

ย่อวารสาร

Prophylactic tranexamic acid in patients with hematologic malignancy: a placebo controlled, randomized clinical trial

Gernsheimer TB, Brown SP, Triulzi DJ, et al. Blood. 2022;blood.2022016308.

บทนำ

การรักษาโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยามีการพัฒนามากขึ้นในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา ทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยดีขึ้น นอกจากนี้ในช่วงที่ไขกระดูกถูกกดการทำงานจากการรักษา ต้องอาศัยการให้เลือดและเกล็ดเลือดเป็นจำนวนมาก การศึกษาในอดีตได้แสดงถึงประโยชน์ของการให้เกล็ดเลือดทดแทนในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดต่ำแบบป้องกันเพื่อลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออก อย่างไรก็ตามก็ยังพบอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยกลุ่มนี้ไม่น้อย

ยา tranexamic acid (TXA) และ epsilon aminocaproic acid เป็นยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการสลายลิ่มเลือด โดยการแย่งจับบริเวณตำแหน่ง tyrosine ซึ่งเป็นที่จับของ plasminogen การศึกษาในอดีตได้แสดงถึงประสิทธิภาพของยาในกลุ่มนี้ทั้งในแง่การลดการเกิดภาวะเลือดออกและอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคทางออร์โรบิกส์ ผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดปลูกถ่ายอวัยวะ ผู้ป่วยที่ประสบอุบัติเหตุ และผู้ป่วยทางสูติกรรม นอกจากนี้ยังเป็นที่ยอมรับใช้ในผู้ป่วยที่มีปัญหาความผิดปกติทางเกล็ดเลือดในเชิงคุณภาพที่มีแต่กำเนิด เนื่องจากเกล็ดเลือดเป็นแหล่งสร้าง plasminogen activator inhibitor (PAI-1) ที่ใหญ่ที่สุดนั่นเอง

ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการทำการศึกษาขึ้นเพื่อต้องการดูประสิทธิภาพการใช้ยา TXA ในแง่การลดอุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกและการให้เกล็ดเลือดทดแทนในผู้ป่วยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (A-TREAT study)

วิธีการศึกษา

ผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาคือผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยโรคมะเร็งทางโลหิตวิทยา หรือโรคไขกระดูกฝ่อ ที่เข้ารับการรักษาด้วยการให้ยาเคมีบำบัด ยาพุ่งเป้า หรือการปลูกถ่ายไขกระดูก และคาดว่าจะมีการกดไขกระดูกจนทำให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำน้อยกว่าเท่ากับ 10,000/ μ L มากกว่า 5 วันขึ้นไป โดยผู้ป่วยเหล่านี้ต้องไม่มีประวัติหรือมีความเสี่ยงในการเกิดหลอดเลือดอุดตัน ไม่มีภาวะ disseminated intravascular coagulation, immune thrombocytopenia ภาวะไตวายเรื้อรังหรือต้องรับการรักษาด้วยการฟอกไต และไม่เคยมีประวัติการเกิดแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดมาก่อน

การศึกษานี้ใช้วิธีวิจัยแบบทดลองแบบสุ่มและมีกลุ่มควบคุม มีการปกปิดข้อมูลทั้งผู้วิจัย และผู้เข้าร่วมวิจัย โดยผู้ป่วยถูกแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มเมื่อระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่าเท่ากับ 50,000/ μ L ประกอบด้วยกลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยจะได้รับ TXA ขนาด 1.3 กรัมทางปากหรือ 1.0 กรัมทุก 8 ชั่วโมงทางกระแสเลือด กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยจะได้รับยาหลอก โดยการรักษาจะเริ่มเมื่อระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 30,000/ μ L ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะได้รับเกล็ดเลือดทดแทนหากระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า 10,000/ μ L

วัตถุประสงค์หลักของการศึกษาคืออุบัติการณ์การเกิดภาวะเลือดออกตามเกณฑ์ของ World Health Organization (WHO) bleeding scale ระดับมากกว่าเท่ากับ 2 ขึ้นไป โดยจะติดตามที่ 30 วันหลังเริ่มการให้ยาทดลองและยาหลอก วัตถุประสงค์รองคือจำนวนครั้งของการให้เกล็ดเลือดทดแทนในผู้ป่วยแต่ละราย และปริมาณวันที่ผู้ป่วยมีชีวิตและไม่มีความเสี่ยงเลือดออกตามเกณฑ์ของ WHO bleeding scale ระดับมากกว่าเท่ากับ 2 ขึ้นไป ในช่วง 30 วันหลังเริ่มการให้ยาทดลองและยาหลอก นอกจากนี้ยังมีวัตถุประสงค์ในแง่ความปลอดภัยจากการรักษาได้แก่อุบัติการณ์การเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ รวมไปถึงการเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน การเสียชีวิตจากภาวะหลอดเลือดอุดตันที่ 120 วันหลังเริ่มให้ยา โดยอาศัยประวัติและการยืนยันด้วยการตรวจทางรังสีวินิจฉัย และการเสียชีวิตจากสาเหตุการตายใดก็ตามที่ 30 วันหลังหยุดการให้ยาทดลองและยาหลอก

ผลการศึกษา

ช่วงระยะเวลาทำการศึกษาดังตั้งแต่วันที่ 16 มิถุนายน ค.ศ.2016 จนถึง 12 กุมภาพันธ์ ค.ศ. 2020 มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 330 รายโดยแบ่งเป็นกลุ่มละ 165 ราย มีจำนวนผู้ป่วย 145 รายในกลุ่มที่ได้ TXA และ 144 รายในกลุ่มที่ได้ยาหลอกที่สามารถติดตามจนครบระยะเวลาทำการศึกษา ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างของลักษณะพื้นฐานในผู้ป่วยสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Table 1) จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกตามเกณฑ์ของ WHO bleeding scale ระดับมากกว่าเท่ากับ 2 ขึ้นไปเมื่อติดตาม 30 วันหลังเริ่มยาอยู่ที่ร้อยละ 50.3 (78 ใน 145 ราย) และร้อยละ 54.2 (78 ใน 144 ราย) ในกลุ่มที่ได้ TXA และยาหลอกตามลำดับ ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (odds ratio, OR 0.83; ค่าความเชื่อมั่นที่ 95% คือ 0.50-1.34, p -value 0.44) (Figure 1)

Table 1 ลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้ยา TXA และยาหลอก

	TXA	Placebo
N	165	165
Age: mean (sd)	54.1 (13.0)	54.3 (13.2)
Sex: n (%)		
Male	92/165 (55.8)	100/165 (60.6)
Female	73/165 (44.2)	65/165 (39.4)
Race: n (%)		
American Indian/Alaska Native	3/160 (1.9)	6/162 (3.7)
Asian	3/160 (1.9)	13/162 (8.0)
Black or African American	11/160 (6.9)	14/162 (8.6)
Native Hawaiian/Pacific Islander	3/160 (1.9)	4/162 (2.5)
White	141/160 (88.1)	132/162 (81.5)
More than One Race	1/160 (0.6)	5/162 (3.1)
Hispanic ethnicity: n (%)	8/139 (5.8)	5/132 (3.8)
Primary Diagnosis: n (%)		
Acute Myeloid Leukemia	73/165 (44.2)	78/165 (47.7)
Myelodysplastic Syndrome	21/165 (12.7)	16/165 (9.7)
Non-Hodgkin's Lymphoma	17/165 (10.3)	12/165 (7.3)
Myeloma	9/165 (5.5)	16/165 (9.7)
Acute Lymphoblastic Leukemia	11/165 (6.7)	10/165 (6.1)
Other ^a	9/165 (5.5)	10/165 (6.1)
Myelofibrosis	10/165 (6.1)	7/165 (4.2)
Hodgkin's Lymphoma	6/165 (3.6)	6/165 (3.6)
Aplastic Anemia	4/165 (2.4)	5/165 (3.0)
Chronic Myelogenous Leukemia	5/165 (3.0)	3/165 (1.8)
Chronic Lymphocytic Leukemia	0/165 (0.0)	2/165 (1.2)
Therapeutic Group: n (%)		
Acute Chemo/immuno therapy without transplant	66/165 (40.0)	64/165 (38.8)
Allogeneic transplant	63/165 (38.2)	65/165 (39.4)
Acute Autologous transplant	36/165 (21.8)	36/165 (21.8)
Baseline Laboratory Values ^b		
Platelets, 1,000/ μ L: Mean (SD) N	20.9 (9.7) 163	19.8 (6.9) 162
Hematocrit: Mean Mean (SD) N	26.7 (3.4) 163	26.5 (3.3) 162
Serum Creatinine, mg/dL: Mean (SD) N	0.72 (0.22) 163	0.74 (0.24) 161
ANC, 1,000/ μ L: Mean (SD) N	0.5 (1.7) 160	1.0 (5.0) 157

^aA list of other diagnoses is provided in the Supplement 2 Appendix E.

^bBaseline laboratory values were taken in the 24 hours before the first dose, when available. If baseline values were not available, measurements at the time of activation were used instead

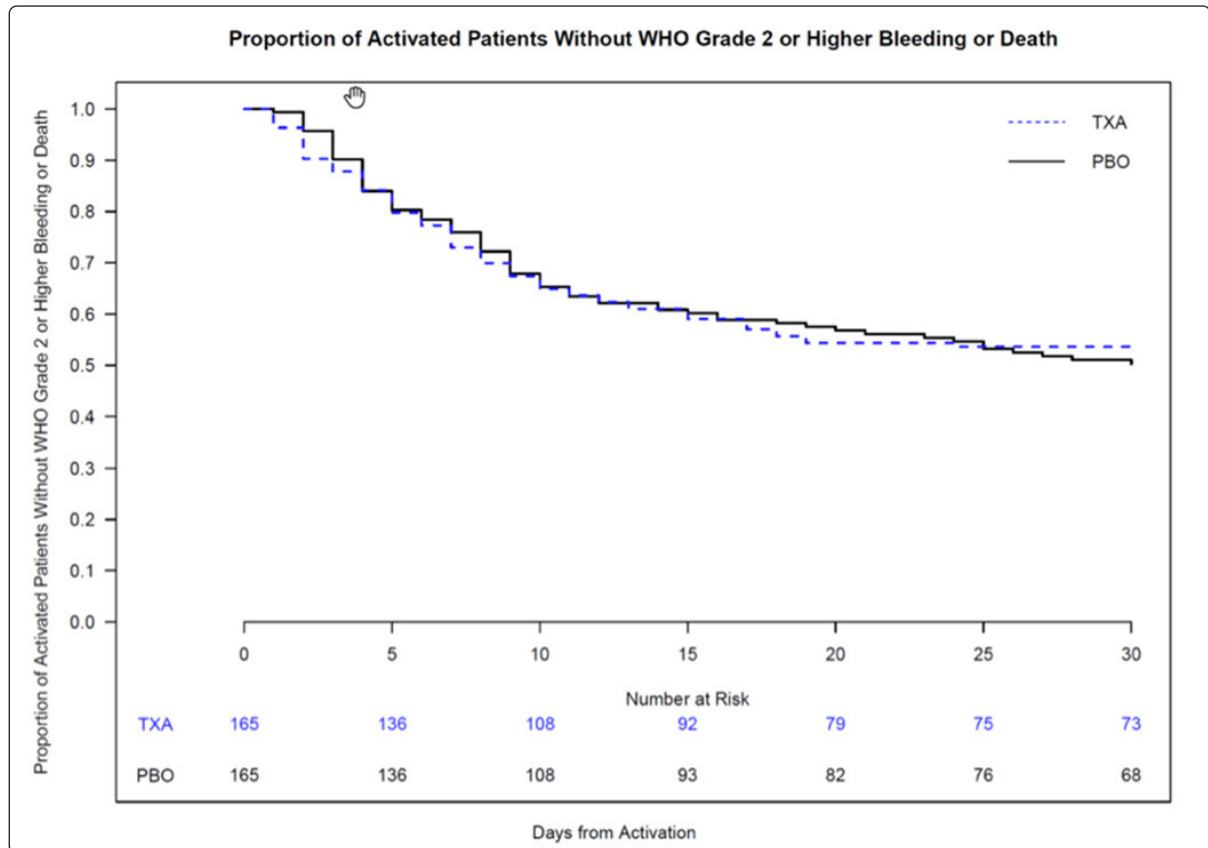


Figure 1 จำนวนผู้ป่วยที่เกิดภาวะเลือดออกตามเกณฑ์ของ WHO bleeding scale ระดับมากกว่าเท่ากับ 2 ขึ้นไปหรือเสียชีวิต

ค่าเฉลี่ยของจำนวนครั้งของการให้เกล็ดเลือดทดแทนในผู้ป่วยแต่ละรายในช่วง 30 วันหลังเริ่มให้ยาอยู่ที่ 7.7 และ 7.6 ครั้งในกลุ่ม TXA และยาหลอกตามลำดับ ค่าพหุคูณเป็นค่าความเฉลี่ยแตกต่างกันอยู่ที่ 0.07 (ค่าความเชื่อมั่นที่ 95% คือ 1.90-2.04, p -value 0.95) ค่าเฉลี่ยปริมาณวันที่ผู้ป่วยมีชีวิตและไม่มีภาวะเลือดออกตามเกณฑ์ของ WHO bleeding scale ระดับมากกว่าเท่ากับ 2 ขึ้นไปของทั้งสองกลุ่มอยู่ที่ 28.1 และ 27.7 วัน (ค่าความเฉลี่ยแตกต่างกันอยู่ที่ 0.79 ค่าความเชื่อมั่นที่ 95% คือ 0.40-1.98, p -value 0.19)

ผลการศึกษาในแง่ความปลอดภัยจากการใช้ยาพบว่าไม่พบความแตกต่างของทั้งสองกลุ่มทั้งในแง่การเกิดภาวะหลอดเลือดอุดตัน (ร้อยละ 3.7 ในกลุ่ม TXA และร้อยละ 5.5 ในกลุ่มยาหลอก)

อภิปราย

จากข้อมูลการศึกษานี้พบว่าการใช้ TXA ในผู้ป่วยมะเร็งทางโลหิตวิทยาที่เข้ารับการรักษาด้วยยาเคมีบำบัดหรือปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในช่วงที่ผู้ป่วยมีเกล็ดเลือดต่ำนั้น ไม่ได้ลดอัตราการเกิดเลือดออก และลดจำนวนครั้งในการให้เกล็ดเลือดทดแทนเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ได้ยาหลอก

การศึกษาในอดีตพบว่าได้แสดงให้เห็นถึงประโยชน์ของการให้ยา TXA ในกลุ่มผู้ป่วยผ่าตัดทางหัวใจและทรวงอก ผู้ป่วยอุบัติเหตุ

ผู้ป่วยทางสูติกรรมที่มีภาวะตกเลือดหลังคลอด และผู้ป่วยที่ผ่าตัดเปลี่ยนข้อ โดยการช่วยลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออก นอกจากนี้ TXA ยังได้รับการยอมรับในการใช้ป้องกันการเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย โรควอนวิลลิแบรนด์ เป็นต้น อย่างไรก็ตามยา TXA กลับใช้ไม่ได้ผลในกลุ่มอาการเลือดออกจากทางเดินอาหาร ภาวะเลือดออกในสมองแบบ subarachnoid hemorrhage ซึ่งสาเหตุอาจเกิดจากความแตกต่างของกลไกการกระตุ้นให้เกิดภาวะเลือดออก ตำแหน่ง และความรุนแรง ในแต่ละชนิด นอกจากนี้ระยะเวลาที่ให้ยา TXA ก็มีผลกับประสิทธิภาพด้วยอย่างเช่นตัวอย่างการศึกษาที่แสดงให้เห็นถึงประสิทธิภาพของ TXA เมื่อให้ในผู้ป่วยที่ได้รับอุบัติเหตุทางสมองและผู้ป่วยทางสูติกรรมที่มีอาการเลือดออกภายใน 3 ชั่วโมงหลังเกิดอาการเป็นต้น การศึกษาในอนาคตที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดภาวะเลือดออกจากการกระตุ้นระบบการสลายลิ่มเลือดจะช่วยให้เข้าใจจะช่วยตอบคำถามให้ชัดเจนยิ่งขึ้น

พญ.ธาริณี รุ่งจิรจิตตานนท์

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

