

### Заявление о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	101990 Москва, Петроверигский переулок, дом 10, стр. 3
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7 (495) 625-37-49; 8 (499) 553-68-78 <a href="mailto:NKutishenko@gnicpm.ru">NKutishenko@gnicpm.ru</a>
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Метод повышения клинической эффективности лечения у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения с помощью никорандила
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической	500 пациентов

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 15 л.

2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на 23 л.

3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Руководитель организации

Директор

Бойцов С.А.

2015 г

## Протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

Идентификационный № \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

### I. Паспортная часть

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

**Метод повышения клинической эффективности лечения у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения с помощью никорандила**

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

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, Москва, Петроверигский пер., дом 10 стр.3.

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

Бойцов Сергей Анатольевич, директор ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России, д.м.н., профессор

### II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода

Название метода: Метод повышения клинической эффективности лечения у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения с помощью никорандила.

Период клинической апробации метода включает 2 этапа:

- I-й этап: продолжительность не менее 12 недель, включает проведение 3-х визитов в лечебные учреждения в течение первых трех месяцев от начала проекта, завершение - декабрь 2015.

- II-й этап: продолжительность не менее 18 месяцев, включает три телефонных контакта с интервалом каждые полгода.

Цель: оценить влияние дополнительной терапии никорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую антиангинальную терапию.

Методология: наблюдательный, контролируемый многоцентровый проект, выполняемый на базе регистра пациентов ИБС и стабильной стенокардией напряжения.

Планируемое количество участников: не менее 500 включенных пациентов.

Диагноз и основные критерии включения:

- Мужчины и женщины с подтвержденным диагнозом ИБС в возрасте от 18 лет и старше, пришедшие на прием в поликлинику, которым не противопоказан прием никорандила;

- Стабильная стенокардия напряжения II-III ф.кл.

Критерии подтвержденного диагноза ИБС:

- Наличие документированного в амбулаторной карте пациента перенесенного инфаркта

миокарда давностью не менее 3 мес.;

- Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с постановкой стента или без в анамнезе;
- Аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в анамнезе;
- Коронарная ангиография, выявившая значительный стеноз (стеноз более 50% в проксимальном отделе хотя бы одной крупной коронарной артерии);
- ЭКГ-признаки (патологические зубцы Q);
- Положительные результаты сцинтиграфии (развитие транзиторного перфузионного дефекта);
- Положительные результаты стресс-эхокардиографии;
- Положительные результаты пробы с физической нагрузкой (давность не более 1 года).

Лекарственный препарат: никорандил 10 мг x 2 раза/сут, затем 20 мг x 2 раза/сут, принимаемый перорально, титрационное повышение дозы проводится на визите В2 (4 нед терапии).

Базовая терапия: стандартная антиангинальная терапия при стабильной стенокардии.

Продолжительность клинической апробации: не менее 21 месяцев

Критерии оценки:

Оценка эффективности: оценка всех сердечно-сосудистых событий за период наблюдения (сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, всех госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС, выполнения внеплановых процедур по реваскуляризации миокарда – ЧКВ, АКШ, развития ХСН), а также эффект лечения, определяемый как уменьшение приступов стенокардии и снижение потребности в нитратах короткого действия (НКД) в группе пациентов, принимавших никорандил, в сравнении с пациентами, никорандил не принимавшими.

Оценка безопасности: Безопасность терапии будет оцениваться по клиническим данным (регистрация всех нежелательных явлений за период наблюдения).

Статистические методы: Стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, ранговых статистик и т.д.), исполнение всех запланированных статистических анализов в соответствии с основными особенностями, указанными в протоколе и поправках: дисперсионный анализ, а также известные критерии значимости ( $\chi^2$ , t-критерий Стьюдента и т.д.).

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

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации составляет более 50% в структуре общей смертности. Достижением современной клинической фармакологии является создание лекарств, способных снизить показатели смертности за счет уменьшения вероятности сердечно-сосудистых осложнений, в первую очередь, инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Современной стратегией лечения больного со стабильно протекающей ишемической болезнью сердца (ИБС) является, во-первых, снижение риска развития инфаркта миокарда и внезапной смерти, во-вторых, улучшение качества жизни, том числе уменьшение частоты и интенсивности приступов стенокардии.

Антиангинальный препарат никорандил ранее зарекомендовал себя как препарат, способный не только улучшить качество жизни пациентов со стабильной стенокардией, но и положительно влиять на прогноз ИБС. Никорандил вошел в рекомендации по лечению стабильной стенокардии Европейского Общества Кардиологов (2006 г.), его позиции не изменились и в обновленных рекомендациях (2013 г.), в которых предлагается использование никорандила (в качестве одной из альтернатив) при непереносимости  $\beta$ -блокаторов и антагонистов кальция или их низкой эффективности (класс IIa, уровень B), а также при микроваскулярной стенокардии (класс IIb, уровень B). Несмотря на широкое применение никорандила в Японии, Франции, Великобритании, Германии, Италии и ряде

других зарубежных стран, этот препарат в России зарегистрирован только в 2009 г, в связи с этим опыт применения его на российском рынке небольшой, а крупных клинических испытаний с оценкой отдаленных исходов у больных со стабильной стенокардией не проводилось.

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

В клинических рекомендациях «Диагностика и лечение стабильной стенокардии», которые были одобрены Всероссийским научным обществом кардиологов (2009 г), никорандил, как антиангинальный препарат, не упоминается. Назначение данного препарата, имеющего четкую доказательную базу, в настоящее время остается достаточно ограниченным. Представляются актуальными вопросы продолжения изучения различных аспектов, связанных с назначением никорандила отечественного производства пациентам со стабильной стенокардией напряжения в реальной клинической практике (в условиях российского здравоохранения), при этом особое внимание целесообразно обратить на аспекты, касающиеся улучшения качества жизни и отдаленных исходов у данной группы пациентов при длительном применении никорандила.

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

Препарат никорандил будет рекомендован для приема пациентам со стабильной стенокардией в дополнение к проводимой стандартной терапии ИБС, никой отмены ранее назначенной терапии не предполагается. Все пациенты во время клинической апробации будут находиться в под тщательным медицинским наблюдением.

Наиболее часто встречаемыми побочными эффектами никорандила являются ощущение сердцебиения, иногда тахикардия, снижение давления, «приливы» крови к лицу, периферические отеки, слабость, головная боль, тошнота, чувство дискомфорта в эпигастральной области, шум в ушах, бессонница.

Во время проведения клинической апробации пациентов попросят сообщать обо всех беспокоящих их симптомах. В случае возникновения подобной ситуации, при необходимости, будет принято решение о прекращении приема данного препарата.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований апробируемого метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор).

1. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359 (9314): 1269-75. ИФ 45,2
2. Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in Japan. *Circ J* 2006; 70 (10): 1256-62. ИФ 3,94
3. Witchitz S., Darmon J.Y. Nicorandil safety in the long-term treatment of coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; Suppl. 2: 237-43. ИФ 3,12
4. Zhu W.L., Shan Y.D., Guo J.X., et al. Double-blind, multicenter active-controlled, randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of orally administered nicorandil in patients with stable angina pectoris in China. *Circ J* 2007; 71 (6): 826-33. ИФ 3,94
5. Kitakaze M., Asakura M., Kim J. et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007; 370 (9597): 1483-93. ИФ 45,2
6. Sakata Y., Nakatani D., Shimizu M., et al. Oral treatment with nicorandil at discharge is

associated with reduced mortality after acute myocardial infarction. J Cardiol. 2012; 59 (1): 14–21. ИФ 2,78

7. Национальные рекомендации по рациональной фармакотерапии больных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8 (6); Прил. 4: 56. ИФ 1,03

8. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003. ИФ 15,2

9. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации ВНОК. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2011; 10 (6); Прил. 2: 57. ИФ 1,03.

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

Никорандил – пиридин-3-[N-(2-нитроксиэтил)] карбоксамид - антиангинальное лекарственное средство, действие которого основано на сочетании нитратоподобных свойств и способности открывать калиевые каналы. Гемодинамические эффекты препарата выражаются в сбалансированном снижении пред- и постнагрузки (в отличие от нитратов и антагонистов кальция, которые действуют главным образом на пред- или постнагрузку соответственно). С учетом селективной вазодилатации коронарных артерий в итоге нагрузка на ишемизированный миокард оказывается минимальной. Кроме того, никорандил не влияет на проводимость и сократимость миокарда, практически не изменяет частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Очень важным преимуществом никорандила в сравнении с другими антиангинальными препаратами является наличие убедительных данных о его положительном влиянии на прогноз у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). Исследование IONA (Impact of Nicorandil in Angina) стало первым длительным исследованием у пациентов со стабильной стенокардией, где была показана способность никорандила, назначаемого двукратно, уменьшать число клинически значимых исходов, снижая на 17% риск смерти от ИБС, развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и внеплановой госпитализации в связи с нестабильной стенокардией ( $p=0,014$ ). В исследовании JCAD (Japanese Coronary Artery Disease Study) было показано, что добавление никорандила к проводимой терапии у пациентов с ИБС также достоверно снижает частоту смерти от любых причин (на 35%,  $p=0,0008$ ). В группе никорандила отмечено также достоверное снижение частоты достижения вторичных конечных точек, включая коронарную смерть (на 56%), фатальный ИМ (на 56%), цереброваскулярную или сосудистую смерть (на 71%), развитие застойной сердечной недостаточности на 33%. Кроме того, в исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study) показано, что добавление никорандила к стандартной терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и неотложным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) после выписки из стационара достоверно снижает риск смерти от любых причин на 50,5 % ( $p=0,039$ ) и одинаково эффективно при любом результате ЧКВ на протяжении пятилетнего периода наблюдения. Среди принимавших никорандил пациентов максимальное снижение риска смерти регистрировалось у лиц моложе 75 лет, у мужчин и больных с артериальной гипертензией.

Данная клиническая апробация будет проводиться в соответствии с протоколом клинической апробации, GCP (Good Clinical Practice) и нормативными требованиями. Если пациентом будут предоставлены персональные данные, то до начала участия в исследовании он должен дать письменное согласие на обработку таких данных, факт согласия пациента должен быть отражен в карте пациента.

### III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Основной целью клинической апробации является оценка результатов по влиянию дополнительной терапии никорандилом на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую антиангинальную терапию.

Задачи:

1. Оценить влияние дополнительной терапии никорандилом, назначенного в дозе по 10-20 мг x 2 раза/сутки в дополнение к стандартной антиангинальной терапии, на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения.
2. Оценить профиль безопасности и переносимости никорандила, назначенного в составе стандартной базовой антиангинальной терапии в дозе 10-20 мг 2 раза/сутки.
3. Оценить приверженность к лечению никорандилом и факторов, на нее влияющих, у пациентов со стабильной стенокардией напряжения с помощью стандартизированного опроса.
4. Сравнить изменение частоты приступов стенокардии напряжения в неделю между группами пациентов, принимавшими никорандил, и пациентами, которые никорандил не принимали, за 12-ти недельный период.
5. Оценить изменение кратности приема нитратов короткого действия в неделю между группами пациентов, принимавшими никорандил, и пациентами, которые никорандил не принимали, за 12-ти недельный период.
6. Оценить изменение качества жизни пациентов со стабильной стенокардией по результатам заполнения Сиэтлского опросника для больных с ИБС – SAQ (Seattle Angina Questionnaire) за 12-ти недельный период.

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

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

С начала 90-х годов никорандил успешно используется для лечения стабильной стенокардии во многих странах Юго-Восточной Азии и Европы: под разными торговыми названиями его применяют в Японии, Франции, Великобритании, Германии, Италии и ряде других зарубежных стран. В настоящее время накопился достаточный опыт безопасного применения никорандила у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Расширяются показания к назначению данного препарата: на основании данных достаточно крупных рандомизированных клинических исследований никорандил можно применять и во время острого инфаркта миокарда, перед проведением чрескожных коронарных вмешательств (ангиопластика и стентирование коронарных артерий), у пациентов с хронической сердечной недостаточностью.

12. Описание дизайна клинической апробации:

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

Оценка эффективности включает анализ всех сердечно-сосудистых событий за период наблюдения (сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, всех госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС, выполнения внеплановых процедур по реваскуляризации миокарда – ЧКВ, АКШ, развития ХСН), а также эффект лечения, определяемый как уменьшение приступов стенокардии и снижение потребности в нитратах короткого действия (НКД) в группе пациентов, принимавших никорандил, в сравнении с пациентами, никорандил не принимавших.

Безопасность терапии будет оцениваться по клиническим данным (регистрация всех нежелательных явлений за период наблюдения).

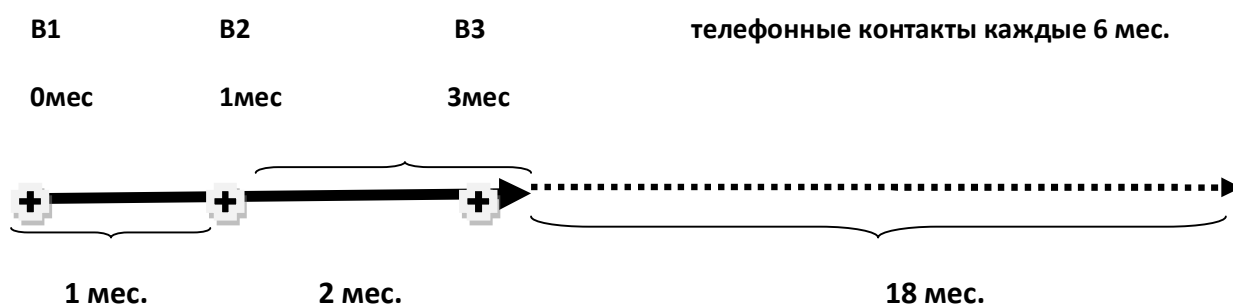
Оценка приверженности терапии будет проведена с помощью разработанных в ФБГУ «ГНИЦПМ» Минздрава России опросников по приверженности.

Оценка качества жизни будет проведена по результатам заполнения пациентами Сиэтлского опросника для больных с ИБС – SAQ (Seattle Angina Questionnaire) перед и через 3 мес. после начала программы.

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

Дизайн клинической апробации: наблюдательный, контролируемый многоцентровый проект, выполняемый на базе регистра пациентов ИБС и стабильной стенокардией напряжения. Общее количество больных составит не менее 500 человек. Для проведения программы будет сформирована когорта пациентов с доказанной ИБС со стабильной стенокардией напряжения, имеющих в соответствии с современными клиническими рекомендациями показания к назначению антиангинальной терапии (в т.ч. никорандила). Количество больных включенных в исследование в каждом лечебном учреждении ограничено общим количеством больных в программе (конкурентный набор).

Схема наблюдения



**Срок наблюдения 3 мес. (12 недель) + 18 мес.**

- Визит 1 (B1) – визит включения пациента в программу, оценка стандартной базовой антиангинальной терапии, рекомендации по назначению никорандила в дозе 10 мг x 2 раза в сутки (утром и вечером) (0 мес. наблюдения);
- Визит 2 (B2) – визит пациента в лечебное учреждение через 1 мес., рассмотрение возможности титрации дозы никорандила до 20 мг x 2 раза /сут (утром и вечером) (1 мес. наблюдения);
- Визит 3 (B3) – визит пациента в лечебное учреждение через 2 мес. после визита B2 (3 мес. наблюдения);
- Тел.контакт 1 (T1)– телефонный контакт через 6 мес. после визита B3 (9 мес. наблюдения);
- Тел.контакт 2 (T2)– телефонный контакт через 6 мес. после телефонного контакта T1 (15 мес. наблюдения);
- Тел.контакт 3 (T3) / B4 – телефонный контакт или завершающий визит в лечебное учреждение через 6 мес. после T2 (21 мес. наблюдения).

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению;

Описание визитов/телефонных контактов

Визит B1 (отборочный визит) – 0 мес. наблюдения

- Подробное информирование пациента об условиях участия в наблюдательной Программе, уточнение контактной информации (контакты родственников обязательны);
- Сбор анамнеза, включая подробный анамнез ИБС и стенокардии: давность и критерии подтверждения диагноза ИБС, уточнение количества приступов стенокардии в неделю и количества принимаемых нитратов короткого действия (НКД), сбор информации о факторах риска.

- Сбор информации о базовой антиангинальной терапии, принимаемой пациентом на момент визита, а также информации обо всей сопутствующей терапии;
  - Клиническое обследование пациента: проведение врачебного осмотра, измерение роста, веса, окружности талии измерение ЧСС и АД в покое через 5 минут после нахождения пациента в положении сидя (для каждого пациента АД измеряется на одной и той же руке в течение всей программы);
  - Оценка функционального класса стенокардии;
  - Оценка соответствия пациента критериям отбора/исключения на данном этапе;
  - Опрос пациента о нежелательных явлениях (НЯ) и их документирование;
  - Пациентам в дополнение к базовой антиангинальной терапии назначается никорандил в дозе 10 мг перорально 2 раза в сутки ежедневно (одна таблетка утром и одна таблетка вечером во время еды);
  - Всем пациентам будет выдан дневник для регистрации приступов стенокардии и приема НКД, а также инструкции по его заполнению. В дневнике пациент должен регистрировать любой симптом стенокардии и/или прием НКД в течение 12 нед. наблюдения);
  - Заполнение всеми пациентами оригинальной анкеты по оценке приверженности к терапии, (обязательным требованием к заполнению анкеты является ее самостоятельное/собственноручное заполнение пациентом);
  - Заполнение всеми пациентами Сиэтлского опросника для больных с ИБС – SAQ (обязательным требованием к заполнению анкеты является ее самостоятельное/собственноручное заполнение пациентом);
  - Назначение даты следующего визита ~ через 1 месяц.
- Визит В2– 1 мес. наблюдения (проводится через 1 мес. после визита В1)
- Опрос пациента о соблюдении рекомендаций и назначений врача (если пациент никорандил не принимает– уточнить причины);
  - Уточнение информации о базовой антиангинальной терапии и сопутствующей терапии за прошедший срок;
  - Опрос пациента о нежелательных явлениях (НЯ) и их документирование;
  - Клиническое обследование пациента: проведение врачебного осмотра, измерение ЧСС и АД в покое через 5 минут после нахождения пациента в положении сидя (для каждого пациента АД измеряется на одной и той же руке в течение всей программы);
  - Проверка дневника пациента для подсчета количества приступов стенокардии и частоты приема НКД за период В1-В2 и возврат дневника пациенту;
  - Пациентам, рандомизированным в группу активного лечения никоранадилом, при его хорошей переносимости и недостаточной клинической эффективности рекомендуется увеличение дозы никорандила до 20 мг 2 раза в сутки ежедневно;
  - Назначение даты следующего визита ~ через 2 месяца.
- Визит В3– 3 мес. наблюдения (проводится через 2 мес. после визита В2)
- Опрос пациента о соблюдении рекомендаций и назначений врача (если пациент никорандил не принимает– уточнить причины);
  - Уточнение информации о базовой антиангинальной терапии и сопутствующей терапии за прошедший срок;
  - Опрос пациента о нежелательных явлениях (НЯ) и их документирование;
  - Клиническое обследование пациента: проведение врачебного осмотра, измерение ЧСС и АД в покое через 5 минут после нахождения пациента, в положении сидя (для каждого пациента АД измеряется на одной и той же руке в течение всей программы);
  - Проверка дневника пациента для подсчета приступов стенокардии в неделю и частоты приема НКД за период В2-В3 (дневник остается в обязательном порядке у врача, как базовая информация);
  - Заполнение пациентом Сиэтлского опросника для больных с ИБС – SAQ;
  - Рекомендации по продолжению приема никорандила в подобранной дозе.



## Процедуры визитов

Визит	B1	B2	B3	Тел. контакт
Интервалы между визитами/тел.контактами	0	+1 мес.	+2 мес.	6 мес.
Сроки визитов (мес.)	0	1 мес.	3 мес.	9, 15 и 21 мес.
Физикальный осмотр	+	+	+	
Измерение роста, веса, окружности талии	+			
Измерение АД и ЧСС	+	+	+	
ЭКГ	+	+	+	
Рекомендации о приеме никорандила	+	+	+	
Информация о приеме никорандила		+	+	
Заполнение анкеты по приверженности	+			
Заполнение вопросника SAQ	+		+	
Нежелательные явления (НЯ)	+	+	+	

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

- Период включения пациентов не более 6 месяцев от момента начала программы. Длительность участия в программе для каждого пациента составит не более 21 месяца. I-й этап: продолжительность не менее 12-ти нед (3 мес.), включает проведение 3-х визитов в лечебные учреждения в течение первых трех месяцев от начала проекта, завершение - декабрь 2015.
- II-й этап: продолжительность не менее 18 месяцев, включает три телефонных контакта с интервалом каждые полгода после визита B3.

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

### Сопутствующие заболевания

Сопутствующие заболевания, имеющиеся у пациента на момент включения, должны быть занесены в индивидуальную карту пациента (ИКП) в соответствующую графу. Все заболевания, возникшие у пациента после включения в Программу наблюдения, будут рассматриваться как нежелательные явления (НЯ) и должны быть занесены в карту пациента.

### Сопутствующая терапия

Во время участия в Программе пациент должен принимать все назначенные лечащим врачом препараты (базовая антиангинальная терапия) и сопутствующую терапию. Все препараты, получаемые больным на момент включения в Программу, должны быть

занесены в карту (ИКП). Любые изменения как в базовой терапии, так и в сопутствующей терапии должны быть соответствующим образом отражены в карте пациента.

#### Клинические методы

Клинический осмотр выполняется на визитах В1, В2, и, если возможно, на визите В3 в конце Программы, включает в себя физикальный осмотр, измерение веса (кг) (взвешивание больных производится без верхней одежды и обуви), измерение роста (см), измерение окружности талии (см) (ОТ). Измерение АД и ЧСС выполняются в покое в положении пациента сидя после 5 минут отдыха.

Проверка дневника пациента для подсчета приступов стенокардии в неделю и частоты приема НКД (дневник пациента остается в обязательном порядке у врача, как базовая информация).

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

#### 13. Критерии включения пациентов

##### Критерии включения

- все мужчины и женщины с **подтвержденным диагнозом ИБС** в возрасте от 18 лет и старше (женщины, не обладающие детородным потенциалом и/или получающие эффективные контрацептивные препараты, стерилизованные, гистерэктомизированные или находящиеся в менопаузе более 2 лет), пришедшие на прием в поликлинику, которым не противопоказан прием никорандила;
  - Стабильная стенокардия напряжения II-III ф.кл. Стабильная стенокардия определяется как наличие типичной загрудинной боли, возникающей при нагрузке, при отсутствии стенокардии в покое или нарастания ее частоты и тяжести в течение одного месяца, предшествующего отбору в Программу. Клиническая стабильность оценивается при непосредственном опросе пациента. Тяжесть стенокардии определяется по классификации Канадского Кардиологического Общества.
- Критерии подтвержденного диагноза ИБС, стабильной стенокардии:
    - Наличие документированного в амбулаторной карте пациента перенесенного инфаркта миокарда давностью не менее 3 мес.;
    - Чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с постановкой стента или без в анамнез
    - Аорто-коронарное шунтирование (АКШ) в анамнезе;
    - Коронарная ангиография, выявившая значительный стеноз (стеноз более 50% в проксимальном отделе хотя бы одной крупной коронарной артерии);
    - ЭКГ-признаки (патологические зубцы Q) с соответствующими им нарушениями кинетики стенок при ЭХОКГ при отсутствии документально подтвержденных ОИМ, АКШ, КАГ или ЧКВ;
    - Положительные результаты сцинтиграфии, демонстрирующие индуцированную нагрузкой обратимую ишемию (развитие транзиторного перфузионного дефекта);
    - Положительные результаты стресс-эхокардиографии, демонстрирующие нарушение движения стенок миокарда при отсутствии нормального повышения фракции выброса левого желудочка при нагрузке;
    - Положительные результаты пробы с физической нагрузкой: развитие типичного для пациента приступа стенокардии, сопровождавшегося обратимой депрессией сегмента ST > 1.0 mm ишемического типа в двух или трех отведениях ЭКГ при низком или среднем уровне физической нагрузки (давность выполнения пробы не более 1 года).

#### 14. Критерии невключения пациентов

(в соответствии с инструкцией к препарату никорандил)

- Известная повышенная чувствительность к препарату;
- Острый инфаркт миокарда (менее 3 мес. до начала программы);
- Выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд. в мин.);
- Хроническая сердечная недостаточность III или IV ф.кл. по классификации NYHA;
- Атрио-вентрикулярная блокада II-III ст.;
- Левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения;
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД в покое менее 100 мм рт.ст.);
- Выраженная анемия;
- Рефрактерная гиперкалиемия;
- Одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (сильденафил, варденафил, тадалафил);
- Вероятность несоблюдения расписания визитов по любой причине.

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

Участие в апробации метода может быть прекращено по следующим причинам:

- отказ пациента от дальнейшего наблюдения в данной программе.

Развитие случаев сердечно-сосудистых событий (за исключением сердечно-сосудистой смерти) или прекращение приема никорандила по любым причинам не являются причинами исключения пациента из исследования. Оценка статуса пациента и наблюдение за пациентом будет продолжено вплоть до окончания самого исследования.

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

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи

Медицинская помощь в рамках клинической апробации (в амбулаторных условиях или в условиях дневного стационара)

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Медицинские осмотры (предварительные, периодические) в рамках клинической апробации

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

Действующее вещество: никорандил

Форма выпуска: таблетки, содержащие 10 мг и 20 мг

Разовая доза: 10 или 20 мг

Кратность приема: 2 раза /сут (утром и вечером)

наименования специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания - не используется

перечень используемых биологических материалов – не используются

наименования медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека – не используются

иное – нет.

## VII. Оценка эффективности

### 19. Перечень показателей эффективности

Будут учтены все случаи сердечно-сосудистых событий (сердечно-сосудистой смерти, нефатальных инфарктов миокарда, инсультов, всех госпитализаций в связи с ухудшением течения ИБС, выполнения внеплановых процедур по реваскуляризации миокарда – ЧКВ, АКШ, развития ХСН), а также будет оценен эффект лечения, определяемый как уменьшение приступов стенокардии и снижение потребности в нитратах короткого действия на основании результатов заполнения пациентами дневника самоконтроля, изменение качества жизни на основании заполнения Сизтлского опросника.

### 20. Перечень критериев дополнительной ценности - отсутствуют

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

Эффект лечения, определяемый как уменьшение приступов стенокардии и снижение потребности в нитратах короткого действия на основании результатов заполнения пациентами дневника самоконтроля, будет проведен за период в 12 недель (3 месяца) в сравнении с исходными показателями в группе пациентов, принимавших никорандил, в сравнении с пациентами, никорандил не принимавших.

Эффект лечения, определяемый как изменение качества жизни, будет проведен за период в 12 недель (3 месяца) в сравнении с исходными показателями в группе пациентов, принимавших никорандил, в сравнении с пациентами, никорандил не принимавших.

Эффект лечения как влияние никорандила отечественного производства на течение ишемической болезни сердца у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, получающих стандартную базовую антиангинальную терапию будет оценен в конце 21 мес. наблюдения после учета всех случаев сердечно-сосудистых событий.

## VIII. Статистика

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

Основной статистический анализ будет базироваться на демонстрации терапевтического преимущества никорандила (начальная доза 10 мг 2 x раза/сут. в течение четырех недель, затем целевая доза 20 мг 2 раза/сут в течение последующего периода наблюдения) в сравнении базовой терапией стабильной стенокардией напряжения. В зависимости от того, принимал или не принимал больной никорандил, будут сформированы 2 подгруппы пациентов. Далее будет оценена сопоставимость подгрупп пациентов по основным клиническим характеристикам, затем проведен анализ влияния дополнительного назначения никорандила на течение ИБС у пациентов со стабильной стенокардией

Оценку данных планируется проводить с помощью пакета R для Windows – статистического программного обеспечения для анализа данных с расширением MatchIt. Будут использованы стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок, ранговых статистик и т.д.), исполнение всех запланированных статистических анализов в соответствии с основными особенностями, указанными в протоколе и поправках: дисперсионный анализ, а также известные критерии значимости ( $\chi^2$ , t-критерий Стьюдента и т.д.). Значимыми будут считаться различия при  $p < 0,05$ . Для количественных данных будет определена медиана и межквартильный интервал (Me (МКИ)), для качественных – количество пациентов и доля от общего числа в группе. При проведении анализа Propensity Score Matching будет

использован метод сопоставления наблюдений с наиболее близкими значениями propensity score с соблюдением соотношения между группами 1:1.

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

Общее количество больных по окончании проекта предположительно составит не менее 500 человек. Для проведения программы будет сформирована когорта пациентов с доказанной ИБС со стабильной стенокардией напряжения, имеющих в соответствии с современными клиническими рекомендациями показания к назначению антиангинальной терапии (в т.ч. нитроглицерина). Количество больных включенных в исследование в каждом лечебном учреждении будет ограничено общим количеством больных в программе (конкурентный набор).

При учете отсутствующих пациентов, не подлежащих анализу клинической апробации и сомнительных данных, для окончательного анализа будет использован подход Intention to treat (ITT).

В целом не предполагаются отклонения от первоначального статистического плана, тем не менее, все отклонения от первоначального статистического плана будут описаны и обоснованы в финальном отчете по апробации метода.

### **IX. Объем финансовых затрат**

#### **24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат**

Расчет норматива финансовых затрат производится на основании проектов медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации. Также нормативы учитывают фактические расходы, необходимые для оказания медицинской помощи на этапах лечения, а так же для оценки отдаленных результатов в стационарных или амбулаторных условиях.

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

К прямым расходам относятся затраты, непосредственно связанные с проведением клинической апробации:

- оплата труда основного персонала;
- начисления на оплату труда основного персонала;
- затраты на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества (в т.ч. затраты на арендные платежи), потребляемых в процессе проведения клинической апробации (медикаменты, перевязочные средства, продукты питания, медицинские расходные материалы и др.);

К косвенным расходам относятся те виды затрат, которые необходимы для обеспечения деятельности учреждения, но не потребляемые непосредственно в процессе клинической апробации:

- оплата труда общеучрежденческого персонала;
- начисления на оплату труда общеучрежденческого персонала;
- затраты на коммунальные услуги;
- затраты на содержание объектов недвижимого имущества;
- затраты на содержание объектов особо ценного движимого имущества;
- затраты на приобретение услуг связи;

- хозяйственные затраты (затраты на материалы и предметы для текущих хозяйственных целей, на канцелярские товары, инвентарь и оплату услуг, включая затраты на текущий ремонт и т.д.);
- затраты на командировки и служебные разъезды;
- затраты на прочие общехозяйственные нужды.

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

Состав затрат на 1 ого пациента	Стоимость 1 ой услуги,	Затраты на услуги, (руб)	Количество услуг, (шт)
ЭКГ	700	2 100	3
Консультация врача-кардиолога первичная/повторная – к.м.н.	750	4 500	6
Телефонный контакт, заполнение и обработка анкет\опросника	1 239	3 687	3
<b>ИТОГО:</b>			<b>6 600</b>

Препарат		цена уп (руб.)	Цена 1 табл	ИТОГО таблеток в сутки	Кол-во табл на курс лечения	Кол-во уп.	Итого (руб)
Никорандил	2 раза/ сутки	453,1	7,6	2,0	54 600	910	412 321
<b>ИТОГО</b>							<b>412 321</b>

Расчет стоимости 1 пациента по протоколу клинической апробации метода

Амбулаторное наблюдение включает в себя: консультации специалистов 6 шт, телефонные контакты с пациентами, ЭКГ исследования, а также требуется закупка лекарственного препарата на сумму 412 321 руб.

Наименование расходов	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи	2 227
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по протоколу клинической апробации	5 760

3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	1 500
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	800
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	500
Итого:	10 287

По предварительному расчету нормативов финансовых затрат на основании разработанных медико-экономических стандартов оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации составляет: 5 143 500 руб. Планируемое количество случаев апробации – 500, в том числе, 2015 г. – 150, 2016 г. – 350.

Прямые расходы:

- затраты на приобретение материальных запасов и особо ценного движимого имущества (в т.ч. затраты на арендные платежи), потребляемых в процессе проведения клинической апробации (медикаменты, перевязочные средства, продукты питания, медицинские расходные материалы и др.) составляют – 2 880 000 руб.

Директор ФГБУ «ГНИЦПМ»  
Минздрава России

Бойцов С.А.

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2015 г.