

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิภาพของ Recombinant Activated Factor VII ในการควบคุม อาการเลือดออกในผู้ป่วยเด็กโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ : ประสบการณ์ 10 ปี พ.ศ. 2540 ถึง 2550

อำเภอพรรณ จนวนสัมฤทธิ์, นงนุช สิริชัยนันท์, อุษณรัสมิ์ อนุรัฐพันธ์,
ทวีศักดิ์ จันทรวินยานุชิต*, มณฑล สุวรรณนุรักษ์** และ พัทธินทร สุวรรณภูมิ***

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, *ภาควิชาศัลยศาสตร์, **งานทันตกรรม, ***ฝ่ายเภสัชกรรม คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ : รายงานผลการรักษาอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากจำนวน 10 ราย (ฮีโมฟีเลีย เอ 9 ราย และฮีโมฟีเลีย บี 1 ราย) ที่มีสารต้านแฟคเตอร์เหลือ (median) 18.3 BU (interquartile range 3.9-100.0 BU) จำนวน 82 ครั้ง โดยแยกเป็นอาการเลือดออกในข้อ ในกล้ามเนื้อและตำแหน่งต่างๆ 70 ครั้ง หัตถการทางทันตกรรม 5 ครั้ง และการผ่าตัด 7 ครั้ง ผู้ป่วยยังได้รับการรักษาเฉพาะที่และการรักษาอื่นตามอาการ ปรากฏว่าอาการเลือดออกในข้อ ในกล้ามเนื้อและตำแหน่งต่างๆ แยกได้เป็น 2 กลุ่มย่อยคือ กลุ่มที่ 1 ได้รับยา rFVIIa <150 มคก./กก./ครั้ง (median 100, interquartile range 90-120 มคก./กก.) จำนวน 23 ครั้ง และกลุ่มที่ 2 ได้รับยา rFVIIa >150 มคก./กก./ครั้ง (median 200, interquartile range 180-200 มคก./ครั้ง) จำนวน 47 ครั้ง ผู้ป่วยจะได้รับยา rFVIIa ซ้ำทุก 2-3 ชม. ตามอาการของผู้ป่วย พบว่า อาการเลือดออกในกลุ่มที่ 1 และ 2 มีผลการรักษาเป็น effective response ใกล้เคียงกัน ที่ 12 ชม. (60.9% vs 63.8%), 18 ชม. (73.9% vs 80.9%) และ 48 ชม. (95.7% vs 95.7%) ค่าเฉลี่ย (median) ของจำนวนครั้งของการฉีดยาต่ออาการเลือดออกหนึ่งครั้ง ในกลุ่มที่ 1 เท่ากับสองครั้ง ซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ 2 (หนึ่งครั้ง) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.032$) แต่ค่าเฉลี่ย (median) ของปริมาณยา rFVIIa ทั้งหมดที่ใช้ในการควบคุมอาการเลือดออกหนึ่งครั้ง ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 2 ใกล้เคียงกัน (184.6 vs 204.3 มคก./กก.) ส่วนการทำฟันนั้น ได้ใช้ยา rFVIIa เพียง 1-2 ครั้ง ร่วมกับกาวไฟบรินและเยือกห้ามเลือด พบว่าได้ผลดี และการผ่าตัดใหญ่ 5 ครั้ง พบว่าได้ผลดีจากการให้ rFVIIa ขนาด 90-100 มคก./กก.ทุก 2-4 ชั่วโมง ส่วนการผ่าตัดเล็กใช้ยา rFVIIa 1-2 ครั้งเท่านั้น ไม่พบภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยทั้งหมด รวมทั้งไม่มีผู้ป่วยเสียชีวิต ดังนั้น ยา rFVIIa จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพสูงที่ใช้ในการรักษาอาการเลือดออกในผู้ป่วยเด็กโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ แต่เนื่องจากยามีราคาแพง จึงควรพิจารณาใช้ยาอย่างรอบคอบและเหมาะสม

Key Words : ● Hemophilia with inhibitor ● Recombinant activated factor VII

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2551;18:31-41.

ได้รับต้นฉบับ 17 ธันวาคม 2550 ใหญ่ตีพิมพ์ 1 กุมภาพันธ์ 2551

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.อำเภอพรรณ จนวนสัมฤทธิ์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

ภาวะสารต้านแฟคเตอร์พบได้ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ร้อยละ 25-30^{1,2} และโรคฮีโมฟีเลีย บี ร้อยละ 1-3³ มักเป็นผู้ป่วยชนิดรุนแรงมากที่มีระดับแฟคเตอร์ VIII หรือ IX น้อยกว่าร้อยละ 1% และมีความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟคเตอร์ VIII หรือ IX ที่มีการแหงหายไปของยีนขนาดใหญ่ stop codon หรือ inversion ของ intron 22^{4,6} การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์มีความยุ่งยากมาก ไม่สามารถใช้ส่วนประกอบของเลือดหรือแฟคเตอร์ VIII/IX เข็มข้นขนาดปกติที่เคยใช้ เนื่องจากสารต้านแฟคเตอร์จะทำลายแฟคเตอร์ VIII/IX ที่ให้แก่ผู้ป่วย จึงมีความพยายามในการจัดสารต้านแฟคเตอร์ด้วยวิธี immune tolerance⁷ ซึ่งเป็นการรักษาที่มีราคาแพง ใช้เวลานาน 1-2 ปี นอกจากนี้หากผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์เกิดอาการเลือดออกหรือจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด จะควบคุมอาการเลือดออกได้ยาก ต้องมีการทำ plasma exchange หรือ total blood exchange เพื่อลดปริมาณสารต้านแฟคเตอร์ลง แล้วให้ส่วนประกอบของเลือด เช่น โครีโอปริซิเทท หรือแฟคเตอร์เข้มข้นในขนาดสูงกว่าขนาดปกติ⁸

วิทยาการก้าวหน้าทางการแพทย์ได้ผลิต factor VIII inhibitor bypassing agent (FEIBA[®]) ใช้ในการควบคุมอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์เหล่านี้⁹ ต่อมาในปี พ.ศ. 2532 Prof. Ulla Hedner จากประเทศสวีเดนได้สังเคราะห์ plasma derived factor VIIa นำมาใช้ในการควบคุมอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ได้เป็นผลสำเร็จ^{10,11} และพัฒนาการผลิตด้วยวิธีอณูชีววิทยาเป็น recombinant activated factor VII (rFVIIa) ในเวลาต่อมา ยา rFVIIa มีประสิทธิภาพสูงในการควบคุมอาการเลือดออก รวมทั้งป้องกันอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ที่ได้รับการผ่าตัด¹²

รายงานนี้ได้รวบรวมผู้ป่วยเด็กโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ที่ได้รับ rFVIIa เพื่อควบคุมอาการเลือดออกหรือป้องกันอาการเลือดออกจากการผ่าตัด ศึกษา

อาการแสดงทางคลินิก การตอบสนองของต่อยา rFVIIa ขนาดยาที่ใช้ รวมทั้งภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น

ผู้ป่วยและวิธีการ

ผู้ป่วย

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังจากเวชระเบียนและ Hematology chart ในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 18 ปี ที่มีสารต้านแฟคเตอร์สูงกว่า 0.6 Bethesda units (BU) ที่ได้รับยา rFVIIa เพื่อควบคุมอาการเลือดออกหรือเพื่อป้องกันอาการเลือดออกจากการผ่าตัดหรือหัตถการต่างๆ ที่หน่วยโลหิตวิทยาและมะเร็งในเด็ก ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ระหว่าง พ.ศ. 2540 ถึง พ.ศ. 2550

ประสิทธิภาพของการควบคุมอาการเลือดออก

ผู้นิพนธ์คนที่ 1 หรือ 2 เป็นผู้ประเมินประสิทธิภาพของการควบคุมอาการเลือดออกร่วมกับ แพทย์ผู้ช่วยอาจารย์และแพทย์ประจำบ้านสาขากุมารเวชศาสตร์โรคเลือดในผู้ป่วยทุกรายหลังได้รับยา rFVIIa เป็นเวลา 12, 18, 24, 48 ชั่วโมง และวันที่ 3-7 จนกว่าจะตัดไหมหรือจำหน่ายผู้ป่วยออกจากโรงพยาบาล โดยใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

Effective response หมายถึงอาการเลือดออกหยุดโดยไม่เกิดขึ้นอีกในเวลา 12 ชั่วโมง ร่วมกับผู้ป่วยบอกว่าไม่มีอาการปวดแล้ว

Partially-effective response หมายถึง อาการเลือดออกลดลงรวมกับอาการปวดของผู้ป่วยลดลงด้วย

Ineffective response หมายถึง อาการเลือดออกไม่เปลี่ยนแปลง หรือเพิ่มขึ้น หรือเกิดอาการเลือดออกในตำแหน่งเดิมหลังจากหยุดชั่วคราว หรือเกิดอาการเลือดออกในตำแหน่งใหม่ ร่วมกับผู้ป่วยบอกว่ายังมีอาการปวดอยู่

สถิติ

ใช้ Fisher Exact Test หรือ Mann Whitney

Test เปรียบเทียบระหว่างกลุ่ม ค่า p ที่น้อยกว่า 0.05 ถือว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ผลการศึกษา

ในระหว่างเดือนกันยายน พ.ศ. 2540 ถึงเดือนสิงหาคม พ.ศ. 2550 มีผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากจำนวน 10 ราย (ฮีโมฟีเลีย เอ 9 ราย, ฮีโมฟีเลีย บี 1 ราย) ที่มีอายุเฉลี่ย (median) 6 ปี 8 เดือน (interquartile range 3 ปี 9 เดือนถึง 8 ปี 10 เดือน) ค่าเฉลี่ย (median) ของระดับสารต้านแฟคเตอร์เท่ากับ 18.3 Bethesda units (BU) และ interquartile range เท่ากับ 3.9 ถึง 100.0 BU ผู้ป่วยได้รับยา rFVIIa เพื่อควบคุมอาการเลือดออกหรือเพื่อป้องกันอาการเลือดออกจำนวนทั้งสิ้น 82 ครั้ง ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดได้รับ rFVIIa เป็น first line therapy 9 รายได้รับยา 1 ถึง 10 ครั้ง และมีผู้ป่วย 1 รายได้รับยาถึง 51 ครั้ง มีข้อบ่งชี้สำหรับการใช้ยา rFVIIa ดังต่อไปนี้

เพื่อควบคุมอาการเลือดออกในข้อ กล้ามเนื้อ และอวัยวะต่างๆ จำนวน 70 ครั้ง ประกอบด้วย อาการเลือดออกในข้อ (n=66) เลือดออกในกล้ามเนื้อ (n=14) และเลือดออกในตำแหน่งต่างๆ ได้แก่ ลิ้นและริมฝีปาก (n=3) ปัสสาวะเป็นเลือด (n=2) ผื่นง้ำไล่ (n=2) ไต (n=1) และสมอง (n=1) ได้แก่ epidural hematoma ขนาดเล็กที่ occipital และ parietal area ผู้ป่วย 17 รายมีเลือดออก 2 ตำแหน่ง และหนึ่งรายมีเลือดออก 3 ตำแหน่งพร้อมกัน ซึ่งได้แบ่งอาการเลือดออกเป็น 2 กลุ่มตามขนาดของยา rFVIIa ที่ใช้ กล่าวคือ กลุ่มที่ 1 ใช้ยา rFVIIa ในขนาดที่น้อยกว่า 150 มคก./กก./ครั้ง (median 100, interquartile 90-120 มคก./กก.) จำนวน 23 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ 14 ครั้ง และโรคฮีโมฟีเลีย บี 9 ครั้ง และกลุ่มที่ 2 ใช้ยา rFVIIa ในขนาดที่สูงกว่า 150 มคก./กก./ครั้ง (median 200, interquartile 180-200 มคก./กก.) จำนวน 47 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ 9 ครั้ง และโรคฮีโมฟีเลีย บี 38 ครั้ง ผู้ป่วยจะได้รับยา rFVIIa ซ้ำทุก 2-3 ชั่วโมง จนกว่าจะ

ควบคุมอาการเลือดออกได้ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีระยะเวลาเลือดออกก่อนได้รับการรักษาด้วยยา rFVIIa เกือบเคียงกัน คือ 6 ถึง 12 ชั่วโมง และมีจำนวนผู้ป่วยที่มีระดับสารต้านแฟคเตอร์ในระดับต่ำ <5 BU และระดับสูง >5 BU เกือบเคียงกัน นอกจากนี้ ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มที่มีอาการเลือดออกในข้อที่มีอาการปวดไม่ทุเลาหลังได้ยา rFVIIa นาน 6 ชั่วโมง จะได้รับยาเพริตินิกโซโลน ในขนาด 0.5-1 มก./กก./วัน นาน 3-5 วัน และผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกในช่องปาก เหงือกและฟัน จะได้รับยาทรานซามินในขนาด 15 มก./กก./ครั้ง ออกลิวีนในปากทุก 6 ชั่วโมง เป็นเวลา 7 วัน

ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีอาการเลือดออกในข้อ และตำแหน่งอื่นๆ เกือบเคียงกัน เท่ากับร้อยละ 48.0 และร้อยละ 52.0 ตามลำดับ แต่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 มีอาการเลือดออกในข้อมากกว่าคิดเป็นร้อยละ 84.4 และอีกร้อยละ 15.6 มีอาการเลือดออกในตำแหน่งอื่นๆ มีผลทำให้ผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ได้รับยาเพริตินิกโซโลนร้อยละ 53.2 (25/47) ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 (4/23 คิดเป็นร้อยละ 17.4) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.005)

ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 มีประสิทธิภาพของการควบคุมอาการเลือดออกเป็น effective response เกือบเคียงกับผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ที่ 12 ชั่วโมง (60.9% vs 63.8%), 18 ชั่วโมง (73.9% vs 80.9%), 24 ชั่วโมง (87.0% vs 91.5%) และ 48 ชั่วโมง (95.7% vs 95.7%) โดยไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผู้ป่วยกลุ่มที่ 1 ต้องการยา rFVIIa คิดเป็นจำนวนครั้งต่ออาการเลือดออก (dose/bleed) เฉลี่ย (median) 2 ครั้ง ซึ่งสูงกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ 2 ที่ต้องการยา rFVIIa เพียงครั้งเดียว ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.032) แต่เมื่อคำนวณค่าเฉลี่ย (median) ของปริมาณยา rFVIIa ที่ใช้ในการควบคุมอาการเลือดออกแต่ละครั้ง (total dose/kg per bleed) ปรากฏว่ามีค่าใกล้เคียงกัน เท่ากับ 184.6 และ 204.3 มคก./กก. (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 จำนวนครั้งและปริมาณยา rFVIIa ที่ใช้เพื่อควบคุมอาการเลือดออกในข้อ ในกล้ามเนื้อ และตำแหน่งต่างๆ 70 ครั้ง

	ขนาดของยา rFVIIa ที่ให้ (มคก./กก./ครั้ง)	
	กลุ่มที่ 1 (< 150)	กลุ่มที่ 2 (> 150)
จำนวนอาการเลือดออก (ครั้ง)	23	47
ขนาดยา (มคก./กก./ครั้ง)		
median	100	200
interquartile	90-120	180-200
mean	107.3	209.9
range	80-150	176-300
จำนวนครั้งของการให้ยา / อาการเลือดออก		
median	2	1*
interquartile	1-4	1-2
mean	3.8	1.8
range	1-18	1.17
ปริมาณยาทั้งหมด (มคก./กก.) / อาการเลือดออก		
median	184.6	204.3
interquartile	102.9-370.4	192-360
mean	367.3	346.4
range	90-1,750	180-2,280

*p=0.032

มีอาการเลือดออก 8 ครั้ง จากอาการเลือดออกทั้งหมด 70 ครั้ง ที่ผู้ป่วยได้รับยา rFVIIa ก่อนหรือหลัง non-activated หรือ activated PCC เป็น sequential therapy ดังแสดงในตารางที่ 2 ปรากฏว่า ผู้ป่วยได้รับ PCC ในขนาด 50 ยูนิต/กก. ก่อน 4 ครั้ง (รายที่ 1 ถึง 4 ในตารางที่ 2) ยังไม่สามารถควบคุมอาการเลือดออกได้ จึงต้องให้ rFVIIa ในขนาด 100-180 มคก./กก. ซึ่งได้ผลดี 2 ครั้ง ถือเป็น effective response และอีก 2 ครั้ง อาการทุเลาลงเป็น partially-effective response ซึ่งผู้ป่วยมีอาการเลือดออกนาน 24 ถึง 96 ชั่วโมงก่อนได้รับการรักษา นอกจากนี้ ยังมีอาการเลือดออกหนึ่งครั้ง

(รายที่ 5 ในตารางที่ 2) ที่ได้รับ activated PCC อาการเลือดออกยังคงดำเนินต่อไป จึงได้ให้ rFVIIa ปรากฏว่าหยุดอาการเลือดออกได้ในทางกลับกัน มีอาการเลือดออกอีก 2 ครั้ง ที่ผู้ป่วยได้รับยา rFVIIa ก่อน (รายที่ 6, 7 ในตารางที่ 2) สามารถควบคุมอาการเลือดออกได้ดี แต่เนื่องจากระดับสารต้านแฟคเตอร์อยู่ในระดับต่ำที่น้อยกว่า 5 BU จึงได้ให้ PCC ต่อจาก rFVIIa เพื่อลดค่าใช้จ่าย ปรากฏว่าได้ผลดี แต่มีอาการเลือดออกมากอีกหนึ่งครั้ง (รายที่ 8 ในตารางที่ 2) ที่ไม่ตอบสนองต่อ rFVIIa ต้องให้ activated PCC ร่วมด้วย จึงหยุดอาการเลือดออกได้

ตารางที่ 2 Sequential use ของ non-activated และ activated prothrombin complex concentrate (PCC) กับ recombinant activated factor VII (rFVIIa) ในการควบคุมอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ

No.	Age (yr)	BW (kg)	Inhibitor (BU)	Bleeding site	Duration of bleeding (hour)	Treatment and Outcome	
						Initial	Addition
1	12	47.5	12.0	Hemarthrosis Lt knee and bleeding at psoas muscle	96	PCC 50 u/kg every 12 h; PRC 250 mL, at 12 h the patient still had severe pain	rFVIIa 180 µg/kg every 1-2 h for 6 doses combined with prednisolone, symptom decreased
2	4	23	8.5	Hematoma at thigh	24	PCC 50 u/kg every 12 h; at 36 h, patient still had severe pain	rFVIIa 100 µg/kg every 2 h for 2 doses, symptom decreased
3	13.5	35	2.9	Hematuria	24	PCC 50 u/kg every 12 h; at 108 h, hematuria persisted	rFVIIa 100 µg/kg single dose, hematuria disap- peared; continue PCC to a total of 13 doses
4	11.5	26	16.5	Hemarthrosis Lt knee	5	PCC 50 u/kg every 12 h; at 36 h, the swollen joint did not decrease and the patient had moderately pain	rFVIIa 100 µg/kg every 24 h for 2 doses, symptom solved
5	10	21	76.5	Hematoma at wrist resulted from arterial puncture	1	APCC 50 u/kg every 8 h; at 8 h, the hematoma extended to the palm	rFVIIa 100 µg/kg every 2 h for 2 doses, symptom solved
6	3	20	1	Hemarthrosis Lt knee	48	rFVIIa 180 µg/kg single dose, swollen joint decreased	PCC 50 u/kg every 12 h for 3 doses, symptom solved
7	14	47	3.1	Small epidural hematoma	96	rFVIIa 100 µg/kg single dose, headache subsided	PCC 50 u/kg every 12 h for 7 days
8	2.6	20	2.6	Hematoma at forearm resulted from venepuncture	12	rFVIIa 180 µg/kg every 3 h; at 9 h, hematoma extended to anterior chest wall, Hct dropped from 33% to 26.5%, PRC 200 mL	APCC 50 u/kg every 8 h for 2 doses, bleeding stopped, continued rFVIIa to a total of 17 doses

เพื่อป้องกันอาการเลือดออกจากหัตถการทาง
ทันตกรรม โดยมีการทำฟัน 4 ครั้ง ร่วมกับการใช้กาว
ไฟบรินและเฝือกห้ามเลือดครอบบนเหงือกและฟันภายหลัง
การทำฟัน (ตารางที่ 3) และให้ยาทรานซามีนใน

ขนาด 15 มก./กก./ครั้ง ออกลิ้วในปากทุก 6 ชั่วโมง เป็น
เวลา 7 วัน ผู้ป่วยได้รับยา rFVIIa ในขนาด <150 มก./
กก./ครั้ง 2 ราย และ >150 มก./กก./ครั้ง 2 ราย เพียง
1-2 ครั้งเท่านั้น แต่ผู้ป่วยที่มีการจึกซาดของเหงือกจาก

ตารางที่ 3 ขนาดยาของ rFVIIa ที่ให้แกผู้ป่วยที่ได้รับการทำหัตถการของเหงือกและฟันร่วมกับกาไฟบริน เพื่อครอบฟัน และยาทรานซามีน

No.	Hemophilia	Age (yr)	BW (kg)	Inhibitor (BU)	Dental procedure	Dose of rFVIIa
1	B	8.3	46.2	0*	2 tooth-extraction	100 μ g/kg every 24 h x 2 doses
2	B	10.2	51.3	0*	2 tooth-extraction	90 μ g/kg single dose
3	A	14.1	40.0	7	Scaling	180 μ g/kg single dose
4	A	4.4	15.0	175	Filling, pulpotomy, gingivectomy	160 μ g/kg every 4 h x 2 doses
5	A	1.6	10.8	25	Suturing trauma-induced lacerated gum	100 μ g/kg every 2-4 h x 18 doses

* The same patient with previous history of inhibitor 70 BU

อุบัติเหตุต้องเย็บที่ต้องการยา rFVIIa ถึง 18 ครั้ง เพื่อป้องกันอาการเลือดออกจากการผ่าตัด ได้ทำการผ่าตัด 7 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ 5 ครั้ง และผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี 2 ครั้ง ดังแสดงในตารางที่ 4 สำหรับการผ่าตัดใหญ่ นั้น ได้ให้ยา rFVIIa ในขนาด 90-100 มก./กก./ครั้ง ทุก 2 ชั่วโมง ใน 24 ชั่วโมงแรก และเพิ่มระยะห่างของการให้ยาเป็น 3 ชั่วโมง และ 4 ชั่วโมง ในวันที่ 2 และ 3 หลังผ่าตัด และให้ทุก 4 ชั่วโมง จนกว่าจะตัดไหม ปรากฏว่า การผ่าตัดผู้ป่วยรายที่ 1 ในตารางที่ 4 ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกที่ตำแหน่งผ่าตัดจนระดับฮีมาโตคริตที่ 48 ชั่วโมงหลังการผ่าตัดลดลง แม้วจะให้ rFVIIa ในขนาด 100 มก./กก./ครั้ง ทุก 2 ชั่วโมง แล้วก็ตาม จึงได้ให้ activated PCC ในขนาด 50 ยูนิต/ครั้ง ทุก 12 ชั่วโมง เสริม ปรากฏว่าควบคุมอาการเลือดออกได้ดี แต่ 3 เดือนต่อมา ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกในสมองอีก (รายที่ 2 ในตารางที่ 4) ในขณะนั้นไม่มี activated PCC ในประเทศไทย จึงได้ PCC ร่วมกับ rFVIIa ปรากฏว่าผู้ป่วยมีเลือดออกในกล้ามเนื้อแขนงมาถึงหน้าอก แต่ตำแหน่งผ่าตัดไม่มีเลือดออก ในการผ่าตัดครั้งต่อมา (รายที่ 3-5 ในตารางที่ 4) จึงได้ให้ทรานซามีนในขนาด 10 มก./กก./ครั้ง ฉีดเข้าหลอดเลือดดำทุก 6 ชั่วโมง ปรากฏว่าควบคุมอาการเลือดออกได้ดี ส่วนการผ่าตัดเล็ก (รายที่ 6 และ 7 ในตารางที่ 4) ได้ให้ rFVIIa

ในขนาด 180 มก./กก./ครั้ง จำนวน 1-2 ครั้ง สามารถป้องกันอาการเลือดออกได้อย่างมีประสิทธิภาพ

การศึกษานี้พบว่า การให้ยา rFVIIa สามารถควบคุมอาการเลือดออกได้ผลดีเป็น effective response ร้อยละ 93.9 (77/82), partially-effective ร้อยละ 2.4 (2/82) และ ineffective ร้อยละ 3.7 (3/82) ดังแสดงในตารางที่ 5 ผู้ป่วยทุกรายรอดชีวิต ไม่พบข้อแทรกซ้อนจากการให้ยา rFVIIa

วิจารณ์

ยา rFVIIa เป็นวิทยาการก้าวหน้าทางการแพทย์ที่ใช้ในการควบคุมอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรค ฮีโมฟีเลีย เอ และบี ที่มีสารต้านแฟคเตอร์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ยังมีราคาแพงมาก ดังนั้นจึงควรพิจารณาใช้อย่างรอบคอบและเหมาะสม ให้มีความคุ้มค่าสูงสุด การให้ยา rFVIIa วิธี bolus injection จะได้ผลดีกว่าวิธี continuous infusion เนื่องจากปริมาณ thrombin ที่เกิดขึ้นเป็นสัดส่วนโดยตรงกับระดับ factor VIIa ปริมาณ thrombin ที่สูง จะเปลี่ยน fibrinogen เป็น fibrin ที่มีความแข็งแรงทนทานต่อระบบการละลายลิ่มเลือด และ thrombin ในปริมาณที่สูงยังกระตุ้น TAFI (thrombin activable fibrinolysis inhibitor) ซึ่งยับยั้งขบวนการละลายลิ่มเลือด¹³

ตารางที่ 4 การให้ยา rFVIIa ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่ได้รับการผ่าตัด

No.	Hemophilia	Age (yr)	BW (kg)	Inhibitor (BU)	Procedure	Treatment	Efficacy of rFVIIa
1	A	0.9	10.0	170	Ventriculo-peritoneal (VP) shunt placement	- rFVIIa 100 μ g/kg every 2 h; at 48 h, patient developed pallor, Hct dropped from 38% to 22%, PRC 100 mL - APCC 50 u/kg every 12 h, clinical symptom improved - Continue APCC every 8 h for 5 days and extended to every 12 h to a total of 19 doses - Continue rFVIIa every 2-4 h to a total of 92 doses	IE
2	A	1.2	10.5	70	Craniotomy to remove subdural and intracerebral hematoma	- rFVIIa 100 μ g/kg every 2-4 h for 54 doses combined with PCC 50 u/kg every 12 h for 9 doses - Day 4 postoperation, patient developed hematoma at arm extended to chest wall - No bleeding at the surgical site	IE
3	A	1.3	11.0	25	Craniotomy to remove intraventricular hematoma and revised VP shunt	- rFVIIa 100 μ g/kg every 2-4 h for 72 doses combined with intravenous transamine	E
4	A	1.7	10.8	10	Craniotomy to remove epidural hematoma	- rFVIIa 100 μ g/kg every 2-4 h for 85 doses combined with intravenous transamine	E
5	A	1.8	11.0	10	Portacath insertion	- rFVIIa 90 μ g/kg every 2-4 h for 36 doses combined with intravenous transamine	E
6	B	3.6	20.0	0*	Debridement of infected wound diameter 2 cm	- rFVIIa 180 μ g/kg single dose	E
7	B	3.6	20.0	0*	Taking skin graft from groin and grafting at a 2 cm wound	- rFVIIa 180 μ g/kg every 24 h for 2 doses	E

IE, ineffective response; E, effective response

*The same patient with previous history of inhibitor 70 BU

ตารางที่ 5 ผลการตอบสนองต่อยา rFVIIa ในการควบคุมอาการเลือดออกทั้งหมด 82 ครั้ง

	จำนวนทั้งหมด	จำนวนรายของการตอบสนองต่อยา rFVIIa (%)		
		Effective	Partially-effective	Ineffective
เลือดออกในข้อ กล้ามเนื้อ และตำแหน่งต่างๆ	70	67 (95.7)	2 (2.9)	1 (1.4)
หัตถการทางทันตกรรม	5	5 (100)	0 (0)	0 (0)
การผ่าตัด	7	5 (71.4)	0 (0)	2 (28.6)
รวม	82	77 (93.9)	2 (2.4)	3 (3.7)

ขนาดยา rFVIIa ที่แนะนำให้ใช้คือ 90-100 มก./กก./ครั้ง เป็นขนาดยาที่ทำให้มีระดับ factor VIIa ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเท่ากับ 50 nmol/L ซึ่งสามารถกระตุ้นให้เกิด thrombin ในระดับที่เท่ากับคนปกติ^{14,15} เนื่องจากยา rFVIIa เป็นยาที่มีราคาแพงมาก การใช้ยา rFVIIa ในเด็ก จะมีปริมาณยาเหลือ ซึ่งอาจเก็บไว้ใช้ในครั้งต่อไป จากประสบการณ์การใช้ยา ยาที่เปิดใช้แล้วด้วยเทคนิคปลอดเชื้อ สามารถเก็บยาไว้ในตู้เย็น 4 ช. ได้นาน 5 วัน แต่หากใช้ยาหมดหลอด ทำให้ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับสูงขึ้น ซึ่งพบว่าได้ผลดี^{16,17} ซึ่งมีการศึกษาของ Kenet G. และคณะจากประเทศอิสราเอล พบว่าการให้ยา rFVIIa ในขนาด 300 มก./กก./ครั้ง เพิ่มประสิทธิภาพของการหยุดอาการเลือดออก และใช้ยาน้อยครั้ง¹⁸ ซึ่งในการศึกษาอื่น ได้เปรียบเทียบการใช้ rFVIIa ในขนาดปกติคือ 90-120 มก./กก./ครั้ง กับขนาดสูงขึ้น 180-200 มก./กก./ครั้ง ในการควบคุมอาการเลือดออกมาในข้อ และตำแหน่งอื่นๆ (ไม่ใช่การผ่าตัด) ปรากฏว่าได้ผลดี ถ้าให้ยาในขนาดปกติ ต้องการยาเฉลี่ย 2 ครั้ง ต่ออาการเลือดออก แต่ถ้าใช้ขนาดสูง ต้องการยาเพียงครั้งเดียว ต่ออาการเลือดออก และความต้องการของยาทั้งหมดต่ออาการเลือดออกในการรักษาด้วย rFVIIa ทั้ง 2 ขนาด มีปริมาณใกล้เคียงกัน ดังนั้น การให้ rFVIIa ในขนาดสูง 200 มก./กก./ครั้ง เกิดผลดีต่อการรักษาอาการเลือดออก ลดจำนวนครั้งของการฉีดยา จะเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่แพงเสียนยา หรือผู้ป่วยที่กลัวการฉีดยามาก โดยเฉพาะผู้ป่วยเด็ก สามารถนำมาประยุกต์ใช้กับหัตถการ

ทางทันตกรรม แนะนำให้ใช้ทั่วไปพรีนและเฝือกห้ามเลือดครอบฟันร่วมกับยาทรานซามีน

ในกรณีที่ใช้ rFVIIa เพื่อป้องกันอาการเลือดออกจากการผ่าตัดใหญ่ เช่น การผ่าตัดสมอง การผ่าตัดในช่องท้อง ช่องอก แนะนำให้ใช้ rFVIIa ในขนาด 90-100 มก./กก.ทุก 2 ชั่วโมงใน 24 ชั่วโมงแรก แล้วค่อยๆ เลื่อนระยะห่างออกไปเป็นทุก 3 และ 4 ชั่วโมงจนกว่าจะตัดไหม แต่ในผู้ป่วยเด็กบางราย มี half life ของ factor VIIa สั้นกว่า 2 ชั่วโมง ทำให้มีความต้องการยา rFVIIa ถึงขึ้น (สั้นกว่า 2 ชั่วโมง) ซึ่งจะต้องใช้ยา rFVIIa จำนวนมาก ซึ่งมีราคาแพงมาก การให้ยาทรานซามีนร่วมด้วยในกรณีที่ไม่มีข้อห้ามเฉพาะ จะช่วยลดภาวะแทรกซ้อนจากอาการเลือดออกได้

แม้ว่ายา rFVIIa มีประสิทธิภาพสูง แต่ไม่ได้ผลดีในผู้ป่วยทุกราย ยังมีผู้ป่วยบางรายที่ไม่ได้ผล ต้องใช้ APCC ร่วมด้วย (พร้อมกัน หรือก่อนหลังการให้ rFVIIa) เป็น sequential therapy¹⁹ พึงใช้ด้วยความระมัดระวัง ติดตามอาการทางคลินิกอย่างใกล้ชิด เนื่องจากมีรายงานภาวะลิ่มเลือดอุดตัน เช่น pulmonary embolism²⁰ ส่วน PCC นั้นมีประสิทธิภาพในการควบคุมอาการเลือดออกน้อยกว่า จะได้ผลในรายที่มีระดับสารต้านแฟคเตอร์น้อยกว่า 5 BU นอกจากนี้ ยังขึ้นกับระยะเวลาที่มีเลือดออกก่อนได้รับการรักษา ถ้าได้รับการรักษาเร็วภายใน 6-12 ชั่วโมงจะได้ผลดีต่อการรักษามากกว่าผู้ป่วยที่มาพบแพทย์ช้ามากกว่า 48 ชั่วโมงไปแล้ว²¹

กล่าวโดยสรุปยา rFVIIa มีประสิทธิภาพสูงในการควบคุมอาการเลือดออกได้ร้อยละ 93.9 (77/82) และแนะนำให้ใช้ทรานซามิน ซึ่งมีส่วนช่วยในการควบคุมอาการเลือดออก หากไม่มีข้อห้ามเฉพาะ ส่วนขนาดยาแนะนำให้ใช้ขนาดมาตรฐาน 90-100 มคก./กก./ครั้ง ทุก 2-4 ชั่วโมง ในกรณีการผ่าตัด และหากมีอาการเลือดออกในตำแหน่งต่างๆ เช่น ในข้อ ในกล้ามเนื้อ ทันตกรรมแนะนำให้ใช้ในขนาดเดียวกัน ซ้ำทุก 2-3 ชั่วโมง 1-2 ครั้ง หรือขนาดสูง 180-200 มคก./กก./ครั้ง เพียงครั้งเดียว ร่วมกับยาทรานซามินและการรักษาเฉพาะที่ เช่น กาวไฟบรินและเฝือกห้ามเลือด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์จากภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คัลยศาสตร์ งานทันตกรรม รังสีวิทยา พยาบาลและพยาบาลวิชาชีพที่ช่วยให้การดูแลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีภาวะแทรกซ้อนจากสารต้านแฟคเตอร์

เอกสารอ้างอิง

1. Lusher JM, Arkin S, Abildaard CF, Schwartz RS. Recombinant FVIII in previously untreated subjects with hemophilia A: a 3.5 year observational study of safety, efficacy and inhibitor development. *N Engl J Med* 1993;328:453-9.
2. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharer I, Linde R, Funk M, Gungor T, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992;339:594-8.
3. Briet E. Factor IX inhibitors in hemophilia B patients: their incidence and prospects for development with high purity factor IX products. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1991; 2(Suppl 1):47-50.
4. Ljung RC. Gene mutations and inhibitor formation in patients with haemophilia B. *Acta Haematol* 1995; 94(Suppl 1):49-52.
5. Giannelli F, Green PM, High KA, Sommer S, Poon MC, Ludwig M, et al. *Haemophilia B: database of point mutations and short additions and deletions. Nucleic Acids Res* 1993;21:3075.
6. Goodeve AC, Preston FE, Peake IR. Factor VIII gene rearrangements in patients with severe hemophilia A. *Lancet* 1994;343:329-30.
7. Dimichele DM. Immune tolerance: critical issues of factor dose, purity and treatment complications. *Haemophilia* 2006;12(Suppl 6):81-6.
8. Chuansumrit A, Hathirat P, Keorochana S, Tardtong P, Pintadit P, Rueangwetsawat Y, Isarangkura P. Disarticulation of a knee joint in a haemophiliac with high inhibitor titre. *Haemophilia* 1996;2:116-9.
9. Hilgartner MW, Knatterud GL, FEIBA Study Group. The use of factor eight inhibitor by-passing activity (FEIBA Immuno) product for treatment of bleeding episodes in hemophiliacs with inhibitors. *Blood* 1983; 61:36-40.
10. Hedner U, Kisel W. Use of human factor VIIa in the treatment of two hemophilia A patients with high titer-inhibitors. *J Clin Invest* 1983;71:1836-41.
11. Hedner U, Bjoern S, Bernvil SS, Tengborn L, Stigendahl L. Clinical experience with human plasma derived factor VIIa in patients with hemophilia A and high titer inhibitors. *Haemostasis* 1989;19:335-43.
12. Hedner U. Mechanism of action of recombinant activated factor VII: an update. *Semin Hematol* 2006; 43(Supl 1):S105-7.
13. Nesheim ME. TAFI. *Fibrinolysis Proteolysis* 1999;13: 72-7.
14. Kjalke M, Monroe DM, Hoffman M, Roberts HR, Hedner U. High-dose factor VIIa restores platelet activation and total thrombin generation. *Thromb Haemost* 1999;951:333. (abstract)
15. He S, Blomback M, Jacobson, Ekman G, Hedner U. The role of recombinant factor VIIa (FVIIa) in fibrin structure in the absence of FVIII/FIX. *J Thromb Haemost* 2003;1:1215-9.
16. Chuansumrit A, Sri-Udomporn N, Srimuninnimit V, Juntarukha R. A single high dose of recombinant factor VIIa combining adjuvant therapy for controlling bleeding episodes in haemophiliacs with inhibitors.

- Haemophilia* 2001;7:532-6.
17. Parameswaran R, Shapiro A, Gill JC, Kessler CM, HTRS Registry Investigators. Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry. *Haemophilia* 2005; 11:100-6.
 18. Kenet G, Lubertsky A, Luboshitz J, Martinowitz U. A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (Novo-Seven). *J Thromb Hemost* 2003;1:450-5.
 19. Key NS, Christle B, Henderson N, Nelsestuen GL. Possible synergy between recombinant factor VIIa and prothrombin complex concentrate in hemophilia therapy. *Thromb Haemost* 2002;88:60-5.
 20. Rosenfeld S, Watkinson KK, Thompson BH, Macfarlane DE, Lentz SR. Pulmonary embolism after sequential use of recombinant factor VIIa and activated prothrombin complex concentrate in a factor VIII inhibitor patient. *Thromb Haemost* 2002;87:925-6.
 21. Lusher JM. Recombinant activated factor VII for treatment of intramuscular haemorrhage: a comparison of early versus late treatment. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9(Suppl1):S111-S114.

Efficacy of Recombinant Activated Factor VII in the Treatment of Bleeding in Hemophilia Children with Inhibitor: Ten Year Experience from 1997 to 2007

Ampaiwan Chuansumrit, Nongnuch Sirachainan, Usanarat Anurathapan,

***Taweesak Janwityanujit, **Monthol Suwannuraks and ***Patcharin Suvanakoot**

*Department of Pediatrics; *Surgery; **Dental; ***Pharmacy, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok*

Abstract : We report the efficacy of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in the treatment of 82 bleeding episodes among 10 severe hemophilia children (A9, B1) with a median inhibitor of 18.3 BU (interquartile range 3.9-100.0 BU). The bleeding episodes included bleeding at various sites such as hemarthrosis and hematoma at the muscle (n=70), dental procedures (n=5) and surgery (n=7). Local measure combined with symptomatic treatment were additionally provided. Bleeding at various sites were divided into 2 groups: group 1, 23 cases receiving rFVIIa <150 mcg/kg (median 100 interquartile range 90-120) and group 2, 47 cases receiving rFVIIa >150 mcg/kg (median 200, interquartile range 180-200). The repeated doses of rFVIIa were given at an interval of 2-3 h according to the clinical manifestation. The results revealed that the effective responses of patients in group 1 were similar to those of group 2 at 12 h (60.9% vs 63.8%), 18 h (70.9% vs 80.9%), 24 h (87.0% vs 91.5%) and 48 h (95.7% vs 95.7%). The median dose per bleed in group 1 was two doses which was significantly higher than one dose of group 2 with a p value of 0.032. However, the median total amount per bleed in both groups was similar at 184.6 and 20.43 mcg/kg. In addition, the dental procedures were effectively performed by giving 1-2 doses of rFVIIa combined with fibrin glue and splint. Lastly, 5 major surgeries were uneventfully performed by giving a 90-100 mcg/kg of rFVIIa at 2-4 h interval while 2 minor surgeries required only 1-2 doses of rFVIIa. All patients survived and no adverse reaction was found. In conclusion, rFVIIa has shown an effectiveness in the treatment of bleeding in hemophiliac children with inhibitor. Since the prize of rFVIIa is very high, the appropriate use of rFVIIa is emphasized.

Key Words : ● Hemophilia with inhibitor ● Recombinant activated factor VII

Thai J Hematol Transf Med 2008;18:31-41.

