

**Многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование назначения внутривенного метопролола пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе**

**Название протокола:** Многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование назначения внутривенного метопролола пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе

**Номер протокола:**

**Дата утверждения:**

**Фаза исследования:**

**Спонсор исследования:**

**Автор протокола:**

**СИНОПСИС ИССЛЕДОВАНИЯ**

<b>Спонсор:</b>	<b>Название препарата:</b> Беталок	<b>Активный компонент:</b> Метопролола тартрат раствор для в/в введения 1 мг/мл
<b>Название исследования:</b> Многоцентровое открытое рандомизированное контролируемое исследование назначения внутривенного метопролола пациентам с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе		
<b>Исследуемый препарат:</b> Беталок (одна ампула 5 мл содержит 5 мг метопролола тартрата)		
<b>Центр:</b> 10 станций СМП в РФ. Количество пациентов 85 <b>География исследования:</b> 1. Самара 2. Екатеринбург 3. Норильск 4. Томск 5. Ростов-на-Дону		
<b>Цели исследования:</b> <b>Первичные:</b> 1. Определение эффективности применения препарата «Беталок» при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе: <ul style="list-style-type: none"><li>• Уменьшение интенсивности ангинозных болей</li><li>• Уменьшение одышки</li><li>• Снижение АД (Систолическое АД не менее 100 мм.рт.ст)</li><li>• Уменьшение ЧСС (не менее 45 ударов в минуту)</li></ul> 2. Определение безопасности применения препарата «Беталок» при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе: <ul style="list-style-type: none"><li>• Наличие минимального количества нежелательных явлений при внутривенном введении метопролола или отсутствие таковых</li></ul> <b>Вторичные:</b> 1. Определение влияния назначения препарата «Беталок» на конечную точку (фибрилляция желудочков, смерть от любой причины) в первые 24 часа от развития ангинозного приступа. 2. Демонстрация преимуществ назначения и введения внутривенной формы метопролола больным с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на догоспитальном этапе по сравнению с пероральным приемом метопролола.		
<b>Дизайн исследования:</b> Исследование планируется как многоцентровое открытое рандомизированное исследование в двух параллельных группах, в первой из которых на догоспитальном этапе пациенты будут получать		

«Беталок» внутривенно струйно, а во второй стандартную терапию острого коронарного синдрома, включающую пероральный прием  $\beta$ -блокаторов.

**Критерии включения:**

- Острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST

**Критерии исключения:**

- Левожелудочковая недостаточность в стадии декомпенсации (III и IV классы по шкале Killip)
- ЧСС  $\leq 45$  в минуту
- Систолическое артериальное давление  $\leq 100$  мм.рт.ст
- AV-блокада II и III степени
- Гиперчувствительность к адrenoблокаторам
- Тяжелая почечная недостаточность
- Хроническая обструктивная болезнь легких
- Печеночная недостаточность
- Беременность
- Хроническая алкогольная интоксикация
- Обострение на момент развития острого коронарного синдрома имеющегося психического заболевания
- Иные состояния, которые, по мнению исследователя, могут помешать успешному выполнению процедур протокола
- Проводимая терапия антагонистами кальция
- Отказ пациента от сотрудничества

**Процедуры исследования:**

	0-15 минута*	15-я минута	16-18-я минута	18-я минута	19-21-я минута	21-я минута	22-25-я минута	40-я минута	24 часа
<b>Информированное согласие</b>	X								
<b>Оценка клинического статуса</b>	X		X		X		X		X
<b>Измерение АД</b>	X		X		X		X		X
<b>Измерение ЧСС</b>	X		X		X		X		X
<b>Снятие ЭКГ</b>	X		X		X		X		
<b>Рандомизация</b>	X								
<b>Введение препарата «Беталок»</b>		X		X		X			
<b>Перевод на пероральный прием <math>\beta</math>-блокатора</b>								X	
<b>Оценка конечных точек</b>									X
<b>Оценка неблагоприятных явлений</b>			X		X		X		X
<b>Оценка сопутствующей терапии</b>			X		X		X		X

\* Все скрининговые процедуры должны быть завершены в течение 15 минут от момента приезда бригады СМП на вызов к больному

## **Процедуры исследования:**

### **Скрининг**

Время проведения – не более 15 минут от момента приезда бригады СМП на вызов к больному

- Оценка клинического статуса пациента
- Регистрация и интерпретация электрокардиограммы
- Постановка диагноза острый коронарный синдром с подъемом сегмента ST
- Оценка соответствия пациента критериям включения/исключения
- Измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений
- Определение показаний и противопоказаний к внутривенному введению β-блокаторов
- Получение информированного согласия

### **Рандомизация**

Время проведения – не более 15 минут от момента приезда бригады СМП на вызов к больному.

Рандомизация осуществляется методом «конвертов»

### **15 минута. Введение препарата**

- Введение исследуемого препарата согласно перечисленным ниже правилам.

### **16-18 минуты. Оценка клинического статуса**

- Оценка клинического статуса пациента и динамики ангинозных болей
- Измерение АД и ЧСС
- Оценка сопутствующей симптоматической терапии
- Оценка развития неблагоприятных явлений
- Повторная регистрация ЭКГ и оценка ее динамики

### **18 минута. Введение препарата**

- Введение исследуемого препарата согласно перечисленным ниже правилам.

### **19-21 минуты. Оценка клинического статуса**

- Оценка клинического статуса пациента и динамики ангинозных болей
- Измерение АД и ЧСС
- Оценка сопутствующей симптоматической терапии
- Оценка развития неблагоприятных явлений
- Повторная регистрация ЭКГ и оценка ее динамики

### **21 минута. Введение препарата**

- Введение исследуемого препарата согласно перечисленным ниже правилам.

### **22-25 минуты. Оценка клинического статуса**

- Оценка клинического статуса пациента и динамики ангинозных болей
- Измерение АД и ЧСС
- Оценка сопутствующей симптоматической терапии
- Оценка развития неблагоприятных явлений
- Повторная регистрация ЭКГ и оценка ее динамики

### **40 минута. Перевод на пероральный прием метопролола**

- Перевод больного на пероральный прием метопролола в дозе 50 мг 2 раза в сутки

### **24 часа от момента приезда СМП. Оценка конечных точек**

- Оценка сопутствующей симптоматической терапии
- Оценка развития компонентов комбинированной конечной точки
- Оценка развития неблагоприятных явлений

## **Методика лечения и режим терапии в основной группе:**

- Исследование планируется, как многоцентровое открытое рандомизированное в двух параллельных группах, в первой из которых на фоне симптоматической терапии пациентам на догоспитальном этапе будет трижды с интервалом в 2 минуты внутривенно струйно вводиться «Беталок» (метопролол в/в) в дозе 5 мг (5 мл 0,1 % раствора) со скоростью 5 мл в 1 минуту
- После каждой предыдущей инъекции «Беталока» всем пациентам в обязательном порядке следует измерять артериальное давление и частоту сердечных сокращений
- Если в течение 2-х минут после введения «Беталока» у пациента возникают урежение ЧСС до 45 ударов в минуту и менее, систолическая артериальная гипотензия менее 100 мм. рт. ст., удлинение интервала PQ (более 0,24 секунды) или развитие АВ-блокады II-III степени, а также бронхоспазм, головокружение или головная боль, то лечение «Беталоком» должно быть прекращено, а пациент в последующем должен быть переведен на пероральный прием β-блокаторов

- Развитие боли в эпигастральной области требует уточнения и дифференциальной диагностики с инфарктом миокарда задней стенки левого желудочка
- Развитие тошноты и рвоты требует уточнения связи с введением наркотических анальгетиков
- Максимальная общая доза препарата не должна превышать 15 мг (15 мл 0,1% раствора)
- В случае хорошей переносимости «Беталока», через 15 мин после его последнего внутривенного введения все пациенты должны быть переведены на метопролол для приема внутрь в дозе 50 мг каждые 6 часов в течение 48 часов с последующим приемом метопролола per os в дозе 50 мг 2 раза в день

#### **Лечение в группе контроля:**

Стандартная терапия с участием пероральной формы  $\beta$ -блокаторов

#### **Этические аспекты:**

Настоящее исследование будет проводиться согласно правилам ICH GCP и требованиями Хельсинской Декларации.

Протокол исследования и текст информированного согласия будут рассмотрены этическими комитетами департаментов здравоохранения городов: Ростов-на-Дону, Самара, Томск, Норильск, Екатеринбург

#### **Обоснование проведения исследования:**

Улучшение прогноза пациентов с острым коронарным синдромом под влиянием применения внутривенных  $\beta$ -блокаторов проверялось в нескольких исследованиях, таких как:

1. «Goteborg Metoprolol Trial» (Применение метопролола парентерально при остром коронарном синдроме)
  - Выявлено снижение летальности в группе метопролола на 36% по сравнению с 8,9% в группе контроля.
  - В группе метопролола было зарегистрировано 40 летальных исходов и 62 – в группе плацебо.
  - Особенно эффективным метопролол оказался у пациентов с сердечной недостаточностью.
2. MIAMI (Метопролол при остром инфаркте миокарда)
  - Выявлено снижение летальности в группе метопролола на 29% по сравнению с 13% в группе контроля.

Таким образом, имеется доказанный положительный эффект применения  $\beta$ -блокаторов на догоспитальном этапе. Как указывалось ранее, он заключается в снижении смертности и уменьшении частоты развития инфаркта миокарда.

Наряду с этим, отсутствует отечественный опыт применения внутривенного метопролола на скорпомощном этапе, хотя данный препарат входит в стандарты оказания скорой медицинской помощи.

#### **Выбывание пациентов из исследования**

Все пациенты, находящиеся в исследовании оставляют за собой право в любой момент прекратить участие в нем, не объясняя причины. Отказавшись от приема исследуемого препарата, пациенты могут продолжить наблюдение у исследователя, не участвуя в предусмотренных протоколом процедурах.

В свою очередь исследователь может принять решение о прекращении участия пациента в исследовании, в том случае, если оно может повредить пациенту

#### **Исследуемый препарат**

- Поставляется в виде ампул объемом 5 мл, содержащих 5 мг метопролола, в упаковке по 5 штук.
- Препарат не маскируется, каждая упаковка дополнительно содержит маркировку с текстом на русском языке: «образец не для продажи»
- Препарат хранится в обычных условиях при комнатной температуре (от 8 до 30 градусов C).

**Неблагоприятные явления:**

Неблагоприятным явлением считается любое нежелательное событие вне зависимости от его причинной связи с введением исследуемого препарата и делятся на ожидаемые и неожиданные.

<b><i>Инфекционные болезни</i></b>	
Очень редко	Гангрена у пациентов с предшествующими тяжелыми обструктивными заболеваниями периферических артерий.
<b><i>Изменения картины крови</i></b>	
Очень редко	Тромбоцитопения
<b><i>Психические расстройства</i></b>	
Нечасто	Депрессия, бессонница, кошмары
Редко	Нервозность, тревога
Очень редко	Спутанность сознания, галлюцинации
<b><i>Неврологические расстройства</i></b>	
Нередко	Головокружение, головная боль
Нечасто	Нарушение концентрации внимания, сонливость, парестезии
Очень редко	Амнезия/ухудшение памяти, вкусовые расстройства
<b><i>Нарушения со стороны органов зрения</i></b>	
Редко	Нарушение зрения, сухость и (или) раздражение глаз, конъюнктивит
<b><i>Нарушения со стороны органов слуха и равновесия</i></b>	
Очень редко	Шум в ушах
<b><i>Кардиальные расстройства</i></b>	
Нередко	Брадикардия, сердцебиение
Нечасто	Нарастание сердечной недостаточности, АВ-блокада I степени
Редко	Ухудшение внутрисердечной проводимости, нарушения ритма, нарастание существующей АВ-блокады
<b><i>Сосудистые расстройства</i></b>	
Нередко	Постуральная гипотензия (крайне редко сопровождающаяся синкопе)
Редко	Феномен Рейно
Очень редко	Нарастание существовавшей ранее перемежающейся хромоты
<b><i>Нарушения со стороны органов дыхания</i></b>	
Нередко	Одышка
Нечасто	Бронхоспазм
Редко	Ринит
<b><i>Желудочно-кишечные расстройства</i></b>	
Нередко	Тошнота, абдоминалгия, диарея, констипация
Нечасто	Рвота
Редко	Сухость во рту
<b><i>Гепато-билиарные расстройства</i></b>	
Очень редко	Гепатит
<b><i>Нарушения со стороны кожи</i></b>	
Нечасто	Крапивница, дистрофические расстройства, повышение потоотделения
Редко	Выпадение волос
Очень редко	Фотосенсибилизация
<b><i>Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата</i></b>	
Очень редко	Артралгия
Нередко	Мышечные подергивания
<b><i>Нарушения сексуальной функции</i></b>	
Редко	Эректильная дисфункция
<b><i>Общие расстройства</i></b>	
Очень часто	Общая слабость
Часто	Похолодание кистей и стоп
Нечасто	Боль в прекардиальной области, отеки
<b><i>Результаты обследования</i></b>	
Нечасто	Потеря массы тела
Редко	Изменение показателей функции печени, появление антинуклеарных антител (не связанное с СКВ)

- Кроме того, неблагоприятные явления подразделяются на серьезные и несерьезные (согласно общепринятым критериям серьезности GCP).
- Каждое неблагоприятное явление должно быть оценено исследователем с точки зрения его возможной связи с введением исследуемого препарата.
- Каждое серьезное неблагоприятное явление должно быть прослежено до момента его разрешения или наступления исхода и репортировано спонсору исследования и в соответствующий этический комитет