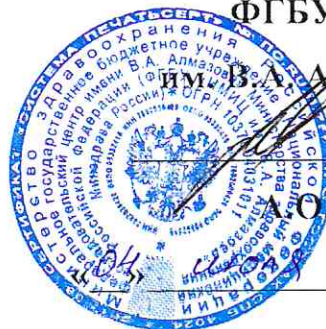


«УТВЕРЖДАЮ»

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 циркадного 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 апробации 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 НИИ 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 мониторинга.

- Определить устойчивость влияния на циркадный профиль через 2 недели после прекращения курсового аппаратного воздействия по данным трехсуточного мониторинга 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.

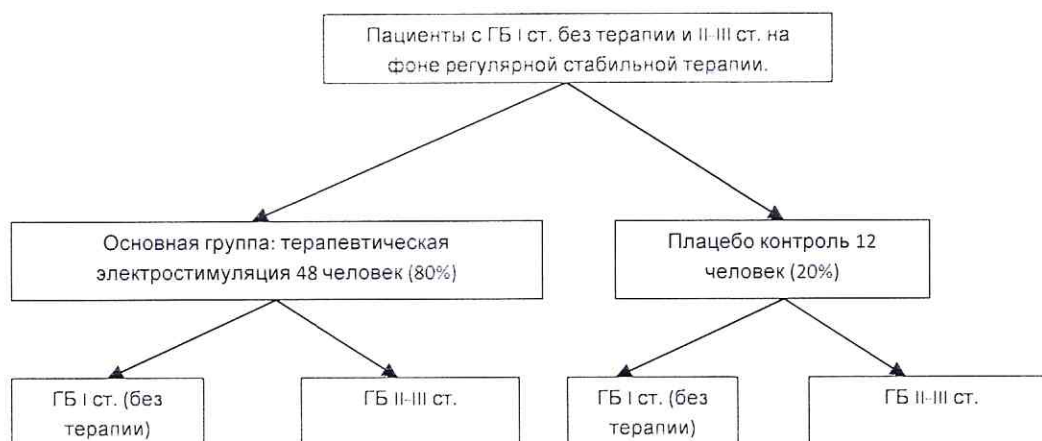


Рис. 1. Группы пациентов, включенных в исследование.

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 рандомизированы на 2 группы:

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

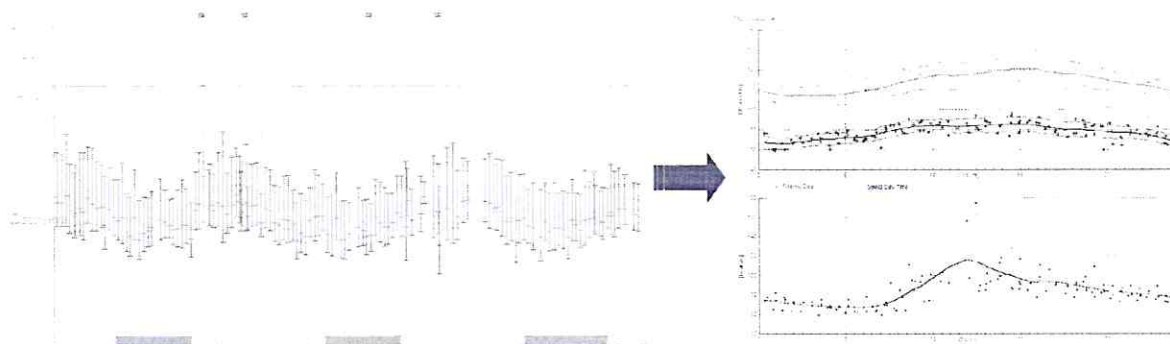
**Критерии включения пациентов следующие:**

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

- Стабильная терапия или ее отсутствии при первичной диагностике.

### МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ.

1. Изучение острой реакции на применение стимулятора аппаратом «АВР – 051» в ходе непрерывного мониторинга АД с помощью монитора Finometer-pro (FMS, Holland) при первичном его использовании. Запись будет проводиться 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 мониторинга 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 compliance пациентов.



*Рис 2. Процесс реконструкции данных трехсуточного мониторинга в циркадный профиль АД.*

Дизайн исследования представлен на рисунке 3.



ЗСМАД – трехсуточное мониторирование АД.

*Рис. 3. Дизайн исследования.*

### 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 кожного 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.

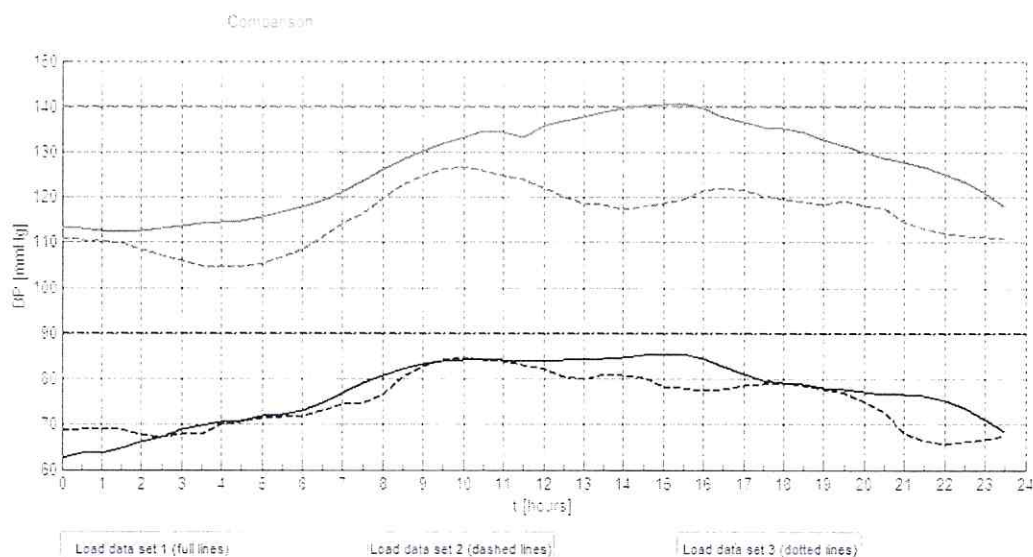


Рис. 4. Динамика систолического и диастолического АД по данным реконструированного циркадного профиля у пациента К. 37 лет с ГБ I на 11-14 сутки от начала стимуляции.

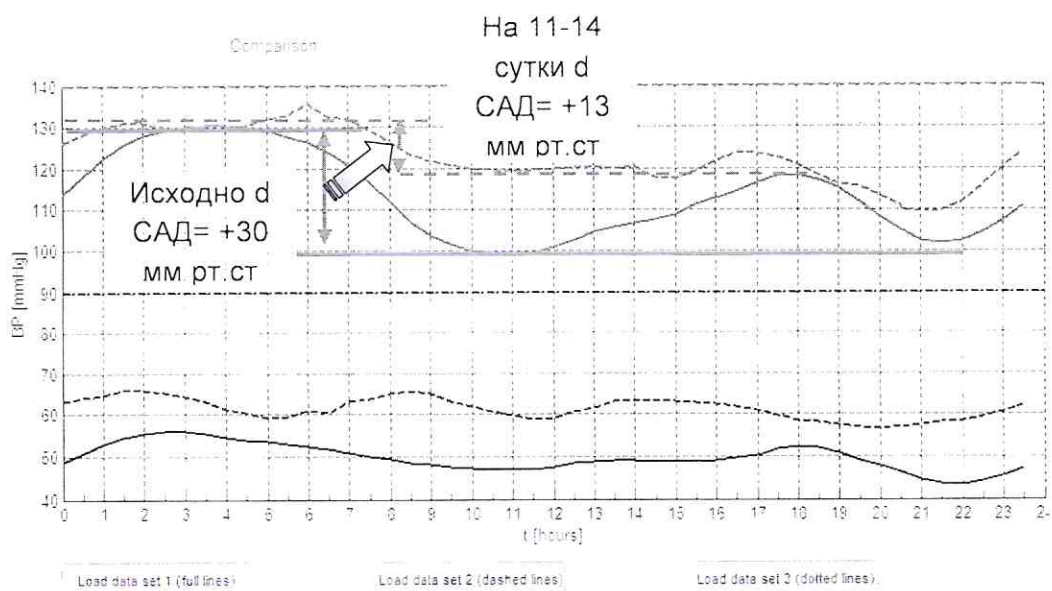


Рис. 5. Значительное снижение величины повышения АД в ночные часы (тенденция к восстановлению циркадного индекса) у пациента 3. 79 лет с ГБ III.

В ходе предварительного анализа было установлено, что из 37 пациентов, завершивших исследование достоверное влияние на уровень и циркадный 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 variability АД, а еще у 5 отмечено улучшение показателей циркадного профиля – в основном за счет увеличения циркадного индекса.

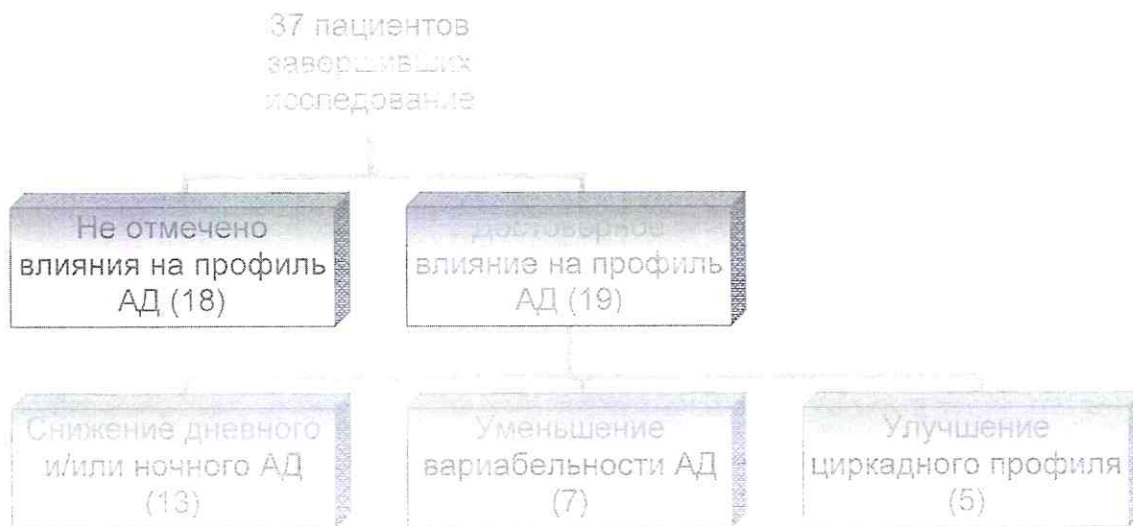


Рис. 6. Основные эффекты стимуляции аппаратом «АВР-051» на 12-14 день стимуляции.

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.

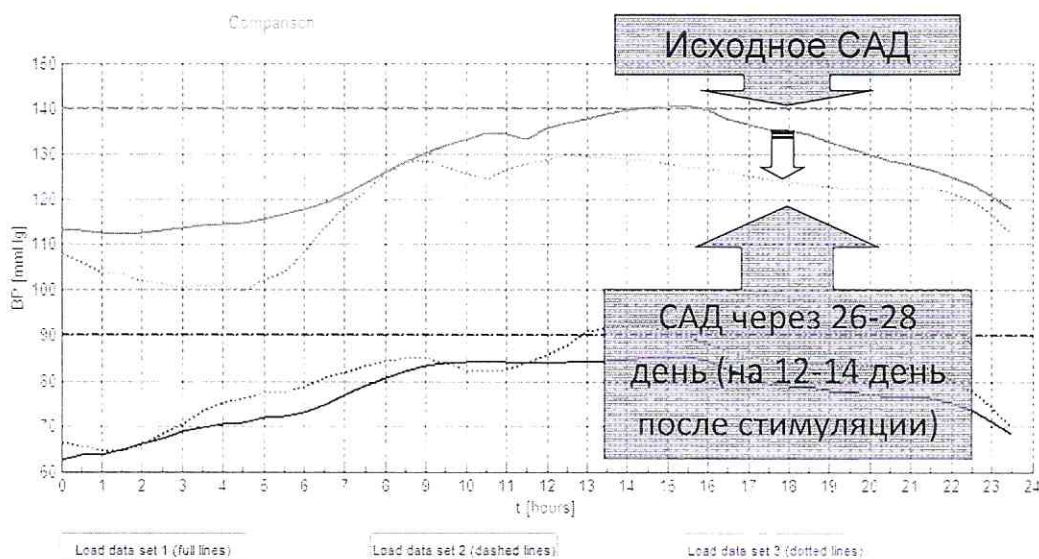


Рис. 7. Изменения профиля АД на 26-28 день (на 12-14 день после завершения стимуляции) у пациента К. 37 лет с ГБ I.

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

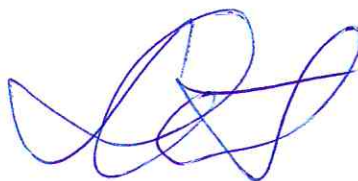
Кроме того, нужно отметить, что по условиям протокола до завершения исследования оценка результатов проводится в общей группе, включающей действующую модель и имитатор «АВР-051» – группу ложной стимуляции. Таким образом, истинная частота влияния стимулятора на профиль АД до завершения исследования остается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

Federal State Budgetary Institution  
"V.A. Almazov National Medical Research Center"  
of the Ministry of Health of the Russian Federation

**PRELIMINARY PROTOCOL**  
**CLINICAL RESEARCH ON THEME**

"The effect of the course use of the transcutaneous electrostimulator «ABP-051» for correction of systemic blood pressure on indicators of circadian blood pressure profile"

### **Abbreviations**

AH - arterial hypertension

BP - blood pressure

GB - hypertension

DBP - diastolic blood pressure

SBP - systolic blood pressure

**The name of the test medical device: Transcutaneous electrostimulator «ABP-051» for correction of systemic blood pressure**

**According to TY-9444-005-12342964-2015**

Model: ABP-051

**Registration Certificate** The Federal Service for Surveillance in Healthcare, No: P3H 2016/3776 dated 31 March 2016.

**Certificate for compliance** EU Certificate № 1942/MDD dated 1 September 2017

**Legal address:** Infirm, LLC, 86, Belinskogo st., apt. 487, Ekaterinburg, Russia, 620026.

**Postal address:** 12 bld. 1, Sibirsky Tract, of. 206, Ekaterinburg, Russia, 620100.

**Factory address:** 74, Mekhanizatorov st., Kamensk-Uralsky, Sverdlovsk blast, Russia, 623417.

Medical organization that conducts medical testing of a medical device: Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 197341, St. Petersburg, Akkuratova street, h. 2.

The study was conducted on an outpatient basis on the basis of the Research Laboratory for Physiological Circulation Physiology V.A. Almazov NMRC.

**Responsible performer:** SNS, MD. O.V. Mammoths

This clinical study is conducted in compliance with the agreed and approved design - project.

**Dates of the study:** 01/15/2019 - 07/15/2019

### **PURPOSE OF THE STUDY**

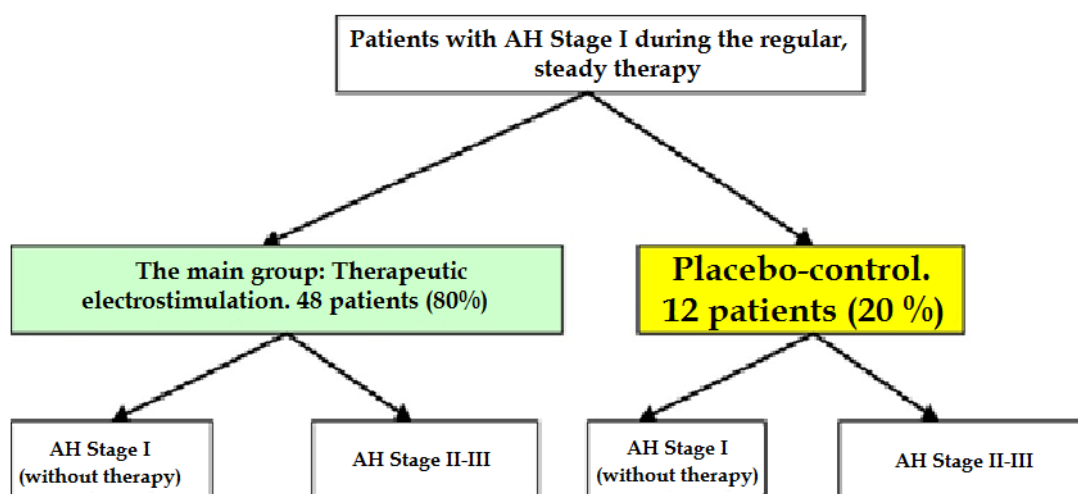
To assess the effect of the course application of electrostimulator «ABP-051» on the indices of the circadian blood pressure profile reconstructed according to the three-day monitoring data in patients with hypertension.

### **TASKS OF MEDICAL APPROBATION**

- Evaluate the effectiveness of the correction of blood pressure by the results of three-day monitoring with outpatient use of electrostimulator «ABP-051» by patients against the background of stable therapy with arterial hypertension Stage II-III or in its absence in patients with arterial hypertension Stage I.
- Set the effect of exchange rate stimulation electrostimulator «ABP-051» on indicators of daily profile: variability of blood pressure, the degree of night decrease, severity of pre-morning increase, steady increase or decrease in blood pressure during the day according to reconstructed circadian profile data on the basis of three-day monitoring.

- Determine the sustainability of the effect on the circadian profile 2 weeks after the cessation of the course hardware effect according to the three-day monitoring of blood pressure.
- To compare the effect on the circadian profile and the level of blood pressure of the daily three-time procedures with ABP-051 work devices in comparison with placebo devices.
- Assess the safety and commitment to therapy with the electrostimulator «ABP-051».

### PATIENTS



*Fig. 1: Groups of patients included in the study.*

The study plans to include 60 patients with hypertensive disease 1-111 stages: patients with AH Stage I without therapy and patients with AH Stage II-III. against the background of regular stable therapy, which will be randomly divided into 2 groups:

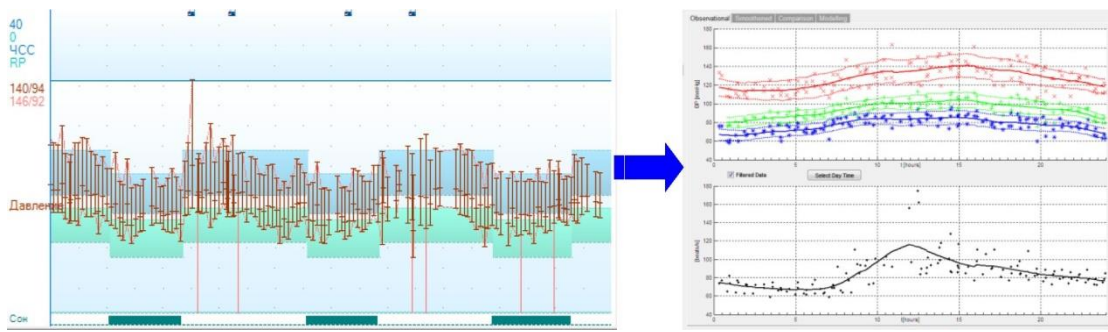
- the main group of 48 people who will be stimulated by the electrostimulator «ABP-051» apparatus;
- a placebo group of 12 people on placebo stimulation using a simulator of the current model.

**Patient inclusion criteria are as follows:**

- AH Stage I-III.
- Deviation of blood pressure profile from normal values.
- Steady therapy or lack thereof during the initial diagnosis.

## SURVEYING METHODS

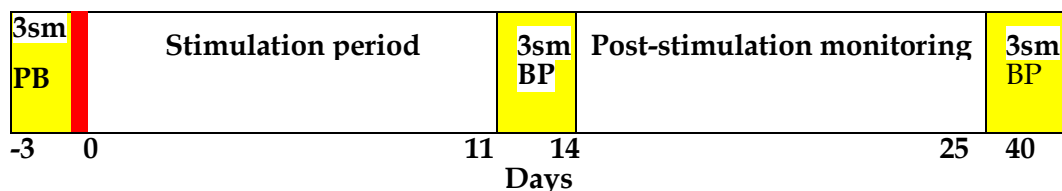
1. Study of the acute reaction to the use of the Electrostimulator «ABP-051» during its primary use in the course of continuous monitoring of blood pressure with the help of Finometer-pro monitor (FMS, Holland). The recording will be held for 5 minutes before hardware stimulation, 5 minutes during and 5 minutes after hardware stimulation while lying down.
2. Assessment of the level and circadian blood pressure profile on the basis of its reconstruction of three-day monitoring data using the non-sinusoidal variability method [G.S. Katinas, M.V. Dementyev, F. Halberg, et al. Evaluating the form of nonsinusoidal variations // Word health journal. 2011. 3 (2). P. 135 – 149.]
3. Within 2 weeks, the stimulation will be performed with the “ABP-051” apparatus according to the recommended method: three times a day.
4. At 12-14 days, a three-day repeated monitoring will be conducted with a reconstruction of the circadian blood pressure profile.
5. On the 26-28th day, the final assessment of the circadian blood pressure profile will be performed.
6. Based on the diary of the stimulation, an analysis of patient compliance will be conducted.



*Figure 2: The process of reconstructing three-day monitoring data into a circadian blood pressure profile*

The design of the study is presented in Figure 3.

Acute test



3ABPM - three-day monitoring of blood pressure

*Fig. 3: Design research.*

## **RANDOMIZATION OF RESEARCH**

The operating electrostimulator «ABP-051» and their imitators are externally identical to each other. At the beginning of the study, all devices were numbered in random order by a person not participating in the study. The serial number and the assigned local number are kept in a place inaccessible to researchers, and the devices are issued in a random order. The disclosure of codes is planned after the completion of the study and the first stage of statistical processing, when the effect of therapy on each patient will be assessed. The purpose of the second stage is to compare the effectiveness of operating devices and simulators.

## **STATISTICAL TREATMENT**

### **First stage**

Processing of the results will include a comparative analysis of the primary (raw) data series obtained during the three-day monitoring of blood pressure, as well as circadian profile indicators obtained during the reconstruction using comparative analysis methods for the non-conjugate and conjugate population for each patient individually and the sample as a whole. In addition, the result of direct exposure and a 2-week delayed assessment of the circadian blood pressure profile will be compared. In addition to the absolute dynamics of blood pressure, changes in the circadian profile will be taken into account: the degree of night-time decrease in blood pressure, blood pressure variability, pre-morning blood pressure rise, and stable blood pressure fluctuations above target values (peaks and declines).

### **Second phase**

Comparative analysis of the effectiveness of existing and placebo devices with subsequent correction of the results of the first stage

Compliance will be assessed by the number of procedures performed and the average deviation of the execution time from the recommended schedule.

## **PRELIMINARY RESULTS**

Currently, patient recruitment is entering the final phase.

The study included 55 people.

Completed the study of 41 people

Fully complied with the protocol 37 people

4 people left early (2 due to unwillingness to conduct

Three-day monitoring repeatedly, 1 - stopped prematurely

Stimulation due to family circumstances, 1 - due to the deterioration of general well-being during stimulation).

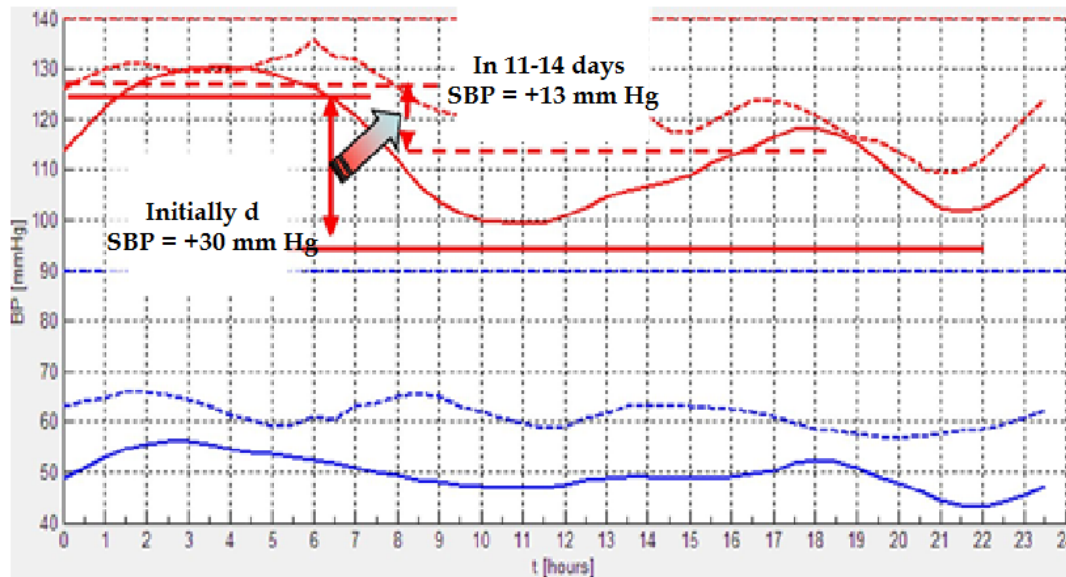


During the preliminary analysis, it was found that during the acute test for the first stimulation “ABP-051” no reliable dynamics of blood pressure was observed.

During the course of use in a number of patients, there is a significant decrease in blood pressure and an improvement in circadian profile. Typical examples of such changes are shown in Fig. 4 and 5.



Fig. 4: Dynamics of systolic and diastolic blood pressure according to a reconstructed circadian profile in patient K. 37 years of age with hypertension I for 11-14 days from the start of stimulation



Load data set 1(full lines)      Load data set 2(dashed lines)      Load data set 3(dotted lines)      Load data

Fig. 5: A significant decrease in the magnitude of the increase in blood pressure at night (a tendency to restore the circadian index) in patient Z. is 79 years old with GB III.

During the preliminary analysis, it was found that of the 37 patients who completed the study, a significant effect on the level and cicadal profile of blood pressure

was observed in 19 patients (51%). At the same time, stimulation in BP decreased in 13 people (35%), while in 7 patients a decrease in BP variability was observed, and in 5 patients an improvement in circadian profile was observed mainly due to an increase in circadian index.

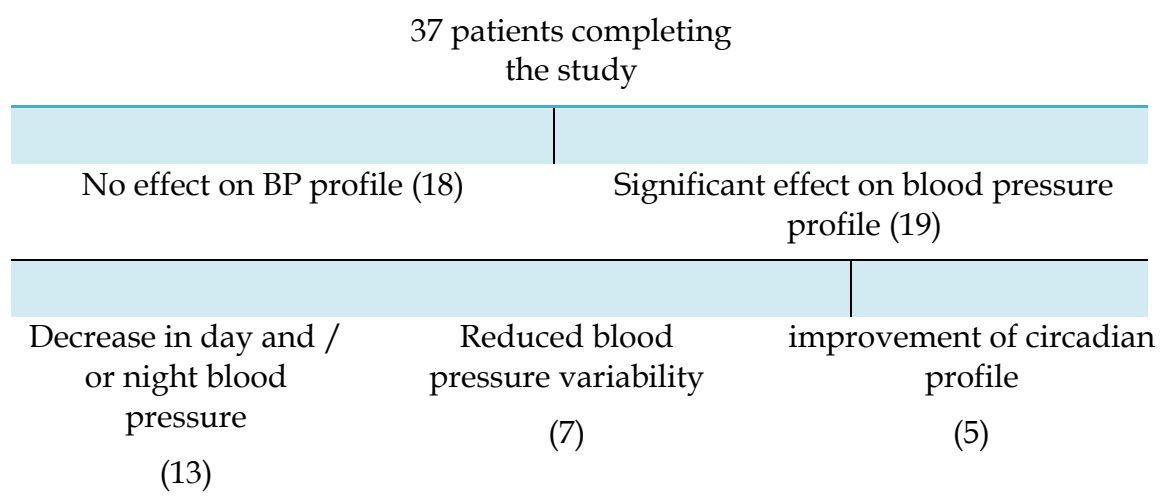


Fig. 6: The main effects of stimulation apparatus "AVR-051" on the 12-14 day of stimulation.

When assessing the sustainability of the effect at 12-14 days after completion of the stimulation course (at 26-28 days from inclusion in the study), it was found that a return to the original profile was observed in 8 people, while 11 people remained influenced by the stimulation process.

- In patients with hypertension in more than half of cases, in response to coursework use of the electrostimulator «ABP-051», a decrease in blood pressure and / or an improvement in its performance are observed.

One such example is shown in Figure 7.

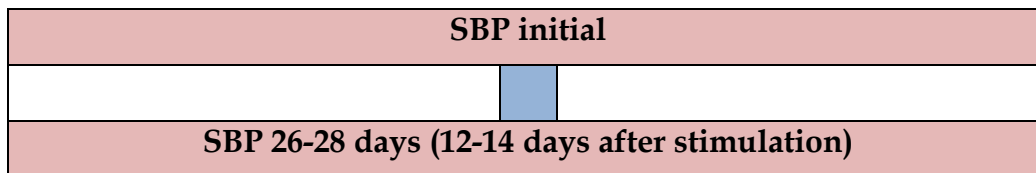
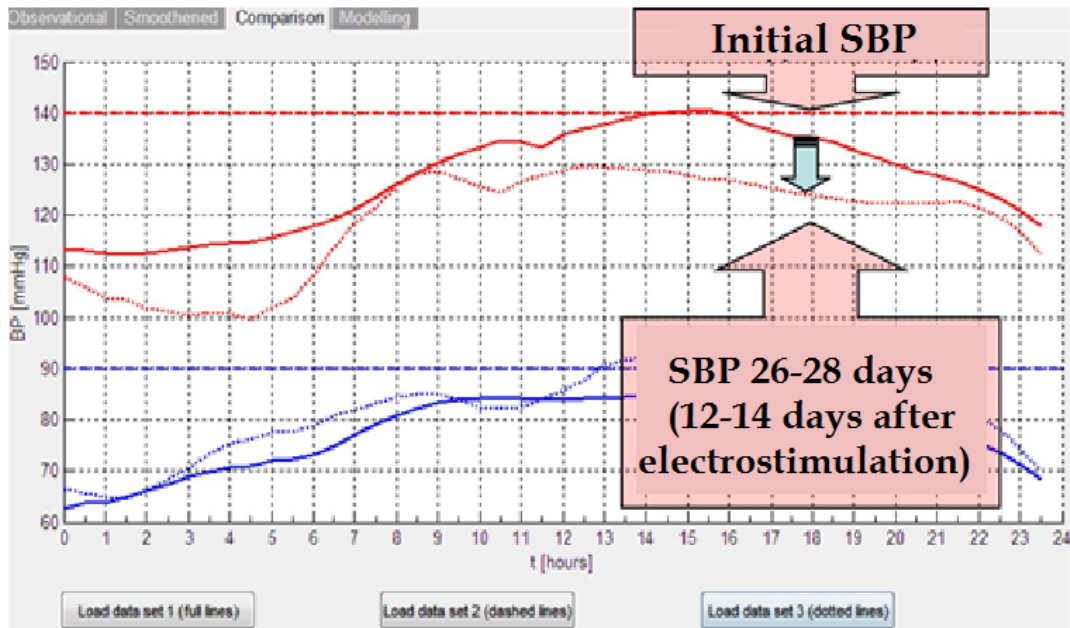


Fig. 7: Changes in the profile of blood pressure on the 26-28 day (12-14 day after the completion of stimulation) in patient K. 37 years old with GB I

From the 37 patients who completed the study, deterioration in well-being was observed in only one patient, which led to premature cancellation of the procedure. Completion of stimulation led to recovery.

In addition, it should be noted that under the terms of the protocol until the completion of the study, the results are evaluated in the general group, which includes the current model "ABP-051" and its simulator (false stimulation group). Thus, the true frequency of influence of the electrostimulator on the blood pressure profile until the completion of the study remains unknown.

### PRELIMINARY CONCLUSIONS

- More than half of patients responding to stimulation retain the hypotensive effect by the end of the second week after its termination.

- To predict the effectiveness of the use of «ABP-051» it is advisable to use the method of ambulatory monitoring of blood pressure in the three-day recording version with subsequent reconstruction of the circadian profile.
- Stimulator «ABP-051» does not cause significant fluctuations in blood pressure during its initial use and is generally well tolerated during course use.
- The data obtained are preliminary and need to be refined in the course of a full-scale statistical analysis after the completion of the study, which includes a separate assessment of the effectiveness of existing devices and their simulators (placebo group).
- It is necessary to conduct a longer study to clarify the cumulative effect of stimulation, as well as clarify the causes and ways to overcome resistance to therapy "ABP-051"