

**Cerebrolysin as an Early Add-on to Reperfusion
Therapy: Risk of Hemorrhagic Transformation after
Ischemic Stroke (CERENETIS).**

**Проспективное, рандомизированное,
многоцентровое пилотное клиническое
исследование**

Дата 30 апреля 2018

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ ПРОТОКОЛА

Наименование спонсора

Нет

Наименование конечного продукта

Церебролизин

Наименование активного вещества

Концентрат церебролизина

Наименование клинического исследования

ЦЕРЕБролизин и Реперфузионная терапия при Ишемическом инсульте
(ЦЕРЕБРИ)

Перспективное, рандомизированное, многоцентровое пилотное
сравнительное клиническое исследование

Исследователь – координатор

Профессор Дина Хасанова

Исследовательский(е) центр(ы)

Список центров второго уровня:

1. ГАУЗ МКДЦ г. Казань
2. ГАУЗ БСМП г. Набережные Челны
3. ОКБ г. Пермь

Список центров первого уровня:

1. ГАУЗ Лениногорская ЦРБ
2. ГАУЗ Арская ЦРБ, Арск
3. ГАУЗ Нижнекамская ЦРБ г. Нижнекамск
4. МСЧ КФУ г. Казань
5. ГАУЗ ГКБ №7 г. Казань

График проведения клинического исследования

Первый визит первого пациента: апрель 2018

Последний визит последнего пациента: август 2020
(возможно продление)

Завершение работы над отчетом по исследованию: сентябрь 2020

Фаза разработки

IV

Цели клинического исследования

Первичная цель:

Общая:

- тестирование гипотезы о том, что у пациентов, рандомизированных в группу церебролизина, будет достигнуто снижение частоты внутричерепных геморрагических осложнений в сравнении с пациентами, рандомизированными в группу сравнения

●
Для центров второго уровня – дополнительная:

- тестирование гипотезы о том, что в группе церебролизина будет наблюдаться меньшая степень повреждения ГЭБ

Вторичные задачи

- тестирование гипотезы о том, что в группе церебролизина через 90 дней после инсульта будет продемонстрировано более выраженное улучшение общего неврологического статуса, функционального восстановления
- оценка безопасности церебролизина у пациентов на фоне тромболитической терапии

Методология

Проспективное рандомизированное многоцентровое пилотное сравнительное клиническое исследование

Число пациентов

- 330 пациентов (n = 110 в основной группе, размер выборки обоснован для исследовательского дизайна)
- 8 исследовательских центров будет участвовать в этом клиническом исследовании
- Каждым исследовательским центром будет набрано, по 30-50 пациентов
- Ожидается, что период включения составит 12 месяцев

Диагноз и основные критерии включения пациентов

Любой ишемический инсульт, соответствующий критериям ВВ ТЛТ

Критерии включения для дополнительного тестирования:

Ишемический не лакунарный инсульт, бассейн СМА, подтвержденный методами нейровизуализации (КТ и/или МРТ)

Исследуемый препарат, доза и способ введения

Группа 1 (основная): 30 мл церебролизина на 100,0 мл 0,9% р-ра NaCl на фоне ВВ ТЛТ, базисная терапия, ранняя нейрореабилитация согласно стандартам лечения ишемического инсульта

Группа 2 (сравнения): ВВ ТЛТ, базисная терапия, ранняя нейрореабилитация согласно стандартам лечения ишемического инсульта

Длительность терапии

Внутривенные инфузии исследуемого препарата будут производиться один раз в день ежедневно в течение 14 дней. Период клинического наблюдения за каждым пациентом составит 90 дней. В этот период предусмотрено проведение четырех визитов: скрининг (при госпитализации), визит через 24 часа, на 7, 14 сутки, на 90+/-5 день исследования.

Критерии эффективности:

- **Первичный критерий эффективности**

оценка ранних и поздних геморрагических трансформации в очаге ишемии и за ее пределами

- **Вторичные критерии**

- Оценка динамики ишемического очага и состояние ГЭБ по данным МРТ и РКТ (для центров второго уровня)
- Оценка по шкале инсульта NIH (NIHSS)
- Модифицированная шкала Рэнкина

Критерии безопасности:

Нежелательные явления, основные физиологические показатели, лабораторные анализы (общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, анализ мочи)

Статистические методы

Настоящий статистический план описывает биостатистический анализ, запланированный на момент разработки дизайна этого исследования. Детальный план статистического анализа будет выработан после анализа исследования до расщепления данных. Отчет об анализе вместе с окончательным планом статистического анализа будет составной частью отчета о клиническом научном исследовании.

При проведении статистического программирования и статистического анализа будет использовано программное обеспечение для статанализа SAS® и/или другие статистические программы, в случае необходимости.

Статистический анализ в рамках этого клинического исследования будет носить эксплораторный характер, так как исследование предусматривает не подтверждение каких-либо предопределенных утверждений, а выработку справедливой гипотезы об эффективности и безопасности для будущих клинических исследований. Все полученные р-величины и доверительные интервалы могут быть интерпретированы только с учетом эксплораторного характера анализа.

Формальный расчет размера выборки:

Исходные параметры:

1. Вероятность ошибки:

Уровень значимости = 0.05

Статистическая мощность = 0.8

2. Размер эффекта:

Вероятность воздействия среди контрольной группы больных = 0.1

Отношение шансов (OR) воздействия в основной группе по отношению к группе контроля = 2 (то есть минимальное OR, которое сможет достоверно установить это исследование; наша предыдущая работа установила, что шанс развития симптомной геморрагической трансформации у основной группы в 3.5 раза меньше, чем у контрольной).

3. Дизайн сопоставления и корреляция:

Число сопоставимых больных контрольной группы на каждого пациента основной группы = 2

Корреляция воздействия между группами основной и контрольной группами = 0.3

Расчеты показали, что взаимоотношение между корреляцией воздействия между основной и контрольной группами и размером выборки при дизайне 1:1 значительно увеличивает размер выборки, чем при дизайне 1:2.

Результат:

Размер выборки, N = 297.

5. Поправка на число пациентов, которые могут выпасть из исследования = 10%

6. Итоговый размер выборки - 330 пациентов (110 группа случаев, 220 группа контроля).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

AE - НЯ	Нежелательное явление (Adverse Event)
ATC -	Анатомо-терапевтическая категория (Anatomic Therapeutic Category)
ASPECTS -	The Alberta Stroke Program Early CT Score – шкала для оценки величины ишемического очага
BBB – ГЭБ –	Гематоэнцефалический барьер
BP - АД	Артериальное давление (Blood Pressure)
CBV -	Объемная скорость кровотока (на КТП)
CBF -	Скорость кровотока (на КТП)
CI - ДИ	Доверительный интервал (Confidence Interval)
CT - КТ	Компьютерная томография головного мозга (Cranial Computed Tomography)
СТА – КТА –	Компьютерная ангиография
СТР -	Перфузионная КТ, КТП
CRF ИРК	Индивидуальная регистрационная карта (Case Report Form)
GCP	Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice)
IEC	Независимый этический комитет (Independent Ethics Committee)
DWI -	Диффузионно-взвешенный режим МРТ
HT – ГТ -	Геморрагические трансформации
IRB	Экспертный совет организации (Institutional Review Board)
IV - вв	Внутривенно (Intravenous)
IV TLT (BB ТЛТ)	внутривенная тромболитическая терапия
Forward) MAP-2	Белки, ассоциированные с микротрубочками (MAP 2) (Microtubuli-associated Protein 2)
MCA	Средняя мозговая артерия (Middle Cerebral Artery)
MedDRA	Словарь медицинской терминологии для регуляторных активностей (Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs)

ML - мл	Миллилитр (Milliliter)
MRI - MPT	Магнитно-резонансная томография (Magnetic Resonance Imaging)
mRS	Модифицированная шкала Рэнкина (Modified Rankin Scale)
MTT	Скорость прохождения контраста (на КТП)
MW	Статистический метод Манна-Уитни (Mann-Whitney Test Statistic)
NIHSS	Шкала тяжести инсульта Национального института
NINDS	Национальный институт неврологических заболеваний и инсульта (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)
PO	ПО (Перорально) Per Oral
PS	- permeability-surface area product – коэффициент проницаемости ГЭБ
ROI –	Region of interest
rt-PA	Рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (Recombinant Tissue Plasminogen Activator)
SAE	Серьезное нежелательное явление (Serious Adverse Event)
SAP	План статистического анализа (Statistical Analysis Plan)
SHT - СГТ	Симптомные геморрагические трансформации
SUSAR	Связанная с проводимой терапией неожиданная серьезной нежелательной реакции (Serious Unexpected Severe Adverse Reaction)
WHO ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения (World Health Organisation)
WHO-ATC	Анатомо-терапевтическая категория по классификации Всемирной организации здравоохранения: (система кодирования зарегистрированных терминов) (World Health Organisation: Anatomic Therapeutic Category (System of Coding Recorded Terms))
WHO-DD	Словарь лекарственных препаратов Всемирной организации здравоохранения: (World Health Organisation: Drug Dictionary)

ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

1. ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ

Церебролизин - раствор для инъекций

Церебролизин является пептидным препаратом, получаемым биотехнологическим путём, методом стандартизованного ферментативного расщепления очищенных и не содержащих липидов протеинов мозга. Состоит из нейропептидов с низким молекулярным весом (<10 кДа) и свободных аминокислот. Церебролизин одобрен и разрешён для коммерческого распространения для лечения инсульта и деменции во многих странах Европы и Азии.

2. ПОЛУЧЕННЫЕ РАНЕЕ ДАННЫЕ

В целом церебролизин имитирует действие нейротрофических факторов и оказывает нейропротекторное (Wronski et al 2000), нейротрофическое (Akai et al. 1992, Satou et al. 1994) и нейропластическое действия. Фармакологические данные, полученные в ходе многочисленных клинических исследований *in vitro*, включая биохимические опыты и модели клеточных культур, однозначно выявили эти нейротрофические и нейропротекторные свойства препарата. Церебролизин защищает нейроны мозга от гипоксического и ишемического повреждения при инсульте путём воздействия на разных этапах ишемического каскада. Препарат оказывает положительное действие на метаболизм мозга путём увеличения эффективности каскада аэробных реакций, связанных с существенным снижением уровня лактата. Он нейтрализует глутамат-индуцированную эксайтотоксичность, связываясь с рецепторами тормозных нейромедиаторов, что приводит к повышению жизнеспособности нейронов. Более того, церебролизин продемонстрировал способность предотвращать клеточную смерть, блокируя образование свободных кислородных радикалов и воздействуя на экспрессию генов антиоксидантных ферментов. Такие белки цитоскелета, как MAP2, которые вследствие воздействия ишемии, под действием терапии церебролизинем стабилизируются, что ведёт к сохранению структурной целостности клетки, возможно и гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Наиболее важно, что на модели гипоксии у животных было подтверждено в отличие от естественных нейротрофических факторов, проникновение нейропептидов церебролизина через ГЭБ в паренхиму мозга после внутривенного введения. Так же была на моделях гипоксии и ишемии у животных была выявлена способность церебролизина предотвращать дегенерацию цитоскелета, снижать отёчность и сокращать показатель летальности. Кроме того, церебролизин, вводимый в течение двух часов после ишемического приступа, на модели острой очаговой ишемии у крыс показал способность сокращать область инфаркта и улучшать неврологический исход (Hanson, 2009).

Показана эффективность церебролизина при нейропротективной поддержке тромболитической терапии в исходах инсульта, особенно при длительном применении препарата на фоне этапной нейрореабилитации (Wolf-Dieter Heiss et al., 2012). Особенности мультимодального действия препарата церебролизин, показанный на экспериментальных моделях, предположили гипотезу об эффективности применения данного препарата в процессе внутривенной тромболитической терапии. Клиническое исследование, проведённое W. Lang et al. 2012, свидетельствуют о том, что у пациентов, получавших церебролизин в дополнение к тромболитической терапии, наблюдался значительно более быстрый лечебный ответ по сравнению с пациентами, получившими только тромболитическую терапию.

В рамках настоящего клинического исследования предусмотрено оценка эффективности медикаментозной защиты мозговой ткани в первую очередь от реперфузионного повреждения при проведении реперфузионной терапии.

3. ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК И ПОЛЬЗА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ У ЧЕЛОВЕКА

На настоящий момент опубликованы результаты, в общей сложности, 60 контролируемых клинических исследований церебролизина. В этих клинических исследованиях, 2905 пациентов получали терапию церебролизином и у этих пациентов было зарегистрировано 835 нежелательных явлений (по 28,74 события на 100 пациентов). Для сравнения, у 2594 пациентов, получавших плацебо, было зарегистрировано 629 нежелательных явлений (по 24,25 события на 100 пациентов). На основании этих результатов можно сделать вывод о том, что в группе пациентов, получавших церебролизин, средний показатель частотности нежелательных явлений, составляющий 12,1%, был несколько выше, чем у пациентов плацебо-группы (9,6%). Резюмируя, можно констатировать, что данные по безопасности, полученные как в контролируемых, так и неконтролируемых клинических исследованиях церебролизина, демонстрируют отличное соотношение пользы и риска.

4. ОПИСАНИЕ ТЕРАПИИ

Исследуемый препарат церебролизин предполагается вводить в виде ежедневной дозы 30 мл, разведённой 0,9% раствором натрия хлорида до объема 100 мл в виде внутривенной инфузии продолжительностью 20 минут. Инфузия исследуемого препарата будет инициирована одновременно с болюсным введением rt-PA, препараты будут вводиться в разные зоны доступа (н-р, через кубитальный катетер правой и левой локтевых вен). Препараты базисной терапии (н-р, контролирующие АД), при наличии показаний, будут вводиться до- или после завершения первой инфузии исследуемого препарата и инфузии фибринолитика. Последующие инфузии церебролизина будут проводиться ежедневно в одно и тоже время суток на протяжении 14 дней.

5. СОБЛЮДЕНИЕ НОРМ В КЛИНИЧЕСКОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Клиническое исследование будет проводиться в соответствии с данным протоколом, ICH GCP и действующими требованиями национальных регуляторных органов.

6. СПРАВОЧНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Инсульт представляет собой тяжёлое заболевание и является одной из ведущих причин инвалидизации и смертности в мире. Ишемический инсульт (ИИ) составляет большую часть инсультов в целом – до 85%. В настоящее время одним из доказанных эффективных методов лечения ИИ является реперфузионная терапия. Эффективным считается ВВ ТЛТ, который улучшает неврологическую симптоматику с уменьшением более чем на 4 балла по NIHSS в течение суток. Одним из факторов неэффективности реперфузионной терапии может быть реперфузионное повреждение, развивающееся после реканализации церебрального сосуда, и как правило является следствием и продолжением патологических эффектов ишемии. Таким образом, реканализация тромбированного или эмболизированного церебрального сосуда в течение «терапевтического окна» с одной стороны позволяет спасти большую часть неактивных, но жизнеспособных нейронов, но в то же время восстановление кровотока в зоне ишемии может привести к развитию различной степени выраженности реперфузионного повреждения церебральной ткани, что усугубляет течение острейшего периода ИИ. Одним из проявлений реперфузионного повреждения является несостоятельность ГЭБ с увеличением проницаемости или нарушением целостности, что приводит к усугублению отёка ишемизированной зоны или к развитию геморрагической трансформации (ГТ) ишемического очага. В то же время ГТ наблюдаются и без эффекта реканализации и вне очага ишемии, что связано как с фактом повреждения мозговой ткани в зоне гипоперфузии, так и токсическим действием самого тромболитика. Так, ТЛТ повышает вероятность ГТ от 4 до 10 раз путём активации матричной металлопротеиназы 9, 2, 3 в

нейтрофилах, эндотелии, астроцитах и тромбоцитарного фактора роста-СС, при этом патогенез ранних (до 24 часов) ГТ и поздних ГТ различный. Если ранние ГТ ассоциированы с острыми процессами повреждения ГЭБ, то поздние связаны с процессами воспаления мозговой ткани и ремоделирования сосудов. Клинически наиболее значимыми являются симптомные ГТ (СГТ), при которых наблюдается усугубление неврологической симптоматики на 4 балла и более по шкале NIHSS или смерти пациента (согласно ECASS III 2008, 2016). СГТ как правило имеют характер паренхиматозных гематом (кровоизлияний, ПГ2 согласно нейровизуализационной классификации ГТ), превышающих 30% зоны ишемии. Меньшие по размеру гематомы и ГТ по типу петехий являются несимптомными (варианты ГИ-1, ГИ-2, ПГ-1).

Разработка принципов медикаментозной защиты мозговой ткани от реперфузионного повреждения, одного из модифицируемых факторов, определяющих степень поражения мозга, соответственно степень развития неврологического дефицита и реабилитационного потенциала, является перспективным направлением лечения острой церебральной ишемии.

Церебролизин одобрен для лечения инсульта более чем в 45 странах по всему миру.

С момента одобрения церебролизина произошёл значительный прогресс терапии инсульта, в частности, улучшился общий уход и состояние инсультных отделений, реабилитация стала более целевой, а фибринолитическая терапия (rt-PA, Актилизе) – более доступной в специализированных центрах по всему миру.

ЗАДАЧИ И ЦЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью этого исследования является изучение влияния Церебролизина на течение постреперфузионного периода у больных с ишемическим инсультом на фоне медикаментозной тромболитической терапии с уменьшением частоты ГТ. Дополнительно, планируется исследовать гипотезу о том, что в группе церебролизина, будут лучше показатели динамики ишемического очага и ГЭБ, продемонстрирована лучшая динамика общего неврологического статуса и функциональных исходов.

ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. ПЕРВИЧНЫЙ КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Оценка частоты несимптомных и симптомных геморрагических трансформаций ишемического очага, выявление внутричерепных кровоизлияний вне очага ишемии. Для оценки ранних и поздних геморрагических трансформаций в очаге ишемии и за её пределами будут использоваться методы нейровизуализации. Оценка конечной точки эффективности будет выполнена через 24 часа и на 14 день после реперфузионной терапии.

2. ВТОРИЧНЫЕ КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

В настоящем исследовании будут использованы общие оценки, для которых была показана чувствительность к терапевтическому действию в клиническом исследовании NINDS, в котором изучалось внутривенное введение rt-PA (Huber, 1999). Это шкала оценки инсульта Национального Института Здоровья (NIHSS) и модифицированная шкала Рэнкина в период госпитального периода наблюдения и на 90 день.

Кроме этого, в центрах второго уровня будет проведена оценка динамики ишемического очага и состояние ГЭБ по данным МРТ и КТ

3. ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование предусматривает изучение эффективности дозировки церебролизин 20

мл у пациентов с ишемическим инсультом при проведении ВВ ТЛТ и стандартной базисной терапии и ранней нейрореабилитации.

Таким образом, дизайн исследования предусматривает две группы исследования:

Группа 1 (основная) исследования: 30 мл церебролизина на 100,0 мл 0,9% р-ра NaCl на фоне ВВ ТЛТ, базисная терапия, ранняя нейрореабилитация согласно стандартам

Группа 2 (сравнения) исследования: ВВ ТЛТ, базисная терапия, ранняя нейрореабилитация согласно стандартам

Клиническое исследование будет проводиться у пациентов с ишемическим инсультом, соответствующим критериям для проведения и мониторинга ВВ ТЛТ (Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте (Национальные клинические рекомендации:

http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001410674S/HTML/)

Диагноз ишемического инсульта, а также его локализация будут определяться клинически и по данным нейровизуализации (по критериям TOAST).

Клиническое исследование предусматривает период наблюдения длительностью 90 дней, с запланированными четырьмя визитами для проведения клинической оценки в следующие сроки: скрининг (при поступлении), через 24 часа, день 7, 14, и 90±5.

Начало клинического исследования планируется на апрель 2018 г. (включение первого пациента), а завершение исследования (заключительный отчет об исследовании) на сентябрь 2019 г.

Проведение клинического исследования предусмотрено на период с 2018 до 2019 г.

График проведения процедур клинического исследования

Визиты пациентов	Скрининг	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Срок от начала лечения	Поступле ние	через 24 часа от начала лечения	7-й день от начала лечения	14-й день от начала лечения	90-й день от начала лечения
Исходная информация о пациенте (демографические данные, анамнез)	+				
Оценка критериев включения / исключения	+				
Рандомизация, присвоение номера пациенту	+				
Бесконтрастная КТ головного мозга	+	+	+	+	
Двухфазная КТ-перфузия* (CBV, MTT, CBF, PS**), ROI				+	
МРТ* головного мозга (DWI, FLAIR, 3D TOF)	+				
МРТ* головного мозга (DWI, DTI**, 3D TOF, ROI)		+			
МРТ* головного мозга (DTI**, 3D TOF, ROI)				+	

Визиты пациентов	Скрининг	1 визит	2 визит	3 визит	4 визит
Срок от начала лечения	Поступление	через 24 часа от начала лечения	7-й день от начала лечения	14-й день от начала лечения	90-й день от начала лечения
Оценка неврологического дефицита по шкале NIHSS (приложение)	+	+	+	+	
Оценка нарушений жизнедеятельности по шкале Рэнкина (приложение)	+			+	+
Оценка витальных функций (АД, ЧД, пульс, Т)	+			+	
Клинический анализ крови	+			+	
Биохимический анализ крови	+			+	
СРБ		+			
ЭКГ	+				
Оценка наличия и выраженности нежелательных явлений (приложение)		+	+	+	

*Для центров второго уровня

**Примечание: Трактография (DTI) по МРТ и проницаемость ГЭБ (PS), оцениваемое по КТ-перфузии проводится при условии отсутствия ГТ по типу ПГ 1 и ПГ2 (любой гематомы)

Если между визитами зафиксировано ухудшение церебральной симптоматики, необходимо сделать внеочередное КТ, при условии выявления ГТ оформить как последующий визит

4. МЕРЫ, ПРИНИМАЕМЫЕ ДЛЯ МИНИМИЗАЦИИ/ИЗБЕЖАНИЯ СИСТЕМАТИЧЕСКИХ ОШИБОК

Рандомизация

После того как пациент прошёл скрининг и соответствует всем критериям включения в исследование, он получает номер в рамках клинического исследования и затем рандомизируется либо в группу церебролизина в дозе 20 мл/день, либо в группу сравнения, в соотношении 1:2. План рандомизации стратифицируется по центру и указывает лечение, которое назначается конкретному рандомизационному номеру пациента в каждом исследовательском центре.

Каждому рассматриваемому пациенту будет присваиваться следующий рандомизационный номер в возрастающем порядке. Этот процесс обеспечивает распределение пациентов по лечебным группам в соответствии с запланированным порядком случайного распределения.

По каждому исследовательскому центру будет подготовлен отдельный график рандомизации в соответствующем цифровом формате: у-хх, где у обозначает номер исследовательского центра, а хх обозначает рандомизационный номер пациента. Например, пациент под номером 3–17 будет означать, что это пациент номер 17 исследовательского центра 3.

5. ОПИСАНИЕ ТЕРАПИИ

Исследуемый препарат

Церебролизин

Лекарственная форма

Церебролизин 20 мл в ампулах

Исследуемый препарат(ы) - Введение

Церебролизин будет вводиться однократно ежедневно в дозе 30 мл, разведённый в 0,9% растворе натрия хлорида до общего объёма в 100 мл, путём внутривенной инфузии в течение 20 минут. В группе сравнения пациенты не будут получать церебролизин.

Исследуемый препарат будет вводиться один раз в день на протяжении 14 последовательного дня, начиная в день исходной оценки на фоне реперфузионной терапии.

6. ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее клиническое исследование будет пилотным, многоцентровым, клиническим исследованием. Первичной конечной точкой будет тестирование гипотезы о том, что у пациентов, рандомизированных в группу церебролизина, будет достигнуто снижение частоты геморрагических повреждений в сравнении с пациентами, рандомизированными в группу сравнения. В дополнение к основной конечной точке – оценке геморрагических трансформаций, вторичными оценками, которые подлежат регистрации, будут общая оценка инвалидизации и неврологического статуса. Общее число пациентов, подлежащих включению в обе группы (в соотношении 1:2), составит 330 человек.

8 исследовательских центра будут производить набор пациентов в одну из двух групп лечения: церебролизин в дозе 20 мл/день или контроль. Терапия будет начата в течение 45–270 мин после инсульта и будет включать 14 ежедневных внутривенных инфузий. Инфузии препарата должны сопровождаться стандартной базисной и реабилитационной терапией. Оценка результата будет проводиться на исходном уровне и позднее три раза, с оценкой заключительного результата через 90 дней после инсульта.

Во время скринингового визита (при поступлении) пациенты будут оцениваться на соответствие критериям включения и исключения. Пациенты, потенциально соответствующим критериям для участия в клиническом исследовании, будут включены. Подлежащие сбору в ходе скрининга данные приводятся в таблице «График проведения процедур клинического исследования». Эти данные включают дату и время инсульта, оценку по модифицированной шкале Рэнкина до инсульта, обзор лекарственных препаратов и аллергических реакций, сбор медицинского, неврологического анамнеза; проведение физикального осмотра; оценку инсульта по шкале NIHSS, обзор радиологических заключений и обзор результатов лабораторных анализов. Пациенту будет поставлен клинический диагноз ишемического инсульта. Затем следует проверить критерии включения/исключения. МРТ головного мозга и КТ головы необходимо сделать при включении в исследование и использовать для определения исключения геморрагического инсульта или внутримозговой опухоли, для центров второго уровня для определения состоятельности ГЭБ. Пациенты, признанные соответствующими этим критериям и давшие информированное согласие, будут включаться в клиническое исследование и получают рандомизационный номер в порядке возрастания и таким образом, будут рандомизированы либо в группу церебролизина в дозе по 20 мл/день, либо в группу плацебо.

Сразу после завершения вышеприведенных процедур оценки, пациент получит первую дозу исследуемого препарата вместе с тромболитической терапией.

Мониторинг в течение 24 часов будет проводиться по протоколу ВВ ТЛТ.

Также будет начато ведение дневника лечения и реабилитации, а также мониторинг нежелательных явлений и приема сопутствующих препаратов.

Будет вестись журнал регистрации всех пациентов, оцениваемых по критериям включения в исследование.

Перечень исходных оценок включает также оценку по шкале инсульта NIH (NIHSS), оценку по модифицированной шкале Рэнкина.

Первые 24 часа пациенты должны мониториться согласно протоколу ВВ ТЛТ.

Период терапии будет продолжаться 14 дней. В течение этого периода, который всегда будет начинаться через 45-270 минут после инсульта, пациент будет получать ежедневную внутривенную дозу исследуемого препарата. Терапия будет проводиться методом рандомизации (случайного распределения с применением конвертов). Через 24 часа (визит 1), в дни 7(визит 2), 14 (визит 3) периода терапии, дальнейшие процедуры оценки будут проводиться согласно таблице «График проведения процедур клинического исследования». На протяжении всего клинического исследования, все нежелательные явления, независимо от их связи с церебролизинем, будут собираться и регистрироваться в стандартизованных формах нежелательных явлений и серьезных нежелательных явлений. Серьезные нежелательные явления определяются как любое неблагоприятное, с медицинской точки зрения, событие, которое развивается при приеме любой дозы препарата и которое приводит к смерти, угрожает жизни, требует госпитализации или продления уже имеющей место госпитализации пациента, приводит к длительной или выраженной инвалидизации/нетрудоспособности или представляет собой врожденную аномалию или дефект развития. По возможности, следует регистрировать диагноз, а не признаки, симптомы, и/или другую клиническую информацию. Степень тяжести каждого нежелательного явления должна квалифицироваться как легкая, умеренная или тяжелая. События оцениваются соответствующим образом, с медицинской точки зрения, включая тестирование и направление к врачам-специалистам. Будут выполняться все действующие требования местных регуляторных органов в отношении информирования регуляторных органов и местного этического Комитета о серьезных нежелательных явлениях.

В случае выявления существенного нежелательного явления необходимо немедленно

провести обсуждение вопроса прекращения или планового продолжения исследуемой терапии. Ключевым соображением в этом обсуждении должна быть степень тяжести нежелательного явления и вероятность того, что это нежелательное явление или его обострение может быть спровоцировано введением церебролизина. Исследуемую терапию следует прервать, если пациент сообщает о нежелательном явлении, которое, по мнению исследователя, может привести к прекращению дальнейшей терапии, или если пациент или его родственники обратятся с просьбой прекратить дальнейшую терапию.

В ходе заключительного визита (визит 4, День 90), запланирована оценка по шкале Рэнкина.

7. КРИТЕРИИ ПРЕКРАЩЕНИЯ

По решению пациента или исследователя

Каждый пациент может досрочно прекратить своё участие в клиническом исследовании без указания причины своего решения. Если это возможно, пациент должен обсудить своё решение с исследователем. Причины, а также дату и время выхода пациента из клинического исследования следует документировать в ИРК. Всю информацию по пациентам, принявшим решение выйти из исследования, необходимо полностью занести в ИРК вплоть до момента выезда. По возможности за состоянием каждого из таких пациентов, следует вести наблюдение на протяжении до 90 дней. Необходимость заключительного обследования (визит в этом случае вызвана вопросами безопасности).

Следует предпринять все меры, чтобы в случае рандомизации пациенты оставались в клиническом исследовании на протяжении 90 дней. Это даст определённые гарантии того, что допущенные отклонения не повлияют на результат терапии.

Медицинские состояния, развившиеся в ходе проведения клинического исследования, перечисленные в критериях исключения, приведут к прекращению участия пациента в клиническом исследовании, только если это необходимо по клиническим показаниям или если этого желает сам пациент (принцип ИТТ).

Пациенты, выбывшие из клинического исследования из-за развития НЯ, будут получать терапию в соответствии с существующим клиническим стандартом, а наблюдение за ними следует вести до излечения или стабилизации, или до выявления приемлемого объяснения причины развития этого события. Всю имеющую отношение к этому вопросу информацию по исходу НЯ следует документировать в ИРК.

РАНДОМИЗАЦИОННЫЕ КОДЫ

Сохранение рандомизационных кодов

Рандомизационные коды пациента будут присваиваться лицом, не имеющим отношения ко всем специальным процедурам клинического исследования. Конверты, содержащие рандомизационные коды каждого исследовательского центра, будут храниться у этого лица как в электронном виде, так и на бумажном носителе.

8. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПЕРВИЧНЫХ ДАННЫХ

Следующие данные заносятся напрямую в ИРК и рассматриваются как первичные данные:

- основные физиологические показатели
- данные соответствия критерия тромболитической терапии, включая сканограммы КТ
- данные физикального осмотра
- переменные эффективности, включая оценку по модифицированной шкале Рэнкина, шкале NIHSS

Все другие данные, вносимые в ИРК (например, НЯ, данные медицинского анамнеза,

сопутствующие препараты, показатели лабораторных анализов, сканограммы продвинутой КТ и МРТ и пр.) должны заноситься в первичную документацию каждого пациента.

ПОДБОР ПАЦИЕНТОВ, ВЫБЫВАНИЕ

1. КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Временной промежуток 45–270 мин после инсульта до первой инфузии исследуемого препарата.

Пациенты, соответствующие критериям ВВ ТЛТ

Для дополнительного анализа в центрах второго уровня:

не лакунарный ишемический инсульт, бассейн СМА

2. КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ

Соответствуют критериям исключения по протоколу ВВ ТЛТ:

КТ или МРТ-признаки внутричерепного кровоизлияния, опухоли мозга.

Геморрагический инсульт или инсульт неуточненного характера в анамнезе.

Быстрое улучшение состояния или слабая выраженность симптомов к моменту начала ТЛТ (неинвалидизирующая симптоматика).

Признаки тяжёлого инсульта:

- клинические (балл по шкале инсульта NIHSS >25);
- нейровизуализационные (по данным КТ головного мозга и/или МРТ головного мозга в режиме DWI очаг ишемии распространяется на территорию более 1/3 бассейна СМА).

Значительное снижение уровня сознания на момент рандомизации, определяемое при оценке 2 балла по вопросу 1а, вопросу 1b, или вопросу 1с шкалы инсульта NIHSS.

Судороги в начале инсульта (если есть основания предполагать, что очаговая симптоматика представлена парезом Тодда).

Предшествующие инсульт или тяжёлая черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев

Подозрение на субарахноидальное кровоизлияние.

Хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге в анамнезе.

Артериальные аневризмы, дефекты развития артерий или вен.

Опухоли с высоким риском кровотечения.

Любое медицинское состояние, которое может быть противопоказанием для введения церебролизина и rt-PA, включая аллергию на церебролизин, rt-PA, гиперчувствительность к любому компоненту исследуемых препаратов.

Геморрагический диатез.

Артериальная гипертензия свыше 185/110 мм рт. ст. или необходимость интенсивного снижения менее этих цифр.

Бактериальный эндокардит, перикардит.

Желудочно-кишечные кровотечения или кровотечения из мочеполовой системы за последние 3 недели, подтверждённые обострения язвенной болезни желудка и двенадцатипёрстной кишки в течение последних 3 месяцев.

Острый панкреатит.

Настоящее кровотечение или обширное кровотечение за последние полгода.

Обширное хирургическое вмешательство, травма, роды, пункция некомпримируемых сосудов, сердечно-лёгочная реанимация в течение последних 10 дней

Недавний инфаркт миокарда

Беременность и кормление грудью; необходим отрицательный результат теста на беременность, если пациентом является женщина репродуктивного возраста

Острая травма (перелом) на момент осмотра.

Гликемия менее 2,8 или более 22,5 ммоль/л

Тромбоцитопения менее 100000/мм³

Медикаментозно обусловленная гипокоагуляция:

- приём непрямых антикоагулянтов и МНО >1,3
- применение гепарина в течение 48 ч с повышенным АЧТВ;
- предшествующий в течение 48 ч приём новых оральных антикоагулянтов (дабигатран, ривароксабан, апиксабан).

Другие заболевания или состояния, сопровождающиеся повышенным риском кровотечения или других осложнений применения rt-PA.

Существовавшее ранее и активное в настоящее время серьёзное неврологическое заболевание.

Существовавшее ранее и в настоящее время (например, по поводу которого пациент постоянно принимает лекарственные препараты) серьёзное психическое заболевание, такое как большое депрессивное расстройство, шизофрения, биполярное расстройство или деменция.

Наличие выраженной алкогольной или наркотической зависимости в анамнезе в течение последних трёх лет.

Выраженная патология печени, почек, сердца или лёгких:

- уровень общего билирубина в сыворотке > 68 мкмоль/мл (4 мг/дл), щелочной фосфатазы > 250 Ед/л, АСТ > 150 Ед/л, АЛТ > 150 Ед/л, креатинина сыворотки > 300 мкмоль/мл (3,5 мг/дл);
- недостаточность кровообращения III–IV функционального класса по NYHA;
- ДН II степени и выше.

Терминальная фаза какого-либо заболевания, предполагающая выживание < 1 года.

Участие в настоящее время в клиническом исследовании другой терапии инсульта или исследовании по изучению восстановления после инсульта

ТЕРАПИЯ ПАЦИЕНТОВ

На этапе госпитализации в приёмном отделении пациенту необходимо установить два кубитальных периферических венозных катетера в левую и правую руки. После оценки критериев включения и исключения необходимо начать инфузию rt-PA и исследуемый препарат.

Дозирование препарат rt-PA проводится индивидуально из расчёта 0,9 мг/кг массы тела пациента, максимальная доза rt-PA составляет 90 мг. Препарат разводится водой для инъекций из расчёта 50 мг rt-PA в 50 мл растворителя. Десять процентов дозы rt-PA вводится болюсно внутривенно в течение одной минуты, остальные 90% дозы вводятся внутривенно в течение 60 мин. (согласно инструкции препарата и протоколам ведения ВВ ТЛТ: Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте (Национальные клинические рекомендации).

http://193.232.7.120/feml/clinical_ref/0001410674S/HTML/

Одновременно с инфузией rt-PA вводится исследуемый препарат.

После завершения инфузии rt-PA пациент должен получать стандартную медикаментозную терапию в соответствии Стандартом медицинской помощи больным с инфарктом мозга (Приказ МЗ РФ от 29 декабря 2012 г. N 1740н).

1. ИССЛЕДУЕМЫЙ ПРЕПАРАТ

Исследуемый препарат церебролизин предполагается вводить в виде однократной ежедневной дозы 20 мл, разведённой в 0,9% растворе натрия хлорида до общего объёма 100 мл, путём внутривенной инфузии длительностью 20 минут.

Группа 1 исследования: 20 мл церебролизина

Группа 2 исследования: без введения церебролизина

2. СОПУТСТВУЮЩИЕ ПРЕПАРАТЫ

Все принимавшиеся ранее и сопутствующие препараты необходимо регистрировать в ИРК, включая дату начала приёма и дату прекращения, если возможно, максимальную общую дневную дозу и путь введения. Далее следует указать причину (диагноз), на основании которого была назначена эта специальная сопутствующая терапия. В заключение, если сопутствующий препарат используется в профилактических целях, это следует отразить на соответствующей странице ИРК.

3. Допустимые сопутствующие препараты

Соответствующие сопутствующие препараты могут назначаться при существующей, по мнению исследователя, клинической необходимости:

- Базовая терапия инсульта в рамках общего ведения пациента может при необходимости назначаться без ограничения. На каждом визите предусмотрено регистрировать получаемые пациентом сопутствующие препараты (включая дозировку и кратность).
- Препараты для компенсации нарушений водно-солевого, а также кислотно-щелочного баланса.
- Препараты, необходимые для адекватной терапии вторичных симптомов, включая, но не ограничиваясь, антигипертензивными агентами, сердечно-сосудистой терапией, антидиабетическими агентами, при необходимости, препаратами для нормализации нарушений сна (за исключением бензодиазепина), антибиотики и препараты, снижающие температуру тела.

4. Запрещённые сопутствующие препараты

Приём следующих препаратов в ходе клинического исследования запрещён и следует предпринимать все возможные меры во избежание приёма приводимых ниже препаратов:

- Сопутствующая терапия другими нейропротекторными или ноотропными препаратами (например, цитиколином, мемантином, амантадином, эритропоэтином, диазепамом, исследуемыми нейропротекторными препаратами; пирацетамом, прамирацетамом, пиритинолом, меклосульфонатом, глицином)
- Сопутствующая терапия препаратами с вазодилатационным действием, такими как нафтидрофурил, циннаризин, флунаризин, нимодипин,

- ницерголин, пентоксифиллин, дигидроэрготоксин (кодергокрин), циннаризин, нафтидрофурил, винпоцетин, винкамин или гингко билоба
- Препараты с антиоксидантным действием (например, но не ограничиваясь, липоевой кислотой, этилметилгидроксипиридина сукцинат)
 - Леводопа и агонисты допамина
 - Статины в течение первых 7 дней от начала заболевания.

5. Принимавшиеся ранее лекарственные препараты

Если это необходимо, на протяжении всего клинического исследования можно принимать постоянно принимавшиеся ранее препараты в постоянной дозировке. Любые изменения принимавшихся ранее препаратов следует регистрировать в ИРК.

6. Лекарственное взаимодействие

До сих пор никаких случаев лекарственного взаимодействия для исследуемого препарата не отмечалось.

ПРОГРАММА РЕАБИЛИТАЦИИ

Программа реабилитации будет проводиться согласно стандартам лечения больных ишемическим инсультом, начинаясь не позднее 48 часов от начала инсульта.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ

1. ОПИСАНИЕ КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ

1. Развитие геморрагических трансформаций

На основании результатов повторных КТ головного мозга необходимо оценивать развитие геморрагических трансформаций (ГТ) очага ишемии. В соответствии с критериями ECASS геморрагические трансформации подразделяются на геморрагические инфаркты (ГИ) (ГИ 1 типа — небольшие петехиальные кровоизлияния по периметру зоны ишемии, ГИ 2 типа — сливные петехиальные кровоизлияния внутри зоны ишемии) и паренхиматозные гематомы (ПГ) (ПГ 1 типа — гематомы с небольшим масс-эффектом, занимающие не более 30% объёма очага ишемии; ПГ 2 типа — гематомы, занимающие более 30% объёма ишемического очага со значительным масс-эффектом). Согласно критериям ECASS 3 ГТ определяется как симптомная (СГТ) при усугублении неврологической симптоматики на 4 балла и более по шкале NIHSS или приводящая к смерти больного. Различают ранние ГТ, возникающие в интервале до 24—36 ч от проведения ТЛТ, и поздние ГТ. Ранние ГТ, как правило, ассоциированы с введением rt-PA.

2. Шкала инсульта NIH (NIHSS)

По шкале инсульта NIH оценивается неврологический дефицит. Она представляет собой шкалу из 15 пунктов, которые оценивают уровень сознания, фиксации взгляда, поля зрения, паралича лицевого нерва, двигательные функции, атаксию конечностей, афазию, дизартрию, а также заторможенность и ослабление внимания (Brott et al, 1989).

Каждый пункт имеет шкалу ответа из 3-5 баллов, оцениваемых от 0 до 4, причём более высокая оценка означает более тяжёлую степень инвалидизации. В случае смерти пациента выставляется самая плохая оценка.

Драматическое улучшение - случаи улучшения состояния с уменьшением баллов по шкале NIHSS на 4 и более пунктов через сутки после начала заболевания расцениваются как «драматическое улучшение»

3. Модифицированная шкала Рэнкина

Модифицированная шкала Рэнкина (Van Swieten et al, 1988) является шкалой оценки общего функционального исхода. Она применяется для градации исхода и уровня инвалидности после инсульта. Модифицированная шкала Рэнкина является порядковой шкалой с 7 пунктами, предусматривающая оценку в баллах от 0, что означает полное отсутствие остаточных симптомов, до самой плохой возможной оценки в 6 баллов, которая выставляется в случае смерти больного.

4. Нейровизуализационные методы

Для центров первого и второго уровня:

КТ головного мозга проводится без контраста при поступлении, через 24 ч, на 14 день после ВВ ТЛТ по стандартной методике; предпочтителен спиральный режим сканирования; минимальная толщина срезов (после реконструкции) 5 мм; область сканирования весь мозг; срезы выполняются без наклона гантри.

Полученные при поступлении пациента срезы оцениваются по шкале ASPECTS, указывается наличие симптома гиперденсивной средней мозговой артерии (СМА) и лейкоареоз.

Симптом гиперденсивной СМА измеряется по плотности пораженного и нормального сосудов. Абсолютная плотность пораженной СМА >43 единиц Хаунсфилда и отношение пораженная/нормальная СМА $>1,2$ на бесконтрастной КТ считается положительным симптомом.

Диффузные гиподенсивные зоны перивентрикулярно и/или в полуовальном центре рассматриваются как признак лейкоареоза.

Через 24 ч после проведения ВВ ТЛТ, на бесконтрастной КТ оценивается объем ишемического очага по формуле ABC/2, симптом гиперденсивной СМА, наличие геморрагической трансформации (ГИ-1, ГИ-2, ПГ-1, ПГ-2).

На 14 день на бесконтрастной КТ оценивается объем ишемического очага по формуле ABC/2, симптом гиперденсивной СМА, наличие геморрагической трансформации (ГИ-1, ГИ-2, ПГ-1, ПГ-2).

- Дополнительно для центров второго уровня:

При поступлении проводится МРТ головного мозга без контраста. Выполняются аксиальные срезы в режимах DWI, FLAIR, а также МР-ангиография сосудов

виллизиева круга в режиме 3D TOF. DWI и FLAIR выполняются по стандартным методикам, толщина среза 5 мм.

На сканах DWI $b=1000$ вычисляется объем инфаркта по формуле $ABC/2$. На DWI $b=0$ фиксируется наличие гипоинтенсивных очагов – отложения гемосидерина (старые гемorragии). На FLAIR оценивается лейкоареоз по шкале Фазекас (Fazekas). Данные МР-ангиографии оцениваются по шкале CBS.

Через 24 ч после проведения ВВ ТЛТ проводится МРТ головного мозга без контраста в режимах DWI, DTI и 3D TOF.

На DWI вычисляется объем инфаркта по формуле $ABC/2$. Данные МР-ангиографии оцениваются по шкале CBS.

DTI выполняется в аксиальных срезах по стандартной методике. На этапе постобработки из массива DTI-сканов выбирается срез с наибольшими изменениями. Область интереса (ROI) должна включать всю зону инфаркта на этом срезе, референтом служит зеркальное отражение на контралатеральном полушарии. В протоколе фиксируются номер выбранного среза, средние значения фракционной анизотропии (FA), средней диффузивности (MD), аксиальной диффузивности (D_a), радиальной диффузивности (D_r) как в ROI, так и в референте.

На 14 день проводится МРТ головного мозга без контраста в режимах DTI и 3D TOF. Данные МР-ангиографии оцениваются по шкале CBS.

DTI выполняется и обрабатывается в аксиальных срезах по методике, описанной выше. Количественные параметры оцениваются на уровне выбранного ранее среза (см. DTI сканы через 24 ч после ВВ ТЛТ).

Также на 14 день проводится КТ-перфузия с исследованием проницаемости ГЭБ (двухфазная КТ-перфузия). Ее проводят после МРТ, как минимум, на 64-срезовом КТ-сканере. Сначала выполняют бесконтрастную КТ. По ней выбирают срезы с наибольшими изменениями и прицеливаются для проведения КТ-перфузии (стандартно – уровень базальных ганглиев, однако допустимо немного выше либо ниже). Получают минимум 4 среза через область инфаркта толщиной 5-10 мм. Голову пациента лучше фиксировать с помощью иммобилизатора для уменьшения двигательных артефактов; вводят 40 мл контраста (Омнипак, 300 мг/мл йода) болюсно в локтевую вену с помощью инжектора со скоростью 5 мл/с, затем «в догонку» 40 мл 0,9% раствора хлорида натрия с той же скоростью. Сканирование начинается через 5 секунд; 80 кВ, 100 мА; временное разрешение 1 скан в 1 секунду в течение первых 60 секунд, затем 1 скан каждые 30 секунд в течение последующих 3 мин. Общее время сканирования 4 мин. При таком режиме сканирования доза радиации не должна превышать 3,2-3,5 мЗв (J. Nom et al., 2011). Срезы выполняют без наклона гантри.

Постобработка происходит на рабочей станции GE Workstation. Из полученных срезов выбирают скан с наибольшими изменениями. Первая фаза обрабатывается с помощью алгоритмов деконволюции, нечувствительных к задержке. Область интереса (ROI) является вся гиподенсивная зона, референт – контралатеральное полушарие (зеркально). В протокол заносится анатомический уровень среза (ниже/на уровне/выше базальных ганглиев), площадь ROI (в $см^2$), среднее время транзита (MTT), объем (CBV) и скорость (CBF) мозгового кровотока как в ROI, так и в референте. Вторая фаза обрабатывается с помощью кинетической модели Джонсона-Вильсона (Johnson and Wilson). Используют ранее выбранный срез. В протокол заносятся значения PS (произведение проницаемость-площадь

поверхности, permeability-surface area product) как в ROI, так и референте.

Кроме стандартных, дополнительных противопоказаний к бесконтрастной КТ, КТ-перфузии и МРТ в данном исследовании нет.

Дополнение: Трактография (DTI) по МРТ и проницаемость ГЭБ (PS), оцениваемое по КТ-перфузии проводится при условии отсутствия ГТ по типу ПГ 1 и ПГ2 (любой гематомы)

Если между визитами зафиксировано ухудшение церебральной симптоматики, необходимо сделать внеочередное КТ, при условии выявления ГТ оформить как последующий визит

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ КРИТЕРИЕВ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Оценку по Шкале инсульта NIH следует проводить при скрининге, на исходном визите до первого введения исследуемого препарата, в течение 24 часов, согласно протокола тромболитической терапии, через 24 часа (1 визит), на 7 день (визит 2), в день 14 (визит 3).

Оценка по модифицированной шкале Рэнкина будет проводиться на исходном визите до первого введения исследуемого препарата на 14 день (визит 3), а также на 90 день (визит 4).

Данные нейровизуализации будет описывать специалист по лучевой диагностике

Оценки критериев эффективности будут проанализированы в соответствии с положениями плана статистического анализа.

ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДАННЫХ ПО БЕЗОПАСНОСТИ

Данные по безопасности должны включать документирование НЯ, основных физиологических показателей и результатов лабораторных анализов, включая, гематологию, биохимию крови и анализ мочи.

Все НЯ, развившиеся после подписания информированного согласия, должны регистрироваться, независимо от того, рассматриваются ли они как связанные или несвязанные с исследуемым препаратом. При каждом визите исследователь должен выявлять НЯ и оценивать их. Следует вести мониторинг НЯ до уменьшения выраженности явления, классификации состояния как стабильного с медицинской точки зрения или до потери пациента для дальнейшего наблюдения. НЯ следует регистрировать напрямую в ИРК. Анализ будет проводиться в соответствии с планом статистического анализа.

2. Отчётность ПО НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫМ ЯВЛЕНИЯМ

В обязанности исследователя входит документирование всех нежелательных явлений, которые имели место в ходе проведения исследования. В перечень НЯ входят любые неблагоприятные, патологические или непредусмотренные изменения анатомической, физиологической или метаболической функции, выражаемые физическими признаками, симптомами и/или клинико-лабораторными изменениями, развившимися в какой-либо фазе клинического исследования, независимо от того, связано ли явление с исследуемым препаратом или плацебо и рассматривается ли как ассоциированное с исследуемым препаратом или нет. Этот список включает обострение существовавших ранее медицинских состояний или явлений, сопутствующие заболевания, случаи лекарственного взаимодействия или существенное ухудшение изучаемого заболевания. Обратите внимание на то, что оперативные вмешательства (например, “аппендэктомия”) не рассматриваются как нежелательные явления, так как они представляют собой медицинские процедуры. В случае проведения операции как нежелательное явление следует регистрировать основное заболевание (например, “аппендицит”).

Помимо спонтанных сообщений пациента, следует расспросить пациента относительно НЯ, задавая общие вопросы.

1. Оценка степени тяжести

Степень тяжести НЯ следует оценивать по следующим критериям:

- Лёгкая: НЯ, легко переносимые пациентом, вызывающие минимальный дискомфорт и не препятствующие повседневной активности.
- Умеренная: НЯ, вызывающие существенный дискомфорт и нарушающие повседневную деятельность.
- Тяжёлая: НЯ, препятствующие нормальной повседневной деятельности.

Термин “тяжёлый” используется для описания степени тяжести определённого события; само событие, однако, может обладать относительно слабой медицинской значимостью. Этот термин является синонимом термина “серьёзный”, который определяется по критериям, основанным на исходе события, исходе для пациента или предпринятых действиях, и который обычно ассоциирован с событиями, которые могут угрожать жизни или работоспособности пациента. Серьёзность (но не степень тяжести) служит критерием для определения обязанностей по предоставлению экспресс- отчётности.

Серьёзные нежелательные явления

СНЯ считается любое неблагоприятное с медицинской точки зрения событие, которое развивается при приёме любой дозы препарата и которое приводит к смерти, угрожает жизни, требует госпитализации или продления уже имеющей место госпитализации пациента, приводит к длительной или выраженной

инвалидизации/нетрудоспособности или представляет собой врождённую аномалию или дефект развития.

Преждевременное завершение исследования

Преждевременное прекращение участие в исследовании может произойти по следующим причинам:

- появление у пациента критериев исключения во время проведения исследования; серьезное отклонение от протокола исследования;
- оперативное лечение по поводу основного заболевания
- смерть пациента
- желание пациента выйти из исследования.
- серьезные нежелательные явления или значительные отклонения в лабораторных анализах, требующие отмены исследуемой терапии.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Данные будут обобщаться и анализироваться соответствующим образом путем составления таблиц и графиков для демографических/исходных характеристик и наблюдений, и оценок эффективности/безопасности. Стандартные показатели описательной сводной статистики (например, расчет среднего арифметического, среднего квадратичного отклонения, медианы, минимальной/максимальной величины - квартилей, если применимо) будут рассчитываться для непрерывных переменных. Категориальные данные будут представлены в таблицах частотности, в которых будут приведены количества и доли. Будут представлены сводные таблицы для каждой лечебной группы и в целом для всех пациентов. По отдельным параметрам будут составлены списки данных конкретных пациентов, которые будут сортироваться по группе терапии, центру, номеру пациента и визиту. Для расчета OR будет использован логистический регрессионный анализ (как одновариационный, так и мультивариационный) по методу Фирфа (Firth) из-за относительно небольшого размера выборки и редкости геморрагических осложнений. Пропущенные данные будут анализироваться на предмет паттернов и при наличии возможности обрабатываться с помощью множественной импутации.

ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ

НЕЗАВИСИМЫЙ ЭТИЧЕСКИЙ КОМИТЕТ (НЭК)/ЭКСПЕРТНЫЙ СОВЕТ ОРГАНИЗАЦИИ (ЭСО)

До получения письменного одобрения/положительного заключения на проведение клинического исследования НЭК/ЭСО набор пациентов в исследование не допускается.

Не допускается никаких отклонений или изменений протокола без письменного одобрения/положительного заключения НЭК/ЭСО соответствующей поправки к протоколу, за исключением случаев, когда существует необходимость немедленно устранить опасность, угрожающую пациенту или когда изменение(я) касаются только логистического или административного аспекта(ов) исследования (например, изменение монитора, номера телефона и пр.).

ЭТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое исследование будет проводиться в соответствии с протоколом, этическими принципами, отраженными в Хельсинкской декларации, соответствующими положениям GCP и применимыми требованиями регуляторных

органов.

ОБРАБОТКА ДАННЫХ И ВЕДЕНИЕ ЗАПИСЕЙ

Зарегистрированные в ИРК данные, взятые из первичных документов, должны соответствовать первичным документам, а имеющиеся различия должны иметь объяснения.