

# 手術前後血友病患者的 藥物治療

Dr Bonnie Kho

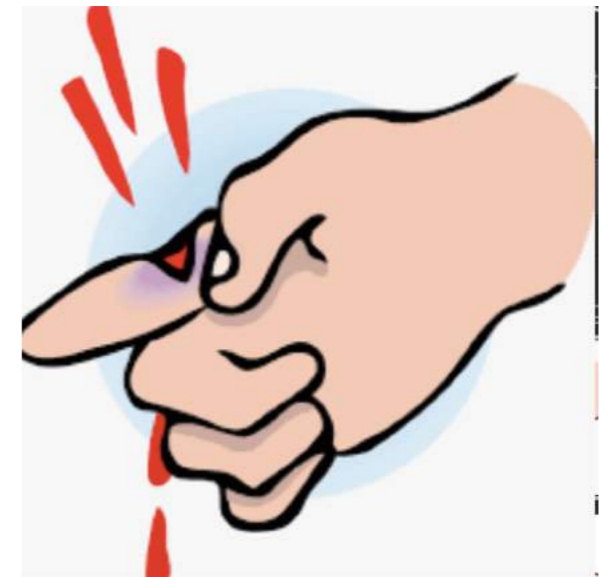
Pamela Youde Nethersole Eastern Hospital

15 April 2018

# 正常 凝血快慢

- 跟血中所有凝血因子濃度有關。
  - 正常 水平~ **50- 150%**

- 血小板 (數量 和 功能 )



例如, 血友病 A 與 B

血中凝血因子濃度降 < 40%

表 1-1 出血严重程度与凝血因子水平之间的关系 [62]

严重程度	凝血因子水平	出血情况
重型	< 1 IU/dl (< 0.01 IU/ml) 或 < 正常水平的1%	[Redacted]
中型	1-5 IU/dl (0.01-0.05 IU/ml) 或 正常水平的1-5%	
轻型	5-40 IU/dl (0.05-0.40 IU/ml) 或 正常水平的5-40%	外伤或手术后严重出血，自发性出血罕见

World Federation of Hemophilia 2012



表 1-1 出血严重程度与凝血因子水平之间的关系 [62]

严重程度	凝血因子水平	出血情况
重型	< 1 IU/dl (< 0.01 IU/ml) 或 < 正常水平的1%	关节或肌肉自发性出血，大部分情况下没有明确的止血问题
中型	1-5 IU/dl (0.01-0.05 IU/ml) 或 正常水平的1-5%	偶尔出现自发性出血；轻微外伤或手术时出血时间延长
轻型	5-40 IU/dl (0.05-0.40 IU/ml) 或 正常水平的5-40%	外伤或手术后严重出血，自发性出血罕见

World Federation of Hemophilia 2012



# 手術準備預防治療

## 因子補充量

- 若作視乎手術種類而定。
  - 預定達到血中因子百分比濃度自 **50-100%**

## 推荐的血浆因子峰值水平和治疗疗程（没有严重资源财力限制国家）

出血类型	血友病A	
	预期水平 (IU/dl)	疗程（天）
手术（大）		
▪ 术前	80-100	
▪ 术后	60-80 40-60 30-50	1-3 4-6 7-14
手术（小）		
▪ 术前	50-80	
▪ 术后	30-80	1-5，取决于手术类型

## 推荐的血浆因子峰值水平和治疗疗程（没有严重资源财力限制国家）

出血类型	血友病A	
	预期水平 (IU/dl)	疗程 (天)
手术 (大)		
▪ 术前	80-100	
▪ 术后	60-80 40-60 30-50	1-3 4-6 7-14
手术 (小)		
▪ 术前	50-80	
▪ 术后	30-80	1-5, 取决于手术类型



## 推荐的血浆因子峰值水平和治疗疗程（没有严重资源财力限制国家）

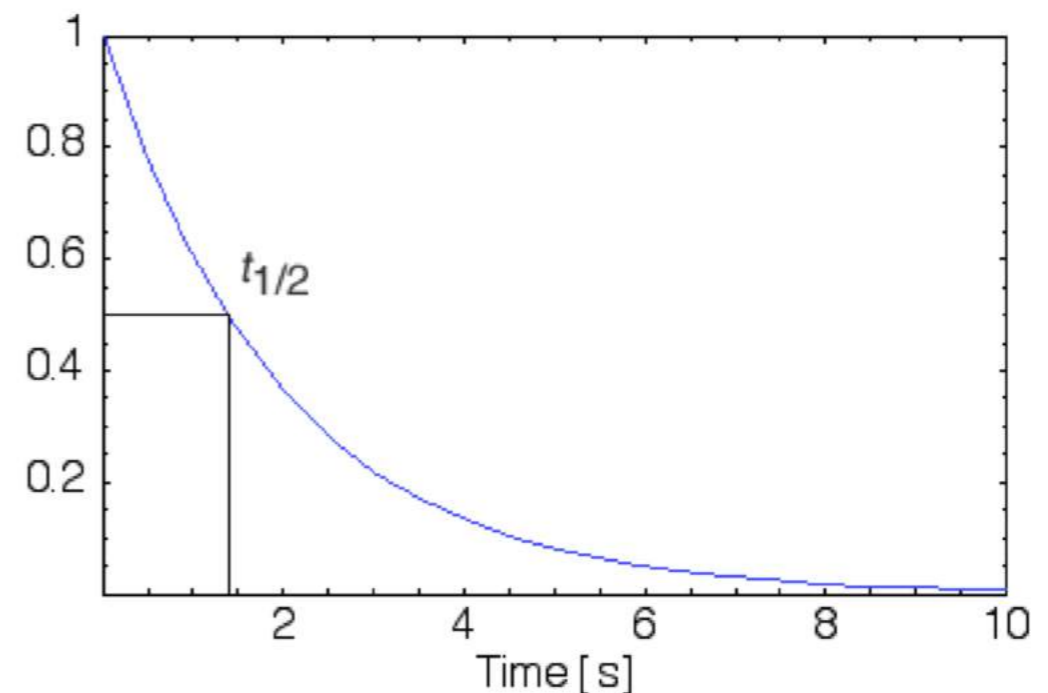
出血类型	血友病B	
	预期水平 (IU/dl)	疗程 (天)
手术 (大)		
▪ 术前	60-80	
▪ 术后	40-60 30-50 20-40	1-3 4-6 7-14
手术 (小)		
▪ 术前	50-80	
▪ 术后	30-80	1-5, 取决于手术类型

## 推荐的血浆因子峰值水平和治疗疗程（没有严重资源财力限制国家）

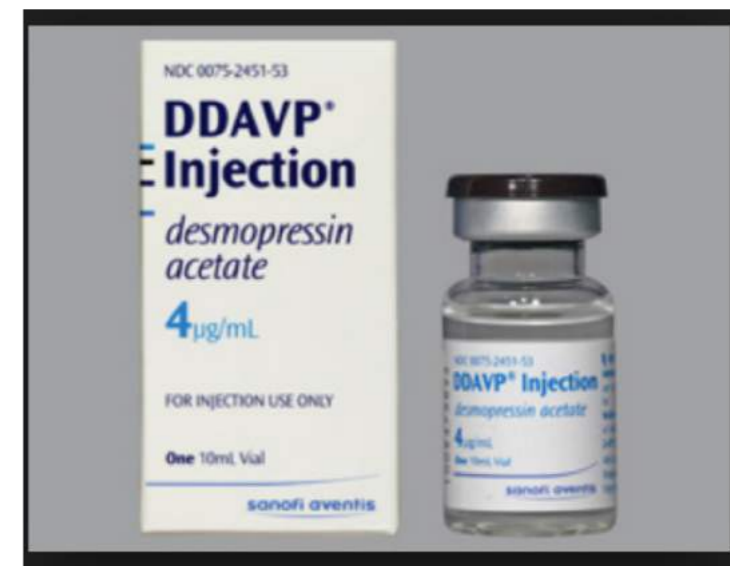
出血类型	血友病A		血友病B	
	预期水平 (IU/dl)	疗程 (天)	预期水平 (IU/dl)	疗程 (天)
手术 (大)				
▪ 术前	80-100		60-80	
▪ 术后	60-80 40-60 30-50	1-3 4-6 7-14	40-60 30-50 20-40	1-3 4-6 7-14
手术 (小)				
▪ 术前	50-80		50-80	
▪ 术后	30-80	1-5, 取决于手术类型	30-80	1-5, 取决于手术类型

# 凝血因子补充治疗

- 第八因子 ( FVIII ) 的半衰期是8至12小时
- 第九因子 ( FIX ) 的半衰期是18至24小时



- **Desmopressin ( DDAVP ) :**
  - 可用於輕度的**hemophilia A** 患者
    - (不能增加第九因子)
  - 宜先做**DDAVP**效應的個體化檢測 ( DDAVP challenge test )
- 副作用：
  - 抗利尿
    - (若用 > 兩天,應限制每天攝水量)



# 基本原則

血友病患者如需手術：

- 最好在設有血友病治療中心的醫院進行
  - 安排足夠抗凝血因子濃縮劑和實驗室支援。
- 實驗室：
  - 凝血因子水平監測
  - 抑制物 ( inhibitor ) 測試

# 術前評估

- 復健科與血液科的合作
- 手術的執行
- 護理師如何在多科別中居中安排、整合及協調

以上原則 應用於  
一般血友病患者的手術 ....

例子 ...

# 牙科手術 / 拔牙





# 牙科 / 拔牙

- 牙科醫生的技術治療
  - 一般在有 凝血因子保障的情況下 (20-40%)進行
- 牙科手術後使用 **Transamine**
- 對有FVIII或FIX 抑制物的患者進行牙科手術時
  - 需要仔細規劃預防出血

# 牙科 / 拔牙

- 可服 **panadol** 或 **COX II inhibitor** 止痛
  - 必須避免使用 非類固醇消炎藥 (NSAID) 和阿司匹林 ( aspirin )
- 拔牙後, 應建議患者避免食用熱的食物和飲料, 直至感覺恢復正常。

# 骨科/關節手術



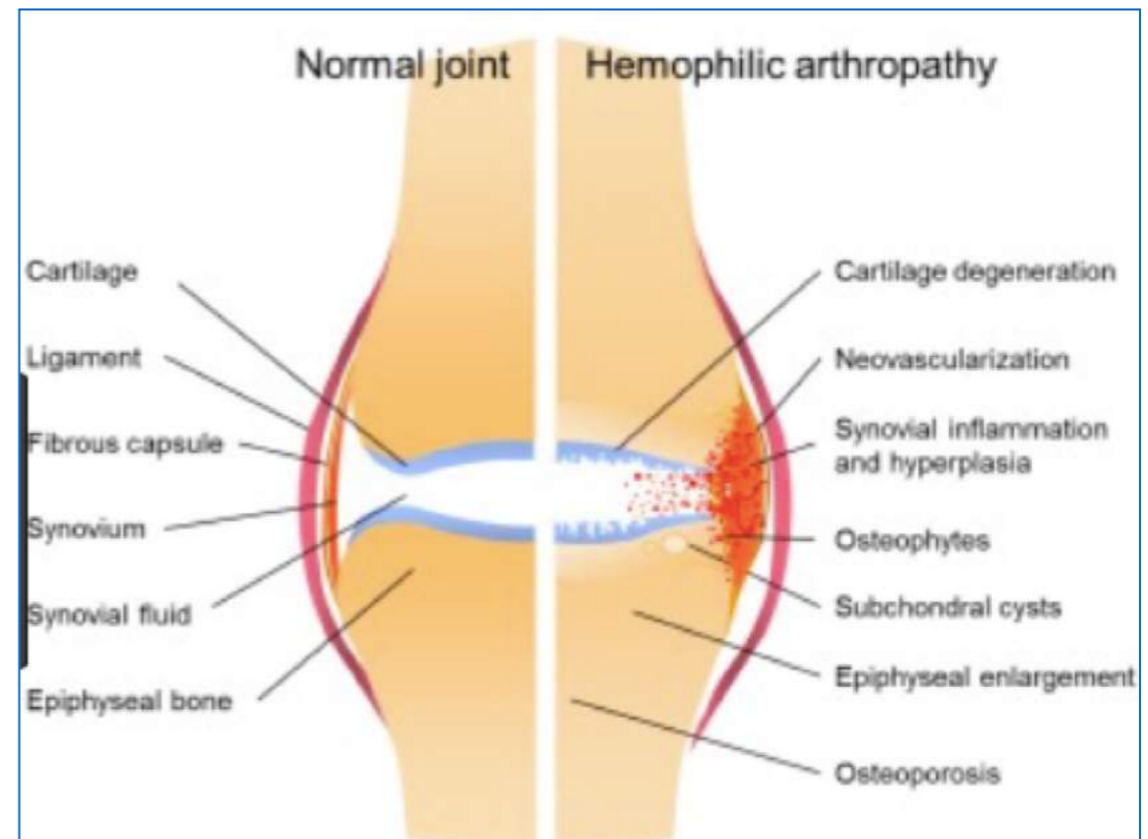
# 血友病患者關節

較容易出血、受損

有效的**凝血因子治療**能防止不斷的出血進而造成關節的變形

關節損耗太嚴重

可能要進行**關節置換手術**



Science Direct 2017

# 血友病性關節病：疾病階段

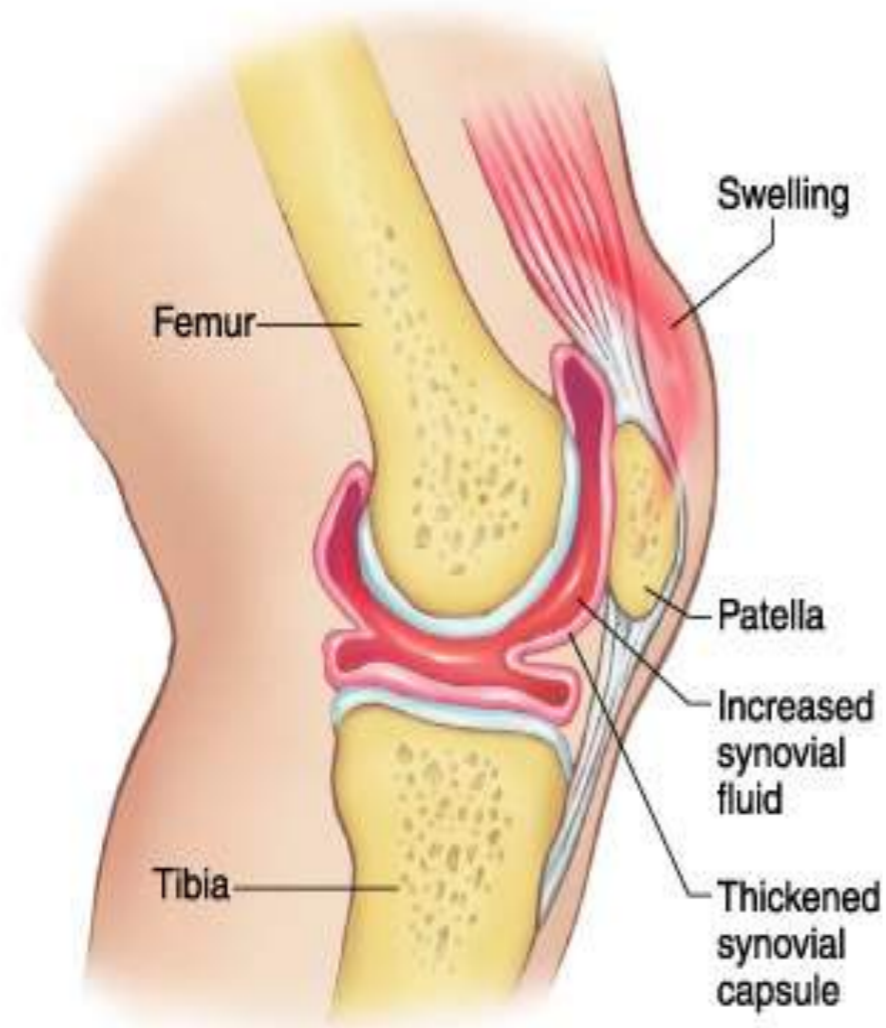
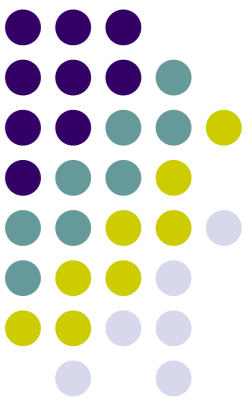
## 早期

- 解決**軟組織** ( soft tissue ) 改變
- eg. 關節鏡**滑膜**切除術
  - 減少關節出血的發生

## 晚期

- 骨科手術

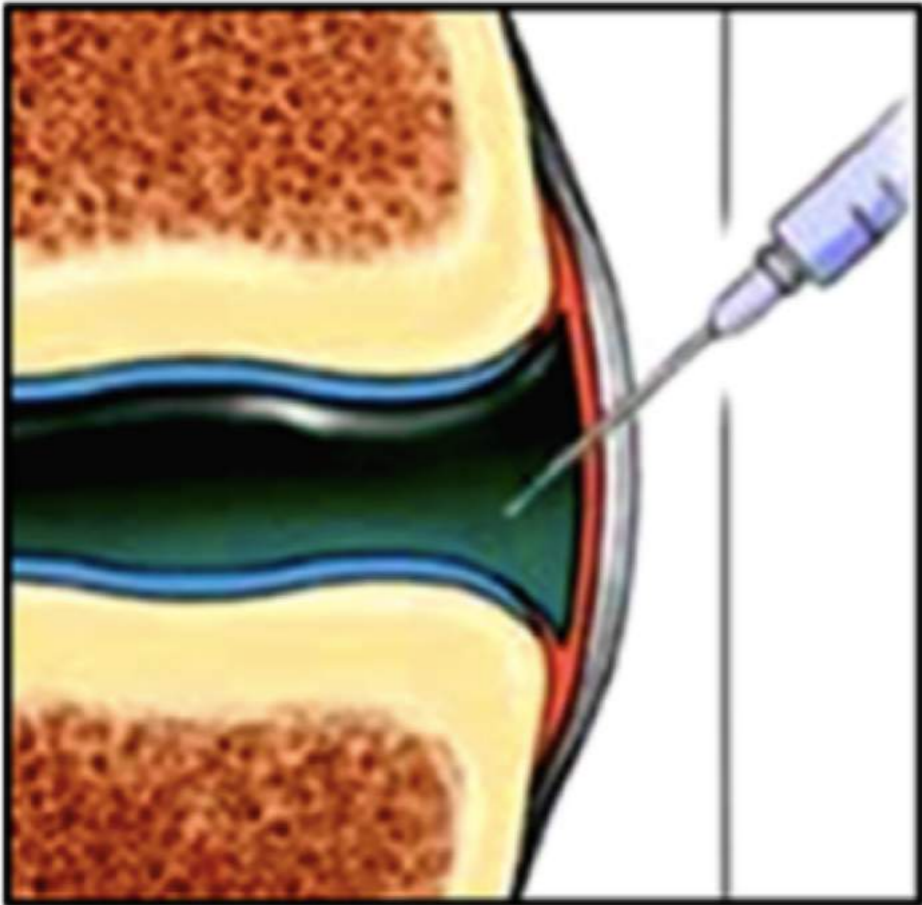
# 滑膜炎症



- 滑膜
- 在關節囊和滑液關節的關節腔之間發現軟組織
- 滑膜炎

# 滑膜切除術

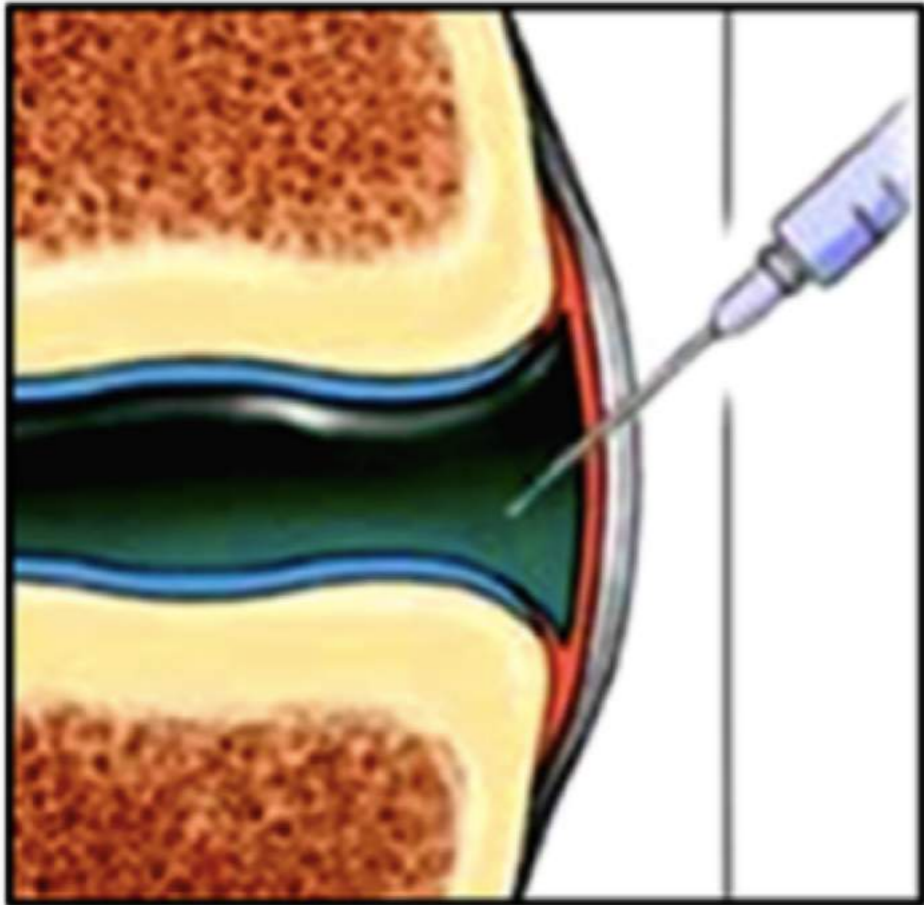
- 放射性滑膜切除術
- 外科滑膜切除
  - 關節鏡手術（或開放性手術）
  - 需要使用較大量凝血因子（手術及康復期）。



**Intraarticular Injection**

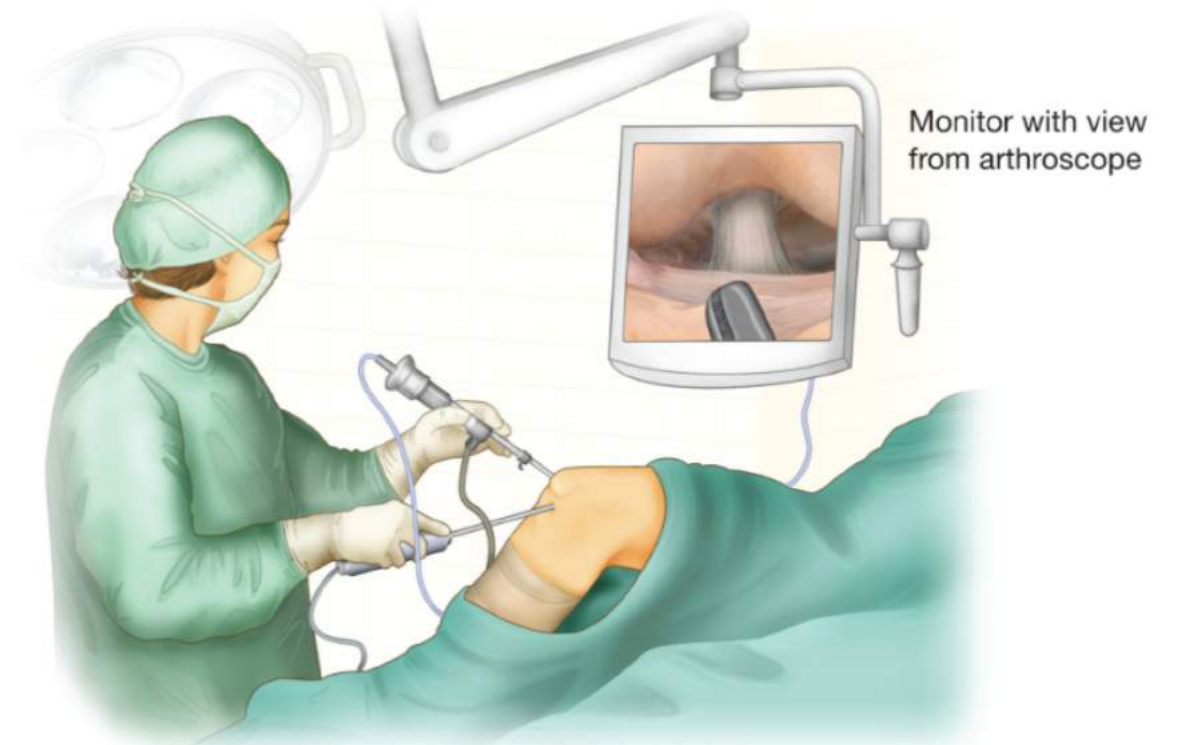
John Hopkin's Medicine





**Intraarticular Injection**

John Hopkin's Medicine



**Knee arthroscopy**



A

grade 1



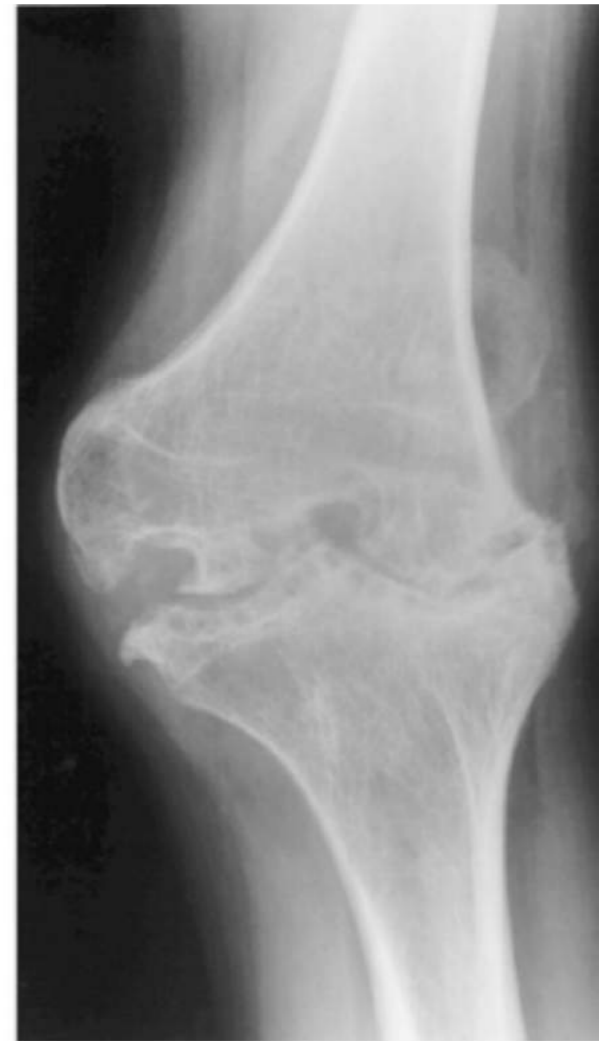
B

grade 2



C

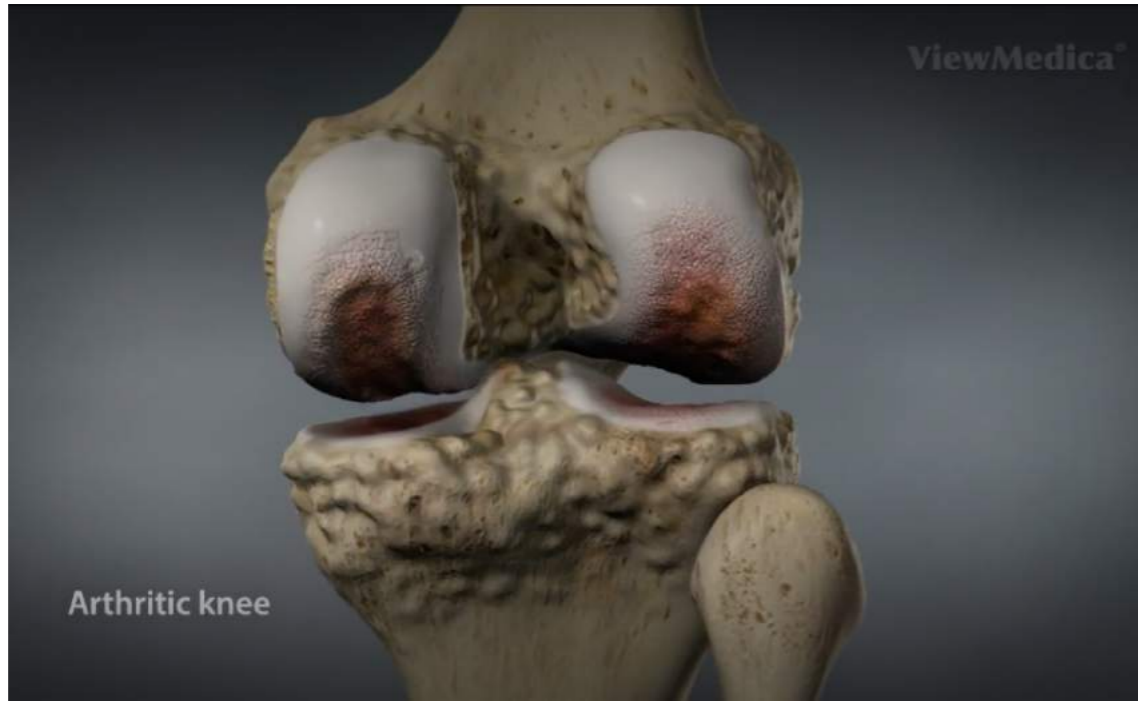
grade 3



D

grade 4

Modified Arnold-Hilgartner classification of hemophilic arthropathy.



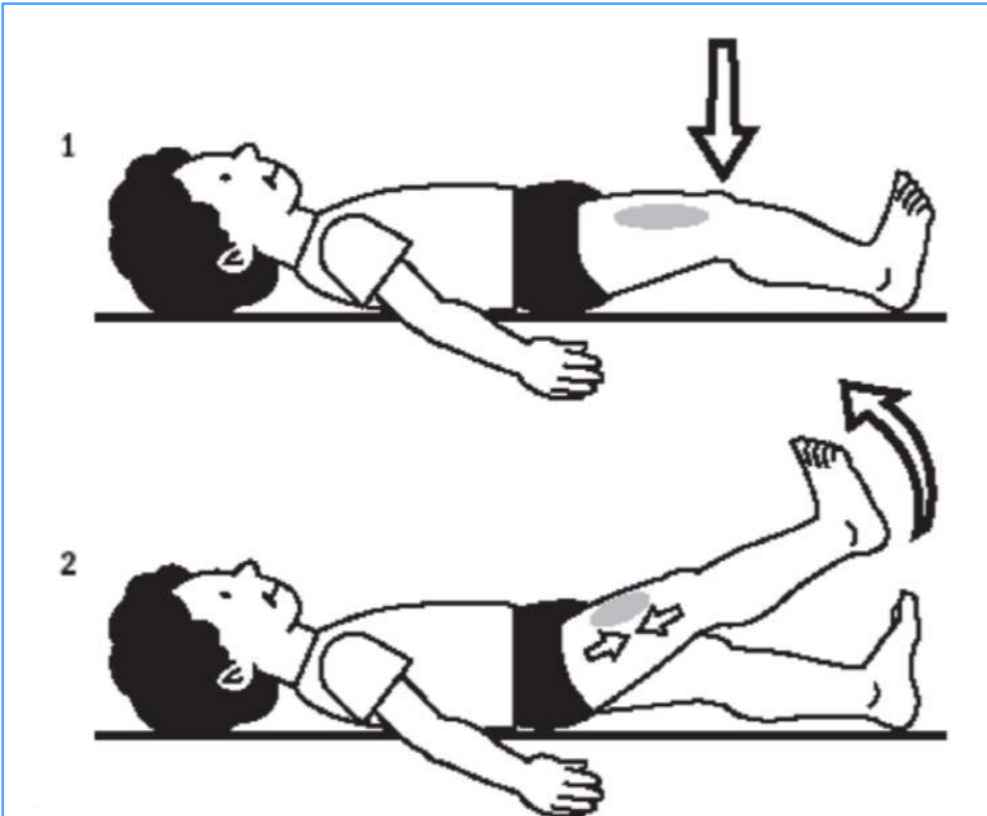
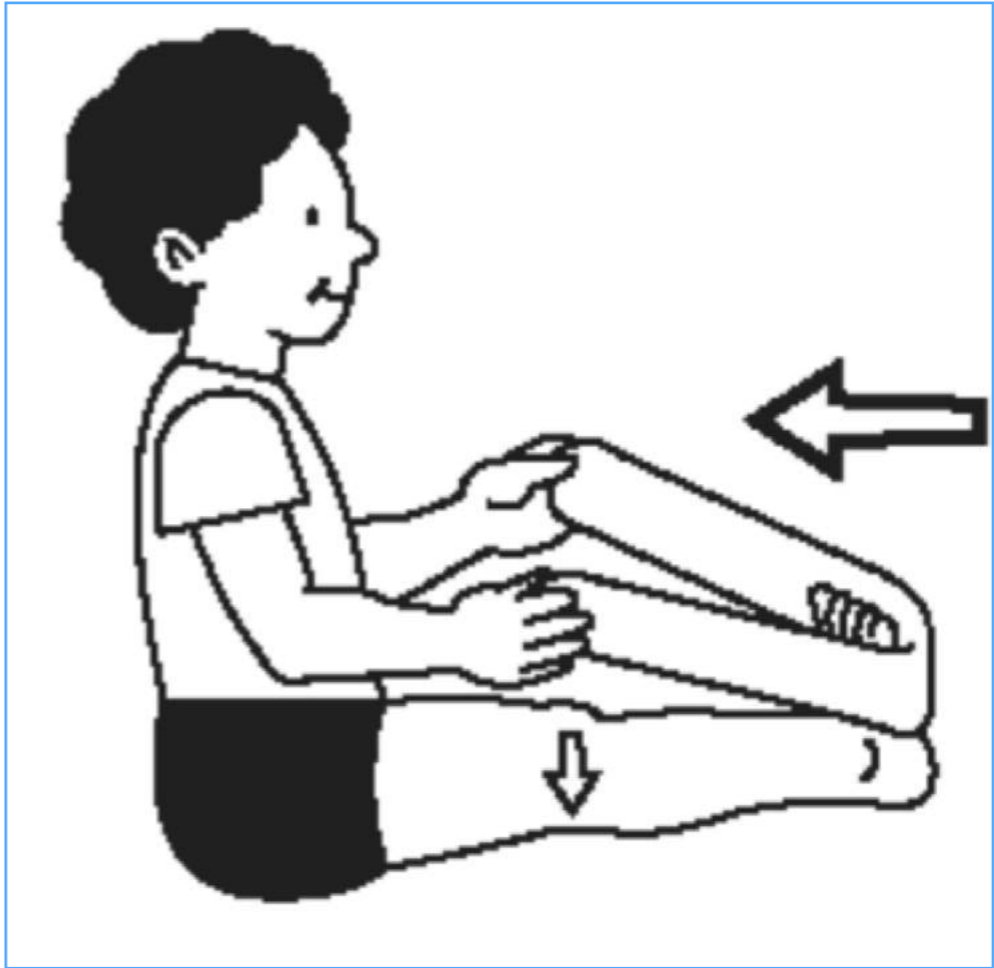
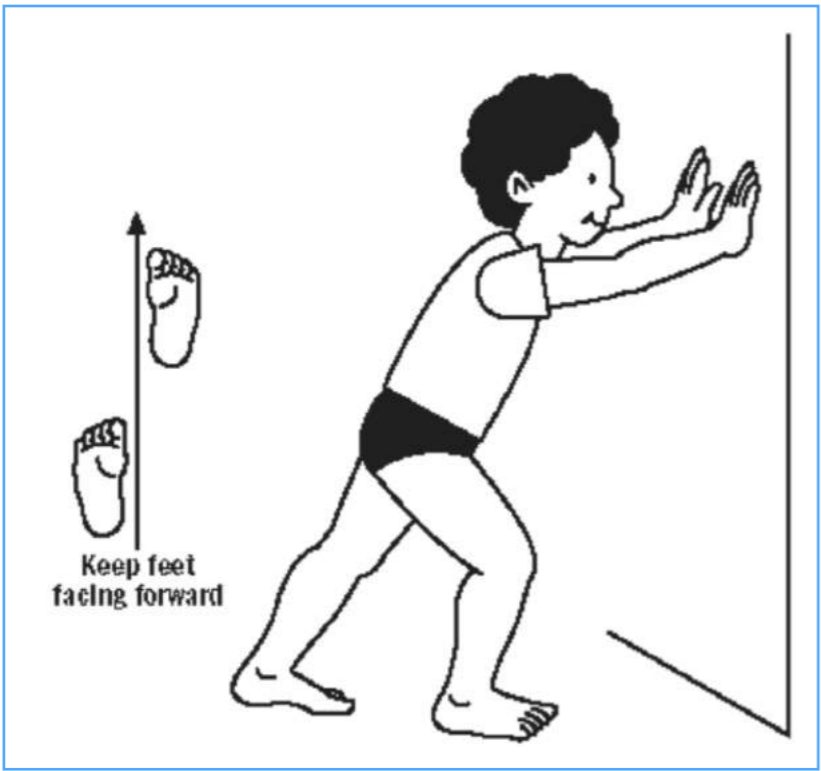
## 膝關節置換手術

# 手術期前後注意事項：關節手術

- 血友病患者因為缺乏凝血因子
  - 術後可能會出現血腫或是感染的風險
- **術前**注意肌肉訓練

# 關節手術：術前注意肌肉訓練

- eg . 膝關節 術前
  - 大、小腿的肌肉
    - 針對質與量進行訓練
    - 有助於往後的復健過程



## 術後 凝血因子 抑制物 ( inhibitor ) 篩查

1. 所有接受強化治療超過**5**天的患者
  - 在最後一次輸注後4週內，應檢測 **抑制物**
  
2. a. 輕型血友病A患者
- b. 首次接受強化因子替代療法的患者
  - 應在手術後4-12週重新篩查

# 血友病基因携带者 ( hemophilia gene carrier )





# 血友病基因攜帶者 ( hemophilia gene carrier )

- 了解其**Factor VIII**或**IX** 水平
  - 可幫助計劃預防和治療措施
  - 部份在手術前也可能需要用濃縮因子和/或DDAVP治療

# 血友病基因攜帶者

可能有低 Factor VIII 或 Factor IX 水平，  
並且有血友病的症狀。

# 血友病基因攜帶者

- 在懷孕期間
  - Factor **VIII**的水平上升。
    - 如在懷孕前沒被診斷
    - 較難在懷孕期間確定因子水平

# 血友病基因攜帶者

- 在懷孕期間
  - Factor **VIII**的水平上升。
    - 如在懷孕前沒被診斷
      - 較難在懷孕期間確定因子水平
- Factor **IX** 的水平在懷孕期間不增加。

# 生產時

- 採取特殊的安全措施，避免傷害嬰兒。
- eg, 如果可能的話，包括
  - 不使用
    - 鑷子 產鉗分娩 ( forcep delivery )或
    - 真空吸引輔助生產 ( vaccum suction )

# 攜帶血友病基因的母親在分娩後

- 有嚴重出血的風險。
  - 這是因為懷孕期間因子**VIII**的高水平在分娩後回落到較低水平。
  - 部分有產後出血，需要治療才能止血。

# 防治出血

- 預防性因子替代補充的方法
- Desmopressin ( DDAVP ) 氨加壓素
  - 可提高.FVIII的水平 ( 基線水平的三至六倍 ) ，
  - 輕型 ( +/- 中型 ) A 型血友病患者的粘膜 或 肌肉出血。
  - 宜作 **DDAVP**效應的個體化檢測。

血管性血友病

von Willebrand's disease



# 不同类型的血友病治疗药物作用于凝血过程的不同环节

## 重组和血浆源性凝血因子IX:

- 增加血液中凝血因子IX的水平
- 增加形成血凝块的能力

## 凝血酶原复合物 (pcc):

- 增加血液中凝血因子IX的水平
- 增加形成血凝块的能力
- 包含其他凝血因子, 但不含凝血因子VIII

## 新鲜冷冻血浆:

- 增加血液中凝血因子VIII和IX的水平
- 增加形成血凝块的能力
- 也包含其他因子

## 冷沉淀:

- 增加血液中凝血因子VIII的水平
- 增加形成血凝块的能力
- 包含其他凝血因子, 但不含凝血因子IX

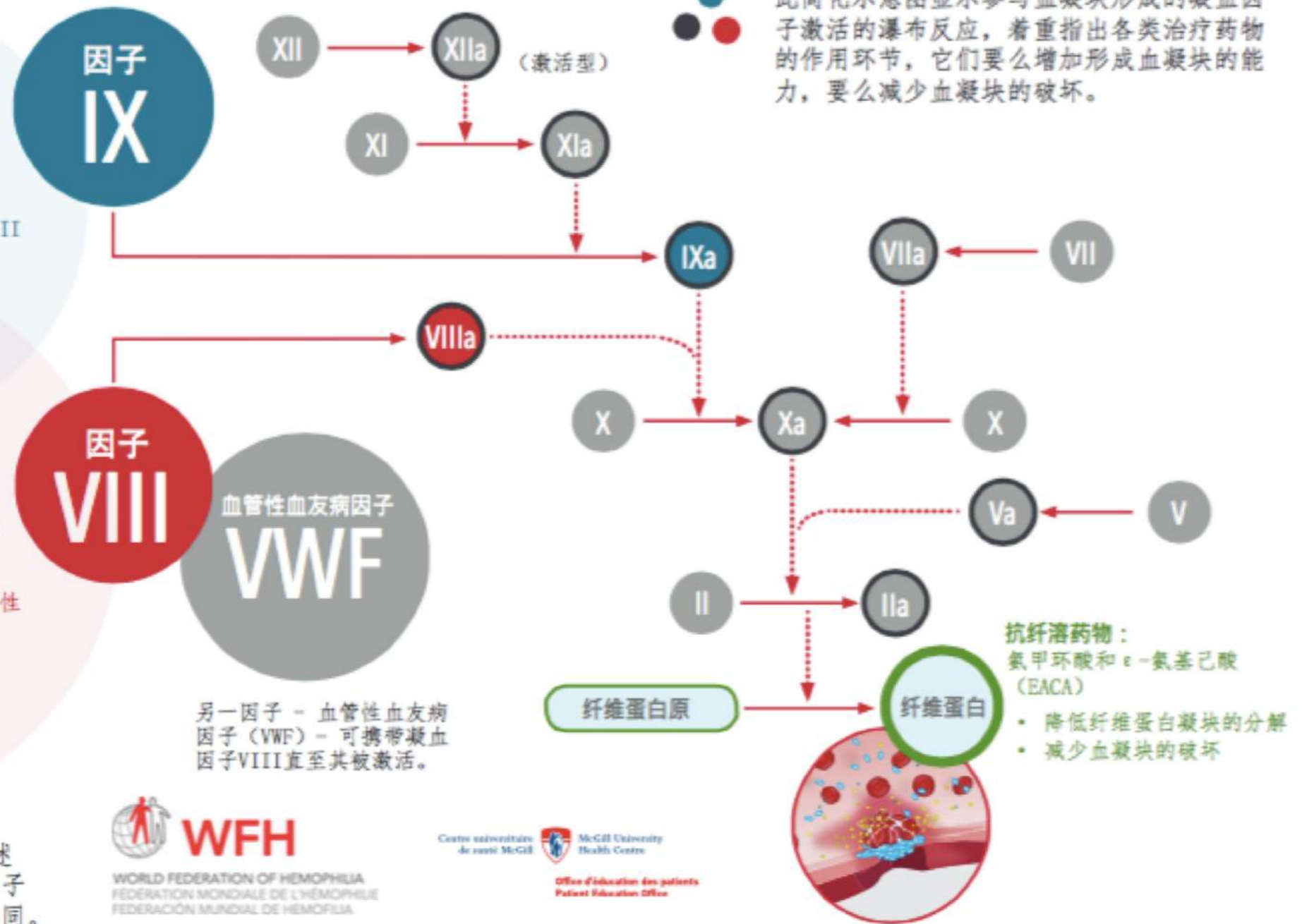
## 去氨加压素 (DDAVP):

- 增加血液中可用的凝血因子VIII和血管性血友病因子 (VWF) 的水平
- 增加形成血凝块的能力

## 重组和血浆源性凝血因子VIII浓缩剂:

- 增加血液中凝血因子VIII的水平
- 增加形成血凝块的能力

其他凝血因子缺失的替代疗法和上面描述的凝血因子VIII (A型血友病) 和凝血因子IX (B型血友病) 替代疗法的作用原理相同。



# 不同类型的血友病治疗药物作用于凝血过程的不同环节

## 重组和血浆源性凝血因子IX:

- 增加血液中凝血因子IX的水平
- 增加形成血凝块的能力

## 凝血酶原复合物 (pcc):

- 增加血液中凝血因子IX的水平
- 增加形成血凝块的能力
- 包含其他凝血因子, 但不含凝血因子VIII

## 新鲜冷冻血浆:

- 增加血液中凝血因子VIII和IX的水平
- 增加形成血凝块的能力
- 也包含其他因子

## 冷沉淀:

- 增加血液中凝血因子VIII的水平
- 增加形成血凝块的能力
- 包含其他凝血因子, 但不含凝血因子IX

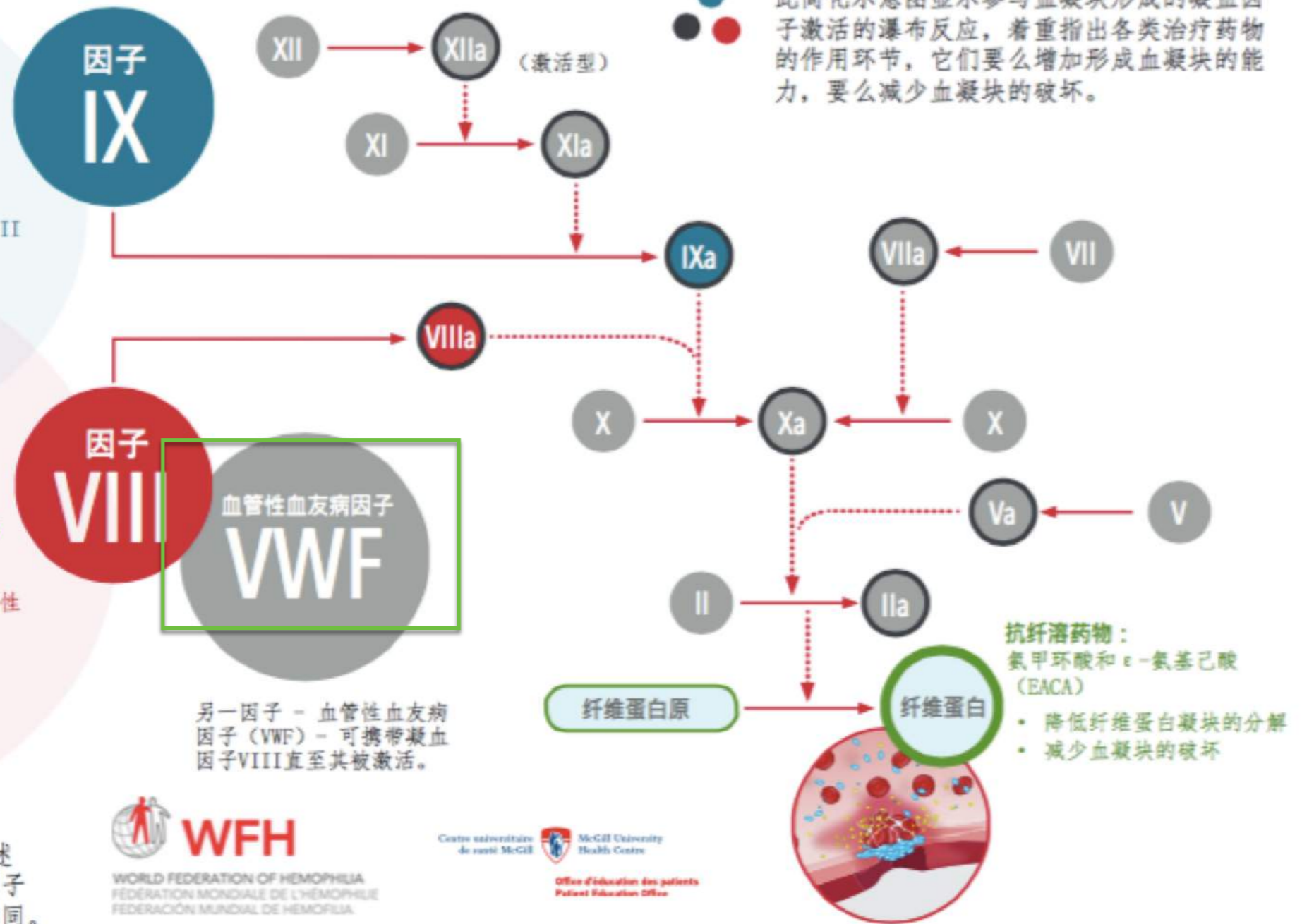
## 去氨加压素 (DDAVP):

- 增加血液中可用的凝血因子VIII和血管性血友病因子 (VWF) 的水平
- 增加形成血凝块的能力

## 重组和血浆源性凝血因子VIII浓缩剂:

- 增加血液中凝血因子VIII的水平
- 增加形成血凝块的能力

其他凝血因子缺失的替代疗法和上面描述的凝血因子VIII (A型血友病) 和凝血因子IX (B型血友病) 替代疗法的作用原理相同。



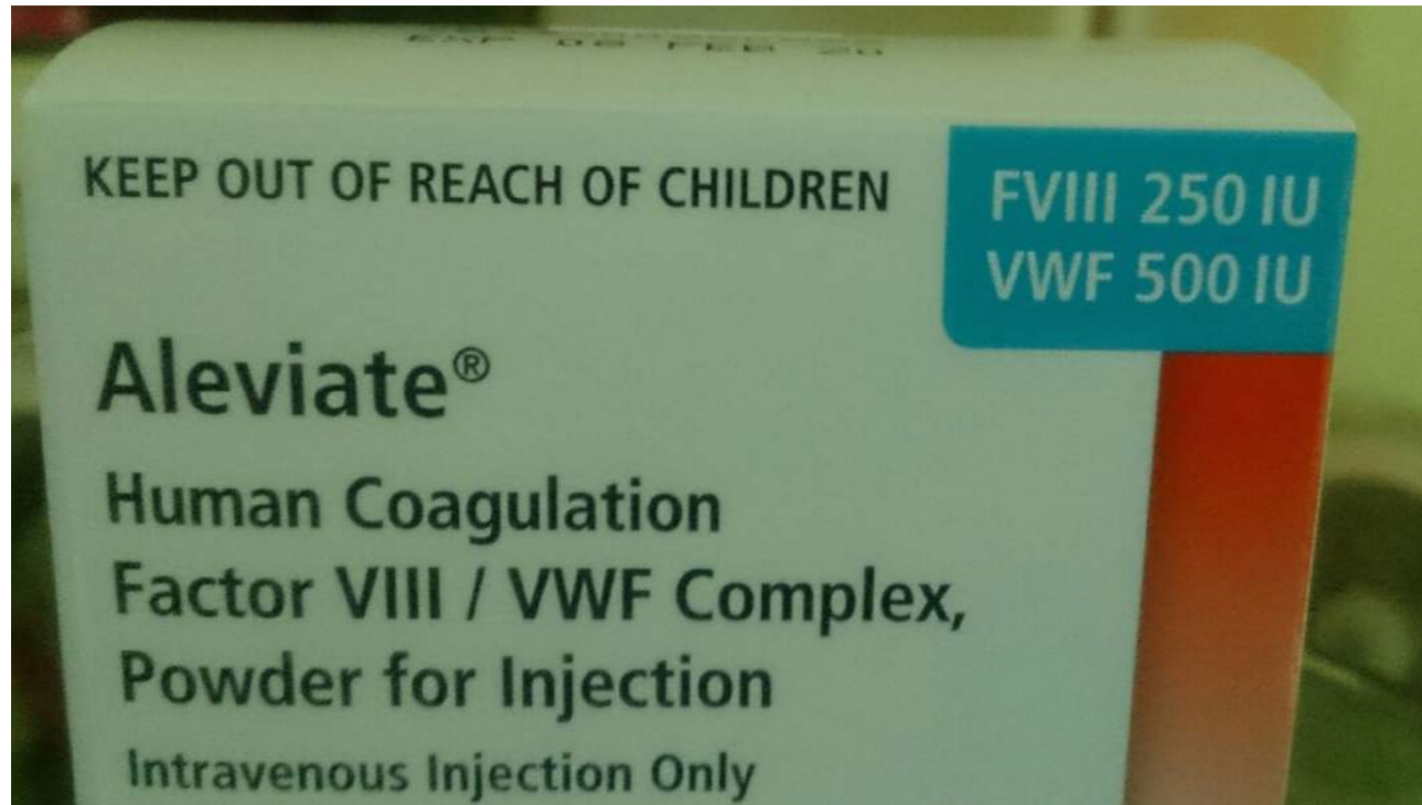
# VWF 在凝血的作用

- 受傷流血時
  - 血液中的VWF會附著在稱為血小板上
    - 這有助於血小板 像膠水一樣
      - 在損傷部位形成凝塊並阻止出血。

**VWD**

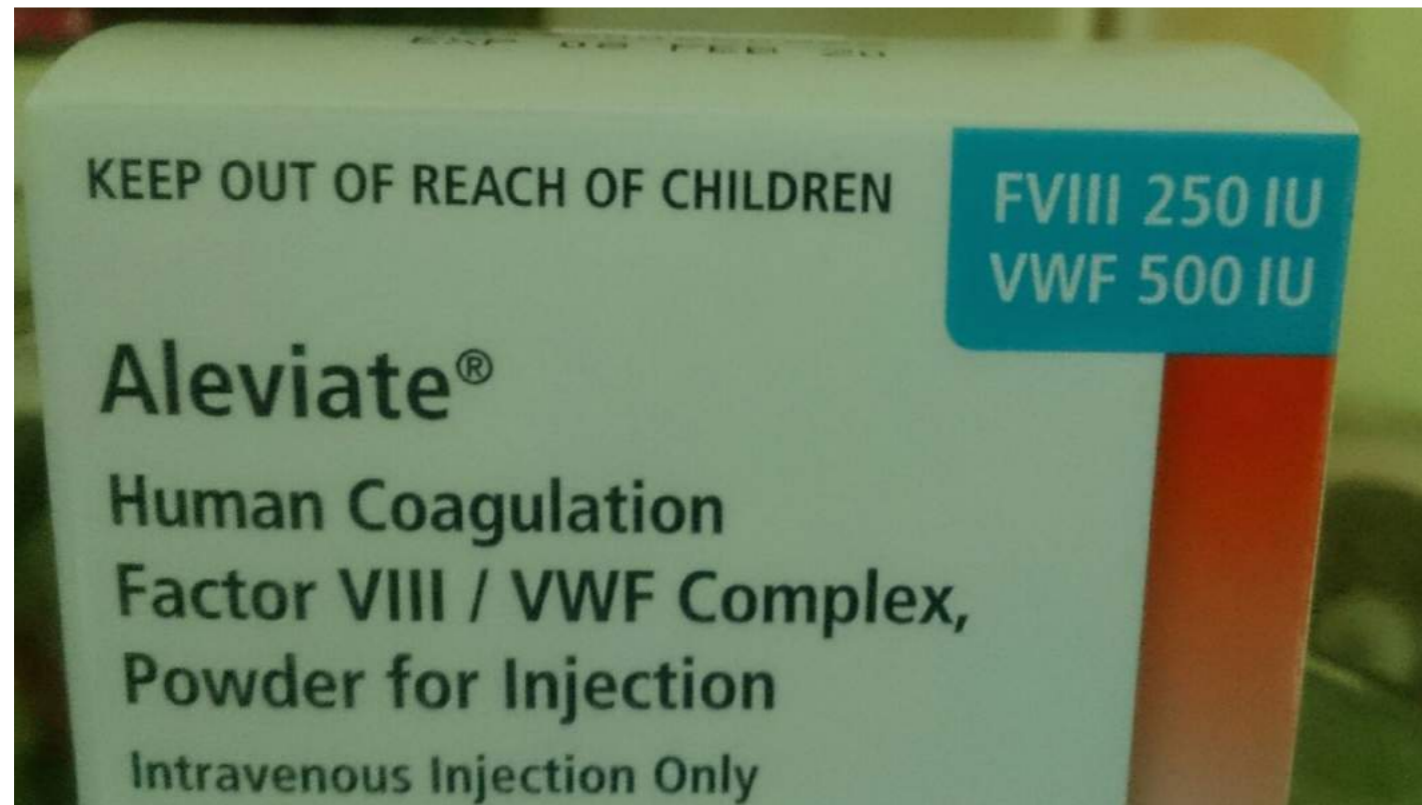
兩性 發生率同等

但女性更容易注意到這些症狀，  
因為在月經期和分娩後出血嚴重或異常。



你知道這兩個品牌的分別嗎？

von Willebrand disease 患者要用含 VW Factor 的凝血因子



# 總結

- 在任何介入手術或侵入性牙科治療期間
  - 必須在患者血漿中達到足夠的凝血因子水平
  - 必須排除抑製劑的存在。



# 總結

- 在任何介入手術或侵入性牙科治療期間
  - 必須在患者血漿中達到足夠的凝血因子水平
  - 必須排除抑製劑的存在。
- 視乎手術性質，以決定需要凝血因子治療的情況
  - 輕度A型血友病 (缺 **FVIII** ) 或 **von Williebrand disease** 或可使用 **DDAVP** ( **Desmopressin** / 去氨加壓素 ) 治療
  - 因子療法：
    - 足夠劑量
    - 足夠的持續時間

# 總結

- 與血友病治療中的血液學家密切協商
- 與血友病治療中心相關的醫院進行手術