

Ambulatory conference

*ชาลิต ช่างสุ
*วรณดา อัมฤทัยเจริญโชค
*วัชรินทร์ สายรัตน์
*เฉลิมพล รัตนอุดมบรรณา
*สุรัตน์ ปรานีนารัตน์
**นภชาญ เอื้อประเสริฐ
**ปริญญ์ บุรณะทาร์พัจจร

พ.สุรัตน์

ผู้ป่วยชายไทยคู่ อายุ 80 ปี ไม่ได้ประกอบอาชีพ ภูมิลำเนาเดิมและที่อยู่ปัจจุบันอยู่จังหวัดกรุงเทพมหานคร รับไว้ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เป็นครั้งที่ 2 ประวัติได้จากผู้ป่วยและเวชระเบียน

Chief complaint

แพทย์นัดมานอนโรงพยาบาลเพื่อทำ transurethral retrograde prosectomy (TURP)

Present illness

7 ปี prior to admission (PTA) มีอาการปัสสาวะตอนกลางคืน 5-6 ครั้งต่อคืน กลั้นปัสสาวะไม่ค่อยได้ ปัสสาวะไม่พุ่ง จึงมาพบศัลยแพทย์ระบบทางเดินปัสสาวะ ตรวจร่างกายพบ moderate enlargement of prostate gland ตรวจทางห้องปฏิบัติการ serum prostate-specific antigen (PSA) 15 นก./มล. ให้การวินิจฉัยเป็น benign prostatic hypertrophy (BPH) ได้เริ่มการรักษาด้วยยา doxazosin (1 มก.) 1 เม็ดวันละ 1 ครั้งก่อนนอน หลังจากนั้นอาการดีขึ้นบ้าง แต่ยังคงมีอาการอยู่จึงได้เพิ่มขนาดยาเรื่อยๆเป็น doxazosin (4 มก.) 1 เม็ดวันละ 1 ครั้งก่อนนอน หลังจากนั้นอาการปัสสาวะไม่พุ่งดีขึ้นบ้าง แต่ยังคงมีปัสสาวะตอนกลางคืน 3-4 ครั้งต่อคืน ระดับ PSA ก็ลดลงมาอยู่ที่ระดับ 13 นก./มล.

3 ปี PTA ผู้ป่วยย้ายไปรักษา BPH ที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน

4 เดือน PTA มีอาการปัสสาวะไม่ออกเป็นๆ หายๆ ได้ไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลใกล้บ้าน โดยแต่ละครั้งที่ไปพบแพทย์ แพทย์จะให้ใส่สายสวนปัสสาวะและคาสายสวนปัสสาวะประมาณ 2-3 วันแล้วเอาออก ผู้ป่วยมีอาการปัสสาวะไม่ออกจนต้องใส่สายสวนปัสสาวะที่โรงพยาบาลใกล้บ้านจำนวนทั้งหมด 4 ครั้ง

2 เดือน PTA ผู้ป่วยมีอาการปัสสาวะไม่ออก ได้ไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลเดิม ครั้งนี้แพทย์ต้องใช้ความพยายามใส่สายสวนปัสสาวะอยู่หลายครั้งจึงจะเข้า หลังจากนั้นก็มีเลือดออกมากทางสายสวนปัสสาวะ และไม่หยุด ผู้ป่วยจึงขอมารักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เนื่องจากมีประวัติการรักษาโรค hemophilia A ที่โรงพยาบาล

* แพทย์ประจำบ้าน
ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
** ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จุฬาลงกรณ์อยู่แล้ว ที่แผนกฉุกเฉินได้ให้การรักษาโดยการให้ cryoprecipitate 10 ยูนิต ทางหลอดเลือดดำ (คำนวณเพื่อแก้ไข factor VIII ร้อยละ 30 โดยผู้ป่วยมีน้ำหนัก 65 กิโลกรัม) หลังจากนั้นเลือดที่ออกยังไม่ดีขึ้น จึงได้ปรึกษาศัลยแพทย์ระบบทางเดินปัสสาวะ

ศัลยแพทย์ระบบทางเดินปัสสาวะได้ทำการตรวจ digital rectal examination พบ prostate gland enlargement, size 50 g, smooth surface, no nodule ตรวจทางห้องปฏิบัติการ serum PSA 9 นก./มล. ให้การวินิจฉัยเป็น 1. traumatic catheterization 2. urinary retention จาก BPH 3. coagulopathy จาก hemophilia A ได้ทำการรักษาโดยการสวนล้างกระเพาะปัสสาวะด้วย normal saline จำนวน 2,000 มล. และให้ cryoprecipitate 10 ยูนิต ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง หลังจากนั้นปัสสาวะที่เป็นเลือดของผู้ป่วยค่อยๆจางลงจนกระทั่งปัสสาวะใสใน 1 วัน

1.5 เดือน PTA ศัลยแพทย์ระบบทางเดินปัสสาวะนัดผู้ป่วยมาถอดสายสวนปัสสาวะ และประเมิน residual urine ในกระเพาะปัสสาวะพบว่าผิดปกติคือได้ 200 มล. จึงได้นัดผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาลเพื่อทำ TURP

วัน admission ผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาลเพื่อทำ TURP และได้ปรึกษาอายุรแพทย์เพื่อเตรียมความพร้อมในการผ่าตัดเนื่องจากผู้ป่วยมีโรคประจำตัวคือโรค hemophilia A

Past history

13 ปี PTA ได้รับการวินิจฉัย mild hemophilia A มาพบแพทย์ด้วยอาการเลือดออกไม่หยุดหลังจากถอนฟัน อาการไม่ดีขึ้นหลังจากกดที่บริเวณแผล จึงไปพบแพทย์ที่โรงพยาบาลใกล้เคียง ตรวจทางห้องปฏิบัติการ complete blood count (CBC): white blood cells (WBC) 4,480 เซลล์/มม.³ [neutrophils (N) 91%, lymphocytes (L) 6%, monocytes (M) 3%],

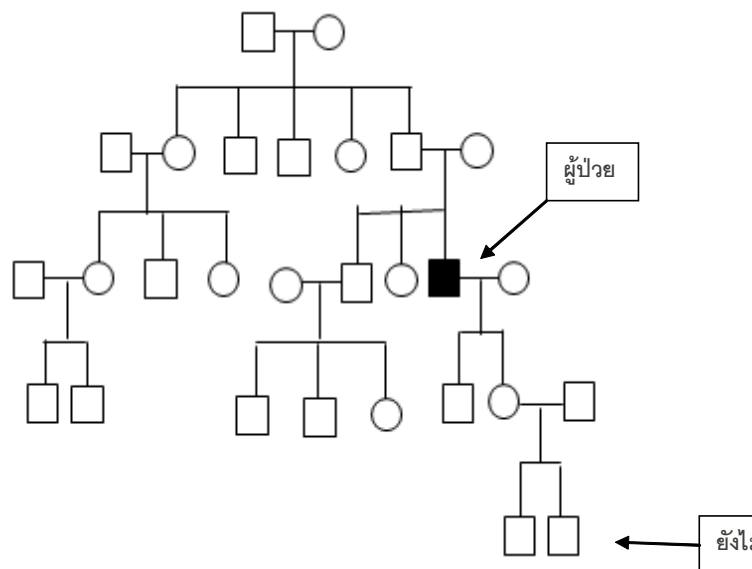
hemoglobin (Hb) 13 ก./ดล. [mean corpuscular volume (MCV) 92 ไมโครเมตร³, red cell distribution width (RDW) 13.8%], platelet 250,000/มม.³, activated partial thromboplastin time (aPTT) 37.5 วินาที (ควบคุม 29.1 วินาที), prothrombin time (PT) 13.5 วินาที (ควบคุม 12.7 วินาที), thrombin time (TT) 10.8 วินาที (ควบคุม 10.4 วินาที), bleeding time 8 นาที แพทย์ที่โรงพยาบาลใกล้เคียงได้ให้การวินิจฉัยเป็น coagulation defect ได้ให้การรักษาโดยการให้ fresh frozen plasma หลังจากนั้นเลือดหยุดดี และได้ส่งตัวผู้ป่วยเพื่อมาตรวจวินิจฉัยเพิ่มเติมต่อที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ซักประวัติเพิ่มเติม: ผู้ป่วยเคยมีเลือดออกไม่หยุดหลังจากถอนฟันตอนอายุ 7 ขวบ แพทย์ได้ให้การรักษาโดยการกดที่บริเวณแผลอาการก็ไม่ดีขึ้น จึงได้ให้เลือดของแม่เลือดจึงหยุดไป มีจ้ำเลือดง่ายเวลาที่โดนกระแทก เคยมีเลือดออกในข้อเข่าซ้ายเนื่องจากเข่าซ้ายล้มกระแทกพื้น เมื่อ 5 ปีที่แล้วได้รับการนอนโรงพยาบาลเนื่องจากมีอุจจาระออกมาเป็นเลือดสด อายุรแพทย์ระบบทางเดินอาหารได้ทำการตรวจ colonoscopy พบ nonbleeding visible vessel at hemorrhoid, 2 small internal hemorrhoids ได้รับการรักษาด้วย argon plasma coagulation บริเวณ non-bleeding visible vessel และให้ cryoprecipitate 15 ยูนิต ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง (คำนวณเพื่อแก้ไข factor VIII ร้อยละ 50 ในขณะนั้นผู้ป่วยมีน้ำหนัก 60 กิโลกรัม) หลังจากนอนโรงพยาบาล 1 วันเลือดก็หยุดไป

ปฏิเสธเลือดกำเดาไหล ปฏิเสธเลือดออกตามไรฟัน ปฏิเสธประวัติเลือดออกเอง (spontaneous bleeding)

Family history

พงสาวลีครอบครัวของผู้ป่วยเป็นดังรูป ไม่เคยมีใครในครอบครัวของผู้ป่วยเป็นโรค



เลือกออกง่าย

พี่น้องของผู้ป่วยและลูกของผู้ป่วยทุกคนเคยพบแพทย์เพื่อตรวจเช็คภาวะเลือดออกง่ายแล้วเนื่องจากแพทย์แนะนำ ผลการตรวจพบว่าผลปกติดี

หลานชายของผู้ป่วยทั้ง 2 คน ขณะนี้อายุ 13 ปี และ 10 ปี อาการปกติดี แต่ยังไม่เคยไปพบแพทย์ เพื่อตรวจเช็คว่าภาวะเลือดออกง่าย

Personal history

คิมสุรา 2-3 เดือนต่อครั้ง

ไม่สับสนหรือ

ปฏิเสธการใช้ยาต้ม ยาหม้อ ยาสมุนไพร

ปฏิเสธรการแพ้ยา

ខ. ប្រតិបត្តិ

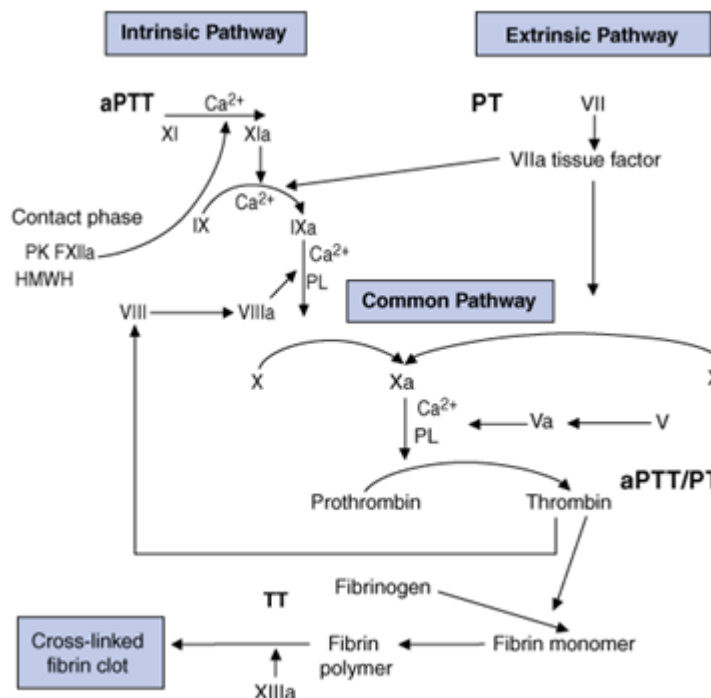
หากยังไม่ทราบว่าผู้ป่วยเป็นโรค hemophilia A จากประวัติและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่กล่าวมาข้างต้นนี้ จะนึกถึงโรคหรือภาวะใดบ้าง

พ.วราภคณา

จากประวัติข้างต้นที่ผู้ป่วยมีเลือดออกง่ายและ
หยุดยากหลังจากทำหัตถการจนถึงขั้นต้องได้รับการรักษา
ด้วยสารประกอบของเลือดทำให้นักถึงภาวะ bleeding

disorder โดยภาวะ bleeding disorder ในผู้ป่วยรายนี้
 นี้ก็ถึงจากกลไกการแข็งตัวของเลือดแบบทุติยภูมิมาก
 ที่สุดเนื่องจากมีประวัติเลือดออกในข้อ ประกอบกับ
 อาการเลือดออกไม่ดีขึ้นหลังจากกดที่บริเวณแผล และ
 จากประวัติที่ผู้ป่วยมีอาการมาตั้งแต่เด็กทำให้นึกถึงสาเหตุ
 ที่เป็นมาแต่กำเนิดมากกว่าที่เป็นมาภายหลัง เมื่อนำมา
 ใช้ประกอบกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการซึ่งมี
 ลักษณะเด่นที่ระดับ aPTT ที่ยาวเพียงชนิดเดียว ทำให้
 นึกถึงโรคที่มีความผิดปกติที่ intrinsic pathway ดัง
 รูปที่ 1¹

จากรูปจะเห็นได้ว่าการขาดส่วนประกอบของเลือดที่สามารถทำให้ aPTT ยาวกว่าปกติเพียงชนิดเดียว มีดังนี้ คือ factor VIII, factor IX, factor XI, factor XII, high-molecular weight kininogen (HMWK), prekallikrein (PK) นอกจากนี้ยังมีส่วนประกอบของเลือดอีก 1 ชนิดที่เมื่อขาดแล้วจะทำให้ aPTT มีค่ายาวกว่าปกติได้เช่นกัน แต่ไม่ได้เขียนถึงในรูปคือ von Willebrand factor (vWF) ซึ่งเหตุที่เป็นเช่นนั้นก็เป็นเพราะว่าโดยปกติหน้าที่ของ vWF ก็คือ 1. platelet-plug formation ก็เป็น adhesion



รูปที่ 1. กลไกการแข็งตัวของเลือดแบบทุติยภูมิในหลอดทดลอง และความสัมพันธ์กับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ¹
aPTT: activated partial thromboplastin time, PT: prothrombin time, TT: thrombin time, PK: prekallikrein, HMWK: high-molecular weight kininogen

protein ที่ทำให้ platelet มารวมตัวกันบริเวณที่มีการบาดเจ็บของหลอดเลือด (รูปที่ 2) 2. จับตัวกับ factor VIII ใน plasma (รูปที่ 3) เพื่อไม่ให้เกิดการถูกทำลายจาก anticoagulant-activated protein C และนำพา factor VIII ไปสู่การบาดเจ็บของหลอดเลือดได้อย่างถูกต้อง ดังนั้นเมื่อพิจารณาถึงหน้าที่ของ vWF ในข้อที่ 2 แล้วเมื่อขาด vWF ก็จะทำให้ factor VIII ถูกทำลายไปมากขึ้น และทำให้ aPTT ยาวกว่าปกติในที่สุด

แต่อย่างไรก็ตามเมื่อพิจารณาถึงอาการของผู้ป่วยซึ่งมีเลือดออกง่ายอย่างมีนัยสำคัญร่วมด้วยแล้ว การวินิจฉัยแยกโรคก็จะเหลือเพียงภาวะที่มีการขาด factor VIII, factor IX, factor XI, vWF เท่านั้น เนื่องจาก factor XII, HMWK, PK ซึ่งเป็น contact phase ในกลไกการแข็งตัวของเลือดแบบทุติยภูมิในหลอด

ทดลองนั้นไม่ได้อยู่ในกลไกการแข็งตัวของเลือดแบบทุติยภูมิที่เกิดขึ้นจริงในร่างกายมนุษย์ซึ่งจะมี tissue factor (TF) มาแทนที่ดังรูปที่ 4 ดังนั้นการขาด factor เหล่านี้ก็จะไม่ทำให้เกิดอาการเลือดออกง่ายอย่างมีนัยสำคัญ

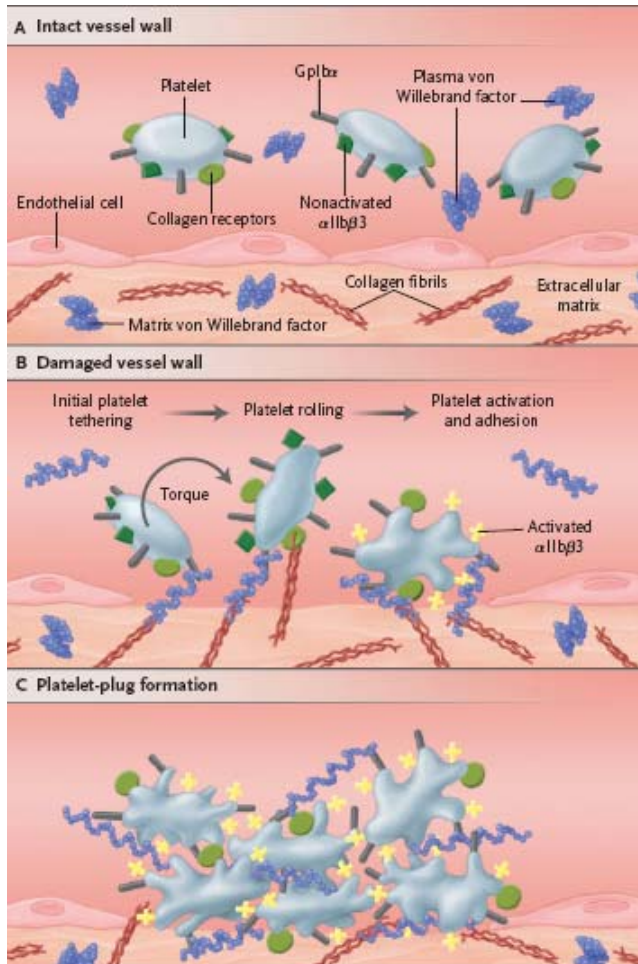
สำหรับเมื่อรวมกับประวัติที่นึกถึงโรคที่เป็นมาแต่กำเนิด ทำให้โรคที่นึกถึงในขณะนี้คือ hemophilia A, hemophilia B, hemophilia C, von Willebrand disease (vWD)

อ.นภชาญ

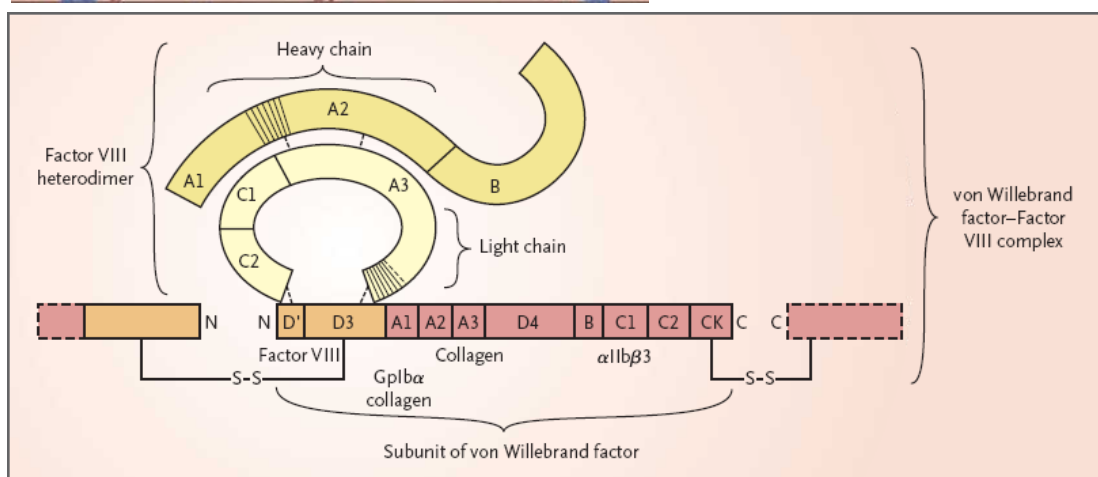
ถ้าผู้ป่วยรายนี้เป็นโรค vWD จะเป็นชนิดใด

พ.วรารคณา

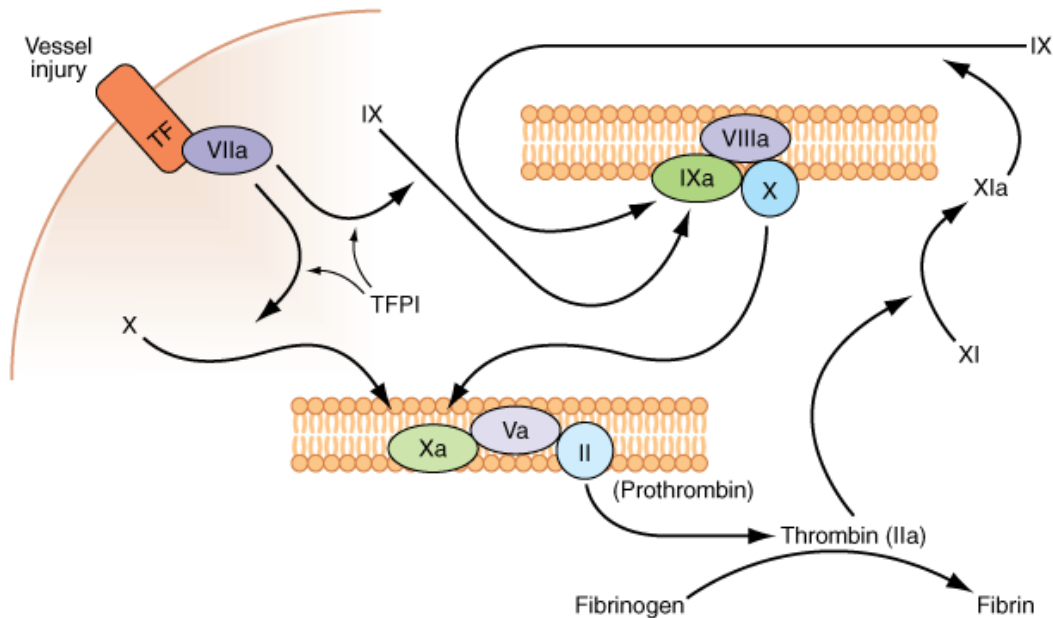
ในกรณีที่ผู้ป่วยรายนี้เป็นโรค vWD ชนิดที่นึกถึงมากที่สุดก็คือ ชนิด 2N ซึ่งเป็นชนิดที่มีความผิดปกติในการจับกันของ vWF กับ factor VIII ทำให้ factor VIII มีการถูกทำลายไปอย่างรวดเร็ว ทำให้มี



รูปที่ 2. รูปแบบการสร้าง platelet-plug formation ของ von Willebrand factor²



รูปที่ 3. รูปแบบการจับตัวระหว่าง von Willebrand factor กับ factor VIII ใน plasma³ (factor VIII มีลักษณะเป็น heterodimer และจะจับตัวกับ von Willebrand factor โดยบริเวณที่เป็นกรดของส่วน A3 และบริเวณ carboxy-terminal ของส่วน C2 ของ factor VIII จะจับกับบริเวณกลุ่ม amino-terminal ของส่วน D'-D3 ของ von Willebrand factor)



รูปที่ 4. กลไกการแข็งตัวของเลือดแบบทฤษฎีในร่างกายมนุษย์⁴
 TF: tissue factor, TFPI: tissue factor pathway inhibitor

อาการเลือดออกผิดปกติแบบทฤษฎีได้ สำหรับชนิดที่ 3 ซึ่งเป็นชนิดที่รุนแรงนั้นถึงน้อยเนื่องจากผู้ป่วยไม่มีประวัติ spontaneous bleeding ร่วมด้วย สำหรับชนิดอื่นๆ ที่เหลือคือ ชนิดที่ 1, 2A, 2B และ 2M ถึงน้อยเนื่องจากมักไม่ทำให้มีอาการเลือดผิดปกติแบบทฤษฎีดังที่มีในผู้ป่วยรายนี้ และส่วนใหญ่แล้วจะมาพบแพทย์ด้วยอาการเลือดออกผิดปกติแบบปฐมภูมิเด่นมากกว่าคือ มีเลือดกำเดาไหล เลือดออกตามไรฟัน โดยการยืนยันการวินิจฉัยหรือการวินิจฉัยแยกโรค vWD ชนิดที่ 1, 2A, 2B, 2M และ 3 นั้นต้องอาศัยประวัติครอบครัวที่เป็นแบบ autosomal recessive (ในขณะที่ผู้ป่วย hemophilia A และ hemophilia B เป็น X-link) และอาศัยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการชนิดต่างๆ ของ vWF ได้แก่ vWF antigen, ristocetin cofactor activity, ristocetin-induced platelet aggregation (RIPA) และ plasma vWF multimer structure มาประกอบในการวินิจฉัยตามตารางที่ 1³

สำหรับสิ่งที่จะช่วยแยกโรคระหว่าง type 2N vWD กับ hemophilia A ซึ่งเป็นโรคที่มีลักษณะทางคลินิกที่ใกล้เคียงกันนั้น ก็คือลักษณะการถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่เป็นแบบ autosomal recessive ดังนั้นหากผู้ป่วยเป็นผู้หญิงหรือมีประวัติบุคคลในครอบครัวที่เป็นผู้หญิงแล้วป่วยเป็นโรคลักษณะแบบเดียวกันโอกาสเป็น type 2 vWD ก็จะมีมากกว่า แต่ถ้าหากผู้ป่วยเป็นผู้ชายและไม่มีประวัติในครอบครัวดังเช่นในผู้ป่วยรายนี้ก็จะไม่ช่วยในการแยกโรค สำหรับการตอบสนองต่อการรักษาในโรค type 2N vWD อาการและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ เช่น factor VIII level เป็นต้น จะไม่ดีขึ้นเท่าที่ควรหลังจากให้ factor VIII concentrates แต่จะตอบสนองดีต่อการให้ vWF [แต่การให้ cryo-precipitate ก็จะไม่สามารถแยก 2 โรคนี้ได้เนื่องจากใน cryoprecipitate ประกอบด้วย factor VIII, factor XIII, vWF และ HMWK (ไม่มี factor IX) ดังนั้นจะเห็นได้ว่ามีทั้ง factor VIII และ vWF] อย่างไร

ตารางที่ 1. ชนิดต่างๆ และการส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ช่วยในการวินิจฉัยของ von Willebrand disease³

ชนิด	นิยาม	ลักษณะทางพันธุกรรม	ความถี่	Factor VIII activity	vWF Antigen	Ristocetin Cofactor Activity	RIPA	โครงสร้าง ของ vWF Multimer
1	มีการขาดจำนวนของ vWF แบบบางส่วน	AD	1:30,000 (เป็นชนิดที่พบ >70% ของผู้ป่วย vWD ทั้งหมด)	ลดลง	ลดลง	ลดลง	ลดลงหรือปกติ	ปกติ
3	มีการขาดจำนวนของ vWF เป็นจำนวนมากหรือไม่มีเลย	AR (โดยอาจจะมี AD ร่วมด้วย)	1-5:1,000,000	ลดลงอย่างมาก	ต่ำมากหรือหายไปเลย	ต่ำมากหรือหายไปเลย	หายไป	ส่วนใหญ่จะหายไป
2A	มีความผิดปกติในด้านคุณภาพของ vWF: มีการสูญเสีย vWF-multimers ชนิดใหญ่ มีการลดลงของ vWF-dependent platelet adhesion	AD	10-15% ของผู้ป่วย vWD ทั้งหมด	ลดลงหรือปกติ	ส่วนใหญ่จะต่ำ	ลดลงอย่างมาก	ลดลง	multimers ชนิดใหญ่และชนิดกลางหายไป
2B	มีความผิดปกติในด้านคุณภาพของ vWF: ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ vWF-platelet interactions ส่วน GP1b	AD	<5% ของผู้ป่วย vWD ทั้งหมด	ลดลงหรือปกติ	ส่วนใหญ่จะต่ำ	ลดลงจนถึงปกติ	มีความเข้มข้นของ ristocetin ได้ตั้งแต่เพิ่มขึ้นจนถึงต่ำลง	multimers ชนิดใหญ่ลดลงหรือหายไป
2M	มีความผิดปกติในด้านคุณภาพของ vWF: ทำให้มีการลดลงของ vWF-platelet interactions	AD	พบน้อยมาก	ลดลง	ลดลง	ลดลง	ลดลง	ปกติหรือมีการเพิ่มขึ้นของ multimers ชนิดใหญ่มากเป็นบางครั้ง
2N	มีความผิดปกติในด้านคุณภาพของ vWF: ทำให้ประสิทธิภาพในการจับตัวกันระหว่าง vWF และ factor VIII แปรลง	AR	พบได้น้อย	ลดลง	ปกติ	ปกติ	ปกติ	ปกติ
Platelet-type	มีความผิดปกติที่ platelet ทำให้มีความผิดปกติของ platelet-vWF interactions	AD	พบน้อยมาก	ลดลงหรือปกติ	ลดลงหรือปกติ	ลดลง	มีความเข้มข้นของ ristocetin ได้ตั้งแต่เพิ่มขึ้นจนถึงต่ำลง	multimers ชนิดใหญ่หายไป

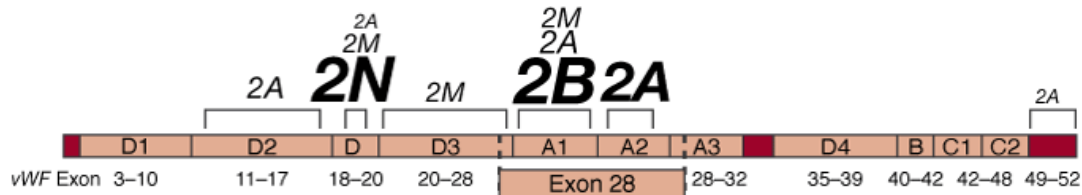
GP1b: glycoprotein 1b, RIPA: ristocetin-induced platelet aggregation

ก็ตาม type 2N vWD เป็นโรคที่พบน้อยกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วย hemophilia A คือพบได้เพียงร้อยละ 3 เท่านั้น³ เราจึงมักให้การวินิจฉัยว่าเป็น hemophilia A มากกว่า แต่หากต้องการการวินิจฉัยที่ชัดเจนปัจจุบันนี้ก็สามารถส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อดูความสามารถในการจับกันของ factor VIII ต่อ vWF ได้โดยตรง

หรือตรวจทาง molecular genetics เพื่อดูความผิดปกติของ DNA ซึ่งชนิด 2N ก็จะมีพบ mutation ที่ vWF exon 18-20 ตามรูปที่ 5

อ.นภชาญ

หากสงสัยว่าผู้ป่วยเป็นโรค hemophilia ท่านจะส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการใดต่อไป



รูปที่ 5. mutation ของ von Willebrand factor (vWF) gene ที่พบในชนิดต่างๆของ von Willebrand disease (vWD) ชนิดที่ 2 (ขนาดความใหญ่ของตัวอักษรแสดงถึงความผิดปกติที่พบได้บ่อยมากกว่าสำหรับชนิดนั้นๆ สำหรับ vWD ชนิดที่ 1 และชนิดที่ 3 ไม่ได้เขียนไว้ในรูปเนื่องจากเป็นชนิดที่สามารถพบความผิดปกติได้ก็ได้ใน vWF gene)⁴

พ.ชวลิต

ส่งตรวจ mixing study เพื่อเป็นการยืนยันว่าผู้ป่วยมีการขาดส่วนประกอบของการแข็งตัวของเลือด (factor deficiency) จริง

อ.นภชาญ

Mixing study มีกระบวนการอย่างไร

พ.ชวลิต

ทำโดยนำพลาสมาของผู้ป่วยมาผสมกับพลาสมาของคนปกติแบบ 1:1 ซึ่งการผสมแบบนี้จะทำให้ผู้ป่วยที่มีการขาดส่วนประกอบของการแข็งตัวของเลือด ที่แม้จะมีความรุนแรงของโรคถึงขั้น severe ก็ยังสามารถทำให้พลาสมาที่ผสมแล้วมี coagulation factor นั้นอย่างน้อยร้อยละ 50 ซึ่งก็เพียงพอที่จะทำให้ aPTT มีค่าที่เป็นปกติได้ (ระดับ coagulation factor ที่ทำให้ aPTT อยู่ในเกณฑ์ที่ปกติได้คือมากกว่าร้อยละ 40)⁶ แต่ในทางตรงข้ามในกรณีที่ผู้ป่วยมี aPTT ที่ยาวกว่าปกติจากสาเหตุที่มีตัวยับยั้งส่วนประกอบของการแข็งตัวของเลือด (factor inhibitor), lupus anticoagulant, disseminated intravascular coagulation หรือมีการใช้ heparin หรือ direct thrombin inhibitor ก็จะไม่สามารถแก้ไข aPTT ได้⁶

พ.สุรัตน์

ที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ได้ส่งตรวจ mixing study กับพลาสมาของคนปกติพบว่าสามารถแก้ไขได้คือ aPTT กลับมาสั้นลงคือ 30.8 วินาที (กลุ่มควบคุม 29.1 วินาที) จึงได้ส่งตรวจ mixing study กับพลาสมา

ของผู้ป่วยที่เป็น hemophilia A และพลาสมาของผู้ป่วยที่เป็น hemophilia B ต่อ ได้ผลดังนี้

Mixing study กับพลาสมาของผู้ป่วยที่เป็น hemophilia A: aPTT 47.4 วินาที (กลุ่มควบคุม 29.1 วินาที)

Mixing study กับพลาสมาของผู้ป่วยที่เป็น hemophilia B: aPTT 36.3 วินาที (กลุ่มควบคุม 29.1 วินาที)

อ.นภชาญ

จากผล mixing study ที่ได้กล่าวมาสามารถแปลความหมายได้อย่างไร

พ.วรารัณ

จากผล mixing study กับพลาสมาของคนปกติพบว่าสามารถแก้ไข aPTT ให้กลับมาเป็นปกติได้ ก็เป็นการยืนยันว่าผู้ป่วยมีการขาดส่วนประกอบของการแข็งตัวของเลือดจริง หลังจากนั้นจึงมาพิจารณาถึง mixing study กับพลาสมาของผู้ป่วยที่เป็นโรค hemophilia พบว่า aPTT มีค่าที่ยาวกว่าชัดเจนในกลุ่มที่ผสมเลือดกับผู้ป่วยที่เป็น hemophilia A ดังนั้นผู้ป่วยก็น่าจะขาด factor ชนิดเดียวกัน นั่นก็คือผู้ป่วยน่าจะเป็น hemophilia A มากที่สุด

พ.สุรัตน์

หลังจากทราบผล mixing study จึงได้ส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติมได้ผลดังนี้ factor VIII level 28% (50–100%), vWF antigen 167% (50–100%), ristocetin cofactor activity 129% (50–

100%), collagen binding activity 165% (50–100%) ผู้ป่วยจึงได้รับการวินิจฉัยว่าเป็น hemophilia A แต่อย่างไรก็ตามก็ยังคงแยกโรค type 2N ออกไปไม่ได้ตามเหตุผลที่ได้กล่าวไปแล้วข้างต้น

อ.นภชาญ

จากลักษณะทางคลินิกของผู้ป่วยและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ผู้ป่วยรายนี้มีความรุนแรงของโรค hemophilia A ที่ระดับใด

พ.สุรัตน์

ความรุนแรงของ hemophilia A สามารถจัดแบ่งได้ตามตารางที่ 2⁷

ดังนั้นเมื่อดูจากประวัติที่ผู้ป่วยไม่เคยมีเลือดออกเองมาก่อน (spontaneous bleeding) และทุกครั้งที่มีอาการก็จะเป็นอย่างหลังจากการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อมาก่อน รวมถึงผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ได้ระดับ factor VIII level ที่ร้อยละ 26 ในผู้ป่วยรายนี้จึงมีความรุนแรงของโรค hemophilia A อยู่ในระดับ mild

Physical examination (วันที่ผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาล)

General appearance: an old Thai male, with good consciousness

Vital signs: body temperature (BT) 36.0 องศาเซลเซียส heart rate (HR) 80 ครั้ง/นาที res-

piratory rate (RR) 16 ครั้ง/นาที blood pressure (BP) 120/60 มม.ปรอท body weight (BW) 65 กก.

Skin: no petichiae, no ecchymosis, no hematoma

HEENT: not pale, no jaundice

Chest: clear

Cardiovascular system (CVS): Apical pulse at fifth intercostal space, mid clavicular line, normal S1 S2, no murmur

Abdomen: normal bowel sounds, soft, not tender, liver and spleen can't be palpated

Extremities: no joint inflammation, no edema

Digital rectal examination: prostate gland enlargement, size 50 g, smooth surface, no nodule, good sphincter tone

Neurological examination: intact

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ (วันที่ผู้ป่วยมาอนโรงพยาบาล)

CBC: WBC 5,120 เซลล์/มม.³ (N 76.9%, L 16.6%, M 3.7%, E 1.8%), Hb 11.5 ก./ดล. (MCV 92 ไมโครเมตร³ RDW 14.5%), platelet

ตารางที่ 2. การแบ่งระดับความรุนแรงของโรค hemophilia A⁷

ระดับความรุนแรง	Factor VIII level	ลักษณะอาการทางคลินิก
Severe	≤ 1% ของค่าปกติ	1. มีเลือดออกแบบชนิดที่เกิดขึ้นเองบ่อยๆ และตั้งแต่อายุน้อย 2. อาการเลือดออกของผู้ป่วยต้องได้รับการแก้ไขด้วยการทดแทน factor เลือดถึงจะหยุด
Moderate	1–5% ของค่าปกติ	1. เลือดหยุดยากหลังจากทำการผ่าตัดหรือประสบอุบัติเหตุ 2. มีเลือดออกแบบชนิดที่เกิดขึ้นเองนานๆครั้ง
Mild	6–30% ของค่าปกติ	1. เลือดหยุดยากหลังจากทำการผ่าตัดหรือประสบอุบัติเหตุ 2. แทบจะไม่เคยมีมีเลือดออกแบบชนิดที่เกิดขึ้นเองเลย

230,000 / มม.³, aPTT 42.4 วินาที (ควบคุม 27 วินาที), PT 13.9 วินาที (ควบคุม 12.2 วินาที)

Factor VIII level 20%, factor VIII inhibitor: negative

พ.สุรัตน์

ผู้ป่วยโรค hemophilia A มีจำนวนเท่าใดเมื่อเทียบกับผู้ป่วยโรค hemophilia ทั้งหมด มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบใด และจากประวัติครอบครัวที่ได้กล่าวมา ผู้ป่วยน่าจะเป็นโรค hemophilia A ด้วยสาเหตุใด

พ.เฉลิมพล

โรค hemophilia นั้นนับได้ว่าเป็นโรคกลุ่ม bleeding disorder ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรม ที่พบได้มากเป็นอันดับที่ 2 เป็นรองแต่เพียงโรค vWD เท่านั้น สำหรับผู้ป่วย hemophilia A นั้นมีทั้งหมดร้อยละ 80 ของผู้ป่วย hemophilia ทั้งหมดโดยมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-link recessive ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงมักเป็นผู้ชาย โดยหากไม่มีประวัติครอบครัวที่เป็นโรค hemophilia มาก่อนดังเช่นผู้ป่วยรายนี้ สาเหตุส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 80 จะเกิดจากการได้รับ gene X ที่เป็น de novo mutation ของแม่¹⁷

โดยจากแผนผังของครอบครัวที่ได้กล่าวมา ลูกสาวของผู้ป่วยก็น่าที่จะเป็นพาหะของ gene X ของผู้ป่วย และผู้ที่มีความเสี่ยงที่จะเป็นโรค hemophilia อีกรก็คือหลานชายของผู้ป่วยทั้ง 2 คนซึ่งมีโอกาสได้รับ gene x ของแม่ร้อยละ 50 ดังนั้นจึงควรที่จะแนะนำหลานชายทั้ง 2 คนของผู้ป่วยมาตรวจเพิ่มเติมต่อไป

อ.นภชาญ

หากท่านเป็นแพทย์ที่ได้รับการปรึกษาเพื่อเตรียมความพร้อมก่อนการผ่าตัดในผู้ป่วยรายนี้ ท่านจะทำอย่างไรบ้าง

พ.วัชรินทร์

ต้องตรวจเลือดเพื่อหา factor VIII inhibitor และต้องแก้ไข coagulation factor ให้เพียงพอก่อน

การผ่าตัด ซึ่งจากคำแนะนำของ World Federation of Hemophilia ที่ได้ปรับปรุงใหม่ในปี ค.ศ. 2008 (ตารางที่ 3) แนะนำให้แก้ไข coagulation factor ในระดับร้อยละ 80-100 ก่อนการผ่าตัด และหลังการผ่าตัดให้แก้ไขเพื่อให้คงอยู่ที่ระดับร้อยละ 50 (maintainance) โดยถ้าเป็น major surgery อย่างในผู้ป่วยรายนี้ก็จะแนะนำให้แก้ไขเป็นระยะเวลา 10-14 วัน แต่ถ้าเป็น minor surgery และ orthopaedic surgery ก็แนะนำให้แก้ไขเป็นระยะเวลา 5-7 วัน และ 6 สัปดาห์ตามลำดับ⁸ โดยหลังการผ่าตัดนั้นแนะนำให้เจาะ factor VIII level อย่างน้อย 1-2 ครั้งต่อวัน เพื่อดูว่าระดับ coagulation factor เป็นไปตามที่ไว้วางแผนไว้หรือไม่

ในส่วนของการรักษาเมื่อมีภาวะที่เลือดออกในบริเวณอื่นๆ นั้น ให้แก้ไขระดับ factor ตามตารางที่ 3 และต้องใช้ระยะเวลาที่แก้ไขตามตารางที่ 4

อ.นภชาญ

มีวิธีการคำนวณและแก้ไขภาวะ coagulation defect ในผู้ป่วย hemophilia A และ hemophilia B อย่างไรบ้าง

พ.สุรัตน์

หลักการเริ่มต้นก่อนเลยก็ต้องทราบก่อนว่าส่วนประกอบของเลือดชนิดต่างๆที่สามารถแก้ไขใน hemophilia A และ hemophilia B มีอะไรบ้าง

ในส่วนของ hemophilia A มีส่วนประกอบของเลือดที่สามารถแก้ไขได้ดังนี้ 1. Factor VIII concentrate ซึ่งจำนวนยูนิตของ factor VIII ที่มีอยู่ในแต่ละ vial ก็จะไม่เท่ากันแล้วแต่การผลิตของแต่ละบริษัท มีได้ตั้งแต่ 250 ยูนิตถึง 3,000 ยูนิตต่อ 1 vial 2. cryoprecipitate 1 ยูนิต (มีปริมาณ 10 มล.) จะมี factor VIII ประมาณ 100 ยูนิต 3. Fresh frozen plasma (FFP) 1 มล. จะมี factor VIII 1 ยูนิต ดังนั้น FFP 1 ยูนิตซึ่งมีจำนวน 250 มล.ก็จะมี factor VIII อยู่ 250 ยูนิต⁹

ตารางที่ 3. ระดับ factor level ที่ต้องการและขนาดของ factor ที่ต้องใช้ในการรักษาผู้ป่วย hemophilia^a

ตำแหน่งที่มีเลือดออก	Hemophilia A (VIII)		Hemophilia B (IX)	
	Factor level ที่ต้องการ	ขนาดที่ต้องใช้ (ยูนิต/กก.)	Factor level ที่ต้องการ	ขนาดที่ต้องใช้ (ยูนิต/กก.)
Joint				
- ผู้ใหญ่	40-50%	20-25	40-50%	40-50
- เด็ก	80-100%	40-50	80-100%	80-100
Muscle (ขก.ใน iliopsoas)	50%	25	50%	50
Iliopsoas				
- ระยะเริ่มต้น	80%-100%	40-50	80%-100%	80-100
- ระยะรักษาระดับ	>50%	25**	>50%	50***
CNS				
- ระยะเริ่มต้น	80%-100%	40-50	80%-100%	80-100
- ระยะรักษาระดับ	>50%	25**	>50%	50***
Throat และ neck				
- ระยะเริ่มต้น	80%-100%	40-50	80%-100%	80-100
- ระยะรักษาระดับ	>50%	25**	>50%	50***
Gastrointestinal				
- ระยะเริ่มต้น	80%-100%	40-50	80%-100%	80-100
- ระยะรักษาระดับ	50%	25**	50%	50***
Ophthalmic				
- ระยะเริ่มต้น	80%-100%	40-50	80%-100%	80-100
- ระยะรักษาระดับ	>50%	25**	>50%	50
Renal	50%	25	50%	50
Deep laceration	50-100%	25-50	50-100%	50-100
Surgery				
- ระยะเริ่มต้น	80%-100%	40-50	80%-100%	80-100
- ระยะรักษาระดับ	50%	25**	50%	50**

* ขนาดของ recombinant FIX ในผู้ใหญ่ให้คูณ 1.2 ในเด็กให้คูณ 1.5

** โดยทั่วไปใน hemophilia A ต้องให้ factor VIII ทุก 12 ชั่วโมง เพื่อให้ factor level ลงอยู่ในระดับที่ต้องการได้ อย่างไรก็ตามความถี่ในการให้อาจเปลี่ยนแปลงได้ตาม half-life ในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งไม่เท่ากัน

*** โดยทั่วไปใน hemophilia B ต้องให้ factor IX ทุก 24 ชั่วโมง เพื่อให้ factor level ลงอยู่ในระดับที่ต้องการได้ อย่างไรก็ตามความถี่ในการให้อาจเปลี่ยนแปลงได้ตาม half-life ในผู้ป่วยแต่ละรายซึ่งไม่เท่ากัน

CNS: central nervous system

ตารางที่ 4. ระยะเวลาที่ต้องใช้ในการแก้ไขภาวะ coagulation defect จากโรค hemophilia A⁷

ตำแหน่งที่มีเลือดออก	ระยะเวลา (วัน)
Hemarthroses	1-2
Superficial intramuscular hematoma	1-2
Gastrointestinal tract	7-10
Epistaxis	จนกระทั่งเลือดหยุด
Oral mucosa	จนกระทั่งเลือดหยุด
Hematuria	จนกระทั่งเลือดหยุด
Central nervous system	อย่างน้อย 7-10 วัน
Retropharyngeal	อย่างน้อย 7-10 วัน
Retroperitoneal	อย่างน้อย 7-10 วัน

ดังนั้นในโรค hemophilia A factor VIII จำนวน 1 หน่วยต่อน้ำหนักตัว 1 กก. จะเพิ่ม factor VIII level ในร่างกายได้ร้อยละ 2 ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้ซึ่งมีน้ำหนัก 65 กก. หากต้องการแก้ไข factor VIII level ให้ได้ร้อยละ 100 ต้องใช้ factor VIII = $65 \times 100/2 = 3,250$ หน่วย โดยถ้าใช้เป็น cryoprecipitate ก็ต้องใช้เท่ากับ $3250/100 = 32.5$ หน่วย (32.5 มล.) แต่ถ้าจะใช้เป็น FFP ก็ต้องใช้เท่ากับ $3250/250 = 13$ หน่วย (3,250 มล.) และวิธีการรักษาระดับของการรักษาให้คงที่ (maintenance) นั้นก็ต้องให้ factor VIII อย่างน้อยทุก 12 ชั่วโมง เนื่องจาก half-life ของ factor VIII อยู่ที่ 8-12 ชั่วโมง^{1,7,8,9} ในกรณีที่ให้ factor VIII concentrate หากต้องการรักษาระดับของการรักษาให้คงที่ให้มากที่สุดก็จะแนะนำให้ใช้วิธี continuous drip (หลังจากที่ได้ bolus factor VIII concentrates ขนาดเริ่มต้นไปแล้ว) เนื่องจาก factor VIII concentrates สามารถทนอยู่ที่อุณหภูมิห้องได้น้อย 12 ชั่วโมง

สำหรับวิธีการคำนวณก็โดยการนำขนาดที่ได้จากการคำนวณซึ่งต้องให้สารประกอบเลือดทุก 12 ชั่วโมง มาหารด้วย 12 ก็จะได้ขนาดที่ต้องให้ต่อ 1 ชั่วโมง (หากต้องการรักษาระดับ factor VIII level ให้ได้ร้อยละ 100 ในผู้ป่วยรายนี้ต้องให้ = $3,250$ หน่วยหารด้วย 12 = 270 หน่วยต่อชั่วโมง)^{7,8,9}

ในส่วนของ hemophilia B นั้นมีส่วนประกอบของเลือดที่สามารถแก้ไขได้ดังนี้ 1. factor IX concentrates ซึ่งจำนวนหน่วยของ factor VIII ที่มีอยู่ในแต่ละ vial ก็จะไม่เท่ากันแล้วแต่การผลิตของแต่ละบริษัท มีได้ตั้งแต่ 250 หน่วยถึง 1,000 หน่วยต่อ 1 vial 2. FFP 1 มล.จะมี factor IX 1 หน่วย ดังนั้น FFP 1 หน่วยซึ่งมีจำนวน 250 มล.ก็จะมี factor IX อยู่ 250 หน่วยเช่นเดียวกับ factor VIII ดังนั้นในโรค hemophilia B หากไม่มี factor IX concentrate ก็เหลือตัวเลือกเพียงอย่างเดียวในการแก้ไข coagulation defect ก็การใช้ FFP⁹

สำหรับ factor IX จำนวน 1 หน่วยต่อน้ำหนักตัว 1 กก. จะเพิ่ม factor IX level ในร่างกายได้เพียงร้อยละ 1 ดังนั้นหากผู้ป่วยมีน้ำหนัก 65 กก. หากต้องการแก้ไข factor IX level ให้ได้ร้อยละ 100 ต้องใช้ factor IX = $65 \times 100 = 6,500$ หน่วย โดยถ้าใช้เป็น FFP ก็ต้องใช้เท่ากับ $6,500/250 = 26$ หน่วย (6,500 มล.) และวิธีการรักษาระดับของการรักษาให้คงที่ (maintenance) นั้นก็ต้องให้ factor IX อย่างน้อยทุก 24 ชั่วโมง เนื่องจาก half-life ของ factor IX อยู่ที่ 18-24 ชั่วโมง^{1,7,8,9} จะเห็นได้ว่าหากต้องการแก้ไขภาวะ coagulation defect ในผู้ป่วย hemophilia B โดยใช้ FFP จะต้องใช้ปริมาณสารน้ำที่เยอะมากซึ่งผู้ป่วยโดยส่วนใหญ่แล้วก็มีภาวะแทรกซ้อนเกินขึ้นตามมาก็คือ volume overload หรือ congestive heart failure ดังนั้นหากมีความจำเป็นที่จะต้องแก้ไข factor IX level ในปริมาณสูงๆ เช่น ร้อยละ 90-100 เป็นต้น ก็ควรที่ส่งตัวผู้ป่วยไปรับการรักษาในสถานที่ที่มี fac-

tor IX concentrates เพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นตามมา

ในส่วนของ factor IX concentrates หากต้องการรักษาระดับของการรักษาให้คงที่ให้มากที่สุดก็จะแนะนำให้ใช้วิธี continuous drip (หลังจากที่ได้ bolus factor IX concentrates ขนาดเริ่มต้นไปแล้ว) ได้เช่นเดียวกัน โดยวิธีการคำนวณก็ให้คำนวณแบบเดียวกันแต่หารด้วย 24 แทน (หากต้องการรักษาระดับ factor IX level ให้ได้ร้อยละ 100 ในผู้ป่วยที่แยกตัวอย่างมานี้ต้องให้ = 6,500 ยูนิตหารด้วย 12 = 540 ยูนิตต่อชั่วโมง)^{7,8,9}

อ.นภชาญ

การให้ส่วนประกอบของเลือดในผู้ป่วย hemophilia ที่เข้ารับการผ่าตัด ต้องให้เมื่อใด

พ.วัชรินทร์

ต้องให้ส่วนประกอบของเลือดให้หมด 0.5-1 ชั่วโมงก่อนที่จะลงมีดผ่าตัด เนื่องจากระยะเวลาดังกล่าวจะทำให้ factor level ในเลือดมีค่าสูงที่สุด โดยหากมีความจำเป็นต้องใช้เวลในการผ่าตัดที่ยาวนานหรือเสียเลือดมากควรมีการตรวจติดตาม factor level ระหว่างการผ่าตัดร่วมด้วย เนื่องจากอาจมีการสูญเสีย (consumed) ไปในระหว่างผ่าตัดได้

พ.สุรัตน์

ผู้ป่วยรายนี้ได้รับการรักษาโดยการคำนวณเพื่อแก้ไข factor VIII level ที่ระดับร้อยละ 100 ก่อนผ่าตัด จึงได้ให้ cryoprecipitate 33 ยูนิตก่อนผ่าตัด ผู้ป่วยได้รับการผ่าตัด TURP โดยใช้เวลาในการผ่าตัดทั้งหมด 1 ชั่วโมง และเสียเลือดไปทั้งหมด 300 มล. หลังการผ่าตัดผู้ป่วยมีปัสสาวะเป็นเลือดร่วมด้วย และได้รับการเจาะ factor VIII level พบว่าได้ร้อยละ 120

ผู้ป่วยได้รับการให้ cryoprecipitate 33 ยูนิต ทุก 12 ชั่วโมง เพื่อรักษาระดับการรักษาให้ factor VIII level เป็นร้อยละ 100 อยู่ 10 วัน ปัสสาวะที่เป็นเลือดค่อยๆ จางลงจนหายไป จึงได้อนุญาตให้กลับบ้านในที่สุด

พ.สุรัตน์

เหตุใด factor VIII level ที่ได้ตรวจหลังจากที่ผ่าตัดแล้ว (ร้อยละ 120) จึงได้ค่าสูงกว่าที่ได้คำนวณไว้ (ร้อยละ 100)

อ.นภชาญ

เป็นเพราะการคำนวณที่ได้ทำในผู้ป่วยรายนั้นไม่ได้คำนวณจากระดับ factor VIII level ของเดิมของผู้ป่วยก่อนผ่าตัดซึ่งเจาะระดับ factor VIII level ได้ร้อยละ 20 ค่า factor VIII level ที่ได้ตรวจหลังผ่าตัดจึงเท่ากับร้อยละ 100 (ตามที่ได้ให้ cryoprecipitate ไปจากการคำนวณ) + ร้อยละ 20 (factor VIII level พื้นฐานของผู้ป่วย) = ร้อยละ 120 เท่ากับผลตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ออกมา

ดังนั้นการคำนวณเพื่อแก้ไขระดับ factor VIII level ของผู้ป่วยให้ได้ตามเป้าหมาย ควรคำนวณจากระดับ factor VIII level ซึ่งเป็นพื้นฐานเดิมของผู้ป่วย ดังนั้นในผู้ป่วยรายนี้หากต้องการแก้ไขให้ได้ factor VIII level ที่ร้อยละ 100 ก็ควรคำนวณเพื่อแก้ไข factor VIII level จำนวนร้อยละ 80 เท่านั้น [ร้อยละ 100 ลบร้อยละ 20 (factor VIII level พื้นฐานของผู้ป่วย)]

พ.สุรัตน์

ในผู้ป่วย hemophilia A นอกเหนือจากการรักษาโดยการให้ส่วนประกอบของเลือดแล้ว มีวิธีการรักษาด้วยวิธีอื่นอีกหรือไม่

พ.วัชรินทร์

มีการรักษาทางยาได้เช่นกันได้แก่ 1. 1-Deamino-8-D-Arginine Vasopressin (DDAVP) ให้ยาในขนาด 0.3 ไมโครกรัม/น้ำหนักตัวเป็นกิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำช้าๆ ใน 20 นาทีหรือทางชั้นใต้ผิวหนัง โดยต้องให้ยาก่อนที่จะทำการหัตถการ 30-60 นาที 2. ยากลุ่ม antifibrinolytics ได้แก่ tranexamic acid โดยยาในกลุ่มนี้จะได้ผลดีในบริเวณที่เป็น mucous membranes เช่น ช่องปาก ทางเดินอาหาร ทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น ให้ในขนาด 25 มก./กก. วันละ 3-

4 ครั้ง^{1,7}

อ.นภชาญ

กลไกการออกฤทธิ์และข้อเสียของยา DDAVP เป็นอย่างไร

พ.สุรัตน์

DDAVP จะไปกระตุ้นให้ endothelial cells ปลดปล่อย factor VIII และ vWF ที่กักเก็บไว้ในเซลล์ออกมา ทำให้ระดับ factor VIII และ vWF มีการเพิ่มขึ้นได้ ดังนั้นยานี้จะได้ผลดีต่อผู้ป่วยที่เป็น mild หรือ moderate hemophilia A เท่านั้นเพราะเซลล์ยังพอมี factor ที่ถูกกักเก็บไว้ในเซลล์อยู่บ้าง โดยจะทำให้ระดับ factor VIII เพิ่มขึ้นจากระดับพื้นฐานของผู้ป่วยได้ 2-3 เท่าในเวลา 30-60 นาทีหลังจากที่ให้ยาไปแล้วแต่จะไม่ได้ผลในผู้ป่วย severe hemophilia เลยเนื่องจากในผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการขาด factor อย่างรุนแรงทำให้ไม่มี factor ที่ถูกกักเก็บไว้ใน endothelial cells อยู่เลย^{7,10}

อย่างไรก็ตามการให้ยาในกลุ่มนี้จะมีได้ผลดีที่สุดในการครั้งแรกที่ให้ยาเท่านั้น หลังจากนั้นการให้ยาในครั้งต่อไปก็จะได้ผลลดลงเรื่อยๆ หรือมีภาวะ tachypylaxis ทั้งนี้ก็เป็นเพราะกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่นำ factor VIII และ vWF ที่ได้กักเก็บไว้ในเซลล์ออกมาใช้ ดังนั้นการให้ยาครั้งแรกก็จะทำให้ factor ที่ออกมาปริมาณเยอะที่สุด ส่วนการใช้ครั้งต่อไป มักจะยอมทำให้ factor ที่ออกมาปริมาณที่ลดลงไปตามลำดับโดยพบว่าหากมีการให้ยานี้มากกว่า 3 ครั้งแล้วมักจะไม่ได้ประโยชน์เพิ่มเติม^{7,10}

ในส่วนของผลเสียนั้น เนื่องจากยานี้มีฤทธิ์เป็น potent antidiuretic ดังนั้นก็อาจทำให้เกิดภาวะ hyponatremia ได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่รับประทานน้ำมากกว่า 1 ลิตรใน 24 ชั่วโมงหลังจากที่ได้รับยานี้ไป^{7,10}

อ.นภชาญ

ยาในกลุ่ม antifibrinolytics ได้แก่ tranexamic acid มีข้อห้ามใช้อย่างไรบ้าง

พ.สุรัตน์

ยาในกลุ่มนี้มีข้อห้ามใช้ที่สำคัญเป็นอย่างยิ่งเลย

คือ ภาวะปัสสาวะเป็นเลือด (hematuria) เนื่องจากเลือดที่ออกนั้นอาจจะจับตัวเป็นลิ่มเลือดและทำให้เกิดการอุดตันของระบบทางเดินปัสสาวะเกิดเป็น post-renal acute kidney injury ได้^{1,7,10}

อ.นภชาญ

ควรให้การรักษาดูแลการป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylactic treatment) ในผู้ป่วย hemophilia เมื่อใด

พ.สุรัตน์

ผู้ป่วยที่ควรได้รับการรักษาดูแลการป้องกันแบบปฐมภูมิ คือ ผู้ป่วย severe hemophilia (factor level < ร้อยละ 1 ของค่าปกติ) ที่เริ่มมีอาการเลือดออกชนิดที่เกิดขึ้นเองแล้ว โดยมีจุดประสงค์ก็เพื่อลดจำนวนครั้งที่เกิดเลือดออกและลดโอกาสเลือดออกในข้อซึ่งอาจก่อให้เกิดพยาธิสภาพที่ข้ออย่างถาวรตามมา สำหรับวิธีการแก้ไขนั้นมีเป้าหมายคือทำให้ factor level ของผู้ป่วยมีระดับที่มากกว่าร้อยละ 1 อยู่ตลอดเวลาซึ่งเป็นระดับที่สามารถลดโอกาสในการเกิดเลือดออกชนิดที่เกิดขึ้นเองได้ โดยขนาดที่ใช้ในการรักษานั้นใน hemophilia A จะให้ factor VIII concentrates 25-40 ยูนิต/กก. 3 ครั้งต่อสัปดาห์ และใน hemophilia B จะให้ factor IX concentrates 25-40 ยูนิต/กก. 2 ครั้งต่อสัปดาห์ อย่างไรก็ตามการรักษาดูแลการป้องกันแบบปฐมภูมินั้นมีความจำเป็นต้องใช้ factor concentrates เท่านั้นเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่อาจเกิดขึ้น หากได้รับส่วนประกอบของเลือดในระยะยาว ดังนั้นย่อมมีค่าใช้จ่ายที่สูงมาก และถึงแม้จะสามารถสนับสนุนในเรื่องค่าใช้จ่ายได้การรักษาดูแลการป้องกันแบบปฐมภูมิในบางครั้งก็อาจทำได้ยากเช่นกันเนื่องจากในผู้ป่วยเด็กเล็กนั้นมักจะหาหลอดเลือดดำเพื่อให้ยาเข้าทางหลอดเลือดได้ลำบาก หรือหากตัดสินใจใส่ central vein catheters เพื่อให้ยาเข้าทางหลอดเลือดได้สะดวกขึ้นก็ย่อมมีความเสี่ยงที่อาจเกิดการติดเชื้อโรคหรือตีตันของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเช่นกัน^{1,7,10}

บทสรุป

โรค hemophilia นับเป็นโรคหนึ่งที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติ และถือเป็นโรคในกลุ่ม bleeding disorder ที่มีความผิดปกติทางพันธุกรรมที่พบได้มากเป็นอันดับ 2 เป็นรองเพียงแก่โรค vWD เท่านั้น การซักประวัติก็ถือว่ามีความสำคัญมากผู้ป่วยจะมาด้วยความผิดปกติของกลไกการแข็งตัวของเลือดแบบทุติยภูมิที่เป็นมาตั้งแต่อายุน้อย ในส่วนของผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้นก็จะพบความผิดปกติคือมี aPTT ที่ยาวกว่าปกติเพียงอย่างเดียว สำหรับการตรวจ mixing study นั้นถือว่ายังเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่มีความสำคัญเพราะเป็นการตรวจที่สามารถให้การวินิจฉัยเบื้องต้นได้ รวมทั้งยังสามารถทำได้ในโรงพยาบาลทั่วไป ในลำดับของการรักษานั้นหลักการสำคัญก็คือต้องทราบก่อนว่าสารประกอบของเลือดแต่ละอย่างมีส่วนประกอบของเลือดที่ต้องการแก้ไขเป็นจำนวนเท่าใด เพื่อที่จะนำมาคำนวณให้ได้ตามเป้าหมายที่ต้องการ โดยข้อควรจำก็คือ factor VIII 1 ยูนิต/กก. จะเพิ่ม factor VIII level ได้ร้อยละ 2 โดยมี half-life 8–12 ชั่วโมง และ factor IX 1 ยูนิต/กก. จะเพิ่ม factor IX level ได้ร้อยละ 1 โดยมี half-life 18–24 ชั่วโมง และอย่าลืมว่าการแก้ไขภาวะการแข็งตัวของเลือดที่ผิดปกติในโรค hemophilia ที่ต้องการให้ factor level อยู่ในปริมาณที่สูงโดยใช้ FFP นั้นจำเป็นต้องใช้ FFP ในปริมาณที่เยอะมาก ดังนั้นก็อาจก่อให้เกิดผลเสียคือภาวะน้ำเกินตามมาได้ ดังนั้นจึงควรหลีกเลี่ยงการใช้สารประกอบของเลือดชนิดนี้ถ้าไม่จำเป็น

เอกสารอ้างอิง

1. Valder Arruda and Katherine A. High : Coagulation Disorders. 17th Harrison's principles of internal medicine:2008; 725–730.
2. Pier Mannuccio Mannucci: Treatment of von Willebrand's Disease. N Engl J Med 2004;351:683–94.
3. Schneppenheim R, Budde U, Krey S, et al. Results of a screening for von Willebrand disease type 2N in patients with suspected haemophilia A or von Willebrand disease type 1. Thromb Haemost 1996;76:598–602.
4. Jill M. Johnsen and David Ginsburg: von Willebrand Disease. Williams Hematology, 8th edition: 2010; 2069–2088.
5. Barbara A. Konkle: Bleeding and Thrombosis. 17th Harrison's principles of internal medicine:2008; 363–369.
6. พันธุ์เทพ อังชัยสุวิริและวิชัย อติชาตการ: Approach to Bleeding. ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัยและการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 3: 2550; 665–678.
7. Harold R. Roberts, Nigel S. Key, and Miguel A. Escobar: Hemophilia A and Hemophilia B. Williams Hematology, 8th edition: 2010; 2009–2030.
8. World Federation of Hemophilia: Protocols for the Treatment of Hemophilia and von Willebrand Disease 2008; 14:1–13.
9. จุฬารัตน์ มกสันทนะ. Hemophilia. ตำราโลหิตวิทยา การวินิจฉัยและการรักษาโรคเลือดที่พบบ่อยในประเทศไทย ฉบับเรียบเรียงครั้งที่ 3: 2550; 693–704.
10. Kenneth D. Friedman and George M. Rodgers: Inherited Coagulation Disorders; Wintrobe's Clinical Hematology, 12th edition: 2009; 1379–1424.