**超声引导下前锯肌阻滞对乳腺癌改良根治术患者**

**术后慢性疼痛的影响**

**临床研究方案**

版本号： 1.0 版本日期：2019/10/04

负责人：林莹

承担科室：麻醉一科

联系人：林莹/姚玉笙 联系电话：13559939629

研究时间： 2019 年 11 月— 2021年 11月

方案摘要

**研究目的**：探究超声引导下前锯肌阻滞对乳腺癌改良根治术患者术后慢性疼痛的影响。

研究设计：前瞻性/随机/双盲/对照试验研究

样本量：198名成年女性的患者（其中试验组99名，对照组99名）

研究对象来源：

纳入标准：1）年龄 ≥18岁；2）择期行乳腺癌改良根治术

排除标准：

1）有慢性疼痛史患者

2）穿刺解剖结构异常，包括穿刺部位有感染、出血

3）NASID类药物过敏、局麻药过敏史

4）近期服用过止痛药等

5）严重肝肾功能不全者和严重心、脑疾病患者

6）出于任何原因不能配合研究，例如：语言理解困难，精神疾病等

**治疗方案：**

试验组：手术侧前锯肌阻滞，单侧注射0.5%的罗哌卡因30 ml

对照组：手术侧前锯肌阻滞，单侧注射生理盐水30 ml

评价指标：

主要疗效指标：患者术后3个月慢性疼痛发生率（NRS评分≥3）

次要疗效指标：1）受试者术后48小时内阿片类药物消耗量

1. 受试者术后48小时内各个时点NRS评分
2. 受试者术后3个月、6个月BPI总分
3. 受试者术后不良反应发生率
4. 受试者术后PACU停留时间
5. 患者满意度

研究周期：预计伦理批准后，24个月内完成本项临床试验。

**临床研究方案正文**

1. **研究背景**

乳腺癌改良根治术广泛应用于目前乳腺癌手术中。随着快速康复外科的发展，外科手术趋势朝着日间转变，国内外医学界对患者术后恢复的速度与质量的要求日益严格。超声引导下的前锯肌阻滞是新型筋膜间阻滞技术。其在超声引导的帮助下达到了较高的可视性，并且穿刺位点远离胸膜等重要解剖学结构，可视化下的前锯肌阻滞操作更加简便和安全。即使在肥胖患者中，前锯肌阻滞也具有易于超声识别定位的参考结构。据目前多项临床研究表明，相比于对照组，辅助使用ESPB的患者术后并发症的发生率降低、术后阿片类药物的消耗量减少、术后头晕恶心呕吐等不良反应的情况减少、术后疼痛评分相比于对照组有一定降低。

**2研究目的**

评价超声引导下前锯肌阻滞是否能降低乳腺癌改良根治术患者术后慢性疼痛的发生率，为临床应用提供参考，同时探索多项指标和不良反应的关系。

**3 研究设计**

3.1 研究设计：前瞻性/随机/双盲/对照试验研究

3.2 样本量估算：

3.3根据计算机随机分组软件（SAS 9.1）对纳入正式研究的受试者统一随机为两组（n = 99）：SPB组和对照组，将分组结果装入不透光信封，分发给研究人员，对研究人员保密。SPB组患者与对照组患者都接受全身麻醉， SPB组患者注射局麻药，对照组患者注射相同容积的生理盐水。

**4 受试者的选择**

4.1 纳入标准：

1）年龄 ≥ 18岁；2）择期行单侧乳腺癌改良根治术

4.2排除标准：

1）有慢性疼痛史患者

2）穿刺解剖结构异常，包括穿刺部位有感染、出血

3）NASID类药物过敏、局麻药过敏史

4）近期服用过止痛药等

5）严重肝肾功能不全者和严重心、脑疾病患者

6）出于任何原因不能配合研究，例如：语言理解困难，精神疾病等

**5治疗方案**

5.1 试验用法超声引导下的手术侧前锯肌阻滞

5.2 治疗方法

5.2.1 对照组：手术侧前锯肌阻滞，单侧注射0.5%的罗哌卡因30ml

试验组：手术侧前锯肌阻滞，单侧注射生理盐水30ml

麻醉方案 ：所有受试者均采用标准化麻醉方案。

两组患者术后采用统一的多模式镇痛方案：

静脉自控镇痛（PCIA）配方：舒芬太尼100 μg，用生理盐水稀释至100 ml；镇痛泵参数设置：负荷剂量0 ml，持续输注剂量0 ml/h，PCA剂量3 ml，锁定时间6 min。控制两组受试者NRS评分＜4分。

口服塞来昔布胶囊用帕瑞昔布钠200 mg BID \*3天(手术单天、术后1天和术后2天)

5.4 受试者提前退出试验

5.4.1 研究者决定退出

受试者退出试验是指已经入选的患者在试验过程中出现了不宜继续进行试验的情况，研究者有权决定停止该病例的试验。发生如下情况研究者将决定其退出：

（1）改变试验方案

5.4.2 受试者自行退出

根据知情同意书的规定，受试者有权中途退出试验，或受试者虽未明确提出退出试验，但不再接受用药/治疗及检测而失访，也属于“退出”。应尽可能了解其退出的原因，并加以记录。如：自觉疗效不佳；对某些不良反应感到难以耐受；有事不能继续接受临床研究；经济因素；或未说明原因而失访等。

无论何种原因，对退出试验的病例，应保留其病例报告表。

5.5 剔除及脱落病例标准

脱落病例的判定：所有填写了知情同意书并筛选合格进入试验的受试者，均有权随时退出临床试验，无论何时何因退出，只要没有完成临床试验全程观察，均为脱落病例。

脱落病例的处理：当受试者脱落后，研究者必须在病例报告表中填写脱落原因，并尽可能与受试者联系，完成所能完成的评估项目。

5.6 剔除病例标准

（1）病例选择违反了入组标准。

（2）在随机化之后没有任何数据或者主要指标缺少、资料明显不全者

由主要研究者与统计人员共同判定病例是否剔除。

5.7 试验中止规定

试验中止是指临床试验尚未按方案结束，中途停止全部试验。试验中止的目的主要是保护受试者权益，保证试验质量，避免不必要的损失。当发生以下情况，应中止临床试验：

（1）试验中发生严重安全性问题，研究者认为受试者有安全性可能受到损害的危险时，应及时中止试验。

6 不良事件监测

6.1 定义

不良事件（AE，Adverse Event）:病人或临床试验受试者接受一种药品后出现的不良医学事件，但不一定与治疗有因果关系。因此不良事件可以是一种不良的和未预期的体征（例如包括实验室检查异常等）、症状或与药品使用中有时间相关性的疾病，不考虑是否同药物有因果关系。

严重不良事件（SAE，Serious Adverse Event）:是指临床试验过程中发生的需住院治疗、延长住院时间、伤残、影响工作能力、危及生命或死亡、导致先天畸形等事件。

药物不良反应(ADR，Adverse Drug Reaction)：指的是在新药批准前或新适应症获准之前的临床试验中，尤其在治疗剂量未确定时，用药后发生与剂量相关的任何有害的而未预期的药物反应（非期望的反应）。受试者在研究期间可能会发生不良反应，不良反应包括但不限于以下情况:药物过敏（罕见）。

未预期的药物不良反应（Unexpected Adverse Drug Reaction）：未预期的药物不良反应指的是不良反应的性质和严重程度同药物已有的信息不一致，与既往研究资料记载不符。如既往未观察到或者根据中医理论、临床实践经验或药理毒理学研究结果预料不到的不良反应。

预期的药物不良反应（Expectedness of an Adverse Drug Reaction）：预期的药物不良反应是相对于未预期的药物不良反应的概念。

6.2 预期不良事件与非预期不良事件的判断

6.2.1 预期不良事件

6.2.2 非预期不良事件

非预期不良事件（unexpected adverse event, UAE）是指没有报告过，或已报告过但在后来的研究中发生更频繁或更严重的事件。

7 **试验的质量控制**

7.1 培训研究者

临床试验开始前应分别对所有参加人员进行统一培训，包括研究者、药品管理人员、实验室操作人员、检测操作人员、护理人员等。

由导师姚玉笙对本研究进行定期监查和质控。监查程序包括研究开始前一次或多次现场指导，检查CAM量表评估数据录入完成情况，研究方案的依从性和其他质量管理规范情况，将**CRF**录入数据与原始数据对比等。

7.2 临床试验记录

研究者对全部病例均需按“病例报告表”设计要求，逐项如实认真填写。研究病历及病例报告表作为原始记录，不得更改。

临床试验中实验室资料均应记录，并将原始报告（或复印件）粘在病历报告表上。

7.3 实验室的质控措施

（1）参加临床试验的各单位实验室应按标准操作规程和质量控制程序进行检测。

（2）参加临床试验的各单位应提供本单位“实验室检查正常值范围”、《实验室室间质评证书》，试验期间如有变化，需及时更新并补充说明。

7.4 试验用药品的管理

7.5 受试者依从性

每次访视时对受试者进行询问，判断受试者服用试验药物的依从性，并对受试者耐心做好解释工作，要求受试者按要求服药、随诊。

**8 伦理原则**

8.1 受益与风险

受益者可能从本项临床试验获得的受益包括：获得额外的随访。

受试者参加本项临床试验可能面临的风险包括：（所有医疗相关的治疗技术和药物都有可能产生副作用，本研究人群需要在神经阻滞麻醉下接受乳腺癌根治术，无论是手术中还是手术后都需要镇痛治疗。所有受试者均采用全身麻醉。术后采用统一的静脉自控镇痛（PCIA）方案。静脉自控镇痛（PCIA）中舒芬太尼属于阿片类药物，具有一定的副作用，如：呼吸抑制、恶心、呕吐，便秘，皮肤瘙痒等。竖脊肌阻滞存在以下风险：1.阻滞失败，2. 阻滞不全导致术后镇痛不全/失效，3.局麻药过敏反应（罕见）。对此，我们要严格执行诊疗操作规范，准备应急预案、抢救药品及急救设备。对已发生的不良反应要积极的根据具体情况快速的判断和准确的处理，同时尽可能减少因此带来的受试者经济负担。由于本研究方案中采用静脉自控镇痛和神经阻滞属于临床疼痛治疗的常规诊疗技术，所使用的舒芬太尼（镇痛药）、罗哌卡因（局部麻醉药）等药物属于临床疼痛治疗的常规用药，即使您不参加本临床研究，只要接受术后疼痛治疗，就有可能发生上述这些副作用/不良反应。研究者有权根据自己的判断予以对症处理或终止该病例的临床试验；同时制定了合并用药规定及终止与退出研究的标准，保护受试者的健康与利益。

8.2 受试者的医疗与保护

研究者负责受试者的医疗，做出与临床试验相关的医疗决定，保证受试者在试验期间出现不良事件时得到适当的治疗。

研究者对研究所发生的严重不良事件，应采取必要的措施以保证受试者的安全与权益，并及时向医院相关部门报告。

受试者在临床试验期间将免费获得试验药物，免费进行理化检查。如果发生与试验药物有关的不良事件，还将得到免费的医疗。治疗中病情变化，受试者或家属应及时与研究者联系，研究者可根据判断，决定是否加用对症处理药物。

8.3 受试者的隐私保护

受试者相关文件按照中国相关法律存档。全部受试者相关数据，包括身份识别信息和全部的个人医学资料应视为保密文件，按保密文件处理。严禁将研究中的任何相关信息和结果向参加研究以外的任何人员泄露。

9 试验结束后的随访与医疗措施

9.1 受试者在试验周期结束后，其疗效达到治愈者，结束受试者与研究者的合作关系；

9.2 受试者在试验周期结束后，其疗效未达到治愈者，可按其他医疗方法继续治疗，费用由受试者自负，结束受试者与研究者的合作关系；

9.3 若受试者在试验期间出现与试验药物导致的不良反应，在试验周期结束后，其不良反应仍未治愈者，按有关规定，由研究者负责其治疗费用。不良反应治愈后，结束受试者与研究者的合作关系。