

สรุปรงานวิจัย CRASH2: Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage (Summary)

CRASH2(Clinical Randomisation of an Antifibrinolytic in Significant Haemorrhage) เป็นงานวิจัยทางเวชปฏิบัติขนาดใหญ่ในรูปแบบการสุ่มเลือกเปรียบเทียบด้วยกลุ่มควบคุมกับยาเทียบเคียง (Randomized Placebo Controlled Trial) ในการใช้ยา antifibrinolytic agent คือ Tranexamic acid ในผู้ป่วยอุบัติเหตุโดยเร็วตั้งแต่ระยะแรก และประเมินผลลัพธ์เกี่ยวกับการเสียชีวิต(Death), การเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด(Vascular event)และความต้องการด้านการให้เลือดทดแทน(Transfusion Requirement) ทำการศึกษาในผู้ใหญ่ที่ได้รับบาดเจ็บมาไม่เกิน 8 ชม.ที่กำลังเกิดหรือมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาสำคัญจากการสูญเสียเลือด(Significant Hemorrhage) จะเข้าเกณฑ์คัดเลือกเพื่อทำการศึกษาโดยบุคลากรการแพทย์ที่ให้การรักษาดังแต่ที่ห้องฉุกเฉิน โดยมีการสุ่มเพื่อเลือกให้ยาที่เตรียมไว้ให้เป็นชุดพร้อมใช้งานฉุกเฉิน และไม่ต้องมีการตรวจพิเศษเพิ่มเติมจากการรักษาปกติ จะมีการเก็บบันทึกข้อมูลผู้ป่วยแบบกระชั้นสั้นเมื่อครบระยะเวลา 1 เดือน,เมื่อจำหน่ายหรือเมื่อผู้ป่วยเสียชีวิต(เลือกกรณีที่เกิดเหตุการณ์ลำดับแรก)

จำนวนผู้ป่วยที่ต้องการศึกษา : พิจารณาจาก 2 ปัจจัยคือ 1.Estimated event rate โดยเลือกค่าประมาณการเสียชีวิต 20 % ของผู้ป่วยอุบัติเหตุจากงานวิจัย MRC CRASH trial ที่เป็นการศึกษาระหว่างประเทศแบบสุ่มเลือกเปรียบเทียบด้วยกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยอุบัติเหตุที่ขนาดใหญ่ที่สุด 2.Treatment effect โดยเลือกค่าประมาณ 2% สำหรับประโยชน์ที่คาดหวังจากการรักษาด้วยTranexamic acidที่ไม่ซับซ้อนและกระทำได้ทั่วไป เมื่อนำมาคำนวณขนาดของกลุ่มตัวอย่างในการศึกษาที่ต้องมีผู้ป่วย 20,000 ราย($2p < 0.05$) ซึ่งจะได้ผลวิเคราะห์ที่เชื่อถือได้ดีในการประเมินผลลัพธ์การเสียชีวิต และยังสามารถประเมินผลลัพธ์อื่นๆเช่นผลช่วยลดการรักษายาให้เลือดทดแทน ,ปริมาณ unit เลือดที่ต้องให้รักษาทดแทนโดยเฉลี่ย และผลการเปลี่ยนแปลงของระบบไหลเวียนเลือดกับหลอดเลือด(Vascular event) ได้อย่างถูกต้อง

เกณฑ์คัดเลือกเข้าทำการศึกษา (Eligibility)

เพื่อทำการศึกษาในผู้ใหญ่ที่ได้รับบาดเจ็บมาไม่เกิน 8 ชม.ที่กำลังเกิดหรือมีโอกาสเสี่ยงที่จะเกิดปัญหาสำคัญจากการสูญเสียเลือด(Significant Hemorrhage) จะถูกคัดเลือกโดยบุคลากรการแพทย์ที่ให้การรักษาประเมินด้วยหลักเกณฑ์และไม่มีข้อบ่งชี้และข้อห้ามใช้ต่อการให้ยา Tranexamic acid การมีผู้ป่วยที่ได้คัดเลือกเข้าทำการศึกษามีลักษณะที่หลากหลาย ถือว่าเป็นส่วนดีของงานวิจัยขนาดใหญ่ที่จะสามารถวิเคราะห์หว่าผู้ป่วยในกลุ่มลักษณะใดที่จะได้ประโยชน์จากการศึกษาได้ชัดเจน ดูแผนผังสรุปโดยย่อได้

Inclusion criteria

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

Exclusion criteria

1. ผู้ป่วยมีข้อบ่งชี้ชัดเจนที่ได้ประโยชน์ต่อการให้ยา Tranexamic acid
2. ผู้ป่วยมีข้อห้ามใช้ชัดเจนที่เกิดผลเสียต่อการให้ยา Tranexamic acid

ใบยินยอม(Consent)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับบาดเจ็บรุนแรงมีระดับความรู้สึกตัวที่ไม่ปกติเพียงพอที่จะให้ความยินยอมได้ด้วยตัวเอง ดังนั้นในกรณีที่ต้องได้รับการดูแลรักษาฉุกเฉินเร่งด่วนและไม่สามารถรอได้ จึงต้องขอความยินยอมในการที่จะดูแลรักษาและดำเนินการวิจัยจากญาติ, ผู้ปกครองหรือผู้ดูแลโดยชอบตามกฎหมายตลอดจนบุคลากรการแพทย์ที่

ให้การรักษาให้ดำเนินการแทนผู้ป่วย โดยสอดคล้องตามแนวทางดำเนินงานของคณะกรรมการผู้พิจารณาคำแนะนำจริยธรรมการวิจัยที่เกี่ยวข้องรวมถึงการจัดทำ 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 ใช้เมื่อมีข้อจำกัดในการสื่อสารทางโทรศัพท์ระหว่างประเทศและไม่เหมาะสมกับสภาพการทำงานของแต่ละสถาบันที่เข้าร่วม โดยเลือกใช้หมายเลขยารักษาที่ต่ำสุดของชุดยารักษาที่มีอยู่ 8 หมายเลขในแต่ละชุดยารักษาที่เปิดใช้ (lowest number of 8 treatment pack)

ยาที่ใช้รักษา (Treatment)

ในแต่ละชุดยาที่ให้ผู้ป่วยประกอบด้วย

Tranexamic acid หรือยาเทียบเคียง (placebo) 4 ampoules

น้ำเกลือ 0.9 % Sodium chloride 100 cc. สำหรับเริ่มให้ยา 1 ถุง

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 เพื่อรับทราบและดำเนินการตรวจสอบบันทึกรายละเอียดและดำเนินการรับผิดชอบ 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 เช่น หลอดเลือดดำเกิดลิ่มเลือดอุดตัน แพทย์สามารถหยุดการให้ยารักษาและถ้าต้องการทราบข้อมูลยาที่รักษาซึ่งมีความจำเป็นต่อการดูแลรักษาผู้ป่วย คณะผู้วิจัยสามารถดำเนินการแจ้งและประสานงานกับ CRASH Coordinating Center in London เพื่อรับทราบการเปิดเผยข้อมูลยาที่รักษาและดำเนินการตรวจสอบบันทึกการละเอียดเกี่ยวกับแพทย์ผู้รับผิดชอบการรักษาพร้อมหมายเลขชุดยาที่ใช้ได้โดยสะดวกตลอดระยะเวลา 24 ชั่วโมง

การประเมินผลลัพธ์(Measure of outcome)

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

การรวบรวมบันทึกข้อมูลที่ต้องการทำได้จากบันทึกเวชระเบียนมาตรฐาน โดยไม่ได้มีการตรวจยืนยันทางห้องปฏิบัติการหรือทำหัตถการเพิ่มเติมจากการรักษาตามปกติ ซึ่งจะทำได้ครบระยะเวลา 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 และ มากกว่า 5 วินาที) และระดับของ Systolic Blood Pressure(< 75 ,76-89 ,>89 mmHg) ตลอดจนประเมินความเสี่ยงในเรื่องการรักษาให้เลือดทดแทน,การผ่าตัดซ้ำเพื่อรักษาภาวะเลือดออกและผลแทรกซ้อนเกี่ยวกับหลอดเลือดอุดตัน