

Topic review

ผลของการใช้ยา recombinant factor VIIa (Novoseven) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

*ศุภรัตน์ จิรวินนพงศ์

**พลภัทร โรจน์นกรินทร์

บทคัดย่อ

ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

หลักการรักษาภาวะเลือดออกรุนแรง (life-threatening bleeding) แบ่งได้ 3 ส่วน ได้แก่

1. การรักษาสาเหตุ เป็นการรักษาที่สำคัญที่สุด เช่น การกดการแข็ง การจี้ ที่รอยโรคเพื่อห้ามเลือด ถ้าเกิดจาก local bleeding หรือให้การรักษารอยโรคเลือดออกง่าย (bleeding disorder) ที่ผู้ป่วยเป็น เช่น ให้อาการภูมิคุ้มกันต้านทานในผู้ป่วย autoimmune thrombocytopenic purpura เป็นต้น

2. การใช้ผลิตภัณฑ์เลือด เป็นการรักษาแบบประคับประคอง ในสถานการณ์ฉุกเฉิน ผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากร่วมกับมีเกร็ดเลือดต่ำ และ/หรือ coagulation time ยาว ควรได้รับเกร็ดเลือดเข้มข้นและ/หรือ fresh frozen plasma นอกจากนี้ควรได้รับ cryoprecipitate เนื่องจากภาวะ consumptive coagulopathy เช่น disseminated intravascular coagulation (DIC) จะมีการใช้ fibrinogen มากกว่าปัจจัยการแข็งตัวของเลือดอื่นๆ

3. ยาที่ช่วยในการห้ามเลือด เป็นการรักษาขั้นสุดท้าย ถ้าใช้ 2 วิธีข้างต้นแล้วยังไม่ได้ผล หรือไม่อาจใช้ได้ทันการ ที่มีใช้ในปัจจุบันคือ recombinant factor VIIa ซึ่งเป็นยาที่มีราคาแพงมาก แม้ว่าจะมีรายงานว่าช่วยหยุดเลือดได้ผล แต่ยังไม่ทราบว่ายัลดารอดชีวิตในระยะยาวเป็นอย่างไร และผู้ป่วยประเภทใดที่ใช้ยานี้แล้วได้ผลดี

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อศึกษาผล (outcome) ของผู้ป่วยที่ได้รับ recombinant factor VIIa ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ เพื่อหยุดเลือดในกรณีต่างๆ เพื่อเรียนรู้ว่าจะได้ผลดีในกรณีใดบ้าง

* แพทย์ประจำบ้าน

ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

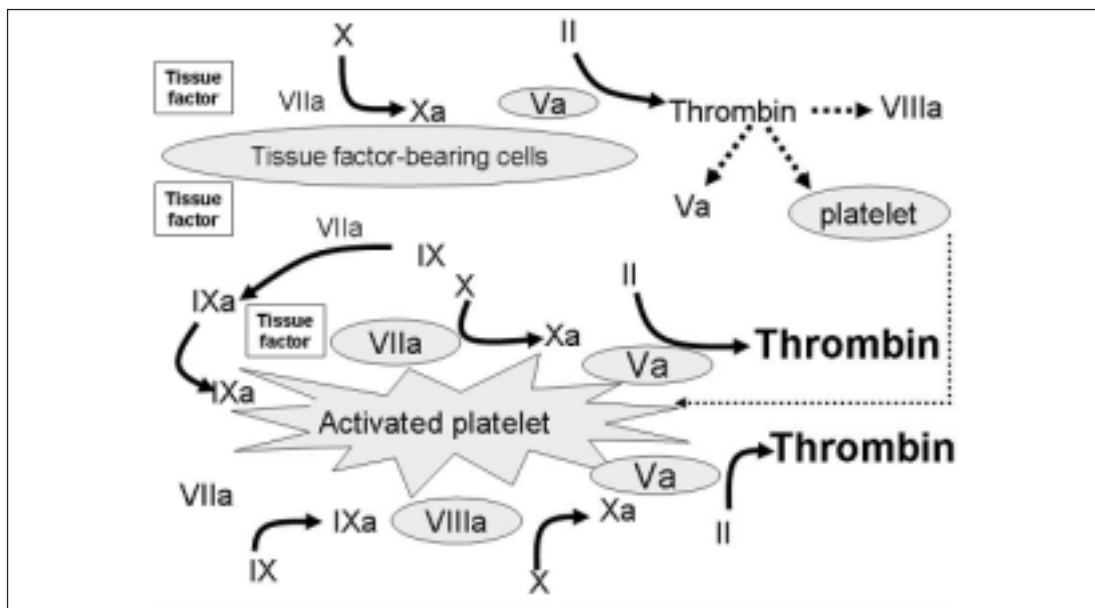
ผลการวิจัย

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า rFVIIa มีประโยชน์ในการช่วยชีวิตผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วย conventional therapy ข้อควรระวังในการใช้ rFVIIa มีอยู่ 2 ประการ ได้แก่ ควรใช้เมื่อมีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนจริงๆ และใช้ในเวลาที่เหมาะสมไม่ช้าเกินไป การใช้ rFVIIa รักษาผู้ป่วยควรพิจารณาร่วมกันระหว่างแพทย์เจ้าของไข้และโลหิตแพทย์ การศึกษา hemostasis ก่อนใช้ทุกครั้งมีความจำเป็นเพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา นอกจากนั้นในรายที่มี hyperfibrinolysis ก่อนใช้ทุกครั้งมีความจำเป็นเพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา นอกจากนั้นในรายที่มี hyperfibrinolysis รุนแรง การใช้ rFVIIa จะไม่ได้ผล จำเป็นต้องให้ antifibrinolytic drug ร่วมด้วย ในภาวะฉุกเฉินความร่วมมือของแพทย์ผู้รักษาและโลหิตแพทย์ ตลอดจนศัลยแพทย์ แพทย์ผ่าตัด จะทำให้การใช้ rFVIIa ได้ผลดีและคุ้มค่าที่สุด สามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยได้อย่างปลอดภัย ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนโดยไม่จำเป็น

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในภาวะปกติ การแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นที่ผิวของเซลล์ โดย tissue factor (TF) บนผิวของเซลล์ ทำปฏิกิริยากับ factor VIIa ที่มีอยู่ประมาณร้อยละ 1 ในกระแสเลือดเกิดเป็น TF-factor VIIa complex ซึ่งจะไปกระตุ้น factor X ให้เปลี่ยนเป็น factor Xa ซึ่งจะไปกระตุ้นให้ prothrombin เปลี่ยนเป็น thrombin โดยมี factor Va เป็นปัจจัยกระตุ้นร่วม (cofactor) thrombin ที่เกิดขึ้นเล็กน้อยในตอนต้นนี้จะไปกระตุ้นให้เกิด factors Va และ VIIa มากขึ้น รวมทั้งกระตุ้นเกร็ดเลือด ผลที่เกิดขึ้นตามมาก็คือ เกิดปฏิกิริยาของการแข็งตัวของเลือดต่อไป ทำให้ได้ thrombin ปริมาณมากซึ่งจะไปเปลี่ยน fibrinogen ให้เป็น fibrin ทำให้เลือดหยุดไหลได้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่า factor VIIa เป็นปัจจัยที่มีความสำคัญมากในกระบวนการการแข็งตัวของเลือด¹ (รูปที่ 1)

การให้ factor VIIa เป็นการทำให้ระดับ factor VIIa ในเลือดสูงขึ้นกว่าภาวะปกติมาก (pharmacologic dose) จึงสามารถกระตุ้น extrinsic path-



รูปที่ 1. กลไกการแข็งตัวของเลือด¹

way ของการแข็งตัวของเลือดได้อย่างแรง โดยไม่ต้อง การการกระตุ้น intrinsic pathway ในปี พ.ศ. 2526 Ulla Hedner ได้เริ่มนำ activated factor VII concentrate มาใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกมากในผู้ป่วย โรค hemophilia A ที่มีสารต้าน factor VIII ได้เป็น ผลสำเร็จเป็นครั้งแรก ต่อมาได้มีการใช้วิธีอนุพันธุ์ วิทยาศาสตร์ผลิตเป็น recombinant activated factor VII (rFVIIa) ได้สำเร็จ ในระยะแรกมีการนำ เอา rFVIIa มาใช้รักษาโรคจากความผิดปกติ intrinsic pathway ได้ผลดี เช่น ในผู้ป่วยที่มี factor VIII inhibitor หรือ factor IX inhibitor เรียกว่าเป็น bypassing agent โดยมีข้อบ่งชี้ ได้แก่ ระดับ inhibitor สูงกว่า 5-10 Bethesda unit แต่มีข้อเสีย ได้แก่ ราคาแพง มากประมาณ 130,000 บาทต่อครั้ง (90 ไมโครกรัม/กก. ในผู้ใหญ่) และมักต้องให้ทุก 2-3 ชั่วโมง จนเลือด หยุด เนื่องจากมีค่าครึ่งชีวิตสั้นจึงทำให้มีค่าใช้จ่ายสูงมาก

ในระยะต่อมาจึงมีการใช้ rFVIIa ในการหยุด เลือดออกรุนแรงจากสาเหตุอะไรก็ได้ คือ เป็น uni- versal hemostasis เนื่องจาก rFVIIa ที่ให้เข้าไป จะจับ tissue factor บริเวณที่มีกัมมันตรายและหยุด เลือดได้ จากรายงานผู้ป่วยที่มีเลือดออกรุนแรงจาก สาเหตุต่างๆ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นๆ พบว่า rFVIIa สามารถหยุดเลือดที่ต่อการรักษาอื่นๆได้ถึง ประมาณร้อยละ 70² โดยขนาดที่ให้ตามขนาดที่ใช้ใน factor inhibitor โดยผู้ป่วยยังคงต้องการปัจจัยการแข็ง ตัวของเลือดและเกร็ดเลือด จึงควรให้ผลิตภัณฑ์เลือด เหล่านี้ร่วมด้วยถ้าขาด อย่างไรก็ตามรายงานผู้ป่วยเหล่านี้ อาจมีอคติจากรายงานผู้ป่วยในวารสารมักรายงาน เฉพาะรายที่ประสบผลสำเร็จมากกว่ารายที่ไม่ได้ผล (reporting bias) และผู้ป่วยมักได้รับการรักษาอื่นร่วม ด้วย เช่น การผ่าตัดหรือให้ผลิตภัณฑ์เลือด ดังนั้น ผลของ rF VIIa จึงต้องยืนยันด้วยการศึกษาแบบ ran- domized controlled

ในช่วง 4 ปี ที่ผ่านมามีรายงานการศึกษา

ผลของ rFVIIa แบบสุ่มและปกปิดทั้ง 2 ฝ่าย (ran- domized double-blind placebo-controlled trial) ลงในวารสารต่างๆมากมาย การศึกษาหนึ่งพบว่า การ ใช้ rFVIIa เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกมากในการผ่าตัด retropubic prostatectomy พบว่าสามารถลดการ ให้เลือดอย่างมีนัยสำคัญ ได้แก่ ผู้ป่วยที่ต้องรับเลือด ลดจากร้อยละ 58 (เฉลี่ย 1.5 ถุงต่อราย) เหลือร้อยละ 0 ถ้าใช้ rFVIIa ในขนาด 40 ไมโครกรัม/กก. ก่อนลงมีด³ นอกจากนี้มีการใช้ rFVIIa ในขนาด 40- 160 ไมโครกรัม/กก. ในผู้ป่วยเลือดออกในสมองภายใน 4 ชั่วโมงหลังมีอาการพบว่า ปริมาณเลือดที่ออก มากขึ้นที่ 24 ชั่วโมงเมื่อวัดจาก computed tomogram (CT) scan หลังให้ยา น้อยกว่าให้ยาหลอกอย่าง มีนัยสำคัญ และทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับ rFVIIa มีการฟื้น ตัวทางระบบประสาทดีกว่า และมีอัตราการตายที่ 90 วัน ต่ำกว่ายาหลอก (ร้อยละ 18 เทียบกับร้อยละ 29)⁴ อย่างไรก็ตามการศึกษา rFVIIa ในภาวะอื่นๆ ได้ผลไม่ ชัดเจนเท่า 2 ภาวะดังกล่าวนี้ เช่น การใช้ rFVIIa ขนาด 90 ไมโครกรัม/กก. ในผู้ป่วยกระดูก pelvis หักที่ต้องผ่าตัด ไม่พบว่าสามารถลดเลือดที่ออกระหว่าง และหลังผ่าตัดได้ดีกว่ายาหลอก⁵ นอกจากนี้ในการผ่าตัด hepatectomy พบว่ามีแนวโน้มจะให้การให้เม็ด โลหิตแดง (packed red cell transfusion) ลดลงใน กลุ่มที่ได้ rFVIIa แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁶ สำหรับ ในผู้ป่วยที่ได้กัมมันตรายที่ท้อง (abdominal trauma) ที่มีเลือดออกมากต้องการ packed red cell มากกว่า 8 ถุงขึ้นไป พบว่าการให้ rFVIIa 3 ครั้ง ในขนาด 200, 100 และ 100 ไมโครกรัม/กก. ไม่มีประโยชน์ใน กลุ่ม penetrating trauma เช่น ถูกยิง ถูกแทง เพราะ มักต้องการการผ่าตัด แต่ในผู้ป่วยกลุ่ม blunt trauma เช่น จากอุบัติเหตุจะได้ผลในการลดการใช้เม็ดโลหิตแดง (packed red cell transfusion) เฉพาะในคนกลุ่ม ย่อยที่รอดชีวิตเกิน 2 วันเท่านั้น กลุ่มย่อยที่เสียชีวิต ก่อน 2 วันใช้ไม่ได้ผล นอกจากนี้ไม่มีความแตกต่าง

ในแง่อัตราตายจากการใช้ rFVIIa ในผู้ป่วยที่ได้
ยัณตรายที่ท้อง⁷ นอกจากนี้ในผู้ป่วยไข้เลือดออกที่มี
เลือดออก มีการศึกษาร่วมในประเทศไทยและ
ฟิลิปปินส์ พบว่า rFVIIa ขนาด 100 ไมโครกรัม/กก.
1-2 ครั้ง มีแนวโน้มว่าหยุดเลือดได้และลดการใช้เกร็ด
เลือดได้อย่างมีนัยสำคัญจาก ร้อยละ 33.3 เป็นร้อย
ละ 6.3⁸ จากการใช้ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกใน
ทางเดินอาหารส่วนบน พบว่า rFVIIa ขนาด 100
ไมโครกรัม/กก. 8 ครั้ง สามารถหยุดเลือดได้มากกว่า
ยาหลอกเฉพาะในกลุ่มย่อย (subgroup) ที่มีเลือดออก
จาก esophageal varices และมีหน้าที่ตับไม่ดี ได้แก่
อยู่ใน Child กลุ่ม B และ C เท่านั้น ในกลุ่มอื่นไม่
พบว่ามีประโยชน์⁹ และเร็วๆ นี้มีรายงานการใช้ rFVIIa
ในผู้ป่วยเลือดออกมากหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก
พบว่าการใช้ rFVIIa ขนาด 80 ไมโครกรัม/กก. ทุก
6 ชั่วโมง 7 ครั้ง สามารถหยุดเลือดได้ดีกว่ายาหลอก
คือร้อยละ 53.8 เทียบกับร้อยละ 21.7 แต่การใช้ขนาด
สูงกว่า 160 ไมโครกรัม/กก. กลับพบว่าไม่ช่วย ซึ่งผู้
วิจัยอธิบายว่า เกิดจากมีผู้ป่วย hemorrhagic cysti-
tis ในกลุ่มนี้มาก ซึ่งภาวะนี้มักไม่ตอบสนองต่อ
rFVIIa¹⁰

กล่าวโดยสรุป rFVIIa มีประโยชน์ในการหยุด
เลือด เฉพาะในผู้ป่วยบางกลุ่ม ไม่ใช่ทุกรายและไม่ใช้
ทุกการศึกษา การวิเคราะห์แบบแยกกลุ่มย่อย (sub-
group analysis) เหล่านี้อาจมีอคติจากผู้วิจัย นอก
จากนี้ส่วนใหญ่ไม่พบว่าสามารถลดอัตราตาย ยกเว้นการ
ให้ผู้ป่วยเลือดออกในสมอง อย่างไรก็ตามพบว่าผลข้าง
เคียง ได้แก่ thrombosis ไม่เพิ่มขึ้นจาก rFVIIa แต่
การศึกษามากมายจะตัดผู้ป่วยที่มีประวัติ thrombo-
sis มาก่อนออกไป

เนื่องจากยานี้มีราคาแพงและไม่ใช่ว่าทำให้ผู้
ป่วยรอดชีวิตทุกรายจึงควรประเมินให้ถึงความคุ้มค่า
กล่าวคือ

1. ภาวะเลือดออกสามารถหยุดด้วยวิธีอื่นได้

หรือไม่ เช่น การรักษาเฉพาะที่ หรือการรักษาตามสาเหตุ
ของเลือดออกง่าย โดยทั่วไปจะพิจารณาให้ rFVIIa
เมื่อการผ่าตัดร่วมกับการให้เลือดไม่ได้ผล เช่น หลัง
ผ่าตัดเข้าไป หรือส่องกล้องเข้าไป พบเลือดไหลซึม
ออกมาทั่วๆ ไปตลอดเวลา จึงไม่สามารถหยุดเลือด
ได้

2. สภาวะของผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยอาการหนัก
มากแล้วจนมีอวัยวะเสียหายที่หลายอวัยวะ หรือเป็น
มะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งถึงแม้จะหยุดเลือดได้ผู้ป่วยก็มัก
เสียชีวิต นอกจากนี้ภาวะ acidosis^{11,12} และ hemor-
rhagic cystitis จาก cyclophosphamide มักไม่ค่อย
ตอบสนองต่อ rFVIIa จึงไม่ควรใช้ มีการศึกษาในสัตว์
ทดลองพบว่าการใช้ bicarbonate เพื่อแก้ acidosis
แม้ pH กลับมาปกติแต่ไม่สามารถแก้ภาวะ
coagulopathy ได้¹³

เนื่องจากการออกฤทธิ์ของ rFVIIa ต้อง
อาศัย tissue factor ซึ่งจะพบเฉพาะบริเวณที่มี tis-
sue injury เท่านั้น ดังนั้นการแข็งตัวของเลือดจะเกิด
เฉพาะบริเวณที่มีบาดแผล ไม่ทำให้เกิดลิ่มเลือดใน
หลอดเลือด ดังนั้นโอกาสที่จะเกิด thromboembo-
lic complication จะน้อย แต่อย่างไรก็ตามในระยะ
หลังเริ่มมีรายงานการเกิด thrombosis ในผู้ป่วยที่ได้
รับการรักษาด้วย rFVIIa จึงต้องใช้ด้วยความระมัด
ระวังเสมอ

คำถามการวิจัย

การใช้ยา rFVIIa ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์
ได้ผลเป็นอย่างไร

1. เลือดหยุดร้อยละเท่าไร
2. มีระยะเวลารอดชีวิตหลังได้ยานานเท่าไร
3. ภาวะใดบ้างที่สามารถทำนายการตอบ
สนองต่อยาได้
4. มี thrombosis เกิดขึ้นหรือไม่

สมมุติฐานของการวิจัย

rFVIIa จะให้ผลดี ต่อเมื่อได้เลือกให้ในกลุ่ม

ผู้ป่วยที่เหมาะสมเท่านั้น

ประโยชน์ที่จะได้จากการศึกษาวิจัย

สามารถพิจารณาตัดสินใจ การให้ยา rFVIIa ได้ตามข้อบ่งชี้อย่างคุ้มค่า

คำหลัก

rFVIIa, survival, massive bleeding และ thrombosis

รูปแบบการวิจัย (research design) และระเบียบการ

วิธีวิจัย (research methodology)

เป็นการศึกษาแบบ retrospective descriptive

ประชากรเป้าหมาย (target population)

ได้แก่ ผู้ป่วยที่ใช้ rFVIIa ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุกราย โดยขอความร่วมมือฝ่ายเวชกรรมโรงพยาบาล จุฬาลงกรณ์เพื่อขอข้อมูล hospital number ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย rFVIIa

ผู้ป่วยจะได้รับการทบทวนเวชระเบียน และ รวบรวมข้อมูลด้านระบาดวิทยา โรคหรือภาวะของผู้ป่วย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนได้ rFVIIa และ การรักษาอื่นๆ ที่ได้รับ

rFVIIa: ข้อบ่งชี้ ขนาดที่ได้ ได้กี่ครั้ง เลือดหยุดหรือไม่ การรักษาเพื่อหยุดเลือดที่ได้ร่วมด้วย ผลข้างเคียง และอัตราการรอดชีวิตออกจากโรงพยาบาล median survival

ตารางที่ 1. แสดงโรคพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับการใช้ recombinant factor (rFVIIa)

โรคพื้นฐานที่เกี่ยวข้องกับการใช้ rFVIIa	จำนวนผู้ป่วย
Factor VII, VIII deficiency	2
Hemophilia (A with inh-3, B with inh-1)	4
Liver cirrhosis (with HCC-1)	6
Thalassemia post BMT	1
Cholestasis	2
Heart disease (1 AS, 1 MR, 1 AS, MR, 1 PDA, 1 TVD)	5
DHF	1
Septicemia with septic shock	6
Hematologic malignancy (ALL-3, AML-1, ANLL-2, HL-2, NHL-1, IAHS-1)	10
Cancer (Germinoma, GIST, gallbladder)	3
Chronic DU, (post distal gastrectomy BII)	1
Rupture angiosarcoma of liver	1
SLE	1
Vulvulus	1
Infected AAA	1
Bleeding from over dose of anticoagulant	3
Severe trauma (car accident-2, MCA-1, GSW-1, head injury-1)	4
PPH	1
Total	54

*ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไตวายและโรคหัวใจขาดเลือด เป็นต้น

HCC: hepatocellular carcinoma, BMT: bone marrow transplantation, DHF: dengue hemorrhagic fever, AS: aortic stenosis, MR: mitral regurgitation, PDA: patent ductus arteriosus, TVD: triple-vessel disease, ALL: acute lymphoblastic leukemia, AML: acute myeloid leukemia, ANLL: acute non-lymphoblastic leukemia, HL: Hodgkin lymphoma, NHL: non-Hodgkin lymphoma, AAA: abdominal aortic aneurysm, PPH: post-partum hemorrhage, MCA: motor car accident, GSW: gun short wound, DU: duodenal ulcer, SLE: systemic lupus erythematosus, BII: Bilioth II, GIST: gastrointestinal stromal tumor

การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ใช้สถิติเชิงพรรณนาเบื้องต้นในการวิเคราะห์ข้อมูล เช่น ค่าเฉลี่ย (mean) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) และช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 [95% confidence interval (CI)] ร้อยละของผู้ป่วย

2. หา parameter ที่สามารถทำนายการรักษาที่ได้ผล (เลือดหยุด หรือมีชีวิตรอดออกจากโรงพยาบาล) โดยใช้ Chi-Square หรือ T-test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพและปริมาณตามลำดับ โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่นทางสถิติที่ $p < 0.05$ ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยที่ใช้ rFVIIa ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ระหว่างกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2542 ถึงกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2552 จำนวน 54 ราย เป็นผู้ชาย 36 ราย และผู้หญิง 18 ราย อายุเฉลี่ย 51 ปี (พิสัย 1 เดือน-91 ปี) เมื่อแยกเป็นเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปีมี 14 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย 6 ปี 5 เดือน (พิสัย 1 เดือน-14 ปี) และอายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปมี 40 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย 53 ปี (พิสัย 15-91 ปี)

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับการจัดเป็น 4 กลุ่มดังนี้

1. กลุ่มที่ได้ยาก่อนการผ่าตัด (preoperative) 10 ราย ได้ทำการผ่าตัด 10 ครั้ง
2. กลุ่มที่ได้ยาขณะทำการผ่าตัด (intraoperative) 11 ราย ได้ทำการผ่าตัด 11 ครั้ง
3. กลุ่มที่ได้ยาหลังการผ่าตัด (postoperative) 9 ราย ได้ทำการผ่าตัด 9 ครั้ง
4. กลุ่มที่ได้ยาก่อนการหัตถการ 2 ราย ได้รับการทำหัตถการ 2 ครั้ง

ตารางที่ 2. ชนิดของการผ่าตัดและตำแหน่งที่เลือดออก

ชนิดของการผ่าตัดและตำแหน่งที่เลือดออก	Total	Operative			Non-operative		
		Pre	Intra	Post	Prophylaxis	Sepsis	Non-sepsis
GI bleeding	10				7	3	
Active bleeding site (GI, ET-tube, hematoma)	8	1		1	6		
Surgical wound (1 post explor, 1 CAG, 1 central line, 1 IABP)	7	1		1	2		3
Heart operation (2 CABG, 2 vulvuloplasty, 1 extra cardia Fontan)	5	1	3	1			
Exploratory labarotomy	5	1	2	2			
Liver transplantation	3		2	1			
Gastrectomy	3	2	1				
Craniotomy	3	2	1				
Thoracic bleeding (1 Endotechial tube, 2 hemothorax)	3					3	
Right hepatectomy	2		1	1			
Total colectomy	1			1			
Kidney transplant	1			1			
Aortic aneurysmectomy	1			1			
Subclavian vein tear	1	1					
C/S with hysterectomy	1		1				
Total	54	9	11	10	2	16	6

GI: gastrointestinal, ET: endotracheal, CAG: coronary angiogram, IABP: intraaortic balloon pump, CABG: coronary artery bypass graft, C/S: Caesarian section

5. กลุ่มอื่นๆ (miscellaneous) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกทางอายุรศาสตร์และศัลยศาสตร์แต่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดมี 22 ราย โดยแยกเป็น

5.1 ผู้ป่วยที่มีเลือดออกทางอายุรศาสตร์และศัลยศาสตร์ที่มีภาวะ sepsis, DIC, coagulopathy หรือ multiorgan failure ก่อนได้ยามี 16 ราย

5.2 ผู้ป่วยที่มีเลือดออกทางอายุรศาสตร์และศัลยศาสตร์ที่ไม่มีภาวะ sepsis, DIC, coagulopathy หรือ multiorgan failure ก่อนได้ยามี 6 ราย

วิธีการใช้ rFVIIa

1. ผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออก และไม่สามารถหยุดเลือดได้ด้วย conventional treatment

2. ผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกในที่สำคัญต้องหยุดเลือดในทันทีเพราะอาจเกิดความพิการหรือเป็นอันตรายถึงชีวิต

3. ผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคเลือดหยุดยาก

4. พิจารณาในรายที่เป็น high risk ต่อการผ่าตัด

Dose และ duration

1. Initial dose

ขนาดสูง 90–180 ไมโครกรัม/กก. ในรายที่มีเกล็ดเลือดต่ำ severe coagulopathy เลือดออกมากต้องให้ massive transfusion และผู้ป่วย shock จากการเสียเลือด ต้องให้เลือดหยุดโดยเร็ว

ขนาดปานกลาง 40–80 ไมโครกรัม/กก.

ขนาดต่ำ 20–40 ไมโครกรัม/กก.

2. การให้ dose ต่อไป ลดขนาดลง นอก

จากยังมีเลือดออกรุนแรง

ระยะเวลาในการให้แล้วแต่ผู้ป่วยยังมีเลือดออกหรือไม่ โดยการตรวจ hematocrit, vital signs และดูตำแหน่งที่มี drain ไว้

3. ตรวจ complete blood count (CBC), coagulogram

ตารางที่ 3. ระยะเวลารอดชีวิตหลังได้ recombinant factor (rFVIIa)

	เด็กอายุ <15 ปี	ผู้ใหญ่ อายุ >15 ปี	รวมมีระยะเวลารอดชีวิตหลังได้ยาวนาน
Still alive at last follow-up	1 ปี 10 เดือน 18 วัน	2 ปี 6 เดือน 19 วัน	2 ปี 4 เดือน 20 วัน
Death in bleeding episode or in this admission	1 วัน 19 ชั่วโมง	14 วัน 8 ชั่วโมง	13 วัน 1 ชั่วโมง

ตารางที่ 4. ผลการรักษาหลังได้ recombinant factor (rFVIIa)

	Result bleeding			Number of bleeding episode	Died in This admission	Survive at last visit
	Stopped	Decreased	Continued			
Pre-operative	9	1	0	1	4	5
Intra-operative	7	4	0	4	2	5
Post-operative	7	2	0	0	7	2
Prophylaxis	2	0	0	0	1	1
Non-operative						
-DIC due to sepsis	8	7	1	2	12	2
-DIC due to non-sepsis	6	0	0	0	0	6
Total	39	14	1	7	26	21

DIC: disseminated intravascular coagulation

Adjuvant treatment

1. Blood component therapy ให้ร่วมด้วยเท่าที่จำเป็น เพื่อลดจำนวนของ rFVIIa ที่ต้องใช้
2. Antifibrinolytic drugs ในรายที่มี severe hyperfibrinolysis

ผลการรักษา

พบว่าผู้ป่วยหลังได้ rFVIIa มีระยะเวลารอดชีวิตจนได้มาตรฐานตามนัดสุดท้าย 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.89 มีผู้ป่วยเสียชีวิตใน admission นี้ 33 ราย คิดเป็นร้อยละ 61.11 แต่มี 7 รายคิดเป็นร้อยละ 12.96 ที่เสียชีวิตใน bleeding episode นั้น มีระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ย (ตารางที่ 3) ประมาณ 11 เดือน 16 วัน เมื่อพิจารณาเป็นกลุ่มที่รอดชีวิตจนได้มาตรฐานตามนัดครั้งสุดท้ายมีระยะเวลารอดชีวิตหลังได้ยาประมาณ 2 ปี 4 เดือน 20 วัน ส่วนกลุ่มที่เสียชีวิตตั้งแต่ใน admission นี้มีระยะเวลารอดชีวิตหลังได้ยาประมาณ 13 วัน 1 ชั่วโมง ผู้ป่วยหลังได้ rFVIIa มีเลือดหยุด 39 ราย คิดเป็นร้อยละ 72.22 เลือดออกลดลง 14 รายคิดเป็นร้อยละ 25.93 (ตารางที่ 4) เมื่อพิจารณาเป็นกลุ่มได้ดังนี้ กลุ่ม pre-operative 10 ราย ผ่าตัด 10 ครั้ง ปรากฏว่า 9 ใน 10 ครั้ง ไม่มีเลือดออกรุนแรง ในระหว่างและหลังทำผ่าตัด จึงมี success rate จากการให้ยาถึง ร้อยละ 90 ส่วน 1 รายมี ภาวะ sepsis, DIC, coagulopathy และ massive blood transfusion มีความดันเลือดต่ำตลอดได้ inotropic drug หลังผ่าตัด มีเลือดออกตลอดแต่ไม่รุนแรง

กลุ่ม intra-operative 11 ราย ได้ทำการผ่าตัด 11 ครั้ง ปรากฏว่า 7 ใน 11 ครั้ง ไม่มีเลือดออกรุนแรง ในระหว่างและหลังทำผ่าตัด มี success rate จากการให้ร้อยละ 63.64 สำหรับ 4 รายได้รับยา ระหว่างผ่าตัดไปนานจนเสียเลือดจำนวนมากหลังได้ยา มีเลือดออกไม่รุนแรงแต่ได้เสียชีวิตซึ่งเกี่ยวเนื่องกับการเสียเลือดครั้งนี้ กลุ่ม post-operative 9 ราย ได้ทำการผ่าตัด 9 ครั้ง ปรากฏว่า 7 ใน 9 ครั้ง เลือดออกหยุด

ได้ภายใน 24 ชั่วโมงหลังได้ยา จึงมี success rate จากการให้ยาถึงร้อยละ 77.78 สำหรับ 2 ใน 9 ครั้ง มีเลือดออกไม่รุนแรง แต่เสียชีวิตถึง 7 ราย คิดเป็นร้อยละ 77.78 เนื่องจากมี post operative complications เช่น ภาวะ sepsis, DIC, coagulopathy หรือ multiorgan failure กลุ่มที่ได้ยาก่อนการผ่าตัด 2 ราย ได้รับการทำหัตถการ 2 ครั้งปรากฏว่าร้อยละ 50 ไม่มีเลือดออกรุนแรง ในระหว่างและหลังทำหัตถการกลุ่มอื่นๆ (miscellaneous) ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกทางอายุรศาสตร์และศัลยกรรมแต่ไม่ได้รับการรักษาด้วยการผ่าตัดมี 22 ราย โดยแยกเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis, DIC, coagulopathy หรือ multiorgan failure ก่อนได้ยา 16 ราย ปรากฏว่า 8 ใน 16 ราย ไม่มีเลือดออกรุนแรง ในระหว่างรักษา มี success rate จากการให้ยาร้อยละ 50 ผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะ sepsis, DIC, coagulopathy หรือ multiorgan failure ก่อนได้ยา 6 ราย ปรากฏว่า ทั้ง 6 ราย ไม่มีเลือดออกรุนแรง ในระหว่างรักษา มี success rate จากการให้ยาร้อยละ 100

ผลข้างเคียง

ไม่พบผลข้างเคียงชนิด immediate จากการให้ rFVIIa แต่มีผู้ป่วย 1 ราย post angiogram with embolization เกิด gangrene ที่นิ้วเท้าหลังจากได้ intra-post operative dose ประมาณ 24 ชั่วโมง

วิจารณ์

รายงานฉบับนี้เป็นรายงานที่ศึกษาถึงผล (outcome) ของผู้ป่วยที่ได้รับ rFVIIa ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในการป้องกันและรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยอายุรกรรม ศัลยกรรมและสูติกรรม รวมผู้ป่วยทั้งสิ้น 54 ราย โรคพื้นฐานของผู้ป่วยที่พบมากที่สุดได้แก่ GI bleeding 10 ใน 54 ราย (คิดเป็นร้อยละ 18.52) และถ้ารวม GI bleeding with bleeding ที่อื่นๆ เช่น ทาง endotracheal tube มากถึง 18 ใน 54

ราย (คิดเป็นร้อยละ 33.33) ซึ่งเกิดในผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis, DIC, coagulopathy หรือ multiorgan failure ร่วมด้วย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มักมีภาวะเลือดออกที่รุนแรงเนื่องจากปัญหา coagulopathy และบางรายยังมีเกร็ดเลือดต่ำร่วมด้วย และผู้ป่วยกลุ่มนี้เสียชีวิตถึง 14 ใน 16 ราย (คิดเป็นร้อยละ 87.5) นอกจากนั้นผู้ป่วยทางอายุรกรรมอื่นๆ ที่มีเลือดออกมาก เช่น ผู้ป่วยได้รับยาป้องกันเลือดแข็งตัวเกินขนาด การให้ blood component replacement อาจช่วยได้ แต่ต้องใช้เวลานานและปริมาณมากไม่สามารถจะรอได้ และมีเลือดออกในตำแหน่งที่สำคัญเช่น สมอง ทางเดินอาหาร จำเป็นต้องผ่าตัดด่วน ดังนั้นการให้ยาที่มีประสิทธิภาพดีและออกฤทธิ์ได้เร็ว เช่น rFVIIa จะทำให้ coagulogram กลับมาเป็นปกติได้เร็ว ทำให้สามารถผ่าตัดได้หรือหยุดได้เร็ว จนไม่ต้องทำการผ่าตัด ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยอย่างมาก ผู้ป่วยที่มี multiple trauma เช่น จากอุบัติเหตุทางรถยนต์ หรือ gun short wound (GSW) จำเป็นต้องให้เลือดเป็นจำนวนมาก (massive transfusion) ทำให้เกิด dilutional thrombocytopenia และ coagulopathy ยิ่งกว่านั้นในบางรายมี prolonged shock ทำให้เกิด DIC และ hyperfibrinolysis ตามมา ทำให้ภาวะเลือดออกเป็นมากขึ้นจนในที่สุดนำไปสู่ภาวะ multiorgan failure และผู้ป่วยอาจถึงแก่กรรมได้ การให้ rFVIIa อย่างทันท่วงทีจะช่วยแก้ไขปัญหาเลือดออกและภาวะ multiorgan failure ซึ่งเป็นอันตรายถึงแก่ชีวิตให้น้อยลง ดังนั้นการพิจารณาใช้ rFVIIa ในระยะเวลาที่เหมาะสมจะช่วยให้ผู้ป่วยฟื้นตัวได้เร็ว ลดภาวะแทรกซ้อนและทำให้ยาได้ประสิทธิภาพเต็มที่ นอกจากนั้นในผู้ป่วยที่มี โรคหัวใจ โรคไต ซึ่งเสี่ยงต่อการเกิด volume overload การให้ rFVIIa จะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวจากการให้ blood component จำนวนมากด้วย

สำหรับผู้ป่วยทางศัลยกรรมในการศึกษานี้ทำให้

rFVIIa ใน intra-operative มักเป็นรายที่มีเลือดออกมากขณะผ่าตัด และต้องผ่าตัดนาน ได้ massive blood transfusion และมีอาการ prolonged shock ซึ่งมักเสียชีวิตหลังผ่าตัดหรือมี multiorgan failure และเสียชีวิตในที่สุด

สำหรับปัญหา thrombosis จากการให้ rFVIIa ในผู้ป่วยพบ 1 ราย จาก 54 ราย (คิดเป็นร้อยละ 1.85) เกิด gangrene ที่นิ้วเท้าหลังทำ angiogram with embolization เกิดหลังจากได้ intra-post-operative dose ประมาณ 24 ชั่วโมง

จากการศึกษานี้สรุปได้ว่า rFVIIa มีประโยชน์ในการช่วยชีวิตผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วย conventional therapy ข้อควรสังวรในการใช้ rFVIIa มีอยู่ 2 ประการ ได้แก่ ควรใช้เมื่อมีข้อบ่งชี้ที่ชัดเจนจริงๆ และใช้ในเวลาที่เหมาะสมไม่ช้าเกินไป การใช้ rFVIIa รักษาผู้ป่วยควรพิจารณาร่วมกันระหว่างแพทย์เจ้าของไข้และโลหิตแพทย์ การศึกษา hemostasis ก่อนใช้ทุกครั้งมีความจำเป็นเพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา นอกจากนั้นในรายที่มี hyperfibrinolysis ก่อนใช้ทุกครั้งมีความจำเป็นเพื่อเป็นแนวทางในการกำหนดขนาดยา นอกจากนั้นในรายที่มี hyperfibrinolysis รุนแรง การใช้ rFVIIa จะไม่ได้ผล จำเป็นต้องให้ antifibrinolytic drug ร่วมด้วย ในภาวะฉุกเฉินความร่วมมือของแพทย์ผู้รักษาและโลหิตแพทย์ ตลอดจนศัลยแพทย์ แพทย์ผ่าตัด จะทำให้การใช้ rFVIIa ได้ผลดีและคุ้มค่าที่สุด สามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยได้อย่างปลอดภัย ไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนโดยไม่จำเป็น

เอกสารอ้างอิง

1. Hoffman M, Monroe DM 3rd, Roberts HR. Activated factor VII activates factors IX and X on the surface of activated platelets: thoughts on the mechanism of action of high-dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1998;9 Suppl 1:S61-5.
2. Goodnough LT, Hewitt PE, Silliman CC. Joint ASH and AABB educational session. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;:457-72.
3. Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, Geerdink MG, Keller T, Kurth KH, Buller HR, Levi M. Effect of recombinant activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double-blind placebo-controlled randomised trial. *Lancet*. 2003; 361: 201-5.
4. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005; 352: 777-85.
5. Raobaikady R, Redman J, Ball JA, Maloney G, Grounds RM. Use of activated recombinant coagulation factor VII in patients undergoing reconstruction surgery for traumatic fracture of pelvis or pelvis and acetabulum: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth*. 2005; 94: 586-91.
5. Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E, Malago M, Jayr C, Cherqui D, Anthuber M, Mirza DF, Kuhlman L, Bechstein WO, Diaz JC, Tartiere J, Eyraud D, Fridberg M, Erhardtsen E, Mimoz O. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology*. 2005; 102: 269-75.
6. Boffard KD, Riou B, Warren B, Choong PI, Rizoli S, Rossaint R, Axelsen M, Kluger Y; NovoSeven Trauma Study Group. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma*. 2005; 59: 8-15.
7. Chuansumrit A, Wangruangsattid S, Lektrakul Y, Chua MN, Zeta Capeding MR, Bech OM; Dengue Study Group. Control of bleeding in children with Dengue hemorrhagic fever using recombinant activated factor VII: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2005; 16: 549-55.
8. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, Gonzalez Abraldes J, Fabricius S, Erhardtsen E, de Franchis R; European Study Group on rFVIIa in UGI Haemorrhage. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology*. 2004; 127: 1123-30.
9. Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, von Depka Prondzinski M, Gaspar-Blaudschun B, Hyveled L, Brenner B; F7BMT-1360 Trial Investigators. Recombinant activated factor VII in treatment of bleeding complications following hematopoietic stem cell transplantation. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 1935-44.
10. Martinowitz U, Michaelson M; The Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. Guidelines for the use of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in uncontrolled bleeding: a report by the Israeli Multidisciplinary rFVIIa Task Force. *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 640-8.
11. Meng ZH, Wolberg AS, Monroe DM 3rd, Hoffman M. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high-dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients. *J Trauma*. 2003; 55: 886-91.
12. Martini WZ, Dubick MA, Pusateri AE, Park MS, Ryan KL, Holcomb JB. Does bicarbonate correct coagulation function impaired by acidosis in swine? *J Trauma*. 2006; 61: 99-106.

ภาคผนวก
แบบฟอร์มเก็บข้อมูล

ชื่อการวิจัย: เรื่อง ผลของการใช้ยา Recombinant Factor VIIa (Novoseven) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

1. Hospital Number _____ Admission number _____

2. General information

- Sex ☐ male ☐ female
- Age _____ years

Underlying disease

Hemophilia ☐ A ☐ B ☐ Inhibitor titer

Post surgery _____ Date _____

Trauma _____ Date _____

Post partum G _____ P _____ GA _____ Date of delivery _____

Cancer _____ ☐ Curative Rx ☐ Palliative Rx

Treatment _____

Cardiovascular _____

Kidney _____

Liver _____

Infections _____

Other _____

Drugs used _____

3. Clinical conditions

- Bleeding onset _____

- Bleeding site(s) _____

- % Drop in Hb _____

- Vital signs _____

- Body weight _____

- Associated conditions _____

4. LAB

5. Other treatments	ก่อนเริ่มให้ยา Recombinant Factor VIIa (Novoseven)			หลังให้ยา Recombinant Factor VIIa (Novoseven)		
CBC	Hb	Hct	Plt	Hb	Hct	Plt
Coagulogram	PT	INR	D-dimer _____	PT	INR	D-dimer _____
	PTT		Fibrinogen _____	PTT		Fibrinogen _____
	TT			TT		
LFT	TB		SGOT	TB		SGOT
	DB		SGPT			SGPT
Renal	BUN		Cr	BUN		Cr
Electrolyte				ABG		

- PRC _____ unit , FFP _____ unit,
Platelet _____ unit
- WB _____ unit , Cryoprecipitate _____ unit
- Surgery _____
- Embolization _____
- Tranexamic acid _____
- Others _____

6. Recombinant Factor VIIa (Novoseven)

- Date/time of administration _____
- Dose
 - o _____ $\mu\text{g/kg}$ At _____
 - o _____ $\mu\text{g/kg}$ At _____
 - o _____ $\mu\text{g/kg}$ At _____
 - o _____ $\mu\text{g/kg}$ q _____ hr for _____ hr
- Results
 - ☐ Bleeding stop At _____
 - ☐ Bleeding decreases
 - ☐ No change in bleeding

7. Outcome

- Survive for _____ post administration
 - ☐ Still alive at last follow-up
 - ☐ Death
 - ☐ Death in bleeding episode
 - ☐ Death in this admission
 - ☐ Death after discharge

Cause of Death

- มี thrombosis เกิดขึ้นหรือไม่ ☐ มี ☐ ไม่มี
- Best quality of life after the episode
 - ☐ Independent and working
 - ☐ Independent but cannot working
 - ☐ Required assistance for daily activity
 - ☐ Bed-ridden