



ПРИМЕНЕНИЕ ВАЗОПРЕССОРОВ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ:
ПРОСПЕКТИВНОЕ МЕЖДУНАРОДНОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

«SQUEEZE»

Протокол

Краткое название: Squeeze

Тип исследования: многоцентровое когортное исследование

ClinicalTrials.gov ID NCT03805230

Спонсор: Европейское общество анестезиологии (ESA)

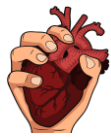
Rue des Comédiens 24, 1000 Brussels, Belgium

Телефон: +32 2 743 3290

E-mail: research@esahq.org

Руководители исследования: Dr Ib Jammer (Берген, Норвегия) и Dr Ben Creagh-Brown (Гилфорд, Великобритания)

ДОСТУП К ДОКУМЕНТУ ИССЛЕДОВАНИЯ



Информация, содержащаяся в этом документе, является конфиденциальной и является собственностью Европейского общества анестезиологии, Rue des Comédiens 24, 1000, Брюссель, Бельгия. Информация не может - полностью или частично - передаваться, воспроизводиться, публиковаться или разглашаться другим лицам, кроме этических комитетов и регулирующих органов без предварительного письменного разрешения Спонсора, за исключением случаев, когда это необходимо для получения Информированного согласия лиц, участвующих в исследовании.



ЛИСТ ПОДПИСИ ПРОТОКОЛА

| Главные соисследователи | | |
|---|----------------|-------------|
| Имя | Подпись | Дата |
| Ib Jammer, Bergen | | |
| Ben Creagh-Brown, Guildford | | |
| Руководящий комитет исследования (РКИ), includes Co-CIs | | |
| Имя | Подпись | Дата |
| Professor Lui Forni, Guildford | | |
| Professor Ramani Moonesinghe, London | | |
| Hannah Wunsch, Toronto | | |
| Anil Gupta, Sweden | | |
| Статистик исследования | | |
| Имя | Подпись | Дата |
| Peter Martin, London | | |
| Спонсор | | |
| Имя | Подпись | Дата |
| Pierre Harlet Research and Clinical Trial Coordinator – Research Team Leader European Society of Anaesthesiology 24 rue des Comédiens 1000 Brussels, Belgium | | |



ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| 1. СПОНСОРСТВО | 9 |
| 2. ЭТИЧЕСКИЕ И НОРМАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ | 10 |
| 2.1 Этическое регулирование исследования | 10 |
| 2.2 Риски..... | 10 |
| 2.3 Этический комитет | 10 |
| 2.4 Информация об участниках и Информированное согласие | 10 |
| 2.5 Конфиденциальность участников | 12 |
| 2.6 Международное участие..... | 12 |
| 2.7 Досрочное прекращение проекта | 13 |
| 2.8 Поправки, изменения | 13 |
| 3. ВВЕДЕНИЕ | 14 |
| 3.1 Актуальность | 14 |
| 3.2 Целесообразность исследования | 15 |
| 3.3 Пилотные данные – 1 | 15 |
| 3.4 Пилотные данные – 2 | 16 |
| 4. ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ | 17 |
| 4.1 Определения..... | 17 |
| 4.2 Вопросы исследования | 17 |
| 4.3 Цели | 18 |
| 5. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ | 18 |
| 5.1 Тип исследования и общий дизайн проекта | 18 |
| 6. УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ | 19 |
| 6.1 Когорта А | 19 |
| 6.2 Когорта В | 19 |
| 6.3 Включение пациентов и скрининг | 19 |
| 6.4 Первичные конечные точки | 21 |
| 6.5 Вторичные конечные точки..... | 21 |
| 6.6 Сбор данных..... | 21 |
| 6.7 Оценка опциональных конечных точек..... | 22 |
| 6.8 Трансляционные исследования..... | 22 |
| 6.9 Методы минимизации предвзятости..... | 22 |
| 7. ЛОГИСТИКА | 24 |
| 7.1 Центры-участники, роль Национальных координаторов и локальных Главных исследователей..... | 24 |



| | |
|---|-----------|
| 7.2 Основные этапы и запланированные сроки..... | 25 |
| 7.3 Оценка безопасности и отчётность | 26 |
| 7.4 Определение объёма выборки | 26 |
| 7.5 Планируемый анализ | 26 |
| 7.5.1 Основной анализ | 26 |
| 7.5.2 Определение субгорт | 27 |
| 7.5.3 Недостающие данные и ненадлежащий набор пациентов | 28 |
| 8. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ДАННЫХ..... | 29 |
| 8.1 Качество данных | 29 |
| 8.2 Обработка данных, учёт и архивирование..... | 29 |
| 8.3 Конфиденциальность и защита информации..... | 30 |
| 9. ПОЛИТИКА ПУБЛИКАЦИИ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 31 |
| 9.1 Публикация результатов..... | 31 |
| 9.2 Вторичный анализ и предоставление данных..... | 31 |
| 10. ФИНАНСИРОВАНИЕ И ПОДДЕРЖКА..... | 32 |
| 11. СТРАХОВАНИЕ | 32 |
| 12. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | 33 |



1. ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ

| | |
|-------------------------------|--|
| Название исследования | Применение вазопрессоров в послеоперационном периоде: проспективное международное наблюдательное исследование |
| Короткое название | Squeeze |
| CTGOV ID | |
| Версия/дата: | 1.11 (финальная)/21 мая 2019 г. |
| Дизайн исследования: | Международное проспективное наблюдательное исследование |
| История вопроса и обоснование | <p>Послеоперационная гипотензия является частым осложнением больших некардиохирургических операций. Инфузия вазопрессоров в послеоперационном периоде может быть косвенным признаком того, что у пациента имеется выраженная вазодилатация. Распространенность послеоперационной терапии вазопрессорами ранее никогда не оценивалась.</p> <p>Имеются неподтвержденные данные о наличии существенных различий в подходах к лечению послеоперационной гипотонии в различных центрах, странах и континентах. Мы предполагаем, что также существуют различия в частоте органной дисфункции, частоте использования методов органной поддержки и клинических исходах у пациентов, получающих вазопрессоры в послеоперационном периоде.</p> |
| Цель: | <p>Оценка доли пациентов, получающих вазопрессоры в послеоперационном периоде, частоты ассоциированной органной дисфункции, а также клинических исходов.</p> <p>Выявление факторов (особенностей пациента, патологии, оперативного вмешательства и</p> |



| | |
|---------------------------------------|--|
| | интраоперационного ведения пациента), связанных с последующим назначением вазопрессоров в послеоперационном периоде. |
| Результаты: | Основной целевой результат: уровень распространённости применения вазопрессоров в послеоперационном периоде у некардиохирургических пациентов. |
| Критерии включения и исключения | Критерии включения: взрослые (> 18 лет) некардиохирургические пациенты Критерии исключения: кардиоторакальные, акушерские операции и хирургия одного дня |
| Число участников | “Удобная выборка” с 40 000 пациентов в когорте А и 12 800 в когорте В. |
| Продолжительность исследования, план: | Осень 2018 года: электронный опрос о текущей практике и распространение информации об исследовании. Весна 2019 года - осень 2019 года: набор потенциальных центров-участников. Получение одобрений этическими комитетами. С весны 2020 года: начало включения пациентов в когорты А и В. С весны 2021 года: анализ данных и написание рукописи исследования. Конец 2021 года: представление готовой исследовательской работы. |



СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------|---|
| ППК | Площадь под кривой |
| ДИ | Доверительный интервал(ы) |
| ФО | Форма отчета |
| эФО | Электронная форма отчета |
| СКИ | Сеть клинических исследований |
| ЕОПКИ | Европейское определение периоперационных клинических исходов |
| ЕОА | Европейское Общество Анестезиологии |
| ЕИХИ | Европейское исследование по хирургическим исходам |
| МСГ-НКП | Международный Совет по Гармонизации – Надлежащая клиническая практика |
| ФИС | Форма информированного согласия |
| ПИТ | Палата интенсивной терапии |
| ЛЭК | Локальный этический комитет |
| НК | Национальный координатор |
| ОШ | Отношение шансов |
| ГИ | Главный исследователь |
| РХП | Рабочая характеристика приемника (кривая) |
| ОР | Относительный риск |
| СНЯ | Серьезное нежелательное явление |
| СОП | Стандартная операционная процедура |
| РКИ | Руководящий комитет исследования |
| САД | Среднее Артериальное давление |



1. СПОНСОРСТВО

Исследование Squeeze спонсируется грантом от Сети Клинических Исследований Европейского общества Анестезиологии. Целью Сети Клинических Исследований Европейского общества Анестезиологии является обеспечение инфраструктуры для проведения транснациональных коллаборативных клинических исследований в области Анестезии, Боли, Интенсивной Терапии и Экстренной Медицины.

С Сетью Клинических Исследований Европейского общества Анестезиологии можно связаться:

Pierre Harlet, координатор исследования

Департамент исследований ЕОА

Европейское Общество Анестезиологии

Rue des Comédiens 24

1000 Brussels, Belgium

Тел: +32 2 743 32 91

Факс: +32 2 743 32 98

Электронный адрес: research@esahq.org ; squeeze@esahq.org



2. ЭТИЧЕСКИЕ И НОРМАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ

2.1 Этическое регулирование исследования

Данное исследование проводится в соответствии с принципами, изложенными в Хельсинской декларации 2013 г. Всемирной медицинской ассоциацией, а также Руководством по надлежащей клинической практике МСГ-НКП Е6(R2). Национальные и локальные нормативные акты будут учитываться по мере необходимости.

2.2 Риски

Squeeze – проспективное когортное исследование, подразумевающее сбор клинических данных пациентов, перенёвших не-кардиохирургические вмешательства.

В ходе исследования никакие дополнительные вмешательства проводиться не будут, и все пациенты будут получать плановую помощь в соответствии со стандартами, принятыми в конкретном медицинском учреждении.

Некоторые страны в рамках данного исследования могут организовать дополнительную оценку исходов у пациентов, или добавить взятие биологических материалов или физиологическую оценку для трансляционных аспектов исследования – детали подобных субисследований будут приведены вне основного протокола.

2.3 Этический комитет (ЛЭК) или эквивалент

Во всех случаях до начала исследования Главный исследователь (ГИ) каждого центра должен связаться с Национальным координатором (НК) и убедиться, что было получено разрешение от соответствующих национальных/региональных/локальных органов на проведение данного научного исследования. Никакие существенные изменения не должны вноситься в протокол без предварительного одобрения ЛЭК, кроме случаев, когда возникает непосредственная опасность для участников исследования.

2.4 Информация об участниках и Информированное согласие

Существует три возможных подхода к получению Информированного согласия у участников исследования:



- 1) Это исследование может рассматриваться как требующее Информированного согласия пациента.
- 2) В некоторых странах можно получить разрешение не брать Информированное согласие у каждого пациента в отдельности. Например, в Великобритании это разрешение даёт Консультативная группа по конфиденциальности Управления исследований в области здравоохранения.
- 3) В других случаях может быть признано отсутствие необходимости брать Информированные согласия вообще, так как исследование не требует дополнительных вмешательств, все анализы являются рутинными, и только полностью зашифрованные сведения передаются за пределы учреждения.

РКИ предполагает, что оптимальный подход – это отказ от Информированного согласия (см. пункт 2 выше), поскольку он сводит к минимуму риск предвзятости в отношении отбора пациентов. Этот подход был использован в национальном исследовании SNAP-2 в Великобритании в 2017 году, а также в Международном исследовании хирургических результатов.^{1,2} Пациенты с повышенным риском приёма послеоперационных вазопрессоров – это, вероятно, те лица, которые находятся в наиболее тяжёлом состоянии, возможно, в состоянии делирия или нуждающиеся в неотложной операции, то есть в данных случаях могут возникать определённые трудности в получении Информированного согласия. Поэтому, обязуя получать индивидуальное Информированное согласие, мы можем систематически исключать пациентов, представляющих наибольший интерес, и, следовательно, подрывать универсальность наших результатов. Значительные различия между участниками и не-участниками могут угрожать достоверности результатов наблюдательных исследований.³

Процесс получения Информированного согласия будет проводиться в соответствии с местной практикой. Если Информированное согласие применимо (см. пункт 1 выше), то до операции пациентам будет предоставляться предварительно утверждённая ЛЭК форма ФИС, чтобы пациент имел возможность принять взвешенное решение касательно своего участия в исследовании. В согласии должны быть изложены суть исследования, его цели, необходимые процедуры, продолжительность, возможные риски и преимущества, а также потенциальный дискомфорт, связанный с участием в исследовании. Каждый участник будет проинформирован о том, что участие в исследовании является добровольным и что он/она может отказаться от участия в исследовании в любое время без объяснения причин; что отзыв согласия не повлияет на качество последующей медицинской помощи; что никакие дополнительные данные собираться не будут; вся информация будет зашифрована и анализ может быть выполнен до момента сбора данных.



Участник будет проинформирован о том, что с его/ее медицинской документацией будут ознакомлены уполномоченные лица, помимо лечащего врача. У участника будет возможность задать вопросы перед подписанием Информированного согласия, а также он/она получит копию подписанного документа. Пациентам должно быть предоставлено достаточно времени на принятие решения. Информированное согласие также должно быть датировано и подписано исследователем (или назначенным лицом), и сохранено как часть документации исследования.

Спонсор предоставляет шаблоны Информационного листа пациента и ФИС участника.

2.5 Конфиденциальность участников

Исследователь подтверждает и поддерживает право участников на неприкосновенность частной жизни и должен соблюдать законы о конфиденциальности. В частности, анонимность участников должна быть гарантирована при представлении данных на научных конференциях и публикации их в научных журналах. Индивидуальная медицинская информация, полученная в ходе данного исследования, считается конфиденциальной, и ее раскрытие третьим лицам запрещено. Конфиденциальность будет дополнительно обеспечена использованием идентификационных кодов субъекта: в центральную базу данных будут заноситься только зашифрованные данные. В целях проверки данных уполномоченными представителями Спонсора или Этического комитета, им может потребоваться прямой доступ к медицинской документации исследования, включая истории болезни участников.

2.6 Международное участие

Данное исследование открыто для международных участников, однако, участие других стран должно быть одобрено РКИ и ЕОА. Страны-участницы должны иметь возможность провести исследование в соответствии с существующими стандартами и набрать репрезентативную группу населения из нескольких медицинских учреждений.

Поскольку это исследование финансируется и поддерживается европейской организацией, приоритетным является участие стран, здравоохранение которых наиболее похоже на европейское (признавая, что в пределах Европы существует определенная вариация). Данные пациентов от пациентов всех стран Совета Европы (47 государств-членов), Канады, США, Австралии и Новой Зеландии будут проанализированы и представлены в основной рукописи.

Данные других континентов (Африки, Азии и Южной Америки) не менее ценны, но будут представлены отдельно, чтобы избежать совместного рассмотрения разных условий



здравоохранения. Например, сравнение исследований «Хирургические результаты в Африке» (ASOS4)⁴ и «Хирургические результаты в Европе» (ЕИХИ)⁵ показало существенные различия.

При анализе данных, представленных разными странами, будут учитываться различия в характере течения хирургического заболевания, генетическом фоне, а также в системах здравоохранения. Страны будут сгруппированы по уровню дохода (высокий/средний/низкий доход, согласно worldbank.org), несмотря на существенные ограничения этой методологии.

Если какая-либо страна заинтересована в участии в данном исследовании и имеется опытный лидер, который желает координировать ход исследования в своем регионе, то Руководители исследования и Европейское общество анестезиологии поддержат данную инициативу, с последующим проведением отдельного анализа и представлением рукописи.

2.7 Досрочное прекращение проекта

Так как данное исследование является наблюдательным, преждевременное прекращение исследования в результате этических соображений или вопросов безопасности крайне маловероятно. В случае недостаточного набора участников за указанный период, набор может быть продлен до достижения расчетного размера выборки в 40 000 пациентов.

2.8 Поправки, изменения

Только РКИ или уполномоченные РКИ лица имеют право вносить изменения в протокол. Национальные координаторы (НК) и локальные главные исследователи (ШИ) будут получать своевременные уведомления об изменениях и должны будут сделать необходимые поправки в своей работе. Спонсору будет предоставлена письменная документация об утверждении изменений, а существенные изменения протокола будут реализованы только после получения необходимого одобрения на локальном уровне. Принимая во внимание наблюдательный характер исследования, необходимость отклонений протокола для защиты прав, безопасности и благополучия людей без предварительного одобрения Спонсора и ЛЭК представляется маловероятной. В случае возникновения, такие отклонения должны немедленно документироваться и сообщаться Спонсору и ЛЭК.



3. ВВЕДЕНИЕ

3.1 Актуальность

Послеоперационная гипотензия

Послеоперационная гипотензия является частым осложнением крупных не-кардиохирургических вмешательств. Пациенты подвергаются регулярной оценке с целью установить причину гипотензии и начать своевременное лечение. Послеоперационная гипотензия обычно является следствием сниженной преднагрузки (обычно из-за относительной гиповолемии, кровотечения или перераспределения жидкости в организме) или сниженной постнагрузки. Более редкой причиной является снижение сократительной способности сердца. Сниженная постнагрузка, что есть ничто иное как вазодилатация, возникает в результате действия лекарственных средств, проводниковой анестезии или системного воспаления. Вазодилатация зачастую плохо поддается лечению и может быть продолжительной по времени.

Вазоплегия и инфузия вазопрессоров

До конца не известно, является ли вазоплегия, то есть неконтролируемое нарушение сосудистого гомеостаза, крайним проявлением вазодилатационного синдрома или патофизиологически отдельным состоянием. Хотя вазоплегия наиболее часто встречается после кардиохирургических вмешательств, она также возникает после крупных не-кардиохирургических операций, особенно сопровождавшихся массивным кровотечением и гемотрансфузиями.⁶ Сердечный выброс не часто измеряется после операции, но если измеряется, то послеоперационная вазоплегия характеризуется низким системным сосудистым сопротивлением и присутствием нормального или повышенного сердечного выброса.

Если после инфузии достаточного объема жидкости гиповолемия исключается как возможный причинный фактор гипотензии, то наиболее распространенным шагом для борьбы с вазодилатацией является назначение вазопрессорных (вазоконстрикторных) препаратов. Периодическое применение короткодействующих препаратов («болусная» терапия) имеет очевидные недостатки, поэтому большинство клиницистов прибегают к непрерывной инфузии вазопрессоров.

Широко известно, что эпидуральная анестезия вызывает вазодилатацию, с целью коррекции которой зачастую начинают инфузию вазопрессоров в низких дозах. Пациенты, которые получают инфузию высоких доз вазопрессоров для поддержания адекватного Среднего Артериального Давления (САД) в послеоперационном периоде, могут быть справедливо охарактеризованы, как



страдающие от послеоперационной вазоплегии. Основным ограничением является тот факт, что исключить гиповолемию как возможную причину низкого АД бывает довольно затруднительно. В рамках данной исследовательской работы инфузия вазопрессоров выбрана как суррогатный критерий выраженной вазодилатации. В некоторых медицинских учреждениях применение вазопрессоров в послеоперационном периоде для поддержания артериального давления после оптимизации жидкостного баланса является обычным явлением. Частота послеоперационной инфузии вазопрессоров (ПИВ) никогда не была описана ранее.

3.2 Целесообразность исследования

Подходы к лечению послеоперационной гипотонии существенно разнятся между отдельными центрами, странами и континентами. Основные различия касаются методов оценки (сердечный выброс и инвазивный мониторинг), условий пребывания пациентов (палаты послеоперационного наблюдения, высоко-зависимые отделения, ПИТ) и выбора препаратов (инфузионных растворов, вазопрессоров и инотропов). Мы предполагаем, что это не может не отразиться на частоте органной дисфункции, применения методов поддержки функции органов, а также клинических исходах, включая продолжительность госпитализации и смертность.

В отличие от такого понятия как септический шок, у послеоперационной гиповолемии нет общепринятого определения. Применение вазопрессоров могло бы стать объективным критерием данного состояния, но его ограничением является невозможность выражения степени вазодилатации. Назначение пороговой дозы вазопрессоров для определения той или иной степени вазодилатации может быть слишком случайным, чтобы стать универсальным критерием.

На сегодняшний день было опубликовано несколько работ по изучению применения вазопрессоров с целью коррекции послеоперационной вазоплегии.⁷ В данном исследовании мы сосредоточимся на не-кардиохирургических пациентах.

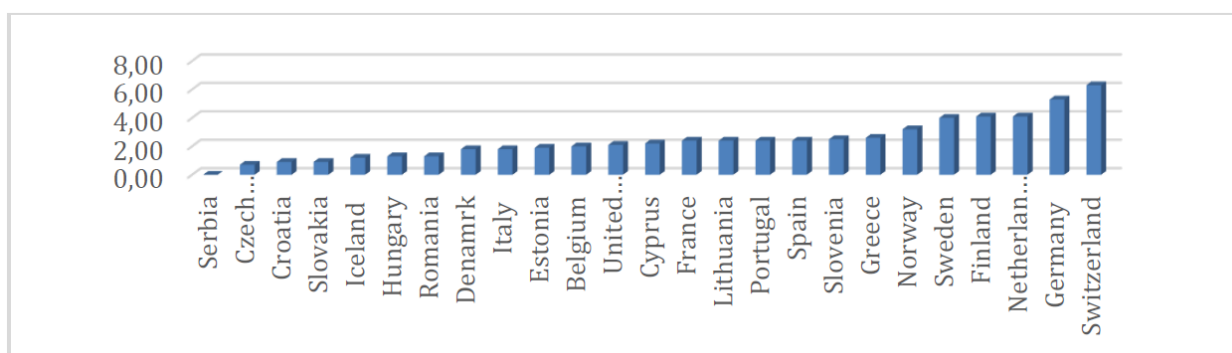
3.3 Пилотные данные – 1

Результаты Европейского исследования исходов хирургического лечения (ЕИХИ) были опубликованы в журнале Lancet в 2012 году в публикации под названием “Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study”.⁵ Были собраны данные 46 539 пациентов, 3 599 из которых прошли лечение в отделениях интенсивной терапии. В CRF был включен раздел, характеризующий применение вазопрессоров и инотропов в послеоперационном периоде, однако данная информация не была никак проанализирована и представлена в результатах исследования. С разрешения руководителей данного исследования мы провели вторичный анализ этих данных и обнаружили:



2,7% пациентов получали вазопрессоры/инотропы в течение 24 часов после завершения операции; наблюдались существенные различия между странами в частоте применения данных препаратов (от 0,0% до 6,3%); 75% данных пациентов пребывали в палатах интенсивной терапии; наиболее распространённым препаратом был норадреналин.

Рис. 1 Неопубликованные результаты вторичного анализа данных ЕИХИ. Инфузия вазопрессоров и инотропов в первые 24 часа после операции



3.4 Пилотные данные – 2

В период между июлем 2018 года и февралем 2019 года мы пригласили всех членов ЕОА и Европейского общества интенсивной терапии (ЕОИТ) принять участие в небольшом опросе, состоящем из 5 коротких вопросов. Мы получили 2052 ответа из 102 стран.

- 22% респондентов часто и 58% респондентов время от времени сталкиваются с пациентами, получающими инфузию вазопрессоров в послеоперационном периоде. 20% респондентов считают это редким событием.
- В качестве наиболее часто применяемых вазопрессоров указаны (в порядке убывания частоты использования) норадреналин и фенилэфрин.



4. ВОПРОСЫ И ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 Определения

Определение: послеоперационная инфузия вазопрессора (ПИВ) в рамках данного исследования – это продолжительная внутривенная инфузия препарата с преобладающим вазоконстрикторным (вазопрессорным) эффектом. Таким образом, исключаются повторные внутривенные болюсы препаратов, инфузия средств с преобладающим положительным инотропным действием (без сопутствующего вазопрессорного). Кроме того, мы не рассматриваем инфузии вазопрессоров во время операции с целью нейтрализации вазодилатирующего эффекта препаратов для общей или регионарной анестезии. Так как для прекращения данного эффекта требуется определённое время, мы не будем рассматривать инфузию вазопрессоров в первый час после операции, если данная инфузия не продолжается по истечении одного часа. Инфузии вазопрессоров, которые начинаются более чем через 24 часа после операции также не будут приниматься во внимание. Инфузии вазопрессоров, которые начались до хирургического вмешательства, будут учитываться только в том случае, если соблюдены вышеперечисленные критерии.

Вазоактивные препараты, сгруппированные в соответствии с преобладающим действием

| Вазопрессоры | Не вазопрессорные препараты |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Допамин• Адреналин• Метараминол• Норадреналин• Фенилэфрин• Вазопрессин или терлипрессин• Акринор• Ангиотензин II | <ul style="list-style-type: none">• Атропин• Добутамин• Эфедрин• Этилэфрин• Глюкопирроний• Нитраты• Милринон |

Табл. 1 Классификация вазоактивных препаратов. Мы допускаем, что многие препараты имеют смешанный механизм действия.

4.2 Вопросы исследования



- Какая доля пациентов получает ПИВ?
- Среди этих пациентов:
 - Какова частота ассоциированной органной дисфункции; каковы их клинические исходы?
 - Есть ли различия между странами с разным уровнем развития здравоохранения?
 - Какие особенности (пациента, заболевания, оперативного вмешательства и интраоперационного ведения пациента) имеют отношение к назначению ПИВ?
- Есть ли различия между медицинскими учреждениями и странами по ведению пациентов, получающих ПИВ?
 - Ассоциированы ли данные различия с клиническим исходом?
- Какие экономические аспекты связаны с ПИВ?

4.3 Цели

- Выявить характеристики пациента, заболевания, операции и интраоперационного ведения пациента, ассоциированные с ПИВ.
- Охарактеризовать вариабельность применения ПИВ в странах с разными уровнями развития здравоохранения и в разных медицинских учреждениях.
- Определить дозы и продолжительность терапии вазопрессорами, а также клинические исходы у пациентов, получающих ПИВ.

5. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

5.1 Тип исследования и общий дизайн проекта

Squeeze – это проспективное международное многоцентровое когортное исследование.



6. УЧАСТНИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ

Будет набрано две когорты пациентов.

6.1 Когорта А

В когорту А будут включены все пациенты, госпитализированные в центры, участвующие в проекте в течение 7 дней подряд. Критерии включения и исключения приведены ниже:

| Критерии включения | Критерии исключения |
|--|---|
| <ol style="list-style-type: none">1. Пациенту выполнена операция (плановая либо экстренная)2. Пациент не выписывается домой в день операции (не хирургия одного дня)3. Возраст ≥ 18 лет на момент операции | <ol style="list-style-type: none">1. Кардиохирургия2. Акушерские операции3. Трансплантация органов4. Продолжительная инфузия вазоактивных препаратов до операции, таких как эпопростенол (простациклин)5. Механическая поддержка кровообращения: системы обхода желудочков, ВАБК, искусственное сердце и т. п.6. Пациент уже был включен в Squeeze ранее |

6.2 Когорта В

В когорту В будет последовательно включено 30 пациентов с **одним добавочным критерием включения:**

| Критерий включения | Критерии исключения |
|--|---------------------|
| <ol style="list-style-type: none">1. Послеоперационная инфузия вазопрессоров (ПИВ) - см. определение | |

6.3 Включение пациентов и скрининг



А. Сбор информации от пациентов в течение семидневного периода потребует вовлечения большого количества специалистов. Таким образом, в обязанности Главного исследователя будет входить подбор подходящей квалифицированной команды, которая будет готова к работе в указанное время. Учитывая достаточно неспецифические критерии включения, большинство пациентов, которым будет проведена операция, будут подходить под критерии включения. Мы предполагаем, что только небольшой части (<5%) пациентов из когорты А будет назначена ПИВ.

В. После завершения набора в когорту А исследование останется открытым, и скрининг должен быть продолжен – будет активно проводиться поиск пациентов, которые соответствуют критериям включения в группу В (то есть тех, кто получает ПИВ). В зависимости от локальных особенностей это может занять несколько месяцев. Максимальный период набора - 12 месяцев или пока не будет набрано 30 пациентов, в зависимости от того, что произойдет раньше. Желание центров включить большее количество пациентов будет приветствоваться.

Оценка

Данные всех пациентов будут собраны и внесены в ФО 1. Информация от пациентов, которым будет назначена ПИВ, будет внесена в ФО 2. Каждое учреждение, в котором будет проводиться набор пациентов, пройдет "Институциональный опросник", чтобы получить характеристику локального состояния здравоохранения.

ФО 1 и 2 можно найти в приложениях. ФО будут преобразованы в электронный вид и представлены на сайте СКИ ЕОА С.

Когорта А 

В 

ФО:

1 2

Легенда: 



Рис. 2 Различия между когортами 1 и 2 и ФО 1 и 2

6.4 Первичные конечные точки

Когорта А:

Для когорты А первичная конечная точка – получение ПИВ.

Когорта В (плюс те пациенты из когорты А, которым была назначена ПИВ):

Первичной конечной точкой будет смерть до выписки из стационара, цензурированная на 30 суток.

6.5 Вторичные конечные точки

Для всех пациентов вторичные конечные точки будут включать в себя органную дисфункцию, продолжительность госпитализации и продолжительность пребывания в отделении интенсивной терапии. Они будут перечислены в ФО 1.

Оценка факторов риска и других характеристик пациента:

- Оценка факторов (особенностей пациента, состояния, операции, анестезии), которые могут предрасполагать к ПИВ – подробно указаны в ФО 1 в приложении (все из когорты А).
- Описание популяции, которая получает вазопрессоры (некоторые пациенты из когорты А, все из когорты В), перечислены ФО 2 в приложении. Там также уточняется тип используемого вазопрессора, назначенная доза и продолжительность инфузии вазопрессора.

Никакие дополнительные оценки и исследования проводиться не будут. Источником данных будет медицинская документация, касающаяся текущей госпитализации. Мы будем отдавать предпочтение тем данным, которые могут быть получены максимально объективными методами – например, несмотря на то, что было бы интересно узнать тип послеоперационных лёгочных осложнений в соответствии с современными стандартизованными определениями, для локального исследователя будет намного проще указать, проводилась ли у пациента инвазивная ИВЛ/неинвазивная ИВЛ/оба метода/ни один из методов.

6.6 Сбор данных

Достоверность данных имеет основополагающее значение для успеха исследования. Мы выявили наиболее ключевые параметры с целью не перегружать центры объёмом собираемой информации. Национальные координаторы могут запросить разрешение на сбор дополнительных данных для



последующего анализа на национальном уровне, о чём должны быть поставлены в известность Руководители исследования.

Информация о центре будет собираться один раз для каждого медицинского учреждения, включая количество операционных, количество коек в палатах интенсивной терапии и другие сведения.

6.7 Оценка опциональных конечных точек

НК некоторых стран совместно с РКИ могут принять решение о сборе дополнительных данных; в этом случае будет составлен отдельный протокол. Например, в Великобритании была добавлена дополнительная конечная точка, а именно:

- Долговременная смертность (в течение 5 лет после операции) по данным Национальной службы здравоохранения.

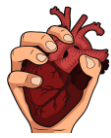
6.8 Трансляционные исследования

Мы также призываем НК рассмотреть возможность дополнительного сбора биологических материалов и проведения функциональных тестов в одном или нескольких центрах страны. РКИ рассмотрят все подобные инициативы и окажут поддержку с поиском финансирования, необходимого для осуществления подобных исследований.

Локальные или национальные когорты, информация от которых будет собрана для Squeeze, могут быть подвергнуты дополнительному сбору данных при следующих условиях: назначение отдельного спонсора (кроме ЕОА), отдельное одобрение Этическим комитетом, отдельное Информированное согласие, независимое управление данными и одобрение РКИ. Спонсор и РКИ имеют право наложить вето на такое исследование. Все дополнительные публикации должны ссылаться на оригинальную статью. Авторские права на публикацию результатов таких дополнительных когортных исследований, должны быть представлены Спонсору и РКИ совместно с запросом на проведение субисследования.

6.9 Методы минимизации предвзятости

Предвзятость в выборе пациентов будет ограничена отказом от взятия Информированного согласия, где это возможно, и коротким периодом сбора данных для когорты А, что разработано для того, чтобы дать возможность участвующим госпиталям собрать данные по всем подходящим пациентам в течение недельного сбора данных что, вероятно, приведёт к формированию репрезентативной выборки. Субъективность сбора данных также будет снижена, насколько это возможно, благодаря



кратким CRF, содержащих чётко сформулированные определения. Заранее оговоренный статистический план обеспечит минимизацию ошибки 1-го типа посредством теста множественных гипотез.



7. ЛОГИСТИКА

7.1 Центры-участники, роль Национальных координаторов и локальных Главных исследователей (ГИ)

Нашей целью является привлечение как можно большего количества центров из стран с высоким и средним уровнем дохода. Мы стремимся к участию в исследовании как минимум 20 стран. В каждой стране мы будем стремиться привлечь к участию как можно большее количество центров. Число центров неизбежно будет варьироваться в зависимости от страны. Обязанностью НК будет тщательное изучение особенностей потенциальных центров-участников, с целью удостовериться, что в данных учреждениях возможно собрать необходимые данные (инструкции для сбора данных будут предоставлены). Каждый центр должен собрать данные от всех пациентов в течение семидневного периода, а затем от тридцати последовательных пациентов, которые будут получать получают вазопрессоры в послеоперационном периоде (критерии включения и исключения указаны в пунктах 5.1. и 5.2). Ранее уже говорилось, что набор из стран с низким уровнем дохода будет сложной задачей из-за нехватки ресурсов⁴, но тем не менее данные страны не будут отстраняться от участия.

Мы будем стремиться достичь или превзойти эту цель, привлекая к участию ведущих Национальных координаторов и благодаря поддержке крупнейших ассоциаций в данной области, таких как ЕОА и Европейское общество интенсивной терапии (ЕОИТ).

Центры

Регистрация центров будет проходить в режиме онлайн через специальную форму на сайте ЕОА. В течение всего периода набора, установленного для Squeeze, начало набора участников для каждого отдельного центра (продолжительностью 12 месяцев) остаётся на усмотрение локальных Главных исследователей. Набор будет продолжаться до тех пор, пока каждый центр не наберет всех пациентов когорты А (7 суток) плюс ещё 30 пациентов, получающих вазопрессоры, или не пройдет 12 месяцев с момента начала набора когорты В.

Национальные координаторы

ЕОА и РКИ назначат Национальных координаторов для руководства проектом в отдельных странах, и в их обязанности будет входить:



- Поиск центров-участников и назначение локальных ГИ;
- Помощь в переводе документов исследования;
- Получение всех необходимых разрешений национальных и региональных регулирующих организаций до начала включения пациентов;
- Помощь и обучение локальных ГИ, и контроль проведения исследования в соответствии с Руководством по Надлежащей клинической практике (НКП);
- Обеспечение связи ЕОА с центрами-участниками на протяжении всего периода исследования, включая период очистки данных.

Главные исследователи

Локальные ГИ – это специалисты в области периоперативной медицины от каждого участвующего учреждения, которые будут выполнять следующие обязанности:

- Руководство исследованием в своём учреждении;
- Получение всех необходимых нормативных/этических одобрений;
- Тщательный инструктаж персонала до начала периода сбора данных;
- Контроль набора пациентов, ежедневного сбора данных и помощь в решении текущих проблем;
- Оценка клинических событий;
- Обеспечение своевременного заполнения электронных ФО, последующего отслеживания состояния пациентов и удовлетворения запросов на очистку данных. Локальный ГИ является лицом, ответственным за качество данных. Подписывая электронные ФО, локальный ГИ подтверждает надлежащее качество данных;
- Общение с ЕОА и НК на всех этапах исследования, включая очистку данных.

7.2 Основные этапы и запланированные сроки

| | | 2019 | | | | 2020 | | | | 2021 | | | |
|---|---|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | 1 кв. | 2 кв. | 3 кв. | 4 кв. | 1 кв. | 2 кв. | 3 кв. | 4 кв. | 1 кв. | 2 кв. | 3 кв. | 4 кв. |
| 1 | Протокол и CRF | | | | | | | | | | | | |
| | Национальные координаторы | | | | | | | | | | | | |
| 2 | Одобрение национальными контролирующими организациями | | | | | | | | | | | | |



| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 3 | Набор | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | Очистка данных | | | | | | | | | | | | | |
| | Анализ и написание рукописи | | | | | | | | | | | | | |
| | Публикация данных | | | | | | | | | | | | | |

7.3 Оценка безопасности и отчётность

Так как данное исследование является полностью наблюдательным, и никаких дополнительных оценок не требуется, риск возникновения нежелательных явлений отсутствует. Следовательно, не будет отчётности о побочных эффектах.

Статистическая обработка

7.4 Определение объёма выборки

Мы стремимся получить данные как минимум от 400 учреждений, и ожидаем, что среднее число пациентов в когорте А в каждом центре будет порядка 100 человек. Таким образом, общий размер группы будет около 40 000 пациентов. Вторичный анализ, проведённый нами на основе исследования ЕИХИ (не опубликован), показал, что вазоактивные препараты применяются у 2,7% пациентов. Предполагая, что преимущественно инотропных эффектом обладала меньшая часть этих препаратов, ожидаемое применение вазопрессоров составляет порядка 2%. Таким образом, около 800 пациентов будут получать ПИВ (95% ДИ: от 745 до 855 пациентов при условии биномиального распределения). Мы предполагаем, что количество клинических событий будет достаточным для проведения анализа, направленного на выявление потенциальных факторов риска использования вазопрессоров и их взаимодействия.

Для когорты В мы предполагаем, что выборка составит порядка 12 000 пациентов (по 30 пациентов от каждого из 400 центров). Таким образом, мы ожидаем, что общая выборка пациентов с ПИВ будет около 12 800 пациентов (12 000 из когорты В и 800 пациентов, которые были в когорте А, но также получали ПИВ и были внесены в ФО 2). Такая выборка должна быть достаточной для оценки продолжительности применения вазопрессоров, анализа времени прекращения их применения и оценки ассоциированных событий.

7.5 Планируемый анализ

7.5.1 Основной анализ



Подробный план статистического анализа будет опубликован до завершения заполнения базы данных. Данное исследование будет проведено на большом объеме данных, полученных от центров-участников, изъявивших своё желание участвовать в исследовании. Несмотря на то, что процедура определения размера выборки даёт нам хороший шанс получить репрезентативную выборку в каждом отдельном центре, мы не можем утверждать, что выбор центров будет случаен, а также выборка пациентов в каждой отдельной стране также окажется репрезентативной. Таким образом, подробное описание и графическое представление данных будут важными методами анализа, возможно даже более приоритетными над логическими процедурами. Статистические модели, которые будут использоваться для описания и оценки основных параметров, указаны ниже. Мы проанализируем характеристики пациента используя средние значения, стандартные отклонения, медианы, межквартильные диапазоны или проценты там, где это применимо.

Для когорты А первичная конечная точка будет обозначена как процент пациентов, которые получили ПИВ. Мы также охарактеризуем вариабельность использования ПИВ в странах и медицинских учреждениях. Логистическая регрессия со смешанными эффектами будет использована для отображения данной вариабельности с использованием сжимающей оценки (лучший линейный непредвзятый метод прогнозирования) для контроля регрессии до среднего и гусеничных графиков.

Используя данные пациентов из когорт А и В, мы оценим взаимосвязь между ПИВ и потенциальными факторами риска, используя двумерные отношения шансов. Мы используем многомерную регрессию смешанных эффектов с набором вероятных предикторных переменных для оценки факторов, ассоциированных с получением ПИВ. Метод сжимающей оценки будет применён к регрессионной модели, чтобы уменьшить частоту появления ошибок 1 типа и снизить риск завышения силы ассоциаций. По данным пациентов из обеих когорт А и В, мы оценим взаимосвязь между ПИВ и внутрибольничной смертностью, а также вторичными исходами, используя логистическую регрессию и другие статистические модели в зависимости от ситуации. Опять же, мы будем использовать метод сжимающей оценки, чтобы избежать ложных результатов. Мы также оценим вариабельность данных исходов среди различных центров и стран.

7.5.2 Определение субкогорт

До начала сбора данных мы проведём экспертизу с целью выявить наиболее подходящие субкогорты для стратифицированного анализа. Например, может быть целесообразным проведение отдельного анализа данных пациентов, которым были проведены неотложные хирургические вмешательства по поводу сепсиса. Детали проведения данных анализов будут указаны в протоколе исследования, представленном для публикации.



7.5.3 Недостающие данные и ненадлежащий набор пациентов

Мы исключим пациентов из группы, если собранные данные будут недостаточно качественными или полными. Аналогичным образом будут исключены центры (и все данные о пациентах из этих центров), если число набранных пациентов будет недостаточным. Доля недостающих данных будет указана для каждой переменной в отдельности и для всего объёма данных в целом. Мы оценим необходимость и целесообразность условного расчёта других недостающих данных на основании собранных окончательных данных и на основании оценки вероятных процессов, которые привели к подобным пробелам.



8. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ДАННЫХ

8.1 Качество данных

Спонсор несёт ответственность за качество данных, которые должны быть получены, документированы и преподнесены в соответствии с Протоколом, Руководством по Надлежащей клинической практике и другими регулируемыми документами. Контроль качества данных будет осуществляться на каждой стадии сбора данных для того, чтобы можно было гарантированно заявить, что вся информация является надёжной и правильно обработанной. Система контроля качества данных будет включать в себя СОП (на английском языке), автоматическую систему проверки данных, а также обучение Национальных координаторов и локальных Главных исследователей. В обязанности локальных Главных исследователей будет входить организация случайных проверок для контроля качества данных в своём центре. Локальные Главные исследователи должны гарантировать, что электронные ФО заполнены надлежащим образом и периодически проверяются на предмет несоответствий. Спонсор также будет проводить случайные проверки в центрах, чтобы убедиться в том, что в электронные ФО не введены некорректные данные. Отдельные визиты Спонсора в каждый центр не планируются. Спонсор несёт ответственность за получение согласия от всех вовлечённых сторон на прямой доступ Спонсора ко всем источникам, связанным с исследованием, исходным данным/документам и отчётам с целью мониторинга, аудита, проверки национальными и международными регулируемыми организациями. Все соглашения, заключённые между Спонсором и исследователями/учреждениями и другими участниками исследования, будут заключаться в письменной форме и представлены как часть протокола или в виде отдельного соглашения. Финансовое вознаграждение Главных исследователей и центров-участников за включение пациентов в данное исследование не предусмотрено.

8.2 Обработка данных, учёт и архивирование

Данные будут занесены в онлайн базу данных, защищённую индивидуальными конфиденциальными именами пользователей и паролями. Имя исследователя и время введения данных будут документироваться. База данных, электронные ФО и СОП написаны на английском языке и не будут переведены на остальные языки. Данные будут заноситься в ФО напрямую из исходных документов, а затем переноситься в электронные ФО. Копии оригинальных исходных документов будут храниться в запираемом шкафу/кабинете, доступному только авторизованному персоналу в соответствии с местными и национальными нормативно-правовыми актами. Не анонимные данные пациентов, включая информацию об идентификационных кодах пациентов, также будут храниться отдельно в запираемом шкафу/кабинете, доступном только для



авторизованного персонала, для получения информации об исходах госпитализации, предоставления недостающих данных и обеспечения возможности мониторинга НК, Спонсором, РКИ или регулирующими органами. Подписанные Информированные согласия будут храниться так же, как указано ранее для того, чтобы можно было убедиться в том, что согласие пациентов было получено до их включения в исследование. Все документы, относящиеся к исследованию, будут архивироваться в соответствии с требованиями местного законодательства. Спонсор и центры должны хранить и обновлять основные файлы клинического исследования в соответствии с рекомендациями Руководства МСГ-НКП Е6 (R2).

8.3 Конфиденциальность и защита информации

Для обеспечения конфиденциальности каждому пациенту будет назначен индивидуальный идентификационный код. Журнал, в котором будет указано, какой код присвоен каждому пациенту, будет храниться отдельно в закрытом шкафу, доступном только для авторизованного персонала, соответствующие электронные файлы будут защищены персональными конфиденциальными именами пользователей и паролями. Электронные ФО будут идентифицироваться с помощью кода пациента и не будут содержать никаких имён, инициалов, дат рождения или номеров историй болезни, следовательно, никакие данные, с помощью которых можно идентифицировать пациента, не будут напрямую доступны из электронных CRF. Защита данных будет гарантироваться использованием кодов пациентов, а также защищённой базой данных с ограниченным доступом по индивидуальным логинам, в которой разным пользователем будут предоставлены различные права. Кроме того, только зашифрованные данные будут храниться централизованно. База данных будет размещаться на серверах, физически расположенных в Европейском союзе, и данные могут передаваться только на серверы, расположенные в государствах-членах Европейского союза или в других странах, где уровень защиты персональных данных определён Европейской комиссией как адекватный на основании Общего регламента о защите данных (Global Data Protection Regulation – GDPR, ст. 45). Доступ к исходным данным и документам будет разрешён для Спонсора, Национальных координаторов, членов Этического комитета и регулирующих органов для мониторинга, аудита и инспекции. Обработка персональных данных будет проводиться в соответствии с Руководством о Надлежащей клинической практике и строго соответствовать принципам Общего регламента о защите данных. По любым дополнительным вопросам можно обратиться к сотруднику Европейской ассоциации анестезиологов по защите данных по адресу privacy@esahq.org или 24, Rue des comédiens 1000 Brussels, Belgium.



9. ПОЛИТИКА ПУБЛИКАЦИИ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

9.1 Публикация результатов

Основные результаты Squeeze и его субисследований будут опубликованы в рецензируемых международных медицинских журналах и представлены на конгрессе "Евроанестезия" и национальных мероприятиях.

В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов, авторство будет рассматриваться на основании вклада исследователя в набор пациентов, сбор, очистку, анализ и интерпретацию данных, написание рукописи, получение национальных/местных грантов И при условии утверждения соавтором публикуемой версии И согласия нести ответственность за все аспекты работы, что будет оцениваться как готовность к решению всех вопросов, связанных с точностью и целостностью любой части работы.

Руководители исследования и другие заинтересованные исследователи (см. ниже), которые отвечают этим критериям, станут частью Авторской группы. Члены Авторской группы под названием "Исследователи Squeeze" будут авторами всех публикаций, созданных на основе данных исследования Squeeze. При подаче рукописи ответственный автор назовёт исследовательскую группу "Исследователи Squeeze". В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов, в подписи к статье будут указаны авторы, несущие непосредственную ответственность за содержание рукописи, а в списках MEDLINE будут указываться все авторы и соавторы, вне зависимости от того, кто указан в подписи к статье. Чтобы MEDLINE гарантированно включил имена отдельных членов группы, к подписи к статье будет привязана запись, указывающая на то, что данные имена относятся к списку соавторов. Локальным Главным исследователям будет предложено указать имена наиболее активных сотрудников в форме Отчёта об окончании исследования.

Представлять результаты исследования на международных встречах будут уполномочены только Руководители исследования или делегированные лица. НК получают право на презентацию исследования на национальных встречах после одобрения РКИ и Спонсором. SKI EOA должно быть упомянуто во всех публикациях и презентациях.

9.2 Вторичный анализ и предоставление данных



После публикации общих результатов центрам будет позволено использовать собранные ими данными для презентаций и публикаций. Дублирование публикаций запрещено. Зашифрованные общие данные могут быть переданы РКИ для проведения вторичного анализа только по запросу, содержащему подробную информацию об исследовании (включая сведения об авторских правах). Только те лица, которые участвовали в проведении исследования, могут иметь доступ к данным исследования. Окончательное утверждение этих потенциальных вторичных исследований остаётся за Руководителями исследования. Перед подачей в журнал любой документ, созданный на основе общих данных, будет рассмотрен Руководителями исследования, которые также имеют право потребовать пересмотра работы. Информация об авторах любой публикации, созданной, на основе общего набора данных, должна включать название группы "Исследователи Squeeze" ("Squeeze Investigators") с подписью, в которой чётко указано, что имена всех отдельных исследователей находятся в тексте статьи. Для прозрачности оригинальная статья должна быть процитирована во публикациях всех вторичных анализов.

Запросы на предоставление данных для мета-анализа следует направлять Спонсору и Руководителям исследования.

Спонсор исследования (СКИ ЕОА) имеет право использовать данные в анонимном виде для внутреннего анализа и образовательных целей.

10. ФИНАНСИРОВАНИЕ И ПОДДЕРЖКА

Исследование Squeeze спонсируется за счёт гранта СКИ ЕОА. Получение грантов на финансирование исследования на локальном или национальном уровне допускается при условии предварительного письменного разрешения Спонсора или РКИ. Руководители исследования заявляют, что не имеют никаких конфликтов интересов (декларация о конфликте интересов будет подписана каждым членом группы Руководителей исследования и храниться у Спонсора).

11. СТРАХОВАНИЕ

Squeeze – это обсервационное исследование с минимальным риском. Страхование может потребоваться на основании индивидуальной договорённости между локальным ГИ и институциональным юридическим отделом. Европейская ассоциация анестезиологии как Спонсор застрахована на покрытие юридической ответственности в случае причинения вреда участнику исследования, проводимого под эгидой ЕОА. Это никоим образом не влияет на ответственность Центра за любую клиническую халатность со стороны его сотрудников.



12. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moonesinghe SR, Wong DJ, Farmer L, Shawyer R, Myles PS, Harris SK. SNAP-2 EPICCS: the second Sprint National Anaesthesia Project—EPIde miology 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, Kluyts 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

Ф01 – все в когорте А

Ф02 – все, кто получил послеоперационную инфузию вазопрессоров = некоторые из А, все из В.

