

บทบรรณาธิการ

Recombinant Factor VIIa Therapy in Clinical Practice: A Life Saving Hemostatic Agent and Risk of Thrombotic Complication

ถนอมศรี ศรีชัยกุล

ที่ปรึกษาอาวุโส ผู้เชี่ยวชาญทางโลหิตวิทยา โรงพยาบาลวิชัยยุทธ

ปัญหาเลือดออกเป็นปัญหาสำคัญทั้งในทางอายุรกรรมและศัลยกรรม ภาวะที่มีเลือดออกรุนแรงทำให้เกิดทั้ง morbidity และ mortality ได้มาก การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกนั้น ที่สำคัญที่สุดคือการกำจัดสาเหตุและการให้ส่วนประกอบของเลือดทดแทนที่ขาดไป เช่น การให้เลือด การให้ fresh frozen plasma เกร็ดเลือดเข้มข้น ตลอดจน cryoprecipitate ตามข้อบ่งชี้หรือการให้ยา antifibrinolytic ในรายที่มี primary hyperfibrinolysis เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่มีเลือดออกรุนแรงมาก และไม่สามารถให้การรักษาด้วย conventional treatment ดังกล่าวข้างต้น เช่นผู้ป่วยที่เป็น hemophilia ที่มีเลือดออกรุนแรงจาก inhibitor และ/หรือจำเป็นต้องทำผ่าตัดใหญ่ ผู้ป่วยที่มี multiple trauma มีการเสียเลือดจำนวนมาก จนต้องให้ massive transfusion ซึ่งมักจะเกิดปัญหาแทรกซ้อนตามมา โดยเฉพาะคือ dilutional thrombocytopenia และ coagulopathy ยิ่งกว่านั้น การที่ผู้ป่วยเสียเลือดมากรุนแรงและรวดเร็ว จะทำให้มีภาวะ shock, DIC หรือ overt hyperfibrinolysis ซึ่งจะทำให้มี bleeding มากขึ้น และมี organ failure ในที่สุด ผู้ป่วยดังกล่าวจะมี morbidity และ mortality สูง นอกจากนั้นในรายที่มี coagulopathy และมีเลือดออกในที่สำคัญเช่นในสมอง จำเป็นต้องทำการผ่าตัดด่วน

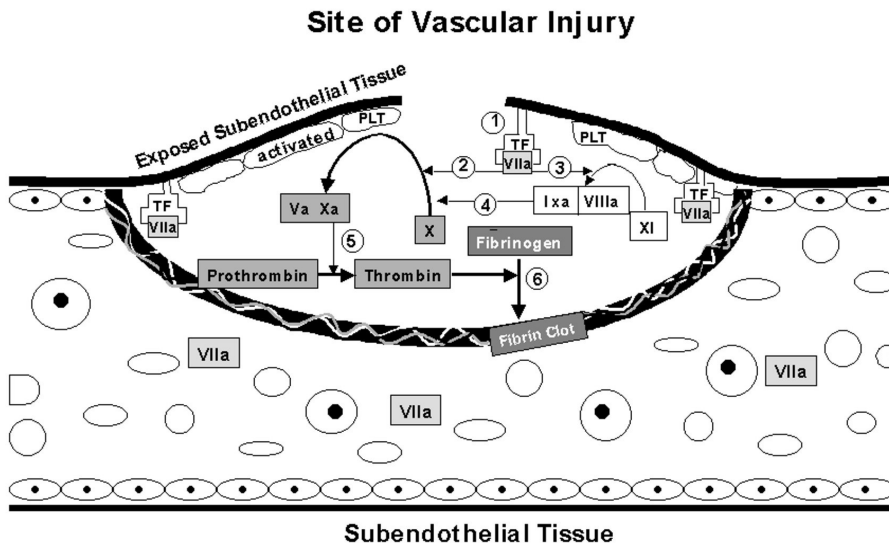
การใช้ replacement therapy จะไม่ทันการณ์ ในกรณีนี้การใช้ hemostatic agent จะช่วยหยุดอาการเลือดออกได้ ในสมัยหนึ่งการใช้ activated prothrombin complex concentrate จะช่วยได้ แต่ยานี้มีประสิทธิภาพต่ำประมาณเพียงร้อยละ 50-60 ของผู้ป่วย^{1,2} นอกจากนั้นข้อเสียของการใช้สารดังกล่าวข้างต้น คือการเกิดภาวะแทรกซ้อน thromboembolism ซึ่งพบได้ไม่น้อยในรายที่ใช้เวลานาน และใช้ขนาดสูง³

ในประมาณปี 1985 Hedner และคณะ ได้ศึกษา Factor VII concentrate เพื่อนำมาใช้ห้ามเลือด และได้เริ่มสังเคราะห์ recombinant factor VIIa ขึ้นเพื่อใช้ใ้ผู้ป่วย ในปี 1988 ได้ใช้ใ้ผู้ป่วยรายแรกที่เป็น hemophilia ซึ่งทำการผ่าตัดข้อเข่าได้รับผลดี⁴ ต่อมาจึงได้มีการนำเอา rFactor VIIa มาใช้อย่างแพร่หลายในผู้ป่วย hemophilia ซึ่งมี inhibitor และมีเลือดออกรุนแรงหรือต้องการผ่าตัด^{5,7} ในปัจจุบันได้มีการใช้ rFVIIa ในผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกจากสาเหตุต่างๆ เช่น จาก multiple trauma^{8,11} rupture aneurysm¹² esophageal varices¹³ ในการทำ cardiac surgery ซึ่งเสียเลือดมาก¹⁴ ปรากฏว่าได้รับผลดีเช่นเดียวกัน เพราะเลือดหยุดได้ทันทีหลังจากผู้ป่วยได้รับ rFVIIa ทำให้สามารถหลีกเลี่ยงปัญหา massive transfusion และทำการผ่าตัดได้ผลดียิ่งขึ้น เป็นการลด morbidity และ mortality

ได้อย่างมาก นอกจากนั้นในผู้ป่วยที่ได้รับ oral anticoagulant over dose และมีเลือดออกในสมองตรงที่สำคัญต้องผ่าตัดด่วน การใช้ replacement ได้ผลไม่ทันการณ์ การให้ rFVIIa ช่วยทำให้ prothrombin time กลับมาสู่ภาวะปกติรวดเร็ว สามารถผ่าตัดได้ทันที่¹⁵ ผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ที่มีรายงานและศึกษาไว้มากคือ ผู้ป่วยที่มีปัญหาเลือดออกจากเกร็ดเลือดผิดปกติ (thrombocytopenia และ thrombocytopathy)¹⁶ ผู้ป่วย advanced cirrhosis ซึ่งมีทั้ง coagulopathy และ thrombocytopenia และต้องผ่าตัดใหญ่¹⁷ สำหรับใน

ประเทศไทยมีผู้นำมาใช้ในผู้ป่วย Dengue shock syndrome ซึ่งมี intractable massive bleeding และปรากฏว่าสามารถห้ามเลือดได้ดีมากประมาณ 66.7 percent¹⁸ โดยสรุป ประโยชน์ของ rFVIIa จึงมีข้อบ่งชี้ในผู้ป่วยที่มี severe intractable bleeding ซึ่งไม่สามารถจะรักษาโดยการให้ replacement therapy อย่างเดียวได้ และในผู้ป่วย high risk ต่อการเกิด severe bleeding และต้องทำ surgery¹⁹⁻²¹

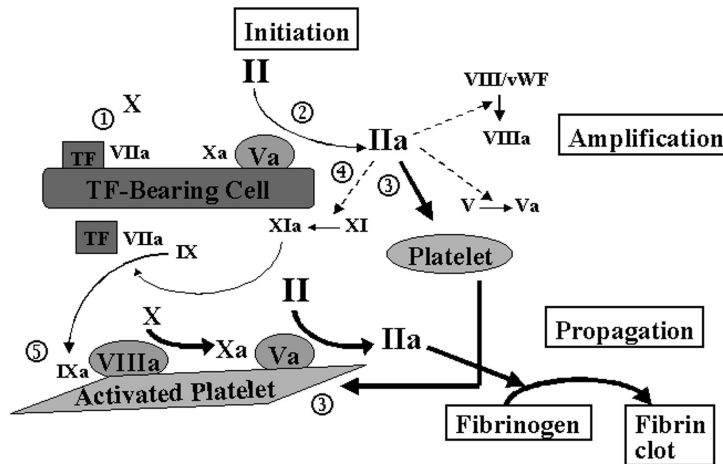
การออกฤทธิ์ของ r Factor VIIa¹⁸⁻²² (รูปที่ 1 และ 2) rFVIIa มีฤทธิ์มากกว่า FVII concentrate ถึง 20



รูปที่ 1 The Mechanism of Action of rFVIIa (modified Martinowitz, et al 2001)

การออกฤทธิ์ของ VIIa จำเป็นต้องอาศัย Tissue factor (TF) จำนวนมากเกาะกันเป็น complex ① ซึ่งสามารถกระตุ้นการเกิดลิ่มเลือดได้ 3 ทาง กล่าวคือ โดยการเปลี่ยน factor X ให้เป็น Xa ② ร่วมกับ Va จะกระตุ้น prothrombin ให้เป็น thrombin ⑤ ทางที่ 2 โดยออกฤทธิ์ผ่าน intrinsic pathway กระตุ้น factor XI ร่วมกับ factor VIIIa ให้เป็น IXa ③ ต่อมากระตุ้น factor X ④ ให้เป็น Xa ร่วมกับ factor Va กระตุ้น prothrombin ให้เป็น thrombin ⑤ แล้วกระตุ้น fibrinogen ให้เป็น fibrin clot ⑥ TF-VIIa complex อาจมีความสามารถในการกระตุ้น platelet (PLT) ให้เป็น activated PLT เป็น surface factor ให้ clotting factor ต่าง ๆ ออกฤทธิ์ได้เต็มที่ และการเกิด thrombin generation จะมีฤทธิ์กระตุ้น platelet เช่นเดียวกัน (รูปที่ 2) การออกฤทธิ์ของ VIIa นั้นขึ้นอยู่กับจำนวน dose ที่ใช้ ถ้าใช้มากเต็มที่ จะทำให้เกิด thrombin generation รวดเร็ว มีการกระตุ้น platelets และการเกิด clot ได้รวดเร็ว ทำให้เลือดหยุดได้ทันที ดังนั้นจึงเป็นที่มาของการใช้ dose ของ rFVIIa ขนาดสูง (100 µg/kg) ในรายที่มีปัญหาเกร็ดเลือดต่ำหรือ platelet dysfunction

Hemostasis Take Place on Two Cell Surfaces : TF-Bearing Cell and Platelets



รูปที่ 2 กลไกของ Hemostasis โดยอาศัย tissue factor bearing cell และ platelets (modified Hoffman, et al 1998)

แสดงบทบาทของ TF จาก tissue bearing cell ร่วมกับ factor VIIa ① กระตุ้น common pathway โดยกระตุ้น FX ให้เป็น Xa รวมกับ FVa เกิด thrombin generation ② thrombin generation จะกระตุ้น platelets ให้เป็น activated platelet ทำให้การทำงานของ clotting factor ดีขึ้น ให้สังเกตว่า thrombin และ TFXVIIa สามารถกระตุ้น intrinsic pathway of coagulation คือ FIX, FXI ④, FIX, FVIII ⑤ การกระตุ้นนี้เกิดขึ้นเป็น 3 ระยะ คือ initiation, amplification และ propagation ทำให้ได้ fibrin clot ในที่สุด ยังมี thrombin generation รวดเร็วและจำนวนมากก็จะได้ firm clot มากขึ้น ความรู้พื้นฐานนี้จึงเป็นที่มาของการใช้ rFVIIa ในภาวะที่มีเกร็ดเลือดต่ำ และมีเลือดออกรุนแรงมาก เพื่อให้เกิด fibrin clot ที่แข็งแรงห้ามเลือดได้ทันที

เท่า การออกฤทธิ์ของ rFVIIa นั้นจำเป็นต้องรวมกับ tissue factor (TF) ซึ่งมีปริมาณมากในบริเวณที่มี tissue injury โดยหลังจาก endothelial cells เป็นจำนวนมาก เมื่อรวมกันแล้วจะกลายเป็น FVII-TF complex ซึ่งจะกระตุ้นปฏิกิริยา clot โดยเริ่มที่ factor X และที่ intrinsic pathway นำไปสู่การเกิด thrombin generation อย่างรวดเร็ว นอกจากนั้น FVII-TF สามารถกระตุ้นเกร็ดเลือดให้มีปฏิกิริยาเกิดที่พื้นผิวทำหน้าที่เป็นสะพานเชื่อมโยงในการทำงานของ clotting factors ต่างๆ เป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ให้เกิดขึ้น จนในที่สุดทำให้เกิด thrombin generation และมี fibrin formation ตามมา ทำให้เลือดหยุดได้ในทันที การเกิด thrombin generation จะช่วยกระตุ้นเกร็ดเลือดให้ทำหน้าที่ดีขึ้น

ด้วย จึงได้ผลดีในรายที่มีปัญหาของเกร็ดเลือดร่วมด้วย เนื่องจากการออกฤทธิ์ของ rFVIIa นั้นต้องการ tissue factor จำนวนมากซึ่งจะพบเฉพาะบริเวณที่มี injury ดังนั้น clot จะเกิดขึ้นเฉพาะบริเวณที่มีบาดแผลหรือเลือดออกเท่านั้น จึงทำให้สารนี้มีฤทธิ์เป็น local hemostatic agent แต่ไม่เกิดการกระตุ้น clot ในเลือด จึงทำให้เชื่อว่า rFVIIa ไม่ทำให้เกิด thromboembolic complication แม้ว่าจะมีการศึกษาที่แสดงว่า tissue factor มีอยู่ในเลือดแต่มีปริมาณน้อย ไม่ทำให้เกิด thrombosis ในคนธรรมดา²¹ อย่างไรก็ตาม ในระยะหลังมีรายงานการเกิด thrombosis ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะ bleeding ด้วย rFVIIa มากขึ้นเป็นลำดับซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

ขนาดและวิธีใช้ และผลการใช้ rVIIa

ตามที่มีผู้เสนอแนะไว้ ให้ 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ แต่สำหรับรายที่มีเกร็ดเลือดผิดปกติ ควรเพิ่มขนาดเป็น 90-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ใน dose แรก ต่อไปให้ทุก 2-3 ชั่วโมง จนเลือดหยุด ในรายงานนี้มีได้ใช้ blood component ร่วมด้วย¹⁹ เท่าที่มีการศึกษาไว้ T1/2 ของ rFVIIa ประมาณ 2.48-2.82 ชั่วโมง โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างคนปกติกับผู้ป่วย hemophilia ซึ่งไม่แตกต่างกันมากนัก²³ ข้อมูลเรื่อง T1/2 นี้อาจเป็นเหตุผลที่ทำให้แนะนำให้ใช้ทุก 2 ชั่วโมง ใน dose ต่อมาก็ได้

จากประสบการณ์ของผู้เขียนซึ่งเริ่มใช้ rVIIa ในผู้ป่วยรายแรกเมื่อปี พ.ศ. 2543 และใช้ต่อมาประมาณ 30 ราย ได้ดัดแปลงขนาดและวิธีใช้เพื่อให้เหมาะสมกับสภาพเศรษฐกิจของผู้ป่วยไทยคือ สำหรับในรายที่มีเกร็ดเลือดต่ำหรือ dysfunction จะพิจารณาให้ dose แรกขนาดสูงคือ 90-100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ผู้ป่วยดังกล่าวมักจะมี bleeding รุนแรงจาก trauma และเป็น post หรือ intraoperative bleeding มักมี shock และ severe coagulopathy ร่วมด้วย ปรากฏว่าได้ผลดี เลือดจะออกน้อยลงภายใน 1-2 ชั่วโมง สำหรับ dose และระยะเวลาต่อไปจะลดลงตาม degree ของ bleeding ส่วนใหญ่มักให้ไม่เกิน 3 dose แล้วเลือดหยุดภายใน 24 ชั่วโมง ในรายที่มี bleeding ไม่มาก dose ที่ใช้ในระยะเวลาแรกให้เพียง 20-60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ และให้เพียง 1-2 ครั้งเท่านั้นก็เพียงพอ ส่วนใหญ่จะให้ blood component ร่วมด้วย ตาม indication ผลที่ได้จากการใช้ rVIIa ในขนาดดังกล่าวปรากฏว่าได้ผลดีมาก สามารถห้ามเลือดให้หยุดได้เกือบทุกราย อย่างไรก็ตามในแง่ของ survival rate ไม่ได้ผลเต็มที่ เพราะผู้ป่วยมีปัจจัยอื่นๆ ที่ทำให้เสียชีวิตในระยะต่อมา โดยเฉพาะจากโรคต้นเหตุซึ่งบางโรคไม่สามารถจะรักษาได้ นอกจากนั้นในรายที่มี multi-organ failure (MOF) จาก prolong shock เนื่องจากการเสียเลือดมากเป็นเวลานาน ก็จะเป็นสาเหตุสำคัญให้ผู้ป่วยถึงแก่กรรมได้ สำหรับรายละเอียดของผลการใช้ rFVIIa รักษาและป้องกันภาวะ bleeding ในผู้ป่วยไทย ได้มีรายงานไว้โดยนายแพทย์อภิชัย สิละสิทธิ์ และคณะในวารสารเล่มเดียวกันนี้

Thrombotic complication

ในระยะหลังมีรายงานการเกิด thrombosis ในผู้ป่วยซึ่งได้รับการรักษาภาวะ intractable bleeding ด้วย rFVIIa มากขึ้น^{24,25} เช่นการเกิด cerebral infarction การเกิดภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC) และอื่นๆ ในปี ค.ศ. 2004 Robert และคณะ²⁶ ได้ review อุบัติการณ์ของ thrombosis ที่เกิดตามการใช้ rFVIIa พบว่ามีผลเสียข้างเคียง 13% แต่ที่เป็นอันตรายถึงกับชีวิตพบน้อยกว่า 1% และได้วิจารณ์การใช้ rFVIIa ในผู้ป่วยที่มี DIC หรือ subclinical DIC และมี intractable bleeding ว่ามีความปลอดภัยพอสมควร เพราะมีผู้รายงานไว้หลาย series และสามารถหยุดภาวะเลือดออกได้โดยมีภาวะแทรกซ้อนคือ thrombosis น้อยมาก อย่างไรก็ตามเรื่องนี้ก็ยังเป็นปัญหาที่ถกเถียงกันมาก ต่อมา Abshire และคณะ ได้ review ไว้ในผู้ป่วย 25 ราย ซึ่งเกิด thrombosis ตามหลังการใช้ rFVIIa จากทั้งหมดมากกว่า 700,000 (เจ็ดแสน) dose ในขนาด 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dose}$ ในระหว่างปี 1966-2003 ผู้ป่วยทั้งหมดเป็น congenital และ acquired hemophilia ที่มี inhibitor พบว่า มี acute myocardial infarction 7 ราย cerebrovascular thrombosis 2 ราย deep vein thrombosis (DVT) 5 ราย และ DVT ร่วมกับ pulmonary embolism 1 ราย cardiovascular accident (CVA) 1 ราย, DIC 5 ราย และอื่นๆ 4 ราย ปรากฏว่าระยะเวลาที่เกิด thrombosis ตามหลัง rFVIIa ภายใน 24 ชั่วโมง พบ 9 ราย ในช่วง 2-7 วัน พบใน 8 ราย นอกจากนั้นยังมี delayed thrombosis ตั้งแต่ 7 วันถึง 2 เดือน จากรายงานนี้สามารถ identify risk factors ว่าเกิดจากการใช้ antifibrinolytic agent และหรือ concentrated clotting factors อื่นๆ เช่น acquired prothrombin complex หรือ activated FVIII ในระยะเวลาที่ใกล้เคียงกันมากที่สุด 12 ราย รองลงมาคือการใช้ rFVIIa ใน dose ขนาดสูง ให้ถี่มากเช่น 1-2 ชั่วโมง ติดต่อกันเป็นเวลานานเกิน 2 วัน พบใน 12 ราย เช่นเดียวกัน ผู้ป่วย 9 รายมีอายุเกิน 70 ปี และมี underlying disease เช่น มีภาวะ hypercoagulability, arteriosclerosis เคยมี

myocardial infarction มาก่อน มีน้ำหนักตัวสูงมาก และบางรายมี intravenous catheter ใส่ไว้ จาก review นี้สามารถ identify ได้ชัดเจนว่า thrombosis เกิดจากการใช้ rFVIIa ประมาณ 80% ของผู้ป่วยทั้งหมด

สำหรับประสิทธิภาพของผู้เขียนพบ thrombosis เกิดตามหลังการใช้ rFVIIa ถึง 5 ราย จากผู้ป่วยที่

โรงพยาบาลวิชัยยุทธ 50 ราย ซึ่งใช้ rFVIIa 57 courses เพื่อการรักษาภาวะ intractable bleeding สำหรับ underlying disease ชนิดของ thrombosis และระยะเวลาที่เกิด ตลอดจน risk factors ได้รวบรวมไว้ในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ภาวะ Thrombosis เกิดตามหลังการรักษาด้วย rFVIIa ในผู้ป่วย 5 ราย

Case	Age/ Sex	Underlying Disorder Indication of rVIIa	Hemostasis	rFVIIa Rx Vial / mg	Thrombosis Days after Rx	Risk Factors of Thrombosis
1	78 F	HPCS, Klebsiella Septicemia Liver abscess, MOF, MI, Limb ischemia Liver aspiration	Coagulopathy Thrombocyto- penia	10 / 12 in 24 hrs (90 µg/kg - I dose)	Arterial thrombosis Rt.leg 1 day after rFVIIa Rx	- Arterial insufficiency - Hypercoagu- lability - Old age
2	78 M	Rupture abdominal aortic aneurysm Aneurysmectomy Severe post-operative bleeding >6,000 mL	Severe coa- gulopathy and Thrombocyto- penia	12 / 14.4 in 24 hrs (100 µg/kg - I dose)	Superior Mesenteric artery thrombosis 15 days	- Vascular surgery? - Old age
3	73 F	DM, CRF, IHD, DU GI bleeding - severe (family refuse surgery)	No ABN Hemostasis	16 / 19.2 in 48 hrs (40 µg/kg I dose)	Arterial thrombosis rt.>lt.leg 1 day post angiogram and embolisation	- Angiogram embolisation following rFVIIa Rx - Old age
4	67 M	CAD, DM, CRF Diverticulosis Rt.colon Massive GI bleeding	No ABN Hemostasis	3 / 3.6 single dose (60 µg/kg)	Mesenteric Branch, bowel gangrene 3 days after vas- cular intervention	- angiogram + embolisation following rFVIIa Rx - Old age
5	76 M	CA kidney, CRF Nephrectomy Massive post-operative bleeding (5,750 mL)	Coagulopathy & thrombocy- topenia	26 / 31.2 in 31 hrs (44 µg/kg per dose)	Cerebral Infarction D3 after rFVIIa Rx	- Continuous high dose of rFVIIa Rx - Old age

From 50 cases with 57 episode of receiving rVII Rx,

I = initial; rt = right; lt = left; MOF = multiorgan failure

รายที่ 1 หญิงอายุ 78 ปี รับประทานยา hemophagocytic syndrome (HPCS) เกิดจากการติดเชื้อ klebsiella septicemia มี liver abscess และ multiorgan failure CBC พบ leukocytosis with shift to the left, platelet 36,000, partial thromboplastin time and prothrombin time prolong ซึ่งเข้าได้กับ disseminated intravascular coagulation (DIC) ได้ให้การรักษาด้วย broad spectrum antibiotic รักษา HPCS ด้วยการให้ pulse methyl prednisolone, intravenous immunoglobulin อาการไม่ดีขึ้น จึงทำ plasma exchange ปรากฏว่าอาการดีขึ้นมาก ต่อมากลับทรุดลงเพราะมี myocardial infarction มีไข้สูง ภาวะไตวาย และปอดเลวลงไปอีก มี platelet ต่ำ และ coagulopathy ซึ่งไม่สนองต่อการให้ blood component บริเวณขาขวาที่ทำ exchange มี line of demarkation แพทย์ผู้รักษาได้ทำการเจาะดื่บเพื่อกำจัดเชื้อในฝีที่ดื่บ เนื่องจากมีหนองขนาดใหญ่สูงติด diaphragm และมีเกร็ดเลือดต่ำ จึงให้ rFVIIa ขนาด 90 $\mu\text{g/kg}$ เพื่อป้องกันภาวะ bleeding หลังจากเจาะดื่บอาการไม่ดีขึ้น คงมีไข้ลอย มี progressive multiorgan failure และเกิด gangrene เนื่องจากมี arterial thrombosis ที่ขาข้างขวา จึงได้ทำ amputation พบ clot ใน femoral artery ยาวมาก ผู้ป่วยถึงแก่กรรมด้วย multiorgan failure สำหรับ risk factor ของ thrombosis จาก rFVIIa ในรายนี้คือ ภาวะ hypercoagulability จากการติดเชื้อ และ pre-existing arterial insufficiency ซึ่งน่าจะเกิดจากอายุมาก มี arteriosclerosis และจาก hypercoagulability

รายที่ 2 ชายไทยอายุ 78 ปี รับประทานยา acute rupture ของ abdominal aortic aneurysm ได้ทำ aneurysmectomy ในระหว่างผ่าตัดเสียเลือดไปประมาณ 6,000 mL ได้ให้เลือดไป 22 units FFP 4 ลิตร เมื่อออกจากห้องผ่าตัดผู้ป่วยมี shock coma มี acute renal failure และ cardiac arrhythmia

ผล lab พบ severe thrombocytopenia และ coagulopathy รุนแรงมาก ได้ให้ rFVIIa ขนาด 100 (g/kg dose แรก แต่เลือดไม่หยุด จึงได้ซ้ำใน 2 ชั่วโมง ต่อมา ในขนาดเท่ากัน ต่อมาเลือดเริ่มออกน้อยลง requirement of blood transfusion น้อยลง และเลือดหยุดภายใน 24 ชั่วโมง ได้ให้ rFVIIa ไปทั้งหมด 3 ครั้ง คือ 12 vials (14.4 mg) ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น แต่พื่นจาก multiorgan failure ซ้ำมา ในวันที่ 12 เริ่มมี diarrhea และปวดท้อง ต่อมาอีก 3 วัน มีเลือดออก จากทางเดินอาหาร ได้ explore พบว่ามี perforation จาก bowel gangrene เพราะมี superior mesenteric artery thrombosis สรุปในผู้ป่วยรายนี้เกิด thrombosis หลังจากหยุด rFVIIa ไป 15 วัน สาเหตุของ thrombosis รายนี้ไม่ชัดเจนว่าจะเกิดจาก rFVIIa หรือไม่ อาจจาก manipulation ระหว่างทำ aneurysmectomy และกระทบกระเทือนต่อ mesenteric artery หรือจาก rFVIIa ร่วมกับ vascular surgery ก็ได้

รายที่ 3 ผู้ป่วยหญิงไทย อายุ 73 ปี มี underlying disease คือ เบาหวาน ไตวายเรื้อรัง ischemic heart disease และ duodenal ulcer รับประทานยาเพราะมีอาการซึมมาก ให้การวินิจฉัยว่าเป็น herpes encephalitis หลังให้การรักษารักษาเริ่มดีขึ้น แต่ปรากฏว่ามีเลือดออกทางทางเดินอาหารอย่างมาก การตรวจไม่พบ hemostatic abnormality ญาติและผู้ป่วยปฏิเสธการผ่าตัด เนื่องจากมีเลือดออกเป็นจำนวนมาก แพทย์ได้ตัดสินใจให้ rFVIIa ขนาด 40 $\mu\text{g/kg}$ ให้ไป 16 vials หรือ 19.2 mg. ภายใน 48 ชั่วโมง ปรากฏว่าขาทั้ง 2 ข้าง เริ่มเย็น คลำ dorsalis pedis ไม่ได้ เลือดจากทางเดินอาหารยังมีมากอยู่ ญาติและผู้ป่วยยอมให้ทำผ่าตัด จึงได้ทำ angiogram และ embolisation หลังหยุด rFVIIa ไป 1 วัน วันรุ่งขึ้นปรากฏว่ามี gangrene ที่ขาขวาชัดเจน และยังมีเลือดออกจากทางเดินอาหารตลอด จึงได้ทำ gastroduodenectomy เลือดหยุดได้ แต่ gangrene ที่ขาขวาเป็นมากขึ้น ในที่สุดได้ทำ below knee amputation ที่ขา

ชาว ผู้ป่วยพื้นตัวอย่างช้าๆ และกลับบ้านได้ risk factor สำหรับ thrombosis ในผู้ป่วยรายนี้คือ การทำ vascular intervention ตามหลังจากการใช้ rFVIIa ร่วมกับภาวะ pre-existing arterial insufficiency จากอายุมาก ซึ่งเป็นสาเหตุร่วมด้วย

รายที่ 4 ผู้ป่วยชายอายุ 67 ปี มี underlying coronary arterial disease เบาหวาน ไตวาย และมี diverticulosis ที่ colon ข้างขวา ผู้ป่วย admit เรื่อง massive gastrointestinal bleeding ตรวจไม่พบ hemostatic abnormality เนื่องจากไม่สามารถจะทำการผ่าตัดได้ในขณะนั้น จึงได้ให้ rFVIIa ไป 60 $\mu\text{g/kg}$ เพียง 1 dose เลือดหยุด ต่อมาได้ทำ angiogram และ embolisation ในระยะเวลา 6 ชั่วโมง ตามหลัง rFVIIa ไม่พบตำแหน่งที่เลือดออก แต่พบรอยแดงและมี edema ที่ diverticulum 3 วันต่อมาผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง ถ่ายเป็นมูกเลือด ให้การวินิจฉัยว่าเป็น ischemic bowel gangrene ได้ทำการผ่าตัดพบว่ามี bowel gangrene เนื่องจากมี thrombosis ที่ branch ของ mesenteric artery จึงได้ทำ bowel resection ผู้ป่วยหายกลับบ้านไปได้ สรุป risk factor ในรายนี้คือ การทำ vascular intervention ตามหลังการใช้ rFVIIa ร่วมกับปัญหา pre-existing arterial insufficiency จากเบาหวาน, cardiovascular disease และอายุมาก

รายที่ 5 ผู้ป่วยชายไทย อายุ 76 ปี มี underlying disease คือ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไตวาย และทำ hemodialysis อาทิตย์ละ 2 ครั้ง ผู้ป่วยมีมะเร็งที่กระเพาะปัสสาวะ ต่อมาเกิดการกระจายไปที่ไต ม้าม และ paraaortic lymph node admit เรื่องมีปัสสาวะเป็นเลือดออกเป็นจำนวนมาก แพทย์จึงทำการ explore laparotomy และทำ nephroureterectomy และ lymph node dissection ขณะทำการผ่าตัดมีเลือดออกมากถึง 5750 mL ให้เลือดไปทั้งหมด 14 units FFP 3 unit เกร็ดเลือดเข้มข้นอย่างกรอง 7 units ผลการตรวจ hemostasis พบ severe thrombocytopenia และ

coagulopathy เนื่องจากผู้ป่วยมี severe intractable bleeding ซึ่งแก้ไขไม่ได้ด้วยการให้ blood component จึงได้ให้ rFVIIa ขนาด 44 $\mu\text{g/kg}$ และให้ทุก 2 ชั่วโมง ผู้ป่วยได้รับ rFVIIa ไป 15 vials (18 มก) ในเวลา 9 ชั่วโมง เลือดไม่หยุด ทางศัลยแพทย์ได้ re-explore พบว่ามี splenic tare ได้ตัดม้ามและตรวจดูบริเวณที่ remove ได้ออกไป พบว่ามี poor vasculature มี necrosis รอบๆ และมี oozing ตลอดเวลา เนื่องจากหลังผ่าตัดเลือดยังคงออกอีก จึงได้ให้ rFVIIa ต่ออีก ขนาดเดิมคือ 44 $\mu\text{g/kg}$ ทุก 3-4 ชั่วโมง ปรากฏว่า bleeding น้อยลง จนหยุดได้ภายใน 18 ชั่วโมงต่อมาสรุปผู้ป่วยได้รับ rFVIIa ไปทั้งหมด 26 vials หรือ 31.2 mg ภายใน 31 ชั่วโมง ผู้ป่วยซึมมากในวันต่อมา ทำ CT brain พบ cerebral infarction ในที่สุดถึงแก่กรรมด้วย multiorgan failure สรุป risk factor ของ thrombosis ในรายนี้คือการให้ rFVIIa ขนาดสูงในเวลาที่ยาวนาน และให้อยู่จนถึง 31 ชั่วโมง ร่วมกับปัญหาของ คนสูงอายุซึ่งมี arteriosclerosis และเบาหวาน ปัญหาที่น่าสนใจอีกประการหนึ่งคือ ภาวะ bleeding ที่ resist ต่อการรักษาด้วย rFVIIa เพราะโดยทั่วไปผู้ป่วยที่มี bleeding มากหลังผ่าตัด การใช้ rFVIIa ใน dose ที่ถูกต้องจะให้ผลดี เลือดหยุดภายใน 24 ชั่วโมง สำหรับผู้ป่วยรายนี้สาเหตุที่เลือดออกไม่หยุด ไม่ respond ต่อ rFVIIa คงจะเกิดจากปัจจัยหลายอย่าง คือ ขนาดยาที่ใช้ต่ำไป สำหรับภาวะที่มี thrombocytopenia ร่วมกับ conceal surgical hemorrhage และ poor vascular tissue healing ทำให้เลือดไม่หยุดจนต้องให้ rFVIIa ถี่มาก และเป็นเวลานาน เป็นสาเหตุให้เกิด thrombosis ตามมาในที่สุด

สรุปจากรายงานผู้ป่วย 5 รายนี้ ให้ข้อมูลต้นเหตุที่น่าสนใจในการเกิด thrombosis หลังการใช้ยา rFVIIa risk factors ที่สำคัญคือ การทำ vascular intervention หลังการใช้ยาในระยะเวลาใกล้เคียงกัน ซึ่งพบในผู้ป่วยของเราถึง 2 ราย กลไกการเกิด thrombosis นี้อธิบาย

ได้ว่าในขณะที่ทำ vascular intervention เช่นการใช้ gel foam embolisation น่าจะทำให้เกิด vascular injury มี tissue factor หลั่งออกมาและทำปฏิกิริยากับ rFVIIa ที่ยังตกค้างอยู่จึงเกิด thrombosis ขึ้น ส่วนตำแหน่งที่เกิดสามารถเกิดได้ทุกแห่ง โดยเฉพาะในผู้ป่วยอายุมากซึ่งมี arteriosclerosis อยู่แล้ว สำหรับผู้ป่วยรายที่ 5 ซึ่งมี cerebral infarction เกิดขึ้นหลังใช้ rFVIIa จำนวนถึงมากในระยะเวลาต่อเนื่องนานถึง 31 ชั่วโมง นั้น ตรงกับที่มีรายงานไว้ในต่างประเทศ²⁷ และมักพบในคนสูงอายุ ซึ่งมี pre-existing arterial insufficiency นอกจากนั้นในระยะหลังผ่าตัดซึ่งมี tissue injury รุนแรง จะมี tissue factor หลั่งเข้าไปใน circulation ก็อาจเป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิด thrombosis ในตำแหน่งต่างๆ เช่น เกิด cerebral infarction ในผู้ป่วยของเรา รายนี้ สรุป risk factor ในการเกิด thrombosis ของผู้ป่วยของเรา คือการทำ vascular intervention ตามหลังการใช้ rFVIIa การใช้ยาขนาดสูงและถี่มากในระยะเวลาต่อเนื่องกันนานเกินไป และภาวะ pre-existing arterial insufficiency ร่วมกับ hypercoagulability ซึ่งมักพบในผู้ป่วยสูงอายุ มี underlying disease ซึ่งมีแนวโน้มว่าจะทำให้เกิด thrombosis อยู่แล้ว การให้ยา rFVIIa จึงควรพยายามหลีกเลี่ยง risk factor ดังกล่าวให้มากที่สุด เพื่อมิให้เกิดภาวะแทรกซ้อนเรื่อง thrombosis ตามมาอย่างไรก็ตามในปัจจุบัน rFVIIa ก็ยังเป็นยาที่ดีที่สุดในการห้ามเลือด โดยเฉพาะในภาวะที่มี massive intractable bleeding และเมื่อเปรียบเทียบกับ concentrated clotting factors อื่นๆ อุบัติการณ์ของ thrombosis ก็ยังน้อยกว่ามาก โดยมีประสิทธิภาพในการห้ามเลือดได้รวดเร็วกว่า จนถือว่าเป็น life saving hemostatic agent อันหนึ่ง²⁶ ดังนั้นเมื่อมี indication ที่จำเป็นต้องใช้ แพทย์ผู้รักษาจึงจำเป็นต้องชั่งน้ำหนักข้อดี ข้อเสีย ที่จะเกิดขึ้นในขณะนั้น และ

ใช้ให้ถูกวิธีเพื่อช่วยชีวิตผู้ป่วยโดยพยายามป้องกันการเกิดภาวะแทรกซ้อนรุนแรงให้น้อยที่สุด

ปัจจัยสำคัญในการใช้ VFIIa เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพที่ดีที่สุดและคุ้มค่าที่สุดเพราะยามีราคาแพง คือการใช้โดยมี indication ที่แท้จริง คือในภาวะที่แพทย์ผู้รักษาไม่สามารถให้การรักษาได้ด้วย conventional treatment ทั้งในแง่ของการป้องกัน (pre-operative) และ intra หรือ post-operative bleeding นอกจากนั้น timing ในการใช้จะเป็นข้อสำคัญที่ช่วยให้ผู้ป่วยเสียเลือดน้อยฟื้นตัวเร็ว ไม่ผ่านเข้าสู่ภาวะ MOF ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนซึ่งทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตในภายหลัง ดังนั้นในรายที่มี bleeding มากในขณะผ่าตัดหรือก่อนผ่าตัดควรพิจารณาใช้ rFVIIa โดยเร็ว เพื่อลดอัตราการเสียเลือด การผ่าตัดจะได้ผลดี ผู้ป่วยไม่ต้องประสบปัญหา prolonged shock และ multiorgan failure ขนาดของยาที่ใช้ต้องใช้ให้เพียงพอ โดยเฉพาะ dose แรก โดยพิจารณาจากภาวะเกร็ดเลือดซึ่งต่ำหรือมี dysfunction ต้องให้ขนาดสูงเพื่อให้เลือดหยุดได้โดยเร็ว ทำให้สามารถลดจำนวน rFVIIa ที่ใช้น้อยลง และระยะเวลาที่ใช้ใน dose ต่อไปจะห่างออก ซึ่งอาจจะช่วยในแง่ของการเกิด thrombosis ให้ลดน้อยลงได้

ปัจจุบันความรู้ในเรื่อง rVIIa นี้ได้ก้าวหน้าไปมาก แม้แต่ขนาดของยาที่ใช้ก็มีการศึกษาพัฒนาอยู่ตลอดเวลา โดยมีแนวโน้มว่าจะใช้ขนาดสูงมากในรายที่มี severe bleeding เกร็ดเลือดต่ำ เพื่อให้สามารถหยุดเลือดออกได้ทันที อย่างไรก็ตามเรื่องนี้ยังศึกษาอยู่²⁹⁻³⁰ ดังนั้นการให้ยาที่มีราคาแพง มีการพัฒนาในเรื่องของขนาดการใช้และอื่นๆ อยู่ตลอดเวลา และถ้าใช้ไม่ถูกต้องก็จะเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ จึงควรอยู่ในดุลยพินิจของโลหิตแพทย์ร่วมกับแพทย์เจ้าของไข้ ตลอดจนคลัสแพทย์ในภาวะที่ฉุกเฉิน ดังนั้นเพื่อให้เกิดประโยชน์สูงสุดกับผู้ป่วย

เอกสารอ้างอิง

1. Lusher JM, Blatt PM, Penner JA, et al. Autoplex versus Proplex: A controlled, double-blind study of effectiveness in acute hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors to factor VIII. *Blood* 1983;62:1135-8.
2. Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII. *N Engl J Med* 1981;305:717-21.
3. Lusher JM. Thrombogenicity associated with factor IX complex concentrates. *Semin Hematol* 1991;28:3-5.
4. Hedner U, Schulman S, Alberts KA, et al. Successful use of rFVIIa in a patient with severe hemophilia A subjected to synovectomy. *Lancet* 1988;2:1193.
5. Hedner U. Factor VIIa in the treatment of haemophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1990;1:307-317.
6. Glazer S, Hedner U, Falch JF. Clinical update on the use of recombinant Factor VIIa. In: Aledort LM, Hoyer LW, Lusher JM, Reisner HM, White GC II, eds. *Inhibitors to Coagulation Factors: Proceedings of the Second International Symposium*. New York: Plenum; 1995:163-74.
7. Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, et al. A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with hemophilia A and B, with and without inhibitors. *Haemophilia* 1998;4:790-8.
8. Martinowitz U, Kenet G, Segal E, Luboshitz J, Lubetsky A, Ingerslev J, Lynn M. Recombinant activated factor VII for adjunctive hemorrhage control in trauma. *The Journal of Trauma Injury, Infection and Critical Care* 2001;51:431-9.
9. Blazek B, Hrdlicka R. Management of hemorrhage in trauma and surgery: our experience with recombinant activated factor VII. 7th Novo Nordisk Symposium on Haemostasis Management 2003:7.
10. Geeraedts LMG, Kamphuisen PW, Kaasjager HAH, Verwiell JMM, Frolke JPM. Is rFVIIa a panacea for persistent bleeding in trauma patients? A report of six cases. 7th Novo Nordisk Symposium on Haemostasis Management 2003:17.
11. Paluszkievicz P, Misztal M, Paszczyk A. Administration of recombinant factor VIIa in severe polytrauma patients who underwent surgery due to massive bleeding. 7th Novo Nordisk Symposium on Haemostasis Management 2003:27.
12. Wahlgren C.-M., Swedenborg J. The use of recombinant activated factor VII to control bleeding during repair of a suprarenal abdominal aortic aneurysm. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2003;26:221-2.
13. Romero-Castro R, Jimenez-Saenz M, Pellicer-Bautista F, Gomez-Parra M, Arias FA, Guerrero-Aznar MD, Sendon-Perez A, Herreras-Gutierrez JM. Recombinant-activated factor VII as hemostatic therapy in eight cases of severe hemorrhage from esophageal varices. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2004;2:78-84.
14. Douri MA, Shafi T, Khudairi DA, Bokhari EA, Black L, Akinwale N, Musa MO, Homaidhi AA, Fagih MA, Andreasen RB. Effect of the administration of recombinant activated factor VII (rFVIIa; NovoSeven®) in the management of severe uncontrolled bleeding in patients undergoing heart valve replacement surgery. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2000;11:S121-S127.
15. Berntorp E. Recombinant FVIIa in the treatment of warfarin bleeding. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2000;26:433-6.
16. Monroe DM, Hoffman M, Allen GA, Robert HR. The factor VII-platelet interplay: effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopathia. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2000;26:373-7.
17. Bernstein D. Effectiveness of the recombinant factor VIIa in patients with the coagulopathy of advanced child's B and C cirrhosis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2000;26:437-40.
18. Chuansumrit A, Tangnaratchakrit K, Lektakul Y, Pongthanapisith V, Nimjaroeniyom N, Thanarattanakorn P, Wongchanchailert M, Komwilaisak P. The use of recombinant activated factor VII for controlling life-threatening bleeding in Dengue Shock Syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:335-42.
19. Veer CV, Mann KG. The regulation of the factor VII-

- dependent coagulation pathway: rationale for the effectiveness of recombinant factor VIIa in refractory bleeding disorders. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2000;26:367-72.
20. Hedner U. NovoSeven[®] as a universal haemostatic agent. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2000;11:S107-S111.
 21. Giesen PLA, Nemerson Y. Tissue Factor on the Loose. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2000;26: 379-84.
 22. Hedner U. Recombinant factor VIIa (NovoSeven[®]) as a hemostatic agent. *Seminars in Hematology* 2001; (suppl 12):S38-S43.
 23. Erhardtsen E. Pharmacokinetics of Recombinant Activated Factor VII (rFVIIa). *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2000;26:385-91.
 24. Ng HJ, Loh YSM, HO LP, Tien SL. Two cases of thrombosis associated with use of recombinant factor VIIa in Singapore. 7th Novo Nordisk Symposium on Haemostasis Management 2003:26.
 25. Siegel LJ, Gerigk L, Tuettenberg J, Dempfle CE, Sharf J, Fiedler F. Cerebral sinus thrombosis in a trauma patient after recombinant activated factor VII infusion. 7th Novo Nordisk Symposium on Haemostasis Management 2003:13.
 26. Roberts HR. Recombinant Factor VIIa (NovoSeven[®]) and the Safety of Treatment. *Seminars Hematol.* 2001;(suppl 12):S48-S50.
 27. Abshire T, Keret G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired Factor III or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004;2:899-909.
 28. Roberts HR, Monvoc DM, Hoffman M. Safety profile of recombinant factor VIIa. *Seminars Hematol.* 2004;41 (suppl 1):S101-S108.
 29. Abshire T. Dose optimization of recombinant factor VIIa for control of mild to moderate bleeds in inhibitors patients: improved efficacy with higher dosing. *Seminars Hematol* 2004;41(suppl 1):S3-S7.
 30. Hedner U. Doing with recombinant factor VIIa based on current evidence. *Seminars Haematol.* 2004;41 (suppl 1):S35-S39.