

นิพนธ์ต้นฉบับ

ประสิทธิภาพของ Lyophilized Cryoprecipitate ในการรักษา
อาการเลือดกำเดาของผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์

อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ผกายมาศ ปิณฑะดิษ*, ชนม์ศุภางค์ สังขปรีชา, อรุณรัตน์ จันทนขจรฟุ้ง**,
พงษ์จันทร์ หัตถิรัตน์ และ ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์, *สำนักงานวิจัย คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล, **ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย
กรุงเทพฯ

บทคัดย่อ: การศึกษาประสิทธิภาพของ lyophilized cryoprecipitate (LC) ในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ชนิด type 2A จำนวน 3 ราย (ชาย 2, หญิง 1) ที่มีอายุ 2, 12 และ 9 ปี ตามลำดับ ผู้ป่วยได้รับ LC เพื่อศึกษาผลของเกล็ดเลือดของแฟคเตอร์ VIII ในผู้ป่วย 1 ครั้ง และเพื่อรักษาอาการเลือดกำเดาเรื้อรัง 9 ครั้ง การศึกษาผลของเกล็ดเลือดของแฟคเตอร์ VIII พบว่า การให้ 1 ยูนิต ของ F VIII:C, vWf:Ag และ vWf:RCo ต่อน้ำหนักผู้ป่วย 1 กก. สามารถเพิ่มระดับ F VIII:C, vWf:Ag และ vWf:RCo ในผู้ป่วยเท่ากับ 2, 1 และ 0.9% ตามลำดับ มี half life เท่ากับ 26.8, 18 และ 14.7 ชั่วโมงตามลำดับ ส่วนการรักษาภาวะเลือดออกพบว่าการให้ LC ในขนาดของ F VIII:C เท่ากับ 25 ยูนิต/นน.กก. วันละครั้งนาน 2-3 วันติดต่อกันร่วมกับ anterior nasal packing สามารถหยุดอาการเลือดออกในผู้ป่วยทุกราย ผู้ป่วยมี bleeding time สั้นลง ระดับ F VIII:C, vWf:Ag และ vWf:RCo เพิ่มขึ้น และมี large multimer ของ vWf:Ag เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน

ดังนั้น LC มีประสิทธิภาพในการรักษาอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์โดยการให้ LC ทุก 12 ชั่วโมง แต่ถ้ามียาการรักษาเฉพาะที่ร่วมด้วย อาจให้ LC ทุก 24 ชั่วโมง และติดตามผลการรักษาจากอาการแสดงของผู้ป่วย และวัดระดับ F VIII:C และ/หรือ vWf:RCo

Key Words : ● Lyophilized cryoprecipitate ● Epistaxis ● von Willebrand disease

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2543;10:113-21.

โรควอนวิลลิแบรนด์เป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยาก
ทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุด พบได้ทั้งผู้ชายและ

ผู้หญิง มีอุบัติการณ์เท่ากับร้อยละ 1 ของประชากรทั่วไป ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการเลือดออกไม่รุนแรง มักมีจ้ำเขียวง่ายและมีเลือดออกที่เยื่อต่างๆ ตำแหน่งที่พบได้บ่อยที่สุดคือ จมูก ผู้ป่วยเหล่านี้มักมีเลือดกำเดาออกบ่อยสัปดาห์ละ 1-2 ครั้ง นอกจากนี้ยังพบอาการเลือดออกมากผิดปกติหลังได้รับการผ่าตัดหรือถอนฟัน แต่

ได้รับต้นฉบับ 17 กุมภาพันธ์ 2543 และให้ตีพิมพ์ 20 พฤษภาคม 2543
ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ พญ.อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล
ถนนพระราม 6 เขตราชเทวี กทม. 10400

อาการเลือดออกเหล่านี้จะลดน้อยลงเมื่อเข้าสู่ผู้ป่วยใหญ่ ยกเว้นผู้ป่วยบางรายมีระดับและนานผิดปกติ

โรค von Willebrand factor (vWf) ทำให้ factor VIII clotting activity (F VIII:C) ลดลงเป็นสัดส่วนกัน เนื่องจาก vWf ทำหน้าที่เป็น carrier protein ของ F VIII:C โรค von Willebrand แบ่งได้เป็น 3 ชนิด^{2,3} คือ type 1 พบบ่อยที่สุด ร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วยทั้งหมด เป็น quantitative deficiency ของ vWf อาการเลือดออกไม่รุนแรง type 2 เป็น qualitative defect ของโครงสร้างโมเลกุลของ vWf แบ่งเป็น 4 subtypes คือ type 2A พบร้อยละ 10-12 และ type 2B พบร้อยละ 3-5 ของผู้ป่วยทั้งหมด ส่วน type 2M และ type 2N พบได้น้อยมาก ผู้ป่วย type 2 มีอาการเลือดออกรุนแรงกว่า type 1 เล็กน้อย นอกจากนี้ยังมี type 3 พบได้ร้อยละ 1-3 ของผู้ป่วยทั้งหมด เป็น complete deficiency ของ vWf มีอาการเลือดออกรุนแรงเหมือนผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากที่มีระดับ F VIII:C น้อยกว่า 1% อาการเลือดออกเกิดขึ้นได้เองในข้อ ในกล้ามเนื้อ

ในการรักษาอาการเลือดออกของผู้ป่วย von Willebrand คือการเพิ่มระดับ F VIII:C และ vWf โดยการใช้ยา DDAVP (1-deamino 8D-arginine vasopressin) สามารถเพิ่มระดับ F VIII:C และ vWf ได้ 3-5 เท่า⁴ มักได้ผลดีในผู้ป่วย type 1 แต่ได้ผลไม่แน่นอนในผู้ป่วย type 2 และไม่ได้ผลในผู้ป่วย type 3 ดังนั้นผู้ป่วย type 2 และ type 3 ที่มีอาการเลือดออกจึงจำเป็นต้องได้รับส่วนประกอบของเลือด ได้แก่ frozen cryoprecipitate⁵, fresh frozen plasma (FFP), fresh dry plasma หรือ F VIII เข้มข้นบางชนิดที่มี vWf ได้แก่ Humate P⁶ และ Alphanate⁷ แพกเตอร์เข้มข้นเหล่านี้แม้จะมีประสิทธิภาพดี มีความปลอดภัยสูง เนื่องจากได้ผ่านขบวนการฆ่าเชื้อโรค แต่มีราคาแพงมาก

ในปี พ.ศ. 2540 ศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภา

กาชาดไทย ได้ผลิต lyophilized cryoprecipitate (LC) ผ่านความร้อน 60 °C นาน 25 ชั่วโมง สามารถทำลายเชื้อตับอักเสบบและเชื้อเอดส์ได้ในระดับหนึ่ง เมื่อละลาย LC ด้วยน้ำกลั่นจำนวน 50 มล. จะได้พลาสมาที่มีระดับ F VIII:C เท่ากับ 300 ± 80 ยูนิต/ขวด หรือ 6 ยูนิต/มล.⁸ และมี vWf antigen (vWf:Ag) และ activity (vWf:RCo) เท่ากับ 655 ± 27 ยูนิต/ขวด หรือ 12 ยูนิต/มล.⁹ ดังนั้นผู้รายงานจึงมีความสนใจที่จะศึกษาถึงประสิทธิภาพของ LC ในการรักษาอาการเลือดออกในผู้ป่วยโรค von Willebrand ที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ในระหว่างปี พ.ศ. 2541 ถึง 2542

ผู้ป่วยและวิธีการ

ผู้ป่วย ผู้ป่วยโรค von Willebrand 3 ราย เป็นชาย 2 ราย และหญิง 1 ราย อายุเท่ากับ 2, 12 และ 9 ปีตามลำดับ ผู้ป่วยได้รับ LC จำนวน 10 ครั้ง เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ในขณะที่ไม่มีการเลือดออก 1 ครั้ง โดยให้ LC ในขนาดของ F VIII:C เท่ากับ 30 ยูนิต/น.กก. ได้ติดตามตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ bleeding time, ระดับ F VIII:C, vWf:Ag และ vWf:RCo ระยะเวลาและหลังได้รับ LC นาน 1, 2, 4, 6, 8, 12, 15, 20, 24, 30 และ 48 ชั่วโมง และเพื่อรักษาอาการเลือดกำเดา 9 ครั้ง โดยให้ LC ในขนาด F VIII:C เท่ากับ 25 ยูนิต/น.กก. ได้ติดตามอาการทางคลินิก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระยะเวลาและหลังได้รับ LC นาน 1 ชั่วโมง

การตอบสนองของผู้ป่วยต่อ LC พิจารณาจากอาการเลือดออก และการตรวจทางห้องปฏิบัติการ กล่าวคือ effective response หมายถึง อาการเลือดออกหยุดและ/หรือ มี bleeding time สั้นลงจนเป็นปกติ partially-effective response หมายถึงผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกน้อยลง และ/หรือ มี bleeding time สั้นลงจากเดิมร้อยละ 70 และ ineffective response หมายถึงผู้ป่วย

ที่ยังมีอาการเลือดออกมาก และ/หรือ bleeding time ไม่สั้นลง

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Bleeding time ใช้ modified Ivy method¹⁰ ใช้ sphygmomanometer พันแขน บีบลูกยางให้ได้แรงดัน 40 torr แล้วใช้ blood lancet เจาะที่แขนในแนวขวางกับความยาวของแขน ให้แผลกว้าง 2 มม. ลึก 2 มม. จับเวลาตั้งแต่เลือดเริ่มออก ใช้กระดาษกรองซับหยุดเลือดทุก 30 วินาทีจนเลือดหยุด หรือจนถึง 15 นาที ถ้าเลือดไม่หยุด ค่าปกติ 2-7 นาที

2. Coagulation factors เจาะเลือดจากหลอดเลือดดำด้วย two syringe technique ใส่ใน 0.1 M buffer citrate อัตราส่วน 9:1 แช่ในน้ำแข็งทันที ปั่นแยก platelet-poor plasma ด้วยเครื่อง centrifugation 3,000 รอบ/นาที นาน 15 นาที เก็บพลาสมาไว้ในตู้แช่แข็ง -70 °C เพื่อวัดระดับ F VIII:C ด้วย one stage technique¹¹ โดยใช้ factor VIII deficient plasma ของบริษัท Stago เป็น substrate ส่วนระดับของ von Willebrand factor ใช้วิธีต่อไปนี้

2.1 von Willebrand factor antigen (vWf:Ag) ใช้วิธี ELISA¹² โดยใช้ polyclonal antihuman von Willebrand factor จากบริษัท Dako

2.2 von Willebrand factor activity ในรูปของ ristocetin cofactor (vWf:RCo) โดยใช้ macroscopic tube method¹³ เป็นปฏิกิริยาของ vWf ในพลาสมาที่มีต่อ formalin-fixed platelet และ ristocetin จากบริษัท Helena ดูผลการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดด้วยแว่นขยายกำลังขยาย x10 ถ้าระดับของ vWf:RCo ต่ำกว่า 20% จะตรวจซ้ำด้วยวิธี aggregometer¹⁴

2.3 Multimeric sizing ของ vWf:Ag ในพลาสมา ใช้วิธีที่ดัดแปลงจาก Tomita¹⁵ โดยใช้ปฏิกิริยา peroxidase ไม่ใช้สารกัมมันตรังสี

ระดับของ coagulation factor ทั้งหมดเปรียบเทียบกับ standard plasma ที่เตรียมจากคนปกติ 10 ราย

รายงานเป็นเปอร์เซ็นต์ ค่าปกติเท่ากับ 50-150%

3. Ristocetin induced platelet aggregation (RIPA) เจาะเลือดใส่ใน 0.1 M buffer citrate ในอัตราส่วน 9:1 ไม่ต้องแช่ในน้ำแข็ง ปั่นแยก platelet-rich plasma ด้วยเครื่อง centrifugation 1,000 รอบ/นาที นาน 10 นาที แล้ววัดการทำงานของ vWf ในเกล็ดเลือดของผู้ป่วยกับ ristocetin ด้วยวิธี aggregometer ใช้ ristocetin จากบริษัท Sigma ความเข้มข้นเท่ากับ 1.2 มก./มล.¹⁶

การคำนวณ pharmacokinetics¹⁷

คำนวณระดับ F VIII:C, vWf:Ag และ vWf:RCo ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยหลังได้รับ LC โดยการวัดระดับ coagulation factors เหล่านี้ในผู้ป่วยและใน LC ที่ให้แก่ผู้ป่วย และคำนวณ half life ด้วยสูตร $C(t) = Ae^{-kt}$ โดยที่ C เป็นระดับของ coagulation factor, t เป็นเวลา, A เป็น zero time intercept ของกราฟ, k เป็น elimination rate constant และ half life เท่ากับ $(\ln 2)/k$

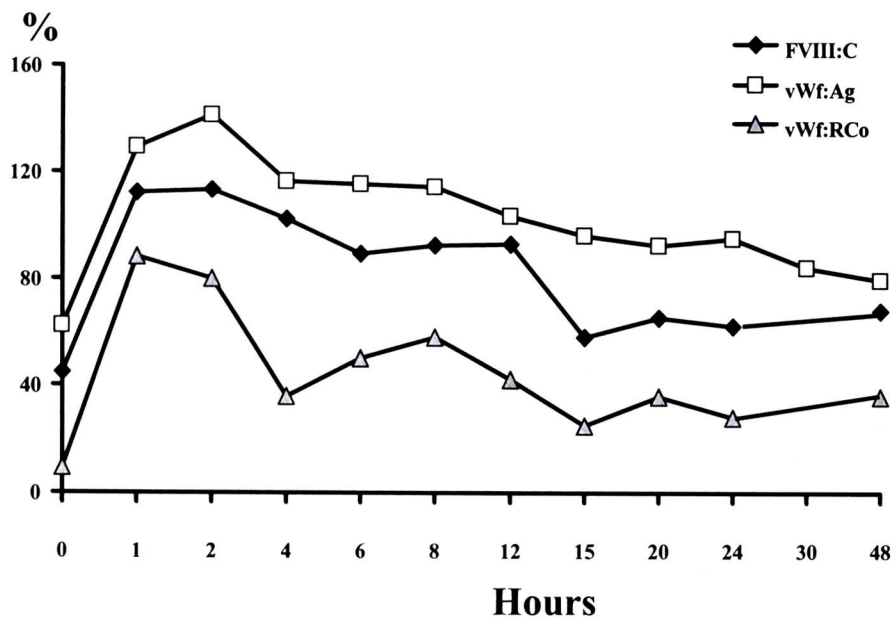
ผลการศึกษา

ผู้ป่วยทั้ง 3 รายเป็นโรคควอนูลิสลิแบรนต์ชนิด type 2A ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกง่ายตั้งแต่วัยเด็ก มีประวัติเลือดออกง่ายในครอบครัว ร่วมกับการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มี bleeding time ยาวกว่าปกติ ระดับ F VIII:C และ vWf:Ag ใกล้เคียงกับปกติ แต่ระดับ vWf:RCo ต่ำกว่าปกติมาก ลักษณะของ multimeric sizing พบแต่ small multimer ไม่พบ intermediate และ large multimer นอกจากนี้ RIPA ต่ำกว่าปกติมากดังแสดงในตารางที่ 1

การศึกษา pharmacokinetics ในผู้ป่วยรายที่ 2 ในขณะที่ยาไม่ได้มีอาการเลือดออก ปรากฏว่าหลังจากได้รับ LC จำนวน 4 ขวด พบว่า bleeding time สั้นลงจากมากกว่า 15 นาที เป็น 5 นาที ที่ 1, 4 และ 20 ชั่วโมง และเริ่มยาวขึ้นเป็น 8 นาที ที่ 29 ชั่วโมง และ 10 นาที ที่ 45 ชั่วโมงตามลำดับ ส่วนระดับของ F VIII:C, vWf:Ag

ตารางที่ 2 Pharmacokinetic study ของ factor VIII clotting activity (F VIII:C), von Willebrand factor antigen (vWf:Ag) และ von Willebrand factor activity (vWf:RCo)

	F VIII:C	vWf:Ag	vWf:RCo
จำนวนที่ให้แกผู้ป่วย (ยูนิต)	1,122	2,371	3,213
จำนวนที่ให้แกผู้ป่วย (ยูนิต/นน.กก.)	33	72.7	94.5
ระดับที่เพิ่มขึ้น (%) หลังได้รับ 1 ยูนิต/นน.กก.	2	1	0.9
Half life (ชั่วโมง)	26.8	18	14.7



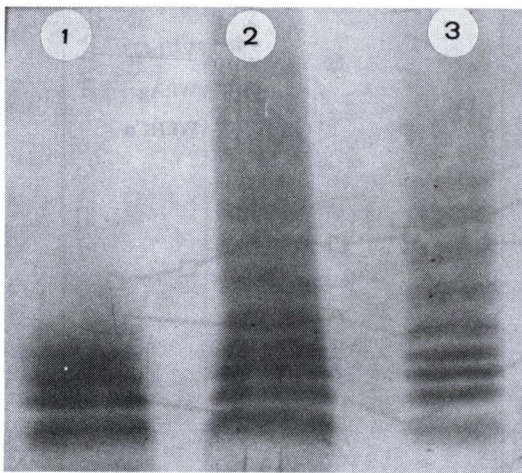
รูปที่ 1 กราฟแสดงระดับ factor VIII clotting activity (F VIII:C), von Willebrand factor antigen (vWf:Ag) และ von Willebrand factor activity (vWf:RCo) ของผู้ป่วยโรควิลลิเบรนต์ type 2A หลังได้รับ lyophilized cryoprecipitate

และ vWf:RCo ได้เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนและค่อยๆ ลดลง ดังแสดงในรูปที่ 1 และตารางที่ 2

ผู้ป่วยทุกรายมีอาการเลือดกำเดาไหลรุนแรง 9 ครั้ง โดยที่ผู้ป่วยรายที่ 1 มีอาการเลือดกำเดาถึง 7 ครั้งในระยะเวลาหนึ่งปี ผู้ป่วยทุกรายได้รับการใส่ anterior nasal packing ด้วย gel foam ยังมีการเลือดออกมากจนซีด ต้องได้รับเลือดทดแทนในผู้ป่วยที่ 2 แต่หลังจากได้รับ LC

ครั้งละ 1-3 ขวด อาการเลือดกำเดาออกหยุดในผู้ป่วยทุกราย เป็น effective response และได้ติดตามตรวจทางห้องปฏิบัติการพบว่า bleeding time สั้นลง ระดับ F VIII:C, vWf:Ag และ vWf:RCo เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน ดังแสดงในตารางที่ 3 และไม่พบข้อแทรกซ้อนจากการให้ LC เลย นอกจากนี้ได้ศึกษาลักษณะ multimeric sizing ในผู้ป่วยรายที่ 1 ในระยะก่อนและหลังได้รับ

LC นาน 1 ชั่วโมง พบว่าก่อนได้รับ LC ผู้ป่วยมีแต่ small multimer ไม่มี large และ intermediate multimer หลังจากได้รับ LC ผู้ป่วยมี large และ intermediate multimer เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจน คล้ายคลึงกับลักษณะของ multimer ใน LC ที่ให้แก่ผู้ป่วย ดังแสดงในภาพที่ 2 และผู้ป่วยทุกรายได้รับ LC ซ้ำทุกวัน นาน 2-3 วันติดต่อกัน นอกจากนี้ผู้ป่วยยังได้รับยา tranexamic acid 10 มก./กก./ครั้ง วันละ 4 ครั้ง โดยการกินติดต่อกัน 7 วัน



รูปที่ 2 Multimeric sizing ของผู้ป่วยโรควอนวิลลิเบรนต์ type 2A บน 1.5% agarose gel ระยะก่อน (1) และหลังได้รับ lyophilized cryoprecipitate 1 ชั่วโมง (2) เปรียบเทียบกับ lyophilized cryoprecipitate (3)

วิจารณ์

ผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกง่ายหยุดยากตั้งแต่วัยเด็ก ย่อมเกิดจากโรคเลือดออกง่ายแต่กำเนิด ร่วมกับมีประวัติเลือดออกในบิดาและญาติบ่งบอกถึงโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรม ผู้ป่วยทั้ง 3 รายมี bleeding time ยาวกว่าปกติ bleeding time เป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย ไม่ต้องใช้เครื่องมือพิเศษแต่มีโอกาสเกิดความผิดพลาดได้ง่าย ต้องการผู้ตรวจที่มีความชำนาญ จึงจะให้ผลการตรวจที่ถูกต้องและเชื่อถือได้¹⁸ ถัดมาก็คือการตรวจ coagulogram ผู้ป่วยทุกรายมี coagulogram ปกติ ซึ่ง

ค่า activated partial thromboplastin time จะปกติ ถ้าผู้ป่วยมีระดับ F VIII:C สูงกว่า 25-30% และได้วัดระดับ F VIII:C ในผู้ป่วยทั้ง 3 รายพบว่าสูงกว่า 30% และเมื่อวัด vWf:Ag ก็พบว่าระดับปกติ ซึ่งไม่สามารถบอกถึงการทำงานของ vWf ต้องวัด vWf activity ด้วยการตรวจ ristocetin cofactor activity ปรากฏว่า vWf:RCo ได้ผลต่ำกว่าปกติทุกราย ซึ่งจะช่วยในการวินิจฉัยโรควอนวิลลิเบรนต์ได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ

การตรวจระดับ vWf:RCo ทำได้ 2 วิธี วิธีแรกเรียกว่า macroscopic tube method โดยการจับเวลาที่ formalin-fixed platelet เกาะกลุ่มกันอย่างสมบูรณ์ หลังจากเติม platelet-poor plasma ของผู้ป่วยและ ristocetin ลงไปในหลอดทดลอง สามารถดูการเกาะกลุ่มด้วยแว่นขยายกำลังขยาย x10 วิธีนี้เป็นการตรวจที่ไม่ต้องใช้เครื่องมือพิเศษ แต่ต้องเตรียม formalin-fixed platelet ไว้ ซึ่งสามารถเก็บไว้ใช้ได้นาน 5-6 เดือน หลังจากเตรียม โดยเก็บไว้ในตู้เย็นแช่แข็ง -30 °C หรืออาจซื้อเป็น commercial platelet แต่มีราคาแพงกว่ามาก หากวัดระดับ vWf:RCo ได้ต่ำกว่า 20% จึงจะตรวจซ้ำด้วยวิธีที่สองโดยใช้ aggregometer อนึ่งนักวิทยาศาสตร์ที่มีประสบการณ์ และมีความชำนาญใน macroscopic tube technique สามารถบอกระดับ vWf:RCo < 10-20% ได้อย่างถูกต้องและแม่นยำ ซึ่งการวัดระดับ vWf:RCo เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่จำเพาะต่อการวินิจฉัยโรควอนวิลลิเบรนต์ ส่วนการตรวจ RIPA นั้น ต้องใช้ความเข้มข้นของ ristocetin เท่ากับ 1.2 มก./มล. หรือต่ำกว่า จึงจะสามารถให้การวินิจฉัยโรควอนวิลลิเบรนต์ได้ถูกต้อง¹⁶ หากใช้ ristocetin ที่มีความเข้มข้นสูง เช่น 1.5 มก./มล. ที่ใช้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป จะมีโอกาสเกิดผลลบลงได้สูง ทำให้ไม่สามารถให้การวินิจฉัยโรควอนวิลลิเบรนต์ได้ถูกต้อง นอกจากนี้การตรวจ multimeric sizing มีความสำคัญในการบอกชนิดของโรควอนวิลลิเบรนต์ บอก type และ subtype แต่การตรวจ multimeric sizing

เป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ทำได้ยาก และต้องการการฝึกฝนให้เกิดความชำนาญพิเศษจึงจะทำได้ดีและแปลผลได้ถูกต้อง

การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของ F VIII:C, vWf:Ag และ vWf:RCo ใน LC ที่ให้แก่ผู้ป่วยนั้น ปรากฏว่าการให้ F VIII:C 1 ยูนิต/กก. สามารถเพิ่มระดับ F VIII:C ในผู้ป่วยได้ 2% ซึ่งไม่แตกต่างจากผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ²⁰ แต่การให้ vWf:Ag และ vWf:RCo 1 ยูนิต/กก. สามารถเพิ่มระดับ vWf:Ag และ vWf:RCo ได้ 1% และ 0.9% ตามลำดับ ซึ่งต่ำกว่าแฟกเตอร์เข้มข้นชนิด Humate P เนื่องจาก LC เป็น intermediate purity ของแฟกเตอร์ VIII ไม่ใช่ high purity เหมือน Humate P ส่วน half life ของ F VIII:C นั้นยาวถึง 26.8 ชั่วโมง เกิดจากผู้ป่วยสร้าง F VIII:C ได้เอง แต่ half life ของ vWf:Ag เท่ากับ 18 ชั่วโมง ซึ่งยาวกว่า vWf:RCo ซึ่งเท่ากับ 14.7 ชั่วโมงนั้น อธิบายได้จากเทคนิคการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ระดับ vWf:Ag เป็นจำนวน antigen ไม่ใช่ vWf ที่ทำงาน ดังนั้น vWf:RCo จึงเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่บอกถึงประสิทธิภาพของ vWf อย่างแท้จริง

ส่วนการรักษาภาวะเลือดออก ผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ type 2A มักจะไม่ตอบสนองต่อยา DDAVP เมื่อมีอาการเลือดออกรุนแรงดังเช่นผู้ป่วยที่รายงาน มีเลือดกำเดาออกมากจนซีด จนต้องได้รับเลือดทดแทนในผู้ป่วยหนึ่งราย ผู้ป่วยต้องการส่วนประกอบของเลือดที่มีประสิทธิภาพและมีความปลอดภัย การศึกษานี้พบว่า LC ที่ผลิตโดยศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย มีประสิทธิภาพสูงสามารถหยุดอาการเลือดกำเดาในผู้ป่วยทุกราย bleeding time สั้นลงเป็นปกติและสามารถเพิ่มระดับ F VIII:C, vWf:Ag และ vWf:RCo รวมทั้งมี intermediate และ large multimer เพิ่มขึ้น ซึ่ง large multimer เป็น vWf ที่ทำงานในกลไกการห้ามเลือดได้ดีกว่า small multimer

ในการติดตามผลการรักษาโรควอนวิลลิแบรนด์มัก

ใช้ระดับ F VIII:C เป็นเกณฑ์มาตรฐาน เพราะตรวจได้ง่าย สะดวก สำหรับอาการเลือดออกในเยื่อหรือการถอนฟันมักจะให้ส่วนประกอบของเลือดให้มีระดับ F VIII:C เพิ่มขึ้น 50% และให้ส่วนประกอบของเลือดวันละ 1-2 ครั้งตามอาการของผู้ป่วย³ โดยความเป็นจริงการวัดระดับ F VIII:C อาจไม่ถูกต้องทีเดียวเพราะผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์สามารถสร้าง F VIII:C ได้เอง ระดับของ F VIII:C ที่วัดได้นั้น จะเป็นสัดส่วนโดยตรงกับระดับ vWf:Ag และ vWf:RCo หรือไม่ ดังนั้นแพทย์ทางโลหิตวิทยาได้เริ่มที่จะวัดระดับ vWf:RCo ในการติดตามผลการรักษาทางห้องปฏิบัติการซึ่งสามารถวัดโดยใช้ macroscopic tube หรือ aggregometer method

อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาครั้งนี้สามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ที่มีอาการเลือดออกรุนแรง หรือได้รับการผ่าตัด ต้องให้ LC ทุก 12 ชั่วโมง แต่ถ้ามีการรักษาเฉพาะที่ร่วมด้วย อาจให้ LC ทุก 24 ชั่วโมง ติดตามผลการรักษาจากอาการแสดงของผู้ป่วย และวัดระดับ F VIII:C และ/หรือ vWf: RCo

เอกสารอ้างอิง

1. Werner EJ, Broxson EH, Tucker EL, et al. Prevalence of von Willebrand disease in children: a multiethnic study. *J Pediatr* 1993;123:893-8.
2. White II GC. Von Willebrand's disease. In: Jootar S, ed. Education programme of the IX Congress of the International Society of Haematology Asian-Pacific Division Bangkok, Thailand 1999:143-5.
3. Lusher JM. Systemic causes of excessive uterine bleeding. In: Jootar S, ed. Education programme of the IX Congress of the International Society of Haematology Asian-Pacific Division Bangkok, Thailand 1999:143-5.
4. Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A. 1-Deamino-8D arginine vasopressin: A new pharmacologic approach to the management of hemophilia

- and von Willebrand's disease. *Lancet* 1977;1:869-72.
5. Perkins HA. Correction of hemostatic defects in von Willebrand's disease. *Blood* 1967;30:375.
 6. Dobrkovska A, Krzenski U, Chediak JR. Pharmacokinetics efficacy and safety of Humate-P® in von Willebrand disease. *Haemophilia* 1998;4(suppl 3):33-9.
 7. Chang AC, Rick ME, Ross Pierce L, Weinstein MJ. Summary of a workshop on potency and dosage of von Willebrand concentrate. *Haemophilia* 1998;(suppl 3):1-6.
 8. Chantanakajornfung A, Isarangkura P, Chuansumrit A, Bunvisuthi P, Pintadit P, Nakdaeng T, Tanthien P, Hathirat P, Nuchprayoon C. Low cost production of heat treated freeze dried cryoprecipitate for treatment of hemophiliacs in Thailand. *Haemophilia* 1998;4:200.
 9. Pintadit P, Isarangkura P, Chuansumrit A, Chotsupakarn S, Chantanakajornfung A. von Willebrand factor and factor VIII:C levels in locally prepared lyophilized cryoprecipitate. *Asian-Pacific J Allergy Immunol* 1999;17:68.
 10. Micke CH Jr, Kaneshiro MM, Marker IA, Weiner JM, Rapaport SI. The standardized normal Ivy bleeding time and its prolongation by aspirin. *Blood* 1969;34:205.
 11. Hardisty RM, Macpherson JC. A one stage factor VIII (antihemophilic globulin) assay and its use on venous blood and capillary plasma. *Thromb Diath Haemorrh* 1962;7:215-8.
 12. Cejka J. Enzyme immunoassay for factor VIII related antigen. *Clin Chem* 1982;28:1365-8.
 13. Brinkhous KM, LeRoy EC, Cornell WP, et al. Macroscopic studies of platelet agglutination nature of thrombocyte agglutination activity of plasma. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958;8:379-83.
 14. Macfarlane DE, Stibbe J, Kirby EP, et al. A method for assaying von Willebrand factor (ristocetin cofactor). *Thromb Diath Haemorrh* 1975;34:306-8.
 15. Tomita Y, Harrison J, Abildgaard CF. von Willebrand factor multimer analysis using a sensitive peroxidase staining method. *Thromb Haemost* 1989;62:781-3.
 16. Yardumian DA, Mackie IJ, Machin SJ. Laboratory investigation of platelet function: a review of methodology. *J Clin Pathol* 1986;39:701-12.
 17. Carlsson M, Berntorp E, Bjorkman S, Lindvall K. Pharmacokinetic dosing in prophylactic treatment of hemophilia. *Eur J Haematol* 1993;51:247-52.
 18. Rodgers RPC, Levin J. A critical reappraisal of bleeding time. *Semin Thromb Hemost* 1990;16:1-20.
 19. Mannucci PM, Abildgaard CF, Gralnick HR, Hill FGH, Hoyer LW, Lombardi R, Nilsson IM, Tuddenham E, Meyer D. Multicenter comparison of von Willebrand factor multimer sizing techniques. Report of the factor VIII and von Willebrand factor subcommittee. *Thromb Haemost* 1985;54:873-6.
 20. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, Kuhathong K, Pintadit P, Jitraphai C, Hathirat P, Nuchprayoon C. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999.

Efficacy of Lyophilized Cryoprecipitate in Controlling Epistaxis in Patients with von Willebrand Disease

Ampaiwan Chuansumrit, Pakaimas Pintadit*, Chonsuphang Sangkapreecha, Aroonrat Chantanakajornfung**, Phongjan Hathirat, and Partraporn Isarangkura

Department of Pediatrics, *Research Center, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University,

**National Blood Center, Thai Red Society, Bangkok 10400. Thailand

Abstract: A study of the efficacy of locally-prepared lyophilized cryoprecipitate (LC) was carried out in three patients with type 2A von Willebrand disease. They were two boys and one girl whose ages were 2, 12 and 9 years, respectively. LC was transfused for studying pharmacokinetics of factor VIII (n=1) and controlling epistaxis (n=9). The pharmacokinetic study revealed that the increment of F VIII:C was 2%, vWf:Ag, 1% and vWf:RCo, 0.9% after the infusion of one unit each per kg bw. The half-life of F VIII:C was 26.8 h, vWf:Ag, 18 h and vWf:RCo, 14.7 h. In addition, the epistaxis was effectively controlled by applying anterior nasal packing and transfusing LC in a dosage of 25 units of F VIII:C per kg bw daily for 2-3 days. The bleeding time was shortened, the levels of F VIII:C, vWf:Ag and vWf:RCo were increased, and the depleted large multimers were normalized.

As a result, LC infusion every 12-hour is suggested for controlling bleeding episodes in patients with von Willebrand disease. The interval can be extended to 24 hours if the local measurement is also applied to the bleeding sites. This response is based upon the clinical manifestation and levels of F VIII:C and/or vWf:RCo

Key Words : ● Lyophilized cryoprecipitate ● Epistaxis ● von Willebrand disease

Thai J Hematol Transf Med 2000;10:113-21.

สติ-ปัญญา

อารมณ์เกิดก่อขึ้น	ปัจจุบัน
กระทบอายตนะเกินอัน	เก่งกล้า
"สติ" ติดตามัน	ทุกที่
ประชิดกระชับทัพหน้า	เนื่องเข้าโรมรัน
"ปัญญา" เปรยเปรียบได้	ทัพหลวง
สติสกดอารมณ์ปวง	รับสู้
โปรงปรุทะลุทะลวง	ศีกเล่า ถอยแล
ทิจูเท่านั่นรู้	กิเลสร้ายหายสูญ
	(พระวรศักดิ์ วรธัมโม)