

เล่าเรื่อง Stroke News

พญ. จิตรลดา สมาจาร
โรงพยาบาลสมิติเวช สุขุมวิท

การใช้ Tranexamic acid ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองและมีประวัติการใช้ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ที่ไม่ได้ผ่านกลไกต้านวิตามินเค

Tranexamic Acid for Intracerebral Hemorrhage in Patients on Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants (TICH-NOAC)

ภาวะเลือดออกในสมอง (ICH) เป็นภาวะที่ทำให้เกิดความทุพพลภาพและเสียชีวิตได้สูง ในผู้ป่วยที่มีประวัติการใช้ยาละลายลิ่มเลือด โดยเพิ่มความเสี่ยงการขยายตัวของก้อนเลือดมากกว่าผู้ป่วยที่ไม่ใช้ยาละลายลิ่มเลือด ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่มใหม่ที่ไม่ได้ผ่านกลไกต้านวิตามินเค (Novel anticoagulant – NOAC) ได้ถูกนำมาใช้แทนที่ยาละลายลิ่มเลือดที่ผ่านกลไกการต้านวิตามินเค แต่ข้อมูลเกี่ยวกับความสัมพันธ์เกี่ยวกับภาวะเลือดออกในสมองกับการใช้ NOAC ยังคงค่อนข้างน้อย มีรายงานสังเกตว่า NOAC เพิ่มความเสี่ยงในการขยายขนาดของก้อนเลือดถึง 40% และมีอัตราการตายสูงถึง 25% ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ในการรักษาภาวะเลือดออกในสมองในผู้ป่วยใช้ยา NOAC โดยทางการแพทย์ได้มีการใช้ยาต้านฤทธิ์ตรงเป้า เช่น ยา Idarucizumab สำหรับต้านฤทธิ์กลุ่ม Direct thrombin inhibitors และ andexanet alfa สำหรับต้านฤทธิ์กลุ่ม direct factor Xa inhibitor ส่วนแนวทางปฏิบัติล่าสุดยังแนะนำให้ใช้ 4-factor prothrombic complex concentrate (4fPCC) ในการต้านฤทธิ์ NOAC

มีการศึกษา TICH-2¹ โดยใช้ Tranexamic acid (TXA) ซึ่งเป็น antifibrinolytic ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองและมีประวัติการใช้ยา NOAC โดยผลการศึกษาไม่ได้แสดงถึงประสิทธิภาพที่ช่วยในเรื่องลดภาวะทุพพลภาพ แต่อาจจะช่วยในเรื่องลดอัตราการตายในระยะแรกและจำกัดการขยายตัวของก้อนเลือดเมื่อให้ยาอย่างรวดเร็วในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง เนื่องจาก TXA มีราคาถูก มีการใช้อย่างแพร่หลาย จึงน่าจะเป็นยาที่ช่วย

เสริมการต้านฤทธิ์ของยาในกลุ่ม NOAC โดยการศึกษา TICH-NOAC เป็นการศึกษาแบบสุ่ม โดยเปรียบเทียบผลของการใช้ TXA ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองและมีประวัติการใช้ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่ม NOAC เทียบกับการใช้ยาหลอก

ระเบียบวิธีวิจัย

TICH-NOAC เป็นการศึกษาแบบสุ่มแบบปกปิดข้อมูลทั้งสองฝ่ายโดยเทียบการใช้ TXA กับยาหลอก ทำการเก็บข้อมูลใน Stroke center 6 แห่งในประเทศสวีเดน โดยโครงการวิจัยได้ผ่านความเห็นจากคณะกรรมการจริยธรรมวิจัยของประเทศสวีเดน

เกณฑ์คัดเข้าของผู้ป่วย:

1. ผู้ใหญ่ที่มีภาวะเลือดออกในสมองที่ไม่ได้เกิดจากอุบัติเหตุภายใน 12 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ (ถ้าไม่ทราบเวลาที่แน่นอน จะนับจากกึ่งกลางของระยะเวลาสุดท้ายที่ผู้ป่วยเป็นปกติจนถึงเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการ)
2. ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย NOAC (apixaban $\geq$ 2.5 มิลลิกรัม, edoxaban $\geq$ 30 มิลลิกรัม, dagibatan $\geq$ 150 มิลลิกรัม, rivaroxaban $\geq$ 10 มิลลิกรัม) โดยสุดท้ายภายใน 48 ชั่วโมง หรือมีการวัดระดับยาที่ยังคงอยู่ในร่างกาย

เกณฑ์คัดออกของผู้ป่วย:

1. มีความทุพพลภาพสูงก่อนเข้ารับการรักษา (modify Rankin scale $<$ 5, Gaslow Coma Scale $<$ 5)
2. ได้รับการรักษาด้วยยาละลายลิ่มเลือดชนิดต้านวิตามินเค
3. เกิดภาวะเลือดออกในสมองที่มีสาเหตุมาจากอุบัติเหตุ หลอดเลือดผิดปกติ ภาวะมะเร็ง
4. ผู้ป่วยตั้งครรภ์
5. มีแผนการผ่าตัดก้อนเลือดภายใน 24 ชั่วโมง
6. เคยเกิดภาวะหลอดเลือดดำอุดตันในร่างกายหรือลิ่มเลือดอุดตันในปอด ภายใน 2 สัปดาห์

การสุ่มผู้ป่วยเพื่อเข้ารับการรักษา

โดยทำการสุ่มผ่าน web base แบบ 1:1 จากส่วนกลาง โดยจำกัดตัวแปรที่ผลต่อการพยากรณ์โรคให้มีความใกล้เคียงกันมากถึง 80% ผู้ป่วยและผู้ป่วยไม่ทราบการรักษาที่ได้รับ โดยยาที่ได้รับถูกจัดให้โดยระบบเป็นรูปแบบตัวเลข ผู้ป่วยกลุ่มแรกจะได้รับยา TXA ขนาด 1 กรัมในสารละลาย 100 มิลลิลิตรหยดทางหลอดเลือดดำภายใน 10 นาทีและตามด้วย TXA 1 กรัมในสารละลาย 250 มิลลิลิตร หยดทางหลอดเลือดดำต่อเนื่อง 8 ชั่วโมง เทียบกับอีกกลุ่มที่ได้ยาหลอก โดยการรักษาตามมาตรฐานอื่นยังคงได้รับเหมือนกันทั้งสองกลุ่ม

การประเมินผลโดยผู้ดูแล ที่แรกได้รับประเมินข้อมูลพื้นฐาน ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติความเจ็บป่วย และการรักษาที่ได้รับ สัญญาณชีพ อาการทางระบบประสาท และการติดตามข้อมูลที่ วันที่ 2, วันที่ 7, และวันที่จำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาลหรือเสียชีวิต และติดตามอีกครั้ง 90±14 วันหลังเกิดอาการ (อาจติดตามทางโทรศัพท์ การสอบถามจากผู้ดูแลหรือญาติ) ประเมินผลการรักษาโดย mRS score, ภาวะแทรกซ้อน, การรักษาในปัจจุบัน ยาที่ได้รับ

ผู้ป่วยได้รับการตรวจภาพ CT brain thin sliced (ความห่าง 1-1.5 มิลลิเมตร) แรกรับก่อนเริ่มการรักษา และติดตาม 24±3 ชั่วโมงเพื่อประเมินการขยายขนาดของก้อนเลือด โดยอ้างอิงจากขนาด ตำแหน่ง การเพิ่มของเลือดในโพรงสมอง รวมถึง spot sign

ผลการศึกษา

- Primary outcome: การขยายขนาดของก้อนเลือดเพิ่มปริมาตรขึ้นมากกว่า 33% หรือ 6 มิลลิลิตร เมื่อติดตามภาพ CT brain ที่ 24±3 ชั่วโมง
- Secondary outcome:
 - ผู้ป่วยมีอาการแสดงของก้อนเลือดภายใน 7 วัน ได้แก่ อาการเลวลงของระบบประสาท NIHSS ลดลงอย่างน้อย 4 แต้มหรือ GCS ลดลงอย่างน้อย 2 แต้ม หรือเสียชีวิต
 - ขนาดของก้อนเลือดที่เปลี่ยนแปลง
 - mRS scale ที่เปลี่ยนแปลง
 - การเสียชีวิตในโรงพยาบาล
 - การเสียชีวิตใน 90 วัน
 - การเกิดหลอดเลือดอุดตันที่ตำแหน่งต่าง ๆ

ใน 90 วัน

- การผ่าตัดก้อนเลือดในสมองที่เกิดขึ้นหลังจาก 2 วัน
- ผลการศึกษาในกลุ่มย่อยจะแยกเป็น
 - การรักษาภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการหรือหลัง 6 ชั่วโมง
 - ขนาดก่อนเลือดก่อนเริ่มการรักษา ≤30 มิลลิลิตร หรือมากกว่า
 - ตำแหน่งของก้อนเลือดที่ผิวสมอง/เนื้อสมองส่วนลึก/สมองส่วนหลัง
 - มีหรือไม่มีภาวะเลือดออกในโพรงสมอง
 - ระดับ GCS ≤12, >12 คะแนน
 - อายุ <70 ปี
 - มีหรือไม่มี spot sign

Statistical Analysis

ขนาดของประชากรที่เข้าร่วมการวิจัยคำนวณได้ 109 ราย ในแต่ละกลุ่มที่จะความสามารถในการแสดงความแตกต่างที่มากกว่า 50% ของการขยายขนาดของก้อนเลือด (27% ในกลุ่มที่ได้ TNX, 54% ในกลุ่มที่ได้ยาหลอก) โดยคำนวณ 5% dropout rate, power 80%, α 5% โดยต้องมีการคำนวณทางสถิติเบื้องต้นเมื่อได้ผู้เข้าร่วมงานวิจัยไปแล้ว 82 ราย และจำกัดความเบี่ยงเบนโดยใช้ K statistic การเปรียบเทียบขนาดการขยายตัวของก้อนเลือดในกลุ่มที่ได้ TNX และยาหลอกโดยใช้ binary logistic regression และมีการปรับเทียบกับขนาดของก้อนเลือดตั้งต้นด้วย รวมถึง secondary outcome อื่นๆ อ้างอิงค่า p value <0.05 ข้อมูลทั้งหมดจะถูกควบคุมโดยคณะกรรมการวิจัยจริยธรรม University Hospital Basel

ผลการศึกษา

ทำการเก็บข้อมูลระหว่าง 12 ธันวาคม 2016 ถึง 30 กันยายน 2021 โดยจำนวนผู้ได้รับการรักษาด้วย TNX 32 ราย กลุ่มยาหลอก 31 ราย โดยข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มซึ่งมีความใกล้เคียงกัน ตามแสดงในตารางที่ 1.

Primary outcome การขยายขนาดของก้อนเลือดในกลุ่มที่ได้ TNX พบ 12 รายจาก 32 ราย (38%) เทียบกับในกลุ่มยาหลอกพบ 14 รายจาก 31 ราย (45%)

ซึ่งไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
P value = 0.40

Secondary outcome ไม่พบความแตกต่าง
ของผลการรักษาทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
ดังแสดงได้ในตารางที่ 2.

ผลการศึกษาในกลุ่มย่อยพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับ
TNX ภายใน 6 ชั่วโมงหลังมีการขยายของขนาดก้อน
เลือดที่เล็กกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอก

วิจารณ์

TICH-NOAC เป็นการศึกษาแบบสุ่มการ
ศึกษาแกระหว่างการรักษาด้วย TNX เทียบกับยา
หลอกในผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองและมีประวัติการ
ใช้ยาละลายลิ่มเลือดกลุ่ม NOAC ซึ่ง

ยังไม่พบหลักฐานสนับสนุนว่าการรักษาด้วย
TNX สามารถลดการขยายขนาดของก้อนเลือดหรือช่วย
ลดภาวะทุพพลภาพที่ 90 วัน

จุดเด่นของการศึกษา TICH-NOAC: ปัจจุบัน
ยังไม่มีการศึกษาแบบสุ่มเทียบผลของยารักษาละลาย
ลิ่มเลือดกลุ่ม NOAC ในผู้ป่วยกลุ่มที่มีอาการเลือดออก
ในสมอง และแนวทางการรักษาในปัจจุบันยังไม่ได้ให้
น้ำหนักของการรักษาด้วยยาต้านฤทธิ์ของยาละลายลิ่ม
เลือดกลุ่ม NOAC มีเพียงแต่คำแนะนำการใช้ 4fPCC
โดยอ้างอิงข้อมูลจากการศึกษาโดยการรวบรวมข้อมูล
จากการสังเกตและไม่มีการศึกษาที่เทียบกับยาหลอก
โดยตรง

กลไกการออกฤทธิ์ของ TNX เป็นการ
ยับยั้งการสลายของ fibrin จึงเป็นที่มาของการศึกษา
TICH-NOAC โดยศึกษาผลการรักษาด้วย TNX ร่วม
กับการรักษามาตรฐานรวมถึงยาต้านฤทธิ์ของยาละลาย
ลิ่มเลือดชนิดนั้นๆ แต่อย่างไรก็ดี ผู้ป่วยในการศึกษา
TICH-NOAC ไม่มีผู้ได้รับยาต้านฤทธิ์เลยเนื่องจากตัว
ยามีไม่ในสถานที่ทำการศึกษาในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา

จุดด้อยของการศึกษา TICH-NOAC: ไม่
สามารถรวบรวมผู้ป่วยได้มาเพียงพอ ดังนั้น อาจเป็น
ปัจจัยที่ผลการศึกษาไม่สามารถแสดงให้เห็นผลของ
การรักษาได้ และผลการศึกษา TICH-NOAC ต่อการ
ขยายขนาดของก้อนเลือดและอัตราการตายที่ 90 วัน พบว่า
ใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น¹ ในกลุ่มย่อยไม่ได้แสดงความ
แตกต่างของการเพิ่มประสิทธิภาพในการหยุดเลือดจาก

การใช้ TNX ร่วมกับ 4fPCC จะต้องศึกษาผลของการ
ยาด้านฤทธิ์โดยตรงเทียบกับยาที่ยับยั้งการเกิดเลือดออก
ทั่วไป

เมื่อวิเคราะห์ผลการศึกษากลุ่มย่อยในผู้ป่วย
ที่ได้รับการรักษาด้วย TNX ภายใน 6 ชั่วโมงหลัง
เกิดอาการ รวมถึงผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตต่ำกว่า 170
มิลลิเมตรปรอทมีแนวโน้มให้ผลที่ดีกว่า ซึ่งสอดคล้องกับ
การศึกษาก่อนหน้านี้^{1,2} รวมถึงในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออก
ในโพรงสมองและมีระดับความรู้สึกตัวต่ำกว่า GCS ≤ 12

ด้านความปลอดภัยของการใช้ยาไม่มีการเพิ่ม
ขึ้นของภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ยา TNX เพิ่มเติม
จากการรักษาแบบมาตรฐาน เช่นเดียวกับการศึกษา
ก่อนหน้านี้^{1,2,3} โดยประเมินจากการเกิดภาวะหลอดเลือด
ตันใน 90 วันซึ่งพบ 13% ในการศึกษา TICH-NOAC
เทียบกับ 10% ในการศึกษาก่อนหน้านี้
โดยปัจจัยที่ส่งผลกระทบต่อข้อจัดตั้งอย่างคือ ขาดเงินทุน
สนับสนุนทำให้ต้องหยุดการวิจัยไปก่อน และช่วงเวลา
ในการเก็บข้อมูลมือการระบาดของ COVID-19

สรุป

การใช้ยา TNX ในผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออก
ในสมองที่ได้รับยา NOAC ร่วมกับการรักษาด้วยวิธี
มาตรฐานมีแนวโน้มที่จะลดการขยายขนาดตัวของก้อน
เลือดถ้าให้ยาภายใน 6 ชั่วโมงหลังเกิดอาการ ยามีความ
ปลอดภัยทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนไม่แตกต่างกับการใช้
ยาหลอก

เอกสารอ้างอิง

1. Sprigg N, Flaherty K, Appleton JP, Al-Shahi Salman R, Bereczki D, Beridze M, Christensen H, Ciccone A, Collins R, Czonkowska A, et al; TICH-2 Investigators. Tranexamic Acid for Hyperacute Primary Intracerebral Haemorrhage (TICH-2): an international randomised, placebocontrolled, phase 3 superiority trial. *Lancet*. 2018;391:2107-2115. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31033-X
2. Guo Y, Guo XM, Li RL, Zhao K, Bao QJ, Yang JC, Zhang Q, Yang MF. Tranexamic acid for acute spontaneous intracerebral hemorrhage: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Front Neurol*. 2021;12:761185. doi: 10.3389/fneur.2021.761185
3. Pszczolkowski S, Sprigg N, Woodhouse LJ, Gallagher R, Swienton D, Law ZK, Casado AM, Roberts I, Werring DJ, Al-Shahi Salman R, et al. Effect of tranexamic acid administration on remote cerebral ischemic lesions in acute spontaneous intracerebral hemorrhage: a substudy of a randomized clinical trial. *JAMA Neurol*. 2022;79:468-477. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0217

ตารางที่ 1. แสดงข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วย

	TNX (n=32)	Placebo (n=31)
อายุ (ปี)	82 (75–87)	81 (78–86)
เพศชาย	18 (56%)	20 (65%)
NIHSS score	13.5 (7–18)	11 (5–20)
GCS score	13.5 (12–14)	14 (12–15)
Pre stroke mRS score	0 (0–2.5)	1 (0–2)
History of		
Hypertension	26 (81%)	28 (90%)
Diabetic	7 (22%)	6 (19%)
Ischemic stroke	6 (16%)	9 (29%)
ICH	0 (0%)	2 (6%)
Blood pressure on admission, mmHg		
Systolic	165.5 (145–181)	95.5 (77–08)
Diastolic	172 (157–189)	99 (86–114)
Concomitant acute treatment with		
NOAC-specific agent	0 (0%)	0 (0%)
4fPCC	22 (69%)	19 (61%)
ICH location		
Non-lobar	20 (3%)	24 (77%)
Lobar	12 (58%)	7 (23%)
Baseline hematoma volume, mL	11.6 (4.9–36.3)	11.1 (6.3–24.6)
Intraventricular hemorrhage extension	10 (31%)	9 (29%)
CT angiogram done	29 (91%)	26(84%)
Spot sign positive	3 (10%)	2 (8%)
Spot sign negative	26 (90%)	24 (92%)

ตารางที่ 2. แสดงผลการศึกษา

	TNX (n=32)	Placebo (n=31)	Effect size (95% CI)	P value
Primary outcome				
Hematoma expansion	12 (38%)	14 (45%)	0.63 (0.22 to 1.82)	0.45
Secondary outcome				
Symptomatic HE	9 (28%)	9 (29%)	0-86 (0.2 to 2.66)	0.79
Absolute hematoma change, mL	3.3 (0.6-8.8)	1.8 (0.1-8.7)	-0.33 (-3.8to3.14)	0.85
Ordinal mRS score at 90 d				
0	0 (0%)	0 (0%)	1.1(0.44 to 2.80)	
1	2 (6%)	3 (10%)		
2	3 (9%)	3 (10%)		
3	3 (9%)	3 (10%)		
4	6 (19%)	7(23%)		
5	3 (9%)	2 (6%)		
6	15 (47%)	13 (42%)		
mRS score 0-4 at 90 d	14 (44%)	16 (52%)	0.81 (0.29 to2.27)	0.69
mRS score 0-3 at 90 d	8 (25%)	9 (29%)	0.87 (0.28 to2.70)	0.81
Intrahospital death	8 (25%)	6 (19%)	1.30 (0.39 to 4.39)	0.67
Death within 90 d	15 (47%)	13 (42%)	1.07 (0.37 to 3.04)	0.91
Major thromboembolic events within 90 d	4 (13%)	2 (6%)	1.88 (0.37 to9.50)	0.45
Neurosurgical intervention upto day 2	2 (6%)	0 (0%)		