

С.П. Московко, Д.В. Лебединець, М.Д. Тончев

Протокол відкритого, зі сліпою оцінкою кінцевого результату, IV фази проспективного рандомізованого «випадок — контроль» дослідження безпеки, переносимості та ефективності супровідної терапії гострого періоду ішемічного інсульту Ксавроном у пацієнтів з оклюзією великих судин, яким проводилася чи які були відібрані для реваскуляризаційної терапії (системний тромболізис та/або механічна тромбектомія)

КсаРелі (Ксаврон при Реканалізаційному Лікуванні Інсульту): обґрунтування та дизайн

Співавтори:

П.В. Лебединец, Д.Ю. Гриниха

Обґрунтування

Реваскуляризаційна терапія ішемічного інсульту (ІІ) вважається на сьогодні провідним ефективним підходом, що забезпечує найкращі результати після мозкової катастрофи [1]. Внутрішньовенний тромболізис з алтеплазою є стандартом допомоги у пацієнтів у «терапевтичному вікні» до 4,5 год від початку симптомів інсульту, а також у тих, хто відібраний для подальшої ендovasкулярної тромбектомії [2, 3].

Метааналіз випробувань EXTEND, ECASS-4: ExTEND та EPITHED демонструє потенційний успіх використання альтеплази в межах 4,5-9-годинного вікна у вибірковій когорти пацієнтів з доказами від перфузійного зображення збереженої тканини мозку [4], а також перспективи виконання механічної тромбектомії в розширений часовий проміжок.

Натомість при проведенні процедур реканалізації зустрічаються передбачувані та непередбачувані наслідки, головним чином – реперфузійний синдром, що за своєю патофізіологією має ушкоджувальну дію на речовину мозку і потребує корекції та компенсації [5, 6]. До того ж певна частина процедур, які проводяться, не досягає цілей реканалізації судини – відновлення регіонального кровотоку і, таким чином, не має впливу на загальний каскад патологічних процесів, що супроводжують ішемію мозку.

Застосування сквенджерів вільних агресивних радикалів, що утворюються в процесі ішемії мозку та мають руйнівну дію на мозкову тканину, – едаравону – відразу після виконання процедур реканалізації продемонструвало у ряді досліджень та аналітичних ретроспективних аналізах [7] перспективу в поліпшенні віддалених наслідків після інсульту. Так само, як і достатньо доведена користь едаравону при застосуванні при ІІ взагалі [8, 9], а також його позитивна оцінка в термінах «вартість – ефективність» [10].

Тому питання у запланованому дослідженні формулюється наступним чином: чи є використання едаравону (Ксаврон®) одразу після процедури реканалізаційного втручання (тромболітичної терапії в межах 0-4,5 год від початку симптомів інсульту або механічного тромбектомії з попереднім тромболізом чи без такого в межах 0-24 год від початку симптомів у пацієнтів з доказами збереженої, за даними перфузійного зображення, мозкової тканини) переважним порівняно з контролем (тільки реваскуляризаційна процедура) щодо позитивних функціональних наслідків інсульту, зумовленого оклюзією великої судини мозку (ОВСМ).

Методи Дизайн

КсаРелі – IV фази (післямаркетингове) рандомізоване «випадок – контроль» відкрите дослідження безпечності, переносимості та ефективності (переважання ефекту) супровідної терапії Ксавроном, реканалізаційної терапії гострого ІІ (системна тромболітична терапія та ендovasкулярна тромбектомія з попереднім

застосуванням тромболітичної терапії або ж без такої) у пацієнтів з оклюзією великої мозкової судини (внутрішня сонна артерія чи середня мозкова артерія, M1/M2) та перфузійними візуалізаційними доказами збереженої мозкової тканини в межах 0-24 год від початку симптомів інсульту.

Пациенти піддаються мультимодальному СКТ/МРТ дослідженню перед рандомізацією. Всі пацієнти отримують найкращий стандарт догляду та медичного менеджменту згідно з клінічними настановами АНА/АSА (2018), Canadian Stroke Best Practice Recommendations (2022) та національними настановами і стандартами, затвердженими МОЗ на момент проведення дослідження.

Введення досліджуваного препарату в рамках проекту КсаРелі проводиться згідно з вимогами Декларації світової медичної асоціації Хельсінкі (World Medical Association Declaration of Helsinki) та отримуватимуть дозволи Етичних локальних комітетів усіх центрів, що братимуть участь. Письмові інформовані згоди отримуватимуть у всіх пацієнтів чи їхніх законних представників перед виконанням будь-яких процедур, що стосуються дослідження.

Популяція пацієнтів: критерії включення та виключення

Пацієнти з гострим ішемічним мозковим інсультом будуть охоплені у 20-30 відібраних центрах надання допомоги пацієнтам з гострим порушенням мозкового кровообігу в Україні, спроможних виконувати на регулярній основі реканалізаційну терапію (системну тромболітичну терапію та/або механічну тромбектомію). Ключові критерії відбору, включення/виключення пацієнтів представлені в таблиці 1. Усі відібрані пацієнти для механічної тромбектомії повинні мати патерн пенумбри, визначений як оцінений розмір ішемічного ядра <70 мл, відношення неспівпадіння (mismatch ratio) >1,8 та об'єм неспівпадіння (mismatch volume) ≥15 мл.

Сформулюйте кілька груп для дослідження та статистичного аналізу результатів порівняно з активною терапією (введення Ксаврону) та конвенційним веденням хворих (плацебо):

А – пацієнти з верифікованим ішемічним характером інсульту, яким проведена за показаннями системна тромболітична терапія альтеплазою (0-4,5 год від початку симптомів інсульту);

В – пацієнти, яким за показаннями виконана процедура тромбектомії (0-24 год від початку симптомів інсульту), з попереднім застосуванням системної тромболітичної терапії (**B1**) або без неї (**B2**);

С – пацієнти, які мали показання до системної тромболітичної терапії або механічної тромбектомії (0-24 год від початку симптомів інсульту), але не отримали процедури реканалізаційної терапії внаслідок окремих протипоказань або за обставинами (відсутність, наприклад, у дослідницькому центрі технічних можливостей виконання механічної тромбектомії), – контрольна, або група порівняння.

Рандомізація

У кожній з визначених груп дослідження пацієнтів рандомізуватимуть у відношенні 1:1

до групи активного лікування (введення Ксав-
рону) або плацебо.

Для рандомізації пропонується використання нумерологічної методики: дата народження пацієнта у форматі день (2 цифри), місяць (2 цифри), рік (4 цифри) за правилами нумерології перетворюється у просту цифру і для рандомізації використовується принцип:

- парна цифра – група активного лікування (едаварон);
- непарна цифра – контрольна група.

Наприклад: дата народження пацієнта – 17.06.1951 р. = 1+7+0+6+1+9+5+1=30=3+0=3 – контрольна група.

Це правило однаково застосовується для будь-якої патогенетичної ситуації.

Персонал дослідного центру, пацієнти та інші дотичні особи (Спонсор) будуть засліплені у відношенні до лікувальної приналежності, за виключенням відповідальних дослідників у кожному з обраних центрів.

Документальний менеджмент і контрольні точки дослідження

Оцінки стану пацієнтів на кожному етапі лікування та спостереження проводитимуться відповідно до розробленої карти спостереження (додаток 1), в якій відмічені стандартизовані параметри і джерелом інформації слугує медична документація (медична карта стаціонарного пацієнта).

Втрुвання

Пацієнти активного лікування отримають внутрішньовенне крапельне вливання розчину Ксаврону, яке розпочинається в період 0-3 год після завершення процедури реканалізації за умови стабільного клінічного стану – за оцінкою лікуючого лікаря. Препарат вводиться згідно з інструкцією в дозі 30 мг, розведений у 100 мл фізіологічного розчину 2 р/добу. Пацієнти контрольної групи отримують внутрішньовенне введення фізіологічного

Таблиця 1. Спрощені критерії включення/виключення

Критерії включення
1 Підписана інформована згода 2 Вік >18 років 3 Точний час початку симптомів 0-4,5 год (для пацієнтів, що отримують системну тромболітичну терапію) 4 Точний час початку симптомів інсульту 0-24 год (для пацієнтів, що отримують процедуру механічної тромбектомії) 5 mRS до розвитку інсульту 0-2 6 Оцінка NIHSS на початку ≥ 5 балів 7 Оклюзія внутрішньої сонної, M1 або M2-сегментів середньої мозкової артерії на MPT1KT ангіографії (обов'язково для пацієнтів, що зазнають механічної тромбектомії, та бажано для пацієнтів з системною тромболітичною терапією) 8 Цільовий профіль неспівпадіння на перфузійних зображеннях КТ чи МРТ 9 ASPECT-оцінка СКТ ≥ 6 балів для МТ (для пацієнтів з системною тромболітичною терапією), ASPECT-оцінка ТЛТ ≥ 7 балів
Критерії виключення
1 Активна внутрішня кровотеча 2 Спайковий/набутий геморагічний діатез, дефіцити факторів коагуляції, відомі на момент прийняття терапевтичного рішення 3 Використання тромболітику в останні 3 міс 4 MHB >1,7 у пацієнтів, що приймають антагоністи вітаміну К 5 Прийом нових оральних антикоагулянтів за 48 год до появи симптомів (якщо не було введено реверсанта) 6 Тяжка неконтрольована гіпертензія на момент прийняття терапевтичного рішення 7 Наявність будь-якого з протипоказань до проведення системного тромболілізу чи механічної тромбектомії 8 Неспроможність брати участь у контрастному перфузійному дослідженні за допомогою МРТ чи КТ

Таблиця 2. Додаткові кінцеві точки дослідження

Вторинні кінцеві точки ефективності
1) Пацієнти з mRS9Q Logic оцінюю на 90-й день 0-2 2) Ангіографічна реперфузія на момент завершення процедури механічної тромбектомії 3) Пацієнти, у яких з моменту виписки до моменту оцінки на 90-й день оцінка за mRS9Q Logic зменшилась на >1 бал
Дослідницькі кінцеві точки ефективності
1) Середній кінцевий об'єм інфаркту мозку та набряку мозку за даними обстеження СКТ/МРТ на момент від 24 до 72 год 2) Пацієнти з погіршенням оцінки за NIHSS >4 балів до 72 год після виконання процедури ревааскуляризації 3) Пацієнти повторно госпіталізовані протягом <30 днів після виписки зі стаціонару 4) Пацієнти, яким знадобилося не більше 3 пасажів для досягнення повної реканалізації 5) Стаціонарна летальність 6) Загальна виживаність протягом 90 днів спостереження 7) Ціна витрат лікарні за надану допомогу для економічного аналізу 8) Реперфузія через 24 год після рандомізації* 9) Реканалізація через 24 год після рандомізації**
Кінцеві точки безпеки
1) Частота симптоматичних інтракраніальних крововиливів протягом 36 год та <7 днів 2) Частота та тяжкість будь-яких серйозних побічних реакцій 3) Пропорція пацієнтів з паренхіматозними крововиливами (гематома 2 типу) від 72 год до 90-го дня*** 4) Смерть чи неврологічне погіршення за NIHSS до 7-го дня 5) Смерть чи значна інвалідизація (mRS9Q Logic 3-6) в період 90 днів 6) Тривалість госпіталізації
Примітки: * визначено як >90% редукція у часі – до максимуму >6 с об'єму ураження; ** визначено як повна реканалізація на СКТ/МРТ ангіографії; *** Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study criteria of a large (type II) parenchymal ICH with >4 points decline in NIHSS score or death ≤36 h; any sICH ≤90 days; and any ICH ≤7 days.

Продовження на стор. 30.

Протокол відкритого, зі сліпою оцінкою кінцевого результату, IV фази проспективного рандомізованого «випадок — контроль» дослідження безпеки, переносимості та ефективності супровідної терапії гострого періоду ішемічного інсульту Ксавроном у пацієнтів з оклюзією великих судин, яким проводилася чи які були відібрані для реваскуляризаційної терапії (системний тромболізис та/або механічна тромбектомія)

КсаРелі (Ксаврон при Реканалізаційному Лікуванні Інсульту): обґрунтування та дизайн

Продовження. Початок на стор. 29.

розчину в дозі 100 мл фізіологічного розчину 2 р/добу, що відповідає обсягам підтримання водного балансу в найгострішому та гострому періодах інсульту.
Тривалість курсу лікування становить щонайменше 10 діб.

Первинна кінцева точка

Первинною кінцевою точкою є сліпа оцінка за ординальною модифікованою шкалою Ренкіна (mRS9Q Logic) на 90-й день від початку захворювання, яка проводиться незалежним оцінником для підвищення рівня доказовості.

Вторинні кінцеві точки ефективності та безпечності

Вторинні кінцеві точки ефективності втручання та безпечності, переносимості препарату показані в таблиці 2.

Моніторингова група збору даних та оцінки безпеки

Незалежна група моніторингу збору даних та безпеки відповідальна за контроль безпеки пацієнтів, етичних правил та накопичення даних дослідження впродовж його проведення. Члени керуються статутом, що визначає їхні обов'язки, процедури та конфіденційність для моніторингу результатів ефективності та безпеки, ранніх драматичних переваг або потенційної шкоди ефектів, а також мають надавати звіти Наглядовому комітету випробувань (НКВ) із рекомендаціями щодо продовження, призупинення або завершення дослідження. Вони переглядають відкриті дані про наймання персоналу, дотримання протоколу, первинних і вторинних наслідків і серйозних побічних ефектів (SAE) на регулярній основі.

Оцінка розмірів досліджуваних груп

Розрахунковий розподіл балів mRS на 90-й день, що відповідає загальному відношенню шансів $\approx 1,76$ і $\approx 5\%$ відсіву, показує, що 228 пацієнтів на групу лікування забезпечать $\geq 90\%$ потужності, щоб виявити вказану різницю в результатах mRS на двосторонній рівень значущості 0,049 (після коригування на один проміжний аналіз ефективності на половині розміру цільової вибірки).

Статистичний аналіз

Аналіз кінцевих точок ефективності базується на намірі лікувати (intention-to-treat) у загальній популяції пацієнтів. Первинна кінцева точка буде оцінена як розподіл балів mRS на 90-й день у двох групах лікування з використанням пропорційної моделі коефіцієнтів з відповідним коригуванням. Для бінарних вторинних кінцевих точок ефективності групи лікування порівнюватимуться з використанням моделей логістичної регресії з відповідними коригуваннями. Аналіз безпеки проводитиметься у сфері безпеки всієї когорти пацієнтів – усі рандомізовані пацієнти, які надали інформовану згоду та отримували будь-яку кількість досліджуваного препарату.

Два проміжні аналізи безпеки заплановані на перші 25 і 50 пацієнтів, які завершили оцінку візитів (спостереження) протягом 72-96 год. Проводитиметься один проміжний аналіз ефективності, коли $\approx 50\%$ від загальної кількості пацієнтів завершили 90-денну контрольну оцінку.

Статистичний аналіз даних дослідження виконуватиметься незалежною статистичною

групою і в подальшому розглядатиметься керуючим комітетом.

Дискусія

Оскільки системна тромболітична терапія (0-4,5 год від початку симптомів) та механічна тромбектомія (0-24 год від початку симптомів у пацієнтів з оклюзією великих судин) є стандартами надання допомоги в найгострішому періоді ІІ у відібраній популяції пацієнтів, запобігання розвитку ускладнень при вказаних втручаннях має на меті підвищити ефективність лікування. Найчастішими негативними результатами реканалізаційної терапії є феномен гострої реперфузії тканин мозку, геморагічна трансформація, а також неефективність реканалізації та реоклюзія судини, що призводить до формування стійкого ішемічного вогнища, некрозу тканини з подальшим запаленням тощо.

При всіх цих процесах провідну ушкоджувальну роль виконує оксидативний стрес, кризове накопичення активних кисневих радикалів з наслідками у вигляді прогресувального набряку мозку, порушенням гематоенцефалічного бар'єра зі збільшенням ризику пенетрації судин, а в клінічному розумінні – прогресування неврологічного дефіциту, зведення нанівель результатів реканалізації і тяжкі стійкі залишкові явища перенесеної мозкової катастрофи.

Попередні результати досліджень інших авторів [5-7] свідчать про потенційну ефективність застосування на тлі реперфузійних втручань едаравону. Тому метою цього дослідження є встановлення переваг подібного втручання (застосування Ксаврону) порівняно з традиційним веденням хворих. Досліджуватиметься вплив додаткового втручання у двох групах пацієнтів – з наданням допомоги у вигляді системної тромболітичної терапії та з виконанням процедури механічної тромбектомії.

Особливістю дослідження є те, що воно виконуватиметься в умовах реальної клінічної практики без втручання у вибір лікувальної стратегії та прийняття рішення за методами реканалізації в конкретному випадку. Введення препарату, що досліджується, жодним чином не впливатиме на первинне рішення щодо вибору основного лікування.

Висновок

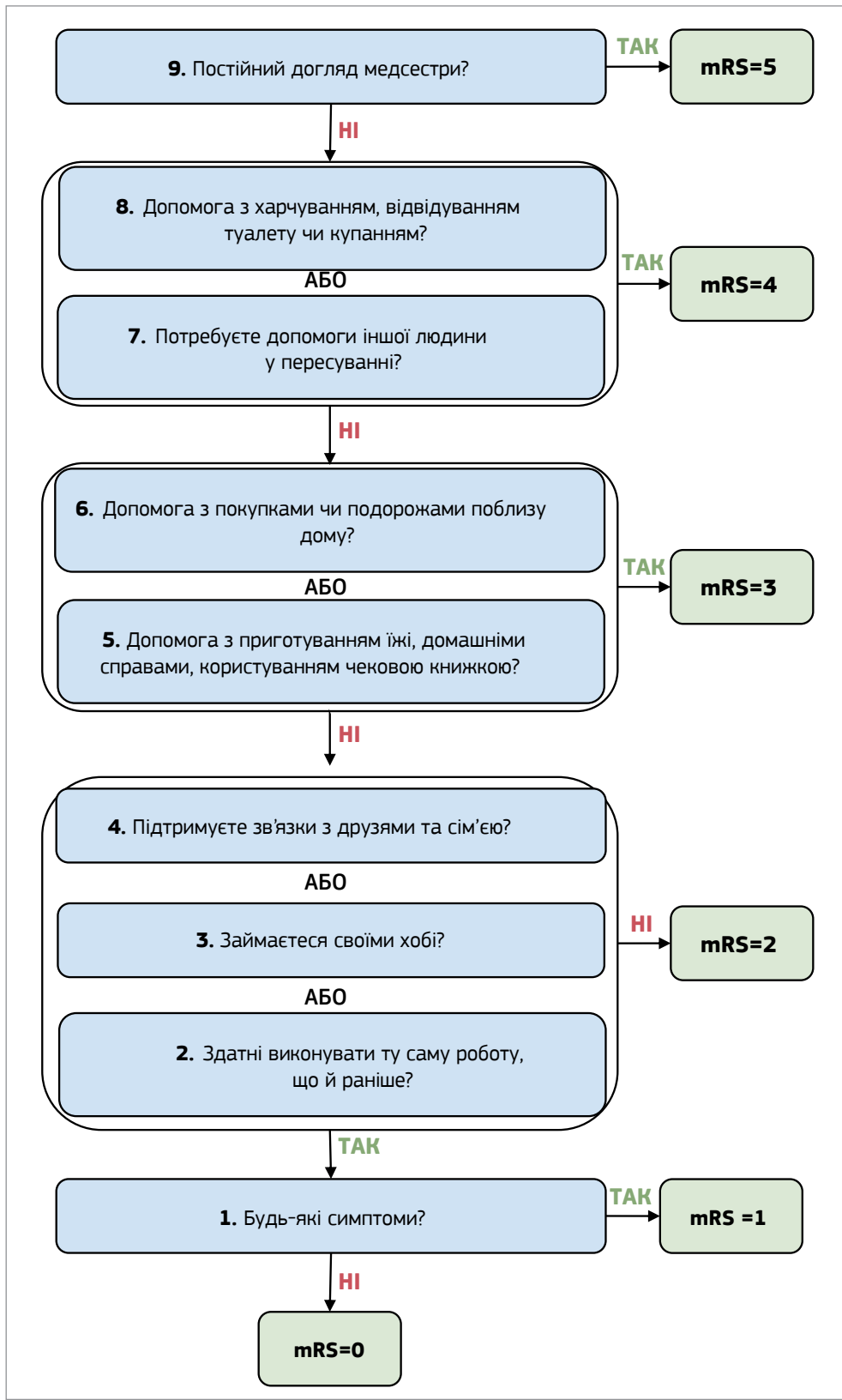
Дослідження КсаРелі додасть розуміння щодо ролі додаткових втручань у перебіг станів після реканалізаційної терапії у хворих із гострим ІІ.

Література

1. Express improvement of acute stroke care accessibility in large regions using a centralized telestroke network / A. Barragan-Prieto, S. Perez-Sanchez, F. Moniche, R. Valverde Moyano et al. // European Stroke Journal, 2022, Vol. 7 (3): 259-266.
2. American Heart Association. Target: stroke phase III, May 2019.
3. Saver J.L., Goyal M., van der Lugt A. et al. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. JAMA 2016; 316: 1279-1288.
4. Campbell B.C.V., Ma H., Ringleb P.A. et al. Extending thrombolysis to 4.5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systemic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet 2019; 394: 139-147.
5. Reperfusion injury is associated with poor outcome in patients with recanalization after thrombectomy /

Y. Zhou, Y. He, S. Yan, L. Chen et al. // Stroke. 2023; 54: 96-104.
6. Jurcau A., Ardelan A.I. Oxidative stress in ischemic reperfusion injuries following acute ischemic stroke. Biomedicines 2022; 10: 574-599. https://doi.org/10.3390/biomedicines 10030574.
7. Enotomo M., Yatsushige H. Fushimi K., Otomo Y. Clinical effects of early Edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy. Stroke 2019; 50: 652-658.
8. Jie Xu, Anxin Wang. Edaravone Dextran versus Edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double-blind, comparative trials. Stroke 2021; 52 (3). doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031197.
9. Московко С.П., Кириченко О.В., Руденко Г.С. і співавт. Остаточна оцінка результатів дослідження СТІКс (Супутня терапія інсульту Ксавроном). Міжнародний неврологічний журнал, 2021; 12 (5). doi: http://dx.doi.org/10.22141/2224-0713.17.5.2021.238519.
10. Shi F., He Z., Wang L., Su H., Han S. Cost-effectiveness of edaravone dextran versus edaravone for the treatment of acute ischemic stroke in China: based on TASTE study. Front Pharmacol., 2022. 13:938239. doi: 10.3389/fphar.2022.938239.

Додаток



Переклад українською мовою фрагмента форми mRS 9Q для оцінки ефективності терапії на 90-й день люб'язно надав доктор Олександр Флінт.