

Заявление
о рассмотрении протокола клинической апробации

1.	Наименование федеральной медицинской организации, научной или образовательной организации, осуществляющей деятельность в сфере охраны здоровья, являющейся разработчиком протокола клинической апробации	Федеральное государственное автономное учреждение «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3.
3.	Контактные телефоны и адреса организации	8 499 193 96 45 8 495 942 52 00 info@med-rf.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	Мультимодальная реабилитация в периоперационный период у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 60 чел., в т.ч.: 2019 г. - 5 чел.; 2020 г. - 25 чел.; 2021 г. – 30 чел.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации.
2. Индивидуальная регистрационная карта пациента.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Руководитель организации:

**Директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор**

И.Г. Никитин


подпись

« 28 » февраля 2019 г.

Согласие на опубликование протокола клинической апробации на
официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет»

Я, Никитин Игорь Геннадиевич, директор ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, разрешаю на безвозмездной основе опубликовать протокол клинической апробации «Мультимодальная реабилитация пациентов в периоперационный период у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию» на официальном сайте Минздрава России в сети «Интернет».

Директор
ФГАУ «Лечебно-реабилитационный
центр» Минздрава России
д.м.н., профессор



И.Г.Никитин

«28» февраль 2019 года.

Протокол клинической апробации метода лечения

Идентификационный № 2019-41-1

Дата _____

I. Паспортная часть

1. Название предлагаемого к проведению клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее – метод):

«Мультимодальная реабилитация в периоперационный период у пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию»

2. Наименование и адрес федеральной медицинской организации, разработавшей протокол клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее — протокол клинической апробации):

Федеральное государственное автономное учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

125367, Москва, Ивановское шоссе, д. 3.

3. Фамилия, имя, отчество и должность лиц, уполномоченных от имени разработчика подписывать протокол клинической апробации:

Директор Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор, д.м.н., Никитин Игорь Геннадиевич.

Заведующий отделением онкологии хирургического профиля № 2 Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н., Ананьев Дмитрий Павлович.

Руководитель центра восстановительной медицины и реабилитации Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, к.м.н., Рудаков Борис Эдуардович

II. Обоснование клинической апробации метода

4. Аннотация метода.

Радикальные резекционные вмешательства на органах панкреатодуоденальной зоны при раках поджелудочной железы (с25.0-С25.8) традиционно относятся к наиболее сложным вмешательствам в абдоминальной хирургии, как с позиции методологии выполнения операции, так и с точки зрения выработки оптимальной стратегии и тактики периоперационной реабилитации. Относительно высокая частота общих и специфических пострезекционных осложнений в хирургической панкреатологии закономерно затрудняют этап медицинской реабилитации этой сложной категории пациентов. **Комплексная, многокомпонентная реабилитация**, направленная на редукцию последствий операционного стресса и возможно более раннее восстановление физической активности является наиболее современной практикой периоперационной терапии в абдоминальной хирургии.

Опубликованные к настоящему времени исследования свидетельствуют о клинико-экономической эффективности и безопасности внедрения программ ускоренной послеоперационной реабилитации в хирургической панкреатологии. E. Kennedy et al. из хирургической клиники Thomas Jefferson University (США) представили ретроспективный анализ лечения 135 пациентов, которым выполнена ПДР в период с 2004 по 2006 гг. Тактика периоперационного ведения 44 пациентов была «стандартной» (2004-2005 гг.), в то время как в лечении 91 пациента (2005-2006 гг.) был использован унифицированный протокол ускоренной мультимодальной послеоперационной реабилитации. Основными компонентами послеоперационной реабилитационной программы являлись раннее энтеральное питание, отказ от назогастральной декомпрессии раннее удаление дренажей, рестриктивная инфузионная терапия, многокомпонентная аналгезия. Внедрение стандартизованного протокола ускоренной мультимодальной послеоперационной реабилитации позволило

статистически значимо снизить медиану послеоперационного койко-дня - 7 дней в основной группе против 13 койко-дней в группе сравнения ($P < 0,0001$). Авторами не получено статистически значимых различий ни в общей частоте послеоперационных осложнений, ни в частоте «хирургических» послеоперационных осложнений. Также авторами оценивалась экономическая целесообразность программы ускоренной послеоперационной реабилитации - показано, что в случае применения «традиционной» концепции периоперационного ведения суммарные затраты на лечение 1 пациента составили $\$240,242 \pm 32,490$, в то время как в группе «fast track» они составили $\$126,566 \pm 4,883$ ($P < 0,0001$).

Исследование P.O. Berberat et al., также убедительно продемонстрировало клиническую эффективность внедрения протоколов многокомпонентной реабилитации в резекционной хирургии поджелудочной железы. Основными составляющими программы ускоренной реабилитации в клинике были мультимодальная аналгезия с активным использованием контролируемой пациентом аналгезии, комплексный протокол профилактики послеоперационного пареза ЖКТ. Авторы провели статистический анализ полученных данных, целью которого было выявление предикторов ранней выписки из стационара (< 10 койко-дней). При однофакторном анализе установлено, что с ранней выпиской были ассоциированы следующие показатели ($p < 0,05$): возраст пациента менее 60 лет, статус по шкале ASA I-II, индекс массы тела менее 25 кг/м^2 , хронический панкреатит, длительность операции менее 6 часов, интраоперационная кровопотеря менее 1000 мл, отсутствие периоперационной гемотрансфузии, тип резекции (дуоденум-сохраняющая резекция головки при хроническом панкреатите). Многофакторный анализ выявил независимые прогностические факторы ранней выписки из стационара: возраст пациента менее 60 лет (отношение шансов, ОШ 4,06, $p < 0,001$), время операции менее 6 часов (ОШ 1,99, $p < 0,05$), ранняя экстубация (ОШ 2,8, $p < 0,05$).

В настоящем Протоколе клинической апробации планируется оценить эффективность и безопасность применения методики мультимодальной

реабилитация в периоперационный период у пациентов с заболеванием рака поджелудочной железы, перенесших панкреатодуоденальную резекцию. В группу сравнения включены пациенты с раком поджелудочной железы, перенесшие панкреатодуоденальную резекцию со стандартной послеоперационной активизацией: интенсивная аналгезия, парентеральное питание, профилактика ТЭЛА.

5. Актуальность метода для здравоохранения, включая организационные, клинические и экономические аспекты.

Наиболее прогрессивным способом оптимизации до- и послеоперационного периодов в настоящее время считается концепция ускоренного послеоперационного восстановления. Основными составляющими программ ускоренного восстановления являются: мультимодальное обезболивание, раннее энтеральное питание, ранняя активизация с использованием комплексных программ ЛФК, использование современных средств физиотерапии. Реализация перечисленных принципов позволяет добиться раннего восстановления пациентов, снижения послеоперационных осложнений, сокращения сроков пребывания в стационаре, уменьшения финансовых затрат и интенсификации лечебного процесса, что является особенно актуальным в условиях специализированных, высокопоточных центров.

6. Новизна метода и (или) отличие его от известных аналогичных методов:

Методология и структура предлагаемой программы мультимодальной периоперационной реабилитации заключается в:

1. Раннем прекращении инвазивной респираторной поддержки;
2. Мультимодальной послеоперационной аналгезии;
3. Применении комплексных программ ЛФК с использованием современных роботизированных комплексов для механотерапии;
4. Ранней энтеральной нутритивной поддержке.

Разработана многокомпонентная программы медицинской реабилитации с синергичным применением современных средств обезболивания, индивидуализированной программы нутритивной поддержки и ранней физической реабилитации, что позволит улучшить непосредственные результаты лечения пациентов после панкреатодуоденальных резекций. А также позволит внедрить методику ранней многокомпонентной реабилитации в текущую врачебную практику рутинно.

7. Краткое описание и частота известных и потенциальных рисков применения метода для пациентов, если таковые имеются, и прогнозируемых осложнений.

В настоящий момент основным рисками, связанными с апробируемым методом лечения являются стандартные общие и специфические послеоперационные осложнения, характерные для вмешательств на поджелудочной железе. К специфическим осложнениям относятся: панкреатическая фистула, гастростаз, аррозионное кровотечение, несостоятельность анастомозов, инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, послеоперационная пневмония. Согласно приведенным выше литературным данным апробируемый метод лечения не приводит к увеличению частоты и изменению структуры послеоперационных осложнений.

От применения мультимодальной реабилитации рисков и осложнений нет.

8. Ссылки на литературные источники публикаций результатов научных исследований метода или отдельных его составляющих (в том числе собственных публикаций) в рецензируемых научных журналах и изданиях, в том числе в зарубежных журналах (названия журналов/изданий, их импакт-фактор):

1. Balzano, G. Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying / G. Balzano, A. Zerbi, M. Braga, S. Rocchetti, A. Beneduce, V. Di Carlo // Br. J. Surg. – 2008. – № 95. – P. 1387-1393.

2. Berberat, P. O. Fast track- different implications in pancreatic surgery / P.O. Berberat, H. Ingold, A. Gulbinas, J. Kleeff, M.W. Müller, C. Gutt // *J. Gastrointest. Surg.* – 2007. – № 11. – P. 880-887.
3. Casado, M. Experience of a cephalic pancreatoduodenectomy fast-track program / M. Casado, F. Sánchez, F. Rotellar Sastre, P. Cruchaga, F. Álvarez Cienfuegos // *CIR. ESP.* – 2010. – № 87. – P. 378-384.
4. Coolsen, M.E. Implementing an enhanced recovery program after pancreaticoduodenectomy in elderly patients: is it feasible? / M.E. Coolsen, M. Bakens, R.M. van Dam, S.W.M. Olde Damink, C.H.C. Dejong // *World. J. Surg.* – 2015. – № 39. – P. 251-258.
5. di Sebastiano, P. A modified fast-track program for pancreatic surgery: a prospective single-center experience / di P. Sebastiano, L. Festa, A. De Bonis, A. Ciuffreda, M. Valvano, A. Andriulli, F. di Mola // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2011. – № 396. – P. 345–351.
6. Dy, S.M. Are critical pathways effective for reducing postoperative length of stay? / S.M. Dy, P.P. Garg, D. Nyberg // *Med. Care.* – 2003. – № 41. – P. 637-648.
Dy, S.M. Critical pathway effectiveness: assessing the impact of patient, hospital care, and pathway characteristics using qualitative analysis / S.M. Dy, P.P. Garg, D. Nyberg // *Health. Serv. Res.* – 2005. – № 40. – P. 499-516
7. Goonetilleke, K.S. Systematic review of peri-operative nutritional supplementation in patients undergoing pancreaticoduodenectomy / K.S. Goonetilleke // *JOP. J Pancreas.* – 2006. – № 7. – P. 5-13.
8. Grižas, S.A. comparison of the effectiveness of the early enteral and natural nutrition after pancreatoduodenectomy / S. Grižas, A. Gulbinas, G. Barauskas, J. Pundzius // *Medicina (Kaunas).* – 2008. – № 44. – P. 679-685.
9. Gustafsson, U.O. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) Society Recommendations / U.O. Gustafsson // *World J. Surg.* – 2012. – № 2. – P. 1-12.

10. Lassen, K. Guidelines for Perioperative Care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. / K. Lassen, M.E. Coolsen, K. Slim, Fr. Carli, J'E. de Aguilar-Nascimento, M. Schafer, R.W. Parks, K.C.H. Fearon, D.N. Lobo, N. Demartines, M. Braga, O. Ljungqvist, H.C. Cornelis Dejong // World J. Surg. – 2012. – № 2. – P. 12-20.

11. Lassen, K. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity. A randomized Multicenter trial / K. Lassen, J. Kjaeve, T. Fetveit, G. Trano, H.K. Sigurdson, A. Horn, A. Revhaug // Annals of surgery. – 2008. – № 247. – P. 721-729.

12. Okabayashi, T. Benefits of early postoperative jejunal feeding in patients undergoing duodenohepatectomy / T. Okabayashi // World J. Gastroenterol. – 2006. – № 12(1). – P. 89-93.

13. Park, J.S. Postoperative nutritional effects of early enteral feeding compared with total parenteral in pancreaticoduodenectomy patients: a prospective, randomized study / J.S. Park, H. K. Chung, H.K. Hwang, J.K. Kim, D.S. Yon // J. Korean Med. Sci. – 2012. – № 4. – P. 261-267.

14. Rayar, M. Enteral nutrition reduces delayed gastric emptying after standard pancreaticoduodenectomy with Child reconstruction / M. Rayar // J. Gastrointest. Surg. – 2012. – № 16. – P. 1004–1011.

15. Ypsilantis, E. Current Status of Fast-Track Recovery Pathways in Pancreatic / E.Ypsilantis, R. Praseedom // JOP. J. Pancreas. – 2009. – № 10(6). – P. 646-650

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Нет.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации.

Цель: оценить клинико-экономическую эффективность применения многокомпонентной программы медицинской реабилитации с синергичным применением современных средств обезболивания, индивидуализированной программы нутритивной поддержки и ранней физической реабилитации

пациентов с злокачественным новообразованием поджелудочной железы (C25.0-C25.8), перенесших панкреатодуоденальную резекцию, в раннем послеоперационном периоде.

Задачи:

1. Оценить количество и частоту общих и специфических послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде в рамках мультидисциплинарного подхода.

2. Определить клиническую эффективность мультимодальной программы медицинской реабилитации.

3. Оценить экономическую целесообразность апробируемого метода.

Критерии безопасности:

- частота общих и специфических послеоперационных осложнений, - послеоперационная летальность,
- число повторных госпитализаций.

Критерии эффективности:

- динамика болевого синдрома в послеоперационном периоде,
- сроки восстановления гастроинтестинальной моторики и физической активности,
- послеоперационный койко-день.

IV. Дизайн клинической апробации

11. Научная обоснованность и достоверность полученных на стадии разработки метода данных, включая доказательства его безопасности:

Научная обоснованность и безопасность подтверждена в проведенных многоцентровых исследованиях (см. пункт 7). Основные постулаты рекомендуемой программы реабилитации включены в рекомендации международного общества по ускоренному послеоперационному выздоровлению (ERAS Society).

12. Описание дизайна клинической апробации

12.1. Указание основных и дополнительных (при наличии)

исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации:

Основные исследуемые параметры: интенсивность болевого синдрома в послеоперационной периоде по числовой шкале боли, динамика восстановления гастроинтестинальной моторики (перистальтика, стул), динамика восстановления физической активности, частота послеоперационных осложнений, летальности и повторных госпитализаций. Оценить эффективность апробируемого метода лечения, определяемый непосредственным положительным результатом хирургического лечения и число осложнений в раннем послеоперационном периоде, связанные с применением апробируемой методики.

12.2. Описание дизайна клинической апробации с графической схемой (этапы и процедуры, а также сроки и условия проведения, иное)

Отбор пациентов для клинической апробации ведется из общего числа пациентов с установленным диагнозом рака поджелудочной железы. Пациенты будут включены в исследование после подписания информированного согласия. Исследование включает в себя амбулаторный и стационарный этап (предоперационный и ранний послеоперационный периоды). Наблюдение за пациентами продолжается в течении 90 дней, после этапа хирургического лечения после этапа хирургического лечения и медицинской реабилитации в стационаре.

Предоперационное обследование включает: клиническое объективное обследование, стандартный лабораторный мониторинг, инструментальные исследования (КТ грудной клетки и брюшной полости, ЭКГ, ЭХО-КГ, дуплексное сканирование вен нижних конечностей), консультации смежных специалистов (по показаниям), стратификацию периоперационных хирургических и анестезиологических рисков с использованием шкал ECOG и ASA, уровня коморбидности с учетом индекса коморбидности Charlson, оценку нутритивной недостаточности по шкале NRS-2002 (Nutritional Risk Score). При нутритивной недостаточности осуществляется предоперационная нутритивная поддержка согласно рекомендаций ESPEN и ASPEN на

протяжении 14 дней с расчетом суточного энергообеспечения 25 ккал/кг с дополнительным приемом сиппинговых гиперкалорических смесей.

Стационарный этап – проведение панкреатодуоденальной резекции.

Стационарный этап послеоперационной медицинской реабилитации состоит из последовательной реализации основных компонентов реабилитационной программы.

Наблюдение за пациентами продолжается на амбулаторно-поликлиническом этапе на 30 день и 90 день, после хирургического лечения и реабилитационного этапа в соответствие с общим алгоритмом наблюдения.

Полученные данные будут сопоставлены с контрольной группой. Пациенты для контрольной группы будут набраны за пределами клинической апробации на основании анализа проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезней), сбор данных, анализ и сопоставление с исследуемой группой не включаются в финансовые расходы и вынесены за рамки данного протокола клинической апробации.

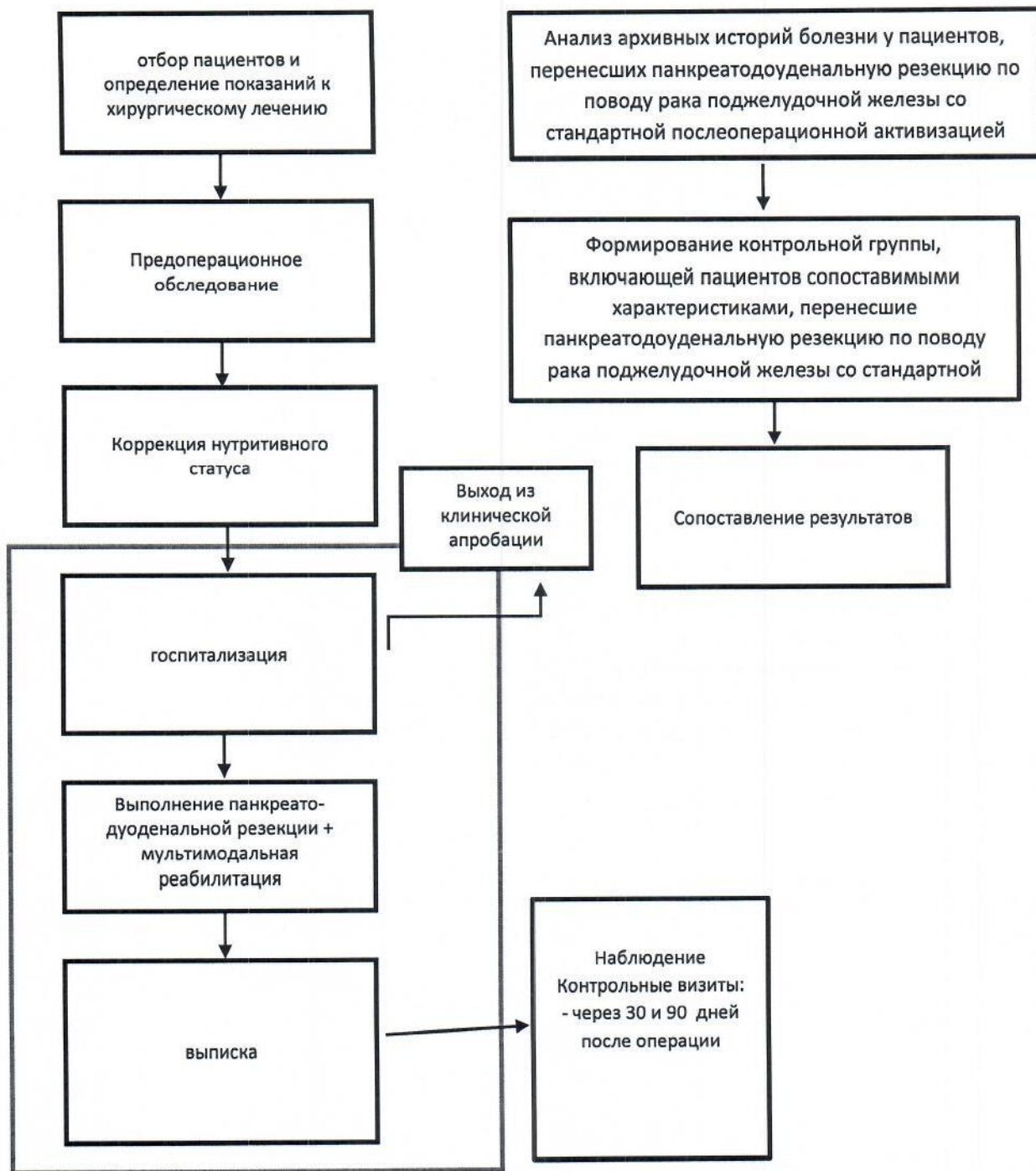


Рисунок 1. Графическое представление дизайна исследования

***Контрольная группа** вынесена за рамки протокола клинической апробации, расходы по оплате обследования контрольной группы проводится за счет других каналов финансирования. Группа сравнения будет набрана за пределами программы клинической апробации на основании анализа имеющихся проспективных и ретроспективных сопоставимых клинических данных (включая архивные истории болезни).

Таблица 1. Сводная таблица обследований пациента

Обследования*	Скрининг (дооперационный)	Панкреатоудоуденальная резекция поджелудочной железы 0 день	1-6 день	30 сутки	90 сутки
Визит в ЛПУ	X	госпитализация			X
Информированное согласие		X			
КТ с в/в усилением ОГК, ОБП, малый таз	X				X
ЭГДС	X				
ЭКГ	X				
Общий анализ крови	X		X	X	X
Развернутый биохимический анализ крови	X		X	X	X
Коагулограмма	X		X	X	X
Общий анализ мочи	X			X	
Мультимодальная реабилитация в послеоперационном периоде			X		
Контрольное КТ ОБП или лабораторные анализы		на любом этапе исследования при наличии показаний			

ПРИМЕЧАНИЯ:

1. Объем и кратность обследования могут быть изменены и дополнены в соответствии с клиническими показаниями.
2. Контрольные анализы крови и внеплановое КТ исследование органов брюшной полости может быть выполнено вне плана по показаниям и в соответствии с клиническим статусом пациента.

12.3. Описание метода, инструкции по его проведению.

На госпитальном этапе проводятся предоперационные мероприятия, непосредственного стандартизированный хирургический этап, далее ранняя послеоперационная комплексная активизация пациента, ранние реабилитационно-восстановительные мероприятия.

Разработанная программа соответствует принципам, изложенным в Европейских рекомендациях по ускоренной реабилитации пациентов после ПДР (2012г.), и включает (табл. 1):

1. раннее прекращение инвазивной респираторной поддержки;
2. мультимодальную послеоперационную аналгезию;
3. применение комплексных программ ЛФК и физиотерапии;
4. раннюю энтеральную нутритивную поддержку.

Таблица 1

Протокол программы ускоренной послеоперационной реабилитации

Сутки	Комплекс мер медицинской реабилитации
День операции	1. Экстубация на операционном столе или в максимально ранние сроки в ОРИТ 2. Мультимодальная аналгезия 3. ЛФК: вертикализация с инструктором ЛФК, занятия на роботизированном комплексе 4. Дробный прием жидкости 200 мл
1	1. Перевод в профильное отделение 2. Мультимодальная аналгезия 3. ЛФК: вертикализация и занятия с инструктором 3 раза в сутки, упражнения на комплексе 4. Физиотерапия: МИТ, массаж в электростатическом поле 5. Дробный прием жидкости до 400 мл в сутки
2	1. Мультимодальная аналгезия 2. ЛФК: расширение двигательного режима до 1 часа вне постели, занятия на комплексе

	3. Физиотерапия: МИТ, массаж в электростатическом поле 4. Дробный прием жидкости до 700 мл в сутки и изокалорической питательной смеси до 200 мл в сутки
3	1. Мультиmodalная аналгезия, удаление эпидурального катетера 2. ЛФК: расширение двигательного режима до 1,5 часов вне постели, занятия на комплексе 3. Физиотерапия: МИТ, массаж в электростатическом поле 4. Диета – хирургический стол, пероральный прием жидкости до 1 л и изокалорической питательной смеси 200 мл в сутки 5. Удаление абдоминальных дренажей (при количестве отделяемого менее 200 мл в сутки и отсутствии в нем панкреатического сока)
4-6	1. Переход к таблетированным анальгетикам 2. Расширение двигательного режима с постепенной отменой специализированных упражнений ЛФК с 4-х суток 3. Диета – с 5-х суток общий стол, с постепенным увеличением суточного калоража до 1500-2000 ккал к 6-7 сутками
Планирование выписки к 9-14 суткам при соответствии критериям выписки	

Протокол послеоперационной аналгезии реализовывался сочетанным назначением разнонаправленных анальгетических препаратов (табл. 2). Эффективность обезболивания оценивали согласно числовой шкале боли NRS (Numeral Rating Scale).

Таблица 2

Протокол послеоперационной мультиmodalной аналгезии

Сутки	Схема аналгезии
0-3	- Контролируемая пациентов аналгезия 5% р-р Трамадола 250-300 мг/сутки в/в - НПВС - Кеторолака трометамол 300 мг/сутки в/в - Парацетамол 1000 мг 4 раза/сутки в/в

	- Продленная эпидуральная аналгезия через помпу - Ропивокаина гидрохлорид 7,5 мг/мл 4-6 мл/час
4-6	- Трамадол капсулы 50 мг 2 раза/сутки - Пероральные НПВС селективные ингибиторы ЦОГ-2

В программу ЛФК включить:

1. вертикализацию в день операции в ОРИТ через 3 часа после экстубации под контролем инструктора ЛФК;
2. ступенчатое ежедневное расширение физической активности с использованием комплекса активно-пассивных упражнений под контролем инструктора ЛФК;
3. упражнения на роботизированном комплексе для механотерапии;
4. Упражнения на роботизированном комплексе начинается в день операции и проводили в режиме активно-пассивной тренировки с постепенным достижением интенсивности нагрузки 15-20 оборотов в минуту в течение 15 минут 2 раза в день. Занятия проводились при горизонтальном положении тела, с поднятым на 45 градусов изголовьем кровати. Основной целью ЛФК была ранняя физическая реабилитация с достижением уровня физической активности, идентичного предоперационному, к 6-м суткам после оперативного вмешательства.

12.4. Ожидаемая продолжительность участия пациентов в клинической апробации, описание последовательности и продолжительности всех периодов клинической апробации, включая период последующего наблюдения, если таковой предусмотрен.

Период проведения клинической апробации рассчитан на 28 месяцев. Начало клинической апробации – сентябрь 2019 года. Окончание – декабрь 2021. Период наблюдения – 90 дней после хирургического лечения.

Наблюдение за пациентами продолжается в течении 90 дней, после проведения хирургического лечения.

Определение показаний к МСКТ проводят на этапе амбулаторного скрининга, включающего ряд диагностических исследований (см. таблицу 1), а также выявление основных факторов риска.

Критерий включения в исследование – наличие показаний к хирургическому лечению рака поджелудочной железы.

Пациентов госпитализируют за 1-2 дня до предполагаемой даты вмешательства. При плановом течении послеоперационного периода пациентов выписывают из стационара на 10-е сутки, если не требуется иное.

После выписки пациентов обследуют и наблюдают амбулаторно, если их состояние не требует стационарного лечения.

Клиническая апробация может быть завершена преждевременно, если выявляются серьезные нежелательные явления, связанные с апробируемой методикой и делающие дальнейшее применение методики недопустимым с этической точки зрения; при получении информации о высоком риске для участников апробации; в случае наступления обстоятельств, расцениваемых как «форс-мажор»; по требованию регулирующих органов.

12.5. Перечень данных, регистрируемых непосредственно в индивидуальной регистрационной карте клинической апробации метода (т. е. без записи в медицинской документации пациента) и рассматриваемых в качестве параметров, указанных в п. 12.1 настоящего протокола клинической апробации.

- демографические данные (пол, возраст);
- полный диагноз;
- продолжительность операции, интраоперационная кровопотеря, комбинированные сосудистые резекции;
- послеоперационный койко-день, осложнения (структура и классификация по Dindo-Clavien), повторные госпитализации:
 - оценка болевого синдрома по шкале NRS на 1,4,7 сутки после операции;
 - сутки после операции, к которым достигнута полная мобилизация пациента в палате и в отделении;
 - время появления перистальтики и первой послеоперационной дефекации (сутки после операции).

**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в
рамках клинической апробации метода
Мультимодальная реабилитация пациентов, перенесших
панкреатодуоденальную резекцию**

А	Информация о пациенте	
1	Номер истории болезни	
2	Возраст, лет	
3	Пол	<input type="checkbox"/> М
4	Клинический диагноз (основное заболевание)	<input type="checkbox"/> Ж
5	Индекс массы тела	
6	Степень операционно-анестезиологического риска по ASA	
7	Продолжительность операции, мин	
8	Кровопотеря, мл	
9	Дата операции	
10	Сосудистая резекция (да/нет)	
11	Послеоперационный койко-день	
12	Осложнения (описание)	
13	Послеоперационная панкреатическая фистула (градация по шкале ISGPF)	
14	Аррозивное кровотечение (градация по шкале ISGPS)	
15	Гастростаз (градация по шкале ISGPS)	
16	Характер осложнений по шкале Dindo-Clavien	
17	Оценка болевого синдрома по шкале NRS, баллы 1-е сутки после операции 4-е сутки после операции 7-е сутки после операции	
18	Время появления перистальтики, сутки после операции	
19	Первая послеоперационная дефекация, сутки после операции	
20	Полная мобилизация в палате, сутки после операции	
21	Полная мобилизация в отделении, сутки после операции	
22	Повторная госпитализация Да/нет	

V. Отбор и включение пациентов, которым оказывается медицинская помощь в рамках клинической апробации

13. Критерии включения пациентов.

Критерии включения пациентов в исследование соответствуют показаниям к хирургическому лечению с резектабельным новообразованием поджелудочной железы или периампулярной зоны без признаков отдаленного метастазирования; физический статус пациентов по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0-2 балла, степень операционно-анестезиологического риска по классификации американской ассоциации анестезиологов (ASA) не более 3; объем оперативного вмешательства – ПДР со стандартным объемом лимфодиссекции. Показания определяются хирургом-онкологом:

- наличие информированного согласия пациента на лечение в рамках протокола клинической апробации;
- возраст от 18 и более;
- наличие верифицированного диагноза (C25);
- резектабельное новообразование поджелудочной железы или периампулярной зоны без признаков отдаленного метастазирования;

14. Критерии невключения пациентов.

- отказ пациента от подписания информированного согласия на участие в протоколе клинической апробации;
- пациенты моложе 18 лет, беременные или кормящие женщины, военнослужащие, лица, страдающие психическими расстройствами;
- физический статус пациентов по шкале ECOG более 2-х баллов или степень операционно-анестезиологического риска по ASA более 3;
- объем оперативного вмешательства, превышающий стандартную панкреато-дуоденальную резекцию;
- нерезектабельное новообразование поджелудочной железы с признаков отдаленного метастазирования.

15. Критерии исключения пациентов (т.е. основания прекращения применения апробируемого метода):

Исследователь может вывести пациента из исследования по любой из следующих причин:

- в ситуации, когда риск хирургического лечения, рассматриваемого в протоколе, превышает ожидаемую пользу от процедуры при оценке с позиций индивидуальных факторов риска, опыта и результатов выполняющего процедуру врача;
- пациент больше не соответствует критериям включения;
- в интересах пациента выйти из исследования;
- пациент хочет выйти из исследования;
- у пациента обнаружено сопутствующее заболевание;
- пациент не следует указаниям исследователя;
- возникла ситуация, которая, по мнению исследователя, может угрожать целостности исследования;
- выявление каких-либо противопоказаний к процедуре на текущих этапах исследования.

Перед включением в исследование пациенту (или законным представителям) будет сообщено о том, что он имеет право выйти из исследования в любое время и по любой причине, и что такое его решение никак не повлияет на его последующее лечение у его врача и в медицинском учреждении.

В случае, если пациент исключается из исследования, все данные, которые были собраны до этого момента, будут использованы в анализе результатов исследования. Последующее наблюдение пациентов, исключенных из исследования, будет проводиться в таком же объеме и режиме, которое требуется для ведения пациентов в соответствии с международными и национальными рекомендациями и протоколами.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи:

Вид помощи — медицинская помощь в рамках клинической апробации;
Условия – стационарно и амбулаторно, форма — плановая.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств):

Перечень услуг в соответствии приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

Койко-дни: до 15. Нахождение в отделении реанимации: при наличии показаний. Период амбулаторного наблюдения. Перечень может изменяться в зависимости от наличия сопутствующей патологии и характера течения основного заболевания

Медицинская помощь в расчете на 1 пациента		
Код	Наименование медицинской услуги	Количество
Лабораторные методы исследования		
B03.016.002	Общий анализ крови	6
B03.016.006	Общий анализ мочи	2
B03.005.006	Коагулограмма	4
B03.016.004	Анализ крови биохимический общетерапевтический	6
A26.06.101	Определение антигена вируса гепатита С (Hepatitis C virus) в крови	1
A26.06.036	Определение антигена к вирусу гепатита В (HbsAg Hepatitis B virus) в крови	1

A26.06.048	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови	1
A26.06.049	Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	1
V01.027.001	Прием (осмотр, консультация) врача-онколога первичный	1
Инструментальные методы исследования		
A06.30.005.002	Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с внутривенным болюсным контрастированием	1
A06.09.005.002	Компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием	1
A05.10.002	Проведение электрокардиографических исследований	1
<i>Хирургические, эндоскопические, эндоваскулярные и другие методы лечения, требующие анестезиологического и/или реаниматологического сопровождения</i>		
A16.15.010	Панкреатодуоденальная резекция	1
V01.003.001	Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1
V01.003.004	Анестезиологическое пособие (включая раннее послеоперационное ведение)	1
V01.003.003	Суточное наблюдение врачом-анестезиологом-реаниматологом	2
V01.027.003	Ежедневный осмотр врачом-онкологом с наблюдением и уходом среднего и младшего медицинского персонала в отделении стационара	10-15

B05.004.001	Услуги по реабилитации пациента с заболеванием органов пищеварения	6-10
B05.027.001	Услуги по реабилитации пациента, перенесших операцию по поводу онкологического заболевания	6-10

18. Лекарственные препараты для медицинского применения, дозировка, частота приема, способ введения, а также продолжительность приема, включая периоды последующего наблюдения;

Наименование лекарственного препарата (МНН)	Дозировка	Частота приема	Способ введения	Продолжительность приема
Трамадол	50мг/мл	Разовая доза 50мг-100мг, возможно повторное введение через 4-6 часов. Максимальная суточная доза 400мг. Больные с нарушениями функции почек и печени:	Внутривенно (вводить медленно, не более 1мл раствора в минуту).	Режим дозирования подбирается индивидуально в зависимости от выраженности болевого синдрома и чувствительности больного

		50мг- 100мг 2 раза в день		
Трамадол	50мг	Разовая доза 50мг-100мг, возможно повторное введение через-4-6 часов. Максимальная суточная доза 400мг. Больные с нарушениям функции почек и печени: 50мг- 100мг 2 раза в день	Внутрь с небольшим количеством жидкости независимо от времени приема пищи	Режим дозирования подбирается индивидуально в зависимости от выраженности болевого синдрома и чувствительности больного
Кеторолака трометамол	30мг/мл	Максимальная суточная доза до 65 лет струйно вводят 10-30мг, затем по 10-30мг через	Внутривенно	Внутривенная однократная инфузия в течении 15 мин. Не использовать одновременно с парацетамолом более 5 дней

		<p>каждые 6 часов</p> <p>Больные старше 65 лет или с нарушениями функции почек - 60мг.</p> <p>Максимальная суточная доза до 65 лет не должна превышать 90мг.; а старше 65 лет и с нарушениями функции почек -60мг</p>		
Парацетамол	10мг/мл	<p>С массой тела более 50кг разовая доза 500мг.</p> <p>Максимальная разовая доза 1г.</p>	Внутривенно	<p>Внутривенная однократная инфузия в течении 15 мин.</p> <p>Кратность назначения до 4 раз в сутки.</p> <p>Продолжительнос</p>

		Максимальная суточная доза 4г		ть приема 5-7 дней
Ропивокаина гидрохлорид	7.5мг/мл	С целью обезболивания рекомендована доза 2мг/мл инфузия со скоростью 6-14мл/час. Максимальная доза не должна превышать 225мг	Купирование острого болевого синдрома: Эпидуральное введение на поясничном уровне 20-30мг начало действия 10-15мин, длительность 0.5-1.5ч	Совместим с фентанилом, морфином
Селективные ингибиторы ЦОГ	Дозировка подбирается в зависимости от препарата	Препарат следует применять в минимальной эффективной дозе минимальным возможным коротким курсом.	Селективные ингибиторы ЦОГ	Дозировка подбирается в зависимости от препарата

Допускается использование необходимых пациенту препаратов, в том числе для лечения сопутствующей патологии в соответствии с

общепринятыми дозировками и схемами приема.

наименование специализированных продуктов лечебного питания, частота приема, объем используемого продукта лечебного питания;

Наименование вида лечебного питания	Частота приема
Основной вариант стандартной диеты	14

перечень используемых биологических материалов;

Настоящий Протокол не подразумевает применение каких-либо биологических материалов, их производных или компонентов.

наименование медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека:

Код	Наименование вида медицинского изделия	Количество
	Ножницы ультразвуковые для лапароскопических операций, одноразовые	1
	Аппарат эндоскопический артикуляционный сшивающе-режущий, одноразовый	1
	Сменные кассеты к аппарату эндоскопическому артикуляционному сшивающе-режущему со скобами из титанового сплава для плотной ткани	3
	Сменные кассеты к аппарату эндоскопическому артикуляционному сшивающе-режущему со скобами из титанового сплава для утолщенной ткани	3

VII. Оценка эффективности

19. Перечень показателей эффективности.

- интенсивность болевого синдрома по шкале NRS,

- время восстановления моторики ЖКТ и физической активности,
- послеоперационный койко-день

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

Нет.

21. Методы и сроки оценки, регистрации, учета и анализа параметров эффективности.

Подлежащие анализу параметры и результаты обследования и лечения каждого пациента планируется вносить в индивидуальную регистрационную карту больного. Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности и безопасности. Анализ эффективности и безопасности будет проводиться интраоперационно, в раннем послеоперационном периоде.

Методы отсроченного наблюдения – плановые амбулаторные визиты, плановые госпитализации по показаниям.

Будут применены статистические методы для расчета изменений параметров, соответствующих критериям эффективности. Анализ эффективности будет проводиться через 90 дней после проведенного этапа хирургического лечения и реабилитационно-восстановительных мероприятий.

Регистрация параметров осуществляется в контрольные точки в индивидуальной регистрационной карте пациента.

Анализ эффективности будет проводиться во время стационарного лечения, безопасность будет оцениваться согласно приведенным выше критериям вплоть до 90-го дня после выписки.

VIII. Статистика

22. Описание статистических методов, которые предполагается использовать на промежуточных этапах анализа клинической апробации и при ее окончании. Уровень значимости применяемых статистических методов.

Для анализа количественных признаков будет использована медиана (Me) с оценкой верхнего и нижнего квартилей (25; 75 процентиля). При анализе качественных номинальных и бинарных признаков будут оценены абсолютные и относительные частоты. Проверка статистических гипотез осуществляется с использованием U-критерия Манна-Уитни, двустороннего точного критерия Фишера. Однофакторный анализ будет проведен с использованием двустороннего точного критерия Фишера. Многофакторный анализ будет осуществлен с использованием модели логистического регрессионного анализа. Различия значимы при значении $p < 0,05$ (95% уровень значимости). Статистический анализ будет выполнен в среде Statsoft Statistica 6.0.

23. Планируемое количество пациентов, которым будет оказана медицинская помощь в рамках клинической апробации с целью доказательной эффективности апробируемого метода. Обоснование численности пациентов, включая расчеты для обоснования.

Для расчета размера выборки, необходимой и достаточной для выявления запланированного размера эффекта (частота достижения клинического ответа 90% в группе вмешательства и 71% в группе сравнения), нами был использован онлайн калькулятор <https://www.sealedenvelope.com/>.

Для расчета необходимого размера выборки по исходу частота достижения клинического ответа использовались статистическая гипотеза превосходства для бинарных исходов. Размер необходимой выборки был вычислен с заданной статистической мощностью 90% и уровнем альфа-ошибки (ошибки первого рода) 5%.

По результатам расчета, в каждую группу необходимо включить 60 пациента для выявления запланированного размера эффекта (всего 120 пациентов). В случае, если учитывать потенциальное выбывание пациентов, размер выборки должен быть увеличен на 20% в каждой из групп: 72 пациентов в каждой группе (всего 144 пациентов). При этом контрольная группа будет проанализирована за пределами программы клинической апробации.

Планируется включение 60 пациентов. Данная клиническая апробация проводится для оценки эффективности и безопасности применения

разработанного протокола медицинской реабилитации. По результатам данной апробации будет рассчитан объем необходимой выборки для последующих исследований.

В 2019 году планируется провести процедуры у 5 пациентов, в 2020 г. – 25 пациентов и в 2021 – 30 пациентов с оценкой эффективности на госпитальном и амбулаторном этапах, в соответствии с графиком визитов.

IX. Объем финансовых затрат

24. Описание применяемого метода расчета нормативов финансовых затрат.

Расчет нормативов финансовых затрат на оказание одной услуги одному пациенту проводили в соответствии с приказом Минздрава России от 13 августа 2015 г. № 556 «Об утверждении Методических рекомендаций по расчету финансовых затрат на оказание медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации».

Используется затратный метод, который основывается на расчете всех издержек оказания медицинской помощи, калькуляции всех составляющих медицинского лечения, при этом учитываются обычные в подобных случаях прямые и косвенные затраты на приобретение товаров, работ или услуг, обычные в подобных случаях затраты на транспортировку, хранение, страхование и иные подобные затраты. Также в структуру затрат включена оплата работ научных сотрудников по формированию протоколов апробации, составлению и ведению индивидуальных регистрационных карт и электронных регистров, работа по дополнительному времени обследования и анкетирования пациентов, включая телефонные контакты, для сбора и оценки данных по клинической эффективности апробации, работы по статистическому анализу, сбору информации по безопасности и др., затрат на предоперационное обследование пациента и подготовку к хирургическому лечению, стоимости оперативного вмешательства, анестезиологического

обеспечения, медикаментов и расходных материалов, затрат на заработную плату сотрудников, непосредственно принимающих участие в лечении пациента и также оплату труда сотрудников общеклинического персонала и административно-управленческого аппарата.

25. Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на оказание медицинской помощи в рамках клинической апробации 1 пациенту.

Предварительная стоимость норматива финансовых затрат на 1 пациента 1 003,2 тыс. рублей.

Наименование расходов	Сумма (тыс. руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	350,1
2. Затраты на приобретение материальных запасов (лекарственных препаратов, медицинского инструментария, реактивов, химикатов, мягкого инвентаря, прочих расходных материалов, включая импланты, вживляемые в организм человека, других медицинских изделий) и особо ценного движимого имущества, потребляемых (используемых) в рамках оказания медицинской помощи по каждому протоколу клинической апробации	434,1
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	120,4
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги и работы, расходы на содержание имущества, транспорт, связь, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают	98,6

непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации)	
4.1. из них расходы на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	43,1
ИТОГО:	1 003,2

В протокол будет за 2019-2021 г.г. включено 60 пациентов, в т.ч.:
 Общая стоимость протокола – 60 192,0 тыс. руб.
 2019 г. - 5 пациентов, стоимость - 5 016,0 тыс. руб.;
 2020 г. – 25 пациентов, стоимость – 25 080,0 тыс. руб.;
 2021 – 30 пациентов, стоимость – 30 096,0 тыс. руб.

**Директор ФГАУ «Лечебно-
реабилитационный центр»
Минздрава России, д.м.н.,
профессор**



«28» февраля 2019 г.

**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в
рамках клинической апробации метода
Мультимодальная реабилитация в послеоперационный период у
пациентов, перенесших панкреатодуоденальную резекцию**

A	Информация о пациенте	
1	Номер истории болезни	
2	Возраст, лет	
3	Пол	<input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж
4	Клинический диагноз (основное заболевание)	
5	Индекс массы тела	
6	Степень операционно-анестезиологического риска по ASA	
7	Продолжительность операции, мин	
8	Кровопотеря, мл	
9	Дата операции	
10	Сосудистая резекция (да/нет)	
11	Послеоперационный койко-день	
12	Осложнения (описание)	
13	Послеоперационная панкреатическая фистула (градация по шкале ISGPF)	
14	Аррозивное кровотечение (градация по шкале ISGPS)	
15	Гастростаз (градация по шкале ISGPS)	
16	Характер осложнений по шкале Dindo-Clavien	
17	Оценка болевого синдрома по шкале NRS, баллы 1-е сутки после операции 4-е сутки после операции 7-е сутки после операции	
18	Время появления перистальтики, сутки после операции	
19	Первая послеоперационная дефекация, сутки после операции	
20	Полная мобилизация в палате, сутки после операции	
21	Полная мобилизация в отделении, сутки после операции	
22	Повторная госпитализация Да/нет	