

PRC Transfusion: Is Fresh Blood Better than Old Blood?

พ.ท. นพ. เพชร วัชรสินธุ์

แผนกโรคระบบทางเดินหายใจและเวชบำบัดวิกฤต

โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

Packed Red Cells (PRC) คือ ส่วนประกอบของเลือดที่ประกอบด้วยเม็ดเลือดแดงเป็นส่วนใหญ่ ได้จากการเตรียม whole blood และกำจัดเอาพลาสมาส่วนใหญ่ออกไป และเก็บรักษาไว้ที่อุณหภูมิ 2 °C ถึง 6 °C โดยอายุของ PRC ที่จะเก็บไว้ใช้ได้ (shelf life) จะยาวหรือสั้นขึ้นอยู่กับสารที่ใช้ในการป้องกันการแข็งตัวของเลือด และให้พลังงานแก่เม็ดเลือดแดง ตัวอย่างเช่น ถ้าใช้ Citrate-Phosphate-Dextrose (CPD) เลือดจะมีอายุได้นาน 21 วัน ถ้าใช้ Citrate-Phosphate-Dextrose-Adenine (CPDA-1) เลือดจะมีอายุได้นาน 35 วัน และถ้าใช้ additive solution เช่น Adsol เลือดจะมีอายุได้นานถึง 42 วัน เป็นต้น¹ การนำ PRC ออกมาใช้จากธนาคารเลือด โดยทั่วไปจะพิจารณานำเลือดที่ได้รับบริจาคมาก่อนหรือเลือดเก่าที่ยังไม่หมดอายุ (old blood) ออกมาใช้ก่อน (“first in, first out”) เพื่อป้องกันการเลือดหมดอายุโดยไม่ได้ใช้งาน (standard practice) อย่างไรก็ตาม การนำเลือดเก่ามาใช้ อาจมีข้อเสียจากเลือดที่ถูกเก็บเอาไว้เวลานานหรือที่เรียกว่า “storage lesion” ได้แก่ มีการเปลี่ยนแปลงทางโครงสร้างของเม็ดเลือดแดง ทำให้มีความยืดหยุ่นลดลง เม็ดเลือดแดงไหลผ่านหลอดเลือด

ฝอยได้ช้าลง มีการสร้าง superoxide, free iron และสารชักนำการอักเสบมากขึ้น ส่งผลให้เกิดภาวะ vascular dysfunction และ thrombosis ตามมาได้^{2,3} นอกจากนี้เป็นที่ทราบกันดีว่า เลือดเก่าจะมีปริมาณ 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) ลดลง ทำให้กราฟ O₂-dissociation เลื่อนไปทางซ้าย กล่าวคือ ออกซิเจนจะจับกับฮีโมโกลบินมากขึ้น และถูกปล่อยไปให้เซลล์น้อยลง⁴ จากข้อเสียต่าง ๆ ของเลือดเก่าที่กล่าวมา จึงเริ่มทำให้มีการตั้งคำถามว่า “การให้เลือดใหม่แก่ผู้ป่วยดีกว่าการให้เลือดเก่า (ที่ยังไม่หมดอายุ) จริงหรือไม่?”

ในปี พ.ศ. 2551 มีการศึกษาแบบสังเกตการณ์ (observational study) ในผู้ป่วยที่เข้ารับการผ่าตัดหัวใจที่ Cleveland clinic ไม่ว่าจะเป็นการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary-artery bypass grafting) และ/หรือผ่าตัดลิ้นหัวใจ (heart-valve surgery) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดใหม่กว่า (เลือดอยู่ในธนาคารเลือดไม่เกิน 14 วัน) มีอัตราการเสียชีวิตน้อยกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเก่ากว่า (เลือดอยู่ในธนาคารเลือดนานกว่า 14 วัน) อย่างมีนัยสำคัญ (อัตราการเสียชีวิตร้อยละ 1.7 และ 2.8

ตามลำดับ, $p=0.004$)⁵ และยังพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเก่ากว่าจะมีอัตราการเกิดภาวะหายใจล้มเหลว ภาวะไตวาย ภาวะ sepsis และภาวะอวัยวะต่าง ๆ ทำงานล้มเหลว (multiorgan failure) สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเลือดใหม่กว่า อย่างมีนัยสำคัญด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่า ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับเลือดเก่ามีค่า ejection fraction เริ่มต้นที่ต่ำกว่า และมีอัตราส่วนของผู้ป่วยที่มี mitral regurgitation และ peripheral vascular disease สูงกว่าผู้ป่วยที่ได้รับเลือดใหม่อย่างมีนัยสำคัญ และเป็นเพียงการศึกษาแบบสังเกตการณ์ ไม่ใช่การศึกษาแบบสุ่มตัวอย่าง ต่อมาในปี พ.ศ. 2555 จึงมีการศึกษา RECESS (REd-Cell Storage duration Study)⁶ ซึ่งเป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วยผ่าตัดหัวใจ ซึ่งผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดใหม่ (อยู่ในธนาคารเลือดไม่เกิน 10 วัน) มีดัชนีที่บ่งถึงอวัยวะต่าง ๆ ทำงานล้มเหลว (multiple organ dysfunction score) ตลอดจนอัตราการเสียชีวิตที่ 7 วัน และ 28 วัน ไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเก่า (อยู่ในธนาคารเลือดนานอย่างน้อย 21 วัน) ซึ่งตรงข้ามกับผลการศึกษาก่อนหน้านี้โดยสิ้นเชิง⁵

ในผู้ป่วย premature infant มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างชื่อ การศึกษา ARIPI (Age of Red blood cells In Premature Infants trial)⁷ ศึกษาเปรียบเทียบภาวะแทรกซ้อนต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นระหว่างผู้ป่วยเด็กที่ได้รับเลือดใหม่ (อยู่ในธนาคารเลือดไม่เกิน 7 วัน) กับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการให้เลือดแบบปกติ ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยเด็กทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราการเกิดภาวะแทรกซ้อนไม่แตกต่างกัน

ในปี พ.ศ. 2558 มีการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในไอซียูจากโรงพยาบาล 64 แห่งทั่วประเทศแคนาดาและทวีปยุโรป จำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 2,412 ราย ชื่อการศึกษา ABLE (Age of BLOOD Evaluation trial)⁸ ศึกษาโดยแบ่งผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่ม เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ได้รับการให้เลือดใหม่ (อยู่ในธนาคารเลือดไม่เกิน 8 วัน) กับการให้เลือดแบบปกติ (ระยะเวลาอยู่ในธนาคารเลือดเฉลี่ยประมาณ 22 วัน) ผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีอัตราการเสียชีวิตที่ 90 วันไม่แตกต่างกัน (ร้อยละ 37 และร้อยละ 35.3 ตามลำดับ) แม้นำปัจจัยที่มีผลต่อ

อัตราการเสียชีวิต ได้แก่ อายุ APACHE II score โรคประจำตัว หรือการใช้เครื่องช่วยหายใจหรือใช้เครื่องฟอกไตเทียมมาวิเคราะห์ร่วม ก็ไม่พบว่าอายุของเลือดจะสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยไอซียู การศึกษา ABLE มีจุดแข็ง คือ เป็นการศึกษานิต multicenter ซึ่งมี adherence ต่อ protocol ที่สูงถึงร้อยละ 95.4 แต่มีข้อด้อยตรงที่ protocol ในการให้เลือดของแต่ละโรงพยาบาลที่เข้าร่วมในการศึกษาไม่ได้เป็น uniform ทำให้การพิจารณาให้ PRC อาจแตกต่างกันไปตามแต่ละโรงพยาบาล

นอกจากนี้ยังมีความกังวลว่า การนำเลือดเก่ามาใช้ อาจส่งผลให้มีการขนส่งออกซิเจนไปยังเซลล์ได้น้อยลง และอาจทำให้เกิดการคั่งของ lactate ในเลือดขึ้น อย่างไรก็ตามก็ได้มีการศึกษา TOTAL (Tissue Oxygenation by Transfusion in severe Anemia with Lactic acidosis study)⁹ ศึกษาในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะซีด (ฮีโมโกลบิน < 5 ก./ดล.) ร่วมกับมี lactate ในเลือดสูงกว่า 5 mmol/L การศึกษานี้เป็นการศึกษาแบบสุ่มตัวอย่างชนิด non-inferiority trial เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยเด็กที่ได้รับเลือดใหม่ (อยู่ในธนาคารเลือดไม่เกิน 10 วัน) กับผู้ป่วยเด็กที่ได้รับเลือดเก่า (อยู่ในธนาคารเลือด 25-35 วัน) ว่ามีอัตราส่วนของผู้ป่วยเด็กที่มี lactate ลดลงเหลือ < 3 mmol/L ที่ 8 ชม. หลังให้เลือดแตกต่างกันหรือไม่ ผลการศึกษาพบว่าไม่แตกต่างกัน และค่า lactate ในเลือดที่ 0, 2, 4, 6, 8, และ 24 ชม. หลังจากให้เลือด ก็ไม่แตกต่างกัน

ล่าสุดในปีนี้ได้มีการศึกษาขนาดใหญ่ ศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาตัวในโรงพยาบาล 6 แห่งจาก 4 ประเทศ ชื่อว่า การศึกษา INFORM (INforming Fresh versus Old Red cell Management)¹⁰ ศึกษาโดยการสุ่มตัวอย่างผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม (อัตราส่วน 1:2) กลุ่มแรกจำนวน 6,936 คน เป็นกลุ่มที่ได้รับเลือดใหม่ที่สดที่สุดที่ธนาคารเลือดของแต่ละโรงพยาบาลมี (freshest available blood) และกลุ่มที่ 2 คือผู้ป่วยจำนวน 13,922 คน ที่ได้รับเลือดตามมาตรฐานทั่วไปของโรงพยาบาล นั่นคือ จะได้รับเลือดเก่าที่สุดที่มี (longest stored duration) ผลการศึกษาในเบื้องต้นไม่พบความแตกต่างของลักษณะทั่วไป (baseline characteristics) ระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม แต่กลุ่มที่ได้รับ

เลือดใหม่ที่สุดพบว่าได้รับเลือดซึ่งอยู่ในธนาคารเลือดเฉลี่ย นาน 13 วัน ในขณะที่กลุ่มที่ได้เลือดเก่าที่สุดพบว่า ได้รับ เลือดซึ่งอยู่ในธนาคารเลือดเฉลี่ยนาน 23.6 วัน ($p < 0.001$) แต่เมื่อเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตกลับพบว่าไม่มีความ แตกต่างของอัตราการเสียชีวิตระหว่างผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม (กลุ่มที่ได้เลือดใหม่มีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 9.1 และ กลุ่มที่ได้เลือดเก่ามีอัตราการเสียชีวิตร้อยละ 8.7, $p = 0.34$) แม้จะนำปัจจัยต่าง ๆ ที่อาจมีผลต่ออัตราการเสียชีวิต มาวิเคราะห์ด้วย เช่น ชนิดของสถานพยาบาล กรุ๊ปเลือด จำนวนเลือดที่ให้ และอายุของเลือด ก็ยังได้ผลการศึกษา เช่นเดิม คือ อายุของเลือดที่ผู้ป่วยได้รับไม่สัมพันธ์กับอัตรา การเสียชีวิตของผู้ป่วย (hazard ratio 1.0; 95% CI 0.99-1.0, $p = 0.54$) นอกจากนี้ เมื่อวิเคราะห์เพิ่มเติมโดยทำ sub- group analysis ในผู้ป่วยกลุ่ม high risk เช่น ผู้ป่วยที่ผ่าตัด หัวใจ ผู้ป่วยไอซียู หรือผู้ป่วยโรคมะเร็ง ก็ยังคงพบว่า ผู้ป่วย ทุกกลุ่มดังกล่าวไม่ได้มีอัตราการเสียชีวิตลดลงเมื่อให้เลือด ใหม่เปรียบเทียบกับกรให้เลือดเก่า การศึกษานี้แม้จะศึกษา ในผู้ป่วยที่ได้เลือดกรุ๊ป A หรือ O เป็นหลัก (เนื่องจากมีเลือด กรุ๊ป B หรือ AB น้อยกว่า) แต่เมื่อนำผู้ป่วยที่ได้รับเลือด

กรุ๊ป B หรือ AB มาวิเคราะห์ร่วมด้วยก็ยังคงได้ผลเช่นเดิม การศึกษา INFORM นี้จึงให้ข้อสรุปว่า การให้เลือดใหม่ที่สุด ที่มีแก่ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทันทีในโรงพยาบาล เปรียบเทียบ กับการให้เลือดตามปกติคือให้เลือดเก่าก่อน ไม่ได้มีอัตรา การเสียชีวิตที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษา INFORM นี้จึงเป็นการศึกษาที่ยืนยันการศึกษาต่าง ๆ ที่ ผ่านมาว่า การให้เลือดใหม่ไม่ได้ทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการ เสียชีวิตที่ลดลงกว่าการให้เลือดเก่าแบบปกติ

บทสรุป

จากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับกรให้ เลือดเก่า (ที่ยังไม่หมดอายุ) การให้เลือดใหม่นั้นก็ไม่ได้ มีผลช่วยลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาทันที ในโรงพยาบาล หากแพทย์หรือพยาบาลต้องการหลีกเลี่ยง ภาวะแทรกซ้อนหรือผลเสียต่าง ๆ ที่เกิดจากการให้เลือด จริง ๆ วิธีที่ดีที่สุด คือ การงดให้เลือดในผู้ป่วยที่ไม่จำเป็นจะ ต้องได้เลือด กล่าวคือ ไม่ควรให้เลือดแก่ผู้ป่วยที่ไม่มีข้อบ่งชี้ ในการให้เลือด

เอกสารอ้างอิง

1. Tobian AA, Ness PM. Red cells - Aging gracefully in the blood bank. *N Engl J Med* 2016;375:1995-7.
2. Hod EA, Spitalnik SL. Harmful effects of transfusion of older stored red blood cells: iron and inflammation. *Transfusion* 2011;51:881-5.
3. Wang D, Cortés-Puch I, Sun J, et al. Transfusion of older stored blood worsens outcomes in canines depending on the presence and severity of pneumonia. *Transfusion* 2014;54:1712-4.
4. Valeri CR, Collins FB. The physiologic effect of transfusing preserved red cells with low 2,3-diphosphoglycerate and high affinity for oxygen. *Vox Sang* 1971;20:397-403.
5. Koch CG, Li L, Sessler DI, et al. Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:1229-39.
6. Steiner ME, Ness PM, Assmann SF, et al. Effect of red-cell storage duration on patients undergoing cardiac surgery. *N Engl J Med* 2015;372:1419-29.
7. Fergusson DA, Hébert P, Hogan DL, et al. Effect of fresh red blood cell transfusions on clinical outcomes in premature, very low-birth-weight infants: the ARIPI randomized trial. *JAMA* 2012;308:443-51.
8. Lacroix J, Hébert PC, Fergusson DA, ABLE Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. Age of transfused blood in critically ill adults. *N Engl J Med* 2015;372:1410-8.
9. Dhabangi A, Ainomugisha B, Cserti-Gazdewich C, et al. Effect of transfusion of red blood cells with longer vs shorter storage duration on elevated blood lactate levels in children with severe anemia: the TOTAL randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:2514-23.
10. Heddle NM, Cook RJ, Arnold DM, et al. Effect of short-term vs. long-term blood storage on mortality after transfusion. *N Engl J Med* 2016;375:1937-45.