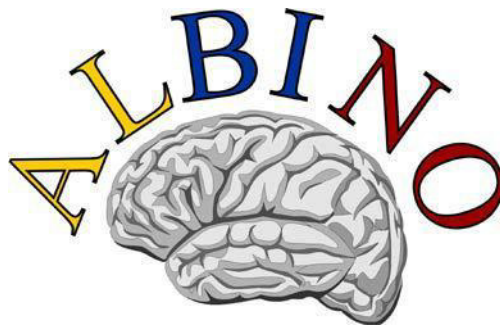


## Vastsündinu hüpoksilis-isheemilise ajukahjustuse ravis lisaks hüpotermiale kasutatud Allopurinoli toime neurokognitiivsele ravitulemile

– randomiseeritud platseebo-kontrollitud mitmekeskuseline pimeuuring

(EUDRACT-No.: 2016-000222-19)



Information for Parents and Guardians

### Informatsioon vanematele ja seaduslikele esindajatele

(Versioon 3.0 23.01.2017)

Lugupeetud lapsevanemad või lapse seaduslikud esindajad,

Teile jagatakse seda informatsiooni, kuna Teie lapse sünd oli väga raske ja tal olid tekkinud biokeemilised kõrvalekalded, mis viitavad tõsisele hapnikuvarustuse häirele, mis võib viia ajukahjustuse kujunemisele. Raviarstid on Teiega juba arutanud Teie lapse seisundi ja raviga seotud küsimusi või teevad seda lähema aja jooksul. Järgnevad leheküljed on mõeldud selleks, et jagada Teile üksikasjalikku informatsiooni ALBINO uuringu kohta ja aidata Teil jõuda otsusele oma lapse osalemise kohta selles uuringus.

Haigla, kus teie laps sündis osaleb ALBINO uuringus, kuna lastearstid, olles hoolikalt kaalunud uuringuga seotud kasusid ja riske, eeldavad neuroprotektiivset (s.t. ajukahjustust vähendavat) toimet ravimi Allopurinool manustamisest väga lühikese aja jooksul pärast sündi. Oodatava soodsa kasu/ riski suhte alusel ja kõikide asjasse puutuvate institutsioonide ja eetikakomiteede heakskiidul, on teie laps juba saanud ühe doosi uuringuravimit (allopurinooli või platseebot) ilma teie otsese nõusolekuta. Selline, tavapärasest (informeerimine, läbimõtlemiss periood, nõusolek ja uuringus osalemine) mõnevõrra erinev uuringukorraldus on vajalik, kuna erakorralises olukorras ei olnud võimalik küsida Teie nõusolekut kohe pärast sündi ja enne uuringuravimi manustamist.

Te olete juba saanud esmase informatsiooni ALBINO uuringu kohta vahetult pärast teie lapse sündi ja teinud esmase otsuse uuringus osaleda. Teie nõusoleku alusel on teie laps saanud esimese annuse uuringuravimit (allopurinooli või platseebot).

Me palume Teil järgnevad leheküljed tähelepanelikult läbi lugeda ja arutada tekkivaid küsimusi oma haigla ALBINO uurijaga. Me loodame, et Te annate oma nõusoleku edasiseks uuringus osalemiseks. (Sellist protsessi nimetatakse edasi lükatud nõusolekuks, inglise keeles "*deferred consent*", ja seda rakendatakse kliiniliste uuringute läbiviimisel erakorralistes olukordades.)

Taustainformatsioon hapnikuvarustuse häirumisest tingitud ajukahjustusest sünnil ("hüpoksilis-isheemiline ajukahjustus").

Vaatamata kõigile sünnitusabi arstide ja ämmaemandate jõupingutustele tagada ema ja vastsündinu heaolu, esineb 1-4 sünnitusel 1000-st ettenägematuid tüsistusi, mis viivad veel sündimata lapse hapnikuga varustamise häirumisele. Organism on võimeline toime tulema hapnikuvarustuse häirumisega teatud piirini: kõik rakud on võimelised energiat saama ka hapnikuta, tootes sealjuures laktaati, mida on võimalik määrata vere happe-alus-tasakaalu proovis. Siiski, ülalnimetatud harvadel raske hapnikupuuduse juhtudel võib kujuneda ajukahjustus. Lisaks võib hapnikupuudus vallandada keerulise järgnevate biokeemiliste sündmuste ahela (teiseseid muutused), mis omakorda võib viia pikaajalise vaimse või muu neuroloogilise arengu häirumisele mõnedel lastel (näiteks intellekti langus, halvatused, krambid).

Ainus seni teadaolev toimiv ravi on hüpotermia, s.o. protseduur, mille eesmärgiks on vähendada eelnimetatud teiseseid muutusi ja seega ajukahjustuse esinemissagedust ning kujuneva püsiva puude raskust, langetades keha- (ja seega ka aju) temperatuuri 33,5°C-ni 72-ks tunniks. Kahjuks tekib vaatamata sellisele ravile kuni 40% nendest lastest siiski püsiv ajukahjustus.

Käesoleva uuringu eesmärk

ALBINO uuringu eesmärk on hinnata ravimit (allopurinool), millel on omadus vähendada „hapniku vabade radikaalide teket“ ja seeläbi hapnikuvarustuse häirest tingitud püsivat ajukahjustust. (Hapniku vabad radikaalid on kahjustava toimega hapnikuosakesed, mis põhjustavad muutusi rakkudes ja osalevad teisese ajukahjustuse kujunemisel sünnitusaegse hapnikupuuduse järgses perioodis.)

Allopurinool

Allopurinool on suhteliselt „vana“ ravim, mida on aastakümneid kasutatud podagra ravimisel täiskasvanutel. Allopurinool pärsib ensüümi (s.o. bioaktiivset valku ksantiin oksüdaas), mis vere- ja hapnikuvarustuse häirest tingitud ajukahjustuse kujunemisel osaleb hapniku vabade radikaalide tekkes. Veelgi enam, allopurinool on võimeline otseselt siduma hapniku vabu radikaale ning siduma ja kahjutuks tegema raua aatomeid, mis vabanevad hapnikupuuduse tingimustes ja võivad ise tekitada hapniku vabu radikaale.

Mida selle ALBINO uuringu käigus tehakse?

Uurimaks, kas allopurinoolil on tõepoolest neuroprotektiivne (s.o. kesknärvisüsteemi kaitsev) toime, nagu võib eeldada, saavad pooled uuringus osalejad 1-2 doosi allopurinooli, samal ajal kui teine pool uuringus osalejatest saab toimeta preparaati (platseebo). Ravigrupi määramine viiakse läbi automaatselt juhusliku järjestuse alusel. Ei raviarstid ega vanemad ei saa

mõjutada uuringugrupi valikut konkreetse lapse puhul. (Sellist protseduuri nimetatakse juhuslikustamiseks e. randomiseerimiseks ning selle eesmärgiks on saavutada teadaolevate ja teadmata riskitegurite võrdne jaotus mõlemas uuringugrupis).

Vastsündinutele, kellel on sünnitusaegsele hapnikupuudusele iseloomulikud biokeemilised muutused ja kliinilised sümptomid, mis viitavad võimalikule ajukahjustuse kujunemisele, manustatakse uuringuravimit annuses 20 mg/kg 30 minuti jooksul sünnist.

Et vältida meie ootuste võimalikku mõju uuringu tulemustele ei tea teie lapse raviarst ega teie kuni uuringu lõppemiseni, kumba ravimit teie laps sai (pime-uuring).

Teine annus (10 mg/kg) uuringuravimit manustatakse 12 tundi pärast esimest annust, kui teie lapse seisundist tulenevalt hinnatakse vajalikuks terapeutilise hüpotermia rakendamine ja te olete selleks ajaks andnud nõusoleku uuringus osalemiseks.

Kõik lapsed saavad muud ravi vastavalt parimale teadaolevale standardile, sealhulgas rakendatakse terapeutilist hüpotermiat, kui on olemas kliinilised näidustused.

ALBINO uuringusse kaasatakse ligi 900 vastsündinut enam kui 60-st haiglast vähemalt 13-s Euroopa riigis.

**Oluline: kõigil lastel rakendatakse kõiki toetavaid ravimeetmeid, mis kuuluvad standardravi hulka, k.a. terapeutiline hüpotermia, kui need on kliiniliselt näidustatud.**

Miks manustatakse ALBINO uuringu käigus ebaefektiivset asendust (platseebot) „mannitool“?

Arstid ja haiged (ja nende vanemad) eeldavad uutelt ravimitelt positiivset efekti. Platseebo kasutamisel on võimalik vältida, et hea toime ootus/ lootus ekslikult maskeerib/ teeskleb ravimi „allopurinooli“ toimet. Mannitooli kasutatakse abiaienena paljudes teistes ravimites (näiteks paratsetamool, ravim, mida sagedasti kasutatakse palaviku alandamiseks ja valuvaigistina vastsündinutel) ja teda manustatakse vastsündinutele ka palju suuremas annuses, kui ALBINO uuringus. Lisaks on mannitooli aastakümneid kasutatud palju suuremas annuses diureetikumina (s.o. „vett välja ajava“ ravimina). ALBINO uuringus manustatakse mannitooli väga väikeses annuses. Seetõttu ei eeldata tema kasutamisega seoses mingisugust toimet (ega ka kõrvaltoimeid).

Haiglast välja kirjutamine, uuringu kestus ja järelkontroll 24 kuu vanuses

Uuringus osalemine ei pikenda teie lapse haiglas viibimist, ta lubatakse koju kohe, kui teie raviarst peab lapse seisundit selleks piisavalt heaks. Uuring lõpeb lapse vaimse ja füüsilise arengu hindamisega 24 kuu vanuses.

Ravitulemuste hindamine

Järgnevalt kirjeldatud uuringute (1-3) eesmärgiks on hinnata allopurinooli mõju ajukahjustuse kujunemisele. Need uuringud on osa tavapärasest (standard-) ravist vastsündinutel, kes on läbi teinud hapnikupuuduse sünnil ja seega on nende rakendamine kliiniliselt näidustatud enamikus uuringus osalevates keskustes.

### 1. Vaimse ja füüsilise arengu hindamine 24 kuu vanuses

See test ei põhjusta lapsele mingisugust valu ega stressi. Läbivaatus sarnaneb lastearsti tavapärase läbivaatusega. Samuti hinnatakse teie lapse vaimset ja füüsilist arengut, tema võimekust ja oskusi kõndimisel, piltide tajumisel ning ülesannete täitmisele keskendumisel. Enamik lapsi naudib nendes testides osalemist.

See läbivaatus ja vaimse ning füüsilise arengu hinnang on ALBINO uuringu kõige olulisemaks osaks, kuna annab meile võimaluse uurida erinevaid aju funktsioone nagu tunnetus, väljendusvõime ning erinevad motoorsed oskused.

### 2. Aju ultraheli uuringud 1, 3 ja 5 päeva vanuses ning magnet-resonants tomograafia (MRT) 2-10 päeva vanuses pärast sündi.

Aju ultraheliuuring on valutu ja kiire protseduur, millel ei ole olulisi kõrvaltoimeid ja mida kasutatakse sageli haigete vastsündinute seisundi ja haiguse põhjuste uurimisel.

MRT on samuti valutu, aga mõnevõrra üksikasjalikum uuring, mille tegemiseks pannakse teie laps vastavasse skännerisse, tema seisundit jälgivad kogu uuringu ajal vastava väljaõppega meditsiinitöötajad (radioloogia tehnik, arst, õde).

Mõlemad uuringud aitavad (piiratud) informatsiooni hapnikuvarustuse häirumisest tingitud ajukahjustuse olemasolust, selle raskusest ja lokaliseerimisest (asukohast) ajus.

### 3. Aju bioelektrilise aktiivsuse uuring ehk elektroentsefalograafia (EEG)

EEG on valutu viis registreerida aju elektrilist aktiivsust. See aitab hinnata, kas aju on kannatada saanud sünniaegse hapnikupuuduse tagajärjel ja kas hüpotermia ravi on vajalik. See aitab ka hinnata, kas Teie lapsel esinevad krampid. Esmalt hinnatakse Teie lapse seisundit amplituud-integreeritud EEG abil, ja enne koju lubamist ka mitmekanalilise EEG abil.

Kui uuringukeskuses, kus viibib ravil Teie laps, ei ole mõni nendest uuringutest (1-3) osaks standard-ravist (näiteks, kuna tema seisund on kiiresti paranenud), siis teie ALBINO uurija teavitab Teid, millised uuringud on vajalikud ainult ALBINO uuringust tulenevalt. Ta annab teile täiendavat informatsiooni ja küsib Teilt eraldi nõusolekut ainult ALBINO uuringus osalemiseks tulenevate läbivaatuste/ uurimismeetodite rakendamiseks.

Täiendavad uuringu eesmärgil läbi viidavad uuringud (logistilisel ja majanduslikel põhjustel viiakse läbi ainult teatud uuringukeskustes)

#### 1. Vere ja uriini proovid

Teie lapselt kogutakse vereproovid, et hinnata uuringuravimi ainevahetust ning eritumist organismist (eliminatsiooni); tema toimet peroksüdatsioonile (biokeemilised reaktsioonid, mille kaudu vabad radikaalid kahjustavad bioloogiliselt aktiivseid molekule nagu lipiidid, valgud ja nukleiinhapped, s.h.DNA) ning ajukahjustuse ja põletikuga seotud molekulidele/ ainetele. Kõik vereproovid võetakse koos kliiniliselt vajalike vereproovidega (mida võidakse võtta üsna sageli hapnikupuuduse järgselt) ning seega uuringuproovide võtmiseks ühtegi lisatorget lapsele ei teha. Kogu uuringu käigus võetavate vereproovide kogumaht on vähem kui 2% teie lapse veremahust (<1,8 ml/kg kehakaalu kohta) ja on seega ebaoluline.

Uriiniproovid kogutakse puuvillatampoonidega, mis pannakse mähkme sisse või põide viidud kateetrist, kui see on paigaldatud kliinilisest näidustusest tulenevalt.

## 2. Lähi-infrapuna spektroskoopia aju hapnikuvarustuse hindamiseks intensiivravi ajal.

See on valutu jälgimismeetod, mille puhul saadetakse valguslained läbi koe; pinnale tagasi jõudnud valguse mõõtmise alusel on võimalik hinnata kudede hapnikuvarustust. Selleks väljatöötatud monitorid on heaks kiidetud kasutamiseks vastsündinutel ja imikutel.

### Teie laps võib selles uuringus osalemisest kasu saada

Teie lapsel on 50% võimalus, et ta saab aktiivset uuringuravimit allopurinooli (ja hüpoteemia rakendamisel saab ka teise annuse). Loomkatsed näitavad, et allopurinool vähendab hapniku vabade radikaalide teket ja sünnitusaegsest hapnikupuudusest tingitud ajukahjustust. Esmased inimuuringud vastsündinutel ja imikutel, kellel on tegemist hapnikuvarustuse häirumisest tingitud ajukahjustusega, viitavad, et surma või pikaajalise ajukahjustuse (intellekti langus, halvatused, krambid) risk võib väheneda kuni 60% võrra. Kui Teie laps saab platseebot (samuti 50% võimalus), siis uuringust täiendavat kasu ei eeldata. Siiski, täiendavat kasu võivad kõik uuringus osalevad lapsed saada uuringus ette nähtud väga täpsest jälgimisest ja detailsest vaimse ja füüsilise arengu hindamisest, mis võib aidata varakult märgata ka väiksemaid kõrvalkaldeid lapse arengus ning seega planeerida ja rakendada vajalikke sekkumisi varem.

### Võimalikud riskid uuringus osalejatel

Eeldatavalt ei kaasne uuringus osalemisega Teie lapse jaoks ohtusid. Igal juhul saab Teie laps kogu sünniaegsest hapnikupuudusest tingitud seisundi ravimiseks teadaolevat ravi.

Tõsiste kõrvaltoimete oht allopurinooli kasutamisel on väga väga väike, aga järgnevad kõrvaltoimed võivad ilmned:

#### 1. Veresooneümbrise koe ärritus süstekohas

Peamiseks kõrvaltoimeks, mida on kirjeldatud varasemates vastsündinutel ja imikutel läbi viidud uuringutes allopurinooliga, on veresoont ümbritsevate kudede ärritus süstekohas, eriti, kui veenikanüül ei ole olnud hästi paigaldatud.

Varasemates uuringutes, kus allopurinooli on manustatud 58-le vastsündinule ja 178 imikule, on need ärrituse nähud alati taandunud. Mõnedel haigetel võib kujuneda nahaärritus ja armid püsiva kosmeetilise defektiga.

## 2. Ülitundlikkuse reaktsioon allopurinoolile

Täiskasvanutel (peamiselt Aasiast) on kirjeldatud tõsiseid ülitundlikkuse reaktsioone allopurinoolile, mis haaravad peamiselt nahka, aga võivad haarata/mõjutada ka teisi organeid ja harvadel juhtudel isegi surmaga lõppeda. Tavaliselt esinevad sellised reaktsioonid pärast nädalaid kestnud ravi. Täpne sedalaadi ülitundlikkuse reaktsiooni risk ALBINO uuringus on teadmata, aga on tõenäoliselt väiksem kui 1:10000. Enam kui 700 vastsündinu ja enneaegse lapse ravis ei ole selliseid reaktsioone seni esinenud.

### Oodatav kasu tulevastele haigetele

ALBINO uuringu läbiviijad loodavad, et uuring näitab allopurinooli efektiivsust ja ohutust ning seeläbi toob juurde ühe uue hästi uuritud ravivõimaluse vastsündinutel. On võimalik, et selle tulemusena on tulevikus võimalik rohkem lapsi tervena haiglast koju lubada. Veelgi enam, me loodame parandada oma oskust ennustada sünniaegse hapnikupuuduse läbi teinud vastsündinute ravitulemust ning seeläbi olla tulevikus paremini abiks ja toeks raviotsuste tegemisel nii vanematele kui meditsiinitöötajatele.

### Uuringu plaan on kriitiliselt läbi vaadatud ja kooskõlastatud

Uuringu protokoll ja eriti edasi lükatud nõusoleku protsess on kriitiliselt läbi vaadatud ja heaks kiidetud tuntud meditsiinieksperptide poolt, kes ise ei ole seotud uuringu läbi viimisega, samuti lapsevanemate ja eetika spetsialistide poolt ning kooskõlastatud vastavate eetikakomiteede ning raviametiga.

### Uuringu läbiviimise üle teostatakse pidevat järelevalvet

Et tagada kõigi uuringus osalejate maksimaalne ohutus ja kindlustada, et uuringuplaani muudetakse või uuring peatatakse kiiresti, kui ilmneb uusi andmeid võimaliku kahju kohta, teostab uuringu üle järelevalvet sõltumatu Andmete Seire Komitee (Data Monitoring Committee) ette määratud ajavahemike järel. Kõik tõsised kõrvalnähud, mis võivad olla seotud uuringuravimigaraporteeritakse (ilma nime ja aadressita) uuringut koordineerivale keskusele ja tööstuspartnerile 24 tunni jooksul. Otsese ohu korral haigetele, peatavad nad koheselt uuringu ja teavitavad nendest sündmustest vastavaid riigiasutusi ja eetikakomiteesid.

### Uuringut rahastatakse avalikest vahenditest

Uuringut rahastab Euroopa Komisjon ning see on välja valitud sadade taotluste hulgast. Selle uuringu esitaja ja konsortsiumi juht (sponsor) on Tübingeni Ülikooli Kliinikum Saksamaal, s.t. et Tübingeni Ülikooli Kliinikum on vastutav selle uuringu korrektse läbi viimise eest.

### Uuringus osalemine on vabatahtlik

Loomulikult on uuringus osalemine vabatahtlik. Teie lapse arst palub teil uuringus osalemisel alla kirjutada informeeritud nõusoleku vormile kinnitamaks, et te olete saanud täieliku informatsiooni uuringu kohta ja mõistnud selle eesmärgid. Kui te ei soovi uuringus osaleda, siis ei ole sellel kindlasti mingisugust negatiivset mõju teile, teie lapse ravile ega ka suhetele teie arsti või õenduspersonaliga. Teie laps saab igal juhul parimat võimalikku ravi.

### Andmekaitse

Kõikides uuringuga seotud tegevustes on teie laps identifitseeritav ainult haiglas, kus teda ravitakse. Alles pärast nime/aadressi jm identifitseerimist võimaldava informatsiooni eemaldamist, ainult hoolikalt pseudonümiseeritud (nime ja aadressita) andmed kantakse kaitstud andmebaasi uuringu sponsori juures. Uuringu käigus kogutud andmeid säilitatakse seal vähemalt 15 aastat. Seejärel eemaldatakse kogu informatsioon, mis võiks võimaldada identifitseerimist, s.h. ka uuringukood, täpsed kuupäevad jmt. Uuringuandmete avaldamine põhineb eranditult anonümiseeritud andmetel (s.t. andmetel, mis ei võimalda enam uuritavate identifitseerimist).

### Teil on õigus lõpetada oma lapse uuringus osalemine eelneva etteteatamiseta

Isegi kui te olete andnud nõusoleku uuringus osalemiseks, võite te selle tühistada eelneva etteteatamiseta ja põhjusi nimetamata. Teie vastav otsus ei oma mingisugust negatiivset mõju teie lapse ravile ega teie suhetele teda raviva meeskonnaga. Sellisel juhul säilitatakse ja analüüsitakse teie lapse kohta kuni selle hetkeni uuringu käigus kogutud andmed, kuna ka mittetäielikud andmed võivad sisaldada olulist informatsiooni ja olla abiks teiste laste ravimisel.

Kui uuringut läbi viiv arst leiab, et selles osalemine võib omada mingisugustki ebasoovitavat mõju teie lapsele (mida me siiski ei pea tõenäoliseks), siis on tal õigus lõpetada teie lapse osalemine uuringus ka ilma teie nõusolekuta. Sellisel juhul jätkab arst teie lapse ravimist vastavalt täna olemasolevatele parimatele teadmistele ja oskustele.

### Loomulikult teavitatakse teid mistahes muudatustest

Teid teavitatakse uuringu tulemustest. Kui uuringu läbiviimises tekib mistahes muudatusi, siis küsitakse uuesti teie nõusolekut uuringus osalemiseks/ osalemise jätkamiseks.

### Kindlustuskaitse

Kõik uuringus osalejad on kindlustatud kindlustusfirmas XXXXXXXXXX, (aadress: XXXXXXXXX, Tel. XXXXXXXXX, Fax XXXXXXXXXXXXXXX. Insurance number is XXXXXXXXXXXXXXX and registration number is 1XXXXXXXXXX).

Maksimaalne kindlustuskaitse on 500000 EUR haige kohta. Lisatud on koopia kindlustuspoliisist ja sellest tulenevatest kindlustustingimustest. Kui te arvate, et uuringus osalemisega seoses on tekkinud mistahes ebasoovitavaid toimeid, siis olete te kohustatud viivitamatult teavitama oma arsti ja kindlustust.

### Edasised küsimused

Kui teil on täiendavaid küsimusi käesoleva uuringu või teie õiguste ja kohustuste kohta lapsevanemana, kelle laps osaleb kliinilises uuringus, siis palun pöörduge oma haigla uuringut läbi viiva(te) arsti(de) poole. Te võite pöörduda ka Eesti või Saksamaa Ravimiameti (Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte) poole, kes on selle uuringu heaks kiitnud.

Uuringuarst Teie haiglas: \_\_\_\_\_

Osakond: \_\_\_\_\_

Adress: \_\_\_\_\_

Telefon: \_\_\_\_\_

e-mail: \_\_\_\_\_

Eestis uuringut koordineeriv arst: Tuuli Metsvaht

Haigla, osakond: SA Tartu Ülikooli Kliinikum, Aasteintensiivravi osakond

Adress: Lunini 6

Tel: +372 53319550

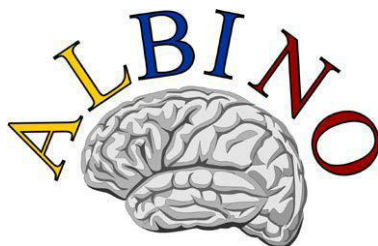
E-mail: [Tuuli.Metsvaht@kliinikum.ee](mailto:Tuuli.Metsvaht@kliinikum.ee)



## **Влияние аллопуринола в дополнение к гипотермии на нейрокогнитивное развитие при гипоксическом-ишемическом повреждении головного мозга у новорожденных**

- рандомизированное многоцентровое слепое исследование с плацебо-контролем

(EUDRACT-No.: 2016-000222-19)



### **Информация для родителей и опекунов**

(Версия 3.0 23.01.2017)

Уважаемые родители и опекуны,

Вы получили эту информацию, так как рождение Вашего ребенка было очень тяжелым и у него имели место биохимические отклонения, которые указывают на серьезные нарушения снабжением кислородом, что может привести к развитию повреждения головного мозга. Лечащие врачи уже обсуждали с Вами вопросы, связанные с состоянием и лечением Вашего ребенка или сделают это в ближайшее время. Последующие страницы предназначены для того, чтобы подробно информировать Вас об исследовании ALBINO и помочь Вам принять решение об участии Вашего ребенка в этом исследовании.

Больница, в которой родился Ваш ребёнок, участвует в исследовании ALBINO, так как педиатры, внимательно взвесив связанные с исследованием пользу и риски, ожидают нейропротективное (т.е. снижающее повреждение головного мозга) действие от введения препарата Аллопуринол в течение очень короткого времени после рождения. На основании предполагаемого благоприятного

соотношения пользы/риска и с согласия всех соответствующих учреждений и комитетов по этике, Ваш ребёнок уже получил одну дозу исследуемого препарата (аллопуринол или плацебо) без Вашего прямого согласия. Такой, отличный от обычного (информирование, время на размышление, согласие и участие в исследовании), порядок проведения исследования необходим, поскольку в экстренной ситуации не было возможности спросить Вашего согласия сразу после рождения и до введения препарата.

Мы убедительно просим Вас внимательно прочитать последующую информацию и обсудить возникшие вопросы с Вашим проводящим исследование врачом. Мы надеемся, что Вы дадите согласие на дальнейшее участие в этом исследовании (Эта процедура называется "отложенным согласием" и является установленным порядком для клинических исследований в учреждениях/ ситуациях неотложной медицинской помощи.)

Справочная информация по проблеме повреждения головного мозга из-за нарушения снабжения кислородом во время родов ("ишемически-гипоксическое повреждение головного мозга")

Несмотря на все старания врачей и акушеров обеспечить благополучие матерей и новорожденных, в 1-4 из 1000 родов возникают непредвиденные осложнения, которые приводят к недостаточному снабжению плода кислородом. Организм может справиться с определенной степенью нарушения подачи кислорода: все клетки способны получать энергию без кислорода, производя при этом лактат, который можно измерять с помощью кислотно-щелочного анализа крови. Однако, в вышеописанных редких случаях тяжелого недостатка кислорода мозг может быть поврежден. Кроме того, недостаток кислорода может вызывать цепь последующих сложных биохимических реакций ("вторичные изменения"), что в свою очередь может привести к развитию длительных умственных и других неврологических нарушений развития у некоторых детей (например, снижение интеллекта, параличи, судороги).

Единственным действенным методом лечения на данный момент является терапевтическая гипотермия, т.е. метод, целью которого является уменьшение вышеупомянутых вторичных изменений и, следовательно, повреждения головного мозга и долговременных нарушений путем умеренного снижения температуры тела новорожденного (и, следовательно, головного мозга) до 33,5 градусов по Цельсию в течение 72 часов. К сожалению, несмотря на лечение, до 40% этих детей имеют долговременные нарушения.

Цель настоящего исследования

Целью настоящего исследования ALBINO является оценка эффекта лекарства (аллопуринола), которое могло бы уменьшить формирование свободных

радикалов кислорода и этим уменьшить частоту и степень тяжести нарушений, вызванных недостатком кислорода. (Свободные радикалы кислорода – это кислородные частицы с повреждающим действием, которые вызывают изменения в клетках и участвуют в развитии вторичного повреждения мозга в периоде, следующем за недостатком кислорода во время родов).

### Аллопуринол

Аллопуринол - относительно „старое“ лекарство, которое многие десятилетия использовалось в лечении подагры у взрослых. Аллопуринол угнетает фермент (т.е. биоактивный белок ксантин-оксидазу), который в случае ишемического-гипоксического повреждения головного мозга участвует в возникновении свободных радикалов кислорода. Более того, аллопуринол способен напрямую связывать свободные радикалы кислорода, а также связывать и обезвреживать атомы железа, которые высвобождаются в условиях кислородной недостаточности и сами способны генерировать свободные радикалы кислорода.

### Что будет происходить в ходе исследования ALBINO?

Чтобы изучить, на самом ли деле аллопуринол имеет, как это предполагается, нейропротективное (т.е. защищающее нервную систему) свойство, половина участвующих в исследовании получают 1-2 дозы аллопуринола, в то время как вторая половина получит неэффективную замену (плацебо). Разделение на группы осуществляется автоматически в случайном порядке. Ни лечащие врачи, ни родители не могут влиять на выбор группы в случае конкретного ребенка (Эта процедура называется "рандомизацией" и целью её является равномерное распределение известных и неизвестных факторов риска между обеими группами лечения).

Новорожденным, у которых имеются характерные для кислородной недостаточности во время родов биохимические изменения и клинические симптомы, которые указывают на развитие возможного повреждения мозга, вводится исследуемый препарат (аллопуринол или плацебо) в дозе 20 мг/кг в течение 30 минут от рождения.

Для избежания возможного влияния наших ожиданий на результаты исследования, ни Ваш врач, ни Вы сами не будете знать до окончания исследования, какой из препаратов получал Ваш ребёнок ("слепое исследование").

Вторая доза (10 мг/кг) исследуемого препарата вводится через 12 часов после первой дозы, при условии, что состояние ребёнка отвечает критериям для применения терапевтической гипотермии и Вы дали к этому времени свое согласие на участие в исследовании.

В исследование ALBINO будут вовлечены почти 900 новорожденных более чем из 60-и больниц по меньшей мере из 13-и стран Европы.

Все дети получают и другое лечение, в том числе, при наличии клинических показаний и в соответствии с лучшими известными стандартами, проводится терапевтическая гипотермия.

### **Почему неэффективная замена (плацебо) "Маннитол" будет вводиться в исследовании ALBINO?**

Врачи и пациенты (и их родители) часто надеются на положительный эффект от нового лекарства. Используя плацебо, мы можем исключить то, что ожидаемое преимущество лекарства окажется не эффектом препарата "Аллопуринол". Маннитол используется в качестве вспомогательного вещества также и во многих других препаратах (например, парацетамол, часто используемый препарат для снижения температуры и лечения боли у новорожденных) и его также вводят новорожденным часто в более высоких дозах, чем в исследовании ALBINO. В дополнение к этому, Маннитол используется уже десятилетиями в более высоких дозах в качестве диуретика. В исследовании ALBINO будет вводиться минимальная доза Маннитола. Поэтому никаких эффектов (в том числе и побочных) не ожидается.

### Выписка из больницы, длительность исследования и контроль в возрасте 24-х месяцев

Участие в исследовании не удлинит пребывание Вашего ребёнка в больнице, его отпустят домой сразу, как только Ваш лечащий врач сочтет состояние ребёнка достаточно хорошим. Исследование закончится оценкой умственного и физического развития ребёнка в возрасте 24-х месяцев.

### Оценка результатов лечения

Целью описанных далее обследований является оценка влияния аллопуринола на развитие повреждения головного мозга. Эти обследования являются частью обычного лечения новорожденного, который перенёс недостаток кислорода при рождении, и поэтому их применение клинически показано в большинстве из участвующих в исследовании больниц. Если в больнице, на лечении в которой находится Ваш ребёнок, какое-либо из этих обследований не является стандартным, то Вам сообщат об этом, Вам будет дана соответствующая информация и у Вас попросят отдельное согласие на проведение этого обследования.

### 1. Оценка психомоторного развития в возрасте 24 месяцев

Этот тест не причинит ребёнку боли или стресса. Осмотр похож на обычный осмотр педиатра. Также оценивается умственное и физическое развитие Вашего ребёнка, его способности и умения при ходьбе, восприятии рисунков и сосредоточенности при выполнении заданий. Большинству детей нравится участвовать в тестах.

Этот осмотр и оценка умственного и физического развития являются самой важной частью исследования ALBINO, поскольку дает нам возможность исследовать различные функции мозга, такие как познание, способности выражения и различные моторные умения.

### 2. Ультразвуковое исследование (УЗИ) мозга в возрасте 1, 3 и 5 дней и магнитно-резонансная томография (МРТ) в возрасте 2-10 дней

УЗИ мозга - это безболезненная и быстрая процедура, у которой нет существенных побочных эффектов и которая часто используется при исследовании состояния больных новорожденных и причины заболеваний.

МРТ также безболезненное, но более подробное исследование, для проведения которого Вашего ребёнка помещают в соответствующий сканнер, за его состоянием во время всего исследования наблюдают медицинские работники с соответствующей подготовкой (техник-радиолог, врач, медсестра).

Оба исследования предоставляют (ограниченно) информацию о наличии, степени тяжести и локализации повреждений мозга, вызванных кислородной недостаточностью.

### 3. Электроэнцефалография (ЭЭГ)

ЭЭГ – это безболезненный способ регистрации электрической активности мозга. Она позволяет оценить повреждение мозга в результате кислородной недостаточности и необходимость применения гипотермии. Она также позволяет оценить, имеются ли у Вашего ребёнка вызванные кислородной недостаточностью судороги. Состояние Вашего ребёнка будет оцениваться с помощью амплитудно-интегрированной и многоканальной ЭЭГ перед выпиской домой.

Если в больнице, где лечится Ваш ребёнок, какие-либо из вышеупомянутых обследований (1-3) не будут частью обычного лечения Вашего ребёнка (поскольку его/её состояние быстро улучшилось), исследователь информирует Вас о том, какие из этих обследований будут проведены в рамках данного исследования. Он предоставит дополнительную информацию и попросит дополнительное согласие для связанных с исследованием обследований.

Дополнительные исследования (по логистическим и экономическим причинам проводятся только в определенных исследовательских центрах)

1.Пробы крови и мочи

У Вашего ребенка будут взяты пробы крови, чтобы оценить метаболизм и выделение из организма (элиминацию) исследуемого препарата; его воздействие на пероксидацию (биохимические реакции, в ходе которых свободные радикалы повреждают биоактивные молекулы, такие как липиды, белки и нуклеиновые кислоты, в т.ч. ДНК) и молекулы/вещества, связанные с повреждением мозга и воспалением. Все пробы крови берутся вместе с клинически необходимыми пробами крови (которые после кислородной недостаточности берутся довольно часто) и поэтому для взятия проб для исследования никаких дополнительных уколов не делается. В ходе всего исследования у ребенка берется меньше чем 2% объема крови ребенка(<1,8 мл/кг веса) и поэтому незначительно.

Пробы мочи берутся ватным тампоном, который помещают в памперс или из введенного в мочевого пузыря катетера, если он установлен по клиническим показаниям.

2. Спектроскопия в ближней инфракрасной области используется для оценки снабжения мозга кислородом во время интенсивной терапии.

Это безболезненный метод наблюдения, при котором световые волны направляются через ткани; на основании измерения света, вернувшегося на поверхность, возможно измерить снабжение тканей кислородом. Выработанные для этого мониторы одобрены для использования у новорожденных и грудных детей.

Ваш ребёнок может получить пользу от участия в данном исследовании

Ваш ребёнок имеет 50% возможность получить активный исследуемый препарат (аллопуринол) (и в случае лечения гипотермией получит вторую дозу). Исследования на животных показали, что Аллопуринол снижает образование кислородных радикалов и повреждение мозга при гипоксически-ишемических поражениях мозга. "Предварительные" исследования новорожденных с повреждением мозга вследствие кислородной недостаточности предполагают снижение смертности или длительного неврологического дефицита (снижение интеллекта, параличи, судороги) до ~60%. Если ваш ребёнок получит плацебо (шанс 50%), преимущества не будет.

Однако, дополнительную пользу все участвующие в исследовании дети могут получить в виде предусмотренного более точного наблюдения и детальной оценки умственного и физического развития, что может помочь ранее

распознать более легкие отклонения в развитии ребёнка и, в результате, раньше планировать и применять необходимые вмешательства.

#### Недостатки или потенциальные риски для участвующих в исследовании

Не ожидается никаких побочных эффектов от участия Вашего ребёнка в исследовании. В любом случае, Ваш ребёнок будет получать всю необходимую для детей с недостатком кислорода во время родов терапию. Опасность тяжелых побочных эффектов при применении аллопуринола очень-очень мала, но следующие побочные эффекты могут проявляться:

##### 1. Локальное раздражение тканей вокруг места введения

Основным побочным эффектом в предыдущих исследованиях с аллопуринолом у новорожденных и грудных детей было раздражение тканей вокруг места введения аллопуринола, особенно в случае, если внутривенная канюля не была хорошо установлена. В предыдущих исследованиях с внутривенным введением Аллопуринола 58 новорожденным и 178 грудным детям эти раздражения всегда пропадали. У некоторых больных это может вызывать раздражение кожи с образованием шрамов, которые могут привести к постоянным косметическим последствиям.

##### 2. Гиперсенситивная реакция на Аллопуринол

Тяжелые реакции на Аллопуринол были отмечены у взрослых (большая часть из Азии), которые в основном затрагивали кожу, но также могли повреждать другие органы и которые в редких случаях могли быть даже фатальными. Обычно эти реакции проявлялись после нескольких недель лечения. Точный риск таких серьезных реакций в исследовании ALBINO неизвестен, но скорее всего не превышает 1:10 000. При лечении более чем 700 новорожденных и недоношенных Аллопуринолом до сих пор не было никаких подобных реакций.

#### Ожидаемая польза для будущих пациентов

Участвующие в ALBINO исследователи надеются, что это исследование покажет эффективность и безопасность аллопуринола и принесет в результате еще одну хорошо изученную возможность для лечения новорожденных. Возможно, что в результате в будущем больше детей смогут выписываться домой из больницы здоровыми. Более того, мы надеемся улучшить свои умения в прогнозировании результата лечения у перенесших недостаток кислорода при родах новорожденных и таким образом лучше поддерживать как родителей, так и медперсонал при принятии решений.

#### План исследования критически просмотрен и одобрен

Kommenteerinud [TM1]: kooskõlastama

Протокол исследования и особенно процесс отсроченного согласия критически просмотрен и одобрен известными медицинскими экспертами, которые не связаны с проведением исследования, а также родителями и специалистами по этике, членами соответствующего комитета по этике и представителями лекарственного департамента.

#### За проведением исследования ведется постоянное наблюдение

Для обеспечения максимальной безопасности всем участникам исследования и уверенности, что план исследования будет меняться или исследование будет прекращено по возможности быстро, если появятся новые данные о возможном вреде, за исследованием проводится наблюдение с определёнными интервалами независимый комитет Data Monitoring Committee. Все серьезные неблагоприятные события, которые могут быть связаны с исследуемым препаратом, должны быть доложены (без имени и адреса) в координирующий исследование центр и промышленному партнёру в течении 24 часов. В случае неизбежной опасности для пациентов, они должны немедленно остановить исследование и доложить об этих событиях органам государственной власти и комитетам по этике.

#### Исследование финансируется из государственных средств

Исследование финансирует Европейская Комиссия и оно выбрано из числа сотен ходатайств. Это исследование проводит и является руководителем консорциума (спонсором) Клиникум Университета Тюбингена в Германии, т.е. Клиникум Университета Тюбингена отвечает за корректное проведение этого исследования.

#### Участие в исследовании добровольно

Участие в исследовании, конечно, добровольно. Врач Вашего ребенка попросит Вас подписать форму информированного согласия для подтверждения того, что Вы получили полную информацию об исследовании и поняли его цели. Если Вы не желаете участвовать в исследовании, то это не несет никакого отрицательного воздействия на Вас и лечение Вашего ребенка, а также на отношения с Вашим врачом или медперсоналом. Ваш ребенок в любом случае получит наилучшее возможное лечение.

#### Защита данных

Во всех связанных с исследованием действиях Ваш ребенок может быть идентифицирован только в той больнице, где он находится на лечении. После удаления имени/адреса Вашего ребенка, только надлежащим образом "псевдонимизированные" данные (без имени/адреса) будут переданы в защищенную базу данных исследования у спонсора, где они будут храниться не менее 15 лет. Затем будет удалена вся информация, которая дает возможность



ре-идентификации (код исследования, точные даты и т.п.) Данные исследования будут публиковаться исключительно в анонимизированном виде (который не дает возможности идентифицировать исследуемого).

У Вас есть право отозвать участие ребенка в исследовании без предварительного уведомления

Если Вы дали согласие на участие в исследовании, Вы можете позже отозвать его без предшествующего уведомления и не указывая причину. Ваше соответствующее решение не окажет никакого негативного воздействия на будущее лечение Вашего ребенка или Ваши отношения с лечащим персоналом. В таком случае собранные до этого момента в ходе исследования данные Вашего ребенка будут сохранены, так как даже неполные данные могут содержать важную информацию и помочь при лечении других детей.

Если проводящий исследование врач решит, что участие в нем может оказать какое-либо негативное влияние на Вашего ребенка (что мы не считаем вероятным), у него есть право прекратить участие Вашего ребенка в исследовании без Вашего согласия. В этом случае врач продолжит лечение Вашего ребенка в соответствии с наилучшими имеющимися на данный момент знаниями и умениями.

Вас обязательно проинформируют о любых изменениях

Вам сообщат о результатах исследования. Если в ходе исследования возникнут какие-либо изменения, то в этом случае у Вас снова спросят согласие на участие в исследовании.

Страховое возмещение

Все участвующие в этом исследовании застрахованы в страховой фирме XXXXXXXXXXXX, (адрес: XXXXXXXXXXXX, тел. XXXXXXXXXXXX, факс XXXXXXXXXXXXXXXX. Страховой номер XXXXXXXXXXXXXXXX и регистрационный номер 1XXXXXXXXXXXXX

Максимальная страховая защита XXXXXXXXXX EUR на больного. Добавлена копия страхового полиса и следующих из этого условий страхования. Если вы считаете, что в связи с участием в исследовании возникли какие-либо нежелательные воздействия, Вы обязаны незамедлительно оповестить об этом своего врача и страховую фирму.

Дополнительные вопросы

Если у Вас возникли дополнительные вопросы по поводу настоящего исследования или Ваших прав и обязанностей как родителей, чей ребенок участвует в исследовании, пожалуйста, обратитесь к врачам, проводящим исследование в Вашей больнице. Вы также можете обратиться в

Лекарственный Департамент Эстонии (Eesti Ravimiamet) или Германии (Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte), которые одобрили это исследование.

Ваш проводящий исследование врач: \_\_\_\_\_

Больница, отделение: \_\_\_\_\_

Адрес: \_\_\_\_\_

Тел.: \_\_\_\_\_

E-Mail: \_\_\_\_\_

Врач координирующий исследование в Эстонии: Туули Метсвахт

Больница, отделение: Клиникум Университета Тарту, Детская интенсивная терапия

Адрес: ул. Лунина 6, Тарту

Тел.: +372 53319550

E-Mail: Tuuli.Metsvaht@kliinikum.ee