

นิพนธ์ต้นฉบับ

ผลลัพธ์ของการใช้ยา Recombinant Factor VIIa ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

พลภัทร โรจน์นครินทร์¹, สุदारัตน์ จิรวัดนพงศ์¹ และ ดารินทร์ ซอโสติกุล²

¹ภาควิชาอายุรศาสตร์ และ ²ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ : ยา recombinant factor VIIa (rFVIIa) เป็นการรักษาที่สำคัญสำหรับภาวะที่มีเลือดออกรุนแรง จากสารต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือด หรือ การขาด factor VII นอกจากนี้ยังมีการใช้ยานี้ในการหยุดเลือดที่ออกจากสาเหตุต่างๆซึ่งไม่สามารถรักษาได้ด้วยการรักษาอื่นๆ อย่างไรก็ตามผลสำเร็จในภาวะหลังนี้ยังไม่ชัดเจน และยายังมีราคาแพงมากทำให้มีปัญหาในเรื่องความคุ้มค่า งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาผลของการใช้ rFVIIa เพื่อหยุดเลือด โดยดูอัตราการการที่เลือดหยุด และการรอดชีวิตออกจากโรงพยาบาล และ พยายามศึกษาปัจจัยที่สัมพันธ์กับผลลัพธ์ที่ดีของผู้ป่วย ซึ่งอาจช่วยเป็นแนวทางในการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสมในการรักษาด้วยยานี้

ผู้วิจัยได้ทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยที่ได้รับ rFVIIa ตั้งแต่ กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2542 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยทั้งสิ้น 54 ราย โดยมี 7 รายที่ใช้ตามข้อบ่งใช้ตามฉลากยา (สารต้านปัจจัยการแข็งตัวของเลือด หรือ การขาด factor VII) และ 47 รายที่ใช้เพื่อหยุดเลือดในภาวะอื่นๆ (Off-labeled use) เช่น ภาวะทางศัลยกรรมที่มีเลือดออกมากหลังผ่าตัด หลังการทำหัตถการ หรือมีภัยอันตรายรุนแรง และโรคอายุรกรรมที่มีเลือดออกมากและไม่สามารถรักษาได้โดยวิธีอื่น ผลการรักษาพบว่าเลือดหยุดสนิทหลังได้ยา 23 ราย (42.6%) เลือดออกช้าลง 29 ราย (53.7%) และมีผู้ป่วย 2 ราย (3.7%) ที่เลือดออกไม่ลดลง แต่มีผู้ป่วยเพียง 21 ราย (38.9%) ที่รอดชีวิตออกจากโรงพยาบาล และ 5 รายจากจำนวนนี้เสียชีวิตหลังจำหน่ายจากโรงพยาบาลโดย 4 ใน 5 รายนี้เป็นโรคมะเร็ง ด้านผลข้างเคียงพบผู้ป่วย 1 รายที่เป็น และ 1 รายที่สงสัยภาวะหลอดเลือดอุดตันหลังได้ยา ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการที่เลือดหยุดสนิทอย่างมีนัยสำคัญได้แก่ การใช้ตรงตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้บนฉลากยา (เลือดหยุด 85.7% เทียบกับ 36.2%, $p=0.039$) และ การใช้ในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยทางศัลยกรรม (55.2% เทียบกับ 28.0%, $p=0.044$) ส่วนตัวแปรที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตออกจากโรงพยาบาล ได้แก่ การใช้ตรงตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้บนฉลากยา (รอดชีวิต 85.7% เทียบกับ 31.9%, $p=0.021$) และ การที่เลือดหยุดสนิท (65.2% เทียบกับ 19.4%, $p=0.001$) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (10.5% เทียบกับ 54.3%, $p=0.002$) แม้ว่าอัตราการหยุดเลือดไม่แตกต่างกันทางสถิติ

สรุปการใช้ยา rFVIIa นอกข้อบ่งใช้ที่ระบุบนฉลากยา (Off labeled use) อาจช่วยหยุดเลือดได้ แต่ผลไม่ได้เท่าการใช้ตามข้อบ่งใช้ นอกจากนี้ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งจะเสียชีวิตในเวลาต่อมาแม้ภาวะเลือดออกจะดีขึ้น โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis ร่วมด้วย

Key Words : ● Recombinant Factor VIIa ● อัตราการรอดชีวิต ● ภาวะเลือดออกมาก ● หลอดเลือดอุดตัน

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2553;20:39-47.

ในภาวะปกติ การแข็งตัวของเลือดเกิดขึ้นที่ผิวของเซลล์ โดย tissue factor(TF) บนผิวของเซลล์ ทำปฏิกิริยากับ factor VIIa ที่มีอยู่ประมาณร้อยละ 1 ในกระแสเลือดเกิดเป็น TF-factor VIIa complex ซึ่งจะไปกระตุ้นทั้ง factor X (extrinsic pathway) และ factor IX (intrinsic pathway) ทำให้เกิด thrombin ปริมาณมาก ดังนั้นจะเห็นได้ว่า factor VIIa เป็นปัจจัยที่มีความ

ได้รับต้นฉบับ 2 ธันวาคม 2552 ให้ลงตีพิมพ์ 10 มกราคม 2553
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์ สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330, e-mail: rojnuckarinp@gmail.com

สำคัญมากในกระบวนการแข็งตัวของเลือด¹ การให้ factor VIIa เป็นการทำให้ระดับ factor VIIa ในเลือดสูงขึ้นกว่าภาวะปกติมาก จึงสามารถกระตุ้น extrinsic pathway ของการแข็งตัวของเลือดได้อย่างแรง โดยไม่ต้องใช้ intrinsic pathway ในปี พ.ศ. 2526 Ulla Hedner ได้เริ่มนำ เอา activated factor VII concentrate มาใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกมากในผู้ป่วยโรค hemophilia A ที่มีสารต้าน factor VIII ได้เป็นผลสำเร็จเป็นครั้งแรก ต่อมาได้มีการใช้วิธีอนุพันธุ์ศาสตร์ผลิตเป็น recombinant activated factor VII (rFVIIa) ได้สำเร็จ นำเอามาใช้รักษา inhibitor ต่อ factor VIII หรือ factor IX ได้ผลดี แต่มีข้อเสียคือราคาแพงมาก และ

มักต้องให้ทุก 2-3 ชั่วโมง จนเลือดหยุดเพราะมีค่าครึ่งชีวิตสั้นจึงทำให้มีค่าใช้จ่ายสูงมาก

ในระยะต่อมาจึงมีการใช้ rFVIIa ในการหยุดเลือดออกรุนแรงจากสาเหตุอะไรก็ได้ เนื่องจาก rFVIIa ที่ให้เข้าไปจะจับ tissue factor บริเวณที่มีก้อนตรายและหยุดเลือดได้ จากรายงานผู้ป่วยที่มีเลือดออกรุนแรงจากสาเหตุต่างๆ ไม่ตอบสนองต่อการรักษาอื่นๆ พบว่า rFVIIa สามารถหยุดเลือดที่ถือต่อการรักษาอื่นๆ ได้ถึงประมาณร้อยละ 70² โดยขนาดที่ให้ตามขนาดที่ใช้ใน factor inhibitor โดยผู้ป่วยยังคงต้องการปัจจัยการแข็งตัวของเลือดและเกร็ดเลือด จึงควรให้ผลิตภัณฑ์เลือดเหล่านี้ร่วมด้วยถ้าขาดอย่างใดก็ตามรายงานผู้ป่วยเหล่านี้ อาจมีอคติจากการเลือกรายงานผู้ป่วยที่ประสบผลสำเร็จเท่านั้น (reporting bias) และผู้ป่วยมักได้รับการรักษาอื่นร่วมด้วย เช่น การผ่าตัดหรือให้ผลิตภัณฑ์เลือด ดังนั้นผลของ rFVIIa จึงต้องยืนยันด้วยการรักษาแบบสุ่ม โดยมีการศึกษาหนึ่งพบว่า การใช้ rFVIIa เพื่อป้องกันภาวะเลือดออกมากในการผ่าตัดต่อมลูกหมากพบว่าสามารถลดการให้เลือดอย่างมีนัยสำคัญ คือ ผู้ป่วยที่ต้องรับเลือดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ถ้าใช้ rFVIIa ในขนาด 40 g/kg ก่อนลงมีด³ นอกจากนี้มีการใช้ rFVIIa ในขนาด 40-160 g/kg ในผู้ป่วยเลือดออกในสมองภายใน 4 ชั่วโมงหลังมีอาการพบว่า ปริมาณเลือดที่ออกมากขึ้นที่ 24 ชั่วโมงเมื่อวัดจากภาพรังสีสมองหลังให้ยา น้อยกว่าให้ยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ และทำให้ผู้ป่วยที่ได้รับ rFVIIa มีการฟื้นตัวทางระบบประสาทดีกว่า และมีอัตราการตายต่ำกว่ายาหลอก⁴ อย่างไรก็ตาม การศึกษาในผู้ป่วยเลือดออกในสมองจำนวนมากขึ้นและติดตามระยะยาวกลับไม่สามารถลดอัตราการตาย หรือ ลดความพิการได้ นอกจากนี้การศึกษา rFVIIa ในภาวะอื่นๆ ได้ผลไม่ชัดเจนเท่า 2 ภาวะดังกล่าวนี้ เช่น การใช้ rFVIIa ขนาด 90 g/kg ในผู้ป่วยกระดูกเชิงกรานหักที่ต้องผ่าตัด ไม่พบว่าสามารถลดเลือดที่ออกได้ดีกว่ายาหลอก⁵ นอกจากนี้ในการผ่าตัด hepatectomy พบว่ามีแนวโน้มการใช้เม็ดโลหิตแดง (packed red cell) ลดลงในกลุ่มที่ได้ rFVIIa แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ⁷ ส่วนในผู้ป่วยที่ได้ก้อนตรายที่ท้อง (abdominal trauma) ที่มีเลือดออกมาก ต้องการเม็ดโลหิตแดงมากกว่า 8 ถุงขึ้นไป พบว่าการให้ rFVIIa ไม่มีประโยชน์ในกลุ่ม penetrating trauma เช่น ถูกยิง ถูกแทง เพราะมักต้องการ การผ่าตัด แต่ในผู้ป่วยกลุ่ม blunt trauma เช่น จากอุบัติเหตุจะได้ผลในการลดการใช้เม็ดโลหิตแดงเฉพาะในคนกลุ่มย่อย (subgroup) ที่รอดชีวิตเกิน 2 วันเท่านั้น กลุ่มย่อยที่เสียชีวิตก่อน 2 วันใช้ไม่ได้ผล นอกจากนี้ไม่มีความแตกต่างในแง่อัตราการตายจากการใช้ rFVIIa ในผู้ป่วยที่ได้ก้อนตรายที่ท้อง⁸ นอกจากนี้ในผู้ป่วยใช้เลือดออกที่มีเลือดออก มีการศึกษาร่วมใน

ประเทศไทย และ ฟิลิปปินส์ พบว่า rFVIIa มีแนวโน้มว่าหยุดเลือดได้และ ลดการใช้เกร็ดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญจาก ร้อยละ 33.3 เป็นร้อยละ 6.3⁹ และจากการใช้ในผู้ป่วยตับแข็งที่มีเลือดออกในทางเดินอาหารส่วนบน พบว่า rFVIIa สามารถหยุดเลือดได้มากกว่ายาหลอกเฉพาะในกลุ่มย่อยที่มีเลือดออกจากหลอดเลือดของต่อที่หลอดอาหาร และมีหน้าที่ตับไม่ดี คืออยู่ใน Child กลุ่ม B และ C เท่านั้น ในกลุ่มอื่นไม่พบว่ามีประโยชน์¹⁰ และ ต่อมา มีรายงานการใช้ rFVIIa ในผู้ป่วยเลือดออกมากหลังการปลูกถ่ายไขกระดูก พบว่าการให้ rFVIIa ขนาด 80 g/kg 7 ครั้ง สามารถหยุดเลือดได้ดีกว่ายาหลอก แต่การให้ขนาดสูงกว่า 160 g/kg กลับพบว่าไม่ช่วย ซึ่งผู้วิจัยอธิบายว่า เกิดจากมีผู้ป่วย hemorrhagic cystitis ในกลุ่มนี้มาก ซึ่งภาวะนี้มักไม่ตอบสนองต่อ rFVIIa¹¹

กล่าวโดยสรุป rFVIIa มีประโยชน์ในการหยุดเลือดเฉพาะในคนไข้บางกลุ่มไม่ใช่ทุกรายและไม่ใช้ทุกการศึกษา การวิเคราะห์แบบแยกกลุ่มย่อย (subgroup analysis) เหล่านี้อาจมีอคติจากผู้วิจัย นอกจากนี้การศึกษาส่วนใหญ่ไม่พบว่าสามารถลดอัตราการตายจึงไม่แนะนำให้ใช้ทั่วไป อย่างไรก็ตามการให้ยาแก่ผู้ป่วยเพื่อหยุดเลือดในสถานการณ์ที่เหมาะสมอาจช่วยเหลือชีวิตผู้ป่วยได้ แต่ปัจจุบันยังไม่มีหลักฐานแน่ชัดว่าผู้ป่วยประเภทใดบ้างที่ใช้ยานี้แล้วได้ผลดี นอกจากนี้การศึกษา พบว่าผลข้างเคียงคือภาวะหลอดเลือดอุดตัน (thrombosis) ไม่เพิ่มขึ้นจาก rFVIIa แต่การศึกษาส่วนมากจะตัดผู้ป่วยที่มีประวัติหลอดเลือดอุดตันมาก่อนออกไป อาจทำให้อุบัติการณ์ต่ำกว่าความเป็นจริง

ผู้วิจัยจึงตั้งสมมุติฐานของการวิจัยว่า rFVIIa จะให้ผลดี ต่อเมื่อได้เลือกให้ในกลุ่มคนไข้ที่เหมาะสมเท่านั้น โดยวัตถุประสงค์ของการวิจัย คือ เพื่อศึกษาผลลัพธ์ (outcome) ของผู้ป่วยที่ได้รับยานี้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ได้แก่ อัตราที่เลือดหยุด การรอดชีวิตหลังได้ยา และทามภาวะที่อาจทำนายการตอบสนองต่อยาและการรอดชีวิตได้ ที่ได้ อาจทำให้สามารถเรียนรู้ว่ายานี้จะได้ผลดีในกรณีใดบ้าง เพื่อให้สามารถพิจารณาตัดสินใจ การให้ยา rFVIIa ได้อย่างคุ้มค่า

ผู้ป่วยและวิธีการ

รูปแบบการวิจัยเป็นเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง (retrospective descriptive study) กลุ่มประชากรเป้าหมาย (target population) คือ ผู้ป่วยที่เข้า Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ทุกคนโดยขอความร่วมมือฝ่ายเภสัชกรรมโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เพื่อขอข้อมูลเลขที่โรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยานี้ระหว่างเดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2542 ถึง เดือนกุมภาพันธ์ พ.ศ. 2552

ผู้ป่วยจะได้รับการทบทวนเวชระเบียน และรวบรวมข้อมูลด้านประชากรศาสตร์ โรคหรือภาวะของผู้ป่วย ประวัติและการตรวจร่างกาย ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้ rFVIIa และการรักษาอื่น ๆ ที่ได้รับ ส่วนข้อมูลการใช้ rFVIIa ได้แก่ ข้อบ่งใช้ ขนาดที่ได้ จำนวนครั้ง เลือดหยุดหรือไม่หยุด การรักษาเพื่อหยุดเลือดที่ได้ร่วมด้วย ผลข้างเคียง และ อัตราการรอดชีวิตในโรงพยาบาลและเมื่อออกจากโรงพยาบาล คุณภาพชีวิต และระยะเวลาที่รอดชีวิต

การวิเคราะห์ข้อมูล ใช้สถิติเชิงพรรณนาเบื้องต้นในการวิเคราะห์ข้อมูล เช่น ค่าเฉลี่ย (mean) หรือ ค่ามัธยฐาน (median) ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (standard deviation, SD) พิสัย และร้อยละของผู้ป่วย นอกจากนี้จะหาตัวแปรที่สามารถทำนายการรักษาที่ได้ผล (เลือดหยุดสนิท และ/หรือ มีชีวิตรอดออกจากโรงพยาบาล) โดยใช้ Chi Square หรือ t-test สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพ และ ปริมาณตามลำดับ โดยกำหนดค่าความเชื่อมั่นทางสถิติที่ $p < 0.05$ ถือว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ การคำนวณใช้โปรแกรม SPSS 16.0 for Windows

ผลการศึกษา

ระหว่างช่วงเวลาที่ศึกษา มีผู้ป่วยที่ใช้ยา recombinant factor VIIa (rFVIIa) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์รวมทั้งสิ้นจำนวน 54 ราย เป็นผู้ชาย 36 ราย (66.7%) และผู้หญิง 18 ราย (33.3%) อายุเฉลี่ย 51 ปี (พิสัย 1 เดือน-91 ปี) เมื่อแยกเป็นเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปีมี 14 ราย (25.9%) โดยมีอายุเฉลี่ย 6 ปี 5 เดือน (พิสัย 1 เดือน-14 ปี) และผู้ใหญ่ อายุตั้งแต่ 15 ปีขึ้นไปมี 40 ราย โดยมีอายุเฉลี่ย 53 ปี (พิสัย 15-91 ปี)

ผู้ป่วย 7 ราย (13.0%) ที่ได้รับยาตามข้อบ่งใช้ที่ฉลากของยา ได้แก่ hemophilia ที่มี inhibitor 4 รายและมีเลือดออก (hemophilia A 3 ราย และ hemophilia B 1 ราย) โดยมี 2 รายเกิดหลังจากยก้นตราย 1 ใน 2 รายนี้ให้ rFVIIa เพื่อที่จะแทงหลอดเลือดดำใหญ่ (central line) ก่อนที่จะรักษาต่อด้วยการเปลี่ยนถ่ายพลาสมา (plasma exchange) และ 2 รายมีเลือดออกในช่องหลังช่องท้อง (retroperitonium) โดย 1 ใน 2 ราย ได้รับการผ่าตัดเพื่อระบายเลือดทำให้มีเลือดไหลออกมาไม่หยุด ผู้ป่วยที่ได้รับยาตามข้อบ่งใช้ที่ฉลากของยาอีก 2 รายเป็น autoimmune factor VIII inhibitor (1 ราย เกิดในผู้ป่วย systemic lupus erythematosus และ อีก 1 ราย สัมพันธ์กับมะเร็งของทวารหนัก) ทั้ง 2 รายนี้ไม่ทราบว่ามีภาวะเลือดออกง่ายมาก่อนแต่ได้รับการผ่าตัดทำให้มีเลือดออกมากจนวินิจฉัยภาวะ factor VIII inhibitor ได้ภายหลัง และ อีก 1 ราย มีภาวะขาด factor VII ตั้งแต่กำเนิดที่มีเลือดออกในสมอง

ส่วนผู้ป่วยอีก 47 ราย (87.3%) ใช้ยาเพื่อหยุดเลือดแบบนอกข้อบ่งใช้ที่ฉลากของยา (off-labeled use) การวินิจฉัยของผู้ป่วยได้แสดงไว้ในตารางที่ 1 อย่างไม่รู้ก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่มีโรคอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไตวาย และโรคหัวใจขาดเลือด เป็นต้น สาเหตุและตำแหน่งที่มีเลือดออกของผู้ป่วยที่ใช้ยาแบบ นอกข้อบ่งใช้ที่ฉลากของยาได้แสดงไว้ในตารางที่ 2 ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการหนัก และมีพยาธิสภาพหลายระบบโดยผู้ป่วยถึง 19 จาก 54 ราย คิดเป็นร้อยละ 35.2 ที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด (sepsis) ร่วมด้วย มีโรคตับรุนแรง 8 ราย (14.8%) และ มีโรคมะเร็ง 17 ราย (31.5%) นอกจากนี้ผู้ป่วย 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.9 ได้รับการผ่าตัดมาก่อนที่จะมีเลือดออกครั้งนี้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการพบระดับ hemoglobin (Hb) เฉลี่ยก่อนได้รับยา คือ 8.18 ± 2.53 g/dL ค่าพิสัยตั้งแต่ 2.2 ถึง 14.7 g/dL (มีข้อมูลในผู้ป่วย 43 ราย) โดยมีระดับ Hb ลดลงเฉลี่ยร้อยละ 35.8 ± 18.6 ระดับเกล็ดเลือดเฉลี่ย $11.1 \pm 90.8 \times 10^9/L$ โดยมีค่ามัธยฐานที่ $100 \times 10^9/L$ และ ค่า international normalized ratio (INR) ของค่า prothrombin time (PT) ได้ 2.52 ± 0.37 โดยมีค่ามัธยฐานที่ 1.6 และ ค่าพิสัยตั้งแต่ 1.0 ถึงมากกว่า 10.0

วิธีการใช้ rFVIIa

ผู้ป่วยทั้งหมดได้รับยาเมื่อมีปัญหาเลือดออก และไม่สามารถหยุดเลือดได้ด้วยวิธีอื่น ขนาดยาเริ่มต้นที่ใช้บ่อยที่สุดคือ 60-100 g/kg โดยมีผู้ป่วย 13 ราย (ร้อยละ 24.1) ที่ใช้ขนาดสูงกว่า 100 g/kg ขนาดยาเฉลี่ยคือ 98.3 g/kg โดยมีค่ามัธยฐานที่ 90 g/kg และ ค่าพิสัยตั้งแต่ 20 g/kg (ผู้ป่วยที่ขาด factor VII แต่กำเนิด) ถึง 250 g/kg จำนวนครั้งที่ให้เฉลี่ย 3.3 ครั้ง โดยมีค่ามัธยฐานที่ 1 ครั้ง และ ค่าพิสัยตั้งแต่ 1 ถึง 30 ครั้ง ระยะเวลาที่ใช้ซ้ำแตกต่างกันมาก มีตั้งแต่ทุก 2 ชั่วโมงจนถึงทุก 8 ชั่วโมง ปริมาณยาที่ได้รับทั้งหมดเฉลี่ย 237.4 g/kg ค่ามัธยฐานที่ 126.5 g และ ค่าพิสัยตั้งแต่ 54 ถึง 2,250 g/kg

ผู้ป่วยจะได้รับผลิตภัณฑ์เลือดที่เหมาะสมร่วมกับ กลัวคือ ให้เม็ดเลือดแดง (packed red cell) เกล็ดเลือด และ plasma/cryoprecipitate ถ้ามีภาวะช็อค เกล็ดเลือดต่ำ และ coagulopathy ตามลำดับ นอกจากนี้ผู้ป่วย 20 ราย (ร้อยละ 37) ได้รับการทำหัตถการเพื่อหยุดเลือดร่วมด้วย คือ 17 รายได้รับการผ่าตัดเพื่อเข้าไปหยุดเลือด (ร้อยละ 31.5) โดย 6 รายได้ rFVIIa ก่อนผ่าตัด 8 รายได้ยาขณะผ่าตัด 2 รายได้ยาหลังผ่าตัด 1 รายได้ยาก่อนและระหว่างผ่าตัด และ อีก 1 รายได้ยาขณะผ่าตัดและหลังผ่าตัด นอกจากนี้มีผู้ป่วยอีก 2 รายที่ได้รับการส่องกล้องทางเดินอาหาร

ตารางที่ 1 Primary diagnoses of the patients receiving recombinant factor VIIa (N=54)

Underlying diseases	Number
Labeled uses (N=7)	
Hemophilia with inhibitor	4
Acquired factor VIII inhibitor	2
Congenital factor VII deficiency	1
Off-labeled uses (N=47)	
Hematological malignancies ¹	10
Liver cirrhosis (one with hepatoma)	7
Severe trauma ²	5
Cardiac surgery	5
Cancer (Germinoma, GIST, ³ gallbladder, angiosarcoma)	4
Septicemia	4
Bleeding from anticoagulants (2 warfarin, 1 enoxaparin)	3
Others (one each of thalassemia post transplantation, acute liver failure, dengue hemorrhagic fever, bleeding duodenal ulcer, volvulus with sepsis, infected abdominal aortic aneurysm, post-partum hemorrhage, post kidney transplantation, post coronary angiography)	9

¹6 acute leukemias, 3 lymphomas and 1 infection-associated hemophagocytic syndrome

²3 vehicle accidents, 1 gun-shot wound, 1 head injury

³GIST: Gastrointestinal stromal tumor

ตารางที่ 2 Causes and sites of bleeding episodes (Off-labeled uses, N= 47)

Causes and sites of bleeding	Number (percent)
1. Post surgery ¹ (Cardiac 5, Hepatic 3, Gastrointestinal 2, Aneurysm 1, kidney transplantation 1)	13 (27.7%)
2. Medical illnesses with multiple sites of bleeding (Sepsis with DIC 9 [4 hematologic malignancy], Dengue shock syndrome 1, cirrhosis 1)	11 (23.4%)
3. Gastrointestinal bleeding ²	7 (12.3%)
4. Post procedures (Subclavian catheterization ³ 3, liver biopsy ⁴ 2, coronary angiography 1)	6 (12.8%)
5. Post trauma (Blunt abdominal trauma 3, penetrating trauma 1, head injury 1)	5 (10.6%)
6. Anticoagulants ⁵ (Subdural hematoma 1, gastrointestinal 1, retroperitoneal 1)	3 (6.4%)
7. Post partum hemorrhage	1 (2.1%)
8. Ruptured liver angiosarcoma	1 (2.1%)

¹1 had sepsis and 3 undergoing liver surgery had chronic liver diseases.

²3 had solid cancers, 4 had hematological malignancies, 5 had sepsis and 1 had cirrhosis.

³1 had sepsis and 2 had hematological malignancies.

⁴3 also had chronic liver diseases.

⁵2 also had sepsis.

หลังจากได้ยา rFVIIa เพื่อเข้าไปหยุดเลือด และ อีก 1 รายได้รับการทำ hepatic embolization หลัง การให้ยา rFVIIa

ผลการรักษา

จากผู้ป่วย 54 ราย พบว่าเลือดหยุดหลังได้ยา rFVIIa 23 ราย คิดเป็นร้อยละ 42.6 ผู้ป่วย 29 ราย หรือร้อยละ 53.7 พบว่าเลือดออกซ้ำลงแต่ไม่หยุดสนิท และมีผู้ป่วย 2 ราย (3.7%) ที่เลือดออกไม่ลดลงโดยผู้ป่วยทั้ง 2 รายเสียชีวิตจากเลือดออกครั้งนี้ ระดับ Hb และ เกล็ดเลือด เกล็ดเลือด และ มัธยฐานหลังได้ยาเท่ากับ 9.82 g/dL และ $122 \times 10^9/L$ และ 10.3 g/dL และ $87 \times 10^9/L$ ตามลำดับ ค่า INR เกล็ดหลังการรักษาคือ 1.25 ± 0.62 และ ค่า INR เกล็ดที่ลดลงเท่ากับ 1.21 ± 2.25

อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยเพียง 21 ราย (38.9%) ที่รอดชีวิตออกจากโรงพยาบาล ผู้ป่วยที่เสียชีวิต 33 ราย มี 7 รายที่เสียชีวิตจากภาวะเลือดออก (13.0%) และ อีก 26 รายแม้จะรอดชีวิตจากภาวะเลือดออกแต่ก็เสียชีวิตในเวลาต่อมาจากโรคหรือภาวะที่ผู้ป่วยเป็นร่วมด้วย กลุ่มที่เสียชีวิตตั้งแต่นั้นในการนอนโรงพยาบาลครั้งนี้มีระยะเวลารอดชีวิตเฉลี่ยหลังได้ยาประมาณ 13 วัน

ผู้ป่วยหลังได้ยา rFVIIa ที่รอดชีวิตกลับบ้านได้ 21 คน มี 13 รายที่ทราบสถานะของผู้ป่วยเมื่อมาตรวจติดตามโดยพบว่า 6 ราย ทำงานได้ปกติ 3 รายทำกิจวัตรประจำวันได้ 3 รายต้องใช้คนช่วยในการทำกิจวัตรประจำวัน และ 1 รายต้องนอนอยู่บนเตียงตลอดเวลา เมื่อติดตามผู้ป่วยไปเป็นระยะเวลามัธยฐาน 489 วัน พิสัยตั้งแต่ 46 ถึง 2,030 วัน พบว่ามีผู้ป่วย 5 จาก 21 รายที่เสียชีวิตในเวลาต่อมาหลังจากออกจากโรงพยาบาล คิดเป็นร้อยละ 23.8 โดยผู้ป่วย 4 ใน 5 รายนี้เป็นโรคมะเร็ง

ส่วนผลข้างเคียงพบผู้ป่วย 1 รายเป็นชายอายุ 54 ปี ได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะแตกของตับ เกิด gangrene ที่นิ้วเท้าหลังจากได้ยา 90 g/kg ทุก 3 ชั่วโมงประมาณ 24 ชั่วโมง ต่อมาได้รับการทำ hepatic embolization และ ติดตามด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนตับ ทำให้ผู้ป่วยสามารถรอดออกจากโรงพยาบาลได้ และมีผู้ป่วย 1 ราย เป็นชายอายุ 74 ปี ที่มาผ่าตัดลิ้นหัวใจ แต่มีเลือดออกมากจึงได้รับ ยา 90 g/kg จำนวน 2 ครั้งในระหว่างการผ่าตัดพบว่าเลือดหยุดดี แต่หลังผ่าตัดผู้ป่วยมีหัวใจหยุดเต้น ทำให้เสียชีวิตโดยไม่ทราบสาเหตุ ผู้ป่วยไม่ได้รับการตรวจศพแต่มีความเป็นไปได้ว่าอาจเกิดจากโรคหลอดเลือดโคโรนารีอุดตัน โดยผู้ป่วยไม่มีประวัติโรคหลอดเลือดหัวใจมาก่อน

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรักษาได้ผล

ตัวแปรต่างๆ ได้แก่ อายุ เพศ โรคร่วม (มะเร็ง ตับแข็ง และ

การติดเชื้อรุนแรง) การได้รับการผ่าตัดก่อนได้ยาตามข้อบ่งใช้ที่ฉลากยา (label หรือ off-label) ผู้ป่วยคัลยกรรม (เลือดออกมากหลังผ่าตัด หลังการทำหัตถการ หลังภัยอันตราย และ เลือดออกมากหลังคลอด) การใช้วิธีอื่นช่วยหยุดเลือด ระดับ Hb, platelet และ INR ก่อน และ หลังการให้ rFVIIa และ ค่า INR ที่สั้นลงหลังได้ยา รวมทั้งขนาดยาที่ให้ (ขนาดเริ่มต้น และ ขนาดรวม) และ จำนวนครั้งที่ให้ ได้นำมาวิเคราะห์เพื่อหาความสัมพันธ์กับภาวะที่เลือดหยุด (ตารางที่ 3) และ การรอดชีวิตออกจากโรงพยาบาล (ตารางที่ 4)

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการรักษาที่ได้ผล (เลือดหยุดสนิท) อย่างมีนัยสำคัญได้แก่ การใช้ตรงตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้บนฉลากยา ได้แก่ factor inhibitor และ factor VII deficiency และในผู้ป่วยที่ไม่ใช่ผู้ป่วยทางคัลยกรรม ส่วนอายุ ระดับ Hb เกล็ดเลือด INR รวมทั้งขนาดยาที่ให้ ของกลุ่มที่ได้ผล และไม่ได้อผลไม่พบมีความแตกต่างกันทางสถิติ

ส่วนตัวแปรที่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตออกจากโรงพยาบาล ได้แก่ การใช้ตรงตามข้อบ่งใช้ที่ระบุไว้บนฉลากยา และการที่เลือดหยุดสนิทจากยา นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis จะมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำแม้ว่าอัตราการหยุดเลือดไม่แตกต่างกัน ส่วนอายุ ระดับ Hb เกล็ดเลือด INR รวมทั้งขนาดยาที่ให้ ของกลุ่มที่รอดและไม่รอดชีวิตไม่พบมีความแตกต่างกันทางสถิติ

วิจารณ์

รายงานฉบับนี้เป็นรายงานที่ศึกษาถึงผลลัพธ์ (outcome) ของผู้ป่วยที่ได้รับยา Recombinant Factor VIIa (rFVIIa) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ในรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยอายุรกรรม คัลยกรรมและสูติกรรม รวมผู้ป่วยทั้งสิ้น 54 ราย โดย 7 ราย เป็นการให้ตามข้อบ่งใช้ที่ระบุบนฉลากยา ในรายที่เหลือเลือดในกรณีอื่นๆ โรคพื้นฐานของผู้ป่วยที่พบมากที่สุด ได้แก่ ผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากหลังการผ่าตัด หรือ หลังได้รับภัยอันตราย รวมเป็นจำนวน 24 ราย (51.1%) รองลงมาได้แก่ผู้ป่วยอายุรกรรมที่มีเลือดออกหลายตำแหน่ง 11 ราย (23.4%) ซึ่งเกิดในผู้ป่วยที่มีภาวะ sepsis, disseminated intravascular coagulation (DIC), coagulopathy หรือ การมีหลายอวัยวะเสียหายที่ (multi-organ failure) รวมด้วย ผู้ป่วยที่มีเลือดออกตำแหน่งเดียวที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ทางเดินอาหาร คือ 10 ราย คิดเป็นร้อยละ 18.5 และถ้ารวมเลือดออกจากทางเดินอาหารร่วมกับเลือดออกในที่อื่นๆ เช่นทางท่อช่วยหายใจ พบมากถึง 18 ราย คิดเป็นร้อยละ 33.3 ผู้ป่วยส่วนหนึ่งให้ยาเพื่อให้เลือดออกช้าลงเพื่อรอเวลาที่จะทำคัลยกรรมหรือหัตถการหยุดเลือดอื่นๆ และ บางรายมีเลือดออกจากเยื่อเมือกทั่วไป (diffuse mucosal bleeding) ที่ไม่สามารถหยุดโดยวิธีทางคัลยกรรมได้

ตารางที่ 3 Factors associated with the complete bleeding cessation after recombinant factor VIIa (N=54)

	Factors (Number of cases)	Percentage of bleeding cessation	P values
Sex	Female (18)	33.3%	0.331
	Male (36)	47.2%	
Cancer	Cancer (16)	37.5%	0.623
	No cancer (38)	44.7%	
Liver diseases	Liver diseases (8)	12.5%	0.331
	No liver disease (46)	47.8%	
Sepsis	Sepsis (19)	31.6%	0.228
	No sepsis (35)	48.6%	
Prior surgery	Prior surgery (21)	33.3%	0.272
	No prior surgery (33)	48.5%	
Indications	Labeled uses (7)	85.7%	0.039
	Off-labeled uses (47)	36.2%	
Main mechanism of bleeding	Local bleeding* (25)	28.0%	0.044
	Systemic bleeding (29)	55.2%	

*Post surgery or post procedure or severe trauma or post partum

ตารางที่ 4 Factors associated with the in-hospital survival after recombinant factor VIIa (N=54)

	Factors (Number of cases)	Percentage of survival	P values
Sex	Female (18)	41.7%	0.554
	Male (36)	33.3%	
Cancer (16)	Cancer (16)	37.5%	0.892
	No cancer (38)	39.5%	
Liver diseases	Liver diseases (8)	37.5%	0.930
	No liver disease (46)	39.1%	
Sepsis	Sepsis (19)	10.5%	0.002
	No sepsis (35)	54.3%	
Prior surgery	Prior surgery (21)	38.1%	0.924
	No prior surgery (33)	39.4%	
Indications	Labeled uses (7)	85.7%	0.021
	Off-labeled uses (47)	31.9%	
Main mechanism of bleeding	Local bleeding* (25)	36.0%	0.686
	Systemic bleeding (29)	41.4%	
Intervention to stop bleeding**	Intervention (20)	45.0%	0.480
	No intervention (34)	35.3%	
Complete bleeding cessation	Stop bleeding (23)	65.2%	0.001
	Continued bleeding (31)	19.4%	

*Post surgery or post procedure or severe trauma or post partum

**Surgery, endoscopy or embolization to stop bleeding

นอกจากนี้ผู้ป่วยมากกว่าครึ่งมีภาวะเลือดออกง่ายจาก DIC โรคมะเร็ง โรคกระดูกพรุนทางโลหิตวิทยา และ/หรือ การได้เลือดปริมาณมาก (dilutional thrombocytopenia และ coagulopathy) แต่ไม่สามารถแก้ไขได้อาจเพราะ ต้องใช้เวลานานในการเตรียมเลือดปริมาณมาก ไม่สามารถจะรอได้ หรือเกรงจะเกิดภาวะน้ำเกิน หรือ แม้มารายได้ให้ผลิตภัณฑ์เลือดไปแล้วก็ยังไม่สามารถทำให้เลือดหยุดได้ ซึ่งผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ก่อนให้ยานี้ต้องได้รับการประเมินโดยโลหิตแพทย์ก่อนให้แน่ใจว่าไม่สามารถหยุดเลือดด้วยวิถีทางอื่นได้ จะเห็นได้ว่าผู้ป่วยในการศึกษานี้มีความหลากหลายมาก มีความยากที่จะวิเคราะห์ทางสถิติ ผู้วิจัยจึงเลือกศึกษาปัจจัยที่พบบ่อยในผู้ป่วยกลุ่มนี้เท่านั้น ดังนั้นปัจจัยที่ไม่พบนัยสำคัญทางสถิติอาจเป็นเพราะขนาดตัวอย่างน้อยเกินไป แต่ปัจจัยที่พบนัยสำคัญน่าจะแสดงถึงความสัมพันธ์ที่แท้จริง

ถึงแม้ว่าผู้ป่วยเกือบทั้งหมดคือประมาณร้อยละ 96 มีเลือดหยุด (42.6%) หรือ ไหลช้าลง (53.7%) หลังได้ยา rFVIIa มีผู้ป่วยเพียงประมาณร้อยละ 40 ที่มีชีวิตรอดออกจากโรงพยาบาล การใช้ยาตามข้อบ่งชี้ที่ระบุไว้ที่ผลกายภาพว่าสัมพันธ์กับการที่เลือดหยุดสนิท และ ผู้ป่วยมีชีวิตรอด ดีกว่าภาวะอื่น อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่เป็นโรค hemophilia ที่มี inhibitor อาจมีเลือดออกกลับมามาก ซึ่งทำให้สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายมาก ส่วนผู้ป่วย acquired hemophilia มักมีเลือดออกช้าได้น้อยกว่า นอกจากนี้ผู้ป่วยที่เป็นโรคทางศัลยกรรม เช่น การมีเลือดออกหลังผ่าตัด หลังภัยอันตราย และการมีเลือดออกรุนแรงหลังการแทงหลอดเลือดดำ subclavian หรือการเจาะขึ้นเนื้อตับ การให้ยา rFVIIa มักทำให้เลือดออกช้าลงเท่านั้นแต่ไม่หยุด และ มักต้องอาศัยการรักษาอื่นเพื่อหยุดเลือดรวมไปด้วย ส่วนโรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วม เช่น มะเร็ง โรคมะเร็ง โรคตับ และ การติดเชื้อในกระแสเลือด ไม่พบว่าสัมพันธ์กับการที่เลือดหยุดอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งอาจเป็นจากขนาดตัวอย่างน้อย นอกจากนี้ ระดับเกล็ดเลือดและ INR ก็ไม่พบความสัมพันธ์เช่นกัน

ส่วนอัตราการรอดชีวิต พบว่าสัมพันธ์กับการใช้ยาตามข้อบ่งชี้ที่ระบุไว้ที่ผลกายภาพ ซึ่งเป็นเพราะผู้ป่วยเหล่านี้มักแข็งแรงดีไม่มีโรคร่วมมากมายดังเช่นผู้ป่วยที่ใช้ยาตามข้อบ่งชี้อื่น โดยผู้ป่วย factor VIII inhibitor 1 ราย ที่เสียชีวิตในการศึกษานี้ มีมะเร็งร่วมด้วยและได้รับการผ่าตัดโดยยังไม่ได้แก้ไขภาวะเลือดออกง่าย ก่อนทำให้มีเลือดออกมากและเสียชีวิต นอกจากนี้ปัจจัยที่สำคัญที่จะพยากรณ์การรอดชีวิต คือการที่ผู้ป่วยไม่มีภาวะ sepsis เพราะผู้ป่วยที่มีภาวะนี้มักเสียชีวิตจากการมีหลายอวัยวะเสียหายที่ (multi-organ failure) แม้เลือดจะหยุดหรือไหลช้าลง นอกจากนี้การรอดชีวิตยังสัมพันธ์กับการที่เลือดหยุดสนิทซึ่งส่วนหนึ่งอาจเป็นเพราะโรคที่ผู้ป่วยเป็นร่วมไม่รุนแรงมาก ส่วนการมีโรคมะเร็ง แม้ไม่สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตออกจากโรงพยาบาล แต่มีผู้ป่วย

จำนวนหนึ่งที่ไม่เสียชีวิตหลังจำหน่ายออกจากโรงพยาบาลแล้วจากโรคมะเร็ง จึงต้องคำนึงถึงภาวะนี้ไว้ด้วย กล่าวโดยสรุปคือ อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยไม่ได้เกี่ยวข้องกับภาวะเลือดออกของผู้ป่วยเท่านั้น แต่ยังสัมพันธ์กับ โรคหรือภาวะของผู้ป่วยที่เป็นร่วมด้วย

เนื่องจากการออกฤทธิ์ของ rFVIIa ต้องอาศัย tissue factor ซึ่งจะพบเฉพาะบริเวณที่มีภัยอันตรายต่อเนื้อเยื่อเท่านั้นดังนั้นการแข็งตัวของเลือดจะเกิดเฉพาะบริเวณที่มีบาดแผล ไม่ทำให้เกิดลิ่มเลือดในหลอดเลือด ดังนั้นในทางทฤษฎีโอกาสที่จะเกิดหลอดเลือดอุดตันจะน้อย แต่อย่างไรก็ตามปัญหาหลอดเลือดอุดตันจากการใช้ rFVIIa ในการศึกษานี้พบผู้ป่วย 2 ราย จาก 54 ราย (คิดเป็นร้อยละ 3.7) ซึ่งเกิดในผู้ป่วยอายุมาก และ 1 รายมีภาวะ DIC ร่วมด้วย การใช้ยานี้จึงควรคำนึงถึงผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นด้วยและใช้ด้วยความระมัดระวังเสมอ

จากการศึกษานี้พบว่า rFVIIa อาจมีประโยชน์ในการช่วยชีวิตผู้ป่วยที่มีเลือดออกมากที่ไม่สามารถให้การรักษาด้วยการรักษาอื่นๆ โดยเฉพาะโรคที่เป็นข้อบ่งชี้ตามผลกายภาพ ส่วนข้อบ่งชี้อื่นได้ผลน้อยกว่า เนื่องจากยานี้มีราคาแพงและไม่เชื่อว่าทำให้ผู้ป่วยรอดชีวิตทุกรายจึงควรคิดให้ถี่ถึงความคุ้มค่า กล่าวคือ

1. ภาวะเลือดออกสามารถหยุดด้วยวิธีอื่นได้หรือไม่ได้แก่ การรักษาเฉพาะที่ เช่น การผ่าตัด หรือ การรักษาตามสาเหตุของเลือดออกง่าย เช่น ในรายที่มี hyperfibrinolysis รุนแรง การใช้ rFVIIa จะไม่ได้ผล จำเป็นต้องให้ antifibrinolytic drug ร่วมด้วย โดยทั่วไปจะพิจารณาให้ rFVIIa เมื่อการผ่าตัดร่วมกับการให้เลือดไม่ได้ผล เช่น หลังผ่าตัดเข้าไป หรือ ส่องกล้องเข้าไป พบเลือดไหลซึมออกมาเป็นบริเวณกว้าง จึงไม่สามารถหยุดเลือดได้

2. สภาวะของผู้ป่วย เช่น ผู้ป่วยอาการหนักมากแล้วจนมีอวัยวะเสียหายที่หลายอวัยวะ หรือมี sepsis หรือเป็นมะเร็งระยะสุดท้าย ซึ่งถึงแม้จะหยุดเลือดได้ผู้ป่วยก็มักเสียชีวิต นอกจากนี้ภาวะเลือดเป็นกรด (acidosis)^{12,13} และ hemorrhagic cystitis จากยา cyclophosphamide มักไม่ค่อยตอบสนองต่อ rFVIIa จึงไม่ควรใช้ มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า การให้ bicarbonate เพื่อแก้ภาวะเลือดเป็นกรดแม้ทำให้ pH กลับมาปกติแต่ไม่สามารถแก้ภาวะ coagulopathy¹⁴

กล่าวโดยสรุปการใช้ rFVIIa ยังมีปัญหาทางคลินิกในการเลือกผู้ป่วยที่เหมาะสม และ การใช้ในเวลาที่เหมาะสมไม่เร็วหรือช้าเกินไป การตัดสินใจควรกระทำร่วมกันระหว่างแพทย์เจ้าของไข้และโลหิตแพทย์ ตลอดจนจักษุแพทย์ และควรตรวจระบบการแข็งตัวของเลือดของผู้ป่วยด้วยทุกครั้ง เพื่อให้ได้ผลดีและคุ้มค่าที่สุด สามารถช่วยชีวิตผู้ป่วยได้อย่างปลอดภัยโดยไม่เกิดภาวะแทรกซ้อนโดยไม่จำเป็น

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนจากสภาวิจัยแห่งชาติ

เอกสารอ้างอิง

- 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.
- Goodnough LT, Hewitt PE, Silliman CC. Joint ASH and AABB educational session. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004;457-72.
- Friederich PW, Henny CP, Messelink EJ, et al. 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.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2005;352:777-85.
- Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, et al. FAST Trial Investigators. Efficacy and safety of recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2008;358:2127-37.
- 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.
- Lodge JP, Jonas S, Oussoultzoglou E, et al. Recombinant coagulation factor VIIa in major liver resection: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Anesthesiology*. 2005;102:269-75.
- Boffard KD, Riou B, Warren B, et al. 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.
- Chuansumrit A, Wangruangsatid 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.
- Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, et al. 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.
- Pihusch M, Bacigalupo A, Szer J, et al. 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.
- 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.
- 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.
- 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.

Outcomes of Recombinant Factor VIIa uses in King Chulalongkorn Memorial Hospital

Ponlapat Rojnuckarin,¹ Sudarat Jirawatanapong¹ and Darintr Sosothikul²

¹Department of Medicine and ²Pediatrics Faculty of Medicine, Chulalongkorn University and King Chulalongkorn Memorial Hospital,

Rama IV Rd, Patumwan, Bangkok 10330 e-mail: rojnuckarinp@gmail.com

Abstract : Recombinant factor VIIa (rFVIIa) is the important medication for the managements of factor inhibitors and congenital factor VII deficiency with severe bleeding. In addition, it has been used for other massive hemorrhages. However, the efficacy in the latter conditions is unclear and there is a concern regarding the very high cost of the drug. Therefore, this study aims to investigate the outcomes, the bleeding cessation and survival rates, of the patients and correlate the clinical characteristics and prognosis. This may be helpful in selecting appropriate cases for this expensive treatment.

The medical records of patients receiving rFVIIa from February 1999 to February 2009 were reviewed. There were 54 cases, 7 of which were treated according to the labeled indications (factor inhibitor และ factor VII deficiency). Forty seven were regarded as off-labeled uses, such as surgical cases that massively bled after surgery, trauma or procedures, and medical patients who suffered from uncontrolled hemorrhage. After rFVIIa, bleeding was stopped in 23 (42.6%), decreased in 29 (53.7%) and continued in 2 (3.7%). However, there were only 21 (38.9%) cases that were alive on discharge. Five of these survivors later expired. Four of them had cancer. Notably, there was 1 microvascular thrombosis and 1 suspected coronary thrombosis. The factors significantly associated with bleeding cessation were the labeled uses (Bleeding stopped in 85.7% vs. 36.2%, $p=0.039$.) and non-surgical cases (55.2% vs. 28.0%, $p=0.044$). The variables associated with in-hospital survival were also the labeled used (85.7% vs. 31.9% survival, $p=0.021$) and bleeding cessation (65.2% vs. 19.4%, $p=0.001$). Furthermore, patients with sepsis showed significantly lower survival rate (10.5% vs. 54.3%, $p=0.002$), although the hemostatic rates were similar.

In conclusion, off-labeled uses of rFVIIa may be helpful to decrease the hemorrhage, but the outcomes are inferior to the labeled uses. In addition, a large proportion of cases subsequently died in the presence of sepsis.

Key Words : ● Recombinant Factor VIIa ● Survival ● Massive bleeding ● Thrombosis

J Hematol Transfus Med 2010;20:39-47.

