

บทบรรณาธิการ

การผ่าตัดในผู้ป่วยไทยโรคฮีโมฟีเลีย

อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์

หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ม.มหิดล

การรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยด้วยการทดแทนแฟกเตอร์ VIII หรือ IX ที่พร่องในผู้ป่วยด้วยการให้ส่วนประกอบของเลือดชนิดต่างๆ ได้แก่ fresh frozen plasma, cryoprecipitate และ cryo-removed plasma เริ่มทำตั้งแต่ พ.ศ. 2507 ต่อมามีการพัฒนาการเตรียมส่วนประกอบของเลือด การตรวจคัดกรองโรคติดเชื้อในผู้ป่วยบริจาคเลือด การใช้ยา desmopressin รวมทั้งการไฟบริน เป็นลำดับเรื่อยมา ดังแสดงในตารางที่ 1

การทดแทนแฟกเตอร์ VIII หรือ IX ให้แก่ผู้ป่วย

โรคฮีโมฟีเลีย แบ่งออกเป็น 3 ระดับ ระดับแรก เป็นการให้ทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออก (treatment on demand) โดยการรับผู้ป่วยไว้รักษาในโรงพยาบาล ระดับที่สอง เป็นการให้ทดแทนเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออกที่บ้าน (home treatment) และระดับที่สาม เป็นการให้ทดแทนเพื่อป้องกันอาการเลือดออก (prophylaxis) สำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย ส่วนใหญ่ได้รับส่วนประกอบของเลือดเมื่อมีอาการเลือดออกที่โรงพยาบาล¹ แม้ว่า มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับการรักษาที่บ้าน² ยังเป็นสัดส่วนที่น้อยมาก ส่วนการรักษาแบบป้องกันนั้น ผู้ป่วย

ตารางที่ 1 การรักษาด้วยส่วนประกอบของเลือด แฟกเตอร์เข้มข้น และยาในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย

Starting year*	Replacement therapy and medication
1964*	FFP, cryoprecipitate, cryo-removed plasma
1979	Home treatment using cryoprecipitate
1984	Home treatment using lyophilized form of FFP and cryo-removed plasma
1985	Intravenous DDAVP
1989	Anti-HIV screening in blood donors
1990	Anti-HCV screening in blood donors
1990	Sporadic donations of factor concentrates
1991	HIV-antigen screening in blood donors
1991	Factor concentrate available at the Hospital Pharmacy
1995	Commercial fibrin glue
1996	In-house fibrin glue
1997	Heat-treated lyophilized cryoprecipitate

*Infectious screening in the blood donors initially included syphilis and hepatitis B

ตารางที่ 2 ข้อมูลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียจำนวน 164 ราย ที่ได้รับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่ พ.ศ.2514 ถึง 2543

	Severe (n=64)	Moderate (n=81)	Mild (n=19)
Age at diagnosis (yr)			
mean±SD	4.0	3.6	8.8
median	1.6	1.4	7.0
interquartile range	6.2	3.9	7.5
Age at chronic hemarthrosis (yr)			
mean±SD	14.4	12.9	-
median	11.8	10.8	-
interquartile range	9.4	7.2	-
Number of patients with chronic hemarthrosis (%)			
1-2 joints	14 (21.8)	12 (14.8)	-
>2-4 joints	15 (23.4)	17 (21.0)	-
Number of patients with unaided proper walking (%)	36 (61.0)	64 (80.0)	19 (100)

ส่วนน้อยมากที่จะได้รับเป็นระยะสั้นๆ 1-3 เดือน หลังจากมีอาการเลือดออกในข้อหรือร้าว หรือภายหลังมีอาการเลือดออกในสมอง ดังนั้น ผู้ป่วยไทยโรคฮีโมฟีเลียจึงมีโอกาสเกิดความพิการของข้อ ดังแสดงในตารางที่ 2 เป็นข้อมูลของผู้ป่วย 164 ราย ที่ได้รับการรักษาที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่ พ.ศ. 2514 ถึง 2543 ผู้ป่วยจะเริ่มมีข้ออักเสบชนิดเรื้อรัง (chronic hemarthrosis) เมื่ออายุ 13-14 ปี และเมื่อติดตามต่อไป จะพบว่าข้ออักเสบเรื้อรังมากขึ้นตั้งแต่ 1-4 ข้อ³ ผู้ป่วยชนิดรุนแรงมากที่สามารถเดินได้เองตามปกติ โดยไม่ต้องใช้เครื่องช่วยมีเพียงร้อยละ 61 ชนิดรุนแรงปานกลางร้อยละ 80 และชนิดรุนแรงน้อยร้อยละ 100 ดังนั้น ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียส่วนหนึ่งจะมีปัญหาข้อพิการ มีความลำบากในการใช้รักษาประจำวัน จึงมีความจำเป็นต้องได้รับการผ่าตัดแก้ไขข้อพิการดังกล่าว

ตั้งแต่ พ.ศ. 2514 ถึง 2546 คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มีการผ่าตัดในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย

ตารางที่ 3 การผ่าตัดในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ตั้งแต่ พ.ศ. 2514 ถึง 2543

Type of surgery	Number
- Orthopedic corrective surgery	46
- Disarticulation of knee joint	2
- Amputation of distal phalanx	2
- Pseudotumor at calcaneum, knee	2
- Craniotomy	11
- Exploratory laparotomy	4
- Other	8
Total	75

จำนวน 75 ครั้ง (ตารางที่ 3) ส่วนใหญ่เป็นการผ่าตัดแก้ไขข้อพิการ รองลงมาเป็น การผ่าตัดสมองเนื่องจากมีอาการเลือดออกรุนแรง และการผ่าตัดช่องท้องเนื่องจากไส้ติ่งอักเสบรุนแรงจนแตก ผู้ป่วยที่ได้รับการเตรียมผ่าตัดแก้ไขข้อพิการ จะได้รับการตรวจคัดกรองสารต้านแฟคเตอร์ก่อนการผ่าตัด และผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดทุกราย จะได้รับการตรวจคัดกรองสารต้านแฟคเตอร์เป็นระยะๆ ในระหว่างหลังผ่าตัด

ส่วนประกอบของเลือดที่ทดแทนให้แก่ผู้ป่วยนั้น ได้แก่ ส่วนประกอบของเลือดที่เตรียมจากธนาคารเลือด และศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย และใช้แฟคเตอร์เข้มข้นที่ได้รับการบริจาคจากต่างประเทศในการฉีดยา การผ่าตัดแก้ไขข้อพิการ ส่วนวิธีทางให้ทดแทนนั้น ให้วิธี bolus injection ฉีดทุก 12-24 ชั่วโมง ตาม half life ของแฟคเตอร์ และใน พ.ศ. 2535 ได้เริ่มให้วิธี continuous infusion⁴⁶ โดยใช้ syringe driver และเปลี่ยน syringe ฉีดยาทุก 4 ชั่วโมง สามารถลดการใช้แฟคเตอร์เข้มข้นลงร้อยละ 25⁷ เมื่อเปรียบเทียบกับวิธี bolus injection ในระยะแรกที่ให้วิธี continuous infusion ประสบปัญหา thrombophlebitis ในผู้ป่วย 4 ราย ซึ่งผู้ป่วยรายหนึ่งมีอาการรุนแรงมีภาวะติดเชื้อ Staphylococcus aureus ในกระแสเลือด หลังจากได้เติม standard heparin ในขนาด 2-5 ยูนิต/มล. ของแฟคเตอร์ที่ละลายแล้ว (25-50 ยูนิต/มล.) ก็สามารถแก้ปัญหา thrombophlebitis ได้ นอกจากนี้ในปี พ.ศ. 2539 Prof. U. Martinowitz จากประเทศอิสราเอล ได้ถ่ายทอดความรู้เรื่องการให้ continuous infusion ด้วยเครื่อง infusion pump และบรรจุแฟคเตอร์เข้มข้นในถุงพลาสติกปลอดเชื้อ ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันภาวะติดเชื้อ รวมทั้งได้ถ่ายทอดวิธีการศึกษา pharmacokinetic ของแฟคเตอร์ VIII ในผู้ป่วยก่อนการผ่าตัดใหญ่

การให้ส่วนประกอบของเลือดชนิด FFP, cryoprecipitate และ cryo-removed plasma ในผู้ป่วยที่ได้รับ

การผ่าตัด จะเกิดข้อแทรกซ้อนที่สำคัญ คือ ภาวะสารน้ำเกิน (volume overload) ซึ่งในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ทางธนาคารเลือดจะพยายามเตรียม cryoprecipitate ให้มีปริมาณพลาสมาเหลือน้อยๆ ก่อนใช้จะละลายด้วยน้ำเกลือ 10 มล. ต่อถุง ซึ่งจะช่วยลดปริมาณพลาสมาโปรตีนที่ผู้ป่วยได้รับ จึงต้องติดตามอาการผู้ป่วยอย่างใกล้ชิด รวมทั้งให้ยาขับปัสสาวะแก่ผู้ป่วยทุกวัน และติดตามระดับซีรัมโปรตีนเป็นระยะๆ ในระหว่างหลังผ่าตัด ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ จะประสบปัญหาสารน้ำเกินน้อยกว่าผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี ซึ่งรับ FFP หรือ cryo-removed plasma มีรายงานผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี⁸ ที่มีภาวะติดเชื้อรุนแรงที่ Pseudotumor ของกระดูก Calca-neum ของขา ต้องได้รับการตัดขาระดับใต้เข่าอย่างรีบด่วน และ disarticulation ของข้อเข่าในเวลาถัดมา ผู้ป่วยได้รับ FFP หรือ cryo-removed plasma ในขนาด 21,400 มล. (30 มล./กก./วัน) และ prothrombin complex concentrate ในขนาด 4,300 ยูนิต ในระยะเวลา 31 วัน มีระดับซีรัมในระดับเท่ากับ 11.8 กรัม/ดล. ผู้ป่วยเกิดอาการหอบเหนื่อย pulmonary edema และไตวายเฉียบพลัน ได้รับการแก้ไขโดยการทำ exchange transfusion 2 เท่าของปริมาตรเลือดทั้งหมดติดต่อกันในเวลา 24 ชั่วโมง สามารถลดระดับซีรัมโปรตีนลง และช่วยชีวิตผู้ป่วยไว้ได้

แม้ว่าศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย และธนาคารเลือดต่างๆ ได้ตรวจคัดกรองโรคติดเชื้อเอชไอวี ตับอักเสบ และกามโรคในผู้บริจาคเลือด รวมทั้งให้ผู้บริจาคเลือดให้ข้อมูลภาวะปลอดจากโรคติดเชื้อด้วยตนเอง (self-exclusion) แล้วก็ตาม มีรายงานผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย 2 ราย ติดโรคเอชไอวีจากการรับส่วนประกอบของเลือดจำนวนมากหลังผ่าตัด⁹ ผู้ป่วยรายที่ 1 อายุ 16 ปี ได้รับการผ่าตัดแก้ไขข้อเข่า ได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นใน 7 วันแรกหลังผ่าตัด ต่อมาได้รับ cryoprecipitate จำนวน 493 ถุงที่ผู้บริจาคเลือดให้ผลลบต่อ anti-HIV และตรวจพบ HIV antigen และ anti HIV เป็นผลบวกในผู้ป่วย

ในวันที่ 31 หลังผ่าตัด ส่วนผู้ป่วยรายที่ 2 อายุ 18 ปี ได้รับการผ่าตัดแก้ไขข้อพิการเหมือนกัน ได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นใน 7 วันแรกหลังผ่าตัด และได้รับ cryoprecipitate 1,069 กรัม และ FFP 2,400 มล. ที่ผู้บริจาคเลือดให้ ผลลบต่อ anti HIV และ cryoprecipitate อีก 228 กรัม ที่ผู้บริจาคเลือดให้ผลลบต่อทั้ง anti HIV และ HIV antigen แต่ตรวจพบ HIV antigen และ anti HIV เป็นผลบวกในผู้ป่วยในวันที่ 71 หลังผ่าตัด ผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดของเลือดจำนวนมากทดแทนในการผ่าตัด มีโอกาสเสี่ยงต่อโรคติดเชื้อเอดส์จาก window period แม้ว่าผลการคัดกรอง HIV antigen และ anti HIV ในผู้บริจาคเลือดจะเป็นผลลบก็ตาม ดังนั้น ควรจะให้แฟคเตอร์เข้มข้นที่ผ่านการฆ่าเชื้อโรคอย่างครบถ้วนแก่ผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่เตรียมการผ่าตัดล่วงหน้า

ในปี พ.ศ. 2539 ศัลยแพทย์กระดูก จากประเทศอิสราเอล Prof. H. Horosowki, Prof. M. Heim, Dr. S. Lobustitz และ Dr. A. Isaraeli ได้ถ่ายทอดวิทยาการก้าวหน้าทางศัลยกรรมกระดูกแก่แพทย์ไทย ทำการผ่าตัดแก้ไขข้อพิการ 2-4 ข้อในการผ่าตัดครั้งเดียวแก่ผู้ป่วยอีโมฟีเลีย โดยใช้กาวไฟบรินเสริมการควบคุมอาการเลือดออกเฉพาะที่¹⁰ ทำให้ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกน้อยลง และใช้แฟคเตอร์เข้มข้นทดแทนน้อยลง การผ่าตัดแก้ไขข้อพิการหลายข้อพร้อมกันเป็นการใช้แฟคเตอร์เข้มข้นทดแทนแก่ผู้ป่วยที่คุ้มค่ามากที่สุด ดังนั้น ศัลยแพทย์กระดูกไทยสามารถทำการผ่าตัดแก้ไขข้อพิการหลายๆ ข้อแก่ผู้ป่วยในการผ่าตัดครั้งเดียว

ในผู้ป่วยโรคอีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ที่มีความจำเป็นต้องผ่าตัด จะก่อให้เกิดปัญหามหาดพิการในการควบคุมอาการเลือดออก แฟคเตอร์เข้มข้นชนิด prothrombin complex concentrate (PCC) ไม่สามารถจะให้ทดแทนในผู้ป่วยโรคอีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้าน

แฟคเตอร์สูงที่ได้รับการผ่าตัด จำเป็นต้องทำการถ่ายเปลี่ยนเลือดด้วยวิธี plasma exchange หรือ exchange transfusion เพื่อลดระดับสารต้านแฟคเตอร์ในผู้ป่วยลง ก่อนการให้แฟคเตอร์เข้มข้นในขนาดสูง คือ แฟคเตอร์ VIII เข้มข้น 100 ยูนิต/กก. ในผู้ป่วยโรคอีโมฟีเลีย เอ และ PCC หรือแฟคเตอร์ IX เข้มข้น 200 ยูนิต/กก. ในผู้ป่วยโรคอีโมฟีเลีย บี และให้ continuous infusion ในขนาด 4-14 ยูนิต/กก./ชม. เพื่อควบคุมอาการเลือดออก นอกจากนี้ เทคนิคการผ่าตัดใช้ pneumatic tourniquet รัดเหนือข้อบริเวณผ่าตัดในทางศัลยกรรมกระดูกก็ช่วยลดอาการเลือดออกได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹¹

ในปัจจุบัน วิทยาการก้าวหน้าของแฟคเตอร์เข้มข้น recombinant activated factor VII (rFVIIa) ใช้ควบคุมอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรคอีโมฟีเลีย เอ และบี ที่มีสารต้านแฟคเตอร์ได้อย่างมีประสิทธิภาพ¹² แต่ half life สั้นมาก ในเด็ก 67.0 มล./กก./ชม. ในผู้ใหญ่ 32.8 มล./กก./ชม. จำเป็นต้องให้ rFVIIa ในขนาด 90-100 มคก./กก. ทุก 2 ชั่วโมง ใน 24 ชั่วโมงหลังผ่าตัด ทุก 3 ชั่วโมงในวันที่ 2-4 และทุก 4 ชั่วโมงในวันที่ 5-7 เป็นการรักษาที่แพงมหาศาล ดังนั้น ผู้ป่วยและผู้ปกครองผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟคเตอร์ต้องระมัดระวังมากเป็นพิเศษ ที่จะไม่ให้เกิดอาการเลือดออกรุนแรงที่จำเป็นต้องได้รับการผ่าตัด หากให้การดูแลที่ไม่เพียงพอ ผู้ป่วยจะเสียชีวิตได้

กล่าวโดยสรุป การรักษาผู้ป่วยโรคอีโมฟีเลียในประเทศไทย มีการพัฒนาอย่างต่อเนื่อง มีการผ่าตัดแก้ไขข้อพิการหลายข้อพร้อมกัน และการผ่าตัดในกรณีเร่งด่วนได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่ผู้ป่วยควรจะได้แฟคเตอร์เข้มข้นทดแทน โดยวิธี continuous infusion ซึ่งเป็นการใช้แฟคเตอร์เข้มข้นอย่างมีประสิทธิภาพสูงสุด

เอกสารอ้างอิง

1. Chuansumrit A. Treatment of haemophilia in the developing countries. *Haemophilia* 2003;9:387-90.
2. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, Panthangkura W, Hathirat P. Home treatment for patients with congenital bleeding disorders in a developing country. *J Med Assoc Thai* 1999;82(Suppl): S57-62.
3. Chuansumrit A, Krasaesub S, Angchaisuksiri P, Hathirat P, Isarangkura P. Survival analysis of patients with haemophilia at the International Haemophilia Training Centre, Bangkok, Thailand. *Haemophilia* 2004;10:1-8.
4. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา, สมมาตร แก้วโรจน์, อรุยา จิตประไพ, เกษณี คูหาทอง, ผกายมาศ ปิณฑะดิษ, นงนุช สิริชัยนันท์, พงษ์จันทร์ หัตถ์รัตน์ ประสิทธิภาพของการให้แฟคเตอร์เข้มข้นด้วยวิธี Continuous infusion ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2541;8:25-32.
5. Hathaway WE, Christain MJ, Clarke SL, Hasiba U. Comparison of continuous and intermittent factor VIII concentrate therapy in hemophilia A. *Am J Hemato* 1984;17:85-8.
6. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, สาธิต กรณเศ, อัจฉรา สืบสัจ, ผกายมาศ ปิณฑะดิษ, พงษ์จันทร์ หัตถ์รัตน์. การรักษภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ โดยการให้ Lyophilized cryoprecipitate วิธี Continuous Infusion. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2543;10:29-35.
7. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horozowski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with hemophilia A. *Br J Haematol* 1992;82:729-34.
8. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, กาญจนา ตั้งนราวิชกิจ, ศรีญา สุวรรณสิงห์, ชาญยุท ศุภชาติวงศ์. Twenty-four-hour exchange transfusion in the management of severe volume load in a hemophilia B patient. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2544;11:41-5.
9. Isarangkura P, Mahaphan W, Chiewsilp P, Chuansumrit A, Hathirat P. HIV transmission by seronegative blood components: Report of 2 probable cases. *Vox Sang* 1993;65:114-6.
10. Martinowitz U, Schulman S. Fibrin sealant in surgery of patients with a hemorrhagic diathesis. *Thromb Haemost* 1995;74:486-92.
11. Chuansumrit A, Hathirat P, Keorochana S, Tardtong P, Pintadit P, Rueangwatsawat Y, Isarangkura P. Disarticulation of a knee joint in a haemophilia with high inhibitor titer. *Haemophilia* 1996;2:116-9.
12. Hedner U. NovoSeven as a universal hemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11(Suppl 1): S107-11.

ศติธรรมนำกำยัดสุดย่น

**ความดีทำง่าย แต่ไร้คนทำ
ความชั่วทำยาก แต่มีคนทำ**

พระครูปริยัติปัญญาธ
วัดโสมนัส อ.ด่านซ้าย จ.เลย