**ПРОТОКОЛ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. **ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ.**

Назва дослідження: **«Порівняльна оцінка впливу ад’ювантів на перебіг спінальної анестезії при кесаревому розтині»,** спеціальність 14.01.30 – «Анестезіологія та інтенсивна терапія». Термін виконання. 2021-2023 рр.

Науковий керівник: *ПІБ, звання, посада кафедри N\*, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, тел., email.*

Головний дослідник: *ПІБ, звання, посада кафедри N\*, НУОЗ України імені П.Л. Шупика, тел., email.*

Науково-дослідна база: *кафедра N\* НУОЗ України імені П.Л. Шупика, адреса, тел., email.*

Клінічна база дослідження: *назва, адреса, тел.*

1. **ОБГРУНТУВАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ.**

На сьогоднішній день у світі є тенденція до підвищення частоти оперативного розрішення пологів шляхом кесаревого розтину. Так у Великобританії частота оперативних втручань при пологах складає 20% (2004), в Канаді – 22,5% (2002), в США – 31,8% (2007), в Італії 44-60% в залежності від регіону (2009), в Китаї – 46% (2008). В Україні частота кесаревого розтину коливається від 12 до 27% від загальної кількості пологів (за даними Держкомстату та ЦМС МОЗ України, 1998-2009 рр.).

На теперішній час спінальна анестезія є «золотим стандартом» при виконанні планового кесарева розтину. В Україні та світі вона використовується, за різними даними, більш ніж в 85% випадків при проведенні планового кесаревого розтину.

Спінальна анестезія досягається введенням в субарахноїдальний простір розчинів місцевих анестетиків, наркотичних аналгетиків та інших речовин або їх комбінацій та супроводжується розвитком регіонарної міорелаксації та десимпатизації. При виконанні спінальної анестезії, з метою посилення її глибини, тривалості, якості блоку або пролонгування післяопераційної аналгезії, при інтратекальному введенні розчинів місцевих анестетиків, до них додають ад’юванти - препарати, які у поєднанні із місцевим анестетиком підвищують його активність.

Згідно Наказу МОЗ України № 977 та клінічного протоколу з акушерської допомоги при кесаревому розтині широко використовується спосіб спінальної анестезії – стандартна спінальна пункція та субарахноїдальне введення 10-15 мг анестетика у вигляді 0,5%-ного розчину гіпербаричного *бупівакаїну* із додаванням до розчину 25 мкг *фентанілу* та 150-250 мкг *морфіну* (клінічний протокол з акушерської допомоги «Кесарів розтин». Наказ МОЗ № 977 від 27.12.2011, С. 10, 17).

*Бупівакаїн* - місцевий жиророзчинний анестетик тривалої дії амідного типу. *Бупівакаїн* блокує проводимість імпульсів нервовими волокнами різного типу, пригнічуючи транспорт іонів натрію через нервові мембрани. При субарахноїдальному введенні гіпербаричного 0,5% розчину *бупівакаїну* у дозі 10-15 мг ефект настає через 2-3 хвилині і триває до 2,5 годин, потім зникає. При субарахноїдальному введенні *бупівакаїну* також блокуються прегангліонарні симпатичні волокна у складі передніх спинномозкових корінців. Це викликає поширену симпатичну блокаду в сегментах нижче рівня введення анестетика. Кардіоваскулярний ефект спінальної анестезії має схожість з ефектом внутрішньовенного введення α1- та β-адреноблокаторів – знижується артеріальний тиск, зменшується частота серцевих скорочень. Симпатектомія викликає як венозну, так і артеріальну вазодилятацію, але венозна дилятація та депонування крові переважають. Саме порушення балансу між симпатичною та парасимпатичною нервовими системами обумовлює виникнення таких ускладнень спінальної анестезії, як артеріальна гіпотензія, нудота та блювота, брадикардія, м’язове тремтіння.

*Фентаніл* – синтетичний ліпофільний опіоїд-агоніст µ-рецепторів, тропний до нервової тканини, найчастіше використовується в якості ад’юванта при спінальній анестезії, використовується для потенціювання інтраопераційної аналгезії, при субарахноїдальному введенні діє до 2,5 год.

*Морфін* – природний опіоїд-агоніст µ-рецепторів, гідрофільний, довго циркулює у лікворі, діє до 24 годин. Його додавання субарахноїдально забезпечує тривале (до 16-18 годин) післяопераційне знеболення.

Незважаючи на широке розповсюдження та наявну безпечність, спінальній анестезії, як і будь-якому іншому методу знеболювання, притаманні свої недоліки та ускладнення, котрі можуть виникати під час її проведення. Для спінальної анестезії найпоширенішими ранніми ускладненнями є артеріальна гіпотензія (у 30%-85% випадків), інтра- та післяопераційна нудота та блювота (10-15%), брадикардія (11-30%), м’язове тремтіння (5-43%), у випадку застосування опіоїдів у якості а’дювантів також можливі пригнічення дихання і відстрочена зупинка дихання, свербіж шкіри.

На теперішній час існують різні методи профілактики та лікування кожного з наведених ускладнень спінальної анестезії при проведенні кесаревого розтину, та жоден з них не є досконалим, усі вони потребують поглибленого вивчення та удосконалення. Крім того, застосування різних методів профілактики та лікування ускладнень спінальної анестезії збільшують медикаментозне навантаження на організм матері та дитини і потребують додаткових зусиль персоналу.

При виконанні спінальної анестезії однаковими дозами місцевих анестетиків та а’дювантів розповсюдження та глибина спінального блоку, частота виникнення та прояви ускладнень більш виражені у вагітних, ніж у невагітних пацієнток. Вплив вагітності на прояви дії місцевих анестетиків пояснюється комбінацією механічних ефектів вагітності (підвищений внутрішньочеревний тиск, дилятація епідуральних вен, зменшений субарахноїдальний простір) та прямих гормональних ефектів (зумовлена прогестероном помірна вазодилятація та підвищена чутливість нервових волокон до дії місцевих анестетиків).

Таким чином, на даний момент актуальним є пошук нових, простих та безпечних методів удосконалення спінальної анестезії при кесаревому розтині, які мінімізують її ускладнення. Одним із шляхів удосконалення спінальної анестезії при кесаревому розтині є пошук нових ад’ювантів або їх комбінацій.

Речовина А\* - синтетичний препарат тривалої дії, що має виразну протизапальну, антиалергічну та протисвербіжну дії. Препарат впливає на усі стадії запального процесу, знижує проникність кровоносних судин, гальмує міграцію лейкоцитів, фагоцитів, вивільнення кінінів, утворення антитіл. Механізм його дії при субарахноїдальному введенні потребує подальшого дослідження. На теперішній час у світі тривають дослідження про застосування речовини А\* у якості ад’юванта при спінальної анестезії, їх дані є попередніми та суперечливими.

1. **МЕТА ТА ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ.**

Мета дослідження:

Підвищити якість та безпечність спінальної анестезії при кесаревому розтині за рахунок зниження частоти виникнення, тривалості та вираженості ускладнень під час спінальної анестезії та у ранньому післяопераційному періоді шляхом визначення оптимальної комбінації місцевого анестетика та ад’ювантів.

Завдання дослідження:

* Обґрунтувати можливості застосування субарахноїдального введення ад’ювантів та їх комбінацій при спінальній анестезії при кесаревому розтині для зниження частоти виникнення, тривалості та вираженості ускладнень під час спінальної анестезії та у ранньому післяопераційному періоді;
* Дослідити вплив субарахноїдального введення ад’ювантів та їх комбінацій на параметри центральної та периферичної гемодинаміки під час спінальної анестезії при кесаревому розтині та в післяопераційному періоді;
* Вивчити вплив субарахноїдального введення ад’ювантів та їх комбінацій на частоту виникнення та перебіг інших ранніх ускладнень спінальної анестезії при кесаревому розтині;
* Дослідити вплив субарахноїдального введення ад’ювантів та їх комбінацій на якість післяопераційного знеболення, на добову потребу в опіоїдах в післяопераційному періоді;
* Дослідити вплив різних варіантів проведення спінальної анестезії при кесаревому розтині на новонародженого;
* Визначити найбільш оптимальну комбінацію місцевого анестетика та ад’ювантів при спінальної анестезії при кесаревому розтині за рахунок проведення порівняльної оцінки застосованих методів анестезії.

1. **МЕТОДОЛОГІЯ ТА ПЛАН ДОСЛІДЖЕННЯ.**

Дослідження є експериментальним клінічним випробуванням з розширення показань до застосування вже відомого лікарського засобу. Метод рандомізації з подвійним «засліпленим» контролем використовується при розподіленні пацієнток на групи:

* Контрольна група (плацебо) - бупівакаїн + 0,9% розчин NaCl (30 пацієнток);
* Основна група:
* А підгрупа - бупівакаїн + Речовина А\* (30 пацієнток);
* В підгрупа - бупівакаїн + опіоїди інтратекально (30 пацієнток);
* С підгрупа - бупівакаїн + опіоїди інтратекально + Речовина А\* (30 пацієнток).

Основні методи дослідження:

* загальні клінічні;
* лабораторні (загальні аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові, коагулограма, добовий кортизол у сечі, лактат пуповинної крові);
* інструментальні методи (ЕКГ та варіабельність серцевого ритму, імпедансна кардіографія);
* статистичний аналіз даних.

1. **СХЕМА АБО ПЛАН ДОСЛІДЖЕННЯ.**

Дослідження є експериментальним клінічним випробуванням з розширення показань до застосування вже відомого лікарського засобу. Метод рандомізації використовується при розподілу пацієнток на групи:

У ході дослідження пацієнтки та лікар не знають, яка саме комбінація ад’ювантів вводиться субарахноїдально (подвійний «засліплений» контроль). Розчин місцевого анестетика та комбінацію ад’ювантів для субарахноїдального введення готує третя особа- медсестра-анестезист, що не задіяна у проведенні спінальної анестезії, за допомогою програми-генератора випадкових чисел. Процедура розкриття коду та розподілення на групи виконується наприкінці дослідження, коли всім пацієнткам виконаний кесарів розтин та виписана остання пацієнтка. Усі сторони дослідження суворо дотримуються протоколу дослідження, вимог щодо нерозголошення даних, діючих етико-правових та нормативних вимог та стандартів медичної практики.

Варіанти комбінацій препаратів, що вводяться субарахноїдально:

* 0.5% бупівакаїн спінал хеві 10мг (2 мл) + 0,9% розчин NaCl ;
* 0.5% бупівакаїн спінал хеві 10мг (2 мл) + Речовина А\* (1 мл);
* 0.5% бупівакаїн спінал хеві 10мг (2 мл) + фентанілу 10 мкг + морфіну 100 мкг;
* 0.5% бупівакаїн спінал хеві 10мг (2 мл) + фентанілу 10 мкг +морфіну 100 мкг + речовина А\* (1 мл).

Для забезпечення подвійного «сліпого» контролю дослідження об’єм розчину у шприці, що вводиться субарахноїдально, доводиться стерильним 0.9% розчином NaCl до об’єму 3.5 мл- це найбільший об’єм комбінації бупівакаїну+ опіоїди+ Речовина А\*.

Кожна комбінація ад’ювантів досліджується у 30 пацієнток.

План дослідження:

1. Реєстрація пацієнтки та підписання інформованої згоди;
2. Доопераційне клінічне, лабораторне, інструментальне обстеження пацієнтки;
3. Передопераційне встановлення периферичного в/в катетера, сечового катетера, підключення медичної апаратури для моніторингу вихідних даних;
4. Паралельно із п.3 розведення третьою особою-анестезисткою розчину місцевого анестетика та ад’юванта для субарахноїдального введення, вибір комбінації згідно програми-генератора випадкових чисел;
5. Спінальна пункція за стандартною методикою, на рівні L2-L3, голкою карандашного типу, субарахноїдальне введення розчину, оцінка блоку;
6. Інтраопераційниймоніторинг АТ, ЧСС, SPO2, ЧД та ЕКГ, СІ, показників варіабельності серцевого ритму від моменту пункції до моменту видалення плода здійснюють щохвилини, потім – 1 раз на 5 хвилин;
7. При виникненні ранніх ускладнень, таких як артеріальна гіпотензія, брадикардія, інтра- та післяопераційна нудота, блювота та м’язове тремтіння – фіксують їх момент виникнення та прояви, лікують за відомими методиками;
8. Новонароджених оцінюють за шкалою Апгар та виконують лактатметрію пуповинної крові, як показника матково-плацентарного кровотоку;
9. У післяопераційному періоді оцінюють рівень болю за шкалою ВАШ (візуально-аналоговою шкалою), фіксують час першої потреби у опіоїдах, загальну кількість введених за першу добу опіоїдів.
10. У післяопераційному періоді моніторинг АТ, ЧСС, SPO2, ЧД та ЕКГ, СІ, показників варіабельності серцевого ритму здійснюють щогодини;
11. При виникненні ускладнень у післяопераційному періоді, таких як артеріальна гіпотензія, брадикардія, післяопераційна нудота, блювота та м’язове тремтіння, пригнічення дихання, свербіж шкіри – фіксують їх момент виникнення та прояви, лікують за відомими методиками;
12. Етапи реєстрації показників в карті спостереження пацієнтки :

* 1 етап – до початку проведення спінальної анестезії (у спокої);
* 2 етап – безпосередньо після проведення СМА (розвиток спінального блоку);
* 3 етап – після вилучення плоду та виділення посліду;
* 4 етап – по закінченні операції;
* 5 етап – регрес спінального блоку;
* 6 етап – в 23 години вечора (перед засинанням);
* 7 етап – в 7 годин ранку (після пробудження).

1. **НАУКОВО-ПРАКТИЧНА НОВИЗНА ДОСЛІДЖЕННЯ.**

У дослідженні вперше будуть обгрунтовані можливості застосування Речовини А\* в якості а’дюванта при спінальній анестезії при кесаревому розтині.

Вперше буде досліджений вплив Речовини А\* в якості ад’юванта на центральну та периферичну гемодинаміку, розвиток інших ранніх ускладнень спінальної анестезії при кесаревому розтині, перебіг раннього післяопераційного періоду та якість післяопераційного знеболення після кесаревого розтину.

У дослідженні вперше буде визначено оптимальну комбінацію ад’ювантів при кесаревому розтині за рахунок проведення порівняльної оцінки застосованих методів анестезії.

1. **КРИТЕРІЇ ВКЛЮЧЕННЯ, НЕВКЛЮЧЕННЯ ТА ВИКЛЮЧЕННЯ ДОСЛІДЖУВАНИХ.**

**Критерії включення досліджуваних (за сукупністю показників):**

* є згода пацієнтки на участь у дослідженні;
* за антропометричними даними (вага 60-85 кг, зріст 160-180 см, індекс маси тіла 24-27);
* за віком (18-40 років);
* за соматичним статусом (оцінка за ASA I-II );
* за терміном вагітності (36-40 тиж.);
* за акушерським статусом (фізіологічний перебіг вагітності, оперативне втручання у плановому порядку- рубець на матці, тазове передлежання плоду, міопія високого ступеню, пацієнтки, запліднені шляхом допоміжних репродуктивних технологій);
* немає протипоказів для проведення спінальної анестезії;
* немає сенсибілізації до препаратів, що застосовуються.

**Критерії невключення досліджуваних (за будь-яким одним із показників):**

* відмова пацієнтки від участі у дослідженні, від проведення спінальної анестезії;
* не підходить за антропометричними даними чи віком;
* наявні важки супутні захворювання (ASA III та більше);
* недоношена чи переношена вагітність;
* кесарів розтин за ургентними показами;
* є протипокази для проведення спінальної анестезії (патологія коагуляції, інфекція в місці пункції, підвищений внутрішньокраніальний тиск, тощо);
* немає сенсибілізації до препаратів, що застосовуються;
* постійне вживання будь-яких препаратів.

**Критерії виключення досліджуваних із дослідження (за будь-яким одним із показників):**

* пацієнтки, що не дотримуються рекомендацій лікаря;
* при виникненні надзвичайних або важких небажаних наслідків;
* відмова пацієнтки на будь-якому етапі дослідження від участі у дослідженні.

У випадку виключення пацієнтки із дослідження здійснюється додатковий набір досліджуваних згідно критеріям включення у дослідження.

1. **ЛІКУВАННЯ СУБ’ЄКТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.**

Усі сторони дослідження будуть суворо дотримуються протоколу дослідження, вимог щодо нерозголошення даних, діючих етико-правових та нормативних вимог та стандартів медичної практики.

При лікуванні пацієнтів із будь-якої групи дослідження їм будуть надані у повному обсязі відомості про лікарські засоби, що призначаються, їх назви, дози, схеми застосування, способи введення, періоди лікування.

Для кожної групи досліджуваних будуть надані дані про вибір метода анестезіологічного забезпечення, надана детальна інформація про спосіб проведення спінальної анестезії, засоби для анестезії, можливі ускладнення та способи їх лікування.

Виконуватись спінальна анестезія буде згідно до наказу МОЗ України № 977 та клінічного протоколу з акушерської допомоги шляхом стандартної спінальної пункції та субарахноїдального введення анестетика у вигляді 10 мг 0,5%-ного розчину гіпербаричного бупівакаїну із додаванням/або без додавання (в залежності від групи) до розчину 10 мкг фентанілу та 100 мкг морфіну та з додаванням/або без додавання (в залежності від групи) речовини А\*. При виникненні ранніх ускладнень спінальної анестезії, таких як артеріальна гіпотензія, брадикардія, інтра- та післяопераційна нудота, блювота та м’язове тремтіння - фіксують їх момент виникнення та прояви, лікують за відомими методиками.

В разі виникнення небажаних явищ Вам буде надана висококваліфікована медична допомога у повному обсязі.

1. **ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ДОСЛІДЖЕННЯ.**

Науково-технічна ефективність дослідження визначається виявленням нових даних, зв'язків, законо­мірностей, щодо впливу ад’ювантів та їх комбінацій на перебіг спінальної анестезії при плановому кесаревому розтин, розвиток ранніх ускладнень спінальної анестезії та перебіг раннього післяопераційного періоду та якість післяопераційного знеболення після кесаревого розтину. Результатом є розробка методичних рекомендацій та впровадження в практику оптимального способу спінальної анестезії при кесаревому розтині.

Економічна ефективність дослідження визначається зменшенням сукупних витрат на лікування ускладнень та небажаних наслідків спінальної анестезії.

Соціальна ефективність дослідження  – проявляється в підвищенні якості та безпечності спінальної анестезії при кесаревому розтині, що покращує самопочуття пацієнтки під час кесарева розтину та в післяопераційному періоді, сприяє ранній активізації та соціалізації пацієнтки.

1. **ОЦІНКА БЕЗПЕКИ ДОСЛІДЖЕННЯ.**

Дослідження буде безпечним для пацієнтів, оскільки для проведення анестезіологічного забезпечення будуть застосовані сучасні методи та засоби, обстеження будуть виконуватись на новітньому високоточному сертифікованому обладнанні, план обстеження відповідає міжнародним стандартам обстеження, а обсяг лікування буде відповідати стандартам та протоколам лікування по удосконаленій методиці висококваліфікованим персоналом.

1. **ЕКСПЕРИМЕНТИ НА ТВАРИНАХ.**

Експерименти на тваринах не плануються.

**12. СТАТИСТИЧНІ МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.**

Статистична обробка результатів дослідження буде здійснюватися за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програм «Statistica» v.6.0. Порівняння дискретних величин буде проводитись за допомогою критерію Х2, безперервних величин- за допомогою парного t- критерію Ст’юдента, різниця буде вважатись достовірною за р< 0.05.

**13. ПРЯМИЙ ДОСТУП ДО ПЕРВИННИХ ДАНИХ/ДОКУМЕНТАЦІЇ.**

Доступ до первинних даних/документації дослідження будуть мати головний дослідник, науковий керівник, представники комісії з питань етики та представники урядових закладів.

**14. КОНТРОЛЬ ЯКОСТІ ТА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ ДОСЛІДЖЕННЯ.**

Контроль якості та забезпечення якості дослідження виконують головний дослідник та науковий керівник дослідження. Пацієнту під час дослідження необхідно ретельно виконувати рекомендації лікаря. Усі сторонам дослідження необхідно суворо дотримуватися протоколу дослідження, вимог щодо нерозголошення даних, діючих етико-правових та нормативних вимог та стандартів медичної практики.

**15. ПИТАННЯ ЕТИЧНОГО ХАРАКТЕРУ.**

Усі сторони дослідження будуть дотримуватись принципів біоетики та законодавчих норм та вимог відповідно до міжнародних етичних та правових стандартів.

**16. ЗБІР ДАНИХ ТА ВЕДЕННЯ ДОКУМЕНТАЦІЇ.**

Всі дані дослідження по всіх групах пацієнтів, будуть включені до індивідуальної карти спостереження за пацієнткою, яка розроблена власноруч. Усі дані є конфіденційними, доступ до первинних даних/документації дослідження будуть мати головний дослідник, науковий керівник, представники комісії з питань етики та представники урядових закладів. Під час збору та реєстрації даних медичний персонал буде дотримуватися протоколу дослідження, вимог щодо нерозголошення даних, діючих етико-правових та нормативних вимог та стандартів медичної практики.

**17. ФІНАНСУВАННЯ ТА СТРАХУВАННЯ.**

Фінансування та страхування дослідження не передбачені.

**18. ПУБЛІКАЦІЇ.**

Публікація одержаних при дослідженні даних можлива лише у наукових виданнях, право на публікацію мають головний дослідник та науковий керівник. При публікації даних зберігається принцип конфіденційності досліджуваних, публікація можлива за умови дотримання законодавчих норм та вимог, що не порушують права пацієнта.

**19. ДОДАТКИ.**

На основі індивідуальної карти спостереження пацієнтки заповнюється протокол збору первинної документації від пацієнта.

**20. ОБОВ’ЯЗКИ ГОЛОВНОГО ДОСЛІДНИКА.**

# Я, \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_(*посада, ПІБ)*, зобов’язуюсь дотримуватися принципів біоетики та законодавчих норм та вимог щодо проведення клінічних/біомедичних досліджень, а саме: Гельсінської декларації (1964-2013), Конституції України та Цивільного кодексу України (2006), Законів України: «Основ законодавства України про охорону здоров’я» (1993), «Про лікарські засоби» (1996), «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006), «Про захист персональних даних» (2010), «Про вищу освіту» (2017); «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», №244 від 1.03.2012, а також Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики» № 690, від 23.09.2009 р., (зі змінами №523, 12.07.2012; №304, 06.05.2014; №966, 18.12.2014; №639, 01.10.2015), Наказу МОЗ України «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань» (у редакції наказу МОЗ України, № 523, від [12.07.2012](https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1235-12#n12)).

**Дата Головний дослідник ПІБ**

**Науковий керівник ПІБ**