



Haemorrhage alleviation with
tranexamic acid - Intestinal system

HALT-IT

სისხლდენის შეჩერება ტრანექსამის მჟავით - ინტესტინური სისტემები

გასტროინტესტინური სისხლდენის მკურნალობა
ტრანექსამის მჟავით: საერთაშორისო რანდომიზირებული,
ორმაგი ბრმა, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა

კლინიკური კვლევის პროტოკოლი

საქართველო [Georgia]

პროტოკოლის ნომერი: ISRCTN11225767

	ნომერი	თარიღი
საბოლოო ვერსია	1.0	26/11/2012
შესწორებანი	1.1	26/08/2016
შესწორებანი	2.0	23/08/2017

შეჯამება

კვლევის სრული სახელი	გასტროინტესტინური სისხლდენის მკურნალობა ტრანექსამის მქავით: საერთაშორისო რანდომიზირებული, ორმაგად ანონიმური, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა		
მოკლე სახელი	სისხლდენის შეჩერება ტრანექსამის მქავით – ინტესტინური სისტემა		
კვლევის აკრონიმი	HALT-IT		
ოქმის ნომერი	ISRCTN11225767		
EUDRACT/(ევროკავშირის მედიკამენტების რეგულირების სამმართველოს კლინიკური კვლევების) ნომერი	2012-003192-19	კლინიკური კვლევა.GOV	NCT01658124
<p>შესავალი: გასტროინტესტინური სისხლდენა საკმაოდ ხშირი მძიმე მდგომარეობაა, რომელიც გადაუდებელ სამედიცინო დახმარებას საჭიროებს და მსოფლიო მასშტაბით უამრავი ადამიანის სიკვდილის მიზეზი ხდება. მწვავე ზედა გასტროინტესტინური სისხლდენის ძირითადი მიზეზი არის პეპტიური წყლული, საყლაპავი მილის ვარიკოზული ვენების გაგანიერება და ლორწოვანის ეროზიული დაავადება. ინგლისში მწვავე ზედა გასტროინტესტინური სისხლდენით ყოველ წელს 60,000 პაციენტი ხვდება საავადმყოფოებში რომელთა 10% გარდაიცვლება. ქვედა გასტროინტესტინური სისხლდენით წელიწადში 15,000-მდე ადამიანი ხვდება საავადმყოფოებში, რომელთა 15% გარდაიცვლება. გასტროინტესტინური სისხლდენა ასევე აქტუალურია საშუალო და დაბალ-შემოსავლიან სახელმწიფოებში, სადაც ამ სიმპტომით დაავადებული პაციენტების უმრავლესობა ახალგაზრდები და ღარიბები არიან. სისხლდენის წყარო ხშირად ვარიკოზული ვენებია. განმეორებითი სისხლდენა ემართებათ არა-ვარიკოზული სისხლდენით დიაგნოზირებული პაციენტების 10%-ს და ვარიკოზული სისხლდენის მქონეთაგან 25%-ს. სიკვდილიანობა ოთხჯერ უფრო მაღალია იმ პაციენტებში ვისაც განმეორებითი სისხლდენა ემართება.</p> <p>სისხლდენის უბანში სისხლის შენადედი ნაადრევი დაშლის შედეგად განვითარებული ფიბრინოლიზი მნიშვნელოვნად უწყობს ხელს გასტროინტესტინურ სისხლდენასა და განმეორებითი სისხლდენის გამოწვევას. ტანექსამის მქავა (TXA) პლაზმინის მოქმედების ინჰიბირების (შენელების) გზით, ამცირებს შენადედის დაშლის პროცესს. ქირურგიულ პაციენტებში TXA-ის გამოყენების სისტემურმა მიმოხილვებმა აჩვენეს, რომ TXA სისხლის გადასხმის აუცილებლობას ერთი მესამედით ამცირებს (RR=0.62, 95% CI 0.58-დან 0.65-მდე) ყოველგვარი თრომბოემბოლური რისკების ზრდის გარეშე. CRASH-2 კვლევამ აჩვენა, რომ TXA-ის ადრეული გამოყენება ტრავმულ პაციენტებში ამცირებს სისხლდენით გამოწვეული სიკვდილიანობის მაჩვენებელს (RR=0.85, 95% CI 0.76-დან 0.96-მდე) და სხვადასხვა მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილიანობას (RR=0.91, 95% CI 0.85-დან 0.97-მდე) თრომბოემბოლური რისკების ზრდის გარეშე. საჭმლის მომნელებელი სისტემის ზედა ნაწილში TXA-ის გამოყენების კლინიკური კვლევების სისტემურმა მიმოხილვამ აჩვენა TXA-ის გამოყენების შედეგად შემცირებული სიკვდილიანობის მაჩვენებელი (RR=0.61, 95% CI 0.42-დან 0.89-მდე), მაგრამ ეს კვლევები ცუდად ორგანიზებული იყო და შესაბამისად შედეგებიც არაზუსტია. ყველა კვლევა ჩატარდა ენდოსკოპიისა და პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორების გამოყენებამდე და ამასთან, ზედმეტად მცირე იყო იმისთვის, რომ შეფასებულიყო TXA-ის გავლენა თრომბოემბოლურ გართულებებზე. ამ მიზეზების გამო, ჩვენ ვფიქრობთ, რომ გასტროინტესტინალური სისხლდენისას TXA-ის გამოყენების ეფექტურობა და უსაფრთხოება უცნობია და საჭიროებს მაღალხარისხიანი რანდომიზირებული კონტროლირებული კვლევის ჩატარებას.</p> <p>მიზანი: HALT-IT კვლევამ უნდა გამოავლინოს TXA-ის ადრეული გამოყენების ეფექტი სიკვდილიანობაზე, ავადობაზე (განმეორებითი სისხლდენა, არა-ფატალური სისხლმარღვოვანი შემთხვევები), სისხლის გადასხმაზე, ქირურგიულ ჩარევებსა და მწვავე გასტროინტესტინური სისხლდენით დაავადებული პაციენტების ჯანმრთელობის მდგომარეობაზე.</p>			

<p>პირველადი შედეგი: პირველადი შედეგი არის სიკვდილი საავადმყოფოში რანდომიზაციიდან პირველი 28 დღის განმავლობაში (შემთხვევა-სპეციფიური სიკვდილიანობა ასევე დაფიქსირებული იქნება). სპეციფიური მიზეზის გამო სიკვდილიანობა იქნება აღწერილი შედეგთა ფორმის 3.1 სექციაში (სისხლდენა, მიოკარდის ინფარქტი, ინსულტი, ფილტვის ემბოლია, პნევმონია, ავთვისებიანი წარმონაქმნი და სხვა)</p> <p>მეორადი შედეგი:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) სიკვდილი სისხლდენისგან b) ქირურგიული ან რადიოლოგიური ჩარევის აუცილებლობა c) სისხლის პროდუქტების ტრანსფუზია d) თრომბოემბოლური გართულებები (ღრმა ვენების თრომბოზი, ფილტვის არტერიის თრომბოემბოლია, ინსულტი, მიოკარდიუმის ინფარქტი) e) სხვა გართულებები (მნიშვნელოვანი კარდიალური მოვლენები, სეფსისი, პნევმონია, სუნთქვის უკმარისობა, თირკმლის უკმარისობა, ღვიძლის უკმარისობა, კრუნჩხვა) f) პაციენტის თავის მოვლის უნარი „ყოველდღიურ ცხოვრებაში განხორციელებული ქმედებების დამოუკიდებლობის კატეგის ინდექსის (Katz Index) მიხედვით g) ინტენსიურ თერაპიის ან პოსტ-ოპერაციულ განყოფილებაში გატარებული დღეების რაოდენობა h) ინტენსიურ თერაპიის ან პოსტ-ოპერაციულ განყოფილებაში გატარებული დღეების რაოდენობა 	
<p>კვლევის პროექტი: პრაგმატული, რანდომიზირებული, ორმაგად ანონიმური, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა 12,000 პაციენტში მნიშვნელოვანი გასტროინტესტინური სისხლდენით.</p>	
<p>დიაგნოზი და კვლევაში ჩართვის/არჩართვის კრიტერიუმები: ზრდასრულები, რომლებსაც აღენიშნებათ მწვავე ზედა და ქვედა გასტროინტესტინური სისხლდენა, დადასტურებული კლინიკურად; მაგრამ კვლევაში შეიძლება ჩართულ იქნას პაციენტები, რომელთაც აღენიშნებათ ჰიპოტენზია, ტაქიკარდია, ან ესაჭიროებათ ჰემოტრანსფუზია, სასწრაფო ენდოსკოპიული ან ქირურგიული ჩარევა. კვლევაში მონაწილეობის შერჩევითობის ძირითადი კრიტერიუმია პასუხისმგებელი კლინიცისტის „გაურკვევლობა“ გამოიყენოს თუ არა ტრანექსამის მჟავა ამა თუ იმ პაციენტის სამკურნალოდ რომელსაც გასტროინტესტინური სისხლდენა აღენიშნება. თუ კლინიცისტი ფიქრობს, რომ ტრანექსამის მჟავა აშკარა მიზეზების გამო უნდა გამოიყენოს ან არ უნდა გამოიყენოს კონკრეტულ შემთხვევაში, მაშინ ეს პაციენტი არ უნდა ჩაერთოს კვლევაში. არ არსებობს წინასწარ განსაზღვრული არჩართვის კრიტერიუმები.</p>	
<p>ტესტ პროდუქტი, შესადარებელი პრეპარატი, დოზა და მიღების მეთოდი: ტრანექსამის მჟავის საწყისი დოზა (1 გრამი ინტრავენური ინექციით) ან პლაცებო (ნატრიუმის ქლორიდი 0.9%) უნდა იყოს შეყვანილი რაც შეიძლება სწრაფად რანდომიზაციის შემდგომ, რასაც მოყვება შემანარჩუნებელი დოზა - ტრანექსამის მჟავის ან პლაცებოს (ნატრიუმის ქლორიდი 0.9%) 3 გრამის ინტრავენური ინფუზიამომდევნო 24 საათის განმავლობაში.</p>	
<p>მონაცემები: კვლევას კოორდინაციას უწევს „ლონდონის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლის“ კლინიკური კვლევების განყოფილება (ლონდონის უნივერსიტეტი) და ტარდება მთელი მსოფლიოს მასშტაბით სხვადასხვა კლინიკებში.</p>	
<p>მკურნალობის ხანგრძლივობა და მონაწილეობა: შესაფერისი პაციენტები უნდა შეირჩეს შემთხვევითობის პრინციპით რაც შეიძლება სწრაფად. საწყისი დოზა უნდა იქნეს შეყვანილი რანდომიზაციისთანავე. შემანარჩუნებელი დოზა უნდა დაიწყოს საწყისი დოზის დასრულებისთანავე, 24 საათის განმავლობაში. კვლევაში მონაწილეობა დასრულებული იქნება საავადმყოფოდან გაწერის, სიკვდილის ან რანდომიზაციიდან 28 დღის შემდგომ, იმის მიხედვით თუ რომელი მათგანი მოხდება პირველად.</p>	
<p>შეფასების კრიტერიუმები: ყველა პაციენტი, რომლებიც ჩაიტარებენ ტრანექსამის მჟავით მკურნალობას შედარებულნი იქნებიან იმათთან, ვისაც პლაცებო უნდა გაუკეთდეს, მიუხედავდ იმისა მიიღებენ ისინი დანიშნულ მკურნალობას თუ არა („განკურნების სურვილის“ ანალიზი).</p>	
<p>კლინიკური ფაზა</p>	<p>3</p>

კვლევის დაწყების თარიღი	2 იანვარი 2013	ბოლო პაციენტის ჩართვის სავარაუდო თარიღი	31 მაისი 2019
-------------------------	----------------	---	---------------



1.1 და 2.0 ვერსიებს შორის ცვლილებათა ჯამი

ოქმის სექცია	ცვლილების აღწერილობა
ჯამი	<p>პირველადი შედეგი:</p> <p>ემატება შემდეგი: სპეციფიური მიზეზის გამო სიკვდილიანობა იქნება აღწერილი შედეგების ფორმის სექცია 3.1-ში (სისხლდენა, მიოკარდის ინფარქტი, ინსულტი, ფილტვის ემბოლია, პნევმონია, ავთვისებიანი წარმონაქმნი და სხვა).</p> <p>მეორადი შედეგი:</p> <p>ემატება შემდეგი: a) სიკვდილი სისხლდენისგან</p> <p>კვლევის პროექტი:</p> <p>პაციენტთა რაოდენობის შეცვლის საჭიროება 8,000-დან 12,000-მდე.</p> <p>ბოლო პაციენტის ჩართვის სავარაუდო თარიღი:</p> <p>ცვლილება 2017 წლის ნოემბრიდან 2019 წლის მაისამდე</p>
2.1 მიმოხილვა	ცვლილება „დაახლოებით რვა ათასამდე ზრდასრული...“ – „დაახლოებით თორმეტ ათასამდე ზრდასრული...“
2.8.3. მკურნალობის ადმინისტრირება	ემატება შემდეგი: სადაც აუცილებელია სითხის შეზღუდვა, აუცილებელი მოცულობა დოზის მიღების უზრუნველყოფისა შესაძლებელია შემცირდეს 500 მლ-მდე.
2.11 შედეგის საზომი	<p>პირველადი შედეგი</p> <p>ემატება შემდეგი: სპეციფიური მიზეზის გამო სიკვდილიანობა იქნება აღწერილი შედეგების ფორმის 3.1 სექციაში (სისხლდენა, მიოკარდის ინფარქტი, ინსულტი, ფილტვის ემბოლია, პნევმონია, ავთვისებიანი წარმონაქმნი და სხვა)</p> <p>მეორადი შედეგი:</p> <p>ემატება შემდეგი: a) სიკვდილი სისხლდენისგან</p>



1.0 და 1.1 ვერსიებს შორის ცვლილებათა ჯამი

ოქმის სექცია	ცვლილების აღწერილობა
ჯამი	<p>ბოლო პაციენტის აყვანის თარიღი:</p> <p>ცვლილება 2016 წლის 30 ნოემბრიდან 2017 წლის 30 ნოემბრით</p>

სარჩევი

1. შესავალი	5
1.1 კვლევის აქტუალობა	7
1.2 ტრანექსამის მჟავა და მისი გავლენა სისხლდენაზე	7
1.3 ტრანექსამის მჟავის გვერდითი ეფექტები	7
1.4 მიზანი	8
2. კვლევის გეგმა	9
2.1 მიმოხილვა	9
2.2 გარემო	10
2.3 პაციენტების საჭირო რაოდენობა	10
2.4 მოთანამშრომლე მკვლევარების შერჩევა	11
2.5 შესაფერისობა	12
2.6 თანხმობა და ეთიკური ნორმების გათვალისწინება	12
2.7 რანდომიზაცია (შემთხვევითი შერჩევა)	14
2.8 მკურნალობა	14
2.8.1 დოზის შერჩევა	14
2.8.2 წამლის წარმოება, დაფარვა და საკვლევი მედიკამენტების მოწოდება	15
2.8.3 საკვლევი სამკურნალო საშუალების დანიშვნა	15
2.8.4 გასტროინტესტინური სისხლდენის სხვა მკურნალობა	16
2.9 უკუჩვენებები	16
2.10 გაშიფვრა	17
2.11 შედეგის შეფასება	17
2.12 მონაცემთა შეგროვება	18
2.13 მონიტორინგი	19
2.14 კვლევის დასასრული მონაწილეთათვის	20
2.15 ანალიზი	20
3. კვლევის ორგანიზაცია და პასუხისმგებლობები	21
3.1 სპონსორობა და კვლევის მენეჯმენტი	21
3.2 ზარალის ანაზღაურება	21
3.3 პროტოკოლის განვითარება	21
3.4 მონაცემთა მონიტორინგის დამოუკიდებელი კომიტეტი (DMC)	22
3.5 კვლევის მმართველი კომიტეტი (TSC)	22
3.6 თანამშრომლების პასუხისმგებლობები	23
3.7 კვლევის მმართველი ჯგუფის და კვლევის კოორდინაციის ცენტრის პასუხისმგებლობები	23
3.8 TCC-თან დაკავშირება გადაუდებელ შემთხვევებში	24
3.9 შედეგების გამოქვეყნება და გავრცელება	24
3.10 ფინანსური მხარდაჭერა	24
4. გამოყენებული აბრევიატურები	26
5. გამოყენებული ლიტერატურა/მითითებანი:	28
6. დანართები	29



1. შესავალი

მწვავე გასტროინტესტინური სისხლდენა გავრცელებული დაავადებაა, რომელიც გადაუდებელ სასწრაფო დახმარებას საჭიროებს და მძიმე ავადმყოფობისა და სიკვდილიანობის ერთ-ერთი უმნიშვნელოვანესი მიზეზია მთელს მსოფლიოში. ზედა გასტროინტესტინური მილის მწვავე სისხლდენით ყოველ წელს ინგლისში 60,000 პაციენტი ხვდება საავადმყოფოში, რომელთაგან ილუპება 10%^{1,2} ქვედა გასტროინტესტინური სისხლდენით საავადმყოფოში წელიწადში 15,000 ადამიანი ხვდება, რომელთაგან 15%-ის³ გადარჩენა ვერ ხერხდება. გასტროინტესტინური სისხლდენა ასევე გავრცელებულია საშუალო და დაბალშემოსავლიან სახელმწიფოებშიც, სადაც პაციენტები როგორც წესი ღარიბები და ახალგაზრდები არიან.

ზედა გასტროინტესტინური სისხლდენის ყველაზე გავრცელებული მიზეზი მაღალშემოსავლიან ქვეყნებში არის წყლულები (40%) და საყლაპავის ვენების ვარიკოზული გაგანიერება (11%).² დაბალ და საშუალო შემოსავლიან ქვეყნებში ვარიკოზული სისხლდენა განსაკუთრებით ხშირია (45%), მაშინ როცა პეპტიური წყლულები შემთხვევების 30%-ს შეადგენს. აფრიკაში, საჰარის სამხრეთით მდებარე ქვეყნებში, შისტოსომოზი პორტალური ჰიპერტენზიის მნიშვნელოვანი მიზეზია, რაც ყოველ წელს 3 მ ა თ ე მ ე ზ ი ს ი ს გან (სისხლთღებინება) 130,000-მდე სიკვდილს იწვევს.⁴ მიუხედავად ბოლო ორ ათწლეულში ზედა გასტროინტესტინური მილის სისხლდენის მართვაში მიღწეული პროგრესისა, სიკვდილიანობა ისევ მაღალია. ბრიტანეთში მთელი ქვეყნის მასშტაბით ახლახანს ჩატარებული კვლევის მიხედვით, საავადმყოფოში ახალ მიყვანილ პაციენტებში სიკვდილიანობა 7% იყო, ხოლო ჯამში სიკვდილიანობის მაჩვენებელი 26%-მდე იზრდებოდა სხვა ჩვენებით საავადმყოფოში უკვე მოთავსებული პაციენტების ჩათვლით.^{2, 5}

ზედა გასტროინტესტინური სისხლდენისას სიკვდილის მიზეზი როგორც წესი განმეორებითი სისხლდენაა, რომელიც არა-ვარიკოზული შემთხვევების^{5, 6} 10%-ში და ვარიკოზული სისხლდენის შემთხვევების 25%-ში ხდება.⁷ პეპტიური წყლულებიდან სისხლდენის მქონე პაციენტებში ჩატარებულმა კვლევამ⁸ აჩვენა, რომ განმეორებითი სისხლდენის შემთხვევების ნახევარზე მეტი საწყისი მკურნალობიდან 24 საათში ხდება. განმეორებითი სისხლდენის მაჩვენებელი ბოლო 15 წლის მანძილზე მნიშვნელოვნად არ შეცვლილა^{2, 10, 11} და მიმდინარე კვლევის მიზანია ამ შედეგის გაუმჯობესება უნდა იყოს.¹⁰

ქვედა გასტროინტესტინური სისხლდენის ძირითადი მიზეზები არის დივერტიკულური დაავადებები, კოლიტი და კიბო.¹² ქვედა გასტროინტესტინური სისხლდენის შედეგად სიკვდილიანობა 5%-ზე დაბალია, მაგრამ იზრდება 20%-მდე იმ პაციენტებში, რომლებიც სხვა მიზეზებით გამოწვეული სისხლდენით¹³ შემოჰყავთ საავადმყოფოებში. შემთხვევათა უმეტესობა ხდება მოხუცებში და ბევრი მათგანი დაკავშირებულია ანთების საწინააღმდეგო არა-სტეროიდული პრეპარატების (NSAIDs) გამოყენებასთან.^{3, 14}

დამატებითი ინფორმაცია ამ კვლევის ლოგიკურობის/აქტუალობის დასაბუთებისათვის ყოველი ცალკეული ქვეყნისთვის მოცემულია მე-5 დანართში.

ტრანექსამის მკვება (TXA) ჩვეულებრივ პაციენტებს უკეთდებათ ოპერაციამდე ან ოპერაციის დროს, რათა შემცირდეს სისხლდენა ან სისხლის გადასხმის საჭიროება. ქირურგიულ პაციენტებში TXA-ს გამოყენების რანდომიზირებული კონტროლირებული კვლევების სისტემური მიმოხილვები¹⁵ აჩვენებს, რომ TXA ამცირებს სისხლის გადასხმის საჭიროებას მესამედით (RR=0.62, 95% CI 0.58-დან 0.65-მდე), და ამასთან არ ზრდის თრომბოემბოლურ რისკებს.

TXA-მ დადასტურა სიკვდილიანობის მაჩვენებლის შემცირება ტრავმის სისხლდენის მქონე პაციენტებში. CRASH-2 კვლევა, რომელმაც 20,211 პაციენტი ჩართო მსოფლიოს 40 ქვეყანაში, აჩვენებს, რომ

TXA-ს გამოყენება ტრავმის მიღებიდან 8 საათის განმავლობაში აჩერებს სისხლდენის შედეგად გამოწვეულ სიკვდილის რისკს (RR=0.85, 95% CI 0.76-დან 0.96-მდე), და ნებისმიერი-მიზეზით გამოწვეულ სიკვდილიანობას (RR=0.91, 95% CI 0.85-დან 0.97-მდე) პლაცებოსთან შედარებით, თრომბოემბოლური რისკის თვალსაჩინო ზრდის გარეშე.¹⁶ იმ პაციენტებში, რომელთაც ტრავმიდან მალევე უმკურნალეს, ეს მაჩვენებელი კიდევ უფრო დაბალია.¹⁷ ფასის ეფექტურობის ანალიზი აჩვენებს, რომ TXA-ს გამოყენება ტრავმულ პაციენტებში ფინანსურად მომგებიანია.¹⁸ CRASH-2 კვლევის შედეგად, TXA ჩართულია ტრავმატული მკურნალობის ოქმში მთელ მსოფლიოში და ამჟამად შედის მსოფლიოს ჯანდაცვის ორგანიზაციის ძირითად/აუცილებელ მედიკამენტთა სიაში.¹⁹

იმის ცოდნა, რომ TXA ამცირებს სისხლის დანაკარგს ქირურგიული ოპერაციების დროს და ამცირებს სიკვდილიანობას ტრავმული სისხლდენისას, ზადებს მოსაზრებას, რომ ის შეიძლება ასევე ეფექტური იყოს გასტროინტესტინური სისხლდენის დროსაც. ზედა გასტროინტესტინური სისხლდენისას TXA-ს გამოყენების სისტემურმა მიმოხილვამ განიხილა შვიდი კვლევა.²⁰ მიუხედავად იმისა, რომ იმ პაციენტებში რომლებიც TXA-ს იღებდნენ, სიკვდილიანობის რისკი სტატისტიკურად საგრძნობლად შემცირდა (RR=0.61, 95% CI 0.42-დან 0.89-მდე) ისევე როგორც ქირურგიული ჩარევის საჭიროება (RR=0.62, 95% CI 0.35-დან 1.09-მდე), კვლევების ხარისხი დაბალი იყო და მაჩვენებლები არაზუსტია. მხოლოდ ერთი კვლევა იყენებდა ადეკვატურ ლოკალიზაციის გასაიდუმლოებას. ყველა ერთის გარდა ჩატარდა ენდოსკოპიისა და პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორების გამოყენებამდე. უფრო მეტიც, კვლევები ზედმეტად მცირე მასშტაბიანია რომ თრომბოემბოლურ გართულებებზე TXA-ის გავლენა შეფასდეს. ამ მიზეზების გათვალისწინებით, გასტროინტესტინური სისხლდენისას TXA-ს ეფექტურობა და უსაფრთხოება გაურკვეველია და ის არ გამოიყენება მკურნალობისთვის. 2007 წლის გაერთიანებული სამეფოს აღრიცხვაში, გასტროინტესტინური სისხლდენის მქონე პაციენტების 1%-ზე ნაკლებს ჩაუტარდათ TXA-ით მკურნალობა.⁵ TXA არ არის აღნიშნული ახლახან მიღებულ გასტროინტესტინური სისხლდენის მენეჯმენტის საერთაშორისო კონსენსუსის დოკუმენტებში (2010 *საერთაშორისოდ შეთანხმებული რეკომენდაცია ზედა გასტროინტესტინური არა-ვარიკოზული სისხლდენის მქონე პაციენტების მკურნალობაზე*²¹ და 2011 წელს მიღებული, *აზია-წყნარი ოკეანის სამუშაო ჯგუფის კონსენსუსი ზემო გასტროინტესტინური არა-ვარიკოზული სისხლდენის შესახებ*²²), არც 2012 წელს გაერთიანებული სამეფოს „ჯანდაცვისა და კლინიკური სრულყოფის ეროვნული ინსტიტუტის“ (NICE) სახელმძღვანელოში მწვავე ზედა გასტროინტესტინური სისხლდენისთვის.²³

1.1 კვლევის აქტუალობა

HALT-IT კვლევა დაგეგმვარება განვსაზღვროთ უნდა გამოვიყენოთ თუ არა TXA გასტროინტესტინური სისხლდენის სამკურნალოდ. თუ TXA ამცირებს სიკვდილიანობას გასტროინტესტინური სისხლდენის მქონე პაციენტებში, მაშინ მსოფლიოში ეს დიდი მნიშვნელობის მოვლენა იქნება. TXA შეიძლება ასევე ამცირებდეს სისხლის გადასხმის საჭიროებას. სისხლი იშვიათი რესურსია და მისი გადასხმა ზრდის ტრანსფუზიასთან ასოცირებულ ინფიცირების რისკს.

შედეგები გავრცელდება რეცენზირებად სამედიცინო ჟურნალებში, საკონფერენციო პრეზენტაციებში, და გასტროინტესტინური სისხლდენის მკურნალობის განახლებულ სისტემურ მიმოხილვაში. გამოცდილება აჩვენებს, რომ საავადმყოფოები რომლებიც მულტი-ცენტრულ კვლევებში მონაწილეობენ, უფრო მეტად იყენებენ კვლების შედეგებს პრაქტიკაში.²⁴ ამ მიზეზის გამო, ისეთ საერთაშორისო მულტი-ცენტრულ კვლევას, როგორც HALT-IT კვლევაა, შეიძლება ჰქონდეს მნიშვნელოვანი გავლენა კლინიკურ პრაქტიკაზე. ჩვენთან მოთანამშრომლე საიტების დიდი ქსელი დაგეგმვარება შედეგების მთელს მსოფლიოში გავრცელებაში.

1.2 ტრანქსამის მკავა და მისი გავლენა სისხლდენაზე

ნორმალური ჰემოსტაზის პირობებში, კოაგულაცია სწრაფად ხდება სისხლძარღვისდაზიანებულ უბანზე სისხლის ფიბრინული შედედების წარმოქმნით. თუმცა, სისხლის ფიბრინოლიზურ ფერმენტებს შუეძლიათ შეასუსტოს შედედების სტაბილურობა და გააძლიეროს სისხლდენა.²⁵ TXA ხელს უშლის ფიბრინოლიზური ფერმენტების მოქმედებას და შესაბამისად აუმჯობესებს ფიბრინული შენადედათა ფორმირების პროცესს.

გასტროინტესტინური სისხლდენისას ფიბრინოლიზმა შეიძლება მნიშვნელოვნად შეუწყოს ხელი ფიბრინული შენადედათა ნაადრევ დაშლას სისხლდენის არეში.^{26, 27} კვლევებმა აჩვენა, რომ ბევრ პაციენტს მწვავე ზედა გასტროინტესტინური სისხლდენით აღენიშნება დაშლილი/დეგრადირებული ბოჭკოვანი პროდუქტების მაღალი დონე სისხლში (რაც ფიბრინოლიზის ფაქტობრივი მაჩვენებელია) და ეს ასოცირდება უარეს შედეგებთან.^{26, 27} ფიბრინოლიზმა ასევე შეიძლება გაზარდოს განმეორებითი სისხლდენის რისკი.

TXA ამცირებს სისხლის დანაკარგს და ტრანსფუზიის საჭიროებას ქირურგიულ ოპერაციამდე ან მის დროს და ზრდის გადარჩენის შანსს, განსკუთრებით მაშინ, როდესაც მოცემული პრეპარატი დაზიანების მიღებიდან მალევე შეჰყავთ. მწვავე გასტროინტესტინური სისხლდენის მქონე პაციენტებში TXA-ის ნაადრევმა ინფუზიამ შესაძლოა შეამციროს სისხლდენის ხანგრძლივობა და ინტენსივობა პაციენტის საავადმყოფოში მოთავსებისას; განმეორებითი სისხლდენის რისკი ასევე შეიძლება შემცირდეს სისხლდენის არეში ჩამოყალიბებული ფიბრინული კოაგულაციის საშუალებით. ეს შეამცირებდა სიკვდილიანობას და სისხლის გადასხმის საჭიროებას.

1.3 ტრანქსამის მკავის გვერდითი ეფექტები

TXA-ის სისტემატური შესწავლა ქირურგიაში არ აჩვენებს რომ TXA-ით ნამკურნალებ პაციენტებს თრომბოემბოლოური რისკის მაჩვენებელი ეზრდებათ.¹⁵ CRASH-2 კვლევაში თრომბოემბოლოური რისკის ზრდა არ აღენიშნებოდათ იმ პაციენტებს რომლებსაც TXA-ით მკურნალობდნენ კვლევის განმავლობაში.¹⁶ ¹⁷მართლაც, დაფიქსირდა სისხლძარღვების ოკლუზიით განპირობებული სიკვდილის ნაკლები შემთხვევები TXA-ით მკურნალობის შემთხვევაში (RR=0.69, 95% CI 0.44-დან 1.07-მდე) და სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი შემცირება დაფიქსირდა ფატალურ და არა-ფატალურ მიოკარდიუმის ინფარქტის შემთხვევებში (RR=0.64, 95% CI 0.42-დან 0.97-მდე). ჩვენ არ ვიცით TXA ზრდის თუ ამცირებს თრომბოემბოლოურ რისკს გასტროინტესტინური სისხლდენის მქონე პაციენტებში. აქამდე ჩატარებული კვლევები ზედმეტად მცირეა იმისთვის, რომ ასეთ შედეგებზე TXA-ს გავლენა შეაფასოს.²⁰

TXA ახალი წამალი არ არის. უკუჩვენებები როგორც წესი არ აღენიშნება. ჩვეულებრივ შეიძლება გამოვლინდეს გულისრევა ან დიარეა, ან იშვიათად ორთოსტატიკური რეაქციები.²⁸ ეს სიმპტომები კი ჩვეულებრივ, გასტროინტესტინურ სისხლდენას უკავშირდება. დაკვირვებითი კვლევებიდან მიღებული გარკვეული სამხილების მიხედვით მაღალი დოზით TXA-ის მიღება პაციენტებისათვის რომელთაც კარდიოქირურგიული ოპერაცია უკეთდებათ, შეტევის მზარდ რისკთან ასოცირდება.²⁹⁻³² ამ კვლევებში TXA-ის გამოყენებული დოზა (ჯამური დოზები 7.5გ-დან 20გ-მდე) უფრო მაღალია ვიდრე HALT-IT კვლევით არის გათვალისწინებული (4გ). კავშირი TXA-სა და შეტევებს შორის არ დადასტურებულა რანდომიზირებულ კვლევებში.

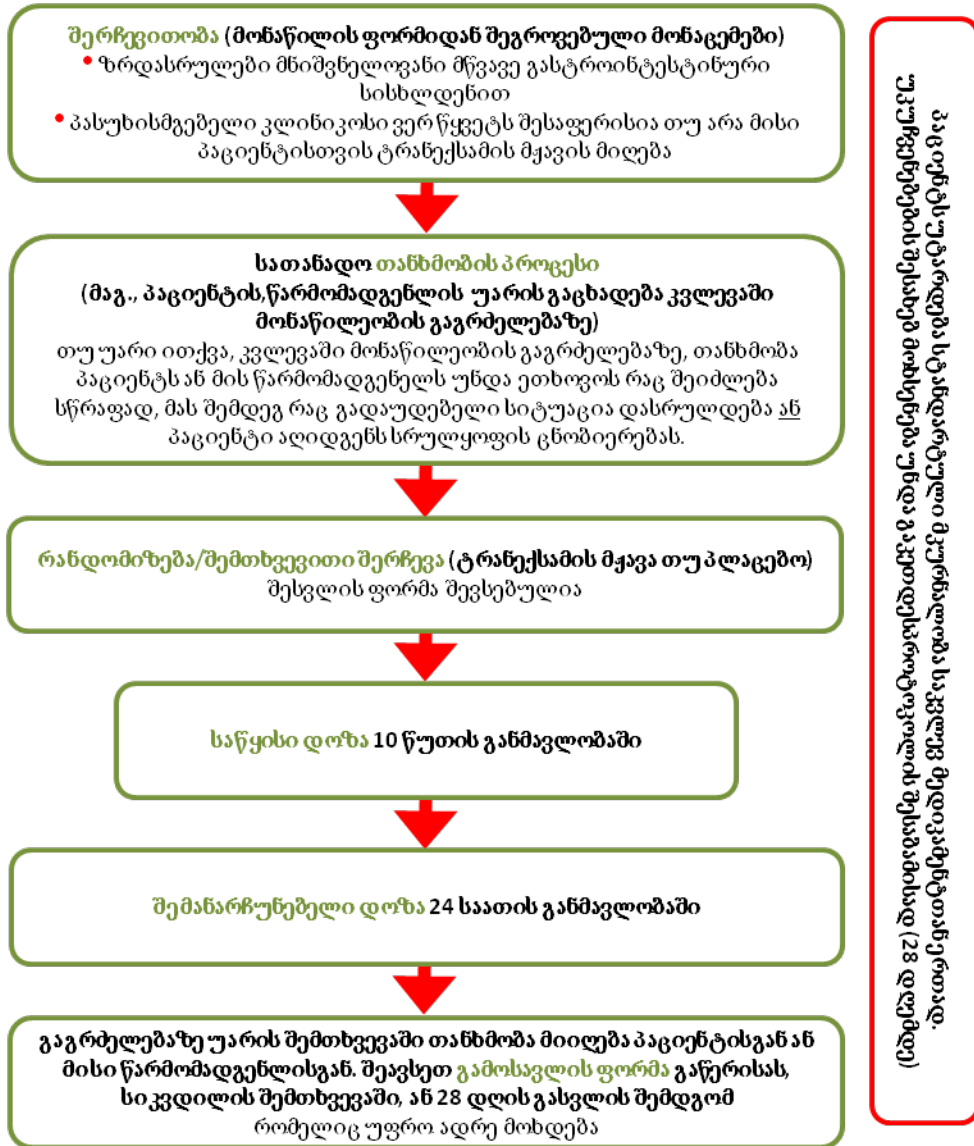
1.4 მიზანი

HALT-IT კვლევა იქნება სანდო საბუთი იმის გასარკვევად ამცირებს თუ არა TXA-ის ადრეული გამოყენება სიკვდილიანობას და სხვა კლინიკურ შედეგებს მწვავე გასტროინტესტინური სისხლდენის მქონე პაციენტებში.



2. კვლევის გეგმა

2.1 მიმოხილვა



HALT-IT კვლევა არის ფართო-მასშტაბიანი, პრაგმატული, რანდომიზირებული, ორმაგად ანონიმური, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა, რომლის მიზანია განსაზღვროს/გამოთვალოს TXA-ის ადრეული გამოყენების გავლენა სიკვდილზე, სისხლის გადასხმასა და სხვა მსგავს მოვლენებზე. დაახლოებით თორმეტ ათასამდე ზრდასრული ადამიანი, რომელთაც აღენიშნებათ მწვავე ზედა ან ქვედა გასტროინტესტინური სისხლდენა და აკმაყოფილებენ შესაფერისობის კრიტერიუმებს, შეირჩევიან რომ მიიღონ ან TXA ან პლაცებო. შესაფერისობის კრიტერიუმები დაფუძნებულია გაურკვევლობის პრინციპზე.

პრაგმატული გეგმა და გაურკვევლობის პრინციპი: პრაგმატული გეგმა საშუალებას მოგვცემს განვსაზღვროთ რამდენად ეფექტურია მკურნალობა ყოველდღიურ პრაქტიკაში.³³ პაციენტი შეიძლება მოხვდეს კვლევაში მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ პასუხისმგებელი კლინიკოსი ვერ აზუსტებს რომელი საცდელი მკურნალობა უნდა ჩაუტარდეს ამ კონკრეტულ პაციენტს. პაციენტი არ უნდა ჩაერთოს კვლევაში თუ პასუხისმგებელი კლინიკოსი, ან თვითონ პაციენტი (ან მისი წარმომადგენელი) გარკვეული სამედიცინო მიზეზების გამო

დარწმუნებულნი არიან, რომ ამ ორი საცდელი მკურნალობიდან (TXA თუ პლაცებო) არცერთი არ უნდა ჩატარდეს ამ კონკრეტულ პირს (საერთოდ არანაირი მკურნალობის ან სხვა არსებული მკურნალობის ჩატარების ნაცვლად). კლინიკოსები, პაციენტები და მათი წარმომადგენლები უზრუნველყოფილნი იქნებიან კვლევის შესახებ ინფორმაციით რაც დაეხმარებათ გადაწყვეტილების მიღებაში.

რანდომიზაცია (შემთხვევითი შერჩევა): შესაფერისი პაციენტები უნდა შეირჩნენ რაც შეიძლება მალე, და საკვლევი მკურნალობაც მაშინვე უნდა დაიწყოს. რეგისტრაციის ფორმა (დანართი 1), გამოყენებული იქნება შესაფერისობის შესაფასებლად და ძირითადი ინფორმაციის მოსაგროვებლად. შემდეგ, თანმიმდევრობით დანომრილი სამკურნალო პაკეტის რვა ყუთიდან ერთ-ერთი უნდა აირჩეს. როგორც კი შერჩევის პროცესი დასრულდება, საავადმყოფოში მიღებული შედეგები უნდა შეგროვდეს მაშინაც კი, თუ მკურნალობა შეწყდა ან საერთოდ არ ჩატარდა.

შემდეგი საფეხური: დამატებითი ტესტები არ მოითხოვება, გარდა მოკლე შედეგის (გამოსავლის) ფორმისა (დანართი 2), რომელიც უნდა შეივსოს სამედიცინო ჩანაწერებიდან შერჩევიდან 28 დღის, ან შემრჩევი საავადმყოფოდან გაწერის, ან სიკვდილის (მათ შორის პირველი მომხდარი) შემთხვევაში. ნებისმიერი გვერდითი მოვლენა, რომელიც მკვლევარისთვის ცნობილი ხდება უნდა იყოს მოხსენებული რანდომიზაციიდან 28 დღის განმავლობაში.

2.2 გარემო

ამ კვლევის პრაგმატული ბუნება სამედიცინო დაწესებულებების დიდი სახესხვაობიდან პაციენტების მოწვევის საშუალებას იძლევა. მონაწილე საავადმყოფოები მთელი მსოფლიოდან აირჩა. არ არსებობს ზღვარი პაციენტების მაქსიმალური რაოდენობისა, რომელიც შეირჩევა თითოეულ დაწესებულებაში.

2.3 პაციენტების საჭირო რაოდენობა

ორი ფაქტორი განსაზღვრავს კვლევისთვის საჭირო პაციენტების რაოდენობას: შემთხვევების დაახლოებითი რაოდენობა და მკურნალობის ეფექტურობის მოცულობა.

შემთხვევების დადგენილი რაოდენობა: წინა კვლევებმა გასტროინტესტინური სისხლდენის შემთხვევებზე აჩვენა საერთო სიკვდილიანობა 8-16%.³⁴ დაახლოებით 10% გასტროინტესტინური სისხლდენის მქონე პაციენტებისა საავადმყოფოში იღუპება.^{2,3} ამ გამოთვლებზე დაყრდნობით, სიკვდილიანობის ძირითადი 10% ლოგიკურად დასაშვებია.

ნიმუშების მასშტაბი და მკურნალობის ეფექტის მასშტაბი, რომელიც კვლევის შედეგად უნდა გამოვლინდეს: საკონტროლო ჯგუფის სიკვდილიანობის დონე 10%-ია, 8,000 პაციენტის კვლევას ექნება 90%-ზე მეტი სიზუსტე/შესაძლებლობა (ორმხრივი ალფა=5%) რომ გამოავლინოს კლინიკურად მნიშვნელოვანი 25%-იანი შემცირება სიკვდილიანობის 10%-დან 7,5%-მდე. CRASH-1 და CRASH-2 კლინიკური კვლევებიდან მიღებული გამოცდილება აჩვენებს, რომ წინასწარ მოსალოდნელი დანაკარგის დონე, რომლიც უნდა ყოფილიყო გათვალისწინებული (1%-ზე ნაკლები), ვერ მოახდენდა დიდ გავლენას კვლევის ძალაზე.

დამატებითი ინფორმაცია ვერსია 2.0-ში შეტანილი ცვლილებების დასაბუთებისათვის

ცვლილებათა ჯამი: დაგროვილმა მოწმობამ TXA-ს ეფექტზე ტრავმატულ სისხლდენაზე (კვლევა CRASH-2)^{1,2} და პოსტ-ნატალურ სისხლდენაზე (კვლევა WOMAN)³ აჩვენა, რომ TXA ამცირებს სიკვდილიანობას სისხლდენისგან, სიკვდილის მიზეზებზე სხვა ცხადი ეფექტის გარეშე. სისხლდენისგან სიკვდილიანობის დაქვეითება ტრავმის მქონე და მშობიარე პაციენტებში კარგ საფუძველს იძლევა TXA-ს აღიარებისთვის როგორც სისხლდენისგან სიკვდილიანობის შემამცირებელ საშუალებაზე (მაგრამ არა სიკვდილის სხვა მიზეზებისა) პაციენტებში გასტროინტესტინალური სისხლდენით.

ტრანექსამური მჟავის გავლენა სისხლდენითა და არა-სისხლდენასთან გამოწვეულ სიკვდილიანობაზე:		
პაციენტთა ჯგუფი	სისხლდენისგან სიკვდილი	სიკვდილი არა-სისხლდენისგან
ტრავმა (კვლევა CRASH-2)	RR=0.85 (95%CI 0.76–0.96, p=0.0035)	RR=0.94 (0.86, 1.02, p=0.13)
მეანობა (კვლევა WOMEN)	RR=0.81 (95%CI 0.65-0.99, p=0.045)	RR=1.10 (0.79, 1.54, p=0.57)

პირველადი შედეგი HALT-IT-ის კვლევაში არის ყველა სახის სიკვდილიანობის მიზეზი რანდომიზაციიდან 28 დღის განმავლობაში. ეს იყო დაფუძნებული ვარაუდზე, რომ კვლევაში სიკვდილის უმეტესობა იქნებოდა სისხლდენით გამოწვეული. თუმცა, დაგროვილი (ანონიმური) მონაცემები გვიჩვენებს, რომ სიკვდილის მნიშვნელოვანი ნაწილი არ არის სისხლდენით გამოწვეული (მაგ. კიბო, პნევმონია, ღვიძლის უკმარისობა). ვინაიდან TXA-ს ეფექტი მისადაგება სისხლდენისგან სიკვდილიანობას, საწყისი სუბიექტთა მოცულობის 8,000 პაციენტის ოდენობის გამო არსებობს რისკი იმისა, რომ კვლევა შესაძლოა ვერ გამოავლინოს კლინიკურად შესაბამისი მკურნალობის სარგებელი, რის გამოც თერაპიული საკითხი გადაუჭრელი დარჩება. ამიტომ სუბიექტთა მოცულობა გაიზარდა 8,000-დან 12,000 პაციენტამდე და სისხლდენისგან სიკვდილი იქნა დამატებული როგორც მთავარი მეორადი შედეგი. კვლევაში ჩაწერის პერიოდი 18 თვემდე გაგრძელდა. სუბიექტთა მოცულობის ზრდით კვლევას უნდა გააჩნდეს საკმარისი ძალა, რათა მონახოს სისხლდენისგან სიკვდილიანობის შემცირების გზები, როდესაც ნაკლები შანსი რჩება კლინიკურად მნიშვნელოვანი სიკვდილიანობისთვის ყოველი მიზეზების გამოსატოვებლად.

ასხნა-განმარტება: ჩვენი საწყისი სუბიექტთა რაოდენობის შეფასება გულისხმობდა ყველა მიზეზისგან საკონტროლო ჯგუფს 10%-იანი სიკვდილიანობის რისკით. ჩვენ დავასკვნით, რომ 8,000-ანი მოცულობის სუბიექტთა კვლევას ექნებოდა 90% -ზე მეტი პოტენციალი (ორმხრივი ალფა 5%), რათა გამოევიდნა 25% -იანი შემცირება (RR = 0.75) ყველა სიკვდილიანობის მიზეზით. თუმცა, სისხლდენის სიკვდილიანობის მოსალოდნელზე უფრო ნაკლები პროპორციის გამო, ჩვენ ვერ შევნიშნეთ რაიმე მნიშვნელოვანი (25%) შემცირება სიკვდილიანობაში ყველა მიზეზისგან. ყველა სახის სიკვდილიანობის მიზეზის საკონტროლო რისკის ჯგუფი იქნება დაახლოებით 10% იმ დროისთვის, როცა აყვანილი იქნება 12,000 პაციენტი. ჩვენ ველოდებით სისხლდენის გამო დაახლოებით 60%-იან სიკვდილიანობას. თუ ტრანექსამური მჟავა შეამცირებს სისხლდენის სიკვდილიანობას 25% -ით (RR = 0.75), გავლენის გარეშე არა-სისხლდენისგან სიკვდილიანობაზე, მაშინ კვლევას 80% -ზე მეტი ძალა გააჩნია, რათა აღმოაჩინოს 15%-იანი (RR = 0.6 × 0.75 + 0.4 × 1.0 = 0.85) ყველა მიზეზით სიკვდილიანობის შემცირება. ჯამში, სუბიექტთა მოცულობის ზრდა 12,000 პაციენტამდე უნდა უზრუნველყოს ადექვატური პოტენციალი, რათა დამაჯერებლად აღმოაჩინოს სისხლდენიდან და ყველა მიზეზისგან სიკვდილიანობის შემცირება.

1. CRASH-2 მოთანამშრომლები. ტრანექსამური მჟავის ეფექტი სიკვდილიანობაზე, სისხლდარღვოვანი ოკლუზიური შემთხვევები და სისხლის ტრანსფუზია ტრავმის მქონე პაციენტებში მნიშვნელოვანი სისხლდენით (CRASH-2): რანდომიზირებული, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა. *ლანცეტი / Lancet*, 2010. 376 (9734): გვ. 23-32.
2. CRASH-2 კოლაბორაციონისტები. დროული მკურნალობის მნიშვნელობა სისხლდენის ტრავმის მქონე პაციენტებში ტრანექსამური მჟავით: CRASH-2-ის რანდომიზირებული, კონტროლირებადი კვლევის განმარტებითი ანალიზი. *ლანცეტი*, 2011. 377 (9771): გვ. 1096-101, 1101 პ. 1-2.
3. კვლევა WOMAN-ის მოთანამშრომლები. ტრანექსამური მჟავის დროული მიღების მნიშვნელობა მშობიარობის შემდგომი სისხლდენა სიკვდილიანობის (ჩვილის), საშვილოსნოს ამოკვეთის (ჰისტერექტომია) და სხვა ავადმყოფობის გამო ქალბატონებში: საერთაშორისო, რანდომიზირებული, ორმაგად ანონიმური, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა. *ლანცეტი*, 2017. 389 (10084): გვ. 2105-2116.

2.4 მოთანამშრომლე მკვლევარების შერჩევა

კვლევაში ჩაერთვება საავადმყოფოები მთელი მსოფლიოს მასშტაბით პაციენტთა სასურველი რაოდენობის მიღწევამდე. შესაფერისი მოთანამშრომლე დაწესებულებები ან მკვლევარები შეირჩევიან კვლევისთვის პოტენციურად შესაფერისი პაციენტების რაოდენობით და კვლევის ჩატარების უნარით. კონკრეტულ ადგილზე კვლევის დაწყებამდე, მთავარმა მკვლევარმა უნდა განაცხადოს თანხმობა, რომ დაიცავს კარგი კლინიკური პრაქტიკის პრინციპებსა და ქვეყანაში არსებულ სხვა შესაბამის რეგულაციებს. წარმოდგენილი უნდა იყოს ყველა სათანადო რეგულაცია და ეთიკურ ნორმებთან შესაბამისობის საბუთი. საავადმყოფო არ ჩაითვლება HALT-IT კვლევაში მონაწილეობისთვის შესაფერისად თუ გასტროინტესტინური სისხლდენის TXA-თ მკურნალობა ჩვეულებრივ პრაქტიკაში აქვთ.

2.5 შესაფერისობა

ჩართვის კრიტერიუმები:

ყველა ზრდასრული მნიშვნელოვანი მწვავე ზედა ან ქვედა გასტროინტესტინური სისხლდენით:

- როცა პასუხისმგებელი კლინიკოსი ვერ წყვეტს გამოიყენოს თუ არა TXA
- როცა თანხმობა მიღწეულია წინასწარ შედგენილი/დამტკიცებული პროცედურების მიხედვით

მწვავე სისხლდენის დიაგნოზი კლინიკურია, მაგრამ შეიძლება მოიცავდეს პაციენტებს, რომლებსაც აქვთ ჰიპოტენზია, ტაქიკარდია ან ესაჭიროებათ სისხლის გადასხმა, სასწრაფო ენდოსკოპია თუ ქირურგიული ჩარევა. ძირითადი შესაფერისობის კრიტერიუმი არის პასუხისმგებელი კლინიკოსის გაურკვევლობა გამოიყენოს თუ არა TXA-ს გასტროინტესტინური სისხლდენის მქონე კონკრეტული პაციენტის სამკურნალოდ.

გამორიცხვის კრიტერიუმები:

- პასუხისმგებელი კლინიკოსი დარწმუნებულია, რომ მის პაციენტს აშკარა მიზეზების გამო არ შეიძლება ჩაუტარდეს TXA-თ მკურნალობა.
- პასუხისმგებელი კლინიკოსი თვლის რომ მის პაციენტს აღენიშნება აშკარა უკუჩვენება TXA -ზე (მაგ. ალერგია TXA-ზე).

TXA-ს თვისებების შეჯამება³⁵ და მკვლევარის ბროშურა გადაეცემათ მკვლევარებს, რითაც მოხდება იმის უზრუნველყოფა, რომ ისინი ფლობენ ადეკვატურ ინფორმაციას რისკ-სარგებლიანობის კოეფიციენტისა და ყოველი ცალკეული პაციენტისთვის კვლევის შესაფერისობის განხილვა-განსჯისას.

2.6 თანხმობა და ეთიკური ნორმების გათვალისწინება

მწვავე გასტროინტესტინური სისხლდენა გადაუდებელი შემთხვევაა და პრიორიტეტულია შესაფერისი გადაუდებელი დახმარების აღმოჩენა. შესაფერისი პაციენტები სიცოცხლისთვის საშიშ მდგომარეობაში არიან. მათი ფიზიკური, მენტალური და ემოციური მდგომარეობა შეიძლება იყოს სისხლის დაკარგვით განპირობებული. რადგანაც რანდომიზაცია-შემთხვევით შერჩევა და ამ საცდელი მკურნალობის დაწყება რაც შეიძლება ადრე უნდა ხდებოდეს, როგორც კი მწვავე გასტროინტესტინურ სისხლდენას იჭკვებენ, თანხმობის პროცესიამ სიტუაციაში მოითხოვს დაფიქრებას და სათანადო რეგულაციების, ICH-GCP-ს (კარგი კლინიკური პრაქტიკის ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენცია) და ჰელსინკის დეკლარაციის მოთხოვნების გათვალისწინებას.

წინასწარი ინფორმაციის მიწოდება: კლინიკური სიტუაციისა და სტრესის დონით გათვალისწინებით, პაციენტი და მისი ნათესავები (თუ ადგილზე იმყოფებიან) მიიღებენ კვლევის შესახებ მოკლე ინფორმაციას. პასუხისმგებელი ექიმი აუხსნის პაციენტს და მის ნათესავებს რომ პაციენტი მიიღებს ჩვეულებრივ გადაუდებელ მკურნალობას გასტროინტესტინური სისხლდენისთვის და დამატებით, მათი თანხმობის შემთხვევაში, პაციენტი ჩაერთვება კვლევაში, რომელიც მიზნად ისახავს ამ მდგომარეობაში მყოფი პაციენტების მკურნალობის გაუმჯობესებას. მათ აუხსნიან, რომ კვლევა ტარდება იმისთვის, რომ გაირკვეს, დაეხმარება თუ არა გასტროინტესტინური სისხლდენის მქონე პაციენტებს მედიკამენტი, სახელწოდებით ტრანექსამის მჟავა. პაციენტი/ნათესავი ინფორმირებული იქნება რომ პაციენტს გაუკეთდება ან ტრანექსამის მჟავა ან პლაცებო (სითხე რომელიც ტრანექსამის მჟავას არ შეიცავს). ექიმი აუხსნის რომ ტრანექსამის მჟავა აჩვენებს შედეგის გაუმჯობესებას პაციენტებში რომლებსაც სხვა ტიპის მწვავე სისხლდენა აქვთ; ჩვენ ვიმედოვნებთ, რომ ის ასევე ხელს შეუწყობს გასტროინტესტინური სისხლდენის შეწყვეტას, მაგრამ ამჟამად ჩვენ ამაში დარწმუნებულები ვერ ვიქნებით. პაციენტებს/ნათესავებს გადაეცემათ მცირე საინფორმაციო ბროშურა (დანართი 3a). თუ პაციენტი ან მისი ნათესავი უარს იტყვის კვლევაში მონაწილეობაზე, მათ გადაწყვეტილებას პატივს ვცემთ.

პროცესი, რომლითაც მოხდება ინფორმაციის მიწოდება და თანხმობის მიღება დამოკიდებული იქნება პაციენტის ფიზიკურ, მენტალურ და ემოციურ მდგომარეობაზე და ასევე გადაუდებელი კლინიკური ჩარევის საჭიროებაზე. ფაქტორები, რომლებმაც შეიძლება შეაფერხოს პაციენტის გადაწყვეტილების მიღების პროცესი, მაგალითად, ცნობიერების შეცვლილი დონე, სისხლის დანაკარგის რაოდენობა ან თანამდევნი დაავადებები (მაგ. ღვიძლის უკმარისობა), უნდა იყოს გათვალისწინებული. ასევე, გასათვალისწინებელია პირადი წარმომადგენლის იქ ყოფნა/მასთან დაკავშირების შესაძლებლობა, და მისი უნარი პაციენტის სასარგებლოდ/მის ნაცვლად მიიღოს გადაწყვეტილება. ეს მიდგომა საშუალებას აძლევს პაციენტს მაქსიმალურად კარგად განსაჯოს თავისი გადაწყვეტილება და არ იფიქროს, რომ მის სიცოცხლეს ვინმე იყენებს.

ა) პაციენტი სრულად ადექვატურია: პაციენტს ესაუბრებიან დიაგნოზის დასმის დროს. საინფორმაციო ბუკლეტი (დანართი 3c) გადაეცემა მას, კვლევა განიხილება პაციენტთან ერთად და მიღებული იქნება წერილობითი თანხმობა (დანართი 3d). თუ პაციენტს არ შეუძლია წერა ან კითხვა, მაშინ საინფორმაციო ბუკლეტი უნდა წაუკითხონ და მას შეუძლია აღნიშნოს თანხმობა ჯვრის ან ცერა თითის ანაბეჭდის დასმით. ამ შემთხვევაში, კვლევასთან კავშირის არ მქონე მოწმემ სრულად უნდა მოაწეროს ხელი რომ დაადასტუროს ნიშნის ავთენტურობა.

ბ) პაციენტის მენტალური შესაძლებლობები შესუსტებულია და მასთან იმყოფება პირადი ან პროფესიონალი წარმომადგენელი: ინფორმაცია უნდა გადაეცეს პაციენტს და მისი გონებრივი დასუსტების დონე უნდა იყოს გათვალისწინებული. პაციენტის უარი უნდა იყოს გათვალისწინებული და ის არ უნდა ჩაერთოს კვლევაში.

თუ შესაძლებელია დაკავშირება პირად წარმომადგენელთან (PeR), რომელმაც იცის პაციენტის შეხედულებებისა და რწმენების შესახებ, მას უნდა გადასცენ საინფორმაციო ბუკლეტი (დანართი 3c). მათ უნდა ჰქონდეთ კითხვების დასმის საშუალება და წერილობითი ნებართვა უნდა იქნეს მიღებული (დანართი 3d). თუ პირად წარმომადგენელს წერა-კითხვა არ შეუძლია, მაშინ საინფორმაციო ბუკლეტი მას უნდა წაუკითხონ და შეუძლია აღნიშნოს თანხმობა ჯვრის ან ცერა თითის ანაბეჭდის დასმით. ამ შემთხვევაში, კვლევასთან კავშირის არ მქონე მოწმემ სრულად უნდა მოაწეროს ხელი რომ დაადასტუროს ნიშნის ავთენტურობა.

თუ პირად წარმომადგენელთან დაკავშირება ვერ ხერხდება და პაციენტს არ ძალუძს ინფორმირებული თანხმობის გაცემა, მაშინ კვლევისგან დამოუკიდებელ ექიმს ან სხვა ადგილზე მყოფ პერსონალს, რომელიც უფლებამოსილია შეასრულოს ეს როლი (იდეალურია ძირითადი მზრუნველი რომელიც კვლევის გუნდის წევრი არაა) შეიძლება სთხოვონ გახდეს პროფესიონალი წარმომადგენელი (PrR) და განაცხადოს თანხმობა ან უარი. ინფორმირებული თანხმობა წარმომადგენლის მიერ წარმოადგენს პაციენტის სავარაუდო სურვილს.

გ) პაციენტის მენტალური შესაძლებლობები შეზღუდულია და არ ხერხდება დაკავშირება არც პერსონალურ და არც პროფესიონალ წარმომადგენელთან: ინფორმაცია უნდა მიეწოდოს პაციენტს მისი მენტალური მდგომარეობის გათვალისწინებით. პაციენტის უარს პატივს ვცემთ და ის არ უნდა ჩაერთოს კვლევაში.

მკვლევარმა და ერთმა დამოუკიდებელმა პირმა (ექიმი ან მედდა), რომლებიც არ მონაწილეობენ ამ კვლევაში, შეიძლება კვლევაში ჩართონ პაციენტი მის სამედიცინო ისტორიაში დამოწმებით და მითითებით, რომ:

- პაციენტს აღნიშნება მწვავე გასტროინტესტინური სისხლდენა;
- პაციენტს არ შეუძლია დათანხმება მისი სამედიცინო მდგომარეობის გამო;
- შეუძლებელია პაციენტის PeR/PrR-თან დაკავშირება თანხმობის მისაღებად; და
- არც პაციენტი და არც მისი PeR/PrR და არც ოჯახის რომელიმე წევრს არ შეუტყობინებია მკვლევარისთვის, რომ რამენაირად წინააღმდეგია პაციენტის ამ კვლევაში მონაწილეობისა.

იმ პაციენტებისთვის, რომლებიც ასეთი სასწრაფო თანხმობის პროცედურით იქნებიან კვლევაში ჩართულნი, პირველივე შესაძლებლობისთანავე, პაციენტიც და მისი PeR ან PrR უნდა იყვნენ ინფორმირებულნი ამ

კვლევის შესახებ და ეთხოვით ნებართვა ნებისმიერი კვლევის შემადგენელი პროცედურის გაგრძელებისთვის. დათანხმების პროცედურის შემაჯამებელი მიმოხილვა წარმოდგენილია დანართ 3b-ში.

ეთიკის კომიტეტის შესაფერისი მოთხოვნები გათვალისწინებული და დაცული იქნება მთელი კვლევის განმავლობაში.

2.7 რანდომიზაცია (შემთხვევითი შერჩევა)

რანდომიზაციის კოდექსს შექმნის და დაიცავს დამოუკიდებელი სტატისტიკოსი შპს Sealed Envelope-დან (თარგმანი: შპს „დახურული კონვერტი“), (გაერთიანებული სამეფო). კოდექსი მიეწოდება Good Manufacturing Practice-ს (თარგმანი: „კარგი მწარმოებლური პრაქტიკა“) (GMP), კლინიკური კვლევების მომმარაგებელ კომპანიას, რომელიც მოამზადებს სამკურნალო პაკეტებს რანდომიზაციის სიასთან შესაბამისობით. პაციენტის კვლევასთან შესაფერისობა განისაზღვრება ყოველდღიურად შეგროვებული კლინიკური ინფორმაციით და ჩაწერილი იქნება კვლევის სარეგისტრაციო ფორმაში. კვლევისთვის სპეციფიკური ტესტების ჩატარება საჭირო არ არის. პროგრამაში ჩართვისთვის შესაფერისი პაციენტები უნდა განაწილდნენ (შემთხვევითად) რაც შეიძლება სწრაფად და მიიღონ TXA, ან პლაცებო თანმიმდევრობით დანომრილი რვა სამკურნალო პაკეტიდან ყველაზე დაბალი ნომრის მქონე პაკეტის ამორჩევით. როდესაც დადასტურდება სამკურნალო ყველა ამჟამის ხელშეუხებლობა, პაციენტი ჩაითვლება კვლევისთვის რანდომიზირებულად და საცდელი მკურნალობაც მაშინვე უნდა დაიწყოს.

როგორც კი პაციენტი რანდომიზირდება, შესვლის ფორმის მონაცემები გადაეზახენება კვლევის კოორდინაციის ცენტრს რაც შეიძლება მალე. პაციენტის შედეგები უნდა აღირიცხოს და მოგროვდეს მიუხედავად იმისა, საცდელი მკურნალობა შეწყდება თუ საერთოდ არ ჩატარდება.

2.8 მკურნალობა

ტრანექსამის მჟავა (4 გრამი) შედარებული იქნება პლაცებოს შესაბამისს რაოდენობასთან პარალელურ რეჟიმში (ნატრიუმის ქლორიდი 0.9%).

2.8.1 დოზის შერჩევა

კარდიოქირურგიაში რანდომიზირებულ კვლევებში, TXA-ს დოზის რეჟიმები ფართოდ სხვადასხვაობს. საწყისი დოზები სახესხვაობს 2,5 მგ/კგ-დან 100 მგ/კგ-მდე და შემანარჩუნებელი დოზები 0.25 მგ/კგ/სთ-დან 4 მგ/კგ/სთ-მდე რომელიც მიეცემა 1–12 საათის პერიოდის განმავლობაში.³⁶ საწყისი დოზა TXA -ს 10მგ/კგ რომელსაც მოჰყვება 1 მგ/კგ/საათში ინფუზია, როგორც ცნობილია, ქმნის პლაზმურ კონცენტრაციებს, რაც საკმარისია ფიბრინოლიზისთვის ხელის შესაშლელად *ლაბორატორიულ პირობებში*.³⁷

გადაუდებელ სიტუაციაში, ფიქსირებული დოზის შეყვანა უფრო მოხერხებულია, რადგან პაციენტების აწონვა ძნელია. CRASH-2-ის კვლევაში, TXA-ის ფიქსირებული საწყისი დოზა 1 გრამი, რომელსაც მოჰყვებოდა 1 გრამი შემანარჩუნებელი დოზა რვა საათის განმავლობაში, აღმოჩნდა, რომ სიკვდილიანობას ამცირებდა სისხლდენის მქონე ტრავმულ პაციენტებში მნიშვნელოვანი უკუჩვენებების გარეშე.^{16, 17}

HALT-IT კვლევისთვის შეირჩა 1 გრამი TXA-ს ფიქსირებული საწყისი დოზა, რომელსაც მოჰყვება 3 გრამი იგივე მედიკამენტი ინფუზირებული 24 საათის განმავლობაში. ეს დოზა, იმ ფარგლებს შორისაა, რომელიც წინა კვლევების თანახმად, ფიბრინოლიზს უშლის ხელს.³⁷ ის ეფექტური იქნება ჭარბი წონის პაციენტებისთვისაც (>100 kg) და ამავე დროს უსაფრთხო დაბალი წონის მქონეთათვის (<50 kg), რაც დადასტურდა სავარაუდო დოზა/კგ გათვლილ სხვადასხვა მნიშვნელოვანი უკუჩვენებების გარეშე.³⁶

³⁷საწყისი დოზა (1 გრამი) იგივეა რაც CRASH-2 კვლევაში.¹⁶ შემანარჩუნებელი დოზის ინფუზია ხდება უფრო

ხანგრძლივი დროის განმავლობაში (24 საათი) ვიდრე CRASH-2 კვლევაში, რათა გადაიფაროს განმეორებითი სისხლდენის დიდი რისკ-პერიოდი.

2.8.2 წამლის წარმოება, დაფარვა და საკვლევი მედიკამენტების მოწოდება

ტრანექსამის მჟავა (ციკლოკაპრონის (Cyklokapron)[®] ინექცია) შეძენილი იქნება ღია ბაზარზე გაერთიანებულ სამეფოში. TXA იწარმოება შპს („ფაიზერი“) Pfizer-ის მიერ მარკეტინგის ავტორიზაციის ნომრით PL 00032/0314. მარკეტინგული ავტორიზაცია გარანტიას იძლევა, რომ პროდუქტი იწარმოება და გამოიცემა გაერთიანებული სამეფოს „კარგი მწარმოებლური პრაქტიკის“ (GMP) რეგულაციების თანახმად.

პლაცებო (ნატრიუმის ქლორიდი 0.9%) იწარმოება ისე, რომ შესაბამებოდეს ტრანექსამის მჟავას „კარგი მწარმოებლური პრაქტიკის“ (GMP) მიერ სერტიფიცირებული მწარმოებლის მიერ.

ამჟღახები და შეფუთვა გარეგნულად იდენტური იქნება. დაფარვის პროცესი და პირველი ეტაპის „კვალიფიციური პირის“ (QP) გამოშვება მოხდება აღნიშნული კლინიკური კვლევების მომმარაგებელი კომპანიის მიერ. დაფარვის პროცესი მოიცავს ორიგინალი მწარმოებლის მიერ დატანებული მარკის სრულ მოშორებას და მათი კლინიკური კვლევის მარკებით ჩანაცვლებას, რომელსაც ექნება რანდომიზაციის ნომერი და რომელიც იქნება გამოყენებული როგორც პაკეტის საიდენტიფიკაციო საშუალება. პაკეტის მარკის დანარჩენი ტექსტი იდენტური იქნება TXA-სა და პლაცებო მკურნალობისთვის და შესაბამისობაში იქნება საკვლევი სამედიცინო პროდუქტების წინაშე არსებულ მოთხოვნებთან.

აღნიშნული კლინიკური კვლევის მომმარაგებელი კომპანია ასევე პასუხისმგებელი იქნება პროდუქტის სპეციფიკაციის ფაილის (PSF) შენახვაზე სანამ საბოლოო მონაცემთა ბაზა დაიკეტება და გაიხსნება კვლევის მონაცემთა ბაზა. ხარისხის კონტროლი უზრუნველყოფს, რომ დაფარვის პროცესი ჩატარდეს QP-ის მიერ, გამოშვებულ წამლის პაკეტებზე შემთხვევითობის ბოლო ნიმუშის მიხედვით. TXA-ს მაღალი შესრულების სითხის ქრომატოგრაფიით (HPLC) უკვე არსებული სეპარაცია შეედრება დაფარულ ნიმუშებს, რათა დარწმუნებით ვიცოდეთ, რომელი ამჟღახა შეიცავს პლაცებოს და რომელი – აქტიურ მედიკამენტს. ტესტირებული ნიმუშები გახსნილი იქნება იმისთვის, რომ უზრუნველყოთ დაფარვის სიზუსტე.

კვლევის კოორდინაციის ცენტრი (TCC) პასუხისმგებელი იქნება, რომ ყველა რელევანტური დადასტურება ხელმისაწვდომი იქნება TCC-ში საცდელი მკურნალობის გაშვებამდე. საოპერაციო პროცედურების ცალკე სახელმძღვანელო დეტალურად განმარტავს წამლების აღრიცხვის სისტემას. მკვლევარის ბროშურა საცდელი მკურნალობის მედიკამენტებზე მარკების დაწებებას და სხვა პროცესებს აღწერს რათა უზრუნველყოფილი იყოს „კარგ წარმოების პრაქტიკასთან“ შესაბამისობა.

2.8.3 საკვლევი სამკურნალო საშუალების დანიშვნა

მკურნალობის ყოველი პაკეტი მოიცავს:

- 8 x 500მგ ტრანექსამის მჟავის ან პლაცებოს ამჟღახას
- 2 x სტერილური 10 მლ შპრიცებს და 21FG ნემსებს

მკურნალობა	ამჟღახები	დოზა (TXA ან პლაცებო)	პრაქტიკაში გამოყენება
საწყისი დოზა	2	1 გრამი	დამატებული 100 მლ 0.9%-იან ნატრიუმის ქლორიდს და ინფუზირდება 10 წუთის განმავლობაში.
შემანარჩუნებელი დოზა	6	3 გრამი	ემატება 1,000 მლ ნებისმიერ ინტრავენურ ხსნარს და ინფუზირდება 125მგ/საათში [42მლ/სთ] 24 საათის განმავლობაში.

საკვლევი პრეპარატის ინექციები არ უნდა იყოს არეული გადასასხმელ სისხლთან, ან ინფუზიურ ხსნარებთან, რომლებიც პენიცილინს ან მანიტოლს შეიცავს.

საკვლევი მკურნალობის საწყისი დოზა უნდა იყოს შეყვანილი ინტრავენური ინფუზიით პირდაპირ რანდომიზაციის შემდეგ. შემანარჩუნებელი დოზა (ინტრავენური ინფუზიით) უნდა დაიწყოს როგორც კი საწყისი დოზის შეყვანა დასრულდება. სადაც საჭიროა სითხის შეზღუდვა, გამოყენებული მისაღებად მოცულობითი დოზირების უზრუნველყოფა შეიძლება შემცირდეს 500მლ-მდე.

2.8.4 გასტროინტესტინური სისხლდენის სხვა მკურნალობა

რადგანაც კვლევა ტარდება მთელი მსოფლიოს მასშტაბით, თითოეულ კვლევაში მონაწილე ცენტრი გასტროინტესტინური სისხლდენის მკურნალობისთვის გამოიყენებს თავიანთი ქვეყნისა და კლინიკისთვის აპრობირებულ მკურნალობის სქემას, რაც შემდგომში დატანილი იქნება შედეგის (გამოსავლის) ფორმაზე. კვლევაში მონაწილეობის შემთხვევაში, ტრანექსამის მკავა ან პლაცებო პაციენტს მიეცემა დამატებით, იმ ქვეყნისა და კლინიკისთვის აპრობირებული მკურნალობის სქემის პარალელურად.

2.9 უკუჩვენებები

TXA არ არის ახალი წამალი და გააჩნია დოკუმენტირებული უსაფრთხოების პროფილი. მიუხედავად ამისა პროდუქტის მახასიათებლების შეჯამება მიანიშნებს, რომ თრომბოემბოლური მოვლენების და შეტევების იშვიათი შემთხვევები შეიძლება ასოცირდეს TXA-ს მიღებასთან, ასევე არ არსებობს მტკიცებულება, რომ TXA-ით მკურნალობა ამ კვლევაში თრომბოემბოლური მოვლენების ან შეტევების მზარდ რისკთან ასოცირდებოდეს.

თრომბოემბოლური მოვლენების შესახებ მონაცემები (ისეთი როგორცაა ღრმა ვენების თრომბოზი, ფილტვების ემბოლია, მიოკარდიუმის ინფარქტი, ინსულტი), შეტევა, სხვა მნიშვნელოვანი კარდიალური მოვლენები, სუნთქვის, ღვიძლის ან თირკმლის უკმარისობა, ითვლება როგორც თანმხლები მოვლენები პაციენტის კვლევაში ჩართვიდან 28 დღის განმავლობაში და წარმოდგენილი იქნება მონაცემთა მონიტორინგის დამოუკიდებელ კომისიაში (DMC) არა-ბრმა/ღია შესწავლისთვის.

განსაზღვრებები:

გვერდითი მოვლენა (AE)

ნებისმიერი არახელსაყრელი სამედიცინო შემთხვევა რომელიც კვლევის მონაწილეზე გავლენას მოახდენს კლინიკური კვლევის მიმდინარეობისას.

სერიოზული გვერდითი მოვლენა (SAE)

სერიოზული გვერდითი მოვლენა არის ნებისმიერი არახელსაყრელი სამედიცინო შემთხვევა, რომელიც რაიმე სახით

- სრულდება სიკვდილით;
- სიცოცხლისთვის საშიშია;
- მოითხოვს გადაუდებელ ჰოსპიტალიზაციას ან არსებული ჰოსპიტალიზაციის გაგრძელებას; ან
- მთავრდება ხანგრძლივი/მუდმივი ან მნიშვნელოვანი უუნარობით;
- არის თანდაყოლილი ანომალია.

გვერდითი რეაქცია (AR)

გვერდითი ეფექტია, როდესაც არსებობს სულ მცირე ერთი შესაძლებლობა, რომ ის დაკავშირებულია საკვლევ წამალთან ან ჩარევასთან.

სერიოზული გვერდითი რეაქცია (SAR)

სერიოზული გვერდითი ეფექტია, რომელიც ჩვეულებრივ გამოწვეულია საკვლევი წამლით ან ჩარევით.

სავარაუდო მოულოდნელი სერიოზული გვერდითი რეაქცია (SUSAR)

მოულოდნელი სერიოზული გვერდითი რეაქციაა; საჭიროა გაჩნდეს მცირეოდენი ეჭვი რომ ეს მოვლენა აქამდე მოუხსენებელია რეაქცია საკვლევ წამალზე ან აქამდე მოხსენებული, მაგრამ გაზვიადებული ან მოულოდნელად ხშირი უკუჩვენება მოცემულ წამალზე.

გვერდითი ეფექტების შეტყობინება კვლევის განმავლობაში: სიკვდილი და სიცოცხლისთვის საშიში გართულებები წინასწარ განსაზღვრული შედეგებია რომელიც უნდა იყოს მოხსენებული ამ კვლევაშიც და დამოუკიდებელ DMC-შიც. ეს კლინიკური კვლევა ტარდება კრიტიკულ გადაუდებელ მდგომარეობაში, ჩვეულებრივ გამოყენებაში მყოფი წამლის საშუალებით. მხედველობაშია მისაღები კვლევაში ჩართულ პაციენტზე მოქმედი ყველა კრიტიკული მდგომარეობა, მისი მოსალოდნელი გართულებები და TXA-ის გართულებებთან მისი რელევანტურობა.

გვერდითი ეფექტები, რომელიც უნდა იყოს მოხსენებული სპეციალური „გვერდითი ეფექტების შეტყობინების ფორმით,“ უნდა იყოს ისეთი, რომელიც უკვე ად არის ჩამოთვლილი ძირითად და მეორად უკუჩვენებებს შორის. მოვლენები, რომლებიც გასტროინტესტინური სისხლდენის თანმდევაა, ან ამ მდგომარეობისთვის მოსალოდნელ გართულებებს წარმოადგენს, არ უნდა იყოს მოხსენებული როგორც გვერდითი მოვლენები.

ამას გარდა, გვერდითი მოვლენების მოხსენების ფორმა უნდა შეიცვას ყველა შემთხვევაში, მაშინაც, თუ პაციენტი გარდაიცვლება, ან შემრჩევი საავადმყოფოდან გაიწერება 28 დღემდე და მერე ისევ ჰოსპიტალიზებული იქნება იმავე ან ნებისმიერი სხვა მიზეზის გამო.

თუ მნიშვნელოვანი გვერდითი მოვლენები გამოვლინდა, მოხსენების შესახებ რჩევა შეიძლება მიღებულ იქნას TCC-ს სასწრაფო დახმარების ხაზზე (ანუ ცხელ ხაზზე) და წერილობითი მოხსენება უნდა მომზადდეს 24 საათში. TCC გაუწევს კოორდინირებას ყველა მნიშვნელოვანი უკუჩვენების მოხსენებას ყველა შესაფერის სარეგულაციო სააგენტოში, ეთიკის კომიტეტებსა და ადგილობრივ მკვლევრებთან, ადგილობრივი საკანონმდებლო მოთხოვნების შესაბამისად.

2.10 გაშიფვრა

ზოგადად დანიშნული მკურნალობის გაშიფვრის საჭიროება არ უნდა არსებობდეს. თუ რანდომიზაციის შემდგომ, TXA-ს უკუჩვენება განვითარდება (ე.ი. პაციენტი ანურიული ხდება და კლინიკური გუნდი შიშობს თირკმლის მწვავე უკმარისობისა და TXA-ს დაგროვების რისკის გამო), საცდელი მკურნალობა მაშინვე უბრალოდ უნდა შეჩერდეს და ყველანაირი ჩვეულებრივი სტანდარტული მკურნალობა განახლდეს. გაშიფვრა უნდა მოხდეს მხოლოდ იმ იშვიათ შემთხვევებში როდესაც კლინიკოსს სჯერა, რომ მისი კლინიკური მენეჯმენტი მნიშვნელოვნად დამოკიდებულია იმის ცოდნაზე რა უნდა მიიღოს პაციენტმა, ტრანექსამის მჟავა თუ პლაცებო. გამონაკლის შემთხვევაში, როცა საჭირო ხდება სასწრაფო გაშიფვრა, 24 საათიანი სატელეფონო სერვისის ხელმისაწვდომია და დეტალები იქნება მოცემული მკვლევარის საკვლევ ფაილსა და კედლის პლაკატებში. დაინტერესებულ პირს შეატყობინებენ პაციენტს პლაცებო თუ ტრანექსამის მჟავა გაუკეთდა. გაშიფვრის რეპორტი უნდა შეიცვას მკვლევარის მიერ.

2.11 შედეგის შეფასება

მას შემდეგ რაც პაციენტი რანდომიზირდება, საავადმყოფოში არსებული მასალები მოგროვდება, მიუხედავად იმისა, საკვლევი მკურნალობა შეწყდა, თუ საერთოდ არც ჩატარებულა. ზედმეტი ტესტები საჭირო არ არის გარდა ერთ-გვერდიანი „შედეგის (გამოსავლის)“ ფორმისა (დანართი 2), რომელიც შეივსება რანდომიზაციიდან 28 დღეში, შემრჩევი საავადმყოფოდან გამოწერისთანავე, ან სიკვდილისას (რომელიც პირველი მოხდება).

ძირითადი შედეგი: ძირითადი შედეგი არის სიკვდილი საავადმყოფოში 28 დღის განმავლობაში რანდომიზაციიდან (სპეციფიკური მიზეზით გამოწვეული სიკვდილიანობა ასევე უნდა იყოს ჩაწერილი). სპეციფიური მიზეზის გამო სიკვდილიანობა იქნება აღწერილი შედეგის (გამოსავლის) ფორმის სექცია 3.1-ში (სისხლდენა, მიოკარდის ინფარქტი, ინსულტი, ფილტვის ემბოლია, პნევმონია, ავთვისებიანი წარმონაქმნი, სხვა).

მეორადი შედეგი:

- a) სიკვდილი სისხლდენისგან
- b) სისხლდენის რეციდივი
- c) რადიოლოგიური ან ქირურგიული ჩარევის საჭიროება
- d) სისხლის პროდუქტის გადასხმა
- e) თრომბოემბოლური მოვლენები (ღრმა ვენების თრომბოზი, ფილტვების ემბოლია, ინსულტი, მიოკარდიუმის ინფარქტი)
- f) სხვა გართულებები (სხვა მნიშვნელოვანი კარდიალური მოვლენები, სეფსისი, პნევმონია, სუნთქვის, თირკმლის ან ღვიძლის უკმარისობა, შეტევები)
- g) ფუნქციური სტატუსი შეფასდება „ყოველდღიურ ცხოვრებაში ქმედებების დამოუკიდებლობის“ კატცის ინდექსით³⁸ შემრჩევი საავადმყოფოდან გაწერისას, ან საავადმყოფოში ყოფნის 28 დღის განმავლობაში რანდომიზაციის მომენტიდან. ინდექსი აფასებს ქმედებების ადეკვატურობას ექვს ფუნქციაში. ესენია: ბანაობა, ჩაცმა, ტუალეტში გასვლა, გადაადგილება, თავშეკავება და კვება. პაციენტები ფასდებიან „კი“ ან „არა“-თი ყველა ქმედების დამოუკიდებელი შესრულების უნარის არსებობით (6 ქულა=სრული ფუნქციონირება, 4=საშუალო ფუნქციონირება, და ≤2=მწვავე ფუნქციონალური უუნარობა/დასუსტება)
- h) ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში გატარებული დღეების რაოდენობა

2.12 მონაცემთა შეგროვება

ეს კვლევა წარმართება LSHTM-დან და ჩატარდება მსოფლიოს საავადმყოფოებში. მონაცემები შეგროვდება კვლევაში მონაწილე ყოველი ცენტრიდან ადგილობრივი მკვლევარების მიერ და გადაეზავენება TCC-ს. მოხდება რეგისტრაციის ფორმაში განსაზღვრული მონაცემების, შედეგისა და უკუჩვენებების ფორმების მოგროვდება ამ კვლევისთვის.

რელევანტური მონაცემები უნდა ჩაიწეროს რეგისტრაციის ფორმაში რანდომიზაციამდე, რათა შეფასდეს შესაფერისობა და ფორმა სრულად უნდა შეივსოს, თუ პაციენტი რანდომიზირდება. გამოსავლის/შედეგის ფორმა უნდა დასრულდეს, სიკვდილის, შემრჩევი საავადმყოფოდან გაწერის, ან რანდომიზაციის შემდგომი 28 დღის გასვლისას, რაც პირველი მოხდება. ეს მონაცემები უნდა მოგროვდეს პაციენტის ყოველდღიური სამედიცინო ჩანაწერებიდან, რადგან კვლევისთვის სპეციალური ტესტები არ არის საჭირო.

თუ პაციენტი (ან მისი პირადი ან პროფესიონალი წარმომადგენელი) უარს იტყვის მის მიერ ადრე გამოცხადებულ წერილობით თანხმობაზე კვლევის გაგრძელებაზე, ან თუ პაციენტი გარდაიცვლება და თანხმობა ვერ მიიღება ვერც მისი პირადი/პროფესიონალი წარმომადგენლისგან, მისი მონაცემები შემდეგნაირად განიხილება:

- ექსპერიმენტში მონაწილეობაზე პაციენტის მიერ განცხადებული თანხმობის უკან გატანამდე მოგროვებული მონაცემები გამოყენებული იქნება როგორც „განკურნების სურვილის“ ანალიზის ნაწილი
- ყველა იდენტიფიცირებული რელევანტური უკუჩვენება მოხსენებული იქნება როგორც მოთხოვნილია ყველა შესაბამისი ორგანოს მიერ

იმისთვის რომ მოხდეს მოგროვებული მონაცემების გადაცემის ორგანიზება ხელმისაწვდომი ტექნოლოგიებით, ეს კვლევა მეთოდების სახესხვაობას გამოიყენებს. მონაცემები შეგროვდება მკვლევარის მიერ ქალაქის ქეის-რეპორტ ფორმებზე (CRFs) და გადაეცემა TCC-ს ან ქალაქის ფორმით (ფაქსი ან ელ-ფოსტა) ან მონაცემების პირდაპირ კვლევის მთლიან მონაცემთა ბაზაში შეყვანით. მონაცემები გამოყენებული იქნება ადგილობრივი სამართლის და ეთიკის კომიტეტის წესებთან შესაბამისობაში.

მონაცემები განიხილება და გამოიყენება მონაცემთა დაცვის 1998 წლის გაერთიანებული სამეფოს აქტის შესაბამისად. მონაცემებზე წვდომა შესაძლებელი იქნება მხოლოდ ავტორიზებული მომხმარებლებისთვის; მონაცემები კონტროლირებული და შენახული იქნება ზემოხსენებული კანონის დაცვით. ყველა ინფორმაცია, რომლის მიხედვითაც პაციენტის იდენტიფიცირება შეიძლება, შეინახება TCC-ში მაქსიმუმ 10 წლის მანძილზე კვლევის დასრულებიდან. ეს მონაცემები არის მხოლოდ კვლევის მომდევნო მიზნებისთვის და არ შეინახება კლინიკური კვლევის მონაცემთა ბაზაში და არ იქნება ჩართული არც რაიმე სახის ანალიზში და არც გამოცემებში.

2.13 მონიტორინგი

„კარგი კლინიკური პრაქტიკის“ (GCP) სექცია 5.18.3 აცხადებს მონიტორინგთან დაკავშირებით, რომ „მონიტორინგის ბუნების და მოცულობის განსაზღვრა დაფუძნებული უნდა იყოს კვლევის ისეთი კომპონენტების გათვალისწინებაზე, როგორცაა მიზნები, მიზეზები, პროექტი, სირთულე, დაფარვა, მასშტაბი და დასრულების ვადები. ზოგადად არსებობს ადგილზე მონიტორინგის საჭიროება, კვლევამდე, კვლევის პროცესში და შემდგომაც; თუმცა ცალკეულ გამონაკლის გარემოებებში სპონსორმა შეიძლება განსაზღვროს, რომ ცენტრალური მონიტორინგი ისეთ პროცედურებთან ერთად, როგორცაა მკვლევარების ტრენინგები და შეხვედრები, და ამომწურავი წერილობითი სახელმძღვანელო, შესაძლებელია უზრუნველყოფდეს კვლევის სასურველ ჩატარებას GCP-სთან შესაბამისობაში. სტატისტიკურად კონტროლირებადი სუბიექტების აყვანა შესაძლებელია წარმოადგენდეს მისაღებ მეთოდს დასადასტურებელი მონაცემთა შერჩევისათვის.“

ეს კვლევა არის პრაგმატული, რანდომიზირებული პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა. ტრანექსამის მჟავას აქვს მარკეტინგული ავტორიზაცია ბევრ ქვეყანაში და კლინიკურ ხმარებაშია უკვე ათწლეულების მანძილზე. კვლევა შეაგროვებს მონაცემებს უკუჩვენებებზე, რომლებიც ამ პროდუქტთან და საკვლევ მდგომარეობასთან შეიძლება იყოს ასოცირებული, და ისინი მუდმივად შეისწავლება/გადაიხედება დამოუკიდებელი DMC-ის მიერ. კვლევა მოიცავს თანხმობის მიღებას, ჩვეულებრივი ფორმით საკვლევი წამლის შეყვანას და საავადმყოფოს ჩანაწერებიდან მოკლე ინფორმაციის მოგროვებას. ტესტები და დამატებითი პროცედურები საჭირო არ არის. საკვლევი წამლის გარდა, ყველა სხვა მკურნალობა ისე გაგრძელდება როგორც ჩვეულებრივ პრაქტიკაში. ამ მიზეზების გამო, ჩვენ გვჯერა რომ ზიანი ან ზარალის მიყენების რისკი (იქნება ეს ფიზიკური, ფსიქოლოგიური, სოციალური თუ ეკონომიკური) კვლევის მონაწილეებისთვის დაბალია. ჩვენ გამოვიყენებთ ცენტრალურ მონიტორინგს მკვლევარების ტრენინგებთან, შეხვედრებთან და ამომწურავ წერილობით სახელმძღვანელოსთან ერთად რათა დავრწმუნდეთ, რომ კვლევა სათანადოდ მიმდინარეობს. სტატისტიკურად კონტროლირებული ნიმუშების შეგროვება გამოიყენება შესამოწმებელი მონაცემების შერჩევისას. ჩვენ ვგეგმავთ ჩავატაროთ ადგილზე მონიტორინგი კვლევის მონაცემების დაახლოებით 10%-თვის.

კვლევის ადგილებიდან მოწოდებულ თანხმობის ფორმებს მონიტორინგი ჩაუტარდება TCC-ში, მაგრამ მხოლოდ იქ, სადაც ამის გაკეთებისთვის პაციენტების წერილობითი თანხმობა ხელთ გვაქვს.

მკვლევარებს/ინსტიტუტებს მოეთხოვებათ უზრუნველყონ პირდაპირი წვდომა ძირითად მონაცემებზე და დოკუმენტებზე კვლევასთან დაკავშირებული მონიტორინგისთვის, აუდიტისთვის, ეთიკის კომიტეტის მიერ მიმოხილვის ჩატარებისა და რეგულაციური ინსპექციისათვის. ყველა კვლევასთან დაკავშირებული დოკუმენტი უნდა ინახებოდეს კვლევის დასრულებიდან 5 წლის მანძილზე.

2.14 კვლევის დასასრული მონაწილეთათვის

საკვლევი მონაწილეების გამოკვლევა მთავრდება სიკვდილისას, გაწერისას ან რანდომიზაციიდან 28 დღის გავლის შემდეგ, რომელიც პირველი მოხდება. უკუჩვენებების მოხსენება გაგრძელდება 28 დღემდე.

კვლევა შეიძლება ადრე შეწყდეს კვლევის მმართველი კომიტეტის მიერ (TSC). მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტმა (DMC) შეიძლება რჩევები/რეკომენდაციები გასცეს კვლევის ნაადრევი შეწყვეტისთვის, მაგრამ საბოლოო გადაწყვეტილებაზე პასუხს TSC აგებს.

2.15 ანალიზი

მთავარი ანალიზი შეადარებს ყველა კვლევისთვის გამოყოფილ ტრანექსამის მქავას კვლევისთვის განთავსებულ პლაცებოს, „განკურნების სურვილის“ ანალიზის საფუძველზე. შედეგები წარმოდგენილი იქნება როგორც გავლენის შეფასება სიზუსტის ზომით (95%-იანი თავდაჯერების ინტერვალებით). ქვეჯგუფის ანალიზი დამოკიდებული იქნება მკურნალობისთვის საჭირო დროზე, სისხლდენის წყაროზე (ზედა თუ ქვედა), ნავარაუდევ ვარიკოზულ სისხლდენასა და სისხლდენის სიმწვავეზე. ინტერაქტიული ტესტები გამოყენებული იქნება იმის გამოსაკვლევად სხვადასხვაობს, თუ არა მკურნალობის ეფექტი (თუკი არსებობს ასეთი) ამ ქვეჯგუფებში. დეტალიზებული სტატისტიკური ანალიზის გეგმა რომელიც განსაზღვრავს შეთავაზებული ანალიზის სრულ დეტალებს, საბოლოო სახეს მიიღებს მაშინ როცა კვლევის მონაცემთა ბაზა შემაჯამებელი ანალიზისთვის დაიხურება.



3. კვლევის ორგანიზაცია და პასუხისმგებლობები

3.1 სპონსორობა და კვლევის მენეჯმენტი

HALT-IT კვლევა სპონსორდება „ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის ლონდონის სკოლის“ (LSHTM) მიერ და მისი პასუხისმგებლობები კოორდინირდება კვლევის კოორდინაციის ცენტრის მიერ (TCC). TCC-ს შეუძლია გადასცეს პასუხისმგებლობები მესამე პირებს, რაც განსაზღვრული იქნება შესაბამის შეთანხმებებში. TCC-ს პასუხისმგებლობებს და მუშაობას ზედამხედველობას გაუწევს კვლევის მმართველი ჯგუფი.

3.2 ზარალის ანაზღაურება

LSHTM (ლონდონის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლა) აცნობიერებს ყველა ვალდებულებას რომელიც უკავშირდება მის მიერ კვლევის სპონსორობას, და იღებს პასუხისმგებლობას ნებისმიერი არა-დაუდევრობით მიყენებული ზარალისთვის, რომელიც შეემთხვევა ნებისმიერ პირს კვლევაში მონაწილეობისას. ეს ზარალის ანაზღაურების პირობა ყოველ წელს ახლდება და LSHTM განაგრძობს ზარალის ანაზღაურების პირობის განახლებას მთელი ამ კვლევის მანძილზე.

3.3 პროტოკოლის განვითარება

პროტოკოლის კომიტეტი შედგება მკვლევარებისაგან, რომლებიც საბოლოო პროტოკოლის განვითარებასა და შეთანხმებაზე იქნებიან პასუხისმგებელნი. მომდევნო ცვლილებები საბოლოო პროტოკოლში მოითხოვს კვლევის მმართველ კომიტეტებთან შეთანხმებას.

ტიმოთი კოუტსი, გადაუდებელი სამედიცინო დახმარება, ლეისესტერის უნივერსიტეტი ლეისესტერი, გაერთიანებული სამეფო	დანიელა მანო, კლინიკური კვლევების ლექტორი კლინიკური კვლევების განყოფილება, ლონდონის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლა ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო
ფილ ედვარდსი, უფროსი ლექტორი კლინიკური კვლევების განყოფილება, ლონდონის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლა ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო	იან რობერტსი, მთავარი მკვლევარი ლონდონის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლა, ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო
იან გილმორი, კონსულტანტი გასტროენტეროლოგი ლივერპულის უნივერსიტეტი ლივერპული, გაერთიანებული სამეფო	ჰალეიმა შაკური, უფროსი ლექტორი კლინიკური კვლევების განყოფილება, ლონდონის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლა ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო
ვიპულ ჯაირეთი, გასტროენტეროლოგია/ჰეპატოლოგია ოქსფორდის უნივერსიტეტის საავადმყოფოები, NHS ფონდი ოქსფორდი, გაერთიანებული სამეფო	საიმონ სტენუორთი, კონსულტანტი ჰემატოლოგი ჯონ რედკლიფის სახელობის საავადმყოფო ოქსფორდი, გაერთიანებული სამეფო
კეტრინ კერი, ლექტორი კლინიკური კვლევების განყოფილება, ლონდონის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლა ლონდონი, გაერთიანებული სამეფო	ენდრიუ ვეიჩი, კონსულტანტი გასტროენტეროლოგი ახალი ჯვრის საავადმყოფო ვულვერჰემპტონი, გაერთიანებული სამეფო

3.4 მონაცემთა მონიტორინგის დამოუკიდებელი კომიტეტი (DMC)

DMC-ის შემადგენლობა წარმოდგენილია დანართ 4-ში.

დამოუკიდებელი DMC ჩამოყალიბდა ამ კვლევისათვის, რომ ზედამხედველობა გაუწიოს უსაფრთხოების მონიტორინგს. DMC მიმოიხილავს რეგულარულად განახლებად მონაცემებს მიმდინარე კვლევიდან და TSC-ს მისცემს რჩევებს არსებული და ჯერ კიდევ კვლევაში ჩასართავი პაციენტების შემდგომ უსაფრთხოებასთან დაკავშირებით და ასევე მიმოიხილავს ამ კვლევის ვალიდურობასა და სამეცნიერო წვლილს.

DMC-ის შემადგენლობა, თავმჯდომარისა და წევრების სახელი, ტიტული და მისამართი მოცემული იქნება DMC-ის ქარტიაში რომელიც შეესაბამება DAMOCLES კვლევის ჯგუფის³⁹ მიერ შემოთავაზებულ ვერსიას. წევრობა მოიცავს კვლევის რელევანტურ სფეროში ცოდნას/კომპენტენციას/გამოცდილებას, სტატისტიკასა და კვლევის პროექტს.

DMC ქარტია მოიცავს, და ასევე შეზღუდულია შემდეგი ფუნქციებით:

- განსაზღვროს DMC შეხვედრების ფორმატი და განრიგი
- განსაზღვროს მონაცემთა პრეზენტაციის ფორმატი
- განსაზღვროს შუალედური მოხსენებების მომზადების დროითი ფორმატი და მეთოდი
- დაადგინოს შეწყვეტის წესები

სტანდარტული ოპერაციული პროცედურები: DMC არის დამოუკიდებელი სპონსორისგან, ეთიკური კომიტეტისგან, რეგულაციური სააგენტოებისგან, მკვლევარებისგან, მმართველი კომიტეტის წევრებისგან. DMC-ს აქვს პასუხისმგებლობა რომ გადაწყვიტოს, რანდომიზაციის პროცესში გაშიფრული შედეგები (ან ცალკეული ჯგუფის გაშიფრული შედეგები) უნდა გაემხილოს თუ არა TSC-ს. DMC ქარტია აცხადებს, რომ ეს მხოლოდ იმ შემთხვევაში მოხდება, თუ ორი პირობა დაკმაყოფილდება: (1) შედეგები აჩვენებენ მტკიცებას გონივრულ ეჭვს მიღმა რომ მკურნალობა ბალანსირებულად ან ნამდვილად საზიანოა ან ნამდვილად სასარგებლო ყველასთვის, ან მონაწილეთა გარკვეული კატეგორიისათვის; (2) თუ შედეგები გამჟღავნდება ეს მოხდება მხოლოდ მაშინ თუ ისინი ძირეულად შეცვლიან იმ კლინიკოსების მკურნალობის მეთოდს, რომლებმაც უკვე იციან კვლევის ნებისმიერი სხვა შედეგების შესახებ. „გონივრულ ეჭვს მიღმა არსებული მტკიცების“ ზუსტი კრიტერიუმები არ არის და ვერც იქნება ჩამოყალიბებული და განსაზღვრული კონკრეტული/შემწყვეტი წესებით, მაგრამ მათზე დიდ გავლენას ახდენს ასეთი წესები. DMC ქარტია შეთანხმებაშია Peto-Haybittle-ის^{40,41} შეჩერების წესთან რომლის მიხედვითაც ძირითადი საბოლოო წერტილის შუალედური ანალიზი ჩვეულებრივ უნდა მოიცავდეს მინიმუმ სამი სტანდარტული შეცდომების განსხვავებას მკურნალობასა და კონტროლს შორის რათა გამართლდეს ნაადრევი გაშიფვრა. შუალედური ქვეჯგუფის ანალიზი, რა თქმა უნდა, უნდა იყოს უფრო ექსტრემალური/მწვავე რათა გაშიფვრა გამართლდეს. ამ წესის უპირატესობა ისაა, რომ საჭირო არ არის შუალედური ანალიზის ზუსტი დროითი ფორმატის და სიხშირის წინასწარ განსაზღვრა. ჯამში, შეჩერების წესები მოითხოვენ მნიშვნელოვან განსხვავებებს არსებულსა და ნავარაუდევს შორის, რათა ნაადრევი გაშიფვრა გამართლდეს და მოიცავენ კონკრეტული შეჩერების წესების და სამეცნიერო მსჯელობის შესაფერის კომბინაციებს.

3.5 კვლევის მმართველი კომიტეტი(TSC)

TSC-ის აგებულება მოცემულია დანართ 4-ში.

TSC-ის როლია კვლევის მეთვალყურეობა. კონკრეტულად კი, TSC კონცენტრირდება კვლევის პროგრესზე, პროტოკოლთან შესაბამისობაზე, პაციენტთა უსაფრთხოებაზე და ახალი ინფორმაციის განხილვა-გათვალისწინებაზე. TSC უნდა იყოს შეთანხმებაში საბოლოო პროტოკოლთან და მთელი კვლევის განმავლობაში ეკისრება პასუხისმგებლობა შემდეგზე:

- მნიშვნელოვან გადაწყვეტილებებზე როგორცაა მაგალითად პროტოკოლში ცვლილებების შეტანა ნებისმიერი მიზეზით;

- კვლევის პროგრესის მონიტორინგი და ზედამხედველობა;
- სხვა წყაროებიდან რელევანტური ინფორმაციის განხილვა;
- DMC-ის რეკომენდაციების განხილვა-გათვალისწინება;
- კვლევის მენეჯერთა ჯგუფის ინფორმირება და რჩევების მიცემა კვლევის ყველა ასპექტთან დაკავშირებით.

TSC მოიცავს გამოცდილ გასტროენტეროლოგს, კლინიკური კვლევის სპეციალისტებს, მთავარ მკვლევარს, კლინიკურ წარმომადგენელს დაბალი და საშუალო განვითარების ქვეყნიდან (LMIC), და პაციენტების წარმომადგენელს. პირადი შეხვედრები ან ტელე-კონფერენციები იმართება რეგულარული ინტერვალებით საჭიროების მიხედვით, მაგრამ არა ნაკლებ წელიწადში ერთხელ. TSC ქარტია, რომელიც განსაზღვრავს დეტალებს როგორ წარმართოს საკუთარი საქმიანობა, დადგენილი იქნება პირველ შეხვედრაზე.

როდესაც 1,000 კვლევის მონაწილის შედეგების მონაცემები ხელმისაწვდომი იქნება, TSC მიმოიხილავს კვლევაში მონაწილეობის დონეს/ტემპს. TSC განიხილავს და ითვალისწინებს რამდენად შეესაბამება კვლევაში ჩართულობის ტემპი წინასწარ განსაზღვრულს, სანამ რაიმეს მოიმოქმედებს ამ ინფორმაციასთან დაკავშირებით.

3.6 თანამშრომლების პასუხისმგებლობები:

კვლევაში მონაწილე ყველა საავადმყოფოში კოორდინაცია მოხდება ადგილობრივი მთავარი მკვლევარის მეშვეობით, რომლის პასუხისმგებლობები დეტალიზებული იქნება კვლევის დაწყებამდე წინასწარ დადებულ შეთანხმებაში და მოიცავს:

- კვლევის დაწყებამდე ყველა საჭირო დოკუმენტის მომზადება;
- გადასცეს/გაუზიაროს კვლევასთან დაკავშირებული პასუხისმგებლობები მხოლოდ შესაფერისად მომზადებულ და კვალიფიცირებულ პერსონალს;
- ტრენინგი ჩაუტაროს, მოამზადოს შესაფერისი სამედიცინო და მომვლელი/მედა პერსონალი რომლებიც მიხედავენ გასტროენტეროლოგიურ პაციენტებს და უზრუნველყოფენ მათთვის კვლევის, მისი პროცედურებისა და მიმდინარე პროცესების შესახებ ინფორმაციის მიწოდებას (კედლის პლაკატები, ბროშურები, PowerPoint პრეზენტაციები ამაში დასახმარებლად);
- კვლევის საბოლოო პროტოკოლთან და მის ნებისმიერ რელევანტურ შესწორებასთან შესაბამისობაზე დათანხმება;
- უზრუნველყოფა რომ მოხდეს გასტროინტესტინური სისხლდენის მქონე პაციენტების დაუყოვნებლივი შერჩევა კვლევაში ჩასართავად;
- უზრუნველყოფა იმისა რომ თანხმობა ადგილობრივ სანქცირებულ პროცედურებთან შესაბამისობით იყოს მიღებული;
- პაციენტის კლინიკაში შესვლისა და შედეგების მონაცემების შევსებისა და TCC-თვის დროულად გადაცემის უზრუნველყოფა;
- უზრუნველყოფა იმისა რომ მკვლევარის კვლევის ფაილი მუდმივ განახლებას ექვემდებარება;
- TCC-თვის ყველა უკუჩვენების შესახებ ინფორმაციის დროულად მიწოდების უზრუნველყოფა;
- საკვლევ მკურნალობაზე ანგარიშგება/პასუხისმგებლობა კონკრეტულ ადგილზე;
- იმის უზრუნველყოფა, რომ კვლევა წარიმართება/მიმდინარეობს ICH GCP-სთან შესაბამისობაში და ასრულებს ყველა ეროვნულ და ლოკალურ სარეგულაციო მოთხოვნებს;
- წყარო მონაცემებზე წვდომის დაშვება მონიტორინგის, აღრიცხვის/აუდიტისა და ინსპექციისთვის;
- პასუხისმგებლობის ქონა ყველა ორიგინალი კვლევის დოკუმენტის არქივიზაციაზე მონაცემთა ფორმების ჩათვლით კვლევის დასრულებიდან ხუთი წლის მანძილზე.

3.7 კვლევის მმართველი ჯგუფის და კვლევის კოორდინაციის ცენტრის პასუხისმგებლობები

კვლევის მმართველი ჯგუფი (TMG) შედგენილი იქნება პროტოკოლის კომიტეტის წევრებისგან (სექცია 3.3) დამატებით კვლევის მენეჯერი, მონაცემთა მენეჯერი და კვლევის ადმინისტრატორი.

TCC იმოქმედებს სპონსორის სახელით და პასუხისმგებელი იქნება TMG-სთან რათა უზრუნველყოფილი იყოს სპონსორის ყველა ვალდებულების შესრულება. პასუხისმგებლობები მოიცავს (მაგრამ არ შემოისაზღვრება):

- კვლევის მმართველი კომიტეტისთვის მოხსენებების გაგზავნა;
- კვლევის მასტერ ფაილის შენარჩუნება;
- კვლევის ადგილმდებარეობათა განსაზღვრა;
- დადასტურება, რომ ყველა საჭირო თანხმობა ადგილზეა საკვლევი მკურნალობის დაწყებამდე;
- კვლევის შესახებ ტრენინგის გამართვა;
- საკვლევი მასალით უზრუნველყოფა;
- მონაცემთა მენეჯმენტის ცენტრი;
- 24 საათიანი რჩევისა და გაშიფვრის სერვისი;
- მოთანამშრომელთა კვლევის პროგრესის შესახებ რეგულარულად ინფორმირება;
- კვლევასთან დაკავშირებულ ნებისმიერ კითხვებზე პასუხი (მაგ., მოთანამშრომლე პირებისგან);
- მონაცემთა უსაფრთხოებისა და ხარისხის უზრუნველყოფა და მონაცემთა დაცვის კანონების დაცვა;
- უსაფრთხოების შესახებ მოხსენებების გაკეთება;
- უზრუნველყოფა, რომ კვლევა მიმდინარეობს ICH GCP-სთან შესაბამისობაში;
- სტატისტიკური ანალიზი;
- შედეგების გამოქვეყნება.

3.8 TCC-თან დაკავშირება გადაუდებელ შემთხვევებში

გადაუდებელი კითხვებისთვის, უკუჩვენებების შესახებ შეტყობინებისთვის და გაშიფვრასთან დაკავშირებული საკითხებისთვის მკვლევარებს შეუძლიათ 24 საათიან რეჟიმში დაუკავშირდნენ TCC-ს სატელეფონო სერვისს. ცენტრალური ტელეფონის ნომერი მოცემულია მკვლევარის კვლევის ფაილსა და კედლის პლაკატებზე.

3.9 შედეგების გამოქვეყნება და გავრცელება

კვლევის პროტოკოლი და შედეგები გამოქვეყნებული იქნება რეფერირებად ჟურნალებში. ყველა პუბლიკაცია გამოიცემა CONSORT-ის დებულებათა თანახმად.⁴² ბმულები ყველა პუბლიკაციაზე განთავსებული იქნება ყველა ხელმისაწვდომ კვლევის რეგისტრში. პაციენტთა შედეგების გავრცელება მოხდება მედიის, კვლევის ვებ-გვერდის (haltit.Lshtm.ac.uk) და რელევანტური პაციენტების ორგანიზაციების საშუალებით. მოთანამშრომლე მკვლევარები გადაამწყვეტ როლს შეასრულებენ პაციენტებსა და კოლეგებს შორის შედეგების გავრცელებაში.

კვლევის წარმატება დამოკიდებულია მთლიანად მონაწილე საავადმყოფოებში მედლებისა და ექიმების თანამშრომლობაზე და იმათზე, ვისაც კვლევაზე ძირითადი პასუხისმგებლობა აკისრია. ამიერიდან პასუხისმგებლობა კვლევაზე მიენიჭებათ ძირითად მოთანამშრომლე(ებ)ს მონაწილე ადგილიდან რადგან გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს რომ მათ ვისაც ამ სამუშაოზე ვალდებულება აკისრია, რეალურად განახორციელონ ის. კვლევის შედეგები პირველ რიგში მოთანამშრომლებს ეცნობება.

3.10 ფინანსური მხარდაჭერა

HALT-IT კვლევა ფინანსდება NIHR ჯანდაცვის ტექნოლოგიის შეფასების პროგრამის მიერ. ამ კვლევის დაფინანსება ფარავს კვლევის მასალებს, შეხვედრებს და ცენტრალურ ორგანიზაციულ ხარჯებს. კვლევის პროექტი და მენეჯმენტი სრულიად დამოუკიდებელია ტრანექსამის მჟავის მწარმოებლებისგან.

ასეთი წამლების ფართო მასშტაბიანი კვლევები, რომლებიც ბევრ საავადმყოფოს მოიცავს, მნიშვნელოვანია მომავალი პაციენტებისთვის, მაგრამ პრაქტიკაში მიღწევადია მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ მასში მონაწილენი უფასო თანამშრომლობას დათანხმდებიან (გარდა ზოგიერთი ადგილობრივი ხარჯის რეკომპენსაციისა რომელიც შეიძლება საჭირო გახდეს). ადგილობრივი ხარჯების დაფარვის შესახებ შეთანხმება წინასწარ გაკეთდება.

H 4. გამოყენებული აბრევიატურები

AE	Adverse Event _ გვერდითი მოვლენა
AR	Adverse Reaction _ გვერდითი რეაქცია
CONSORT	CONsolidated Standards Of Reporting Trials_ კვლევის მოხსენების კონსოლიდირებული სტანდარტები
CRF	Case Report Form _ შემთხვევის მოხსენების ფორმა
DMC	Data Monitoring Committee _ კვლევის მონიტორინგის კომიტეტი
GCP	Good Clinical Practice_ კარგი კლინიკური პრაქტიკა
GMP	Good Manufacturing Practice_ კარგი მწარმოებლური პრაქტიკა
GI	Gastrointestinal _ გასტროინტესტინური
HPLC	High Performance Liquid Chromatography _ მაღალი შესრულების სითხით ქრომატოგრაფია
ICH GCP	International Conference on Harmonisation of Good Clinical Practice _ კარგი კლინიკური პრაქტიკის ჰარმონიზაციის საერთაშორისო კონფერენცია
ICMJE	International Committee for Medical Journal Editors_ სამედიცინო ჟურნალების რედაქტორების საერთაშორისო კომიტეტი
Kg	Kilogram _ კილოგრამი
LMIC	Low and Middle Income Country_ დაბალი და საშუალო შემოსავლიანი ქვეყნები
LSHTM	London School of Hygiene & Tropical Medicine _ ლონდონის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის სკოლა
Mg	Milligram _ მილიგრამი
mL	Millilitre _ მილილიტრი
PeR	Personal Representative _ პირადი წარმომადგენელი
PrR	Professional Representative _ პროფესიონალი წარმომადგენელი
PSF	Product Specification File _ პროდუქტის სპეციფიკაციის ფაილი
QP	Qualified person _ კვალიფიცირებული პირი
SAE	Serious Adverse Event_ სერიოზული გვერდითი მოვლენა
SAR	Serious Adverse Reaction_ სერიოზული გვერდითი რეაქცია
SUSAR	Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction _ სავარაუდო მოულოდნელი სერიოზული გვერდითი რეაქცია
TCC	Trial Coordinating Centre _ კვლევის კოორდინაციის ცენტრი
TMG	Trial Management Group _ კვლევის მენეჯმენტის ჯგუფი
TSC	Trial Steering Committee _ კვლევის მმართველი კომიტეტი

TXA	Tranexamic Acid _ ტრანექსამის მჟავა
UK	United Kingdom _ გაერთიანებული სამეფო
WHO	World Health Organization _ მსოფლიო ჯანდაცვის ორგანიზაცია



5. გამოყენებული ლიტერატურა/მიითითებანი:

1. Button L, Roberts S, Evans P, et al. Hospitalized incidence and case fatality for upper gastrointestinal bleeding from 1999 to 2007: A record linkage study. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 2011. 33(1): p. 64-76.
2. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, et al. Acute upper gastrointestinal bleeding in the UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut*, 2011. 60(10): p. 1327-35.
3. Williams JG, Roberts SE, Ali MF, et al. Gastroenterology services in the UK. The burden of disease, and the organisation and delivery of services for gastrointestinal and liver disorders: a review of the evidence. *Gut*, 2007. 56 Suppl 1: p. 1-113.
4. van der Werf MJ, de Vlas SJ, Brooker S, et al. Quantification of clinical morbidity associated with schistosome infection in sub-Saharan Africa. *Acta Tropica*, 2003. 86(2-3): p. 125-39.
5. British Society of Gastroenterology UK comparative audit of upper gastrointestinal bleeding and the use of blood (http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/blood_audit_report_07.pdf). 2007.
6. Barkun A, Sabbah S, Enns R, et al. The Canadian Registry on Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding and Endoscopy (RUGBE): Endoscopic hemostasis and proton pump inhibition are associated with improved outcomes in a real-life setting. *The American journal of gastroenterology*, 2004. 99(7): p. 1238-1246.
7. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, et al. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. *Hepatology*, 2004. 40(3): p. 652-659.
8. D'Amico G and De Franchis R Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology*, 2003. 38(3): p. 599-612.
9. Lau J, Sung J, Lee K, et al. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers. *New England Journal of Medicine*, 2000. 343(5): p. 310-316.
10. Jairath V and Barkun A Improving outcomes from acute upper gastrointestinal bleeding. *Gut*, 2012. 61(9): p. 1246-1249.
11. Rockall TA, Logan RF, Devlin HB, et al. Incidence of and mortality from acute upper gastrointestinal haemorrhage in the United Kingdom. Steering Committee and members of the National Audit of Acute Upper Gastrointestinal Haemorrhage. *BMJ*, 1995. 311(6999): p. 222-6.
12. Barnert J and Messmann H Diagnosis and management of lower gastrointestinal bleeding. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2009. 6(11): p. 637-46.
13. Farrell JJ and Friedman LS Review article: the management of lower gastrointestinal bleeding. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 2005. 21(11): p. 1281-98.
14. Longstreth GF Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*, 1997. 92(3): p. 419-24.
15. Ker K, Edwards P, Perel P, et al. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative meta-analysis. *BMJ*, 2012. 344: p. e3054.
16. The CRASH-2 Collaborators 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. *Lancet*, 2010. 376(9734): p. 23-32.
17. The CRASH-2 Collaborators The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2011. 377(9771): p. 1096-101, 1101 e1-2.
18. Guerriero C, Cairns J, Perel P, et al. Cost-effectiveness analysis of administering tranexamic acid to bleeding trauma patients using evidence from the CRASH-2 trial. *PLoS One*, 2011. 6(5): p. e18987.
19. WHO, *Summary of the report of the 18th meeting of the WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines*. 2011: Geneva.
20. Gluud LL, Klingenberg SL, and Langholz E Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2012. 1: p. CD006640.
21. Barkun AN, Bardou M, Kuipers EJ, et al. International consensus recommendations on the management of patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Annals of Internal Medicine*, 2010. 152(2): p. 101-13.
22. Sung JJ, Chan FK, Chen M, et al. Asia-Pacific Working Group consensus on non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Gut*, 2011. 60(9): p. 1170-7.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence Management of acute upper gastrointestinal bleeding (Clinical guideline 141) <http://guidance.nice.org.uk/CG141>, 2012.

24. Ketley D and Woods KL Impact of clinical trials on clinical practice: example of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Lancet*, 1993. 342(8876): p. 891-4.
25. Prentice CR Basis of antifibrinolytic therapy. *Journal of Clinical Pathology. Supplement (Royal College of Pathologists)*, 1980. 14: p. 35-40.
26. al-Mohana JM, Lowe GD, Murray GD, et al. Association of fibrinolytic tests with outcome of acute upper-gastrointestinal-tract bleeding. *Lancet*, 1993. 341(8844): p. 518-21.
27. Poller L and Thomson J Evidence for a relationship between fibrinolysis and haematemesis. *British Journal of Haematology*, 1973. 24: p. 664.
28. Dunn CJ and Goa KL Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*, 1999. 57(6): p. 1005-32.
29. Kalavrouziotis D, Voisine P, Mohammadi S, et al. High-dose tranexamic acid is an independent predictor of early seizure after cardiopulmonary bypass. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2012. 93(1): p. 148-54.
30. Manji RA, Grocott HP, Leake J, et al. Seizures following cardiac surgery: the impact of tranexamic acid and other risk factors. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2012. 59(1): p. 6-13.
31. Murkin JM, Falter F, Granton J, et al. High-dose tranexamic Acid is associated with nonischemic clinical seizures in cardiac surgical patients. *Anesthesia & Analgesia*, 2010. 110(2): p. 350-3.
32. Keyl C, Uhl R, Beyersdorf F, et al. High-dose tranexamic acid is related to increased risk of generalized seizures after aortic valve replacement. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*, 2011. 39(5): p. e114-e121.
33. Peto R and Baigent C Trials: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ*, 1998. 317(7167): p. 1170-1.
34. Straube S, Tramer MR, Moore RA, et al. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterology*, 2009. 9: p. 41.
35. Summary of Product Characteristics for Cyklokapron
<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/16512/SPC/Cyklokapron+Tablets/> (accessed 21/05/12).
36. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, et al. Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011. 3: p. CD001886.
37. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology*, 1995. 82(2): p. 383-92.
38. Wallace M and Shelkey M Monitoring functional status in hospitalized older adults. *The American Journal of Nursing*, 2008. 108(4): p. 64-71; quiz 71-2.
39. DAMOCLES study group A proposed charter for clinical trial data monitoring committees: Helping them to do their job well. *Lancet*, 2005. 365(9460): p. 711-722.
40. Haybittle JL Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *British Journal of Radiology*, 1971. 44(526): p. 793-7.
41. Peto R, Pike MC, Armitage P, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *British Journal of Cancer*, 1977. 35(1): p. 1-39.
42. Moher D, Schulz KF, and Altman DG The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet*, 2001. 357(9263): p. 1191-4.



6. დანართები

- დანართი 1: შესვლის ფორმა
- დანართი 2: შედეგის (გამოსავლის) ფორმა
- დანართი 3: ქვეყნის ან კლინიკისთვის სპეციფიკური დოკუმენტი
- a) მოკლე საინფორმაციო ბროშურა პაციენტებისა და მათი ნათესავებისთვის
 - b) თანხმობის პროცედურის მიმოხილვა
 - c) საინფორმაციო ბუკლეტი პაციენტებისა და მათი წარმომადგენლებისთვის
 - d) ინფორმირებული თანხმობის ფორმა
- დანართი 4: მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტისა და კვლევის მმართველი კომიტეტის შემადგენლობა
- დანართი 5: კვლევის აქტუალურობა კონკრეტული ქვეყნისთვის და სხვა რელევანტური ინფორმაცია პროტოკოლთან დაკავშირებით

დანართი 1 – შესვლის ფორმა



შესვლის ფორმა

გთხოვთ შეავსოთ 1-19 სანამ მოახდენთ პაციენტის რანდომიზებას

საავადმყოფოს შესახებ

1. ქვეყანა	
2. საავადმყოფოს კოდი (თქვენს საკვლევ ფაილში)	

პაციენტის შესახებ (დარწმუნდით, რომ ქვემოთ მოცემული ყველა მონაცემი შესულია სამედიცინო ისტორიაში/ჩანაწერებში)

3. პაციენტის ინიციალები	სახელის	გვარის	
4. სქესი (შემოხაზეთ)	მამრობითი	მდედრობითი	
5. ასაკი			
6. გასტროინტესტინურის სისხლდენის სიმპტომების დაწყებიდან გასული დრო	საათი	მხოლოდ ამ კონკრეტულ ეპიზოდთან დაკავშირებით	
7. გასტროინტესტინური სისხლდენის სავარაუდო ადგილი (შემოხაზეთ ერთი)	ზედა	ქვედა	
8. ჰემატომეზისი ან ყავის ნალექის მსგავსი ლეზინება (შემოხაზეთ)	დიახ	არა	ასევე შემოხაზეთ დიახ თუ სისხლი აღინიშნება ნაზოგასტრულ ასპირატში
9. მელნა ან ახალი სისხლი სწორი ნაწლავიდან (შემოხაზეთ)	დიახ	არა	ასევე შემოხაზეთ დიახ თუ სწორი ნაწლავის გასინჯვისას აღმოჩენილია სისხლი
10. სავარაუდო ვარიკოზული სისხლდენა (შემოხაზეთ)	დიახ	არა	
11. სისტოლური სისხლის წნევა	mmHg		რანდომიზაციამდე ყველაზე ბოლო გაზომვის შედეგი
12. გულისცემის სისწორე	დარტყვების რაოდენობა წუთში		რანდომიზაციამდე ყველაზე ბოლო გაზომვის შედეგი
13. შოკის ნიშნები შეინიშნება თუ არა (შემოხაზეთ)	დიახ	არა	შოკის შეფასება დამოკიდებული კლინიკურ ნიშნებზე (მაგ., დაბალი სისხლის წნევა (BP), ტაქიკარდია, ოლიგურია, რაც საჭიროებს ჩარევას (მაგ., ინტრავენური სითხეების შეყვანას)
14. ნავარაუდებია მიმდინარე აქტიური სისხლდენა? (შემოხაზეთ)	დიახ	არა	კლინიკური შეფასება ისტორიის და სიმპტომების განხილვის შემდგომ
15. ძირითადი თანმხლები დაავადებები (შემოხაზეთ ყველა რაც აღინიშნება)	კარდიო-ვასკულარული	რესპირატორული	ლვილის, თირკმლის, ავთვისებიანობა, სხვა ძირითადი თანა დაავადებები
16. ანტი-კოაგულაციურ თერაპიაზე იმყოფება თუ არა (შემოხაზეთ)	დიახ	არა	უცნობია
17. სასწრაფოთა მოყვანილი თუ არა? (შემოხაზეთ)	დიახ	არა	თუ პაციენტი უკვე ჰოსპიტალიზებულია შემოხაზეთ 'არა'

რანდომიზაციის ინფორმაცია

სრულად შესაფერისია თუ არის ზრდასრული პირი, მნიშვნელოვანი ზედა ან ქვედა გასტროინტესტინური სისხლდენით, და არსებობს გაურკვეველობა უნდა გაუკეთდეს თუ არა ამ კონკრეტული პაციენტს ანტიფიბრინოლიტიკი

18. შესაფერისია თუ არა (შემოხაზეთ)	დიახ		არა			
19. თანხმობა შესვლის ფორმაზე (შემოხაზეთ)	მონაწილე	ნათესავი	სხვა წარმომადგენელი		პაციენტი	
20. 20. სამკურნალო პაკეტის ნომერი – აიღეთ ყველაზე დაბალი ნომრის მქონე სამკურნალო პაკეტი	ყუთი			პაკეტი		
21. 21. რანდომიზაციის თარიღი	დღე	თვე	წელი			
22. 22. რანდომიზაციის დრო (24-საათიანი დროით)	საათები	წუთები				
23. ა) პირის სახელი ვინც პაციენტის შერჩევას ახდენს	სახელი		გვარი			
ბ) ხელმოწერა						

თუ შეიძლება გააგზავნეთ ეს მონაცემები კოორდინაციის ცენტრში შერჩევის დასრულებისთანავე _იხილეთ სახელმძღვანელო ზრდომურა

შესვლის ფორმა, ვერსია 1.0 თარიღით 26 ნოემბერი, 2012

გვერდი 1/2

ოქმის კოდი: ISRCTN11225767

მონაცემთა ფორმების ინსტრუქტაჟი

ამ ფორმის შევსების შემდგომ თქვენ შეიგიძლიათ:


- ❖ შეიყვანოთ ეს მონაცემები კვლევის მონაცემთა ბაზაში. მომხმარებლის სახელისა და პაროლისთვის, გთხოვთ დაეკონტაქტოთ: **haltit.data@Lshmt.ac.uk**
- ❖ გააგზავნეთ დაცული სკანირებული დოკუმენტი ელ-ფოსტით მისამართზე **haltit.data@Lshmt.ac.uk** ან ატვირთეთ სკანირებული ასლი ინტერნეტით _ იხილეთ კვლევის ფაილი დეტალებისთვის
- ❖ გადმოაგზავნოთ ფაქსი: **+44 20 7299 4663**
- ❖ შეინახეთ ორიგინალი ფორმა მკვლევარის საკვლევ ფაილში
- ❖ გთხოვთ გადასცეთ ამ ფორმის დასრულებული ვერსიის ასლი თქვენს საავადმყოფოში გამოსავლის ფორმის შევსებაზე პასუხისმგებელ პირს

შენიშვნები:

უკუჩვენებებისათვის, გაშიფვრისა და სხვა სასწრაფო კითხვებისთვის დარეკეთ შემდეგ ნომერზე: +44(0)7768 707500

თუ შეიძლება გაითვალისწინეთ: თუ თქვენი კითხვები გადაუდებელი არ არის, გთხოვთ გამოიყენოთ ჩვეულებრივი საკონტაქტო დეტალები რომელშიც მკვლევარის საკვლევ ფაილში და კედლის პოსტერებზეა მითითებული

დანართი 2 – შედეგის (გამოსავლის) ფორმა



გამოსავალი

შეავსეთ რანდომიზირებული საავადმყოფოდან გაწერისას, პაციენტის სიკვდილისას ან შერჩევადან 28 დღის შემდგომ, რაც პირველი მოხდება

მიამაგროთ მკურნალობის პაკეტის სტიკერი ან ჩაწერეთ ცვლით ან პაკეტის ნომერი:

--	--	--	--	--	--	--	--

1. საავადმყოფო

a) ქვეყანა	
b) საავადმყოფოს კოდი	

2. პაციენტის დეტალები

a) ინიციალები	სახელი	გვარი
b) ასაკი რეგისტრაციისას		
c) მიღებულია თუ არა წერილობითი ნებართვა პაციენტის ან მისი წარმომადგენლისაგან?	დიახ	არა
d) თუ არ არსებობს წერილობითი თანხმობა, მიზეზი ახსენით		

3. პაციენტის სტატუსი

3.1 სიკვდილი საავადმყოფოში
(თუ დიახ შეავსეთ ეს ფორმა, თუ არა და ქვემოთ 3.2)

a) სიკვდილის თარიღი	დღე	თვე	წელი
b) სიკვდილი დრო (24 საათიანი დროით)	საათი	წუთი	
c) სიკვდილის მიზეზი (პირველ ეტაპზე)	<input type="checkbox"/> სისხლდენა <input type="checkbox"/> ავთვისებიანობა <input type="checkbox"/> მიოკარდიუმის ინფარქტი <input type="checkbox"/> პნევმონია <input type="checkbox"/> ინსულტი <input type="checkbox"/> პლუმონარული ემბოლია <input type="checkbox"/> სხვა (აღწერეთ, 1 დიაგნოზი მხოლოდ)		

3.2 პაციენტი ცოცხალია
(თუ დიახ შეავსეთ ეს ფორმა, თუ არა და ქვემოთ 3.1)

a) გაწერილია საავადმყოფოდან? (თარიღი)	დღე	თვე	წელი
b) ისევ საავადმყოფოშია 28 დღეზე? (თარიღი)	დღე	თვე	წელი

4. პროცედურები (შეიძლება თითო არჩევანი ყოველ ხაზზე)

a) დიაგნოსტიკური ენდოსკოპიური პროცედურა	დიახ	არა
b) თერაპიული ენდოსკოპიური პროცედურა	დიახ	არა
c) თერაპიული რადიოლოგიური პროცედურა	დიახ	არა
d) თერაპიული რადიოლოგიური პროცედურა	დიახ	არა
e) ქირურგიული ჩარევა	დიახ	არა

5. სისხლდენის ძირითადი მიზეზი
(აღნიშნეთ მხოლოდ ერთ არჩევანი)

ზედა გასტროინტესტინური სისხლდენა	ქვედა გასტროინტესტინური სისხლდენა
<input type="checkbox"/> ეროზია და პეპტიკური წყლული <input type="checkbox"/> ვარიკოზები <input type="checkbox"/> სისხლძარღვების დაზიანება <input type="checkbox"/> ავთვისებიანობა <input type="checkbox"/> სხვა/უცნობი	<input type="checkbox"/> დივერტიკული <input type="checkbox"/> კოლოტი <input type="checkbox"/> სისხლძარღვების დაზიანება <input type="checkbox"/> ავთვისებიანობა <input type="checkbox"/> ინფექცია <input type="checkbox"/> სხვა/უცნობი

6. საცდელი მკურნალობა
(შეიძლება დიახ მხოლოდ იმ შემთხვევაში თუ სრული დოზა მიეცა)

a) საწყისი დოზა შეეცანია	დიახ	არა
b) შემანარჩუნებელი დოზა შეეცანია	დიახ	არა

7. სხვა მკურნალობა (ყოველ ხაზზე შეიძლება ერთ-ერთი)

a) ჰელიკობაქტერია პილორის ერადიკაცია	დიახ	არა
b) H2-ი რეცეპტორის ანტაგონისტები	დიახ	არა
c) პროტონული ტუმოს ინჰიბიტორები	დიახ	არა
d) ვაზოპრესინი/ანალოგი	დიახ	არა
e) ვარიკოზული სისხლდენის საწინააღმდეგო ანტიბიოტიკი	დიახ	არა
f) ანტიფიბროზული ანტიბიოტიკები	დიახ	არა

8. სისხლის პროდუქტის გადასხმა
(თუ ასეთი არ ყოფილა, ჩაწერეთ 0)

a) მოხდა თუ არა სისხლის პროდუქტების გადასხმა?	დიახ	არა
b) მთელი სისხლის/სისხლის წითელი უჯრედების (ნახევარი ერთეული=1 ერთეული)	ერთეული	
c) გაყინული პლაზმა (ნახევარი ერთეული=1 ერთეული)	ერთეული	
d) თრომბოციტები (ნახევარი ერთეული=1 ერთეული)	ერთეული	

9. მენეჯმენტი (თუ არ ყოფილა ჩაწერეთ 0)

a) ინტენსიური თერაპიის განყოფილებაში გატარებული დღეების რაოდენობა (ICU)	დღე
b) მაღალი დამოკიდებულების განყოფილება (HDU)	დღე

10. გართულებები (შეიძლება თითო არჩევანი ყოველ ხაზზე)

a) განმეორებითი სისხლდენა	დიახ	არა
b) ღრმა ვენების თრომბოზი	დიახ	არა
c) პულმონარული ემბოლია	დიახ	არა
d) ინსულტი	დიახ	არა
e) მიოკარდიუმის ინფარქტი	დიახ	არა
f) სხვა მნიშვნელოვანი კარდიალური მოვლენები	დიახ	არა
g) სეფსისი	დიახ	არა
h) პნევმონია	დიახ	არა
i) სუნთქვის უკმარისობა	დიახ	არა
j) ღვიძლის უკმარისობა	დიახ	არა
k) თირკმლის უკმარისობა	დიახ	არა
l) გულყრები	დიახ	არა

წინასწორი გართულება რომელიც ზემოთ არაა ჩამოთვლილი – გათვალისწინეთ როგორც გაწერილია პროტოკოლით გვერდითი ეფექტების რეპორტის ფორმაზე.

11. პაციენტის საკუთარ თავზე ზრუნვის უნარი
(შეიძლება თითო არჩევანი ყოველ ხაზზე)

a) ბანაობა (ღრმადი ბანაობა, აბაზანაში ბანაობა, ან შაპის მიღება) _ სხრულად, დაუხმარებლად ან გარკვეული დახმარებით სხულის ერთი ნაწილის დახმარებას	დიახ	არა	დამოუკიდებელი?
b) ჩაგება – იცვამს დახმარების გარეშე გარდა ფეხსაცმლის შეკვრისა	დიახ	არა	
c) ტალღებში გასვლა _ მიდის ტალღებში, უვლის საკუთარ ტანსაცმელს, და დაუხმარებლად ბრუნდება (შეიძლება გამოიყენოს ჯიბი დახმარებლად და ღამის ქოთანო)	დიახ	არა	
d) გადაადგილება – სვამიდან და ლოგინიდან დამოუკიდებლად დგება და წება/ჯდება (შეიძლება იყენებდეს ჯიბს)	დიახ	არა	
e) შეგვეხულება – აკონტროლებს შარდვას და ნაწლავების მოქმედებას (გარდა შემთხვევითობებისა)	დიახ	არა	
f) კვება – იკვებება დახმარების გარეშე (გარდა ხორცის დაჭრისა და პურზე კარკის წასმისა დახმარებისა)	დიახ	არა	

12. შემსვები პირის მონაცემები
(შეტანილ მონაცემებზე პასუხისმგებელი პირი)

a) სახელი	სახელი	გვარი	
b) თანამდებობა			
c) ხელმოწერა			
d) თარიღი	დღე	თვე	წელი

მეორე მხარეს იხილეთ სახელმძღვანელო შენიშვნები

გამოსავლის ფორმა საერთაშორისო ვერსია 1.0 თარიღი: 26 ნოემბერი, 2012 (GEORGIA) ოქმის კოდი: ISRCTN11225767 გვერდი 1 / 2

გვერდი 32, სულ 43

საქართველოს ვერსია 2.0

ოქმი ISRCTN11225767

ვერსიის თარიღი: 23 აგვისტო 2017

**ამ ფორმის შევსების ინსტრუქტაჟი შეგიძლიათ
იხილოთ თქვენი მკვლევარის ფაილში**

ამ ფორმის შევსების შემდგომ, თქვენ შეგიძლიათ:

- ❖ ეს მონაცემები შეიყვანეთ პირდაპირ კვლევის მონაცემთა ბაზაში. მომხმარებლის სახელისა და პაროლისთვის დაეკონტაქტეთ **haltit.data@Lshrm.ac.uk**
- ❖ გააგზავნეთ დაცული სკანირებული დოკუმენტი ელექტრონული ფოსტით **haltit.data@Lshrm.ac.uk** -ზე ან ატვირთეთ სკანირებული ასლი _ იხილეთ კვლევის ფაილის სახელმძღვანელო
- ❖ ფაქსი გააგზავნეთ **+44 20 7299 4663**

შეინახეთ ეს ორიგინალი თქვენს კვლევის ფაილში

დანართი 3a – მოკლე საინფორმაციო ბუკლეტი პაციენტსა და მისი წარმომადგენლებისათვის

HALT-IT კვლევა

მოკლე ინფორმაცია კვლევის შესახებ



ტრანექსამის მჟავა საჭმლის მომნელებელი სისტემიდან სისხლდენის სამკურნალოდ: საერთაშორისო რანდომიზირებული ორმაგი ბრმა პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა

თქვენ (პაციენტს) გაქვთ სისხლდენა საჭმლის მომნელებელი მილიდან/მუცლის ღრუში რომელიც სასწრაფოდ უნდა შეჩერდეს. თქვენ ჩაგიტარდებათ ყველა ჩვეულებრივი მკურნალობა, რომელსაც ვატარებთ აქ ამ საავადმყოფოში. ამასთანავე, გიწვევთ მიიღოთ მონაწილეობა კვლევაში. ამ კვლევის მიზანია გაარკვიოს ამცირებს თუ არა მუცლის ღრუში სისხლდენას იმ წამლით მკურნალობა, რომელსაც *ტრანექსამის მჟავას* უწოდებენ. ჩვენ ვიმედოვნებთ, რომ ეს მკურნალობა უკეთეს შედეგებს მოგვითმის. ჩვენ ვიცით, რომ ასეთი მკურნალობა სხვა ტიპის სისხლდენას აჩერებს და ხალხს გამომჯობინებაში ეხმარება, მაგრამ ჯერ არ ვიცით შეაჩერებს თუ არა ის სისხლდენას მუცლის ღრუში.

ამ კვლევაში პაციენტების ნახევარი მიიღებს საკვლევ წამალს (*ტრანექსამის მჟავას*) და ყალბ წამალს (პლაცებოს). თუ ამ კვლევაში მონაწილეობას მიიღებთ, თქვენ (პაციენტი) მაშინვე მიიღებთ ან საკვლევ წამალს ან პლაცებოს. წამალი შეიყვანება 24 საათის განმავლობაში წვეთოვანით. ჩვენ ასევე დაგვჭირდება თქვენი (პაციენტის) სამედიცინო მდგომარეობის შესახებ ინფორმაციის მოგროვება და მისი ცენტრალურ ოფისში, ლონდონში გადაგზავნა.

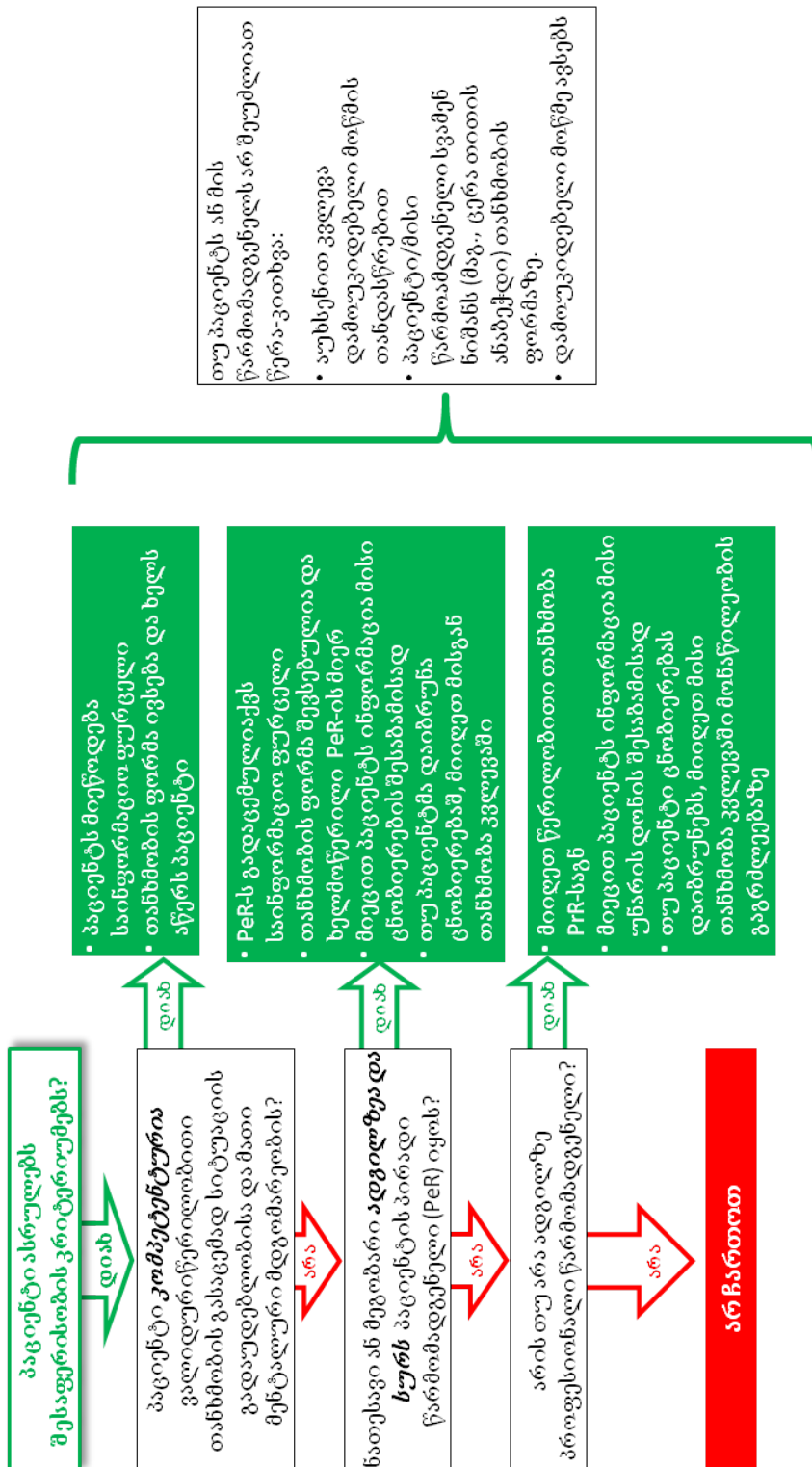
თუ გსურთ ახლა ჩვენი კვლევის შესახებ უფრო მეტი იცოდეთ, მაშინ ჩვენ მოგაწოდებთ ინფორმაციას. თუ არა მაშინ მოგვიანებით უფრო მეტს შეგატყობინებთ. გსურთ ჩვენთან ერთად კვლევაში მონაწილეობა?

დიახ, მე მსურს მივიღო მონაწილეობა.

პაციენტის/მისი წარმომადგენლის სახელი _____ თარიღი _____ ხელმოწერა (ცერა თითის ანაბეჭდი ან სხვა ნიშანი, თუ ხელის მოწერა არ შეუძლია)

[ეს ინფორმაცია შეიძლება წარმოდგენილი იყოს ზეპირი სახით და არ ესაჭიროება სიტყვა სიტყვით შეესაბამებოდეს აქ დაწერილ ტექსტს. ის შეიძლება იყოს ადაპტირებული ყოველი კონკრეტული სიტუაციისათვის და მოცემულია მხოლოდ როგორც დამხმარე/სახელმძღვანელო ნიმუში. ხელმოწერილი ფორმა სავალდებულო არ არის, მაგრამ თუ ხელმოწერილია, არ უნდა იყოს განხილული როგორც ვალიდური ინფორმირებული თანხმობა.]

დანართი 3b – თანხმობის პროცედურის მიმოხილვა - საქართველო



დანართი 3c – საინფორმაციო ბროშურა პაციენტისა და მისი წარმომადგენლისათვის

სისხლდენის შეჩერება ტრანექსამის მჟავით - ინტესტინური სისტემები (HALT-IT)

HALT-IT კვლევა ინფორმაცია კვლევის შესახებ

კვლევის სათაური: ტრანექსამის მჟავა საჭმლის მომწელებელი სისტემებიდან სისხლდენის სამკურნალოდ: საერთაშორისო რანდომიზირებული ორმაგი ბრმა პლაცებო-კონტროლირებული კვლევა
პროკლამაციის ვერსია: საერთაშორისო v 2.0; ვერსიის თარიღი: 23/08/2017

ეს საავადმყოფო მონაწილეობას იღებს კვლევაში რომელიც მიზნად ისახავს მუცლის ღრუს სისხლდენისთვის უკეთესი მკურნალობის მიგნებას

ერთ-ერთი ქვემოთ ჩამოთვლილთაგანი თქვენ შეგეხებათ:

1. თქვენ ხართ პაციენტი, რომელსაც აქვს სისხლდენა საჭმლის მომწელებელი მილიდან. ჩვენ გიწვევთ ამ კვლევაში მონაწილეობის მისაღებად.
2. თქვენ ხართ პაციენტი, რომელსაც ჰქონდა სისხლდენა საჭმლის მომწელებელი მილიდან. როდესაც ძალიან ცუდად იყავით ჩაგრეთ ამ კვლევაში. ახლა გთხოვთ დაფიქრდეთ იქნებ კვლევის დანარჩენ ნაწილშიც მიიღოთ მონაწილეობა.
3. თქვენ ხართ პაციენტის წარმომადგენელი, რომელსაც აქვს სისხლდენა მუცლის ღრუში. ჩვენ გთხოვთ გადაწყვიტოთ პაციენტის მაგივრად ენდომებოდა თუ არა მას მიიღოს მონაწილეობა ამ კვლევაში. შეიძლება დაფიქრდეთ ამ საკითხზე, თუ ფიქრობთ, რომ პაციენტს ენდომებოდა მონაწილეობა საკმარისად კარგად რომ ყოფილიყო და დამოუკიდებელი გადაწყვეტილების მიღება შესძლებოდა.

რისთვის არის ეს ბროშურა?

სანამ გადაწყვეტთ მიიღოთ ამ კვლევაში მონაწილეობა ჩვენ გვინდა გაცნობოთ თუ რატომ ტარება ის და რას მოიცავს.

ჩვენი ჯგუფის წარმომადგენელი თქვენთან ერთად განიხილავს ამ ბროშურას და უპასუხებს თქვენს ნებისმიერ კითხვას. ჩვენი აზრით, ამას მხოლოდ 20 წუთი დასჭირდება.

შეგიძლიათ სხვებსაც ესაუბროთ ამ კვლევის შესახებ თუკი გსურთ.

რა არის ამ კვლევის მიზანი?

ჩვენი მიზანია გავარკვიოთ არსებობს თუ არა საჭმლის მომწელებელი სისხლდენისთვის უკეთესი სახის მკურნალობა. ჩვენ ვიმედოვნებთ, რომ ამ კვლევის ობიექტი სამკურნალო საშუალება (წამალი სახელად ტრანექსამის მჟავა), რომელიც ხელს უწყობს სისხლის შედედებას, შეამცირებს საჭმლის მომწელებელი მილიდან სისხლდენას. მაგრამ ასევე შესაძლებელია რომ მან გამოიწვიოს შედედებების პროცესები არასასურველ ადგილებშიც.

ტრანექსამის მჟავა არ არის ახალი წამალი. ის უკვე გამოიყენება იმ ხალხის დასახმარებლად რომლებსაც სისხლდენა აქვთ ოპერაციის ან უბედური შემთხვევის შემდგომ. ჩვენ იმედი გვაქვს რომ ეს წამალი გაცილებით უფრო მეტ სარგებელს მოიტანს საჭმლის მომწელებელი მილიდან სისხლდენის მქონე პაციენტებში ვიდრე ზარალს, მაგრამ ჯერ დარწმუნებულები არ ვართ.

რატომ მთხოვენ მონაწილეობის მიღება?

თქვენ (პაციენტს) გაქვთ საჭმლის მომწელებელი მილიდან სისხლდენა რომლის მკურნალობაც სასწრაფოდ უნდა დაიწყოს. თქვენი ექიმი ფიქრობს, რომ შეიძლება კვლევას შეუერთდეთ, მაგრამ თქვენი გადასაწყვეტია გახდებით თუ არა ჩვენი შესწავლის მონაწილე.

თუ მონაწილეობას მიიღებთ, თქვენ იქნებით ერთ-ერთი საქმლის მომწოდებელი მილიდან სისხლდენის მქონე 12,000 ადამიანიდან მთელს მსოფლიოში, რომლებიც ამ კვლევაში მონაწილეობენ.

პაციენტი ვერ მიიღებს მონაწილეობას კვლევაში თუ:

- მისი ექიმი თვლის რომ არსებობს განსაზღვრული მიზეზი რის გამოც ტრანექსამის მკავა არ უნდა გაუკეთდეს კონკრეტულ პაციენტს
- ექიმი ფიქრობს რომ არსებობს განსაზღვრული მიზეზი რის გამოც ტრანექსამის მკავა უნდა გაუკეთდეს კონკრეტულ პაციენტს
- პაციენტი არ არის ზრდასრული

თქვენ (პაციენტი) მიწვეული ხართ მიიღოთ მონაწილეობა ამ კვლევაში რადგან ზემოთ ჩამოთვლილი არც ერთი პირობა თქვენ არ გეხებათ/თქვენ არ შედიხართ ზემოთ ჩამოთვლილ კატეგორიებში.

ვალდებული ვარ მონაწილეობა მივიღო?

არა. თქვენი გადასაწყვეტია მიიღებთ თუ არა მონაწილეობას. თუ არ გსურთ მონაწილეობა, თქვენი ექიმი იზრუნებს თქვენზე და ყველა დანარჩენი საჭირო მკურნალობა ჩაგიტარდებათ.

როგორ მუშაობს ეს კვლევა?

ჩვენ არ ვიცით საქმლის მომწოდებელი მილიდან სისხლდენის სამკურნალოდ ჩვეულებრივ მეთოდებთან ერთად ტრანექსამის მკავის შეყვანა პაციენტისთვის უკეთესი იქნება თუ არა. ამის გასაგებად საუკეთესო გზა არის შევადაროთ ამ მეთოდით ნამკურნალები პაციენტების მიერ ნაჩვენები შედეგები იმათ შედეგებს ვინც ტრადიციული მკურნალობა გაიარა. ამისთვის, კვლევაში მონაწილენი ორიდან ერთ-ერთ ჯგუფში მოთავსდებიან. ერთი ჯგუფი მიიღებს საკვლევ სამკურნალო საშუალებას (ტრანექსამის მკავას), ხოლო მეორე ჯგუფი ტყუილ წამალს (პლაცებოს). რომელ ჯგუფში ჩაისმება ესა თუ ის პირი შემთხვევითად ირჩევა და ყველა პაციენტს ამა თუ იმ ჯგუფში მოხვედრის თანაბარი შანსი აქვს. საკვლევი სამკურნალო საშუალება და პლაცებო ზუსტად ერთნაირად გამოიყურება, ასე რომ არც თქვენ და არც თქვენს ექიმს არ გეცოდინებათ რომელ ჯგუფში იმყოფებით.

რა მოხდება თუ მონაწილეობას მივიღებ?

თქვენ მიიღებთ ყველა ტრადიციულ სამკურნალო საშუალებას სისხლდენის შესაჩერებლად. ამასთან ერთად მიიღებთ ერთ-ერთ კვლევით გათვალისწინებულ წამალს (ტრანექსამის მკავას, ან პლაცებოს). ეს მკურნალობა დაუყოვნებლივ დაიწყება. წამალი წვეთოვანი საშუალებით 24 საათის განმავლობაში შეიყვანება. საკვლევი მკურნალობა უფასოა. თქვენ არ მოგიწევთ რაიმე დამატებითი ტესტების გავლა ან უფრო დიდხანს საავადმყოფოში დაყოვნება ამ კვლევის გამო.

ჩვენ გადმოგცემთ ამ ბროშურას შესანახად და გთხოვთ რომ თანხმობის ფორმას ხელი მოაწეროთ.

ჩვენ ასევე ვისურვებდით წერილობით ვაცნობოთ თქვენს პირად ექიმს რომ ამ კვლევაში მონაწილეობთ.

რა მოხდება შემდგომ?

ჩვენ გვსურს ვიცოდეთ თქვენი ჯანმრთელობის მდგომარეობის შესახებ მას შემდეგ რაც საავადმყოფოს დატოვებთ. სანამ კლინიკიდან გაგწერენ გადმოგეცემთ ბარათი, რომელსაც თან წაიღებთ. თუ ექიმს ან მედდას ნახავთ ავადმყოფობის გამო საავადმყოფოში მოსვლიდან ერთი თვის განმავლობაში, ეს ბარათი უნდა აჩვენოთ.

მონაწილეობის გამო დავზიანდები თუ არა?

სხვა კვლევების მიხედვით ეს საკვლევი სამკურნალო საშუალება (ტრანექსამის მკავა) არ იწვევს არასასურველი სისხლის კოაგულაციის წარმოქმნას, მისი მოკვლევიანი გამოყენებისას არ აღინიშნება უარყოფითი გვერდითი მოვლენები, მაგრამ ჩვენ არ ვიცით ასევე იქნება თუ არა თქვენს მდგომარეობაში მყოფი ადამიანებისათვის. თქვენი ექიმი გაგიწევთ მეთვალყურეობას და მიიღებთ საუკეთესო არსებულ მზრუნველობას თუკი რაიმე პრობლემა შეგექმნათ. ისინი ასევე შეატყობინებენ ამ პრობლემის შესახებ კვლევის ხელმძღვანელებს.

რა სარგებელს ვიღებ მონაწილეობით?

ჩვენ არ ვიცით დაგეხმარებათ თუ არა ეს კვლევა. მაგრამ ის დაეხმარება ექიმებს მომავალში საჭმლის მომწოდებელი მილიდან სისხლდენის მქონე პაციენტების მკურნალობაში.

შემიძლია თუ არა აზრის შეცვლა მონაწილეობის შესახებ?

თუ აზრს შეიცვლით მონაწილეობასთან დაკავშირებით, უბრალოდ უთხარით თქვენს ექიმს, რომ აღარ გსურთ კვლევაში მონაწილეობა. ამის გაკეთება ნებისმიერ დროს შეგიძლიათ. თქვენი ექიმი მოგხედავთ და ყველა სხვა სახის ტრადიციულ მკურნალობას ჩაგიტარებთ რაც კი გესაჭიროებათ. იმედი გვაქვს რომ უფლებას მოგვცემთ გამოვიყენოთ ინფორმაცია რომელიც უარის თქმამდე თქვენგან მოგროვდა, მაგრამ თუ უარს იტყვით, გთხოვთ, ექიმს აცნობოთ.

რა ინფორმაცია შეგროვდება ჩემ შესახებ?

დეტალები თქვენი სისხლდენის, სამკურნალო მედიკამენტების შესახებ, თქვენი ჯანმრთელობის მდგომარეობის, პროგრესის შესახებ.

ლონდონში მთავარი ოფისის პერსონალს შეიძლება ასევე სურდეს თქვენ მიერ ხელმოწერილი თანხმობის ფორმის ასლი. ეს მათ დაეხმარება დარწმუნდნენ და უზრუნველყონ რომ კვლევა სწორად მიმდინარეობს.

ჩემ შესახებ ინფორმაცია შეინახება თუ არა პრივატულად?

თქვენ შესახებ მოგროვებული ყველა ინფორმაცია საიდუმლოდ იქნება შენახული. ისინი ვისაც შეეძლება ამ ინფორმაციაზე წვდომა იქნებიან ექიმები, რომლებიც ამ კვლევას წარმართავენ, ლონდონის სათაო ოფისის პერსონალი და ის სამმართველოები/ორგანოები, რომლებიც ამოწმებენ სწორად მიმდინარეობს თუ არა კვლევა.

თქვენი ექიმი თქვენ შესახებ გარკვეულ დეტალებს გადაუგზავნის ლონდონის კვლევის ჯგუფს, რომლებიც მას დაცულად შეინახავენ. თქვენი პირადი დეტალები დანარჩენი საკვლევი ინფორმაციისაგან განსხვავებულ ადგილას დაცულად შეინახება და კვლევის დამთავრებიდან ხუთი წლის შემდგომ განადგურდება.

კვლევის შედეგები გამოქვეყნდება სამედიცინო ჟურნალში რათა სხვა ექიმებმა გაიგონ და ისწავლონ აქედან. თქვენი პირადი ინფორმაცია არ იქნება ჩართული ამ კვლევის შემაჯამებელ მოხსენებაში და თქვენი იქ იდენტიფიცირება შეუძლებელია.

საკვლევი მონაცემები ხელმისაწვდომი იქნება მკვლევარებისთვის მთელი მსოფლიოს მასშტაბით რათა გაუმჯობესდეს სამედიცინო ცოდნა და პაციენტზე მზრუნველობა. თქვენი პირადი ინფორმაცია იქ არ იქნება ჩართული და თქვენი იდენტიფიცირება იქნება შეუძლებელი.

ვინ არის ამ კვლევაზე პასუხისმგებელი/ვინ არის მმართველი?

ეს კვლევა იმართება ლონდონის უნივერსიტეტის ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის ლონდონის სკოლის ხელმძღვანელობით.

ვინ აფინანსებს ამ კვლევას?

კვლევას აფინანსებს გაერთიანებული სამეფოს მთავრობა. თქვენს ექიმს არ უხდის თანხას ამ კვლევაში პაციენტების ჩართვისათვის. დაიფარება მხოლოდ კვლევასთან დაკავშირებული ხარჯები.

ვინ შეამოწმა ეს კვლევა?

თქვენი ინტერესების დაცვისათვის, ეს კვლევა საგანგებოდ და ყურადღებით შემოწმდა დამოუკიდებელი ჯგუფის მიერ, რომელსაც „კვლევის ეთიკის კომისია“ ეწოდება. ისინი დაგვთანხმდნენ, რომ ჩვენ შეგვიძლია თავისუფლად ვთხოვოთ ხალხს ამ კვლევაში მონაწილეობაზე.

შემძებლობა თუ არა გავიგო რა არის კვლევის შედეგები?

ეს კვლევა დაახლოებით უნდა დასრულდეს 2020 წელს. თუ გნებავთ, რომ ამ კვლევის შედეგების შეჯამება გადმოგეცეთ მისი დასრულებისას, თუ შეიძლება აცნობეთ თქვენს მკურნალ ექიმს.

ასევე შეგიძლიათ ეწვიოთ კვლევის ვებ-გვერდს რომ იხილოთ კვლევის პროგრესი (haltit.lshtm.ac.uk).

ვის შემიძლია მივმართო თუ რაიმე კითხვები ან ინტერესები მაქვს?

შეგიძლიათ ესაუბროთ თქვენს ექიმებსა და მედებს ამ კვლევის შესახებ. ისინი ეცდებიან მაქსიმალურად ამომწურავად გასცენ პასუხი თქვენს კითხვებს. თქვენ ასევე შეგიძლიათ მიმართოთ ექიმს [\[ჩაწერეთ სახელი\]](#), რომელიც ამ კვლევის მეთვალყურეა თქვენს საავადმყოფოში. თქვენ შეგიძლიათ მიწეროთ [\[მას\]](#) შემდეგ მისამართზე [\[მისამართი\]](#) ან დაურეკოთ: [\[ტელეფონის ნომერი\]](#)

თუ მაინც ვერ გავეცემა თქვენს კითხვებს პასუხი დამაკმაყოფილებლად მოამზადეთ ფორმალური საჩივარი საავადმყოფოს დირექტორისადმი ან/და ეთიკის კომიტეტისადმი, რომელმაც მოიწონა და დაამტკიცა ეს კვლევა ამ საავადმყოფოში. თქვენი ექიმი გაცნობებთ დეტალებს, თუ როგორ უნდა გააკეთოთ ეს.

კიდევ რა უნდა ვიცოდე?

თუ რამე არასწორად განვითარდება და ამ კვლევის განმავლობაში ზარალი მოგადგებათ, და ეს ვინმეს დაუდევრობის გამო მოხდება, მაშინ საფუძველი გაქვთ კომპენსაცია მოითხოვოთ. ჰიგიენისა და ტროპიკული მედიცინის ლონდონის სკოლა, რომელიც ორგანიზებას უწევს ამ კვლევას, იღებს პასუხისმგებლობას ნებისმიერი არა-დაუდევრობით გამოწვეული საჩივრისთვის, რომელიც დაკავშირებულია ამ კვლევაში მონაწილეობასთან.

გთხოვთ დაგვისვათ თუ რაიმე კითხვა გაქვთ, კვლევისას, კვლევამდე და მის შემდეგაც. თუ კითხვები გაქვთ კვლევის შესახებ, გთხოვთ მიმართეთ კვლევის მონაწილე თქვენს ექიმებს და მედებს, რომლებიც მაქსიმალურად ახალ ინფორმაციას მოგაწვდიან წამლ(ებ)ის/პროცედურ(ებ)ის შესახებ, რომლებიც კვლევაში გამოიყენება. თუ გსურთ იმ კვლევის წაკითხვა/გაცნობა, რომელსაც ეს ექსპერიმენტი ეფუძნება, გთხოვთ მიმართოთ თხოვნით თქვენს მედდას ან ექიმს, რომელიც ჩართულია კვლევაში.

დანართი 3d – ინფორმირებული თანხმობის ფორმა

HALT-IT კვლევის თანხმობის ფორმა

პაციენტისა და წარმომადგენლის თანხმობის ფორმა

HALT-IT კვლევა

კვლევის სახელწოდება: ტრანექსამის მჟავა გასტროინტესტინური სისხლდენის სამკურნალოდ: საერთაშორისო, რანდომიზირებული, ორმაგად ანონიმური, პლაცებო-კონტროლირებადი კვლევა

სავადმყოფოს კოდი		ადგილობრივი მთავარი მკვლევარი					
პაციენტის სავადმყოფოს ID ნომერი		რანდომიზაციის ნომერი		ყუთი		პაკეტი	
პაციენტის სახელი		თუ წარმომადგენელია, მისი კავშირი პაციენტთან					

ვერსია 2.0 თარიღით: 23/08/2017

1. მე წავიკითხე და გავიაზრე საინფორმაციო ბუკლეტი (ვერსია 2.0 დათარიღებული 2017 წლის 23 აგვისტოს) და მქონდა კითხვების დასმის საშუალება.
2. მე ვიაზრებ რომ ჩემი არჩევანია ამ კვლევაში მონაწილეობა. მე თავისუფალი ვარ ნებისმიერ დროს გამოვეთიშო კვლევას, ყოველგვარი მიზეზის ახსნის გარეშე და ეს არ მოახდენს გავლენას ჩემი (პაციენტის) მკურნალობასა ან უფლებებზე.
3. მე ვაცნობიერებ რომ ჩემი (პაციენტის) სამედიცინო ჩანაწერების ნაწილი შეისწავლება ამ კვლევაში მონაწილე პირების მიერ. მე მათ ვრთავ ამ ჩანაწერების ნახვის უფლებას.
4. მე უფლებას ვაძლევ ამ ფორმის ერთი ასლი გაკეთდეს ლონდონში მყოფი მკვლევარი პერსონალისთვის მონიტორინგის მიზნებიდან გამომდინარე.
5. მე უფლებას ვაძლევ ჩემს პირად ექიმს განაცხადოს, რომ მე (პაციენტი) მონაწილეობას ვიღებ/იღებს ამ კვლევაში.
6. მე უფლებას ვაძლევ შეგროვდეს ჩემს შესახებ მონაცემები ამ კვლევაში და ისინი (ჩემი პირადი ინფორმაციის გამოკლებით/მოშორებით) გამოყენებული იქნას მკვლევარების მიერ მთელი მსოფლიოს მასშტაბით.
7. მე (პაციენტი) თანხმობას ვაცხადებ კვლევაში, HALT-IT მონაწილეობაზე.

პაციენტის/წარმომადგენლის სახელი _____ თარიღი _____ ხელმოწერა (გერა თითის ანაბეჭდი ან ნიშანი თუ ხელმოწერის უნარი არ აქვს)

პირის სახელი ვინც თანხმობას აცხადებს _____ თარიღი _____ ხელმოწერა

მთავარი მკვლევარის სახელი _____ თარიღი _____ ხელმოწერა

პაციენტი/მისი წარმომადგენელი ვერ აწერს ხელს. როგორც მოწმე ვადასტურებ კვლევის შესახებ ყველა ინფორმაცია მიეწოდათ პაციენტი/წარმომადგენელი დაეთანხმა მონაწილეობას.

მოწმის სახელი _____ თარიღი _____ ხელმოწერა

ორიგინალი უნდა იყოს შენახული მკვლევარის საკვლევი ფაილში, 1 ასლი პაციენტისთვის, 1 ასლი უნდა ინახებოდეს პაციენტის სავადმყოფოს ჩანაწერებში/ისტორიაში.

დანართი 4 –DMC-ისა და TSC-ის აგებულება

დამოუკიდებელ მონაცემთა მონიტორინგის კომიტეტის (DMC) შემადგენლობა

სახელი	წევრობა	ექსპერტიზა/ცოდნა/გამოცდილება
პროფესორი ალან ბარკუნი	მაკგილის უნივერსიტეტი, კანადა	კლინიკური ექსპერტი
მისტერ ტონი ბრედი	შპს Sealed Envelope („დახურული კონვერტი“), გაერთიანებული სამეფო	დამოუკიდებელი სტატისტიკოსი
ექიმი ფილიპ დევერო	მაკმასტერის უნივერსიტეტი, კანადა	კვლევების ექსპერტი
პროფესორი რიჩარდ გრეი	ოქსფორდის უნივერსიტეტი, გაერთიანებული სამეფო	სტატისტიკოსი
პროფესორი დევიდ სარეში	ქრისტიანული მედიცინის კოლეჯი, ველორი, ინდოეთი	კლინიკური ექსპერტი

კვლევის მმართველი კომიტეტის (TSC) შემადგენლობა

სახელი	წევრობა	ექსპერტიზა/ცოდნა/გამოცდილება
პროფესორი კრისტოფერ ჰოუკი	ნოტინგემის უნივერსიტეტი, გაერთიანებული სამეფო	გასტროენტეროლოგი და TSC-ის თავმჯდომარე
ექიმი ადეფემი აფოლაბი	იბადანის უნივერსიტეტი, ნიგერია	მთავარი ქირურგი
მს ბარბარა ფარელი	ოქსფორდის უნივერსიტეტი, გაერთიანებული სამეფო	კვლევების ექსპერტი
პროფესორი დევიდ ჰენრი	კლინიკური შეფასებითი მეცნიერებების ინსტიტუტი, კანადა	კვლევების ექსპერტი
ექიმი კრის მეტკალფი	ბრისტოლის უნივერსიტეტი, გაერთიანებული სამეფო	სტატისტიკოსი
პროფესორი იან რობერტსი	LSHTM, გაერთიანებული სამეფო	კვლევების ექსპერტი

დანართი 5 – კვლევის აქტუალურობა კონკრეტული ქვეყნისთვის და სხვა რელევანტური ინფორმაცია პროტოკოლთან დაკავშირებით: საქართველო

საზოგადოებრივი ჯანდაცვის აქტუალურობა: მწვავე გასტროინტესტინური (GI) სისხლდენა მთელ მსოფლიოში მძიმე დაავადებაა და სიკვდილიანობის მნიშვნელოვანი მიზეზია. ის გადაუდებელ დახმარებას საჭიროებს. მწვავე ზედა გასტროინტესტინური სისხლდენის ძირითადი მიზეზია პეპტიური წყლულები და საყლაპავი მილის ვარიკოზული დაავადებები, რომელიც ღვიძლის ციროზის შედეგად ჩნდება. გასტროინტესტინური სისხლდენის სიხშირის ზუსტი მაჩვენებელი საქართველოში ხელმისაწვდომი არ არის, მაგრამ პეპტიური წყლულების ცნობილი რისკ ფაქტორების არსებობა, როგორცაა ჰელიკობაქტერია პილორის ინფექცია¹, ხოლო ღვიძლის ციროზისთვის ისეთი რისკ ფაქტორები, როგორცაა ჰეპატიტი C,² საფუძველს იძლევა ვივარაუდოთ, რომ გასტროინტესტინური სისხლდენა საქართველოშიც აქტუალური პრობლემაა. 2012 წელს, გასტროინტესტინური სისხლდენით დაახლოებით 275 პაციენტი მკურნალობდა „მაღალი ტექნოლოგიების სამედიცინო ცენტრში“, რომელიც თბილისის ერთ-ერთი მთავარი სამედიცინო ცენტრია.

დაახლოებით 10% პაციენტებისა მწვავე გასტროინტესტინური სისხლდენით იღუპება საავადმყოფოში. მწვავე გასტროინტესტინური სისხლდენის სხვა შემთხვევები მოითხოვს ქირურგიული ჩარევებისა და სისხლის გადასხმების საჭიროებას, რომელიც ყოველთვის უსაფრთხო/ხელმისაწვდომი არ არის. სისხლის დანაკარგის შესამცირებლად მარტივი, იაფი და ეფექტური მკურნალობის გამოყენებით შესაძლოა თავიდან ავიცილოთ ათასობით ნაადრევი სიკვდილი და გავაუმჯობესოთ გასტროინტესტინური სისხლდენის მართვა საქართველოსა და მთელს მსოფლიოში.

გაურკვევლობის პრინციპი: ექიმები ვალდებული არიან, თავიანთ პაციენტებს კორექტული მკურნალობა შეურჩიონ. ამგვარად, თუ ექიმი თვლის, რომ კონკრეტულ შემთხვევაში TXA პაციენტისთვის ეფექტურ მკურნალობას წარმოადგენს და მისი დანიშვნა აუცილებელია, ექიმი ამ კონკრეტულ პაციენტს უნიშნავს TXA-ს და არ რთავს კვლევაში, რადგან ამ კვლევაში პაციენტთა მხოლოდ 50% იღებს TXA-ს და 50% პლაცებოს.

ანალოგიურად, თუ ექიმი დარწმუნებულია, რომ TXA კონკრეტული პაციენტისთვის უკუნაჩვენებია (მაგალითად, ცნობილია, რომ პაციენტს აქვს TXA-ზე ალერგია), ექიმი ამ კონკრეტულ პაციენტს არ რთავს კვლევაში, რადგან ამ კვლევაში პაციენტთა 50% ხვდება TXA-ს ჯგუფში და 50 % პლაცებოს ჯგუფში.

იმ შემთხვევაში, თუ ექიმი **გაურკვევლობაშია**, წარმოადგენს თუ არა TXA პაციენტისთვის საუკეთესო მკურნალობას, იგი პაციენტს რთავს კვლევაში (TXA-ის ან პლაცებოს მისაღებად) და არ არღვევს ექიმის ვალდებულებას, თავისი პაციენტებისთვის ყოველთვის მხოლოდ საუკეთესო მკურნალობა აირჩიოს.

ეს არის **“გაურკვევლობის პრინციპის”** საფუძველი, რომელიც HALT-IT კვლევის შემთხვევაში კვლევაში ჩართვის დასაშვებობის დასადგენად საკვანძო კრიტერიუმია.

გაურკვევლობის პრინციპი წარმოადგენს დიდი კვლევების შემთხვევაში კვლევაში ჩართვის დასაშვებობის დასადგენად აღიარებულ საშუალებას³ და მიზნად ისახავს იმის უზრუნველყოფას, რომ რანდომიზაცია ეთიკურად მისაღები იყოს კვლევაში ჩართული ყოველი პაციენტისთვის.

კვლევაში მონაწილეობისთვის ზრდასრულსაკადმი ინფორმაცია: 18წელი

ინფორმირებული თანხმობის მიღების პროცედურა: „ჯანმრთელობის შესახებ“ საქართველოს კანონის (ნომერი 1139, დათარიღებული: 10/12/1997) თავი 2, მუხლი 11-ის შესაბამისად კვლევაში დაიშვებიან პაციენტები მათი წინასწარ განცხადებული ნების (როცა მათ აქვთ გაცნობიერებული გადაწყვეტილების

მიღების უნარი) საფუძველზე; ის პაციენტები, ვისაც არ გააჩნია გაცნობიერებული გადაწყვეტილების მიღების უნარი, კვლევაში დაიშვებიან მათი ნათესავის ან კანონიერი წარმომადგენლის ინფორმირებული თანხმობით. ინფორმირებული თანხმობის მიღების სხვა პროცედურა საქართველოსთვის არ განიხილება.

ადგილობრივი ორგანიზაცია: კვლევა იქნება ორგანიზებული და ცენტრალურად მართული კვლევის მაკოორდინირებელი ცენტრის (TCC) მიერ LSHTM-ში. თამარ გოგიჩაიშვილი, ანესთეზიისა და მართვის ინტეგრირებული მოწყობილობების უფროსი (თბილისის ცენტრალური საავადმყოფო) იქნება ამ კვლევის ნაციონალური კოორდინატორი საქართველოში. ეს პასუხისმგებლობა მოიცავს კვლევისთვის შესაფერისი ადგილების შერჩევას საქართველოში, რეგულაციური და ეთიკური აპლიკაციების ჩაბარებას/წარდგენას TCC-ს სახელით. დამატებით, ის დაეხმარება TCC-ს საქართველოში არსებული საკვლევი ცენტრების ზედამხედველობაში.

მითითებანი

1. Olivares A, Buadze M, Kutubidze T, et al. Prevalence of Helicobacter pylori in Georgian patients with dyspepsia. *Helicobacter*, 2006. 11(2):81-5.
2. Shepard C, Finelli L, and Alter M Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect. Dis.*, 2005. 5(9):558-67
3. Peto R and Baigent C. Trials: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ*, 1998. 317(7167):1170-1.