

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลลัพธ์ของการใช้ยาหยุดเลือดออก แพลเตอร์ 7 เอ ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

วัชรินทร์ ยิ่งสิทธิ์ศิริ¹ และ อมรรัตน์ แพงไธสง²

¹กลุ่มงานอายุรกรรม ²กลุ่มงานเภสัชกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย

บทนำ : ยาแพลเตอร์ 7 เอ เป็นยาใช้รักษาและป้องกันภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่มีสารต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ปัจจุบันมีการนำยารายการนี้มาใช้รักษาภาวะเลือดออกจากสาเหตุอื่นๆ แต่ยารายการนี้เป็นยาที่มีราคาแพงมาก ผู้วิจัยจึงได้ทำการทบทวนข้อมูลในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย โดยมิวัตถุประสงค์ เพื่อทราบผลในการรักษาด้วยยา เรื่องการหยุดเลือดออก และการรอดชีวิต รวมทั้งเพื่อทราบข้อบ่งใช้ของยาในโรงพยาบาล **วัตถุประสงค์และวิธีการ :** ค้นหารายชื่อยาผู้ป่วยที่ได้รับ ยาแพลเตอร์ 7 เอ ตั้งแต่ มกราคม 2549 ถึง มิถุนายน 2552 ทำการทบทวนประวัติผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน เก็บรวบรวมข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อบ่งใช้ในการรักษา การรักษาที่ได้รับก่อนให้ยาแพลเตอร์ 7 เอ และผลการรักษา **ผลการวิจัย :** ผู้ป่วยทั้งหมด 34 ราย เป็นเพศชาย 19 ราย (ร้อยละ 55.9) และเป็นผู้ป่วยคัลยกรรม 19 ราย ระยะเวลาอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 15.9 ± 19.1 วัน เป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ตามฉลากยา 33 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด 19 ราย ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น Dengue shock syndrome (DSS) มากเป็นอันดับหนึ่งคือ 8 ราย ข้อบ่งใช้คือภาวะเลือดออกมาก (massive hemorrhage) 19 ราย (ร้อยละ 55.9) ใช้ยาทั้งหมด 123 ขวด รวมราคา 3,351,750 บาท ขนาดยาเฉลี่ย $89.8 \pm 32.3 \mu\text{g/kg}$ ผลการรักษาพบภาวะเลือดออกหยุด 15 ราย (ร้อยละ 44.1) จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ 29 ราย (ร้อยละ 85.3) ผู้ป่วยที่ภาวะเลือดออกหยุดแล้วแต่เสียชีวิต 10 รายเกิดจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดจำนวน 5 ราย ปัจจัยที่มีผลต่อการเสียชีวิตอย่างมีนัยสำคัญคือการไม่สามารถห้ามเลือดได้ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดพบภาวะเลือดหยุดมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด ร้อยละ 63.2 และ ร้อยละ 20.0 ตามลำดับ แต่อัตราการเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน ร้อยละ 73.6 และ ร้อยละ 100 ตามลำดับ **สรุป :** ผลการรักษาด้วยยาแพลเตอร์ 7เอ ซึ่งเกือบทั้งหมดเป็นการใช้นอกข้อบ่งใช้ตามฉลากยา พบเลือดหยุดร้อยละ 44.1 และรอดชีวิตร้อยละ 14.7 การห้ามเลือดได้สำเร็จสัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วย

Key Words : ● ยาแพลเตอร์ 7 เอ ● การใช้ยานอกข้อบ่งใช้ตามฉลากยา ● ภาวะเลือดออกมาก ● อัตราการรอดชีวิต

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2554;21:235-41.

บทนำ

Recombinant factor VIIa (แพลเตอร์ 7 เอ) ได้ถูกพัฒนาขึ้นสำหรับการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ซึ่งมีสารต้าน (inhibitor) ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ 8 และ 9 แต่มีบางรายงานได้แนะนำให้ใช้แพลเตอร์ 7 เอในการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ซึ่งการรักษาได้ผลและปลอดภัย แต่อย่างไรก็ตามข้อบ่งใช้นี้ยังไม่ได้อนุมัติโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา (US FDA) และยังไม่มีความแน่ชัดเรื่องประสิทธิภาพ (effectiveness) จากการศึกษาทางคลินิก รวมทั้งยังมีหลายๆ คำถามในการใช้ เช่นในเรื่องขนาดของยาหรือข้อบ่งชี้

ที่เหมาะสมในการรักษา รวมถึงความปลอดภัยในการใช้ยานี้

ประวัติของการใช้สารกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดที่ข้ามผ่าน intrinsic pathway (bypassing agent) เริ่มในปี 1980 มีการศึกษาประสิทธิภาพของ prothrombin complex concentrate (PCC) ซึ่งประกอบไปด้วย prothrombin, factors VII (FVII), IX และ X ซึ่งพัฒนาขึ้นมาใช้ในการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย บี ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้มีภาวะขาดแฟคเตอร์ IX จึงมีแนวความคิดว่า “activated factors” จะทำให้เกิดการข้ามขั้นตอน (bypass) ความต้องการใช้ฤทธิ์ แฟคเตอร์ VIII และ IX และแสดงถึงการรักษาแบบใหม่ที่มีภาวะต้าน แฟคเตอร์ VIII และ IX¹ มีการศึกษาเปรียบเทียบ PCC กับ อัลบูมินพบว่า PCC มีประสิทธิภาพในการควบคุมภาวะเลือดออกในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียซึ่งมีสารต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ได้ดีกว่าอัลบูมินอย่างมีนัยสำคัญ² นักวิจัยหลายคนคิดว่า activated factor VII (FVIIa) น่าจะสามารถนำมาใช้เป็น bypassing agent

ได้รับต้นฉบับ 20 พฤษภาคม 2554 ให้ลงตีพิมพ์ 6 สิงหาคม 2554

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.วัชรินทร์ ยิ่งสิทธิ์ศิริ กลุ่มงานอายุรกรรม โรงพยาบาลมหาวิทยาลัย จังหวัดนครราชสีมา E-mail: watcharin_y@yahoo.com

ที่สำคัญได้³ ในปี 1981 Kingdon และ Hassel จัด Autoplex ซึ่งประกอบด้วย activated factors หลากหลายชนิด ในสุนัขที่มีภาวะฮีโมฟีเลีย ซึ่งมีภาวะเลือดออกจากการผ่าตัดเหือก⁴ การรักษาพบได้ประสิทธิภาพบางส่วนในสัตว์ จากการศึกษาในนักวิจัยหลายคนคิดว่า FVIIa น่าจะเป็นเสมือนตัวห้ามเลือดในคนด้วย⁵ พวกเขาเตรียม FVII จากพลาสมาของคนที่ให้บริสุทธิ์โดยใช้ขบวนการปลอดเชื้อ และนำมากระตุ้นให้เป็น FVIIa ต่อไป ในช่วงแรกใช้รักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่มีสารต้าน FVIII ปริมาณสูงและเป็นผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออก⁶ พบว่าสามารถควบคุมภาวะเลือดออกได้โดย FVIIa ที่ได้จากพลาสมา ต่อมาจึงได้มีการผลิต recombinant FVIIa ใช้ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ที่มีภาวะ inhibitor รายอื่นๆ

เภสัชจลนศาสตร์ของ rFVIIa ในผู้ใหญ่ พบว่าค่าครึ่งชีวิต (T_{1/2}) 2.6-2.84 ชั่วโมง โดยไม่สัมพันธ์กับขนาดยา⁷ ส่วนค่าครึ่งชีวิตในเด็กสั้นกว่าในผู้ใหญ่ คือ 1.32 ชั่วโมง อัตราการกำจัดออกของยา (clearance rate) ในเด็ก 67 mL/μg/h จึงมีข้อแนะนำว่าการใช้ยาในเด็กควรใช้ rFVIIa ในขนาดสูงกว่าในผู้ใหญ่⁶

ขนาดยาของ rFVIIa ไม่มีการทดสอบทางห้องปฏิบัติการที่เฉพาะเจาะจงในการตรวจสอบประสิทธิภาพของยาขนาดต่างๆ ในการวิจัยแบบสุ่มปกปิดทั้งสองฝ่าย ใช้ขนาด 35-70 μg/kg น้ำหนักตัวในผู้ป่วย 84 ราย ซึ่งเป็นโรคฮีโมฟีเลียเอ หรือ บี ที่มีและไม่มี inhibitor พบว่าขนาดยาที่ได้ประสิทธิภาพร้อยละ 70 ในผู้ป่วยเลือดออกในเข่า (hemarthroses) และเลือดออกในเนื้อเยื่อ⁸

อย่างไรก็ตามในภายหลังการวิจัยแบบสุ่มในผู้ป่วย โรคฮีโมฟีเลีย ซึ่งมี inhibitor และได้รับการผ่าตัดใช้ rFVIIa ขนาด 35 และ 90 μg ในการรักษา พบว่าขนาดยาที่สูงกว่าได้ผลมากกว่าขนาดที่ต่ำกว่า⁹ และมีรายงานการใช้ขนาด 120 μg/kg ด้วย¹⁰

การใช้ rFVIIa มีค่าครึ่งชีวิตสั้น การรักษาให้ยาทางหลอดเลือดดำจึงแนะนำให้ฉีดทุก 2 ชั่วโมง ใน 48 ชั่วโมงแรก และทุก 2-6 ชั่วโมง ใน 72 ชั่วโมง ต่อมา ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด การศึกษาต่อมาพบว่าร้อยละ 90 ของผู้ป่วยที่ได้ขนาด 90-120 μg/kg ตอบสนองใน 48 ชั่วโมงแรก¹¹ อย่างไรก็ตามขนาดของยาที่แนะนำคือ 90 μg/kg เป็นขนาดที่เหมาะสม (optimal dose) แต่ยังไม่มีความชัดเจนเชิงประจักษ์ที่แน่นอน มีบางการศึกษาพบว่าขนาดของยาที่สูงกว่านี้อาจจะได้ประสิทธิภาพมากกว่าในโรคฮีโมฟีเลีย และอาจต้องการความถี่ของการให้ยาน้อยกว่า^{12,13}

การใช้ rFVIIa ในโรคอื่นๆ เช่น โรคตับที่มีภาวะเลือดออก รวมไปถึงผู้ป่วยที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดขาดในหลอดเลือดอาหารและกระเพาะ^{14,15} ขนาดที่ใช้ 5-120 μg/kg¹⁶ มีรายงานการรักษาในผู้ป่วยตับแข็งจากสุราที่มีเลือดออกในหลอดเลือดอาหาร 10 คน ได้รับ rFVIIa 80 μg/kg และสังเกตอาการมากกว่า 12 ชั่วโมง พบว่า

สามารถควบคุมเลือดออกได้ 5 คนใน 12 ชั่วโมงแรกในผู้ป่วยเลือดออกในสมอง พบว่าการใช้ rFVIIa มีรายงานครั้งแรกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ที่มี inhibitors¹⁷ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันมีการแนะนำจากประสบการณ์ว่าภาวะเลือดออกในสมองจากภาวะความแข็งตัวของเลือดผิดปกติอื่นอาจได้ประโยชน์ด้วย¹⁸

ผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ¹⁹ มีรายงานการใช้ rFVIIa 1-2 ครั้ง ขนาด 90-120 μg/kg พบว่าหยุดเลือดได้โดยไม่ต้องมีการกระตุ้นการแข็งตัวของเลือดตามระบบ²⁰ ในการวิจัยแบบสุ่มปกปิดทั้งสองฝ่ายของ rFVIIa ในผู้ป่วยที่แข็งแรงดีที่ได้รับการผ่าตัดใหญ่ต่อมลูกหมากพบว่าการใช้ rFVIIa ขนาด 40 μg/kg สามารถลดภาวะการสูญเสียเลือด²¹

ส่วนความปลอดภัยของ rFVIIa ในช่วงต้นของปี 2004 มีการใช้มากกว่า 700,000 ครั้งพบภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงประมาณร้อยละ 1 รวมไปถึง myocardial infarction, stroke, pulmonary embolism และ deep venous thrombosis²² ผลข้างเคียงที่รายงานมักพบในผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นโรคฮีโมฟีเลีย โดยไม่ทราบอุบัติการณ์ที่แน่นอน โดยผู้ป่วยเหล่านี้มักมีปัจจัยเสี่ยงต่อภาวะหลอดเลือดอุดตันอยู่แล้ว เช่น เบาหวาน ความอ้วน มะเร็ง และโรคหัวใจขาดเลือด การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงต้องระมัดระวัง

ภาวะเลือดออกรุนแรงเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต การดูแลผู้ป่วยประกอบไปด้วยการให้เลือดและส่วนประกอบของเลือดให้เพียงพอร่วมไปกับการแก้ไขโรคหรือภาวะที่เป็นสาเหตุก่อนจะให้นี้^{23,24,31} ส่วนยาแฟกเตอร์ 7 เอ อาจนำมาใช้รักษาภาวะเลือดออกจากหลายๆ สาเหตุ เช่น ใช้ในผู้ป่วยโรคไขเลือดออก ผู้ป่วยตับแข็ง ที่มีภาวะเลือดออกมากที่ไม่ตอบสนองต่อการให้ส่วนประกอบของเลือด แต่ยารายการนี้เป็นยาที่มีราคาแพงมาก คือประมาณ 27,250 บาท/1.2 มิลลิกรัม/ขวด หากมีการใช้ที่ไม่เหมาะสมก็จะทำให้สูญเสียค่าใช้จ่ายเกินความจำเป็น ผู้วิจัยจึงได้ทำการทบทวนข้อมูลผู้ป่วยในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยราชภัฏวชิรเวศน์ที่ได้รับยาแฟกเตอร์ 7 เอ

วัตถุประสงค์

1. เพื่อทราบผลในการรักษาด้วยยา เรื่องการหยุดเลือดออกและการรอดชีวิต
2. เพื่อทราบข้อบ่งชี้ของยาในโรงพยาบาล

วัสดุและวิธีการ

1. ทำการค้นหารายชื่อผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับ ยาแฟกเตอร์ 7 เอ ตั้งแต่ มกราคม 2549 ถึง มิถุนายน 2552
2. ทำการทบทวนประวัติผู้ป่วยจากเวชระเบียนผู้ป่วยใน เก็บ

รวบรวมข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วย ข้อบ่งใช้ในการรักษา การรักษาที่ได้รับก่อนให้ ยาแพคเตอร์ 7 เอ ผลการรักษาด้วยยา และ อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น

3. ทำการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้โปรแกรมสำเร็จรูป Stata version 11.0 โดยใช้สถิติ Fisher's exact test โดยแสดงข้อมูลในรูปค่าเฉลี่ย และ ร้อยละ

คำจำกัดความมีดังต่อไปนี้

1. ภาวะได้รับเลือดปริมาณมาก (massive blood transfusion) หมายถึง ผู้ป่วยที่มีอาการแสดงข้อใดข้อหนึ่งดังต่อไปนี้

1.1 ได้รับเลือด (PRBC/Whole blood) 10 ถุง หรือ ≥ 1 blood volume ในเวลา 24 ชั่วโมง^{25,26}

1.2 ได้รับเลือด มากกว่า 5 ถุง (0.5 blood volume) ในเวลา 3 ชั่วโมง

1.3 เสียเลือด อย่างน้อย 3 ลิตร (150 mL/min) ในเวลา 20 นาที

1.4 เสียเลือด อย่างน้อย 30 mL/kg (1.5 mL/kg/min) ในเวลา 20 นาที

2. การไม่ตอบสนองต่อการให้ส่วนประกอบของเลือด หมายถึง ผู้ป่วยยังคงมีอาการเลือดออกมาก หลังจากได้ให้ส่วนประกอบของเลือดทั้ง 3 ชนิด²⁷ ได้แก่

- | | |
|-------------------------------|-------------|
| 2.1 Fresh Frozen Plasma (FFP) | 10 mL/kg |
| 2.2 Platelet concentrates | 1 ถุง/10 kg |
| 2.3 Cryoprecipitate | 1 ถุง/10 kg |

ผลการวิจัย

ข้อมูลทั่วไปจากการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วย 34 ราย เป็นเพศชาย 19 ราย (ร้อยละ 55.9) เพศหญิง 15 ราย (ร้อยละ 44.1) สิทธิการรักษา อันดับหนึ่ง หลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า 19 ราย (ร้อยละ 55.9) รองลงมา สิทธิข้าราชการเบิกจ่ายตรง 14 ราย (ร้อยละ 41.2) กลุ่มงานที่ส่งจ่ายมากที่สุดคือ กลุ่มงานศัลยกรรม 15 ราย (ร้อยละ 44.1) รองลงมาคือกลุ่มงานกุมารเวชกรรม 11 ราย (ร้อยละ 32.4) ระยะเวลานอนโรงพยาบาลอยู่ระหว่าง 1-83 วัน ค่ากลาง (median) 9 วัน

มีการใช้ยาตรงตามฉลากยา (ผู้ป่วย inhibitor) เพียง 1 ราย และ นอกข้อบ่งใช้ตามฉลากยา 33 ราย ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัด 19 ราย ผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการผ่าตัด 15 ราย ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยเป็น Dengue shock syndrome (DSS) มากเป็นอันดับหนึ่ง 8 ราย รองลงมา คือโรคลิ้นหัวใจ 7 ราย รายละเอียดแสดงใน table 1

การใช้ Recombinant factor VIIa (FVIIa) ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย พบภาวะเลือดออกมาก (massive hemorrhage) 19 ราย (ร้อยละ 55.9) ไม่มีข้อมูลแสดงว่ามีภาวะเลือดออกมาก 15 ราย (ร้อยละ 44.1) ทั้งนี้ เนื่องจากผู้ป่วย ไม่ได้รับส่วนประกอบของเลือดครบทั้ง 3 ชนิด แต่ค่าเฉลี่ยของปริมาณสารประกอบของเลือดที่ให้ผู้ป่วยมากกว่าปริมาณที่แนะนำ คือค่าเฉลี่ยของ FFP ที่ให้ผู้ป่วย 45 mL/kg ปริมาณที่แนะนำ คือ 10 mL/kg ค่าเฉลี่ยของ platelet concentrate ที่ให้ผู้ป่วย 3.7 ถุง/10 kg ปริมาณที่แนะนำ คือ 1 ถุง /10 kg ค่าเฉลี่ยของ cryoprecipitate ที่ให้ผู้ป่วย 3.4 ถุง/10 kg ปริมาณที่แนะนำ คือ 1 unit/kg

Table 1 Primary diagnosis of the patients receiving recombinant factor VIIa (N = 34)

Underlying diseases		Number
Labeled Uses (N = 1)	Hemophilia (hematoma left thigh)	1
Off-labeled uses (N = 33)	Dengue Shock Syndrome	8
	Upper Gastrointestinal Bleeding	2
	Reye syndrome	1
	Acute decompensated cirrhosis	1
	Chronic Lymphocytic Leukemia	1
	Multiple myeloma	1
	Infective endocarditis	1
	Coronary Artery Disease	3
	Valvular heart diseases (Mitral regurgitation, Mitral stenosis, Tricuspid Regurgitation, Aortic regurgitation)	7
	Tetralogy of fallot	2
	Infrarenal Aortic aneurysm	1
	Rupture Abdominal Aortic aneurysm	1
	Thoracoabdominal aneurysm	1
	Hepatoblastoma	1
	Rhabdomyosarcoma	1
	Small bowel obstruction	1
Total		34

การใช้ยาแฟคเตอร์ 7 เอ ทั้งหมด 123 ขวด ในผู้ป่วย 34 ราย รวมราคา 3,351,750 บาท จำนวนยาเฉลี่ย 3.6 ขวด/ราย ราคา ยาเฉลี่ย 98,580.88 บาท/ราย แสดงใน table 2 ขนาดยาเฉลี่ย $89.79 \pm 32.33 \mu\text{g/kg}$ โดยมีช่วงอยู่ระหว่าง 46.15-176.47 $\mu\text{g/kg}$ แสดงใน table 3 มีผู้ป่วยจำนวน 13 ราย ที่ได้รับยาซ้ำ โดย มีระยะห่างของการให้ยาตั้งแต่ 30 นาที ถึง 24 ชั่วโมง

ผลการรักษาพบภาวะเลือดไม่หยุด 19 ราย (ร้อยละ 55.9) เลือดหยุด 15 ราย (ร้อยละ 44.1) จำนวนผู้ป่วยเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ 29 ราย (ร้อยละ 85.3) ผู้ป่วย 10 ราย หยุดเลือดออกได้แต่เสียชีวิตด้วยสาเหตุอื่นๆ โดยพบว่าร้อยละ 50 เสียชีวิตจากภาวะ ติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) รายละเอียดแสดงใน table 4 มีผู้ป่วยรอดชีวิตทั้งหมด 5 ราย (ร้อยละ 14.7) และไม่พบการเกิดอาการ ไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน

ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดพบภาวะเลือดหยุดมากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับการผ่าตัด ร้อยละ 63.18 และ ร้อยละ 20 ตามลำดับ แต่อัตรา การเสียชีวิตไม่แตกต่างกัน ร้อยละ 73.6 และ ร้อยละ 100 ตามลำดับ การรอดชีวิตมีความสัมพันธ์กับภาวะเลือดหยุดอย่างมีนัยสำคัญ รายละเอียดดัง table 5 และ table 6

อภิปราย

การศึกษานี้พบว่ายา recombinant factor VIIa ทำให้เลือดหยุดในผู้ป่วยน้อยกว่าร้อยละ 50 และแม้ในผู้ป่วยกลุ่มที่เลือดหยุดแล้วพบว่าเพียงหนึ่งในสามเท่านั้นที่รอดชีวิต คือ ผู้ป่วยที่เลือดหยุดสามรายจะรอดชีวิตเพียงหนึ่งรายโดยสาเหตุส่วนมากที่ทำให้ผู้ป่วยที่เลือดหยุดเสียชีวิตคือการติดเชื้อในกระแสเลือด ซึ่งพบว่ามี การเสียชีวิตจากภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดมากถึงร้อยละ 50 (5 ใน

Table 2 Total doses of recombinant factor VIIa

	Number (Vials)	Price (Baht)
Total	123	3,351,750.00
Mean dose per case	3.6	98,580.88
- Age < 15 years	2.6	70,850.00
- Adult	4.4	119,900.00
Standard deviation	2.3	62,936.44
Mode	4	109,000.00

Table 3 Doses for each indication

Indication	Number of patients (%)	Dose ($\mu\text{g/kg}$)
4.1 Hemophilia with inhibitor	1 (2.9%)	92.3
4.2 Massive hemorrhage not responsive to blood component therapy	21 (61.8%)	97.7 (51.1-176.5)
4.3 Post-operative non-surgical bleeding not responsive to blood component therapy	10 (29.4%)	76.1 (46.2-109.1)
4.4 Cirrhosis	2 (5.9%)	76.9 (57.1-96.8)

Table 4 Causes of death in cases with bleeding cessation

Causes of death	Number
Sepsis	5
Biventricular pumping failure	1
Acute respiratory distress syndrome (ARDS)	1
Mitral regurgitation (MR)	1
Acute renal failure	1
Hospital acquired pneumonia (HAP)	1
Total	10

Table 5 Factor associated with bleeding cessation (N = 34)

	Number	Bleeding controlled (%)	P value
Male	19	8 (42.1)	1.000*
Female	15	7 (46.7)	
Prior surgery	19	12 (63.2)	0.017*
No prior surgery	15	3 (20.0)	
Death	29	10 (34.5)	0.011*
Survival	5	5 (100)	

*Fisher's exact test

Table 6 Factors associated with the in- hospital survival (N = 34)

	Number	Death (%)	P value
Male	19	17 (89.5)	0.634*
Female	15	12 (80.0)	
Prior surgery	19	14 (73.6)	0.053*
No prior surgery	15	15 (100)	
Bleeding stopped	15	10 (66.7)	0.011*
Bleeding not stop	19	19 (100)	

*Fisher's exact test

10 ราย) ซึ่งข้อมูลสอดคล้องกับผลการศึกษาของโรงพยาบาลจุฬา³²

จากการทบทวนประวัติไม่พบรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา คือ ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน (thromboembolism) เช่น โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจตาย หรือ หลอดเลือดแดงในปอดอุดตันซึ่งมีรายงานว่าอาจมีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นในหลายๆ การศึกษา^{24,28-30} การศึกษานี้เป็นการทบทวนข้อมูลย้อนหลังจึงมีข้อจำกัดทางด้านความครบถ้วนของข้อมูล และขนาดตัวอย่างยังเล็กมาก ดังนั้นการรายงานผลข้างเคียงการใช้ยาโดยแพทย์ผู้รักษาจึงน่าจะเป็นวิธีที่ดีที่จะได้ข้อมูลครบถ้วนในการนำมาประเมินความเหมาะสมในการใช้ยาที่ดีที่สุด

ข้อคำถามที่ผู้วิจัยไม่มั่นใจ คือระยะเวลาในการตัดสินใจเริ่มให้ยาที่เหมาะสมควรเป็นเมื่อใดและ สภาวะของผู้ป่วยที่เหมาะสมในการรับยาควรเป็นอย่างไร การรักษาภาวะเลือดออกรุนแรงในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย เราได้ให้สารประกอบของเลือดครบทุกชนิด และค่าเฉลี่ยของขนาดของสารประกอบของเลือดมากกว่า 3 เท่าของที่แนะนำซึ่งหมายความว่าเราดูแลผู้ป่วยอย่างดียุติพยายามห้ามเลือดอย่างเต็มที่ หรืออาจจะหมายความว่าเราเริ่มให้ยา rFVIIa ซ้ำเกินไป การให้ยาเร็วกว่านี้หลังจากให้สารประกอบของเลือดครบตามคำแนะนำทันทีและเลือดไม่หยุด อาจให้ผลดีกว่านี้ก็ได้ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือดมีอัตราตายสูง จึงอาจไม่คุ้มค่าในการให้ยา

สรุป

ผลการรักษาด้วยยา rFVIIa ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย พบเลือดหยุด ร้อยละ 44.1 และรอดชีวิต ร้อยละ 14.7 ดังนั้น

การใช้ยาแบบนอกข้อบ่งใช้ตามฉลากยาจึงต้องคิดให้รอบคอบถึงผลลัพธ์และความคุ้มค่าเสมอ ส่วนการใช้ยาที่เหมาะสมยังต้องการการศึกษาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Penner J. Prothrombin complex concentrates and coagulation. *Ann Intern Med* 1976;85:531-2.
2. Lusher JM, Shapiro SS, Palascak JE, Rao AV, Levine PH, Blatt PM. Efficacy of prothrombin-complex concentrates in hemophiliacs with antibodies to activated factor VIII: a multicenter therapeutic trial. *N Engl J Med* 1980;303:421-5.
3. Hedner U, Nilsson IM, Bergentz SE. Studies on the thrombogenic activities in two prothrombin complex concentrates. *Thromb Haemost* 1979;42:1022-32.
4. Kingdon HS, Hassell TM. Hemophilic dog model for evaluating therapeutic effectiveness of plasma protein fractions. *Blood* 1981;58: 868-72.
5. Hedner U, Kisiel W. Use of human activated factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high-titer inhibitors. *J Clin Invest.* 1983;71: 1836-1841.
6. Erhardtson E. Pharmacokinetics of recombinant activated activated factor VII (rFVIIa). *Semin Thromb Hemost* 2000;26:385-91.
7. Lindley CM, Sawyer WT, Macik BG, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant activated factor VIIa. *Clin Pharmacol Ther* 1994;55:638-48.
8. Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, et al. A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant activated factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous

- haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. *rFVIIa Study Group. Haemophilia* 1998;4: 790-8.
9. Shapiro A, Gilchrist GS, Hoots WK, Gastineau DA. Prospective randomized trial of two doses of rFVIIa (Novoseven) in hemophilic patients with inhibitors undergoing surgery. *J Thromb Haemost* 1998;80:773-8.
 10. Hedner U. Dosing with recombinant activated factor VIIa based on current evidence. *Semin Hematol* 2004;41:35-9.
 11. Hedner U. Recombinant activated factor VIIa (Novoseven) as a hemostatic agent. *Semin Hematol* 2001;38:43-7.
 12. Cooper HA, Jones CP, Campion E, Roberts HR, Hedner U. Rationale for the use of high dose rFVIIa in a high-titre inhibitor patient with haemophilia B during major orthopaedic procedures. *Haemophilia* 2001;7:517-522.
 13. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Martinowitz U. A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated activated factor VII (NovoSeven). *J Thromb Haemost* 2003;1:450-5.
 14. Thabut DFR, Bendtsen F. Efficacy of recombinant fVIIa in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding: a randomized placebo controlled multicenter trial [abstract]. *Proc Dig Dis Week* 2003. Abstract 102422.
 15. Ejlsens E, Melsen T, Ingerslev J, Andreasen RB, Vilstrup H. Recombinant activated activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1081-5.
 16. Caldwell SH, Chang C, Macik BG. Recombinant activated activated factor VII (rFVIIa) as a hemostatic agent in liver disease: a break from convention in need of controlled trials. *Hepatology* 2004;39: 592-8.
 17. Veshchev I, Elran H, Salame K. Recombinant coagulation activated factor VIIa for rapid preoperative correction of warfarin-related coagulopathy in patients with acute subdural hematoma. *Med Sci Monit* 2002;8:CS98-CS100.
 18. Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34: 224-229.
 19. Tobias JD, Berkenbosch JW, Russo P. Recombinant activated factor VIIa to treat bleeding after cardiac surgery in an infant. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4:49-51.
 20. Tanaka KA, Waly AA, Cooper WA, Levy JH. Treatment of excessive bleeding in Jehovah's Witness patients after cardiac surgery with recombinant activated factor VIIa (NovoSeven). *Anesthesiology*. 2003;98:1513-5.
 21. Friederich P, Heny C, Messelink E, et al. Effects of recombinant activated activated factor VII on perioperative blood loss in patients undergoing retropubic prostatectomy: a double blind placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:201-5.
 22. Gabriel DA, Carr M, Roberts HR. Monitoring coagulation and the clinical effects of recombinant activated factor VIIa. *Semin Hematol* 2004;41:20-4.
 23. Vincent J, Rossaint R, Riou B, Ozier Y, Zideman D, Spahn D. Recommendations on the use of recombinant activated Activated factor VII as and adjunctive treatment for massive bleeding - a European perspective. *Critical Care* 2006;10:R120.
 24. Franchini M. The use of recombinant activated Activated factor VII in platelet disorders: a critical review of the literature. *Blood Transfus* 2009;7:24-8.
 25. Goodnight S, Hathaway W. Massive Blood Transfusion. In: *Disorders of hemostasis and Thrombosis : a clinical guide*. 2nd edn.: McGraw-Hill, 2001:Chapter26,p.356
 26. Erber WN. Massive blood transfusion in the elective surgical setting. *Tranfusion and Apheresis Science* 2002;27:83-92.
 27. Stehling LC, Task Force. Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996;84:732-47.
 28. DiDomenico R, Massad M, Kpodonu J, Navarro R, Geha A. Use of recombinant activated Activated factor VII for bleeding following operations requiring cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005;127:1828-35.
 29. Ranucci M, Isgro G, Soro G, Conti D, De toffol B. Efficacy and safety of recombinant activated Activated factor VII in major surgical procedures: systemic review and meta-analysis of randomized clinical trial. *Arch Surg* 2008;143:296-304.
 30. O'Connell K, Wood J, Wise R, Lozier J, Braun M. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation Activated factor VIIa. *JAMA* 2006;295:293-8.
 31. Sinjirachai C. Treatment of massive bleeding. *I-San J Intern Med* 2004;3:133-7.
 32. Rojnuckarin P, Jirawatanapong S, Sosothikul D. Outcomes of Recombinant Factor VIIa uses in King Chulalongkorn Memorial Hospital. *J Hematol Transfus Med* 2010;20:39-47.

The Outcome of Recombinant Activated Factor VII Uses in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Watcharin Yingsitsiri¹ and Amornrat Paengthaisong²

¹Department of Medicine; ² Department of Pharmacy, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Introduction : Recombinant factor VIIa (rFVIIa) is the drug for prevention and treatment of bleeding in patients with inhibitors. Currently, rFVIIa has been used to stop bleeding from other causes. However, it is very costly. Therefore, we reviewed the uses of rFVIIa in Maharat Nakhon Ratchasima Hospital to find the indications, bleeding cessation rate and survival of the patients. **Material and Method :** Medical records of the patients receiving rFVIIa from January 2006 to June 2009 were reviewed. The collected data were the baseline data, indications, treatments before rFVIIa, the results and side effects of treatment. **Result :** There were 34 patients, 33 of whom were treated off-labeled. Nineteen (55.9%) were male and 19 were surgical patients. The mean length of hospital stay was 15.9 ± 19.1 days. The indication was massive bleeding in 19 (55.9%). The most common diagnosis was Dengue shock syndrome in 8 cases. The total rFVIIa uses were 123 vials. The total price was 3,351,750 Bahts. The mean dose was 89.8 ± 32.3 $\mu\text{g/kg}$. Hemorrhage could be controlled in 15 (44.1%). The all-cause mortality was 85.3% (29/34). There were 10 controlled bleeding patients who were later expired. Five of them were from sepsis. The factors relating to death was an uncontrolled bleeding. Bleeding in surgical patients could be stopped more often than in non-surgical patients, 63.8 % vs. 20%, relatively. However, mortality was not different between the groups, 73.6% vs. 100%, relatively. **Conclusion :** Recombinant activated factor VIIa was able to stop massive bleeding in 44.1% of patients with 14.7% survival rate. Bleeding cessation was associated with survival.

Key Words : ● Recombinant factor VIIa ● Off-label use ● Massive bleeding ● Survival

J Hematol Transfus Med 2011;21:235-41.

