



**Следоперативна вазопресорна употреба:  
проспективно международно наблюдателно  
проучване**

**'SQUEEZE'**

**Протокол**

Кратко заглавие / Идентификатор на проучването	Squeeze
Вид на изследователският проект:	Многоцентрово кохортно проучване
ClinicalTrials.gov ID	NCT03805230
Спонсор/Финанси раща институция:	European Society of Anaesthesiology (ESA) Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Belgium Телефон: +32 2 743 3290 E-mail: <a href="mailto:research@esahq.org">research@esahq.org</a>
Главни съизследователи:	Dr Ib Jammer Берген, Норвегия  Dr Ben Creagh-Brown Гилфорд, Великобритания



#### ДОСТЪП ДО НАУЧНАТА ДОКУМЕНТАЦИЯ

Информацията съдържаща се в този документ е поверителна и авторско притежание на Европейското дружество по Анестезиология, Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Belgium. Информацията не се позволява – изцяло или отчасти – да бъде предавана, възпроизвеждана, публикувана или разкривана на други лица, освен за подаване на заявление към Компетентен Етичен Съвет за Научни Изследвания и Регулаторните Органи, без предварително писмено оторизиране от спонсорът освен в степента, необходима за получаване на информирано съгласие от тези които ще участват в проучването.



**ЛИСТ ЗА ПОДПИСВАНЕ НА ПРОТОКОЛА**

<b>Главни съизследователи</b>		
<b>Име</b>	<b>Подпис</b>	<b>Дата</b>
Ib Jammer, Берген		
Ben Creagh-Brown, Гилфорд		
<b>Управителен комитет на проучването (SSC), включващ клинични съизследователи (Co-CIs)</b>		
<b>Име</b>	<b>Подпис</b>	<b>Дата</b>
Professor Lui Forni, Гилфорд		
Professor Ramani Moonesinghe, Лондон		
Hannah Wunsch, Торонто		
Anil Gupta, Швеция		
<b>Статистик на проучването</b>		
<b>Име</b>	<b>Подпис</b>	<b>Дата</b>
Peter Martin, Лондон		
<b>Спонсор</b>		
<b>Име</b>	<b>Подпис</b>	<b>Дата</b>
Pierre Harlet Научен и Клинично изпитване Координатор – Научен Екипен Лидер  European Society of Anaesthesiology 24 rue des Comédiens 1000 Brussels, Белгия		



## СЪДЪРЖАНИЕ

1. СПОНСОРСТВО .....	9
2. ЕТИЧНИ И РЕГУЛАТОРНИ АСПЕКТИ .....	10
2.1 Етично поведение на проучването .....	10
2.2 Категоризация на риска .....	10
2.3 Свързан с Институцията Рецензиращ Съвет (IRB) или равностоеен такъв.....	10
2.4 Информация за участника и Инфомирано Съгласие .....	10
2.5 Поверителност на участника .....	11
2.6 Международни съображения .....	12
2.7 Предсрочно прекратяване на проекта .....	12
2.8 Изменения, Промени.....	12
3. ВЪВЕДЕНИЕ .....	14
3.1 Теоретична основа (Предистория) .....	14
3.2 Обосновка за това проучване .....	15
3.3 Пилотни данни - 1 .....	15
3.4 Пилотни данни - 2 .....	16
4. НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ВЪПРОСИ, ЦЕЛИ .....	17
4.1 Дефиниции .....	17
4.2 Научно-изследователски въпроси .....	18
4.3 Цели (Какво искаме да направим) .....	18
5. ДИЗАЙН НА ПРОЕКТА.....	18
5.1 Вид на научното изследване и общ дизайн на проекта .....	18
6. УЧАСТНИЦИ ОТ НАСЕЛЕНИЕТО В ПРОЕКТА .....	19
6.1 Група А.....	19
Включващи критерии.....	19
Изключващи критерии .....	19
6.2 Група Б .....	19



Включващи критерии...	19
Изключващи критерии.....	19
6.3 Набиране на участниците и скрининг.....	20
7. Оценки .....	20
7.1 Оценки на първичните крайни точки.....	21
7.2 Оценки на вторичните крайни точки/резултат(и) .....	22
7.3 Набор от данни .....	22
7.4 Оценка на незадължителни (по избор) крайни точки .....	22
7.5 Транслационни изследвания .....	22
7.6 Методи за минимизиране на пристрастия .....	23
8. ЛОГИСТИКА на доставката.....	24
8.1 Изсл. центрове и роля на нац. координатори (NC) и местни главни изследователи (PI) 24	
8.2 Основни етапи и планирани срокове.....	25
8.3 Оценка на безопасността и докладване.....	25
СТАТИСТИЧЕСКА МЕТОДОЛОГИЯ .....	26
8.4 Определяне на размера на извадката .....	26
8.5 Планирани анализи .....	26
9. Управление на данните и тяхното качество .....	27
9.1 Качество на данните .....	27
9.2 Обработка на данните и съхраняване / архивиране .....	28
9.3 Конфиденциалност, Защита на Данните .....	29
10. ПОЛИТИКА ЗА ПУБЛИКУВАНЕ И РАЗПРОСТРАНЕНИЕ .....	30
10.1 Публикуване на резултатите .....	30
10.2 Вторични анализи и споделяне на данни .....	30
11. ФИНАНСИРАНЕ И ПОДКРЕПА .....	31
12. ЗАСТРАХОВКА .....	31
13. БИБЛИОГРАФИЯ .....	32



1. РЕЗЮМЕ

<b>Заглавие на Проекта:</b>	Следоперативна вазопресорна употреба: проспективно международно наблюдателно проучване
<b>Кратко Заглавие:</b>	Squeeze
<b>СТGOV ID</b>	
<b>Версия/Дата:</b>	1.11 (окончателна) / 21 Май 2019
<b>Дизайн на проекта:</b>	Международно проспективно наблюдателно проучване
<b>Предистория и Обосновка:</b>	<p>Следоперативната хипотензия е често срещано явление след голяма по обем несърдечна хирургия. Получаването на инфузионни вазопресори се счита за заместителен индикатор на клинично значима вазодилатация. Честотата на следоперативната вазопресорна терапия никога не е била описвана.</p> <p>Има анекдотични доказателства за съществени различия в управляването на следоперативната хипотензия между центрове, страни и континенти. Ние правим хипотеза, че има различия в честотата на органната дисфункция, в използваното органно-поддържащо лечение и в клиничните резултати при пациенти лекувани със следоперативна вазопресорна терапия.</p>
<b>Цел(и):</b>	<p>Определяне каква част от пациентите получават следоперативни вазопресорни инфузии, на честотата на наблюдаваната органна дисфункция и проследяване на клиничните резултати при тях.</p> <p>Определяне вариабилността в характеристиките на болните, операциите и интраоперативният мениджмънт, които водят до следоперативна употреба на вазопресорни инфузии.</p>
<b>Резултат(и):</b>	Първичен (основен) резултат: Преобладаване на вазопресорната употреба при некардиохирургичната популация.
<b>Включващи / Изключващи критерии:</b>	<p>Включващи: Всички възрастни &gt; 18 г. некардиохирургично болни.</p> <p>Изключващи: Кардиоторакална, акушерска и еднокдневна хирургии.</p>



<b>Брой на Участниците:</b>	“Удобна извадка” от приблизително 40 000 пациенти за група А, 12 800 пациенти за група Б.
<b>Продължителност на проекта, график:</b>	2018 есента: Електронно анкетно проучване за текущата практика и рекламиране. 2019 пролет–2019 есен: Набиране на потенциални изследователи. Започване етични одобрения на национално ниво. От пролетта на 2020: Започване включването на пациенти за група А и Б. От пролетта на 2021: Анализ на данните и написване на ръкопис. Края на 2021: Представяне на основният научен труд (доклад).



#### Използвани Съкращения

AUC	Площ под кривата
CI	Доверителен интервал(и)
CRF	Формуляр за докладване на случая
eCRF	Електронен формуляр за докладване на случая
CTN	Мрежа за Клинични Изпитвания
EPCO	Европейски дефиниции на Периоперативните Клинични Резултати
ESA	Европейско Дружество по Анестезиология
EuSOS	Европейско Проучване на Хирургичните Резултати
ICH-GCP	Международен Съвет за Хармонизиране на Добра Клинична Практика
ICF	Формуляр за информирано съгласие
ICU	Отделение за Интензивно Лечение
IRB	Вътрешен Рецензиращ Съвет
NC	Национален Координатор
OR	Съотношение на вероятност (шанс) за събъждане
PI	Главен Изследовател
ROC	Приемно-операционна характеристика (крива)
RR	Относителен риск
SAE	Сериозно неблагоприятно събитие
SOP	Стандартна оперативна процедура
SSC	Управителен комитет на проучването
MAP	Средно артериално налягане





## 1. СПОНСОРСТВО

Squeeze се спонсорира чрез безвъзмездна финансова помощ (грант) от Мрежата за Клинични Изпитвания на Европейското Дружество по Анестезиология (ESA CTN). Целта на Мрежата за Клинични Изпитвания на Европейското Дружество по Анестезиология е да предостави инфраструктура за клинични научни изследвания в областта на анестезията, лечението на болката, интензивното лечение и спешната медицина чрез транснационални европейски съвместни изследвания.

Можете да влезете в контакт с Мрежата за Клинични Изпитвания на Европейското Дружество по Анестезиология чрез:

Pierre Harlet, координатор проучвания

ESA Отдел за Научни Изследвания

Европейско Дружество по Анестезиология

Rue des Comédiens 24

1000 Brussels, Белгия

Тел: +32 2 743 32 91

Факс: +32 2 743 32 98

E-mail: [research@esahq.org](mailto:research@esahq.org) ; [squeeze@esahq.org](mailto:squeeze@esahq.org)



## 2. ЕТИЧНИ И РЕГУЛАТОРНИ АСПЕКТИ

### 2.1 Етично Поведение на Проучването

Научно-изследователският проект ще се извършва в съответствие с научно-изследователският план и принципите изложени в настоящата версия на Декларацията от Хелзинки (изменение 2013 г.) от Световната Медицинска Асоциация и ICH-GCP Насоките E6(R2). Специфичните изисквания на националния и местния регулаторен орган ще се следват, когато е приложимо.

### 2.2 Категоризация на риска

Squeeze е проспективно кохортно проучване събиращо клинични данни за пациенти, подложени на некардиохирургични операции. Не се очакват интервенции свързани с проучването и всички болни ще получат рутинни грижи в съответствие със стандартите, заложи в всяка институция. Някои страни може да изберат в рамките на това проучване допълнителни оценки на резултатите от пациента или да добавят събирането на биологични проби или физиологични оценки за транслационни научни аспекти – детайли за такива проучвания ще бъдат предоставени извън този протокол.

### 2.3 Свързан с Институцията Рецензиращ Съвет (IRB) или равностоеен такъв

При всички случаи, преди започване на проучването, местният главен изследовател (PI) към всеки център трябва да се свърже с националният координатор (NC) и да гарантира, че те са предприели необходимите стъпки за оторизирано разрешение от съответните национални /регионални/местни органи да проведат подходящо научното проучване. Няма да се правят съществени промени в протокола, без предварително одобрение от IRB, освен когато е необходимо за да се елиминират очевидните непосредствени опасности за участниците.

### 2.4 Информация за участника и Информ. Съгласие

Има три очаквани подхода:

1. Това проучване може да се счита за научно изследване, което изисква индивидуално информирано съгласие.
2. В някои страни е възможно да се поиска отказ от индивидуално съгласие на пациента от подходящ регулаторен орган – във Великобритания това е Консултативната Група за Поверителност (CAG) на регулаторния Орган за Здравни Научни Изследвания (HRA).
3. В някои страни може да се счита, че тъй като няма интервенция и събираните данните са рутинни, когато само напълно кодирани и под псевдоним данни напускат болницата, това проучване е допустимо да бъде без информирано съгласие.

Управителният съвет на проучването (SSC) счита, че идеалният подход е отказ от информирано съгласие (2 по-горе), тъй като то свежда до минимум риска от въвеждане на пристрастия при избора. Този подход е използван в британското национално проучване SNAP-2 през 2017 г., както и в световен мащаб в Международното Проучване на Хирургични Резултати<sup>1,2</sup>. Болните с повишен риск за получаване на следоперативни вазопресори вероятно са тези, които са по-тежко болни,



вероятно са с делириум, вероятно имат спешна операция – всички условия, предразполагащи към трудности при получаването на информирано съгласие. Следователно, чрез задължението за индивидуално информирано съгласие, можем систематично да изключваме пациентите от най-голям интерес и съответно да подкопаваме способността за генерализиране на данните. Значимите разлики между участници и неучастници могат да застрашат валидността на резултатите от наблюдателните проучвания<sup>3</sup>.

Процедурите за съгласие и предоставяне на информация за пациентите ще се провеждат в съответствие с местната практика. Ако е приложимо (1 по-горе), съгласието на пациентите ще бъде потърсено както следва: преди операцията пациентите ще бъдат запознати с одобреният от IRB ICF, като се предоставя достатъчно време и информация участника да вземе информирано решение за участието си в изследването, т.е. обяснение на естеството на изследването, неговата цел, съответните процедури, очакваната продължителност, потенциалните рискове и ползи и всеки дискомфорт, свързан с участието. Всеки участник ще бъде информиран, че участието в проучването е доброволно и че той/тя може да се оттегли от проучването по всяко време и без обяснение, че неговото оттегляне на съгласието няма да повлияе на последващата му медицинска помощ и лечение и че няма допълнителни данни да бъдат събирани, докато вече събраните, кодирани данни ще бъдат псевдонимизирани и подложени на анализ до момента на събирането им.

Участникът ще бъде информиран, че медицинската му документация ще бъде прегледана от упълномощени лица, различни от лекуващият му лекар. Участникът ще прочете и разгледа официално изложената информация и ще има възможност да задава въпроси, преди да подпише и датира формулярът (ICF) и ще му бъде предоставено копие от подписаният документ. Пациентите ще потвърдят, че им е било предоставено достатъчно време за вземане на решение. Формулярът (ICF) също трябва да бъде подписан от изследвателя (или упълномощено лице) и той ще бъде запазен като част от архивите на изследването.

Спонсорът осигурява шаблони на информационния лист за пациента и ICF на участника.

## 2.5 Поверителност на участника

Изследвателят потвърждава и поддържа принципа на правото на участника на неприкосновеност на личния живот и ще спазва приложимите закони за поверителност. По-конкретно, анонимността на участниците се гарантира при представянето на данните на научни срещи или публикуването им в научни списания.

Медицинската информация на отделните субекти получена в следствие на това проучване, се счита за поверителна и разкриването и на трети страни е забранено. Поверителността на субектите ще бъде допълнително осигурена чрез използването на идентификационни кодове на субектите и само псевдонимизирани данни ще се записват в централната база данни.



За целите на потвърждаване на данните, упълномощените представители на спонсора или етична комисия могат да изискват директен достъп до части от медицинската документация, свързани с проучването, включително медицинската история на участниците.

## 2.6 Международни съображения

Това проучване ще позволи на лица от която и да е държава да проявят интерес към участие. При условие, че те могат да уверят Управителният Комитет на Проучването и Европейското Дружество по Анестезиология (SSC и ESA), че имат капацитет да предоставят проучването в съответствие с подходящите стандарти и да вземат проба от представителна популация на няколко болници в тази страна.

Въпреки това, тъй като това проучване се финансира и подкрепя от Европейска организация, приоритетно следва да се разглеждат здравните среди, които са най-сходни за Европа (признавайки, че в рамките на Европа има известна степен на различие). Данните на пациентите от всички страни на Съвета на Европа (47 държави-членки), Канада, САЩ, Австралия и Нова Зеландия ще бъдат анализирани и докладвани в основния ръкопис.

Информацията от други континенти (Африка, Азия и Южна Америка) е не по-малко ценна, но ще бъде докладвана отделно, за да се избегне обсъждането на несравними здравни среди заедно. Например, сравняването на пациентите включени в Африканското Проучване на Хирургичните Резултати (ASOS<sup>4</sup>) с тези на Европейското Проучване на Хирургичните Резултати (EuSOS) показва големи разлики.

На държавно ниво, наборите от данни ще бъдат сравнявани и представяни деликатно и с подходящ акцент върху присъщите ограничения на тези сравнения, включително международните различия в моделите на хирургично заболяване и генетичен произход, както и в здравните системи. Ще се правят сравнения между държави, групирани по статус на доходите (висок/среден/нисък доход според класацията на Световната Банка, [worldbank.org](http://worldbank.org)), но ние приемаме, че има също така значителни ограничения на тази методология.

Ако има достатъчен интерес от континент с идентифицируем подходящо опитен лидер, който желае да координира дейността в своя регион, тогава Управителният Комитет на Проучването и Европейското Дружество по Анестезиология (SSC и ESA) ще разгледат това предложение благосклонно и това може да доведе до отделен анализ и ръкопис.

## 2.7 Предсрочно прекратяване на проекта

В качеството си на наблюдателно проучване, то е изключително малко вероятно да бъде преждевременно прекратено като последица от етични проблеми или опасения за безопасност. В случай на недостатъчно събиране на участници, периодът на проучване може да бъде удължен, за да достигне изчисленият размер на извадката от 40 000 пациенти.

## 2.8 Изменения, Промени



Само Управителният Комитет на Проучването (SSC) или делегираните от него лица имат право да изменят протокола. Националните координатори (NC) и местните Главни Изследователи (PI) ще

получат своевременно уведомяване за промените и ще бъде изисквано от тях да предоставят измененията на местно ниво. Писмената документация на одобрените изменения ще бъде предоставена на спонсора, а съществените изменения на протокола ще бъдат осъществени на практика само след необходимите местни одобрения. Като се има предвид наблюдателният характер на изследването, необходимостта от отклонения от протокола за защита на правата, безопасността и благополучието на хората, без те да бъдат предварително одобрени от спонсора или IRB, изглежда малко вероятна. Тези отклонения трябва да бъдат документирани и докладвани и на спонсора възможно най-скоро.



### 3. ВЪВЕДЕНИЕ

#### 3.1 Теоретична основа (предистория)

##### ***Следоперативна хипотензия***

Следоперативната хипотензия е често срещано явление след големи несърдечни операции. Клиницистите рутинно оценяват пациентите за да определят причината (причините) и да започнат подходящо лечение. Следоперативната хипотензия обикновено се дължи на комбинация от намалено преднатоварване (типично поради относителна хиповолемия, потенциално от кървене и преразпределение на телесните течности) или намалено следнатоварване. По-рядко може да бъде нарушена сърдечната контрактилност. Намаленото следнатоваване, иначе познато като вазодилатация, обикновено се дължи на лекарствени ефекти, невроаксиална анестезия или на системно възпаление и може да е неповлияващо се на лечение или да продължи дълго време.<sup>6</sup>

##### ***Вазоплегия (загуба на вазомоторният тонус) и вазопресорни инфузии***

Не е сигурно дали вазоплегията най-добре описва най-отдалеченият край на спектъра на вазодилатация или е патофизиологична обособена единица, представляваща неконтролирана недостатъчност на съдовата хомеостаза. Въпреки, че е най-честа след кардио хирургия, вазоплегия настъпва също и след големи некардиохирургични операции, особено когато е имало значително кървене и трансфузия<sup>6</sup>. Минутният сърдечен обем не се измерва често следоперативно, но когато се измерва, следоперативната вазоплегия се характеризира с ниско системно съдово съпротивление при наличен нормален или повишен минутен сърдечен обем.

Веднъж щом се изключи хиповолемията като основен допринасящ фактор за хипотензията, обикновено чрез интравенозно прилагане на течности, обичайна практика е да се използват вазопресорни лекарства (известни също като вазоконстриктори) за противодействие на вазодилатацията. Периодичното дозиране на лекарства с кратко действие („болус” терапия) има очевидни недостатъци и затова много клиницисти използват вазопресорни инфузии.

Епидуралната анестезия е добре позната причина за вазодилатация и това обикновено се контролира чрез използването на ниски дози вазопресорни инфузии. Следоперативните пациенти които получават по-високи дози вазопресорни инфузии за поддържане на адекватно средно артериално налягане (MAP), логично могат да бъдат описани като претърпяващи следоперативна вазоплегия. Основното ограничение е, че изключването на хиповолемията е необходимо като условие за това описание – но няма абсолютен метод който да определи дали това изключване е постигнато. За целите на това проучване, получаването на инфузионни вазопресори се счита за сурогатен



показател (заместителен индикатор) на клинично значима вазодилатация. В някои здравни среди, е често срещано използването на вазопресори в следоперативният период за поддържане на

кръвното налягане след оптимизиране на статуса на телесните течности. Честотата на получаване на слеоперативни вазопресорни инфузии (PVI) никога не е била описвана.

### 3.2 Обосновка за това проучване

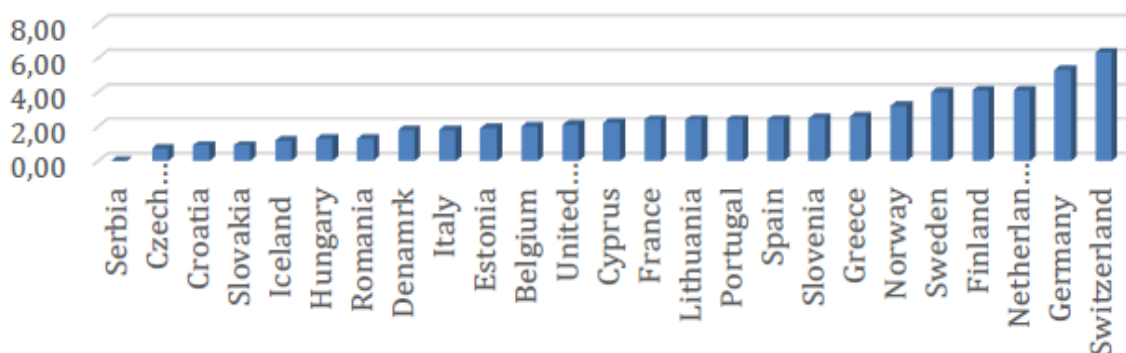
Има данни за съществени различия в управлението на следоперативната хипотензия между отделните центрове, страни и континенти. Различието е в оценката (минутен сърдечен обем и инвазивен мониторинг) и средата за наблюдение (отделения за следоперативни грижи, отделения с висока зависимост на болните от индивидуални грижи и инвазивно мониториране, отделения за интензивни грижи) и управление на хипотензията (употреба и избор на инфузионни разтвори и вазопресори / инотопни средства). Предполагаме също така, че има разлика в честотата на органната дисфункция и използването на органно поддържаща терапия, както и в клиничните резултати, включително продължителност на болничният престой и смъртност.

За разлика от септичния шок, няма единна дефиниция за следоперативната вазоплегия. Получаването на каквото и да е количество вазопресор би осигурило обективна дихотомна (прилагане/неприлагане) дефиниция, но вероятно е ограничение поради невъзможността да се разграничат степените на вазодилатация. Използването на праговата доза на инфузираният вазопресор за определянето на дефиниция е неудобно и е на случаен принцип.

Вече има клинични изпитвания на различни вазопресори за лечение на следоперативната вазоплегия при кардиохирургични пациенти<sup>7</sup> и в настоящето изследване възнамеряваме да съберем данни информиращи за бъдещ дизайн на клинично изпитване в некардиохирургията.

### 3.3 Пилотни данни - 1

Европейското Проучване на Хирургичните Резултати (EuSOS), докладвано в Lancet през 2012 г. в публикацията, озаглавена „Смъртността след хирургични намеси в Европа – 7-дневно кохортно



*Фигура 1: Непубликуван вторичен анализ от EuSOS данните. Получаване на инфузионен вазопресор или инотропно средство в рамките на 24 часа след операцията*

проучване”<sup>5</sup>. Данните бяха събрани за 46 539 пациенти, включително 3599, които са били лекувани следоперативно в отделение за лечение на критично болни. Формулярът за докладване на случая включваше информация за използването на следоперативен вазопресор (и инотропно средство), която не беше анализирана или докладвана. С позволение, извършихме вторичен анализ на тези данни и установихме: 2,7% от пациентите са получили или вазопресор или инотропно средство в рамките на 24 часа след операцията; има значителни различия между страните (от 0,0 до 6,3%); 75% от тези болни са били приети в среда за лечение на критично болни; и най-често използваното вазоактивно лекарство беше норадреналин.

### **3.4 Пилотни данни - 2**

Между юли 2018 г. и февруари 2019 г. поканихме всички членове на Европейското Дружество по Анестезиология (ESA) и Европейското Дружество по Интензивна Медицина (ESICM) съответно да участват в „микро анкетно проучване”, което зададе пет много кратки въпроса. Получехме 2052 отговора от 102 страни:

- Анкетираните посочиха, че 22% от тях често и 58% от време на време се натъкват на пациенти, получаващи следоперативни вазопресорни инфузии. 20% от анкетираните считат това за рядко събитие.
- Вазопресорите използвани най-често, в низходящ ред на честотата на прилагане, бяха норадреналин / норепинефрин и фенилефрин.





#### 4. НАУЧНО-ИЗСЛЕДОВАТЕЛСКИ ВЪПРОСИ, ЦЕЛИ

##### 4.1 Дефиниции

**Дефиниция:** За целите на това проучване следоперативната вазопресорна инфузия (PVI) се определя като непрекъснатата интравенозна инфузия с преобладаващ вазоконстрикторен ефект (вазопресор). Поради това се изключват многократното дозиране на интравенозни болуси, както и инфузията на лекарство, което има предимно положителен инотропен ефект (без едновременен вазопресорен ефект). Освен това, не се интересуваме от вазопресорни инфузии, които се използват интраоперативно за противодействие на ефекта на общата (или регионална) анестезия и тъй като този ефект може да отнеме време за да се разреши, всяка вазопресорна инфузия през 1-я час следоперативно е изключена – освен ако не продължава повече от 1 час следоперативно. Вазопресорни инфузии започнати повече от 24 часа следоперативно също са изключени от тази дефиниция. Вазопресорни инфузии започнати предоперативно, ще бъдат включени само ако те също отговарят на горните критерии.

##### Вазоактивни лекарства, групирани според преобладаващото действие

Вазопресор	Не е преобладаващо вазопресор
<input type="checkbox"/> Допамин	<input type="checkbox"/> Атропин
<input type="checkbox"/> Епинефрин (Адреналин)	<input type="checkbox"/> Добутамин
<input type="checkbox"/> Метараминол	<input type="checkbox"/> Ефедрин
<input type="checkbox"/> Норепинефрин (Норадреналин)	<input type="checkbox"/> Етилефрин
<input type="checkbox"/> Фенилефрин	<input type="checkbox"/> Гликопирониум
<input type="checkbox"/> Вазопресин или Терлипесин	<input type="checkbox"/> Нитрати
<input type="checkbox"/> Akrinor®	<input type="checkbox"/> Милрион
<input type="checkbox"/> Ангиотензин II	

Таблица 1: Класификация на вазоактивните лекарства. Приемаме, че много лекарства имат смесени действия.



#### 4.2 Научно-изследователски въпроси

- Каква част от пациентите получават следоперативни вазопресорни инфузии (PVI)?
- Като се имат предвид тези пациенти:
  - Каква е честотата на свързаната органна дисфункция; и какви са техните клинични резултати?
  - Има ли разлики в честотата между различните здравни среди?
  - Кои фактори (пациент, състояние, хирургия и интраоперативно лечение), са свързани с получаването на следоперативни вазопресорни инфузии?
- При лечението на пациенти със PVI следоперативно, има ли разлики в практиката между отделните пациенти, болници и страни?
  - Тези различия в практиката свързани ли са с клиничния резултат?
- Какво е здравното икономическо въздействие, свързано със следоперативната вазопресорна терапия?

#### 4.3 Цели (Какво искаме да направим)

- Да се определят характеристиките, свързани с получаването на PVI – пациент, състояние, хирургия и интраоперативно лечение.
- Очертаване променливостта в здравните среди, между болниците (не между практикуващите) при използването на PVI.
- При пациенти които получават PVI, определяне на дозата и продължителността на това лечение, както и клиничните резултати.

### 5. ДИЗАЙН НА ПРОЕКТА

#### 5.1 Вид на научното изследване и общ дизайн на проекта

Squeeze е проспективно, международно, мултицентрово, кохортно проучване.



## 6. УЧАСТНИЦИ ОТ НАСЕЛЕНИЕТО В ПРОЕКТА

Ще наберем участници за две групи пациенти.

### 6.1 Група А

Група А ще включва всички пациенти приети в участващите в поучването болници в продължение на седем последователни дни със следните критерии за включване и изключване:

Включващи критерии	Изключващи критерии
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Подложени на хирургична интервенция (може да е планирана или непланирана)</li><li>2. Няма планове за връщане у дома в деня на операцията. (Без еднокласна хирургия)</li><li>3. Възраст <math>\geq 18</math> год. в деня на операцията</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Кардиохирургия</li><li>2. Акушерска хирургия</li><li>3. Трансплантационна хирургия</li><li>4. Предоперативни продължителни инфузии на вазоактивни лекарства, като например еропростенол (prostacyclin)</li><li>5. Механична циркулаторна поддръжка: камерен помощен апарат, интра-аортна балонна помпа, изкуствено сърце/подобни</li><li>6. Вече включени в списъка на Squeeze</li></ol>

### 6.2 Група Б

Група Б ще включва 30 последователни пациенти с **един единствен допълнителен включващ критерий**:

Включващи критерии	Изключващи критерии
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Следоперативна вазопресорна инфузия (PVI) - както е определено по-горе</li></ol>	



### 6.3 Набиране на участниците и Скрининг

**A.** Събирането на последователните данни от всички пациенти в продължение на 7-дневен период ще изисква значителни човешки ресурси. По тази причина главният изследовател (PI) ще идентифицира подходящо квалифициран екип, който е на разположение на предварително избрания начален час / дата. Предвид много широките включващи критерии, повечето пациенти планирани за операция ще бъдат подходящи. Предвиждаме, че само едно малцинство (< 5%) от пациентите от група А ще получат следоперативна вазопресорна инфузия (PVI).

**B.** След приключване на набирането в група А проучването ще остане отворено и скринингът трябва да подължи – активно да се търсят пациенти които отговорят на критериите на група Б (т.е. тези които получават PVI). В зависимост от местната практика и смесицата от случаи (типозите хирургично болни постъпващи с различни диагнози) това може да отнеме месеци – максимален период от 12 месеца или до набирането на 30 пациенти, което от двете настъпи първо. Ако центровете желаят да наберат повече от 30 пациента, в такъв случай ще им бъде разрешено.

#### Оценки

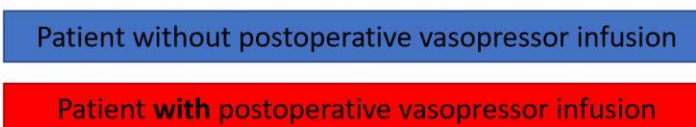
Всички пациенти ще имат данни, събрани и въведени в CRF1. Тези пациенти които освен това получават следоперативна вазопресорна инфузия (PVI) ще имат допълнителна информация събрана и въведена в CRF2. Всяка институция, която възнамерява да набере пациенти в проучването, ще попълни „институционално анкетно проучване“, за да позволи характеризирание на здравната среда.

Формулярът за Докладване на Случая (CRF) 1 и 2 са включени в приложенията. CRF (1 и 2) ще бъдат пренаписани в електронен вариант на CRF (eCRF) стопанисван от ESA CTN.

#### Cohort:



#### Legend:



#### Complete CRF:

	1	2
<input checked="" type="checkbox"/>		
<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	

Фигура 2: Разлики между групи (коhortи) А и Б, както и CRF1 и 2



#### 6.4 Оценка на първичните крайни точки

##### Група А:

За група А първичната крайна точка за наблюдение е получаването на следоперативна вазопресорна инфузия (PVI).

##### Групи Б (включва и тези от група А с PVI):

Първичната крайна точка за наблюдение ще бъде смъртта преди изписването от болницата за активно лечение и цензуриране (приключване на наблюдението) на 30-я ден за преживялите.



### 6.5 Оценки на вторичните крайни точки / резултат(и)

При всички пациенти вторичните резултати включват дисфункция на органите, продължителност на престоя в болницата и продължителност на интензивните грижи за критично болните, които се записват във Формулярът за Докладване на Случая 1 (CRF1).

Оценка на рисковите фактори и други характеристики на пациента:

- Оценка на факторите (пациент, състояние, операция, анестезия), които потенциално предразполагат към PVI – подробно описани в CRF1 в приложението (всички от А).
- Описание на популацията която получава вазопресори (някои от А, всички от Б), подробно описана в CRF2 в приложението. Това включва вида на използвания вазопресор, предписаната доза и продължителността на вазопресорното използване.

Няма да се извършват допълнителни тестове, качествени оценки на нивото на изпълнение или количествени оценки на постигнатите резултати. Тези резултати се установяват само от щателната проверка на медицинската документация относно събития, които се случват по време на първоначалният престой в болницата. Както при едно прагматично проучване, ще събираме данни за резултатите, като даваме приоритет на лесното им събиране и да бъдат възможно най-обективни – например, въпреки че бихме били заинтересовани да знаем вида на следоперативните белодробни усложнения, според последните стандартизирани крайни точки на наблюдение в дефинициите на периперативната медицина или EPCO, по-лесно е за местния изследовател е да установи „инвазивна механична вентилация/ неинвазивна вентилация (NIV)/ нито една от двете”.

### 6.6 Набор от данни

Един реалистичен набор от данни ще бъде от съществено значение за успеха на изследването. Ние идентифицирахме ключовите информационни единици, но не обезкуражаваме центровете да участват чрез прекалено обременяване от събирането на данни. Националният координатор (NC) може да поиска добавянето на ограничен брой информационни единици в подкрепа на международно събираните Squeeze данни и за последващи национални анализи. Всички допълнителни информационни единици трябва да бъдат обсъдени с Ръководството (SSC).

Конкретните данни за центъра ще се бъдат събрани еднократно за всяка болница включващи: вторичен/третичен център, брой операционни зали, брой и ниво на реанимационните легла.

### 6.7 Оценка на незадължителни (по избор) крайни точки

В някои страни NC ще се свърже с SSC и ще бъде договорена възможност за събиране на данни за допълнителни крайни точки, оформени писмено в специфичен за страната протокол. Например във Великобритания ще имат допълнителни крайни точки на наблюдение за:

- Дългосрочната смъртност: витален статус до 5 год. след операцията, от централните база данни на NHS.



## 6.8 Транслационни изследвания

По същият начин, насърчаваме националните координатори да обмислят да се добави

събирането на биологичен материал или физиологични оценки на един или повече рекрутиращи центрове в станата им. Ръководството (SSC) ще разгледа всички заявки и ще подкрепи заявления за допълнителни средства за да улесни предоставянето на такива проучвания.

Местни или национални кохорти (част от Squeeze) разглеждащи допълнителни въпроси и събиращи допълнителни данни, докато споделят част от събираните променливи за Squeeze проучването, се разрешават при следните условия: назначаване на отделен спонсор (т.е. различен от ESA), отделно етично одобрение, отделно информирано съгласие, независимо управление на данните, както и одобрение на подробно предложение за проучване от Управителният Комитет на Проучването (SSC). Спонсорът и Ръководството (SSC) имат правото на вето на вместеното (гнездовидно) проучване. За прозрачност, оригиналният (Squeeze) доклад трябва да се посочва във всички статии и допълнителни анализи. Правилата за авторство на потенциални публикации, получени от такива допълнителни кохортни (гнездовидни) проучвания, трябва да бъдат представени на Спонсора и Ръководството (SSC) заедно с предложението за проучване.

## 6.9 Методи за минимизиране на пристрастия

Пристрастията за подбор ще бъдат ограничени чрез процедурите за освобождаване от съгласие, когато е приложимо и краткият период за събиране на данните за група А, който е предназначен за да даде възможност на участващите болници да събират данни за всички отговарящи на условията в рамките на седмицата за събиране на данни, което има добър шанс да доведе до представителна извадка. Информационните пристрастия ще бъдат ограничени чрез използване на стабилен форум за докладване на случая с ясно посочени дефиниции. Предварително определен план за статистически анализ ще гарантира, че непрекъснатите нараствания на грешки от тип I ( $\alpha$ ) чрез множество тестове на хипотезата са сведени до минимум и контролирани.



## 7. ЛОГИСТИКА на доставката

### 7.1 Изследователски центрове и роля на националните координатори (NC) и местните главни изследователи (PI)

Ние имаме за цел да наберем възможно най-много центрове от страни с висок и среден доход. Нашата цел е да имаме поне 20 държави. Във всяка държава ще се стремим да наберем възможно най-много центрове. Броят на центрoвете неизбежно ще варира в зависимост от държавата. Националният координатор (NC) щателно ще проучи потенциално участващите болници, за да гарантира, че те ще могат да съберат необходимите данни – ще бъдат предоставени насоки. Всеки център трябва да набира последователни данни от всички пациенти по време на седемдневен период, последван от 30 последователни пациенти които получават следоперативни вазопресори. Виж глава 5.1 и 5.2 за включващи/изключващи критерии. Набирането от страни с ниски доходи в миналото се оказва предизвикателство поради ограничения на ресурсите<sup>4</sup>, но те няма да бъдат изключени от участие.

Ние се стремим да постигнем или надхвърлим тази цел чрез дейностите на водещите национални изследователи и подкрепата на ключови организации като Европейското Дружество по Анестезиология и други подкрепящи научни дружества (ESICM).

#### *Центрове*

Регистрацията на изследователският център става онлайн чрез специалният „Покана за центрове формуляр“ на уебсайта на ESA. В рамките на периода за набиране на пациенти планиран за Squeeze, началото на набиране за отделните центрове (12 месеца) е по преценка на местният главен изследовател (PI). Набирането ще продължи, докато всеки център не набере всички подходящи пациенти за една седмица плюс допълнителни 30 пациенти, които получават вазопресори или са изминали 12 месеца от началото на набиране на група Б.

#### *Национални координатори*

Националните координатори изследователи се назначават от ESA и SSC за да ръководят проекта в рамките на техните държави и техната отговорност включва:

- Идентифициране на участващите центрове в своята страна и набиране на местни PI в участващите болници;
- Съдейства при превода на документите на проучването;
- Гарантира, че всички национални или регионални регулаторни одобрения са налице преди началото на включването на пациента;
- Подпомага и обучава местният PI и мониторира провеждането на проучването според Добрата Клинична Практика (GCP);
- Гарантира добра комуникация със седалището на ESA и участващите сайтове в неговите/нейните страни по време на всички стъпки на проучването, включително почистването (коригирането) на данни.





Местните главни изследователи (PI) са специалисти, работещи в периперативната медицина във всяка участваща институция, които ще имат следните отговорности:

- Осигурява лидерство за проучването в тяхната институция;
- Гарантира, че всички съответни регулаторни/етични съображения са налице за тяхната институция;
- Осигурява адекватно обучение на целият съответен персонал преди събирането на данните;
- Контролира набирането на пациентите, ежедневното събиране на данни и съдействие при решаването на проблеми;
- Отсъжда при възникнали събития
- Осигурява своевременно приключване на eCRF, последващи оценки, и запитвания за почиствания на данни. Местният PI е основният отговорен за гарантиране целостта на събираните данни. Чрез подписване на данните в електронния формуляр за докладване на случая (eCRF) местният PI потвърждава целостта на данните;
- Комуникира със седалището на ESA и съответния национален координатор изследовател по време на всички стъпки на проучването, включително почистване на данни.

## 7.2 Основни етапи и планирани срокове

		2019				2020				2021			
		Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
1	Протокол и CRF												
	Национални координатори												
2	Национални етики и управление												
3	Набиране												
4	Почистване на данни												
	Анализ и писмен доклад												
	Научна продукция												

## 7.3 Оценка на безопасността и докладване

Като напълно наблюдателно проучване, което няма допълнителни оценки касаещи безопасността, няма риск участието в проучването да допринесе за нежелани събития. Следователно, не се очаква да има съобщения за нежелани събития.



## СТАТИСТИЧЕСКА МЕТОДОЛОГИЯ

### 7.4 Определяна на Размера на Извадката

Ние се стремим да събираме данни от поне 400 болници и очакваме, че средният брой набрани пациенти за група А ще бъде около 100 пациента. По този начин очакваме да съберем данни за 40 000 пациенти в група А. Нашият вторичен анализ на EuSOS (непубликуван) показва средно използване на вазоактивни лекарства в 2,7%. Ако приемем, че по-малка част от тези лекарства са с инотропно действие, изчисляваме вазопресорната употреба на 2%. Въз основа на тази оценка очакваме, че около 800 пациенти (95% CI: между 745 и 855 пациенти, като се предполага биномно разпределение) ще получат следоперативна вазопресорна инфузия (PVI). Очакваме да има достатъчно на брой събития за проучвателни нализи, изследващи няколко потенциални рискови фактори от използването на вазопресор и техните потенциални взаимодействия.

За група Б приблизително изчисляваме една извадка от 12 000 пациенти (30 пациенти от всяка от 400-те болници). По този начин очакваме общият размер на извадката на пациенти с PVI да бъде около 12 800 пациенти (12 000 от група Б плюс 800 които да са в група А, но също получили PVI и да имат попълнен Формуляр за Докладване на Случая 2/CRF 2). Това трябва да бъде адекватна извадка за осигуряване на стабилни оценки на продължителността на използване на вазопресор и за даване възможност за проучвателни анализи около времето на прекратяване на наблюдението и свързаните с тях резултати.

### 7.5 Планирани анализи

#### 7.5.1 Основни анализи

Подробен план на статистически анализ ще бъде написан и публикуван преди приключване на закриването на база данните. Това е изследователско проучване на голям набор от данни, въз основа на самостоятелно избран набор от болници. Въпреки че нашите процедури за вземане на проби ни дават добър шанс за да постигнем представителна извадка в рамките на всяко участващо място, ние не твърдим, че сме в състояние да постигнем случайна извадка от болници от участващите страни или представителна извадка за която и да е държава като цяло. По този начин, изчерпателно описание и графично представяне на данните ще бъдат важни методи за анализ често имащи предимство пред дедуктивните процедури. Някои статистически методи ще бъдат използвани за подпомагане на описанието и оценка на параметрите от съществено значение, както е посочено по-долу. Ще обобщим



характеристиките на пациента, използвайки средни аритметични, стандартни отклонения, медиани, интерквартилни (между четвъртини) обхвати и проценти, както е подходящо.

За група А ще обобщим първичната крайна точка като % от пациентите, които получават PVI. Ще опишем също така и разликата в използването на PVI между болниците и страните. Логистична регресия със смесени ефекти ще се използва за документиране на това вариране използвайки оценител на свиване (най-доброто линейно безпристрастно прогнозиране) за контролиране на регресията, както и графики на гъсеница.

Използвайки пациенти от двете групи А и Б, ние ще оценим връзката между PVI и потенциалните рискови фактори използвайки двувариантни съотношения на вероятността за сбъждане (ORs). Ще използваме многовариантна регресия със смесени ефекти с набор от правдоподобни предсказващи променливи, за да оценим кои са най-силно свързани с получаването на PVI. Метод на свиване (санкционирана регресия, като например ласо) ще бъде приложен към регресионният модел, за да се намали степента на грешка от тип I и намали риска от завишени оценки на силата на асоциациите.

Използвайки пациенти от двете групи А и Б ние ще оценим връзката между PVI и вътреболничната смъртност, както и вторичните резултати, използвайки логистичната регресия и други статистически модели според случая. Осъществява се и използване на метод на свиване за да се избегне свръхприспособването (т.е. намаляването на прогнозна сила на модела поради отразяване и на „шума“ от случайните грешки). Ще опишем също и разликата в тези резултати между болниците и страните.

Използвайки пациентите и от двете групи А и Б, ще представим графично продължителността на използването на вазопресор използвайки кривите на Kaplan-Meier и ще оценим всички ясни преустановявания на инфузията за да създадем дефиниция за продължителна употреба на вазопресор. Ще оценим връзката между характеристиките на пациента (включително съпътстващите заболявания) и продължителността на употребата на вазопресор използвайки анализ на преживяемостта. Ще обобщим честотата на органната дисфункция, въз основа на различните продължителности на следоперативното използване на вазопресор и свързаната с тях смъртност. Целта на тези анализи е да документират наблюдаваните асоциации, за да информират бъдещи рандомизирани проучвания, които биха могли да пожелаят да се оцени ефекта от използването на вазопресор върху резултатите.

#### 7.5.2 Идентифициране на подгрупи

Преди началото на събиране на данни ще извършим експертен преглед за да установим, преди да видим данните, правдоподобни групи за подгрупов анализ. Например, можем да пожелаяме да анализираме отделно болните оперирани по спешност за сепсис. Подробностите за тези планирани анализи ще бъдат уточнени в протокола на изследването, който ще бъде предоставен за публикуване.

#### 7.5.3 Справяне с липсващи данни или недостатъчно набиране на пациенти

Ще изключим пациентите (А и Б групи), ако данните са с недостатъчно качество и пълнота, както и съответните центрове, с всички данни за пациентите от тях, ако броят им е недостатъчен. %-те на липсващите стойности ще се документират за всяка променлива поотделно и за набора от данни като цяло. Ще разгледаме необходимостта и целесъобразността от многократно попълване на липсващите данни, ползвайки окончателно събраните данни и според причините довели до липсата на наблюдение.

## 8. УПРАВЛЕНИЕ НА ДАННИТЕ И ТЯХНОТО КАЧЕСТВО



### 8.1 **Качество на данните**

Спонсорът е отговорен за внедряването и поддържането на система за осигуряване на качество и за контрол на качеството с писмени стандартни оперативни процедури (SOPs), за да гарантира, че проучването се провежда и данните се генерират, документират, записват и се отчитат в съответствие с протокола, GCP и приложимите регулаторни изисквания. За всеки етап от обработка на данните ще се прилагат мерки за контрол на качеството, за да гарантира, че всички данни са надеждни и обработени правилно, включително писмен SOP (на английски за всички страни) за събиране и въвеждане на данни, автоматизирани проверки за съответствие и обучение на националните координатори (NC) и местни главни изследователи (PI). Отговорност на NC е, с подкрепа на службата за координация на проучването, да обучи местният PI. Местният PI ще гарантира, че данните в eCRF се въвеждат внимателно и редовно порверяват. Отговорност на местният PI е да извършва периодични и случайни проверки за да гарантират качеството на данните в своя център. Спонсорът ще направи случайни оценки на центровете за да потвърди, че няма въведени погрешни или неточни данни в eCRF. Не се планират посещения на място за наблюдение от стана на спонсорът. Спонсорът е отговорен за осигуряване на съгласие от всички участващи страни за гарантиране на директен достъп до всички свързани с изследването места, източници на данни/документи и доклади за мониторинг и одит от страна на спонсора, както и инспектиране от местни и чужди регулаторни органи. Всички споразумения, направени от спонсора с изследователя/институцията и всички други участващи страни в проучването, ще бъдат в писмена форма, като част от протокола или в отделно споразумение. Не се предоставя такса или финансова компенсация на PI и/или участващата институция за набирането на пациенти

### 8.2 **Обработка на данните и съхраняване / архивиране**

Данните ще бъдат въведени в обезопасена он-лайн база данни, защитена от персонализирани и поверителни потребителски имена и пароли и документиране на времето и индивидуалното въвеждане на данните. Езикът на он-лайн база данните, eCRF и относителните стандартни оперативни процедури (SOPs) е английски и няма да бъде преведен на националните езици. Данните ще бъдат събирани директно от документите първоизточници в кодиран хартиен CRF и вторично въведени в eCRF. Копие от оригиналните документи първоизточници ще се съхранява в заключен шкаф/офис, достъпен за упълномощен персонал само в съответствие с местните и национални разпоредби. Разпознаваема страница с данните на пациента, отчитаща официално предоставеният идентификационен код на пациента, ще се съхранява отделно също в заключен шкаф/офис (достъпен само за оторизиран персонал) за записване на вътреболничните резултати, за предоставяне на липсващи отделни данни (информационни единици) и за да се позволят потенциални мониторингови посещения от националните координатори изследователи, спонсора, IRB или регулаторните органи. Подписан формуляр за



информирано съгласие (ICF) документиращ, че писменото информирано съгласие е получено преди вписването, ще се съхранява както е описано по-горе. Всички документи по проучването ще бъдат архивирани според изискванията на местното законодателство.

Спонсорът и центровете ще поддържат и актуализират своите главни файлове на проучването в съответствие с препоръката на ICH-GCP Насоките E6(R2).

### 8.3 Конфиденциалност, Защита на Данните

За да се защити конфиденциалността на пациентите, техните данни ще бъдат кодирани като бъде определен идентификационен код на пациента. Поверителният дневник, свързващ идентификационният код на пациента и идентифициращите му данни, ще се съхранява отделно в заключен шкаф, достъпен само за оторизиран персонал, а съответните електронни файлове ще бъдат защитени с персонализирани и поверителни потребителски имена и пароли. eCRF се идентифицират чрез идентификационния код на пациента и няма да включват имена, инициали, дата на раждане или входящият номер на пациентите по история на заболяването в местната болница; следователно, никакви данни за идентифициране на пациента няма да бъдат пряко достъпни от eCRF. Защитата на данните ще бъде гарантирана чрез кодиране на защитена база данни с ограничен достъп чрез индивидуални права на влизане и степенувани потребителски права. Освен това, централно ще бъдат съхранявани само криптирани данни. Базата данни ще бъде домакинствана технически на сървъри, физически разположени в Европейския съюз и данните могат да бъдат прехвърляни само на сървъри, разположени в държави-членки на Европейския съюз или в други страни, където нивото на защита на личните данни е определено като адекватно от Европейската комисия на основа на Общият Регламент за Защита на Данните (GDPR, член 45).

Разрешен е пряк достъп до цялата съответна информация за проучването, както и до данните/ документите първоизточник, за целите на мониторинга, одити или контролни проверки на спонсора, националните координатори, IRB или регулаторните органи. Всяко обработване на данните ще бъде в съответствие с правилата за Добра Клинична Практика (GCP) и стриктно ще следва законовите и национални изисквания на GDPR. За всеки допълнителен въпрос, моля, свържете се със служителя на ESA за защита на данните на адрес [privacy@esahq.org](mailto:privacy@esahq.org) или 24, Rue des comédiens 1000 Brussels, Белгия.

## 9. ПОЛИТИКА ЗА ПУБЛИКУВАНЕ И РАЗПРОСТРАНЕНИЕ



### 9.1 Публикуване на резултатите

Основните резултати от Squeeze и неговите под-проучвания ще бъдат публикувани в рецензирани международни медицински списания и представени на Euroanaesthesia и национални срещи.

Според препоръките на Международният Комитет на Редакторите на Медицински Списания, авторството ще се разглежда въз основа на приноса към набирането на пациенти, придобиването и почистването на данни, анализ и интерпретация на данните, писането на ръкопис и представянето на национални и местни грантове (безвъзмездна финансова помощ) И окончателното одобрение на версията която следва да бъде публикувана И споразумението то да бъде отговорно за всички аспекти на работата, за да се гарантира, че въпросите, свързани с точността и целостта на която и да е част от работата, са правилно проучени и разрешени.

Членовете на Ръководството (SSC) и други особено ангажирани изследователи (виж по-долу), които отговарят на тези критерии, ще бъдат част от Групата за Писане. Членовете на Групата за Писане и „Squeeze Изследователите“ ще бъдат автори на публикациите получени от Squeeze. При подаване на ръкописа, автора за кореспонденция ще уточни името на групата като „Squeeze Изследователите“. Според препоръките на Международният Комитет на Редакторите на Медицински Списания, печатарският ред за авторите отгоре на статията, идентифицира кой е пряко отговорен за ръкописа, а MEDLINE изброява автори и сътрудници, без значение които имена се появят на печатарският ред за авторите отгоре на статията. За да се гарантира, че MEDLINE ще изброи имената на отделните членове на групата, ще има бележка свързана с печатарският ред за авторите отгоре на статията, ясно посочваща, че отделните имена са другаде в доклада и че тези имена са сътрудници. Местният PI ще бъде помолен да предостави имената на служителите активно участващи от тяхната институция във Формуляра за Докладване на Края на Проучването.

Представянето на международни срещи ще бъде ограничено до членовете на Ръководството (SSC) или техните делегати. Националните координатори отговарят на изискванията за презентация на национални срещи след одобрение от Ръководният Комитет (SC) и спонсора. На ESA Clinical Trial Network ще бъде изказана благодарност във всички публикации и презентации.

### 9.2 Вторични анализи и споделяне на данни

След публикуване на събраните резултати, центрoвете ще могат да използват своите собствени данни за местно представяне и публикуване. Публикуването на дублирани данни не е разрешено.

Псевдонимизираният набор от данни може да бъде на разположение за вторични анализи при конкретна заявка под формата на подробно предложение за проучване (включително правила за

авторство) към Ръководството на проучването (SSC). Само сътрудниците могат да имат достъп до данните от проучването. Окончателното одобрение на тези потенциални вторични анализи зависи от Ръководният Комитет (SC). Преди предоставянето на списание, всеки научен доклад произхождащ от (Squeeze) събраните данни ще бъде разгледан от Ръководният Комитет (SC), който също има право да изисква корекции. Авторството на всяка публикация, получена от обединеният набор от данни, ще включва името на групата от "Squeeze Изследователите", с печатарският ред за авторите отгоре на статията, ясно заявяващ, че отделните имена са другаде в доклада. За прозрачност, във всички статии на вторични анализи трябва да се посочва за справка оригиналният доклад.

Заявките за споделените данни използвани за индивидуални мета-анализи трябва да бъдат адресирани до Спонсора и Ръководният Комитет (SC).

Спонсорът на проучването (ESA CTN) може да използва псевдонимизирани обединени данни за вътрешни анализи и образователни цели.

## **10. ФИНАНСИРАНЕ И ПОДКРЕПА**

Squeeze се спонсорира чрез безвъзмездна финансова помощ (грант) от Мрежата за Клинични Изпитвания на Европейското Дружество по Анестезиология (ESA CTN). Подаването на документи за национални или местни рецензирани грантове за финансиране на национално или местно практическо осъществяване на проучването се разрешава при условие на предварително писмено разрешение от страна на спонсора и Ръководството на проучването (SSC). Членовете на Ръководството на проучването (SSC) декларират, че нямат конфликт на интереси (декларация за конфликт на интереси ще бъде подписана от всеки член на Ръководният Комитет (SC) и съхранявана от Спонсора).

## **11. ЗАСТРАХОВКА**

Squeeze е проучване с минимален риск. Застраховката може да се изисква въз основа на индивидуално споразумение между местният Главен Изследовател и съответният институционален правен отдел. ESA има обществена застраховка „Граждански Отговорност“ на място за да покрие правната отговорност на ESA като Спонсор при евентуална вреда за участник в научното изследване, произтичаща от управлението на научното изследване от ESA. Това по никакъв начин не засяга отговорността на един изследователски Център за всяка клинична небрежност от страна на неговия персонал.



## 12. БИБЛИОГРАФИЯ

1. Moonesinghe SR, Wong DJ, Farmer L, Shawyer R, Myles PS, Harris SK. SNAP-2 EPICCS: the second Sprint National Anaesthesia Project—Epidemiology of Critical Care after Surgery: protocol for an international observational cohort study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017690.
2. Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle-and high-income countries. *BJA Br J Anaesth*. 2016;117(5):601-609.
3. Kho ME, Duffett M, Willison DJ, Cook DJ, Brouwers MC. Written informed consent and selection bias in observational studies using medical records: systematic review. *Bmj*. 2009;338:b866.
4. Biccard BM, Madiba TE, Kluys H-L, et al. Perioperative patient outcomes in the African Surgical Outcomes Study: a 7-day prospective observational cohort study. *The Lancet*. 2018;391(10130):1589-1598.
5. Pearse R, Moreno RP, Bauer P, et al. Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study. *The Lancet*. 2012. doi:10.1016/S0140-6736(12)61148-9
6. Lambden S, Creagh-Brown BC, Hunt J, Summers C, Forni LG. Definitions and pathophysiology of vasoplegic shock. *Crit Care*. 2018;22(1):174. doi:10.1186/s13054-018-2102-1
7. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FRBG, et al. Vasopressin versus norepinephrine in patients with Vasoplegic shock after cardiac SurgeryThe VANCS randomized controlled trial. *Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol*. 2017;126(1):85-93.
8. Abbott TEF, Fowler AJ, Pelosi P, et al. A systematic review and consensus definitions for standardised end-points in perioperative medicine: pulmonary complications. *Br J Anaesth*. 2018;120(5). doi:10.1016/j.bja.2018.02.007
9. Jammer I, Wickboldt N, Sander M, et al. Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: A statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measur. *Eur J Anaesthesiol*. 2015. doi:10.1097/EJA.000000000000118





CRF1 – всички в група А

CRF2 – всички които са получили следоперативни вазопресорни инфузии = някои от А, всички от Б.