ДЭНС, син.: биорегулируемая электронейростимуляция) в области воротниковой зоны: корпоральная методика лабильным способом [7, 101-102; 579]. Риски, побочные действия и противопоказания для этих методов электролечения перечислены выше – в разделе АГ.

Кроме того, в последнее время, после установления тесной связи ХАГ с синдромом хронической усталости [33], поиск новых эффективных и надежных методов коррекции АД приобрел особое значение. Конечная же цель усилий в этом направлении – разработка способов для своевременной, безопасной и индивидуальной коррекции адаптационных способностей организма при сниженном АД.

Таким образом, нарушения регуляции системного АД, широко представлены во всех возрастных категориях населения мира. Однако при имеющемся арсенале антигипертензивных лекарственных средств, не всегда удается получить долгосрочный стабильный целевой эффект. С другой стороны, многолетнее применение фармакотерапии чревато привыканием к тому или иному препарату с развитием синдрома отмены («рикошета»), появлением резистентности и побочным эффектам.

Учитывая информационную экспансию современного общества, этиологию и патогенез дисрегуляции системного АД очевидна необходимость поиска новых и усовершенствования уже известных способов нелекарственной коррекции АД, среди которых ведущая роль принадлежит физиотерапии, как наиболее естественному направлению для восстановления нарушенных функций [7,12,20].

Около 10 лет для коррекции системного АД с успехом используется динамическая электронейростимуляция (ДЭНС), как в корпоральной, полizonальной технике, так и в области одной зоны воздействия [7, 34-40]. Однако полученный опыт свидетельствует при этом о некоторых недостатках, таких как: неудобство оказания неотложной помощи в экстренных ситуациях, применение только при АГ и умеренный уровень чувствительности пациентов, резкое падение АД у одного пациента при первом применении аппарата «ДЭНАС-Кардио» [35,36].

Разработан принципиально новый физиотерапевтический аппарат чрескожной электронейростимуляции (ЧЭНС) «АВР-051», применение которого при нарушениях системного АД, показывает высокую эффективность коррекции АД, как при гипертензии, так и при гипотензии при увеличении контингента (доли) восприимчивых пациентов и высокой степени безопасности.

## I. ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

**1 Цель исследования:** Оценка эффективности и безопасности применения электростимулятора чрескожного «ABP-051» для коррекции системного артериального давления в клинической практике (АГ и ХАГ).

### 1.1 Задачи исследования

- оценить эффективность применения аппарата «ABP-051» у больных с АГ и ХАГ по непосредственным и отдаленным результатам исследования;
- выявить нежелательные побочные эффекты;
- оценить риски применения аппарата «ABP-051» у больных с АГ и ХАГ.

### 1.2 Ожидаемые результаты

- коррекция нарушенного АД у больных с АГ и ХАГ до целевого уровня;
- уменьшение количества жалоб, выраженности болевого синдрома;
- отсутствие резкого изменения и временной дестабилизации АД, нежелательных побочных эффектов, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма;
- улучшение качества жизни.

## 2. Условия проведения

В каждом исследовании возникает проблема оптимального количества клинических наблюдений. С одной стороны, увеличение числа пациентов повышает важность результатов, с другой стороны, вместе с этим растут затраты, и увеличивается временной период исследования. Выборка адекватного цели количества наблюдений в медицине всегда предпочтительна, особенно в случаях применения разработчиками исследования различных видов лечения или при нескольких патогенетически связанных патологий, такие как, например, АГ и ХАГ [41, 42]. Размер выборки рассчитывался с учетом альфа-ошибки 5%, чтобы отклонить нулевую гипотезу со статистической силой 80%. Подобная выборка пациентов часто применяется в медицинских исследованиях: при соблюдении принципов доказательной медицины (качества клинической практики – GCP, надлежащей лабораторной практик – GLP и качественной статистической практики – GSP), тип отобранных пациентов делает возможность в дальнейшем успешно перенести результаты на всё население и подтверждает отсутствие статистически важных различий, касающихся возраста, пола, стадии болезни и клинических симптомов.

К проведенному исследованию были допущены больные с критериями целевого отбора (критерии включения/исключения), с формированием четко ограниченных групп пациентов, находящиеся в медицинском центре по обращению (случайно), с однозначно верифицированным диагнозом.

Все желающие принять участие в данном исследовании соответствовали данным критериям и дали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании и на обработку персональных данных.

Предполагалось, что количество пациентов, которые могут прекратить участие в перспективе в связи с продолжительностью исследования и по причинам, не связанным с результатами применения «ABP-051», может составить до 10%.

**3. Дизайн исследования:** проспективное рандомизированное плацебо контролируемое.

Исследование выполнено в соответствии MEDDEV 2.7/1 Rev 4. Руководство по медицинским приборам. Клиническая оценка: руководство для производителей и уполномоченных органов, а также с Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы научных и медицинских исследований с участием человека» от 1964 года с дополнениями 2000 года, «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 года, Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (2005).

Учитывая единый дизайн работы, методы обследования больных, оценку результатов лечения, представляется возможным создание единой базы данных двух независимых исследований и ее анализ. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.

### 3.1. Группы пациентов и методы лечения:

Первая группа – 38 пациентов с АГ, получала лечение от аппарата «ABP-051» по программе № 1 в течение 14 дней, 1 раз в день, на фоне стандартной медикаментозной гипотензивной терапии, независимо от уровня АД перед процедурой.



Рис. 1. Дизайн исследования и распределение больных по группам.

Вторая группа – 39 пациентов с АГ, в течение 14 дней по 1 разу в день принимала процедуры плацебо на фоне стандартной гипотензивной терапии, независимо от уровня АД перед процедурой. Был использован аппарат «ABP-051», имитирующий рабочий, который имел все признаки включенного – светился светодиод, работало звуковое сопровождение, но при этом электроды были отключены от схемы.

Третья группа – 38 больных с ХАГ, в течение 14 дней получала лечение от аппарата «ABP-051» по программе № 2. ЧЭНС проводилась 1 раз в день, независимо от уровня АД перед процедурой.

Четвертая группа – 38 человек с ХАГ, получала аналогичный курс процедур- плацебо.

В свою очередь, группы 1 и 2 подразделялась на подгруппы 1.1. (19 чел.) и 2.1. (19 чел.), пациенты которые имели СДВНС (НЦД, ВСД) по гипертоническому типу и/или АГ 1-й степени; а также на подгруппы – 1.2. (20 чел.) и 2.2. (19 чел.) – больных АГ 2-й и 3-й степени, соответственно.

Группы 3 и 4 были представлены пациентами с ХАГ, среди них не было больных с эпизодическим снижением АД и СДВНС (НЦД, ВСД) по гипотоническому типу.

### **3.1.1. Критерии включения:**

- Пациенты с нейро-циркуляторной дистонией (НЦД) по гипо- или гипертоническому типу (дисфункция ССС при синдроме ВСД, СДВНС), в дополнение к лечебным мероприятиям;
- Лица с эпизодическим повышением АД при стрессовых ситуациях, изменении погодных условий (метеолабильность), перемене часовых поясов (хронодесинхроноз), в дополнение к лечебным мероприятиям;
- Пациенты с лабильной формой АГ, в дополнение к лечебным мероприятиям;
- Больные АГ со стабильно высоким системным АД – в качестве дополнения к комплексному медикаментозному стандарту лечения;
- Больные с низким системным АД (ХАГ) – в качестве дополнения к комплексному медикаментозному стандарту лечения;
- Лица старше 14-летнего возраста.

### **3.1.2. Критерии исключения (основание [7, с. 38, 102]):**

- Индивидуальная непереносимость электрического тока;
- Наличие имплантированных электронных устройств (кардиостимулятора и др.);
- Нарушение целостности кожи в области дистальной трети предплечья левой руки (мацерации, раны, ожоги, экзантема и пр.);
- Новообразования (опухоли) любой этиологии и локализации;
- Острые лихорадочные состояния неясной этиологии;

- Состояния острого психического, алкогольного или наркотического возбуждения;
- Беременность (первый триместр);
- Общие противопоказания к физиотерапии.
- Лица младше 14-летнего возраста.

### **3.1.3. Критерии оценки эффективности**

Основным критерием для оценки результатов лечения у пациентов с АГ и ХАГ используется объективный параметр – измерение величины АД и ее динамика в течение всего срока исследования. Остальные исследуемые показатели оцениваются как клинические симптомы проявления нарушенного АД, изменяющие самочувствие и качество жизни пациентов с АГ и ХАГ, они являются субъективными критериями и зависят от основного объективного критерия.

При лечении больных АГ за целевой уровень АД принимается величина  $< 140/90$  мм рт. ст., с учетом рекомендаций о мягком и многоэтапном снижении величины АД у пациентов старше 60 лет, при устойчивом САД 150 мм рт. ст. и выше, для достижения стабильного целевого значения – снижения САД  $< 150$  мм рт. ст. При достижении целевого уровня АД устанавливаются минимальные рубежи снижения САД до 110–115 мм рт. ст. и ДАД до 70–75 мм рт. ст. [13,43].

При лечении ХАГ за целевой уровень принимается значение АД  $\geq 105/70$  мм. рт. ст. [44].

### **4. Условия контроля клинических испытаний:**

- заполнение протокола исследования;
- выдача брошюры пациента и его обучение;
- наличие добровольного информированного согласия пациента на проведение исследования и обработку персональных данных;
- ведение журнала исследования пациентов;
- заполнение опросника пациента;
- наличие карты наблюдения пациента в 2-х формах;
- ведение листа учета неблагоприятных реакций;
- карта информирования о неблагоприятном событии, вызванном изделием медицинского назначения (инцидент/риск инцидента).

### **5. План основных визитов пациентов:**

**5.1.** Первый визит (до лечения, исходный уровень) – первичное клинико-функциональное обследование; оценка качества жизни (КЖ) пациентов по опроснику SF-36; врач-исследователь/пациент – беседа/обучение; выдача аппарата «ABP-051».

**5.2.** Второй визит (3-я процедура, 3-й день лечения) – контроль общего состояния, переносимости процедур.

**5.3.** Третий визит (после окончания курса лечебных процедур, 14-й день лечения) – повторное клиничко-функциональное обследование; оценка эффективности лечения.

**5.4.** Четвертый визит (в конце 8-й недели исследования) – оценка отдаленных результатов (катамнез) и КЖ пациентов по опроснику SF-36.

При регистрации резкого изменения и временной дестабилизации АД, первом появлении признаков нежелательных побочных эффектов, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма больной посещает врача вне плана.

## **6. Методы обследования по протоколу исследования:**

- клинические (жалобы, общее состояние, объективные симптомы);
- 10-балльная визуально-аналоговая шкала (ВАШ) оценки клинических симптомов;
- общеклинические для назначения физиотерапевтических методов (общий анализ крови и мочи, ЭКГ, флюорограмма, для женщин – осмотр гинеколога);
- определение офисного АД (полуавтоматические тонометры OMRON Compress, Япония-Россия);
- суточное мониторирование АД (аппаратура для суточного мониторинга АД BPLab, Россия);
- ультразвуковое исследование (УЗИ) сердца, магистральных сосудов и почек для исключения симптоматической АГ, врожденной патологии и т.п.;
- анкетные (опросник пациента, лист учета неблагоприятных реакций);
- оценка качества жизни (КЖ) пациентов (SF-36; Short Form Health Survey). Применялась версия, созданная и рекомендованная Межнациональным центром исследования КЖ, которое включает 8 параметров, отражающих физический и психосоциальный статус респондента: PF (Physical functioning) – физическая активность; RP (Role-playing) – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; BP (Pain) – боль; GH (General health) – общее здоровье; VT (Viability) – жизнеспособность; SF (Social functioning) – социальная активность; RE (Emotional functioning) – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; MH (Mental health) – психическое здоровье. Суммарно, общее физическое здоровье (PH) выражают показатели PF, RF, P, GH, VT, общее психическое здоровье (MH1) вычисляется из параметров RE, SF, MH, GH, VT.

## **7. Методы статистической обработки результатов.**

Достоверность выявленных различий определяли с помощью параметрических и непараметрических методов статистики: критерия Стьюдента или критерия Пирсона – метод хи-квадрат ( $\chi^2$ ), в зависимости от параметров распределения. Для проверки нормальности распределения в выборке применяли критерий Шапиро-Уилка. Связь качественных признаков

проводили методом ранговой корреляции по Спирмену, количественных – по Пирсону. Силу корреляции оценивали по значению коэффициента корреляции ( $r$ ):  $|r| \leq 0,25$  – слабая корреляция;  $0,25 < |r| < 0,75$  – умеренная корреляция;  $|r| \geq 0,75$  – сильная корреляция. Знаком «+» или «-» при коэффициенте корреляции указывали направление связи. Существенным считали различия при  $p < 0,05$ . Материал обработан стандартным пакетом прикладных программ «SPSS 13.0 Mathematica 5.1».

## **8. Оценка результатов терапии и аппаратной производительности (pass/fail)**

Для анализа результатов терапии использовали следующие общепринятые градации [45]: значительное улучшение (полная клинико-функциональная коррекция); улучшение (полная клиническая или функциональная коррекция при улучшении этих показателей); незначительное улучшение (незначительные позитивные сдвиги в клинических симптомах и функциональных тестах); без перемен (отсутствие положительной динамики клинико-функциональных показателей) и ухудшение (ухудшение в клинических и функциональных данных). Результаты показаны в числовых значениях, выраженных в процентах.

Для определения критериев тестирования производительности аппарата «ABP-051» (pass/fail – какой результат исследования считать успешным, а какой неудовлетворительным), использовались литературные данные, производительность аппарата-аналога «ДЭНАС-Кардио» и статистически подтвержденная способность аппарата «ABP» снижать или повышать АД в зависимости от программы при АГ и ХАГ (соответственно) [34-40, 46-48]. Были назначены следующие «бюджеты»: успешная производительность (pass) считается, если коррекция и достижение целевых уровней АД регистрируется не менее, чем у 70% пациентов, участвующих в исследовании. При одновременном условии, что остальные 30% пациентов не должны демонстрировать противоположный ожидаемому результат изменения АД (повышение, если ожидается снижение АД и снижение АД, если ожидается его повышение), более чем на 10 мм.рт.ст. Критерием неудовлетворительности безопасности (fail) считается, если двое или более пациентов из 100, покажут значительное – более 20 мм рт.ст. – повышение или понижение систолического АД во время или после процедуры.

## **9. Организация лечебного процесса**

Применение аппарата «ABP-051» у всех обследуемых пациентов проводится на фоне базовой медикаментозной терапии, согласно совместным клиническим рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов и ESH/ESC 2013, а так же Национального руководства по кардиологии [49,50].

## **10. Визиты пациентов проходят по плану исследования (детализация)**

### **10.1. Первый визит (до назначения лечения):**

- первичное клинико-функциональное обследование по протоколу;

- оценка КЖ по опроснику SF-36;
- врач-исследователь/пациент – беседа/обучение приемам использования аппарата «ABP-051»:
  - перед началом лечения каждого пациента знакомят с аппаратом и возможным характером ощущений, возникающих при сеансе аппаратного воздействия, разъясняют цель лечения, рекомендуют снять все предметы с левой руки (часы, кольца, цепочки и пр.) и освободить дистальную треть левого предплечья от одежды;
  - для проведения сеанса терапии аппаратом «ABP-051» пациента просят принять любое удобное для него положение в позициях «сидя» или «лежа» (процедуру в вертикальном положении больного проводить запрещено);
  - во время сеанса пациент не должен спать, читать, дотрагиваться до корпуса аппарата, самостоятельно изменять положение аппарата на руке;
  - после окончания процедуры рекомендуется спокойный отдых в течение 20-30 мин.
  - после каждой процедуры электроды аппарата необходимо протирать мягкой впитывающей тканью, легко пропитанной дезинфицирующим раствором (напр., 3% водным раствором перекиси водорода). Следует быть осторожными, чтобы жидкость не попала внутрь аппарата;
  - обучение хранения аппарата (хранить аппарат необходимо с сухими электродами).

### **10.1.1. Ознакомительная беседа:**

#### **10.1.1.1. Ознакомление с назначением аппарата «ABP-051»**

Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «ABP-051» (arterial blood pressure) производства ООО «Инферум» (г. Екатеринбург, Россия) – автономный физиотерапевтический аппарат для неинвазивного воздействия импульсным электрическим током низкой частоты в зонах дистальных отделов дерматомеров, расположенных на предплечье левой руки.

Предназначен для общего регулирующего воздействия на физиологические функциональные системы человеческого организма в лечебно-профилактических учреждениях, домашних и полевых условиях с целью оказания терапевтической и вторичной профилактической помощи при нарушениях системного АД и сопутствующих симптомах у лиц старше 14 лет.

Аппарат «ABP-051» разрешен к медицинскому применению Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и включен в реестр изделий медицинской техники (регистрационное удостоверение № РЗН 2016/3776 от 31 марта 2016 г.) и соответствует ТУ 9444-005-12342964-2015. Аппарат «ABP-051» разрешен к медицинскому применению в странах Евросоюза Уполномоченным органом по Директиве 93/42 / ЕЕС и ее пересмотренному варианту (EC certificate № 1942/MDD Full Quality Assurance System Approval Certificate 2017-09-01).

### 10.1.1.2. Ознакомление с параметрами воздействия аппарата «ABP-051»

В аппарате «ABP-051» применяются две автоматические программы. Программа №1 предназначена для коррекции повышенного АД (критерии включения), программа №2 применяется для коррекции пониженного АД и при ХАГ (критерии включения). Каждая программа предусматривает использование генерацию последовательных серий электрических импульсов (рис. 2), отличающихся между собой по частоте, интервалам времени стимуляции и амплитуде воздействия (рис. 3), что предотвращает формирование организмом адаптации к физиотерапевтическому воздействию.

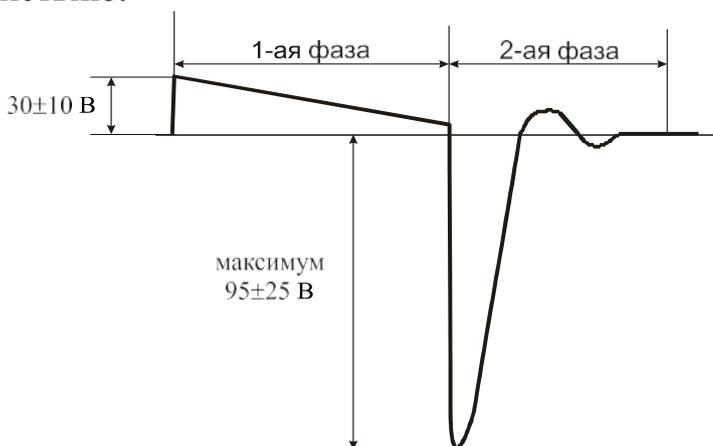


Рис. 2 . Форма и параметры одного импульса.

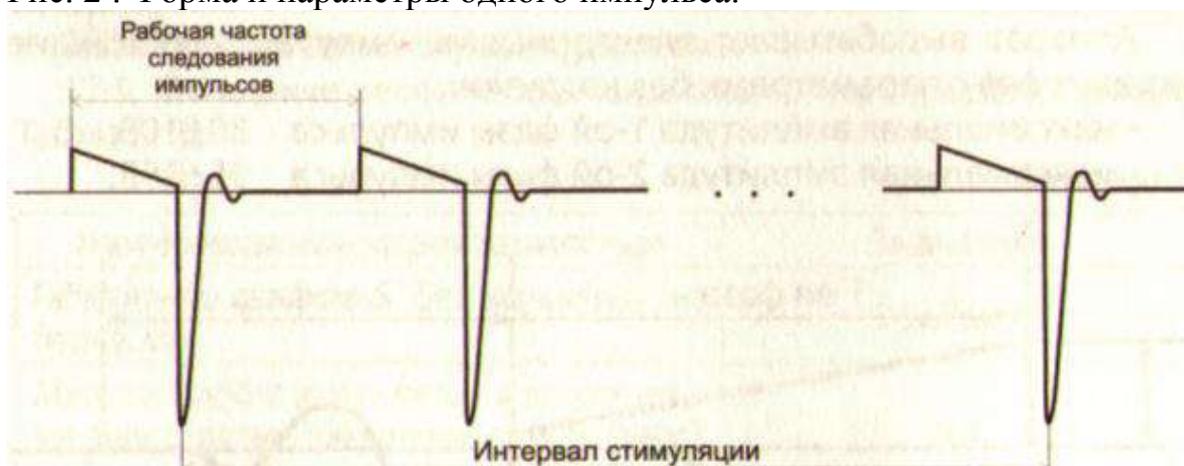


Рис. 3. Рабочая частота следования и интервал стимуляции

### 10.1.1.3. Ознакомление с основными техническими характеристиками аппарата «ABP-051»

Основные технические характеристики аппарата представлены в Таблице 1.

Таблица 1 – Основные технические характеристики аппарата «ABP-051»

Наименование характеристики		Значение характеристики
Программа №1	назначение воздействия	артериальная гипертензия
	рабочие частоты импульсов, Гц	9,2 и 77
	общее время работы, мин.	5
Программа №2	назначение воздействия	артериальная гипотензия
	рабочие частоты импульсов, Гц	77 и 140 с амплитудной модуляцией с частотой 4
	общее время работы, мин.	6
Амплитуда электрических импульсов (без нагрузки)	первая фаза, В	30±10В
	вторая фаза, В	95±25
Габаритные размеры (без манжеты), не более, мм		75x75x40
Масса электростимулятора (с манжетой и встроенными электродами (без элементов питания), не более, кг		0,1
Потребляемый ток, не более, мА		200
Напряжение питания, В		3±0,6
Источник электропитания		батареи гальванические типа AAA (R03), 2 шт.
Степень защиты корпуса		IP41
Степень защиты от поражения электрическим током рабочих частей		класс ВF

#### 10.1.1.4. Ознакомление с внешним видом и конструкцией аппарата «ABP-051»

Внешний вид аппарата и его конструкция представлены на Рисунке 4.

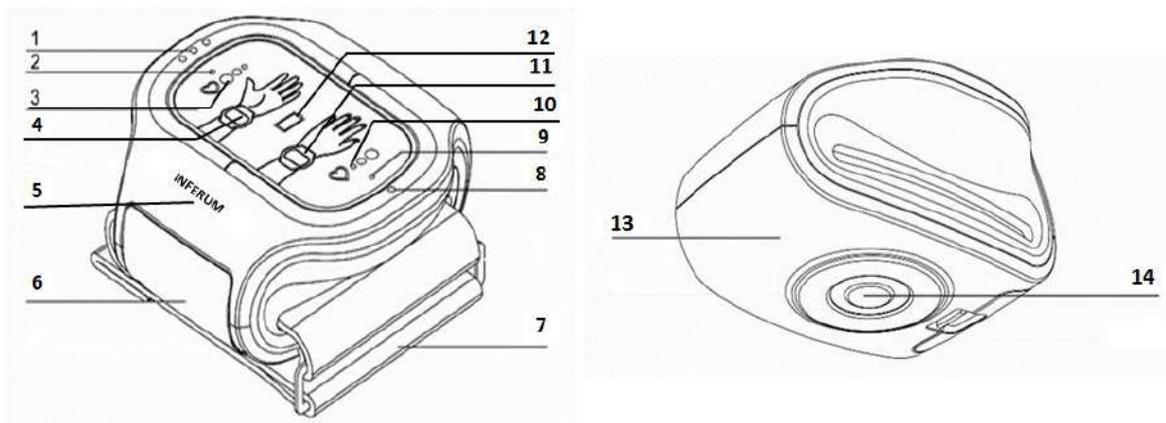


Рис. 4. Внешний вид и конструкция аппарата «ABP-051»

На внешней стороне аппарата располагаются экран и кнопки управления:

1 – Кнопка «вкл/выкл» программы № 1 (имеет на поверхности три рельефные точки).

2 – Светодиод программы № 1. Появление мигания светодиода белым цветом сопровождается звуковым сигналом и свидетельствует об окончании программы №1.

3 – Символ программы №1.

4 – Символ правильной установки аппарата на предплечье для проведения программы № 1.

5 – Логотип компании «Inferum».

6 – Крышка батарейного отсека.

7 – Манжета для закрепления аппарата к запястью.

8 – Кнопка «вкл/выкл» программы № 2 (имеет на поверхности одну рельефную точку).

9 – Светодиод программы №2. Появление мигания светодиода белым цветом сопровождается звуковым сигналом и свидетельствует об окончании программы №2.

10 – Символ программы №2.

11 – Символ правильной установки аппарата на предплечье для проведения программы № 2.

12 – Индикатор разрядки батарей питания.

На внутренней стороне аппарата располагаются:

13 – Рабочая поверхность корпуса аппарата.

14 – Коаксиальный электрод для электростимуляции.

## **10.1.2. Обучение применению аппарата «ABP-051»:**

### **10.1.2.1. Выбор зоны воздействия**

Для эффективного формирования искусственной стабильной функциональной связи [51,52] и получения предусмотренных реакций организма в ответ на воздействие аппаратом «ABP-051» при нарушении системного АД, были выбраны две зоны. Выбор зон определялся в соответствии с универсальным биогенетическим законом метамерии, особенностью сегментарного распределения сомато-висцеральной иннервации и соматовегетативных интеграций, а также доступностью проведения процедур для неотложных мероприятий с учетом индивидуализации и стандартизации воздействия (рис.5).

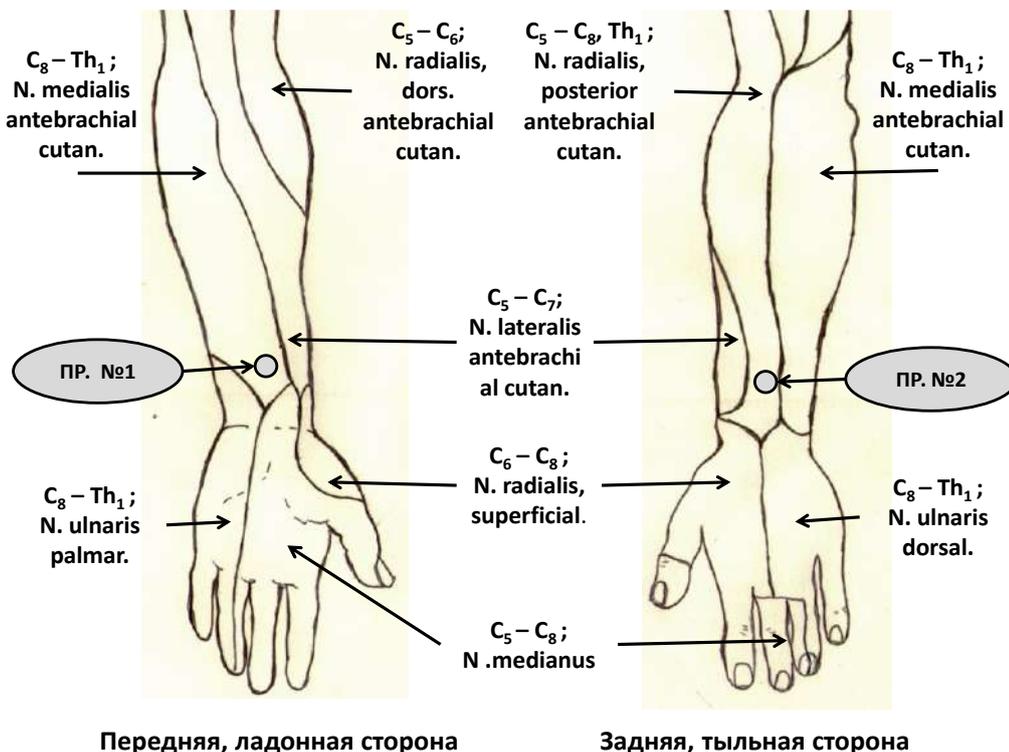


Рис. 5. Предплечье и кисть левой руки. Сегментарная иннервация и распределение кожной чувствительности соответственно периферическим нервам [53]. Положения электродов аппарата «АВР-051» для проведения процедур программой №1 и программой №2.

#### 10.1.2.2. Условия проведения процедур

Для проведения процедуры специальных условий не требуется.

#### 10.1.2.3. Техника проведения процедуры для коррекции повышенного АД и при системной артериальной гипертензии (программа № 1):

- снять с левого предплечья все предметы и освободить его от одежды;
- выбрать зону воздействия. Зона воздействия для пациентов с высоким АД располагается на передней поверхности дистальной трети левого предплечья;
- обработать электроды аппарата и кожу в области воздействия с помощью влажной салфетки или тампона, слегка смоченным водой или физиологическим раствором (0,9% водным раствором хлорида натрия), для лучшего контакта;
- вставить кисть левой руки в манжету аппарата так, чтобы логотип компании «Infergum» располагался с левой стороны, и продвинуть его на предплечье;
- для полной эффективности коррекции, расположить аппарат в области нижней трети предплечья так, чтобы правый край корпуса аппарата находился параллельно лучезапястной складке (рис. 6);

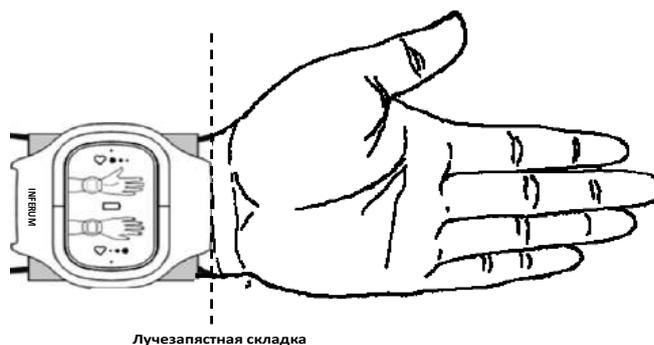


Рис. 6. Правильное рабочее расположение аппарата на предплечье левой руки при коррекции повышенного АД.

- затянуть манжету и закрепить её так, чтобы электроды аппарата имели плотный контакт с кожей; чтобы между манжетой и поверхностью предплечья не было свободного пространства, но предплечье не было перетянуто. Пациент не должен испытывать дискомфорта;

- включить аппарат, нажав на кнопку «вкл/выкл» программы № 1. На экране загорится соответствующий светодиод и включится автоматическая программа коррекции повышенного АД, продолжительность которой составляет 5 мин;

- по окончании сеанса лечения прозвучит звуковой сигнал, аппарат автоматически отключится и светодиод погаснет;

- для принудительного выключения аппарата следует нажать и удерживать в течение более 1 сек кнопку «вкл/выкл» программы № 1, аппарат подаст звуковой сигнал и отключится, светодиод погаснет;

- после отключения аппарата, нужно открепить манжету и снять аппарат «ABP-051» с руки;

- после сеанса пациенту рекомендуется отдых в течение 20-30 минут.

#### **10.1.2.4. Техника проведения процедуры для коррекции низкого АД и при хронической артериальной гипотензии (программа № 2):**

- снять с дистальной трети левого предплечья часы или браслеты и освободить его от одежды;

- выбрать зону воздействия. Зона воздействия для пациентов с низким АД – задняя поверхность дистальной трети левого предплечья (рис. 7);

- обработать электроды аппарата и кожу в области воздействия с помощью влажной салфетки или тампона, слегка смоченным водой или физиологическим раствором (0,9% водным раствором хлорида натрия), для лучшего контакта;

- вставить кисть левой руки в манжету аппарата так, чтобы логотип компании «Inferum» располагался с левой стороны, и продвинуть его на предплечье;

- для полной эффективности коррекции, расположить аппарат в области нижней трети предплечья так, чтобы правый край корпуса аппарата

находился параллельно лучезапястной складке (рис. 7);

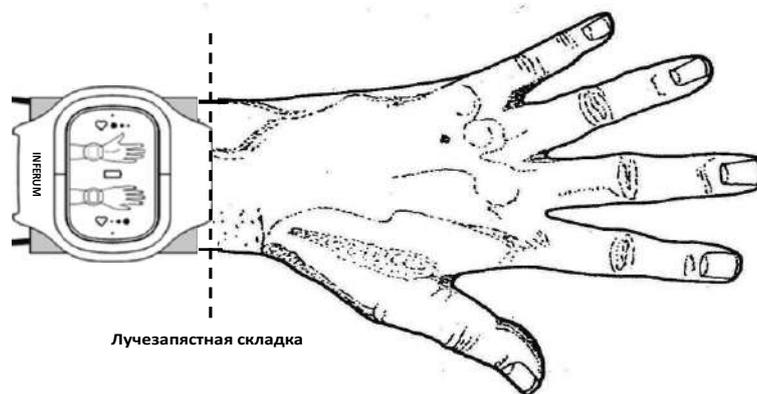


Рис. 7. Правильное рабочее расположение аппарата на предплечье левой руки при коррекции низкого АД.

- затянуть манжету и закрепить её так, чтобы электроды аппарата имели плотный контакт с кожей; чтобы между манжетой и поверхностью предплечья не было свободного пространства, но предплечье не было перетянуто. Пациент не должен испытывать дискомфорта;

- включить аппарат, нажав на кнопку «вкл/выкл» программы № 2. На экране загорится соответствующий и включится автоматическая программа коррекции низкого АД, продолжительность которой составляет 6 мин;

- по окончании сеанса лечения прозвучит звуковой сигнал, аппарат автоматически отключится и светодиод погаснет;

- для принудительного выключения аппарата следует нажать и удерживать в течение более 1 сек кнопку «вкл/выкл» программы № 2, аппарат подаст звуковой сигнал и отключится, светодиод погаснет;

- после отключения аппарата, нужно открепить манжету и снять аппарат «ABP-051» с руки;

- после сеанса пациенту рекомендуется отдых в течение 20-30 минут.

### **10.2. Второй визит (3-я процедура):**

- контрольная точка оценки клинических симптомов заболевания;
- контрольная точка оценки побочных эффектов, аллергических реакций.

### **10.3. Третий визит (после окончания курса процедур):**

- повторное клиничко-функциональное обследование по протоколу;
- оценка эффективности лечения.

**10.4. Четвертый визит (в конце 8-й недели исследования):** оценка отдаленных результатов (катамнез) и КЖ.

## II. ОТЧЕТ О КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ АППАРАТА «ABP-051»

(эффективность и безопасность применения физиотерапевтического аппарата электростимулятор чрескожный для коррекции системного артериального давления «ABP-051» у больных с АГ и ХАГ)

**11. Объект исследования. Характеристика исходного уровня.** Исследование проведено с участием 153 пациентов обоего пола (европеоиды, 57 мужчин и 96 небеременных женщин), в возрасте от 20 до 80 лет (средний возраст –  $62,5 \pm 11,6$  года), со средним ИМТ  $26,6 \pm 4,4$  кг/м<sup>2</sup>, с АГ (исходный уровень АД 140/90 мм рт. ст. и выше) и ХАГ (исходный уровень АД менее 100/60 мм рт. ст.). Средняя продолжительность заболевания составляла  $20,3 \pm 1,8$  года. Основные данные представлены в Таблицах 2-3.

Таблица 2 – Распределение больных по полу и возрасту

Группы больных (n=153)	Пол		$\chi^2$ ; p	Средний возраст M±m	p
	муж. n=57 n;%	жен. n=96 n;%			
Первая группа (n=39)	14;35,9	25;64,1	0,31; >0,1	58,7±10,2	>0,1
Вторая группа (n=38)	16;42,1	22;57,9		63,2±10,5	
Третья группа (n=38)	13;34,2	25;65,8	0,05; >0,1	61,9±11,9	>0,1
Четвертая группа (n=38)	14;36,8	24;63,2		66,3±13,8	

Примечание: n – количество больных.

Таблица 3 – Средняя продолжительность заболевания

Группы больных (n=153)	Средняя продолжительность заболевания M±m	p
Первая группа (n=39)	18,1±1,8	>0,1
Вторая группа (n=38)	20,6±2,1	
Третья группа (n=38)	19,9±2,0	>0,1
Четвертая группа (n=38)	22,7±2,3	

Примечание: n – количество больных.

Диагноз больным верифицировали в соответствии с рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов, национального Руководства по кардиологии и рекомендаций МЗ РФ [13,54], которые соответствуют рекомендациям Всемирной организации здравоохранения.

## 12. Результаты клинического исследования

### 12.1. Визит 1-й (до назначения лечения).

У пациентов с АГ и ХАГ наиболее часто встречались жалобы на общую слабость, снижение работоспособности, головную боль, головокружение, тошноту, одышку и нарушение сна. Группы больных были сопоставимы по частоте их выявления и степени интенсивности в баллах по ВАШ (табл. 4 и 5). Исходно статистически значимой разницы в данных показателях между группами не выявлено ( $p > 0,1$ ).

Таблица 4 – Частота проявления клинических симптомов АГ и ХАГ по группам больных

Симптомы заболевания	Первая группа (n=39) n;%	Вторая группа (n=38) n;%	Третья группа (n=38) n;%	Четвертая группа (n=38) n;%
Общая слабость	25;64,1	24;63,2	27;71,1	26;68,4
Снижение работоспособности	26;66,7	22;57,9	26;68,4	24;63,2
Головная боль	27;69,2	25;65,8	25;65,8	24;63,2
Головокружение	23;59,0	20;52,6	26;68,4	24;63,2
Тошнота	15;38,5	17;44,7	14;36,8	16;42,1
Одышка	18;46,2	19;50,0	12;31,6	11;28,9
Нарушение сна	20;51,3	20;52,6	19;50,0	21;55,6

Примечание: n – количество больных.

Таблица 5 – Интенсивность проявления клинических симптомов АГ и ХАГ по в баллах ВАШ по группам больных

Симптомы заболевания	Первая группа (n=39) M±m	Вторая группа (n=38) M±m	Третья группа (n=38) M±m	Четвертая группа (n=38) M±m
Общая слабость	4,7±1,1	4,5±1,3	4,6±1,2	4,9±1,4
Снижение работоспособности	4,4±1,2	4,8±1,4	4,7±1,3	4,8±1,2
Головная боль	5,5±1,3	5,8±1,4	5,2±0,9	5,1±1,1
Головокружение	3,8±1,1	3,6±1,2	3,9±1,3	3,3±1,2
Тошнота	3,1±1,1	4,2±1,3	4,4±1,5	3,8±1,3
Одышка	4,5±1,4	5,3±1,4	4,8±1,3	4,6±1,4
Нарушение сна	5,1±1,3	5,7±1,3	5,5±1,2	5,8±1,4

Примечание: n – количество больных.

Параметры КЖ у больных АГ и ХАГ составили: PF – 55,7; RP – 54,8; BP – 49,3; GH – 60,7; VT – 61,7; SF – 54,3; RE – 56,1; MH – 55,2%, которые исходно практически не различались по группам (первая-четвертая).

**12.2. Визит 2-й (3-й день лечения, 3-я процедура)**

Все больные (АГ и ХАГ) хорошо переносили вводные процедуры. Не отмечено случаев резкого изменения и временной дестабилизации АД. Нежелательных побочных явлений, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма, не отмечено ни в одном случае.

**12.3. Визит 3-й (14-й день лечения, после окончания курса процедур)**

**12.3.1. Больные АГ.** Все больные АГ хорошо перенесли курс процедур. Случаев временной дестабилизации и резкого снижения АД, нежелательных побочных явлений, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма при применении программы № 1 не отмечено ни в одном случае (группа 1 и 2, соответственно).

После курса процедур у больных, получавших лечение с использованием аппарата «АВР-051», отмечено достоверное снижение ( $\chi^2=9,1-4,7$ ;  $p<0,05-0,001$ ) частоты выявления практически всех клинических симптомов АГ (общая слабость, сниженная работоспособность, головная боль, одышка, нарушенный сон), кроме головокружения и тошноты (табл. 6).

Таблица 6 – Частота проявления клинических симптомов АГ по группам больных после курса процедур

Симптомы заболевания	Первая группа (n=39) n;%		$\chi^2$ ;p	Вторая группа (n=38) n;%		$\chi^2$ ;p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Общая слабость	25;100	5;20,0	4,7;0,01	24;100	15;62,5	0,001;0,1
Снижение работоспособности	26;100	4;15,4	6,7;0,002	22;100	15;68,2	0,15;0,1
Головная боль	27;100	3;11,1	9,1;0,001	25;100	16;64,0	0,004;0,1
Головокружение	23;100	5;21,7	3,3;0,1	20;100	14;70,0	0,41;0,1
Тошнота	15;100	1;6,7	3,2;0,1	17;100	3;17,6	1,9;0,1
Одышка	18;100	1;5,6	5,3;0,05	19;100	5;26,3	1,26;0,1
Нарушение сна	20;100	2;10,0	4,9;0,01	20;100	6;30,0	1,09;0,1

Примечание: n – количество больных.

При этом в группе плацебо не выявлено существенных изменений по изученным показателям.

Следует отметить, что в первой группе больных ряд симптомов АГ сохранились от 1 (тошнота, одышка) до 5 человек (общая слабость, головокружение), при отчетливом снижении их интенсивности, что подтверждает оценка их динамики по ВАШ (табл. 7).

Таблица 7 – Интенсивность проявления клинических симптомов АГ по ВАШ в группах больных после курса процедур

Симптомы заболевания	Первая группа (n=39) M±m		p	Вторая группа (n=38) M±m		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Общая слабость	4,7±1,1	1,8±0,9	0,05	4,5±1,3	2,2±0,7	0,1
Снижение работоспособности	4,4±1,2	1,4±0,4	0,02	4,8±1,4	2,7±0,5	0,1
Головная боль	5,5±1,3	2,3±0,7	0,05	5,8±1,4	2,7±0,6	0,05
Головокружение	3,8±1,1	2,5±1,2	0,1	3,6±1,2	3,0±1,1	0,1
Тошнота	3,1±1,1	2,0±0,7	0,1	4,2±1,3	2,2±0,6	0,1
Одышка	4,5±1,4	1,2±0,6	0,05	5,3±1,4	3,4±1,3	0,1
Нарушение сна	5,1±1,3	1,8±0,3	0,01	5,7±1,3	2,3±0,6	0,05

Примечание: n – количество больных.

Обращает на себя внимание, что при назначении процедур плацебо наблюдалось достоверное снижение выраженности в баллах головной боли и нарушений сна (табл. 7).

Контроль динамики изменения величины АД. Анализ показателей СМАД в целом по всей первой группе выявил статистически значимое снижение среднесуточного САД с 159,9±10,1 до 130,7±8,4 мм рт. ст. (p<0,05). Уровень ДАД у пациентов этой группы также снижался, но не имел статистической значимости (табл. 8)

Таблица 8 – Показатели уровня АД у больных первой группы до лечения и после курса процедур

Показатели (мм рт. ст.)	До лечения	После лечения	p
Среднесуточное САД	159,9±10,1	130,7±8,4	< 0,05
Среднесуточное ДАД	87,5±2,4	81,3±1,8	> 0,1

При применении аппарата «ABP-051» по программе № 1 в течение 14 дней на фоне стандартной медикаментозной терапии у пациентов подгруппы 1.1. отмечено достоверное снижение среднесуточного САД с 149,3±7,2 до 130,2±5,3 мм рт. ст. (p<0,05). Уровень среднесуточного ДАД, у пациентов этой подгруппы также отчетливо снижался, однако, не достигая пределов достоверности (табл. 9).

Таблица 9– Показатели уровня АД у больных подгруппы 1.1. с СДВНС и АГ 1-й степени до лечения и после курса процедур

Показатели (мм рт. ст.)	До лечения	После лечения	p
Среднесуточное САД	149,3±7,2	130,2±5,3	<0,05
Среднесуточное ДАД	82,3±2,4	76,3±1,8	>0,1

Применение аппарата «ABP-051» по программе № 1 в течение 14 дней на фоне стандартной гипотензивной терапии у пациентов подгруппы 1.2., также показало статистически достоверное снижение среднесуточного САД с  $175,3 \pm 8,3$  до  $151,2 \pm 6,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Уровень среднесуточного ДАД у пациентов этой подгруппы имел четкую тенденцию к снижению (табл. 10).

Таблица 10 – Показатели уровня АД у больных подгруппы 1.2. с АГ 2-й и 3-й степени до лечения и после курса процедур

Показатели (мм рт. ст.)	До лечения	После лечения	p
Среднесуточное САД	$175,3 \pm 8,3$	$151,2 \pm 6,1$	$< 0,05$
Среднесуточное ДАД	$92,7 \pm 2,4$	$86,3 \pm 1,8$	$> 0,1$

Анализ показателей АД у пациентов с АГ, получавших лечение по программе № 1, в зависимости от пола, выявил однонаправленную достоверную ( $p < 0,05$ ) позитивную динамику как у мужчин, так и женщин уже к 10-й процедуре (рис. 8).

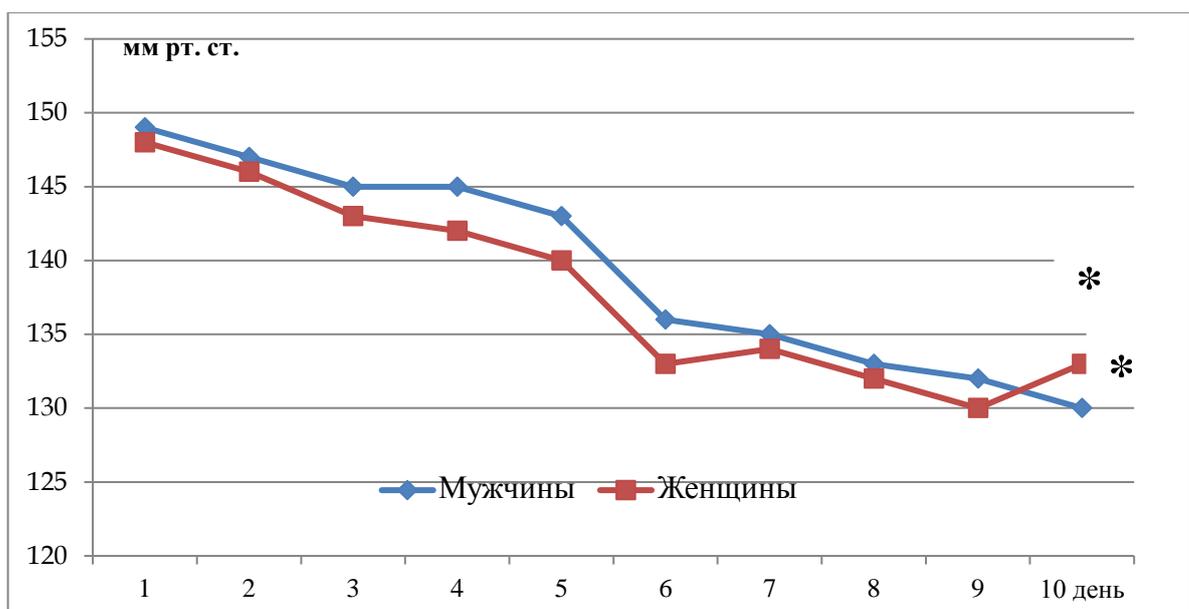


Рис. 8. Динамика САД в зависимости от пола больных АГ.

\* - статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание тот факт, что нормализация уровня среднесуточного САД, как у мужчин, так и у женщин, наблюдалась уже с 6-7 дня от начала лечения.

В результате назначения плацебо-лечения пациентам с АГ подгрупп 2.1. и 2.2. лечебного эффекта не наблюдалось: было зарегистрировано снижение как среднесуточного САД, так и ДАД – всего на 1-2 мм рт. ст.

При индивидуальном анализе гипотензивного эффекта курсового применения аппарата «ABP-051» (программа №1) отмечено подавляюще большее количество больных АГ первой группы, достигших целевого АД (33

из 39 чел.; 84,6%), по сравнению с пациентами группы, принимавших процедуры плацебо на фоне гипотензивной терапии, у которых отсутствовал статистически значимый эффект (9 из 38 чел.; 23,7%;  $\chi^2=8,8$ ;  $p<0,001$ ). При этом со значительным улучшением пациентов, получавших разработанную медицинскую технологию, было выписано в 15 раз больше ( $\chi^2=15,7$ ;  $p<0,0001$ ) в отличие от группы плацебо. Незначительное улучшение (сомнительный результат) наблюдалось у 6 (15,4%) пациентов первой группы. Эффективность лечения при АГ представлена на Рисунке 9.

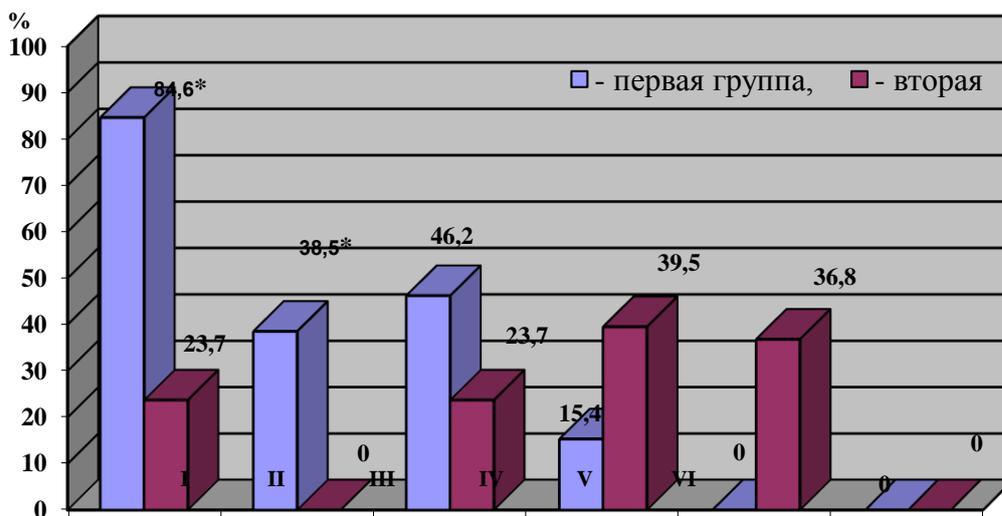


Рис. 9. Эффективность курсового лечения при АГ.

Примечание: I - положительные результаты, II - значительное улучшение, III - улучшение, IV - незначительное улучшение, V - без перемен, VI - ухудшение; \* -  $p<0,05$ ;

Корреляционный анализ между изученными показателями и среднесуточной САД в первой группе пациентов показал сильную прямую связь с общей слабостью, снижением работоспособности и головной болью ( $r=0,80-0,89$ ;  $p<0,01$ ) и умеренную – с головокружением, одышкой и нарушением сна ( $r=0,56-0,74$ ;  $p<0,05-0,01$ ). При этом у больных, получавших процедуры плацебо, отмечена лишь слабая и умеренная связь с субъективными проявлениями АГ (табл. 11).

Таблица 11 – Корреляционные связи среднесуточной САД и клиническими проявлениями АГ

Симптомы заболевания	САД	p	САД	p
	Первая группа (n=39) r		Вторая группа (n=38) r	
Общая слабость	0,85	0,01	0,08	0,1
Снижение работоспособности	0,89	0,01	0,11	0,1
Головная боль	0,80	0,01	0,02	0,1
Головокружение	0,56	0,05	0,17	0,1
Тошнота	0,23	0,1	0,30	0,07

Одышка	0,64	0,05	0,25	0,1
Нарушение сна	0,74	0,02	0,23	0,1

Примечание: n – количество больных.

**12.3.2. Больные ХАГ.** Все больные ХАГ хорошо перенесли лечение. Временной дестабилизации и резкого снижения АД, нежелательных побочных явлений, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма при применении программы № 2 не отмечено ни в одном случае (группа 3 и 4, соответственно).

После курса процедур у пациентов, получавших лечение с использованием аппарата «ABP-051» по программе № 2, зарегистрировано достоверное снижение ( $\chi^2=3,9-5,7$ ;  $p<0,05-0,01$ ) частоты выявления таких клинических симптомов ХАГ, как общая слабость, головная боль, головокружение и нарушенный сон (табл. 12). Следует отметить, что в группе больных, принимавших процедуры плацебо, также наблюдалась положительная динамика в отношении головной боли ( $\chi^2=4,2$ ;  $p<0,05$ ), при отчетливой тенденции к уменьшению числа человек с нарушением сна ( $\chi^2=3,2$ ;  $p>0,1$ ).

Таблица 12 – Частота проявления клинических симптомов ХАГ по группам больных после курса процедур

Симптомы заболевания	Третья группа (n=38) n;%		$\chi^2$ ;p	Четвертая группа (n=38) n;%		$\chi^2$ ;p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Общая слабость	27;100	7;25,9	4,3;0,05	26;100	11;42,3	1,2;0,1
Снижение работоспособности	26;100	7;26,9	3,7;0,1	24;100	13;54,2	0,12;0,1
Головная боль	25;100	6;24,0	3,9;0,05	24;100	5;20,8	4,2;0,05
Головокружение	26;100	5;20,0	5,7;0,01	24;100	8;33,3	1,8;0,1
Тошнота	14;100	1;7,1	2,7;0,1	16;100	6;37,5	0,04;0,1
Одышка	12;100	1;8,3	1,7;0,1	11;100	4;36,4	0,11;0,1
Нарушение сна	19;100	2;10,5	4,4;0,05	21;100	4;19,1	3,2;0,1

Примечание: n – количество больных.

Следует отметить, что в третьей группе симптомы ХАГ (снижение работоспособности, головокружение, тошнота и одышка) сохранялись у 1-7 человек.

При этом выявлено отчетливое снижение их интенсивности в балльной оценке по ВАШ (табл. 13).

Таблица 13 – Интенсивность проявления клинических симптомов ХАГ по ВАШ в группах больных после курса процедур

Симптомы заболевания	Третья группа (n=38) M±m		p	Четвертая группа (n=38) M±m		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
Общая слабость	4,6±1,2	1,2±1,0	0,05	4,9±1,4	2,8±0,9	0,1
Снижение работоспособности	4,7±1,3	1,3±0,5	0,01	4,8±1,2	2,7±0,6	0,1
Головная боль	5,2±0,9	1,7±0,6	0,001	5,1±1,1	2,3±0,8	0,05
Головокружение	3,9±1,3	1,9±0,8	0,1	3,3±1,2	2,8±0,9	0,1
Тошнота	4,4±1,5	1,8±0,4	0,1	3,8±1,3	2,1±0,4	0,1
Одышка	4,8±1,3	1,4±0,5	0,02	4,6±1,4	2,3±1,0	0,1
Нарушение сна	5,5±1,2	1,7±0,6	0,001	5,8±1,4	2,4±0,7	0,05

Примечание: n – количество больных.

Так, в третьей группе больных зарегистрировано достоверное снижение ( $p < 0,05-0,001$ ) выраженности проявления общей слабости, повышение работоспособности, уменьшение головной боли, одышки и улучшение сна. При назначении процедур плацебо наблюдалось статистически значимое снижение баллов по симптомам головной боли и нарушенного сна (табл. 12).

Контроль динамики изменения величины АД показал, что при применении аппарата «ABP-051» по программе № 2 в течение 14 дней у больных ХАГ (третья группа) отмечено достоверное повышение среднесуточного САД с  $97,1 \pm 3,8$  до  $114,9 \pm 4,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,001$ ). Уровень ДАД у пациентов этой группы также повышался, но не имел статистической значимости (табл. 14).

Таблица 14 – Показатели АД у больных ХАГ второй группы до лечения и после курса процедур

Показатель (мм рт. ст.)	До лечения	После лечения	p
САД	97,1±3,8	114,9±4,1	<0,05
ДАД	64,3±3,1	71,5±3,8	>0,1

В контрольной группе пациентов ХАГ (четвертая группа) назначение процедур плацебо лечебного эффекта не имело: САД и ДАД после окончания курса повышалось не более, чем на 1-2 мм рт. ст.

При отдельном анализе показателей АД у больных, получавших лечение по программе № 2, зарегистрированная позитивная динамика не имела значительной разницы в зависимости от пола в течение 10 дней (рис. 10), при отсутствии существенных сдвигов показателей САД в группе пациентов плацебо.

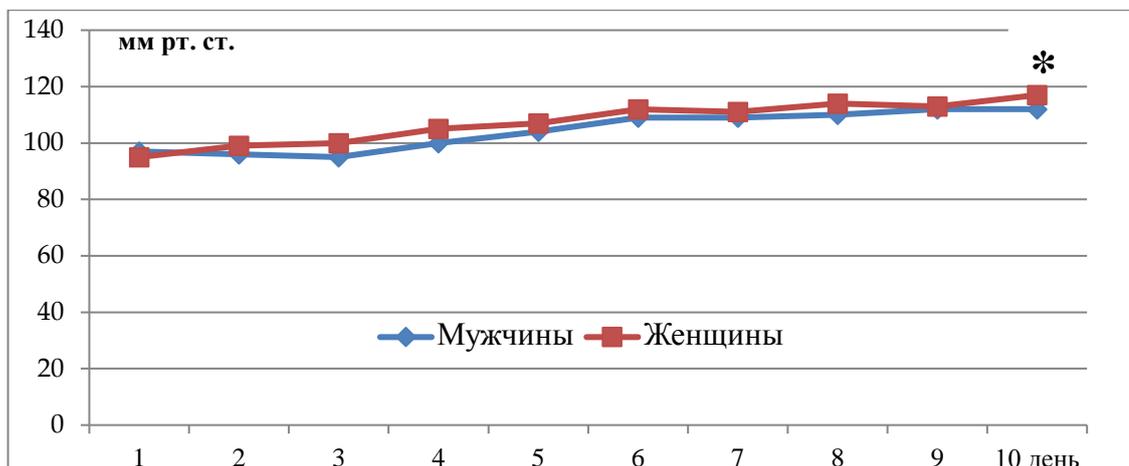


Рис. 10. Динамика САД в зависимости от пола больных ХАГ.

\* - статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ).

При индивидуальном анализе терапевтического эффекта курсового применения аппарата «АВР-051» по программе № 2 отмечено подавляюще большее количество больных АГ третьей группы, достигших целевого АД (31 из 38 чел.; 81,6%), по сравнению с пациентами группы, принимавших процедуры плацебо (10 из 38 чел.; 26,3%;  $\chi^2=7,2$ ;  $p < 0,001$ ). При этом со значительным улучшением пациентов, получавших разработанную медицинскую технологию, было выписано в 6,5 раза больше ( $\chi^2=6,8$ ;  $p < 0,01$ ) в отличие от группы плацебо. Незначительное улучшение наблюдалось у 7 (18,4%) больных 3-й группы (рис. 11).

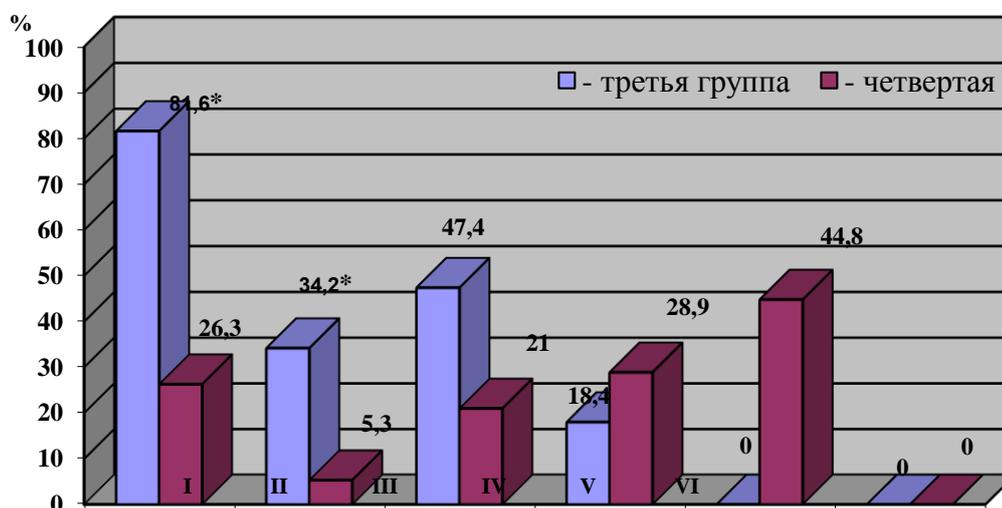


Рис. 11. Эффективность курсового лечения при ХАГ.

Примечание: I - положительные результаты, II - значительное улучшение, III - улучшение, IV - незначительное улучшение, V - без перемен, VI - ухудшение; \* -  $p < 0,05$ ;

Корреляционный анализ между изученными показателями и среднесуточной САД в третьей группе пациентов показал сильную прямую связь со снижением работоспособности, головной болью и нарушенным сном ( $r=0,84-0,87$ ;  $p < 0,01$ ) и умеренную – с общей слабостью и одышкой ( $r=0,59$  и

0,60;  $p < 0,05$ ). При этом у больных, получавших процедуры плацебо, отмечена лишь умеренная связь с краниалгией и диссомнией (табл. 15).

Таблица 15 – Корреляционные связи среднесуточной САД и клиническими проявлениями ХАГ

Симптомы заболевания	САД	р	САД	р
	Третья группа (n=38) r		Четвертая группа (n=38) r	
Общая слабость	0,60	0,05	0,17	0,1
Снижение работоспособности	0,84	0,01	0,19	0,1
Головная боль	0,87	0,01	0,61	0,05
Головокружение	0,26	0,1	0,09	0,1
Тошнота	0,25	0,1	0,34	0,1
Одышка	0,59	0,05	0,23	0,1
Нарушение сна	0,86	0,01	0,55	0,05

Примечание: n – количество больных.

### 12.3.3. Переносимость влияния аппарата «АВР-051» пациентами в течение всего курса лечения

Применение аппарата «АВР-051» в комплексной терапии АГ и ХАГ переносилось пациентами хорошо. Признаков временной дестабилизации и резкого снижения АД, нежелательных побочных явлений, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма при применении программы зарегистрировано не было.

У пациентов с АГ, после однократного воздействия активного «АВР-051» уровень АД в среднем снижался: САД – на  $10,1 \pm 2,5$  мм.рт.ст. (от 6 мм рт.ст. до 15 мм рт.ст.); ДАД – на  $6,4 \pm 1,2$  мм рт.ст. (от 3 мм рт.ст. до 9 мм рт.ст.).

У пациентов с ХАГ, после однократного влияния активного «АВР-051» уровень АД в среднем повышался: САД – на  $13,9 \pm 3,5$  мм рт. ст. (от 7 мм рт.ст. до 19 мм рт. ст.); ДАД – на  $6,1 \pm 2,8$  (от 3 мм рт.ст. до 11 мм рт.ст.).

При применении плацебо-аппарата среднее изменение АД как во 2-й, так и в четвертой группе составило  $1,2 \pm 0,8$  мм рт. ст.

### 12.4. Визит 4-й (в конце 8-й недели исследования)

Все исследуемые лица (153 чел.) были опрошены через 2 месяца от начала исследования. Все они отмечали удовлетворительное состояние своего здоровья.

Количество пациентов, которые могли прекратить участие в последующих этапах исследования в связи с длительным временем исследования и по причинам, не связанным с результатами применения «АВР-051» ожидалось больше, до 10%.

При этом 12 пациентов (7,8%) обращались к врачам и изменили схемы лечения (преимущественно второй и четвертой групп), поэтому были исключены из четвертого этапа исследования по оценке стойкости терапевтического эффекта и критериев КЖ.

По данным литературы и результатов

Оставшиеся 141 больной на протяжении 8 недель не перенесли каких-либо заболеваний, требующих медицинских вмешательств, не посещали лечебно-профилактические учреждения по поводу основного заболевания (АГ и ХАГ), не изменяли образ жизни, дозы и частоту приема базовой медикаментозной терапии.

**12.4.1. Больные АГ.** При анализе динамики офисного АД в первой группе пациентов с АГ был выявлен устойчивый эффект коррекции АД по 1-й программе у 22 из 33 (66,7%) человек, имевших положительные непосредственные результаты терапии. Следует отметить, что у 2 из 6 человек, выписанных с незначительным улучшением (сомнительный результат), в течение 2-х недель после этого отмечалась стабилизация целевого офисного АД, т.е. наблюдался эффект функциональной кумуляции (эффект последствия лечебного воздействия). Таким образом, заключительная картина 8-ми недельного исследования показала, что положительный результат применения аппарата «ABP-051» для снижения АД у пациентов с АГ составляет 89, 7% (35 чел.). То есть, в общей выборке пациентов АГ по всем испытаниям сомнительный результат составляет всего 10,3 % (4 чел.).

Анализ динамики САД в среднем по 1 группе (33 чел.) показал достоверно низкие значения на четвертом визите, по сравнению с исходными цифрами АД (первый визит), соответственно  $134,1 \pm 7,3$  против  $159,9 \pm 10,1$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ). Пациенты не отмечали временной дестабилизации и резкого снижения АД, нежелательных побочных явлений, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма.

При этом в группе больных, получавших процедуры плацебо, 8 человек выпало из отдаленного периода наблюдения, по причине обращения к врачам и изменении параметров медикаментозного лечения. Остальные больные при контроле АД в дневнике наблюдения не отмечали стабильно сниженных цифр САД, даже лица (9 чел.) выписанные с положительными результатами на 3 этапе исследования.

Анализ позитивной динамики критериев КЖ у пациентов 1 группы показал достоверное улучшение всех (кроме Viability) показателей, охватывающих как физический, так и психоэмоциональный статус (табл. 16). При этом в группе больных, получавших процедуры плацебо, зарегистрирована лишь отчетливая положительная тенденция ( $t=1,8-2,0$ ) некоторых из них (Physical functioning, Role-playing, Social functioning, Mental health).

Таблица 16 – Оценка критериев КЖ у пациентов АГ

Критерии КЖ	Первая группа (n=38) %±%		p	Вторая группа (n=30) %±%		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
PF	57,4±4,9	73,2±5,1	<0,05	53,8±4,6	66,4±4,9	>0,1
RP	56,8±3,8	70,1±4,6	<0,05	52,9±4,7	65,5±5,1	>0,1
BP	49,0±3,1	59,7±3,7	<0,05	48,6±3,9	56,5±4,4	>0,1
GH	61,1±4,8	74,7±4,1	<0,05	62,4±5,1	70,2±5,1	>0,1
VT	62,7±3,4	73,7±4,9	>0,1	63,1±4,8	73,6±5,0	>0,1
SF	52,7±3,2	64,1±3,8	<0,05	56,0±4,4	68,5±4,8	>0,1
RE	56,3±4,1	69,8±5,0	<0,05	55,7±4,9	67,7±5,1	>0,1
MH	53,0±3,3	67,6±4,8	<0,01	54,8±4,3	68,3±4,9	>0,1

Примечание: n – количество больных; PF (Physical functioning) – физическая активность; RP (Role-playing) – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; BP (Pain) – боль; GH (General health) – общее здоровье; VT (Viability) – жизнеспособность; SF (Social functioning) – социальная активность; RE (Emotional functioning) – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; MH (Mental health) – психическое здоровье.

**12.4.2. Больные ХАГ.** У данной категории пациентов из исследования было исключено по различным причинам (отказ от исследования, отрицательный комплаенс, другие лечебные мероприятия) 4 человека четвертой группы (плацебо). Пациенты не отмечали временной дестабилизации и резкого снижения АД, нежелательных побочных явлений, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма.

При анализе динамики офисного АД в третьей группе пациентов с ХАГ, принимавших лечение по 2-ой программе, был выявлен устойчивый положительный эффект коррекции сниженного САД у 20 из 31 (64,5%) человек, имевших положительные непосредственные результаты терапии. При анализе динамики САД в среднем по 3 группе больных ХАГ (31 чел.) показал сохранение отчетливой положительной тенденции достигнутых значения АД на четвертом визите, по сравнению с исходными цифрами АД (первый визит), соответственно  $111,6 \pm 6,3$  против  $97,1 \pm 3,8$  мм рт. ст. ( $t=1,96$ ;  $p<0,06$ ).

Следует отметить, что ни у одного из 7 пациентов (18,4%) с ХАГ, выписанных с сомнительным результатом терапии (незначительное улучшение), не наблюдался эффект функциональной кумуляции лечебного воздействия.

В группе больных ХАГ, получавших процедуры плацебо, при контроле АД в дневнике наблюдения не отмечали стабильных цифр САД (они имели разнонаправленный характер как по группам пациентов (третья и четвертая), неделям наблюдения, так и достигнутого эффекта терапии (3 этап исследования)).

В то же время при анализе динамики критериев КЖ у пациентов 3 группы наблюдалось достоверное улучшение 5 из 8 показателей,

характеризующих как физический, так и психоэмоциональный статус (табл. 17).

У больных ХАГ, получавших процедуры плацебо (четвертая группа), не зарегистрированы какие-либо существенные позитивные сдвиги КЖ.

Таблица 17 – Оценка критериев КЖ у пациентов ХАГ

Критерии КЖ	Третья группа (n=38) %±%		p	Четвертая группа (n=34) %±%		p
	до лечения	после лечения		до лечения	после лечения	
PF	56,5±4,2	74,3±5,3	<0,01	55,4±5,0	64,9±5,2	>0,1
RP	55,9±4,8	69,5±5,1	>0,1	53,7±4,8	65,2±5,0	>0,1
BP	50,1±4,1	63,9±4,9	<0,05	49,4±4,9	57,6±4,8	>0,1
GH	58,4±4,7	64,2±5,1	>0,1	61,0±4,7	71,2±5,0	>0,1
VT	61,5±4,4	76,8±4,9	<0,02	59,4±5,1	70,7±4,9	>0,1
SF	53,5±4,6	68,3±4,8	<0,05	54,8±4,6	63,5±5,2	>0,1
RE	55,8±5,1	67,6±5,1	>0,1	56,6±4,9	68,2±5,0	>0,1
MH	54,6±4,5	68,9±4,9	<0,05	58,3±4,4	65,1±4,9	>0,1

Примечание: n – количество больных; PF (Physical functioning) – физическая активность; RP (Role-playing) – роль физических проблем в ограничении жизнедеятельности; BP (Pain) – боль; GH (General health) – общее здоровье; VT (Viability) – жизнеспособность; SF (Social functioning) – социальная активность; RE (Emotional functioning) – роль эмоциональных проблем в ограничении жизнедеятельности; MH (Mental health) – психическое здоровье.

## II. ОТЧЕТ ОБ ИСПОЛЬЗОВАНИИ АППАРАТА «ABP-051»

### Общие результаты

1. Медицинский аппарат «ABP-051», подвергавшийся анализу использования и оценке эффективности в рамках исследования, является зарегистрированным продуктом, допущенным к распространению, имеет сертификат соответствия нормам ЕС и Декларацию соответствия.
2. Аппарат является устройством многоразового применения и признан пациентами легким и удобным в использовании, хранении и обслуживании.
3. Аппарат признан пациентами функциональным и простым в применении. Пациент может применять сам в домашних условиях, и использование не требует длительной и специальной подготовки. Прилагаемая инструкция проста для освоения и позволяет правильно применять аппарат.
4. Использование в соответствии со способом и длительностью применения (согласно инструкции) не вызвало нареканий у пациентов.
5. Аппарат применялся в рамках данного исследования для лечения заболеваний, с целью которого он был произведен.
6. Аппарат был представлен для клинической оценки группе пациентов с АГ и ХАГ, согласно предусмотренному инструкцией назначению.
7. Тестирование аппарата, направленное на оценку эффективности его действия и безопасности применения, проводилось в группах пациентов строго по дизайну исследования с использованием репрезентативных контрольных групп на фоне стандартной фармакотерапии.
8. Отбор пациентов для исследования проводился согласно правилу популяционной эквивалентности (в отношении пола, возраста, общего состояния здоровья, болезни и ее стадии развития), с учетом количественных пропорций групп, соответствующих критериев (включение в группу, исключения из группы и рандомизации в определенную группу).
9. Клиническое наблюдение продолжалось 8 недель, которое включало 4 визита пациентов. Проведено контрольное клинико-функциональное обследование, позволяющее оценить дополнительные эффекты терапии.
10. Продолжительность исследования для оценки всех эффектов терапии была признана достаточной, поскольку при АГ и ХАГ большое значение играют как непосредственные результаты лечения после курса процедур, так и их устойчивость.
11. Продолжительность клинических наблюдений была признана достаточной также для определения отсутствия резкого изменения и временной дестабилизации АД, нежелательных побочных эффектов, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери

сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма.

12. Для оценки клинического эффекта аппарата применялись параметры, представляющие достаточную информацию:
- объективные параметры: величина АД и динамика величин АД;
  - субъективные параметры: клинические симптомы болезни – качественная и количественная оценка, определяемая врачом и пациентом (ВАШ); функциональные тесты; критерии КЖ.

#### **IV. ОТЧЕТ ОБ ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ, БЕЗОПАСНОСТИ И ОСОБЕННОСТЕЙ ПРИМЕНЕНИЯ АППАРАТА «ABP-051»**

##### **Ключевые результаты и заключение**

1. Медицинский аппарат «ABP-051» признан пациентами удобным и простым в применении.
2. Анализ использования аппарата «ABP-051» в соответствии с инструкцией по эксплуатации (время применения, полный курс лечения) были представлены пациентами следующим образом:
  - a. медицинский продукт полностью приемлем;
  - b. прост в применении;
  - c. для использования продукта не требуется специальной подготовки;
  - d. пациент может применять продукт самостоятельно, в том числе, в домашних условиях.
3. Применение аппарата в соответствии с инструкцией, с учетом назначения продукта и курсового использования, с целью достижения улучшения клинико-функциональной картины и КЖ нареканий у пациентов не вызвало.
4. Исследование проводилось в течение 8 недель с 4 визитами пациентов. В этом отношении длительность исследования была близка к длительности исследования типичных медикаментозных методов. Во время тестирования аппарата не зависимо от пола, возраста и продолжительности заболевания не было выявлено отрицательных реакций в виде резкого изменения и временной дестабилизации АД, нежелательных побочных эффектов, местных аллергических реакций, развития тахикардии, потери сознания, ортостатических реакций, головной боли и других потенциально опасных физиологических реакций организма.
5. После окончания 14-ти дневного курса лечения в группе 1 АГ был достигнут целевой гипотензивный эффект у 84,6% (33 из 39) больных; а группе 3 ХАГ – АД нормализовалось у 81,6% (31 из 38) пациентов.
6. В сравнении с контрольными группами (вторая и четвертая), получавшие процедуры плацебо, применение аппарата по программам №1 и №2 ведет к достоверной коррекции и стабилизации САД на уровне целевых показателей как у пациентов с АГ, так и ХАГ.
7. В сравнении с контрольными группами (вторая и четвертая), получавшие процедуры плацебо, применение аппарата по программам №1 и №2 ведет к статистически значимому уменьшению количества больных с жалобами и их балльной оценкой, в данном случае, по собственной оценке состояния пациентов по ВАШ.
8. Зарегистрирован факт сохранения достигнутого положительного результата в течение 6 недель после окончания терапии, особенно выраженный у пациентов с АГ. Долговременный лечебный эффект применения аппарата подтверждает воздействие на основные патогенетические звенья заболевания, что подтверждается динамикой критериев КЖ пациентов.

9. У 15,4% (6 чел.) пациентов с АГ и 18,4% (7 чел.) пациентов с ХАГ после окончания курсового лечения наблюдался сомнительный эффект (незначительное улучшение), что расценивалось как отсутствие положительного результата.
10. У 2 из 6 пациентов с АГ, выписанных с сомнительным результатом, в течение 2-х недель после этого отмечалась стабилизация целевого офисного АД, т.е. в 33,3% случаев был установлен эффект функциональной кумуляции.
11. У незначительного числа пациентов положительный эффект, в процессе курсового лечения аппаратом «ABP-051», может не наблюдаться, но наиболее вероятно (в 33,3% случаев), он проявится с некоторой задержкой.
12. Итоговые результаты 8-ми недельного исследования показали, что положительный результат применения аппарата «ABP-051» для снижения АД у пациентов с АГ составляет 89, 7% (35 чел.). То есть, в общей выборке пациентов АГ по всем испытаниям отсутствие положительного эффекта составляет всего 10,3 % (4 чел.).
13. Тестирование аппарата «ABP-051» по критериям производительности и безопасности (pass/fail) показало удовлетворительный результат исследования, полную пригодность и безопасность аппарата «ABP-051» для практического применения.
14. Установлен феномен кумуляции гипотензивного эффекта электростимуляции от аппарата «ABP-051» при лечении АГ.
15. В проведенных научных исследованиях и практических наблюдениях выявлена высокая эффективность электростимуляции от аппарата «ABP-051» при лечении АГ и ХАГ.
16. В связи с вышесказанным, медицинский аппарат «ABP-051» можно считать безопасным в применении для лечения АГ и ХАГ при условии его использования в соответствии со способом применения, рекомендованным производителем или продавцом обозначенном в инструкции по эксплуатации, с учетом медицинских показаний и противопоказаний, которые допускают/не допускают его применение.
17. Разработанная медицинская технология чрескожной коррекции АД может эффективно использоваться как в различных лечебно-профилактических организациях при комплексном лечении больных с АГ и ХАГ, так и в домашних условиях.
18. Требуется дальнейшие исследования применения данного метода (в том числе и в виде монотерапии) у пациентов с АГ и ХАГ в разных возрастных и гендерных группах с изучением состояния гомеостаза и более продолжительным катамнезом, в том числе для возможности оценки отдаленных эффектов, стабильности и длительности положительного результата. Задачи дальнейших исследований могут быть следующие: уточнение протоколов применения и механизмов лечебного действия ЧЭНС; выявление скрытых рисков, и побочных эффектов; различий в эффективности различных типов «ABP»; сравнение экономической эффективности «ABP» с обычными фармакологическим лечением и другими электротерапиями.

## **V. Лечебное учреждение и специалисты, проводившие испытания**

**Лечебное учреждение:** Клинические исследования проведены на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1» (СОКБ №1)- крупнейшее лечебное учреждение Уральского региона, оказывающее медицинскую помощь населению Свердловской области. Это областной Центр консультативной, диагностической и лечебной помощи: ежегодно более 260 000 посещений в поликлинике, более 35 000 пролеченных в стационаре, более 23 000 оперированных больных.

На базе больницы располагается 16 кафедр Уральской государственной медицинской академии, функционируют 12 областных специализированных Центров. В больнице трудится более 2000 сотрудников, из них 536 врачей, 869 средних медицинских работников. Более 65% сотрудников имеют высшие категории, 22 доктора медицинских наук, 87 кандидатов медицинских наук.

Лицензия на осуществление медицинской деятельности: № ЛО-66-01-004475 от 19.01.2017 года, выдана Министерством здравоохранения Свердловской области, бессрочно.

### **Специалисты, проводившие клинические исследования:**

**Караваева Лариса Григорьевна**

#### **РЕЗЮМЕ**

- |           |  |                           |
|-----------|--|---------------------------|
| <b>1.</b> | <b>Фамилия:</b>  | Караваева                 |
| <b>2.</b> | <b>Имя, Отчество:</b>                                      | Лариса Григорьевна        |
| <b>3.</b> | <b>Дата рождения:</b>                                      | 30.11.1961                |
| <b>4.</b> | <b>Ученая степень/звание:</b>                              | Кандидат медицинских наук |
| <b>5.</b> | <b>Телефон мобильный:</b>                                  | +79126017543              |
| <b>6.</b> | <b>Адрес эл. Почты:</b>                                    | lgk3011@mail.ru           |
| <b>7.</b> | <b>Реестр исследователей, проводящих (проводивших) КИ</b>  | если имеется              |
| <b>8.</b> | <b>Знание иностранных языков (1 – плохо, 5 – отлично):</b> |                           |

Иностранный язык	Разговор	Чтение	Письмо
Русский	родной		
Английский	3		

**9. Опыт работы (в обратном хронологическом порядке, в т.ч. указать место работы по совместительству в настоящее время):**

Должность	Дата (месяц/год)		Название учреждения Подразделение (отделение) Адрес
	с	до	
Нефролог	1993	По настоящее время	Государственного бюджетного учреждения здравоохранения свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», нефрологическое отделение
Клинический фармаколог	2006	По настоящее время	Государственного бюджетного учреждения здравоохранения свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1», отделение клинической фармакологии
Клиническая ординатура	1991	1993	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения свердловской области «Свердловская областная клиническая больница №1»
Гастроэнтеролог	1988	1993	Муниципальное бюджетное учреждение «Центральная городская больница №2»
Интернатура	1987	1988	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации на базе муниципального бюджетного учреждения «Центральная городская больница №2»

**10. Стаж работы:** **11. Высшее образование, интернатура, ординатура, аспирантура, докторантура и курсы повышения квалификации, сдача сертификационных экзаменов (в обратном хронологическом порядке):**

Квалификация	номер диплома, сертификата, дата выдачи	Дата (месяц/год)		Название учреждения Факультет (отделение) Адрес
		с	до	
Нефрология	№180001171538	IV-2017	III-2022	Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д.20, стр.1
Клиническая фармакология	0166180465121	XI - 2016	XI - 2021	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО УГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: г. Екатеринбург, ул. Репина, 3
Аспирантура	КТ № 136708	2000	2004	ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России: терапия

Квалификация	номер диплома, сертификата, дата выдачи	Дата (месяц/год)		Название учреждения Факультет (отделение) Адрес
		с	до	
Ординатура	№15	1991	1993	ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России: терапия
Интернатура	№209	1987	1988	ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России: терапия
Медицинский институт	НБ №500759	1981	1987	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» (ФГБОУ ВО УГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: г. Екатеринбург, ул. Репина, 3

**12. Участие в семинарах, тренингах, курсах по вопросам проведения клинических исследований (в обратном хронологическом порядке):**

Название	Дата (месяц/год)	Название учебного заведения/организации, адрес (город)
Остеопороз	09.12	Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 127299, г. Москва, ул. Н. Н. Приорова 10
Остеопороз	05.15	Федеральное Государственное Бюджетное Учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова" Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес: 127299, г. Москва, ул. Н. Н. Приорова 10

**13. Участие в клинических исследованиях (в обратном хронологическом порядке, в том числе в настоящее время):**

Код, номер исследования	Область исследования	Фаза исслед.	Роль (главный исслед., со-исслед., др.)	Дата (год)	
				с	до
1	Остеопороз у больных ГКС	III	Со-исследователь, Лесняк О.М.	09.12	06.17
2	Остеопороз у больных в постменопаузе	III	Со-исследователь, Лесняк О.М.	01.13	10.17
3	Нефрогенная анемия	III	Со-исследователь, Столяр А.Г.	01.14	12.15
4	Спондилоартрит	III	Со-исследователь, Лесняк О.М.	01.13	12.14

14. Количество публикаций:

ПОДПИСЬ:



**Тихонова Варвара Александровна****РЕЗЮМЕ**

1. **Фамилия:** Тихонова
2. **Имя, Отчество:** Варвара Александровна
3. **Дата рождения:** 11.05.1965
4. **Ученая степень/звание:** магистр
5. **Телефон служебный:** +7(343)351 1631
6. **Телефон мобильный:** +912 24 88 980
7. **Факс: +7 (343) 351 1631** +7 (343) 351 1631
8. **Адрес эл. почты:** tihonovavarvara@mail.ru
9. **Реестр исследователей, проводящих (проводивших) КИ** если имеется
10. **Знание иностранных языков (1 – плохо, 5 – отлично):**

Иностранный язык	Разговор	Чтение	Письмо
Русский		родной	
Английский		<b>чтение</b>	<b>письмо</b>
		<b>3</b>	<b>3</b>

11. **Опыт работы (в обратном хронологическом порядке, в т.ч. указать место работы по совместительству в настоящее время):**

Должность	Дата (месяц/год)		Название учреждения Подразделение (отделение) Адрес
	с	до	
Врач ревматолог	2012	По наст. время	Государственное учреждение здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница №1», Россия, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская 185.
Врач терапевт приемного отделения	2006	2010	Государственное учреждение здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница №1», Россия, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская 185.
Менеджер	2000	2006	«Медфармсервис Т», Россия, г. Екатеринбург, ул. Сурикова 48
Врач пульмонолог	1994	2000	Государственное учреждение здравоохранения «Свердловская областная клиническая больница №1», Россия, 620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская 185.
Врач палаты интенсивной терапии	1991	1992	Свердловская областная больница №2, Россия, г. Свердловск, наб. Рабочей молодежи, 3.
Врач фтизиатр	1988	1991	Свердловский научно-исследовательский институт

			Фтизиопульмонологии Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Свердловск, ул.22, Партсъезда, 50.
--	--	--	--

12. Стаж работы: **общий:** 31 лет / **по специальности:** 24 лет

13. Высшее образование, интернатура, ординатура, аспирантура, докторантура и курсы повышения квалификации, сдача сертификационных экзаменов (в обратном хронологическом порядке):

Квалификация	номер диплома, сертификата, дата выдачи	Дата (месяц/год)		Название учреждения Факультет (отделение) Адрес
		с	до	
Сертификационный цикл по ревматологии	0166180314153	07.03.2015	07.03.2020	Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
Сертификационный цикл по терапии	0166180314995	04.04.2015	04.04.2020	Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации
Профессиональная переподготовка по специальности ревматология	Диплом ПП-I №563683	01.02.2010	22.05.2010	Уральская государственная медицинская академия
Сертификационный цикл по терапии	А № 3006421	29.10.2011	29.10.2016	Уральская государственная медицинская академия
Сертификационный цикл по терапии	А № 3006421	14.10.2006	14.10.2011	Уральская государственная медицинская академия
Ординатура «Внутренние болезни»	Удостоверение № 29	01.09.1992	31.08.1994	Уральский государственный медицинский институт
Врач по специальности «Лечебное дело»	ПВ № 248801	1982	1988	Свердловский государственный орд. Трудового Красного Знамени медицинский институт

14. Участие в клинических исследованиях (в обратном хронологическом порядке, в том числе в настоящее время):

Код, номер исследования	Область исследования	Фаза исслед.	Роль (главный исслед., со-исслед., др.)	Дата (год)	
				с	до
Протокол CL04041022 CL04041203 R-PHARM	Ревматоидный артрит	111	Со-исследователь	2017	Наст.вр емя
Протокол 20130207 Амджен	Псориатический артрит	III	Стади-координатор, со-исследователь	2017	Наст.вр емя
Протокол IM101-550 «Бристол-Майерс Сквибб»	Ревматоидный артрит	111	Стади-координатор, со-исследователь	2015	Наст.вр емя

Протокол CHS-0214-02 Кохерус Биосайнсис Инк	Ревматоидный артрит	111	Со-исследователь	2015	2016
Протокол 20090406 Амджен	Псориатический артрит	III	Стади-координатор, со-исследователь	2014	2015
Протокол 20110142 Амджен	Остеопороз	11b	Со-исследователь	2013	2017
Протокол 20101217 Амджен	Остеопороз	11b	Со-исследователь	2013	2017
Протокол IF-VC-RHAP «Квинтайлс»	Псориатический артрит	III	Счетчик суставов	2013	2017
Протокол CAIN457F2305 «Новартис»	Анкилозирующий спондилит	III	Со-исследователь	2012	2017
Протокол IM133001 «Бристол Майерс Сквибб»	Ревматоидный артрит	IIb	Стади-координатор, со-исследователь	2012	2015

15. Количество публикаций:

ПОДПИСЬ:



## VI. Библиографический список

1. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. WHO. –World Health Day. – 2013. – 40 p.
2. George J. Cararasos. Neurocirculatory Asthenia.// Stress and Heart. - New York, 1981. - P. 219-244.
3. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегетососудистая дистония. – М., 1981.
4. Ацель Е.А., Газизов Р.М. Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы у подростков: особенности диагностики и лечения. // Практическая медицина. – № 4 (28) август 2008. – с. 65-67
5. Беляева Л. М., Ростовцев В. Н., Купцевич Н. В., Король С. М., Хрусталева Е. К. Структурная модель первичного прогноза артериальной гипертензии. // «Медицинская панорама». – № 1, февраль 2003.
6. Шальнова С.А., Деев А.Д., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Имаева А.Э., Муромцева Г.А., Киселева Н.В., Бойцов С.А. Двадцатилетние тренды ожирения и артериальной гипертензии и их ассоциации в России.// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017. – № 4. – С.4-10.
7. Физическая реабилитационная медицина национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 688 с.
8. Cardiovascular diseases (CVDs). – WHO. – Fact sheet Updated May 2017.
9. Kaplan N.M. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis, Therapy.// in Heart Disease, ed. Braunwald E. – Harcourt International Edition. – 2001. – P.941-994.
10. ALLHAT Ofcers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Te Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: Te Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288 (23):2981–2997.
11. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359 (9311):995–1003.
12. Pepine CJ, Handberg EM, Rhonda M et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. Te International Verapamil SR / Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003;21 (290):2805–2861.
13. ВНОК. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Четвертый пересмотр.// Системные гипертензии, 2010 (3). – 34 с.
14. Вейн А.М., Яковлев Н.А., Каримов Т.К., Слюсарь Т.А. Лечение вегетативной дистонии. Традиционные и нетрадиционные подходы. Краткое руководство для врачей. – М., 1993. - 237с.

15. Shapiro M.F., Korda H., Robbins J. Diagnosis and treatment of low blood pressure in a Canada community. // Can. Med. Assoc. J. – 1982. – 126. – P. 918-920.

16. Глауров А.Г. Преходящие нарушения мозгового кровообращения при первичной артериальной гипотензии // Всероссийский съезд невропатологов и психиатров: Тезисы докладов. – М., 1976. – Т.2. – С.253-255.

17. Крыжановский Г.Н. Системная дезинтеграция и растормаживание функциональных структур как общепатологические закономерности. – Пат. физиол. и эксперим. Тер. – 1977. - № 5. – С. 33.

18. Абрамович С.Г. Физиотерапия артериальной гипертонии: проблемы и пути решения // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2014. №2(56). С. 73-75. URL: <http://yadi.sk/d/fnF-J-AvSaPKS.>]

19. Абрамович С.Г. Основы физиотерапии в гериатрии // Иркутск: РИО ИГИУВа. 2008. 190 с.

20. Кипенский А.В., Верещак А.П. Сон, его расстройства и электролечение: Учебное пособие. – Харьков: «Золотые страницы», 2004. – 192 с.

21. Конова Б.Н., Астежева А.А. Метод транскраниальной электростимуляции структур мозга как новый немедикаментозный метод лечения болевого синдрома. Международный неврологический журнал 3(25) 2009. <http://www.mif-ua.com/archive/article/8942>.

22. Староверова Т.А., Горькова О.И., Цибисова А.Б. Пунктурная рефлексотерапия как альтернативный метод лечения артериальной гипертонии. /Медицинский альманах, № 4 (28) сентябрь 2013. – С. 127-128.

23. Li P, Tjen-A-Looi SC, Cheng L, Liu D, Painovich J, Vinjamury S, Longhurst JC. Long-Lasting Reduction of Blood Pressure by Electroacupuncture 9 in Patients with Hypertension: Randomized Controlled Trial. Med Acupunct. 2015 Aug 1; 27(4):253-266.

24. Ernst E., Lee M.S., Choi T.Y. Acupuncture: Does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews. J.pain, 152 (2011) 755-764. DOI: 10.1016/ <http://www.dcscience.net/Ernst-2011-AcupunctAlleviatePainRiskReview.pdf>

25. Самочулова Т.Б. Артериальная гипотония, её распространенность, первичная и вторичная профилактика: Дисс. док. мед. наук. – Владивосток, 1998.

26. Shapiro M.F., Korda H., Robbins J. Diagnosis and treatment of low blood pressure in a Canada community. // Can. Med. Assoc. J. – 1982. – 126. – P. 918-920.

27. Глауров А.Г. Преходящие нарушения мозгового кровообращения при первичной артериальной гипотензии // Всероссийский съезд невропатологов и психиатров: Тезисы докладов. – М., 1976. – Т.2. – С.253-255.

28. Owens P., O'Brian E. Hypotension: a forgotten illness // Blood Pressure Monitoring, 1996. – № 2. – P. 3-14.

29. Чефранова Ж.Ю., Ласков В.Б. Возрастная динамика клинико-параклинических характеристик и адаптация при хронической эссенциальной

артериальной гипотензии. Сб. науч. Тр. // Актуальные проблемы медицины и фармации: Материалы 63-й итоговой научной сессии КГМУ (20-21 мая 1998). – Курск. – 1998. – С. 69-70.

30. Михайлов А.А. Хроническая артериальная гипотензия: возможности медикаментозной коррекции // Русский мед. журн. 2004. №7. С. 468-471

31. Robbins J., Korda H., Shapiro M. Treatment for a nondisease: the case of low blood pressure // Soc. Sci. Med. – 1982. –16 – P. 27 - 33.

32. Темкин И.Б. Лечебная физкультура при первичной артериальной гипотензии. - М.: Медицина, 1971. –180 с.

33. Rowe P.C., Vou-Holaigah I, Kan J.S., Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognised cause of chronic fatigue? // Lancet. – 1995. – 345. – P. 623 -624.

34. Чернышев В.В., Рявкин А.Ю., Малахов В.В., Мейзеров Е.Е., Королева М.В., Черныш И.М., Гуров А.А. Динамическая электронейростимуляция. Методические рекомендации для врачей. – М.: 2005. – 32 с.

35. Умникова М.В., Киреева Н.В., Табашникова С.В. и др. Клиническая эффективность динамической электронейростимуляции в комплексном лечении гипертонической болезни. // Мат. междунар. Симп., посв. 10-ти лет. корп. «ДЭНАС МС». – Екатеринбург. – 2008. – с. 58-60.

36. Свинцова Г.А. Возможности динамической электронейростимуляции для улучшение контроля резистентной артериальной гипертонии. // Автореф. диссер. к.м.н. – Москва. – 2010. – С. 17.

37. Vlasov A. Efficiency of dynamic elektroneurostimulation in patients with arterial hypertension / A. Vlasov, A. Safronov, V. Vladimirsky, A. Vladimirskaia, M. Umnikova // Proceedings of the 16 European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine. — Brugge, Belgium . — 2008.— P. 92–94.

38. Vladimirsky V.E. Efficiency of dynamic elektroneurostimulation in patients with an initial stage of arterial hypertension / V.E.Vladimirsky, A.R.Vladimirskaia, A.A.Safronov, A.A.Vlasov // Jornal of rehabilitation medicine. — 2008. — № 47 — P. 73.

39. Wlasow A. Dynamisch-elektrische nervenstimulation — eine neue method der apparativen segmenttherapie / A. Wlasow, I. Wlasowa, M. Umnikowa, V. Tschernischew// International Congress and Exhibition «Euromedica» [program abstracts] Hannover. — 2004 — P. 73–74.

40. Umnikowa M. Wirksamkeit der anwendung der Dynamischen elektrischen nervenstimulation in der komplextherapie von unterschildlicher formen arterieller hypotonie/ M. Umnikowa, A. Wlasow, V. Tschernischew// International Congress and Exhibition Euromedica, program abstracts. Hannover. — 2004 — p. 74–75.

41. Qaseem A., Wilt T.J., Rich R., Humphrey L.L., Jennifer Frost J., Forciea M.A. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians Free. / *Ann Intern Med.* 2017;166(6):430-437. DOI:

10.7326/M16-1785. <https://annals.org/aim/fullarticle/2598413/pharmacologic-treatment-hypertension-adults-aged-60-years-older-higher-versus>

42. Тихова Г.П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №1: Как определить необходимый объем выборки? // Регионарная анестезия и лечение острой боли, т. VIII №3. – 2014. – с. 57-63.

43. Тихова Г.П. Планируем клиническое исследование. Вопрос №2: Выбор конечных точек. // Регионарная анестезия и лечение острой боли, т. VIII №4. – 2014. – с. 67-70.

44. Гизатулина Л.А. Критерии диагностики неврологических симптомов идиопатической артериальной гипотензии. // Автореф. диссер. к.м.н. – Москва. – 2006. – С. 18.

45. Богачева Л.А. Дорсопатия - неспецифическая боль в спине: учебное пособие. – М. : КНОРУС, 2012. – 104 с.

46. ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1»: Электростимулятор для коррекции артериального давления «ABP-051». Акт оценки результатов клинических испытаний медицинского изделия № 07082017-01 от 07 августа 2017 г. (рукопись) – Екатеринбург. – 7 с.

47. БУЗ Удмуртской Республики «Республиканский клиничко-диагностический центр Министерства Здравоохранения Удмуртской Республики»: «Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «ABP-051». Протокол медицинской апробации № 15122017-02 от 15 декабря 2017 г. (рукопись) – Ижевск. – 12 с.

48. Лузина А.В., Котовская Ю.В., Ткачева О.Н., Рунихина Н.К. Возможности коррекции артериального давления с использованием неинвазивной чрескожной электростимуляции у пациентов старших возрастных групп. // Кардиология. Т.6, №4 (19), 2018. – С. 14 – 17.

49. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. //Российский кардиол. журн., 2014, №1 (105) – с. 7-94.

50. Кардиология: Национальное руководство / под ред. Ю.Н.Беленкова.М.: ГЭОТАР-Медицина, 2008. – 1290 с.

51. Смирнов В.М., Бородкин Ю.С. Артифициальные стабильные функциональные связи. – Л.: Медицина, 1979. – 192 с.

52. Бехтерева Н.П. Здоровый и больной мозг человека. – М.: АСТ, 2010. – 400 с.

53. Gray H. Anatomy, descriptive and surgical. – Philadelphia: Blanchard and Lea, 1859. – 752 p.

54. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ. – М.: 2016. – 70 с.

## CLINICAL STUDY REPORT

### “Assessment of efficacy and safety of transcutaneous electrostimulator “ABP-051” for correction of systemic blood pressure in clinical practice (arterial hypertension and hypotension)”

Study site:

State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1” (hereinafter – “SBHI SR “SRCH № 1”), Russia, 620102, Ekaterinburg, Volgogradskaya Str., 185.

Chief doctor: \_\_\_\_\_ I.M. Trofimov  
(signature)

(stamp of the medical center)

Principal Investigator: L.G. Karavaeva

Protocol number: CER/25/12

**Study purpose:** Assessment of efficacy and safety of transcutaneous electrostimulator “ABP-051” for correction of systemic blood pressure in clinical practice (arterial hypertension and hypotension)

Study period: March-November 2019

Sponsor: Inferum, LLC

Compilation location and date: Ekaterinburg, 25.12.2018

The report is written:

\_\_\_\_\_/ Karavaeva L.G.

Stamp and signature

## INTRODUCTION

The main reason for the impaired regulation of systemic blood pressure (BP) lies in acute or chronic stress situations associated with social determinants such as globalization, urbanization, income level, education and housing conditions [1].

The initial signs of functional disorders in the circulatory system shown as “maladaptation syndrome” (decreased physical tolerance, increased anxiety and transient vegetative disorders) become evident as early as in the school age. Therefore prophylactic examinations show that 58.3-74.6% of school children not presenting any health complaints have transient BP fluctuations in wider ranges than the statistically normal range [2], and, if medical advice is sought, diagnosis of neurocirculatory dystonia (NCD), neurocirculatory asthenia or vegetovascular dystonia (VVD) [2, 3] or “*somatoform dysfunction of the vegetative nervous system*” (SDVNS, IDC-10 code: F 45.3) [6] is established. There is no generally accepted SDVNS classification [4].

The following clinical signs and symptoms of SDVNS are known: pain syndrome (cephalgias, cardialgias, abdominalgias, etc.); signs of vagotony; signs of sympatheticotony, systemic BP disorders.

SDVNS occurs in the structure of cardiovascular (CV) diseases three times more frequently than organic pathology and is of great social and economic importance as it may limit the choice of profession and be an insuperable obstacle to military service. The 10-year prospective study has provided the conclusive evidence that SDVNS can be considered as the borderline condition preceding one or other form of arterial hypertension in 30% of the followed children [5].

As according to the modern concepts, SDVNS is a stress-induced phychovegetative cardiovascular disorder, its treatment is based on elimination of all stress-provoking factors, selective administration of mild sedative or tonic agents depending on the VNS imbalance (such as valerian, motherwort, glycine or eleuterococcus, ginseng, Chinese magnolia vine), nootropics, tranquilizers and neuroleptics. With the profound predominance of one of the VNS segments, either beta-adrenoblockers (to suppress activity of the sympathetic nervous system), or belladonna drugs (to reduce vagus nerve activity) are administered. There is no standard drug therapy. Physiotherapy (massage, electrically-induced sleep therapy or exercise therapy) and balneotherapy are used [6,7].

Electric therapy is administered depending on SDVNS type: in hypertonic crisis, the following is recommended: electric sleep therapy<sup>C</sup> and transcranial electric analgesia (electric stimulation)<sup>C</sup> (for vegetal corrective purpose); amplipulse therapy<sup>B</sup> paravertebrally in C<sub>4</sub>-Th<sub>2</sub> area (spasmolytic purpose) [7, 577-578]. In hypotonic SDNS, the following is recommended: vegetal corrective method – electric sleep therapy<sup>C</sup> and tonifying methods – drug electrophoresis in the collar zone or paravertebrally on C<sub>4</sub>-Th<sub>2</sub> level and dynamic electroneurostimulation<sup>C</sup> (DENS, syn.: bioregulated electroneurostimulation) in the collar zone [7, 579].

**Arterial hypertension** (AH, increased blood pressure or hypertension, hypertensive or hypertonic disease – IDC-10 code I10-I15) is one of the key risk factors of CV diseases. Hypertension is a silent and invisible killer that induces

evident symptoms rarely [1]. Globally, over a billion of people or 20% of the worldwide population. Hypertension causes myocardial infarctions and cerebral strokes. Increased blood pressure kills annually nine million people [8].

The algorithms for AH diagnostics and drug therapy are known, help physicians to solve the challenges in treatment of AH patients and to develop more effective schemes for BP drug therapy. However, globally, despite the presence of modern effective drugs for AH treatment, the disease control remains unsatisfactory. So, according to the examination results within the targeted program “Prevention and Treatment of Arterial Hypertension in the Russian Federation”, AH incidence rate is 39.5% of the examined subjects, present AH awareness – 77.9%, treated – 59.4% of the population, and the treatment efficacy is totally 21.5%. In 2003 – 2013, AH incidence in Russian men increased on 20% [6]. In the USA, 68% of people with high BP values were aware of their disease; of them, 53.6% were treated. However, only 27.4% of the treated people had the adequate BP control (below 140/90 mm Hg) [9]. Large-scale randomized clinical studies which assessed efficacy of one or another regime of anti-hypertensive therapy in AH patients have shown conclusively that 18–55% of the participants failed to achieve target BP values despite the administration of 3 and more anti-hypertensive drugs [10–12].

The current standard of medical care for AH patients provides obligatory non-drug methods for prophylaxis, treatment and rehabilitation. However they are presented only as measures to follow general sanitary-hygienic culture (refusal from smoking. Limitation of alcohol and common salt intake, change of nutrition intake and increase of physical exercise). Other methods of physical and rehabilitation medicine are not provided. Physician consultation in specialty “physiotherapy” is not generally provided [13].

Largely, there is a consistent trend in modern clinical cardiology for opposition and depreciation of physical factors over drugs as more effective ones как более эффективными. Practically and theoretically, complex use of drugs and physical factors is the more rational which determines often potentiation of therapeutic effects. Modern advances of experimental and clinical cardiology underlie multi-component AH pathogenesis which is based on dysregulation of total integrative brain control and [9, 14, 15, 16, 17]. The acknowledged scientific facts arguments the necessity to use not drug therapy, but also various therapeutic physical factors with another mechanism of influence on the distress pathogenesis [18]. Therefore not only diet and metered physical exercises are quite applicable for programs of medical care secondary to permanent basic anti-hypertensive therapy but also other physical treatment methods which should be accompanied with recommendation on maintaining healthy life style, for example – electric therapy

Usually, AH patients have electric therapy as indicated by a physician in physiotherapy rooms in polyclinics or health resorts. For anti-hypertensive purpose, galvanization of the collar zone<sup>C</sup> is recommended [7, 568], for sedative purpose – electric sleep therapy<sup>C</sup>, and for vegetal corrective purpose – transcranial electric analgesia<sup>B</sup> [7, 268-270]. It should be acknowledged that possibilities of

physical methods in AH are not fully implemented yet and not always rationally [19], and the methodology of numerous publications about it does not meet the principles of evidence-based medicine. So the analysis of 632 publications related to the use of physiotherapy methods in AH patients (articles in peer-reviewed journals, thesis abstracts, guideline manuals and recommendations) for the last 25 years has shown that the treatment method was fully described only in 308 (48.7%) works, modern methods of complex diagnostics, quantitative efficacy criteria, adequate study methodology were used. In the remaining 324 works, the full description of the treatment method was absent, only qualitative description of the clinical experience was available, incorrectly proven scientific data was provided [19].

The use of the generally accepted methods of electric therapy is limited by health and resort facilities, procedures should be made as indicated by a physician and in the presence of healthcare professionals. The mentioned methods of physiotherapy have their risks, adverse effects and contraindications such as: a patient develops acute burning or pain on limited skin areas, local allergic reactions, skin burn and, if operated incorrectly – electric damage (galvanization, electrophoresis) [7, 90-92]; inflammatory and dystrophic eye diseases, retinal detachment and pigmented regeneration, congestive optic disc events, high myopia (above - 5D), some glaucoma, cataract, residual cerebrovascular disorders, history of arachnoiditis, occurrence of electrochemical burns in electrode application sites in patients with reduced sensitivity of the head skin (electric sleep therapy and transcranial electroanalgesia) [20, 21].

There are reports on successful use of acupuncture in I and II grade AH [22, 23], however the investigation of 56 meta-analysis of acupuncture for 9 years shows that the invasive method continues inducing serious adverse effects such as evolving infection after sessions, pneumothorax, bacterial or viral infection, death (5 patients died) [24].

Therefore the relevance of seeking simple, safe and effective methods for correction of VNS balance and BP decrease in AH both in the population and in each individual clinical case remains high.

***Chronic arterial hypotension*** (CAH, primary arterial hypotension, essential arterial hypotension, chronic hypotension, hypotonic disease – IDC-10 code -10 I95.0) is diagnosed in 33% of women and 4% of men achieving about 12-15% in the population, being only inferior to SDVNS in incidence rates. However due to the long-term compensated condition and low rates of medical referrals of the population, low awareness of physicians in the diagnostic criteria and absence of perfect treatment methods, actual incidence rates of CAH are significantly higher than the above-stated values [25, 26]. Meanwhile, CAH is a risk factor for vascular (hypotensive) encephalopathy, atherosclerosis, resistant arterial hypertension, ischemic heart disease and other cardiovascular diseases, and it worsens quality of life and working capacity as early as in the young age [14]. In CAH exposed to stress factors both transient cerebrovascular disorders and severe cerebral disorders can occur, the body is actively ageing [27].

The main CAH syndrome is BP decrease secondary to the reduced total peripheral resistance and specific clinical symptoms. The first symptoms presented as complaints on headaches, vertigos, syncopes, weakness, tearfulness, liability to depression, weather sensitivity, etc. allowing to suspect hypotensive VVD, reveal CAH most often as early as at age of 8-9 years [28].

In ongoing emotional and age-specific stresses (extension periods, psycho-neuroendocrine changes, pregnancy, etc.), clinical symptoms are gradually aggravating. However, such condition remains compensated for a long time, subjects consider themselves to be relatively healthy managing their health problems on their own using folk treatment methods (coffee, tinctures of hawthorn, schizandra, eleuterococcus, ginseng, etc.). And only the onset of manifested symptoms (syncope crises and severe symptoms of psycho-vegetative dysregulation) makes them refer to medical care [29].

The recommendations available in the literature for drug therapy of CAH-related disorders are divided to two types: pathogenetical (aimed to increase BP) and symptomatic treatment [30, 31].

The recommendations on CAH treatment are extensive but not sufficiently systematized due to unpredictable multiple symptoms and absence of reasonability in drug selection, moreover, most drugs used have serious limitations and adverse if taken for a long time.

Among physiotherapeutic procedures in CAH, general body conditioning, dosed physical exercise, balneotherapy, photo- and electrotherapy, acupuncture and massage are recommended [7, 14, 30, 32]. Physicians are recommended prescribing the following types of electrical therapy: vegetal corrective method – electric sleep therapy<sup>C</sup> and tonifying methods – drug electrophoresis in the collar zone or paravertebrally on C<sub>4</sub>-Th<sub>2</sub> level and dynamic electroneurostimulation<sup>C</sup> (DENS, syn.: bioregulated electroneurostimulation) in the collar zone: labile corporal method [7, 101-102; 579]. Risks, adverse effects and contraindications for the methods of electrical therapy are mentioned above – in section AH.

Moreover, recently as the close relationship between CAH and chronic fatigue syndrome [33] was established, the search for new effective and reliable methods for BP management has become especially important. The ultimate goal for such efforts is the development of methods for timely, safe and individualized correction of adaptive body capabilities in BP decrease.

Therefore the disorders of the systemic BP regulation are widely spread in all age groups of the global population. However, despite the available range of anti-hypertensive drug products, it is not always possible to achieve a long-lasting stable target effect. On the other hand, long-term drug therapy may result to addiction to one or another drug, withdrawal (“rebound”) syndrome, resistance and adverse effects.

Considering information expansion of the modern society, etiology and pathogenesis of systemic AP dysregulation, the necessity of the search for new and improvement of the known methods of non-drug BP therapy is evident, among which physical therapy has the leading role as the most natural trend for recovery of impaired functions [7,12,20].

Almost for 10 years, the dynamic electric neurostimulation (DENS) has been successfully used for systemic BP management, both in corporal polyzonal technique and within any single exposure area [7,34-40]. However the accumulated experience of the use shows some disadvantages such as: inconvenience in emergency care in extreme situations, the use only for AH and moderate level of sensitivity in patients, dramatic BP fall in one patient during the first use of device “DENAS-Cardio” [35,36].

The fundamentally new physiotherapy device for transcutaneous electric neurostimulation (TENS) “ABP-051” has been developed. Used in systemic BP disorders, it shows high efficacy both in hypertension and hypotension, with the increase in the cohort (proportion) of treatment responders and high safety level.

## I. CLINICAL STUDY PROTOCOL

**1 Study purpose:** Assessment of efficacy and safety of transcutaneous electrostimulator “ABP-051” for correction of systemic blood pressure in clinical practice (AH and CAH).

**1.1 Study purposes:**

- to assess efficacy of the use of device “ABP-051” in AH and CAH patients based on immediate and remote study results;
- to identify adverse effects;
- to assess risks of the use of device “ABP-051” in AH and CAH patients.

**1.2 Expected results**

- correction of impaired BP in AH and CAH patients up to a target level;
- reduction of complaints, intensity of pain syndrome;
- absence of BP dramatic change and transient destabilization, adverse effects, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological reactions;
- quality of life improvement.

## 2. Study conditions

In every study, a problem of an optimum number of clinical observations occurs. On the one hand, the increase of the number of patients increases the importance of results, on the other hand, meanwhile expenses and study period are increased. The sample of medical observations adequate to the aim is always preferable, especially when study developers use various treatment methods, or in several pathologically related disorders, such as AH and CAH [41, 42]. The sample size is calculated with regards to alpha-error 5% to reject the zero hypothesis with statistical power 80%. Such sample of patients is often used in medical studies: following the principles of evidence-based medicine (good clinical practice – GCP, good laboratory practice – GLP and good statistical practice – GSP), the type of selected patients make it possible to transfer the results successfully on the entire population and confirms the absence of statistically significant differences related to age, sex, disease stage and clinical symptoms.

Patients meeting the criteria of target selection (inclusion/exclusion criteria) were allowed for the study, with formation of clearly limited groups of patients being in the medical center upon referral (randomly), with a definitely verified diagnosis.

All patients willing to take part in the study met the criteria and gave the voluntary informed consent for the study participation and processing of personal data.

It was assumed that the number of patients which can withdraw from the study in the perspective “ABP-051” can comprise up to 10%.

### 3. Study design: prospective randomized placebo-controlled.

Clinical evaluation was carried out in accordance with the following regulations:

- The Guidelines on medical devices MEDDEV 2.7/1 Rev 4.
- the guide for manufactures and notified bodies, - the Worldwide Medical Association Declaration of Helsinki “Ethical principles of scientific and medical research involving humans” dated 1964 with the updates dated 2000,
- “Rules of Good Clinical Practice in the Russian Federation” approved by order of the Ministry of Health of the Russian Federation № 266 dated 19.06.2003,
- National Standard of the Russian Federation “Good Clinical Practice” (2005).

Considering the uniform work design, methods of patient examination, assessment of study results, it is deemed possible to generate the uniform database of the two independent studies and its analysis. The study design is presented on Figure 1.

#### 3.1. Groups of patients and treatment methods:

The first group – 38 AH patients, took the treatment using device “ABP-051” per program № 1 for 14 days, once a day, during the standard drug anti-hypertensive therapy regardless of BP level prior the procedure.

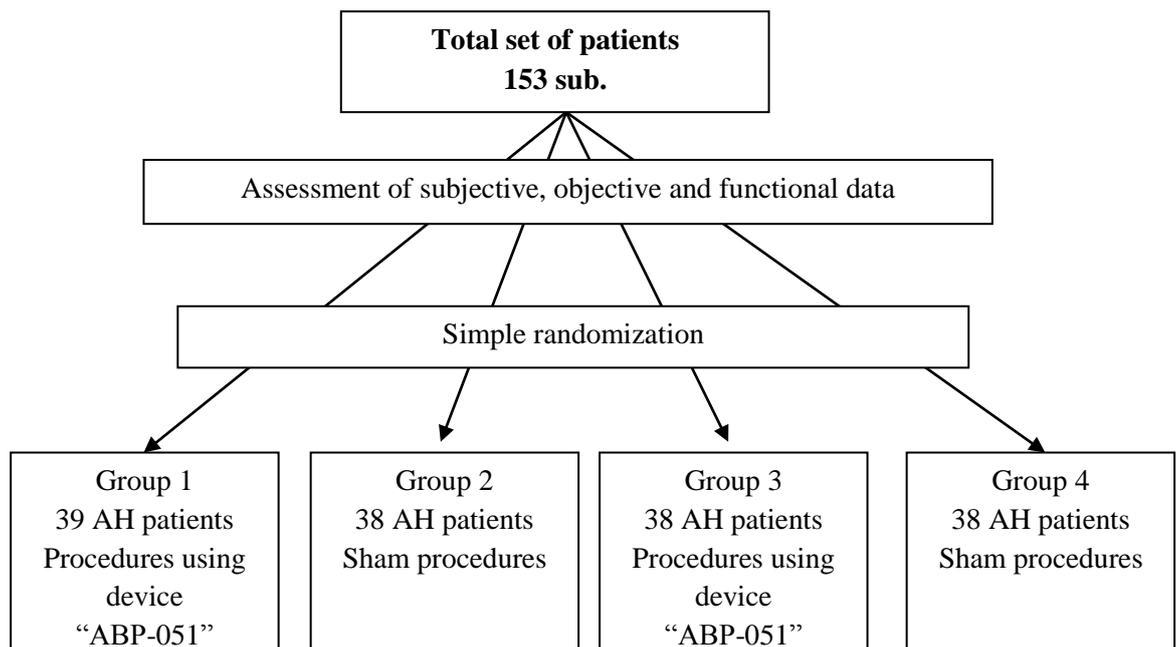


Fig. 1. Study design and patient allocation to groups.

Second group – 39 AH patients for 14 days, once a day received sham procedures during standard anti-hypertensive therapy regardless of BP level prior the procedure. Device “ABP-051” simulating the working one with all the signs of a switched device was used – a light-emitting diode flashed, background sound was heard, but the electrodes were disconnected from the scheme.

Third group – 38 CAH patients received treatment using device “ABP-051” for 14 days per program № 2. TENS was performed once a day regardless of BP level prior the procedure.

Fourth group – 38 CAH patients received the analogous course of sham procedures.

Then groups 1 and 2 were divided to subgroups 1.1. (19 pers.) and 2.1. (19 pers.), patients with hypertonic SDVND (NCD, VVD) and/or 1 grade AH; as well to subgroups – 1.2. (20 pers.) and 2.2. (19 pers.) – patients with 2 and 3 grade AH, respectively.

Groups 3 and 4 were presented by patients with CAH, there were no patients with episodes of hypotonic BP and SDVND decrease (NCD, VVD).

### **3.1.1. Inclusion criteria:**

- Patients with hypotonic and hypertonic neurocirculatory dystonia (NCD) (CV dysfunction in VVD syndrome, SDVNS), as an adjunct to therapeutic measures;
- Persons with episodes of BP increase in stress situations, weather changes (meteorolability), change of time zones (time dependence), as an adjunct to therapeutic measures;
- Patients with labile AH, as an adjunct to therapeutic measures;
- AH patients with a steady high systemic BP – as a supplement to complex drug treatment standard;
- Patients with low systemic BP (CAH) – as a supplement to complex drug treatment standard;
- Persons aged above 14.

### **3.1.2. Exclusion criteria (justification [7, p. 38, 102]):**

- Individual intolerability of the electric current;
- Presence of implanted electronic devices (pacemaker, etc.);
- Skin damage in the location of electrodes on the left forearm (macerations, wounds, burns, exanthema, etc.);
- Neoplasms (tumors) of any etiology or location;
- Acute fevers of unknown origin;
- Acute psychotic, alcohol or drug-induced excitation conditions;
- Pregnancy (first trimester);
- General contraindications to physiotherapy.
- Persons aged below 14 years.

### **3.1.3. Criteria for efficacy assessment**

As the main criterion for assessment of treatment results in AH and CAH patients, the objective parameter is used – measurement of BP value and its dynamics throughout the study period. Other study values are assessed as clinical symptoms presenting impaired BP changing health condition and quality of life of AH and CAH patients, these are subjective criteria and depend on the main objective criterion.

Value  $< 140/90$  mm Hg is accepted as a target level in treatment of AH patients with regards to the recommendations on mild and multi-stage decrease of BP value in patients above years 60 years, with stable SBP 150 mm Hg and higher to achieve a consistent target value – SBP decrease  $< 150$  mm Hg. When target BP level is achieved, minimum thresholds of BP decrease are established up to 110–115 mm Hg and DBP up to 70–75 mm Hg [13,43].

In CAH treatment, BP  $\geq 105/70$  mm Hg is accepted as a target level [44].

#### **4. Conditions for clinical study control:**

- completion of the study protocol;
- dispensing of the patient's brochure and his/her training;
- presence of a patient's voluntary informed consent for the study and processing of personal data;
- maintaining of the study patient log;
- completion of the patient questionnaire;
- presence of the patient score card in 2 forms;
- maintaining the adverse reaction accountability sheet;
- reporting card for an adverse event related to the medical device (incident/incident risk).

#### **5. Plan of patient main visits:**

**5.1.** First visit (prior the treatment, baseline level) – initial clinical – functional examination; assessment of patients' quality of life (QL) using questionnaire SF-36; study investigator/patient – conversation/training; dispensing of device “ABP-051”.

**5.2.** Second visit (3-rd procedure, 3-rd treatment day) – control of general condition, tolerability of procedures.

**5.3.** Third visit (after course of treatment procedures, 14-th treatment day) – recurrent clinical-functional examination; assessment of treatment efficacy.

**5.4.** Fourth visit (in the end of 8-th study week) – assessment of remote results (catamnesis) and patients' quality of life using questionnaire SF-36.

If BP dramatic change and temporary destabilization, first occurrence of signs of adverse effects, local orthostatic reactions, headache or other potentially hazardous physiological body reactions are reported, a patient has an unscheduled visit to the physician.

#### **6. Examination methods per the treatment protocol:**

- clinical (complaints, general condition, objective symptoms);
- 10-score visual analogue scale (VAS) for assessment of clinical symptoms;
- general clinical for prescription of physiotherapeutic methods (complete blood count and urine analysis, ECG, fluorogram, for women – gynecologist examination);
- determination of office BP (semi-automatic tonometer OMRON Compact, Japan-Russia);

- 24-hour ambulatory monitoring of blood pressure (device for 24-hour BP monitoring BPLab, Russia);
- ultrasound examination (US) of the heart, magistral vessels and kidneys to rule out symptomatic AH, congenital disorder, etc.;
- demographic data (patient's questionnaire, adverse reaction reporting form);
- assessment of patient's quality of life (QL) (SF-36; Short Form Health Survey). The version generated and recommended by the International Society for Quality of Life Research including 8 parameters which reflected a responder's physical and psychosocial status, was used: PF (Physical functioning); RP (Role-playing); BP (Pain); GH (General health); VT (Viability); SF (Social functioning); RE (Emotional functioning); MH (Mental health). Totally, general physical health (PH) was expressed by PF, RF, P, GH, VT values, general mental health (MH1) was calculated from parameters RE, SF, MH, GH, VT.

## **7. Methods of statistical result processing.**

The significance of identified differences was determined using parametric and non-parametric statistical methods: Student's t-test or Pearson's test –chi-square method ( $\chi^2$ ), depending on the distribution parameters. To test normality of distribution, Shapiro-Wilks test was used. The correlation between qualitative variables was determined using the Spearman rank correlation, quantitative – the Pearson test. The correlation power was assessed by the correlation coefficient index (r):  $|r| \leq 0.25$  – weak correlation;  $0.25 < |r| < 0.75$  – moderate correlation;  $|r| \geq 0.75$  – strong correlation. The correlation direction was stated as the correlation coefficient with «+» or «-». The differences at  $p < 0.05$  were considered significant. The material was processed using the standard package of applied programs “SPSS 13.0 Mathematica 5.1”.

## **8. Assessment of therapy results and device efficiency (pass/fail)**

The following generally accepted gradations were used for the analysis of results [45]: significant improvement (full clinical-functional correction); improvement (full clinical or functional correction with the parameter improvement); insignificant improvement (insignificant positive shifts of clinical symptoms and functional tests); unchanged (absence of positive dynamics) and aggravation (aggravation of clinical and functional data). The results were shown in digital values expressed in percentage.

To determine criteria to test efficiency of device “ABP-051” (pass/fail – which test result should be considered as successful, and which - unsatisfactory), the literature data, efficiency of analogous device “DENAS-Cardio” and statistically confirmed ability of device “ABP” to reduce or increase BP depending on the program in AH and CAH was used (respectively) [34-40, 46-48]. The following “budgets” were used: efficiency is considered successful (pass) if correction and achievement of target BP levels is registered less than in 70% of patients taking part in the study. Provided concomitantly that remaining 30% of patients should not demonstrate the result of BP measurement contrary to the

expected one (BP increase if BP is expected, and BP decrease if its increase is expected) for more than 10 mm Hg. The criterion of unsatisfactory safety (fail) – if two or more patients of 100 show significant – over 20 mm Hg – increase or decrease of systolic BP during or after the procedure.

## **9. Arrangement of the treatment process**

Device “ABP-051” is used in all examined patients during basic drug therapy in accordance with the joint clinical recommendations and ESH/ESC 2013, as well the National Cardiology Guideline [49,50].

## **10. Patient visits are performed by the study plan (detailization)**

### **10.1. First visit (prior treatment prescription):**

- primary clinical and functional examination under the protocol;
- assessment of quality of life using questionnaire SF-36;
- study investigator/patient – conversation/training on methods for the use of device “ABP-051”:
  - prior the treatment, each patient reviews the device and possible nature of sensations occurring during the session of the device exposure, gets explanation of the treatment aim, he/she is recommended taking off all items from the left arm (watch, rings, chains, etc.) and free the distal third of his/her left forearm from clothes;
  - for a treatment session using device “ABP-051”, a patient is asked to take any body position comfortable for him/her in a sitting or supine position (the procedure is not made while the patient stays in a vertical position);
  - during the session, the patient should not sleep, read, touch the device body or change the device position on the arm on his/her own;
  - after the procedure, a quiet rest is recommended for 20-30 min.
  - after each procedure, the device electrodes should be wiped with a soft absorbent cloth slightly impregnated with the disinfectant solution (for example, 3% aqueous hydrogen peroxide solution). Take precautions to avoid any liquid getting into the device;
  - training on the device storage (the device should be kept with electrodes dry).

### **10.1.1. Introductory conversation:**

#### **10.1.1.1. Review of the intended use of device “ABP-051”**

Transcutaneous electrostimulator for blood pressure correction “ABP” produced by “Inferum” LLC (Ekaterinburg, Russia) – an autonomous physiotherapy device for non-invasive exposure to the low-frequency impulse current impulses in distal dermatometer areas located in the left forearm.

It is intended for general regulatory exposure to human physiological functional systems in healthcare facilities, home and field settings to provide treatment and secondary preventive care in systemic blood pressure (BP) disorders and concomitant symptoms in persons above 14 years.

Device “ABP-051” is approved for the medical use by the Federal Service for Surveillance in Healthcare and introduced to the Registry of the Medical Devices (Marketing authorization № RZN 2016/3776 dated March 31, 2016) and meets the technical conditions of TU 9444-005-12342964-2015.

Device “ABP” is approved for the medical use in the European Union countries by the Authorized body and meets Directive 93/42 / EEU (EU certificate № 1942/MDD Full Quality Assurance System Approval Certificate 2017-09-01).

#### 10.1.1.2. Review of exposure parameters of device “ABP-051”

Two automatic programs are used in device “ABP-051”. Program №1 is intended for management of increased BP (inclusion criteria), Program № 2 is used for management of decreased BP and in CAH (inclusion criteria). Each such program provides the generation of consequent series of electric impulses (fig. 2) differing in frequency, stimulation time intervals and exposure amplitude (fig. 3) which prevents the body getting adapted to the physiotherapeutic exposure.

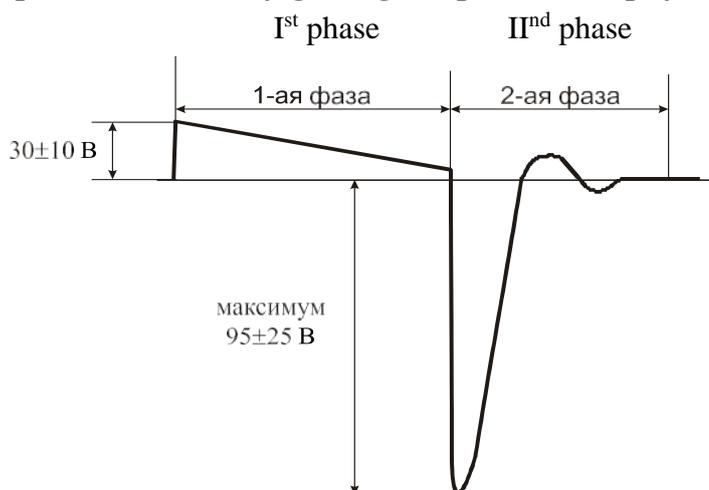


Fig. 2 . Shape and parameters of a single impulse.

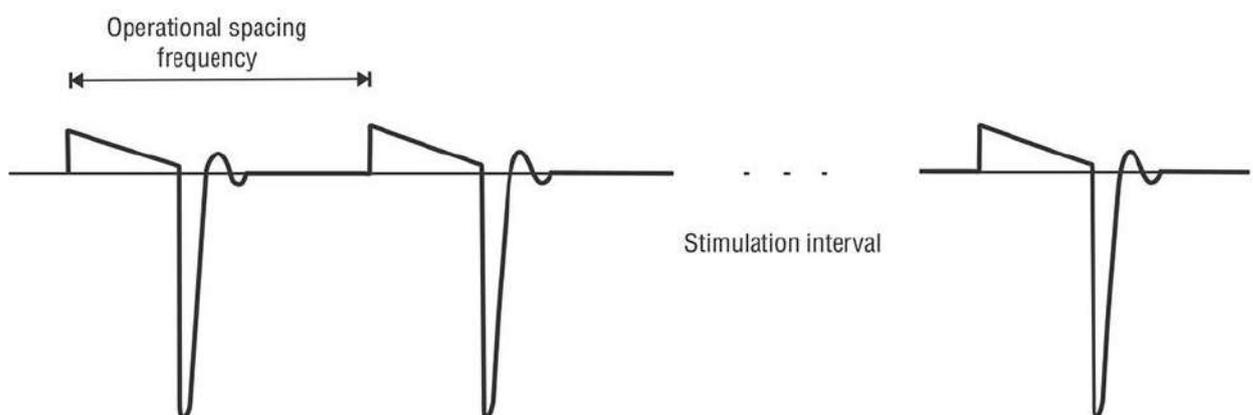


Fig. 3. Working repetition rate and stimulation interval

**10.1.1.3. Review of the main technical characteristics of device ABP-051**

Main technical characteristics of the device are provided in Table 1.

Table 1 – Main technical characteristics of device “ABP-051”

Name of the characteristics		Value of the characteristics
Program №1	exposure purpose	arterial hypertension
	working impulse rates, Hz	9.2 and 77
	total operation time, min.	5
Program №2	exposure purpose	arterial hypertension
	working impulse rates, Hz	77 and 140, amplitude modulation with rate 4
	total operation time, min.	6
Electric pulse amplitude (load-free)	first phase, V	30±10B
	second phase, V	95±25
Dimensions (without the cuff), not more than, mm		75x75x40
Electrostimulator weight (with the cuff and built-in electrodes (without power supply cells), not more than, kg		0.1
Power consumption, not more than mA		200
Supply voltage, V		3±0.6
Electric power supply source		Galvanic batteries, Type AAA (R03), 2 pcs.
Protection level of the device body		IP41
Protection level of the working units from electric current damage		class BF

**10.1.1.4. Review of appearance and construction of device ABP-051**

Appearance and design of the device are shown in Figure 4.

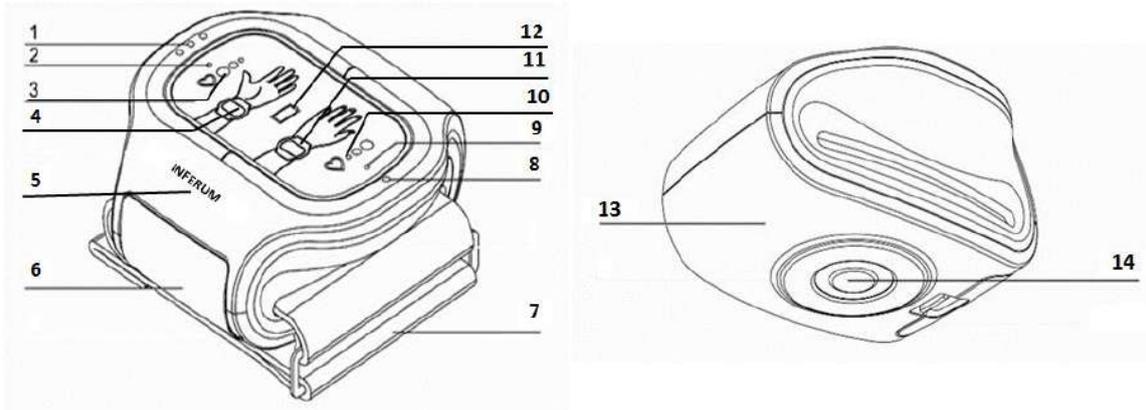


Fig. 4. Appearance and design of device ABP-051

External side of the device contains screen and control keys as follows:

- 1 – On/Off key, Program № 1 (contains three relief points on its surface).
  - 2 – LED indicator of Program № 1. After the LED starts flashing white, a sound signal occurs to state that Program № 1 is over.
  - 3 – Symbol of Program №1.
  - 4 – Symbol of the correct device installation on the forearm for Program № 1.
  - 5 – Logotype of company “Inferum”.
  - 6 – Battery compartment lid.
  - 7 – Cuff for fixing the device upon the wrist.
  - 8 – On/Off key, Program № 2 (contains one relief point on its surface).
  - 9 – LED indicator of Program №2. After the LED starts flashing white, a sound signal occurs to state that Program № 2 is over.
  - 10 – Symbol of Program №2.
  - 11 – Symbol of the correct device installation on the forearm for Program № 2.
  - 12 – Low battery indicator.
- Internal side of the device contains:
- 13 – Working surface of the device body.
  - 14 – Coaxial electrode for electrostimulation.

### **10.1.2. Training how to use device ABP-051 :**

#### **10.1.2.1. Selection of the exposure area**

Two areas were selected for effective formation of artificial stable functional bond [51,52] and obtaining the expected body reactions in response to exposure to device “ABP-051” in systemic BP disorder. The areas were selected in accordance with the universal biogenetic metamerism law, the particularity of segmental distribution of somato-visceral innervation and somatovegetative integrations, as well availability of procedures for emergency care with regards to exposure individualization and exposure (fig.5).

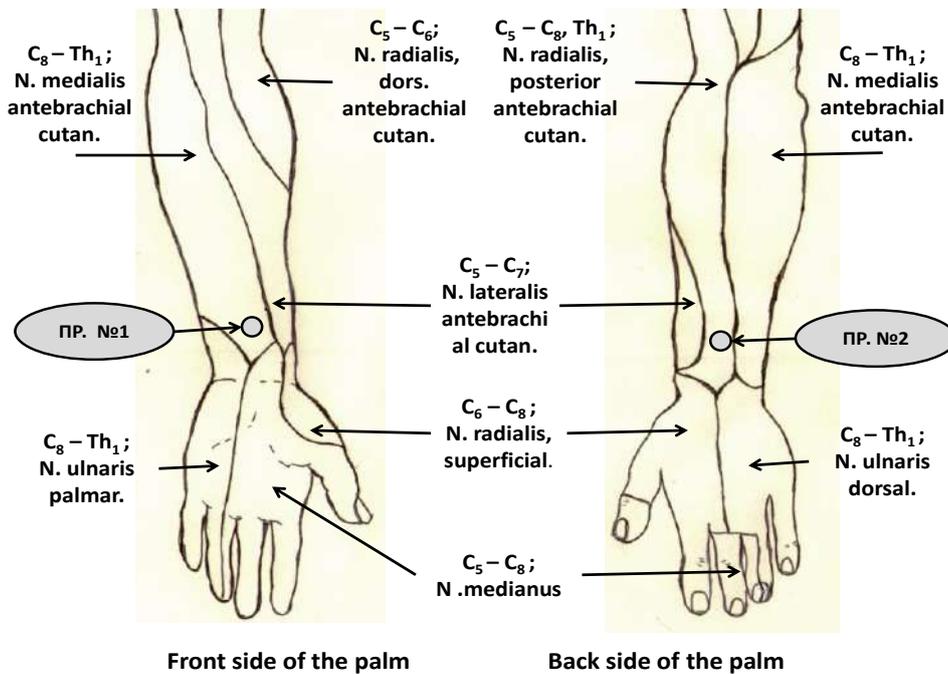


Fig. 5. Left forearm and hand. Segmentary innervation and skin sensitivity distribution in relation to peripheral nerves [53]. Positions of “ABP-051” devices electrodes for procedures in program № and program № 2.

#### 10.1.2.2. Procedure conditions

No specific conditions are not required for the procedure.

#### 10.1.2.3. Technique of the procedure for correction of the increased BP and in systemic arterial hypertension (program № 1):

- take off all items from the left forearm and free from the clothes;
- select the exposure area. The exposure area for patients with high BP is on the anterior surface of the distal third of the left forearm;
- treat the device electrodes and the skin in the exposure area with a moist napkin or tampon slightly moistened with water or saline solution (0.9% aqueous sodium chloride solution) to ensure better contact;
- put the left hand into the device cuff so that logotype of company “Inferum” is on the left side, and shift it upon the forearm;
- To ensure full correction efficacy, place the device to the lower third of the forearm so that right rim of the device body is parallel to the radiocarpal fold (fig. 6)

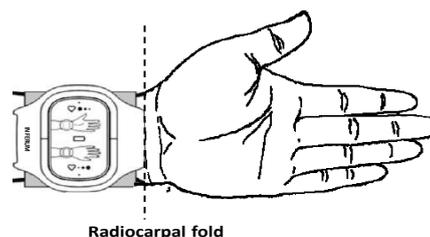


Fig. 6. Correct working position of the device on the left forearm for correction of the increased BP.

- tighten and fix the cuff so that that close contact is maintained between the device electrodes and the skin; while avoiding any empty areas between the cuff and the forearm surface but so that the forearm is not tightened over. The patient should never feel any discomfort;
- turn on the device pressing On/Off key of Program №1. The appropriate LED indicator will appear on the screen), and automatic Program for high BP correction lasting for 5 min. will be activated;
- after the treatment session, the appropriate sound signal will be heard, the device will be turned off automatically, and the LED indicator will fade away;
- to make the device to turn off, press and hold On/Off key of Program №1 for more than 1 second; the device will emit the appropriate sound signal and turn off, and the LED indicator will fade away;
- after the device is turned off, remove the cuff and take off device “ABP-051” from the arm;
- after the session, the patient is recommended to rest for 20-30 minutes.

#### **10.1.2.4. Technique of the procedure for correction of the decreased BP and in chronic arterial hypotension (program № 2):**

- take watch or bracelets from the distal third of the left forearm and free from the clothes;
- select the exposure area. The exposure area for patients with low BP – posterior surface of the distal third of the left forearm (fig. 7);
- treat the device electrodes and the skin in the exposure area with a moist napkin or tampon slightly moistened with water or saline solution (0.9% aqueous sodium chloride solution) to ensure better contact;
- put the left hand into the device cuff so that logotype of company “Inferum” is on the left side, and shift it upon the forearm;
- To ensure full correction efficacy, place the device to the lower third of the forearm so that right rim of the device body is parallel to the radiocarpal fold (fig. 7);

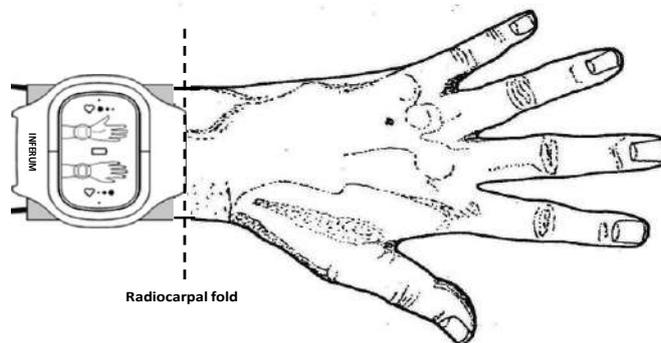


Fig. 7. Correct working position of the device on the left forearm for correction of low BP.

- tighten and fix the cuff so that that close contact is maintained between the device electrodes and the skin; while avoiding any empty areas between the cuff

and the forearm surface but so that the forearm is not tightened over. The patient should never feel any discomfort;

- turn on the device pressing On/Off key of Program № 2. The appropriate LED indicator will appear on the screen), and automatic Program for high BP correction lasting for 6 min. will be activated;

- after the treatment session, the appropriate sound signal will be heard, the device will be turned off automatically, and the LED indicator will fade away;

- to make the device to turn off, press and hold On/Off key of Program №2 for more than 1 second; the device will emit the appropriate sound signal and turn off, and the LED indicator will fade away;

- after the device is turned off, remove the cuff and take off device “ABP-051” from the arm;

- after the session, the patient is recommended to rest for 20-30 minutes.

#### **10.2. Second visit (3-rd procedure):**

- control point of assessment of the disease clinical symptoms;
- control point of assessment of adverse effects, allergic reactions.

#### **10.3. Third visit (after course of procedures):**

- recurrent clinical and functional examination under the protocol;
- assessment of treatment efficacy.

**10.4. Fourth visit (in the end of the 8-th study week):** assessment of remote results (catamnesis) and quality of life.

## II. CLINICAL STUDY REPORT ON DEVICE “ABP-051”

(efficacy and safety of the psychotherapeutic device, transcutaneous electrostimulator for correction of systemic blood pressure “ABP-051” in AH and CAH patients)

**11. Study object. Characteristics of baseline level.** The study was carried out 153 patients of both sexes (Eurasian, 57 men and 96 non-pregnant women) aged 20 to 80 years (mean age –  $62.5 \pm 11.6$  years), with mean BMI  $26.6 \pm 4.4$  kg/m<sup>2</sup> with AH (baseline BP level 140/90 mm Hg and above) and CAH (baseline AH level below 100/60 mm Hg.). The mean duration of the disease was  $20.3 \pm 1.8$  years. The baseline data is provided in Tables 2-3.

Table 2 – Sex and age-related distribution of patients

Groups of patients (n=153)	Sex		$\chi^2$ ; p	Mean age M±m	p
	mal. n;%	fem. n=96 n;%			
First group (n=39)	14;35.9	25;64.1	0.31; >0.1	58.7±10.2	>0.1
Second group (n=38)	16;42.1	22;57.9			
Third group (n=38)	13;34.2	25;65.8	0.05; >0.1	61.9±11.9	>0.1
Fourth group (n=38)	14;36.8	24;63.2			

Remark: n – number of patients.

Table 3 – Mean disease duration

Groups of patients (n=153)	Mean disease duration M±m	p
First group (n=39)	18.1±1.8	>0.1
Second group (n=38)	20.6±2.1	
Third group (n=38)	19.9±2.0	>0.1
Fourth group (n=38)	22.7±2.3	

Remark: n – number of patients.

The patient’s diagnosis was verified in accordance with the recommendations of the All-Russian Research Society of Cardiologists, National guideline on cardiology and recommendations of MoH of the Russian Federation [13,54] which correspond to the requirements of the World Health Organization.

## 12. Clinical study results

### 12.1. Visit 1 (prior the treatment).

In **AH** and **CAH** patients, complaints on general weakness, reduced working capacity, headache, dizziness, nausea, dyspnea and sleep disorder were most frequently reported. The groups of patients had comparable frequency of their detection and intensity in VAS scores (table 4 and 5). Initially, significant difference was not found between the group values ( $p > 0.1$ ).

Table 4 – Frequency of clinical AH and CAH symptoms per groups of patients

Disease symptoms	First group (n=39) n;%	Second group (n=38) n;%	Third group (n=38) n;%	Fourth group (n=38) n;%
General weakness	25;64.1	24;63.2	27;71.1	26;68.4
Decrease of working capacity	26;66.7	22;57.9	26;68.4	24;63.2
Headache	27;69.2	25;65.8	25;65.8	24;63.2
Dizziness	23;59.0	20;52.6	26;68.4	24;63.2
Nausea	15;38.5	17;44.7	14;36.8	16;42.1
Dyspnea	18;46.2	19;50.0	12;31.6	11;28.9
Sleep disorder	20;51.3	20;52.6	19;50.0	21;55.6

Remark: n – number of patients.

Table 5 – Intensity of clinical AH and CAH symptoms in VAS scores per groups of patients

Disease symptoms	First group (n=39) M±m	Second group (n=38) M±m	Third group (n=38) M±m	Fourth group (n=38) M±m
General weakness	4.7±1.1	4.5±1.3	4.6±1.2	4.9±1.4
Decrease of working capacity	4.4±1.2	4.8±1.4	4.7±1.3	4.8±1.2
Headache	5.5±1.3	5.8±1.4	5.2±0.9	5.1±1.1
Dizziness	3.8±1.1	3.6±1.2	3.9±1.3	3.3±1.2
Nausea	3.1±1.1	4.2±1.3	4.4±1.5	3.8±1.3
Dyspnea	4.5±1.4	5.3±1.4	4.8±1.3	4.6±1.4
Sleep disorder	5.1±1.3	5.7±1.3	5.5±1.2	5.8±1.4

Remark: n – number of patients.

Quality of life parameters in AH and CAH patients were: PF – 55.7; RP – 54.8; BP – 49.3; GH – 60.7; VT – 61.7; SF – 54.3; RE – 56.1; MH – 55.2% which did not differ initially per groups (first-fourth).

### 12.2. Visit 2 (3-rd treatment day, 3-rd procedure)

All patients (**AH** and **CAH**) tolerated introductory procedures well. No cases of BP dramatic change and temporary destabilization. Any adverse events, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological body reactions were not reported in any case.

### 12.3. Visit 3 (14-th treatment day, after the course of procedures)

**12.3.1. AH patients.** All AH patients tolerated the course of procedures well. Any cases of transient BP destabilization and dramatic decrease, adverse events, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological body reactions while using program № 1 were not reported (group 1 and 2, correspondingly).

After the course of procedures receiving the treatment with device “ABP-051”, the significant decrease ( $\chi^2=9.1-4.7$ ;  $p<0.05-0.001$ ) frequency of detection of almost all clinical AH symptoms was observed (general weakness, reduced working capacity, headache, dyspnea, sleep disorder), except for dizziness and nausea (table 6).

Table 6 – Frequency of detection of clinical AH symptoms per groups of patients after the course of procedures

Disease symptoms	First group (n=39) n;%		$\chi^2$ ;p	Second group (n=38) n;%		$\chi^2$ ;p
	prior treatment	after treatment		prior treatment	after treatment	
General weakness	25;100	5;20.0	4.7;0.01	24;100	15;62.5	0.001;0.1
Decrease of working capacity	26;100	4;15.4	6.7;0.002	22;100	15;68.2	0.15;0.1
Headache	27;100	3;11.1	9.1;0.001	25;100	16;64.0	0.004;0.1
Dizziness	23;100	5;21.7	3.3;0.1	20;100	14;70.0	0.41;0.1
Nausea	15;100	1;6.7	3.2;0.1	17;100	3;17.6	1.9;0.1
Dyspnea	18;100	1;5.6	5.3;0.05	19;100	5;26.3	1.26;0.1
Sleep disorder	20;100	2;10.0	4.9;0.01	20;100	6;30.0	1.09;0.1

Remark: n – number of patients.

And the sham group did not have any significant changes in the examined parameters.

It should be stated that some AH symptoms persisted in the first group of patients, from one (nausea, dyspnea) to 5 persons (general weakness, dizziness), with the evident decrease of their intensity which is confirmed by the assessment of their dynamics per VAS (table 7).

Table 7 – Intensity of clinical AH symptoms per VASC in groups of patients after the course of procedures

Disease symptoms	First group (n=39) M±m		p	Second group (n=38) M±m		p
	prior treatment	after treatment		prior treatment	after treatment	
General weakness	4.7±1.1	1.8±0.9	0.05	4.5±1.3	2.2±0.7	0.1
Decrease of working capacity	4.4±1.2	1.4±0.4	0.02	4.8±1.4	2.7±0.5	0.1
Headache	5.5±1.3	2.3±0.7	0.05	5.8±1.4	2.7±0.6	0.05
Dizziness	3.8±1.1	2.5±1.2	0.1	3.6±1.2	3.0±1.1	0.1
Nausea	3.1±1.1	2.0±0.7	0.1	4.2±1.3	2.2±0.6	0.1
Dyspnea	4.5±1.4	1.2±0.6	0.05	5.3±1.4	3.4±1.3	0.1
Sleep disorder	5.1±1.3	1.8±0.3	0.01	5.7±1.3	2.3±0.6	0.05

Remark: n – number of patients.

It should be noted that the significant decrease of intensity of headache and sleep disorders was observed (table. 7).

The control of dynamics of BP change. The analysis of ABP values in general showed the significant decrease of mean daily SBP from 159.9±10.1 to 130.7±8.4 mm Hg ( $p<0.05$ ). DBP level in patients of the group was also reduced but it was not significant (table 8)

Table 8 – BP levels in patients of the first group prior the treatment and after the course of procedures

Values (mm Hg)	Prior treatment	After treatment	p
Mean daily SBP	159.9±10.1	130.7±8.4	< 0.05
Mean daily DBP	87.5±2.4	81.3±1.8	> 0.1

The use of device “ABP-051” per program № 1 for 14 days during standard drug therapy in patients of subgroup 1.1. showed the significant decrease of mean daily SBP from 149.3±7.2 to 130.2±5.3 mm Hg ( $p<0.05$ ). The level of mean DBP in the patients of the subgroup was also evidently decreased however not achieving thresholds of significance (table 9).

Table 9– BP values in patients of subgroup 1.1. with SDVNS and 1 grade AH prior treatment and after the course of procedures

Values (mm Hg)	Prior treatment	After treatment	p
Mean daily SBP	149.3±7.2	130.2±5.3	<0.05
Mean daily DBP	82.3±2.4	76.3±1.8	>0.1

The use of device “ABP-051” per program № 1 for 14 days during standard anti-hypertensive therapy in patients of subgroup 1.2. also showed significant decrease of mean SBP from 175.3±8.3 to 151.2±6.1 mm Hg. ( $p<0.05$ ). The level of mean daily DBP in patients of the subgroup tended evidently to decrease (table 10).

Table 10 – BP values in patients of subgroup 1.2. with 2 and 3 grade AH prior the treatment and the course of procedures

Values (mm Hg)	Prior treatment	After treatment	p
Mean daily SBP	175.3±8.3	151.2±6.1	<0.05
Mean daily DBP	92.7±2.4	86.3±1.8	>0.1

The gender-related analysis of BP values in AH patients receiving the treatment per program № 1 showed unidirectional significant ( $p<0.05$ ) positive dynamics both in men and women as early as the 10-th procedure (fig. 8).

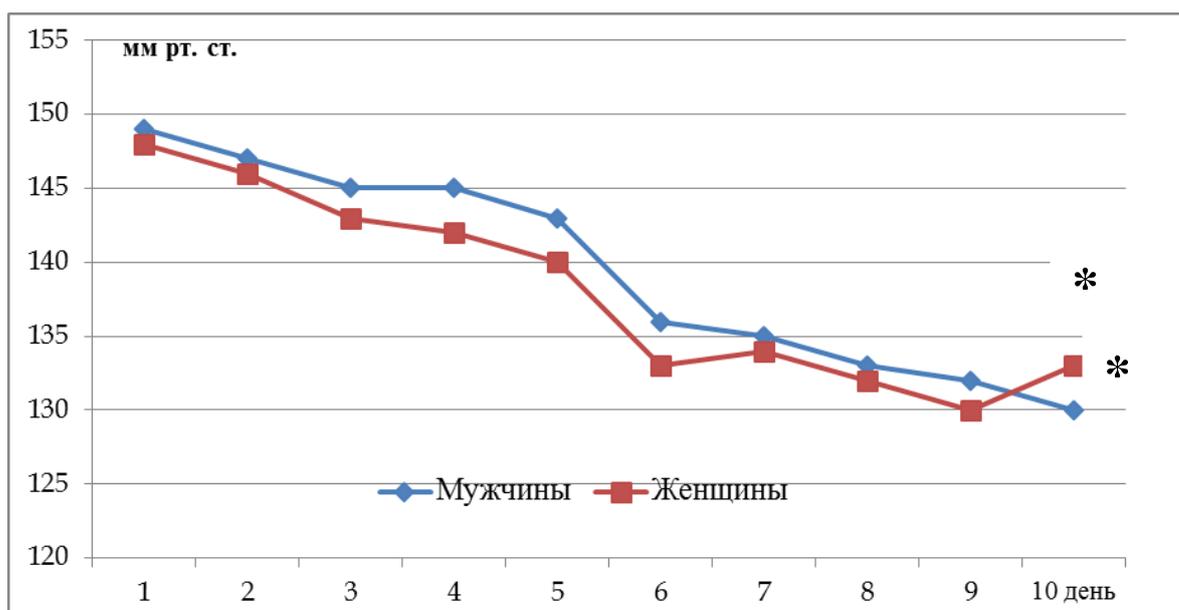


Fig. 8. SBP dynamics depending on sex of AH patients.

\* - significant differences ( $p<0.05$ ).

It should be noted that normalization of mean daily SBP level both in men and women was observed as early as treatment days 6-7.

As a result of the sham treatment to AH patients of subgroups 2.1. and 2.2., any therapeutic effect was not observed: the decrease of mean daily SBP and DBP was reported – totally on 1-2 mm Hg.

The individual analysis of anti-hypertensive effect of the course use of device “ABP-051” (program №1) showed the overwhelming greater number of AH patients of the first group achieving target BP (33 of 39 pers.; 84.6%), in comparison with the patients of the group receiving the sham procedures during anti-hypertensive therapy, with the absence of the significant effect (9 of 38 per.; 23.7%;  $\chi^2=8.8$ ;  $p<0.001$ ). And with the significant improvement of patients receiving the developed medical technology, 15 times more patients were discharged ( $\chi^2=15.7$ ;  $p<0.0001$ ) in comparison with the sham group. The insignificant improvement (ambiguous result) was observed in 6 (15.4%) patients of the first group. Efficacy of the treatment in AH is presented on Figure 9.

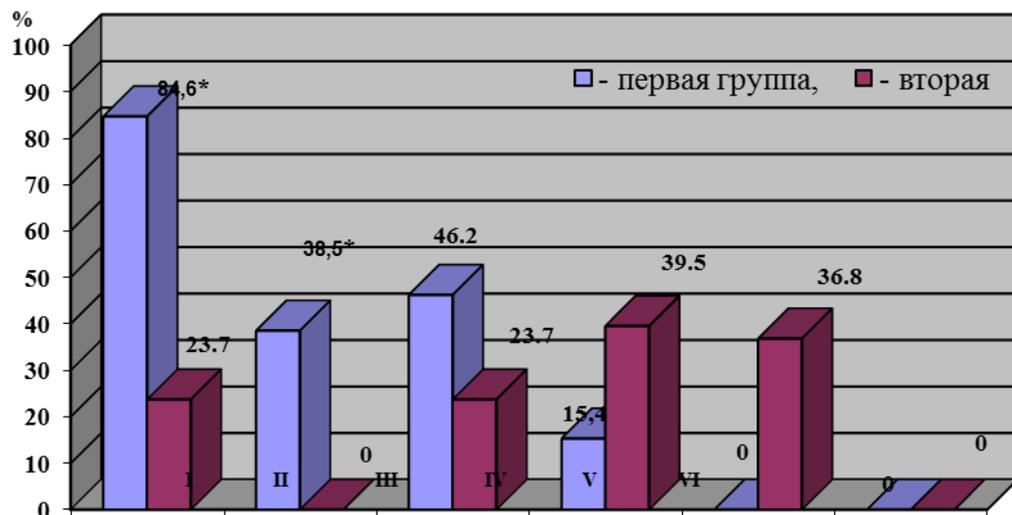


Рис. 9. Эффективность курсового лечения при АГ.

Примечание: I - положительные результаты, II - значительное улучшение, III - улучшение, IV - незначительное улучшение, V - без перемен, VI - ухудшение; \* -  $p < 0,05$ ;

Fig 9. Efficacy of the course treatment in AH

Remark: I – positive results, II – significant improvement, III –improvement, IV – insignificant improvement, V – without changes, VI – aggravation;\* -  $p < 0.05$ ;

The correlation analysis of the examined parameters and mean daily SBP in the first group of patients showed a strong direct correlation with the general weakness, decrease of working capacity and headache ( $r=0.80-0.89$ ;  $p<0.01$ ) and moderate – with dizziness, dyspnea and sleep disorder ( $r=0.56-0.74$ ;  $p<0.05-0.01$ ). And the patients receiving the sham procedures had only a mild and moderate correlation with subjective AH manifestations (table 11).

Table 11 – Correlations between mea daily SBP and clinical AH manifestations

Disease symptoms	SBP	p	SBP	p
	First group (n=39), r		Second group (n=38), r	
General weakness	0.85	0.01	0.08	0.1
Decrease of working capacity	0.89	0.01	0.11	0.1
Headache	0.80	0.01	0.02	0.1
Dizziness	0.56	0.05	0.17	0.1
Nausea	0.23	0.1	0.30	0.07
Dyspnea	0.64	0.05	0.25	0.1
Sleep disorder	0.74	0.02	0.23	0.1

Remark: n – number of patients.

**12.3.2. CAH patients.** All CAH patients tolerated the treatment well. Any cases of Transient BP destabilization and dramatic decrease, adverse events, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological body reactions while using program № 2 were not reported (group 3 and 4, correspondingly).

After the course of procedures in patients receiving the treatment with device “ABP-051” per program № 2, significantly decreased ( $\chi^2=3.9-5.7$ ;  $p<0.05-0.01$ ) frequency of detection of such clinical CAH symptoms as general weakness, headache, dizziness and sleep disorder was reported (table 12). It should be noted that the group of patients receiving the sham procedures, had also a positive dynamics in relation to headache ( $\chi^2=4.2$ ;  $p<0.05$ ), with the evident trend to the decrease of subjects with sleep disorder ( $\chi^2=3,2$ ;  $p>0,1$ ).

Table 12 – Frequency of detection of clinical CAH manifestations per groups of patients after the course of procedures

Disease symptoms	Third group (n=38) n;%		$\chi^2$ ;p	Fourth group (n=38) n;%		$\chi^2$ ;p
	prior treatment	after treatment		prior treatment	after treatment	
General weakness	27;100	7;25.9	4.3;0.05	26;100	11;42.3	1.2;0.1
Decrease of working capacity	26;100	7;26.9	3.7;0.1	24;100	13;54.2	0.12;0.1
Headache	25;100	6;24.0	3.9;0.05	24;100	5;20.8	4.2;0.05
Dizziness	26;100	5;20.0	5.7;0.01	24;100	8;33.3	1.8;0.1
Nausea	14;100	1;7.1	2.7;0.1	16;100	6;37.5	0.04;0.1
Dyspnea	12;100	1;8.3	1.7;0.1	11;100	4;36.4	0.11;0.1
Sleep disorder	19;100	2;10.5	4.4;0.05	21;100	4;19.1	3.2;0.1

Remark: n – number of patients.

It should be noted that CAH symptoms in the third group (decrease of working capacity, dizziness, nausea and dyspnea) persisted in 1-7 persons

And the evident decrease of their intensity in VAS scores was shown (table. 13).

Table 13 – Intensity of clinical CAH symptoms per VAS in groups of patients after the course of procedures

Disease symptoms	Third group (n=38) M±m		p	Fourth group (n=38) M±m		p
	prior treatment	after treatment		prior treatment	after treatment	
General weakness	4.6±1.2	1.2±1.0	0.05	4.9±1.4	2.8±0.9	0.1
Decrease of working capacity	4.7±1.3	1.3±0.5	0.01	4.8±1.2	2.7±0.6	0.1
Headache	5.2±0.9	1.7±0.6	0.001	5.1±1.1	2.3±0.8	0.05
Dizziness	3.9±1.3	1.9±0.8	0.1	3.3±1.2	2.8±0.9	0.1
Nausea	4.4±1.5	1.8±0.4	0.1	3.8±1.3	2.1±0.4	0.1
Dyspnea	4.8±1.3	1.4±0.5	0.02	4.6±1.4	2.3±1.0	0.1
Sleep disorder	5.5±1.2	1.7±0.6	0.001	5.8±1.4	2.4±0.7	0.05

Remark: n – number of patients.

So the significant decrease ( $p<0.05-0.001$ ) of intensity of general weakness, increase of working capacity, decrease of headache, dyspnea and sleep improvement was reported in the third group. During the sham procedures, the significant decrease of headache and sleep disorder scores was observed (table 12).

The control of dynamics of BP change showed that the use of device “ABP-051” per program № 2 for 14 days in CAH patients (Third group) led to the significant increase of mean daily SBP from  $97.1\pm 3.8$  to  $114.9\pm 4.1$  mm Hg ( $p<0.001$ ). DBP level in the patients of the group was also increased but was not significant (table 14).

Table 14 – BP values in CAH patients of the second group prior and after the course of procedures

Parameter (mm Hg)	Prior treatment	After treatment	p
SBP	$97.1\pm 3.8$	$114.9\pm 4.1$	$<0.05$
DBP	$64.3\pm 3.1$	$71.5\pm 3.8$	$>0.1$

In the control group of CAH patients (Fourth group), the sham procedures did not have a therapeutic effect: SBP and DBP after the course increased for not more than 1-2 mm Hg.

During the individual analysis of BP values in the patients taking the treatment per program № 2, the reported positive dynamics within 10 days did not have any gender difference (fig. 10), with the absence of significant shifts of SBP values in the sham group of patients.

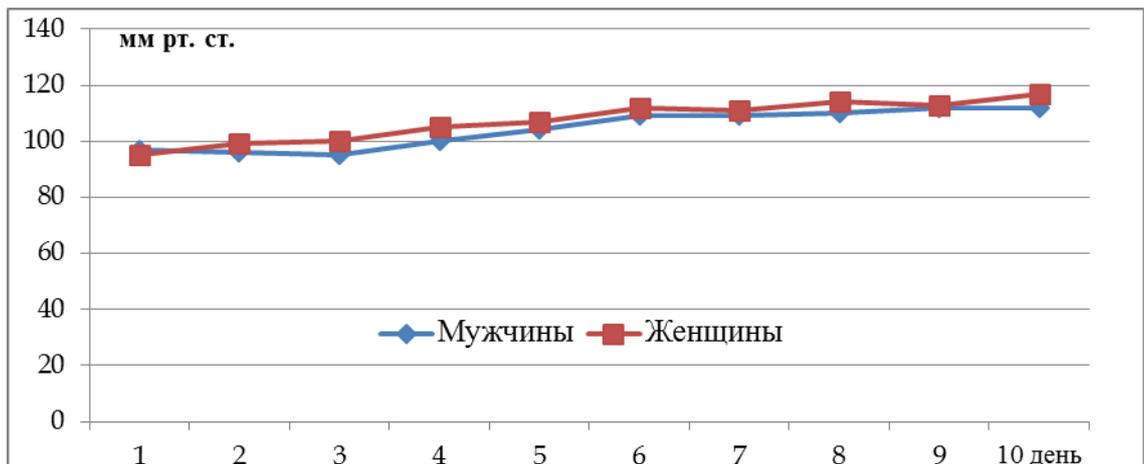


Fig. 10. SBP dynamics depending on sex of CAH patients.

\* - significant differences ( $p < 0.05$ ).

The individual analysis of the therapeutic effect of the course use of device “ABP-051” per program № 2 showed that the overwhelming larger number of AH patients of the third group achieved target BP (31 of 38 pers.; 81.6%), in comparison with patients of the group receiving the sham procedures (10 of 38 pers.; 26.3%;  $\chi^2=7.2$ ;  $p < 0.001$ ). And with the significant improvement in patients receiving the developed medical technology, 6.5 times more patients were discharged ( $\chi^2=6.8$ ;  $p < 0.01$ ) in comparison with the sham group. The insignificant increase was observed in 7 (18.4%) patients of the 3-rd group (fig. 11).

The correlation analysis of the examined parameters and mean daily SBP in the third group of patients showed a strong direct correlation with the decrease of working capacity, headache and sleep disorder ( $r=0.84-0.87$ ;  $p < 0.01$ ), and moderate – with general weakness and dyspnea ( $r=0.59$  and  $0.60$ ;  $p < 0.05$ ). In addition, the patients receiving the sham procedures had only a moderate correlation with cranialgia and dyssomnia (table 15).

Fig 11. Efficacy of the course treatment in CAH.

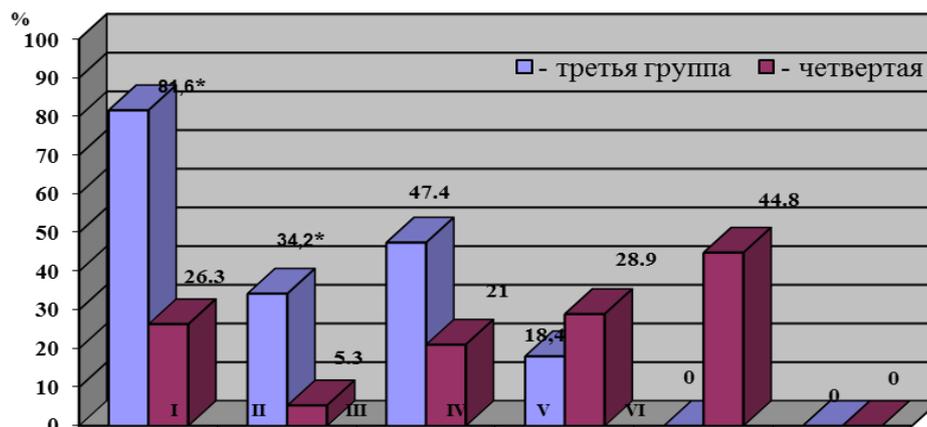


Рис. 11. Эффективность курсового лечения при ХАГ.

Примечание: I - положительные результаты, II - значительное улучшение, III - улучшение, IV - незначительное улучшение, V - без перемен, VI - ухудшение; \* -  $p < 0,05$ ;

Remark: I – positive results, II – significant improvement, III – improvement, IV – insignificant improvement, V – without changes, VI – aggravation; \* -  $p < 0.05$ ;

Table 15 – Correlations between mean daily SBP and clinical CAH manifestations

Disease symptoms	SBP Third group (n=38) r	p	CAД Fourth group (n=38) r	p
General weakness	0.60	0.05	0.17	0.1
Decrease of working capacity	0.84	0.01	0.19	0.1
Headache	0.87	0.01	0.61	0.05
Dizziness	0.26	0.1	0.09	0.1
Nausea	0.25	0.1	0.34	0.1
Dyspnea	0.59	0.05	0.23	0.1
Sleep disorder	0.86	0.01	0.55	0.05

Remark: n – number of patients.

### 12.3.3. Tolerability of effect of device “ABP-051” by patients throughout the treatment course

Device “ABP-051” used in complex AH and CAH therapy was well-tolerated by patients. Any signs of transient BP destabilization and dramatic decrease, adverse events, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological body reactions during the program were not reported.

BP level in AH patients after a single exposure to active “ABP-051” was reduced on average: SBP – on  $10.1 \pm 2.5$  mm Hg (6 mm Hg to 15 mm Hg); DBP – on  $6.4 \pm 1.2$  mm Hg (3 mm Hg to 9 mm Hg).

BP in CAH patients after a single exposure to active “ABP-051” was reduced on average: SBP – on  $13.9 \pm 3.5$  mm Hg (7 mm Hg to 19 mm Hg); DBP – on  $6.1 \pm 2.8$  (3 mm Hg to 11 mm Hg).

While the sham device was used, mean BP change both in the 2-nd and the fourth group was  $1.2 \pm 0.8$  mm Hg

### 12.4. Visit 4 (in the end of the 8-th study week)

All study subjects (153 pers.) were surveyed in 2 months after the start of the study. They all reported the satisfactory health condition.

The larger possible dropout rate in the subsequent study stages due to the long-term study and reasons not related to the results of “ABP-051” use is expected, up to 10%.

And 12 patients (7.8%) referred to physicians and changed treatment schemes (mainly, the second and fourth groups), therefore they were withdrawn from the fourth study stage on assessment of consistent therapeutic effect and QoL criteria.

According to the literature and results, the remaining 141 patients throughout 8 weeks did not have any diseases requiring medical interventions, did not visit any health facilities due to the underlying disease (AH and CAH), did not change life style, dose and frequency of basic drug therapy.

**12.4.1. AH patients.** The analysis of office BP dynamics in the first group of AH patients showed a consistent effect of BP correction during the 1-st program in 22 of 33 (66.7%) persons with positive immediate therapy results. It should be noted that 2 of 6 persons discharged with insignificant improvement (ambiguous result) had the stabilization of a target office BP within 2 weeks, i.e. the effect of functional accumulation was observed (residual effect of the therapeutic exposure). Therefore the final presentation of the 8-week study showed that a positive effect of device “ABP-051” used for BP decrease in AH patients is 89.7% (35 pers.). I.e. the ambiguous result in the total sample of patients is totally 10.3 % (4 pers.).

The analysis of SBP dynamics on average in the 1-st group (33 pers.) showed significantly low values on the fourth visit in comparison with baseline BP figures (first visit), correspondingly,  $134.1 \pm 7.3$  versus  $159.9 \pm 10.1$  mm Hg ( $p < 0.05$ ). The patients did not report transient BP destabilization and dramatic decrease, adverse events, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological body reactions.

And 8 persons in the group of patients receiving the sham procedures were withdrawn due to referrals to physicians and change of drug therapy parameters. Other patients, while controlling BP in the observation diary, did not state consistently reduced SBP figures, even subjects (9 pers.) discharged with positive results on the 3-rd study stage.

The analysis of a positive dynamics of QoL criteria in patients of group 1 showed the significant improvement of all (except for) parameters covering both physical and psychoemotional status (table. 16). In the group of patients receiving the sham procedures, only evident positive tendency was reported ( $t = 1.8 - 2.0$ ) in some of them (Physical functioning, Role-playing, Social functioning, Mental health).

Table 16 – Assessment of QoL criteria in AH patients

QoL criteria	First group (n=38) %±%		p	Second group (n=30) %±%		p
	prior treatment	after treatment		prior treatment	after treatment	
PF	57.4±4.9	73.2±5.1	<0.05	53.8±4.6	66.4±4.9	>0.1
RP	56.8±3.8	70.1±4.6	<0.05	52.9±4.7	65.5±5.1	>0.1
BP	49.0±3.1	59.7±3.7	<0.05	48.6±3.9	56.5±4.4	>0.1
GH	61.1±4.8	74.7±4.1	<0.05	62.4±5.1	70.2±5.1	>0.1
VT	62.7±3.4	73.7±4.9	>0.1	63.1±4.8	73.6±5.0	>0.1
SF	52.7±3.2	64.1±3.8	<0.05	56.0±4.4	68.5±4.8	>0.1
RE	56.3±4.1	69.8±5.0	<0.05	55.7±4.9	67.7±5.1	>0.1
MH	53.0±3.3	67.6±4.8	<0.01	54.8±4.3	68.3±4.9	>0.1

Remark: n – number of patients; PF (Physical functioning); RP (Role-playing); BP (Pain); GH (General health); VT (Viability); SF (Social functioning); RE (Emotional functioning); MH (Mental health).

**12.4.2. CAH patients.** In the category of patients, 4 subject from the fourth group (sham) discontinued the study due to various reasons (study withdrawal, negative compliance, other therapeutic measures). The patients did not report any transient BP destabilization and dramatic decrease, adverse events, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological body reactions.

The analysis of office BP in the third group of CAH patients receiving the treatment by the 2-nd program showed the consistent positive result of reduced BP correction in 20 of 31 (64.5%) persons with positive immediate therapy results. And the analysis of SBP dynamics on average in the 3-rd group of CAH patients (31 pers.) showed the persistent evidently positive trend of the achieved BP values on the fourth visit compared to baseline BP figures (first visit), correspondingly,  $11.6 \pm 6.3$  versus  $97.1 \pm 3.8$  mm Hg ( $t=1.96$ ;  $p<0.06$ ).

It should be stated that neither of the 7 CAH patients (18.4%) discharged with ambiguous therapeutic result (insignificant improvement) did not have any effect of functional cumulation of therapeutic exposure.

The group of CAH patients receiving the sham procedures, while controlling BP in the observation diary, did not state consistent SBP (they had multidirectional nature both per groups of patients (third and fourth), weeks of observation and the achieved therapeutic effect (3 study stage).

Meanwhile the analysis of the dynamics of QoL criteria in patients of group. Meanwhile, the analysis of dynamics of QoL criteria in patients of group 3 showed the significant improvement of 5 from 8 parameters characterizing both physical and psychoemotional status (table. 17).

In CAH patients receiving the sham procedures (fourth group), any significant positive QoL shifts were not reported.

Table 17 – Assessment of QoL criteria in CAH patients

QoL criteria	Third group (n=38) %±%		p	Fourth group (n=34) %±%		p
	prior treatment	after treatment		prior treatment	after treatment	
PF	56.5±4.2	74.3±5.3	<0.01	55.4±5.0	64.9±5.2	>0.1
RP	55.9±4.8	69.5±5.1	>0.1	53.7±4.8	65.2±5.0	>0.1
BP	50.1±4.1	63.9±4.9	<0.05	49.4±4.9	57.6±4.8	>0.1
GH	58.4±4.7	64.2±5.1	>0.1	61.0±4.7	71.2±5.0	>0.1
VT	61.5±4.4	76.8±4.9	<0.02	59.4±5.1	70.7±4.9	>0.1
SF	53.5±4.6	68.3±4.8	<0.05	54.8±4.6	63.5±5.2	>0.1
RE	55.8±5.1	67.6±5.1	>0.1	56.6±4.9	68.2±5.0	>0.1
MH	54.6±4.5	68.9±4.9	<0.05	58.3±4.4	65.1±4.9	>0.1

Remark: n – number of patients; PF (Physical functioning); RP (Role-playing); BP (Pain); GH (General health); VT (Viability); SF (Social functioning); RE (Emotional functioning); MH (Mental health).

### III. REPORT ON DEVICE “ABP-051”

#### General results

1. Medical device “ABP-051” being analyzed for the use and assessed for efficacy during the study is a registered product approved for distribution has the EU certificate of conformity and the Declaration of conformity.
2. It is the multiple-use device and acknowledged simple and convenient for the use, storage and maintenance.
3. The device is acknowledged by patients as functional and simple for the use. A patient can use it himself in home settings, and the use does not require a long-term and special training. The attached instruction is simple for implementation and allows to use the device correctly.
4. The use in accordance with the method and duration of administration (in accordance with the instruction) has not caused patients’ complaints.
5. The device has been used in the study for treatment of the diseases for which it was produced.
6. The device is provided for clinical assessment to group of AH and CAH patients in accordance with the instruction for the intended use.
7. The device testing aimed to assess efficacy of its action and safety of the use was made in groups of patients strictly according to the design with the use of representative control groups during standard drug therapy.
8. Patients for the study were selected in accordance with the population equivalence rule (in relation to the sex, age, general health condition, disease and its stage), with regards to quantitative group proportions, meeting the criteria (inclusion to the group, exclusion from the group and randomization to the certain group).
9. Clinical observation including 4 patient visits lasted for 8 weeks, The control clinical and functional examination allowing to assess additional therapeutic effect was performed.
10. The duration of the study to assess all therapy effects was acknowledged sufficient as both immediate treatment results after the course of procedures and their consistence play a big role in AH and CAH.
11. The duration of clinical observations was also acknowledged sufficient for determination of the absence of dramatic BP decrease and transient destabilization, adverse events, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological body reactions.
12. To assess the clinical device effect, the parameters presenting sufficient information were used:
  - objective parameters: BP value and dynamics of BP values;
  - subjective parameters: clinical disease symptoms – qualitative and quantitative assessment made by the physician and a patient (VAS); functional tests; QoL criteria

#### **IV. REPORT ON ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY, AND PARTICULARITIES OF DEVICE “ABP-051”**

##### **Key results and the conclusion**

1. Medical device “ABP-051” is acknowledged by the patients as convenient and simple for the use.
2. The analysis of the use of device “ABP-051” in accordance with the operating instruction (time of the use, full treatment course) was presented by the patients as follows:
  - a. the medical product is fully applicable;
  - b. simple for the use;
  - c. special training is not required for the product use;
  - d. a patient can use the product on his own, including home settings.
3. The device use in accordance with the instruction, with regards to the intended use of the product and course administration to achieve a clinical and functional presentation and quality of life did not cause any patients' complaints.
4. The study was carried out for 8 weeks with 4 patient visits. In this context, the study duration was similar to the study duration for typical drug methods. During the device testing regardless of sex, age and disease duration, no negative reactions were reported as transient BP destabilization and dramatic decrease, adverse events, local allergic reactions, tachycardia, loss of consciousness, orthostatic reactions, headache and other potentially hazardous physiological body reactions.
5. After 14-day treatment course in AH group 1, the target anti-hypertensive effect was achieved in 84.6% (33 of 39) of patients; and in CAH group 3 – BP was normalized in 81.6% (31 of 38) of patients.
6. Compared to control group (second and fourth) receiving the sham procedures, the device use per programs №1 and №2 leads to the significant SBP correction and stabilization on the level of target values both in AH and CAH patients.
7. Compared to control groups (second and fourth) receiving the sham procedures, the device use per programs №1 and №2 leads to the significant decrease of patients with complaints and their score assessment, in the case, based on own health condition assessment by patients using VAS.
8. The consistent positive result was reported within 6 weeks after the therapy, especially marked in AH patients. The long-term device effect confirms the exposure to the main pathogenetic disease chains which is confirmed by the dynamics of patients' QoL criteria.
9. In 15.4% (6 pers.) AH patients and 18.4% (7 pers.) CAH patients after course of the treatment, the ambiguous effect was observed (insignificant improvement) which was considered as the absence of a positive result.

10. In 2 of 6 AH patients discharged with the ambiguous result, the stabilization of target office BP was observed within 2 further weeks, i.e. in 33.3% of cases, the effect of functional cumulating was established.
11. A positive result may not occur in few patients during the course of the treatment using device “ABP-051”, but it develops most probably (in 33.3% of cases) with some delay.
12. The final results of the 8-week study showed that the positive result of device “ABP-051” used BP decrease in AH patients is 89.7% (35 pers.). I.e. the absence of a positive result in the total sample of AH patients in all the tests is totally 10.3 % (4 pers.).
13. The testing of device “ABP-051” per efficiency and safety criteria (pass/fail) showed a satisfactory study result, full applicability and safety of device “ABP-051” for the practical use.
14. The phenomenon of accumulation of the anti-hypertensive effect of electrostimulation by device “ABP-051” in AH treatment was established.
15. The completed scientific studies and practical observations revealed high efficacy of electrostimulation by device “ABP-051” in AH and CAH treatment.
16. Due to the abovementioned, medical device “ABP-051” can be considered safe for the use in AH and CAH treatment provided it is used in accordance with the method of administration recommended by the manufacturer or seller stated in the operating instruction, with regards to medical indications and contraindications which allow/not allow its use.
17. The developed medical technology of transcutaneous BP correction can be effectively used both in various health facilities in complex treatment of AH and CAH patients, and in home settings.
18. Further studies on the method use are required (including monotherapy) in AH and CAH patients in various age and gender groups with investigation of homeostasis status ad longer catamnesis, as well for possible assessment of remote effects, stability and duration of a positive result. The aims of further studies can be as follows: specifying of protocols of the use and mechanisms of TENS therapeutic action; identification of latent risks and adverse effects; differences in efficacy of various “ABP” types; comparison of economic efficacy of ”ABP” and common pharmacological treatment and other electrotherapies.

## V. Institutions, specialists and qualification

**About Health Care Institution:** The clinical trials were conducted on the basis of the State Budgetary Institution of Health Care of the Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1" (SRCH No. 1) of the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region

This is the largest medical health care center of the Ural region that provides medical care to the population of the Sverdlovsk region. This is the regional Center of Consultative, Diagnostic and Medical care. Every year they register more than 260,000 visits to the clinic, more than 35,000 treated inpatients, more than 23,000 patients who were operated there.

There are 16 departments of the Ural State Medical Institution located on the basis of the hospital. There are 12 regional specialized subdivisions of the Hospital in the Sverdlovsk region. The hospital employs more than 2,000 employees, including 536 doctors, 869 paramedical workers. More than 65% of employees have the highest categories, 22 doctors are Ph.Ds. 87 doctors have degree of candidates of medical sciences.

License for medical activities is issued by the Ministry of Health of the Sverdlovsk Region: No. LO-66-01-004475 dated 01/19/2017.

### Experts who carried out the clinical evaluation:

**Karavaeva Larisa Grigorievna**

#### Curriculum Vitae

1. Surname: Karavaeva
2. Name, Patronymic name: Larisa Grigorievna
3. Date of Birth: 1961/11/30
4. Academic degree / title: Ph.D.
5. Mobile phone: 9126017543
6. Email: Lgk3011@mail.ru
7. Register of researchers conducting (conducted) clinical investigations -
8. Knowledge of foreign languages (1,2 – fail 3 satisfactory, 4- good, 5 - excellent):

<i>Foreign language</i>	<i>Speaking</i>	<i>Reading</i>	<i>Writing</i>
<i>Russian</i>	native		
<i>English</i>	3		3

9. **Work experience (in reverse chronological order. place of employment of part-time at the moment also should be listed):**

<i>Job title</i>	<i>Date (Month / Year)</i>		<i>Name of Institution Division (Department) Address</i>
	<i>since</i>	<i>till</i>	
Nephrologist	1993	Present time	State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Clinical

			Hospital № 1” (SBHI SR “SRCH № 1”), nephrological department
Clinical pharmacologist	2006	Present time	State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1” (SBHI SR “SRCH № 1”), clinical pharmacology department
Clinical residency	1991	1993	Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (SRCH №1 educational base)
Gastroenterologist	1988	1993	Municipal hospital №2
Internship	1987	1988	Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Municipal hospital №2 educational base)

**10. Work experience:** General: 31 years/ in specialty: 25 years

**11. Higher education, internship, residency, postgraduate, doctoral and upgrade training courses, certification examination (in reverse chronological order):**

Qualification	Diploma number, certificate number, date of issue	Date (Month / Year)		Name of institution, Faculty (Department) Address
		since	till	
Nephrology	No.180001171538	IV 2017	III 2022	Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education “A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (MSUMD) Address: 20, p.1, Delegatskaya St., 127473, Moscow
Clinical pharmacology	016618046512, No.3254	XI 2016	XI 2021	Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (USMU) Address:3 Repina st., 620028 Yekaterinburg (343) 214 86 52
Postgraduate education	KT No.136708	2000	2004	USMU: therapeutics
medical residency	No.15	1991	1993	USMU: therapeutics
internship	No/209	1987	1988	USMU: therapeutics
Higher education	HB No.500759	1981	1987	Sverdlovsk state Medical Academy (former name for USMU) Address:3 Repina st., 620028 Yekaterinburg (343) 214 86 52

**12. Participation in seminars, group medicines, trainings, courses on clinical trials (in reverse chronological order):**

<i>Program subject area</i>	<i>Date (Month / Year)</i>	<i>Name of educational institute / organization, address (city)</i>
osteoporosis	2012, September	Federal State Budgetary Institution "N.N. Priorov National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics" of the Ministry of Health of the Russian Federation Address:., 10. Priorova st. Moscow, 127299
osteoporosis	2015, May	

**13. Participation in clinical researches (In reverse chronological order, including current researches):**

<i>Code, No. of research</i>	<i>Sphere of research /title</i>	<i>Phase</i>	<i>Role (main researcher (author) subinvestigator, etc.</i>	<i>Date (year)</i>	
				<i>since</i>	<i>till</i>
1, n/a	Osteoporosis in patients with glucocorticoid dependency	III	Subinvestigator for Subinvestigator for Lesnyak O.M.	09.12	06.17
2, n/a	Osteoporosis in patients at postmenopause period	III	Subinvestigator for Lesnyak O.M.	01.13	10.17
3, n/a	Nephrogenic anaemia	III	Subinvestigator for Stolyar A.G.	01.14	12.15
4, n/a	Spondylarthritis	III	Subinvestigator for Lesnyak O.M.	01.13	12.14

**14. Number of publications:** **SIGNATURE:****Tihonova Varvara Aleksandrovna****Curriculum Vitae**

1. Surname: Tihonova
2. Name, Patronymic name: Varvara Aleksandrovna
3. Date of Birth: 1965/05/11
4. Academic degree / title: Magister
5. Phone: +7 (343)351 1631
6. Mobile phone: 912 24 88 980
7. Fax: +7 (343)351 15 29
8. Email: tihonovavarvara@mail.ru

9. Knowledge of foreign languages (1,2 – fail 3 satisfactory, 4- good, 5 - excellent):

<i>Foreign language</i>	<i>Speaking</i>	<i>Reading</i>	<i>Writing</i>
<i>Russian</i>	native		
<i>English</i>	1	3	3

**10. Work experience (in reverse chronological order. place of employment of part-time at the moment also should be listed):**

<i>Job title</i>	<i>Date (Month / Year)</i>		<i>Name of Institution Division (Department) Address</i>
	<i>since</i>	<i>till</i>	
Rheumatologist	2010	Present time	State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1” (SBHI SR “SRCH № 1”), 185 Volgogradskaya St., 620102, Russia, Yekaterinburg
General physician at Hospital ER	2006	2010	State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1” (SBHI SR “SRCH № 1”), Hospital ER, 185 Volgogradskaya St., 620102, Russia, Yekaterinburg
Medical consultant -Manager	2000	2006	"Medfarmservis T" LLC, 48 Surikova st. Yekaterinburg, Russia
Respiratory physician	1994	2000	State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Sverdlovsk Regional Clinical Hospital № 1” (SBHI SR “SRCH № 1”), 185 Volgogradskaya St., 620102, Russia, Yekaterinburg
IT-care doctor	1991	1992	State budget Healthcare institution of Sverdlovsk region "Sverdlovsk Regional Hospital №2" (SRH No. 2) Yekaterinburg, 3 Embankment of Working Youth, st.
Tuberculothapist	1988	1991	State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region ‘Ural research Institute of Phthisiopulmonology’, the 50, 22d Part Congress St., Yekaterinburg

**11. Work experience:** General: 31 years/ in specialty: 24 years

**12. Higher education, internship, residency, postgraduate, doctoral and upgrade training courses, certification examination (in reverse chronological order):**

<i>Qualification</i>	<i>Diploma number, certificate number, date of issue</i>	<i>Date (Month / Year)</i>		<i>Name of institution, Faculty (Department) Address</i>
		<i>since</i>	<i>till</i>	
certification courses in Rheumatology	0166180314153	07/03/2015	07/03/2020	Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (USMU) Address:3 Repina St., 620028 Yekaterinburg (343) 214 86 52
certification courses in therapeutics	0166180314995	04.04.2015	4.04.2020	Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (USMU) Address:3 Repina St., 620028 Yekaterinburg (343) 214 86 52

<i>Qualification</i>	<i>Diploma number, certificate number, date of issue</i>	<i>Date (Month / Year)</i>		<i>Name of institution, Faculty (Department) Address</i>
		<i>since</i>	<i>till</i>	
occupational retraining in Rheumatology	Diploma III-I No. 563683	01/02/2010	22/05/2010	Sverdlovsk state Medical Academy (former USMU) Address:3 Repina st., 620028 Yekaterinburg (343) 214 86 52
certification courses in therapeutics	A No.3006421	29/10/2011	29/10/2016	Sverdlovsk state Medical Academy (former USMU) Address:3 Repina st., 620028 Yekaterinburg (343) 214 86 52
certification courses in therapeutics	A No.3006421	14/10/2006	14.10.2011	Sverdlovsk state Medical Academy (former USMU) Address:3 Repina st., 620028 Yekaterinburg (343) 214 86 52
Medical residency “medical diseases”	Certificate No.29	01.09.1992	31.08.1994	Sverdlovsk state Medical Academy (former USMU) Address:3 Repina st., 620028 Yekaterinburg (343) 214 86 52
Doctor, General Medicine	IIB No.248801	1982	1988	Sverdlovsk ordena Trudovogo Krasnogo znamenii state medical institute (former name for USMU)

**13. Participation in clinical researches** (In reverse chronological order, including current researches):

<i>Code, No. of research</i>	<i>Sphere of research /title</i>	<i>Phase</i>	<i>Role (main researcher (author) sub investigator., etc.</i>	<i>Date (year)</i>	
				<i>since</i>	<i>till</i>
Research Protocol CL04041022 CL04041023 R-PHARM	Rheumatoid arthritis	III	subinvestigator	2017	Present time
Research Protocol 20130207 Amgen	Psoriatic arthritis	III	Study-coordinator, subinvestigator	2017	Present time
Research Protocol IM101-550 Bristol-Myers Squibb	Rheumatoid arthritis	III	Study-coordinator, subinvestigator	2015	Present time
Research Protocol CHS-0214-02 Coherus Biosciences Inc.	Rheumatoid arthritis	III	subinvestigator	2015	2016

Research Protocol 20090406 Amgen	Psoriatic arthritis	III	Study-coordinator, subinvestigator	2014	2015
Research Protocol 20110142 Amgen	Osteoporosis	IIb	subinvestigator	2013	2017
Research Protocol 20101217 Amgen	Osteoporosis	IIb	subinvestigator	2013	2017
Research Protocol IF-MC-RHAP Quintiles Transnational (IQVIA)	Psoriatic arthritis	III	subinvestigator	2013	2017
Research Protocol CAIN457F230 5 Novartis	Strumpell-Marie disease (rheumatoid spondylitis)	III	subinvestigator	2012	2017
Research Protocol IM133001 Bristol-Myers Squibb	Rheumatoid arthritis	IIb	Study-coordinator, subinvestigator	2012	2015

**14. Number of publications:**

**SIGNATURE:**

## VI. References

1. A global brief on hypertension. Silent killer, global public health crisis. WHO. –World Health Day. – 2013. – 40 p.
2. George J. Cararasos. Neurocirculatory Asthenia.// Stress and Heart. - New York, 1981. - P. 219-244.
3. Wein A.M., Solovyeva A.D., Kolosova O.A. Vegetovascular dystonia. – M., 1981.
4. Acel E.A., Gazizov R.M. Somatoform dysfunction of the autonomous nervous system in adolescents: diagnostics and treatment. //Practical medicine. – № 4 (28) August 2008. – p. 65-67
5. Belyaeva L.M., Rostovtsev V.N., Kuptsevich N.V., Korol S.M., Khrustaleva E.K. Structural model of primary prognosis of arterial hypertension.// “Medical panorama” – № 1, February 2003.
6. Shalnova S.A., Deev A.D., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Imaeva A.E., Muromtseva G.A., Kiseleva N.V., Boytsov S.A. Twenty-year trends of obesity and arterial hypertension, and their relationships in Russia.// Cardiovascular therapy and prophylaxis, 2017. – № 4. – P.4-10.
7. Physical rehabilitation medicine –national guideline/Under editorship of G.N. Ponomarenko. – M.: GEOTAR-Media, 2016. – 688 p.
8. Cardiovascular diseases (CVDs). – WHO. – Fact sheet Updated May 2017.
9. Kaplan N.M. Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis, Therapy.// in Heart Disease, ed. Braunwald E. – Harcourt International Edition. – 2001. – P.941-994.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Te Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: Te Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA. 2002;288 (23):2981–2997.
11. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) a randomised trial against atenolol. Lancet. 2002;359 (9311):995–1003.
12. Pepine CJ, Handberg EM, Rhonda M et al. A Calcium Antagonist vs a Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. Te International Verapamil SR / Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. JAMA 2003;21 (290):2805–2861.
13. All-Russian Research Society of Cardiologists. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Fourth edition.//Systemic hypertension, 2010 (3). – 34 c.
14. Vein A.M., Yakovlev N.A, Karimov T.K., Slyusar T.A. Treatment of vegetative dystonia. Traditional and non-traditional approaches. Brief manual for physicians. – M., 1993. – 237p.
15. Shapiro M.F., Korda H., Robbins J. Diagnosis and treatment of low blood pressure in a Canada community. // Can. Med. Assoc. J. – 1982. – 126. – P. 918-920.
16. Glaurov A.G. Transient cerebrovascular disorders in primary arterial hypotension//All-Russian Congress of Neuropathologists and Psychiatrists: Report abstracts. – M., 1976. – V.2. – P.253-255.
17. Kryzhanovskiy G.N. Systemic disintegration and disinhibition of functional structures as general pathological patterns. – Pat. physiol. and exper. ther. – 1977. - № 5. – P. 33.
18. Abramovich S.G. Physiotherapy of arterial hypertension: problems and methods of solution //Health. Medical ecology. Science. 2014. №2(56). P. 73-75. URL: <http://yadi.sk/d/fnF-J-AvSaPKS.>
19. Abramovich S.G. Fundamentals of physiotherapy in geriatrics//Irkutsk: RIR ISUSL. 2008. 190 p.

20. Kipensky A.V., Veretshak A.P. Sleep, its disorders and electrotherapy: Reference book. – Kharkov: “Golden pages”, 2004. – 192 p.
21. Konova B.N., Astezheva A.A. Method of transcranial electrostimulation of brain as a new non-drug treatment method for pain syndrome. International neurological journal 3(25) 2009. <http://www.mif-ua.com/archive/article/8942>.
22. Staroverova T.A., Gorkova O.I., Tsibisova A.B. Puncture reflecotherapy as an alternative method for treatment of arterial hypertension. /Medical almanac, № 4 (28) September 2013. – { . 127-128.
23. Li P, Tjen-A-Looi SC, Cheng L, Liu D, Painovich J, Vinjamury S, Longhurst JC. Long-Lasting Reduction of Blood Pressure by Electroacupuncture in Patients with Hypertension: Randomized Controlled Trial. Med Acupuncture. 2015 Aug 1; 27(4):253-266.
24. Ernst E., Lee M.S., Choi T.Y. Acupuncture: Does it alleviate pain and are there serious risks? A review of reviews. J.pain, 152 (2011) 755-764. DOI: 10.1016/http://www.dcsience.net/Ernst-2011-AcupunctAlleviatePainRiskReview.pdf
25. Samochulova T.B. Arterial hypotonia, its incidence, primary and secondary prophylaxis: Thesis of doctor of medical sciences. – Vladivostok, 1998.
26. Shapiro M.F., Korda H., Robbins J. Diagnosis and treatment of low blood pressure in a Canada community. // Can. Med. Assoc. J. – 1982. – 126. – P. 918-920.
27. Glaurov A.G. Transient cerebrovascular disorders in primary arterial hypotension//All-Russian Congress of Neuropathologists and Psychiatrists: Report abstracts. – M., 1976. – V.2. – P.253-255.
28. Owens P., O’Brian E. Hypotension: a forgotten illness // Blood Pressure Monitoring, 1996. – № 2. – P. 3-14.
29. Chefranova Zh.Yu., Laskov V.B. Age-related dynamics of clinical – paraclinical characteristics and adaptation in chronic essential arterial hypotension. Collection of scientific works//Challenges of medicine and pharmaceuticals: Materials of the 63-rd final scientific session of KGMU (20-21 May 1998). – Kursk. – 1998. – P. 69-70.
30. Mikhailov A.A. Chronic arterial hypotension: possibilities of drug management //Russian Med. Jour. 2004. №7. P. 468-471
31. Robbins J., Korda H., Shapiro M. Treatment for a non-disease: the case of low blood pressure // Soc. Sci. Med. – 1982. –16 – P. 27 - 33.
32. Temkin I.B. Exercise therapy in primary arterial hypotension. - M.: Medicine, 1971. –180 p.
33. Rowe P.C., Bou-Holaigah I, Kan J.S., Calkins H. Is neurally mediated hypotension an unrecognized cause of chronic fatigue? // Lancet. – 1995. – 345. – P. 623 -624.
34. Chernyshev V.V., Ryavkin A.Yu., Malakhov V.V., Meizerov E.E., Koroleva M.V., Chernysh I.M., Gurov A.A. Dynamical electrostimulation. Guideline manual for physicians. – M.: 2005. – 32 p.
35. Umnikova M.V., Kireeva N.V., Tabashnikova S.V. et al. Clinical efficacy of dynamic electrostimulation in complex therapy of essential hypertension.//Materials of the international symposium devoted to the 10<sup>th</sup> anniversary of the corporation. “DENAS MS”. – Ekaterinburg. – 2008. – p. 58-60.
36. Svintsova G.A. Opportunities of dynamic electrostimulation for improved control of resistant arterial hypertension: Abstract of the thesis of cand. med. sc. – Moscow, 2010. – P. 17.
37. Vlasov A. Efficiency of dynamic electroneurostimulation in patients with arterial hypertension / A. Vlasov, A. Safronov, V. Vladimirsky, A. Vladimirskaia, M. Umnikova // Proceedings of the 16 European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine. — Brugge, Belgium. — 2008.— P. 92–94.

38. Vladimirsky V.E. Efficiency of dynamic elektroneurostimulation in patients with an initial stage of arterial hypertension/V.E.Vladimirsky, A.R.Vladimirskaya, A.A.Safronov, A.A.Vlasov // *Journal of rehabilitation medicine*. — 2008. — № 47 — P. 73.
39. Wlasow A. Dynamisch-elektrische nervenstimulation — eine neue method der apparativen segmenttherapie / A. Wlasow, I. Wlasowa, M. Umnikowa, V. Tschernischew// *International Congress and Exhibition «Euromedica» [program abstracts]* Hannover. — 2004 — P. 73–74.
40. Umnikowa M. Wirksamkeit der anwendung der Dynamischen elektrischen nervenstimulation in der komplextherapie von unterschildlicher formen arterieller hypotonie/ M. Umnikowa, A. Wlasow, V. Tschernischew// *International Congress and Exhibition Euromedica, program abstracts*. Hannover. — 2004 — p. 74–75.
41. Qaseem A., Wilt T.J., Rich R., Humphrey L.L., Jennifer Frost J., Forciea M.A. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians Free. / *Ann Intern Med*. 2017; 166(6):430-437. DOI: 10.7326/M16-1785. <https://annals.org/aim/fullarticle/2598413/pharmacologic-treatment-hypertension-adults-aged-60-years-older-higher-versus>
42. Tikhova G.II. Planning a clinical study. Issue №1: How to determine the necessary sample size?//*Regional anesthesia and treatment of acute pain*, v. VIII №3. — 2014. — p. 57-63.
43. Tikhova G.P. Planning a clinical study. Issue №2: Selection of final points. //*Regional anesthesia and treatment of acute pain*, V. VIII №4. — 2014. — p. 67-70.
44. Gizatulina L.A. Criteria for diagnostics of neurological symptoms of idiopathic arterial hypotension//*Abstract of the thesis of candidate of medical sciences – Moscow*. — 2006. — P. 18.
45. Bogacheva L.A. Dorsopathy – non-specific back pain: tutorial. – M. : KNORUS, 2012. – 104 p.
46. State Budgetary Healthcare Institution of the Sverdlovsk Region “Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1”: Electrostimulator for blood pressure normalization “ABP-051”. Certificate of assessment of clinical study results on medical device № 07082017-01 dated 07 August 2017 (manuscript) – Ekaterinburg. – 7 p.
47. Budgetary Healthcare Institution “Republican Clinical-Diagnostic Center of the Ministry of Health of the Udmurt Republic”: Transcutaneous electrostimulator for blood pressure correction. Medical test protocol № 15122017-02 dated 15 December 2017 (manuscript) – Izhevsk. – 12 p.
48. Luzina A.V., Kotovskaya Yu.V., Tkacheva O.N., Runikhina N.K. Possibilities of blood pressure correction using non-invasive transcutaneous electrostimulation in elderly patients. // *Cardiology*. V.6, №4 (19), 2018. – P. 14 – 17.
49. Recommendations on treatment of arterial hypertension. ESH/ESC 2013. //*Russian Cardiological Journal.*, 2014, №1 (105) – p. 7-94.
50. *Cardiology: National guideline/under editorship of Yu.N. Belenkov*. M.: GEOTAR-Medicine, 2008. – 1290 p.
51. Smirnov V.M., Borodkin Yu.S. Artifactual stable functional bonds. – L.: Medicine, 1979. – 192 p.
52. Bektereva N.P. Healthy and sick human brain. – M.: AST, 2010. – 400 c.
53. Gray H. *Anatomy, descriptive and surgical*. – Philadelphia: Blanchard and Lea, 1859. – 752 p.
54. *Arterial hypertension in adults. Clinical Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation*. – M.: 2016. – 70 p.

**Российская Федерация**

Город Екатеринбург Свердловская область

Шестнадцатого апреля две тысячи девятнадцатого года

Я, Рабцевич Олеся Ивановна, нотариус по нотариальному округу город Екатеринбург, свидетельствую подлинность подписи переводчика Никифоровой Наталии Юрьевны.

Подпись сделана в моем присутствии.

Личность подписавшего документ установлена.

Зарегистрировано в реестре: № 66/460-н/66-2019-2-205

Взыскано государственной пошлины (по тарифу): 100 руб. 00 коп.

Уплачено за оказание услуг правового и технического характера: 540 руб. 00 коп.



*Олеся О.И. Рабцева*

Адрес нотариальной конторы: 620100,  
Свердловская область, г. Екатеринбург, ул.  
Сибирский тракт, 12, стр. 2, оф. 101,  
тел. (343) 312-33-30

Лицензия № 470 выдана Главным управлением  
Министерства юстиции Российской  
Федерации по Свердловской области  
20.04.2015г.

Итого пронумеровано,  
прошнуровано и скреплено печатью  
*88/восемьдесят восемь*

Нотариус Рабцевич О.И.

