

## 2.11 Haemostatics

### Tranexamic acid

บัญชี่ ค

รูปแบบ capsule

เงื่อนไข

- Oral bleeding ที่ใช้ local measure แล้วไม่ได้ผล
- ใช้เป็น prophylaxis ในกรณีที่จะทำการในช่องปากในผู้ป่วยที่มี bleeding tendency
- menorrhagia

### 1. ข้อมูลโดยสรุป

มีบางสถานะที่ได้ประโยชน์จากการใช้ยา tranexamic acid ชนิดรับประทาน โดยเงื่อนไขที่ระบุไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ได้แก่ 1) Oral bleeding ที่ใช้ local measure แล้วไม่ได้ผล 2) ใช้เป็น prophylaxis ในกรณีที่จะทำการในช่องปากในผู้ป่วยที่มี bleeding tendency 3) menorrhagia ต่างมีหลักฐานสนับสนุนด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในการใช้<sup>(1, 2)</sup> สามารถจัดหาผลิตภัณฑ์ได้ง่าย มีราคาไม่แพง (ดูตารางที่ 1) ซึ่งหากใช้วิธีการรักษาอื่นอาจมีค่าใช้จ่ายสูงกว่า หรือมีความสะดวกน้อยกว่า

สำหรับข้อบ่งใช้ที่เกี่ยวข้องกับ [urologic surgery](#) มีข้อมูลด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยอยู่จำกัด จากการสืบค้นจากฐานข้อมูลหลายแห่ง ไม่พบแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับยา tranexamic acid ชนิดรับประทาน ข้อบ่งใช้<sup>(3-5)</sup> เมื่อสืบค้นในฐานข้อมูล Pubmed ไม่พบ systematic review หรือ meta-analysis และเมื่อจำกัดเฉพาะ randomized controlled trial พบ 3 ผลลัพธ์ โดย 1 ผลลัพธ์ เกี่ยวกับ transurethral resection of the prostate ซึ่งพบว่า tranexamic acid ชนิดรับประทาน ลดปริมาตรเลือดที่ออก แต่ไม่ส่งผลต่อจำนวนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับเลือดหรือระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล<sup>(6)</sup> และอีก 2 ผลลัพธ์เกี่ยวกับ prostatectomy<sup>(7, 8)</sup> ซึ่งได้รับการประเมินใน Micromedex 2011 พบว่าให้คุณภาพของเอกสารระดับ category C ไม่สามารถสรุปประสิทธิภาพได้ และไม่แนะนำให้ใช้<sup>(9)</sup> แต่มีข้อมูลกล่าวถึง tranexamic acid ชนิดรับประทานใน British National Formulary (prostatectomy และ bladder surgery)<sup>(10)</sup> สำหรับข้อมูลด้านการเบิกจ่าย พบว่าไม่ได้อนุมัติให้เบิกจ่ายในข้อบ่งใช้นี้ใน ออสเตรเลีย<sup>(11)</sup> และสกอตแลนด์<sup>(2)</sup>

ส่วนข้อกังวลด้าน [ความปลอดภัย](#) ของ tranexamic acid ชนิดรับประทานนั้น ข้อมูลที่สืบค้นเพิ่มเติมจาก 6 แหล่ง ได้แก่ Cochrane library, NICE, BMJ clinical evidence, NHS evidence, Pubmed, Micromedex สรุปได้ว่า tranexamic acid ทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ เช่น กลืนลำบาก ท้องร่วง ปวดศีรษะ<sup>(12)</sup> อย่างไรก็ตาม การอนุมัติทะเบียนยาในประเทศไทยได้ประเมินประโยชน์และความเสี่ยงในหลายข้อบ่งใช้แล้วพบว่า ประโยชน์ที่ได้รับนั้นเหนือความเสี่ยงในการใช้ยา นอกจากนี้ ยังไม่พบรายงานของ neutropenia จากการใช้ tranexamic acid

## 2. ราคาและการจัดหาผลิตภัณฑ์

ตารางที่ 1 ข้อมูลด้านราคา และการจัดหาผลิตภัณฑ์

Generic	รูปแบบ และ ความแรง	ราคาที่รพ.สต.จัดซื้อปี 2553 (บาท)		ราคาของบริษัทเสนอ		ปริมาณผลิตและนำเข้ายาปี 2552	
		Original	Generic	price list	ราคาเสนอ เข้าบัญชี	Amount Original	Amount Generic
Tranexamic acid	Capsule 250 mg	3.28	1.80	3.64	3.64	19,959,900	23,438,260
Tranexamic acid	Capsule 500 mg	7.17	-	7.17	7.17	-	1,573,250

## 3. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ (ข้อบ่งใช้ทั่วไป)

### 3.1 แนวทางการจัดทำข้อมูล

Tranexamic acid เป็นยาที่ภาคเอกชน เสนอเพื่อให้พิจารณาเป็นบัญชียาหลักแห่งชาติในเงื่อนไขดังต่อไปนี้

- 1) ใช้สำหรับภาวะเลือดออกจากอุบัติเหตุ การถอนฟัน การผ่าตัดของผู้ป่วยเลือดออกแล้วหยุดยาก เช่น haemophilia, thrombocytopenia, platelet dysfunction, von Willebrand's disease, congenital factor VII deficiency เป็นต้น
- 2) ใช้กับผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดซึ่งไม่สามารถหยุดเลือดด้วยวิธีปกติได้ เช่น การผ่าตัดตับ การผ่าตัดหัวใจ การผ่าตัดปอด เป็นต้น

เนื่องจากข้อบ่งใช้ที่จำเป็นต้องศึกษามีจำนวนมาก การจัดทำข้อมูลในครั้งนี้จึงสืบค้นโดยใช้คำสำคัญคือตัวยา tranexamic acid เอง และเจาะจงเฉพาะการศึกษาทดลองทางคลินิก หรือแนวเวชปฏิบัติที่มีการกล่าวถึง tranexamic acid ชนิดกิน ในข้อบ่งใช้ใดๆ

### 3.2 สรุปผลการสืบค้นข้อมูลในเบื้องต้น

จากการสืบค้นข้อมูลในเบื้องต้น พบว่ารายงานการศึกษาต่างๆ ไม่ได้บอกรายละเอียดในบทความย่อ หรือในบทความที่เป็น systematic review ว่าใช้ tranexamic acid รูปแบบรับประทานหรือแบบฉีดในการศึกษา จึงไม่อาจสรุปได้ถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ tranexamic acid ชนิดรับประทาน

### 3.3 ผลการสืบค้นจากฐานข้อมูลต่างๆ

#### 3.1.1 ข้อมูลด้านรายการยาและการเบิกจ่ายในต่างประเทศ

ไม่พบข้อมูลยา tranexamic acid รูปแบบรับประทานในรายการยาขององค์การอนามัยโลก ส่วนออสเตรเลียอยู่ในกลุ่ม antihemorrhagics และสก็อตแลนด์ใช้กับ menorrhagia

- 1) ข้อมูลจาก WHO Model Formulary 2008<sup>(13)</sup>

ไม่พบข้อมูล

- 2) ข้อมูลจาก WHO Model Formulary for Children 2010<sup>(14)</sup>

ไม่พบข้อมูล

- 3) ข้อมูลจาก WHO Model Lists 2011<sup>(15)</sup>

ไม่พบข้อมูล tranexamic acid ชนิดรับประทาน

- 4) ข้อมูลจาก Australian Pharmaceutical Benefit Scheme 2011, May<sup>(16)</sup>

Antihemorrhagics

Antifibrinolytics

Amino acids

TRANEXAMIC ACID

Note

Shared Care Model:

For prescribing by nurse practitioners where care of a patient is shared between a nurse practitioner and medical practitioner in a formalized arrangement with an agreed management plan. Further information can be found in the Explanatory Notes for Nurse Practitioners.

Tablet 500 mg

- 5) ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary 2011<sup>(2)</sup>

2.0 Cardiovascular system

2.11 Antifibrinolytic drugs and haemostatics

**First choice: tranexamic acid**

Dose

— **Tranexamic acid tablets 500mg; injection 100mg/mL:** orally, menorrhagia (initiated when heavy bleeding has started), 1–1.5g 3–4 times daily for 3–4 days. Slow intravenous injection: local fibrinolysis 0.5–1g 3 times daily.

Prescribing notes

The manufacturer recommends regular eye examinations and liver function tests when tranexamic acid is used long-term for hereditary angioneurotic oedema; however, the BNF states that the need for regular eye examinations during long-term treatment is based on unsatisfactory evidence.

-----

7.0.1 Treatment of disorders occurring in obstetrics and gynaecology

(b) menorrhagia

Contraception required

First choice: combined oral contraceptive

Contraception not required

First choice: tranexamic acid

Second choice: naproxen

Dose

— Combined oral contraceptives: see section 7.3.1.

— Naproxen tablets 250mg, 500mg; tablets e/c 250mg, 500mg: 0.5–1g daily in 1–2 divided doses; dysmenorrhoea, 500mg initially then 250mg 6–8 hourly as required; max dose after first day 1.25g daily.

— Tranexamic acid tablets 500mg: 1g three times daily on days of heavy bleeding.

Prescribing notes

· Naproxen may be preferred to tranexamic acid where dysmenorrhoea is also a factor.

### 3.1.2 ข้อมูลจาก drug monographs

ข้อมูลจาก MicroMedex 2011

ตารางที่ 1 ข้อมูลการประเมินโดย MicroMedex 2011<sup>(9)</sup>

Evaluation	Dental surgical procedure - Hemophilia – Hemorrhage (Tranexamic acid mouthwash 5% solution)		Hemophilia - Hemorrhage; Prophylaxis - Tooth extraction (Intravenous)		Menorrhagia (oral)	
	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric	Adult	Pediatric
US FDA Approval	No	No	Yes	Yes	Yes	No
Efficacy	F	-	E	-	F	-
Recommendation	IIa	-	IIa	-	IIb	-
Strength of evidence	B	-	B	-	B	-

**หมายเหตุ:** ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminant ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminant = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

### 3.1.3 ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม

#### 1) ข้อมูลจาก NICE guidance<sup>(3)</sup>

ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

#### 2) ข้อมูลจาก NHS evidence<sup>(4)</sup>

ดูหัวข้อ 4. ข้อย่อย 4.3

#### 3) ข้อมูลจาก practice guidelines ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed ด้วยคำสำคัญ "Tranexamic Acid"[Mesh] AND "Practice Guideline"[Publication Type] เมื่อวันที่ 5 กรกฎาคม 2554 พบทั้งหมด 2 ผลลัพธ์ ซึ่งเกี่ยวข้องกับ tranexamic acid ทั้งสองผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม ไม่สามารถเข้าถึงเอกสารฉบับเต็มได้ และข้อมูลจากบทคัดย่อ ไม่เพียงพอที่จะบอกว่าเป็น tranexamic acid ชนิดรับประทานหรือไม่

### 3.1.4 ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์

#### 1) Cochrane Library

พบ 1 ผลลัพธ์ เป็นการศึกษาใน postpartum haemorrhage พบว่าได้ผลดี อย่างไรก็ตาม รูปแบบที่อยูในการศึกษาแบบเป็นแบบ intravenous<sup>(17)</sup>

#### Authors' conclusions

Tranexamic acid decreases postpartum blood loss after vaginal birth and after caesarean section based on two RCTs of unclear quality which reported on only a few outcomes. Further investigations are needed on efficacy and safety of this regimen for preventing PPH.

#### 2) BMJ Clinical Evidence

พบ 1 เรื่อง menorrhagia<sup>(18)</sup> โดย tranexamic acid ถูกจัดให้อยู่ในกลุ่ม beneficial โดยผลการศึกษาเทียบกับยาหลอกพบว่า tranexamic acid อาจลดปริมาณเลือดที่ออกได้มากกว่า และเมื่อเทียบกับยาอื่นๆ ได้แก่ NSAIDs หรือ progestogens พบว่า tranexamic acid อาจลดปริมาณเลือดที่ออกได้มากกว่า

#### Menorrhagia

#### MEDICAL TREATMENTS

↑↑ Beneficial

NSAIDs ..... 3

Tranexamic acid ..... 7

#### Key points

- NSAIDs, tranexamic acid, and danazol all reduce blood loss compared with placebo.

Tranexamic acid and danazol may be more effective than NSAIDs, etamsylate, and oral progestogens at reducing blood loss, but any benefits of danazol must be weighed against the high risk of adverse effects...

#### Tranexamic acid versus placebo:

We found two systematic reviews (search date 1996, 5 RCTs, 153 women; [3] and search date 1997, 7 RCTs [14]). The second review also gave information on the outcomes of social activity and improved sex life; see further information on studies for full details. [14] For further information on adverse effects of tranexamic acid from observational studies, see further information on studies.

#### Menstrual blood loss

*Tranexamic acid compared with placebo* Tranexamic acid may be more effective at reducing blood loss (low-quality evidence).

#### Tranexamic acid versus NSAIDs:

We found three systematic reviews (search date 1997; [14] search date 1996; [3] search date not reported [15]). Two of the reviews [3] [14] identified the same RCT (49 women) comparing tranexamic acid versus mefenamic acid. Between them, the second [3] and third [15] reviews identified three further RCTs.

#### Menstrual blood loss

*Tranexamic acid compared with NSAIDs* Tranexamic acid may be more effective at reducing blood loss (very low quality evidence).

#### Tranexamic acid versus oral progestogens (luteal phase):

We found three systematic reviews (search date 1996; [3] search date 1997; [14] search date 2003 [17] ). All the reviews identified the same single RCT, which did not compare the difference in menstrual blood loss between groups. [18] However, one of the reviews performed an analysis comparing tranexamic acid versus norethisterone. [14] We found one subsequent RCT. [19]

#### Menstrual blood loss

*Tranexamic acid compared with oral progestogens (luteal phase)* Tranexamic acid may be more effective at reducing blood loss (low-quality evidence).

#### 3) NHS evidence<sup>(4)</sup>

ข้อมูลที่พบ ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็นใช้ยาฉีดหรือยารับประทานในการศึกษา

#### 4) Systematic reviews ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed ด้วยคำสำคัญ ("Tranexamic Acid"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] เมื่อวันที่ 5 กรกฎาคม 2554 พบทั้งหมด 44 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะผลลัพธ์ที่เกี่ยวข้องโดยตรงเหลือ 1 ผลลัพธ์ (ที่ระบุว่าเป็น oral tranexamic acid intervention)

1. [Acta Neurochir \(Wien\)](#). 1998;140(2):148-60.

[The association of tranexamic acid and nimodipine in the pre-operative treatment of ruptured intracranial aneurysms.](#)  
[Stroobandt G, Lambert O, Menard E.](#)

#### Source

Department of Neurosurgery, Université Catholique de Louvain, Brussels, Belgium.

#### Abstract

In the scope of a late intervention policy on ruptured intracranial aneurysms, on D.+12 on an average, we first used **tranexamic acid**, at moderate doses: 3 g orally or 1.5 g intravenously per day. We, subsequently, added nimodipine, usually 240 mg orally per day or 2 mg intravenously per hour. The medical treatment consisted of amply sufficient hydration, and in **systematic** and regular administration of analgesics and sedatives. Hypotension was absolutely avoided; if necessary, an antihypertensive treatment was prescribed very cautiously. Phenytoin was regularly given. In the present study, we try to answer the following questions: (1) Can we confirm that the preventive action of **tranexamic acid** remains as effective, when doses, markedly lower than usually recommended, are used? (2) Does nimodipine prevent the increase of pre-operative ischaemic complications, which should be expected when **tranexamic acid** is administered? Amongst 101 patients with SAH of proven aneurysmal origin, 84 were treated with **tranexamic acid** and nimodipine. In 25 patients, an aneurysm was not visualised; 21 received this treatment. For several reasons, only a retrospective study was possible, to evaluate the results of our antifibrinolytic and calcium-blocking therapies, on rebleeding and pre-operative delayed ischaemia. We compared, therefore, similar cases from the literature, with our own cases, taking into consideration the clinical grades, the days of admission and of intervention, the moment of rebleeding and of delayed pre-operative ischaemia, etc. The following impressions emerge: (1) same effectiveness of moderate doses of **tranexamic acid**; (2) no increase of pre-operative delayed ischaemic complications, in comparison with patients not receiving antifibrinolytics but nimodipine; (3) important role of a devastating initial bleed and of operative complications; (4) difficulty of avoiding rebleeding at D.0, whatever the therapeutic measures, medical and/or surgical.

ข้อมูลที่สามารถเข้าถึงเอกสารฉบับเต็มได้ อย่างไรก็ตาม ไม่ได้ระบุว่าใช้ tranexamic acid ชนิดฉีดหรือชนิดรับประทาน

2. [Interact Cardiovasc Thorac Surg](#). 2009 Jul;9(1):98-101. Epub 2009 Apr 20.

[Aprotinin increases mortality as compared with tranexamic acid in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized head-to-head trials.](#)

[Takagi H, Manabe H, Kawai N, Goto SN, Umemoto T.](#)

3. [BMC Cardiovasc Disord.](#) 2005 Jul 4;5:19.

[Are antifibrinolytic drugs equivalent in reducing blood loss and transfusion in cardiac surgery? A meta-analysis of randomized head-to-head trials.](#)

[Carless PA, Moxey AJ, Stokes BJ, Henry DA.](#)

4. [CMAJ.](#) 2009 Jan 20;180(2):183-93. Epub 2008 Dec 2.

[The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis.](#)

[Henry D, Carless P, Fergusson D, Laupacis A.](#)

5. [Circulation.](#) 2007 Jun 5;115(22):2801-13. Epub 2007 May 28.

[Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery.](#)

[Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT.](#)

#### 4. รายละเอียดข้อมูลเชิงวิชาการ เฉพาะข้อบ่งใช้ urologic surgery

ฝ่ายเลขานุการฯ สืบค้นข้อมูลเกี่ยวกับ tranexamic acid ชนิดรับประทาน ในข้อบ่งใช้ urologic surgery จากฐานข้อมูลต่างๆ โดยมีผลการสืบค้นสรุปดังนี้

##### 4.1 ข้อมูลจากรายการยาในต่างประเทศ

###### 4.1.1 ข้อมูลจาก WHO Model Formulary 2008<sup>(13)</sup>

ไม่พบข้อมูล

###### 4.1.2 ข้อมูลจาก WHO Model Lists 2011<sup>(19)</sup>

ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับ urologic surgery

###### 4.1.3 ข้อมูลจาก Australian Pharmaceutical Benefit Scheme 2011, May<sup>(11)</sup>

ไม่ได้ระบุอย่างชัดเจนว่าเกี่ยวข้องกับ urologic surgery หรือไม่

###### 4.1.4 ข้อมูลจาก Lothian Joint Formulary 2011<sup>(2)</sup>

ไม่มีการเบิกจ่ายในข้อบ่งใช้ที่เกี่ยวข้องกับ urologic surgery

###### 4.1.5 ข้อมูลจาก British National Formulary 61<sup>(10)</sup>

สหราชอาณาจักรอนุมัติในข้อบ่งใช้ “bleeding associated with excessive fibrinolysis” เช่น prostatectomy หรือ bladder surgery เป็นต้น

#### 2.11 Antifibrinolytic drugs and haemostatics

Fibrin dissolution can be impaired by the administration of **tranexamic acid**, which inhibits fibrinolysis. It can be used to prevent bleeding or to treat bleeding associated with excessive fibrinolysis (e.g. in prostatectomy, bladder surgery, in dental extraction in patients with haemophilia, in conisation of the cervix, and in traumatic hyphaema) and in the management of menorrhagia. Tranexamic acid may also be used in hereditary angioedema, epistaxis, and in thrombolytic overdose.

##### Dose

- *By mouth*, local fibrinolysis, 1–1.5 g (or 15–25 mg/kg) 2–3 times daily

Menorrhagia (initiated when menstruation has started), 1 g 3 times daily for up to 4 days; max. 4 g daily

Hereditary angioedema, 1–1.5 g 2–3 times daily

Epistaxis, 1 g 3 times daily for 7 days

- *By slow intravenous injection*, local fibrinolysis, 0.5–1 g 3 times daily
- *By continuous intravenous infusion*, local fibrinolysis, following initial treatment by intravenous injection, 25–50 mg/kg over 24 hours

#### 4.2 ข้อมูลจาก drug monographs

##### 4.2.1 ข้อมูลจาก MicroMedex 2011<sup>(9)</sup>

ตารางที่ 2 ข้อมูลการประเมินโดย MicroMedex 2011

Evaluation	Prostatectomy	
	Adult	Pediatric
US FDA Approval	No	No
Efficacy	I	-
Recommendation	III	-
Strength of evidence	C	-

**หมายเหตุ:** ตัวย่อ US FDA approval = การอนุมัติข้อบ่งใช้โดยองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกา, yr = years, mo = months; *MicroMedex efficacy* ตัวย่อ E = effective, F = evidence favors efficacy, I = evidence is inconclusive, X = ineffective; *MicroMedex recommendations class* แบ่งเป็น I, IIa, IIb, III, และ indeterminate ซึ่ง I = การใช้ยาเป็นประโยชน์และควรให้ผู้ป่วยใช้, IIa = ผู้ป่วยส่วนมากได้รับประโยชน์จากการใช้ยา, IIb = ผู้ป่วยอาจได้รับประโยชน์จากการใช้ยา จึงแนะนำให้พิจารณาในบางกรณี, III = การใช้ยาไม่มีประโยชน์ ควรหลีกเลี่ยง, indeterminate = ไม่สามารถสรุปได้จากหลักฐานที่มี; *MicroMedex strength of evidence* แบ่งเป็น category A, B, C, no evidence ซึ่ง A = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก randomized-controlled trial (RCT) ซึ่งเป็นไปในทางเดียวกัน หรือ RCT ที่ดี หรือที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองจำนวนมาก, B = มีหลักฐานที่เป็น meta-analysis จาก RCT ซึ่งขัดแย้งกัน มี RCT ที่มีผู้เข้าร่วมการทดลองน้อย ออกแบบการทดลองไม่ดี หรือไม่ใช้การทดลองแบบ RCT, C = เป็น expert's opinion, case reports, หรือ case series

##### Prostatectomy

###### 2) Summary:

Not recommended for routine use

Intravesicular blood clots formed in 50% of patients in small study

###### 3) Adult:

a) Although tranexamic acid 1 gram orally 3 times daily for several weeks has been effective in reducing the frequency of secondary hemorrhage following prostatectomy (Miller et al, 1980; Gamba et al, 1979), 3 of 6 patients in one report developed insoluble intravesicular blood clots in the bladder following pre- and postoperative tranexamic acid therapy to reduce blood loss after prostatectomy. These clots persisted until they were evacuated surgically between 5 and 17 days after withdrawal of tranexamic acid (Ward & Richards, 1979a). Similar clot formation in the bladder following tranexamic acid therapy has been reported by others (Ro et al, 1970) and it is not recommended for routine use after prostatectomy (Ward & Richards, 1979a).

##### 4.2.2 ข้อมูลจาก AHFS Drug Information 2011<sup>(20)</sup>

ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง



#### 4.3 ข้อมูลจาก practice guidelines และการทบทวนวรรณกรรม

##### 4.3.1 ข้อมูลจาก uptodate online® 19.2<sup>(5)</sup>

ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

##### 4.3.2 ข้อมูลจาก NICE guidance<sup>(3)</sup>

ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

##### 4.3.3 ข้อมูลจาก NHS evidence<sup>(4)</sup>

จากการสืบค้นในฐานข้อมูล NHS evidence เมื่อวันที่ 16 สิงหาคม 2554 ด้วยคำสำคัญ tranexamic urologic surgery พบทั้งหมด 7 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

##### 4.3.4 ข้อมูลจาก practice guidelines ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 16 สิงหาคม 2554 ด้วยคำสำคัญ

- ("Urologic Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Tranexamic Acid"[Mesh]) AND "Practice Guideline" [Publication Type] ไม่พบผลลัพธ์ใดๆ
- "Tranexamic Acid"[Mesh] AND "Practice Guideline" [Publication Type] พบ 2 ผลลัพธ์ แต่หัวข้อเรื่องไม่เกี่ยวข้องกับ urologic surgery

#### 4.4 ข้อมูลจากหลักฐานเชิงประจักษ์

##### 4.4.1 Cochrane Library<sup>(21)</sup>

ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

##### 4.4.2 BMJ Clinical Evidence<sup>(22)</sup>

ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง

##### 4.4.3 NHS evidence<sup>(4)</sup>

จากการสืบค้นในฐานข้อมูล NHS evidence เมื่อวันที่ 16 สิงหาคม 2554 ด้วยคำสำคัญ tranexamic urologic surgery พบทั้งหมด 7 ผลลัพธ์ ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง อย่างไรก็ตาม จากการสืบค้นเพิ่มเติมอีก 1 ผลลัพธ์สรุปได้ดังนี้

ข้อมูลจาก Summary Product Characteristics ของ tranexamic acid 500 mg tablet พบว่า ในสหภาพยุโรป ให้ขึ้นทะเบียน tranexamic acid 500 mg tablet ในข้อบ่งใช้ที่เกี่ยวข้องกับ urologic surgery คือ prostatectomy และ bladder surgery

##### 4.1 Therapeutic indications

Tranexamic Acid 500mg Tablets are indicated for short term use for haemorrhage or risk of haemorrhage in those with increased fibrinolysis or fibrinogenolysis. Local fibrinolysis as occurs in the following conditions:

1. a) Prostatectomy and bladder surgery
- b) Menorrhagia
- c) Epistaxis

- d) Conisation of the cervix
- e) Traumatic hyphaema
- 2. Management of dental extraction in haemophiliacs.
- 3. Hereditary angioneurotic oedema.

#### 4.4.4 Systematic reviews ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 16 สิงหาคม 2554 ด้วยคำสำคัญ ((("Urologic Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Tranexamic Acid"[Mesh]) AND "Systematic"[Sb]) NOT "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] ไม่พบผลลัพธ์ใดๆ

#### 4.4.5 Randomized controlled trials ซึ่งสืบค้นจาก Pubmed

จากการสืบค้นฐานข้อมูล Pubmed เมื่อวันที่ 16 สิงหาคม 2554 ด้วยคำสำคัญ

- ((("Urologic Surgical Procedures"[Mesh]) AND "Tranexamic Acid"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] พบ 3 ผลลัพธ์
- ((("Urologic Surgical Procedures"[Mesh] OR "Urinary Bladder"[Mesh]) AND "Tranexamic Acid"[Mesh]) AND "Randomized Controlled Trial" [Publication Type] พบผลลัพธ์เช่นเดียวกัน

จากผลลัพธ์ที่พบ 3 ผลลัพธ์ คัดเลือกเฉพาะที่เกี่ยวข้อง 1 ผลลัพธ์ โดยตัดออก 2 ผลลัพธ์เนื่องจาก ในการทดลอง Gamba, *et al.*, 1979<sup>(7)</sup> ศึกษายาผสม tranexamic acid, prothrombin, fibrinogen ส่วน Miller, *et al.*, 1980<sup>(8)</sup> ข้อมูลจากบทคัดย่อไม่เพียงพอที่จะบอกถึงการใช้ยาและประสิทธิผลได้

Rannikko, *et al.*, 2004<sup>(6)</sup> ทำการศึกษาถึงประสิทธิภาพในการลดเลือดออกของผู้ป่วยที่จะทำ transurethral resection of the prostate (TURP) ระหว่างการไม่ให้ยาเทียบกับการให้ tranexamic acid 2g t.i.d. ในวันที่ผ่าตัด และวันที่ 1 หลังการผ่าตัด ผลการศึกษาพบว่า กลุ่มที่ได้รับ tranexamic acid มีเลือดออกในระหว่างผ่าตัดน้อยกว่า (128 mL vs 250 mL;  $p = 0.018$ ) โดยปริมาณเลือดออกไม่ได้ขึ้นกับขนาดชิ้นเนื้อที่ผ่าตัด (16g vs 16g;  $p = 0.415$ ) แต่ไม่ได้ส่งผลกระทบต่อจำนวนผู้ป่วยที่ต้องได้รับเลือด (6 คน (7.2%) vs 5 คน (6.8%);  $p = 0.709$ ) และไม่มีผลต่อระยะเวลาที่ใส่สายสวน (1 วัน vs 1 วัน;  $p = 0.342$ ) หรือระยะเวลาที่นอนโรงพยาบาล (3 วัน vs 3 วัน;  $p = 0.218$ )

#### OBJECTIVES:

To determine whether short-term treatment of patients about to undergo transurethral resection of the prostate (TURP) with tranexamic acid (TXA) would be beneficial in reducing the associated blood loss.

#### METHODS:

A prospective and randomized trial was conducted with 136 men requiring TURP for obstructive urinary symptoms. The treatment group received 2 g TXA three times daily on the day of, and first day after, the operation.

#### RESULTS:

Short-term TXA treatment significantly reduced the operative blood loss associated with TURP (128 mL versus 250 mL,  $P = 0.018$ ), and this difference was not a result of the amount of tissue resected between the two groups (16 g versus 16 g,  $P = 0.415$ ). In addition, TXA treatment reduced the amount of blood loss per gram of resected tissue (8 mL/g versus 13 mL/g,  $P = 0.020$ ). Furthermore, the volume of irrigating fluid required (15 L versus 18 L,  $P = 0.004$ ) and operating time (36

minutes versus 48 minutes,  $P = 0.001$ ) were also reduced. However, TXA treatment did not influence the number of patients requiring a blood transfusion. Six patients in the treatment group (7.2%) and five in the control group (6.8%) required a transfusion ( $P = 0.709$ ). Moreover, TXA treatment did not affect the duration of catheterization (1 day versus 1 day,  $P = 0.342$ ) or hospitalization (3 days versus 3 days,  $P = 0.218$ ).

#### CONCLUSIONS:

Short-term TXA treatment is effective in reducing the operative blood loss associated with TURP.

### 5. ข้อกังวลด้านความปลอดภัยของ tranexamic acid ชนิดรับประทาน

ในการประชุมคณะทำงานประสานผลฯ ครั้งที่ 7/2555 วันที่ 4 เมษายน 2555 คณะทำงานประสานผลฯ ได้พิจารณาในกลุ่ม haemostatics และมีมติคัดเลือกยา tranexamic acid รูปแบบ capsule ไว้ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ซึ่งในการประชุมคณะอนุกรรมการฯ ครั้งที่ 4/2555 วันที่ 24 เมษายน 2555 ได้พิจารณาแล้วและมีมติเห็นชอบตามที่คณะทำงานประสานผลฯ อย่างไรก็ตาม ในการประชุมคณะทำงานประสานผลฯ ครั้งดังกล่าวได้อภิปรายว่า การใช้ tranexamic acid ในระยะยาว อาจทำให้เกิด neutropenia ที่ประชุมจึงมีมติให้ฝ่ายเลขานุการฯ สืบค้นข้อมูลด้านความปลอดภัยเพิ่มเติม ฝ่ายเลขานุการฯ ได้สืบค้นข้อมูลด้านความปลอดภัยเพิ่มเติม และมีข้อมูลสรุปไว้ดังด้านล่างนี้

#### 5.1 Cochrane library

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ tranexamic เมื่อวันที่ 8 พฤษภาคม 2555 พบข้อมูลทั้งหมด 44 ผลลัพธ์ ตัวอย่างที่เกี่ยวข้องกับการศึกษา เช่น การใช้ในหญิงที่มีเลือดประจำเดือนออกมาก พบว่า การรายงานผลข้างเคียงไม่ต่างกันเมื่อเทียบกับ luteal phase progestogens หรือ การถอนตัวออกจากการทดลองไม่ต่างกันเมื่อเทียบกับในกลุ่ม NSAIDs และ ethamsylate<sup>(23)</sup>

Antifibrinolytic agents were compared to only three other medical (non-surgical) therapies: mefenamic acid, norethisterone administered in the luteal phase and ethamsylate. In all instances, there was a significant reduction in mean blood loss (WMD -73.0, 95% CI -123.4 to -22.6; WMD -111.0, 95% CI -178.5 to -43.5; and WMD -100, 95% CI -143.9 to -56.1 respectively) and a strong, although non-significant trend in favour of tranexamic acid in the participants' perception of an improvement in menstrual blood loss. There were no significant differences in the frequency of reported side effects with tranexamic acid when compared to oral luteal phase progestogens (RR 0.4, 95% CI 0.1 to 1.2) or withdrawal from treatment because of adverse events when compared with NSAIDs and ethamsylate when these treatments were used for heavy menstrual bleeding. Change in the quality of life measures, flooding and leakage and sex life, were significantly improved in the tranexamic acid group when compared to the oral progestagen group. These findings are based in most cases on only one trial.

#### 5.2 NICE

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ tranexamic เมื่อวันที่ 8 พฤษภาคม 2555 พบข้อมูลทั้งหมด 5 ผลลัพธ์ โดยข้อมูลที่เกี่ยวข้องโดยตรงมี 1 ผลลัพธ์ คือ แนวทางการรักษาหญิงที่มีเลือดประจำเดือนออกมาก ซึ่ง tranexamic acid เป็นยาหนึ่งที่เป็นตัวเลือกในการรักษา ส่วนผลข้างเคียงที่พบไม่บ่อย ได้แก่ กลืนลำบาก ท้องร่วง ปวดศีรษะ อย่างไรก็ตาม NICE guideline ไม่ได้มีข้อกังวลหรือคำเตือนใดเป็นพิเศษต่อการใช้ tranexamic acid<sup>(12)</sup>

### 5.3 BMJ clinical evidence

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ tranexamic เมื่อวันที่ 8 พฤษภาคม 2555 พบข้อมูลทั้งหมด 2 ผลลัพธ์ โดยข้อมูลที่เกี่ยวข้องโดยตรงมี 1 ผลลัพธ์ คือ แนวทางการรักษาหญิงที่มีเลือดประจำเดือนออกมาก ซึ่งในข้อสรุปของผู้เขียนนั้น tranexamic acid จัดเป็นยาในกลุ่มที่มี beneficial ซึ่งหมายถึง For which effectiveness has been demonstrated by clear evidence from systematic reviews, RCTs, or the best alternative source of information, and for which expectation of harms is small compared with the benefits.<sup>(18)</sup>

### 5.4 NHS evidence

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ tranexamic เมื่อวันที่ 8 พฤษภาคม 2555 พบข้อมูลทั้งหมด 2 ผลลัพธ์ โดยข้อมูลที่เกี่ยวข้อง ตัวอย่างเช่น สรุปการอนุมัติทะเบียนยา tranexamic acid 500 mg ในหลายข้อบ่งใช้ ซึ่งคณะกรรมการที่อนุมัติได้สรุปไว้ว่า ข้อมูลด้านความปลอดภัยของ tranexamic acid ไม่ได้มีเพิ่มเติม ในขณะที่มีประสบการณ์การใช้อย่างกว้างขวาง จึงพิจารณาว่าประโยชน์เหนือความเสี่ยง (The benefit-risk, therefore, considered to be positive.)<sup>(24)</sup>

Tranexamic acid 500 mg film coated tablets may be prescribed for the following:

- Following prostate surgery (post-prostatectomy) or bladder surgery
- Heavy periods (menorrhagia)
- Nose bleeds (epistaxis)
- Cervical surgery (conisation of the cervix)
- Bleeding inside the eye (traumatic hyphaema)
- Tooth removal (dental extraction) in haemophiliacs (people who bleed more easily than normal)
- Hereditary disease called angioneurotic oedema (HANO)

### 5.5 Pubmed

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ ("Neutropenia"[Mesh]) AND "Tranexamic Acid"[Mesh] เมื่อวันที่ 8 พฤษภาคม 2555 พบข้อมูลทั้งหมด 3 ผลลัพธ์ แต่ไม่พบข้อมูลที่เกี่ยวข้อง [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>]

### 5.6 Micromedex 2012

จากการสืบค้นด้วยคำสำคัญ tranexamic เมื่อวันที่ 8 พฤษภาคม 2555 ภายใต้หัวข้อ Drugdex® evaluations → Adverse reactions ไม่พบข้อมูลเกี่ยวกับ neutropenia [<http://www.thomsonhc.com>]

---

## References:

1. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Jul 5]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
2. Formulary subcommittee of the Area Drug, Therapeutics Committee, Rutledge P, Bateman N, Crookes D, Dolan M, et al. Lothian Joint Formulary: 8: malignant disease and immunosuppression. Edinburgh: Stevenson House; Mar 2011.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. National Institute for Health and Clinical Excellence [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 16]; Available from: <http://www.nice.org.uk/>.
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. NHS evidence: Evidence in health and social care [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 16]; Available from: <http://www.evidence.nhs.uk/>.
5. UpToDate Marketing Professional. Uptodate® 19.2 [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 16]; Available from: <http://www.uptodate.com>.
6. Rannikko A, Päätas A, Taari K. Tranexamic acid in control of primary hemorrhage during transurethral prostatectomy. *Urology*. 2004;64(5):955-8.
7. Gamba G, Fornasari PM, Grignani G, Dolci D, Colloidi D. Haemostasis during transvesical prostatic adenomectomy. A controlled trial on the effect of drugs with antifibrinolytic and thrombin-like activities. *Blut*. 1979;39(2):89-98.
8. Miller RA, May MW, Hendry WF, Whitfield HN, Wickham JE. The prevention of secondary haemorrhage after prostatectomy: the value of antifibrinolytic therapy. *Br J Urol*. 1980;52(1):26-8.
9. Reuters T. Drugdex® evaluation [online]. 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 16]; Available from: <http://www.thomsonhc.com>.
10. Martin J, Claase LA, Jordan B, Macfarlane CR, Patterson AF, Ryan RSM, et al. British national formulary 61 [online]. London: BMJ Group and RPS Publishing; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 16]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
11. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; Jul 2011.
12. National Institute for Health and Clinical Excellence. Heavy menstrual bleeding: NICE clinical guideline 44. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2007.
13. World Health Organization. WHO model formulary 2008. Stuart MC, Kouimtzi M, Hill SR, editors. Geneva: WHO Press; 2008.
14. World Health Organization. WHO model formulary for children: Based on the second model list of essential medicines for children 2009. Andrews S, Cranswick N, Hill S, Lilley B, Lilley L, Milner K, et al., editors. Geneva: WHO Press; 2010.
15. World Health Organization. WHO model list of essential medicines: 16th list (updated) March 2010. Geneva: World Health Organization; 2010.
16. Australian Government Department of Health and Ageing. Schedule of pharmaceutical benefits. Commonwealth of Australia; May 2011.
17. Novikova N, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *CochraneDatabase of Systematic Reviews*. 2010, Issue 7. Art. No.;CD007872. DOI:10.1002/14651858.CD007872.pub2.
18. Duckitt K, Collins S. Menorrhagia. *Clinical Evidence*. 2008;09:805.
19. World Health Organization. Unedited report: of the 18<sup>th</sup> expert committee on the selection and use of essential medicines. Accra: World Health Organization; 2011.

20. McEvoy GK, Snow EK, Miller J, Kester L, Welsh OH, Heydorn JD, et al. AHFS Drug Information® [online]. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 16]; Available from: <http://www.medicinescomplete.com>.
21. The Cochrane Collaboration. Cochrane review [online]. The Cochrane Collaboration; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 16]; Available from: <http://www.cochrane.org>.
22. BMJ Publishing Group. BMJ clinical evidence [online]. BMJ Publishing Group; 2011 [updated 2011; cited 2011 Aug 16]; Available from: <http://clinicalevidence.bmj.com>.
23. Lethaby A, Farquhar C, Cooke I. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2000, Issue 4. Art. No.;CD000249. DOI:10.1002/14651858.CD000249.
24. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Tranexamic acid 500 mg film coated tablets: PL 33155/0010 UKPAR. 2011.