

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам по научной работе

ФГБУ «НМИЦ

им. В. А. Алмазова»



А.О. Конради

2019 года

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЙ ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ
«Влияние курсового применения электростимулятора чрескожного
для коррекции артериального давления «АВР-051»
на показатели циркального профиля артериального давления»

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

САД – систолическое артериальное давление

Наименование испытуемого изделия: «Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «АВР-051» по ТУ-9444-005-12342964-2015». Модель: АВР-051.

Регистрационное удостоверение, выданное Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения, № РЗН 2016/3776 от 31 марта 2016 года.

Сертификат на соответствие Европейским нормам по директиве 93/42/ЕЕС от 01.09.2017 года.

Производитель: холдинг «Швабе» совместно с ООО «Инферум» (620026, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, улица Белинского, 86-487).

Адрес места производства: 623417, Россия, Свердловская область, г. Каменск-Уральский, улица Механизаторов, 74.

Медицинская организация, осуществляющая проведение медицинской априоризации медицинского изделия: Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. В.А. Алмазова», Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2.

Исследование проводилось в амбулаторных условиях на базе НИЛ Физиологии кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Ответственный исполнитель: СНС, к.м.н. О.В. Мамонтов.

Данное клиническое исследование проводится с соблюдением согласованного и утвержденного дизайн - проекта.

Сроки проведения исследования: 15.01.2019 – 15.07.2019 г.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить влияние курсового применения стимулятора АВР-051 на показатели циркадного профиля АД, реконструированного по данным трехсуточного мониторирования у пациентов с гипертонической болезнью

ЗАДАЧИ МЕДИЦИНСКОЙ АПРОБАЦИИ:

● Оценить эффективность коррекции АД по результатам трехсуточного мониторирования при амбулаторном применении аппарата «АВР-051» пациентами на фоне стабильной терапии с гипертонической болезнью II-III ст. или в ее отсутствии у пациентов с гипертонической болезнью I ст.

● Установить влияние курсовой стимуляции аппаратом «АВР-051» на показатели суточного профиля: вариабельность АД, степень ночного снижения, выраженность предутреннего повышения, устойчивого прироста или спада АД в

течение суток по данным реконструированного циркадного профиля на основании трехсуточного мониторирования.

- Определить устойчивость влияния на циркадный профиль через 2 недели после прекращения курсового аппаратурного воздействия по данным трехсуточного мониторирования АД.
- Сопоставить влияние на циркадный профиль и уровень АД ежедневных трехкратных процедур рабочими аппаратами «АВР-051» в сравнении с плацебо-аппаратами.
- Оценить безопасность и приверженность к терапии стимуляторами «АВР-051».

ПАЦИЕНТЫ.

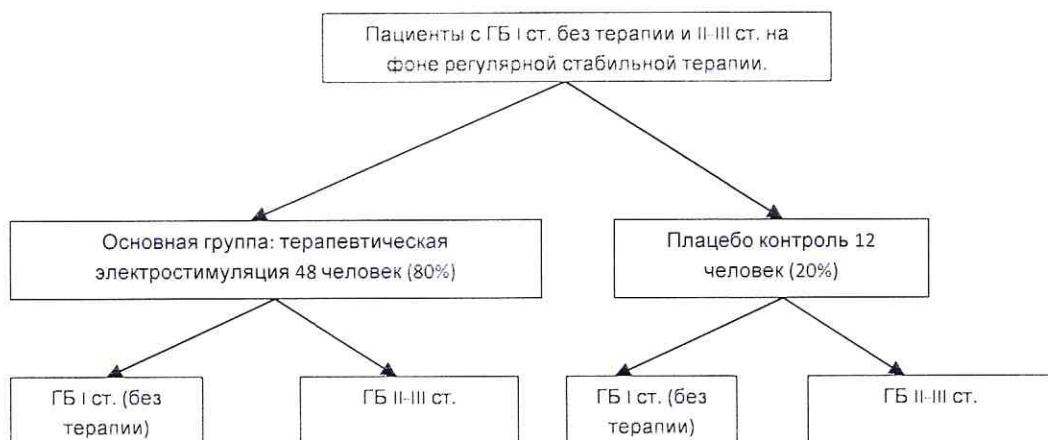


Рис. 1. Группы пациентов, включенных в исследование.

В исследование планируется включить 60 пациентов Гипертонической болезнью I-III стадии: пациенты с ГБ I ст. без терапии и II-III ст. на фоне регулярной стабильной терапии, которые будут randomизированы на 2 группы:

- Основная группа 48 человек, которым будет проводиться стимуляции аппаратом «АВР – 051»;
- 12 человек на плацебо-стимуляции с помощью имитатора действующей модели.

Критерии включения пациентов следующие:

- ГБ I-III ст.
- Отклонение профиля АД от нормальных показателей.

- Стабильная терапия или ее отсутствие при первичной диагностике.

МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ.

1. Изучение острой реакции на применение стимулятора аппаратом «АВР – 051» в ходе непрерывного мониторирования АД с помощью монитора Finometer-pro (FMS, Holland) при первичном его использовании. Запись будет проводится в течение 5 минут до 5 во время и 5 после аппаратной стимуляции в положении лежа.
2. Оценка уровня и циркадного профиля АД на основании его реконструкции данных трехсуточного мониторирования по методу несинусоидальной вариативности [G.S. Katinas, M.V. Dementyev, F. Halberg, et al. Evaluating the form of nonsinusoidal variations // World Health Journal. 2011. 3(2). P. 135—149.]
3. В течение 2-х недель будет выполняться стимуляция аппаратом «АВР – 051» по рекомендованной методике: три раза в сутки.
4. На 12-14 день будет проведено повторное суточное трехсуточное мониторирование с реконструкцией циркадного профиля АД.
5. На 26-28 день будет выполнена финальная оценка циркадного профиля АД.
6. На основе дневника выполнения стимуляции будет проведен анализ комплаентности пациентов.

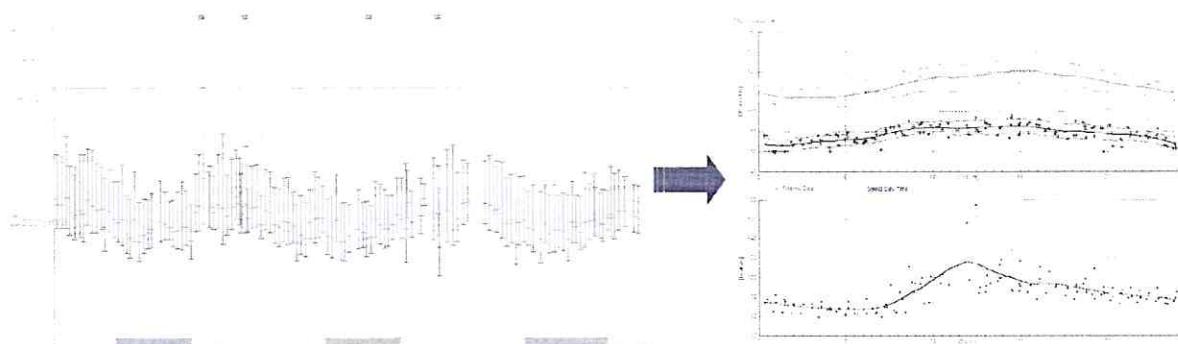


Рис 2. Процесс реконструкции данных трехсуточного мониторирования в циркадный профиль АД.

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.



ЗСМАД – трехсуточное мониторирование АД.

Рис. 3. Дизайн обследования.

РАНДОМИЗАЦИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Действующие аппараты и имитаторы внешне идентичны друг другу. В начале исследования они все были пронумерованы в случайном порядке лицом, не участвующим в исследовании. Серийный номер и присвоенный локальный номер хранится в недоступном для исследователей месте, а аппараты выдаются в случайном порядке. Раскрытие кодов планируется после завершения исследования и проведения 1 этапа статистической обработки, когда будет оценено влияние терапии у каждого пациента. Цель второго этапа – сравнить эффективность действующих аппаратов и имитаторов.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА.

Первый этап.

Обработка результатов будет предусматривать сравнительный анализ первичных (сырых) рядов данных полученных в ходе трехсуточного мониторирования АД, а также показателей циркадного профиля, полученных в ходе реконструкции методами сравнительного анализа для несопряженной и сопряженной совокупности для каждого пациента в отдельности и выборки в целом. Кроме того, будет сравниваться результат непосредственного воздействия и отсроченной на 2 недели оценки циркадного профиля АД. Помимо абсолютной динамики АД будут учитываться изменения циркадного профиля: степени ночного снижения АД, вариабельности АД, предутреннего повышения АД, устойчивого колебания АД выше целевых значений (пики и спады).

Второй этап.

Сравнительный анализ эффективности действующих и плацебо аппаратов с последующей коррекцией результатов первого этапа.

Комплаентность будет оценена по количеству выполненных процедур и среднему отклонению времени выполнения от рекомендованного графика.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящее время набор пациентов входит в завершающую фазу.

В исследование включено 55 человек.

Завершили исследование 41 человек.

Полностью выполнили протокол 37 человек.

Выбыли досрочно 4 человека (2 - из-за нежелания проводить трехсуточное мониторирование повторно, 1 - прекратил преждевременно стимуляцию по семейным обстоятельствам, 1 - из-за ухудшения общего самочувствия при стимуляции).

В ходе предварительного анализа было установлено, что в ходе острой пробы на первую стимуляцию «АВР-051» достоверной динамики АД не наблюдалось.

В ходе курсового применения у ряда пациентов наблюдается достоверное снижение АД, и улучшение показателей циркадного профиля. Типичные примеры таких изменений представлены на рис. 4 и 5.

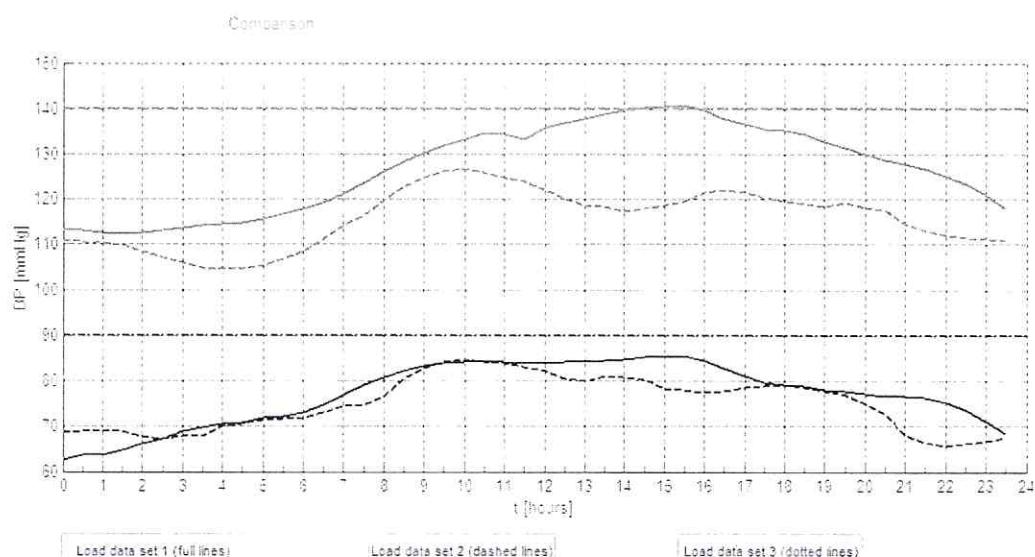


Рис. 4. Динамика систолического и диастолического АД по данным реконструированного циркадного профиля у пациента К. 37 лет с ГБ I на 11-14 сутки от начала стимуляции.

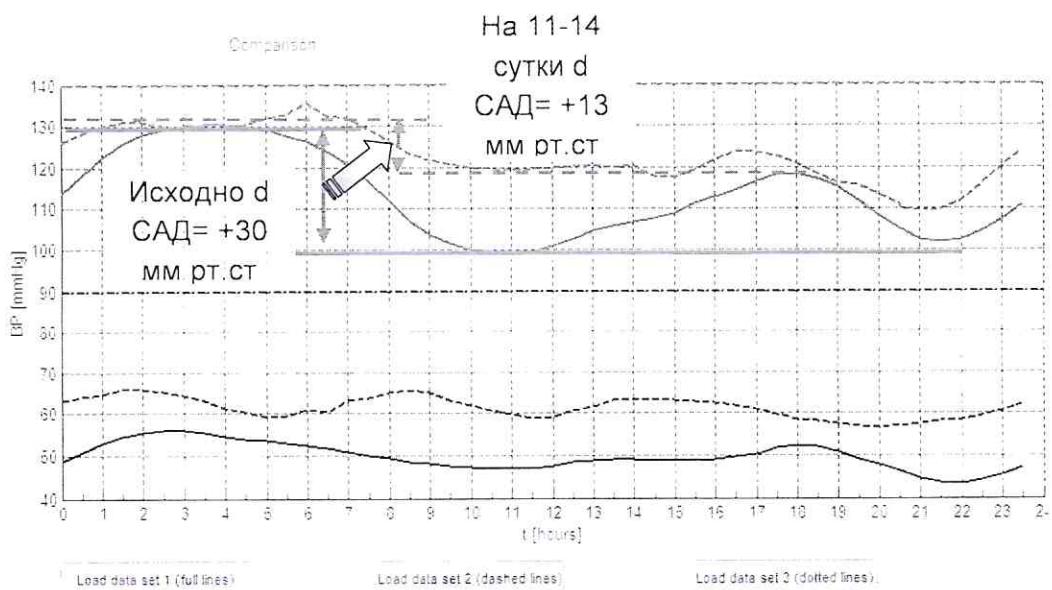


Рис. 5. Значительное снижение величины повышения АД в ночные часы (тенденция к восстановлению циркадного индекса) у пациента З. 79 лет с ГБ III.

В ходе предварительного анализа было установлено, что из 37 пациентов, завершивших исследование достоверное влияние на уровень и цикадный профиль АД наблюдалось у 19 (51%) пациентов. При этом к снижению АД стимуляция привела у 13 (35%) человек, тогда как у 7 пациентов наблюдалось снижение вариабельности АД, а еще у 5 отмечено улучшение показателей циркадного профиля – в основном за счет увеличения циркадного индекса.

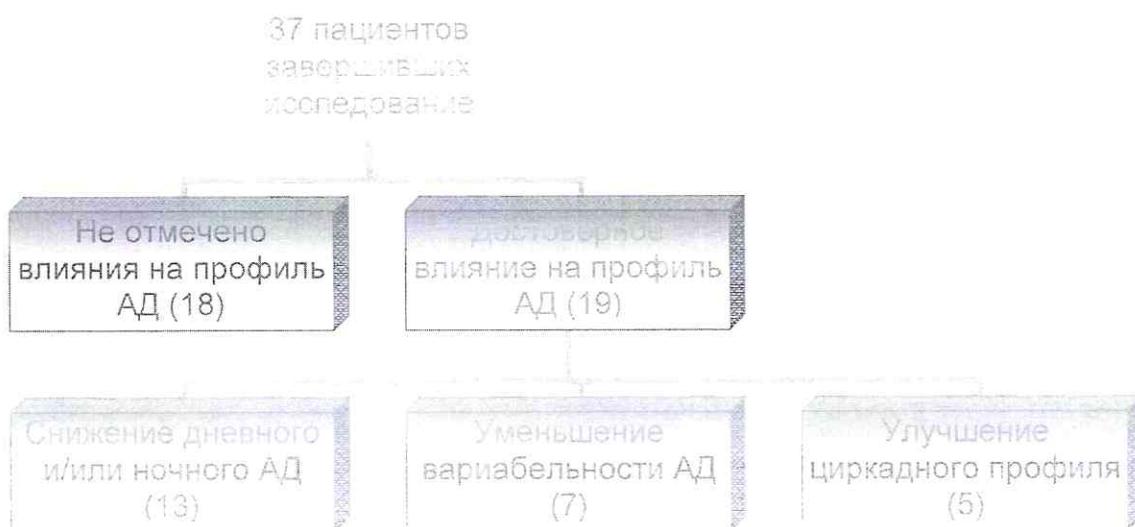


Рис. 6. Основные эффекты стимуляции аппаратом «AVP-051» на 12-14 день стимуляции.

При оценке устойчивости эффекта на 12-14 день после завершения курса стимуляции (на 26-28 день от включения в исследование) было установлено, что

возврат к исходному профилю наблюдался у 8 человек, тогда как у 11 сохранялось влияние процесса стимуляции. Один из таких примеров представлен на рисунке 7.

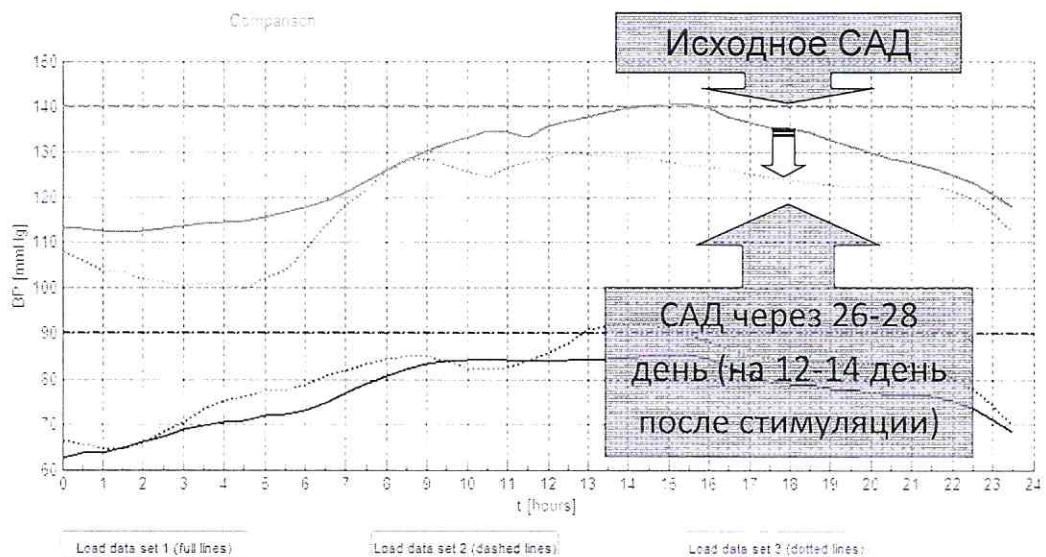


Рис. 7. Изменения профиля АД на 26-28 день (на 12-14 день после завершения стимуляции) у пациента К. 37 лет с ГБ.

Из 37 пациентов завершивших исследование ухудшение самочувствие наблюдалось лишь у одной пациентки, приведшей к преждевременной отмене процедуры. Завершение стимуляции привело к восстановлению состояния.

Кроме того, нужно отметить, что по условиям протокола до завершения исследования оценка результатов проводится в общей группе, включающей действующую модель и имитатор «АВР-051» – группу ложной стимуляции. Таким образом, истинная частота влияния стимулятора на профиль АД до завершения исследования остается не известной.

ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ВЫВОДЫ.

- У пациентов с гипертонической болезнью в более чем половине случаев в ответ на курсовое применение стимулятора «АВР-051» наблюдается снижение АД и/или улучшением показателей его циркадного профиля.
- Больше половины пациентов, отвечающих на стимуляцию, сохраняют гипотензивный эффект к концу второй недели после ее прекращения.
- Для прогнозирования эффективности применения «АВР-051» целесообразно использование метода амбулаторного мониторирования АД в варианте трехсугубой записи с последующей реконструкцией циркадного профиля.

- Стимулятор «АВР-051» не вызывает значительных колебаний АД в ходе его первичного применения и в целом хорошо переносится при курсовом использовании.
- Полученные данные являются предварительными и нуждаются в уточнении в ходе полномасштабной статистической обработки после завершения исследования, включающей раздельную оценку эффективности действующих приборов и их имитаторов (плацебо-группы).
- Необходимо проведение более длительного исследования для уточнения накопительного эффекта стимуляции, а также уточнения причин и путей преодоления резистентности к терапии «АВР-051».

Ответственный исполнитель

/ Мамонтов О.В. /