



University of  
Nottingham  
UK | CHINA | MALAYSIA

ნოტინჰემის უნივერსიტეტი

ტრანექსამის მჟავა უმწვავესი სპონტანური ინტრაცერებრული ჰემორაგიისთვის (TICH 3)

საბოლოო ვერსია 1.0

03.11.2021

მოკლე სათაური: ტრანექსამის მჟავა ინტრაცერებრული ჰემორაგიისთვის აკრონიმი: **TICH-3**

**EudraCT** ნომერი: 2021-001050-62

რეგისტრაციის ნომერი: **ISRCTN97695350**

**CTA** მითითება: 03057/0074/001-0001

**IRAS** პროექტის ID: **297457**

კვლევის სპონსორი: ნოტინჰემის უნივერსიტეტი

სპონსორის მითითება: 12022

დაფინანსების წყარო: NIHR HTA პროექტის გრანტი **NIHR129917**

ტრიალის/კვლევის პერსონალი და საკონტაქტო დეტალები

სპონსორი: ნოტინჰემის უნივერსიტეტი

საკონტაქტო პირი: ანგელა შონი (Ms Angela Shone) კვლევითი გრანტების და კონტრაქტების ხელმძღვანელი, კვლევის ინოვაციების სამსახური, ნოტინჰემის

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

უნივერსიტეტი, იუბილეს საკონფერენციო ცენტრი,  
ტრიუმფის ქუჩა, ნოტინჰემი NG8 1DH

**მთავარი მკვლევარი:**

**ნიკოლა სპრიგგი (Nikola Sprigg)(სამედიცინო ექსპერტი)**

კლინიკის ასოცირებული პროფესორი,

ნოტინჰემი უნივერსიტეტი,

ტელეფონი: 0115 8231765,

ფაქსი: 0115 8131767

ელ-ფოსტა: [nikola.sprigg@nottingham.ac.uk](mailto:nikola.sprigg@nottingham.ac.uk)

**თანა-მკვლევარები:**

**(სამედიცინო ექსპერტი)**

**პროფესორი ფილიპ ბაზი (Philip Bath)**

ინსულტის ასოციაცია, ინსულტის მედიცინის

პროფესორი,

ნოტინჰემის უნივერსიტეტი,

ტელეფონი: 0115 8231765,

ფაქსი: 0115 8131767

E-mail: [philip.bath@nottingham.ac.uk](mailto:philip.bath@nottingham.ac.uk)

**ექიმი რობ დინენი (Dr Rob Dineen)**

ნეირორადიოლოგიის პროფესორი

ნოტინჰემი უნივერსიტეტი,

ტელეფონი: 0115 82 31173,

ფაქსი: 0115 8231180

ელ-ფოსტა: [rob.dineen@nottingham.ac.uk](mailto:rob.dineen@nottingham.ac.uk)

**ექიმი მიქაილ დესბორო (Michael Desborough)**

აკადემიკოსი კლინიკოსი ლექტორი

ოქსფორდის საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი

ტელეფონი: 01865 447900

ელ-ფოსტა: [michael.desborough@ouh.nhs.uk](mailto:michael.desborough@ouh.nhs.uk)

**პროფესორი იან რობერტსი (Ian Roberts)**

საზ. ჯანდაცვის და ეპიდემიოლოგიის პროფესორი

ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლა. ლონდონი

ტელეფონი: 020 7299 4684

ელ-ფოსტა: [ctu@lshtm.ac.uk](mailto:ctu@lshtm.ac.uk)

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

**პროფესორი ალან მონტგომერი** (Alan Montgomery)  
 NCTU დირექტორი ეპიდემიოლოგიის პროფესორი  
 კლინიკური ტრიალებების განყოფილება  
 ნოტინჰემის უნივერსიტეტი  
 ტელეფონი: 0115 8231612  
 ელ-ფოსტა: [ctu@lsham.ac.uk](mailto:ctu@lsham.ac.uk)

**პროფესორი რუსტამ ალ შაჰი სალმანი** (Rustam Al-Shahi Salman)  
 კლინიკური ნევროლოგიის პროფესორი  
 კლინიკური ტრიალებების განყოფილება  
 ედინბურგის უნივერსიტეტი  
 ტელეფონი: 0131 242 7014  
 ელ-ფოსტა: [Rustam.al-shahi@ed.ac.uk](mailto:Rustam.al-shahi@ed.ac.uk)

**პროფესორი კრისტინე როფე** (Christine Roffe)  
 ინსულტის სპეციალისტი კონსულტანტი  
 ჩრდილო მიდლანდის საუნივერსიტეტო ჰოსპიტალი NHS  
 ტელეფონი: 01782 671655  
 ელ-ფოსტა: [Christine.roffe@uhnm.nhs.uk](mailto:Christine.roffe@uhnm.nhs.uk)

**პროფესორი დევიდ ვარნინგი** (David Werring)  
 კლინიკური ნევროლოგიის პროფესორი  
 UCL ნევროლოგიის ინსტიტუტი  
 ტელეფონი: 020 3108 7493  
 ელ-ფოსტა: [d.werring@ucl.ac.uk](mailto:d.werring@ucl.ac.uk)

**ასოცირებული პროფესორი ტიმოთი ენგლანდი**  
 (Timothy England)  
 სისხლძარღვოვანი მედიცინის ასოცირებული  
 პროფესორი ნოტინჰემის უნივერსიტეტი  
 ტელეფონი: 01332 724668  
 ელ-ფოსტა: [timothy.england@ottingham.ac.uk](mailto:timothy.england@ottingham.ac.uk)

**პროფესორი ტიმოთი კოტსი** (Timothy Coats)  
 გადაუდებელი მედიცინის პროფესორი  
 ლაიკასტერის უნივერსიტეტი  
 ტელეფონი: 0116 2585965  
 ელ-ფოსტა: [tc61@le.ac.uk](mailto:tc61@le.ac.uk)

**პროფესორი მერილინ ჯეიმსი** (Marilyn James)

ჯანდაცვის ეკონომიკის პროფესორი

ნოტინჰემის უნივერსიტეტი

ტელეფონი: 0115 8230245

ელ-ფოსტა: Marilyn.james@nottingham.ac.uk

ასოცირებული პროფესორი კაროლინ რიკი (Caroline Rick)

მეთოდოლოგიის ასოცირებული პროფესორი

ნოტინჰემის კლინიკური ტრიალებების განყოფილება

ნოტინჰემის უნივერსიტეტი

ტელეფონი: 0115 8231600

ელ-ფოსტა: caroline.rick@nottingham.ac.uk

პროფესორი ტომპსონ რობინსონი (Thompson G Robinson)

ინსულტის მედიცინის პროფესორი

ლაიკასტერის უნივერსიტეტი

ტელეფონი: 0116 2522961

ელ-ფოსტა: [tgr2@le.ac.uk](mailto:tgr2@le.ac.uk)

ტრიშ ჰეპბარნი (Trish Hepburn)

მედიცინის სტატისტიკოსი

ტელეფონი: 0115 8231561

ფაქსი: 0115 7484092

ელ-ფოსტა: [trish.hepburn@nottingham.ac.uk](mailto:trish.hepburn@nottingham.ac.uk)

#### კვლევის სტატისტიკოსი:

**ტრიშ ჰეპბარნი (Trish Hepburn)**

მედიცინის სტატისტიკოსი

ტელეფონი: 0115 8231561

ფაქსი: 0115 7484092

ელ-ფოსტა: [trish.hepburn@nottingham.ac.uk](mailto:trish.hepburn@nottingham.ac.uk)

#### კვლევის ფარმაცევტი:

**შეილა ჰოდგსონი (Sheila Hodgson)**

ტელეფონი: 0115 9691169

ფაქსი: 0115 8402668

ელ-ფოსტა: [sheila.hodgson@nuh.nhs.uk](mailto:sheila.hodgson@nuh.nhs.uk)

#### კვლევის საკოორდინაციო ცენტრი:

**ინსულტის ტრიალებების განყოფილება**

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ნოტინჰემის უნივერსიტეტი

0115 8231782

ელ-ფოსტა: [TICH-3@nottingham.ac.uk](mailto:TICH-3@nottingham.ac.uk)

ტელეფონი:

კვლევის პროექტ მენეჯერი:

დაიანე ჰარვარდი (Diane Havard)

ტელეფონი: 0115 8231775

ფაქსი: 0115 8231771

ელ-ფოსტა: [diane.havard@nottingham.ac.uk](mailto:diane.havard@nottingham.ac.uk)

## სინოფსისი

სათაური	ტრანექსამის მჟავა უმწვავესი სპონტანური ინტრაცერებრული ჰემორაგიისთვის (TICH-3)
აკრონიმი	TICH-3
მოკლე სათაური	ტრანექსამის მჟავა უმწვავესი ინტრაცერებრული ჰემორაგიისთვის
მთავარი მკვლევარი	პროფესორი ნიკოლა სპრიგი
მიზნები	ტრანექსამის მჟავის ეფექტურობის შეფასება იკვ ს დროს და განსაზღვრა იმისა გამოყენებული უნდა იქნას თუ არა ის კლინიკურ პრაქტიკაში. პირველადი მიზანი: შეფასდეს ტრანექსამის მჟავის ეფექტი ადრეულ ( $\leq 7$ დღე) ლეტალურ გამოსავალზე მეორადი: შეფასდეს ტრანექსამის მჟავის ეფექტი იკვ ს განვითარებიდან 6 თვის შემდეგ დამოკიდებულების (dependency) თვალსაზრისით.
კვლევის კონფიგურაცია	პრაგმატული, ფაზა III პროსპექტული ბრმა, რანდომიზებული, პლაცებო კონტროლირებადი კვლევა
ჩარჩო	გადაუდებელი/ემერჯენსი დეპარტამენტები, მწვავე ინსულტის სერვისები/ცენტრები გაერთიანებულ სამეფოსა და მთელს მსოფლიოში
სინჯის შეფასება	სიდიდის 2750 მონაწილე თითოეული ჯგუფიდან მოგვცემს შესაძლებლობას 2.57% იანი განსხვავებით, დადგინდეს მე-7ე დღეზე სიკვდილიანობის პროპორცია პლაცებო და აქტიურ (ტრანექსამის TXA) ჯგუფებში (7.74 % ტრანექსამის შემთხვევაში, OR 0.73) 5% მნიშვნელობის დონეზე, სიმძლავრე 90 %. გამომდინარე იქიდან, რომ პირველადი გამოსავალი არის ლეტალობა, მოსალოდნელია მინიმალური დანაკარგი შეფასებითი ვიზიტისთვის.
მონაწილეთა რაოდენობა	არანაკლებ 5500

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ჩართვის კრიტერიუმები	<p><b>ჩართვის კრიტერიუმები:</b> მოზრდილები მწვავე, სპონტანური ინტრაცერებრული ჰემორაგიული ინსულტის (დადასტურებული ნეიროვიზუალიზაციურად) განვითარებიდან 4.5 საათი ან შუალედში. იმ შემთხვევაში, როცა სიმპტომების დაწყების დრო უცნობია, პაციენტი ერთვება კვლევაში სიმპტომების აღმოჩენიდან 4.5 საათის განმავლობაში, გამორიცხვის კრიტერიუმების არარსებობისას.</p> <p><b>გამორიცხვის კრიტერიუმები:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. პაციენტები რომლებიც საჭიროებენ ტრანექსამის მჟავას (მაგალითად ტვინის ტრავმული დაზიანება)</li> <li>ii. ტრანსამის მჟავაზე წინააღმდეგჩვენება</li> <li>iii. პაციენტები, რომლებიც ჩართვის დროს ღებულობენ ანტიკოაგულანტებს</li> <li>iv. მასიური ინტრაცერებრული ჰემორაგია, როცა ჰემოსტატური თერაპია უშედეგოა (ეს, ჩვეულებრივ იმ შემთხვევებს ეხება, როცა სისხლის მოცულობა მეტია 60 მლ-ზე)</li> <li>v. ღრმა კომატოზური მდგომარეობა (გლაზგოს კომის შკალა Glasgow Coma Scale&lt;5)</li> <li>vi. მიღებულია აქტიური თერაპიის შეწყვეტის ან პალიატიური მზრუნველობის გადაწყვეტილება</li> </ul>
ჩარვევის აღწერა	<p>ინტრავენური ტრანექსამის მჟავა 2 გ: 1 გრ. დატვირთვის დოზა, რომელიც ეძლევა 100 მლ ინფუზიით 10 წუთის მანძილზე, რომელსაც მოსდევს კიდევ 1გრ 250 მლ- ინფუზიით 8 საათის მანძილზე.</p> <p>შედარებისთვის: შესატყვისი პაცებო (ჩვეულებრივი ფიზიოლოგიური 0.9%), რომელსაც გამოიყენებენ იდენტური რეჟიმით.</p>
კვლევის ხანგრძლივობა	<p>7.25 წლიანი პროექტი; დაახლოებით 5.25 წ რეკრუტირება მოხდება გაერთიანებული სამეფოდან, 4.75 წ საერთაშორისო საიტებზე, საწყისი თარიღი: 2022 წლის 1 აპრილი.</p> <p>კვლევის ხანგრძლივობა თითოეული მონაწილისთვის არის 6 თვე</p>
რანდომიზაცია და დაბრმავება	<p>პაციენტები რანდომიზდებიან (1:1), ტრანექსამის მჟავა ან პლაცებო. სიტუაციის გადაუდებლობიდან და სიმწვავიდან გამომდინარე გამოიყენება რანდომიზაციის გამარტივებული მეთოდი, როცა საიტი ირჩევს ნუმერაციით მომდევნო სამკურნალო საშუალების შეფუთვას, დანომრილი ყუთებიდან, რომელიც</p>

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

	<p>შეიცავს კომპიუტერის მიერ შერჩეულ ტრანექსამის მჟავას ან პლაცებოს. ბოთლები იდენტურია, მხოლოდ ნომრებით განსხვავდება ერთმანეთისგან. სტრატეგიკაცია საიტების მიხედვით იწარმოებს, ისე, რომ ბალანსირებული იყოს ტრანექსამის მჟავისა და პლაცებოს რაოდენობა, მედიკამენტის მწარმოებელი ამზადებს ინდივიდუალურ შეფუთვას, რომელიც მოიცავს 4 ცალ 5მლ-იან ამპულას 500 მგ ტრანექსამიკის მჟავის ან 0.9% ფიზიოლოგიური ხსნარის შემადგენლობით, ამპულები ვიზუალურად გავს ერთმანეთს.</p>
<p>გამოსავლის საზომები</p>	<p><b>პირველადი გამოსავალი:</b> სიკვდილობა მე 7 ე დღისთვის, მეორადი ფუნქციური გამოსავალი მოდიფიცირებული რანკინის შკალით (mRS) 180-ე დღეს <b>სხვა მეორადი გამოსავლები:</b> სიკვდილობა მეორე დღეს. უსაფრთხოების გამოსავალი: პირველი 7 დღის განმავლობაში (ან ლეტალური გამოსავლის შემთხვევაში, თუ უფრო ადრე მოხდა) განვითარებული: ვენური თრომბოემბოლიზმი, ტვინის იშემიური დაზიანება/დაზიანებები, გულყრა. 180 ე დღეს: სიცოცხლის ხარისხი (EuroQol(Devlin, Shah, Feng, Mulhern, &amp; van Hout, 2018), EQ-5D-5L, VAS), კოგნიცია/აზროვნება (AD-8)(Galvin, Roe, Coats, &amp; Morris, 2007)</p>
<p>რესურსების და ხარჯების საზომი</p>	<p>საავადმყოფოს რესურსი და ხარჯი გაწერისას, რომელიც მოიცავს: ყოფნის ხანგრძლივობას, დღეებს ICU-ში(ინტენსიურ განყოფილებაში) და მკურნალობას. ჩვეულებრივი საცხოვრებელი: განთავსება გაწერისას და 180 დღეს. პაციენტის ჯანმრთელობის რესურსის გამოყენების კითხვარი 180 დღეს.</p>
<p>სტატისტიკური მეთოდები</p>	<p>კვლევის შედეგების ანალიზი და პრეზენტაცია იქნება CONSORT-ის გაიდლაინების შესაბამისად. პირველადი შედეგი შედარებული იქნება გაანალიზებით, როგორც რანდომიზებული, დაკარგული მონაცემების აღრიცხვის გარეშე. სათანადო აქცენტი გაკეთდება ნდობის ინტერვალებზე მკვლევების შედარებისთვის. მონაცემთა ბაზის დაბლოკვამდე შემუშავდება სრული სტატისტიკური ანალიზის გეგმა (SAP). პირველადი შედეგის შეფასება განხორციელდება რეგრესიის მოდელების გამოყენებით ბინარული შედეგებისთვის, ძირითადი პროგნოზული ფაქტორების კორექტირებით. მოდელი სრულად</p>

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

	<p>იქნება მითითებული SAP-ში.</p> <p>წარმოდგენილი იქნება ეფექტის აბსოლუტური და ფარდობითი საზომები და 95%-იანი ნდობის ინტერვალები. პირველადი შედეგი ასევე იქნება გამოკვლეული წინასწარ განსაზღვრულ ქვეჯგუფებში შესაბამისი ურთიერთქმედების ტერმინების გამოყენებით. ქვეჯგუფები მითითებული იქნება SAP-ში და მოიცავენ ასაკს, სქესს, სისტოლურ წნევას, HV, GCS, მკურნალობის დაწყებას (<math>\leq 2</math> ან <math>&gt;2</math> საათი, <math>\leq 3</math> ან <math>&gt;3</math> საათი) და ინტრავენტრიკულურ სისხლდენას (კი არა).</p>
ჯანმრთელობის ეკონომიკის ანალიზი	<p>ტრანექსამიკის მჟავის ხარჯთეფეტურობა სტანდარტულ თერაპიათა შედარებით, დამატებითი ხარჯთეფეტურობის პროპორციები (ICERs), მონეტარული სარგებელი და ხარჯების ეფექტურობა სტანდარტული თერაპიის და ტრანექსამის მჟავის.</p>
კვლევის პროცედურების გამარტივება	<p>ინტრაცერებრული ჰემორაგიის გადაუდებელი და კრიტიკული ბუნების გათვალისწინებით, იმისასათვის რომ მოხდეს სწრაფად ჩართვის ფასილიტაცია ემერჯენსის განყოფილებაში, თუნდაც იმ ჰოსპიტალებში, რომლებსაც შეეხო პანდემია, ჩართვის პროცესი, /რანდომიზაცია და ყველა სხვა კვლევასთან დაკავშირებული პროცედურა მნიშვნელოვნად არის გაიოლებული, გამარტივებულია თანხმობის ფორმა და მინიმალურია დასარეგისტრირებელი მონაცემები. რანდომიზაცია მარტივი და ხანმოკლეა, რადგან გამოიყენება ნუმერაციით მომდევნო ყუთი. შეფასებითი Follow-up ინფორმაცია მოიპოვება ერთჯერადად, უშუალოდ მონაწილისგან, ფოსტით, ტელეფონით ან ელექტრონული ფორმით, ან სამედიცინო ჩანაწერებიდან/მონაცემთა ბაზიდან.</p>

## შემოკლებები:

ACS მწვავე კორონარული სინდრომი

ADR წამლის გვერდითი რეაქცია

AD-8™ კოგნიციის საზომი

AE ადვერსიული მოვლენა

BP სისხლის წნევა

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.



CF ინფორმირებული თანხმობის ფორმა

CI მთავარი მკვლევარი

CEA ხარჯთეფექტურობის ანალიზი

CUA ხარჯების განკარგვის ანალიზი

ICER დამატებითი ხარჯების ეფექტურობის პროპორცია

CEAC ხარჯთეფექტურობის მისაღები მრუდი

NMB მონეტარული სარგებელი

CRF შემთხვევათა მოხსენების ფორმა

CT კომპიუტერული ტომოგრაფია

CTA კომპიუტერული ტომოგრაფია ანგიოგრაფიით

DAP მონაცემთა ანალიზის გეგმა

DMC მონაცემთა მონიტორინგის კომისია

DNACPR კარდიოპულმონარული რესუსტიტაციის არ ჩატარება

DVT ღრმა ვენების თრომბოზი

EOT ტრიალის/კვლევის დასასრული

EQ-5D™ ევროპოლი, 5 განზომილებიანი 5 საფეხურიანი სიცოცხლის ხარისხის შეფასების შკალა

GCP კარგი კლინიკური პრაქტიკა

HG ჰემატომის ზრდა

HEE ჯანმრთელობის ეკონომიკის შეფასება

HV ჰემატომის მოცულობა

ICH ინტრაცერებრული ჰემორაგია

IS იშემიური ინსულტი

NIHR ჯანდაცვის კვლევის ნაციონალური ინსტიტუტი

MHRA მედიცინის და ჯანდაცვის პროდუქტების მარეგულირებელი სააგენტო

MI მიოკარდიუმის ინფარქტი

NHS ნაციონალური ჯანდაცვის სერვისი

mRS მოდიფიცირებული რანკინის შკალა

NIHSS ჯანდაცვის ნაციონალური ინსტიტუტის ინსულტის შკალა

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

PE	პულმონური/ ფილტვის ემბოლია
PI	მთავარი მკვლევარი ლოკალურ ცენტრებში
PIS	პაციენტის საინფორმაციო ფურცელი
REC	კვლევის ეთიკური კომისია
R&D	კვლევის და განვითარების დეპარტამენტი
SAE	სერიოზული გვერდითი მოვლენა
SAR	სერიოზული გვერდითი რეაქცია
SPC	პროდუქტის დახასიათების შეჯამება
SUSAR	საექვო მოულოდნელი სერიოზული გვერდითი რეაქცია
SWAT	კვლევა ტრიალში
TBI	ტვინის ტრავმული დაზიანება
TMG	ტრიალი/კვლევის მენეჯმენტის ჯგუფი
TSC	ტრიალის სადამკვირვებლო კომისია
TXA	ტრანექსამის მჟავა
VAS	ვიზუალური ანალოგის შკალა
VTE	ვენური თრომბოემბოლიზმი

## სარჩევი

შემოკლებები -----	10
ტრიალის/კვლევის საფუძველი ინფორმაცია და ახსნა-განმარტება -----	16
საკვლევი სამედიცინო პროდუქტის დეტალები -----	22
აღწერა და წარმოება	
შეფუთვა და მარკირება -----	22
შენახვა, განაწილება და დაბრუნება -----	23
პლაცებო -----	24
ცნობილი გვერდითი ეფექტები -----	24
პრეპარატის აღრიცხვიანობა -----	25
ტრიალის/კვლევის ამოცანები და მიზანი -----	26
მიზანი -----	26
პირველადი ამოცანა -----	26
მეორადი ამოცანები -----	26

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ტრიალის/კვლევის დიზაინი -----26

ტრიალის/კვლევის კონფიგურაცია -----26

პირველადი საბოლოო პუნქტი -----28

მეორადი საბოლოო პუნქტი: -----28

უსაფრთხოების გამოსავალი პუნქტი -----28

შეჩერების წესები და შეწყვეტა -----29

რანდომიზაცია და დაბრმავება -----29

რანდომიზაციის კოდების შენარჩუნება და კოდების გატეხვის პროცედურები -----30

ტრიალის მენეჯმენტი -----31

მონაწილეობის ხანგრძლივობა -----32

კვლევის ხანგრძლივობა -----33

კვლევის დასრულება -----33

მონაწილეთა სელექცია და ამოღება -----33

რეკრუტირების პარამეტრები -----33

ჩართვის კრიტერიუმები/ Eligibility criteria -----35

ჩართვის კრიტერიუმები/Inclusion criteria -----35

გამორიცხვის კრიტერიუმები/Exclusion Criteria -----35

მონაწილეობის მოსალოდნელი ხანგრძლივობა -----38

პაციენტის ამოღება მკურნალობიდან და შეფასებიდან -----38

ინფორმირებული თანხმობა -----39

ტრიალის/კვლევის მკურნალობა და რეჟიმები -----44

კვლევის მკურნალობა -----44

დოზების დასაბუთება -----44

შეფასებები -----45

მონაცემთა შეგროვება და შემდგომი დაკვირვება/ follow-up -----46

ჯანდაცვის ეკონომიკის მონაცემები -----46

ნეიროვიზუალიზაცია: -----47

შემდგომი დაკვირვება Follow Up 47

თანმხლები და გადამრჩენელი მედიკამენტები და მკურნალობა -----48

წამლის /პლაცებოს აღრიცხვიანობა -----48

საკვლევი წამლის ჭარბი დოზის მართვა/მენეჯმენტი -----48

გადაუდებელი უსაფრთხოების ზომები -----48

პროტოკოლის დევიაცია და ვიოლაცია -----49

ტრიალის შეწყვეტის კრიტერიუმები -----49

რადიაციის ექსპოზიცია -----50

ქსოვილების ტრანსპორტირება და შენახვა -----51

ლაბორატორიული ანალიზები -----51

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

სტატისტიკა -----51

სტატისტიკური მეთოდები -----51

სინჯის სიდიდე და დასაბუთება -----52

ეფექტურობის შეფასება -----54

უსაფრთხოების შეფასება -----55

პროცედურები დაკარგული, გამოუყენებელი და ყალბი მონაცემებისთვის -----56

გაანალიზებული პოპულაციების განმარტება -----56

ჯანდაცვის ეკონომიკა -----57

ადვერსიული მოვლენები -----59

განსაზღვრებები -----59

მიზეზობრიობა -----62

ადვერსიული რეაქციების და SUSARs მოხსენება -----62

გადაუდებელი უსაფრთხოების ზომები -----63

SUSARs საეჭვო მოულოდნელი სერიოზული ადვერსიული რეაქცია(ები) -----63

ტრიალის მკურნალობა და მასთან კავშირებული სერიოზული გვერდითი მოვლენები SAES -----64

მონაწილის ამოღება კვლევიდან ადვერსიული მოვლენების გამო -----65

ეთიკური და რეგულატორული ასპექტები -----65

ეთიკური კომიტეტის და მარეგულირებლის თანხმობები

ინფორმირებული თანხმობა და მონაწილეთა ინფორმაცია -----66

ჩანაწერები -----67

შემთხვევათა მოხსენების ფორმები -----67

დედანი/წყარო დოკუმენტები -----67

პირდაპირი წვდომა დედან მონაცემებთან/დოკუმენტებთან -----68

მონაცემთა დაცვა -----68

ხარისხის უზრუნველყოფა და აუდიტი -----69

დაზღვევა და ანაზღაურება -----69

ტრიალის ჩატარება -----69

ტრიალის მონაცემები -----69

ჩანაწერების შენარჩუნება და არქივიზაცია -----70

ტრიალის შეწყვეტა სპონსორის მიერ -----70

კონფიდენციალურობის განაცხადი -----71

პუბლიკაციის და გავრცელების პოლიტიკა -----71

მომხმარებლის და საზოგადოების ჩართულობა -----71

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

კვლევის ფინანსები -----	72
დაფინანსების წყარო -----	72
ხელმოწერების გვერდი -----	75
გამოყენებული ლიტერატურა -----	76

## ტრიალის/კვლევის საფუძველი ინფორმაცია და ახსნა-განმარტება

ინტრაცერებრული ჰემორაგია არის გადაუდებელი სამედიცინო მდგომარეობა და ითვლის 1.7 მილიონზე მეტ ინსულტს მსოფლიოში ყოველწლიურად (Feigin, Lawes, Bennett, Barker-Collo, & Parag, 2009; O'Donnell M.; Venketasubramanian N.; Baker-Collo S.; Lawes CMM.; Wang W.; Shinohara Y.; Witt E.; Ezzati M.; Murray C., 2013), მორტალობა 40 %ია (Flaherty et al., 2006). გასულ წელს ინგლისში ინტრაცერებრული ჰემორაგია განუვითარდა 10000 ადამიანზე მეტს. დღედღობით არ არსებობს ეფექტური თერაპიული სამკურნალო საშუალება, ქირურგია მხოლოდ პაციენტების მცირე რაოდენობაშია სარგებლიანი. ჰემატომის ზრდა საკმაოდ გავრცელებული ფენომენია (ადრეულ ეტაპზე) (Brott et al., 1997; Davis et al., 2006) და წარმოადგენს სიკვდილის ყველაზე ხშირ მიზეზს ჰემორაგიულ პაციენტებში, ამის პრევენცია პოტენციურად შესაძლებელია ჰემოსტატური თერაპიით, რაც სხვა სისხლდენების შემთხვევაში საკმაოდ ეფექტურია, (Collaborators, 2010; WOMAN Trial Collaborators, 2017) ჰემატომის ზრდის/გავრცობის ინდიფენდენტური პრედიქტორები არიან: სიმპტომების მანიფესტაციის დრო, საბაზისო/თავდაპირველი ჰემატომის ზრდა და ანტიტრომბული მედიკამენტების გამოყენება. (Al-Shahi Salman et al., 2018) კომპიუტერული ტომოგრამაზე ლაქის/წერტილის ნიშანის spot sign არსებობსამ შესაძლოა გააუმჯობესოს პრედიქციის მოდელი, მაგრამ წინა კვლევების (Gladstone et al., 2019) მიხედვით არ გამოდგა წარმატებული, შესაბამისად არ გამოიყენება კლინიკურ პრაქტიკაში.

ინტრაცერებრულ ჰემორაგიასთან დაკავშირებული ინვალიდობა წარმოადგენს მასიურ ტვირთს პაციენტებისთვის, მათი ოჯახებისა და საზოგადოებისთვის. ინსულტის ასოციაციის მიერ ინტრაცერებრული ჰემორაგია დასახელდა კვლევითი სფეროს პრიორიტეტად, სისხლდენის შეჩერების ინტერვენციები, როგორც სამიზნე თერაპია ("https://www.stroke.org.uk/news/haemorrhagic-stroke-workshop-priority-setting," 2014). ინტრაცერებრული ჰემორაგიის ინციდენტობა იზრდება, მაღალი არტერიული წნევისა და მოსახლეობის ასაკის მატების გამო, შესაბამისად იზრდება სიკვდილობა და უნარშეზღუდულობა. ინსულტის თანამედროვე მიდგომები სწრაფი მენეჯმენტის საშუალებას იძლევა, რაც გულისხმობს ადრეულ დიაგნოსტიკასა და თერაპიას. აქედან გამომდინარე შესაძლებელია ეფექტური ჰემოსტაზური თერაპიის TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

(როგორცაა ტრანექსამის მჟავა) იმპლემენტაცია ინტრაცერებრული ჰემორაგიის დროს. აღნიშნული კვლევა ეფუძნება TICH-2 ტრიალის (დაფინანსებულია NIH HTA მიერ) გამოცდილებას, გამარტივებულ კვლევით მეთოდებს და სწრაფად ჩართვის შესაძლებლობას იმ პაციენტებისა, რომელთაც შესაძლოა ნახონ სარგებელი ამ თერაპიისგან. იმ შემთხვევაში თუ ჰემოსტატური ეფექტი გამოვლენილი TICH-2 კვლევაში, დადასტურდება TICH-3 ტრიალითაც, ეს გლობალურად შეცვლის კლინიკურ პრაქტიკას. პოტენციური სარგებლიანობა საკმაოდ მაღალია TICH-3 მონაწილეთათვის, თუ გავითვალისწინებთ, რომ კვლევაში ადრეულ ეტაპზე ერთეებიან პაციენტები და გამორიცხვის კრიტერიუმი არის მასიური სისხლჩაქცევა/სისხლის დიდი მოცულობა.

**არსებული მტკიცებულებების მიმოხილვა: ტრანექსამის მჟავა სხვა სისხლდენებით მიმდინარე მდგომარეობების დროს:**

ტრანექსამის მჟავა არის ლიცენზირებული ანტი-ფიბრინოლიზური აგენტი, რომელიც ეფექტურია პერიოპერაციულად, ამცირებს სიკვდილიანობას ტრავმისა და მშობიარობის შემდეგ, როცა გამოიყენება დროულად სისხლდენის დაწყებისთანავე (Gayet-Ageron et al., 2018).

ტრიალი CRASH 3 RCT("Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3) ტრანექსამის მჟავის ეფექტი სიკვდილიანობაზე, უნარშეზღუდულობაზე, სისხლმარღვოვან ოკლუზიურ შემთხვევაბსა და სხვა გართულებებზე პაციენტებში ტვინის მწვავე ტრავმული დაზიანებით: რანდომიზებული, პლაცებო კონტროლირებული კვლევა, " 2019) ტრანექსამის მჟავაზე გამოქვეყნდა 1 საფეხურიანი აპლიკაციის შემდეგ: ტრანექსამის მჟავა იყო უსაფრთხო ტვინის მწვავე დაზიანების მქონე 12 737 პაციენტში. აღინიშნებოდა თავის ტრავმასთან ასოცირებული მორტალობის შემცირება 30 დღეზე RR 0.94; 95%CI 0.86-1.02) პრესკეციფიული სენსიტივობის ანალიზით, გამოკლებით ძალიან მძიმე თავის ტრავმების ((RR 0.89; 95%CI 0.80-1.0), მაღალი სარგებლიანობით მსუბუქი და საშუალო ტრავმის დროს (RR 0.78; 95%CI 0.64-0.95). ეფექტი მეტი იყო როცა ადრეული სიკვდილი (< 24 სთ) იყო გამოსავალი RR 0.81 (95% CI 0.69–0.95) 24 საათში. თუ ბეისლაინზე გამოირიცხებოდა პაციენტები GCS3 და ბილატერალური არეაქტული გუგებით RR იყო 0.72 (0.56–0.92).

თავის მსუბუქი და საშუალო ტრავმების დროს ყველაზე ეფექტური იყო ადრეული/სწრაფი მკურნალობა, ინიცირებული 4.5 საათში, სარგებელი არ აღინიშნა მძიმე ტრავმების შემთხვევაში ღრმა კომატოზურ პაციენტებში, მკურნალობის ინიცირების დროისგან დამოუკიდებლად.

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

**ტრანექსამის მჟავის შესახებ არსებული მონაცემების შეჯამება ინტრაცერებრული ჰემორაგიის არმქონე პაციენტებში:**

ტრანექსამის მჟავა არის ეფექტური ამცირებს სისხლდენით გამოწვეულ მორტალობას ტრავმის შემდგომ, პოსტპარტუმ სისხლდენებისას და ტვინის ტრავმული დაზიანების შემდეგ, მკურნალობა ეფექტურია დროულად დაწყების შემთხვევაში და გავლენა აქვს ადრეულ მორტალობაზე. პაციენტების პოპულაციაში განსხვავებების, პათოფიზიოლოგიის და ნატურალური ისტორიის გათვალისწინებით, ეს რეზულტატები მარტივად ვერ განივრცობა ინტრაცერებრული ჰემორაგიის მქონე პაციენტებზე.

**ტრანექსამის მჟავა ინტრაცერებრული ჰემორაგიის შემდეგ:**

**ობსერვაციული კვლევები:**

ტრანექსამის მჟავაზე ინტრაცერებრული ჰემორაგიის შემდეგ რეპორტირებულია 2 მცირე ობსერვაციული კვლევა. Sorimachi et al. რეტროსპექტური ობსერვაციული კვლევა „ტრანექსამის მჟავის გადასხმამდე და მის შემდეგ“ იცვ პაციენტებში, დებიუტიდან 24 საათში ადარებდა 2 გ ტრანექსამის მჟავის 10 წუთის განმავლობაში სწრაფი ინფუზიის ეფექტურობას და პროლონგირებულ ინფუზიას 1 გ ტრანექსამის მჟავის 6 საათის განმავლობაში. პროექტში მონაწილეობდა 156 პაციენტი (> 80% ინსულტის დებიუტიდან 3 სთ) და გამოვლინდა, რომ სწრაფი ინფუზია ასოცირებული იყო ჰემატომის ნაკლებად ექსპანსიასთან >20%, ვიდრე გახანგრძლივებული ინფუზია (17.5% vs. 4.3%,  $p = 0.011$ ).<sup>27</sup> თავტორებმა გამოაქვეყნეს კიდევ ერთი კვლევა დამატებით 95 პაციენტში TXA სწრაფი ინფუზიის შესახებ, რომელთაგან ჰემატომის ექსპანსია აღინიშნებოდა 4.2 % ში. თუმცა არცერთ კვლევაში არ იყო საკონტროლო ჯგუფი.

Ojcastro et al. წარმოადგინა ობსერვაციული კვლევა 30 ჰიპერტენზიული იცვ ს მქონე პაციენტზე 40-70წ ასაკობრივ ჯგუფში, რომლებიც ლებულობდნენ ან ინტრავენურ ტრანექსამის მჟავას სამჯერადი დოზით ან სტანდარტულ თერაპიას, ეს კვლევა მხოლოდ აბსტრაქტის სახითაა წარმოდგენილი და არ შეიცავს მონაცემებს გარდა ზოგადი დასკვნისა რომ TXA ამცირებს ჰემატომის მოცულობას, არ ახდენს გავლენას ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობაზე ან სტაციონარში ყოფნისას ჯანდაცვის ნაციონალური ინსტიტუტის ინსულტის შკალაზე (NIHSS).<sup>28</sup>

**რანდომიზებული კონტროლირებადი კვლევები ტრანექსამის მჟავაზე ინტრაცერებრული ჰემორაგიის შემდეგ:**

ინტრაცერებრული ჰემორაგიის (იცვ) დროს ანტიფიბრილოლიტიკების ეფექტურობის და უსაფრთხოების სისტემური მიმოხილვა 2018 წელს არადამაჯერებელი აღმოჩნდა, ვინაიდან გამოქვეყნებული იყო მხოლოდ 2 რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევა(RCTs) მთლიანად 57 მონაწილით (Rustam Al-Shahi Salman, Zhe Kang Law, Bath, Steiner, & Sprigg, 2018), მიმდინარეობდა 3 კვლევა და TICH-2 ამავე ჯგუფის

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ხელმძღვანელობით 2018წ. რეზულტატები დასრულებული ტრიალები და შეჯამება მიმდინარე კვლევების წარმოდგენილია ქვემოთ. კვლევების უმრავლესობა იყენებს რადიოლოგიურ endpoint ჰემატომის ექსპანსიას/გავრცელებას როგორც სუროგატულ გამოსავლის საზომს ჰემოსტაზის დემონსტრაციისთვის. დამოკიდებულება როგორც ინსულტის გამოსავალი (Dependency) ფასდება მოდიფიცირებული რანკინის შკალით და არის ყველაზე ხშირად გამოყენებადი ფუნქციური გამოსავალი.

რანდომიზებული კონტროლირებული ტრიალები  $n \leq 100$  მონაწილით:

კვლევა: ტრანექსამის მჟავა ინტრაცერებრული ჰემორაგიის დროს (TICH) trial (Sprigg, Renton, Dineen, Kwong, & Bath, 2014), მონაწილეობდა 24 პაციენტი, რომლებიც იკვ განვითარებიდან 24 საათში ღებულობდნენ 1 გ ტრანექსამის მჟავას ან პლაცებოს, 10 წუთი, შემდგომ 1 გ 8 საათის განმავლობაში, ტრიალი დიზაინირებული იყო როგორც ჩატარების შესაძლებლობის განმსაზღვრელი კვლევა feasibility trial და არა როგორც ეფექტურობის დამდგენი.

2015წ Arumugam et al. (Arumugam, NA, Theophilus, Shariffudin, & Abdullah,) ჩატარა ცალმხრივი/ერთმაგი ბრმა, რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევა ერთ ცენტრში, მონაწილე 30 პაციენტიდან სამკურნალო ჯგუფი იკვ განვითარებიდან 8 საათის პერიოდში ღებულობდა 1გ ტრანექსამის მჟავას ინტრავენურად, და 1გ 8 საათის განმავლობაში, ხოლო საკონტროლო ჯგუფი პლაცებოს. ჰემატომის გავრცელება/ექსპანსია სამკურნალო ჯგუფში ნაკლებად შეინიშნებოდა. საშუალო მაჩვენებელი გლაზგოს გამოსავლის შკალის მიხედვით კონტროლ ჯგუფში 3.6 დაფიქსირდა, ხოლო მათში ვინც მკურნალობას ღებულობდა 4.4, ჯგუფებს შორის საშუალო სხვაობა არ იყო გამოთვლილი.

ნორვეგიის ინტრაცერებრული ჰემორაგიის ტრიალი (NOR-ICH, EudraCT number 2012-005594-30) მულტიცენტრული პროსპექტული რანდომიზებული, ღია, დაფარული გამოსავალი წერტილით კვლევა (PROBE), მონაწილეობდა 30 პაციენტი, ტრიალი ადრეულად შეწყდა, ჩართვის პრობლემების გამო და არ გამოქვეყნებულა.

ტრანექსამის მჟავა უმწვავესი ინტრაცერებრული ჰემორაგიის დროს -2. ძირითადი მონაცემები ტრანექსამის მჟავის გამოყენების შესახებ ინტრაცერებრული ჰემორაგიის დროს მოცემულია TICH-2 (Sprigg et al., 2018) ტრიალში (მონაწილეთა რაოდენობა=2325, მკურნალობა ინტრაცერებრული ჰემორაგიის განვითარებიდან 8 საათში), რომელმაც აჩვენა TXA არის უსაფრთხო (aOR 0.80; 95%CI 0.66-0.98,  $p=0.03$ ), ამცირებს ჰემატომის გავრცელებას და ადრეულ სიკვდილობას მე7 დღეზე (aOR 0.73; 95%CI 0.53-0.99;  $p=0.04$ ), მაგრამ არ მოქმედებს ფუნქციურ გამოსავალზე მოდიფიცირებული რანკინის შკალის მიხედვით 3 თვის შემდეგ (aOR 0.88; 95%CI 0.76-1.08). (Sprigg et al., 2018). ტვინის ტრავმული დაზიანების დროს CRASH-3 მონაცემების

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.



მიხედვით ადრეულ სიკვდილობაზე იყო უფრო მაღალეფექტური: მე-2 დღეს (aOR 0.61 95% CI 0.38 - 0.98  $p=0.04$ ). გაერთიანებული სამეფოს მიერ ჩატარებულ სუბ კვლევაში (1873 მონაწილე), რომელიც აფასებდა ფუნქციურ გამოსავალს 1 წლის შემდეგ, სხვაობა არ დაფიქსირდა გადანაცვლებადი ანალიზის მიხედვით (aOR95% 0.91 CI: 0.77-1.09;  $p=0.30$ ), მაგრამ გასხვავება შეინიშნებოდა კუმულაციური მორტალობის თვალსაზრისით (ანალიზი cox პროპორციული საფრთხის მოდელის გამოყენებით cox proportional hazard analysis) (aHR 0.77, 95% CI 0.64-0.94;  $p=0.0086$ ). ასევე აღინიშნებოდა უკეთესი სტატუსი გაწერის დროს იმ პაციენტებში, ვინც იღებდა ტრანექსამის მჟავას.

TICH-2 მონაცემთა ინტერპრეტაცია: TICH-2 ნეიტრალური პირველადი გამოსავალი შესაძლოა აიხსნას იმ გარემოებით, რომ პაციენტები კვლევაში საკმაოდ გვიან ერთვებოდნენ, მაშინ როცა უმეტეს შემთხვევაში ჰემატომის ექსპანსია სახეზეა, ხოლო ამ დროს ჰემოსტაზური ეფექტი საკმაოდ მოკრძალებულია (Broderick, 2018). მკურნალობის ეფექტს სავარაუდოდ აბათილებდა ის ფაქტიც რომ კვლევაში ჩართული იყვნენ ის პაციენტებიც, რომელთაც აღენიშნებოდათ მასიური სისხლჩაქცევა/სისხლის დიდი მოცულობა, რაც თავის მხრივ თავიდანვე ასოცირებულია ცუდ გამოსავალთან. აქედან გამომდინარე TXA კვლავ ითვლება მკურნალობის ოფციად (Cordonnier, Demchuk, Ziai, & Anderson, 2018) და საჭიროა კვლევები უფრო ხანმოკლე დროის ფანჯრით (Donnan, 2019), მენაწილეებს, რომლებიც ინტრაცერებრული ჰემორაგიის განვითარებიდან 4.5 საათში იყვნენ ჩართულნი TICH-2 კვლევაში, აღენიშნებოდათ ცუდი ფუნქციური გამოსავლის რედუქცია (aOR 0.84; 95%CI 0.70-1.01), უფრო მეტიც, 1377 პაციენტში (სადაც ჰემატომის მოცულობა არ აღემატებოდა 60 მლ და ჩრთვის დრო 4.5 სთ) *ad hoc* ანალიზი მიუთითებს ადრეული სიკვდილის (7 დღე) შესაძლო რედუქციაზე (aOR 0.70; 95%CI 0.43-1.15;  $p=0.15$ ).

### **სხვა ინტრაცერებრული ჰემორაგიების კვლევების მტკიცებულებები**

ახლახანს დასრულდა 2 რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევა RCT 2 მიმდინარეობს (Zhe Kang Law et al., 2016), დეტალები მოცემულია ქვემოთ, თუმცა ისინი მცირე კვლევებია რომლებიც იყენებენ რადიოლოგიურ საზომს პირველადი გამოსავლისთვის, შესაბამისად ნაკლებად მისალოდნელია პრაქტიკაში რაიმე ცვლილებები მოახდინონ, თუნდაც დაგეგმილი პროსპექტული ინდივიდუალური პაციენტთა მონაცემების მეტაანალიზით (Zhe Kang Law, 2017)

ლაქის ნიშანი და ტრანექსამის მჟავა ინტრაცერებრული ჰემატომის ზრდის პრევენციისთვის - ავსტრალიაში კვლევა AUStralasia TrialSTOP-AUST (NCT01702636) იყო მეორე ფაზის მულტიცენტრული, რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებული ტრიალი, რომელიც იკვლევდა ტრანექსამის მჟავასი ეფექტურობას ჰემატომის გავრცელების პრევენციის თვალსაზრისით იკვ დროს. მონაწილეები იყვნენ

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ავსტრალიიდან, ფინეთიდან ტაივანიდან.<sup>32</sup> შერჩეული იყო პაციენტები პოზიტიური ლაქის ნიშნით კტ ანგიოგრაფიაზე, რომლებიც ღებულობდნენ პლაცებოს ან 1 გ TXA 10 წუთის და შემდგომ 1 გ-ს 8 საათის განმავლობაში, პირველადი გამოსავალი იყო 24 საათში ჰემატომის ზრდა, ფასდებოდა მოდიფიცირებული რანკინის შკალა, და 90 დღეზე თრომბოემბოლური გართულებები - მეორადი გამოსავალი. ჩართული 100 პაციენტიდან პირველადი გამოსავლის თვალსაზრისით 2 ჯგუფს შორის განსხვავება არ აღინიშნა: 26 (52%) პლაცებო ჯგუფი, ხოლო 22 (44%) ტრანექსამის ჯგუფი ინტრაცერებრული ჰემორაგიის ექსპანსია odds ratio [OR] 0.72 [95% CI 0.32-1.59], p=0.41, ისევე როგორც მსგავსი იყო სიკვდილობა და თრომბოემბოლური გართულებები ჯგუფებს შორის (Meretoja et al., 2020).

ტრანექსამის მჟავა მწვავე იკვ ზრდის პრედიქციისთვის ლაქის ნიშნით TXA for Acute ICH Growth prEdicted by Spot Sign TRAIGE (NCT02625948) არის მულტიცენტრული მეორე ფაზის რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, პლაცებოკონტროლირებული ტრიალი, მონაწილეობდნენ პაციენტები ჩინეთიდან, პოზიტიური ლაქის ნიშნით კტ ანგიოგრაფიაზე, იკვს განვითარებიდან 8 საათში მკურნალობის შესაძლებლობით. კვლევა ადარებდა პლაცებოს და ინტრავენური ტრანექსამის მჟავის + 1 გ ინფუზია 8 საათის განმავლობაში ეფექტურობას, პირველადი გამოსავალი არის ჰემატომის ზრდა 24 საათში, მოდიფიცირებული რანკინის შკალა, და მეორადი გამოსავალი თრომბოემბოლური გართულებები 90 დღისთვის. კვლევა ახლახანს დასრულდა, სამიზნე რაოდენობა 240 პაციენტის ჩართვით და შედეგები გამოქვეყნდება 2021.

#### **მიმდინარე კვლევები:**

ტრანექსამის მჟავა ინტრაცერებრული ჰემორაგიისთვის მეორადად ახალი ორალური ანტიკოაგულანტების შემდგომ TICH-NOAC (NCT02866838), გახლავთ მულტიცენტრული, საერთაშორისო, ორმაგი ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებული ტრიალი, რომელიც იკვლევს ტრანექსამის მჟავის ეფექტურობასა და უსაფრთხოებას ინტრაცერებრული ჰემორაგიის დროს, რომელიც დაკავშირებულია არა ვიტამინK (არაპირდაპირ) ორალურ ანტიკოაგულანტებთან (NOAC).<sup>34</sup> ჰემორაგიული ინსულტის დებიუტიდან 12 საათის განმავლობაში, პაციენტები ღებულობენ პლაცებოს ან 1 გ ტრანექსამის მჟავას ბოლუსის სახით, რასაც მოსდევს 1 გ ინფუზია 8 საათის განმავლობაში. პაციენტები ღებულობენ სტანდარტულ თერაპიას მათ შორის საჭიროების და შესაძლებლობის შემთხვევაში ანტიდოტს. TICH-NOAC მიზანია დაადასტუროს რომ ტრანექსამის მჟავა ამცირებს ჰემატომის ექსპანსიას 24 საათში სტანდარტულ მკურნალობასთან შედარებით. კვლევა მიმდინარეა.

ტრანექსამის მჟავის გამოყენებით უმწვავესი დებიუტის ჰემორაგიის შეჩერება მათ შორის მობილური ინსულტის ცენტრებში Stopping Haemorrhage With TXA for Hyperacute Onset Presentation Including Mobile

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

**Stroke Units STOP-MSU (NCT03385928)** , მონაწილეობენ  $\geq 18$  ასაკის პაციენტები ავსტრალიიდან მწვავე სპონტანური ინტრაცერებრული ჰემორაგიით, დაავადების დებიუტიდან 2 საათის განმავლობაში. კვლევა ტესტავს ჰიპოთეზას, რომლის მიხედვითაც იცვლება პაციენტებში, რომლებიც სიმპტომების აღმოცენებიდან 2 საათში მიიღებენ ინტრავენურ ტრანექსამის მჟავას ნაკლებად მოსალოდნელია ჰემატომის გავრცელება, ვიდრე იმ პაციენტებში რომლებიც პლაცებო ჯგუფში იმყოფებიან. კვლევა მიმდინარეა.

**დასკვნა:** სასწრაფოდ საჭიროა მაღალი ხარისხის მონაცემები ინტრაცერებრულ ჰემორაგიის დიდი რანდომიზებული კონტროლირებული კვლევებიდან, განსაკუთრებით პაციენტებში დაავადების განვითარებიდან რაც შეიძლება უმოკლეს დროში, როცა ყველაზე მაღალია ჰემატომის ზრდის რისკი და ტრანექსამის მჟავის პოტენციური სარგებელი. გაერთიანებულ სამეფოსა და მთელს მსოფლიოში ინსულტის სერვისებში იცვლება კლინიკური პრაქტიკის შეცვლისთვის საჭიროა მტკიცებულება კლინიკური გამოსავლის სარგებლიანობაზე (და არა რადიოლოგიურ სუროგაციულ საზომზე, როგორცაა ჰემატომის ზრდა).

## საკვლევი სამედიცინო პროდუქტის დეტალები

### აღწერა და წარმოება

ინტრავენური ტრანექსამის მჟავა (ციკლოკაპრონი, 100მგ/მლ 5მლამპულაში. მწარმოებელი ფაიზერი, ავტორიზაცია: PL 00057/0952) ან შესატყვისი პლაცებო ინტრავენური ნატრიუმის ქლორიდი 0.9%-იანი 5მლ ამპულაში (ჰამელნ: წარმოების ავტორიზაცია: 1502 / 0006R)

ტრანექსამის მჟავა 100მგ/მლ 5მლ ამპულაში არის ლიცენზირებული პროდუქტი და პროდუქტის მახასიათებლების შეჯამება ხელმისაწვდომია მკვლევარისთვის.

### შეფუთვა და მარკირება

მწვავე კლინიკური მომსახურება შპს (Sharp Clinical Services Ltd ) მოამზადებს დაბრმავებულ, ინდივიდუალურ სამკურნალო პაკეტებს, რომელნიც მოიცავენ 5მლ-იან შუშის ამპულებს 500მგ ტრანექსამის მჟავით ან 0.9%-იან ნატრიუმის ქლორიდს, რომელიც იდენტიურია ვიზუალურად და დამატებით გააჩნია გახურების შემამცირებელი მილი. ამპულები და მეორადი ყუთები მონიშნება დამატება 13, ტომი 4, სამედიცინო პროდუქტების მართვის წესები EU-ში : კარგი წარმოების პრაქტიკა, რაც გულისხმობს რომ პირველადი და მეორადი შეფუთვ ამოხდება ერთად მთელი ტრიალის დროს. კოლოფის და მასში მოთავსებული ამპულები სიდენტიფიკაციის გასამარტივებლად ისინი მონიშნულნი იქნებიან ერთნაირი, უნიკალური შესაფუთი კოდით.

დეტალური ინსტრუქციები გამოყენების და დანიშვნის შესახებ მოცემული იქნება სამკურნალო ფუთაში.

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

საბოლოო პროდუქტის რეალიზებას ახდენს კვალიფიციური პერსონალი, მწვავე კლინიკურ მომსახურებაში Sharp Clinical Services Ltd დანიშნული პირი, რომელიც უზრუნველყოფს ტრიალის დაბრმავებული სამკურნალო ფუთებით მომარაგებას.

### **შენახვა, განაწილება და დაბრუნება**

მწვავე კლინიკური მომსახურება შპს უზრუნველყოფს სამკურნალო ფუთების შენახვას და დისტრიბუციას სსხვადასხვა საიტების ფარმაცევტზე, ვებ-ქსელზე დაფუძნებული სიტემების კონტროლით. თითოეული მონაწილე საიტის აფთიაქი/ფარმაცევტი, მწვავე კლინიკური მომსახურებიდან მიიღებს ქვითრებს მიწოდებული დანომრილი მასალებიდან.

ვებ-ქსელზე დაფუძნებული სისტემა მოქმედებს შემდეგნაირად: მონაწილე ცენტრებზე განკუთვნილი იქნება ტრიალის მკურნალობის სასაქონლო პარტიები. მათი კონტეინერის ნომრები მოძიებული/თვალმიდევნებული იქნება ვებ-ქსელზე დაფუძნებული სისტემით მონაწილე საიტებზე და კონფირმაციის შემდგომ ანუ მას შემდეგ, რაც დამოწმდება ქვითარი, ისინი გაცემული იქნება ტრიალში გამოსაყენებლად. როდესაც მონაწილე ცენტრებში მარაგი მიაღწევს გარკვეულ წინასწარ განსაზღვრულ დონეს, შეკვეთა თავიდან ხდება და ტრიალის მკურნალობის შემდგომი მასალები გაიგზავნება შესატყვის მონაწილე საიტებზე.

ფუთებს ინახება ოთახში, რომეზე წვდომაც შეზღუდულია, ოთახის ტემპერატურაზე, საჭიროა დაცული იყოს გადახურებისა და ყინვისგან, არსებობს მონაცემები, რომლის მიხედვითაც ტრანექსამის მჟავა სტაბილურობას ინარჩუნებს  $-20^{\circ}\text{C}$  დან  $50^{\circ}\text{C}$  ტემპერატურაზე (de Guzman R, 2013), ტემპერატურის მონიტორინგი არ მოითხოვება. IMP-ს შეფუთვაზე გარკვევითაა მითითებული რომ ის განკუთვნილია მხოლოდ კლინიკური კვლევისთვის. თითოეული ფუთა შეიცავს დანომრილ ყუთებს, რომელნიც შეიცავენ ტრანექსამის მჟავას ან პლაცებოს, კომპიუტერზე დაყრდნობილი განაწილების მიხედვით.

ლოკალური საიტის მკვლევარი პასუხისმგებელია, რომ უზრუნველყოს მკურნალობის აღრიცხვიანობა, მათ შორის გადამოწმება, ტრიალის მკურნალობის ჩანაწერების შენახვა/შენარჩუნება კვლევის მიმდინარეობის მთელს მანძილზე UK რეგულატორული მოთხოვნების შესაბამისად. პასუხისმგებლობა შესაძლოა დელეგირდეს საიტის ფარმაცევტზე, კლინიკური ტრიალის სააფთიაქო სტაფზე ლოკალური პროცედურული მოთხოვნების შესაბამისად.

ჩართვის შემდეგ საიტის პერსონალი მარტივად ირჩევს ნუმერაციით მომდევნო სამკურნალო პაკეტს, რომელიც იქნება დანომრილი ყუთი და შეიცავს ტრანექსამის მჟავას ან პლაცებოს კომპიუტერზე დაყრდნობილი განაწილების მიხედვით. ყუთები იდენტურია, ერთმანეთისგან მხოლოდ სამკურნალო

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ნომრით განსხვავდება. მას შემდეგ, რაც სამკურნალო პაკეტის ნომერი შეიყვანება ელექტრონული შემთხვევათა მოხსენების ფორმაში, ამის მიხედვით მონაწილეს მიენიჭება კვლევის ნომერი trial number გამოწერა Prescription: მკურნალობა გამოიწერება შესაბამისად ტრენირებული სამედიცინო წარმომადგენლის, ან ჯანდაცვის პროფესიონალის მიერ, დასაშვებია საკვლევი სამედიცინო პროდუქტის რეცეპტის გაცემის ხელნაწერი ან ელექტრონული ფორმა.

განაწილება/გაცემა Dispensing: აღირიცხება ტრიალის სპეციალურ აღრიცხვიანობის ფორმაში. ტრიალის მკურნალობა არ უნდა იქნას გამოყენებული რაიმე სხვა მიზნით, გარდა წარმოდგენილი კვლევისა. ტრიალის დაბრუნებული მედიკამენტი, რომელიც განაწილდა მონაწილეებზე, არ უნდა გადანაწილდეს სხვა მონაწილეზე. ყოველი გამოყენებული წამალი დაბრუნდება ფარმაციაში.

### პლაცებო

პლაცებო იქნება მოწოდებული, შეფუთული და მონიშნული, გაიცემა და განაწილდება კვალიფიციური პერსონალის მიერ, როგორც აქტიური IMP

### ცნობილი გვერდითი ეფექტები

კუჭ-ნაწლავის მხრივ დარღვევები (გულისრევა, პილბინება, ფაღარათი) შეიძლება განვითარდეს, მაგრამ ქრება დოზის შემცირებისას. ჰიპოტენზია შესაძლოა განვითარდეს ერთეულ შემთხვევებში სწრაფი ინტრავენური ინფუზიის შემდეგ. ხანგრძლივი გამოყენების შემდგომ იშვიათად შესაძლოა განვითარდეს ფერადი მხედველობის დარღვევები. ასევე მოხსენებულია თრომბოემბოლიის იშვიათი შემთხვევები და კანის ალერგიული რეაქციების იშვიათი გამოვლინება.

ტრანექსამის მჟავა მოქმედებს ფიბრინოლიზური პრეპარატების თრომბოლიზური ეფექტის საწინააღმდეგოდ, მაგრამ აღნიშნული პრეპარატები (ფიბრინოლიზური პრეპარატები) თავის მხრივ უკუნაჩვენებია ჰემორაგიული ინსულტების დროს.

### უსაფრთხოების ინფორმაცია :

ტრანექსამის მჟავა SmPC: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1220/smpc>

სექცია 4.8 SmPC ტრანექსამის მჟავისთვის, საბოლოო ვერსიის თარიღია: 02 თებერვალი 2021

ნატრიუმის ქლორიდი SmPC <https://www.medicines.org.uk/emc/product/6269/smpc#gref> სექცია 4.8 SmPC

საბოლოო ვერსიის თარიღია: 01 აპრილი 2020

### პრეპარატის აღრიცხვიანობა

ინტრაცერებრული ჰემორაგია გადაუდებელი სამედიცინო მდგომარეობაა. ტრიალი ისეა დიზაინირებული,

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

რომ ჩაერთოს ჰიპერმწვავე ინსულტის კლინიკური მენეჯმენტის გზაში, რაც გულისხმობს ასეთი პაციენტების კლინიკაში მომართვისთანავე დაუყოვნებელ შეფასებას, სასწრაფო ნეიროვიზუალიზაციას, ჰემორაგიის გამოსარიცხად, რათა იშემიური ინსულტის შემთხვევაში საჭიროების და ჩვენების მიხედვით ჩატარდეს თრომბოლიზი, ინტრაცერებრული ჰემორაგიის მქონე პაციენტებს (მათ ვისაც რადიოლოგიურად დაუდასტურდება ჰემორაგია) კი შესაძლოა შევთავაზოთ TICH-3 მონაწილეობა, თანხმობის შემთხვევაში კი ადმინისტრირებული იქნება ტრანექსამის მჟავა, ხოლო წერილობითი ფორმა დასაშვებია მოგვიანებით იქნას შევსებული. შესაბამისად საკვლევი სამედიცინო პროდუქტი ხელმისაწვდომი უნდა იყოს ადმინისტრირებისთვის დაუყოვნებლივ, იცვს კონფირმაციისთანავე, იმ შემთხვევაში, თუ IMP გახსნილია, მაგრამ იცვ არ დადასტურდა, ასეთი მედიკამენტი განადგურებას ექვემდებარება, ლოკალური პროცედურების მიხედვით. შესაბამისად, ისევე როგორც თრომბოლიზის შემთხვევაში, საჭიროა IMP რადიოლოგიურ დეპარტამენტში იქონიოთ, როგორც ეწ „თრომბოლიზის სეთი“ ან „ინსულტის ჩანთა“ IMP-ს შეფუთვაზე გარკვევითაა მითითებული რომ ის განკუთვნილია მხოლოდ კლინიკური კვლევისთვის. დანარჩენი წამლები ინახება დაცულ ოთახში, სადაც შეზღუდულია უცხო პირთა წვდომა.

მკვლევარს და ლოკალური საიტის ფარმაცევტსევალება აწარმოოს და შეინახოს შემდეგი ჩანაწერები: პრეპარატის მიღება ფარმაციაში, ინვენტარიზაცია საიტზე, პრეპარატის გაცემა მონაწილეზე, პრეპარატის დაბრუნება ფარმაციაში ან გამოუყენებელი პრეპარატების ალტერნატიული დისპოზიცია, ჩანაწერები უნდა მოიცავდეს: თარიღს, რაოდენობას, პარტიის batch სერიულ ნომერს, ვადას, და უნიკალურ კოდს (პაციენტის კვლევის ნომერი) მინიჭებულს კვლევის მონაწილისთვის. მკვლევარი და/ან ლოკალური ფარმაცევტი აწარმოებენ ჩანაწერებს, რაც ადასტურებს რომ თითოეულმა მონაწილემ მიიღო სწორი/შესაბამისი მედიკამენტი, ეს ჩანაწერი არის პაციენტის შემთხვევათა მოხსენების ფორმის (CRF) ნაწილი. ფარმაციაში მიღებული კვლევის ყველა მედიკამენტი უნდა იყოს აღრიცხული.

## ტრიალის/კვლევის ამოცანები და მიზანი

**მიზანი** შეფასდეს ტრანექსამის მჟავის კლინიკური ეფექტურობა ინტრაცერებრული ჰემორაგიის შემდეგ. შდეგები განსაზღვრავს უნდა იქნეს თუ არა გამოყენებული იცვ ის მკურნალობის კლინიკურ პრაქტიკაში ტრანექსამის მჟავა.

**ჰიპოთეზები:** ტრანექსამის მჟავა აუმჯობესებს იცვ გამოსავალს ჰემატომის გავრცობის/ექსპანსიის შეჩერებით, ადრეული სიკვდილის პრევენციით და გადარჩენილებში ფუნქციური გამოსავლის გაუმჯობესებით.

## პირველადი ამოცანა

შეფასდეს ტრანექსამის მჟავის ეფექტურობა სტანდარტულ მკურნალობასთან შედარებით იცვ ის დროს TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ადრეული ( ≤7 დღე) სიკვდილობის თვალსაზრისით

### **მეორადი ამოცანები**

შეფასდეს ტრანექსამის მჟავის ეფექტურობა სტანდარტულ მკურნალობასთან შედარებით იც3 ის დროს დამოკიდებულების/dependency (მოდულირებული რანკინის შკალით) თვალსაზრისით 180 დღეს

შეფასდეს ხარჯთეფექტურობა და ხარჯების საჭიროება (გაწერის და ადგილმდებარეობის მონაცემებზე დაყრდნობით) 180 დღეს: ტრანექსამის მჟავა ვერსუს სტანდარტული მკურნალობა

### **ტრიალის/კვლევის დიზაინი**

#### **ტრიალის/კვლევის კონფიგურაცია**

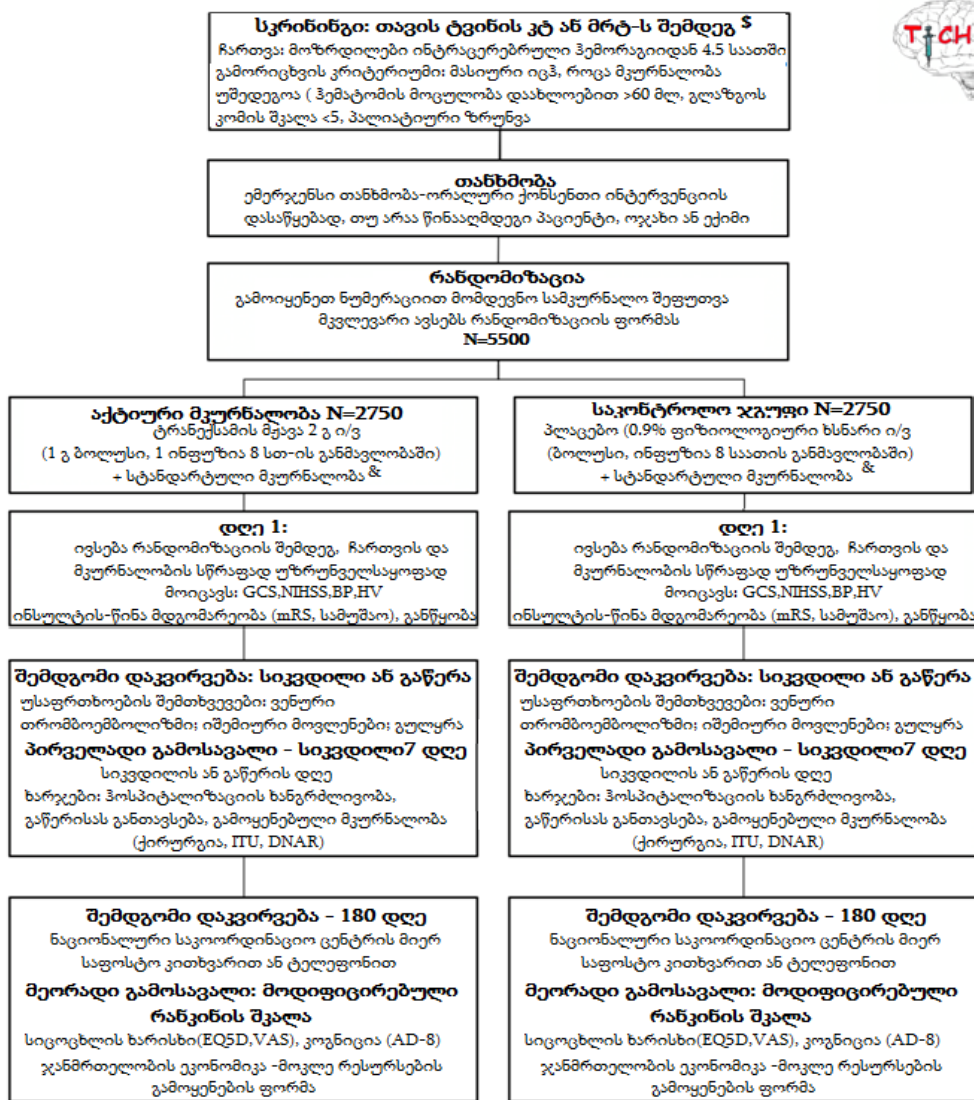
პრაგმატული, ფაზაIII, ორმაგ იბრმა, პლაცებო კონტროლირებადი კვლევა შესრულებულია 2 ფაზად: 30 თვიანი პილოტური ფაზა პრე-სპეციფიური კრიტერიუმებით, შემდეგ ძირითადი ფაზა (დაახლოებით 145 ცენტრი ჩართავს მთლიანობაში 5500 მონაწილეს. ჩართვისას წყვეტა არ იქნება, რადგან ტრიალი გადადის საწყისი ფაზიდან ძირითად ფაზაზე, თუ შეწყვეტის კრიტერიუმები არ იარსებებს.

დანართი 1 კვლევის დიზაინის სქემატურ დიაგრამას, პროცედურებს და საფეხურებს, რანდომიზაციას, ძირითად და შუალედურ ვიზიტებს, საბოლოო ვიზიტს, მოგვიანებით/ხანგრძლივ შეფასებით ვიზიტებს long-term follow-up.

TICH-3 ჩარტი პროტოკოლი ვერსია 1.3 4 მარტი 2021

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.



§ ჰოსპიტალში მომართვისას მწვავე ინსულტზე საექვო ყველა პაციენტის სტანდარტული ნეიროვიზუალიზაცია; \* ჰემატომის მოცულობა დაახლოებით; & ინტრაცერებრული ჰემორაგიის სტანდარტული მკურნალობა გულისხმობს პაციენტის სისხლის წნევის დაქვეითებას და ინსულტის განყოფილებაში განთავსებას ჩვენებისას

ნაციონალური საკოორდინაციო ცენტრი არის ნოტიმგეში (გაერთიანებული სამეფო)

შემოკლებები: ICH ინტრაცერებრული ჰემორაგია, IV ინტრაცერებრული ი/ვ, NIHSSჯანდაცვის ნაციონალური ინსტიტუტის ინსულტის შკალა, HV ჰემატომის მოცულობა, DNAR რესურსების არ ჩატარება, GCS გლაზგოს კომის შკალა, BP სისხლის წნევა, ITU ინტენსიური განყოფილება, EQ5D ევროქოლი, VAS ვიზუალური ანალოგის შკალა, AD-8 ვაშინგტონის უნივერსიტეტის დემენციის სკრინინგის ტესტი

### ტრიალის /კვლევის პროცედურების გამარტივება

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.



ინტრავერბრული ჰემორაგიის გადაუდებელი და კრიტიკული ბუნების გათვალისწინებით, იმისათვის რომ მოხდეს სწრაფად ჩართვის ფასილიტაცია ემერჯენსის განყოფილებაში, თუნდაც იმ ჰოსპიტალებში, რომლებსაც შეეხო პანდემია, ჩართვის პროცესი, / რანდომიზაცია და ყველა სხვა კვლევასთან დაკავშირებული პროცედურა მნიშვნელოვნად არის გაიოლებული, გამარტივებულია თანხმობის ფორმა და მინიმალურია დასარეგისტრირებელი მონაცემები. რანდომიზაცია მარტივი და ხანმოკლეა, რადგან გამოიყენება ნუმერაციით მომდევნო ყუთი. შეფასებითი Follow-up ინფორმაცია მოიპოვება ერთჯერადად, უშუალოდ მონაწილისგან, ფოსტით, ტელეფონით ან ელექტრონული ფორმით, ან სამედიცინო ჩანაწერებიდან/მონაცემთა ბაზიდან.

### **პირველადი საბოლოო პუნქტი**

#### **პირველადი გამოსავალი:**

ადრეული სიკვდილი ინტრავერბრული ჰემორაგიის განვითარებიდან მე7 დღეს ან მის ჩათვლით.

პირველადი გამოსავლის გამართლება: ინსულტის შემდგომ გამოსავლის საზომი არის ფუნქციური გამოსავალი მოდიფიცირებული რანკინის შკალის მიხედვით 90 დღეზე, თუმცა ჩვენი ჰიპოთეზის მიხედვით ტრანსქსამის მჟავა აუმჯობესებს გამოსავალს ჰემატომის ექსპანსიის შეწყვეტით, ჰემორაგიის გავრცობა კი არის ადრეული სიკვდილის ყველაზე ხშირი მიზეზი იც3-ს დროს, TXA არის ჰემოსტატიური თერაპია, აქედან გამომდინარე ჩვენ გვწამს, რომ ადრეული ( $\leq 7$  დღე) მორტალობა არის მეტად შესაბამისი და სათანადო გამოსავალი TICH-3 ფარგლებში.

#### **მეორადი საბოლოო პუნქტი:**

**წინასწარ განსაზღვრული მეორადი საბოლოო პუნქტი:** ფუნქციური გამოსავალი: დამოკიდებულება/Dependency შეფასებული მოდიფიცირებული რანკინის შკალით, (Sulter, Steen, & de Kayser, 1999) 180 დღეზე.

#### **სხვა მეორადი გამოსავლები:**

#### **უსაფრთხოების გამოსავალი პუნქტი**

პირველი 7 დღის განმავლობაში (ან ლეტალური გამოსავლის შემთხვევაში, თუ უფრო ადრე მოხდა) განვითარებული: ვენური თრომბოემბოლიზმი, ტვინის იშემიური დაზიანება/დაზიანებები, გულყრა.

#### **მეორადი გამოსავალი მე 2 დღეს**

1. ლეტალობა ინსულტის განვითარებიდან 2 დღეს ვადაში

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიციეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

## მეორადი გამოსავლები 180 ე დღეს

1. ფუნქციური სტატუსი (mRS)
2. სიცოცხლის ხარისხი (EQ-5D™)
3. სახლში განთავსების დრო/პერიოდი (იმ დღეების გამოკლებით, რაც პაციენტი იმყოფება ჰოსპიტალში ან რომელიმე ინსტიტუციაში)
4. კოგნიცია/აზროვნება (AD-8)(Galvin et al., 2007)

## შეჩერების წესები და შეწყვეტა

მონაწილეებს შეუძლიათ გაიტანონ თანხმობა ნებისმიერ დროს. კვლევის მედიკამენტი შესაძლოა შეჩერდეს ნებისმიერ დროს მკვლევარის ან მკურნალი ექიმის მიერ, თუ ამგვარად ჩათვლიან საჭიროდ, თუმცა კვლევის მედიკამენტი მხოლოდ პირველი 8 საათის განმავლობაში მიეწოდება პაციენტს. უსაფრთხოების მოვლენის კლინიკური მანიფესტაციისას (თრომბოზი ან კრუნჩხვები) ან IMP-ს გადასხმის დროს განვითარებული მკვლევარისთვის/მკურნალი ექიმისთვის საურადღებო მოვლენის არსებობისას, ინფუზია უნდა შეწყდეს. ეს ჩაიწერება/დოკუმენტირდება, როგორც კვლევის დოკუმენტაციისა და უსაფრთხოების მონიტორინგის ნაწილი

სერიოზული გვერდითი მოვლენა **SAE**

დამოუკიდებელი მონაცემთა მონიტორინგის კომისია DMC აფასებს მონაწილეთა უსაფრთხოებას და მოახსენებს ტრიალის სადამკვირვებლო კომისიას, კვლევა შესაძლებელია შეწყდეს სპონსორის მიერ ნებისმიერ დროს უსაფრთხოების მიზნით. დგება სპონსორის და DMC კონტრაქტი რომელიც მოიცავს შემადგენლობის დეტალებს, წესებს და პირობებს, და შეწყვეტის გაიდაინებს.

DMC მოახსენებს რეკომენდაციებს სამეთვალყურეო საბჭოს დამოუკიდებელ მმართველს.

## რანდომიზაცია და დაბრმავება

რანდომიზაცია ხდება შეფარდებით 1:1 ტრანექსამის მჟავა ან პლაცებო. სიტუაციის გადაუდებლობიდან და სიმწვავიდან გამომდინარე გამოიყენება რანდომიზაციის გამარტივებული მეთოდი, როცა საიტი ირჩევს ნუმერაციით მომდევნო სამკურნალო საშუალების შეფუთვას, დანომრილი ყუთებიდან, რომელიც შეიცავს კომპიუტერის მიერ შერჩეულ ტრანექსამის მჟავას ან პლაცებოს. ბოთლები იდენტურია, მხოლოდ ნომრებით განსხვავდება ერთმანეთისგან. სტრატეგიკაცია საიტების მიხედვით იწარმოებს, ისე, რომ ბალანსირებული იყოს ტრანექსამის მჟავისა და პლაცებოს რაოდენობა, permuted blocks of varying size პრინციპის გამოყენებით. ნოტინჰემის ინსულტის ტრიალების განყოფილება (NSTU) წარუდგენს რანდომიზაციის სიას მედიკამენტის მწარმოებელს Sharp Clinical Services UK. მწარმოებელი მოამზადებს ბრმა ინდივიდუალურ

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიციეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

შეფუთვას, რომელიც მოიცავს 4 ცალ 5მლ-იან ამპულას 500 მგ ტრანექსამიკის მჟავის ან 0.9% ფიზიოლოგიური ხსნარის შემადგენლობით, ამპულები ერთმანეთისგან ვიზუალურად არ განირჩევა.

ალოკაციის დაფარვა: მონაწილეები, მათი ოჯახები, კვლევითი გუნდი რომელიც უზრუნველყოფს მონაწილეთა ჩართვასა და მედიკამენტის გამოწერას, კლინიკური/ მკურნალი ჯგუფი რომელიც მეთვალყურეობს მონაწილეს და კვლევითი პერსონალი ვინცატარებს შეფასებით ვიზიტებს ბრმა მინიჭებული მკურნალობის მიმართ მთელი ტრიალის განმავლობაში. მკურნალობა ასევე დაფარულია TMG და კვლევითი პერსონალისთვის სანამ დასრულდება მონაცემთა მოგროვება, ფინალიზდება სტატისტიკური ანალიზის გეგმა (SAP) და დაილუქება მონაცემთა ბაზა. DMC კომიტეტს აქვს ცვდომა ჯგუფების განაწილების შესახებ ინფორმაციაზე, მაგრამ არა ალოკაციაზე, გარდა იმ შემთხვევისა როცა არსებობს სპეციალური მოთხოვნა. TSC სამეთვალყურეო საბჭო ასევე ბრმა ალოკაციის მიმართ, თუ არ მოითხოვს დაფარვის მოხსნას მონაცემთა მონიტორის კომისია. TMG და კვლევის სტატისტიკოსს აქვთ წვდომა მთელს კოპორტზე. ანგარიშები, რომლებიც იყოფა ინტერვენციით (როგორც ამას DMC მოითხოვს) მომზადდება დამოუკიდებელი სტატისტიკოსის მიერ ნოტინჰემის კლინიკური ტრიალების განყოფილებაში, რომელსაც არ ექნება კონტაქტი მონაწილეებთან.

### **რანდომიზაციის კოდების შენარჩუნება და კოდების გატეხვის პროცედურები**

კლინიცისტები, პაციენტები და გამოსავლის კლინიკური და რადიოლოგიური შემფასებლები იქნებიან ბრმა მკურნალობის ალოკაციის მიმართ. ძირითადად არ იქმნება მკურნალობის განკუთვნიების/ალოკაციის დაფარვის მოხსნის საჭიროება. თუ გაჩნდა რაიმე წინააღმდეგვენება ანტიფიბრინოლიზური მკურნალობის მიმართ რანდომიზაციის შემდგომ (მაგ. თრომბოზის კლინიკური თვალსაჩინოება) ტრიალის მკურნალობა უბრალოდ შეჩერდება. გახსნა მოხდება მხოლოდ იმ იშვიათ შემთხვევებში, როდესაც ექიმი თვლის, რომ კლინიკური მენეჯმენტი მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია იმის ცოდნაზე, მიიღო პაციენტმა საკვლევი წამალი თუ პლაცებო. იმ იშვიათ შემთხვევებში, როდესაც აუცილებელია დაუყოვნებელი გახსნა, აუცილებელია გადაუდებელი დახმარების ტელეფონზე დარეკვა და იმ ექიმის სახელის მიწოდება, რომელსაც მისცემენ მკურნალობის გახსნის უფლებას და მიაწოდებენ პაკეტის ნომერს. ამის შემდეგ ზარის ავტორს ეტყვიან თუ რა ეძლევა პაციენტს, ტრანექსამის მჟავა თუ პლაცებო. გახსნის სიხშირე მონიტორირდება და აღირიცხება.

მკურნალობის კოდის გატეხვის შემთხვევაში ჩვეულებრივ ეს აღირიცხება, როგორც SAE -ს მენეჯმენტის ნაწილი (მეტი დეტალები იხილეთ ქვემოთ) და ასეთი მოქმედებები მოხსენებული იქნება შესაბამის ვადაში. მთავარი მკვლევარი (დელეგირებული აქვს სპონსორის პასუხისმგებლობები) უნდა იქნეს TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ინფორმირებული დაუყოვნებლივ (24 საათში) ნებისმიერი სერიოზული ადვერსიული მოვლენის შესახებ და მან განსაზღვროს სერიოზულობა და მიზეზობრიობა ნებისმიერ მკურნალ პრაქტიკოსთან ერთად

## ტრიალის მენეჯმენტი

კვლევის საკოორდინაციო ცენტრი ნოტინჰემის უნივერსიტეტის ინსულტის კვლევების დეპარტამენტში. ტრიალს მართავს მთავარი მკვლევარი და კვლევის მენეჯმენტის ჯგუფი. მთავარ მკვლევარს chief investigator აქვს მთლიანი ზედამხედველობა დაპასუხისმგებლობა კვლევაზე.

მთავარ მკვლევარს აქვს ადმინისტრაციული და ოპერაციული პასუხისმგებლობა მონაცემებზეც data custodian.

სპონსორი არის ნოტინჰემის უნივერსიტეტი, ტრიალს კოორდინაციას გაუწევს ნოტინჰემის ინსულტის ტრიალების განყოფილება (NSTU) ნოტინჰემის კლინიკური ტრიალების განყოფილებასთან (NCTU) ერთად, რაც მოიცავს კვლევის მენეჯმენტი მონაცემთა მენეჯმენტი, მონაცემთა ბაზის განვითარება, რანდომიზაციის სიის წარდგენა მწარმოებლისთვის, მოხსენებების სტატისტიკური ანალიზი და შენარჩუნება/შენახვა. ტრიალის ყოველდღიური მენეჯმენტი იქნება ტრიალის მენეჯმენტის ჯგუფის TMG პასუხისმგებლობა. TMG პასუხისმგებელია პროექტის სხვადასხვა ეტაპების მიღწევაზე, ყოველთვიური შეკრებების უზრუნველყოფაზე მთელი კვლევის პერიოდში.

გაერთიანებული სამეფოს საიტებზე ტრიალი მოიცავს ადგილობრივ ბაზას და ინტერნაციონალური ელემენტები დაემატება საერთაშორისო საიტებიდან. ცალკე ლოკალური რეგულატორული თანხმობა არის საჭირო ინტერნაციონალური ცენტრებისთვის არსებული მოთხოვნების გათვალისწინებით, ლოკალურ საიტსა და ნოტინჰემის უნივერსიტეტს შორის იდება კონტრაქტი, სადაც მითითებულია მოვალეობები და პასუხისმგებლობები ტრიალის მიმდინარეობასთან დაკავშირებით.

ტრიალის სადამკვირვებლო კომისია/სამეთვალყურეო საბჭო (TSC) მოიცავს დამოუკიდებელ მმართველს, ორ დამოუკიდებელ წევრს და პაციენტის წარმომადგენელს სპონსორისა და NIHR HTAგზამკვლევის მიხედვით. TSC უზრუნველყოფს ტრიალზე ზედამხედველობას, კვლევის პროგრესისა და მიმდინარეობის მონიტორს, და საჭიროების შემთხვევაში მოქმედებს მონაცემთა მონიტორინგის კომისიის რეკომენდაციების მიხედვით. ტრიალის მენეჯმენტის ჯგუფი მოახსენებს მონაცემებს სადამკვირვებლო კომისიას. სამეთვალყურეო საბჭო და მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტი კვლევის დაწყებამდე იკრიბებიან რათა დაამტკიცონ პროტოკოლი, შემდეგ დასაწყისისთვის 6 თვეში ერთჯერ და ამის შემდგომ წელიწადში ერთჯერ მაინც, თავისივე გადაწყვეტილებით.

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

დამოუკიდებელი მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტი (DMC) იქმნება და გულისხმობს დამოუკიდებელ მმართველს, დაავადების ექსპერტს და სტატისტიკოსს, ისინი აფასებენ უსაფრთხოების მოვლენებს/შემთხვევებს safety events(მათ შორის გულყრა, ტრომბო-ემბოლიზმი, არტერიების ოკლუზიური გართულებები და სიკვდილი, SARS დაSUSARs და ეფექტურობის გამოსავლებს efficacy outcomes რეკრუტირების დროს. DMC მმართველი კომუნიცირებს TSC მმართველთან.

დამოუკიდებელი მონაცემთა მონიტორინგის კომისიის წესდება შედგენილიაDAMOCLES კვლევითი ჯგუფის გზამკვლევის მიხედვით .("A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well," 2005), წესდება განსაზღვრავს DMC შეხვედრების განრიგს და ფორმატს, შუალედური რეპორტებისა და წესების შეჩერების მეთოდს და პერიოდულობას. შეჩერების წესები დაფუძნებულია კომბინაციაზე: „იტკიცებულება გონივრული ექვის მირრმა/ექვს გარეშე“ და ალბათობა რომ რეზულტატები შეცვლის კლინიკურ პრაქტიკას. ესენი არაა წმინდა მათემატიკურიშეწყვეტის წესები, არამედ Peto rule მძლავრი გავლენის ქვეშაა (Peto et al., 1977),სადაც განსხვავება ზოგადად უნდა იყოს მინიმუმ სამი სტანდარტული შეცდომის standard errors სიდიდე.ასეთი ანალიზის სიხშირეს განსაზღვრავს DMC, მინიმალური რაოდენობა იწერება წესდებაში. ნებისმიერი გადაწყვეტილება გახსნილი რეზულტატების ადრეულ დახურვაზე TSC სთვის DMC ახსნილი/ გამართლებული უნდა იყოს მათემატიკური შეჩერების წესებისა და მეცნიერული განსჯის სათანადო კომბინაციით.

## **ტრიალის/კვლევის ხანგრძლივობა და მონაწილეთა ჩართულობა**

### **მონაწილეობის ხანგრძლივობა**

კვლევაში ჩართული თითოეული მონაწილისთვის კვლევის მაქსიმალური ხანგრძლივობა არის 6 თვე.

### **კვლევის ხანგრძლივობა**

კვლევის ხანგრძლივობა იქნება 7 წელი და 4 თვე

### **კვლევის დასრულება**

კვლევა დასრულდება უკანასკნელი მონაწილის 6 თვის შეფასებითი ვიზიტის ჩატარების შემდეგ და დაილუქება მონაცემთა ბაზა.

### **მონაწილეთა სელექცია და ამოღება**

#### **რეკრუტირების პარამეტრები**

მონაწილეთა შერჩევა/ რეკრუტირება იწარმოებს პაციენტებში ემერჯენსი/გადაუდებელი დეპარტამენტებიდან, ინსულტის ცენტრებიდან/განყოფილებებიდან გაერთიანებულ სამეფოსა და მთელს

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

მსოფლიოში. მონაწილეთა შერჩევა გაერთიანებულ სამეფოში მოხდება NIHR კლინიკური კვლევითი ქსელის საიტების მეშვეობით, სადაც სპეციალური პერსონალი ზრუნავს რეკრუტირების ფასილიტაციასა და შემდგომ დაკვირვებაზე.

დიდ ბრიტანეთში ეფექტური რეკრუტირების მიღწევისთვის გადაუდებელი დეპარტამენტებიდან ტრიალს ასისტირებას გაუწევს ინსულტისა და ტრავმების კლინიკური კვლევების ქსელი და გადაუდებელი სიტუაციების პორტფოლიო. კვლევაში სხვა ქვეყნების საიტების ჩართულობა გაზრდის რეკრუტირებას და ტრიალის ვალიდურობას. თუ მონაწილეთა უმრავლესობას დიდი ბრიტანეთიდან მოვიაზრებთ, ამ მოცულობის დეფინიციური კვლევის განხორციელება, შეუძლებელი იქნება საერთაშორისო ჩართულობის გარეშე. ინტერნაციონალური საიტები შემდეგ შესაძლებლობებს იძლევა: არსებულ კითხვებზე უფრო მეტად ეფექტური პასუხების გაცემა, პოტენციური მონაწილეების მოძიების მეტი შესაძლებლობა, მონაწილეთა სამიზნე რაოდენობის მიღწევა შედარებით ხანმოკლე ვადებში, და ხარჯთეფექტურობა. (Minisman et al., 2012), შევარჩიეთ ინტერნაციონალური ცენტრები, სადაც მსგავსია სამედიცინო სისტემა დიდად არ განსხვავდება დიდი ბრიტანეთისგან, მსგავსია ინტრაცერებრული ჰემორაგიის პაციენტების კლინიკური მართვის მოდელი და მკურნალობა.

**პაციენტის მართვის გზა/Care pathway** აღნიშნული პრაგმატული კვლევა იმგვარადაა დიზაინირებული რომ მწვავე ინსულტის კლინიკური მართვის გზა თანხვედრაში იყოს დაუყოვნებელ ნეიროვიზუალიზაციასთან, რათა შეფასდეს სწრაფი/მწვავე მკურნალობის მიზანშეწონილობა და შესაძლებლობა დაავადების განვითარებიდან 4.5 საათში, როგორცაა მაგალითად თრომბოლიზი. კომპიუტერული ტომოგრაფიით იცვ კონფირმაციისთანავე, ფასდება პაციენტის კვლევაში ჩართვის შესაძლებლობა/eligibility. გადაუდებელი თანხმობის პროცედურები ხელს უწყობს ჩართვის ფასილიტაციას და მარტივი რანდომიზაცია კი საშუალებას იძლევა მკურნალობა დაწყებულ იქნას სკანერთანვე/რადიოლოგიურ დეპარტამენტში, ისევე როგორც თრომბოლიზის შემთხვევაში იშემიური ინსულტის დროს. პაციენტი ასევე ღებულობს სტანდარტულ მკურნალობას რაც გულისხმობს: ანტიჰიპერტენზიულ თერაპიასკლინიკური გაიდლაინების მიხედვით, არტერიული წვეის დაქვეითება TICH-2 მიხედვით მნიშვნელოვანი გარემოებაა და ხასიათდება სარწმუნო სინერგიზმით ტრანექსამის მჟავასთან.

თანასწორობა, მრავალფეროვნება და ინკლუზია კვლევის მონაწილეთათვის Equality diversity and inclusion for study participants: ისტორიულად ინსულტის ტრიალებში შედარებით ნაკლებადაა წარმოდგენილი: ქალები, შავკანიანი, აზიური, მოსახლეობა ეთნიკური უმცირესობის წარმომადგენლები (BAME). ჩვენი პრაგმატული ჩართვის კრიტერიუმები და გადაუდებელი თანხმობის პროცესი (რომელიც არ საჭიროებს პარტნიორის ან

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ნათესავის ჩართულობას თანხმობის პროცესში) ზრდის კვლევის ინკლუზიურობას. გარდა ამისა, კვლევაში ჯანმრთელობის უთანასწორობის შესახებ NHS გრძელვადიანი გეგმის შესაბამისად, ჩვენ ჩავურთეთ SWAT, რომელიც მიზნად ისახავს უთანასწორობის შემცირებას/აღმოფხვრას უმცირესობების თემებიდან მონაწილეთა ჩართვისას. SWAT-ის დეტალები იხილეთ პროტოკოლში მოგვიანებით.

მონაწილეთა შერჩევა/ რეკრუტირება იწარმოებს პაციენტებში ემერჯენსი/გადაუდებელი მიღების დეპარტამენტებიდან, ინსულტის ცენტრებიდან/განყოფილებებიდან გაერთიანებულ სამეფოსა და მთელს მსოფლიოში. თავდაპირველად პაციენტთან კონტაქტობს მისი მკურნალი ჯგუფის წევრი (რომელიც შესაძლოა იყოს მკვლევარიც/ინვესტიგატორი), იცვლის გადაუდებელი/მწვავე ბუნებიდან გამომდინარე გამოვიყენებთ ეტიკური კომისიის მიერ დამტკიცებულ გადაუდებელ თანხმობის პროცედურას, რათა უზრუნველყოფილ იქნას ისეთი პაციენტების ჩართულობა, ვისაც არ გააჩნია უნარი თვითონ გასცენ თანხმობა. ჩვენ მჭიდროდ ვთანამშრომლობთ ინსულტის ჯგუფთან რათა შევიმუშაოთ საუკეთესო მიდგომა. თუ საჭიროა, ჰოსპიტლის ჩვეული მთარგმნელი ან მთარგმნელობითი სამსახური ხელმისაწვდომი იქნება ტრიალის შინაარსის, მონაწილის საინფორმაციო ფურცლის, თანხმობის ფომის განსახილველად, თუმცა თანხმობის ფორმა და საინფორმაციო ფურცელი რუტინულად არ იბეჭდება სხვა ენაზე, უელსში აღნიშნული დოკუმენტები წარმოდგენილია უელსურად.

პოტენციურ მონაწილეს ან მის ახლობელს/ნათესავს ( იმ შემთხვევაში თუ პაციენტი უუნაროა გასცეს თანხმობა) განემარტება, რომ ტრიალში მონაწილეობა სრულიად ნებაყოფლობითია, და მათი გადაწყვეტილება ზეგავლენას არ მოახდენს მათ მზრუნველობასა და მკურნალობაზე. კვლევიდან გასვლის დეტალები იხილეთ ქვემოთ.

### **ჩართვის კრიტერიუმები/ Eligibility criteria**

#### **ჩართვის კრიტერიუმები/Inclusion criteria:**

მოზრდილები (> 17) მწვავე, სპონტანური ინტრაცერებრული ჰემორაგიის (დადასტურებული ნეიროვიზუალიზაციურად) განვითარებიდან 4.5 საათიან შუალედში. გიმ შემთხვევაში, როცა სიმპტომების დაწყების დრო უცნობია, პაციენტი ერთვება კვლევაში სიმპტომების აღმოჩენიდან 4.5 საათის განმავლობაში, გამორიცხვის კრიტერიუმების არარსებობისას.

#### **გამორიცხვის კრიტერიუმები/Exclusion Criteria:**

- i. პაციენტები რომლებიც საჭიროებენ ტრანექსამის მჟავას (მაგალითად ტვინის ტრავმული დაზიანება)
- ii. ტრანსამიკისმჟავაზეწინააღმდეგევენება

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

- iii. პაციენტები, რომლებიც ჩართვის დროს ღებულობენ ანტიკოაგულანტებს
- iv. მასიური ინტრაცერებრული ჰემორაგია, როცა ჰემოსტატური თერაპია უშედეგოა (ეს, ჩვეულებრივ იმ შემთხვევებს ეხება, როცა სისხლის მოცულობა მეტია 60 მლ-ზე)
- v. ღრმა კომატოზური მდგომარეობა (გლაზგოსკომისშკალა Glasgow Coma Scale < 5)
- vi. მიღებულია აქტიური თერაპიის შეწყვეტის ან პალიატიური მზრუნველობის გადაწყვეტილება

### ჩართვის/გამორიცხვის კრიტერიუმების გამართლება:

ჰემატომის მოცულობა არის ჰემატომის გავრცელების ერთერთი ყველაზე ძლიერი პრედიქტორი და თავისთავად ასოცირებულია გამოსავალთან იკვს დროს. ჩვენი წინა კვლევები და ასევე სხვათა მონაცემები ადატურებს რომ ინტრაცერებრული ჰემორაგიის მქონე პაციენტებში რომელთა სისხლის მოცულობა >60მლ ზე აღინიშნება მძიმე გამოსავალი (შეფასება მოდიფიცირებული რანკინის შკალის მიხედვით), შესაბამისად ასეთი პაციენტები არ მონაწილეობენ TICH-3 კვლევაში.

ჰემატომის მოცულობა: (HV) შეიძლება შეფასდეს მარტივი ABC/2 მეთოდის გამოყენებით (Kothari et al., 1996) საჭიროებს მხოლოდ რამოდენიმე წუთს. აღნიშნული საზომი ძირითადად კლინიკური კვლევებისთვისაა, თუმცა იზრდება მისი გამოყენება კლინიკურ პრაქტიკაშიც. იმ შემთხვევაში, როცა ABC/2 მეთოდის გამოყენება შეუძლებელია დროის სიმცირის გამო, გვებმარება მარტივი ერთკომპონენტური მეთოდი (ჰემატომის უდიდესი დიამეტრი): იმ შემთხვევაში თუ ჰემატომის დიამეტრი მისი ყველაზე დაცილებული წერტილებიდან მეტია 5 სანტიმეტრზე, მოსალოდნელია ჰემატომის მოცულობა იყოს 60 მლ ზე მეტი, შესაბამისად ასეთი პაციენტი ვერ ხვდება კვლევაში (Bath et al., 2019).

დრო: ჰემატომის გავრცელების რისკი კორელირებს და ასოცირებულია დროსთან სიმპტომების განვითარებიდან, რომელიც ყველაზე მაღალია პირველ რამოდენიმე საათში, რასაც მოსდევს პლატო 6 საათი. მიუხედავად იმისა რომ სხვა კვლევებმა ტრანექსამის მჟავაზე აჩვენა, რომ TXA ეფექტი ყველაზე მაღალია სიხლდენიდან 3 საათში, არ იყო სამიზნე სელექციის საშუალება, რადიოლოგიური სურათის არარსებობის გამო.

ნეირორადიოლოგიურად ჰემატომის მოცულობის გაზომვით შეგვიძლია გამორიცხოთ ისეთი პაციენტები, რომელთანაც უკვე აღინიშნა მნიშვნელოვანი ექსპანსია და თერაპიის სარგებელი არ არის მოსალოდნელი. კვლევაში ერთვებიან მხოლოდ ის პაციენტები, ვისთანაც მოსალოდნელია TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.



ჰემოსტატიური თერაპიისგან პოტენციურ სარგებელი (ჰემატომის მოცულობა არ აღემატება 60 მლ). იშემიური ინსულტის შემთხვევაში თრომბოლიზისთვის მოწოდებული 4.5 საათიანი დროის ფანჯარა, სწრაფი და ეფექტური კლინიკური მენეჯმენტის გზა (დროული დიაგნოსტიკა და დაუყოვნებელი ნეიროვიზუალიზაცია) სარკისებური მოდელის შექმნის საშუალებას გვაძლევს ჰემორაგიული ინსულტის მართვისაგ.

თუ სიმპტომების განვითარების დრო უცნობია (როგორცაა ინსულტი გაღვიძებისას wake up stroke), დასაშვებია კვლევაში ჩაბმა სიმპტომების აღმოჩენიდან(გაღვიძებიდან) 4.5 საათში, თუ რადიოლოგიური მონაცემებით ჰემატომის მოცულობა არ აღემატება 60მლ, ესეიგი ჯერ არ აღინიშნება ჰემატომის მასიური გავრცობა/გაფართოება და შესაბამისად მოსალოდნელია ჰემოსტაზური თერაპიის პოტენციური სარგებელი.

ნეიროქირურგიული ინტერვენციის პოტენციური კანდიდატები არ გამოირიცხება TICH-3 კვლევიდან, რადგან მსგავსი გადაწყვეტილების მიღება დროს საჭიროებს, რაც დააყოვნებდა ჩართულობას.

გამორიცხვის კრიტერიუმში არ არის ინტრავენტრიკულური ჰემორაგია (IVH), ვინაიდან ის ინტრაცერებრული ჰემორაგიის შემთხვევათა დაახლოებით 1/3 ში აღინიშნება. კლინიკურ პრაქტიკაში ინტრავენტრიკულური ჰემორაგიის მოცულობა რუტინულად არ იზომება, და გვჯერა რომ ამის მოთხოვნა მკვლევარებისგან არ იქნება გონივრული/წარმატებული, არამედ დააყოვნებს ჩართვას და მკურნალობას.

### ორსულობა

ორსულები ან შვილოსნობის უნარის მქონე ქალები კვლევიდან არ გამოირიცხება, იმ მიზეზის გამო, რომ ეს არის გადაუდებელი კვლევა და შეუძლებელია დავაყოვნოთ ჩართვა ორსულობის დადგენის მიზეზით. მითუმეტეს რომ ერთჯერადი დოზა სწრაფად ელიმინირდება და გააჩნია დადგენილი უსაფრთხოების პროფილი, გამოიყენება რა ორსულებში პოსტ-პარტუმ ჰემორაგიის მკურნალობისთვის (Peitsidis & Kadir, 2011). ინტრავენტრიკულური ტრანექსამის მჟავა off-label გამოცდილია რანდომიზებულ ტრიალებში (WOMAN, CRASH, etc) პოსტპარტუმ ჰემორაგიის მკურნალობისა (WOMAN Trial Collaborators, 2017) (Ducloy-Bouthors 2011; WOMAN Trial Collaborators 2017) და პროფილაქტიკისთვის ფიზიოლოგიური მშობიარობის და საკეისრო კვეთის დროს (Novikova 2015; Saccone 2019; Sentilhes 2018; Simonazzi 2016; Xia 2020). FDA

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიციეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

მონაცემებით რომელიც ეყრდნობა ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების მასალებს, ორსულობის ადრეულ პერიოდში ტრანექსამის მჟავა არ იწვევს ფერტილობის დაქვეითებას და არ აზიანებს ნაყოფს (Food & Drug Administration, 2013).

#### ორსულობის რისკის შეფასება

ICH არის გადაუდებელი სამედიცინო დახმარება სწრაფი გაუარესების პოტენციალით და ICH პაციენტების უმეტესობა გამოვლინდება და მკურნალობს სასწრაფო დახმარების განყოფილებებში. არ არის პრაქტიკული ან შესაძლებელი ორსულობის ტესტის ჩატარება რეპროდუქციული ასაკის პაციენტებში მათ კვლევაში ჩართვამდე. ინტერვენციის დროის დაგვიანება შექმნის დროის ფანჯარას, რომლის დროსაც შეიძლება მოხდეს ჰემატომის გაფართოება, ჰემატომის გაფართოება არის სიკვდილის ყველაზე გავრცელებული მიზეზი ICH-ის შემდეგ. ორსულობის პირველ ტრიმესტრში ჰემატომის გაფართოების რისკი მნიშვნელოვნად აღემატება ტრანექსამინის მჟავას რისკს. თუმცა, დასაშვებობის საბოლოო გადაწყვეტილება არის მკურნალი ექიმის/კლინიკის გამოიყენოს თუ არა TXA კონკრეტულ პაციენტში ICH.

#### ძუძუთი კვება

ტრანექსამის მჟავის გამოყენება უსაფრთხოა ქალებში რომელთა ბავშვებიც ბუნებრივ კვებაზე იმყოფებიან (Ahmadzia et al., 2021) კვლევებმა (როგორც მშობიარობის დროს ასევე 1-3 წლის შემდგომი) ცხადყო რომ ტრანექსამის მჟავა დედის და ნაყოფისთვის არ იწვევს ადვერსიულ ეფექტებს infant (Gilad, Merlob, Stahl, & Klinger, 2014). TICH-3 დროს ძუძუთი კვება უნდა შეწყდეს არანაკლებ 3 დღე.

#### **მონაწილეობის მოსალოდნელი ხანგრძლივობა**

კვლევაში მონაწილეობის ხანგრძლივობა არის 6 თვე.

#### **პაციენტის ამოღება მკურნალობიდან და შეფასებიდან**

##### **კვლევიდან გასვლა**

კვლევაში მონაწილეობა ნებაყოფლობითია და პაციენტები თავისუფალნი არიან ნებისმიერ დროს გავიდნენ კვლევიდან ყოველგვარი მიზეზის ახსნის გარეშე. პაციენტებს განემარტება, რომ ეს ზეგავლენას არ მოახდენს მათ მომავალ მზრუნველობაზე. პაციენტებს გააგებინებენ (საინფორმაციო ფურცლის და ინფორმირებული თანხმობის მეშვეობით), რომ თუ ის გავა კვლევიდან, შეგროვილი მონაცემები არ ამოიშლება და შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას საბოლოო ანალიზში.

პაციენტს აზუსტებინებენ როგორ სურს გასვლა კვლევიდან: გაუქმდეს შემდგომი დაკვირვება, მის საკონტაქტო დეტალებთან ერთად თუ მის გარეშე. თუ პაციენტი უარს ამბობს მკურნალობაზე, გრძელდება

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიციეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

პროტოკოლის მიხედვით მისი შემდგომი დაკვირვება თუ არსებობს თანხმობა ამაზე. თუ პაციენტი უარს ამბობს პირადად მონაწილეობაზე, მაგრამ თანახმაა ინფორმაცია მოპოვებული იყოს სხვა წყაროებიდან ( მკურნალი ექიმი, სამედიცინო ჩანაწერები და ა.შ) შემდგომი დაკვირვება იწარმოებს აღნიშნული გზით. თუ პაციენტი მონაწილეობას წყვეტს დროებით, კლინიკური ჯგუფის წევრის გადაწყვეტილებით, მკურნალობის განახლება ხდება თავდაპირველ ვადებში. კვლევიდან გასვლა და მისი მიზეზი (ასეთის არსებობის შემთხვევაში) მითითებულია/დოკუმენტირებულია შემთხვევათა მოხსენების ფორმაში.

პაციენტებს გააგებინებენ (საინფორმაციო ფურცლის და ინფორმირებული თანხმობის მეშვეობით), რომ თუ ის გავა კვლევიდან, ამ დრომდე შეგროვილი მონაცემები არ ამოიშლება და შესაძლებელია გამოყენებულ იქნას საბოლოო ანალიზში.

პაციენტის გაყვანა ტრიალიდან ადვერსიული მოვლენების გამო: პაციენტში რომელთანაც განვითარდება ადვერსიული მოვლენა, საკვლევი მედიკამენტი შეიძლება სამუდამოდ ან დროებით შეწყდეს, კლინიკური გუნდის შეხედულებისამებრ, იმ შემთხვევაშიც კი, როცა მონაწილე სრულყოფილ ინტერვენციას ვერ იღებს, ის რჩება ტრიალში კვლევის დასრულებამდე და უტარდება შეფასებითი ვიზიტი follow-up, ვინაიდან შემდგომი დაკვირვების ჩატარება მნიშვნელოვანია.

#### შემდგომი დაკვირვებისთვის დაკარგვა

იმ შემთხვევაში, როცა ვერ ხდება მონაწილის მოძიება შემდგომი დაკვირვებისთვის, გამოიყენება ნებისმიერი ინფორმაცია: ჰოსპიტალური მონაცემთა ბაზა, კლინიკის ან მკურნალი ექიმის ჩანაწერი, ან მესამეპირის მიერ მოწოდებული დეტალები, რათა გაირკვეს ცოცხალია თუ არა პაციენტი, მისი ახალი საკონტაქტო დეტალები, ჯანმრთელობის სტატუსი. პაციენტი შემდგომი მკურნალობისთვის დაკარგულად ითვლება თუ ვერ მოხერხდა მასთან/მის ახლობელთან დაკონტაქტება ვერანაირი გზით (სატელეფონო ზარი, ტექსტური შეტყობინება, წერილი)

პაციენტები შეიძლება გამოიყვანონ ტრიალიდან ან მათი საკუთარი თხოვნით ან მკვლევარის გადაწყვეტილებით.

#### **ინფორმირებული თანხმობა**

ინტრაცერებრული ჰემორაგია არის სამედიცინო გადაუდებელი მდგომარეობა, ტრავმული ექსტრაკრანიალური სისხლდენების შესახებ ჩატარებული ტრიალების მიხედვით არსებობს მტკიცებულება, რომ ტრანექსამის მჟავა მეტად ეფექტურია, რაც ადრეულად გამოიყენება 25]. TICH-3 კვლევაში ურგენტული მკურნალობის საჭიროება ნიშნავს, რომ მკურნალობა/ ტრიალში ჩართულობა არ უნდა დაყოვნდეს სანამ არ იქნება მოპოვებული სრული ინფორმირებული წერილობითი თანხმობა

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

პაციენტისგან, ნათესავისა თუ მისი კანონიერი წარმომადგენლისგან, ამგვარად, დასაწყისისთვის, პირველ ეტაპზე გამოიყენება ორალური თანხმობა პაციენტის ან მისი კანონიერი წარმომადგენლისგან, იმისათვის რომ არ დახანდეს მკურნალობა და სამკურნალო მედიკამენტი თნ ვიქონიოთ რადიოლოგიური კვლევისას, რათა იცვას კონფორმაციისთანავე რაც შეიძლება სწრაფად მოხდეს მისი ადმინისტრაცია.

თანხმობა შემდგომ პროცესებს გულისხმობს:

**პაციენტს აქვს შესაძლებლობა თანხმობის მისაცემად: იქიდან გამომდინარე რომ იცვას არის გადაუდებელი**

**მდგომარეობა, მისი ბუნება არ იძლევა საშუალებას, მოპოვებულ იქნეს სრული წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა, იმ შემთხვევაშიც კი, როცა პაციენტს აქვს შესაძლებლობა თანხმობის მისაცემად.** პაციენტის მკურნალი ჯგუფი განსაზღვრავს თანხმობის გაცემის უნარიანია თუ არა პაციენტი, და მასთან აზუსტებს აქვს თუ არა სურვილი კვლევაში მონაწილეობის. მკურნალი ექიმი ან დელეგატი ესაუბრება პაციენტს, უხსნის, რომ მას აქვს ინსუტი, რომელიც გამოწვეულია თავის ტვინში სისხლის ჩაქცევით, რასაც ინტრაცერებრული ჰემორაგია ეწოდება და მიიღებს აღნიშნული დაავადებისთვის შესაბამის მკურნალობას და რომ გარდა ამისა მას აქვს უფლება ჩაერთოს კვლევით პროექტში, რომლის მიზანია იცვას მკურნალობის გაუმჯობესება. ახსნილი იქნება, რომ კვლევა ტარდება იმის დასანახად, დაეხმარება თუ არა წამლის გამოყენება სახელწოდებით TXA ICH-ის მქონე პაციენტებს თავის ტვინში სისხლდენის რაოდენობის შემცირებით, შესაბამისად ტვინის შემდგომი დაზიანების თავიდან ასაცილებლად. თუ ჩაერთვება კვლევაში, პაციენტს ჩაუტარდება ინფუზია ვენაში TXA ან მოჩვენებითი წამალი (სითხე, რომელიც არ შეიცავს TXA-ს, რომელსაც ეწოდება პლაცებო). ექიმი განმარტავს, რომ TXA ნაჩვენებია აუმჯობესებს შედეგს სხვა სახის მძიმე დაზიანებისა და სისხლდენის მქონე პაციენტებში და რომ TXA აღმოჩნდა უსაფრთხო. თუმცა, მიუხედავად იმისა, რომ ვიმედოვნებთ, რომ TXA გააუმჯობესებს გამოჯანმრთელებას ICH-ის შემდეგ,

ამჟამად ამაში დარწმუნებული ვერ ვიქნებით. მოკლე საინფორმაციო ფურცელი იქნება მოწოდებული, მაგრამ დეტალური წერილობითი ინფორმაცია იქნება მოწოდებული მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ პაციენტი ითხოვს ამ ეტაპზე. თუ დრო იძლევა ამის საშუალებას, მიიღება წერილობითი თანხმობა. წინააღმდეგ შემთხვევაში, მიიღება სიტყვიერი თანხმობა, რასაც მოჰყვება წერილობითი თანხმობა.

მოთხოვნის შემთხვევაში მოწოდებული იქნება დეტალური საინფორმაციო ფურცელი. პაციენტის თანხმობის

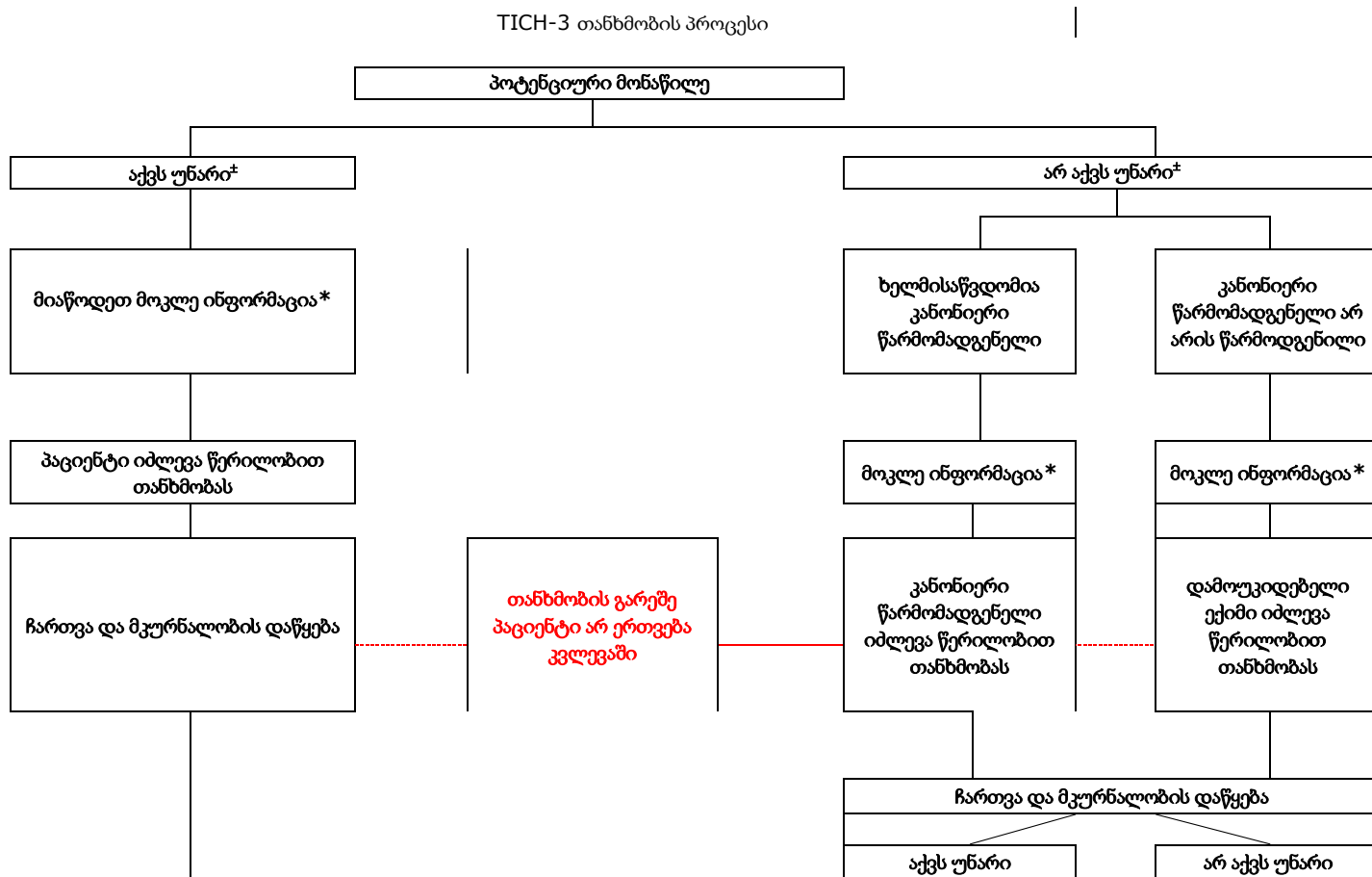
შემთხვევაში რანდომიზაცია ხდება ზეპირი თანხმობის გამოყენებით და ეს დიკუმენტირდება შემთხვევის

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიციეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

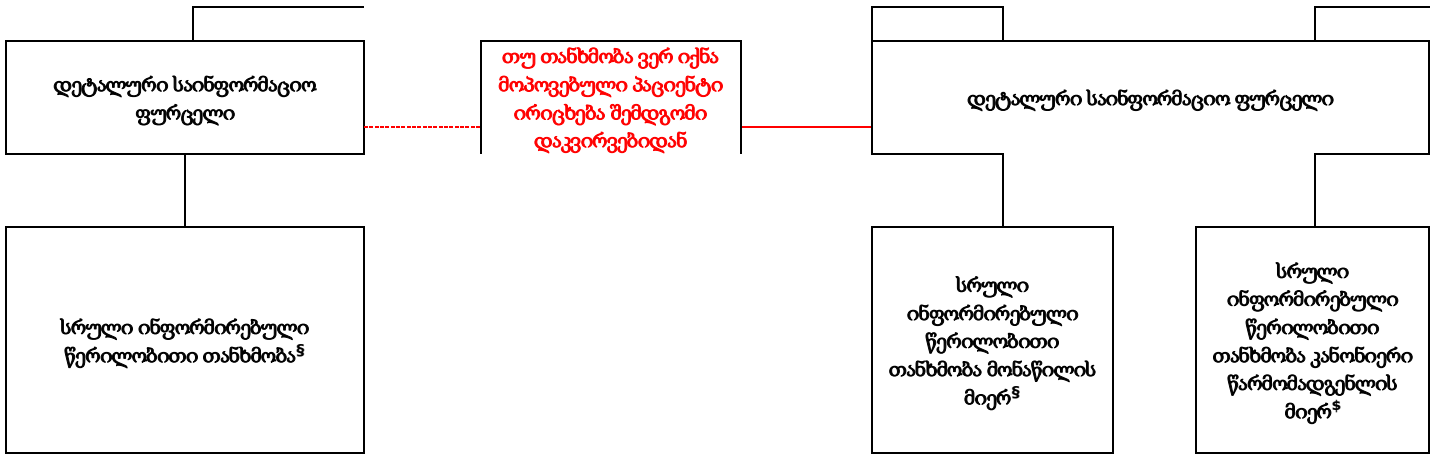
მოხსენების ფორმაში და სამედიცინო ჩანაწერებში. სრული, წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა მიიღება რაც შეიძლება მალე, იდეალურად მომდევნო 24 საათის განმავლობაში. წერილობითი ინფორმირებული თანხმობა მოითხოვება სამედიცინო ჩანაწერებზე ხელმისაწვდომობისა და შემდგომი დაკვირვების პერიოდში მონაწილეობისთვის. მონაწილეთა საინფორმაციო ფურცელი მიეწოდება მონაწილეს ამ დროს, თუ უკვე არ არის წარმოდგენილი. ეს მიდგომა წარმატებით იქნა გამოყენებული ჰიპერმწვავე ინსულტის სხვა კვლევებში.

**დრო:** პოტენციურ მონაწილეებს მიეცემათ მანამ, სანამ მათ უნდა განიხილონ, სურთ თუ არა მიიღონ აღნიშნული მკურნალობა, თუმცა თავდაპირველი ზეპირი ნებართვის (თანხმობის) მისაღებად რეკომენდირებულია მაქსიმუმ 10 წუთი . პოტენციურ მონაწილეს განემარტება, რომ ეს არის გადაუდებელი მკურნალობა, მცირე თერაპიული დროის ფანჯრით. თუ პოტენციურ მონაწილეს არ სურს გადაწყვიტოს ასეთ მოკლე დროში, ის არ ჩაირთვება კვლევაში.



TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიციეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.



‡უნარიანობის შემოწმება მკურნალი კლინიკური ჯგუფის პასუხისმგებლობაა

\*მოთხოვნის შესაბამისად მოიპოვება შემდგომი წერილობითი ინფორმაცია, კითხვა პასუხის შემდეგ ამ ეტაპზე ხელს აწერს დამოუკიდებელი ექიმი.

§ თუ პაციენტი გარდაიცვლება მანამ სანამ შესაძლებელი ხდება ამ ტიპის თანხმობის მოპოვება, ის მასალები გამოიყენება კვლევაში რაც იმ დროისთვისაა მოგროვებული, რადგან მათი გამოიყენება ბაიასური იქნება ტრიალისთვის.

\$ იმ შემთხვევაში თუ პაციენტს უნარიანობა არ დაუბრუნდა და ნათესავიც არ არის წარმოდგენილი, მოგროვილი მონაცემები გამოიყენება კვლევაში, მიკერძოებულობის თავიდან ასაცილებლად.

**პაციენტს არ აქვს შესაძლებლობა თანხმობის მისაცემად:** ამას განსაზღვრავს პაციენტის მკურნალი ჯგუფი.

თუ პოტენციურ მონაწილეს არ აქვს უნარი გასცეს საზრიანი თანხმობა (მაგ. დისფაზიის, დაბნეულობის ან ცნობიერების დონის დაქვეითების შემთხვევაში) გამოყენებული იქნება შემდეგი პროცედურა:

**კანონიერი წარმომადგენელი ესწრება:** თუ კანონიერი წარმომადგენელი (ნათესავი, პირადი კანონიერი წარმომადგენელი ან სხვა პირი, რომელიც შესაფერისია კანონიერი წარმომადგენლად და შეუძლია წარმოადგინოს პაციენტის სავარაუდო შეხედულებები და სურვილები) იმყოფება ადგილზე ან შეიძლება მასთან სასწრაფოდ დაკავშირება ტელეფონით საჭირო დროში, კლინიკური სიტუაციის გადაუდებელი ხასიათის გათვალისწინებით, მას მიეწოდება მოკლე ინფორმაცია კვლევის შესახებ.

კერძოდ, პასუხისმგებელი ექიმი ან დელეგატი განმარტავს, რომ პაციენტს ჰქონდა ინსულტი, რომელიც სავარაუდოდ გამოწვეულია თავის ტვინში სისხლდენით, რომელიც ცნობილია როგორც ქალასშიდა სისხლდენა (ICH) და მიიღებს ჩვეულებრივ სასწრაფო მკურნალობას ინსულტის დროს. ჩვეულებრივი ზრუნვის გარდა, თუ ICH დადასტურდა, მაშინ პაციენტი შეიძლება ჩაირიცხოს კვლევაში, რომელიც მიზნად ისახავს ICH- ით პაციენტთა მკურნალობის გაუმჯობესებას. ახსნილი იქნება, რომ კვლევა ტარდება იმის დასაზღაურებლად, დაეხმარება თუ არა წამლის გამოყენება სახელწოდებით TXA ICH-ის მქონე პაციენტებს თავის ტვინში სისხლდენის რაოდენობის შემცირებით, შესაბამისად ტვინის შემდგომი დაზიანების თავიდან ასაცილებლად. თუ ჩაერთვება კვლევაში, პაციენტს ჩაუტარდება ინფუზია ვენაში TXA ან მოჩვენებითი TICH ჰპროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

წამალი (სითხე, რომელიც არ შეიცავს TXA-ს, რომელსაც ეწოდება პლაცებო). ექიმი განმარტავს, რომ TXA ნაჩვენებია აუმჯობესებს შედეგს სხვა სახის მძიმე დაზიანებისა და სისხლდენის მქონე პაციენტებში და რომ TXA აღმოჩნდა უსაფრთხო. თუმცა, მიუხედავად იმისა, რომ ვიმედოვნებთ, რომ TXA გააუმჯობესებს გამოჯანმრთელებას ICH-ის შემდეგ, ამჟამად ამაში დარწმუნებული ვერ ვიქნებით. მოკლე საინფორმაციო ფურცელი იქნება მოწოდებული, მაგრამ ამ ეტაპზე დეტალური წერილობითი ინფორმაცია მხოლოდ მოთხოვნის შემთხვევაში იქნება წარმოდგენილი. თუ კანონიერი წარმომადგენელი წინააღმდეგია, მისი აზრი გათვალისწინებული იქნება და პაციენტი არ ჩაერთვება კვლევაში.

თუ ნათესავები (ან სხვა წარმომადგენელი, რომელსაც შეუძლია წარმოადგინოს პაციენტის სავარაუდო შეხედულებები და სურვილები) დაუყოვნებლივ ხელმისაწვდომი არ არის, კლინიკურ გუნდს შეუძლია მოითხოვოს დამოუკიდებელი ექიმის აზრი, რომელიც მზად არის იმოქმედოს როგორც კანონიერი წარმომადგენელი და ხელი მოაწეროს თანხმობის ფორმას.

მონაწილეებისთვის, რომლებიც ჩერთვნიან დამოუკიდებელი ექიმის თანხმობის შემდეგ, როგორც კი მოხდება ნათესავებთან დაკავშირება ან პაციენტის შესაძლებლობების აღდგენისთანავე, მიეწოდება დეტალური საინფორმაციო ფურცელი და მოითხოვება წერილობითი თანხმობა კვლევის გასაგრძელებლად. თუ შეუძლებელია სრული წერილობითი ინფორმირებული თანხმობის მოპოვება, მიუხედავად ყველა გონივრული მცდელობისა, მაგალითად, როდესაც პაციენტი იღუპება ან ვერ აღადგენს შესაძლებლობებს, ან თუ ახლობლები არ არიან ხელმისაწვდომი, პაციენტი დარჩება კვლევაში, თუ ის (ან ნათესავი/კანონიერი წარმომადგენელი, რომელიც მოქმედებს პაციენტის სახელით ქმედუნარობის შემთხვევაში) შემდგომში არ გამოთქვამენ კვლევიდან გასვლის სურვილს. მათ აეხსნებათ, რომ უფლება აქვთ ნებისმიერ დროს გავიდეთ კვლევიდან ყოველგვარი მიზეზის ახსნის გარეშე და რომ ეს ზეგავლენას არ მოახდენს მათ მომავალ მზრუნველობაზე. მონაწილეთა გადაწყვეტილება გასვლის შესახებ გააუქმებს კანონიერი წარმომადგენლის გადაწყვეტილებას.

ზეპირი თანხმობის გაცემის შემდეგ მონაწილეებს (ან მათ კანონიერ წარმომადგენელს) მიმართავენ ჩართვიდან რაც შეიძლება მალე სრული წერილობითი თანხმობის მისაღებად. რეკრუტირებისა და რანდომიზაციის პროცესის დროს, მიღებული თანხმობის ტიპი იქნება დოკუმენტირებული და მონიტორირებული რათა უზრუნველყოფილი იქნას რომ თავდაპირველ ზეპირი თანხმობას მოჰყვება წერილობითი თანხმობა, სადაც ეს შესაძლებელია.

ტელემედიცინა: როდესაც დამოუკიდებელი ექიმი აფასებს პაციენტს ტელემედიცინის საშუალებით, სიტყვიერი თანხმობა მიიღება და დამოწმებული იქნება საავადმყოფოში მყოფი პირის მიერ და ეს ჩაიწერება

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

სამედიცინო დოკუმენტებში. თუ დამოუკიდებელ ექიმს არ სურს გადაწყვიტოს ტელემედიცინის საშუალებით, პაციენტი არ ჩაირიცხება.

თუ პაციენტს აქვს თანხმობის უნარი, მაგრამ არ შეუძლია ხელი მოაწეროს დარღვევის გამო (მაგ. ხელის დომინანტური სისუსტე), აკეთებს ნიშანს შესაძლებლობის ფარგლებში, მიღებული იქნება სიტყვიერი თანხმობა, დამოწმებული და ხელმოწერილი დამოუკიდებელი დამკვირვებლის მიერ.

თუ კანონიერი წარმომადგენლის მიერ არ არის შესაძლებელი თანხმობის პირადად გაცემა, მოწმის თანხმობა მიიღება მოწმესთან სატელეფონო ან ვიდეოკონფერენციის მეშვეობით ან ონლაინ თანხმობის ფორმების გამოყენებით. ეს განსაკუთრებით მნიშვნელოვანია, თუ ნათესავებისთვის საავადმყოფოში წვდომა შეზღუდულია Covid-19-ის ან სხვა გადაუდებელი შემთხვევების გამო.

თანხმობის ფორმის ერთი ასლი რჩება მონაწილეს/კანონიერ წარმომადგენელს, ერთი ინახება მკვლევარის მიერ და მესამე, პაციენტის საავადმყოფოს ჩანაწერებში/ისტორიაში.

თუ იქნება რაიმე შემდგომი ცვლილება პროტოკოლში, რამაც შეიძლება გავლენა მოახდინოს კვლევაში მონაწილეობაზე, გაგრძელების თანხმობა მიიღება შეცვლილი თანხმობის ფორმის გამოყენებით, რომელსაც ხელს აწერს მონაწილე.

### **ტრიალის/კვლევის მკურნალობა და რეჟიმები**

დანართი 1 ში მოცემულია სქემატური დიაგრამა სკრინინგის, პროცედურების და ეტაპების/ საფეხურების, რანდომიზაციის, მკურნალობის, საბაზისო და შუალედური ვიზიტების, და შემდგომი დაკვირვების.

### **კვლევის მკურნალობა**

კვლევის მკურნალობა გულისხმობს: ინტრავენური ტრანექსამის მჟავის 2 გ ვენური კანულის მეშვეობით: 1 გ დატვირთვის დოზის ინფუზია (10 მლ 100 მლ ნატრიუმის ქლორიდის 0.9% საინფუზიო ხსნარში) 10 წუთის განმავლობაში, რასაც მოჰყვება 1 გ ინფუზია (10 მლ 250 მლ ნატრიუმის ქლორიდის ხსნარში) 8 საათის განმავლობაში. პლაცებო მკურნალობა ანაცვლებს ტრანექსამის მჟავას 0.9% ნატრიუმის ქლორიდით.

**დოზების დასაბუთება:** 2გ დოზით მიიღება პლაზმური ფიბრინოლიზის დასათრგუნავად საკმარისი კონცენტრაცია. გადაუდებელ სიტუაციაში ფიქსირებული დოზა უფრო პრაქტიკულია, ხოლო შერჩეული ფიქსირებული დოზა არის როგორც ეფექტური ასევე უსაფრთხო პაციენტთა დიდ და მცირე ჯგუფებში.

TICH-2-ში მონაწილეთა 95%-მა მიიღო როგორც ბოლუსი, ასევე საინფუზიო დოზა, 5%-მა არ მიიღო საინფუზიო დოზა. კრუნჩხვების რისკი ნაჩვენებია TXA-ს გამოყენებისას კარდიოქირურგიაში, სადაც გამოიყენება TXA-ს მაღალი დოზები (9გრ-მდე); TXA დოზები, რომლებიც აღემატება 80 მგ/კგ-ს, დაკავშირებული იყო კრუნჩხვებთან, ხოლო გულყრის რისკი უფრო მაღალი იყო ინფუზიის, ვიდრე

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.



ბოლუსის შემთხვევაში. (Sharma et al., 2014)

შემოთავაზებული TICH-3 დოზა 2გ წარმოქმნის კონცენტრაციებს 17მგ-დან 50მგ/კგ-მდე, 40-120კგ წონის დიაპაზონის გათვალისწინებით, ეს იმაზე მეტია ვიდრე საჭიროა ფიბრინოლიზის ინჰიბიტორებისთვის (10-15მგ/ლ), ხოლო გაცილებით ნაკლებია იმ მაჩვენებელზე (100მგ/კგ), რაც ასოცირებულია კრუნჩხვების რისკთან.

არჩეული დოზის რეჟიმი გამოყენებული იყო შემდეგ კვლევებში: CRASH-2, CRASH-3, WOMAN და TICH-2-ში (დაახლოებით 55000 პაციენტი) და იყო უსაფრთხო და კარგად ტოლერირებადი, SAE-ის, VTE-ის ან კრუნჩხვების გაზრდის გარეშე.

მიუხედავად იმისა, რომ არსებობს თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში დაგროვების პოტენციური რისკი, რადგან TXA გამოიყოფა თირკმელების ექსკრეციის გზით, დოზირების რეჟიმი ამ კვლევაში არის ერთჯერადი დოზა, შესაბამისად დაგროვების ალბათობა/მოსალოდნელობა მინიმალურია. ამიტომ, თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში დოზის კორექცია საჭირო არ არის. TXA-ს მხოლოდ ძალიან მცირე ნაწილი მეტაბოლიზდება ღვიძლის მიერ, ამიტომ არ არის საჭირო დოზის კორექცია ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის მქონე პაციენტებში.

**შეფასებები**

ადგილობრივი მკვლევარები შეაგროვებენ და შეიყვანენ მონაცემებს ინტერნეტით. მონაცემთა შეგროვება უნდა იყოს მინიმუმამდე, მაგრამ მოიცავს ეთნიკურ კუთვნილებას, პრემორბიდულ დამოკიდებულებას, სამედიცინო ისტორიას (ჰიპერტენზია, წინა ინსულტი, გადატანილი მიოკარდიუმის ინფარქტი, ანამნეზში ვენური თრომბოზები) და სალაპარაკო ენა. მონაცემები შეგროვდება პირველი 24 საათის განმავლობაში, მაგრამ არ არის სავალდებულო რანდომიზაციამდე, რათა მოხდეს სწრაფი ჩართვა და მკურნალობა.

შეფასებები	სკრინინგი	საბაზისო მონაცემები	დღე 7	სიკვდილი/ გაწერა	დღე180
კლინიკური შეფასება	X <sup>§</sup>		X		
შესაბამისობა სკრინინგისთვის	X				
თანხმობა	X				
რანდომიზაცია		X			
IMP ადმინისტრაცია		X			
NIHSS		X <sup>§</sup>	X <sup>§</sup>		
GCS			X <sup>§</sup>		
სისხლის წნევა		X <sup>§</sup>	X <sup>§</sup>		
უსაფრთხოების გამოსავალი		X	X	X	
mRS		ინსულტამდე სტატუსი			X

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

EuroQoL (EQ5d 5L)		ინსულტამდე სტატუსი		X	X
EuroQoL (VAS)		ინსულტამდე სტატუსი		X	X
კოგნიცია/აზროვნება(AD-8)					X
რესურსების გამოყენება			X	X	X
პაციენტის თვითრეპორტი ჯანმრთელობის რესურსების გამოყენება კითხვარი				X	X

mRS -მოდულირებული რანკინის შკალა NIHSS –ჯანდაცვის ნაციონალური ინსტიტუტის ინსულტის შკალაGCS  
გლაზგოს კომის შკალა SAEs- სერიოზული ადვერსიული მოვლენები, 4 რუტინული კლინიკური გამოკვლევა

უსაფრთხოების გამოსავლები: გულყრა/კრუნჩხვები, თრომბო-ემბოლიზმი, არტერიების ოკლუზიური  
მოვლენები და სიკვდილი.

#### მონაცემთა შეგროვება და შემდგომი დაკვირვება/ follow-up

თანხმობის შემდეგ, მონაწილეები შეფასდებიან კლინიკური გუნდის მიერ საწყის მახასიათებლებზე პირველ  
დღეს, მე-7 დღეს და საავადმყოფოდან გაწერისას. შემდგომი დაკვირვება იწარმოებს 180 დღეს საფოსტო  
კითხვარის ან სატელეფონო ინტერვიუს მეშვეობით, როგორც ეს არის სტანდარტული პრაქტიკა ინსულტის  
კლინიკურ კვლევებში. ადგილობრივი მკვლევარები შეაგროვებენ და შეიყვანენ მონაცემებსა და სურათებს  
უსაფრთხო ინტერნეტ ბმულის მეშვეობით რანდომიზირებიდან 7 დღის შემდეგ: (ან სიკვდილის  
შემთხვევაში, თუ უფრო ადრე მოხდა) მიეთითება ყოფნის ხანგრძლივობა, განთავსება.

ეროვნული საკოორდინაციო ცენტრი შეაგროვებს ინფორმაციას (რომელიც დაბრმავებულია მკურნალობის  
განაწილებაზე) პირველადი და მეორადი გამოსავლების შესახებ 180 დღეს (დაკვირვების დასრულება)  
საფოსტო კითხვარით (ან საჭიროების შემთხვევაში ტელეფონით).

#### ჯანდაცვის ეკონომიკის მონაცემები:

ჩვენ პროსპექტულად შევაგროვებთ მონაცემებს მონაწილეთა პრემორბიდულ სტატუსზე (mRS) და HRQoL  
(EQ-5D 5L და VAS), სადაც ეს შესაძლებელია მონაწილისგან, თუ არა ნათესავი/მეგობრისგან. ფასდება  
სტაციონარში ყოფნის დროს გამოყენებული ჯანდაცვის რესურსები: ანტიჰიპერტენზიული თერაპია, არ  
სცადოთ რენინმაციის ორდერი (DNAR), ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში გადაყვანა,  
ნეიროქირურგიული ჩარევა, საავადმყოფოში ყოფნის ხანგრძლივობა, განთავსების ადგილი გაწერისას. 180  
დღეს ჩვენ შევაგროვებთ მონაცემებს რეადმისიის, ინსტიტუციონალიზაციის, სახლში დღეების და HRQoL  
(EQ-5D 5L), ჯანმრთელობისა და სოციალური მდგომარეობის შესახებ, პაციენტის მონაცემების მოკლე

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი  
ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ  
წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

პროფორმის გამოყენებით (იხილეთ მოგვიანებით ჯანმრთელობის ეკონომიკური შედეგების დეტალებისთვის).

### ნეიროფიზიოლოგია:

როგორც მწვავე ინსულტის სტანდარტული მკურნალობის ნაწილი, ყველა მონაწილეს ჩაუტარდება წინასწარი რეკრუტირების CT ან MRI სკანირება საავადმყოფოში მიღებისას (კვლევაში ჩართვამდე) ინტრაცერებრული ჰემორაგიის არსებობის დასადასტურებლად. CT არის სტანდარტი დიდი ბრიტანეთის საავადმყოფოების უმეტესობაში. რეკრუტირებამდელი კომპიუტერული ტომოგრაფიის სურათები შეგროვდება მას შემდეგ, რაც რეკრუტირება დადასტურდება (დაშიფრული მონაცემები ინტერნეტით ან ფოსტით) ზუსტი და თანმიმდევრული ფენოტიპირებისთვის, განსაკუთრებით ჰემატომის მოცულობასთან HV მიმართებაში. ჩართვამდე, მკვლევარის მიერ, საიტზე შეფასდება ჰემატომის ზომა (ABC/2 წესი ან A< 5სმ). ჩვენ რუტინულად არ ჩავატარებთ შემდგომ ვიზუალიზაციას ჩართულ უბნებზე მაღალი ღირებულებისა და ტვირთის გამო. თუმცა, სადაც შესრულებულია კლინიკური მიზეზებით, ვაგროვებთ კრანიალურ CT გამოსახულებას, გამოსავლის ანალიზისთვის, როგორცაა ჰემატომის მოცულობის ცვლილება, პერიჰემატომური შეშუპება და ინტრაკრანიალური მას ეფექტი.

### შემდგომი დაკვირვება Follow Up

შესრულებულია ცენტრალიზებულად საფოსტო (ან სატელეფონო) დაკვირვებით 180 დღეს.

საფოსტო კითხვარები ფართოდ გამოიყენება კლინიკურ კვლევებში და mRS-ის შეფასება ამ მეთოდით სანდოა და ვალიდური. წინა კვლევებში ჩვენ ვიყენებდით სატელეფონო კითხვარებს, რადგან ისინი საშუალებას იძლევა შეფასდეს კოგნიცია და სხვა გამოსავლები, თუმცა ისინი უფრო შრომატევადია დიდ დროსა და თანხებს მოითხოვს. გარდა ამისა პაციენტებმა, ვინც გადაიტანა ინსულტი დაგვიდასტურეს, რომ ფოსტით კომუნიკაცია სატელეფონო ზარებზე ნაკლებად ინტრუზიულია. აქედან გამომდინარე, ჩვენ ვგეგმავთ გამოვიყენოთ საფოსტო კითხვარი, მაგრამ მონაწილეებთან, რომლებიც არ აბრუნებენ შევსებულ ფორმას, კითხვარი ივსება სატელეფონო ვიზიტის ფარგლებში. კითხვარი შეიძლება შეავსოს მონაწილემ ან რწმუნებულმა. ეს მიდგომა წარმატებით იქნა გამოყენებული ინსულტის მქონე 8000 მონაწილეში HTA დაფინანსებულ კვლევაში, SO2S (Roffe et al., 2017).

იზრდება მოწოდებები ინსულტისა და ICH-ის შემდეგ კოგნიციის შესაფასებლად, რადგან ასეთ პაციენტებს აქვთ დემენციის გაზრდილი რისკი. ვალიდურია შემეცნების გაზომვა ინფორმატორის მეშვეობით და ვაშინგტონის უნივერსიტეტის დემენციის სკრინინგის ინსტრუმენტით AD-8 (Galvin et al., 2007), ეს არის

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

თვითშეფასების საშუალება, რომელიც შეიძლება გამოიყენოს პაციენტმა ან ინფორმატორმა, მაშასადამე, ის შესაფერისია, როგორც ხელმისაწვდომი ინსტრუმენტი ამ დიდ პრაგმატულ კვლევაში. AD-8 თარგმნილია მრავალ ენაზე. (ჯეიმს ე. გალვინი და ცვაიგი)(James E. Galvin & Zweig)

### **თანმხლები და გადამრჩენელი მედიკამენტები და მკურნალობა**

TICH-3-ში ჩართვა ემატება სტანდარტულ მკურნალობას, რომელიც მოიცავს: მაღალი არტერიული წნევის დაქვეითებას, კლინიკურ გაიდლაინების რეკომენდაციების მიხედვით. (Hemphill et al., 2015; ჯანმრთელობისა და ზრუნვის ეროვნული ინსტიტუტი, 2019) ანტიჰიპერტენზიული მკურნალობა ჩატარდება კლინიკური საჭიროების მიხედვით, მკურნალი ექიმის შეხედულებისამებრ, კლინიკური გაიდლაინების შესაბამისად.

### **წამლის /პლაცებოს აღრიცხვიანობა**

თითოეული საიტი ინახავს აღრიცხვიანობის ლოგს/ანგარიშვალდებულების ჟურნალს და პასუხისმგებელია საკვლევი მედიკამენტების შენახვასა და გაცემაზე. თვის ტვინის სკანირების მიერ იცვს ის კონფორმაციის, პაციენტის თანხმობას და რანდომიზაციის შემდგომ, დაინიშნება მკურნალობა. კვლევითი ჯგუფი აკეთებს ჩანაწერს პაციენტზე გაცემული პრეპარატის შესახებ შემთხვევათა მოხსენების ფორმაში CRF . გამოუყენებელი და ნაწილობრივ გამოყენებული მარაგი დაბრუნდება აფთიაქში. ეს ჩაიწერება აფთიაქის კვლევის ლოგში/ჟურნალში..

### **საკვლევი წამლის ჭარბი დოზის მართვა/მენეჯმენტი**

არ არის სპეციფიური ანტიდოტები. საკვლევი პრეპარატი შეყვანილი იქნება ნელი ინტრავენური ინექციით კვალიფიციური საექთნო პერსონალის მიერ, ასე რომ პოტენციური დოზის გადაჭარბება არ არის მოსალოდნელი.

### **გადაუდებელი უსაფრთხოების ზომები**

ტრანექსამინის მჟავა ფართოდ გამოიყენებოდა და გამოიყენება, აქვს დადგენილი უსაფრთხოების პროფილი. გადაუდებელი უსაფრთხოების ზომები მიიღება საჭიროებისამებრ კვლევის მონაწილის დასაცავად, თუ იგი აღმოჩნდება ზიანის რისკის ქვეშ კვლევაში ჩართულობის გამო.

გადაუდებელი უსაფრთხოების ზომები დაუყოვნებლივ ეცნობება MHRA-ს. სპონსორი ან მათი დელეგატი დაურეკავს MHRA კლინიკური კვლევების განყოფილებას და განიხილავს შემთხვევას უსაფრთხოების მეცნიერმუშაკთან. შემდეგ სპონსორი წერილობით აცნობებს შეტყობინებას, ქმედების განხორციელებიდან სამი დღის განმავლობაში.

### **პროტოკოლის დევიაცია და ვიოლაცია**

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

პროტოკოლის დევიაცია/ გადახრა განისაზღვრება, როგორც აგადახვევა ღწერილი პროცედურებიდან. უმნიშვნელო გადახრა განისაზღვრება, როგორც ქმედება ან მოვლენა, რომელიც გავლენას არ ახდენს კვლევის გეგმის მეცნიერულ სიმტკიცეზე ან ადამიანების უფლებებზე, მათ უსაფრთხოებასა ან კეთილდღეობაზე.

პროტოკოლის მცირე გადახრები არ იქნება დაფიქსირებული TICH-3-ში, სისხლდენის დროს TXA-ს გამოყენებასთან დაკავშირებული მონაცემების დიდი მოცულობის გათვალისწინებით.

### **პროტოკოლის ვიოლაცია/დარღვევა**

პროტოკოლის დარღვევა არის დიდი პრაქტიკული ვარიაცია პროტოკოლიდან, მაგალითად, როდესაც მონაწილე დარეგისტრირებულია, მიუხედავად იმისა, რომ არ აკმაყოფილებს ყველა ჩართვისა და გამორიცხვის კრიტერიუმებს (მაგ. თანხმობის არარსებობა, რანდომიზაცია ICH-დან 4,5 საათის შემდეგ), ან როდესაც პროტოკოლის დევიაციამ შეიძლება მნიშვნელოვანი ზეგავლენა იქონიოს მონაწილის უსაფრთხოებაზე, კვლევის ჩატარებაზე ან ინტერპრეტაციაზე.

პროტოკოლის ყველა დარღვევა უნდა ეცნობოს მთავარ მკვლევარს Chief Investigator, ონლაინ ელექტრონული საქმის მოხსენების ფორმის ან/და სატელეფონო ზარის მეშვეობით. CI აცნობებს სპონსორს, თუ დარღვევა გავლენას მოახდენს მონაწილის უსაფრთხოებაზე ან ტრიალის მონაცემების მთლიანობაზე. სპონსორი გასცემს რჩევებს შესაბამისი ზომების შესახებ შემთხვევის აღმოსაფხვრელად, რაც შეიძლება მოიცავდეს GCP-ის სერიოზული დარღვევის შესახებ მოხსენებას, სასამართლო ტრიალის შიდა აუდიტს და ტრიალის კომიტეტების კონსულტაციების მოძიებას.

### **ტრიალის შეწყვეტის კრიტერიუმები**

ტრიალი შეიძლება შეწყდეს TSC-ის, სპონსორის ან დამფინანსებლის მიერ, თუ არსებობს აბსოლუტური მტკიცებულება უსაფრთხოების საკითხებთან დაკავშირებით, ახალი ინფორმაციის ან ტრიალის მიმდინარეობასთან დაკავშირებული პრობლემების შესახებ (მაგ. ცუდი ჩართულობა, რესურსების დაკარგვა). კვლევა შეიძლება შეწყდეს ცალკეულ ცენტრებში დაქირავებისას მიუღებელი პერფორმანსის და/ან პროტოკოლის შეუსრულებლობის გამო.

ნებისმიერი გამოუყენებელი და ნაწილობრივ გამოყენებული წამალი და პლაცებო უნდა დაბრუნდეს ადგილობრივ აფთიაქში.

### **რადიაციის ექსპოზიცია**

#### **დიაგნოსტიკური ან თერაპიული მაიონებელი გამოსხივების/რადიაციის დეტალები**

რეკრუტირებამდელი კომპიუტერული ტომოგრაფია ტარდება მწვავე ინსულტის განვითარებისას როგორც რუტინული კლინიკური კვლევა, მიუხედავად იმისა, გააგრძელებს თუ არა პაციენტი კვლევაში

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

მონაწილეობას. ეს არ ითვლება კვლევასთან დაკავშირებულ ექსპოზიციად, თუმცა რადიოლოგიური მონაცემები შემდგომში გამოიყენება კვლევაში ჩართვის დასაშვებობის დასადგენად (ანუ მწვავე ICH-ის კონფირმაციისთვის).

პაციენტებმა, რომლებიც ჩართულნი არიან კვლევაში, შემდგომში შეიძლება გაიარონ თავის შემდგომი CT სკანირება კლინიკური საჭიროებიდან გამომდინარე (მაგალითად, თუ არსებობს კლინიკური გაუარესება) ან ადგილობრივ კლინიკურ პრაქტიკაზე დაყრდნობით. ეს სკანირება ითვლება მოვლის სტანდარტად (SoC), კვლევის გამო არ იქნება დამატებითი რადიაციის ზემოქმედება.

### **ტრიალის პროცედურები**

როგორც SoC (მოვლის სტანდარტი) ჩატარდება თავის ტვინის კომპიუტერული არაკონტრასტული კვლევა ერთჯერადად.

კვლევის გამო არ იქნება დამატებითი რადიაციის ზემოქმედება.

### **ქსოვილების ტრანსპორტირება და შენახვა**

არარელევანტურია - ამ კვლევაში არ არის საჭირო ქსოვილების შეგროვება ან გამოყენება.

### **ლაბორატორიული ანალიზები**

არარელევანტურია/არ გამოიყენება - ამ კვლევაში არ არის გამოყენებული ლაბორატორიული ანალიზები

## **სტატისტიკა**

### **სტატისტიკური მეთოდები**

სტატისტიკურ ანალიზს შეასრულებს კვლევის სტატისტიკოსი ან მათი დელეგატი(ები) დამოწმებული სტატისტიკური ანალიზის პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით, როგორცაა Stata ან SAS. ყველა ცვლადი შეჯამდება მათი განაწილების შესაბამისი აღწერილობითი/დესკრიპციული სტატისტიკის გამოყენებით.

კვლევის შედეგების ანალიზი და პრეზენტაცია იქნება CONSORT-ის გაიდლაინების შესაბამისად და სრული სტატისტიკური ანალიზის გეგმა (SAP) შემუშავდება მონაცემთა ბაზის დაბლოკვამდე. კვლევის პირველადი მიზანია დადგინდეს TXA-ს ეფექტურობა პლაცებოსთან მიმართებაში და, როგორც ასეთი, პირველადი შედარებითი ანალიზის ძირითადი მიდგომა იქნება ანალიზი რანდომიზებული სახით, დაკარგული მონაცემების მიკუთვნების გარეშე. სათანადო აქცენტი კეთდება ნდობის ინტერვალზე ჯგუფთა შედარებისთვის. მგრძნობელობა და მეორადი ანალიზები ჩაითვლება პირველადის მხარდამჭერად. ანალოგიურად, მეორადი გამოსავლის ანალიზი ჩაითვლება პირველადი გამოსავლის ანალიზის შედეგების მხარდამჭერად.

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიციეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

პირველადი გამოსავლის შუალედური ანალიზები ჩატარდება მხოლოდ მიმხილვისთვის DMC-ის მიერ ასეთი ანალიზების სიხშირე განისაზღვრება DMC-ის მიერ და არ იქნება წინასწარ განსაზღვრული. ისინი გამოიყენებენ ამ და სხვა მტკიცებულებებს, რომლებიც წარმოდგენილია მკურნალი ჯგუფის მიერ მოწოდებულ კონფიდენციალურ ანგარიშებში, სადაც თავმოყრილია მონაცემები რომელიც მომზადებულია კვლევისგან დამოუკიდებელი სტატისტიკოსის მიერ, რათა დადგინდეს, უნდა გაგრძელდეს თუ არა კვლევა. შეჩერების რეკომენდაციები, უსაფრთხოების საკითხებთან ერთად, დაფუძნებული იქნება კომბინაციაზე: „მტკიცებულება გონივრულ ეჭვის მიღმა“ არსებობდა და იმის ალბათობა, რომ შედეგები შეცვლის კლინიკურ პრაქტიკას. ასეთი გადაწყვეტილება არ იქნება წმინდა მათემატიკური, მაგრამ ძლიერ გავლენას მოახდენს პეტოს წესით (Peto et al., 1977), სადაც განსხვავება ზოგადად უნდა იყოს მინიმუმ სამი სტანდარტული შეცდომის სიდიდე. მაგალითები, სადაც განიხილება ტრიალის შეწყვეტა, მოიცავს, მაგრამ არ შემოიფარგლება, შემდეგით:

- სიკვდილის ანალიზი ხელს უწყობს კონტროლს (საშიშროებას)  $P < 0.02$  (ორმხრივი)
- სიკვდილის ანალიზი ხელს უწყობს აქტიურს (სარგებელს)  $P < 0.001$  (ორმხრივი).
- mRS-ის გადანაცვლების/ცვლის ანალიზი Shift analysis ხელს უწყობს აქტიურს (სარგებელს)  $P < 0.001$  (ორმხრივი).  $P < 0.001$  მნიშვნელოვნების დონე შეადგენს „მტკიცებულებას გონივრული ეჭვის მიღმა“.
- mRS-ის ცვლის ანალიზი ხელს უწყობს კონტროლს (საშიშროებას)  $P < 0.02$  (ორმხრივი)

### სინჯის სიდიდე და დასაბუთება

ნულოვანი ჰიპოთეზა არის ის, რომ ტრანექსამის მქვა არ ცვლის სიკვდილობას მე-7 დღისთვის მწვავე ICH-ის მქონე მონაწილეებში. თუ ვივარაუდებთ, რომ პლაცებოს ჯგუფში მონაწილეთა 10,31% იღუპება მე-7 დღეს (პროპორცია გამოთვლილია TICH-2 მონაწილეებში, რომელთა ჩართვაც შესაძლებელი იქნებოდა TICH-3), თითო ჯგუფში 2688 მონაწილე საშუალებას მოგვცემდა გამოვლენილიყო 2,57% სხვაობა სიკვდილიანობას შორის პლაცებო და TXA ჯგუფები (ანუ 7.74% სიკვდილიანობა TXA-ზე, OR 0.73), 5%-იანი მნიშვნელობის დონეზე, 2-მხრივ, 90%-იანი სიმძლავრით. ასეთ განსხვავებას პაციენტები და მათი ახლობლები მნიშვნელოვნად მიიჩნევენ, ექიმები თვლიან, რომ ის დამაჯერებელია და შეცვლიდა კლინიკურ პრაქტიკას, როგორც ნაჩვენებია TICH-2-ისა და CRASH-II კვლევის ქვეჯგუფის ანალიზში. ვინაიდან პირველადი გამოსავალი არის სიკვდილი, მოსალოდნელია, რომ შემდგომი დაკვირვებისთვის იქნება მინიმალური დანაკარგი; TICH-2(13)-ში 2325 მონაწილედან არცერთი არ დაკარგულა შემდგომი დაკვირვებისთვის 7 დღის განმავლობაში, ხოლო CRASH-3(15)-ში 12737 მონაწილედან <1% დაკარგეს შემდგომი დაკვირვებისთვის. ამიტომ დაგეგმილია სულ მცირე 5500 მონაწილის ჩართვა, სულ მცირე 2750

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

მკურნალობის თითოეულ ჯგუფში.

ლიტერატურამ გამოიკვლია ნიმუშის ზომის შემცირება, რომელიც შეიძლება მიღწეული იქნას მოდელში კოვარიაციების ჩათვლით/ჩართვით სხვადასხვა გამოსავლებისთვის, შემოთავაზებულია 20% mRS(30) რიგითი ანალიზისთვის, 15% და 44% შორის გადარჩენილების მონაცემებისთვის (31) და 3-დან-46% დიქტომიური გამოსავლებისთვის(32).

ნიმუშის ზომის (სინჯის სიდიდის) კოვარიაციული კორექტირების სიდიდის ირგვლივ გაურკვევლობის გათვალისწინებით, ფორმალური შემცირება არ განხორციელდება. თუმცა, ქვემოთ მოყვანილი ცხრილი გვიჩვენებს შესამჩნევ განსხვავებებს საბოლოო ნიმუშის ზომით 2688 მონაწილე თითო ჯგუფში, სადაც განხორციელდა კოვარიაციული კორექტირება. ყველა გამოთვლა ითვალისწინებს 10.31% საკონტროლო კოეფიციენტს, 90% სიმძლავრე და 5% მნიშვნელოვნების დონე 2-მხრივ. ჩანს, რომ მიუხედავად იმისა, რომ საჭირო ნიმუშის ზომა განისაზღვრა OR 0.73-ზე დაყრდნობით, როდესაც გამოიყენება კოვარიაციული კორექტირება და ნიმუშის ზომა შენარჩუნებულია ანალიზისთვის 2688/ჯგუფში, შესაძლოა მოსალოდნელი იყოს უფრო მცირე ეფექტის გამოვლენა. მაგალითად, კოვარიაციული კორექტირების გამო ნიმუშის ზომის 20%-ით შემცირება საშუალებას მოგცემთ გამოავლინოთ ეფექტის ზომა OR 0.757.

**ნიმუშის ზომის გამოთვლები განხორციელდა PASS პროგრამული უზრუნველყოფის გამოყენებით.**

საჭირო სინჯის სიდიდის შემცირება კოვარიაციული კორექტირების შედეგად	% სიკვდილობა საკონტროლო ჯგუფში	% სიკვდილობა TXA ჯგუფში	თვალსაჩინო ეფექტი როცა სინჯის სიდიდე შენარჩუნებულია 2688 რისკის განსხვავება Odds Ratio	
None	10.31%	7.74%	2.57%	<b>0.73</b>
5%	10.31%	7.80%	2.51%	0.736
10%	10.31%	7.87%	2.44%	0.743
15%	10.31%	7.93%	2.38%	0.749
20%	10.31%	8%	2.31%	0.757
25%	10.31%	8.07%	2.24%	0.764
30%	10.31%	8.14%	2.17%	0.771
35%	10.31%	8.21%	2.10%	0.778
40%	10.31%	8.30%	2.01	0.787

საბაზისო მახასიათებლები

რანდომიზებული მონაწილეების მახასიათებლები შედარებული იქნება ორ საკვლევ ჯგუფს შორის საწყის ეტაპზე, შესაბამისი აღწერილობითი სტატისტიკის გამოყენებით.

**ეფექტურობის შეფასებები**

**პირველადი გამოსავალი:** ადრეული სიკვდილი ინტრაცერებრული ჰემორაგიის განვითარებიდან მე-7 დღის TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.



ჩათვლით.

პირველადი შედეგის შეფასება განხორციელდება რეგრესიის მოდელების გამოყენებით ბინარული შედეგებისთვის, ძირითადი პროგნოზული ფაქტორების კორექტირებით. მოდელი სრულად იქნება მითითებული SAP-ში. წარმოდგენილი იქნება ეფექტის აბსოლუტური და ფარდობითი საზომები და 95%-იანი ნდობის ინტერვალები. პირველადი გამოსავალი(ები) ასევე იქნება გამოკვლეული წინასწარ განსაზღვრულ ქვეჯგუფებში შესატყვისი ურთიერთქმედების ტერმინების გამოყენებით. ქვეჯგუფები მითითებული იქნება SAP-ში და მინიმუმ მოიცავენ ასაკს, სქესს, სისტოლურ არტერიულ წნევას, HV, GCS, მკურნალობის დაწყებას ( $\leq 2$ ,  $\leq 3$ ,  $> 3$  საათი) და ინტრავენტრიკულურ სისხლდენას (დიახ, არა). ტრიალი მიზნად ისახავს ჯგუფებს შორის საერთო განსხვავებების აღმოსაჩენად და არა ამ ტიპის ურთიერთქმედების დეტექციას, ამიტომ ანალიზები ჩაითვლება როგორც საძიებო.

### მეორადი გამოსავლები

მნიშვნელოვანი წინასწარ განსაზღვრული მეორადი გამოსავალი: ფუნქციური გამოსავალი: დამოკიდებულება შეფასებულია მოდიფიცირებული რანკინის შკალის (mRS)(39) მიერ 180 დღის შემდეგ საფოსტო კითხვარის გამოყენებით (ან ტელეფონით, თუ საფოსტო გაგზავნა შეუძლებელია).

დამატებითი მეორადი გამოსავლები:

სიკვდილი ინტრაცერებრული ჰემორაგიის განვითარებიდან მე-2 დღემდე და მათ შორის.

ცხოვრების ხარისხი (40), EQ-5D-5Lat დღე 180,

კოგნიცია (AD-8)(41) 180 დღეს.

მეორადი შედეგების გაანალიზება მოხდება შესაბამისი (გამოსავლის ტიპისა და განაწილების მიხედვით) რეგრესიის მოდელების გამოყენებით, რომლებიც რეგულირდება წინასწარ განსაზღვრულ ძირითად პროგნოზულ ფაქტორებისთვის. რეგრესიის მოდელები გამოყენებული იქნება ორობითი/ბინარული გამოსავლებისთვის, როგორცაა სიკვდილი მე-2 დღეს, დამოკიდებულება 180 დღეს (იზომება mRS-ის გამოყენებით), გაანალიზებული იქნება ლოგისტიკური რეგრესიის გამოყენებით ძირითადი პროგნოზული ფაქტორებისთვის კორექტირების კორექციით. ამ ანალიზის შედეგები ჩაითვლება პირველადის მხარდამჭერად.

### უსაფრთხოების შეფასება

პირველი 7 დღის განმავლობაში დაფიქსირდება შემდეგი (ან სიკვდილი, თუ უფრო ადრე):

ვენური თრომბოემბოლია

არტერიული ოკლუზიური მოვლენები

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

კრუნჩხვები.

ეს იქნება შეჯამებული შესაბამისი დესკრიპციული/აღწერილობითი სტატისტიკის გამოყენებით იმ მკურნალობის მიხედვით, რომელიც მონაწილემ მიიღო, რანდომიზაციის მიუხედავად. ცალკე შეჯამდება მონაწილეები, რომელთაც არ მიუღიათ რაიმენაირი ინტერვენცია, ჩარევის არასრულყოფილი დოზის შემთხვევაში მონაცემები მიითვლება იმ ჯგუფთან სადაც განხორციელდა ინტერვენცია.

AE არ იქნება შეგროვებული MHRA-ს პროპორციული მიდგომის შესაბამისად საკვლევი მედიკამენტების კლინიკურ კვლევებზე, ტრანექსამის მჟავას აქვს დადგენილი უსაფრთხოების პროფილი: ჩანაწერი 50,000 არაოპერაციულ პაციენტში (Devlin et al., 2018) ასევე იყო უსაფრთხო იყო TICH-2-ში, სადაც TXA-ზე რანდომიზებულ პაციენტებს ჰქონდათ ნაკლები SAE 2, 7 და 90 დღეს. იმის გათვალისწინებით, რომ მონაწილეები კვლევაში ერთვებიან ინტრაცერებრული ჰემორაგიის მწვავე ფაზაში, მოსალოდნელია მნიშვნელობანი რაოდენობის გვერდითი მოვლენების და სერიოზული გვერდითი მოვლენების (AE და SAE) არსებობა, თუმცა ისინი დაკავშირებულია ინსულტთან და არა TXA-სთან. ჩვენ გვჯერა, რომ დიდი რაოდენობით არარელევანტური SAE-ების შეგროვება უარყოფითად გაზრდის საიტების და კვლევითი ჯგუფის დატვირთვას მონაწილეთა უსაფრთხოების გაზრდის გარეშე. აქედან გამომდინარე, აქცენტი კეთდება მოვლენებზე, მაღალი ალბათობით დაკავშირებულია საკვლევ მედიკამენტთან. ამის გათვალისწინებით, ჩვენ არ შევარგოვებთ ყველა SAE-ს - თუმცა ჩვენ ვაგროვებთ მონაცემებს უსაფრთხოების წინასწარ განსაზღვრულ გამოსავლებზე (კრუნჩხვები, თრომბოემბოლია, არტერიული ოკლუზიური მოვლენები და სიკვდილი (პირველადი გამოსავალი)), რომელიც მოხდება პირველი 7 დღის განმავლობაში. ეს დიზაინი შეესაბამება MHRA-ს პროპორციულ მიდგომას საკვლევი სამკურნალო პროდუქტების კლინიკურ კვლევებთან დაკავშირებით, რადგან მიგვაჩნია, რომ TXA წარმოადგენს დაბალი რისკის ინტერვენციას. ეს მიდგომა იქნა მიღებული სხვა მკვლევარების მიერ.

### **პროცედურები დაკარგული, გამოუყენებელი და ყალბი მონაცემებისთვის**

მოსალოდნელია, რომ დაკარგული პირველადი გამოსავლის მონაცემები მინიმალური იქნება და პირველადი ანალიზი გამოიყენებს ყველა ხელმისაწვდომ მონაცემს. დაკარგული მონაცემები არ იქნება მიკუთვნებული.

მეორადი შედეგების ანალიზი ასევე არ გამოიყენებს იმპუტაციის მეთოდს გამოტოვებული მონაცემებისთვის ყველა ძალისხმევა განხორციელდება ყალბი მონაცემების მოძიებაზე და დაკარგული მონაცემების მოსაპოვებლად.

დამატებითი ინფორმაცია შედის SAP-ში.

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

**განალიზებული პოპულაციების განმარტება**

განზრახვა-რომ უმკურნალო მონაცემთა ნაკრები: ყველა რანდომიზირებული მონაწილე პროტოკოლის მონაცემთა ნაკრების მიხედვით: ყველა მონაწილე განზრახვა -რომ-უმკურნალო პოპულაციაში რომელთაც ითვლება, რომ არა აქვთ პროტოკოლის დიდი დარღვევები, რომელთაც შეუძლიათ ზეგავლენა მოახდინონ კვლევის ამოცანებზე. პროტოკოლის პოპულაცია განისაზღვრება ბრმა გადახედვით მონაცემთა ბაზის დახურვამდე.

უსაფრთხოების მონაცემთა ნაკრები: ყველა რანდომიზირებული მონაწილე.

პირველადი და მეორადი გამოსავლები განალიზებული იქნება მკურნალობის განზრახვის პრინციპის მიხედვით, რანდომიზირებული მონაწილეების ყველა არსებული მონაცემების გამოყენებით და ანალიზდება მკურნალობის განაწილების/ალოკაციის მიხედვით, განურჩევლად მიღებული მკურნალობისა (განზრახვა მკურნალობის მონაცემთა ბაზაში) პირველადი და ძირითადი მეორადი შედეგების მგრძნობელობის ანალიზი შესრულდეს პროტოკოლის მონაცემთა ნაკრების გამოყენებით.

უსაფრთხოების მონაცემები შეჯამდება უსაფრთხოების მონაცემთა ნაკრების გამოყენებით, იმ მკურნალობის მიხედვით რაც ჩაუტარდა მონაწილეს რანდომიზაციის მიუხედავად. ცალკე შეჯამდება მონაწილეები, რომელთაც არ მიუღიათ რაიმენაირი ინტერვენცია , ჩარევის არასრულყოფილი დოზის შემთხვევაში მონაცემები მიითვლება იმ ჯგუფთან სადაც განხორციელდა ინტერვენცია.

დამატებითი დეტალები მოცემულია SAP-ში.

**მიზანშეწონილობის შეფასება (შეჩერება-გაგრძელების გადაწყვეტილება**

**გადაწყვეტილება მთავარ ფაზაზე გადასვლის შესახებ** - რეკომენდაცია შიდა საპილოტე ფაზიდან საცდელი ფაზის მთავარ ფაზაში გადასვლის შესახებ მიიღება TSC-ის მიერ რეკრუტირების დაწყებიდან დაახლოებით 18 თვის შემდეგ. ის დაფუძნებული იქნება უსაფრთხოებაზე (შეფასებულია DMC-ის მიერ) და ინფორმაციაზე რეკრუტირების შესახებ. რეკომენდაცია გადაეცემა HTA-ს რატიფიკაციისთვის.

ვარაუდობენ, რომ არადიდი ბრიტანეთის საიტების მიერ რეკრუტირების დაწყებიდან 6-12 თვეზე მიიღება აღნიშნული გადაწყვეტილება.

ცხრილი გვიჩვენებს გადაწყვეტილების მატრიცას, რომელიც გამოიყენება რეკომენდაციის გასაგრძელებლად.

	წითელი	ქარვისფერი	მწვანე
% ზღვარი	<50%	>50-99%	100%
რეკრუტირება	<500	500 -999	1000*
აქტიური საიტები	<43	43-84	85*

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიციეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

სიხშირე/საიტი/თვე	<0.35	0.35-0.64	0.65
მოქმედება	განიხილეთ ტრიალის არსებობისუნარიანობა TSC და HTA	გააგრძელეთ - საჭიროა გარკვეული ქმედებები: TSC შეხვედრა, პროტოკოლის მიმოხილვა, შეფასება და ბარიერების მოხსნა, შეფასება რეკრუტირების გაზრდის შესაძლებლობის აქტიურ საიტებზე, საიტების სელექციის მიმოხილვა და მათი რაოდენობის გაზრდა	გააგრძელეთ

მწვანე კიტერიუმში მოსახვედრად 65% საჭიროა აქტიური საიტებიდან (55) და 65% (650) დიდი ბრიტენეთიდან

მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ არ იქნება წყვეტა რეკრუტირებაში, თუ შეჩერების კრიტერიუმები არ დაკმაყოფილდება.

**ჯანდაცვის ეკონომიკა**

პირველადი ჯანდაცვის ეკონომიკის ანალიზი იწარმოებს NHS და პირადი სოციალური სერვისების ღირებულების პერსპექტივიდან NICE ინსტრუქციის შესაბამისად. მეორადი ანალიზი მიიღებს უფრო მასშტაბურ სოციალურ პერსპექტივას TXA-ს უფრო ფართო ეფექტების დასაფიქსირებლად ჩვეულებრივი მოვლის წინააღმდეგ, მათ შორის გაწეული ხარჯების და პოტენციური გავლენის მომვლელებსა და ოჯახებზე გათვალისწინებით. ეს საშუალებას იძლევა ჯანდაცვის სერვისის პერსპექტივასთან ერთად მოხსენებული იქნას უფრო ფართო სოციალური პერსპექტივა.

**ხარჯები/ღირებულება Cost**

ჯანდაცვის რესურსების მონაცემები შეგროვდება საავადმყოფოში შემოსვლიდან გაწერამდე, რაც მოიცავს ჰოსპიტალიზაციის ხანგრძლივობას (LOS); ICU ინტენსიურში დაყოვნებას, ნეიროქირურგიულ ინტერვენციას, ანტიჰიპერტენზიული თერაპიას და „ნუ ეცდებით რეანიმაციის ბრძანებებს“ (DNARs).

მიზანმიმართულად შემუშავებული ჯანდაცვის რესურსების გამოყენების თვით-მოხსენებადი კითხვარი გამოყენებული იქნება 180 დღეს, რათა გაირკვეს მონაწილისთვის წინა 3 თვის განმავლობაში ჯანდაცვის რესურსების გამოყენების ინფორმაცია. მიუხედავად იმისა, რომ ჩვენ ვიცით, რომ ეს არ არის იდეალური, ჩვენ გვაქვს ინტენსიური პერიოდი სტაციონარიზაციის ღირებულების შედარებისთვის. 180 ე დღეს ჩვენ პაციენტისგან არ მოვითხოვთ ჩაწერონ 3 თვეზე მეტი ხნის მონაცემები, ვინაიდან ეს იქნება მათთვის ზედმეტი დატვირთვა და თანაც ამ დრომდე პერიოდში პაციენტის მესხიერება არარის იდეალური. ხარჯების შეგროვების ორი ინტენსიური პერიოდი საშუალებას იძლევა ჯანდაცვის ეკონომიკურ ანალიზი ჩატარდეს

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ტრანექსამის მჟავაზე ვერსუს სტანდარტული მკურნალობა, ჯგუფებს შორის, თავდაპირველი - სტაციონარში ყოფნის, და 90-დან 180-მდე დღის ხარჯებზე დაყრდნობით. 180-დღიანი კითხვარი შეაგროვებს მონაცემებს მონაწილეთა მკურნალობისა და შემდგომი დაკვირვების ყველა ასპექტზე, მათ შორის სტაციონარული და რეადმისიის, ასევე ამბულატორიული საავადმყოფოს ვიზიტების, მედიკამენტების, რეაბილიტაციისა და პირველადი და საზოგადოებრივი დახმარების გამოყენებაზე ბოლო 3 თვის განმავლობაში. კითხვარს შეიმუშავებს ტრაიალის პაციენტის საკონსულტაციო ჯგუფი და შეეცდება მოიძიოს ყველა შესაბამისი რესურსის შესაძლებლობა, მაგრამ მინიმუმამდე დაიყვანოს ტვირთი მონაწილეებზე. ჯანდაცვის რესურსების გამოყენების კითხვარი (რომელიც წარედგინება გაერთიანებული სამეფოს ჯანდაცვის ეკონომისტთა DiRUM მონაცემთა ბაზას) უზრუნველყოფს ძირითადი შედეგების დაფიქსირებას: TXA-ს ვერსუს სტანდარტული მოვლა. ეს რესურსის მონაცემები შემდეგ შექმნის ერთეულებს, რომლებზედაც ღირებულების მონაცემები (ისეთი წყაროების გამოყენებით, როგორცაა ჯანმრთელობისა და სოციალური ზრუნვის ერთეულის ღირებულება, პერსონალური სოციალური სერვისების კვლევის განყოფილება (PSSRU) ბრიტანეთის ეროვნული ფორმულარის (BNF) და ეროვნული საცნობარო ხარჯები შეიძლება დაერთოს.

### გამოსავალი

ეკონომიკური შეფასების ძირითადი გამოსავლის საზომები იქნება QALY (EQ5D-5l) 180 დღეს და გაწერა. მეორადი ზომები მოიცავს სახლში (ან ჩვეულებრივ საცხოვრებელ ადგილზე) ყოფნის დროს 180 დღეს საავადმყოფოდან გაწერის შემდეგ განთავსებას.

### ანალიზი

ჩატარდება მთელი რიგი ჯანდაცვის ეკონომიკური ანალიზი.

1. ხარჯების ეფექტურობის შუალედური ანალიზი ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის პერსპექტივიდან გაწერისას.
2. TXA-ს დანახარჯების ეფექტურობის ანალიზი 180-ე დღეს ჩვეულებრივ მკურნალობასთან მიმართებაში სოციალური პერსპექტივიდან, რომელიც დაფუძნებულია სახლში ყოფნის დღეებზე/გაწერის დანიშნულების ადგილზე.
3. TXA-ის ხარჯების გამოყენების ანალიზი ჩვეულ მოვლასთან შედარებით 180 დღეს სოციალური პერსპექტივიდან.

გამოყენებული იქნება დამატებითი ანალიზი ორ საცდელ ჯგუფს შორის. წმინდა ფულადი სარგებლის ჩარჩო გამოყენებული იქნება იმის შესაფასებლად, არის თუ არა და რამდენად ტრანექსამის მჟავის გამოყენება

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ჩვეულებრივ მკურნალობასთან/მოვლასთან შედარებით. ინკრემენტული ხარჯების ეფექტურობის კოეფიციენტი (ICER) გამოითვლება, საჭიროების შემთხვევაში, რანდომიზირებიდან 12 თვეში. შეიქმნება დანახარჯების ეფექტურობის მისაღები მრუდები (CEAC), რომლებიც აჩვენებს ეფექტურობის ალბათობას ვერსუს გადახადოს NICE-ის დადგენილი 20,000-£30,000 QALY-ზე. ხარჯების ძირითადი ფაქტორები შესწავლილი იქნება ალბათობის მგრძობელობის ანალიზის გამოყენებით.

## ადვერსიული მოვლენები

### განსაზღვრებები

ადვერსიული მოვლენა წარმოადგენს არასასურველ და გაუმიზნავ ნიშანს, სიმპტომს, სინდრომს ან დაავადებას, რომელიც ვითარდება ან უარესდება კვლევაზე დაკვირვების პერიოდში.

AE მოიცავს:

1. წინმსწრები დაავადების გამწვავება
2. წინმსწრები ეპიზოდური მოვლენის ან მდგომარეობის ინტენსიურობის ან სიხშირის ზრდა
3. მდგომარეობა, რომელიც დგინდება ან დიაგნოსტირდება სამედიცინო პროდუქტის გამოყენების შემდეგ მიუხედავად იმისა, არსებობდა თუ არა ის კვლევის დაწყებამდე
4. ბაზისში არსებული განგრძობადი პერსისტენტული დაავადება ან სიმპტომები, რომელნიც უარესდებიან კვლევის დაწყების შემდგომ.

ტრანექსამის მჟავას ცნობილი გვერდითი ეფექტები: გასტრო-ინტესტინური დარღვევები (გულისრევა, ღებინება, დიარეა) შეიძლება მოხდეს, მაგრამ გაქრება დოზის შემცირებისას. იშვიათად, სწრაფი ინტრავენური ინფუზიის შემდეგ დაფიქსირდა ჰიპოტენზია. ფერადი მხედველობის დარღვევის იშვიათი შემთხვევებია აღწერილი ხანგრძლივი გამოყენების შემდეგ. ასევე უიშვიათესად გვხვდება თრომბოემბოლიური მოვლენები და კანის ალერგიული რეაქციები.

ტრანექსამის მჟავა ეწინააღმდეგება ფიბრინოლიზური პრეპარატების თრომბოლიზურ ეფექტს, მაგრამ ესენი ისედაც უკუნაჩვენებია ჰემორაგიული ინსულტის მქონე პაციენტებში.

უსაფრთხოების შესახებ ინფორმაციის მითითება: განყოფილება 4.8 SmPC TXA-სთვის, ბოლო გადახედვის თარიღი 2019 წლის 11 აპრილი, იმოქმედებს როგორც უსაფრთხოების საცნობარო ინფორმაცია.

AE არ უნდა მოიცავდეს:

1. სამედიცინო ან ქირურგიულ პროცედურას (მაგ. ქირურგია, ენდოსკოპია, კბილების ექსტრაქცია, ტრანსფუზიები); მაგრამ მდგომარეობა, რომელსაც მივყავართ აღნიშნულთან არის AE.

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

2. წინმსწრები დაავადება ან მდგომარეობანი, რომელიც არსებობს ან დგინდება კვლევის დაწყებისას, რომელიც არ უარესდება.
3. სიტუაციები, სადაც არასასურველი სამედიცინო შემთხვევა არ მომხდარა (ჰოსპიტალიზაცია კოსმეტიკური არჩევითი ქირურგიისათვის, სოციალური და/ან ხელსაყრელი მიღება).
4. დაავადება ან დარღვევა, რომელიც კვლევის პროცესშია ან და ნიშანი/სიმპტომი, რომელიც დაავადებასთან ან დარღვევასთანაა ასოცირებული თუ იმაზე უფრო მწვავედ არ მიმდინარეობს ვიდრე ეს მოსალოდნელი იყო მონაწილის მდგომარეობიდან გამომდინარე.
5. კონკურენტული წამლის დოზის გადაჭარბება რაიმე ნიშნების ან სიმპტომების გარეშე.

**სერიოზული ადვერსიული მოვლენა (SAE)** არის ნებისმიერი გვერდითი მოვლენა, რომელიც ვითარდება კვლევით განსაზღვრული პროცედურების შედეგად, IMP ან პლაცებოს მიღების შემდგომ განაპირობებს მოცემული შედეგებიდან რომელიმეს:

1. სიკვდილი
2. სიცოცხლისთვის სახიფათო ადვერსიული მოვლენა
3. პაციენტის ჰოსპიტალიზაცია ან არსებული ჰოსპიტალიზაციის გახანგრძლივება
4. ინვალიდობა/უძლურება
5. ანომალია, პაციენტის მემკვიდრეებში

მნიშვნელოვანი სამედიცინო შემთხვევაში, რომელსაც შიძლება არ მოჰყვეს სიკვდილი, იყოს სიცოცხლისთვის საშიში, ან მოითხოვდეს ჰოსპიტალიზაციას შესაძლოა განხილულ იქნას, როგორც სერიოზული ადვერსიული მოვლენა, როდესაც შესაბამისი სამედიცინო განსჯის/შეფასების საფუძველზე მათ შესაძლოა რისკის ქვეშ დააყენონ პაციენტი ან მონაწილე და შესაძლოა მოითხოვონ სამედიცინო ან ქირურგიული ჩარევა, რომ თავიდან აიცილონ ამ განსაზღვრებაში ჩამოთვლილი ერთ-ერთი გამოსავალი.

ადგილობრივი მკვლევარის აფასებს ყველა გვერდითი მოვლენის სერიოზულობას, მოსალოდნელობას და მიზეზობრიობას.

განასხვავებენ სერიოზულ და მძიმე ადვერსიულ შემთხვევებს. სიმძიმე/სიმწვავე არის ინტენსივობის საზომი, ხოლო სერიოზულობა განისაზღვრება ზემოთ მოცემული კრიტერიუმების გამოყენებით. აქედან გამომდინარე, მძიმე AE არ არის აუცილებლად სერიოზული.

## მიზეზობრიობა

**დაუკავშირებელი ან არასავარაუდო:** კლინიკური მოვლენა, მათ შორის ლაბორატორიული ტესტის ანომალია, დროით კავშირში საცდელ მკურნალობასთან, რაც მიზეზ-შედეგობრივ კავშირს ხდის შეუთავსებელს, ან როცა სხვა პრეპარატები, ქიმიკატები ან დაავადება იძლევა დამაჯერებელ ახსნას. ეს ჩაითვლება როგორც „დაუკავშირებელი“ შეტყობინების თვალსაზრისით.

**შესაძლო:** კლინიკური მოვლენა, მათ შორის ლაბორატორიული ტესტის ანომალია, დროით კავშირში საცდელ მკურნალობასთან, რაც მიზეზობრივ კავშირს გონივრულად შესაძლებელს ხდის, მაგრამ რომელიც ასევე შეიძლება აიხსნას სხვა წამლებით, ქიმიკატებით ან თანმხლები დაავადებით. ეს ჩაითვლება როგორც „დაკავშირებული“ შეტყობინების თვალსაზრისით.

**სავარაუდო:** კლინიკური მოვლენა, მათ შორის ლაბორატორიული ტესტის ანომალია, დროით კავშირში საცდელ მკურნალობასთან, რაც მიზეზ-შედეგობრივ კავშირს რაც მიზეზობრივ კავშირს გონივრულად შესაძლებელს ხდის და ნაკლებად სავარაუდოა, რომ გამოწვეული იყოს სხვა მედიკამენტებით, ქიმიკატებით ან თანმხლები დაავადებებით. ეს ჩაითვლება როგორც „დაკავშირებული“ შეტყობინების თვალსაზრისით.

**განსაზღვრული/დეფინიტიური:** კლინიკური მოვლენა, მათ შორის ლაბორატორიული ტესტის ანომალია, დროით კავშირში საცდელ მკურნალობასთან, რაც მიზეზობრივ კავშირს გონივრულად შესაძლებელს ხდის და რომელიც ნამდვილად არ შეიძლება მიეკუთვნებოდეს სხვა მიზეზებს. ეს ჩაითვლება როგორც „დაკავშირებული“ შეტყობინების თვალსაზრისით.

AE, რომლის მიზეზობრივი კავშირი საკვლევ IMP-სთან შეფასდა მთავარი მკვლევარის მიერ, როგორც „შესაძლებელი“, „სავარაუდო“ ან „განსაზღვრული“ წარმოადგენს წამლის ადვერსიულ რეაქციას.

ზემოთმოყვანილ კრიტერიუმთან კავშირში, სამედიცინო და მეცნიერული მსჯელობის გამოყენებით უნდა გადაწყდეს შესატყვისია თუ არა სწრაფი მოხსენება ამ სიტუაციაში.

## ადვერსიული რეაქციების და SUSARs მოხსენება

მონაწილეებს მოეთხოვებათ დაუყოვნებლივ დაუკავშირდნენ საკვლევ საიტს რაიმე სერიოზული გვერდითი რეაქციის ან SUSAR-ის შემთხვევაში. ყველა გვერდითი რეაქცია რეგისტრირდება და მკაცრად კონტროლდება/მონიტორირდება მის რეზოლუციამდე/გაქრობამდე, სტაბილიზაციამდე ან სანამ არ დადასტურდება, რომ საკვლევ მედიკამენტი ან მკურნალობა არ არის მისი გამომწვევი მიზეზი. მთავარ მკვლევარს (რომელსაც დელეგირებული აქვს პასუხისმგებლობა სპონსორის მიერ) დაუყოვნებლივ უნდა ეცნობოს (24 საათის განმავლობაში) ნებისმიერი სერიოზული გვერდითი მოვლენის შესახებ და უნდა განსაზღვროს სერიოზულობა და მიზეზობრიობა ნებისმიერ მკურნალ ექიმთან ერთად.

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.



კვლევის მონაწილეში ან მის პარტნიორში ორსულობის დადგომის შემთხვევაში, მონიტორინგი უნდა ჩატარდეს ორსულობის დროს და მშობიარობის შემდეგ, რათა დადგინდეს კვლევასთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები დედასა და შთამომავლობაში. სადაც ის არის კვლევის მონაწილის პარტნიორი, ამ დაკვირვებაზე თანხმობა მიიღება როგორც პარტნიორისგან, ასევე მისი ექიმისგან. ორსულობაზე დაკვირვებას არ ვაწარმოებთ, რადგან ტრანექსამინის მქადავს ხანმოკლე ნახევრადდაშლის პერიოდი და და თვითონ ხშირად გამოიყენება მეანობაში.

ყველა სერიოზული გვერდითი მოვლენა ჩაიწერება და ეცნობება MHRA-ს და REC-ს, როგორც განვითარების უსაფრთხოების განახლების ყოველწლიური ანგარიშების ნაწილი. SUSAR-ები მოხსენებული იქნება კანონით დადგენილი ვადების ფარგლებში MHRA-ს და REC-ს, როგორც ეს ქვემოთ არის ნაჩვენები. სპონსორი საბოლოო ჯამში პასუხისმგებელია ადვერსიული მოვლენის მოხსენებაზე.

### **გადაუდებელი უსაფრთხოების ზომები**

გადაუდებელი უსაფრთხოების ღონისძიება არის პროცედურა, რომელიც მიიღება კვლევის მონაწილის დასაცავად, როდესაც იგი იდენტიფიცირებულია, როგორც ზიანის რისკის ქვეშ მყოფი კვლევის პროექტში მონაწილეობასთან დაკავშირებით და საჭიროა გადაუდებელი ქმედება, რომელიც გადაუხვევს დამტკიცებულ პროტოკოლს, მოვლენის სამართავად და მონაწილის დასაცავად.

ნებისმიერი გადაუდებელი უსაფრთხოების ზომა, რომელიც დაკავშირებულია საკვლევი სამკურნალო პროდუქტის კლინიკურ კვლევასთან (CTIMP) დაუყოვნებლივ უნდა ეცნობოს MHRA-ს. მათი რეკონდაციით რომ სპონსორი რეკავს MHRA კლინიკური კვლევის განყოფილებაში და განიხილავს შემთხვევას უსაფრთხოების მეცნიერმუშაკთან, ამის შემდეგ გზავნის წერილობით შეტყობინებას, ქმედების განხორციელებიდან 3 დღის ვადაში. შეტყობინება უნდა იყოს არსებითი შესწორების სახით და უნდა აღწერდეს მოვლენას, გატარებულ ზომებს და მიღებული ზომების დასაბუთებას.

საექვო მოულოდნელი სერიოზული ადვერსიული რეაქცია(ები) SUSARs

სერიოზული გვერდითი მოვლენა, რომელიც ან მოულოდნელად იწყება (ანაფილაქსია), მოულოდნელი სიმძიმითა და სერიოზულობით, ან არ არის IMP-ის ცნობილი გვერდითი ეფექტი და დაკავშირებულია ან სავარაუდოდ დაკავშირებულია IMP -სთან, კლასიფიცირდება, როგორც საექვო მოულოდნელი სერიოზული გვერდითი რეაქცია და მოითხოვს დაჩქარებით/დაწვრილებით მოხსენებას კლინიკური კვლევების რეგულაციების მიხედვით.

ყველა სერიოზული გვერდითი მოვლენა, რომელიც აკმაყოფილებს ან სავარაუდოდ აკმაყოფილებს ამ

კრიტერიუმებს, განიხილება, როგორც SUSAR, სანამ სხვაგვარად არ დადგინდება.

მოვლენის შესახებ დაუყოვნებლივ (24 საათის განმავლობაში) უნდა ეცნობოს მთავარ მკვლევარს, რომელიც:

- აფასებს მოვლენის სერიოზულობას, მოსალოდნელობას და კვლევის IMP-თან კავშირზე
- ახორციელებს შესაბამის სამედიცინო ქმედებას, რომელიც შეიძლება მოიცავდეს ტრიალის შეჩერებას და აცნობებს სპონსორს ასეთი ქმედების შესახებ
- თუ მოვლენა ჩაითვლება SUSAR-ად, შვიდი დღის განმავლობაში უნდა შეიტანოს საჭირო მონაცემები MHRA-ს eSUSAR ვებსაიტზე.
- აცნობებს REC-ს NRES-ის ვებ-გვერდზე მოხსენებითი ფორმის გამოყენებით შემთხვევის განვითარების შეტყობიდან 7 დღის განმავლობაში
- შემდგომი რვა დღის განმავლობაში უნდა გაუგზავნოს ნებისმიერი შემდგომი ინფორმაცია და მოხსენება MHRA-ს და REC-ს.
- საჭიროებისას კვლევის პროტოკოლში შეაქვს ნებისმიერი ცვლილება და ამის შესახებ აცნობებს ეთიკისა და მარეგულირებელ ორგანოებს.

### **ტრიალის მკურნალობა და მასთან კავშირებული სერიოზული გვერდითი მოვლენები SAES**

სერიოზული გვერდითი მოვლენა, რომელიც მოულოდნელია თავისი სიმძიმითა და სერიოზულობით და მიჩნეულია უშუალოდ დაკავშირებულად ან ეჭვმიტანილად დაკავშირებულად საცდელ მკურნალობასთან, მაგრამ არა საკვლევ მედიკამენტთან, უნდა ეცნობოს ეთიკის კომიტეტს, რომელმაც გასცა დადებითი დასკვნა, როგორც ეს ქვემოთ არის მოცემული.

მოვლენის შესახებ დაუყოვნებლივ უნდა ეცნობოს მთავარ მკვლევარს, რომელიც

- აფასებს მოვლენის სერიოზულობას, მოსალოდნელობას და დაკავშირებულობას კვლევის მკურნალობასთან
- ახორციელებს შესაბამის სამედიცინო ქმედებას, რომელიც შეიძლება მოიცავდეს ტრიალის შეჩერებას და აცნობებს სპონსორს ასეთი ქმედების შესახებ
- თუ ჩაითვლება რომ მოვლენა დაკავშირებულია კვლევის მკურნალობასთან, შეტყობიდან შვიდი დღის განმავლობაში უნდა აცნობოს REC ს NRES-ის ვებ-გვერდზე არსებული მოხსენებითი ფორმის გამოყენებით
- შემდგომი რვა დღის განმავლობაში უნდა გაუგზავნოს ნებისმიერი შემდგომი ინფორმაცია და მოხსენება REC-ს.
- საჭიროებისას კვლევის პროტოკოლში შეაქვს ნებისმიერი ცვლილება და ამის შესახებ აცნობებს REC-ს.

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

## მონაწილის ამოღება კვლევიდან ადვერსიული მოვლენების გამო

ნებისმიერი მონაწილე, რომელთანაც განვითარდა ადვერსიული მოვლენა, კლინიკური საჭიროება და მონაწილეთა უსაფრთხოება იქნება პრიორიტეტი. თუმცა, ვინაიდან მკურნალობა ტარდება მხოლოდ პირველ 8 საათში, სავარაუდოა, რომ ჩარევა დასრულდეს - და შემდგომი დაკვირვების მოხსნა შეიძლება არ იყოს მიზანშეწონილი. მონაწილე (ან კანონიერი წარმომადგენელი) იტოვებს უფლებას ნებისმიერ დროს გავიდეს კვლევიდან უარის მიზეზის დასახელების გარეშე.

## ეთიკური და რეგულატორული ასპექტები

### ეთიკის კომიტეტი და რეგულატორული თანხმობები

ტრიალი არ დაიწყება მანამ, სანამ პროტოკოლი, ინფორმირებული თანხმობის ფორმები და მონაწილე და ექიმის საინფორმაციო ფურცლები არ დამტკიცდება /მიიღებენ დადებით აზრს მედიკამენტებისა და ჯანდაცვის პროდუქტების მარეგულირებელი სააგენტოსგან (MHRA), კვლევის ეთიკის კომიტეტისგან (REC), შესაბამისი ჯანმრთელობის ეროვნული სამსახურისგან (NHS) ან სხვა ჯანდაცვის პროვაიდერის კვლევისა და განვითარების (R&D) დეპარტამენტი და ჯანმრთელობის კვლევის ორგანო (HRA), საჭიროების შემთხვევაში. თუ საჭიროა პროტოკოლის შესწორება რომელიც საჭიროებს REC -ის დამტკიცებას, ცვლილებები არ განხორციელდება მანამ, სანამ შესწორება და შესწორებული ინფორმირებული თანხმობის ფორმები და მონაწილეთა და ექიმთა საინფორმაციო ფურცლები (საჭიროების შემთხვევაში) არ განიხილება და დამტკიცება/მიიღება დადებითი აზრი REC -ისა და R&D სგან. პროტოკოლის ცვლილება, რომელიც მიზნად ისახავს მონაწილეებისთვის აშკარა დაუყოვნებელი საფრთხის აღმოფხვრას, შეიძლება დაუყოვნებლივ განხორციელდეს იმ პირობით, რომ MHRA, R&D და REC ეცნობება რაც შეიძლება მალე და მოითხოვება დამტკიცება. მცირე პროტოკოლის ცვლილებები მხოლოდ ლოჯისტიკურ ან ადმინისტრაციულ ცვლილებებთან დაკავშირებით შეიძლება დაუყოვნებლივ განხორციელდეს და ეცნობოს RECs.

ტრიალი ჩატარდება ეთიკური პრინციპების შესატყვისად, ჰელსინკის დეკლარაციის მიხედვით, 1996; კარგი კლინიკური პრაქტიკის პრინციპებით, სამკურნალო საშუალებები ადამიანთა გამოყენებისათვის რეგულაციების მიხედვით, მუდმივი ინსტრუმენტი 2004, 1031 და მისი შემდგომი დამატებებით და ჯანდაცვის კვლევის მართვის ქსელით ჯანმრთელობის და სოციალური დაცვისათვის, 2017.

## ინფორმირებული თანხმობა და მონაწილეთა ინფორმაციამონაწილის ინფორმირებული

თანხმობის მიღების პროცესი იქნება REC-ის მითითებების, კარგი კლინიკური პრაქტიკის (GCP) და ნებისმიერი სხვა მარეგულირებელი მოთხოვნის შესაბამისად, რომელიც შეიძლება შემოღებული იყოს,

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

მაგრამ ასახავს გადაუდებელ სიტუაციას და ინტერვენციის კრიტიკულ ხასიათს.

მონაწილე მიიღებს ხელმოწერილი და დათარიღებული ფორმების ასლს და ორიგინალი ინახება ტრიალის მთავარ ფაილში. მეორე ასლი ფაილდება მონაწილის სამედიცინო ჩანაწერებში და ხელმოწერილი და დათარიღებული შენიშვნა გაკეთდება ისტორიაში, რომ ინფორმირებული თანხმობა მოპოვებულია ტრიალისთვის.

ტრიალში მონაწილეობის გადაწყვეტილება მთლიანად ნებაყოფლობითია. მკვლევარი ან მისი შემცვლელი ხაზს გაუსვავენ, რომ კვლევაში მონაწილეობის თანხმობა შესაძლებელია ნებისმიერ დროს გაუქმდეს პაციენტის მიერ, მომავალ სამედიცინო მზრუნველობის ხარისხზე და მოცულობაზე ზეგავლენის გარეშე, ან იმ სარგებლების დაკარგვის გარეშე, რომელიც სხვაგვარად ეკუთვნის პაციენტს. მკვლევარი შეატყობინებს მონაწილეს ნებისმიერ შესატყვის ინფორმაციას, რომელიც ხელმისაწვდომი გახდება კვლევის მიმდინარეობისას, და განიხილავს მათთან ერთად უნდათ თუ არა გააგრძელონ კვლევაში მონაწილეობა. თუ შესაძლებელია, მათ თხოვენ რომ ხელი მოაწერონ გადახედულ თანხმობის ფორმებს.

თუ კვლევის დროს შეიცვლება ინფორმირებული თანხმობის ფორმა, მკვლევარმა უნდა დაიცვას ყველა მოქმედი მარეგულირებელი მოთხოვნა, რომელიც დაკავშირებულია REC ის მიერ შეცვლილი ინფორმირებული თანხმობის ფორმის დამტკიცებასთან და შეცვლილი ფორმის გამოყენებასთან (მათ შორის მიმდინარე მონაწილეებისთვის).

## ჩანაწერები

### შემთხვევათა მოხსენების ფორმები

თითოეულ მონაწილეს მიანიჭებენ ტრიალის იდენტიფიკაციის კოდურ ნომერს (ქვეყნის ნომერი, ცენტრის ნომერი, და რანდომიზაციის ნომერი) რანდომიზაციის დროს, ჩდF-ზე ტრიალის სხვა დოკუმენტებში და ელექტრონულ მონაცემთა ბაზაზე გამოსაყენებლად. დოკუმენტებში და ელექტრონულ ბაზაზე ასევე გამოყენებული იქნება მათი ინიციალები (სახელის და გვარის პირველი ასო, რომელიც გაყოფილია დეფიზით ან შუა სახელის ინიციალით, როცა ეს ხელმისაწვდომია). დაბადების თარიღი შედის მონაცემთა ბაზაში ერთჯერადად მონაცემთა ვერფიკაციისთვის და არ ჩანს კვლევის მონაცემების შეყვანისას.

CRF განიხილება, როგორც კონფიდენციალური დოკუმენტები და დაცული იქნება რეგულაციების შესაბამისად.

მკვლევარი გააკეთებს ცალკე კონფიდენციალურ ჩანაწერს მონაწილის სახელზე, დაბადების თარიღზე, ადგილობრივი საავადმყოფოს ნომრის ან NHS ნომრის და მონაწილის კვლევის ნომრის შესახებ (ტრიალის

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

ჩართვის ლოგი)რომ შესაძლებელი იყოს ტრიალში ჩართული ყველა მონაწილის იდენტიფიკაცია, იმ შემთხვევაში თუ საჭიროა დამატებითი შემდგომი დაკვირვება. CRFs ხელმისაწვდომია მხოლოდ იმ პერსონალისთვის, რომელიც დადასტურებულია მთავარი მკვლევარის ან ლოკალური მთავარი მკვლევარის მიერ და აღრიცხულია ტრიალის დელეგირების ლოგში.

### **დედანი/წყარო დოკუმენტები**

დედანი დოკუმენტები უნდა შეივსოს კვლევის საიტზე და შიცავს, მაგრამ არ შემოიფარგლება ამით: თანხმობის ფორმები, მიმდინარე სამედიცინო ჩანაწერები, ლაბორატორიული ანალიზების შედეგები, და ფარმაციის ჩანაწერებით. საკუთრივ CRF შესაძლოა ასევე მთლიანად მოხმარებულ იქნას, როგორც დედანი მონაცემები. მხოლოდ ტრიალის შემადგენლობას, რომელიც ჩამოთვლილია დელეგირების ლოგში ექნება წვდომა ტრიალის დოკუმენტაციასთან, გარდა ქვემოთ ჩამოთვლილი მარეგულირებელი მოთხოვნებისა.

### **პირდაპირი წვდომა დედან მონაცემებთან/დოკუმენტებთან**

CRF და ყველა დედანი დოკუმენტები მიმდინარე ჩანაწერების და ლაბორატორიული და სამედიცინო ტესტირების შედეგების ჩათვლით ნებისმიერ დროს ხელმისაწვდომი იქნება შემოწმებისთვის მთავარი მკვლევარისა და სპონსორის შემცვლელისთვის, და შესაბამისი მარეგულირებელი ორგანოების (MHRA) ინსპექციისთვის.

### **მონაცემთა დაცვა**

ტრიალის ყველა თანამშრომელი და მკვლევარი შეეცდება დაიცვას კვლევის მონაწილეთა უფლებები კონფიდენციალურობისა და ინფორმირებული თანხმობის შესახებ და იმოქმედებენ მონაცემთა დაცვის აქტის მიხედვით, 2018. CRF შეაგროვებს მხოლოდ მინიმალურ საჭირო ინფორმაციას ტრიალის მიზნებისთვის. ქაღალდის CRF-ები (როგორცაა დაბრუნებული დღის 180 შემდგომი ფორმები) დაცული იქნება უსაფრთხოდ, ჩაკეტილ ოთახში, ჩაკეტილ კარადაში ან კაბინეტში. ინფორმაციაზე წვდომა შეიზღუდება ტრიალის პერსონალით, მკვლევართა და შესაბამისი მარეგულირებელი ორგანოებით (იხ. ზემოთ). ელექტრონული CRF-ები განთავსდება უსაფრთხო გამოყოფილ ვებ სერვერზე, აქაც ინფორმაციაზე წვდომა შეიზღუდება ტრიალის პერსონალით, მკვლევართა და შესაბამისი მარეგულირებელი ორგანოებით (იხ. ზემოთ). კომპიუტერული მონაცემები ტრიალის მონაცემთა ბაზის ჩათვლით განთავსდება უსაფრთხოდ და ფასვორდი დაცული იქნება, ყველა მონაცემი შეინახება უსაფრთხო გამოყოფილ ვებ სერვერზე. წვდომა შეიზღუდება მომხმარებლის იდენტიფიკატორებითა და პაროლებით (დაშიფრული ცალმხრივი დაშიფვრის მეთოდით).

კვლევის შესახებ ინფორმაცია მონაწილის სამედიცინო ჩანაწერებში / საავადმყოფოს ჩანაწერებში განიხილება

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

კონფიდენციალურად ისევე, როგორც ყველა სხვა კონფიდენციალური სამედიცინო ინფორმაცია.

ელექტრონული მონაცემების სარეზერვო ასლი შეიქმნება ყოველ 24 საათში, როგორც ადგილობრივ, ისე დისტანციურ მედიაზე დაშიფრული ფორმატით.

## **ხარისხის უზრუნველყოფა და აუდიტი**

### **დაზღვევა და ანაზღაურება**

ტრაიალის მონაწილეთა და შემადგენლობის დაზღვევა ანაზღაურება დაფარულია NHS-ის ანაზღაურების შეთანხმებების ფარგლებში NHS-ში კლინიკური დაუდევრობის პრეტენზიებისთვის, გაცემული HSG (96)48-ის ქვეშ. არ არსებობს სპეციალური კომპენსაციის ღონისძიებები, მაგრამ ტრაიალის მონაწილეებს შეუძლიათ მიმართონ NHS საჩივრების პროცედურებს. ნოტინჰემის უნივერსიტეტი, როგორც კვლევის სპონსორი, ანაზღაურებს თავის პერსონალს როგორც საჯარო პასუხისმგებლობის დაზღვევით, ასევე კლინიკური კვლევების დაზღვევით კვლევის სუბიექტების პრეტენზიებთან დაკავშირებით.

### **ტრაიალის ჩატარება**

ტრაიალის ჩატარება დაექვემდებარება ტრაიალის ძირითადი ფაილის სისტემურ აუდიტს არსებითი დოკუმენტების ჩასართავად; ნებართვები ტრაიალის ჩატარებაზე; ტრაიალის დელეგირების ლოგი შეინახება ონლაინ (უსაფრთხო გამოყოფილი ვებ სერვერი) დამატებით მიღებული ტრენინგის ჩანაწერები, ადგილობრივი დოკუმენტების კონტროლის პროცედურები; თანხმობის პროცედურები და რეკრუტირების ლოგი; პროტოკოლით განსაზღვრული პროცედურების დაცვა (მაგ. ჩართვის/გამორიცხვის კრიტერიუმები, სწორი რანდომიზაცია, ვიზიტების დროულობა); არასასურველი მოვლენის ჩაწერა და მოხსენება; წამლის აღრიცხვიანობა, აფთიაქის ჩანაწერები.

### **ტრაიალის მონაცემები**

ტრაიალის მონიტორინგი მოიცავს ინფორმირებული თანხმობის დადასტურებას; მონაცემთა შენახვისა და მონაცემთა გადაცემის პროცედურებს; ადგილობრივი ხარისხის კონტროლის შემოწმებებს და პროცედურებს, ნებისმიერი ადგილობრივი მონაცემთა ბაზის სარეზერვო მონაცემებს და კატასტროფისას აღდგენას და მონაცემთა მანიპულაციის ვალიდაციას. კვლევის კოორდინატორი, ან საჭიროების შემთხვევაში, სპონსორის ნომინირებული წარმომადგენელი, განახორციელებს კვლევის მონიტორინგს, როგორც მიმდინარე საქმიანობას.

COVID-19-ის პანდემიის კონტექსტში, საავადმყოფოს უბნებზე ვიზიტები, როგორც წესი, არ არის

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

მიზანშეწონილი და ამ კვლევის კონტექსტში ისინი ზოგადად გავლენას არ მოახდენენ კვლევის შედეგების სანდოობაზე ან მონაწილეთა კეთილდღეობაზე. გამონაკლის შემთხვევებში, NSTU-მ შეიძლება მოაწყოს მონიტორინგის ვიზიტები ობიექტებზე, როგორც ეს მიზანშეწონილად ჩაითვლება ტრენინგის საჭიროებებისა და კვლევის მონაცემების ცენტრალური სტატისტიკური მონიტორინგის შედეგების საფუძველზე. ასეთი ვიზიტების მიზანი იქნება იმის უზრუნველყოფა, რომ კვლევა ჩატარდება პროტოკოლის შესაბამისად, დაეხმარონ საიტის პერსონალს ნებისმიერი ადგილობრივი პრობლემის გადაჭრაში და დაინიშნოს დამატებით ტრენინგები კონკრეტულ საჭიროებისას. ამიტომ, წყაროს მონაცემთა რუტინული შემოწმება არ მოხდება. სადაც კორექტივებია საჭირო, ეს მოითხოვს ჩატარდეს სრული აუდიტი და დასაბუთება ტრიალის მონაცემები და მონიტორინგისა და სისტემების აუდიტის მტკიცებულებები ხელმისაწვდომი იქნება მარეგულირებელი ორგანოს მიერ ინსპექციისთვის საჭიროების მიხედვით.

### **ჩანაწერების შენარჩუნება და არქივიზაცია**

ICH/GCP გაიდლაინების, რეგულაციების და ნოტინჰემის უნივერსიტეტის კვლევის ჩატარების და კვლევის ეთიკის შესახებ კოდექსის შესაბამისად, მთავარი ან ადგილობრივი მთავარი მკვლევარი შეინახავს ყველა ჩანაწერს და დოკუმენტს კვლევის ჩატარების შესახებ. ისინი შენარჩუნდება მინიმუმ 7 წლის განმავლობაში ან საჭიროების შემთხვევაში უფრო მეტხანს. თუ პასუხისმგებელი მკვლევარი ვეღარ შეძლებს კვლევის ჩანაწერების შენახვას, ამ პასუხისმგებლობის აღებაზე დასახელდება მეორე პირი.

ტრიალის ძირითადი ფაილი და კვლევის დოკუმენტები, რომელსაც ინახავს მთავარი მკვლევარი სპონსორის სახელით საბოლოოდ უნდა დაარქივდეს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის უსაფრთხო არქივში. ეს არქივი უნდა შეიცავდეს ტრიალის მთელს მონაცემთა ბაზას და ასოცირებულ მეტა-მონაცემთა დაშიფვრის კოდებს.

### **ტრიალის შეწყვეტა სპონსორის მიერ**

სპონსორი იტოვებს უფლებას ნებისმიერ დროს შეწყვიტოს ტრიალი თუ ვერ შესრულდება ჩართვის მოსალოდნელი ამოცანები, უსაფრთხოების და სხვა ადმინისტრაციული მიზნების გამო. სპონსორმა ამ გადაწყვეტილების მისაღებად საჭირო რჩევა უნდა მიიღოს ტრიალის ზედამხედველობის კომიტეტიდან და მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტიდან.

### **კონფიდენციალურობის განაცხადი**

ამ კვლევის შედეგად მიღებული ინდივიდუალური მონაწილის სამედიცინო ინფორმაცია ითვლება კონფიდენციალურად და მესამე პირებისთვის გამჟღავნება აკრძალულია ზემოთ აღნიშნული გამონაკლისების გარდა.

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

კონფედენციალობა კიდევ უფრო მეტად იქნება უზრუნველყოფილი საიდენტიფიკაციო კოდური ნიმრების გამოყენებით, რომელნიც შეესაბამებიან მკურნალობის მონაცემებს კომპიუტერულ ფაილებში. ასეთი სამედიცინო ინფორმაცია შეიძლება მიეცეს მონაწილის სამედიცინო ჯგუფს და ყველა შესაბამის სამედიცინო პერსონალს, რომელიც პასუხისმგებელია მონაწილის კეთილდღეობაზე. თუ კვლევის დროს გამჟღავნდება ინფორმაცია, რომელსაც შეუძლია ზიანი მიაყენოს მონაწილეს ან სხვებს, მკვლევარი განიხილავს ამას CI-სთან და, საჭიროების შემთხვევაში, აკეთებს მოხსენებას.

ამ კვლევის შედეგად გენერირებული მონაცემები ხელმისაწვდომი იქნება შემოწმებისთვის, მონაწილე ექიმების, ნოტინჰემის უნივერსიტეტის წარმომადგენლების, REC-ის, ადგილობრივი R&D დეპარტამენტებისა და მარეგულირებელი ორგანოების მოთხოვნით.

## **პუბლიკაციის და გავრცელების პოლიტიკა**

### **მოხსენება, გავრცელება და შედეგების მოხსენება**

ერთდროული ორალური პრეზენტაცია დიდ საერთაშორისო ინსულტის კონფერენციაზე და გამოქვეყნება მაღალი იმპაქტის ჟურნალში უზრუნველყოფს მაქსიმალურ ეფექტს და სწრაფ გავრცელებას გაიდლაინებში ჩართვით. ინსულტის გადარჩენილები და მომვლელები აცნობებენ პაციენტებს და საზოგადოებას ინფორმაციას, რომელიც სავარაუდოდ მოიცავს სოციალურ მედიას და როლდ შოუს.

მონაწილეები არ იქნება იდენტიფიცირებული არცერთ პუბლიკაციაში.

### **მომხმარებლის და საზოგადოების ჩართულობა**

ეს კვლევა ეფუძნება მუშაობას ინსულტის გადარჩენილებთან და მათ მომვლელებთან წინა კვლევებში (TICH-1 და TICH-2), განსაკუთრებული აქცენტით გადაუდებელი თანხმობის მეთოდებზე და შედეგის ზომების არჩევაზე. ჩვენ გავაგრძელებთ მათთან მუშაობას კვლევის მთელი პერიოდის განმავლობაში. გარდა ამისა, ჩვენ მზად ვართ გავზარდოთ ინკლუზიურობა და წარმომადგენლობა ჩვენს კვლევაში და მოვიწვიეთ Leicester BAME PPI ჯგუფის წევრი, რათა შეუერთდეს TSC-ს შემადგენლობას.

შედეგები წარმოდგენილი იქნება ინსულტის გადარჩენილთათვის და საზოგადოებისთვის მრავალ ფორუმზე, მათ შორის ინსულტის ასამბლეის კონფერენციაზე დიდ ბრიტანეთში და მთელ ევროპაში ინსულტის ალიანსის ევროპისთვის (SAFE) ქსელის გამოყენებით.

გავრცელების გეგმა შემუშავდება PPI ჯგუფთან ერთად. სავარაუდოდ მოიცავს "Roadshow" შეხვედრების შედეგებს, წევრების დასაყენებლად დიდი ბრიტანეთის მასშტაბით.

Web-hosted მოკლე შინაარსი/შეჯამება ტექსტური და ვიდეო ფორმატით, შემუშავებული ინსულტის გადარჩენილთა ჯგუფთან და შავკანიანთა, აზიურ და უმცირესობათა ეთნიკურობის გამოყენებითი კვლევის TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.



თანამშრომლობის ჯგუფთან ერთად. სოციალური მედიის, Twitter-ის, ახალი ამბების მაუწყებლების გამოყენება (პრეს რელიზით, როგორც TICH-2 და CRASH-3).

## კვლევის ფინანსები

**დაფინანსების წყარო** ეს კვლევა დაფინანსებულია ჯანმრთელობის კვლევის ეროვნული ინსტიტუტის (NIHR) ჯანდაცვის ტექნოლოგიების შეფასების (HTA) პროგრამის მიერ (NIHR129917). გამოთქმული შეხედულებები ეკუთვნის ავტორ(ებ)ს და არა აუცილებლად NIHR-ის ან ჯანმრთელობისა და სოციალური დაცვის დეპარტამენტის შეხედულებებს.

## **კვლევა ტრიალში Study Within a Trial (SWAT):**

ამჟამად BAME თემის წევრები ნაკლებად არიან წარმოდგენილნი კვლევებში ზოგადად და კონკრეტულად კვლევებში ინსულტის შესახებ. (Devlin et al., 2018) ტრიალებში რომლებიც გადაუდებელ მოდულში მიმდინარეობს, ეს ხშირად შეიმჩნევა, დიფერენციალური გადადებული თანხმობის და შემდგომი დაბრუნების განაკვეთებში. ხშირად დიდი ძალისხმევა იხარჯება კვლევაში მონაწილეთა რეკრუტირებაზე. იმის უზრუნველყოფამ რომ რაც შეიძლება მონაწილე იქნეს რეკრუტირებული, შენარჩუნებული, შეძლებისდაგვარად მეტი ინფორმაცია გვექონდეს გამოსავალზე, შეიძლება მნიშვნელოვნად გააუმჯობესოს კვლევის ეფექტურობა და მინიმუმამდე დაიყვანოს არასრული მონაცემებით გამოწვეული მიკერძობის რისკი. TICH-3 საცდელში ჩვენ გამოვიყენებთ გადაუდებელი თანხმობის პროცესებს, ადაპტირებული საგანგებო სიტუაციისთვის. წერილობითი თანხმობა გაგრძელებისა და შემდგომი მუშაობის შესახებ მიიღება მას შემდეგ, რაც მონაწილე შეძლებს ამის გაკეთებას. შედეგების მონაცემები გროვდება რანდომიზირებიდან 180 დღეში საფოსტო ან სატელეფონო კითხვარების მეშვეობით. ვარაუდობენ, რომ კომუნიკაციის გაუმჯობესებამ და კვლევის არსის ახსნამ, მათი მონაწილეობის/ წვლილის განმარტებამ BAME თემის წარმომადგენლებისთვის, შეიძლება გაზარდოს თანხმობის მაჩვენებელი შემდგომი დაკვირვების თვალსაზრისით შეფასებითი კითხვარების შევსებისას.

TICH-2 კვლევის მონაცემებმა მსგავსი მონაწილე პოპულაციაში გადაუდებელი თანხმობის პროცედურების გამოყენებით, აჩვენა განსხვავება შემდგომი დაბრუნების სიხშირეში 3 თვის განმავლობაში BAME თემებიდან ადამიანებში არა-BAME თემებთან შედარებით (96.5% vs 98.7%;  $p = 0.004$ ).

SWAT შეისწავლის ანიმაციურ ვიდეოს ეფექტებს, რათა გააუმჯობესოს ინკლუზიურობა თანხმობის შემდგომ და შენარჩუნების საკითხში. ჩვენ ვიმუშავებთ კოლეგებთან და PPI ჯგუფებთან BAME ჯანმრთელობის ცენტრში ლესტერის უნივერსიტეტში, რათა შევქმნათ ანიმაციური ვიდეო კვლევის შესახებ, რომელიც იქნება დუბლირებული 3-4 ძირითად ენაზე, ასევე ინგლისურად, მონაწილეებისთვის (და ან მათი კანონიერი TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

წარმომადგენლებისთვის). ვიდეო გამოყენებული იქნება თანხმობის სტანდარტული პროცესსა და საინფორმაციო ფურცლებთან ერთად. ასაკისა და ბოლოდროინდელი ინსულტის გათვალისწინებით, ინტერვენციამ შეიძლება გააუმჯობესოს ყველა მონაწილის და არა მხოლოდ BAME ჯგუფში შემავალი მონაწილეების გაგება, შესაბამისად, ჩვენ ჩავრთავთ გაერთიანებული სამეფოს ყველა მონაწილეს და არა ქვეჯგუფს BAME თემებიდან SWAT-ში.

**პოპულაცია:** TICH-3 რეკრუტირებული პირები დიდ ბრიტანეთში.

**ინტერვენცია:** მონაწილის ანიმაციური ვიდეო

**კონტროლი:** თანხმობის სტანდარტული პროცესი და საინფორმაციო ფურცლები

**შედეგის საზომი:** 1. პროპორცია, რომელიც უზრუნველყოფს თანხმობას შემდგომი დაკვირვებისთვის i) TICH-3 გაერთიანებული სამეფოს საკვლევ პოპულაციაში, როგორც მთლიანობაში, და ii) BAME-ს ვერსუს არა-BAME-ის 2. შემდგომი დაკვირვების დასრულების მაჩვენებლები საკონტროლო და ინტერვენციის ჯგუფებში.

ალოკაციის მეთოდი იქნება კლასტერული რანდომიზაცია. TICH 2 კვლევის მონაცემების გამოყენებით, ჩვენ შევადარებთ პოპულაციის დემოგრაფიულ მონაცემებს გაერთიანებული სამეფოს უბნებზე და რანდომიზირებს უბნებზე საკონტროლო და ინტერვენციულ ჯგუფებში

**ანალიზი:** ერთი შუალედური ანალიზი დაგეგმილია კვლევის დაწყებიდან 36 თვის შემდეგ. ჩვენ ვარაუდობთ, რომ 1100 მონაწილე იქნება დარეგისტრირებული დიდ ბრიტანეთში და 850 მიაღწევს 180 დღის შემდგომი დროის წერტილს. თუ არსებობდა ძლიერი მტკიცებულება შემდგომი დაკვირვების დასრულებაზე ეფექტის შესახებ კონტროლის ან ინტერვენციის ჯგუფში 180 დღეს, სტრატეგია, რომელიც აჩვენებს უდიდეს დაბრუნების მაჩვენებელს, განხორციელდება ყველა მომავალი მონაწილესთვის. წინააღმდეგ შემთხვევაში, SWAT გაგრძელდება ტრიალის დასრულებამდე. ანალიზები მოიცავს შესაბამის დესკრიპციულ სტატისტიკას და ჯგუფურ შედარებებს თითოეული სტრატეგიისთვის მრავალვარიანტული რეგრესიის მოდელების გამოყენებით.

**გავრცელების დეტალები:** დარეგისტრირდება ჩრდილოეთ ირლანდიის MRC Trials Hub მეთოდოლოგიის კვლევის SWAT რეესტრში. შედეგები გამოქვეყნდება peer review ჟურნალში. დასკვნები საჯაროდ ხელმისაწვდომი გახდება SWAT-ის დასრულების შემდეგ რაც შეიძლება მალე და ხელმისაწვდომი იქნება მკვლევარებისთვის, რომლებიც ატარებენ მეტანალიზს ამ სფეროში, მათ შორის ჩრდილოეთ ირლანდიის MRC Trials Hub-ის მეშვეობით.

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

## ხელმოწერების გვერდები

ხელმოწერები პროტოკოლზე

მთავარი მკვლევარი: (სახელი) -----

ხელმოწერა:-----

თარიღი: -----

ტრიალის სტატისტიკოსი: (სახელი) -----

ხელმოწერა: -----

თარიღი: -----

ტრიალის ფარმაკოლოგი: (სახელი) -----

ხელმოწერა: -----

თარიღი: -----

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

## REFERENCES:

- Ahmadzia, H. K., Luban, N. L. C., Li, S., Guo, D., Miszta, A., Gobburu, J. V. S., . . . van den Anker, J. (2021). Optimal use of intravenous tranexamic acid for hemorrhage prevention in pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 225(1), 85.e81-85.e11. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.035>
- Al-Shahi Salman, R., Frantziias, J., Lee, R. J., Lyden, P. D., Battey, T. W. K., Ayres, A. M., . . . Lanfermann, H. (2018). Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Neurology*. doi:10.1016/S1474-4422(18)30253-9
- Arumugam, A., NA, A. R., Theophilus, S. C., Shariffudin, A., & Abdullah, J. M. (2015). Tranexamic Acid as Antifibrinolytic Agent in Non Traumatic Intracerebral Hemorrhages. *Malays J Med Sci*, 22(Spec Issue), 62-71.
- Bath, P. M., Woodhouse, L. J., Krishnan, K., Appleton, J. P., Anderson, C. S., Berge, E., . . . Sprigg, N. (2019). Prehospital Transdermal Glyceryl Trinitrate for Ultra-Acute Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, 50(11), 3064-3071. doi:doi:10.1161/STROKEAHA.119.026389
- Broderick, J. P. (2018). Haemostatic treatment for intracerebral haemorrhage. *The Lancet*, 391(10135), 2081-2082. doi:10.1016/S0140-6736(18)31040-7
- Brott, T., Broderick, J., Kothari, R., Barsan, W., Tomsick, T., Sauerbeck, L., . . . Khoury, J. (1997). Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 28(1), 1-5. Retrieved from <Go to ISI>://WOS:A1997WB81400001
- Collaborators, C.-. (2010). Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 376(9734), 23-32. doi:10.1016/s0140-6736(10)60835-5
- Cordonnier, C., Demchuk, A., Ziai, W., & Anderson, C. S. (2018). Intracerebral haemorrhage: current approaches to acute management. *The Lancet*, 392(10154), 1257-1268. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31878-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31878-6)
- Davis, S. M., Broderick, J., Hennerici, M., Brun, N. C., Diringer, M. N., Mayer, S. A., . . . Steiner, T. (2006). Hematoma growth is a determinant of mortality and poor outcome after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 66, 1175-1181.
- de Guzman R, P. I., Sondeen JL, Darlington DN, Cap AP, Dubick MA. (2013). Stability of tranexamic acid after 12-week storage at temperatures from -20°C to 50°C. *Prehosp Emerg Care*, 17(3), 394-400.
- Devlin, N. J., Shah, K. K., Feng, Y., Mulhern, B., & van Hout, B. (2018). Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England. *Health Econ*, 27(1), 7-22. doi:10.1002/hec.3564
- Donnan, G. (2019). Intracerebral hemorrhage research, no longer the bridesmaid to ischemic stroke. *International Journal of Stroke*, 14(3), 219-219. doi:10.1177/1747493019838387
- Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial. (2019). *The Lancet*. doi:10.1016/S0140-6736(19)32233-0
- Feigin V, L., Forouzanfar, M. H., Krishnamurthi, R., Mensah, G. A., Conner, M., Bennett, D. A., . . . Murray, C. (2013). Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010. *The Lancet*, 383(9913). doi:10.1016/s0140-6736(13)61953-4
- Feigin, V., Lawes, C., Bennett, D., Barker-Collo, S., & Parag, V. (2009). Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurology*, 8(4), 355-369. doi:10.1016/S1474-4422(09)70025-0
- Flaherty, M. L., Haverbusch, M., Sekar, P., Kissela, B., Kleindorfer, D., Moomaw, C. J., . . . Woo, D. (2006). Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*, 66(8), 1182-1186. doi:66/8/1182 [pii] 10.1212/01.wnl.0000208400.08722.7c
- Food & Drug Administration. (2013).

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

- Galvin, J. E., Roe, C. M., Coats, M. A., & Morris, J. C. (2007). Patient's rating of cognitive ability: using the AD8, a brief informant interview, as a self-rating tool to detect dementia. *Arch Neurol*, *64*(5), 725-730. doi:10.1001/archneur.64.5.725
- Gayet-Ageron, A., Prieto-Merino, D., Ker, K., Shakur, H., Ageron, F. X., & Roberts, I. (2018). Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta-analysis of individual patient-level data from 40 138 bleeding patients. *Lancet*, *391*(10116), 125-132. doi:10.1016/s0140-6736(17)32455-8
- Gilad, O., Merlob, P., Stahl, B., & Klinger, G. (2014). Outcome following tranexamic acid exposure during breastfeeding. *Breastfeeding Medicine*, *9*(8), 407-410.
- Gladstone, D. J., Aviv, R. I., Demchuk, A. M., Hill, M. D., Thorpe, K. E., Khoury, J. C., . . . Flaherty, M. L. (2019). Effect of Recombinant Activated Coagulation Factor VII on Hemorrhage Expansion Among Patients With Spot Sign-Positive Acute Intracerebral Hemorrhage: The SPOTLIGHT and STOP-IT Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol*. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2636
- Hemphill, J. C., 3rd, Greenberg, S. M., Anderson, C. S., Becker, K., Bendok, B. R., Cushman, M., . . . Woo, D. (2015). Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, *46*(7), 2032-2060. doi:10.1161/str.0000000000000069
- <https://www.stroke.org.uk/news/haemorrhagic-stroke-workshop-priority-setting>. (2014). Retrieved from <https://www.stroke.org.uk/news/haemorrhagic-stroke-workshop-priority-setting>
- James E. Galvin, & Zweig, Y. The AD8: The Washington University Dementia Screening Test. *Issue - D14*. Retrieved from <https://consultgeri.org/try-this/dementia/issue-d14>
- Kleindorfer, D. O., Khoury, J., Moomaw, C. J., Alwell, K., Woo, D., Flaherty, M. L., . . . Kissela, B. M. (2010). Stroke incidence is decreasing in whites but not in blacks: a population-based estimate of temporal trends in stroke incidence from the Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. *Stroke*, *41*(7), 1326-1331. doi:10.1161/strokeaha.109.575043
- Kothari, R. U., Brott, T., Broderick, J. P., Barsan, W. G., Sauerbeck, L. R., Zuccarello, M., & Khoury, J. (1996). The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*, *27*(8), 1304-1305. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8711791>
- Meretoja, A., Yassi, N., Wu, T. Y., Churilov, L., Sibolt, G., Jeng, J. S., . . . Davis, S. M. (2020). Tranexamic acid in patients with intracerebral haemorrhage (STOP-AUST): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*, *19*(12), 980-987. doi:10.1016/s1474-4422(20)30369-0
- Minisman, G., Bhanushali, M., Conwit, R., Wolfe, G. I., Aban, I., Kaminski, H. J., & Cutter, G. (2012). Implementing clinical trials on an international platform: challenges and perspectives. *Journal of the neurological sciences*, *313*(1-2), 1-6. doi:10.1016/j.jns.2011.10.004
- National Institute for Health and Care Excellence. (2019). Stroke and transient ischaemic attack in over 16s: diagnosis and initial management.
- O'Donnell M.; Venketasubramanian N.; Baker-Collo S.; Lawes CMM.; Wang W.; Shinohara Y.; Witt E.; Ezzati M.; Murray C., F. V. F. M. K. R. M. G. C. M. B. D. M. A. S. R. A. L. T. T. (2013). Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the global burden of disease study 2010. *The Lancet*. doi:10.1016/s0140-6736(13)61953-4
- Peitsidis, P., & Kadir, R. A. (2011). Antifibrinolytic therapy with tranexamic acid in pregnancy and postpartum. *Expert Opin Pharmacother*, *12*(4), 503-516. doi:10.1517/14656566.2011.545818
- Peto, R., Pike, M. C., Armitage, P., Breslow, N. E., Cox, D. R., Howard, S. V., . . . Smith, P. G. (1977). Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer*, *35*(1), 1-39. doi:10.1038/bjc.1977.1
- A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: helping them to do their job well. (2005). *Lancet*, *365*(9460), 711-722. doi:10.1016/s0140-6736(05)17965-3

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიყვანოს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტინჰემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

- Roffe, C., Nevatte, T., Sim, J., Bishop, J., Ives, N., Ferdinand, P., . . . the Stroke OxygenStudy Collaborative, G. (2017). Effect of Routine Low-Dose Oxygen Supplementation on Death and Disability in Adults With Acute Stroke: The Stroke Oxygen Study Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *318*(12), 1125-1135. doi:10.1001/jama.2017.11463
- Rustam Al-Shahi Salman, Zhe Kang Law, Bath, P. M., Steiner, T., & Sprigg, N. (2018). Haemostatic therapies for acute spontaneous intracerebral haemorrhage (Publication no. 10.1002/14651858.CD005951.pub4). from John Wiley & Sons, Ltd
- Sharma, V., Katznelson, R., Jerath, A., Garrido-Olivares, L., Carroll, J., Rao, V., . . . Djaiani, G. (2014). The association between tranexamic acid and convulsive seizures after cardiac surgery: a multivariate analysis in 11 529 patients. *Anaesthesia*, *69*(2), 124-130. doi:10.1111/anae.12516
- Sprigg, N., Flaherty, K., Appleton, J. P., Salman, R. A.-S., Bereczki, D., Beridze, M., . . . Bath, P. M. (2018). Tranexamic acid for hyperacute primary IntraCerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebo-controlled, phase 3 superiority trial. *The Lancet*, 2107-2115. doi:10.1016/S0140-6736(18)31033-X
- Sprigg, N., Renton, C. J., Dineen, R. A., Kwong, Y., & Bath, P. M. (2014). Tranexamic acid for spontaneous intracerebral hemorrhage: a randomized controlled pilot trial (ISRCTN50867461). *J Stroke Cerebrovasc Dis*, *23*(6), 1312-1318. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.007
- Sulter, G., Steen, C., & de Kayser, J. (1999). Use of the Barthel Index and modified Rankin Scale in acute stroke trials. *Stroke*, *1999*(30), 1538-1541.
- WOMAN Trial Collaborators. (2017). Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, *389*(10084), 2105-2116. doi:10.1016/s0140-6736(17)30638-4
- Zhe Kang Law, Atte Meretoja, Stefan T Engelter, Hanne Christensen, Eugenia-Maria Muresan, Solveig B Glad, . . . Sprigg, N. (2016). Treatment of intracerebral haemorrhage with tranexamic acid – A review of current evidence and ongoing trials. *European Journal of Stroke*, *2*(1), 13-22. doi:10.1177/2396987316676610
- Zhe Kang Law, N. S., Katie Flaherty, Philip Bath, Rustam Al-Shahi Salman. (2017). Tranexamic acid for intracerebral haemorrhage: protocol for an individual patient data meta-analysis and systematic review. PROSPERO 2017 CRD42017054978.

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

დანართი 1: იმ მოვლენების სია, რომლებიც ხშირია ინსულტის შემდგომ და არ საჭიროებს დაწვრილებით რეპორტირებას, გარდა იმ შემთხვევებისა როცა ისინი განეკუთვნებიან სერიოზულ გვერდით რეაქციას ან SUSARს, ეს ჩამონათვალი არ არის ამომწურავი და წარმოადგენს მხოლოდ გზამკვლევს. სექცია 4.8 SmPC ტრანექსამის მჟავისთვის საბოლოო ვერსიის თარიღი 11 აპრილი 2019, გამოიყენება როგორც უსაფრთხოების ინფორმაციის რეფერენსი.

მოსალოდნელი შემთხვევები, რომლებს არ ექვემდებარება მოხსენებას მოხსენებას			
ტრანექსამის მჟავის მერე შემდეგი მოვლენებია მოსალოდნელი, თუმცა არ ექვემდებარება დაწვრილებით მოხსენებას			
გასტრო-ინტესტინური	კარდიოვასკულური	ცენტრალური ნერვული სისტემის მხრივ	ზოგადი
მუცლის ტკივილი	ნებისმიერი ლოკალიზაციის არტერიული თრომბოზი	Convulsions	ანაფილაქსია
დიარეა	ღრმა ვენების ტრომბოზი (DVT)	ფერადი მხედველობის დარღვევა	დადლილობა
გასტროინტესტინური დარღვევები	კოლაფსი	თავბრუსხვევა	შეწითლება
გულისრევა	ჰიოტენზია	თავის ტკივილი	ჰიპერსენსიტიურობა მათ შორის: ოროფარინგეალური შეშუპება, ურტიკარია, ანგიოედემა
ღებინება	იშემიური ინსულტი	გულყრა	ჩონჩხკუნთოვანი ტკივილი
	პერიფერიული არტერიების ემბოლისმი		გამონაყარი
	პულმონარული ემბოლიზმი		
	ტაქიკარდია		
	ნებისმიერი ლოკალიზაციის ვენური თრომბოზი		

ჰემორაგიული ინსულტის მერე მოსალოდნელია შემდეგი მოვლენები და ამგვარად არ ექვემდებარება დაწვრილებით რეპორტირებას						
კარდიოვასკულური	ცენტრალური ნერვული სისტემის მხრივ	გასტრო-ინტესტინური	შარდ-სასქესო	ჰემატოლოგიური	სხვადასხვა	რესპირატორული
მწვავე კორონარული სინდრომი (ACS)	აჟიტაცია	მუცლის ტკივილი	სექსუალური დისფუნქცია	ანემია	მჟავა ტუტოვანი დისბალანსი	ასთმა
მოციმციმე არითმია (AF)	აგზნებადობა	ქოლეცისტიტი	შარდის შეუკავებლობა	ლეიკოპენია	ბაქტერიემია	ბრონქიტი
ბრადიკარდია	ცერებრული შეშუპება	კონსტიპაცია	თირკმლის უკმარისობა	თრომბოციტოპენია	დიაფორეზი	ბრონქოსპაზმი
გულის გაჩერება	ინსულტის კომპლიკაცია	დიარეა	სარდის შეკავება		ელექტროლიტური დისბალანსი	გულმკერდის ინფექცია
გულის უკმარისობა	დემენცია	დისფაგია	სასარდე გზების ინფექცია (UTI)		ვარდნა/დაცემა	ემფიზემა
კარდიული დისრიტმია	დეპრესია	ნაზოგასტრალური ზონდის გადგმა/მისი გართულებები			დადლილობა	ფილტვების ქრონიკური ობსტრუქციული დაავადება (COPD)

TICH 3 პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.

კაროტიდული ენდარტერექტოზია	დისფაგია	ნაღვლოვანი კენჭები			ჰიპერგლიკემია	COPD ის გამწვავება
ტკივილი გულმკერდის არეში	საწყისი ჰემორაგიული ინსულტის გავრცობა- ჰემორაგიის ექსპანსია	გასტროინტესტინური სისხლდენა			ჰიპერურიკემია	ჰიპოქსია
კოლაფსი	საწყისი იშემიური ინსულტის გავრცობა- ინსულტის ექსპანსია	გასტროინტესტინური დარღვევები			ჰიპოგლიკემია	პლევრალური გამონადენი
ღრმა ვენების თრომბოზი (DVT)	ინფარქტი ჰემორაგიული ტრანსფორმაციით (HTI)	შეუკავებლობა- ფეკალური			ლიმფადენოპათია	პნევმონია
ჰიპერტენზია	თავის ტკივილი	გულმმარვა			მალიგნიზაცია/სიმსივნე- ახალი დიაგნოზი Malignancy/Cancer –new diagnosis	პულმონარული ემბოლიზმი (PE)
ჰიპოტენზია	ინტრაცერებრული სისხლდენა	ჰეპატიტი			კუნთების კრუნჩხვა	სუნთქვის უკმარისობა
მიოკარდიუმის ინფარქტი (MI)	განმეორებითი ინსულტი- იშემიური	მელენა			ოსტეოართრიტი	
პულმონარული ემბოლიზმი (PE)	სედაცია	გულისრევა				
უეცარი კარდიული სიკვდილი სისტემური ემბოლიზმი	გულყრა	ორალური წყლულები				
ტაქიკარდია	მგრძნობელობის კარგვა	ჰანკრეატიტი				
არასტაბილური ანგინა	გარდამავალი იშემიური შეტევა (TIA)	ღებინება				
	ვერტიგო	წონაში კლება				
	მხედველობის დაკარგვა					
	სისუსტე					

TICH 3პროტოკოლი საბოლოო ვერსია 1.0 03.11.2021

ეს პროტოკოლი კონფიდენციალურია და წარმოადგენს ნოტინჰემის უნივერსიტეტის საკუთრებას. მისი არცერთი ნაწილი არ უნდა გადაიცეს, რეპროდუცირდეს, გამოქვეყნდეს, ან გამოყენებულ იქნას სხვა პირების მიერ წინასწარი წერილობითი ნებართვის გარეშე ნოტონგემის უნივერსიტეტის მხრიდან.