

บทความปริทัศน์

เลือดออกซ้ำจากกระเพาะปัสสาวะ (Intractable bladder hemorrhage)

สาธิต ศิริบุญฤทธิ์

หน่วยศัลยกรรมระบบปัสสาวะ กองศัลยกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

บทนำ

ภาวะปัสสาวะปนเลือดซึ่งเห็นด้วยตาเปล่า (gross hematuria) เป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งในระบบปัสสาวะ มันสามารถเป็นได้ทั้งอาการแสดงของมะเร็งซึ่งเกี่ยวข้องกับระบบปัสสาวะหรืออาจเกิดขึ้นเนื่องจากผลแทรกซ้อนของการรักษามะเร็ง ในกรณีส่วนใหญ่เลือดที่ออกมักจะมีเล็กน้อยหรือปานกลางและจะหายไปได้จากการมาตรการประคับประคอง ในบางรายที่เลือดออกไม่หยุดก็มีความเสี่ยงถึงแก่ชีวิตได้ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่รวดเร็วและมีประสิทธิภาพ ภาวะเลือดออกจากกระเพาะปัสสาวะไม่หยุดอาจเกิดได้จาก advanced urothelial carcinoma, severe infection, chemotherapy-induced hemorrhagic cystitis และ radiation cystitis ซึ่งภาวะที่ได้กล่าวมาเมื่อเป็นสาเหตุของเลือดออกแล้วในบางครั้งก็ยากที่จะทำการรักษาอีกด้วย ตัวเลือกในการจัดการภาวะเลือดออกจากกระเพาะปัสสาวะไม่หยุดนั้นขึ้นอยู่กับสาเหตุและการรักษาที่เฉพาะเจาะจงในช่วงเวลาที่เป็นนั้น

สาเหตุของการเกิดเลือดออกซ้ำจากกระเพาะปัสสาวะอาจแบ่งออกเป็นกลุ่มที่เกิดจากมะเร็งและกลุ่มที่เกิดจากการรักษามะเร็งและสาเหตุอื่น ดังนี้

มะเร็งเยื่อบุระบบปัสสาวะ (Transitional cell carcinoma) และมะเร็งชนิดอื่นซึ่งรุกรามกระเพาะปัสสาวะ

Transitional cell carcinoma (TCC) ของกระเพาะ

ปัสสาวะเป็นมะเร็งที่พบบ่อยเป็นอันดับที่สี่ของมะเร็งในผู้ชายและเป็นอันดับที่เก้าของมะเร็งในผู้หญิง¹ gross หรือ microscopic hematuria เป็นการแสดงออกของโรคนี้ประมาณร้อยละ 80 และกว่าร้อยละ 75 ของผู้ป่วยจะพบเป็น superficial TCC ในขณะที่เหลืออีกร้อยละ 25 จะเป็น muscle-invasive disease การรักษาคือการผ่าตัดด้วย transurethral resection และ radical cystectomy เป็นการรักษามาตรฐานของมะเร็งแบบ superficial และ invasive TCC ตามลำดับ เนื่องจากเลือดที่ออกมาจากมะเร็งเองเพราะฉะนั้นการหยุดเลือดที่ออกจำเป็นจะต้องทำการตัดมะเร็งที่เป็นต้นเหตุนั้นออกไป แต่ก็อาจทำไม่ได้ในกรณีของ มะเร็งขนาดใหญ่หรือเป็น locally advanced tumors ซึ่งไม่สามารถตัดออกได้จากการทำ cystectomy หรือ invasive tumors ในผู้ป่วยซึ่งสุขภาพโดยรวมไม่สามารถทนต่อการผ่าตัดได้ การทำแค่ transurethral resection เพียงอย่างเดียวในกรณีที่กล่าวมาอาจไม่เพียงพอและผู้ป่วยบ่อยครั้งที่จะมีเลือดออกซ้ำเนื่องจากการโตของมะเร็งซึ่งหลีกเลี่ยงไม่ได้ ผู้ป่วยที่เป็น advanced bladder cancer ซึ่งประสบความล้มเหลวจากมาตรการประคับประคองอาจจะได้รับประโยชน์จากการใช้รังสีรักษาจากภายนอก (external beam radiotherapy) รังสีรักษาสำหรับจุดประสงค์นี้โดยทั่วไปผู้ป่วยมักทนได้และนำไปสู่การลดลงของเลือดออกในผู้ป่วยกว่าร้อยละ 59² ยังมีมะเร็งชนิดอื่นอีกซึ่งรุกรามกระเพาะปัสสาวะและก่อให้เกิดเลือดออกได้เช่น มะเร็งระบบลำไส้ใหญ่และทวารหนักและ

มะเร็งจากระบบนิเวศอีกด้วยซึ่งการรักษาในช่วงประคับประคองไม่ต่างจากมะเร็งเยื่อบุระบบปัสสาวะ

Hemorrhagic cystitis

Hemorrhagic cystitis คือ gross hematuria อันเกิดขึ้นจาก diffuse inflammation ของกระเพาะปัสสาวะ สาเหตุหลักที่ทำให้เกิดเลือดออกในภาวะนี้ได้แก่ การติดเชื้อไวรัส (viral infection), รังสีรักษาชักนำให้เกิดการอักเสบ (radiation-induced inflammation) และเคมีบำบัดชักนำให้เกิดการอักเสบ (chemotherapy-induced inflammation) ถึงแม้ว่าสาเหตุเนื่องจากไวรัสเป็นปัญหาที่เกิดขึ้นได้ไม่บ่อยในผู้ป่วยมะเร็งระบบปัสสาวะ แต่สาเหตุนี้ทำให้เกิดเลือดออกจากกระเพาะปัสสาวะได้บ่อยถึงกว่าร้อยละ 50 ของผู้ป่วยที่ทำการเปลี่ยนถ่ายไขกระดูก (bone marrow transplantation)³ สาเหตุหลักเกิดจาก BK polyomavirus ซึ่ง viral-mediated hemorrhagic cystitis นี้มักเกิดขึ้นเมื่อหลายสัปดาห์หลังการทำ transplantation และมักจะหายได้เอง (self-limited) การให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสยังไม่มีข้อมูลมากพอในปัจจุบัน ดังนั้น การรักษาจึงเป็นแบบประคับประคองซึ่งทำแบบทั่วไป

ความสัมพันธ์ระหว่าง hemorrhagic cystitis และสารในกลุ่มของ oxazaphosphorine alkylating agents อันได้แก่ cyclophosphamide และ ifosfamide ได้ถูกค้นพบ⁴ ซึ่งเคมีบำบัดเหล่านี้ถูกใช้บ่อยครั้งในการรักษา มะเร็งเต้านม (breast cancer), lymphoma และ sarcoma และ poor-risk และ chemotherapy-resistant germ cell tumors cyclophosphamide จะทำให้เกิด irritative voiding symptoms ประมาณร้อยละ 24, ปัสสาวะมีเลือดปนซึ่งเห็นได้จากกล้องจุลทรรศน์ (microscopic hematuria) ร้อยละ 7-53 และ gross hematuria ร้อยละ 1-15⁵ ในรายงานที่เก่ากว่าได้กล่าวถึงผู้ป่วยซึ่งใช้ cyclophosphamide จะเกิด hemorrhagic cystitis ถึงร้อยละ 68⁶ สารซึ่งทำให้เกิดพิษกับเซลล์เยื่อบุระบบปัสสาวะ (urothelial cell) คือ acroline ซึ่งเป็น hepatic metabolite ซึ่งถูกกำจัดออกผ่านปัสสาวะเป็นหลัก⁷ ระดับของสารนี้ในปัสสาวะจะสูงสุดที่ 5 ชั่วโมงหลังการ

ให้ยาเคมีบำบัดทางเส้นเลือดดำ⁸ หลังจากนั้นจะเกิดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพเช่น transmural edema, mucosal ulceration และ urothelial necrosis ซึ่งเหตุการณ์ทั้งหมดนี้จะเกิดขึ้นภายใน 24 ชั่วโมงหลังการใช้ยาเพียงหนึ่งครั้ง⁹ เมื่อมีการให้ยาซ้ำการทำลายของเยื่อบุระบบปัสสาวะจะมากขึ้นและไม่สามารถกลับสู่สภาพเดิมได้ (become irreversible)¹⁰ เยื่อบุระบบปัสสาวะทุกส่วนจะได้รับผลจากการให้เคมีบำบัดนี้แต่กระเพาะปัสสาวะจะได้รับผลที่มากที่สุดเนื่องจากระยะเวลาที่ปัสสาวะสัมผัสเยื่อบุระบบปัสสาวะในอวัยวะนี้จะยาวนานที่สุดเมื่อเปรียบเทียบกับอวัยวะอื่น ในระยะเฉียบพลัน (acute setting) เมื่อส่อง cystoscope สำนวจะพบ diffuse inflammation changes ในขณะที่เมื่อส่องในช่วงที่เป็นมานานแล้วจะพบลักษณะเด่นเป็น edema, pale mucosa, telangiectasia และ patchy inflammation¹¹

การศึกษาร่วมสมัยได้รายงานถึงอุบัติการณ์ที่ต่ำของ hemorrhagic cystitis อันเกิดเนื่องจาก cyclophosphamide เมื่อเปรียบเทียบกับรายงานที่เก่ากว่าคงเป็นเพราะเนื่องจากการพัฒนาและมีการให้มาตรการป้องกันก่อนการให้เคมีบำบัด เช่น hydration และ mesna (sodium 2-mercaptoethane sulfonate) การให้ normal saline ทางเส้นเลือดดำพร้อมกับการให้ cyclophosphamide จะช่วยลดความเข้มข้นของ acroline ในปัสสาวะเนื่องจากการเพิ่มขึ้นของปริมาณปัสสาวะ¹² แต่การป้องกันด้วยการให้ hydration ลำพังอย่างเดียวก็ยังไม่มีประสิทธิภาพเพียงพอ mesna ซึ่งเป็น nontoxic thiol compound ซึ่งสามารถจับและทำให้ acroline ไม่มีฤทธิ์ (bind and inactivate acroline) โดยไม่มีการขัดขวางฤทธิ์จัดการมะเร็งของเคมีบำบัด¹³ มีรายงานการศึกษาแบบ randomized trials หลายรายงานซึ่งแสดงถึงข้อได้เปรียบของ mesna ซึ่งเหนือกว่ายาหลอกและ hydration ในการป้องกัน gross hematuria¹⁴ ปัจจุบันมีการใช้ mesna เป็นประจำพร้อมกับการรักษาด้วย cyclophosphamide หรือ ifosfamide ซึ่งปัจจุบันทำให้อัตราการเกิด severe hematuria ลดลงอยู่ที่ร้อยละ 0-13 mesna จะต้องถูกให้ก่อน cyclophosphamide เพื่อระดับที่เพียงพอในปัสสาวะพร้อมรับสถานการณ์ซึ่ง

acrolone จะมีระดับสูงสุดในปัสสาวะ ด้วยเหตุผลที่กล่าวมาข้างต้นนี้ทำให้ mesna เป็นสารที่ใช้ในการรักษา cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis สูตรในการให้จะใช้ two-dose mesna regimen (15 นาติก่อนและ 4 ชั่วโมงหลังการให้ cyclophosphamide) เป็นสูตรที่ได้รับการแนะนำ¹⁵ มีคำแนะนำในการเพิ่ม dexamethasone ซึ่งอาจเพิ่มประสิทธิภาพในการป้องกันของ mesna¹⁶ การเกิด hemorrhagic cystitis ในครั้งก่อนไม่ใช่ข้อห้ามสัมบูรณ์ (absolutely contraindication) ในการให้ cyclophosphamide หรือ ifosfamide ซ้ำ ซึ่งทำให้การให้ mesna ในรูปแบบการป้องกัน จึงทำได้ในกรณีนี้ด้วย¹⁷

การจัดการกับ cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis นั้นเป็นสิ่งที่ยากในปัจจุบันก็ยังไม่มิตัวเลือกของการรักษาที่เฉพาะเจาะจง การใช้ intravesical prostaglandin (PGE1, PGE2 และ PGE2-alfa) ก็เป็นทางเลือกหนึ่งซึ่งอาจมีประโยชน์ในอนาคต ความสนใจในการใช้ prostaglandins ได้รับจากกรณีศึกษาผู้ป่วยซึ่งประสบความสำเร็จจากการใช้ใน intractable bladder hemorrhage secondary to cyclophosphamide¹⁸ รายงานซึ่งมีต่อมาก็รายงานถึง complete resolution กว่าร้อยละ 50 ของ hematuria หลังการให้ carboprost tromethamine (PGF2-alfa) ซึ่งระยะเวลาอยู่ที่ 6 วัน¹⁹ ถึงแม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงยังไม่เป็นที่ทราบชัดเจน แต่ prostaglandin อาจทำให้เลือดออกน้อยลงผ่านการเพิ่มขึ้นของ platelet aggregation และ vasoconstriction การเกิด bladder spasm พบได้ร้อยละ 78 ซึ่งเกิดขึ้นบ่อยครั้งในการให้ prostaglandin อย่างไรก็ตามผลแทรกซ้อนกับหน้าที่ของไตหรือกระเพาะปัสสาวะและ systemic complications นั้นก็ไม่ได้เกิดขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ และ prostaglandin ยังได้รับการพบว่าเป็นตัวเลือกในการจัดการกับ severe hemorrhagic cystitis จากสาเหตุอื่นอีกด้วย hyperbaric oxygen treatment (HBO) ปกติแล้วจะถูกเก็บไว้ใช้ในกรณีผู้ป่วยซึ่งเป็น refractory radiation cystitis แต่ก็มีการใช้ในกรณีของเลือดที่ออกจาก cyclophosphamide เช่นกัน ในการศึกษาสัตว์ทดลอง

พบว่า HBO อาจมีประโยชน์ในการป้องกันและรักษาในกรณีดังกล่าว²⁰

Radiation cystitis

Radiation cystitis เป็น late complication ของรังสีรักษา โดยจำกัดความคือ เกิดหลังอย่างน้อย 90 วันของการเริ่มรักษาด้วยรังสีแต่ก็อาจหลังได้นานถึง 10 ปีหรือมากกว่า²¹ ผู้ป่วยส่วนใหญ่จะมีอาการ irritative voiding symptoms ที่รุนแรง อย่างไรก็ตาม gross hematuria ก็เป็นลักษณะทางคลินิกที่เห็นได้ชัดเจน²² ผู้ป่วยซึ่งได้รับรังสีรักษาบริเวณอุ้งเชิงกรานจะมีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะนี้ radiation cystitis เป็นภาวะที่เกิดขึ้นได้บ่อยเมื่อใช้รังสีรักษากับมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) หรือมะเร็งปากมดลูก (cervical cancer) ร้อยละ 3-5 ของผู้ป่วยจะเกิด late grade 3 hematuria ซึ่งอุบัติการณ์นี้จะแปรผันตรงขึ้นอยู่กับ biologic dose และ volume of tissue irradiated²³ late radiation injuries จะเป็นแบบ irreversible และมีบ่อยครั้งจะมีการ progression ซึ่งจะตรงกันข้ามกับการเปลี่ยนแปลงแบบเฉียบพลัน (acute changes) และไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการเปลี่ยนแปลงแบบ early และ late radiation injuries กลไกของ late radiation damage คือ cellular depletion, fibrosis และ obliterative endarteritis การเปลี่ยนแปลงทั้งหมดนี้นำมาซึ่ง tissue ischemia และทำให้เกิด delayed wound healing ตามมา เมื่อทำการส่องกล้องตรวจกระเพาะปัสสาวะจะพบ pale, frosted mucosa, scattered telangiectasia และ ulcers²⁴

Radiation cystitis บางครั้งถูกคิดว่าเป็นสาเหตุที่รักษาได้ยากที่สุดของภาวะเลือดออกจากกระเพาะปัสสาวะ เหตุผลดังกล่าวนี้เนื่องจากธรรมชาติของภาวะนี้ซึ่งเป็น ischemic nature of injury และบาดแผลที่เกิดขึ้นก็ยากที่จะหายได้ ในการศึกษาในปัจจุบันก็ยังไม่มิตัวเลือกแบบ randomized controlled trials จึงทำให้แนวทางการรักษายังไม่เกิดขึ้นอย่างแท้จริง²⁵ มีหลายการศึกษาที่ศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของ hyperbaric oxygen therapy (HBO) ในการรักษาการบาดเจ็บจากรังสี (radiation injuries)

รายงานแรกแสดงในปี ค.ศ. 1953 เกี่ยวกับ radiosensitizer ซึ่งแสดงว่า HBO จะช่วยลดการทำลายจากรังสีในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ซึ่งก็รวมถึงกระเพาะปัสสาวะด้วย²⁶ การใช้ HBO จะทำโดยการให้หายใจด้วย 100% oxygen ซึ่งทำให้อยู่ในความดันที่ 1.4-3.0 atm ในระยะเวลาครั้งละ 60-120 นาที ซึ่งในภาวะนี้ alveolar, arterial และ tissue oxygen level จะอยู่ในระดับ supraphysiologic levels ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ oxygen ของเนื้อเยื่อซึ่งได้รับรังสีนี้จะทำให้เนื้อเยื่อดังกล่าวเกิด angiogenesis, fibroblast proliferation และ collagen formation²⁷ ผลดีนั้นไม่เพียงแต่ทำให้แผลที่เกิดจากรังสีหายเร็วขึ้นเท่านั้นแต่ vasoconstriction อันเกิดจากการที่ระดับของ oxygen มากขึ้นนั้นยังทำให้เลือดออกจากแผลในกระเพาะปัสสาวะน้อยลงอีกด้วย²⁸ การศึกษาแบบ retrospective ได้รายงานบทบาทของ HBO ใน severe radiation cystitis พบว่ามีอัตราตอบสนอง (response rates) ร้อยละ 77-100 (แบ่งเป็น complete response ร้อยละ 34-100 และ partial response ร้อยละ 12-45)²⁹ มีการศึกษาแบบ prospective หนึ่งการศึกษาที่รายงานถึงอัตราตอบสนองโดยรวม (overall response rate) อยู่ที่ร้อยละ 92.5 ในผู้ป่วย radiation cystitis ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน³⁰ ผู้ป่วยได้รับการรักษาจำนวน 20 ครั้งโดยแต่ละครั้งจะสูดดม 100% oxygen ที่ความดัน 3 atm เป็นเวลาครั้งละ 90 นาที ค่าเฉลี่ยของระยะเวลาติดตามการรักษาอยู่ที่ 23 เดือน อัตราการเป็นซ้ำของ severe hematuria อยู่ที่ร้อยละ 12 ต่อปี มันเป็นการยากที่จะพยากรณ์ผลลัพธ์ของการรักษาในผู้ป่วยแต่ละคนอย่างไรก็ตามอัตราตอบสนองภายในหกเดือนจะดีขึ้น (ร้อยละ 96 vs ร้อยละ 66, $p=0.003$)³¹ ผู้ป่วยมะเร็งซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย HBO ควรจะได้รับการประเมินการเป็นซ้ำของมะเร็ง (cancer recurrence) ซึ่งมักเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยของปัสสาวะปนเลือดไม่หยุด (persistent hamaturia)³² โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยมักจะทนต่อการรักษาด้วย HBO ได้เป็นอย่างดี ผลแทรกซ้อนอันเกิดจากการรักษานั้นก็พบได้ในบางกรณีเช่น visual disturbance, spontaneous pneumothorax, oxygen toxicity seizure, hypoglycemia และการสูญเสีย respiratory drive in hypercapnic patients

ข้อห้ามของการใช้ HBO มีดังต่อไปนี้

Absolute contraindications

1. Untreated pneumothorax
2. Concurrent treatment with Cis-platinum, Doxorubicin, Bleomycin, Disulfiram, and Mafenide acetate

Relative contraindications

1. Upper respiratory infection
2. Seizure disorders
3. High fevers
4. History of spontaneous pneumothorax
5. Viral infection
6. Congenital spherocytosis
7. History of optic neuritis
8. History of otosclerosis

มีความกังวลของบางกลุ่มเกี่ยวกับทฤษฎีโอกาสกระตุ้นมะเร็งของการใช้ HBO (the theoretic risk of cancer stimulation through HBO) ซึ่งตามทฤษฎีการกระตุ้นมะเร็งนั้นเกิดจากการเกิด neoangiogenesis, immune suppression และ free radical toxicity จากการทบทวนวรรณกรรมในปี ค.ศ. 2003 พบว่าทั้งการศึกษาในหลอดทดลอง, ในสิ่งมีชีวิต และในทางคลินิกไม่พบผลกระทบบต่อการโตของมะเร็งจากการใช้ HBO³³ จากการศึกษาเพิ่มเติมก็ไม่พบอุบัติการณ์ของการใช้ HBO ว่าเกี่ยวข้องกับกระตุ้นการโตของมะเร็งซึ่งรวมถึงมะเร็งต่อมลูกหมากด้วย ด้วยเหตุผลที่ได้กล่าวมานี้ทำให้ประวัติของมะเร็งในผู้ป่วยไม่ใช่ข้อห้ามในการรักษาด้วย HBO แต่ข้อที่จำกัดการใช้ HBO อาจอยู่ที่ราคาที่ค่อนข้างแพงและยังมีจำกัดในประเทศไทย เช่น โรงพยาบาลสมเด็จพระปิ่นเกล้า, โรงพยาบาลอาภากรเกียรติวงศ์ และโรงพยาบาลเอกชนอีกประมาณสองแห่ง แต่ถ้าทำการประเมินในส่วนของคุณค่าต่อประสิทธิภาพของการรักษายังจะได้ว่า HBO มีประสิทธิภาพในการรักษาและความพิจารณาใช้ในกรณีของ refractory cases

WF10 คือ tetrachlorodecaoxygen ซึ่งอยู่ในรูป

ของการฉีดเข้าเส้นเลือดดำเพื่อกระตุ้นแผลให้หายเร็วขึ้น ซึ่งมีประโยชน์กับผู้ป่วยกลุ่มที่มีความผิดปกติของการหายของแผลซึ่งรวมถึงการบาดเจ็บจากรังสีด้วย³⁴ WF10 จะทำหน้าที่เป็น immune modifier ซึ่งจะกระตุ้นการหายของแผลผ่านการยับยั้งกระบวนการ chronic inflammation มีการศึกษาสองการศึกษาที่ทำในมนุษย์ซึ่งหนึ่งในการศึกษานั้นเป็น randomized trial ที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพของสารนี้ในการรักษา radiation cystitis³⁵ ในผู้ป่วยมะเร็งปากมดลูกซึ่งมาด้วย grade 2 หรือ 3 ของ radiation cystitis การใช้ WF10 จะได้ผลการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete response) ถึงร้อยละ 74-88 ถึงแม้ว่าจะไม่ได้มีผลที่เหนือกว่าการรักษาแบบมาตรฐานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่การรักษาด้วย WF10 ก็แสดงให้เห็นถึงโอกาสที่จะเกิดปัสสาวะปนเลือดซ้ำที่น้อยกว่า (ร้อยละ 47 และ ร้อยละ 77, $p=0.01$) และมีระยะเวลาสั้นกว่าจะเป็นซ้ำอีกครั้ง (>300 วัน และ <100 วัน, $p=0.004$) ในการศึกษาทั้งสองจะให้ WF10 ในสูตร 0.5 mg/kg โดยผสม WF10 ใน normal saline 250 ml และให้ทางเส้นเลือดดำนานกว่า 2 ชั่วโมง วันละหนึ่งครั้ง เป็นเวลา 5 วันติดต่อกัน ทำซ้ำทุก 3 สัปดาห์ รวมสองรอบการรักษา อาจเกิด transient hemoglobinemia ได้ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วย อย่างไรก็ตามยังไม่พบผลอันตรายรุนแรงในการศึกษาที่มีอยู่ในปัจจุบัน แต่การใช้สารตัวนี้ปัจจุบันก็ยังอยู่ในการศึกษา

Treatment of intractable bladder hemorrhage

การดูแลรักษาผู้ป่วยซึ่งมาด้วย intractable bladder hemorrhage นั้นอยู่ในมาตรฐานและเริ่มด้วยการหาสาเหตุของภาวะนี้ การซักประวัติ (ประวัติมะเร็งที่เป็นเดิม ประวัติการได้รับรังสีรักษา ประวัติการได้รับ cyclophosphamide และอื่น ๆ) ซึ่งอาจนำมาซึ่งการรู้สาเหตุของภาวะนี้ ถ้าผู้ป่วยไม่ได้อยู่ในภาวะฉุกเฉินหรือเฉียบพลันอาจนำผู้ป่วยเข้าสู่การหาสาเหตุของปัสสาวะปนเลือดแบบทั่วไปเช่น cystoscopy, urine cytology และการทำ upper tract imaging ประวัติในส่วนของความเรื้อรังและความรุนแรง (chronicity and severity) และประวัติความพยายามในการรักษาครั้งก่อนก็เป็นส่วนสำคัญที่ควรพิจารณา เนื่องจากข้อมูลเหล่านี้จะบอกถึงระดับ

(degree) และแพทย์จะรู้ว่าปัสสาวะปนเลือดในผู้ป่วยรายนี้ต้องการรักษาหรือไม่ ผู้ป่วยที่มี severe hematuria อาจเกิดปัสสาวะไม่ออก (urinary retention) ได้เนื่องจากการสะสมของลิ่มเลือด (blood clot) ภายในกระเพาะปัสสาวะ ดังนั้น ผู้ป่วยควรจะได้รับ การถามเรื่องลักษณะของการปัสสาวะด้วย ประวัติยาที่ใช้ประจำของผู้ป่วยควรจะได้รับ การเก็บเป็นข้อมูลโดยเฉพาะเรื่องของยาละลายลิ่มเลือด หรือยาควบคุมการแข็งตัวของเลือด (antiplatelet and anticoagulant drugs) จุดประสงค์หลักของการตรวจร่างกายคือการประเมินความคงที่ของสัญญาณชีพและสุขภาพโดยรวมของผู้ป่วย และการประเมินว่ามีปัสสาวะไม่ออกหรือไม่ การสังเกตทางห้องปฏิบัติการ เช่น CBC, serum electrolytes, BUN, creatinine, coagulation profile และการเพาะเชื้อปัสสาวะ การรักษาในเบื้องต้น คือ การทำให้สัญญาณชีพคงที่ด้วยการให้สารน้ำทางเส้นเลือดดำ และการให้เลือดและสารประกอบของเลือดเมื่อจำเป็น

การจัดการกับ gross hematuria นั้นมีหลักการ ไล่เรียง ดังต่อไปนี้

Clot evacuation (catheter or cystoscopic) plus intermittent saline irrigation or continuous saline irrigation

Cystoscopy $\pm$ fulguration

Oral agents

E-aminocaproic acid (Amicar) (loading 5 g p.o./i.v., then maintenance 1 g/h) ให้ได้สูงสุด 30 g/day

Sodium pentosan polysulphate (Elmiron) (begin 100 mg p.o. three times daily)

Intravesical agents

Alum 1% (250 ml/h via continuous bladder irrigation) ในผู้ป่วย renal insufficiency ไม่ควรเกิน 3g/h Prostaglandin-E1, -E2, and -F2- α (อธิบายดังเนื้อหาข้างต้น)

Formalin (begin e 4%, up to 10%)

Hyperbaric oxygen therapy

Embolization of internal iliac artery

Surgery (urinary diversion, with or without open bladder packing or cystectomy)

การรักษาที่ได้กล่าวมาจะต้องทำเป็นขั้นตอนซึ่งขึ้นอยู่กับ ความคงที่ของสัญญาณชีพ ระดับความรุนแรงของ ปัสสาวะปนเลือด และการตอบสนองต่อการรักษา ระดับ ความรุนแรงของปัสสาวะปนเลือดก็มีผลต่อการเลือกการรักษา ดังนี้

Mild hematuria

Mild hematuria คือภาวะปัสสาวะปนเลือดซึ่งไม่มี ผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ hematocrit (Hct)

การรักษา คือ saline irrigation, oral Amicar or Elmiron และ intravesical alum

Moderate hematuria

Moderate hematuria คือ ภาวะปัสสาวะปนเลือด ซึ่งมีการลดระดับลงของ Hct ต้องการ packed red cells จำนวนน้อยกว่า หรือเท่ากับ 6 units เพื่อทำให้สัญญาณชีพคงที่ และมี urinary clot retention

การรักษา เหมือน mild hematuria แต่เพิ่มการทำ clot evacuation, cystoscopy + fulguration, intravesical prostaglandin or formalin

Severe hematuria

Severe hematuria คือภาวะปัสสาวะปนเลือดซึ่ง ดื้อ (หรือต้องทำซ้ำ) ต่อการทำ saline irrigation, Amicar, alum, prostaglandin, ต้องการ packed red cells จำนวน มากกว่า 6 units เพื่อทำให้สัญญาณชีพคงที่

การรักษา เหมือนการรักษาในสองระดับที่ผ่านมา แต่เพิ่มเติมการทำ intravesical formalin, embolization, surgery

ขั้นตอนแรกคือ การทำ bladder decompression ด้วยการใส่สายสวนปัสสาวะขนาดใหญ่ (large-bore urethral catheter) เพื่อล้างกระเพาะปัสสาวะด้วยน้ำเกลือ และนำลิ่มเลือดที่ค้างอยู่ออก ซึ่งการทำหัตถการนี้จะช่วยให้เลือดที่ออกลดน้อยลงและบางครั้งยังสามารถหยุด เลือดที่ออกได้อีกด้วย การล้างกระเพาะปัสสาวะแบบต่อเนื่อง (continuous bladder irrigation; CBI) เป็นการ ล้างกระเพาะปัสสาวะด้วยสายสวนปัสสาวะแบบสามทาง (three-way Foley catheter) ซึ่งจะถูกใช้เมื่อปัสสาวะมี สีใสหรือชมพูจาง ๆ และต้องไม่มีลิ่มเลือด ในบางกรณี ที่ การล้างกระเพาะปัสสาวะข้างเดียวทำได้ไม่สมบูรณ์อาจ

ต้องนำผู้ป่วยเข้าห้องผ่าตัดเพื่อส่องกล้องและนำลิ่มเลือด ออก (cystoscopic clot evacuation) ระหว่างการส่อง กล้องนั้นแพทย์ควรสังเกตหาสาเหตุของเลือดที่ออกมา และทำการตัดชิ้นเนื้อ (biopsy) หรือจี้ทำลายด้วยไฟฟ้า (fulguration) พื้นที่ที่สงสัยเป็นสาเหตุ ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ ตอบสนองต่อการล้างกระเพาะปัสสาวะและนำลิ่มเลือด ออกและการจี้ทำลายด้วยไฟฟ้าหรือเมื่อส่องกล้องแล้วพบว่า มีเลือดออกจากพื้นที่โดยทั่วไปของกระเพาะปัสสาวะ อาจทำให้แพทย์ต้องตัดสินใจใช้การรักษาอื่นเพิ่มเติมเช่น systemic หรือ intravesical therapy

E-aminocaproic acid (Amicar) มีฤทธิ์ในการ ยับยั้งกระบวนการของ fibrinolysis โดยการป้องกันการ activation ของ plasminogen ให้กลายเป็น plasmin มีใช้ทั้งในรูปแบบรับประทานและให้ทางเส้นเลือดดำ สาร นี้ถูกใช้อย่างแพร่หลายในวงการผ่าตัดหัวใจและทรวงอก ในเรื่องของการลดเลือดออกหลังการผ่าตัด³⁶ แต่ก็ยังไม่มี การศึกษาแบบเปรียบเทียบ (comparative trials) เพื่อ ประเมินประสิทธิภาพของสารนี้ใน hemorrhagic cystitis แต่ก็มีรายงานเก่าที่เคยรายงานถึงความสำเร็จในการใช้ สารนี้อยู่³⁷ การให้สารนี้ทำได้โดย loading dose 5 g ตาม ด้วย 1 g/h เป็นระยะเวลายาวนาน 8 ชั่วโมงหรือจนกว่า เลือดหยุด ขนาดสูงสุดที่แนะนำว่าใช้ได้ 24 ชั่วโมงคือ 30 g นอกจากฤทธิ์ในการยับยั้ง fibrinolysis แล้วยังมีฤทธิ์ กระตุ้นให้เกิดลิ่มเลือดอีกด้วยเพราะฉะนั้นเมื่อให้สารนี้จึง ควรทำ CBI ด้วย เลือดที่ออกจาก upper tract เป็นข้อ ห้ามของการให้สารนี้เนื่องจากลิ่มเลือดที่เกิดขึ้นอาจนำไปสู่ การอุดตันและเกิดไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure)

Sodium pentosan polysulphate (Elmiron) คือ low-molecular-weight heparinoid ซึ่งจะไปแทนที่ glycosaminoglycans ซึ่งขาดหายไปบนพื้นผิวของ กระเพาะปัสสาวะ³⁸ อยู่ในรูปแบบรับประทาน กลไกการ ทำงานของสารนี้คือ จะช่วยลดลิ่มกระตุ้นให้เกิดเลือดออก จากผนังกระเพาะปัสสาวะด้วยการปกป้องผนังกระเพาะ ปัสสาวะจากการเกาะของแบคทีเรียและจากการดูดซึม สารพิษซึ่งอยู่ในปัสสาวะ การป้องกันนี้ยังอาจมีส่วนช่วย ในการหายของแผลบนผนังกระเพาะปัสสาวะ สารนี้ได้ รับการใช้อยู่ในการรักษา interstitial cystitis และถูก

ใช้ในการรักษาผู้ป่วยซึ่งมีเลือดออกจากรังสีรักษาหรือ cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis เมื่อใช้เป็น first-line treatment³⁹ ขนาดที่ให้เริ่มที่ 100 mg ให้สามครั้งต่อวัน และลดขนาดลงเป็น 100 mg ต่อวันเมื่ออาการปัสสาวะปนเลือดดีขึ้น การรักษาอาจหยุดเมื่ออาการปัสสาวะปนเลือดหายอย่างสมบูรณ์ ในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับอัตราและระยะเวลาของการเป็นซ้ำหลังการรักษาแบบนี้

Alum (aluminum ammonium sulphate or aluminum potassium sulphate) คือ สารที่ทำให้เกิดการหดตัว (astringent) ซึ่งทำให้เกิด protein precipitation, vasoconstriction และ decreased capillary permeability โดยที่ไม่ทำลายเยื่อระบบปัสสาวะซึ่งปกติ⁴⁰ ซึ่งเป็นสารที่ใช้ใส่กระเพาะปัสสาวะ (intravesical agents) ซึ่งมีความสะดวกในการให้กับผู้ป่วย คล้ายกับ prostaglandins ซึ่งไม่ต้องใช้กระบวนการทางวิสัญญีวิทยาขณะที่ให้ (การให้ยาเฉพาะที่หรือยาสลบ) ปกติสูตรในการให้จะเป็น 1% solution (50 g alum in 5 l sterile water) ผ่านการทำ CBI โดยให้อัตรา 250 ml/h สารนี้จะทำให้เกิด complete resolution ของ hematuria ได้ร้อยละ 60-100 ของผู้ป่วย hemorrhagic cystitis ค่าเฉลี่ยระยะเวลาในการหายของปัสสาวะปนเลือดอยู่ที่ 3-4 วันแต่การรักษาต้องการเวลาทั้งหมดยาวนาน 7 วัน มากกว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยจะมีการเป็นซ้ำของปัสสาวะปนเลือดภายใน 5-10 เดือน โอกาสเสี่ยงต่อพิษของสารนี้ต่อร่างกายค่อนข้างต่ำเนื่องจากเยื่อระบบปัสสาวะไม่ค่อยดูดซึมสารนี้และมีการขับออกทางไตทันทีจึงทำให้พิษของสารนี้ค่อนข้างน้อย แต่ก็มีรายงานผู้ป่วยซึ่งเป็น aluminum encephalopathy จากการให้ intravesical alum ซึ่งส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยซึ่งมีพื้นฐานไตทำงานไม่ดีอยู่ก่อนแล้ว นอกจากผลเกี่ยวกับระบบประสาทส่วนกลางแล้ว สารนี้ยังมีผลทำให้เกิด metabolic acidosis และ coagulopathy อีกด้วย ไม่มีข้อห้ามล้มบูรณ์ของการใช้ alum ในผู้ป่วยซึ่งไตวายแต่ก็ควรใช้อย่างระมัดระวัง และให้ขนาดไม่เกิน 3 g/h⁴¹ และควรมีการวัดระดับของ alum อย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยซึ่งไตทำงานไม่ดี และควรหยุดการให้ intravesical alum ทันทีที่ระดับ serum alum

สูงหรือมีพิษต่อร่างกาย

Prostaglandin-E1, -E2 และ -F2-alfa ซึ่งได้กล่าวไปแล้วในส่วนของการเป็นตัวเลือกในการรักษาของ cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis และยังมีประโยชน์ในกรณีที่เกิดเลือดออกจากสาเหตุอื่นด้วย มีหลายสูตรของการให้ prostaglandin เช่น 50 ml of 4-10 mg/l of carboprost tromethamine left indwelling for 2 h four times per day alternating with saline CBI หรืออีกสูตรคือ 8-10 mg/l of PGF2-alfa via saline CBI at a rate of 100 ml/h for 10 h ทั้งสองสูตรมีรายงานถึง complete response ในกว่าครึ่งหนึ่งของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา 6 วัน⁴² มีการศึกษาขนาดเล็กซึ่งเปรียบเทียบ intravesical PGF2-alfa และ 1% alum ในผู้ป่วย hemorrhagic cystitis ซึ่งไม่พบสาเหตุพบว่ามีอัตราการตอบสนองเหมือนกันที่ ร้อยละ 80-90 ตามลำดับ ถึงแม้ว่าจะไม่พบกระทบผลต่อร่างกายทั่วไปแต่ก็พบ transient bladder spasm ได้และต้องการการรักษาเพื่อบรรเทาอาการนี้ เนื่องจากราคาที่สูงของการใช้ prostaglandins ทำให้ 1% alum ยังคงเป็นตัวเลือกแรก (first choice) ของสารที่จะใช้ใส่ในกระเพาะปัสสาวะในกรณีปัสสาวะปนเลือด

Formalin เป็นสารที่แพทย์รู้จักดีและมีประสิทธิภาพสูงในการหยุดเลือดที่ออกจากผนังกระเพาะปัสสาวะ formalin คือสารละลายน้ำของ formaldehyde เมื่อใส่ในกระเพาะปัสสาวะจะไปเกาะติดกับเยื่อบุกระเพาะปัสสาวะอย่างรวดเร็วและทำให้เกิด protein cross-linking ซึ่งสิ่งนี้จะช่วยป้องกันการเกิด necrosis และเลือดออกเพิ่มเติม⁴³ การรักษาครั้งแรกได้ถูกรายงานเมื่อปี ค.ศ. 1969 ซึ่งใช้ในการรักษา radiation cystitis โดยใช้ 10% formalin ในผู้ป่วย 24 ราย ผลคือ 22 รายมี complete resolution ของปัสสาวะปนเลือดและไม่มี serious side effects⁴⁴ ซึ่งตั้งแต่นั้นมา formalin ก็ได้รับการยอมรับเพื่อใช้ในการรักษา hemorrhagic cystitis แต่ในช่วงเวลาเดียวกันก็มีรายงานถึง serious toxicities ออกมาเพิ่มขึ้น (กว่าร้อยละ 15) ซึ่งถ้าเปรียบเทียบพิษกับประโยชน์ที่ได้รับจากการรักษาด้วยวิธีนี้ทำให้การใส่ formalin ในกระเพาะปัสสาวะจะถูกเก็บไว้เพื่อรักษาในกรณี intractable

bladder hemorrhage ซึ่งดื้อ (refractory) ต่อการรักษาแบบประคับประคองแล้วเท่านั้น

ผลการศึกษาแบบ meta-analysis จากผู้ป่วย 235 รายที่มาด้วย intractable bladder hemorrhage ซึ่งได้รับการรักษาด้วย intravesical formalin⁴⁵ formalin สามารถถูกให้ในกระเพาะปัสสาวะได้ด้วยความเข้มข้นระหว่าง 1%-10% (โดยทั่วไปจะให้ที่ 1%, 5% และ 10%) ไม่มีผลความแตกต่างทางสถิติในเรื่องของ complete response ระหว่างระดับสามความเข้มข้นที่กล่าวมาซึ่งอยู่ระหว่างร้อยละ 71-83 ในขณะที่ผลมีแนวโน้มที่ดีในกลุ่มความเข้มข้นที่ 10% ปัสสาวะปนเลือดปกติจะหายไปภายใน 48 ชั่วโมง (1-5 วัน) และระยะเวลาตอบสนอง (duration of response) คือ 3-4 เดือนโดยที่ไม่ขึ้นกับขนาดที่ให้ การเกิด major complications (ร้อยละ 5-15) ซึ่งรวมถึง bladder contracture, ureteral stenosis, acute renal failure และถึงแก่ชีวิต ถึงแม้ว่าจะมีแนวโน้มที่จะเกิด major complications จากการให้ formalin ที่เข้มข้นมากแต่ก็ยังไม่มียานงานการศึกษาที่ยืนยันชัดเจน อัตราการเกิด minor complications (ร้อยละ 14-78) อาการที่พบมากที่สุดคือ irritative voiding symptoms ซึ่งพบว่าสัมพันธ์กับขนาดที่ให้ แต่ด้วยเหตุผลที่ขาดการศึกษาแบบเปรียบเทียบทำให้ยากที่จะแนะนำความเข้มข้นที่เหมาะสมของ formalin มีผู้เขียนบางท่านแนะนำว่าปัสสาวะปนเลือดที่เกิดจาก radiation cystitis อาจเหมาะสมกับความเข้มข้น 5% หรือมากกว่านี้ในขณะที่ถ้าปัสสาวะปนเลือดที่เกิดจาก cyclophosphamide หรือมะเร็งกระเพาะปัสสาวะควรได้รับในความเข้มข้นที่น้อยกว่า 5% แต่ก็ยังไม่มียาข้อสรุปที่เหมาะสมอยู่ดีในปัจจุบัน หลายสถาบันจะเริ่มการใช้ที่ความเข้มข้น 4% หรือน้อยกว่านี้เนื่องจากเชื่อว่าความเข้มข้นนี้ให้ผลตอบสนองการรักษาที่เหมาะสม (มากกว่าร้อยละ 75) ในขณะที่มี major และ minor complications ที่น้อยลง⁴⁶

การใส่ formalin ในกระเพาะปัสสาวะจะต้องทำพร้อมกับกระบวนการทางวิสัญญีวิทยาไม่ว่าจะเป็น spinal หรือ general anesthetic เนื่องจากสารนี้จะมีผลต่อระบบประสาทรับความรู้สึกของกระเพาะปัสสาวะ หัตถการนี้เริ่มจากการส่องกล้องเพื่อสำรวจกระเพาะปัสสาวะและ

ท่อปัสสาวะ (urethra) ถ้าจำเป็นอาจต้องนำลิ้มเลือดในกระเพาะปัสสาวะออกก่อนและอาจต้องทำการจี้ด้วยไฟฟ้าเพื่อหยุดเลือดที่ออกจากเส้นเลือดบริเวณผนังกระเพาะปัสสาวะ การที่มีภาวะปัสสาวะไหลย้อนจากกระเพาะปัสสาวะไปท่อไต (vesicoureteric reflux) เป็นความผิดปกติที่สำคัญซึ่งจะทำให้เกิดการทำลายของระบบปัสสาวะส่วนบน (upper tract) ได้จากการใส่ formalin ดังนั้นการทำ cystogram จึงเป็นสิ่งที่ควรทำก่อนการใส่ formalin เพื่อแยกปัญหานี้ออกไปก่อนการใส่ทุกครั้ง แต่การที่พบว่ามี reflux ก็ไม่ใช่ข้อห้ามของการใส่ formalin เนื่องจากบางกรณีคัลลยแพทย์ระบบปัสสาวะอาจใส่ occlusive Forgarty balloon catheters เพื่ออุดรูเปิดท่อไต (ureteric orifice) ที่มีปัญหาท่อนการใส่ formalin ก็ได้⁴⁷ การจัดให้ผู้ป่วยอยู่ในท่า reverse Trendelenburg position และให้สารน้ำกับผู้ป่วยจนเกิด diuresis เล็กน้อยเป็นสิ่งที่อาจช่วยป้องกันการเกิด reflux ของ formalin ข้อห้ามสัมบูรณ์ของการใส่ formalin คือการที่ผู้ป่วยรายนั้นมีการแตกเป็นรูของกระเพาะปัสสาวะ (bladder perforation) อยู่แล้วซึ่งเหตุการณ์นี้แพทย์จะทราบได้จากผลของการทำ cystogram ก่อนการใส่ formalin บริเวณที่เกี่ยวข้องควรต้องได้รับการชโลมด้วย petroleum jelly เพื่อป้องกัน formalin ปนเปื้อนและก่อผลข้างเคียงต่อผิวหนังและเยื่อเมือกบริเวณดังกล่าว ซึ่งบริเวณเหล่านี้ได้แก่ ฝีเย็บ และช่องคลอด (แนะนำให้ใช้ petroleum jelly gauze ทำการ pack) การใส่จะผ่านการใส่สายสวนปัสสาวะแบบ 18 F Foley catheter ซึ่งกระเพาะปัสสาวะจะถูกเติมเต็มด้วย 1%-2% formalin ภายใต้ความดันที่ต่ำกว่า 15 cm H₂O (ซึ่งทำได้โดยให้สายสวนปัสสาวะอยู่เหนือหัวหน่าวประมาณ 15 เซนติเมตร) ถึงแม้ว่าระยะเวลาที่เหมาะสมจะยังไม่มีรายงานแต่ส่วนใหญ่แนะนำให้ใช้เวลาประมาณ 15 นาที⁴⁸

ประมาณร้อยละ 10-30 ของผู้ป่วยที่มาด้วย severe hemorrhagic cystitis จะไม่ตอบสนองต่อ low-dose formalin installation ซึ่งในกรณีเช่นนี้อาจเลือกใส่เป็นครั้งที่สองโดยเป็น high-dose formalin (5%-10%) แต่ผลที่ได้รับจากการใส่ซ้ำนั้นมี complete response rate ที่ต่ำกว่าคืออยู่ที่ประมาณร้อยละ 50 และมีผลแทรกซ้อนที่มากกว่า

คือร้อยละ 40 การรักษาทางเลือกอื่นก็มีให้เลือกเช่น HBO, arteriographic embolization และ urinary diversion with or without cystectomy การใช้ HBO เป็นวิธีที่เหมาะสมที่สุดสำหรับผู้ป่วยที่มาด้วย refractory radiation cystitis ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น อย่างไรก็ตามจากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าวิธีนี้ก็อาจมีประโยชน์สำหรับกรณีผู้ป่วยที่มาด้วย cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis ได้เช่นกัน⁴⁹

การทำการรักษาด้วยการอุดเส้นเลือดแดงเช่น การทำ therapeutic embolization ของ internal iliac artery เพื่อควบคุมเลือดออกจากกระเพาะปัสสาวะนั้นได้รับการรายงานครั้งแรกในปี ค.ศ. 1974 โดย Hald and Mygind และคณะ การศึกษาส่วนใหญ่รายงานอัตราตอบสนองมากกว่าร้อยละ 80 โดยเฉพาะกับเหตุการณ์ฉุกเฉิน⁵⁰ ผลแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยของการอุดเส้นเลือดแดง คือ severe transient gluteal pain ซึ่งจะเกิดจากการอุดกั้นของ superior gluteal artery⁴⁸ มีรายงานที่แสดงถึง leg ischemia และ bladder necrosis เช่นเดียวกัน⁵¹ ด้วยความก้าวหน้าของเทคโนโลยีและเทคนิคในปัจจุบันทำให้แพทย์สามารถทำ superselective embolization ได้ทำให้ผลแทรกซ้อนลดน้อยลง⁵² การทำ embolization เป็นมาตรการที่เหมาะสมกับผู้ป่วยที่ต่อต้านการรักษาแบบประคับประคองซึ่งรวมถึงการใส่ formalin ด้วย และผู้ป่วยที่ร่างกายไม่พร้อมสำหรับการผ่าตัด

การผ่าตัดเป็นทางเลือกสุดท้ายที่ถูกใช้ในผู้ป่วยที่มี massive intractable bladder hemorrhage ซึ่งมีความพร้อมสำหรับการผ่าตัด การผ่าตัดเปิดกระเพาะปัสสาวะ (open cystotomy) ร่วมกับการทำ bladder packing และการทำ percutaneous urinary diversion, cutaneous ureterostomy และ cystectomy with urinary diversion เป็นวิธีที่ถูกใช้ในการรักษาและมีผลลัพธ์ที่แตกต่างกันแล้วแต่กรณีตามความเหมาะสมของผู้ป่วยและความชำนาญของศัลยแพทย์ระบบปัสสาวะคนนั้น แต่ก็โชคไม่ดีที่ผู้ป่วยหลายรายที่มาด้วย severe hemorrhagic cystitis เป็นผู้สูงอายุและไม่พร้อมสำหรับการผ่าตัดซึ่งนำมาสู่การเสียชีวิตได้หากการรักษาที่ไม่เพียงพอหรือเหมาะสม

สรุป

จะเห็นได้ว่าภาวะเลือดออกจากกระเพาะปัสสาวะนั้นเกิดขึ้นได้จากหลายสาเหตุ การวินิจฉัยที่ถูกต้องถึงสาเหตุจะนำไปสู่การรักษาที่ถูกต้องและมีประสิทธิภาพ นอกเหนือไปจากนั้นการรักษาแบบประคับประคองก็เป็นสิ่งจำเป็นสำหรับผู้ป่วยทุกราย วิทยาการในปัจจุบันทำให้การรักษาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพแต่ดังที่ได้กล่าวไปข้างต้นแล้วว่าโอกาสเป็นซ้ำของภาวะนี้ก็ยังอยู่ในอัตราที่สูง เพราะฉะนั้นการติดตามการรักษาและการให้ความรู้เบื้องต้นกับผู้ป่วยก็เป็นสิ่งสำคัญเช่นเดียวกันในการดูแลผู้ป่วยในระยะยาว

เอกสารอ้างอิง

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al (2005) Cancer statistics, 20CA. Cancer J Clin 55:10-1.
2. Srinivasan V, Brown CH, Turner AG (1994) A comparison of two radiotherapy regimens for the treatment of symptoms from advanced bladder cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 6:11-2.
3. Bedi A, Miller CB, Hanson JL et al (1995) Association of BK virus with failure of prophylaxis against hemorrhagic cystitis following bone marrow transplantation. J Clin Oncol 13: 1103-4.
4. Klastersky J (2003) Side effects of ifosfamide. Oncology 65 [Suppl 2]:7-8.
5. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM et al (1996) Cyclophosphamide- induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. Ann Intern Med 124:477-8.
6. Burkert H (1983) Clinical overview of mesna. Cancer Treat Rev 10 [Suppl A]:175-6.
7. Cox PJ (1979) Cyclophosphamide cystitis: identification of acrolein as the causative agent. Biochem Pharmacol 28:2045-6.



8. Takamoto S, Sakura N, Namera A et al (2004) Monitoring of urinary acrolein concentration in patients receiving cyclophosphamide and ifosfamide. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 806:59-60.
9. De Vries CR, Freiha FS (1990) Hemorrhagic cystitis: a review. *J Urol* 143:1-2.
10. Koss LG (1967) A light and electron microscopic study of the effects of a single dose of cyclophosphamide on various organs in the rat. I. The urinary bladder. *Lab Invest* 16:44-5.
11. Coleman JA, Walther MM, Urologic emergencies. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (2005) *Cancer principles and practice of oncology*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia: 2301-2.
12. Philips FS, Sternberg SS, Cronin AP (1961) Cyclophosphamide and urinary bladder toxicity. *Cancer Res* 21:1577-8.
13. Brock N, Phol J, Stekar J (1981) Detoxification of urotoxic oxazaphosphorines by sulfhydryl compounds. *J Cancer Res Clin Oncol* 100: 311-2.
14. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, et al. (1991) Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 9:2016-7.
15. Katz A, Epelman S, Anelli A, et al. (1995) A prospective randomized evaluation of three schedules of mesna administration in patients receiving an ifosfamide-containing chemotherapy regimen: sustained efficiency and simplified administration. *J Cancer Res Clin Oncol* 121:128-9.
16. Vieira MM, Brito GA, Belarmino-Filho JN, et al. (2003) Use of dexamethasone with mesna for the prevention of ifosfamide-induced hemorrhagic cystitis. *Int J Urol* 10:595-6.
17. Andriole GL, Sandlund JT, Miser JS, et al. (1987) The efficacy of mesna (2-mercaptoethane sodium sulfonate) as a uroprotectant in patients with hemorrhagic cystitis receiving further oxazaphosphorine chemotherapy. *J Clin Oncol* 5:799-800.
18. Shurafa M, Shumaker E, Cronin S (1987) Prostaglandin F2-alpha bladder irrigation for control of intractable cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 137:1230-1.
19. Levine LA, Jarrard DF (1993) Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with intravesical carboprost tromethamine. *J Urol* 149:719-20.
20. Hader JE, Marzella L, Myers RA, et al. (1993) Hyperbaric oxygen treatment for experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *J Urol* 149:1617-8.
21. Cox JD, Stetz J, Pajak TF (1995) Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 31:1341-2.
22. Pasquier D, Hoelscher T, Schmutz J, et al. (2004) Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of radio-induced lesions in normal tissues: a literature review. *Radiother Oncol* 72:1-2.
23. Dearnaley D, Khoo V, Normal A, et al. (1999) Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomized trial. *Lancet* 353:267-8.
24. Rigaud J, Hetet JF, Bouchot I (2004) Management of radiation cystitis. *Prog Urol*



- 14:568-9.
25. Denton AS, Clarke NW, Maher EJ (2002) Non-surgical interventions for late radiation cystitis in patients who have received radical radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD001773
26. Feldmeier JJ, Hampson NB (2002) A systematic review of the literature reporting the application of hyperbaric oxygen prevention and treatment of delayed radiation injuries: an evidence based approach. *Undersea Hyperb Med* 29:4-5.
27. Marx RE, Ehler WJ, Tayapongsak P, et al (1990) Relationship of oxygen dose to angiogenesis induction in irradiated tissue. *Am J Surg* 160:519-20.
28. Capelli-Schellpfeffer M, Gerber GS (1999) The use of hyperbaric oxygen in urology. *J Urol* 162:647-8.
29. Neheman A, Nativ O, Moskovitz B et al (2005) Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced haemorrhagic cystitis. *BJU Int* 96: 107-8.
30. Bevers RF, Bakker DJ, Kurth KH (1995) Hyperbaric oxygen treatment for haemorrhagic radiation cystitis. *Lancet* 346:803-4.
31. Chong KT, Hampson NB, Corman JM (2005) Early hyperbaric oxygen therapy improves outcome for radiation-induced hemorrhagic cystitis. *Urology* 65:649-50.
32. Rijkmans BG, Bakker DJ, Dabhoiwala NF, et al. (1989) Successful treatment of radiation cystitis with hyperbaric oxygen. *Eur Urol* 16: 354-5.
33. Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, et al (2003) Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med* 30:1-2.
34. Veerasam V, Khorprasert C, Lorvidhaya V, et al. (2004) Reduced recurrence of late hemorrhagic radiation cystitis by WF10 therapy in cervical cancer patients: amulticenter, randomized, two-arm, open-label trial. *Radiother Oncol* 73:179-80.
35. Veerasarn V, Boonnuch W, Kakanaporn C, et al (2006) A phase II study to evaluate WF10 in patients with late hemorrhagic radiation cystitis and proctitis. *Gynecol Oncol* 100: 179-80.
36. Trinh-Duc P, Wintrebert P, Boulfroy D, et al (1992) Comparison of the effects of epsilon-aminocaproic acid and aprotinin on intra- and postoperative bleeding in heart surgery. *Ann Chir* 46:677-8.
37. Stefanini M, English HA, Taylor AE (1990) Safe and effective, prolonged administration of epsilon aminocaproic acid in bleeding from the urinary tract. *J Urol* 143:559-60.
38. Parsons CL, Forrest J, Nickel JC, et al (2002) Effect of pentosan polysulfate therapy on intravesical potassium sensitivity. *Urology* 59:329-30.
39. Sandhu SS, Goldstraw M, Woodhouse CR (2004) The management of haemorrhagic cystitis with sodium pentosan polysulphate. *BJU Int* 94:845-6.
40. Arrizabalaga M, Extramiana J, Parra JL, et al (1987) Treatment of massive haematuria with aluminous salts. *BrJUrol* 60:223-4.
41. Kennedy C, Snell ME, Witherow RO (1984) Use of alum to control intractable vesical haemorrhage. *Brit J Urol* 56:673-4.
42. Levine LA, Jarrard DF (1993) Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with intravesical carboprost tromethamine.

- J Urol 149:719-20.
43. De Vries CR, Freiha FS (1990) Hemorrhagic cystitis: a review. J Urol 143:1-2.
 44. Brown RB (1969) A method of management of inoperable carcinoma of the bladder. Med J Aust 1:23-4.
 45. Donahue LA, Frank IN (1989) Intravesical formalin for hemorrhagic cystitis: analysis of therapy. J Urol 141:809-10.
 46. Russo P (2000) Urologic emergencies in the cancer patient. Semin Oncol 27:284-5.
 47. Gottesman J, Ehrlich RM (1974) Preventing vesicoureteral reflux during intravesical formalin instillation. Urology 3:494-5.
 48. Choong SK, Walkden M, Kirby R (2000) The management of intractable haematuria. BJU Int 86:951-2.
 49. Hader JE, Marzella L, Myers RA, et al (1993) Hyperbaric oxygen treatment for experimental cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. J Urol 149:1617-8.
 50. Nabi G, Sheikh N, Greene D, et al (2003) Therapeutic transcatheter arterial embolization in the management of intractable haemorrhage from pelvic urological malignancies: preliminary experience and long-term follow-up. BJU Int 92:245-6.
 51. Braf ZF, Koontz WW (1977) Gangrene of the bladder. Complication of hypogastric artery embolization. Urology 9:670-1.
 52. De Berardinis E, Vicini P, Salvatori F, et al (2005) Superselective embolization of bladder arteries in the treatment of intractable bladder haemorrhage. Int J Urol 12:503-4.