

Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
Кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи МГМСУ

ПРОТОКОЛ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ УРАПИДИЛА (ЭБРАНТИЛА ®) У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКИМ КРИЗОМ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Версия	1.0
Дата	30.11.2009
Авторы	
Вид исследования	Локальное, открытое, несравнительное
Фаза	IV

Ответственный исследователь:

Кулевская Анастасия Сергеевна т. 8-916-327-62-07
e-mail kulevskaja@mail.ru

Конфиденциально

Оглавление

Оглавление	2
Список сокращений	3
ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ.....	3
1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ	3
2. ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ И КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/ИСКЛЮЧЕНИЯ.....	4
2.1. <i>Популяция.....</i>	<i>4</i>
2.2. <i>Критерии включения:</i>	<i>4</i>
2.3. <i>Критерии исключения.....</i>	<i>4</i>
3. ПРОЦЕДУРЫ И ОБЩИЙ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	5
3.1. <i>Набор и учет пациентов</i>	<i>5</i>
3.2. <i>Описание процедур исследования</i>	<i>5</i>
3.3. <i>Прекращение исследования.....</i>	<i>6</i>
4. Оценка безопасности.....	6
5. Этика.....	6
6. Обработка данных и мониторинг	7
6.1. <i>Сбор данных.....</i>	<i>7</i>
6.2. <i>Критерии оценки эффективности.....</i>	<i>7</i>
6.3. <i>Мониторинг</i>	<i>8</i>
6.4. <i>Поправки к протоколу</i>	<i>8</i>
6.5. <i>Статистический анализ</i>	<i>8</i>
7. Обращение с исследуемым препаратом.....	8
ПРИЛОЖЕНИЕ 1: Регистр пациентов	9
ПРИЛОЖЕНИЕ 2.....	10
ПРИЛОЖЕНИЕ 3.....	11

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
АДср – среднее артериальное давление
ГК – гипертонический криз
ДАД – диастолическое артериальное давление
ДЭ – догоспитальный этап
ИМ – инфаркт миокарда
ИП – исследуемый препарат
ННПОСМП - Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
НЯ – нежелательное явление
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН – острая почечная недостаточность
САД – систолическое артериальное давление
СМП – скорая медицинская помощь
СНЯ – серьезное нежелательное явление
ТИА – транзиторная ишемическая атака
ФР – факторы риска
ЭК – этический комитет

ОБОСНОВАНИЕ

Гипертонический криз (ГК) является самым частым кардиологическим неотложным состоянием, встречающимся в практике, как врача скорой помощи, так и врача любой другой специальности. ГК также является состоянием, потенциально ухудшающим прогноз артериальной гипертензии (АГ), особенно при неадекватном его лечении.

ННПОСМП проводится большая работа по оптимизации лечения пациентов с неотложными состояниями в кардиологии. Ее результатом стали выпуск методических пособий, клинических рекомендации, Стандартов оказания неотложной помощи и т.д. Они основаны на результатах проводимых клинических исследований различных препаратов в условиях СМП. Так подтверждена клиническая целесообразность применения при ГК таких препаратов, как нифедипин, каптоприл, метопролол, энаприлат. К сожалению, разработанные схемы не в силах охватить весь спектр имеющихся особых клинических ситуаций. Поэтому требуется расширение спектра исследований с привлечением препаратов других групп. В данном протоколе предполагается предварительно изучить эффективность и безопасность альфа-блокатора урапидила при ГК на догоспитальном этапе.

ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование является пилотным открытым несравнительным, изучению эффективности и безопасности препарата урапидил (Эбрантил ®) у больных с гипертоническим кризом на догоспитальном этапе и представляет собой часть проекта, проводимого ННПОСМП по оптимизации оказания неотложной помощи кардиологическим пациентам.

1. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

Цель

Изучить эффективность и безопасность парентерального применения урапидила в различных дозах у больных с гипертоническим кризом на догоспитальном этапе

Задачи исследования:

Первичные:

- Оценить частоту повторных вызовов и других исходов в течение 24 часов от начала вызова СМП
- Оценить отдаленные результаты лечения ГК через 7-10 дней
- Оценить время достижения снижения АДср как минимум на 15% от исходного уровня

Вторичные

- Оценить степень снижения артериального давления в абсолютных значениях
- Оценить время исчезновения/уменьшения клинической симптоматики
- Оценить частоту и выраженность нежелательных явлений
- Выявить адекватную парентеральную дозу урапидила (Эбрантила ®), для лечения гипертонических кризов на догоспитальном этапе
- Оценить частоту развития гипотензии (снижение АДср более чем на 35% от исходного уровня), брадикардии (снижение ЧСС ниже 60 уд/мин) или тахикардии (увеличение ЧСС более 100 уд/мин) после введения исследуемого препарата.

2. ИССЛЕДУЕМАЯ ПОПУЛЯЦИЯ И КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ/ИСКЛЮЧЕНИЯ

2.1. Популяция

Больные от 25 до 75 лет с гипертоническим кризом, установленным бригадой СМП будут отобраны в соответствии с критериями включения/исключения. До включения в исследование пациенты должны подписать информированное согласие, о чем должно быть указано врачом, проводящим исследование, в индивидуальной регистрационной карте (ИРК), *Приложение 4*.

2.2. Критерии включения:

1. Мужчины и женщины в возрасте от 25 до 75 лет включительно
2. Установленный диагноз гипертонического криза
3. Отсутствие осложнений гипертонического криза.
4. Наличие подписанного информированного согласия

2.3. Критерии исключения

1. Судорожная форма гипертонического криза
2. Осложнённый гипертонический криз (острый период инфаркта миокарда, нестабильная стенокардия, острое нарушение мозгового кровообращения/транзиторная ишемическая атака, гипертоническая энцефалопатия с отеком мозга, острая левожелудочковая недостаточность (отёк лёгких), острая почечная недостаточность, расслаивающаяся аневризма аорты).
3. ГК, этиология которого связана с:
 - преэклампсией и эклампсией
 - употреблением алкоголя или наркотиков
 - черепно-мозговой травмой
 - употреблением симпатомиметиков
4. Непереносимость и противопоказания к назначению альфа- и бета-адреноблокаторов.
5. Выраженные нарушения функции почек с известным уровнем креатинина более чем в 1,5 раза превышающем норму.
6. ИМ или ОНМК менее чем за 6 месяцев до включения в исследование;
7. Застойная сердечная недостаточность III-IV ФК (NYHA);

8. Известная симптоматическая артериальная гипертензия;
9. Беременность, период лактации;
10. Психические заболевания, в том числе вследствие злоупотребления алкоголем или наркотиков;
11. Состояния, которые, по мнению врача-исследователя, могут повлиять на исход лечения (активный неопластический процесс, иммунодефицитное состояние, туберкулез и др.).
12. Отказ пациента подписать информированное согласие на участие в исследовании.
13. Участие в другом исследовании в течение 30 дней перед настоящим вызовом СМП;

3. ПРОЦЕДУРЫ И ОБЩИЙ ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Набор и учет пациентов

Исследование будет проводиться врачами и фельдшерами СМП в условиях догоспитального этапа.

Объем исследования: Планируется включение 40 пациентов с неосложненным гипертоническим кризом.

Каждому пациенту-участнику исследования будет присвоен уникальный четырехзначный номер, первые 2 цифры – номер центра, последующие 2 цифры – порядковый номер пациента в центре (01-01, 01-02 и так далее).

В исследовательском центре будет вестись Регистр всех включенных в исследование пациентов (*Приложение 1*), в который должны вноситься номер пациента, дата включения в исследование и другие сведения.

Длительность набора больных - 3 месяца.

Начало исследования: 01.01.2010

3.2. Описание процедур исследования

Скрининг (не более 10 минут с момента приезда бригады СМП)

Пациенту необходимо провести следующие процедуры:

- Оценка критериев включения / исключения
- Подписание информированного согласия
- Присвоение номера пациенту

Включение в исследование

- Сбор исходной информации о пациенте (анамнез, включая сведения о сопутствующей терапии, данных исходного физикального осмотра),
- Установление диагноза ГК с помощью рекомендуемого опросника (*Приложение 2*) и определение клинической формы ГК (*Приложение 3*)
- Оценка исходных клинических симптомов ГК в баллах (таблица 3)
- Снятие ЭКГ и ее оценка
- Измерение АД и ЧСС

Введение исследуемого препарата

Урапидил (Эбрантил ®) в виде раствора для инъекций вводят внутривенно в/в медленно в течение 2-3 мин. Допустимо повторное введение ИП до достижения целевого уровня АДср. ЧСС после введения ИП должна быть выше или равная 60 в минуту. При снижении ЧСС меньше 60 в минуту повторное введение препарата не проводят.

Эффективность оценивают путем оценки клинических симптомов, измерением АД и ЧСС (начиная с 2-ой мин после введения препарата).

При отсутствии эффекта лечения через 30 минут терапия гипертонического криза может быть проведена другими лекарственными средствами (в соответствии с утвержденными стандартами лечения). Вся дополнительно вводимая терапия должна быть внесена в ИРК.

Результаты лечения ГК

Конфиденциально

Стр. 5 из

1. В течение 24 часов от начала вызова СМП. Уточнение информации проводится по телефону у пациента или его родственников. При госпитализации возможен сбор сведений у медицинского персонала стационара.

Оцениваются в соответствии со следующими градациями:

- Оставлен на месте (дома)
 - Актив в поликлинику (может дополнять предыдущий пункт)
 - Госпитализация в стационар
 - Повторный вызов
 - Смерть
2. Через 7-10 дней от вызова СМП (в случае повторных вызовов – от первого из них). Проводится телефонный контакт с пациентом или его родственниками.

Оцениваются в соответствии со следующими градациями:

- Жив / умер
- Местонахождение (в стационаре, дома, другое)
- Повторные вызовы СМП с указанием дат
- Обращение к врачу с указанием специальности (терапевт, кардиолог)
- Проведенное обследование (инструментальное, анализы, консультации специалистов) без уточнения результатов
- Развитие осложнений (ОНМК, ТИА, инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, почечная недостаточность)

3.3. Прекращение исследования

Причинами прекращения участия пациента в исследовании могут стать:

1. Смерть пациента
2. Решение врача-исследователя (с целью обеспечения безопасности пациента; при выявлении обстоятельств, препятствующих участию пациента в исследовании)
3. Отказ пациента от участия в исследовании
4. Административные проблемы, нарушающие ход исследования (отсутствие возможности телефонного контакта и др.)

В случае 1 информация, полученная в ходе наблюдения пациента, регистрируется в ИРК. В остальных случаях информация не учитывается.

4. ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

Учитывая, что ИП урапидил (Эбрантил ®) является зарегистрированным на территории Российской Федерации, данное исследование не противоречит показаниям к его применению, указанным в Инструкции к применению, имеется большой опыт его безопасного использования специальных процедур по сбору данных по безопасности не предусмотрено.

Будут учитываться только серьезные нежелательные явления (СНЯ), относящиеся к категории непредусмотренных СНЯ. При этом будет заполняться соответствующая форма для оповещения отдела клинической безопасности компании производителя.

5. ЭТИКА

Исследование будет проводиться согласно правилам ICH GCP E6 и требованиями Хельсинской Декларации, а также в соответствии с ГОСТ Р 52379-2005.

Протокол, текст информированного согласия будут рассмотрены Этическим Комитетом ННПОСМП перед началом исследования. В дальнейшем для рассмотрения ЭК будут представлены поправки к протоколу и новые версии протокола и информированного согласия. По окончании исследования для информирования в ЭК будет направлен отчет клинического исследования.

6. ОБРАБОТКА ДАННЫХ И МОНИТОРИРОВАНИЕ

6.1. Сбор данных

Заполненные ИРК будут направлены в центр обработки данных ННПОСМП, где будет проведена их валидизация. Затем информация будет внесена в электронную базу данных и обработана статистически.

Все полученные ИРК просматриваются при получении на предмет наличия СНЯ и их оценки.

6.2. Критерии оценки эффективности

Оценка клинической эффективности исследуемого препарата будет проводиться на основании результатов измерения артериального давления.

Оценка клинической эффективности

Будут оцениваться:

- Процентное снижение АД по отношению к исходным значениям (до введения препарата исследования);
- Время до наступления эффективного снижения АДср давления минимум на 15% от исходного значения;
- Доза исследуемого препарата, введенная пациенту для достижения эффективного снижения АД;
- Абсолютные цифры снижения АД;
- Время исчезновения/уменьшения клинической симптоматики;
- Частота возникновения гипотонии после введения исследуемого препарата (снижение систолического и/или диастолического АД более чем на 35% по сравнению с исходным значением в течение 30 минут).

Таблица 1. Оценка клинических симптомов

Симптомы/ баллы	Отсутствие симптома	Слабый	Умеренный	Выраженный	Нестерпимый
	0	1	2	3	4
Головная боль					
Тошнота					
Рвота					
Сонливость					
Возбуждение					
Боль за грудиной					
Экстрасистолия					
Одышка					
Озноб					
Гипергидроз					
Неврологическая симптоматика (парестезии, преходящие нарушения зрения и слуха)					
Другие симптомы (указать)					

6.3. Мониторирование

Будет осуществляться сотрудниками кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и СМП МГМСУ. Будет проводиться сопоставление данных, представленных в ИРК и Карте вызова...

6.4. Поправки к протоколу

Любые изменения в протоколе исследования будут оформлены в виде официальной поправки к протоколу.

6.5. Статистический анализ

Размер выборки и статистическая мощность: Размер выборки в этом исследовании не основан на каких-либо статистических расчетах.

Будут обобщаться демографические и исходные характеристики пациентов, данные по эффективности и данные по безопасности. Планируется объединить данные, полученные во всех исследовательских центрах, принимающих участие в исследовании по данному протоколу.

Исходные и демографические характеристики, включая возраст, результаты исследований, медицинские состояния и др., будут представлены отдельно для каждого пациента и обобщены с использованием описательной статистики (для непрерывных данных) или таблиц сопряженности (для качественных данных).

Пациенты при обработке данных будут разделены на три клинические подгруппы:

- с выраженной клинической симптоматикой,
- с преобладанием отечной формы,
- без выраженной клинической симптоматики.

Их оценка должна лечь в основу планирования и проведения последующих исследований.

Фактическая доза ИП в мг будет представлена в виде списков и обобщены с использованием описательной статистики. Сопутствующие препараты будут представлены в виде списков по каждому пациенту и обобщены по термину анатомо-терапевтически-химической классификации с помощью таблиц сопряженности.

Оценка безопасности будет основываться главным образом на частоте развития НЯ. Другие данные по безопасности (напр., результаты оценки жизненно важных функций) также будут рассматриваться соответствующим образом.

НЯ будут обобщаться путем представления количества и процента пациентов, у которых развились НЯ, пациентов с НЯ по каждой системе органов, а также пациентов с каждым отдельным НЯ. Любая другая собранная информация (напр., степень тяжести НЯ или его связь с исследуемым препаратом) также будет перечислена соответствующим образом.

7. ОБРАЩЕНИЕ С ИССЛЕДУЕМЫМ ПРЕПАРАТОМ

Исследуемый препарат будет централизованно поставляться исследователю ННПОСМП.

ИП должен храниться в безопасном месте, пригодном для хранения лекарственных средств (напр., в запирающемся шкафу), в соответствии с условиями, указанными на этикетке препарата.

Весь исследуемый препарат должен использоваться только в рамках этого протокола. Запрещается использовать исследуемый препарат в каких-либо других целях.

Упаковки ИП должны быть промаркированы «Для клинического исследования». После завершения исследования остаток препарата должен быть учтен, его судьба будет решена дополнительно.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Перечень вопросов, обязательных при диагностике гипертонического криза

Вопрос	Примечание
- Что ранее (до приезда СМП) Вы приняли?	Необходимо выяснить название препарата, дозу препарата, время приема. Если больной уже принял какие-либо лекарственные препараты, необходимо учитывать возможность их взаимодействия с назначаемым препаратом.
- Сколько лет страдаете артериальной гипертонией?	Выяснить, когда был документально поставлен диагноз артериальной гипертонии
- Регистрировались ли ранее подъемы АД?	Как правило, ГК – обострение симптомов, присущих артериальной гипертензии, однако нередко больные не знают о наличии у них заболевания.
- Каковы привычные и максимальные цифры АД?	Как правило, при ГК уровень диастолического АД превышает 100-120 мм рт. ст. У молодых пациентов клиника криза может появиться и при более низких цифрах АД. Пожилые больные могут быть адаптированы к высокому уровню АД (200/110-120 мм рт.ст.)
- Чем обычно субъективно проявляется повышение АД? При каких цифрах АД отмечается клиническая симптоматика? Каковы клинические проявления в настоящее время?	Необходимо уточнить клинику ГК у данного пациента. Бессимптомное повышение АД часто не требует неотложной терапии (пожилым пациентам с адаптированным к высокому уровню АД необходим подбор постоянной терапии в стационаре).
- Получаете ли Вы гипотензивную терапию? Как получаете регулярно или эпизодически?	Криз может развиваться на фоне неадекватной гипотензивной терапии или на фоне отмены терапии.
- Когда появилась симптоматика и сколько длится криз?	При кризе АД нарастает в течение минут, часов.
- Чем раньше удавалось снизить АД? Был ли эффект?	Эффективность ранее применявшихся препаратов должна учитываться при выборе гипотензивного средства.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Опросник по определению формы гипертонического криза

В карте, на основании данного приложения указывается форма неосложненного гипертонического криза

Симптоматика (характеристика)	Выраженные клинические проявления (нейровегетативная форма)	Отечная форма
Скорость нарастания, длительность	Острое начало, от нескольких минут до 3-4 часов	Развивается постепенно, протекает длительно, от 3-4 часов до нескольких суток
Уровень АД	Внезапное увеличение АД: большой подъем САД (до 200 мм.рт.ст. и выше) по сравнению с ДАД	Относительно медленное увеличение: САД и ДАД (до 140-160 мм.рт.ст. и более)
Пульсовое давление	Увеличено	Не растет или снижено
Головная боль	Быстро наступает, резкая	Наступает плавно, резчайшая
ЭКГ	Снижение ST, уплощение T	Умеренное уширение QRS, снижение ST, двухфазный или отрицательный T в левых грудных отведениях
Тахикардия	Да	Нет
Общее состояние	Возбужденное состояние	Вялость, сонливость
Кровь	Увеличение глюкозы, свертывающей активности, лейкоцитоз	
Гипергидроз	Да	Нет
Стадия ГБ	I-IIA	IIБ-III
Кожный покров	Часто красные пятна на лице, шее, а иногда и груди	Нет
Диурез	Частое, обильное мочеиспускание	Снижен
Неврологическая симптоматика	Нет	Преходящие нарушения зрения и слуха, парестезии