

Протокол клинического исследования

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМИ АЛКОГОЛЬ- АССОЦИИРОВАННЫМИ СОСТОЯНИЯМИ НА ДОГОСПИТАЛЬНОМ И ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПАХ

Версия документа	1.0
Дата	02.12.09
Авторы	
Фаза исследования	IV

Синописис исследования

Название препарата: Милдронат	Активный компонент: Триметилгидразиния пропионат
Клинические центры: ГОУ ВПО МГМСУ, кафедра клинической фармакологии, фармакотерапии и СМП ГКБ № 50 и ГКБ № 81, отделения реанимации и интенсивной терапии, терапевтические отделения 12 подстанций СМП в различных городах России	
Продолжительность исследования: Общая: 4 месяца Скрининг – 24 часа Период стационарного лечения – 10 дней Период амбулаторного наблюдения – 90 дней	
Цели исследования: Определить эффективность и безопасность препаратов с метаболическим действием на клетку в терапии неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола у пациентов с алкогольной кардиомиопатией на догоспитальном этапе. Задачи исследования: <ol style="list-style-type: none">1. Изучить влияние терапии Милдронатом у больных с алкогольной кардиомиопатией на частоту госпитализации и повторных вызовов по сравнению с традиционной терапией.2. Провести сравнительный фармакоэкономический анализ различных подходов в лечении неотложных состояний, ассоциированных с приемом этанола у пациентов с алкогольной кардиомиопатией.3. Определить эффективность и комплаентность терапии, назначенной врачом СМП, и сравнить ее с лечением, назначенным врачом поликлиники или стационара.4. Оценить время исчезновения/уменьшения клинической симптоматики5. Оценить частоту и выраженность нежелательных явлений6. Оценить частоту повторных вызовов в период 24 часа	
Методика: Открытое рандомизированное исследование в двух параллельных группах, в котором пациентам обеих групп будет назначена стандартная дезинтоксикационная терапия, включающая в себя раствор глюкозы, физиологический раствор, раствор калия хлорида и раствор магния сульфата. Однако пациентам исследуемой группы на догоспитальном этапе и в течение первых трех дней стационарного лечения дополнительно будет внутривенно назначен милдронат в дозе 500 мг (1 ампула) 2 раза в день, а далее в течение семи дней продолжен его пероральный прием по 1 капсуле 4 раза в день. Пациентам контрольной группы метаболическая терапия назначена не будет.	
Дизайн исследования: Объем исследования: всего планируется включить 50 пациентов (по 25 в каждой группе)	
Набор и учет пациентов	

В исследовательском центре будет вестись *регистр* всех включенных в исследование пациентов (**приложение 1**), в который должны вноситься порядковый номер, дата включения в исследование, инициалы, дата рождения, № и/б пациента (первичной документации), групповая принадлежность пациента.

Планируется включение 50 пациентов с острым отравлением этанолом и алкогольным абстинентным синдромом в сочетании с алкогольной кардиомиопатией.

Критерии включения:

Больные от 30 до 65 лет с, установленными бригадой СМП, будут отобраны в соответствие 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)*.

- Кардиалгии
- Артериальная гипертензия
- Тахикардия и ощущения «сердцебиения»
- Нарушения сердечного ритма и проводимости
- Отечный синдром
- Одышка
- ЭКГ признаки (укорочение интервала PQ, удлинение интервала QT в сочетании с элевацией сегмента ST и заостренным высоким с широким основанием зубцом T)

* - обязательным условием включения пациента в программу клинического исследования и дифференциальным диагнозом с синдромом «праздничного сердца» является наличие данных симптомов в анамнезе в течение нескольких лет

Критерии исключения:

- Возраст до 30 лет или старше 65 лет
- Крайне-тяжелое и агональное состояние
- Признаки активной инфекции (включая гнойные процессы, туберкулез), лихорадка более 38° С.
- Наличие симптомов острой хирургической патологии
- Наличие эпилептиформного синдрома
- Наличие органической патологии, в т.ч. головного мозга
- Наличие в анамнезе тяжелых аллергических реакций на лекарственные препараты (в том числе, к препаратам содержащим триметилгидразиния пропионат)
- Прием других лекарственных средств с метаболическим действием на клетку
- Участие в каких-либо клинических исследованиях за последние 30 дней
- Наличие признаков тяжелых гематологических, иммунологических, урогенитальных, эндокринных, психиатрических, дерматовенерологических заболеваний, которые могут ограничить участие пациента в исследовании
- Невозможность следовать предусмотренным протоколам требованиям (в частности расписанию визитов)
- Иные состояния, которые, по мнению исследователя, могут помешать успешному выполнению процедур протокола

Исследуемый препарат:

Милдронат (одна ампула 5 мл и одна капсула препарата содержит 0,5 грамм триметилгидразиния пропионата)

Методы исследования:

на вызове врач СМП

1) оценивает уровень:

- Артериальной гипертензии
- Тахикардии

- Нарушения сердечного ритма и проводимости
- Отечного синдрома
- Одышки;

2) заполняет клиническую карту и снимает ЭКГ.

Лечение в группе контроля:

Отсутствие лечения парентеральными и пероральными формами препаратов с метаболическим действием на клетку в течение всего времени проведения клинического исследования

Критерии эффективности:

Догоспитальный этап:

Оценка клинической эффективности

Будут оцениваться:

- Время исчезновения/уменьшения клинической симптоматики (**таблица 1**);

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					

Госпитальный этап:

Первичные (через 10 дней лечения): снижение концентрации аланинтрансаминазы, аспарагинтрансаминазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина. Уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности, увеличение фракции выброса левого желудочка на ЭХО-КГ. Снижение смертности пациентов с алкогольным абстинентным синдромом и острым отравлением этанолом, уменьшение частоты развития алкогольного делирия и сокращение сроков его разрешения.

Вторичные (через 90 дней)*: снижение концентрации аланинтрансаминазы, аспарагинтрансаминазы, щелочной фосфатазы, общего билирубина. Уменьшение клинических проявлений сердечной недостаточности, увеличение фракции выброса левого желудочка на ЭХО-КГ. Уменьшение частоты госпитализаций по поводу дестабилизации патологии сердечно-сосудистой системы. Снижение смертности

пациентов с хронической алкогольной интоксикацией.

* - данные критерии будут оценены и признаны достоверными только при условии соблюдения пациентом полного отказа от алкоголя в течение указанного срока

Статистические методики:

Стандартные методики описательной статистики, тест хи-квадрат для оценки различий в частоте достижения комбинированной точки, тесты Манна-Уитни и Вилкоксона при оценке динамики изменений биохимических показателей.

Схема проведения клинического исследования

	1-й день	3-й день	10-й день	90-й день
Скрининг*	X			
Подписание информированного согласия	X			
Оценка клинического статуса	X	X	X	X
Общий анализ крови	X	X	X	X
Общий анализ мочи	X	X	X	X
Биохимический анализ крови	X	X	X	X
Электрокардиография	X		X	X
Эхокардиография	X		X	X
Оценка конечных точек		X	X	X
Оценка неблагоприятных явлений		X	X	X
Оценка сопутствующей терапии	X	X	X	X

* На этапе скрининга оценивается пригодность пациента к участию в клиническом исследовании, выявляются критерии включения и исключения – догоспитальный этап

Этические аспекты

Настоящее исследование будет проводиться согласно правилам ICH GCP и требованиями Хельсинской Декларации. Протокол исследования и текст информированного согласия будут рассмотрены Этическим Комитетом ННПОСМП. 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.

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ

Учитывая, что ИП 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.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1: Регистр пациентов

№ паци ента	Дата включения в исследование	ФИО (полностью)	Инициал ы (ФИО)	Дата рождения день/месяц/ год)
1	-----			
2	-----			
3	-----			
4	-----			
5	-----			
6	-----			
7	-----			
8	-----			
9	-----			
10	-----			
11	-----			
12	-----			
13	-----			
14	-----			
15	-----			
16	-----			
17	-----			
18	-----			
19	-----			
20	-----			

50				

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Перечень вопросов, обязательных при диагностике острых отравлений этанолом и алкогольным абстинентным синдромом в сочетании с алкогольной кардиомиопатией

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.
- 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 алкогольный абстинентный синдром? При каких цифрах АД отмечается клиническая симптоматика? Каковы клинические проявления в настоящее время?	Необходимо уточнить клинику острого отравления этанолом и/или алкогольного абстинентного синдрома у данного пациента.
- Получаете ли Вы какие-нибудь кардиопротекторы, гипотензивные, сосудистые и сердечные гликозиды? Как получаете регулярно или эпизодически?	Милдронат может потенцировать действие коронаролитиков, некоторых гипотензивных средств, сердечных гликозидов.
- Когда появилась симптоматика и сколько длится состояние острого отравления этанолом и/или алкогольного абстинентного синдрома?	При состоянии острого отравления этанолом и/или алкогольном абстинентном синдроме возникают дрожь во всем теле, головная боль, головокружение, тремор конечностей.

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Опросник по определению формы состояния острого отравления этанолом и/или алкогольного абстинентного синдрома

В карте, на основании данного приложения указывается форма острого отравления этанолом и/или алкогольного абстинентного синдрома

Симптоматика (характеристика)	Выраженные клинические проявления (острое отравление этанолом)	Алкогольный абстинентный синдром
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, редчайшая
ЭКГ	Снижение ST, уплощение T	Умеренное уширение QRS, снижение ST, двухфазный или отрицательный T в левых грудных отведениях
Тахикардия	Да	Да/Нет
Общее состояние	Возбужденное состояние	Вялость, сонливость/Возбужденное состояние
Кровь	гликемия, лейкопения	
Гипергидроз	Да	Нет
Кожный покров	Часто красные пятна на лице, шее, а иногда и груди	Нет
Диурез	Частое, обильное мочеиспускание	Снижен
Неврологическая симптоматика	Дрожь во всем теле, головная боль, головокружение, тремор конечностей	Преходящие нарушения зрения и слуха, парестезии