

ย่อวารสาร

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงหลังได้รับยา Rivaroxaban หรือ Apixaban ด้วยการให้ Prothrombin Complex Concentrates โดยการศึกษาวิจัยเชิงวิเคราะห์จากเหตุไปหาผล [UPRATE Trial]

Management of Rivaroxaban- or Apixaban-associated Major Bleeding with Prothrombin Complex Concentrates: a Cohort Study.

Majeed A, Agren A, Holmström, et al. Blood. 2017;130:1706-12.

ยา Rivaroxaban และยา Apixaban เป็นยาในกลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้น Factor Xa ซึ่งได้มีการศึกษาการใช้เพื่อป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยที่มีหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดหัวใจห้องบนเต้นพลิ้ว atrial fibrillation (SPAF) และใช้เพื่อป้องกันและรักษาลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (Venous thromboembolism) จากการศึกษาพบว่า ยา Rivaroxaban และยา Apixaban ให้ประสิทธิภาพการรักษาและมีความปลอดภัยเทียบเท่าการรักษาแบบเดิมด้วย Warfarin และ/หรือ Heparin ดังนั้น ยา Rivaroxaban และยา Apixaban จึงได้รับการอนุมัติให้ใช้ในหลายประเทศทั่วโลก การศึกษานี้ได้จัดทำขึ้นโดยหน่วยงานเชิงตัวของเลือดแห่งโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย Karolinska ซึ่งได้ทำการรวบรวมผู้ป่วยเพื่อเข้าร่วมการศึกษาจากโรงพยาบาลที่มี 4-factor PCC พร้อมใช้ในประเทศสวีเดนจำนวนหลายแห่ง การศึกษานี้ผ่านการอนุมัติจาก Swedish medical products agency และ Regional ethic board ในสตอกโฮล์ม และศึกษาตามกฎหมายหลัก Declaration of Helsinki เป้าหมายของการศึกษา **UPRATE** (Unactivated Prothrombin complex concentrate for the Reversal of Anti-factor **T**En inhibitors) นี้ คือ เพื่อศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ 4-factor PCC เพื่อต้านฤทธิ์ยา Rivaroxaban หรือยา Apixaban โดยเป็นการศึกษาในหลายสถาบันแบบไปข้างหน้าจากเหตุไปหาผล (Multicenter prospective)

กลุ่มประชากรที่ได้ทำการศึกษา คือผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโดยการให้ PCC เมื่อมีอาการเลือดออกเฉียบพลันต่อเนื่องชนิดรุนแรงขณะได้รับยา Rivaroxaban หรือยา Apixaban โดยผู้ป่วยต้องมีอาการเลือดออกอย่างต่อเนื่อง (active) ดังนั้น มีหลักฐานของการเสียเลือด หรือ ค่าฮีโมโกลบินลดลง หรือผู้ป่วยมีอาการทางระบบประสาทแย่ลงภายใน 48 ชั่วโมงหลังตรวจพบหลักฐานภาพรังสีว่ามีเลือดออกในสมอง และคำจำกัดความของ อาการเลือดออกรุนแรง

(Major bleeding event) อ้างอิงตามสมาคม International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษานี้ จะต้องได้รับประทานยา Rivaroxaban หรือยา Apixaban ครั้งสุดท้ายภายใน 24 ชั่วโมงก่อนมีอาการเลือดออก ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 65 กิโลกรัม จะได้รับการรักษาด้วย PCC 1,500 IU และผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 65 กิโลกรัม ได้รับการรักษาด้วย PCC 2,000 IU และอาจให้ PCC อีกครั้งหากยังมีอาการเลือดออกหลังได้รับ PCC ครั้งแรก (โปรโตคอลที่ใช้เทียบเท่ากับ PCC 25 IU/kg) ความปลอดภัยแรกที่จุดสิ้นสุดของการศึกษา (Primary safety end point) คือ การเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดง (โรคหลอดเลือดสมอง โรคหลอดเลือดหัวใจ หรือโรคหลอดเลือดแดงอุดตันอื่นๆ) หรือการเกิดลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ (ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ขา ลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำที่ปอด) หลังได้รับ PCC และการเสียชีวิตภายใน 30 วันหลังได้รับ PCC โดยการศึกษานี้ได้เก็บข้อมูลแบบไปข้างหน้าระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2014 ถึง 1 ตุลาคม 2016

ผลการศึกษาจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 84 คน อายุเฉลี่ยของผู้ป่วยคือ 75 ปี ข้อบ่งชี้ในการให้ยาลดลิ่มเลือดส่วนใหญ่คือป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF คิดเป็น ร้อยละ 75 ผู้ป่วยที่ได้รับยา Rivaroxaban และ Apixaban มีอาการเลือดออกรุนแรงจำนวน 45 คน และ 39 คน ตามลำดับ ภาวะเลือดออกที่ต้องได้รับยาต้านฤทธิ์ยาลดลิ่มเลือดที่พบมากที่สุดคือ ภาวะเลือดออกในสมองจำนวน 59 คน (ร้อยละ 70.2) รองลงมาคือภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร จำนวน 13 ราย (ร้อยละ 15.5) โดยมีภาวะเลือดออกที่เกิดจากการบาดเจ็บจำนวน 26 ราย (ร้อยละ 31) ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของประชากรผู้ป่วยได้แสดงไว้ใน Table 1 ผู้ป่วยทั้งหมด 84 คนที่ได้รับ PCC เพื่อรักษาอาการเลือดออกรุนแรง ได้วัดค่า INR และ APTT ก่อน

Table 1 ข้อมูลลักษณะพื้นฐานของกลุ่มผู้เข้าร่วมการศึกษา

ลักษณะ	Apixaban	Rivaroxaban	รวม	p
จำนวน (%)	39 (46.4)	45 (53.6)	84 (100)	
อายุ (ค่าพิสัยระหว่างควอร์ไทล์)	77.0 (7.0-81.0)	73.0 (68.0-84.0)	75.0 (70.0-83.0)	.52
เพศหญิง (%)	17 (43.4)	19 (42.2)	36 (42.9)	1.0
น้ำหนัก (กิโลกรัม) (IQR)	75 (67.0-89.0)	75.0 (65.0-80.0)	75.0 (66.0-80.0)	.97
ข้อบ่งชี้การให้ยาละลายลิ่มเลือด (%)				
1. ป้องกันโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิด AF	34 (87.2)	29 (64.4)	63 (75.0)	.01
2. รักษาหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ	2 (5.1)	1 (2.2)	18 (21.4)	
(1.) + (2.)	3 (7.7)	15 (33.3)	3 (3.6)	
เคยเป็นโรคหลอดเลือดสมอง [จำนวน (%)]	11 (28.2)	10 (22.2)	21 (25.0)	.62
ยาอื่น [จำนวน (%)]				
ยาด้านเกร็ดเลือด	7 (17.9)	3 (6.7)	10 (11.9)	.22
ยาด้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์	2 (5.1)	0 (0)	2 (2.4)	.21
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกเริ่ม				
INR	1.2 (1.1-1.3)	1.3 (1.1-1.5)	1.2 (1.1-1.4)	.04
APTT	35.0 (32.0-39.0)	41.0 (36.0-49.0)	38 (34-45)	.01
Creatinine	77.0 (61.0-83.0)	79.5 (63.5-99.5)	77 (62-97)	.39
ตำแหน่งเลือดออก (%)				.95
เลือดออกในสมอง (ICH)	29 (74.4)	30 (66.7)	59 (70.2)	
เลือดออกในทางเดินอาหาร (GI bleeding)	5 (12.8)	8 (17.8)	13 (15.5)	
เลือดออกในอวัยวะภายใน (Visceral bleeding)	2 (5.1)	3 (6.7)	5 (6.0)	
เลือดออกในระบบทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์ (Genitourinary bleeding)	2 (5.1)	2 (4.4)	4 (4.8)	
เลือดออกในระบบกล้ามเนื้อและกระดูก (Musculoskeletal bleeding)	1 (2.6)	2 (4.4)	3 (3.5)	

ให้ PCC ซึ่งพบว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ Rivaroxaban มีค่า APTT สูงผิดปกติ 5 ราย (ร้อยละ 17.2) และค่า INR สูงผิดปกติ 21 ราย (ร้อยละ 61.8) ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ Apixaban มีค่า APTT สูงผิดปกติ 16 ราย (ร้อยละ 50) และค่า INR สูงผิดปกติ 25 ราย (ร้อยละ 67.6) เฉลี่ยระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับยา Rivaroxaban และ Apixaban ครั้งสุดท้ายจนถึงเวลาที่ได้รับ PCC เท่ากับ 12.5 ชั่วโมง (9-16 ชั่วโมง) และเฉลี่ยระยะเวลาที่ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกจนได้รับ PCC เท่ากับ 6 ชั่วโมง (2-10 ชั่วโมง) ขนาด PCC เฉลี่ยที่ให้ผู้ป่วย 2,000 IU (1,500-2,000 IU) หรือเท่ากับ 26.7 (21.4-29.9 IU/kg) มีผู้ป่วย 3 รายได้รับ PCC ครั้งที่ 2 ขนาด 500-1,500 IU จากผลการรักษาด้วย PCC พบว่าได้ผลดี 58 คน

(ร้อยละ 69.1) และไม่ได้ผล 26 คน (ร้อยละ 30.9) (Table 2 and 3) PCC มีประสิทธิภาพในการหยุดเลือดออกในผู้ป่วยที่เลือดออกในสมอง 43 คน จาก 59 คน และเลือดออกจากตำแหน่งอื่นที่ไม่ใช่สมอง 15 คนจาก 25 คน ผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากอุบัติเหตุ รักษาด้วย PCC ได้ผล 19 คน (ร้อยละ 73.1) และได้ผลในเลือดออกที่ไม่ได้เกิดจากอุบัติเหตุ 39 คน (ร้อยละ 67.2) โดยผลระหว่าง 2 กลุ่มนี้ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.8$) ขณะที่ผู้ป่วยที่ได้ PCC ไม่ได้ผลจำนวน 26 คน เป็นผู้ป่วยเลือดออกในสมอง 16 คน (ร้อยละ 61.5) และเลือดออกในทางเดินอาหาร 5 คน (ร้อยละ 19.2) ด้านความปลอดภัยของการใช้ PCC พบว่าเกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันจำนวน 10 คน และมีผู้ป่วยจำนวน 27

Table 2 การรักษาภาวะเลือดออก

การรักษา	Apixaban	Rivaroxaban	รวม	p
ชนิดของ PCC, จำนวน (%)				
Confidex	23 (60.0)	21 (46.7)	44 (52.4)	.23
Ocplex	15 (38.5)	24 (53.3)	39 (46.4)	
Undefined	1 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	
ขนาด PCC, IUfactor IX, ค่ามัธยฐาน (IQR)				
Total dose	2,000 (2,000-2,000)	2,000 (1,500-2,000)	2000 (1,500-2,000)	.26
Dose, IU/kg	26.7 (22.0-29.9)	26.7 (20.8-29.4)	26.7 (21.4-29.9)	.62
การให้ส่วนประกอบของเลือด, จำนวน (%)				
เม็ดเลือดแดง	9 (23.1)	11 (24.4)	20 (23.8)	1.00
พลาสมา	2 (5.1)	8 (17.8)	10 (11.9)	.10
เกล็ดเลือด	2 (5.1)	8 (17.8)	10 (11.9)	.10
จำนวนเลือด, median (range)				
เม็ดเลือดแดง	0 (0-6)	0 (0-19)	0 (0-19)	.66
พลาสมา	0 (0-2)	0 (0-12)	0 (0-12)	.06
เกล็ดเลือด	0 (0-1)	0 (0-4)	0 (0-4)	.07
การผ่าตัด, จำนวน (%)				
ไม่ได้ทำ	25 (64.1)	31 (68.9)	56 (66.6)	.76
ผ่าตัดเปิดสมอง Craniotomy	7 (18.0)	6 (13.3)	13 (15.5)	
ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน Gastroscopy	4 (10.3)	3 (6.7)	7 (8.3)	
ฉีดสีอุดหลอดเลือด Embolization*	2 (5.1)	2 (4.4)	4 (4.8)	
ผ่าตัดเปิดช่องท้อง Laparotomy†	0 (0.0)	2 (4.4)	2 (2.4)	
ผ่าตัดเปิดชั้นกล้ามเนื้อ Fasciotomy	2 (2.6)	0 (0.0)	1 (1.2)	
ผ่าตัดเปิดช่องอก Thoracotomy‡	0 (0.0)	1 (2.2)	1 (1.2)	

*ผู้ป่วย 2 รายทำการอุดหลอดเลือดที่ม้าม 1 รายอุดเส้นเลือดจากเลือดออกในกระเพาะ และ 1 รายอุดหลอดเลือดที่ไต

†ผู้ป่วยตัดม้าม 1 ราย และผ่าตัดช่องท้องเนื่องจากเลือดออกในทางเดินอาหาร 1 ราย

‡เลือดออกจากอุบัติเหตุในช่องอก Traumatic cardiothoracic laceration.

คน (ร้อยละ 32) เสียชีวิตภายใน 30 วันหลังมีอาการเลือดออก รุนแรง โดยมีสาเหตุของการเสียชีวิตมาจากภาวะเลือดออก 18 คน เสียชีวิตจากการติดเชื้อและอวัยวะล้มเหลว 7 คน เสียชีวิตจากหัวใจเต้นผิดจังหวะและหัวใจหยุดเต้น 1 คน สาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยเหล่านี้ไม่สัมพันธ์กับการได้รับ PCC ยกเว้น 1 คนที่เกิดหลอดเลือดสมองตีบหลังให้ PCC 5 วัน ซึ่งสาเหตุการเสียชีวิตอาจสัมพันธ์กับการได้รับ PCC และอีก 1 คนที่เสียชีวิตจากลิ่มเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำที่ปอด แต่ไม่ได้รับการชันสูตรเพื่อยืนยันการวินิจฉัย

จากการศึกษาอื่น ผู้ป่วยร้อยละ 30.9 ใช้ PCC ไม่ได้ผล โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นผู้ป่วยที่มีเลือดออกในสมองจำนวนร้อยละ

61.5 ซึ่งโดยทั่วไปไม่ผลการรักษาที่ไม่ดีอยู่แล้ว ผู้ป่วยที่เลือดออกจากหลอดเลือดแดงมักไม่ดีขึ้นหลังให้ PCC เพียงอย่างเดียว ซึ่งการรักษาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา Rivaroxaban และยา Apixaban ที่มีภาวะเลือดออกคือการให้ Activated charcoal, การให้เลือด เพื่อประคองระบบการไหลเวียนของเลือด จนกระทั่งยาละลายลิ่มเลือดหมดฤทธิ์ ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกรุนแรง แนะนำให้ใช้ Nonactivated prothrombin complex concentrate (PCCs), Activated prothrombin complex concentrate (aPCCs), หรือ recombinant factor VIIa (rFVIIa) การให้ยา Andexanet alfa ซึ่งเป็นยาต้านฤทธิ์สำหรับกลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้น Factor Xa ให้ผลที่ดีจากการศึกษาในระยะสามแต่ก็ยัง

Table 3 ผลการรักษาด้วย PCCs

ผลการรักษา	Apixaban		Rivaroxaban	
	ได้ผล	ไม่ได้ผล	ได้ผล	ไม่ได้ผล
ตำแหน่งเลือดออก, จำนวน (%)				
เลือดออกในสมอง	21 (72.4)	8 (27.6)	22 (73.3)	8 (26.7)
เลือดออกในทางเดินอาหาร	3 (60.0)	2 (40.0)	5 (62.5)	3 (37.5)
เลือดออกอวัยวะภายใน	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (33.3)	2 (66.7)
เลือดออกในทางเดินปัสสาวะและระบบสืบพันธุ์	1 (50.0)	1 (50.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
เลือดออกในกล้ามเนื้อและกระดูก	1 (100.0)	0 (0.0)	2 (100.0)	0 (0.0)
ระดับฮีโมโกลบินที่ลดลง, (%)	2 (33.3)	4 (66.7)	3 (37.5)	5 (62.5)
หัตถการ, จำนวน (%)				
ไม่ได้ทำ	17 (68.0)	8 (32.0)	23 (74.2)	1 (25.0)
ผ่าตัดเปิดสมอง Craniotomy	5 (71.4)	2 (28.6)	6 (100.0)	0 (0.0)
ส่องกล้องทางเดินอาหารส่วนบน Gastroscopy	3 (75.1)	1 (25.0)	1 (33.3)	2 (66.7)
ฉีดสีกุดหลอดเลือด Embolization	0 (0.0)	2 (100.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
ผ่าตัดเปิดช่องท้อง Laparotomy	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
ผ่าตัดเปิดชั้นกล้ามเนื้อ Fasciotomy	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (50.0)	1 (50.0)
ผ่าตัดเปิดช่องอก Thoracotomy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100.0)
ระยะเวลานอนโรงพยาบาล, วัน (IQR)	7.0 (3.0-15.0)	4.5 (2.0-7.0)	9.0 (4.0-16.0)	2.5 (2.0-5.0)
สถานที่หลังจากออกจากโรงพยาบาล, จำนวน (%)				
บ้าน	14 (93.3)	1 (6.7)	10 (90.9)	1 (9.1)
ศูนย์ฟื้นฟู	7 (63.6)	4 (36.4)	13 (92.9)	1 (7.1)
โรงพยาบาลอื่น	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (100.0)	0 (0.0)
เสียชีวิต	3 (33.3)	6 (66.7)	5 (35.7)	9 (64.3)
ไม่ทราบ	0 (0.0)	1 (100.0)	1 (33.3)	2 (66.7)
รวม	26	13	32	13

พบอุบัติการณ์การเกิดลิ้มเลือดในหลอดเลือดดำที่สูงอยู่ ในการศึกษานี้พบว่าอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าในการศึกษาประสิทธิภาพของ Idarucizumab เพื่อต้านฤทธิ์ของยา Dabigatran (Reverse-AD) และสูงกว่าการศึกษา Andexanet alfa เพื่อต้านฤทธิ์ยาละลายลิ้มเลือดกลุ่มออกฤทธิ์ยับยั้ง Factor Xa (ANNEXA-4) ซึ่งอาจอธิบายได้จากการศึกษานี้มีสัดส่วนผู้ป่วยเลือดออกในสมองที่สูงกว่าร้อยละ 70.2 เทียบกับร้อยละ 20 และ 43 ในอีก 2 การศึกษา และผู้ป่วยที่ได้รับการส่งตัวมาที่หน่วยที่ทำการศึกษานี้ได้รับการรักษาโดยวิธีประคับประคองอื่นๆ มาหมดแล้วแต่ไม่ได้ผล จึงเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีอัตราการเสียชีวิตที่สูงกว่าในการศึกษาอื่น

สรุปผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกรุนแรงจากยา Rivaroxaban หรือ Apixaban ที่ได้รับ PCC นั้น ส่วนใหญ่ได้ผลการรักษาที่ดี และผลข้างเคียงต่ำ จากผลการศึกษาจึงแนะนำให้ใช้ PCC 2,000 IU ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกหลังได้รับยา Rivaroxaban หรือยา Apixaban และอาจให้ซ้ำได้อีกหากยังไม่เห็นผล

พญ.ชวภา ปิยะบุญญานนท์
นพ.สิทธาคม ผู้สันติ
หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี
มหาวิทยาลัยมหิดล