



Периоперационное ведение и исходы пациентов из стран Европы с
диагнозом Сахарного Диабета: (MOPED):

Проспективное наблюдательное международное когортное исследование

Протокол исследования

Версия и дата: вер. 1.1 от 18 авг. 2020

ClinicalTrials.gov Идентификатор: NCT04511312



Спонсор/Источник Финансирования:

Европейское Общество Анестезиологии и Интенсивной Терапии
(ESAIC)

Сообщество клинических исследований

24, Rue des Comédiens

BE-1000 Брюссель, Бельгия

Телефон: +32 2 743 3290

E-mail 1: research@esaic.org

E-mail 2: MOPED@esaic.org

Главный Исследователь

Профессор Donal Buggy

Университетская клиника Матери
Мизерикордиэ

Университетский колледж Дублина

Eccles St, Northside 7,

D07 R2WY, Дублин, Ирландия

Телефон: +353 18032281

Юридическая информация: доступ к исследовательским документам

Информация, содержащаяся в этом документе, конфиденциальна и является собственностью ESAIC (адрес указан выше). Информация не может быть передана, воспроизведена, опубликована или раскрыта другим лицам, кроме соответствующих компетентных департаментов по этике исследований и регулирующих органов, без предварительного письменного разрешения спонсора, за исключением случаев, когда это необходимо для получения информированного согласия от тех, кто будет участвовать в исследовании.

Руководящий комитет:

Donal Buggy, Mark Coburn, Malachy Columb, Jeroen Hermanides, Markus W. Hollmann, Alex Zarbock.



Страница подписания протокола

Главный Исследователь

Дублин, Ирландия, ДАТА (Место, Дата)

Проф. Donal Buggy, подпись (Имя, Подпись)

Спонсор

Брюссель, дата (Место, Дата)

(Имя, Подпись)

Главный Исследователь Локального Центра

(Учреждение)

(Место, Дата)

(Имя, Подпись)

Оглавление

СОДЕРЖАНИЕ	5
Перечень сокращений	10
2. ЭТИЧЕСКИЕ И НОРМАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ	12
2.1 <i>Этические нормы исследования</i>	12
2.2 <i>Категории рисков</i>	12
2.3 <i>Независимый этический комитет (НЭК) и Компетентные органы (КО) или аналогичные структуры</i>	12
2.4 <i>Информация для участников. Информированное согласие.</i>	12
2.5 <i>Конфиденциальность участников</i>	13
2.6 <i>Досрочное завершение исследования</i>	14
2.7 <i>Внесение правок</i>	14
2.8 <i>Исходные данные</i>	14
2.9 <i>Обоснование исследования</i>	15
2.10 <i>Оценка рисков и пользы</i>	15
3.1 <i>Цели и задачи:</i>	16
3.2 <i>Первичные и вторичные конечные точки</i>	16
4. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ	17
4.1 <i>ТИП ИССЛЕДОВАНИЯ</i>	17
4.2 <i>Исследовательские центры и обязанности ГИ</i>	17
4.4 <i>Набор участников и скрининг</i>	18
4.5 <i>Методы по минимизации системных отклонений</i>	19
5. ПОПУЛЯЦИЯ	20
5.3 <i>Критерии прерывания исследования</i>	20
6. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ	21
6.1 <i>Сводная таблица сроков сбора данных: Таблица 1</i>	21
6.2 <i>Оценка первичной конечной точки</i>	21
6.3 <i>Оценка вторичных конечных точек</i>	21
6.4 <i>Анализ других параметров исследования</i>	22
6.5 <i>Мониторинг безопасности</i>	22
6.5.1 <i>Определение серьезных нежелательных явлений (СНЯ)</i>	22
6.5.2 <i>Сообщение о СНЯ</i>	22
6.5.3 <i>Мониторинг безопасности и мер защиты СНЯ</i>	22
7. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ	23
7.1 <i>Вычисление объема выборки</i>	23
7.2 <i>Обработка данных</i>	23

7.3	<i>Анализ данных</i>	23
7.3.1	Основные принципы анализа	23
7.3.2	Данные для анализа	24
7.3.3	Работа с недостающими данными	24
7.3.4	Дополнительный анализ	24
7.3.5	Отклонения от запланированной структуры анализа	24
8.	РЕГЛАМЕНТ ЕВРОСОЮЗА О ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ (GDPR), УПРАВЛЕНИЕ ДАННЫМИ И КАЧЕСТВОМ	25
8.1	<i>Контроль качества</i>	25
8.2	<i>Система регистрации, ведения и хранения данных</i>	25
8.3	<i>Конфиденциальность, защита данных</i>	25
9.	ПОЛИТИКА ПУБЛИКАЦИИ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
9.1	<i>Публикация результатов исследования</i>	27
9.2	<i>Вторичный анализ, дополнительные исследования и совместное использование данных</i>	28
10.	ФИНАНСИРОВАНИЕ И ПОДДЕРЖКА	29
11.	СТРАХОВАНИЕ	30
12.	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	31
13.	ПЕРЕЧЕНЬ ПРИЛОЖЕНИЙ	32

СОДЕРЖАНИЕ

Главный Исследователь	Проф. Donal J Buggy, Университетская клиника Матери Мизерикордиэ, Университетский колледж Дублина, Ирландия
Название	Периоперационное ведение и исходы пациентов из стран Европы с диагнозом Сахарного Диабета: (MOPED)
Краткое название	MOPED
Идентификация Trial	NCT04511312
Версия протокола	вер. 1.1
Цель и Обоснование	<p>Сахарный Диабет является распространенным заболеванием (около 20 миллионов пациентов в Европе), пациентам с этим диагнозом требуется большее количество хирургических вмешательств по сравнению с общей популяцией. Существует ряд патофизиологических и клинических механизмов, из-за которых пациенты с сахарным диабетом подвержены повышенному риску послеоперационных осложнений. Послеоперационные осложнения в общей популяции ассоциирована с ростом летальности и/или развитием серьезных нежелательных событий, в течение года после операции. У пациентов с сахарным диабетом эта взаимосвязь усугублена. В разных странах существуют различные практические рекомендации по периоперационному ведению пациентов с сахарным диабетом, перенесших большие хирургические вмешательства, и вопрос о том, может ли это повлиять на послеоперационный исход, до сих пор масштабно не исследовался. Неизвестно также, различаются ли результаты операций в зависимости от подгрупп пациентов с сахарным диабетом, в частности, влияет ли различный уровень гликемии на исход операции.</p> <p>В данном исследовании может быть подтверждена целесообразность индивидуального периоперационного ведения пациентов с сахарным диабетом.</p>

Задачи исследования	<p>Основные задачи:</p> <p>Провести первое крупное европейское эпидемиологическое исследование периоперационного ведения пациентов с сахарным диабетом, перенесших операцию с оценкой 30 дневных пациент-ориентированных исходов;</p> <p>Оценить результаты в подгруппах, в частности, в зависимости от предоперационного контроля гликемии.</p> <p>Ответить на следующие вопросы исследования:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Какова эпидемиология пациентов с сахарным диабетом, перенесших операцию, в Европе:<ul style="list-style-type: none">• Есть ли существенные различия в методиках периоперационного контроля гликемии?• Различается ли упомянутая практика контроля между центрами и странами?2. Какова степень и пациент-ориентированность последствий послеоперационных осложнений среди пациентов с сахарным диабетом в течение 30 дней после операции в Европе?3. Провести анализ подгрупп, сравнивая эти результаты среди:<ul style="list-style-type: none">• Пациентов с сахарным диабетом I типа, сахарным диабетом II типа и других пациентов с сахарным диабетом;• Пациентов с разными показателями (уровнями) гликемии, т.е. HbA1c < 53, HbA1c 53-69 и HbA1c > 69 ммоль /моль;• Пациентов, получившие различные виды анестезии: - Ингаляционная анестезия в сравнении с тотальной внутривенной анестезией; местная анестезия (МА) в сравнении с общей анестезией (ОА) и• Пациентов с более длительным анамнезом сахарного диабета, у которых повышен риск интраоперационной гипотензии из-за вегетативной нейропатии.
---------------------	--

Исходы	<p>Первичные конечные точки: Количество дней пребывания дома в течение 30 дней после операции (ДД-30)</p> <p>Вторичные конечные точки: Индекс хирургических осложнений (ИХО), Качество восстановления (QoR-15), день 1, если применимо, 30-дневная смертность, Продолжительность пребывания в больнице, Частота серьезных нежелательных явлений (полный перечень см. В Приложении 11 «Определения результатов»)</p> <p>Третичные конечные точки: Время, потребовавшееся на возобновление нормальной терапии сахарного диабета (инсулин; диета), Частота развития диабетического кетоацидоза или гипогликемий, Частота и продолжительность использования внутривенной инфузионной терапии инсулином, Изменение тактики ведения сахарного диабета через 30 дней</p> <p>Будут задокументированы интраоперационные и послеоперационные методы лечения диабета, включая уровни глюкозы крови до, во время и спустя не более 2 часов после операции.</p>
--------	--

Критерии включения и исключения	<p>Критерии включения: Пациенты с сахарным диабетом в возрасте 18 лет и старше (все типы, кроме диабета беременных), планируемые на хирургическое вмешательство (определяемое как хирургическая операция, требующая общей или местной анестезии или их комбинации). Будут включены амбулаторные, плановые или неотложные хирургические вмешательства, а также пациенты, послеоперационных палат реанимации и интенсивной терапии. Определенные подгруппы пациентов с сахарным диабетом будут выделены для последующего анализа.</p> <p>Критерии исключения: Пациенты, не страдающие сахарным диабетом. Пациенты с диабетом беременных. Пациенты, перенесшие незначительное хирургическое вмешательство, то есть хирургическое вмешательство в условиях местной инфильтрационной анестезии, с или без контролируемой седации, или хирургическое вмешательство, не соответствующее критериям включения, указанным выше.</p>
Измерения проекта	<p>Будет запрошено согласие пациентов на сбор данных о течении их госпитализации и 30-дневного периода после выписки, как указано в исходах.</p> <p>Помимо обычного клинического ведения, никаких вмешательств не планируется.</p>
Количество участников	5,000
Длительность	<p>В каждом участвующем центре набор новых пациентов будет продолжаться в течение 12 месяцев после регистрации данного центра в ESAIC в качестве участвующего, пока не будет достигнута общая цель в 5 000 пациентов-участников. Продолжительность наблюдения за каждым пациентом составит до 30 дней после операции.</p>
Учреждения	<p>Данное исследование международное, многоцентровое, проспективное, наблюдательное. К участию приглашается любой центр, в котором персонал имеет возможность зарегистрироваться в системе и собирать данные, у ≥ 45 пациентов.</p>
Определение размера выборки	<p>До 5% населения Европы страдает сахарным диабетом. В Европе ежегодно проводится около 30 миллионов операций, поэтому за год, примерно 1,5 миллионов пациентов с сахарным диабетом подвергаются хирургическим вмешательствам. Предлагается оценить общую выборку из 5000 европейских пациентов с сахарным диабетом по меньшей мере из 50 центров не менее чем из 10</p>

	<p>стран.</p> <p>Учреждения, выполняющие операции пациентам с сахарным диабетом, будут приглашены к сотрудничеству. Предполагается, что требуемое количество участников будет зарегистрировано в течение двух лет с момента начала набора. Для окончательного сбора, очистки и анализа данных может потребоваться дополнительно до 12 месяцев.</p> <p>Выборка размером 5000 позволит минимизировать проблемы переобучения и коллинеарности с учетом использования в модели от 50 до 70 предикторов. Кроме того, выборка в 5000 будет иметь 90% мощность для обнаружения наименьшей стандартизированной разницы в 0,10 значимой при $P < 0,05$ для 63 независимых гипотез при сравнении исследуемых подгрупп.</p>
Оценка рисков и пользы	<p>Для пациентов, участвующих в этом исследовании, риски отсутствуют, кроме тех, что непосредственно связаны с операцией. Пациенты не получают персональных выгод от исследования, однако знания, полученные в результате исследования, послужат основой для разработки передовых технологий в этой ранее малоизученной области.</p>

Перечень сокращений

AKI	Острая почечная недостаточность
ASA classification	Система классификации физического статуса Американского сообщества Анестезиологов
CTN	Программное Обеспечение клинических исследований
CVA	Острое нарушение мозгового кровообращения
DVT	Тромбоз глубоких вен
ESAIC	Европейское Общество Анестезиологии и Интенсивной Терапии
ICH-GCP	Руководство по Надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации
MI	Инфаркт миокарда
MINS	Периоперационное повреждение миокарда при некардиохирургических вмешательствах
MK	Международный координатор
PE	Лёгочная эмболия
PPC	Постоперационные лёгочные осложнения
QoR-15	15 вопросов качества восстановления
SOP	Стандартная операционная процедура
SORT	Инструмент оценки риска исходов хирургического вмешательства
SSI	Инфекция области хирургического вмешательства
ГИ	Главный исследователь
ДД-30	30 дней дома
СНЯ	Серьезное нежелательное явление
ИдП	Памятка с информацией для пациентов
ИХО	Индекс Хирургических Осложнений
НЭК	Независимый этический комитет
ОА	Общая анестезия
ОИТ	Отделение интенсивной терапии
РК	Регулирующий комитет
ИРК	Индивидуальная регистрационная карта
эИРК	Электронная Индивидуальная регистрационная карта
ФИС	Форма информированного согласия

1. АДМИНИСТРАТИВНАЯ СТРУКТУРА

1.1 Руководящий комитет по написанию

- Проф. Donal J Buggy, Университетская больница Mater, Университетский колледж Дублина, Ирландия,
- Проф. Mark Coburn, Университетская больница RWTH, Ахен, Германия
- Д-р Jeroen Hermanides, Амстердамский Медицинский Центр Университета, Амстердам, Нидерланды
- Проф. Markus Hollmann, Амстердамский Медицинский Центр Университета, Амстердам, Нидерланды
- Prof. Alex Zarbock, Университетская больница Münster, Германия

Статистика:

- Д-р. Malachy Columb (Статистик), Манчестерская университетская больница, Великобритания

1.2 Спонсор

MOPED финансируется за счёт гранта сети клинических испытаний ESAIC. Никакие другие учреждения не будут участвовать в проведении этого исследования.

Контактное лицо ESAIC-CTN:

Mr. Pierre Harlet, ESAIC Research Dept, Rue des Comédiens 24, 1000, Brussels, Belgium. Тлф. +32-2-743-3291

E-Mail: research@esaic.org; moped@esaic.org

2. ЭТИЧЕСКИЕ И НОРМАТИВНЫЕ АСПЕКТЫ

2.1 Этические нормативы исследования

Исследовательский проект будет осуществляться в соответствии с планом исследования и принципами, изложенными в актуальной версии Хельсинкской декларации (поправка 2013 г.) Всемирной медицинской ассоциацией и Руководстве по надлежащей клинической практике ICH-GCP E6 (R2). Также, при необходимости, будут соблюдаться требования государственных и местных регулирующих органов.

2.2 Категории рисков

MOPED - это проспективное когортное исследование, в котором пациентам предлагается дать согласие на обработку данных о течении их периоперационного периода, а также 10-минутный контрольный телефонный звонок (если пациент был выписан) через 30 дней после операции. Никаких дополнительных медицинских вмешательств не ожидается. Все пациенты будут получать стандартную помощь в соответствии с нормами, установленными в конкретном медицинском учреждении.

2.3 Независимый этический комитет (НЭК) и Компетентные органы (КО) или аналогичные структуры

Во всех случаях до начала исследования локальный главный исследователь (ГИ) каждого центра должен предоставить документы клинического исследования в соответствующее отделение НЭК (или в учреждение, эквивалентное данному) для этической оценки, а также получить документ, подтверждающий, что клиническое исследование было рассмотрено НЭК и получило одобрение (положительную оценку) и освобождение от подписания формы информированного согласия пациентами, в случаях, где это возможно.

Если информированное согласие не требуется локальным НЭК, этому необходимо получить письменное подтверждение. Никакие существенные изменения не могут быть внесены в протокол без предварительного одобрения НЭК, за исключением случаев, когда это необходимо для устранения очевидных непосредственных рисков для участников исследования.

В маловероятном случае преждевременного завершения или прерывания исследования отчёт о работе должен быть отправлен в НЭК в течение 15 дней или по запросу. Если исследование завершено в планируемый срок, об этом сообщается в НЭК в течение 90 дней, окончательный отчет об исследовании должен быть представлен в течение одного года после окончания исследования или по требованию. В обязанности ГИ локального центра входит коммуникация с локальным НЭК в рабочем порядке.

2.4 Информация для участников. Информированное согласие.

Информированное согласие (в письменном виде, с использованием утвержденной формы информированного согласия (ФИС)) должно быть запрошено у каждого пациента перед включением его (её) в число участников, в случаях если письменное освобождение от НЭК не было предоставлено. Памятка с информацией для пациентов (ИдП) и любая другая письменная информация, которая предоставляется пациентам, а также реклама для привлечения участников исследования (если используется) должны быть рассмотрены НЭК и получить одобрение (положительную оценку).

Предлагается следующий порядок запроса информированного согласия пациентов на участие в клиническом исследовании: перед операцией пациентам будет представлена памятка ИдП, одобренная НЭК, с тем, чтобы пациент принял собственное решение об участии (или неучастии) в клиническом исследовании. Пациент должен быть уведомлен об общем характере

клинического исследования, его целях, отсутствии каких-либо дополнительных процедур, ожидаемой продолжительности клинического исследования, потенциальных рисках и преимуществах, а также о любых негативных последствиях, которые участие в клиническом исследовании может повлечь за собой (см. Приложение 02 – Памятка для пациента, Приложение 03 – Форма осознанного согласия пациента).

Каждый участник должен быть проинформирован о том, что его участие в клиническом исследовании является добровольным и что он(-а) может выйти из исследования в любое время и без объяснения причин, что отзыв информированного согласия не повлияет на оказываемую стандартную медицинскую помощь, что никакие дополнительные данные не будут собираться, а уже собранные данные, будут сначала закодированы, а потом псевдонимизированы. Анализ может выполняться до момента полного сбора данных.

Участник должен быть проинформирован о том, что его медицинские карты будут изучены уполномоченными лицами, помимо их лечащего врача. Участник прочитает условия участия в клиническом исследовании и получит возможность задать вопросы перед подписанием и датированием ФИС, а также получит копию подписанного документа. Пациенты должны подтвердить, что им было предоставлено достаточно времени для принятия решения. ФИС также должна быть подписана и датирована исследователем (или уполномоченным лицом). Этот документ должен быть сохранён в составе документов клинического исследования.

К пациентам с сахарным диабетом, которым была назначена как плановая, так и неотложная операция, обратится член исследовательской группы и пригласит принять участие в установленной форме.

Для пациентов идущим на плановую операцию информированное согласие может быть получено не ранее, чем за 90 дней до операции. У пациентов, которым назначена срочная хирургическая операция, информированное согласие может быть получено непосредственно перед операцией и вплоть до выписки из больницы.

В настоящее время особенный интерес представляет информация о периоперационном ведении и результатах лечения пациентов с сахарным диабетом, перенесших экстренное хирургическое вмешательство. Эта группа более высокого риска, что необходимо для оценки факторов риска неблагоприятного исхода. По неофициальным данным, периоперационное ведение пациентов с сахарным диабетом чрезвычайно вариабельно в зависимости от страны и отдельных учреждений.

Единственным отличием от рутинного лечения пациентов с сахарным диабетом, в рамках настоящего исследования, станет 10-минутный телефонный звонок, который поступит участнику исследования на 30-й день после операции. Если в это время пациент всё ещё находится в больнице, опрос будет проведен в палате. Пациентов, поступивших в больницу ночью, попросят дать Оценку качества восстановления (QoR-15) в первый день после операции; это займёт 3-5 минут.

Спонсор предоставляет шаблоны информированного согласия для пациента на английском языке (см. Приложения). Все переводы и адаптации Приложений следует отправлять в ESAIC (спонсору) для проверки. В этом отношении следует соблюдать SOP и инструкции, опубликованные Спонсором.

2.5 Конфиденциальность участников

Исследователь подтверждает и поддерживает права участника на неприкосновенность частной жизни и обязуется соблюдать действующие законы о конфиденциальности. В частности,

гарантируется анонимность участников при представлении данных на научных конференциях или при публикации их в научных журналах.

Медицинская информация отдельных субъектов, полученная в результате этого исследования, считается конфиденциальной, и её разглашение третьим лицам категорически запрещено. Конфиденциальность субъектов дополнительно обеспечивается использованием идентификационных номерных кодов: только псевдонимизированные данные будут записаны в центральную базу данных.

В целях проверки данных уполномоченные представители Спонсора или НЭК могут потребовать прямой доступ к части медицинской документации, имеющей отношение к исследованию, включая историю болезни участников.

2.6 Досрочное завершение исследования

MOPED – это наблюдательное когортное исследование. Следовательно, преждевременное прекращение исследования по соображениям этики или безопасности маловероятно. В случае низкого темпа набора, период исследования может быть продлен вплоть до достижения выборки 5000 пациентов.

2.7 Внесение правок

Только Руководящий комитет (РК) или лица, делегированные РК, имеют право вносить поправки в протокол. Международные координаторы исследования и главные исследователи (ГИ) локального центра получают своевременное уведомление об изменениях и должны будут внести соответствующие изменения в работу.

Письменная документация о вступлении поправок в силу будет предоставлена спонсору, а существенные поправки к протоколу будут внесены только после одобрения НЭК.

Принимая во внимание наблюдательный характер исследования, необходимость отклонений от протокола для защиты прав, безопасности и благополучия людей без предварительного одобрения спонсора и НЭК представляется маловероятной. Такие отклонения должны быть задокументированы, а информация о них передана спонсору и НЭК как можно скорее.

Все несущественные поправки, такие как административные изменения, будут сообщаться ГИ в НЭК по мере необходимости. Связь с НЭК является обязанностью ГИ локального центра.

2.8 Исходные данные

Заболеваемость сахарным диабетом растёт во всем мире, в том числе в Европе. В Европе насчитывается примерно 20 миллионов людей, больных сахарным диабетом, и вполне вероятно, что показатель этот со временем будет расти, тем самым увеличивая социальные требования к европейским службам здравоохранения [1]. Пациенты с сахарным диабетом чаще подвергаются хирургическому вмешательству, чем остальная часть населения [2]. Существуют патофизиологические и клинические механизмы, увеличивающие риск послеоперационных осложнений у пациентов с сахарным диабетом [3, 4]. Рост количества послеоперационных осложнений влечёт за собой увеличение смертности или повышает риск возникновения серьёзных сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия легочной артерии), которые могут проявиться в период от 30 дней и до одного года после операции [5-7]. Кроме того, сахарный диабет является независимым фактором риска возникновения инфекции послеоперационной раны [6].

В разных странах существуют различия в практических рекомендациях по периоперационному ведению пациентов с сахарным диабетом, и общепризнанного алгоритма нет [3, 7, 8]. Учитывая существование множества руководств и рекомендаций, неудивительно, что вариативность «реальной» клинической практики в отношении периоперационного назначения пероральных

гипогликемических препаратов и инсулина была отмечена в ряде аудитов, таких как Национальное конфиденциальное исследование результатов лечения и причин смерти пациентов (NCEPOD) [9].

Кроме того, хотя и признано, что пациенты с сахарным диабетом подвергаются повышенному риску послеоперационных осложнений [5-8], данный вопрос не получил должного развития – особенно в свете текущих разработок в периоперационном ведении, таких как Enhanced Recovery Programmes [7]. Хотя интервенционное исследование показало, что строгое поддержание предоперационного уровня глюкозы крови улучшает послеоперационный контроль гликемии [8], неизвестно, снижает ли это послеоперационную заболеваемость в целом. Кроме того, до сих пор неизвестно, могут ли разные виды анестезии влиять на результаты некардиохирургических оперативных вмешательств.

2.9 Обоснование исследования

Рекомендации по периоперационному ведению пациентов с сахарным диабетом различаются в разных странах, и небольшие наблюдательные исследования подтверждают это [1-3]. Влияет ли эта вариабельность на результаты операций среди пациентов с сахарным диабетом в странах Европы до сих пор не исследовано.

Кроме того, наш анализ подгрупп предоставит данные о том, как проходит послеоперационное восстановление у пациентов с разными показателями глюкозы крови перед операцией. По данным ретроспективных исследований, неадекватный контроль гликемии влияет на исход операции [10, 11]. В случае, если результаты исследования подтвердят связь между неадекватным гликемическим контролем перед операцией и неблагоприятными исходами в послеоперационном периоде, возможно это станет началом в разработке персонализированного периоперационного ведения пациента с сахарным диабетом. Например, в области интенсивной терапии известно, что пациенты с лучшим гликемическим контролем перед поступлением ($HbA_{1c} < 53$ ммоль / моль) имеют худшие результаты, если у них развивается гипергликемия, по сравнению с пациентами, у которых ранее существовавший гликемический контроль был плохим ($HbA_{1c} > 69$ ммоль / моль) [4, 11]. Если бы эта закономерность была отражена в периоперационном ведении пациентов с сахарным диабетом, это позволило бы применить более индивидуальный подход в лечении. Так же неизвестно, отличаются ли послеоперационные исходы в других исследуемых подгруппах.

Это масштабное, многоцентровое, международное, проспективное, наблюдательное исследование будет посвящено перечисленным выше важным исследовательским вопросам и тем самым создаст платформу для улучшения помощи пациентам, с этим опасным, широко распространенным заболеванием, поражающим всё больше людей по всей Европе, которым предстоит перенести хирургическое вмешательство.

2.10 Оценка рисков и пользы

MOPED – это проспективное когортное исследование лечения пациентов с сахарным диабетом во время и после хирургических операций. В связи с наблюдательным характером исследования, риски ограничиваются защитой данных. Защита данных будет гарантирована за счёт кодирования и использования защищенной базы данных с ограниченным доступом. Кроме того, централизованно будут храниться только анонимные данные. База данных будет размещена на серверах, расположенных в ЕС. Данные могут быть переданы только на серверы, расположенные в государствах-членах ЕС или в третьих странах, уровень защиты персональных данных которых был определен Европейской Комиссией как адекватный (на основании об общей защите данных, Постановление ЕС 2016/679, статья 45).

3. ЦЕЛИ, КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ/ИСХОДЫ И ДРУГИЕ ПАРАМЕТРЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Цели и задачи:

1. Задokumentировать в крупномасштабном наблюдательном эпидемиологическом исследовании периоперационный уровень гликемии у пациентов с диабетом, перенесших все виды хирургических вмешательств в условиях анестезии в Европе.
2. Задokumentировать тип, частоту и тяжесть всех послеоперационных осложнений, возникающих в течение 30 дней после операции.
3. Задokumentировать влияние всех осложнений путем определения количества дней, проведенных дома в течение 30 дней (ДД-30, первичная конечная точка), оценки индекса хирургических осложнений на основе шкалы Clavien-Dindo и других вторичных точек.
4. Провести анализ подгрупп, сравнивая результаты среди:
 - Сахарный диабет I типа, сахарный диабет II типа и другие типы сахарного диабета («Другие типы сахарного диабета» включают MODY и LADA и любой другой тип сахарного диабета).
 - Пациенты с разным предоперационным уровнем гликемии, т.е. HbA1c < 53, HbA1c 53-69 и HbA1c > 69 mmol. mmol [11];
 - Пациенты, получавшие различные виды анестезии:
 - Ингаляционная vs тотальная внутривенная анестезия;
 - Местная vs общая анестезия (ОА);
 - Комбинация ОА и местной анестезии vs только ОА.

Список приоритетных гипотез приведен в Приложении 9.

3.2 Первичные и вторичные конечные точки

Первичная конечная точка:

- Дни дома на протяжении 30 дней (ДД-30) [12, 13].

Вторичные конечные точки:

- Индекс хирургических осложнений (Comprehensive Complications Index (CCI) score), основанный на шкале Clavien-Dindo; [14,15];
- Шкала качества восстановления (QoR-15), будет исследована только у пациентов, которые находятся в больнице на следующий день после операции, т. е. День 1 после операции [16], 30-дневная летальность;
- Продолжительность госпитализации;
- Продолжительность нахождения в отделении интенсивной терапии (при необходимости);
- Частота серьезных нежелательных явлений, перечисленных в перечне Европейских определений периоперационных клинических результатов [18], (см. Приложение 11 «Определения результатов операции») (MI, MINS, AKI, PPC, CVA, PE, DVT, AKI, послеоперационная легочная инфекция (ПЛИ);

Третичные конечные точки:

- Будут задokumentированы интраоперационные и послеоперационные методы лечения диабета, включая уровень глюкозы в крови в капиллярах натошак и уровень гликемии до операции спустя не более 3 часов после операции. Кроме того, во время операции будет регистрироваться пиковый уровень глюкозы в крови, если будет доступен.

Также:

- частота диабетического кетоацидоза (определяется как наличие триады показателей: глюкоза > 12 ммоль/л; кетонемия > 3,0 ммоль/л и лактатемия > 2,0 ммоль/л);
- частота и продолжительность использования внутривенной инфузионной терапии инсулином.
- частота гипогликемии (глюкоза < 4 ммоль/л или тяжелая < 2,5 ммоль/л).

4. ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

4.1 ТИП ИССЛЕДОВАНИЯ

MOPED – это проспективное международное многоцентровое когортное исследование.

4.2 Исследовательские центры и обязанности ГИ

Любая больница в Европе (по определению Всемирной организации здравоохранения) может принять участие в качестве исследовательского центра. Неевропейские центры могут быть приняты по запросу в РК. Центрам будет предложено включить как минимум 45 пациентов (до 200) в течение периода набора продолжительностью до 18 месяцев с даты регистрации центра в ESAIC. Не более четверти (25%) пациентов центра могут находиться в дневном стационаре (амбулаторная анестезия).

Регистрация исследовательского центра осуществляется онлайн через специальную форму «Call for Centres form» на веб-сайте ESAIC. В рамках общеевропейского периода набора участников, запланированного для MOPED (не менее 18 месяцев), набор участников в отдельные центры возможен сразу же после регистрации центра в ESAIC при условии предварительного одобрения НЭК. Набор будет продолжаться до достижения запланированного размера выборки (n = 5000).

Международные координаторы исследования – это анестезиологи, назначенные ESAIC и РК для руководства проектом в отдельных странах, и в их обязанности входит:

- Определить центры в своей стране и выбрать ГИ локальных центров, в участвующих больницах;
- Помочь в переводе необходимых документов исследования;
- Обеспечить наличие всех необходимых международных или региональных разрешений регулирующих органов до начала приёма пациентов-участников;
- Оказывать помощь ГИ локального центра, обучать его (её) и контролировать проведение исследования в соответствии с ICH-GCP;
- Обеспечить хорошую связь со штаб-квартирой ESAIC и участвующими сторонами в его (её) странах на всех этапах исследования, включая очистку данных.

ГИ локального центра может быть анестезиолог, хирург или диabetолог, практикующий в области хирургических дисциплин в исследовательской центре, и имеет следующие обязанности:

- Обеспечивает руководство исследованием в своем учреждении;
- Обеспечивает наличие всех соответствующих юридических и этических разрешений для своего учреждения;
- Обеспечивает адекватное обучение всего персонала, имеющего отношение к исследованию, до начала сбора данных;
- Контролирует набор участников, ежедневный сбор данных и помогает в решении проблем;
- Разрешает конфликтные ситуации;
- Обеспечивает своевременное и корректное заполнение Электронной Регистрационной карты (ЭРК), оценку отдаленных результатов и запросов на очистку данных. ГИ локального центра является основным лицом, ответственным за обеспечение целостности сбора данных. Подписывая ЭРК ГИ локального центра подтверждает достоверность данных;
- Поддерживает связь со штаб-квартирой ESAIC и соответствующим международным координатором исследований на всех этапах исследования, включая очистку данных.
- Поддерживать и обновлять информацию своего учреждения в соответствии с рекомендациями Руководства ICH-GCP E6 (R2).

4.3 График процедур и визитов

В дни скрининга (от «дня -90» до «дня операции», то есть в течение 3 месяцев до запланированного дня операции) пациенты будут обследованы, и у них будет запрошено

согласие (см. 2.4). (см. Приложение 2 «2. Памятка с информацией для пациентов (ИдП)» и Приложение 3 «Форма информированного согласия»). В случае экстренной хирургической операции согласие пациентов может быть запрошено в отделении непосредственно в день операции и вплоть до выписки из больницы. Если пациент остаётся в больнице в день операции, некоторые данные могут быть задокументированы в первый день после операции («День после операции 1»), включая оценку качества восстановления QoR-15, занимающую 3-5 минут.

Памятка с информацией для пациентов

Некоторые данные пациента также могут быть записаны в день выписки при условии, что пациент будет выписан в течение 30 дней после операции.

На 30-й день после операции данные должны быть собраны по телефону, если пациент выписан. Если он (или она) всё ещё находится в больнице, данные о пациенте будут собраны в палате на 30-й день.

Допустима некоторая вариативность в отношении сроков сбора данных. Пример: Если день выписки или 30-й день наблюдения выпадает на выходные, сбор данных можно провести в следующий рабочий день. Аналогичным образом, если с пациентом нельзя связаться на 30-й день, с ним следует связаться на следующий день, соответственно 31 после операции. Таким образом будут зарегистрированы все исходы операций и состояние пациентов после них.

Таблица 1: Сводная таблица сроков сбора данных

Когда	Действие / Данные для сбора
от дня -90 до дня 0	Отбор Критерии включения и исключения Согласие (если выборочное) Исходные данные о пациенте и его диагнозе Отслеживание нежелательных явлений Шкала Surgical Outcome Risk Tool (SORT)
День 0 (день операции)	Экстренный скрининг и согласие пациента * Исходные данные о пациенте и его диагнозе (если не были готовы ранее) Хирургические параметры Шкала SORT Анестезиологическое пособие и PACU параметры
1 день после операции	QoR-15 Показатели глюкозы и инсулина через 24 часа после операции
День выписки	Послеоперационная смертность и осложнения Индекс хирургических осложнений (CCI score)
30 дней после операции	ДД-30 (первичная конечная точка) Смертность Послеоперационная смертность и осложнения Индекс хирургических осложнений (CCI Score) Продолжительность пребывания в больнице Послеоперационные диабетические параметры

* Согласие может быть получено от пациентов, перенесших экстренную операцию, вплоть до дня выписки из больницы.

4.4 Набор участников и скрининг

ГИ или назначенное лицо ознакомится с планом оперативных вмешательств для подходящих MOPED протокол исследования. Версия 1.1. Russian version for Russia from English of MOPED study protocol Version 1.1 dated 18 Aug 2020 Translation Validated 14 April 2021

пациентов. Это может включать в себя обследование пациентов, посещающих поликлинику, если операция планируется в течение трех месяцев. Учитывая, что исследование способно лишь в минимальной степени модифицировать рутинную практику, пациенты могут быть приглашены к участию в день операции при условии, что они получат этот запрос в палате до начала операции.

Это оправдано, потому что в настоящее время знаний о периоперационном ведении и исходах хирургических операций среди экстренно оперированных пациентов с сахарным диабетом, существенно меньше, нежели тех случаев, когда операция проходила в плановом порядке. Следовательно, включение группы пациентов с сахарным диабетом, которым показано экстренное хирургическое вмешательство, особенно важно для оценки факторов риска неблагоприятных исходов. Существуют неофициальные данные о том, что практика ведения таких пациентов широко варьируется в зависимости от страны и отдельных центров. Для определения хирургического риска будет использоваться Surgical Outcome Risk Tool (SORT) [17].

4.5 Методы по минимизации системных отклонений

В каждом центре все пациенты с диабетом, которым показана хирургическая операция (за исключением случаев, когда проводится седация с местной анестезией или без неё) могут принимать участие. Центрам предлагается зарегистрировать целевое количество пациентов (в зависимости от количества исследователей в их команде) с даты регистрации их центра в ESAIC и получения всех разрешений на срок до 12 месяцев. Никакие другие критерии исключения не применяются, участвовать могут даже пациенты, нуждающиеся в неотложной хирургической помощи.

5. популяция

5.1 Критерии включения:

- Пациенты с сахарным диабетом в возрасте 18 лет и старше (все виды, кроме диабета беременных), перенесшие хирургическое вмешательство (определяемое как хирургическая операция, потребовавшая какой-либо общей или местной анестезии или их комбинации). Будут включены пациенты с амбулаторными, плановыми или неотложными хирургическими вмешательствами, а также пациенты, которые получили послеоперационную помощь в отделении реанимации или палате интенсивной терапии. Предварительно, определенные подгруппы пациентов с диабетом будут выделены для последующего анализа.

5.2 Критерии исключения:

- Пациенты, не страдающие сахарным диабетом.
- Пациенты с диабетом беременных.
- Пациенты, перенесшие незначительное хирургическое вмешательство, то есть хирургическое вмешательство в условиях аппликационной или инфильтрационной местной анестезии, с или без контролируемой седации, или хирургическое вмешательство, не соответствующее критериям включения, указанным выше.

Пример: Пациент с сахарным диабетом показана операции по удалению катаракты. В случае хирургического вмешательства в условиях местной анестезии, пациент исключается независимо от того, проводилась ли седация.

Если пациенту с диабетом назначена операция по удалению катаракты с перibuльбарной или субтенонной блокадой, он (она) включается в исследование.

5.3 Критерии прерывания исследования

Из-за наблюдательного характера исследования протокол не определяет каких-либо критериев отмены или прекращения обработки собранных данных. Пациенты, решившие выйти из исследования, могут сделать это в любой момент. В этом случае их данные не будут собираться в дальнейшем, однако уже собранные и закодированные данные будут анонимными и их анализ может быть проведен. Выбывающие участники не будут заменены при условии, что их количество не превышает 5% от прогнозируемого размера выборки за месяц до окончания запланированного периода набора. В противном случае РК примет решение о возможной замене путём продления периода привлечения к участию в исследовании дополнительных участников с учётом уже зарегистрированных в базе данных в соответствующий момент времени.

6. АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ

6.1 Сводная таблица сроков сбора данных: Таблица 1

ГИ или назначенные им лица будут проверять график плановых хирургических вмешательств для подходящих пациентов. Это может включать в себя обследование пациентов, посещающих предоперационную клинику, если операция планируется в течение трёх месяцев. Промежуток времени между подписанием согласия и операцией не может превышать 90 дней. В связи с тем, что вмешательство исследования в рутинную клиническую деятельность минимально, пациенты могут быть приглашены к участию в день операции при условии, что они получат предложение участвовать в исследовании в палате перед операцией.

Особенно важно включить в исследование пациентов с сахарным диабетом, которым была показана экстренная операция. Этим пациентам необходимо будет обследовать и получить от них информированное согласие в день операции или до выписки из больницы.

Должны быть задокументированы интраоперационные и послеоперационные методы лечения сахарного диабета, включая уровни глюкозы в капиллярной крови до, во время и в течении не более 2-х часов после операции. Также: время до возобновления стандартного лечения сахарного диабета (инсулин, диета) требуется наблюдать за частотой диабетического кетоацидоза (определяется как наличие триады показателей: глюкоза > 12 ммоль/л; кетонемия > 3,0 ммоль/л и лактатемия > 2,0 ммоль/л; а также частотой и продолжительностью использования внутривенной инфузии инсулина.)

6.2 Оценка первичной конечной точки

Первичная конечная точка:

- Количество дней пребывания дома в течение 30 дней после операции (ДД-30) [12, 13].

Вторичная конечная точка:

- Индекс хирургических осложнений (ИХО), (SSI score) [14,15].

Главные исследователи локального центра определяют ИХО, основанный на шкале Clavien-Dindo, на основе обзора госпитальных документов, других соответствующих документов и опроса пациентов. В Приложении 11 даны определения конкретных патологических состояний. [18]. Конкретную методику расчёта ИХО можно найти в Приложении 14 «Как рассчитать показатель ИХО».

Рекомендация со шкалой QoR-15 дана в приложении 13 «Опрос пациентов QoR-15».

Исследователей просят проводить опрос из 15 пунктов о восстановлении только для тех пациентов, которые находятся в больнице в первый день после операции. Это должно занимать не более 5 минут.

15 параметров оцениваются по шкале от 0 (худшее восстановление) до 10 (наилучший возможный результат). Следовательно, для 15 ответов диапазон оценок QoR-15 составляет от 0 до 150. Обычно значения смещены в сторону более высокого уровня, типичные медианные оценки QoR составляют 100-120.

6.3 Оценка вторичных конечных точек

Определение заболеваемости дано в Приложении 11, и используются для шкалы Clavien Dindo и шкале ИХО (см. Приложение 11 «Определения результатов» и Приложение 14 «Как рассчитать показатель ИХО»).

6.4 Анализ других параметров исследования

Следующие данные будут взяты из клинических карт: возраст, пол, вес, рост, переменные для ИХО, переменные для расчета SORT (см. Приложение 12 «Инструмент для определения риска хирургических исходов (SORT)»), классификация ASA, данные анамнеза, предоперационное лечение диабета (только классы веществ), тип анестезии, дата, тип и место операции, продолжительность процедуры, тип и дата поступления в ОИТ, дата выписки из ОИТ и из больницы.

Тех пациентов, кто уже дал согласие на обработку персональных данных, но чья операция неожиданно откладывается более чем на 90 дней, можно снова попросить дать информированное согласие.

В конце периода исследования каждый центр предоставит «Форму отчета об окончании исследования» (см. Приложение 17), в которой будет указано количество пациентов, отвечающих критериям включения в период исследования, и общее количество пациентов, не прошедших скрининг. Кроме того, каждый центр предоставит «Форму отслеживания отказов при скрининге» (Приложение 6), в которой будут указаны причины отказы пациента от участия. Используя эту форму, можно будет проанализировать, каковы причины исключения из исследования (например, субъект отказался подписать информированное согласие, язык субъекта, когнитивные трудности и т. Д.).

6.5 Мониторинг безопасности

Единственная процедура, определяемая исследованием MOPED – это звонок пациенту-участнику через 30 дней после операции, который продлится не более 10 минут, а для тех, кто находится в больнице в первый день после операции, опросник QoR-15 (3-5 минут). Таким образом, вероятность серьезных событий минимальна и определения, оценки или документирования не требуется.

6.5.1 Определение серьезных нежелательных явлений (СНЯ)

Понятие СНЯ не используется, т. к. данное исследование носит эмпирический характер и не подразумевает каких-либо вмешательств.

6.5.2 Сообщение о СНЯ

Оценка и документация СНЯ не требуется, т. к. данное исследование носит эмпирический характер и не подразумевает каких-либо вмешательств.

6.5.3 Мониторинг безопасности и мер защиты СНЯ

Не требуется.

7. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

7.1 Вычисление объема выборки

Предлагается оценить общую выборку из 5000 пациентов стран Европы с сахарным диабетом по меньшей мере из 50 центров и 15 национальностей.

Учреждения, проводящие операции для пациентов с сахарным диабетом, будут приглашены к сотрудничеству. Предполагается, что требуемое количество участников будет зарегистрировано в течение двух лет с момента запуска исследования. Для окончательного сбора, очистки и анализа данных может потребоваться дополнительно до 12 месяцев.

Выборка размером 5000 позволит минимизировать проблемы переобучения и коллинеарности с учетом использования в модели от 50 до 70 предикторов и взаимодействий, основанных на простом квадратном корне или 100 значениях на переменную соответственно. Кроме того, выборка в 5000 будет иметь 90% мощность для обнаружения наименьшей стандартизированной разницы в 0,15 значимой при $P < 0,05$ (поправка Бонферрони $P < 0,0007$) для 70 независимых гипотез при сравнении исследуемых подмножеств.

7.2 Обработка данных

Данные будут собираться в каждом центре под уникальным номером и вводиться в специальную электронную индивидуальную регистрационную карту (ЭИРК). Заполненные формы будут отправлены спонсору, ESAIC в Брюссель, Бельгия.

7.3 Анализ данных

7.3.1 Основные принципы анализа

Целью этого исследования является описание и количественная оценка эпидемиологии периоперационного ведения пациентов с сахарным диабетом в Европе. Описательные статистические данные, такие как среднее, медиана и частота (%), должны быть представлены соответствующим образом. Данные будут представлены с 95% доверительным интервалом, чтобы показать распространенность и частоту диабетических фенотипов, а также основных нежелательных явлений и осложнений.

Первичная конечная точка:

- Количество дней пребывания дома в течение 30 дней после операции (ДД-30).

Вторичные конечные точки:

- Индекс хирургических осложнений (ИХО), основанный на шкале Clavien-Dindo;
- Шкала качества восстановления (QoR-15), оценивается только у пациентов, которые находятся в больнице на следующий день после операции, т. е. День 1 после операции, Вторичные конечные точки также включают 30 дневную летальность, продолжительность госпитализации, случаи развития серьезных нежелательных событий (MI, MINS, AKI, PPC, CVA, PE, DVT, AKI, послеоперационная легочная инфекция).

Однофакторный анализ будет использован для идентификации переменных, потенциально представляющих интерес для многофакторного анализа, в дополнение к пошаговому отбору. Для выявления значимых закономерностей будут использоваться надежные многофакторные регрессии с использованием оценки максимального правдоподобия (ОМП), включая пуассоновскую и отрицательную биномиальную. Конкретные факторы или интересующие подмножества будут дополнительно исследованы с использованием линейных смешанных моделей с ОМП. Бинарные и категориальные исходы операций, такие как возникновение послеоперационных легочных осложнений, будут анализироваться с использованием многофакторной логистической регрессии, анализа выживаемости и регрессии

пропорциональных рисков Кокса, если это необходимо.

7.3.2 Данные для анализа

Данные от всех участников будут проанализированы на предмет полноты ввода данных для всех переменных в анонимном формате. Пациенты будут распределены по центрам и стратифицированы по странам в соответствующих эпидемиологических целях.

7.3.3 Работа с недостающими данными

Анализ будет проводиться на основе имеющихся данных. Случайно отсутствующие данные, не превышающие 10%, могут быть введены, и модели будут повторно проанализированы с целью анализа чувствительности. Будут использоваться линейные смешанные модели с ОМП, поскольку они относительно устойчивы по сравнению с методами наименьших квадратов, такими как дисперсионный анализ с повторными измерениями (ANOVA). Точная многомерная логистическая регрессия Ферта будет использоваться для редких и отсутствующих данных, насколько это будет возможно.

7.3.4 Дополнительный анализ

В дополнение к анализу чувствительности будет исследовано влияние заранее определенных подгрупп. Эти подгруппы будут включать: пациентов с сахарным диабетом I-го, II-го типа, III-го типа, MODY и LADA; Уровни гликемии: HbA1c <53, HbA1c 53-69 и HbA1c > 69 mmol/mmol; Анестезиологические методы, ингаляционные (Volatile) в сравнении с тотальными внутривенными (TIVA), местные (MA) в сравнении с общими (OA), комбинированные OA и MA в сравнении с только OA.

7.3.5 Отклонения от запланированной структуры анализа

Любые отклонения от первоначального плана статистического анализа будут идентифицированы и объяснены в любых отчетах. Ожидается, что такие дополнительные анализы будут представлены в Обсуждении только как *post hoc*, а не в Результатах.

8. РЕГЛАМЕНТ ЕВРОСОЮЗА О ПЕРСОНАЛЬНЫХ ДАННЫХ (GDPR), УПРАВЛЕНИЕ ДАННЫМИ И КАЧЕСТВОМ

8.1 Контроль качества

Спонсор несёт ответственность за внедрение и поддержание систем обеспечения качества и контроля качества с письменными SOP, чтобы гарантировать, что исследование проводится, а данные генерируются, документируются (записываются) и сообщаются в соответствии с протоколом, ICH-GCP и применимыми нормативными актами.

Меры контроля качества будут применяться на каждом этапе обработки данных, чтобы гарантировать, что все данные являются надёжными и были обработаны правильно, включая письменные SOP (на английском языке для всех стран) для сбора и ввода данных, автоматические проверки и обучение международных координаторов исследования и GI локального центра. За обучение GI локального центра будет отвечать международный координатор исследования при поддержке координационного офиса исследования. Местный GI обеспечит тщательный ввод и регулярную проверку данных в ЭИРК. GI локального центра будут нести ответственность за периодические и выборочные проверки для обеспечения качества данных в подведомственном учреждении. Спонсор проведёт случайную оценку центров, чтобы подтвердить, что в ЭИРК нет неправильных или неверных данных. Мониторинговые визиты спонсора на объект не планируются.

Спонсор несёт ответственность за обеспечение согласия всех вовлеченных сторон на обеспечение прямого доступа ко всем сайтам, связанным с исследованиями, исходным данным, документам и отчетам с целью мониторинга и аудита со стороны спонсора, а также проверки со стороны государственных и зарубежных регулирующих органов. Любые соглашения, заключенные спонсором с исследователем или учреждением и любыми другими сторонами, участвующими в исследовании, будут заключаться в письменной форме как часть протокола или отдельного соглашения. GI и/или участвующему учреждению не выплачиваются гонорары или финансовая компенсация за работу в исследовании.

8.2 Система регистрации, ведения и хранения данных

Данные будут вводиться в безопасную онлайн-базу данных, защищенную персональными учетными записями пользователей и паролями, и документирующую время и человека, вводящего данные. Онлайн-база данных, ЭИРК и соответствующие SOP используются на английском языке и не будут переведены на другие языки. Данные будут собираться непосредственно из исходных документов в закодированную бумажную ИРК (Приложение 7 и 8 «Рекомендации по заполнению ИРК»). Копия исходных документов будет храниться в запечатом кабинете (офисе), доступном для уполномоченного персонала только в соответствии с местными и международными правилами.

Страница идентифицируемых данных пациента с указанием идентификационного кода будет храниться отдельно также в запечатом кабинете (офисе), доступном только уполномоченному персоналу для с целью регистрации госпитальных исходов, доведения недостающих данных и возможности для контрольного посещения международного координатора исследования, спонсора, НЭК или регуляторных органов. Подписанные формы согласия, подтверждающие получение письменного информированного согласия до регистрации, будут храниться, как описано выше. Все исследовательские документы будут архивироваться в соответствии с требованиями местного законодательства. Спонсор и исследовательские центры будут поддерживать и обновлять всю информацию в соответствии с рекомендациями ICH-GCP E6 (R2).

8.3 Конфиденциальность, защита данных

Для обеспечения конфиденциальности пациентов и кодирования данных каждому участнику



исследования будет присвоен идентификационный код пациента. Конфиденциальный журнал, содержащий идентификационный код пациента и идентифицируемые данные, будет храниться отдельно в запертом шкафу, доступном только уполномоченному персоналу, а соответствующие электронные файлы будут защищены персонализированными и конфиденциальными именами пользователей и паролями. ЭИРК идентифицируются с помощью идентификационного кода пациента и не будут содержать никаких имен, инициалов, даты рождения или локальных номеров пациентов; поэтому никакие данные, позволяющие идентифицировать пациента, не будут доступны напрямую из ЭИРК. Защита данных будет гарантирована за счет кодирования и использования защищенной базы данных с ограниченным доступом путём индивидуального входа в систему и различных прав пользователей. В дальнейшем централизованно будут храниться только зашифрованные данные. База данных будет размещена на серверах, физически расположенных в Евросоюзе. Данные могут быть переданы только на серверы, расположенные в государствах-членах Евросоюза или в других странах, чей уровень защиты личных данных был определен Европейской Комиссией как адекватный на основе Общего регламента по защите данных (GDPR, статья 45).

Открытый прямой доступ ко всей соответствующей информации исследования, а также к исходным данным и документам будет разрешён для целей мониторинга, аудитов или инспекций спонсора, международным координаторам, НЭК или регуляторных органов. Все операции с персональными данными будут соответствовать Руководству GCP и строго следовать юридическим и национальным требованиям. С любыми дополнительными вопросами обращайтесь к сотруднику ESAIC по защите данных по адресу электронной почты: privacy@esaic.org или 24, Rue des comédiens 1000, Брюссель, Бельгия.

9. ПОЛИТИКА ПУБЛИКАЦИИ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

9.1 Публикация результатов исследования

Основные результаты MOPED и его дополнительных исследований будут опубликованы в рецензируемых международных медицинских журналах и представлены в «Euroanaesthesia», а также на международных и национальных встречах. В соответствии с рекомендациями Международного комитета редакторов медицинских журналов (<http://www.icmje.org/comments/views/Roles-and-countries/defining-the-role-of-ees-and-ributors.html>; по состоянию на 30 августа 2016 г.), авторство будет рассматриваться на основе вклада в набор пациентов, сбор и очистку данных, анализ и интерпретацию данных, написание рукописи и подачу международных и/или локальных грантов. Окончательно утверждает версию для публикации Писательский комитет. Он также несёт ответственность за все аспекты работы, обеспечивая надлежащее решение сопутствующих вопросов, касающихся точности или целостности любой части работы. Руководящий комитет (РК) также назначается писательским комитетом (ПК).

Все публикации, написанные по материалам базы данных MOPED, будут опубликованы под аббревиатурой «Исследователи MOPED». Имена всех авторов будут упомянуты, и каждый исследователь получит одинаковое признание своего вклада и ответственности за успешное выполнение этого исследования. Все авторы будут указаны с их именами и местом работы в списке соавторов, который будет опубликован в приложении к рукописи. Члены Руководящего комитета определены в соответствии с требованиями конкретных журналов. Имена соавторов будут перечислены в PubMed.

Ответственность за определение того, кого следует рассматривать в качестве исследователя, лежит на GI локальных центров. GI локального центра будет предложено указать имена сотрудников, активно участвующих в исследовании, в «Форме отчета по окончании исследования» (Приложение 17). Если количество набранных пациентов из центра слишком мало, чтобы оправдать достаточно активное участие, РК может принять решение о законности сотрудничества на основе других данных. Окончательное решение будет оставлено на усмотрение КС по согласованию с ESAIC.

Число исследователей, допущенных к участию в каждом центре, будет определяться числом пациентов, набранных этим центром, согласно таблице 2 ниже.

Обратите внимание, что к дневному стационару (амбулаторная анестезия) должны относиться не более 25% зарегистрированных в центре пациентов.

Таблица 2: Список исследователей, перечисленных в соответствии с количеством пациентов, вовлечённых в исследование и завершивших его в течение 30 дней

Кол-во вовлечённых участников	Кол-во исследователей в центре
45	1
85	2
120	3
150	4

Если в одном центре вовлечено более 150 пациентов, GI локального центра может назначить до шести (6) исследователей в качестве соавторов, если они соответствуют критериям авторства. Максимальное количество пациентов из одного центра будет равно $n = 200$. Это

сделано для того, чтобы какой-либо один центр не оказывал чрезмерно большого влияния на общий набор данных. Обратите внимание, что к дневному стационару (амбулаторная анестезия) должны относиться не более 25% зарегистрированных в центре пациентов.

Представление на международных встречах будет ограничено членами РК или их делегатами. Международные координаторы исследования будут иметь право выступать на международных встречах после утверждения РК и спонсором. С Clinical Trial Network должно быть упомянуто во всех публикациях и презентациях.

9.2 Вторичный анализ, дополнительные исследования и совместное использование данных

После публикации совместных результатов центрам будет разрешено использовать свои собственные анонимные данные для локального представления и публикации. Публикация дублирующих данных не допускается.

Анонимная база данных данных может быть доступен для вторичного анализа по специальному запросу в форме подробного предложения по исследованию (включая правила авторства) для РК. Окончательное утверждение этих потенциальных вторичных анализов остается за РК. Любой документ, основанного на совместных данных, должен быть рассмотрен РК перед отправкой в журнал. Авторство любой дополнительной публикации, полученной из совместного набора данных, будет включать название группы «Исследователи MOPED» и имена РК, которые работали над конкретной рукописью, с построчным точным перечислением имен участников где-либо в статье. Для прозрачности во всех статьях вторичного анализа необходимо ссылаться на исходный документ.

Локальные или международные исследования, отвечающие на дополнительные вопросы, (то есть вопросы, не рассматриваемые в MOPED) и сбор дополнительных данных при совместном использовании части переменных, собранных MOPED, разрешены при следующих условиях:

- назначение отдельного спонсора (кроме ESAIC),
- отдельное этическое одобрение,
- отдельное информированное согласие,
- независимое управление данными,
- одобрение РК подобного исследования.

Спонсор и РК имеют право наложить вето на вложение исследования в MOPED. Публикация любого исследования, вложенного в MOPED, будет происходить после публикации основных результатов MOPED (основные цели 1 и 2). Для наглядности во всех статьях вложенных анализов следует ссылаться на исходный документ. Правила об авторстве для потенциальных публикаций, полученных на основе таких вложенных когортных исследований, должны быть представлены Спонсору и РК вместе с предложением об исследовании.

Запросы на совместное использование данных для метаанализа следует направлять Спонсору и РК в индивидуальном порядке.

Спонсор исследования (ESAIC CTN) может использовать анонимные совместные данные для внутреннего анализа и образовательных целей.



10. ФИНАНСИРОВАНИЕ И ПОДДЕРЖКА

MOPED финансируется грантом ESAIC CTN. Подача заявок на национальные или локальные рецензируемые гранты для финансирования исследования на государственном или локальном уровне допускается при условии получения предварительного письменного разрешения от спонсора и РК. В таком случае члены РК должны заявить об отсутствии конфликта интересов (заявление о конфликте интересов подписывается каждым членом РК и хранится у Спонсора).



11. СТРАХОВАНИЕ

MOPED – это наблюдательное исследование с минимальными рисками. Страхование может потребоваться на основании индивидуального соглашения между ГИ и соответствующим юридическим отделом учреждения. ESAIC несёт гражданско-правовую ответственность в случаях нанесения ущерба участнику исследования в процессе обработки данных ESAIC. Это никаким образом не влияет на исследовательского центра за любую халатность медицинского персонала.

12. СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. International diabetes federation, Cho NH, Kirigia J, Claude J et al. IDF diabetes atlas 8th ed. 2019: Visit: <http://www.diabetesatlas.org/resources/2017-atlas.html>. [accessed 22 Jan 2020]
2. Frisch A, Chandra P, Smiley D, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycaemia in the perioperative period in non-cardiac surgery. *Diabetes Care* 2010;33:1783-88.
3. Hulst A, Hermanides J, Hollmann MW, DeVries JH, Preckel B. Lack of Consensus on Peri-Operative Management of Patients with Diabetes Mellitus. *Eur J Anaesthesiol* 2019 Feb;36(2):168-169.
4. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med.* 2014 Jul;40(7):973-80. doi: 10.1007/s00134-014-3287-7. Epub 2014 Apr 24.
5. Umpierrez G, Smiley D, Jacobs S et al. Randomised study of basal-bolus insulin therapy in the management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256-61.
6. Emily T Martin 1, Keith S Kaye 2, Caitlin Knott. Diabetes and Risk of Surgical Site Infection: A Systematic Review and Meta-analysis *Infect Control Hosp Epidemiol* 2016 Jan;37(1):88-99. doi: 10.1017/ice.2015.249. Epub 2015 Oct 27.
7. Vascular events in non-cardiac surgery patients cohort evaluation (VISION investigators). Association between complications and death within 30 days after noncardiac surgery. *CMAJ* 2019;191:E830-37.
8. Kuzulugil D, Papeix G, Luu J, Kerridge R. Recent advances in diabetes treatments and their perioperative implications. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2019;32:398-404.
9. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Highs and Lows, London, 2018. Visit: https://www.ncepod.org.uk/2018pd/Highs%and%20Lows_Summary%20Report.pdf. Accessed 22 January 2020
10. Garg R, Schuman B, Bader A et al. Effect of preoperative diabetes management on glycaemic control and clinical outcomes after elective surgery. *Ann Surg* 2018;267:858- 62.
11. Giuseppe Gatti 1, Andrea Perrotti, Daniel Reichart. Glycated Hemoglobin and Risk of Sternal Wound Infection After Isolated Coronary Surgery. *Circ J* 2016 Dec 22;81(1):36- 43. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0778.
12. Bell M, Erikson L, Svensson T et al. Days at home after surgery: an integrated and efficient outcome measure for clinical trials and quality assurance. *E-Clinical Medicine* 2019;11:18-26.
13. Myles PS, Shulman M, Heritier S et al. Validation of days at home as an outcome measure after surgery: A prospective cohort study. *BMJ Open* 2017;7:E015828
14. Slankamenac K, Nederlof N, Pessaux P, et al. The comprehensive complications index: a novel and more sensitive endpoint for assessing outcome and reducing sample size in randomized controlled trials. *Ann Surg* 2014; 260(5):757-62; discussion 762-3.
15. Clavien PA, Vetter D, Staiger RD, et al. The Comprehensive Complication Index (CCI(R)): Added Value and Clinical Perspectives 3 Years "Down the Line". *Ann Surg* 2017; 265(6):1045-1050.
16. Stark PA, Myles PS, Burke JA. Development and Psychometric Evaluation of a Postoperative Quality of Recovery Score. The QoR-15. *Anesthesiology* 2013;118(6):1332-40.
17. Protopappa KL, Simpson JC, Smith N, Moonesinghe R. Development and validation of the surgical outcome risk tool (SORT). *Br J Surg* 2014;101:1774-83.
18. Jammer I et al. European Perioperative Clinical Outcomes (EPCO) Definitions. *Eur J Anaesthesiol* 2015;32:88-105

13. ПЕРЕЧЕНЬ ПРИЛОЖЕНИЙ

1. Аннотация протокола
2. Памятка для пациента (ИдП)
3. Форма информированного согласия (ФИС)
4. Титульный лист разрешительной документации
5. Форма журнала наблюдения
6. Форма отслеживания отказов при скрининге
7. Типовая форма отчёта
8. Типовая форма отчёта (основные принципы оформления)
9. Априорные гипотезы
10. Определение срочности операции: классификация NCEPOD
11. Определение исхода хирургической операции
12. Инструмент оценки риска исхода хирургической операции (ИОРИО)
13. Опрос пациентов по форме QoR-15
14. Методика счёт показателя Комплексного индекса осложнений (КИО)
15. Законность обработки данных – GDPR
16. Обзор защиты данных
17. Форма отчета об окончании исследования.