

CRASH₂

Clinical Randomisation of an
Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage 

CRASH2ฉบับภาษาไทย
การศึกษาแบบสุ่มเลือกเปรียบเทียบด้วยกลุ่มควบคุม(Clinical
Randomization) ถึงผลการใช้ยา Antifibrinolytic agent
ในผู้ป่วยที่เกิดปัญหาสำคัญจากการสูญเสียเลือด

International Protocol: รูปแบบงานการวิจัยระหว่างประเทศ

เป็นงานวิจัยขนาดใหญ่ในรูปแบบการสุ่มเลือกเปรียบเทียบด้วยกลุ่มควบคุมกับยาเทียบเคียง(Randomized Placebo Controlled Trial) ในผู้ป่วยอุบัติเหตุที่กำลังเกิดหรือมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาสำคัญจากการสูญเสียเลือด (Significant Hemorrhage) โดยประเมินผลในการให้ยา Antifibrinolytic agent กับการเสียชีวิต (Death) และความต้องการด้านการให้เลือดทดแทน (Transfusion Requirement)

1. หลักการและเหตุผล (Background)

บทนำ(Introduction) : การศึกษาในประชากรอายุ 5-45ปี พบการเสียชีวิตจากการได้รับอุบัติเหตุเป็นสาเหตุสำคัญพบบ่อยอันดับที่สองรองจากโรคเอดส์ (HIV/AIDS) ในแต่ละปีมีประชากรประมาณ 3 ล้านคนทั่วโลกเสียชีวิตจากการได้รับอุบัติเหตุ หลายคนเสียชีวิตหลังจากการรับตัวไว้รักษาในโรงพยาบาล¹ ในกลุ่มที่รอดชีวิตจากจุดเกิดเหตุและถูกส่งตัวเข้ารับการรักษามีกผลการศึกษาพบว่าการสูญเสียเลือดอย่างรุนแรง(Exsanguinations)เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เสียชีวิตในโรงพยาบาลสูง²ถึง 50 % และสาเหตุการเสียชีวิตสำคัญอื่นๆคือการบาดเจ็บทางสมอง-ไขสันหลังและระบบอวัยวะทำงานล้มเหลวยังอาจเกิดผลกระทบบัเพิ่มจากภาวะการสูญเสียเลือดได้³

กลไกการห้ามเลือด : หลังเกิดการฉีกขาดของเส้นเลือด ร่างกายจะมีกลไกการห้ามเลือดเพื่อคงไว้ซึ่งระบบไหลเวียนเลือด ไม่ว่าจะเป็นผลจากการผ่าตัดหรือการบาดเจ็บที่มีรูปแบบการตอบสนองที่คล้ายคลึงกัน⁴ โดยจะมีการเปลี่ยนแปลงของระบบการแข็งตัวของเลือดตามหลังการสูญเสียเลือดปริมาณมาก และยังมีกระบวนการยับยั้งการย่อยสลายลิ่มเลือด(Fibrinolysis) ซึ่งอาจมีมากเกินไปจนเป็นพยาธิสภาพเรียกว่า Hyperfibrinolysis⁴ มีผลการศึกษาพบว่าการให้Antifibrinolytic agent ในผู้ป่วยผ่าตัดสามารถลดการเสียชีวิตระหว่างผ่าตัดได้ ไม่ว่าจะผู้ป่วยจะมีภาวะกลไกห้ามเลือดทำงานปกติหรือในสถานะที่มีพยาธิสภาพ Hyperfibrinolysis และพบว่าไม่มีความเสี่ยงต่อการเกิดผลแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด โดยเฉพาะที่เห็นชัดเจนคือไม่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันจากลิ่มเลือด(Thromboembolism)⁵

ความรู้ทางทฤษฎี : เป็นที่ทราบกันว่าการให้Antifibrinolytic agent ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่สามารถลดการเสียชีวิตระหว่างผ่าตัดได้ ยังมีการศึกษาSystematic review⁶ งานวิจัยทดลองในลักษณะการสุ่มเลือกเปรียบเทียบด้วยกลุ่มควบคุมเพื่อดูผลลัพธ์ของการให้Antifibrinolytic agent (ส่วนใหญ่คือ AprotininและTranexamic acid) สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดไม่ฉุกเฉิน(Elective Surgery) จำนวนผู้ป่วยรวม 8,580 รายที่มาจาก 74 งานวิจัยเกี่ยวกับการผ่าตัดหัวใจ, 8งานวิจัยเกี่ยวกับการผ่าตัดกระดูก ,4 งานวิจัยเกี่ยวกับการผ่าตัดตับและ 3งานวิจัยเกี่ยวกับการผ่าตัดหลอดเลือด พบว่าการได้รับยาช่วยลดการรักษาให้เลือดทดแทนได้โดยคิดเป็น 1/3ของผู้ป่วยทั้งหมด ,การได้รับยาช่วยลดปริมาณเลือดที่ต้องให้รักษาทดแทนได้

ยเฉลี่ย 1 unit

และลดความจำเป็นในการผ่าตัดซ้ำในกรณีของการเกิดเลือดออกแทรกซ้อนหลังการผ่าตัด(Postoperative Bleeding)

โดยพบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มที่ได้รับยาและกลุ่มเปรียบเทียบ แต่ผลลัพธ์ในโอกาสเสี่ยงต่อการเสียชีวิตไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม(RR 0.85 ,CI 0.63-1.14)

สมมติฐาน (Hypothesis) :

เนื่องจากภาวะการแข็งตัวของเลือดผิดปกติที่เกิดตามหลังการบาดเจ็บน่าจะคล้ายกับที่เกิดตามหลังการผ่าตัด ดังนั้นการให้Antifibrinolytic agent ควรจะสามารถลดการสูญเสียเลือด ,ช่วยลดปริมาณเลือดที่จำเป็นต้องให้รักษาทดแทน และอาจจะช่วยลดการเสียชีวิตจากปัญหาการสูญเสียเลือดหลังได้รับอุบัติเหตุจากการศึกษาของงานวิจัยขนาดเล็ก⁷มีผู้ป่วยจำนวน 70 คน

ศึกษาแบบสุ่มเลือกเปรียบเทียบด้วยกลุ่มควบคุมพบว่าในผู้ป่วยได้รับยา

Antifibrinolytic agent ไม่พบผู้เสียชีวิต(0 ราย) แต่ในกลุ่มเปรียบเทียบมีผู้เสียชีวิต 3 ราย

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังไม่มีความชัดเจนที่สามารถยืนยันผลการรักษาทางคลินิก และจากการศึกษาผลการใช้ยา Antifibrinolytic agent

รักษาผู้ป่วยบาดเจ็บที่ตา(Eye

injury)พบหลักฐานที่ว่ายาช่วยลดปัญหาการเกิดในระยะหลังการบาดเจ็บ(Secundary Haemorrhage) ได้⁸

ความจำเป็นต่อการทำการศึกษา (Need for a trial) :

ถ้าหากมีวิธีการรักษาที่ไม่ยุ่งยากและกระทำได้อย่างแพร่หลายซึ่งได้ผลช่วยลดปัญหาการสูญเสียเลือดหลังได้รับอุบัติเหตุ

ก็จะช่วยป้องกันการเสียชีวิตก่อนเวลาที่ควร(Premature death)ในผู้ป่วยอุบัติเหตุจำนวนมากในแต่ละปี

และยังช่วยลดความเสี่ยงของการรักษาให้เลือดทดแทนได้

เนื่องจากเลือดยังถือว่าเป็นสิ่งที่ขาดแคลน,มีค่าใช้จ่ายสูงและที่สำคัญคือยังมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดต่อได้(Transfusion transmitted infection)

อุบัติเหตุพบได้ทั่วไปทุกภูมิภาคที่อาจไม่มีความปลอดภัยจากการรักษาให้เลือดทดแทน มีผลการศึกษาในประเทศออสเตรียพบประชากรสัดส่วน 2 % ที่ได้รับเชื้อ

HIVหลังได้รับการรักษาให้เลือด

มีผู้ประมาณการว่าตัวเลขครั้งนี้น่าจะต่ำกว่าความเป็นจริง^{9 10} มีแค่ 43 % จาก

191 ในประเทศสมาชิก WHOที่ทำการตรวจคัดกรองเชื้อ HIV, Hepatitis B/C virus ทุกๆปีพบรายงานความไม่ปลอดภัยในการรักษาให้เลือดทดแทนและปัญหาการใช้

เข็มฉีดยามีประชากร 8-16 ล้านคนที่ติดเชื้อHepatitis B virus, ประชากร 2.3-4.7 ล้านคนที่ติดเชื้อHepatitis C virusและ ประชากร 80000-160000

คนที่ติดเชื้อHIV¹¹

จึงมีความจำเป็นที่จะต้องมีการวิจัยขนาดใหญ่ที่เชื่อถือได้ในรูปแบบการสุ่มเปรียบเทียบด้วยกลุ่มควบคุม

ดำเนินการศึกษาในผู้ป่วยอุบัติเหตุจำนวนมากในแต่ละปีที่ต้องรับเข้ารักษาในสถานพยาบาลเพราะกำลังเกิดหรือมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาสำคัญจากการสูญเสียเลือด(Significant Hemorrhage)จนอาจเสียชีวิตได้

โดยวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาพัฒนาวิธีการรักษาที่ไม่ยุ่งยาก,ค่าใช้จ่ายไม่สูงและสามารถกระทำได้อย่างแพร่หลายเช่นการใช้ยา Antifibrinolytic agentคือTranexamic

acid และด้วยเหตุผลที่ไม่ได้เลือกใช้

Aprotinin เพราะยามีค่าใช้จ่ายสูงกว่ามาก, เป็นผลิตภัณฑ์จากสัตว์เลี้ยงที่เสี่ยงต่อการเกิดอาการแพ้กับเสี่ยงต่อการเกิดโรคติดต่อได้

ขนาดยาที่เลือกใช้ (Dose Selection) : การศึกษา Systematic review

งานวิจัยในลักษณะทดลองแบบสุ่มเปรียบเทียบผลกับกลุ่มควบคุมเพื่อดูผลลัพธ์ของการให้ Antifibrinolytic agent สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด

พบว่าขนาดยาที่ใช้ของ Tranexamic acid มีความหลากหลาย

โดยขนาดที่เริ่มให้ (Loading dose) อยู่ระหว่าง 2.5 ม.ก/ก.ก – 100 ม.ก/ก.ก

ส่วนขนาดที่ให้ติดตาม (Maintenance dose) อยู่ระหว่าง 0.25 ม.ก/ก.ก/ช.ม – 4

ม.ก/ก.ก/ช.ม ในระยะเวลาตั้งแต่ 1-12 ชม

ผลของขนาดยาที่ต่างกันต่อการสูญเสียเลือดและการรักษาให้เลือดทดแทนไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่มที่จำแนกว่าเป็นขนาดยาที่สูงกับขนาดยาที่ต่ำ

งานวิจัยเกี่ยวกับการผ่าตัดหัวใจพบว่า Tranexamic acid ขนาดที่เริ่มให้ 10 ม.ก/ก.ก และตามด้วยขนาด 1 ม.ก/ก.ก/ช.ม

จะพบระดับยาในเลือดเพียงพอที่สามารถยับยั้งกลไกการย่อยสลายลิ่มเลือด

(Fibrinolysis)¹² ในการศึกษา Dose-response relationship ของ Harrow และคณะ ในปี พ.ศ. 2538 สรุปว่าขนาดยาแบบนี้สามารถลดการสูญเสียเลือดในการผ่าตัดทำ extracorporeal circulation อย่างได้ผลที่ไม่แตกต่างกับขนาดยาที่สูงขึ้น¹³

ในกรณีฉุกเฉิน การบริหารยาในขนาดยาคงที่ (Fixed dose)

น่าจะเหมาะสมในทางปฏิบัติมากกว่าเนื่องจากเราอาจจะไม่ทราบน้ำหนักตัวผู้ป่วย ดังนั้นการศึกษาในครั้งนี้จึงเลือกใช้ขนาดยาคงที่โดยพิจารณาจากงานวิจัยที่ยืนยันผลลัพธ์ว่ามีประสิทธิภาพชัดเจนในผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่า 100 กก

และเป็นขนาดที่มีความปลอดภัยโดยไม่มีภาวะข้างเคียงเมื่อให้ในผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 50 กก

ระยะเวลาที่เลือกให้ยาเพื่อหวังผลเพียงให้ยาออกฤทธิ์สูงสุดในช่วงระยะแรกที่ต้องการผลเพื่อลดการสูญเสียเลือด

ซึ่งยาจะไม่มีผลต่อเนื่องนานจนถึงช่วงระยะตอบสนองเบื้องต้นต่อการบาดเจ็บหรือการผ่าตัดของร่างกาย (Acute phase response)

2. รูปแบบงานวิจัย (Study design)

สรุปงานวิจัย (Summary) : CRASH2

เป็นงานวิจัยทางเวชปฏิบัติขนาดใหญ่ในรูปแบบการสุ่มเลือกเปรียบเทียบด้วยกลุ่มควบคุมกับยาเทียบเคียง (Randomized Placebo Controlled Trial) ในการใช้ยา

Antifibrinolytic agent คือ Tranexamic acid ในผู้ป่วยอุบัติเหตุโดยเร็วตั้งแต่ระยะแรก และประเมินผลลัพธ์เกี่ยวกับการเสียชีวิต (Death), การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด (Vascular event) และความต้องการด้านการให้เลือดทดแทน (Transfusion Requirement) ทำการศึกษาในผู้ใหญ่ที่ได้รับบาดเจ็บมาไม่เกิน 8

ชมที่กำลังเกิดหรือมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาสำคัญจากการสูญเสียเลือด (Significant Hemorrhage)

จะเข้าเกณฑ์คัดเลือกเพื่อทำการศึกษาโดยบุคลากรการแพทย์ที่ให้การรักษาตั้งแต่ที่ห้องฉุกเฉิน โดยมีการสุ่มเพื่อเลือกใช้ยาที่เตรียมไว้ให้เป็นชุดพร้อมใช้งานฉุกเฉิน และไม่ต้องมีการตรวจพิเศษเพิ่มเติมจากการรักษาปกติ

จะมีการเก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วยแบบกระชั้นเมื่อครบระยะเวลา 1 เดือน,เมื่อจำหน่ายหรือเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิต(เลือกกรณีที่เกิดเหตุการณ์ลำดับแรก)
จำนวนผู้ป่วยที่ต้องการศึกษา : จะพิจารณาจาก 2 ปัจจัยคือ 1.Estimated event rate โดยเลือกค่าประมาณการเสียชีวิต 20 %ของผู้ป่วยอุบัติเหตุจากงานวิจัย MRC CRASH trial

ที่เป็นการศึกษาระหว่างประเทศแบบสุ่มเลือกเปรียบเทียบด้วยกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยอุบัติเหตุที่ขนาดใหญ่ที่สุด 2.Treatment effect โดยเลือกค่าประมาณ 2% สำหรับประโยชน์ที่คาดหวังจากการรักษาที่ไม่ซับซ้อนและกระทำได้ทั่วไปด้วยTranexamic acid เมื่อนำมาคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาที่ต้องมีผู้ป่วย 20,000 ราย($2p < 0.05$)

ซึ่งจะได้ผลวิเคราะห์ที่เชื่อถือได้แน่นอนในการประเมินผลลัพธ์การเสียชีวิต และยังสามารถประเมินผลลัพธ์อื่นๆเช่นผลช่วยลดการรักษาให้เลือดทดแทน ,ปริมาณ unit เลือดที่ต้องให้รักษาทดแทนโดยเฉลี่ย และผลการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนเลือดกับหลอดเลือด(Vascular event) ได้อย่างแน่นอนถูกต้อง

เกณฑ์คัดเลือกเข้าทำการศึกษา (Eligibility):

เพื่อทำการศึกษาในผู้ใหญ่ที่ได้รับบาดเจ็บมาไม่เกิน 8

ชมที่กำลังเกิดหรือมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาสำคัญจากการสูญเสียเลือด (Significant Hemorrhage)

จะถูกคัดเลือกโดยบุคลากรการแพทย์ที่ให้การรักษาประเมินด้วยหลักเกณฑ์และไม่มีข้อบ่งชี้และข้อห้ามใช้ต่อการให้ยา Tranexamic acid

การมีผู้ป่วยที่ได้คัดเลือกเข้าทำการศึกษามีลักษณะที่หลากหลาย

ถือว่าเป็นส่วนดีของงานวิจัยขนาดใหญ่ที่จะสามารถวิเคราะห์ว่าผู้ป่วยในกลุ่มลักษณะใดที่จะได้ประโยชน์จากการศึกษาได้ชัดเจน ดูแผนผังสรุปโดยย่อได้

Inclusion criteria

1. ผู้ป่วยอุบัติเหตุที่ระดับความดัน SBP < 90 mmHg และ/หรือ อัตราของ HR >110 bpm
2. เกิดอุบัติเหตุภายใน 8 ชม.
3. อายุตั้งแต่ 16 ปีขึ้นไป

Exclusion criteria

1. ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ชัดเจนที่ได้ประโยชน์ต่อการให้ยา Tranexamic acid
2. ผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ชัดเจนที่เกิดผลเสียต่อการให้ยา Tranexamic acid

ไบบินยอม(Consent)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับบาดเจ็บรุนแรงมีระดับความรู้สึกตัวที่ไม่ปกติเพียงพอที่จะให้ความยินยอมได้ด้วยตัวเอง

ดังนั้นในกรณีที่ต้องได้รับการดูแลรักษาฉุกเฉินเร่งด่วนและไม่สามารถรอได้

จึงต้องขอความยินยอมในการที่จะดูแลรักษาและดำเนินการวิจัยจากญาติ,

ผู้ปกครองหรือผู้ดูแลโดยชอบตามกฎหมายตลอดจนบุคลากรการแพทย์ที่ให้การรักษาให้ดำเนินการแทนผู้ป่วย

โดยสอดคล้องตามแนวทางดำเนินงานของคณะกรรมการผู้พิจารณาด้านจริยธรรมการวิจัยที่เกี่ยวข้องรวมถึงการจัดทำ

คำแนะนำเกี่ยวกับงานวิจัยพร้อมเอกสารคำแนะนำ (information leaflet /consent)

แก่เพื่อนหรือญาติ

การสุ่มเลือกการรักษา(Randomization)

หลังจากพบผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์การศึกษา และทำการเก็บบันทึกข้อมูลเริ่มต้นใน Patient Entry Form ต่อมาจะทำการสุ่มเลือกการรักษา (Randomization) และจะติดตามผลการศึกษาในผู้ป่วยทุกรายหลังได้รับการสุ่มเลือกการรักษา ในแต่ละที่สามารถเลือกใช้วิธีการดังนี้

1. Telephone randomization ใช้เวลาเพียง 2 นาทีและทำได้ตลอด 24 ชั่วโมง โดยแจ้งข้อมูลเริ่มต้นที่บันทึกใน Patient Entry Formแล้วจะได้รับแจ้งหมายเลขของชุดยารักษาที่มีในแต่ละแห่งซึ่งผ่านการสุ่ม
2. Local pack system randomization ใช้เมื่อมีข้อจำกัดในการสื่อสารทางโทรศัพท์ระหว่างประเทศและไม่เหมาะสมกับสภาพการทำงานของทุกสถาบันที่เข้าร่วมโดยเลือกใช้หมายเลขยาที่ต่ำสุดของชุดกล่องยาที่จะมีอยู่ 8 หมายเลขในแต่ละชุดกล่องยาที่เปิดใช้(lowest number of 8 treatment pack) โดยตัวเลขจะเป็น 4-digit serial number ที่เป็นหมายเลขประจำแต่ละชุดกล่องยา ตามด้วย 2-digit serial number ที่เป็นหมายเลขประจำของยาที่จะให้ผู้ป่วยซึ่งมี 8 หมายเลขในแต่ละชุดกล่องยา (ในชุดกล่องยาปัจจุบันคือ 2xxx, 4xxx และ 8xxx จะตามด้วย 8 หมายเลขในแต่ละชุดกล่องยา คือ 21-28, 41-48 หรือ 81-88 ตามลำดับ เช่นตัวอย่างหมายเลขยา 2152/26 หรือ 8570/81)

ยาที่ใช้รักษา (Treatment): ในแต่ละชุดยาที่ให้ผู้ป่วยประกอบด้วย

- Tranexamic acid หรือยาเทียบเคียง (placebo) 4 ampoules
- น้ำเกลือ 0.9 % Sodium chloride 100 cc.สำหรับเริ่มให้ยา 1 ถัง
- ฉลาก(ติดบอกรายละเอียดของการรักษา)
- คำแนะนำเกี่ยวกับงานวิจัยพร้อมเอกสารคำแนะนำ(Information leaflet/consent)

แบบบันทึกข้อมูลเริ่มต้นและผลลัพธ์การศึกษา(Entry form/Outcome form) ขนาดยาที่ให้ผู้ป่วยสรุปในตารางข้างล่าง

การรักษา	จำนวนหลอดยา	ขนาดยาที่ใช้	การบริหารยา*ระยะเวลา
Loading	2	1 กรัม	100 ม.ล * มากกว่า 10 นาที
Maintenance	2	1 กรัม	120 ม.ก/ช.ม(60 ม.ล/ช.ม) * 8 ชั่วโมง

อาการข้างเคียงจากยาระดับรุนแรง : SUSAR (Serious Unexpected Suspected Adverse Reaction)

กรณีสงสัยว่าจะเกิดอาการข้างเคียงจากยาระดับรุนแรงที่ได้รับในการศึกษา (Unexpected adverse events)

เมื่อคณะผู้วิจัยได้รับทราบสามารถดำเนินการแจ้งและประสานงานกับ CRASH Coordinating Center in London

เพื่อรับทราบและดำเนินการตรวจสอบบันทึกที่รายละเอียดและดำเนินการรับผิดชอบ โดยเร็วได้ตลอดระยะเวลา 24 ชั่วโมง

อาการข้างเคียงจากการให้ยา (Expected Side Effects)

โดยทั่วไปทราบกันว่าอาจพบผลข้างเคียงที่มีรายงานจากการให้ยา Tranexamic acid อยู่แล้วในเรื่องความเสี่ยงที่อาจเพิ่มขึ้นในระบบไหลเวียนเลือดกับหลอดเลือด (Vascular event) เช่น pulmonary embolism, deep vein thrombosis, stroke, myocardial infarction, gastrointestinal bleeding and multiorgan failure อย่างไรก็ตามการศึกษาครั้งนี้ก็จะทำการเฝ้าระวังติดตามประเมินผลเรื่องนี้ในผู้ป่วยทุกรายตามแบบบันทึกผลลัพธ์การศึกษา (Outcome form)

การเปิดเผยข้อมูลยาที่รักษา(Unblinding)

ในกรณีหลังจากการสุ่มเลือกให้การรักษาไปแล้วและพบข้อห้ามใช้ชัดเจนที่เกิดผลเสียต่อการให้ยา เช่นหลอดเลือดดำเกิดลิ่มเลือดอุดตัน แพทย์สามารถหยุดการให้ยารักษาและถ้าต้องการทราบข้อมูลยาที่รักษาซึ่งมีความจำเป็นต่อการดูแลรักษาผู้ป่วย

คณะผู้วิจัยสามารถดำเนินการแจ้งและประสานงานกับ CRASH Coordinating Center in London

เพื่อรับทราบการเปิดเผยข้อมูลยาที่รักษาและดำเนินการตรวจสอบบันทึกรายละเอียดเกี่ยวกับแพทย์ผู้รับผิดชอบการรักษาพร้อมหมายเลขชุดยาที่ใช้ได้โดยสะดวกตลอดระยะเวลา 24 ชั่วโมง

การประเมินผลลัพธ์(Measure of outcome)

ผลลัพธ์การรักษาลึกที่ประเมิน(Primary Outcome) คือ การเสียชีวิตจากทุกสาเหตุภายในระยะเวลา 4 สัปดาห์ (บันทึกข้อมูลเกี่ยวกับการเสียชีวิตเพื่อประเมินว่าเกี่ยวข้องกับ การสูญเสียเลือดหรือ การมีลิ่มเลือดอุดตัน) ส่วนผลลัพธ์การรักษารองที่ประเมิน (Secondary Outcome) คือข้อมูลการรักษาให้เลือดทดแทน, ปริมาณ unit เลือดที่ต้องให้รักษาทดแทน, รายละเอียดการผ่าตัดรักษา และผลที่เกิดเกี่ยวกับหลอดเลือดอุดตัน (Thromboembolism)

การรวบรวมบันทึกข้อมูลที่ต้องการทำได้จากบันทึกเวชระเบียนมาตรฐาน โดยไม่ได้มีการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการหรือทำหัตถการเพิ่มเติมจากการรักษาตามปรกติ ซึ่งจะทำเมื่อครบระยะเวลา 1 เดือนหรือเมื่อจำหน่ายหรือเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิต(เลือกกรณีที่เกิดเหตุการณ์ลำดับแรก)

การวิเคราะห์ผล(Analysis)

จะทำการเปรียบเทียบผลลัพธ์ของการรักษาระหว่างกลุ่มศึกษากับกลุ่มเปรียบเทียบโดยใช้หลักการ ITT (Intention to treat) และการวิเคราะห์จำแนกตามปัจจัยที่มีผลเช่นระยะเวลาที่เข้ารับการรักษา(น้อยกว่า 1 ชม, ระหว่าง 1- 3 ชม และมากกว่า 3 ชม) ,ระดับความรุนแรงของการเสียเลือดตามcapillary refill time(0-2 ,3-4 และมากกว่า 5 วินาที) และระดับของ Systolic Blood Pressure(< 75 ,76-89 ,>89 mmHg) ตลอดจนประเมินความเสี่ยงในเรื่องการรักษาให้เลือดทดแทน, การผ่าตัดซ้ำเพื่อรักษาภาวะเลือดออกและผลแทรกซ้อนเกี่ยวกับหลอดเลือดอุดตัน

3.หน่วยงานดำเนินการ (Organisation)

Data Monitoring and Ethics Committee: DMEC

Professor Rory Collins (ประธาน)

Professor Adrian Grant

Professor John Myberg

แนวทางปฏิบัติตามมาตรฐาน(Standard Operating Procedure)

คณะกรรมการ DMEC

มีหน้าที่เป็นผู้รับผิดชอบควบคุมดำเนินการข้อมูลให้มีความถูกต้องตามหลักการสุ่มเลือกและการปกปิดข้อมูลยาที่รักษา และสามารถเปิดเผยข้อมูลการศึกษาต่อ Trial Steering Committee(TSC)เมื่อมีเงื่อนไขครบ 2 ประการจากการทำ interim analysis คือ

1. มีข้อมูลผลลัพธ์ระหว่างการศึกษายืนยันได้ว่าการได้รับยา มีประโยชน์หรือพบว่ามีผลเสียชัดเจน และ

2. การเปิดเผยข้อมูลผลลัพธ์ระหว่างการศึกษาโดยคาดหวังว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงแบบแผนการรักษาที่ยึดตามผลการศึกษานี้

ทั้งนี้การเปิดเผยข้อมูลการศึกษาก่อนกำหนด(Premature

Disclosure) เพื่อยุติการศึกษาจะใช้แนวทางผสมระหว่างการวิเคราะห์ด้านตัวเลข(Mathematic stopping rule) ร่วมกับการพิจารณาตามหลักวิทยาศาสตร์(Scientific judgment)

Trial Steering Committee: TSC

ประกอบด้วยผู้ทรงคุณวุฒิและผู้เชี่ยวชาญมีประสบการณ์ด้านอุบัติเหตุ, ด้านโลหิตวิทยา, ด้านงานวิจัยทางคลินิก

ซึ่งจะต้องมีการประชุมกันอย่างสม่ำเสมอมากกว่าหนึ่งครั้งในแต่ละปี

และดำเนินการติดต่อปรกติโดยการส่งเอกสารจดหมาย

Professor Ian Franklin (**ประธาน**), University of Glasgow and Scottish Blood Transfusion Service

Ms Brigitte Chaudhry, Road Peace

Professor Tim Coats, University of Leicester

Dr Charles Deakin, Southampton General Hospital

Dr Steve Goodacre, University of Sheffield

Dr Beverley J Hunt, Guy's & St Thomas' Hospital NHS Trust

Dr David Meddings, World Health Organisation

Professor Sir Richard Peto, University of Oxford

Professor Ian Roberts, London School of Hygiene & Tropical Medicine

Professor Peter Sandercock, University of Edinburgh

แนวทางปฏิบัติตามมาตรฐาน(Standard Operating Procedure)

เป็นผู้รับผิดชอบหลักที่จะเปลี่ยนแปลงโครงการวิจัยตามเหตุผลสมควร

เป็นผู้รับผิดชอบควบคุมและติดตามเสนอแนะระหว่างดำเนินการศึกษา

ทบทวนข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับการศึกษาจากแหล่งต่างๆ

พิจารณาข้อเสนอแนะจาก DMEC

ให้ข้อมูลรายละเอียดและคำแนะนำแก่ Management Group

ผู้ประสานงานวิจัย (Collaborators' Responsibilities)

การติดต่อประสานงานกับแต่ละสถานที่ ผ่านผู้ประสานงานวิจัยซึ่งมีหน้าที่ให้การปรึกษาแนะนำรายละเอียดในเรื่องความรู้, ขั้นตอนปฏิบัติของงานวิจัยแก่บุคลากรทางการแพทย์ที่ร่วมกันดูแลผู้ป่วยอุบัติเหตุ

ติดตามดูแลให้การศึกษาเป็นไปอย่างถูกต้องตามเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย, การสุ่มเลือก, การเก็บรวบรวมบันทึกข้อมูลให้สมบูรณ์และสอดคล้องตามแนวทางข้อตกลงมาตรฐานเช่น International Conference on Harmonization (ICH) และ Good Clinical Practice (GCP)

รวมถึงข้อบังคับในแต่ละพื้นที่ซึ่งว่าด้วยการรักษาจริยธรรมแห่งวิชาชีพเวชกรรม, สิทธิผู้ป่วยของแพทยสภา และจริยธรรมการวิจัย

สามารถเข้าถึงแหล่งข้อมูลการศึกษาเพื่อทำการตรวจสอบและยืนยันความถูกต้องได้

Co-ordinating center Responsibilities

เป็นผู้จัดหาวัสดุอุปกรณ์ที่จำเป็นต้องใช้ และดำเนินการสุ่มเลือกและการเปิดเผยข้อมูลเกี่ยวกับยาได้ตลอด 24 ชั่วโมง ให้ข้อมูลความคืบหน้าและตอบข้อสงสัยในการศึกษาวิจัยแก่ผู้ประสานงานวิจัย

ควบคุมดูแลให้การเก็บบันทึกข้อมูลถูกต้อง, สมบูรณ์และมีความปลอดภัย ติดตามดูแลให้การศึกษาเป็นไปอย่างถูกต้องสอดคล้องตามแนวทาง

International Conference on Harmonization (ICH) และ Good Clinical Practice (GCP)

ผลงานตีพิมพ์(Publication)

ผลงานที่สำเร็จในการศึกษานี้เกิดจากความร่วมมือประสานงานของบุคลากรทางการแพทย์ในทุกแห่งที่เข้าร่วม

โดยรายชื่อผู้ประสานงานวิจัยทุกคนในแต่ละแห่งจะระบุในรายงานการวิจัย

การเผยแพร่ข้อมูลการศึกษาในแต่ละแห่งจะส่งให้ผู้ประสานงานวิจัย

ส่วนการเผยแพร่ผลงานวิจัยจะดำเนินการผ่านสื่อสิ่งพิมพ์ต่างๆ, เว็บไซต์และองค์กรที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย

การรับผิดชอบในความเสียหายที่อาจเกิดขึ้น (Indemnity)

งานวิจัยCRASH2 ได้รับการสนับสนุนร่วมจาก London School of Hygiene and Tropical Medicine (LSHTM) และ องค์การอนามัยโลก (WHO) ในบทบาทของ LSHTM ที่เป็น Co-ordinating

Centerจึงเป็นผู้รับผิดชอบความผิดพลาดเสียหายด้วยผลจากยาที่นำมาศึกษา

ที่อาจเกิดขึ้นหลังจากการรักษาตามแนวทางมาตรฐานที่ยอมรับทั่วไปในการศึกษาคั้งนี้

ความรับผิดชอบนี้ไม่มีความเกี่ยวข้องกับความรับผิดชอบของผู้ผลิตหรือจำหน่ายยา Tranexamic acid

งบประมาณ (Financial Support)

LSHTM และ องค์การอนามัยโลก (WHO) ให้การสนับสนุนที่จำกัดเฉพาะ การประชุมและการดำเนินงานของศูนย์กลางCo-ordinating

Centerเช่นเอกสารเกี่ยวกับงานวิจัย,

แบบบันทึกข้อมูลและการจัดเตรียมยาให้พร้อมใช้งานในแต่ละแห่ง

ผู้ผลิตหรือจำหน่ายยา Tranexamic

acidซึ่งเป็นยาที่ใช้แพร่หลายมาหลายสิบปีไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการศึกษาคั้งนี้

งานวิจัยนี้ไม่มีค่าตอบแทนแก่ผู้ร่วมงานวิจัย

โดยต้องการความร่วมมือและผู้ร่วมงานวิจัยสามารถขอรับการสนับสนุนจากแหล่งต่างๆได้โดยอิสระ

4.เอกสารอ้างอิง

1. Murray CJL, Lopez AD. Global health statistics: a compendium of incidence, prevalence and mortality estimates for over 200 conditions. Harvard School of Public Health, Boston: Harvard University Press, 1996.
2. Sauaia A, Moore FA, Moore E, Moser K, Brennan R, Read RA, Pons PT. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma* 1995; 38:185-193.
3. The Brain Trauma Foundation. The American Association of Neurological Surgeons. The Joint Section on Neurotrauma and Critical Care. Hypotension. *J Neurotrauma*. 2000; 17(6-7):591-5.
4. Lawson JH, Murphy MP. Challenges for providing effective hemostasis in surgery and trauma. *Semin Hematol* 2004; 41:55-64.
5. Porte RJ, Leebeek FW. Pharmacological strategies to decrease transfusion requirements in patients undergoing surgery. *Drugs* 2002; 62: 2193-211.
6. Henry DA, Moxey AJ, Carless PA, O'Connell D, McClelland B, Henderson KM, Sly K, Laupacis A, Fergusson D. Antifibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
7. Coats T, Roberts I, Shakur H. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
8. Aylward GW, Dunlop IS, Little BC. Meta-analysis of systemic antifibrinolytics in traumatic hyphema. *Eye* 1994; 8:440-442.
9. Kiwanuka N, Gray RH, Serwadda D, et al. The incidence of HIV-1 associated with injections and transfusions in a prospective cohort, Raki, Uganda. *AIDS* 2004; 18:342-343.
10. Heymann SJ, Brewer TF. The problem of transfusion associated acquired immunodeficiency syndrome in Africa: a quantitative approach. *Am J Infection Control* 1992; 20:256-62.
11. Goodnough LT, Shander A, Brecher ME. Transfusion medicine: looking to the future. *Lancet* 2003; 361: 161-9.
12. Fiechtner BK, Nuttall GA, Johnson ME, Dong Y; Sujirattanawimol N, Oliver WC Jr, Sarpal RS, Oyen LJ, Ereth MH. Plasma tranexamic acid concentrations during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. 2001; 92(5): 1131-6.
13. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL. The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995; 82:383-92.
14. <http://www.crash.lshtm.ac.uk/>