

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 бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
2.	Адрес места нахождения организации	197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
3.	Контактные телефоны и адреса электронной почты	+7(921)953-06-02 karpova68@mail.ru
4.	Название предлагаемого для клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации	«Клиническая апробация метода персонализированного подхода к обезболиванию взрослых с онкологическими заболеваниями в зависимости от интенсивности боли и генетических факторов».
5.	Число пациентов, необходимое для проведения клинической апробации	Всего 75 пациентов, в том числе в 2020 г. – 15 пациентов, в 2021 г. – 30 пациентов, в 2022 г. – 30 пациентов.

Приложение:

1. Протокол клинической апробации на 24 л.
2. Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках клинической апробации на ___ л.
3. Согласие на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте Министерства в сети «Интернет» на 1 л.

Ректор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова
академик РАН



С.Ф. Багненко

“ 25 ” 04 2020г.

В Департамент организации
медицинской помощи и санаторно-
курортного дела

СОГЛАСИЕ
на опубликование протокола клинической апробации на официальном сайте
Министерства здравоохранения в сети Интернет

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации выражает согласие на опубликование протокола клинической апробации «Клиническая апробация метода персонализированного подхода к обезболиванию взрослых с онкологическими заболеваниями в зависимости от интенсивности боли и генетических факторов», на официальном сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации в сети «Интернет».

Ректор ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. Акад. И.П. Павлова,
академик РАН



С.Ф. Багненко

“ 25 ” 02 2020 г.

**Протокол клинической апробации метода профилактики, лечения, диагностики
и реабилитации**

Идентификационный № _____

Дата

I. Паспортная часть

1. Название апробируемого метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (далее - метод)

Клиническая апробация метода персонализированного подхода к обезболиванию взрослых с онкологическими заболеваниями в зависимости от интенсивности боли и генетических факторов.

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

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

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

Проректор по научной работе, академик РАН, д.м.н. профессор Ю.С. Полушин
Проректор по лечебной работе, д.м.н. О.А. Гриненко

II. Обоснование клинической апробации метода профилактики, диагностики, лечения и реабилитации

4. Аннотация метода

Апробируемый метод персонализированного подхода к обезболиванию взрослых с онкологическими заболеваниями в зависимости от интенсивности боли и генетических факторов заключается в применении комбинации из анальгезии, контролируемой пациентом и выявлении генетически детерминированных различий восприятия боли и чувствительности к опиоидам.

Популяция включает в себя взрослых пациентов (старше 18 лет) с ноцицептивной болью (код по МКБ 10 – R52.9) на фоне мукозита, развившегося на фоне проведения полихимиотерапии или в раннем посттрансплантационном периоде.

С целью купирования боли до уровня, комфортного для пациента, будет проводиться внутривенное микроструйное введение анальгетиков через центральный венозный катетер, с заранее запрограммированными параметрами постоянной инфузии, болюса по требованию, который используется при усилении боли или приёме пищи/жидкости, и локаута (рефрактерного периода, когда болюс по требованию ввести невозможно). Пациентам с ожидаемым более ярким восприятием болевых стимулов, будет назначена адьювантная терапия низкими дозами антидепрессантов (амитриптилина). Также, будет регулярно проводиться нефармакологическая коррекция. Все пациенты будут наблюдаться мультидисциплинарной бригадой специалистов, состоящей из лечащего врача, анестезиолога, нутрициолога, клинического психолога и инструктора по лечебной физкультуре (ЛФК). С целью выявления факторов, потенциально влияющих на степень восприимчивости к боли и чувствительность к анальгетикам, будут проводиться генетические исследования.

Запланировано проведение сравнительного анализа апробируемой методики ретроспективной группой. Предлагаемый метод сравнения заключается в назначении пациенту круглосуточной внутривенной инфузии анальгетиков через центральный венозный катетер без возможности дополнительного болюсного введения при усилении боли при приёме пищи и жидкости. Выбор анальгетика осуществлялся лечащим врачом на основании жалоб пациента, предъявляемых при ежедневном осмотре. Коррекция терапии проводилась при появлении у самого пациента активных жалоб (без мониторингования интенсивности боли средним медперсоналом). Также в данной группе не проводились генетические исследования.

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

Боль в онкологии одна из значимых проблем общественного здравоохранения. Особенно остро этот вопрос поднимается в контексте влияния на качество жизни пациентов. Персистирующий болевой синдром ведет к дезадаптации, аномальному восприятию болевых импульсов и сопровождается нарушениями функции центральной нервной системы. Мировая практика показывает, что своевременное и правильное назначение обезболивающих препаратов способно облегчить болевые ощущения в подавляющем большинстве случаев. Несвоевременное и малоэффективное лечение боли, в результате дисбаланса в работе периферической и центральной нервной системы может стать причиной возникновения хронического болевого синдрома, который, в свою очередь, будет ограничивать активность и нарушать реабилитацию и социальную адаптацию пациента.

При проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и высокодозной химиотерапии боль может возникать от момента мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и на протяжении всего периода лечения. Одна из наиболее частых причин возникновения боли у пациентов – мукозит, который возникает в 20-40% случаев после проведения химиотерапии (ХТ) и может достигать 80% после проведения режима кондиционирования перед ТГСК. Он представляет собой осложнение раннего посттрансплантационного периода, проявляющееся повреждением слизистой оболочки ротовой полости и желудочно-кишечного тракта. Тяжелые формы мукозита влияют на выживаемость. В первую очередь за счёт повышенного риска развития системных инфекций, а также в связи с изменениями в ходе лечения, такими как снижение доз препаратов, сокращение длительности курса или большими интервалами между курсами химиотерапии.

Важным аспектами лечения пациентов с мукозитом остается симптоматическая терапия, в частности нутритивная поддержка и обезболивание. Но возможность назначения нестероидных противовоспалительных препаратов в этот период ограничена по причине развития у большинства пациентов нейтропении и тромбоцитопении. Поэтому в качестве первой линии терапии в ряде случаев используются трамадол или низкие дозы опиоидов. В случае недостаточного эффекта от проводимой терапии можно добавить адьювантный препарат, увеличивать дозу (титруя их соответственно соматическому состоянию, интенсивности боли и суточной активности пациента) или сменить анальгетик на более сильный.

Анальгезия, контролируемая пациентом (АКП) даёт возможность достигать удовлетворительного уровня контроля боли при мукозитах в соответствии с индивидуальными особенностями пациента, регулировать инфузию опиоидов в зависимости от активности пациента (приём пищи, жидкости, гигиенические мероприятия, состояние покоя), а также в зависимости от степени повреждения слизистой. Оптимальный режим питания подбирается совместно с нутрициологом с учетом распространённости и степени поражения слизистой желудочно-кишечного тракта. При заживлении слизистой создаются условия для постепенной и более комфортной для пациента отмены опиоидов.

Все эти аспекты помогут улучшить качество анальгезии, сохранить (частично или полностью) возможность энтерального приёма пищи, минимизировать нарушения ночного сна по причине боли, тем самым повысить качество жизни пациента, что поможет сохранить психологические ресурсы, уменьшить степень социальной

дезадаптации во время стационарного этапа лечения, будет способствовать ранней активизации и улучшению качества оказываемой помощи.

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

Персонализированный подход к обезболиванию взрослых с онкологическими заболеваниями в зависимости от интенсивности боли и генетических факторов представляет собой комбинацию из АКП и анализа полиморфизма генов, способных влиять на восприятие боли и чувствительность к опиоидам.

Предпосылки к появлению АКП появились в 1963 году с внутривенного введения низких доз опиоидов пациентам с целью обезболивания в раннем послеоперационном периоде и в 1975 году появился «Cardiff Palliator» - первое устройство для проведения АКП. Со временем оборудование совершенствовалось и создавались протоколы, позволяющие более точно подбирать режим введения анальгетиков пациентам. В настоящее время, рутинно применяется во многих зарубежных странах, как золотой стандарт обезболивания в интенсивной терапии, хирургической, травматологической и онкологической практике. В этом случае, фирмой-производителем на перфузор устанавливается дополнительная программа (стандартная или на усмотрение заказчика), позволяющая обеспечить поступление препарата путем непрерывной инфузии (базис), на фоне которой пациент, почувствовав дискомфорт, связанный с усилением боли, самостоятельно нажав кнопку (или попросив это сделать у сопровождающих), может получить дополнительный болюс анальгетика; при этом не происходит изменений в скорости его постоянного введения. Также, возможна установка кода, запрашиваемого при смене параметров инфузии и/или замене шприца, для предотвращения незапланированных вмешательств в программу. При помощи специального ключа, входящего в набор с кнопкой для АКП можно закрыть шприц в перфузоре, тем самым ограничив к нему доступ. Кнопка для АКП представляет собой отдельный набор, состоящий непосредственно из пульта на проводе, подключаемого напрямую к перфузору или через станцию, фиксатора для провода и ключа.

Решающим шагом в создании отрасли персонализированной медицины стала расшифровка генома человека. Появилась возможность получать научную информацию об индивидуальных особенностях конкретного пациента, что позволяет определять характер возникновения и течения заболевания, а также реакцию на определенные виды лечения. Потребность в наркотических анальгетиках, безопасность их применения и скорость их метаболизма в значительной степени связаны с генетическими факторами, такими как полиморфизм гена опиатного рецептора (OPRM1), во многом отвечающим за эффект от назначения опиоидов. Продуктом гена COMT является фермент,

инактивирующий катехоламины, в том числе норадреналин, который является частью эндогенной антиноцицептивной системы.

Новизна предлагаемого метода основана на индивидуальном подходе к лечению боли, учитывающем генетические факторы, повседневную активность и психологические особенности онкологических пациентов, что позволит более точно подбирать режим введения анальгетиков, тем самым минимизируя влияние боли на качество ночного сна, возможность приёма пищи. Таким образом, способствуя ранней активизации пациента и уменьшая риск развития осложнений посттрансплантационного периода, связанных с ухудшением нутритивного статуса (8).

Каждое обращение рассматривается мультидисциплинарной командой специалистов, в которую помимо лечащего врача, анестезиолога, нутрициолога и инструктора по лечебной физкультуре (ЛФК), входит клинический психолог. Он проводит диагностику и необходимую коррекцию эмоционального состояния в процессе лечения.

Появление служб лечения боли создаёт условия для реализации мультидисциплинарного подхода к лечению боли.

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

Частыми побочными эффектами назначения опиоидов являются сонливость, головокружение которые могут возникать на фоне снижения уровня гемоглобина на фоне панцитопении; тошнота и рвота - могут наблюдаться, в том числе, в связи с проведением основной терапии и купируются введением антиэметиков (метоклопрамида, ондансетрона, дроперидола); при задержке стула – назначение слабительных средств (лактолозы); крайне редко возможны избыточная сонливость, депрессия дыхания, острая постренальная задержка мочи. В лёгких случаях коррекция может быть достигнута снижением дозы анальгетиков, в тяжелых случаях - введением налоксона. При быстрой (одномоментной) отмене опиоидов пациентам, получавших их с целью обезболивания более 7 суток, может потребоваться постепенное снижения дозы анальгетиков и назначения гидроксизина с целью предотвращения нарушений процесса засыпания.

При возникновении сыпи, задержки мочи, атаксии или выраженного головокружения на фоне приёма amitriptyline – снижение дозы или отмена препарата.

Учитывая, что проведение апробации планируется при состоянии, ассоциированном с более чем 30% летальностью, вышеуказанные осложнения можно считать допустимыми. Кроме того большинство этих осложнений характерны для разных этапов ТГСК и успешно корректируются сопроводительной терапией.

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. Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. Clin Nutr (2017); 36:11–48 *Импакт фактор*: 6.402
2. Rajesh V. Lalla, Joanne Bowen, Andrei Barasch, MASCC=ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. Cancer May 15, 2014 *Импакт фактор*: 6.102
3. Assouline, B., Tramèr, M. R., Kreienbühl, L., & Elia, N. Benefit and harm of adding ketamine to an opioid in a patient-controlled analgesia device for the control of postoperative pain. (2016) Pain, 157(12), 2854–2864. *Импакт фактор*: 6.029
4. Meloto CB, Bortsov AV, Bair E Modification of COMTdependent pain sensitivity by psychological stress and sex. (2016) Pain. Apr;157(4):858-67. *Импакт фактор*: 6.029
5. P Niscola, C Romani, L Scaramucci et al. Pain syndromes in the setting of haematopoietic stem cell transplantation for haematological malignancies Bone Marrow Transplantation (2008) 41, 757–764. *Импакт фактор*: 4.674
6. Ho KWD, Wallace MR, Staud R, Fillingim RB. OPRM1, OPRK1, and COMT genetic polymorphisms associated with opioid effects on experimental pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. (2019) Pharmacogenomics J. Dec 6. *Импакт фактор*: 4.229
7. Ruano G, Kost JA Fundamental Considerations for Genetically-Guided Pain Management with Opioids Based on CYP2D6 and OPRM1 Polymorphisms.(2018) Pain Physician. Nov;21(6):E611-E621. *Импакт фактор*: 3.407
8. J. Jabbour, B. Manana, M. Sakr et al. The impact of counseling on nutritional status among hematopoietic stem cell recipients: results of a randomized controlled trial. Bone Marrow Transplantation 22 September 2018 Electronic supplementary material The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41409-018-0366-3>) *Импакт фактор*: 4.674
9. Walder B, Schafer M, Henzi I, Tramer MR. Efficacy and safety of patientcontrolled opioid analgesia for acute postoperative pain. A quantitative systematic review. Acta Anaesthesiol Scand 2001;45:795–804 *Импакт фактор*: 2.355

9. Иные сведения, связанные с разработкой метода.

Апробацию планируется проводить в соответствии с протоколом клинической апробации, подлежащей клинической практикой и нормативными требованиями.

III. Цели и задачи клинической апробации

10. Детальное описание целей и задач клинической апробации

Цель: применить на практике метод персонализированного подхода к обезболиванию взрослых с онкологическими заболеваниями в зависимости от вида, интенсивности боли и генетических факторов для подтверждения его клинико-экономической эффективности в сравнении с ретроспективной группой контроля, в которой выбор терапии боли осуществлялся лечащим врачом на основании активных жалоб пациента, без возможности дополнительного болюсного введения назначенного анальгетика при транзиторном усилении боли и без учёта генетически детерминированных особенностей пациента.

Задачи клинической апробации:

- 1) Сравнить клиническую эффективность метода персонализированного подхода к обезболиванию взрослых с онкологическими заболеваниями в зависимости от вида, интенсивности боли и генетических факторов с микроструйным введением анальгетиков, подобранных в соответствии с интенсивностью постоянной боли с методом сравнения.
- 2) Сравнить безопасность метода персонализированного подхода к обезболиванию взрослых с онкологическими заболеваниями в зависимости от вида, интенсивности боли и генетических факторов с микроструйным введением анальгетиков, подобранных в соответствии с интенсивностью постоянной боли с методом сравнения.

IV. Дизайн клинической апробации

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

В зарубежной практике анальгезия, контролируемая пациентом (или сопровождающими) является рутинным методом обезбоживания при онкологических заболеваниях, доказавшим свою эффективность и безопасность. (9). Такие побочные эффекты как сонливость, тошнота, рвота, нарушение дыхания, связаны непосредственно с

влиянием опиоидов на центральную нервную систему. Соблюдение возрастных и весовых ограничений позволяет снизить риски нежелательных явлений. В свою очередь, в работах Спасовой А.П. с коллегами было показано, что частота носительства G аллеля OPRM1 rs1799971 может достигать 24% и наличия мутантного аллеля A COMT rs4860 около 21% делает перспективными их определение с целью оптимизации обезболивания.

12. Описание дизайна клинической апробации

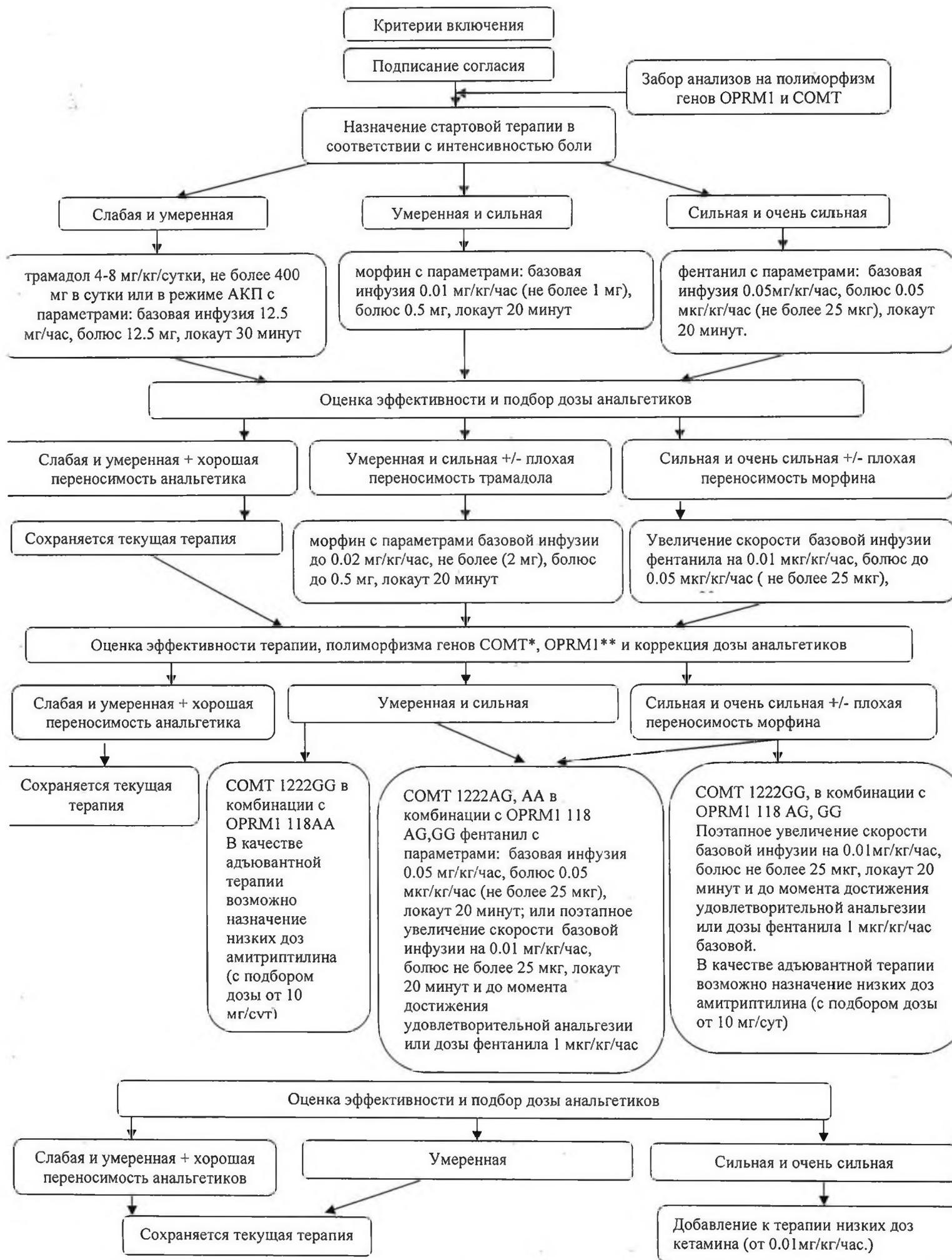
12.1 Указание основных и дополнительных (при наличии) исследуемых параметров, которые будут оцениваться в ходе клинической апробации.

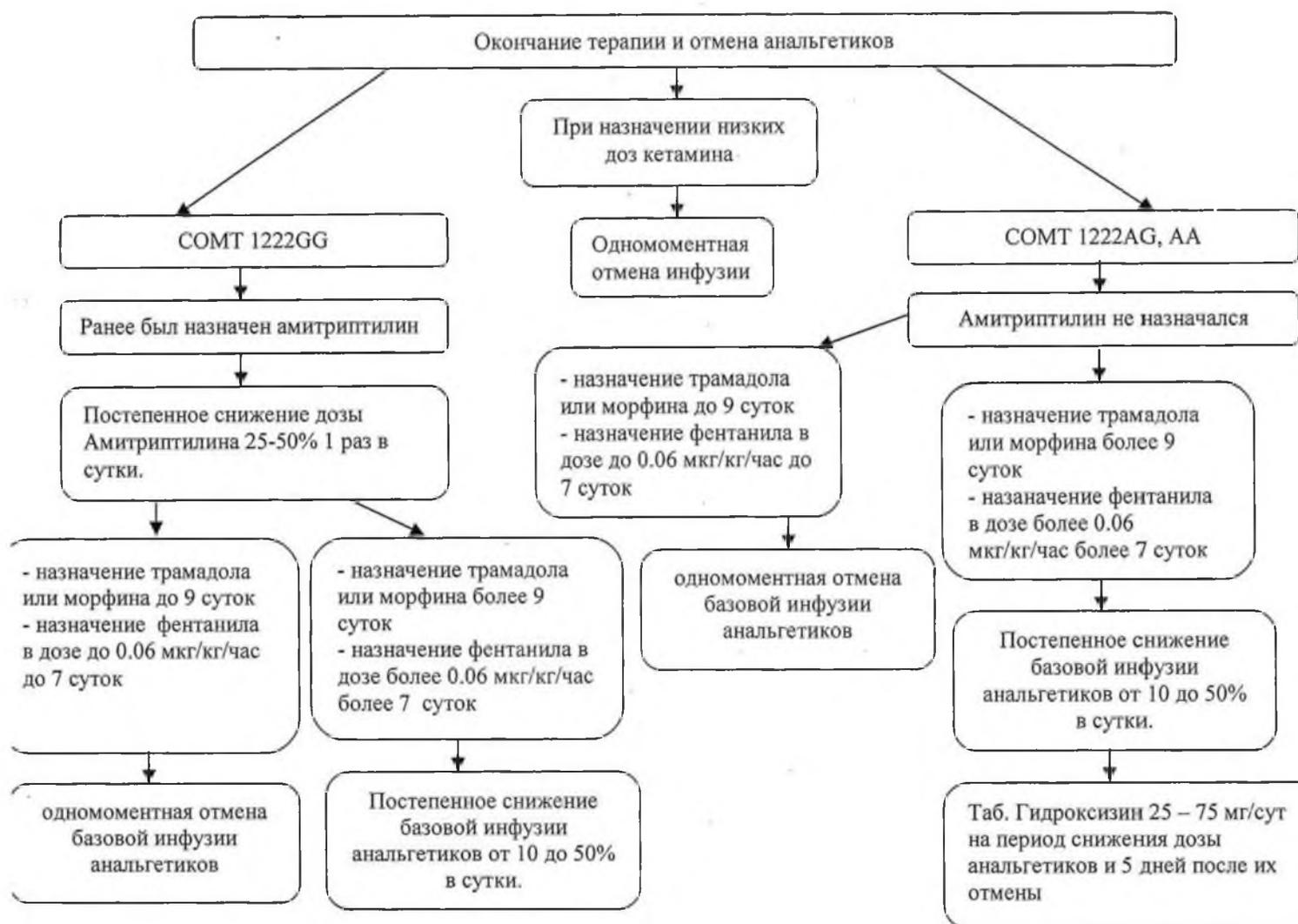
Первичный параметр: Интенсивность боли по шкале, соответствующей возможностям пациента (визуальная аналоговая шкала (ВАШ), нумерическая шкала, шкала лиц Вонга-Бэйкера или вербальная шкала).

Вторичные параметры:

- 1) Возможность приёма пищи и жидкости.
- 2) Характер питания пациента пероральное/ частичное парентеральное/полное парентеральное.
- 3) Причина отказа или ограничения приёма пищи и жидкости (боль/отсутствие аппетита/тошнота/рвота).
- 4) Количество пробуждений в ночное время по причине боли.

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





Предполагается проведение ряда контрольных обследований больных, при которых полученные результаты вносятся в регистрационную карту (табл.1)

Таблица 1. Список контрольных обследований

Контрольное обследование (КО)	Этапы	Сроки заполнения регистрационной карты
КО 1	Включение в апробацию, обследование, назначение стандартной терапии, подбор дозы анальгетиков	Не определены
КО 2-9	Подбор дозы анальгетиков, коррекция терапии в соответствии с результатами генетических	В течение 14 дней от

	исследований, динамическое наблюдение пациента мультидисциплинарной службой.	включения
КО 10-11	Подбор режима снижения дозы и отмены опиоидов. Динамическое наблюдение пациента мультидисциплинарной службой.	В течение 14 дней от включения
КО 12-14	Наблюдение за пациентом в течение 2 суток после окончания введения опиоидов	В течение 14 дней от включения
	Оценка результатов	

Ниже представлен план клинического обследования больных при каждом контрольном обследовании (КО).

Таблица 2. Перечень медицинских услуг

Визит/ параметр	КО 1	КО 2-9	КО 10-11	КО 12-14
Критерии включения	X			
Подписание информированного согласия	X			
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	X			
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный		X	X	X
Назначение диетического питания врачом-анестезиологом-реаниматологом	X	X	X	
Индивидуальная психотерапия	X	X	X	X
Индивидуальное занятие лечебной физкультурой при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	X	X	X	X
Процедуры сестринского ухода за пациентом, страдающим хроническим болевым синдромом.	X	X	X	X
Оценка интенсивности боли	X	X	X	X

Полиморфизм OPRM1 (rs1799971)	X			
Полиморфизм COMT (rs 4860)	X			

12.3. Описание изучаемого метода и метода сравнения.

При появлении у пациента жалоб на боль, проводится консультация лечащего врача совместно с анестезиологом, после чего назначается стартовая терапия, с возможной её коррекцией, производится забор крови на проведение анализа полиморфизмов генов опиатного рецептора и катехол-О-метилтрансферазы. Интенсивность боли и переносимость анальгетиков у пациентов оценивается медсестрой-анестезистом 4 раза в день (1 из них совместно со сменой инфузионной системы, настройкой параметров инфузии и консультацией пациента по АКП), контроль терапии, с возможной её коррекцией производится анестезиологом ежедневно 2 раза в день. Также, врачом анестезиологом и медсестрой-анестезистом проводится обучение пациента использованию методики АКП. Оценка адаптационных ресурсов (возможности использовать нефармакологические методики коррекции боли) осуществляется клиническим психологом ежедневно.

Далее, в зависимости от динамики интенсивности боли и результатов генетических исследований противоболевая терапия может быть скорректирована - увеличена доза ранее назначенного анальгетика, произведена замена анальгетика или назначен amitriptyline в качестве адъювантного препарата.

Введение анальгетика производится круглосуточно через центральный венозный катетер. Система доставки: шприцевой насос с комплектом кнопки требования, ключом для блокировки насоса и программой анальгезии, контролируемой пациентом (установленной производителем с использованием стандартных параметров или по выбору заказчика). Суть программы состоит в поступлении препарата путем непрерывной внутривенной инфузии (базис), на фоне которой пациент, почувствовав дискомфорт, связанный с усилением боли, самостоятельно нажав кнопку (или попросив это сделать у сопровождающих), может получить дополнительный болюс анальгетика; при этом не происходит изменений в параметрах его постоянного введения. Оба режима – и базисный, и болюсный, заранее программируются врачом на основании оценки текущей клинической ситуации и с учетом особенностей выбранного препарата. Также устанавливается «рефрактерный» период (локаут), в течение которого система не производит болюсных введений, несмотря на попытки их получить. При этом учитываются все – как результативные, так и «холостые» - факты нажатия кнопки. У пациентов с низкой интенсивностью постоянной боли, но наличием выраженной

«прорывной», может быть использован только болюсный режим, и подача анальгетика осуществляется исключительно «по требованию», без фонового назначения.

Оценка интенсивности боли может проводиться по ряду шкал на выбор пациента: ВАШ, шкале лиц Вонга-Бэйкера, вербальной или нумерической. Также оценивается суточная активность пациента и ее ограничения, связанные с болью. В зависимости от клинической картины, интенсивности болевого синдрома и индивидуальной переносимости препаратов производится выбор анальгетика (трамадол, морфин или фентанил). По мере заживления мукозита проводится индивидуальный подбор режима снижения дозы и отмены опиоидов, интенсифицируется режим физической активности (ЛФК). После окончания введения опиоидов пациент наблюдается на протяжении 2 суток. Производится динамическое наблюдение за общим состоянием пациента, качеством сна, эмоциональным состоянием и физической активностью пациента.

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

Годы набора пациентов 2020, 2021 и 2022. Продолжительность участия пациентов в клинической апробации 14 суток с момента набора. Предполагается однократное генетическое обследование на выявление вариантов полиморфизмов генов OPRM1 и COMT, с последующим ежедневным наблюдением за пациентом междисциплинарной бригадой специалистов, подбором оптимальной комбинации анальгетиков с целью удовлетворительного купирования боли и возможности ранней реабилитации. Перечень используемых методов обследования и лечения на каждом этапе представлен в таблице 2.

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 пункте 12.1. настоящего протокола клинической апробации.

В регистрационной карте пациента фиксируются следующие данные: ФИО пациента, дата рождения, диагноз, режим кондиционирования, протокол режима кондиционирования и профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), дата ТГСК, назначенный анальгетик, суточная потребность в анальгетиках, адъювантные препараты, возможность приёма твёрдой пищи, жидкости и щадящего режима питания, (причина ограничений), регулярность стула, потребность в парентеральном питании, интенсивность боли, целевые значения боли/удовлетворённость степенью анальгезии.

серьезные нежелательные эффекты со времени предыдущего контрольного обследования, инфекционные осложнения со времени предыдущего контрольного обследования.

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

В клиническую апробацию планируется включение пациентов с жалобами на умеренную или интенсивную боль (МКБ10 R52.9), связанную с развитием мукозита.

13. Критерии включения и пациентов:

- 1) Возраст 18-65 лет
- 2) Мужчины и женщины
- 3) Мукозит 2-4 ст. по критериям СЕСФУ 5.0
- 4) Жалобы на боль слабой или умеренной интенсивности (МКБ10 R52/9), связанную с развитием мукозита. (от 3 б. по шкале оценки, наиболее удобной для пациента)
- 5) Неэффективность или непереносимость НПВП и локальной терапии
- 6) Opioid naïve (пациенты, не получавшие опиоиды за 30 суток до начала терапии)
- 7) Согласие пациента использовать АКП
- 8) Готовность подписать информированное согласие

14. Критерии невключения пациентов:

- 1) Возраст менее 18 лет.
- 2) Назначение опиоидов в течение 30 дней до начала терапии
- 3) Приём антидепрессантов/противоэпилептических препаратов до начала назначения анальгетиков
- 4) Признаки системного септического процесса
- 5) Респираторные инфекции, сопровождающиеся ДН.
- 6) Нарушения функции почек, требующие заместительной терапии
- 7) Отказ от участия в клинической апробации.
- 8) Соматическая или психическая патология, не позволяющая подписать информированное согласие.
- 9) Другие лица, указанные в пункте 30 раздела III «Порядок оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации» положения «Об организации клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации и оказания медицинской помощи в рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (в том числе порядок направления пациентов для оказания такой медицинской помощи)»

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

1. Отзыв согласия участия в исследовании на любом этапе.
2. Тяжесть состояния, требующая лечения в палате интенсивной терапии.

VI. Медицинская помощь в рамках клинической апробации

16. Вид, форма и условия оказания медицинской помощи.

Вид медицинской помощи: медицинская помощь в рамках клинической апробации параллельно с медицинской помощью, предусмотренной в клинике, при проведении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и полихимиотерапии.

Форма: плановая.

Условия оказания: Стационарно.

17. Перечень медицинских услуг (медицинских вмешательств)

Перечень медицинских услуг	кол-во	кратность
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1	1
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	27	1
Назначение диетического питания врачом-анестезиологом-реаниматологом	14	1
Индивидуальная психотерапия	14	1
Индивидуальное занятие лечебной физкультурой при заболеваниях системы органов кроветворения и крови	14	1
Процедуры сестринского ухода за пациентом, страдающим хроническим болевым синдромом.	14	1
Оценка интенсивности боли	42	1
Полиморфизм OPRM1 (rs1799971)	1	1
Полиморфизм COMT (rs 4860)	1	1

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 приёма	Способ введения	Продолжительность приема	Цель назначения
Трамадол	100мг/мл – 2мл/амп.	Ежедневно в режиме непрерывной инфузии	в/в	12 дней	Лечение боли
Морфин	10 мг/мл – 1 мл/амп.	Ежедневно в режиме непрерывной инфузии	в/в	12 дней	Лечение боли
Фентанил	50 мкг/мл – 2 мл/амп.	Ежедневно в режиме непрерывной инфузии	в/в	12 дней	Лечение боли
Гидроксизин	25 мг, таб.	2 раза в день	Перорально	14 дней	Профилактика синдрома отмены
Амитриптилин	10 мг/мл – 2 мл/амп.	2 раза в день	в/в	14 дней	Лечение боли
Амитриптилин	25 мг, таб.	2 раза в день	Перорально	14 дней	Лечение боли
Метоклопрамид	5 мг/мл – 2мл/амп	4 раза в день	в/в	14 дней	Лечение тошноты и рвоты
Ондансетрон	2 мг/мл – 4мл/амп.	3 раза в день	в/в	14 дней	Лечение тошноты и рвоты
Дроперидол	2.5 мг/мл –			7 дней	Лечение

	5 мл/амп	Ежедневно в режиме непрерывной инфузии	в/в		тошноты и рвоты
Лактулоза	667 мг/мл – 15 мл/пачка	2 раза в день	Перорально	14 дней	Профилактика и лечение констипации

Помимо указанного перечня допускается использование других необходимых пациенту препаратов, в том числе для лечения сопутствующей патологии

перечень используемых медицинских изделий, в том числе имплантируемых в организм человека

Наименование вида медицинского изделия	Среднее количество на 1 пациента
Насос инфузионный шприцевой с принадлежностями	0.023
Насос инфузионный перистальтический	0.013

VII. Оценка эффективности метода

19. Перечень показателей эффективности.

1. Снижение интенсивности боли до удовлетворительного для пациента уровня.
2. Снижение уровня интенсивности боли до 4 б измеренного по шкале, наиболее удобной для пациента (ВАШ, шкале лиц Вонга-Бэйкера, вербальной или нумерической шкале).

20. Перечень критериев дополнительной ценности.

1. Доля пациентов без значимых нарушений ночного сна по причине боли.
2. Доля пациентов без препятствия приёму пищи из-за болевого синдрома.

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

Параметры эффективности будут оцениваться в соответствии с запланированными сроками их оценки, описанными в таблице 1. На каждого больного, включенного в исследование, заполняется индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента на бумажном и электронном носителе с соблюдением принципа защиты персональных данных. Оценка интенсивности боли и степени её редукции будет проводиться по

соответствующим шкалам. Анализ количества требуемых анальгетиков и других параметров эффективности производится с помощью соответствующих математических и статистических методов.

VIII. Статистика

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

При проверке статистических гипотез уровень статистической значимости будет принят равным 0,05 (5%).

Для анализа количества пациентов с достижением удовлетворительной анальгезии (ВАШ менее 4 или интенсивностью боли, являющейся удовлетворительной для данного пациента) по сравнению с группой исторического контроля будет использоваться критерий Хи-квадрат.

Для анализа количества пациентов с удовлетворительным качеством ночного сна (без пробуждений, связанных с болью) по сравнению с группой исторического контроля будет использоваться критерий Хи-квадрат.

Для анализа количества пациентов с возможностью сохранения частичного или полного энтерального питания (без препятствия приёму пищи в виде боли) по сравнению с группой исторического контроля будет использоваться критерий Хи-квадрат.

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.

В качестве параметра для определения размера выборки использована частота обращений в службу лечения боли отделения анестезиологии.

В протокол планируется включить *75 пациентов*: в *2020 году* – 15 пациентов, в *2021 и 2022 годах* – по 30 пациентов. Размер выборки рассчитывался в программном пакете SAS 9.3 по параметру достижения уровня удовлетворительного обезболивания (интенсивность боли будет измеряться по наиболее удобной для пациента шкале - ВАШ, шкале лиц Вонга-Бэйкера, вербальной или нумерической шкале). По литературным данным ожидается улучшение данного параметра на 20% при размере выборки 75 пациентов в группе апробации и группе контроля сила исследования составит 71%.

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».

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

Расчетная стоимость медицинских услуг

Перечень медицинских услуг	цена, руб.	количество	стоимость	Источник сведений о стоимости
Определение полиморфизма	3200,00	1	3200,00	Прейскурант ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Определение полиморфизма	3200,00	1	3200,00	Прейскурант ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом первичный	1400,00	1	1400,00	Прейскурант ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом повторный	1200,00	27	32400,00	Прейскурант ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Индивидуальное занятие лечебной физкультурой при заболеваниях системы органов	960,00	14	13440,00	Прейскурант ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

кровотворения и крови				
Индивидуальная психотерапия	1400,00	14	19600,00	Прейскурант ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Назначение диетического питания врачом-анестезиологом-реаниматологом	1400,00	1	1400,00	Прейскурант ПСПбГМУ им. И.П. Павлова
Назначение диетического питания врачом-анестезиологом-реаниматологом	1400,00	14	19600,00	Прейскурант ПСПбГМУ им. И.П. Павлова

Расчетная стоимость лекарственных препаратов

МНН лекарственного препарата	Стоимость 1 дозы	Среднее количество доз на 1 пациента	Кратность применения по курсовой дозе	Общая стоимость, руб.	Источник сведений о стоимости
Трамадол раствор для инъекций, 50 мг/мл, 2 мл	15.27	40	1	610.8	ГРЛС
Морфин раствор для инъекций, 10 мг/мл, 1 мл	21.80	40	0.8	872	ГРЛС
Фентанил раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мкг/мл, 2 мл	16.25	90	0.8	1462.5	ГРЛС
Гидроксизин таб. 25 мг	9.7	28	0.8	271.6	ГРЛС
Амитриптилин таблетки,					ГРЛС

10 мг	0.413	14	0.6	5.782	
Амитриптилин раствор для внутривенного и внутримышечного введения 10 мг/мл, 2 мл	3.14	14	0.6	43,96	ГРЛС
Метоклопрамид раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 5 мг/мл, 2 мл	15.49	80	0.8	1239,2	ГРЛС
Ондансетрон раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 2 мг/мл, 4 мл	40.31	42	0.8	1692,6	ГРЛС
Дроперидол раствор для инъекций, 2.5 мг/мл, 2 мл	10.78	10	0.3	107,80	ГРЛС
Лактулоза сироп, 667 мг/мл, 30 мл	39.94	20	0.5	798,8	ГРЛС

Расчетная стоимость медицинских изделий

Наименование вида медицинского изделия	Среднее количество на 1 пациента	Стоимость	Источник сведений
Насос инфузионный шприцевой с принадлежностями	0,027	254150,00	Государственный реестр медицинских изделий
Насос инфузионный для контролируемой пациентом анальгезии	0.013 0.013	170000,00	Государственный реестр медицинских изделий
Наименование затрат			Сумма (руб.)

Наименование затрат	Сумма (руб.)
1. Затраты на оплату труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, непосредственно связанных с оказанием медицинской помощи по протоколу клинической апробации	74 289,38
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 протоколу клинической апробации	49 778,98
3. Иные затраты, непосредственно связанные с реализацией протокола клинической апробации	
4. Затраты на общехозяйственные нужды (коммунальные услуги, расходы на содержание имущества, связь, транспорт, оплата труда с начислениями на выплаты по оплате труда работников, которые не принимают непосредственного участия в реализации протокола клинической апробации	32 077,54
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	22 286,81
Итого:	156 145,90

Предварительный расчет нормативов финансовых затрат на лечение 75 пациентов составляет 11 710 942,50 рублей.

В том числе:

2020 г. – 15 пациентов – 2 342 188,50 рублей

2021 г. – 30 пациентов - 4 684 377,00 рублей

2022 г. - 30 пациентов - 4 684 377,00 рублей

Ректор ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
академик РАН



С.Ф. Багненко

« 25 » февраля 2020 г.

М.П.

**Индивидуальная регистрационная карта наблюдения пациента в рамках
клинической апробации.**

Название метода: *«Клиническая апробация метода персонализированного подхода к обезболиванию взрослых с онкологическими заболеваниями в зависимости от интенсивности боли и генетических факторов».*

Фамилия	
Имя	
Отчество	
Пол	
Дата рождения	
Вес	
Рост	
Лечебное учреждение	
Наркологический анамнез (с указанием переносимости препаратов)	<input type="checkbox"/> Опиоиды ранее не вводились <input type="checkbox"/> Более 30 суток назад вводились (_____) <input type="checkbox"/> Менее 30 суток назад вводились (_____)
Дата консультации	
Контрольное обследование	<input type="checkbox"/> Визит 1: Включение в апробацию <input type="checkbox"/> Визит 2: Динамическое наблюдение, коррекция терапии <input type="checkbox"/> Визит 3: Динамическое наблюдение, коррекция терапии <input type="checkbox"/> Визит 4: Динамическое наблюдение, коррекция терапии <input type="checkbox"/> Визит 5: Динамическое наблюдение, коррекция терапии <input type="checkbox"/> Визит 6: Динамическое наблюдение, коррекция терапии <input type="checkbox"/> Визит 7: Динамическое наблюдение, коррекция терапии <input type="checkbox"/> Визит 8: Динамическое наблюдение, коррекция терапии <input type="checkbox"/> Визит 9: Динамическое наблюдение, коррекция терапии <input type="checkbox"/> Визит 10: Динамическое наблюдение, коррекция терапии <input type="checkbox"/> Визит 11: Динамическое наблюдение, коррекция терапии <input type="checkbox"/> Визит 12: Динамическое наблюдение, коррекция терапии <input type="checkbox"/> Визит 13: 1-ые сутки после отмены терапии <input type="checkbox"/> Визит 14: 2-ые сутки после отмены терапии

	<input type="checkbox"/> Внеочередной/исключение (дата):	
Диагноз		
Дата ТГСК		
Режим кондиционирования	<input type="checkbox"/> миелоаблативный <input type="checkbox"/> немиелоаблативный	
Режим кондиционирования		
Режим профилактики РТПХ		
Осложнения	<input type="checkbox"/> Мукозит ротовой полости <input type="checkbox"/> Мукозит ЖКТ	
Степень тяжести мукозита		
Основной анальгетик		
Доза		
Адьюванты с указанием дозы		
Приём жидкости	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет (причина _____) <input type="checkbox"/> Ограничен (причина _____)	
Твёрдой пищи	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет (причина _____) <input type="checkbox"/> Ограничен (причина _____)	
Щадящая диета	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет (причина _____) <input type="checkbox"/> Ограничен (причина _____)	
Потребность в парентеральном питании	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Частичное <input type="checkbox"/> Полное	
Стул		
Качество ночного сна	<input type="checkbox"/> Не нарушен <input type="checkbox"/> Нарушен (причина _____) <input type="checkbox"/> Беспокойный (причина _____)	
Интенсивность боли	<input type="checkbox"/> Базовая <input type="checkbox"/> Прорывная (при приёме пищи, жидкости и разговоре)	
Целевые значения боли		
Генотип OPRM1		
Генотип COMT		
Лабораторные показатели исследования (данные мед. карты)	Гемоглобин	г/л
	Лейкоциты	$\times 10^9/\text{л}$
	Нейтрофилы	$\times 10^9/\text{л}$
	Тромбоциты	$\times 10^9/\text{л}$
	АЛТ	Е/л
	АСТ	Е/л
	Билирубин	мкмоль/л
	Креатинин	мкмоль/л
	О. белок	г/л
	Альбумин	г/л
	СРБ	мг/л
Инфекционные осложнения (вписать)		
Дополнение		

Потребность в НПВП (с целью купирования лихорадки)	
Статус пациента в апробации	<input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> Нет Если да, то вписать дату начала _____
	<input type="checkbox"/> Продолжает участие в апробации <input type="checkbox"/> Финальный визит <input type="checkbox"/> Исключен преждевременно по причине (вписать) _____