

**«УТВЕРЖДАЮ»**

**Главный врач**

**ФГБУ «Поликлиника № 1»**

**УД Президента РФ**



**Е.В. Ржевская**

2019 года

**Отчёт**

**по результатам исследования по теме**

**«Эффективность и безопасность применения  
электростимулятора чрескожного для коррекции  
системного артериального давления  
«АВР-051»**

**Координатор исследования  
заместитель главного врача по  
медицинской части**

**Е.В. Минина**

## Список исполнителей

От ФГБУ «Поликлиника № 1» УДП РФ

Заведующая кардиологическим отделением

к.м.н. врач-кардиолог  Е.В. Дорофеева

«19» июля 2019 года

## Реферат

Отчёт 40 с., 1 ч., 7 табл., 9 рис., 8 источников

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ, ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИЯ ЧРЕСКОЖНАЯ, ГИПОТЕНЗИВНАЯ ТЕРАПИЯ, КОРРЕКЦИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ

Объектом исследования являются метод нелекарственной коррекции повышенного артериального давления у пациентов с большим стажем артериальной гипертензии с помощью сеансов чрескожной электростимуляции на фоне проводимого антигипертензивного лечения.

Целью работы является исследование безопасности и эффективности применения аппарата «АВР-051» для коррекции артериальной гипертензии у пациентов с гипертонической болезнью 1 и 2 степени в сочетании с многокомпонентной медикаментозной терапией.

В ходе выполнения исследований по теме:

- проведены работы в соответствии с согласованным и утверждённым Протоколом и методикой клинического исследования;
- проведен анализ влияния сеансов аппаратной чрескожной электростимуляции в течение 14-дневного курса на динамику снижения артериального давления в сравнении с применением прибора, оказывающим плацебо - эффект.

В результате проведенных исследований выявлено, что применение электростимулятора чрескожного «АВР-051» соответствует критериям проведения рациональной гипотензивной терапии, её эффективности, безопасности и улучшению качества жизни больных артериальной гипертонией. Применение АВР-051 не вызывало ухудшения самочувствия, резкого повышения или снижения артериального давления. Лечение в комбинации с АВР-051 является безопасным, независимо от комбинации препаратов и текущего артериального давления.

## Нормативные ссылки

В настоящем отчёте о работе использованы ссылки на следующие методические материалы и стандарты:

ГОСТ 7.32-2001 Система стандартов по информатизации, библиотечному и издательскому делу. Отчёт о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 8.207–76 Государственная система обеспечения единства измерений. Прямые измерения с многократными наблюдениями. Методы обработки результатов наблюдений. Основные положения.

Методические рекомендации «Применение электростимулятора чрескожного «АВР-051» для коррекции системного артериального давления в клинической практике. – Екатеринбург, УрГМУ: издательско-полиграфический центр «Лазурь», 2018. – 28с.

## Оглавление

Список исполнителей .....	2
Реферат .....	3
Нормативные ссылки .....	4
Оглавление.....	5
Список сокращений .....	6
1. Протокол клинического исследования.....	7
1.1. Анализ клинических данных документов и материалов, представленных заявителем.....	9
1.2. Методические материалы .....	12
1.3 Алгоритм апробации.....	12
1.4 Документация клинической апробации. ....	16
1.5 Отбор и исключение пациентов .....	16
2. Методика и объекты исследований.....	18
3. Статистическая обработка данных .....	24
4. Обсуждение результатов.....	25
5. Заключение по результатам клинического исследования .....	36
Выводы: .....	39
Список литературы.....	41

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД - артериальное давление

БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина

ВИК – вегетативный индекс Кердо

ВНС – вегетативная нервная система

ВПК – вегетативный показатель кровообращения

ГБ – гипертоническая болезнь

ДАД – диастолическое артериальное давление

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИБС – ишемическая болезнь сердца

КИАД – клиническое измерение артериального давления

НТГ – нарушение толерантности к глюкозе

САД – систолическое артериальное давление

СД 2 типа – сахарный диабет 2-го типа

СКАД – самоконтроль артериального давления

ЧСС – частота сердечных сокращений

## 1. Протокол клинического исследования

**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: Общество с ограниченной ответственностью «Инферум», ИНН 6612040385, ООО «Инферум», 620026, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, улица Белинского, 86-487.

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

Медицинская организация, осуществляющая проведение медицинской апробации медицинского изделия:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Поликлиника № 1» Управления делами Президента Российской Федерации, Россия, 119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, д. 26/28.

Лицензия на осуществление медицинской деятельности: ФС-99-01-009578 от 17 октября 2018 года, выдана Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

Исследование проводилось в амбулаторных условиях на базе кардиологического отделения ФГБУ «Поликлиника № 1».

Исполнитель исследования: заведующая кардиологическим отделением к.м.н. врач-кардиолог Е.В. Дорощева.

Организация - заявитель: общество с ограниченной ответственностью «Инферум», ИНН 6612040385, ООО «Инферум», 620026, Россия, Свердловская область, г. Екатеринбург, улица Белинского, 86-487.

Данное клиническое исследование проводится с соблюдением согласованного и утвержденного протокола клинической апробации.

Сроки проведения апробации: с 30 июля 2018 года по 06 мая 2019 года.

**Цели и задачи медицинской апробации:**

**Цель.** Исследовать безопасность и эффективность применения аппарата «АВР-051» для коррекции артериальной гипертензии у пациентов с гипертонической болезнью 1 и 2 степени в сочетании с медикаментозной терапией.

**Задача.** Изучить эффективность применения аппарата «АВР-051» в сравнении с прибором-плацебо в сочетании с медикаментозной терапией у больных АГ, не достигающих целевого АД, по результатам показателей ЧСС и АД, полученных путем клинического измерения АД (КИАД) и при самоконтроле АД (СКАД).

Для проведения медицинской апробации медицинского изделия «Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «АВР-051» по ТУ-9444-005-12342964-2015» представлены следующие документы:

1. Приказ № 22-18/НИР от 11.07.18 года о проведении медицинской апробации.
2. Регистрационное удостоверение на медицинское изделие от 31 марта 2016 года, № РЗН 2016/3776.
3. Сертификат соответствия.
4. Инструкция по применению INFE 05.01-03.70-01ИП.
5. Протокол клинической медицинской апробации эффективности и безопасности применения электростимулятора чрескожного для коррекции артериального давления «АВР-051» по ТУ-9444-005-12342964-2015» от 29 мая 2018 года.



## **1.1. Анализ клинических данных документов и материалов, представленных заявителем**

Электростимулятор «АВР-051» предназначен для безмедикаментозной терапии заболеваний, связанных с коррекцией артериального давления в качестве дополнения к комплексному медикаментозному лечению, предназначен для терапевтического неинвазивного (без нарушения кожных покровов) курсового воздействия на зоны запястья левой руки методом чрескожной электронейростимуляции.

### **Классификация.**

Электростимулятор «АВР-051» имеет класс 2а потенциального риска применения медицинского изделия в соответствии с ГОСТ 31508 и Приказом Минздрава РФ от 06.06.2012 № 4н, а также в соответствии с правилом 9 приложения IX директивы 1993/42/СЕЕ as amended 2007/47/СЕ.

Вид медицинского изделия в соответствии с номенклатурой классификацией медицинских изделий: 181480 (согласно Приказа МЗ РФ от 06.06.2012 № 4н «Об утверждении номенклатурной классификации медицинских изделий»).

Код Общероссийского классификатора продукции для медицинского изделия: 944410.

### **Маркировка изделия.**

Маркировка изделия содержит следующие символы и обозначения.



### **Применение медицинского изделия.**

Электростимулятор «АВР-051» предназначен для применения в лечебно-профилактических учреждениях, а также для самостоятельного

использования пациентами в домашних условиях для терапевтического воздействия.

Изделие нестерильно.

### **Группы пациентов согласно инструкции по применению на медицинское изделие**

Электростимулятор «АВР-051» предназначен для терапевтического неинвазивного курсового воздействия с целью коррекции артериального давления и нормализации общего состояния организма.

Аппарат показан лицам старше 14 лет с лабильной формой артериальной гипертензии и пациентам со стойким повышением артериального давления в качестве дополнительного воздействия на фоне принимаемых медикаментозных препаратов.

Для пациентов с гипотонией.

### **Показания к использованию аппарата:**

- стабильно высокое артериальное давление у пациентов с гипертонической болезнью – в качестве дополнения к комплексному медикаментозному лечению;
- эпизодическое повышение артериального давления при стрессовых ситуациях, изменении погодных условий и т.д. у лиц с лабильной формой артериальной гипертензии;
- низкое артериальное давление у пациентов с гипотонической болезнью в качестве дополнения к комплексному медикаментозному лечению.

### **Противопоказания к использованию аппарата:**

- наличие имплантированного кардиостимулятора;
- мерцательная аритмия;
- индивидуальная непереносимость электрического тока;
- нарушение кожных покровов в области запястья левой руки;
- новообразования любой этиологии и локализации;

- острые лихорадочные состояние неясной этиологии;
- состояния острого психического, алкогольного или наркотического возбуждения.

#### **Возможные побочные действия.**

Возможные побочные действия при использовании медицинского изделия не выявлены.

#### **Техника применения.**

Электростимулятор «АВР-051» применяется для прямого кратковременного контакта с кожей пациента на запястье левой руки.

#### **Принцип работы аппарата**

Чрескожная электростимуляция – это метод физиотерапевтического лечения, в основе которого лежит воздействие короткими низкочастотными импульсами тока на зоны запястья человеческого организма, а именно:

- воздействие на зону запястья, расположенную на внутренней стороне левой руки, применяется для понижения артериального давления. Рабочие частоты программы: 9,2 Гц и 77 Гц. Общее время воздействия программы – 5 минут.

- воздействие на зону запястья, расположенную на внешней стороне левой руки, применяется для повышения артериального давления. Рабочие частоты программы: 77 Гц и 140 Гц с амплитудной модуляцией с частотой 4 Гц. Общее время воздействия программы – 6 минут.

Воздействие происходит через электроды, встроенные в корпус аппарата, при соприкосновении с кожей пациента.

Аппарат обеспечивает терапевтическое воздействие для коррекции при следующих значениях артериального давления:

- для пациентов с высоким АД в диапазоне систолического АД более 130 мм рт. ст. и диастолического более 80 мм рт.ст.;
- для пациентов с гипотонией и давлением систолического менее 106 мм рт. ст. и диастолического менее 70 мм рт.ст.

Безопасность медицинского изделия подтверждена наличием на изделие регистрационного удостоверения от 31 марта 2016 года № РЗН 2016/3776, выданного Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения по результатам экспертиз, проведенных в процессе регистрации медицинского изделия.

## **1.2 Методические материалы**

1.2.1. Каждый исследователь обеспечивался методическими рекомендациями для врачей «Применение электростимулятора чрескожного «АВР-051» для коррекции системного артериального давления в клинической практике. – Екатеринбург, УрГМУ: издательско-полиграфический центр «Лазурь», 2018. – 28с.

1.2.2. Каждый пациент консультировался врачом-исследователем о безопасном способе применения аппарата «АВР-051» и обеспечивался комплектом, в который входит электростимулятор для коррекции АД «АВР-051» с элементами питания, инструкция по применению, информационно-методическое пособие, дневник пациента.

## **1.3 Алгоритм апробации.**

### **Прескрининг**

Пациенты могли входить в исследование по мере отбора. Общая продолжительность наблюдения за артериальным давлением по дневнику пациента – 28 дней.

- Проводился отбор пациентов для участия в исследовании по амбулаторным картам.
- Составлялись списки серийных номеров, действующих и плацебо-приборов, печатывался конверт со списком.

### **Визит № 1 (1-й день) Скрининг**

- Получение письменного информированного добровольного согласия от пациентов на участие в апробации и обработку персональных данных.
- Присвоение каждому пациенту личного номера участника апробации и внесение в список пациентов.
- Осмотр кардиолога, клиническое измерение АД (КИАД), ЧСС
- Выдача дневника АД №1.
- Инструктаж пациентов по ведению дневника, вручение памяток участника апробации (Приложение 1).
- Назначение повторного осмотра через неделю (8-ой день).

Между 1-м и 2-м визитом пациент ведёт дневник наблюдений за артериальным давлением, измеряя и занося данные трижды в день – утром, в обед и вечером (продолжительность – 7 дней) – 1-й наблюдательный период или период «до лечения».

### **Визит № 2 (8-ой день +3) Рандомизация**

- Осмотр кардиолога, клиническое измерение АД (КИАД), ЧСС.
- Пациент сдает дневник АД №1.
- Оценка результатов КИАД, СКАД.
- При отсутствии достижения целевого АД (<140/90) по результатам хотя бы одного из исследований - осуществляется включение пациента в апробацию аппарата «АВР-051».
- Выдача аппарата «АВР-051», внесение серийного номера аппарата «АВР-051» в список пациентов (пациент предоставляет паспортные данные и расписывается за аппарат).
- Обучение и 1-й сеанс лечения.
- Выдача инструкции.

- Выдача дневника АД №2.
- Назначается 3-й визит через 14 дней.

Между 2-м и 3-м визитом пациент применяет рабочий аппарат «ABP-051» и «ABP-051»-плацебо по единой схеме – дважды в день, утром и вечером, ведёт дневник наблюдений за артериальным давлением №2, измеряя и заносит данные 5 раз в день – дважды утром, 1 раз в обед и дважды вечером (продолжительность – 14 дней) – период лечения.

### **Схема применения ABP-051**

1. Утреннее применение ABP-051: утром после подъёма с кровати и утреннего туалета пациент измеряет в покое артериальное давление, заносит полученные цифры в дневник, затем устанавливает на левое запястье в соответствии с инструкцией аппарат «ABP-051» и включает режим коррекции повышенного давления. Через 20 мин измеряет АД. Заносит полученные цифры в дневник.
2. В середине дня пациент измеряет артериальное давление в покое без применения ABP-051 и заносит цифры в дневник.
3. Вечером незадолго до сна пациент измеряет артериальное давление в покое, заносит полученные цифры в дневник и вновь применяет ABP-051 в режиме коррекции повышенного артериального давления. Через 20 мин измеряет АД. Заносит полученные цифры в дневник.

### **Визит № 3 (22-ой день +3)**

- Осмотр кардиолога, клиническое измерение АД (КИАД), ЧСС.
- Сообщения о нежелательных эффектах.
- Пациент сдает дневник АД №2.
- Пациент сдает аппарат ABP-051.

- Выдача дневника АД №3.
- Назначается 4-ый визит через 7 дней (29 день).

Между 3-м и 4-м визитом пациент ведёт дневник наблюдений за артериальным давлением, измеряя и занося данные трижды в день – утром, в обед и вечером (продолжительность – 7 дней) – 2-й наблюдательный период или период «после лечения».

#### **Визит № 4 (29-й день +3)**

- Осмотр кардиолога, клиническое измерение АД (КИАД), ЧСС.
- Сообщения о нежелательных эффектах.
- Пациент сдает дневник АД №3.
- Оценка результатов КИАД, СКАД.
- При необходимости – коррекция медикаментозной терапии.

#### **Заключительный этап исследования**

1. Сбор дневников пациентов и их оценка.
2. Исключение неверно заполненных, неполных дневников.
3. Обезличивание дневников (удаление персональных данных).
4. Раскрытие информации о плацебо- приборах.
5. Обобщение и статистическая оценка полученных данных.
6. Подготовка отчёта об апробации.

## **1.4 Документация клинической апробации.**

1.4.1. Протокол апробации «Эффективность и безопасность применения электростимулятора чрескожного для коррекции системного АД «АВР-051».

1.4.2. Добровольное информированное согласие пациента на проведение исследования и обработку персональных данных.

1.4.3. Дневник пациента 1, 2, 3 (Приложение № 1).

1.4.4. Лист учета неблагоприятных реакций.

1.4.5. Карта информирования о неблагоприятном событии, вызванном изделием медицинского назначения (инцидент/риск инцидента).

1.4.6. Список серийных номеров действующих и плацебо-приборов.

1.4.7. Список пациентов.

## **1.5 Отбор и исключение пациентов**

### **1.5.1. Критерии включения пациентов**

Каждый пациент должен дать добровольное информированное согласие пациента на проведение исследования и обработку персональных данных в письменной форме.

Каждый пациент должен дать письменное согласие аккуратно заполнять дневник пациента и строго соблюдать врачебные рекомендации и назначенное медикаментозное лечение.

Каждый пациент должен иметь собственный тонометр для проведения регулярных измерений артериального давления.

После окончания апробации численность каждой группы должна быть достаточной для достоверной статистической обработки и составлять не менее 35 человек в каждой группе.

В исследование включаются пациенты, у которых АД превышает целевые значения, несмотря на прием антигипертензивных препаратов в оптимальных дозах.



### **1.5.2. Критерии невключения пациентов**

- 1) Пациенту менее 18 лет.
- 2) Наличие противопоказаний, указанных в инструкции по применению аппарата «АВР-051».

К абсолютным противопоказаниям относятся: индивидуальная непереносимость электрического тока; наличие имплантированного кардиостимулятора; мерцательная аритмия.

Относительными противопоказаниями являются: новообразования любой этиологии и локализации; острые лихорадочные состояния; состояния острого психического, алкогольного или наркотического возбуждения.

- 3) Обострение хронических патологических процессов на момент обследования.
- 4) Лица с подозрением на вторичный характер нарушения АД.
- 5) Лица, сомневающиеся в том, что смогут регулярно использовать прибор и заносить данные тонометрии в дневник.

### **1.5.3. Критерии исключения пациентов из исследования**

- 1) Устойчивая тенденция к ухудшению значений АД от начальных значений АД.
- 2) Появление у пациентов любых непредусмотренных и нежелательных реакций и явлений, связанных с применением аппаратов.
- 3) Несоблюдение рекомендованного графика применения прибора и заполнения дневника.

## 2. Методика и объекты исследований

В случае проводимого клинического исследования аппарат «АВР-051» использовался у пациентов с высоким АД в качестве дополнения к основной комплексной терапии.

### **Порядок применения аппарата в данном клиническом исследовании:**

1. перед началом работы с аппаратом «АВР-051» измерялось АД; затем на левое запястье с внутренней стороны одевался аппарат так, чтобы электроды плотно касались кожи;
2. включение аппарата осуществлялось нажатием кнопки с тремя выступами и красной меткой, которая соответствует программе воздействия для понижения АД;
3. процесс коррекции АД занимает 5 минут и состоит из нескольких фаз воздействия, отличных по частоте, времени и амплитуде воздействия; по окончании сеанса звучит звуковой сигнал, аппарат выключается автоматически;
4. для устойчивого результата было выбрано курсовое лечение в течение 14 дней по 2 процедуры в день;
5. затем аппарат снимался с руки, пациент отдыхал в течение 20-30 минут, измерялось АД, и фиксировался результат.

В исследовании участвовали 15 пациентов, разделенных на две группы. Клиническая апробация аппарата «АВР-051» проводилась у двух групп пациентов в течение 14 дней. В контрольной группе пациентов использовался в аналогичном режиме плацебо-аппарат (с выключенными электродами). После терапевтического периода (периода использования аппарата) в течение 7 дней проводилось наблюдение пациентов с контролем АД.

Испытание закончилось полностью у всех пациентов, отрицательного воздействия аппарата и нежелательных реакций не зафиксировано.

Медикаментозное лечение пациентов проводилось стандартной индивидуальной базисной терапией, назначенной до клинических испытаний. В процессе исследования лекарственная терапия врачом не изменялась, но три пациента самостоятельно скорректировали терапию. После окончания экспозиционного периода применения аппарата «АВР-051» два раза в день в течение 7 дней проводилось динамическое наблюдение за пациентами.

Оценка результатов проводилась по группам пациентов с учетом общего среднего значения АД (как систолического, так и диастолического) и частоты пульса в течение периода применения аппарата и в первом, и во втором периоде наблюдения.

#### **Контроль клинической апробации:**

- журнал исследования пациентов;
- регистрационная карта наблюдения пациента;
- протокол клинической апробации аппарата «АВР-051» для коррекции АД по оценке общей клинической эффективности и методологии применения (дневник наблюдения в терапевтическом периоде и периоде наблюдения);
- добровольное информированное согласие пациента на проведение исследования и обработку персональных данных;
- лист учета неблагоприятных реакций.

#### **Анализ результатов основной группы.**

**В основную группу** включено 10 пациентов с ГБ 2 стадии, средний возраст 64,9 лет (от 57 до 71 года), 2 – мужчины, 8 – женщин. Сопутствующие заболевания были: у 6 – ИБС, у 1 – СД 2 типа. Все получали базисную АГ терапию.

Среднее количество антигипертензивных препаратов в этой группе пациентов – 3,1 (от 1 до 5), из них 7 пациентов получали  $\beta$ -блокаторы; 6 –

антагонисты кальция, 2 – иАПФ; 8 – БРА; 4 – мочегонные, 1 – альбарел (препарат центрального действия).

Таблица 1.

**Среднее АД в основной группе в 1-й наблюдательный период (до лечения). Количество пациентов n=10.**

<b>Показатели</b>	<b>Ср.знач.мин.</b>	<b>Ср.знач.макс.</b>	<b>Среднее</b>
<b>Систолическое АД (САД), мм рт.ст.</b>	116,4±2,2	142,1±1,7	<b>128,7±1,0</b>
<b>Диастолическое АД (ДАД), мм рт.ст.</b>	66,3±1,7	80,3±1,4	<b>73,2±0,7</b>
<b>ЧСС, уд. в мин.</b>	60,9±1,1	74,0±1,6	<b>66,8±0,6</b>

**Примечание:** значения показателей в таблицах с 1 по 6 –  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение и  $m$  – ошибка среднего =  $\text{Ср.кв.др.}/\sqrt{n}$ .

В процессе лечения 1 пациент изменил схему лечения: вместо нолипрела (престариум + индапамид) перешел на прием одного престариума, т.к. посчитал, что снижение АД избыточное, при этом самочувствие пациента не ухудшилось. Этот пациент был исключен из анализа.

Таблица 2.

**Среднее АД в основной группе в 1-й наблюдательный период (до лечения). Количество пациентов n=9, включенных в анализ динамики показателей АД и ЧСС.**

<b>Показатели</b>	<b>Ср.знач.мин.</b>	<b>Ср.знач.макс.</b>	<b>Среднее</b>
<b>Систолическое АД (САД), мм рт.ст.</b>	116,6±2,3	142,4±1,7	<b>128,9±1,0</b>
<b>Диастолическое АД (ДАД), мм рт.ст.</b>	65,2±1,7	81,3±1,5	<b>73,2±0,7</b>
<b>ЧСС, уд. в мин.</b>	61,0±1,2	74,3±1,8	<b>67,0±0,6</b>

Оставшиеся 9 пациентов оценили свое состояние в период лечения как улучшение, однако у 4 из них это улучшение отмечалось в период лечения, а в период «после лечения» вновь появились эпизоды повышения АД. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3.

**Динамика среднего АД и ЧСС в основной группе.  
Количество пациентов n=9, включенных в анализ динамики  
показателей АД и ЧСС.**

<b>Среднее значения</b>	<b>Систолическое АД (мм рт.ст)</b>	<b>Диастолическое АД (мм рт.ст)</b>	<b>Пульс (уд. в мин)</b>
<b>Период лечения</b>	126,0±0,5 (- 2,9)	71,1±0,4 (- 2,1)	65,7±0,3 (- 1,3)
<b>После лечения 2-й набл. период</b>	127,0±1,0 (- 1,8)	71,8±0,8 (- 1,4)	64,9±0,6 (- 2,1)

**Заключение.**

В основной группе 10 пациентов. Из них один пациент уменьшил объем АГ терапии, исключив из базисной терапии индапамид, т.к. АД стало снижаться избыточно с точки зрения пациента.

Из оставшихся 9 пациентов субъективно оценили итоги лечения как улучшение (все 9 пациентов), однако у 4 из них в периоде «после лечения» возобновились эпизоды повышения АД.

При анализе показателей самоконтроля АД и ЧСС оказалось, что **среднее систолическое АД** снизилось в период лечения на 2,9 мм рт. ст., а в период «после лечения» - на 1,8 мм рт. ст. в сравнении с периодом «до лечения».

**Среднее диастолическое АД** в период лечения снизилось на 2,1 мм рт. ст., а в период «после лечения» на 1,4 мм рт. ст. в сравнении с периодом «до лечения».

**Средняя ЧСС** снизилась в период лечения на 1,3, а в период «после лечения» на 2,1 удара в минуту в сравнении с периодом «до лечения».

**В группу плацебо** включено 5 пациентов с ГБ 2 стадии, средний возраст 68 лет (от 59 до 79 лет), 3 – мужчины, 2 – женщины. Сопутствующие заболевания – у 4 – ИБС, у 1 – НТГ. Все получали базисную АГ терапию.

Среднее количество антигипертензивных препаратов в группе пациентов – 2,8 (от 2 до 4). 4 пациента получали β-блокаторы; 3 – антагонисты кальция, 3 – иАПФ; 2 – БРА; 2 – мочегонные.

Таблица 4.

**Среднее АД в группе плацебо в 1-й наблюдательный период  
(до лечения). Количество пациентов n=5**

<b>Показатели</b>	<b>Ср.знач.мин.</b>	<b>Ср.знач.макс.</b>	<b>Среднее</b>
<b>Систолическое АД (САД), мм рт.ст.</b>	120,1±2,3	144,3±2,5	<b>132,8±1,2</b>
<b>Диастолическое АД (ДАД), мм рт.ст</b>	61,4±1,9	77,5±0,9	<b>71,0±0,7</b>
<b>ЧСС, уд. в мин.</b>	57,5±1,8	71,9±2,1	<b>64,1±0,8</b>

В процессе лечения 2 пациента самостоятельно увеличили объем АГ терапии: один пациент увеличил дозу препарата «Престариум» с 2,5 мг до 5 мг в сутки; второй пациент увеличил дозу препарата «Эдарби» с 40 мг до 80 мг в сутки, поэтому эти пациенты были исключены из анализа.

Таблица 5.

**Среднее АД в группе плацебо в 1-й наблюдательный период  
(до лечения). Количество пациентов n=3, включенных в анализ  
динамики показателей АД и ЧСС.**

<b>Показатели</b>	<b>Ср.знач.мин.</b>	<b>Ср.знач.макс.</b>	<b>Среднее</b>
<b>Систолическое АД (САД), мм рт.ст.</b>	121,4±2,3	146,6 ±3,4	<b>135,8±1,5</b>
<b>Диастолическое АД (ДАД), мм рт.ст</b>	61,6±1,8	76,8±0,9	<b>69,2±0,8</b>
<b>ЧСС, уд. в мин.</b>	59,7±2,1	74,1±2,7	<b>66,0±1,1</b>

Еще одна пациентка оценила свое состояние, как отсутствие улучшения (сохранились небольшие эпизоды повышения АД), еще двое – как улучшение. Результаты представлены в таблице 6.

**Динамика среднего АД и ЧСС в основной группе.  
Количество пациентов n=3, включенных в анализ динамики  
показателей АД и ЧСС.**

<b>Среднее значения</b>	<b>Систолическое АД (мм рт.ст)</b>	<b>Диастолическое АД (мм.рт.ст)</b>	<b>Пульс (ударов в мин)</b>
<b>Период лечения</b>	130,6±0,8 (- 5,2)	68,9±0,4 (- 0,4)	64,9±0,4 (- 1,1)
<b>После лечения 2-й набл. период</b>	133,4±1,7 (- 2,4)	68,0±0,7 (- 1,3)	63,9±1,1 (- 2,4)

**Заключение**

В группе плацебо из 5 пациентов двое увеличили дозы принимаемых в процессе лечения лекарств из-за повышенного АД при самоконтроле и выбыли из дальнейшего анализа.

Остальные 3 пациента субъективно оценили итоги лечения: один - как отсутствие изменений, двое – как некоторую положительную динамику.

При анализе показателей самоконтроле АД и ЧСС оказалось, что **среднее систолическое АД** снизилось в период лечения на 5,2 мм рт. ст., а в период «после лечения» - на 2,4 мм рт. ст. в сравнении с периодом «до лечения».

**Среднее диастолическое АД** в период лечения повысилось на 0,4 мм рт. ст., а в период «после лечения» на 1,3 мм рт. ст. в сравнении с периодом «до лечения».

**Средняя ЧСС** снизилась в период лечения на 1,1, а в период «после лечения» на 2,4 удара в минуту в сравнении с периодом «до лечения».

### 3. Статистическая обработка данных

Для решения поставленных задач были выбраны статистические критерии, позволяющие оценить достоверность отличий в исследуемых группах. Несмотря на большую кратность измерений в заявленном протоколе исследований, количество включенных в анализ пациентов не соответствует параметрическим критериям статистической обработки данных.

Согласно рекомендациям Носовского А.М. (с соавт. (2013) при проверке достоверности гипотезы в малых группах рекомендуется вычислять значение статистик W. Ансари-Бредли (Ansari-Bradly) и К. Клотца (Klotz). При этом для каждой исходной статистики вычисляется нормальная аппроксимация (Z-статистика) и уровень значимости  $p$  нулевой гипотезы об отсутствии различий в разбросе значений двух выборок. Если  $p > 0.05$ , нулевая гипотеза может быть принята.

Для обработки данных использовались электронные таблицы и графические приложения MS Excel 2016, программное обеспечение для обработки биомедицинских данных GraphPad Prism 6.0, статистический пакет Statistica 10.0.

Достоверность различий оценивалась по  $t$ -критерию Уилкоксона и с учётом особенностей анализа данных в малых группах. Статистически значимым принимали значение  $P < 0.05$ .



#### 4. Обсуждение результатов

Основными современными стратегиями антигипертензивной терапии являются максимальное снижение рисков смертности и сердечно - сосудистых заболеваний (ССЗ). Кроме того, главной проблемой кардиологии является рациональная гипотензивная терапия и улучшение качества жизни больных.

Основу современной стратегии ведения больных АГ составляют: снижение артериального давления до максимально переносимых пациентом уровней; ограничение и (или) сведение к минимуму медикаментозного лечения; устранение или уменьшение факторов риска; первичная профилактика артериальной гипертензии.

Немедикаментозное лечение рекомендуют начинать при наличии минимального риска развития АГ, однако коррекцию АД, например, при помощи электростимуляции рефлексогенных зон, можно проводить в дополнение к текущей монотерапии или комбинации препаратов снижающих АД. Главными критериями являются эффективность и безопасность для пациента.

Представленные данные отражают общие тенденции медикаментозной гипотензивной терапии и подтверждают факт, что при проведении 14-дневного курса электростимуляции эффект лечения усиливается и сохраняется. Необходимо отметить, что плацебо стимуляция также оказывает влияние в пределах курса воздействия, что отражается более значимым снижением систолического артериального давления, однако эффект снижения менее устойчивый.

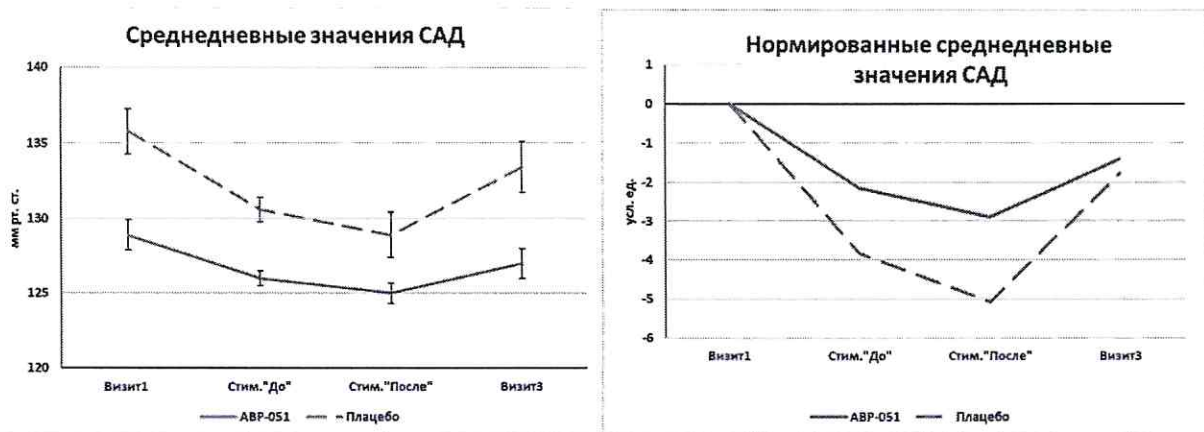


Рисунок 1 – Среднедневные значения САД (слева) и их нормированные значения (справа)

На рисунке 1 отображены средние значения САД (средние значения САД включающие утренние, дневные и вечерние) вычисленные за период Визита 1 (до начала лечения), в период лечения с применением АВР – 051 или плацебо, «до» и «после» сеансов стимуляции соответственно и в период исследований через неделю после эксперимента (Визит 3). Видно, что при видимых различиях первичных значений САД в экспериментальной группе и группе плацебо, значения САД в группе «АВР – 051» постепенно снижаются и остаются пониженным, в то время как в группе «плацебо» среднедневные значения почти достигают исходных по окончании курса.

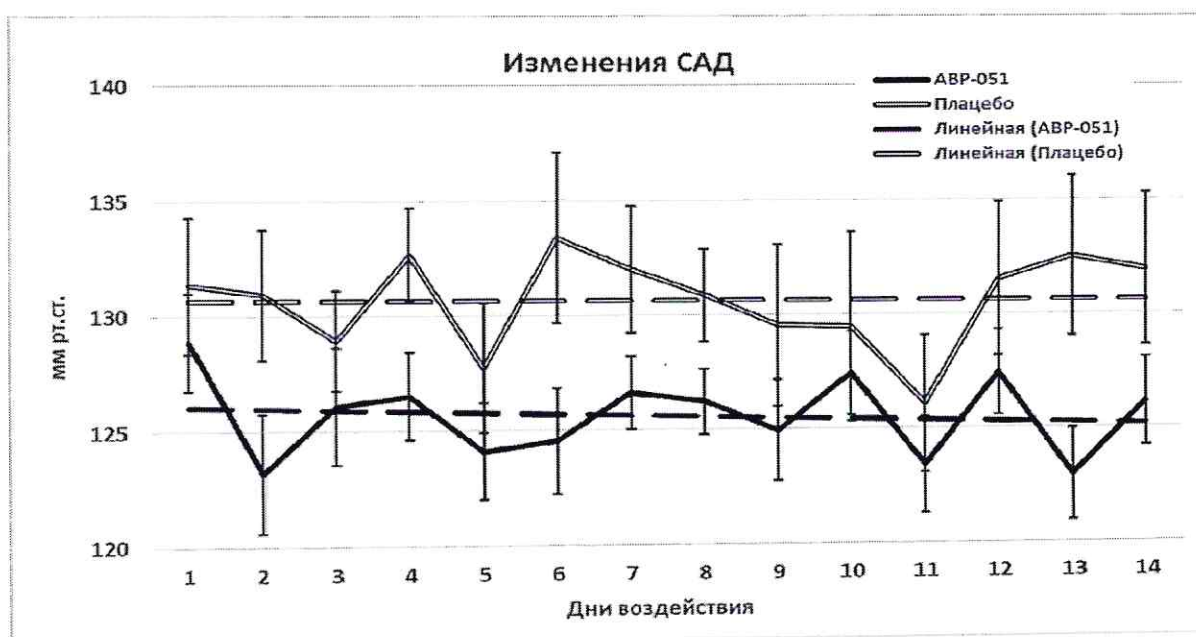


Рисунок 2 – Изменения САД в ходе 14-дневного курса электростимуляции (АВР-051) и плацебо.

На рис. 2 тренд снижения систолического АД прослеживается в результате применения «АВР - 051». Плацебо-стимуляция не имеет достоверного снижения САД ни в один из последовательных дней 14-дневной стимуляции, несмотря на большой разброс показателей, усреднение которых даёт эффект снижения САД (см. табл. 6). Использование же АВР-051 показывает отчетливое и достоверное снижение САД уже с первых дней применения (достоверное снижение САД во 2-й, 5-й, 11-й и 13-й день).

Представляет интерес сравнение показателей разности максимальных и минимальных значений САД. Обзор опыта проведения «домашних» измерений АД (Платонова с соавт., 2015) описывает значимость учета показателей вариабельности АД в течение дня, сравнение утренних, дневных и вечерних значений, а также величины колебаний САД и ДАД.

На рис. 3 представлены САД в каждый последовательный день (при вечернем сеансе электростимуляции) до и после применения АВР-051. Видно, что снижение колебаний САД (вариабельности АД) наблюдаются к концу 2-й недели. По данным метаанализа 4 исследований, включивших 3468 пациентов, высокая вариабельность АД является независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ даже без ССЗ в анамнезе вне зависимости от возраста и пола (Кобалава Ж.Д. с соавт., 2000). В сообщении Johansson J.K. et al., (2012) указывается на неблагоприятные последствия увеличения вариабельности (колебаний) АД, особенно если повышение наблюдается в утренние часы.

В нашем наблюдении, при повторных измерениях в вечерние часы (до и после проведения сеанса) в 50% случаев отличия достоверны, в 30% случаев в сторону снижения АД.

При исходно низких значениях разности АД (колебаний АД) на 4-й и 7-й день (синяя линия) после сеанса стимуляции тенденции к нормализации АД сохраняются. При рассмотрении тенденций в отсутствие электростимуляции (плацебо) этого эффекта не наблюдается (рис. 4). Кроме того, при сравнении трендов в 14-дневный период вечерних сеансов стимуляции, регулярное

использование «АВР-051» формирует положительный эффект стабильного снижения разности САД (рис.3), в отличие от плацебо-стимуляции, когда различий «до» и «после» сеанса не наблюдается, но при этом вариабельность САД увеличивается.

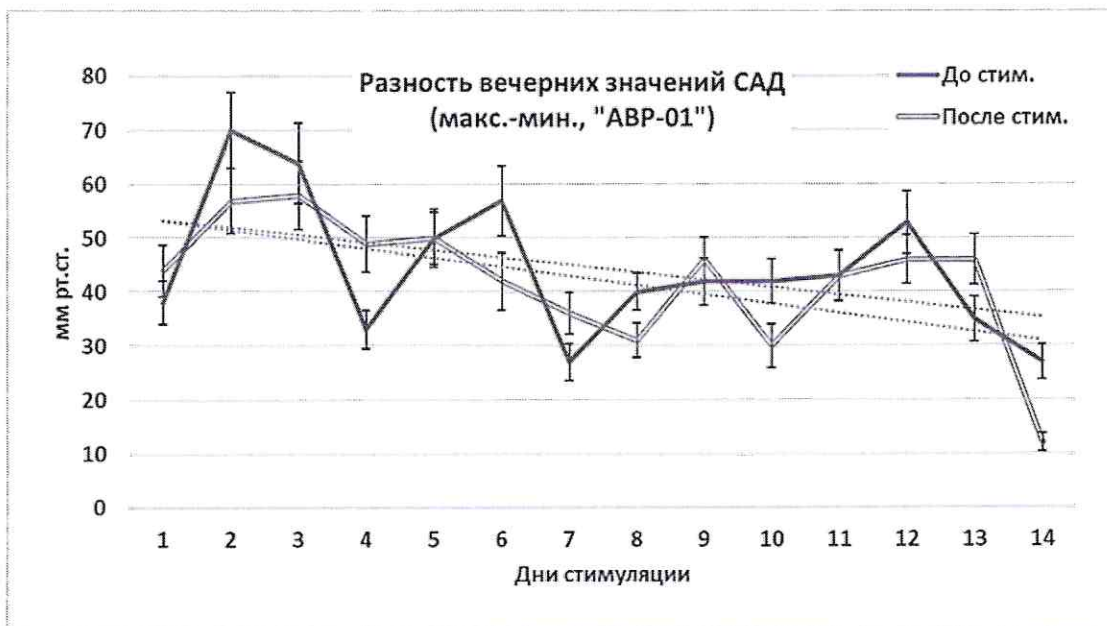


Рисунок 3 – Величина разности максимальных и минимальных значений САД до и после проведения сеансов электростимуляции.

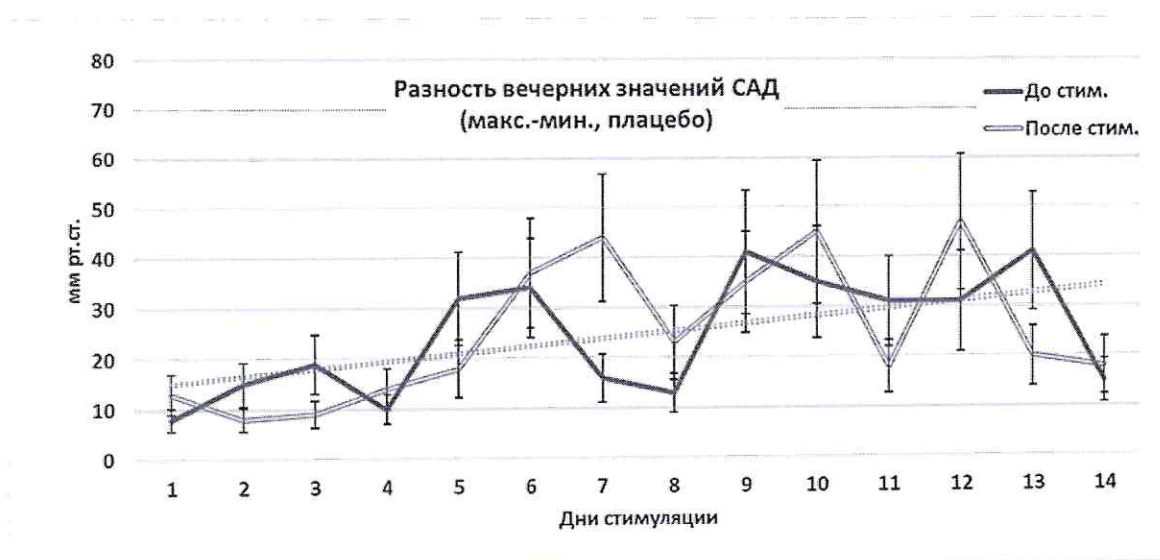


Рисунок 4 – Величина разности максимальных и минимальных значений САД до и после проведения сеансов плацебо-электростимуляции.

Уместно отобразить данные измерений, проводимых в утренние (У), дневные (Д) и вечерние (В) часы.

Таблица 7.

**Динамика показателей АД и ЧСС при измерениях в разные периоды времени на фоне применения «АВР-051» и плацебо-стимуляции.**

Время	АВР - 051								
	Визит 1			Период лечения			Визит 3		
	ЧСС	САД	ДАД	ЧСС	САД	ДАД	ЧСС	САД	ДАД
	уд/мин	мм рт.ст.	мм рт.ст.	уд/мин	мм рт.ст.	мм рт.ст.	уд/мин	мм рт.ст.	мм рт.ст.
У	65,6±0,9	131,6±1,7	74,9±1,1	64,3±0,4	127,1±0,9	71,9±0,6	62,8±0,8	127,4±1,5	72,2±1,2
Д	68,7±1,1	126,4±1,8	72,1±1,3	67,8±0,7	124,4±1,2	70,2±0,9	65,8±1,1	125,3±1,8	70,8±1,2
В	66,7±1,1	128,6±1,8	72,4±1,4	65,7±0,6	123,9±1,3	70,7±0,9	66,2±0,9	128,4±1,7	72,2±1,4
	Плацебо								
У	59,9±1,1	135,2±2,7	69,7±1,3	61,3±0,5	132,2±1,2	70,1±0,6	59,2±1,5	134,6±2,3	70,2±0,7
Д	68,2±1,5	131,6±2,1	68,7±1,4	68,0±1,0	128,2±1,6	68,6±1,0	68,4±2,0	126,7±2,9	66,1±1,5
В	70,1±2,0	140,7±2,7	69,4±1,3	67,0±0,7	130,3±1,4	67,7±0,6	64,3±1,8	138,4 3,3	67,7±1,3

Из таблицы 7 следует, что в дневные часы показатели АД снижаются в обеих группах. Интересно, что в условиях проведения курса стимуляции и её имитации, показатели САД в вечерние и утренние часы снижаются, однако по окончанию периода последействия (Визит 3) утренние значения САД в экспериментальной группе остаются низкими (на 4,2 мм рт. ст.), а в группе плацебо САД в утренние часы возвращается к исходным показателям. Стоит учесть, что значения АД в период лечения и в период последействия (2-й наблюдательный период) в экспериментальной группе (с АВР-051) стремятся к рекомендованной норме.

Важно отметить, что при сравнении индивидуальных значений максимальных показателей САД и ДАД в основной и контрольных группах, в группе пациентов, применявших АВР-051 максимальные значения САД снизились на 5,2 мм рт.ст. со 142,4±1,7 до 137,2±2,1, а максимальные значения ДАД на 2,1 мм рт.ст. с 81,3±1,5 до 79,1±1,6 мм рт.ст. Минимальные значения этих же показателей в данной группе также снизились на 2,4 и 2,3 мм рт.ст. соответственно. В группе плацебо наоборот наблюдался рост как максимальных, так и минимальных значений САД после 14-дневного курса. Максимальные значения САД составили 149,4±4,6 мм рт.ст., что на 2,9 выше выявленных при измерениях в первый наблюдательный период.

При сравнении показателей АД в вечерние часы «до» и «после» сеанса как при плацебо, так и при реальной стимуляции в 14-дневный период наблюдалось значимое снижение САД. Таким образом, сами сеансы, при которых пациенты имели возможность в течение 20-30 минут провести время в спокойном, расслабленном состоянии также давали эффект. После сеансов стимуляции с применением АВР-051 САД понизилось со  $129,7 \pm 0,6$  до  $127,3 \pm 0,7$  мм рт.ст. ( $t$ -тест,  $P = 0.0007$ ,  $P < 0.05$ ), при этом на фоне плацебо со  $133,1 \pm 0,6$  до  $128,1 \pm 0,7$  мм рт.ст. ( $t$ -тест,  $P = 0.0001$ ,  $P < 0.05$ ).

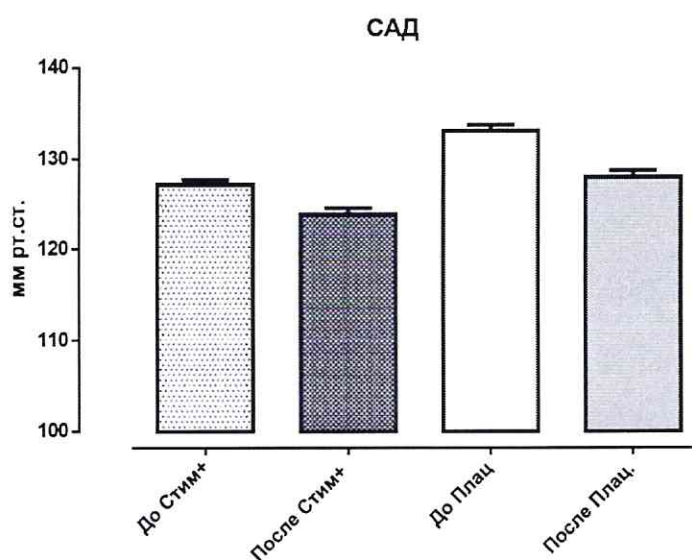


Рисунок 5 – Снижение САД после проведения вечерних сеансов электростимуляции

В данной связи стоит оценить вклад вегетативной регуляции в формирование стойкого повышения АД. Как уже указывалось, практически все пациенты получали многокомпонентную терапию и часть препаратов – это лекарства, снижающие ЧСС и общий тонус симпатической регуляции.

Для оценки баланса автономной нервной системы по имеющимся измерениям САД, ДАД и ЧСС есть возможность рассчитать индивидуальные значения так называемого Индекса Кердо. Вегетативный Индекс Кердо (ВИК) рассчитывается на основе соотношений диастолического артериального давления и частоты пульса. Если значение этого индекса больше нуля, то говорят о преобладании симпатических влияний в

деятельности вегетативной нервной системы, если меньше нуля, то о преобладании парасимпатических влияний, если равен нулю, то это говорит о функциональном равновесии.

У исследуемых пациентов ВИК рассчитанный при каждом измерении АД показал в среднем большее парасимпатическое преобладание в утренние часы, и незначительное усиление симпатических регуляторных влияний вечером. Эффект электростимуляции проявлялся повышением влияния вагуса в утренние часы или незначительным снижением симпатической активности вечером у группы с применением АВР-051 и, в противоположность, у группы «плацебо» - незначительным снижением парасимпатической активности утром и такой же, практически незаметной, активацией симпатического тонуса вечером, что можно оценить, как отсутствие прямого эффекта. С другой стороны, как отмечал сам И.Кердо, формула ВИК справедлива для расчета вегетативных изменений у молодых людей при отсутствии патологии стенки сосудов. Кроме того, ВИК не учитывает значений САД.

Для расчета вегетативной регуляции сердечно - сосудистой системы на основе показателей АД авторами Колокольцев К.Е. и др. (2009) предложен способ расчета вегетативного показателя кровообращения (ВПК). ВПК позволяет оценить состояние вегетативного тонуса ССС количественно и в динамике, сравнивая с физиологическим состоянием пациента. Характеристика преобладающего вегетативного тонуса ССС на основе определенного ВПК выглядит следующим образом: резко выраженная симпатикотония, равная 2,0 и выше; выраженная симпатикотония - 1,56-2,0; умеренно выраженная симпатикотония - 1,30-1,55; легковыраженная симпатикотония - 1,06-1,29; эйтония - 1,05-0,95; легковыраженная ваготония - 0,94-0,80; умеренно выраженная ваготония - 0,79-0,65; выраженная ваготония - 0,64-0,50; резко выраженная ваготония - 0,49 и ниже.

На рис. 6 и 7 представлены данные индекса ВПК пациентов, применявших стимуляцию в качестве дополнительного средства коррекции АД и плацебо – стимуляцию.

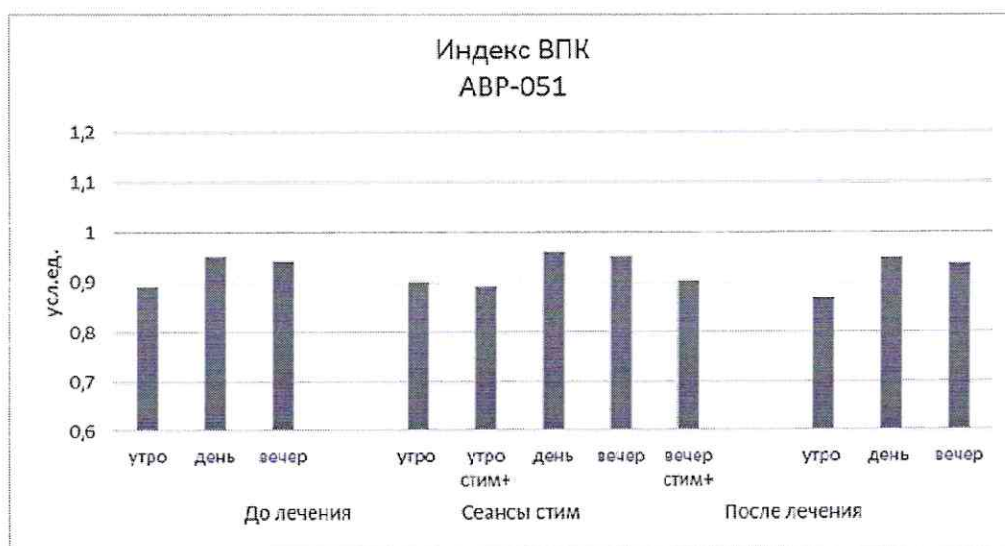


Рисунок 6 – Индекс вегетативного показателя кровообращения (ВПК) в группе АВР - 051

Видно, что на фоне проводимой лекарственной терапии, тонус вегетативной нервной системы в обеих группах существенно не меняется. Анализ межиндивидуальных данных позволяет отметить, что у части пациентов, особенно тех, кто имеет более длительный стаж гипертензии, сопутствующее патологии, избыточный вес, данные вегетативного тонуса незначительно повышены, хотя и находятся в зоне так называемой «легковывраженной симпатикотонии».



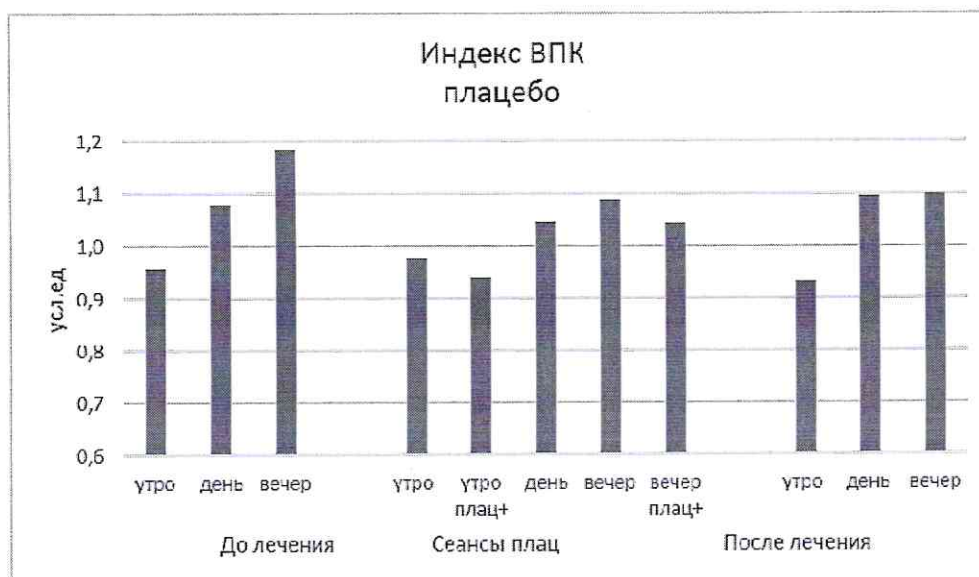


Рисунок 7 – Индекс вегетативного показателя кровообращения (ВПК) в группе плацебо

Нужно отметить, что сеансы как реальной, так и плацебо - стимуляции (утро и вечер) в течение 14-дневного курса незначительно снижают тонус симпатической нервной системы, однако, по окончании лечения с применением Электростимулятора «АВР – 051» тенденции к снижению тонуса проявляются более устойчиво.

В этой связи стоит рассмотреть значимый эффект снижения АД, достигнутый с помощью применения «АВР-051». На рисунках 8 и 9 представлены усредненные по группам значения САД и ДАД, полученные в утренние часы в 7-дневные периоды «до» и «после» проведения лечения с применением АВР-051. Видно, что в утренние часы, как значения САД, так и ДАД на фоне применения электростимулятора значимо ниже. Фрамингемское эпидемиологическое исследование показало, что время максимального риска внезапной смерти приходится на утренние часы, когда наблюдаются резкий подъем АД. Это единственный период суток, когда наблюдаются повышение агрегации тромбоцитов, гиперкоагуляция и снижение фибринолитической активности (Kariotis S, et al, 1997).

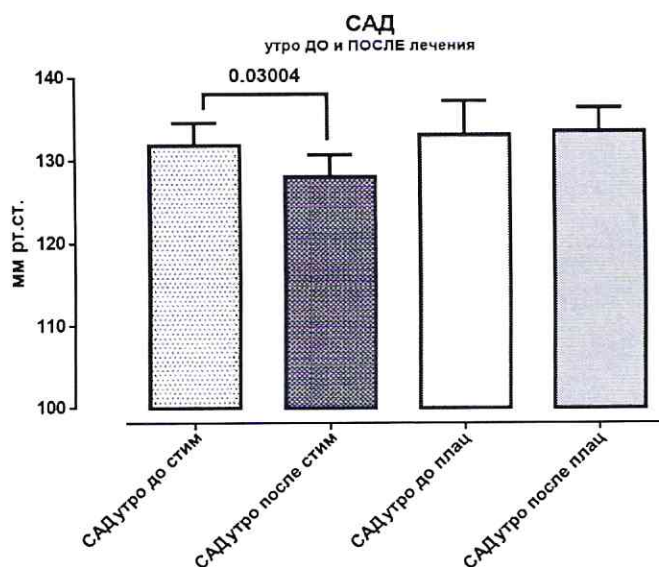


Рисунок 8 – Снижение утренних значений САД после проведения курса электростимуляции с АВР – 051

Обычно утром отмечается повышение сосудистого тонуса, физиологическая активация симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, рост симпатической и снижение парасимпатической активности. Наличие повышенного АД в утренние часы в сочетании с нейрогуморальными изменениями может являться неблагоприятным фактором развития сердечно – сосудистых осложнений.

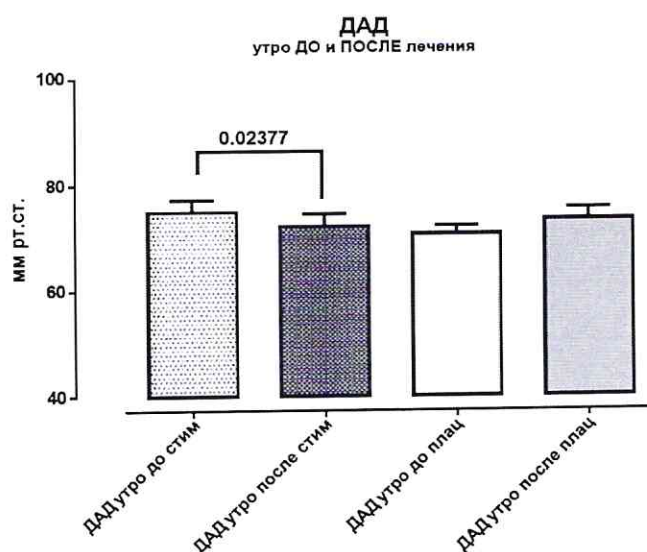


Рисунок 9 – Снижение утренних значений ДАД после проведения курса электростимуляции с «АВР - 051»

Таким образом, снижение утренних значений АД является благоприятным показателем для прогноза гипотензивной терапии, дополняемой электростимуляцией рефлексогенных зон запястья. Без изменения тщательно подобранной лекарственной гипотензивной стратегии в нашем исследовании удалось определить эффективность достижения нормальных значений как САД, так и ДАД с помощью аппарата «АВР-051».

## 5. Заключение по результатам клинического исследования

В результате проведенной медицинской апробации медицинского изделия «Электростимулятор чрескожный для коррекции артериального давления «АВР-051» в лечении пациентов с повышенным давлением можно сделать выводы:

1. Применение электростимулятора чрескожного для коррекции артериального давления «АВР-051» с целью достижения целевых уровней АД на фоне проводимой многокомпонентной комбинации гипотензивных препаратов не вызывает дискомфорт, ухудшение самочувствия и развитие осложнений у пациентов, что, в свою очередь, соответствует критериям проведения рациональной гипотензивной терапии, её эффективности, безопасности и улучшению качества жизни больных АГ.

2. На фоне разработанных и специально подобранных эффективных схем многокомпонентной лекарственной терапии у больных с большим стажем гипертонической болезни, эффект 14-дневного курса электростимуляции проявляется снижением показателей САД, ДАД и ЧСС.

3. В результате лечения АВР-051 все 10 пациентов основной группы отметили улучшение самочувствия, более стабильные цифры АД при самоконтроле, уменьшение вариабельности АД при измерении в утренние, дневные и вечерние часы. Один пациент из основной группы самостоятельно уменьшил объем базисной терапии, исключив прием индапамида. Однако, у 4 пациентов из основной группы эффект лечения оказался не продолжительным, к концу второго наблюдательного периода вновь появились эпизоды повышения АД.

В группе контроля только 2 пациента из 5 отметили улучшение самочувствия, у одного пациента самочувствие не изменилось. А у 2-х пациентов самочувствие ухудшилось, отмечено повышение АД, пациенты вынуждены были увеличить дозы антигипертензивных препаратов.

5. Эффективность проводимого курса 14-дневной электростимуляции доказывается устойчивым снижением утренних значений САД и ДАД в течение 7-дневного последующего наблюдения.
6. В отличие от плацебо-стимуляции регулярное применение АВР-051 возможно способствует более предсказуемому развитию гипотензивной терапии за счет демпфирования резких колебаний АД как в сторону повышения так и его резкого снижения, что особенно важно при подборе лекарственных препаратов.

## Список литературы

1. Носовский А.М., Пихлак А.Э., Логачев В.А., Чурсинова И.И., Мутьева Н.А. СТАТИСТИКА МАЛЫХ ВЫБОРОК В МЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ, Российский медицинский журнал, 2013, 6, 57-60
2. Платонова Е.В., Горбунов В.М., Шальнова С.А., Деев А.Д. Потенциал и парадоксы изучения домашней вариабельности артериального давления КАРДИОЛОГИЯ (KARDIOLOGIA), 2015;55:8
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Моисеев В.С. Особенности утреннего подъема артериального давления у больных гипертонической болезнью с различными вариантами суточного ритма // Кардиология. 2000. № 40 (11). С. 23–26.
4. Johansson J.K., Niiranen T.J., Puukka P.J., Jula A.M. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate. The Finnhome study. Hypertension 2012;59:212–218
5. Kérdö I. Ein aus Daten der Blutzirkulation kalkulierter Index zur Beurteilung der vegetativen Tonuslage // Acta neurovegetativa. — 1966. — Bd. 29. — № 2. — S. 250—268. (нем.)
6. Кердо И. Индекс для оценки вегетативного тонуса, вычисляемый из данных кровообращения / Пер. с нем. Р. С. Минвалеева.
7. Колокольцев К.Е., Назаренко Н.В., Кутькин В.М. Показатели вегетативной регуляции ССС у больных в острый период ишемического инсульта. Бюллетень сибирской медицины, № 3 (2), 2009 22-26
8. Kariotis S, Jilma B, Quehenberger P. et al. Morning hypercoagulability and hypofibrinolysis: diurnal variations in circulating activated factor VII, prothrombin fragment F1+2, and plasmin-plasmin inhibitor complex. Circulation 1997; 96: 19-21.