

Hemophilia: Challenging of Joint and Home Care

ดารินทร์ ซอโสติกุล

ทศวรรษ เอี่ยมการ์ด พงษ์นุ่มกุล

โรคฮีโมฟีเลียเป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยากทางพันธุกรรมที่เกิดจากขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ โรคฮีโมฟีเลีย เอ (hemophilia A) เกิดจากร่างกายขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด คือ แฟกเตอร์ VIII (FVIII) และฮีโมฟีเลีย บี (hemophilia B) เกิดจากร่างกายขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด คือ แฟกเตอร์ IX (FIX)

อุบัติการณ์ของโรคฮีโมฟีเลียที่พบในประชากรไทยเท่ากับ 1:13,000 ถึง 1:20,000 ของประชากร¹ และพบฮีโมฟีเลีย เอ ได้บ่อยกว่าฮีโมฟีเลีย บี 5 เท่า โรคฮีโมฟีเลียมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยบนโครโมโซม X (sex-linked recessive) เกิดโรคเฉพาะผู้ชาย ดังนั้น ร้อยละ 70 จะได้ประวัติเป็นโรคเฉพาะญาติผู้ชายฝ่ายมารดา แต่อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ร้อยละ 30 อาจจะไม่มียุติประวัติในครอบครัว เนื่องจากเกิดการกลายพันธุ์ (mutation) ของยีนใหม่ในครอบครัว

อาการแสดงที่สำคัญของผู้ป่วยโรคนี้ ผู้ป่วยมักจะมีอาการเลือดออกง่าย ออกนานและหยุดยากตั้งแต่วัยทารกแรกเกิดหรือช่วงวัยเด็ก โดยเฉพาะเลือดออกในข้อและกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย โดยข้อที่มีเลือดออกบ่อย ได้แก่ ข้อเท้า ข้อศอกและข้อเข่า ตามลำดับ เมื่อมีอาการเลือดออกในข้อบ่อยๆ ทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อข้อ (synovial tissue) หรือ synovitis และเกิดโรคข้ออักเสบ (arthropathy) นำไปสู่การเกิดภาวะข้อเสื่อมเรื้อรัง มีอาการปวดข้อร่วมด้วย ก่อให้เกิดข้อผิดรูปและพิการตามมาได้ อาการเลือดออกมากหรือน้อยขึ้นกับความรุนแรงของโรค และช่วงอายุของผู้ป่วย

ความรุนแรงของโรคฮีโมฟีเลีย แบ่งได้เป็น 3 ระดับ คือ ชนิดรุนแรงมาก (severe hemophilia) มีระดับ FVIII หรือ FIX ในพลาสมาน้อยกว่าร้อยละ 1 ผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกในข้อหรือกล้ามเนื้อซึ่งเกิดขึ้นได้เองโดยไม่ได้รับอุบัติเหตุ โดยเฉลี่ย 24-48 ครั้งต่อปี ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้องและเหมาะสมจะทำให้ผู้ป่วยมีข้อพิการได้ ชนิดรุนแรงปานกลาง (moderate hemophilia) มีระดับ FVIII หรือ FIX ในพลาสมา ร้อยละ 1-5 ผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกในข้อหรือกล้ามเนื้อเมื่อได้รับอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย หรือบางรายคิดเป็นร้อยละ 25 จะมีอาการเลือดออก

ในข้อหรือกล้ามเนื้อซึ่งเกิดขึ้นได้เองเหมือนในชนิดรุนแรงมาก ภาวะเลือดออกในผู้ป่วยชนิดรุนแรงปานกลาง โดยเฉลี่ย 4-6 ครั้งต่อปี หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม ก็จะทำให้มีข้อพิการได้เช่นเดียวกับชนิดรุนแรง และชนิดรุนแรงน้อย (mild hemophilia) มีระดับ FVIII หรือ FIX ในพลาสมาร้อยละ 5-40 ผู้ป่วยมักจะมีเลือดออกมากเมื่อได้รับอุบัติเหตุที่รุนแรงหรือได้รับการผ่าตัดหรือถอนฟัน สำหรับผู้หญิงที่เป็นพาหะบางรายที่มีระดับ FVIII หรือ FIX ในพลาสมาต่ำกว่าร้อยละ 40 อาการเลือดออกที่พบบ่อย ได้แก่ ประจำเดือนออกมากและนาน (heavy menstruation bleeding) หรือเลือดออกตามผิวหนัง หรือเป็นก้อนเลือด (hematoma) ตามอวัยวะและเยื่อต่างๆ รวมถึงเลือดออกตามหลังการผ่าตัด หรือคลอดบุตร เป็นต้น จึงจำเป็นต้องได้รับการดูแลและรักษาเช่นเดียวกับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงน้อย โดยเฉพาะก่อนทำหัตถการ เช่น ศัลยกรรม และ/หรือ การผ่าตัด เป็นต้น

พบอาการเลือดออกแตกต่างกันในช่วงอายุของผู้ป่วย อาจพบได้ตั้งแต่แรกเกิดโดยเฉพาะชนิดรุนแรงมาก อาการเลือดออกที่รุนแรงในช่วงทารกแรกเกิด คือ เลือดออกภายในสมอง พบได้ร้อยละ 1-4 ทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางสมองอย่างถาวรได้ นอกจากนี้ อาจพบภาวะที่มีเลือดออกใต้ช่องว่างของเนื้อเยื่อที่อยู่ระหว่างพังพืดของกะโหลก (galea aponeurotica) กับเยื่อหุ้มกะโหลก (periosteum) (subgaleal bleeding) หรือจะมีเลือดออกใต้ผิวหนังที่ศีรษะ (cephalhematoma) ที่อาจพบเพียงอย่างเดียวหรือเกิดร่วมกับเลือดออกภายในสมอง ส่วนใหญ่มักเกิดจากการคลอดยากที่ต้องอาศัยการช่วยคลอดโดยการทำหัตถการ เช่น ใช้เครื่องดูดสุญญากาศ (vacuum extraction) หรือใช้คีม (forceps) นอกจากนี้ ภาวะเลือดออกยังเกิดจากการขลิบหนังหุ้มปลายอวัยวะเพศ (circumcision) เมื่อโตขึ้นในวัยกำลังหัดเดิน อาการเลือดออกที่พบได้บ่อย คือ จำเริญตามลำตัวและแขนขา และมีอาการบวมหรือเลือดออกใต้ผิวหนังบริเวณที่ฉีดวัคซีน เมื่อฟันหลุดจะมีเลือดออกมากกว่าเด็กปกติ ต่อมาจะมีอาการเลือดออกในข้อและในกล้ามเนื้อ ข้อที่มีเลือดออกบ่อยที่สุด คือ ข้อเข่า รองลงมาคือ ข้อเท้า ข้อศอก ข้อนิ้วเท้า ตามลำดับ³

การรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย⁴ แบ่งเป็น 3 แบบ ได้แก่

1. การรักษาเพื่อป้องกันอย่างต่อเนื่อง (prophylactic therapy)⁵ ด้วยการให้แฟกเตอร์อย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรง เพื่อที่จะรักษาระดับแฟกเตอร์ให้มากกว่าร้อยละ 1 หรือ มากกว่าร้อยละ 3-5 ของบางสถาบันในต่างประเทศ เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเลือดออกเองทั้งในข้อหรืออวัยวะอื่นๆ (annualized bleeding rate = 0-1) ซึ่งมักใช้ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากหรือปานกลางที่มีระดับแฟกเตอร์น้อยกว่าร้อยละ 3 ซึ่งมักมีเลือดออกได้เอง (spontaneous bleeding) และเลือดออกบ่อย ๆ ให้กลายเป็นชนิดรุนแรงปานกลางหรือรุนแรงน้อยเพื่อไม่ก่อให้เกิดภาวะเลือดออกได้เอง

ปัจจุบันการรักษาด้วยวิธีนี้ถือเป็นการรักษามาตรฐานตาม guideline ของ World Federation of Hemophilia ค.ศ. 2020⁶ โดยสามารถใช้ขนาดของแฟกเตอร์เข้มข้นที่แตกต่างกันตามความรุนแรงของภาวะเลือดออกในแต่ละบุคคลและเศรษฐกิจในแต่ละประเทศ (ดังแสดงตารางที่ 1) เพื่อป้องกันเลือดออกในข้อและการเกิดข้อเสื่อมในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากหรือปานกลาง นำไปสู่การมีสุขภาพของกล้ามเนื้อและข้อที่ดีในระยะยาว (musculoskeletal benefit)

ตารางที่ 1 ขนาดของแฟกเตอร์ที่ใช้แตกต่างกันตามสูตรการให้ยาที่ทำการศึกษาในแต่ละประเทศ

ประเทศที่ทำการศึกษา	สูตรการให้ยา (dose regimen)	ขนาดของแฟกเตอร์
สวีเดน อเมริกาเหนือ	ขนาดสูง (high dose regimen)	25-50 ยูนิต/กิโลกรัม 3 ครั้ง/สัปดาห์
เนเธอร์แลนด์	ขนาดปานกลาง (intermediate dose regimen)	15-25 ยูนิต/กิโลกรัม 2-3 ครั้ง/สัปดาห์
แคนาดา	ขนาดเพื่อป้องกันตามความจำเป็นในแต่ละบุคคล (tailored prophylaxis)	50 ยูนิต/กิโลกรัม สัปดาห์ละครั้ง (ขั้นที่ 1) 30 ยูนิต/กิโลกรัม 2 ครั้ง/สัปดาห์ (ขั้นที่ 2) 25 ยูนิต/กิโลกรัม 3 ครั้ง/สัปดาห์ (ขั้นที่ 3)
จีน	ขนาดต่ำ (low dose regimen)	10 ยูนิต/กิโลกรัม 2 ครั้ง/สัปดาห์

การพัฒนาการรักษาฮีโมฟีเลียแบบป้องกันอย่างต่อเนื่องจากอดีตสู่ปัจจุบัน ได้แก่

ค.ศ. 1958 Inga Marie และคณะ ได้เริ่มทำการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากในประเทศสวีเดน ด้วยการให้การรักษาแบบป้องกันในขนาดของแฟกเตอร์แปดที่สูง 25-40 ยูนิต/กิโลกรัม 3 ครั้ง/สัปดาห์⁷

ค.ศ. 1960 Van reveld และคณะ ได้ทำการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากในประเทศเนเธอร์แลนด์ด้วยการให้การรักษาแบบป้องกันในขนาดของแฟกเตอร์แปดปานกลาง 15-30 ยูนิต/กิโลกรัม 3 ครั้ง/สัปดาห์⁸

ค.ศ. 1992 มีการติดตามผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงจากการรักษาของ Inga Marie ที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันด้วยแฟกเตอร์ขนาดสูงเป็นเวลา 25 ปี โดยเริ่มรักษาตั้งแต่วัยเด็กจนโตเป็นผู้ใหญ่พบว่า ผลการรักษาจะดีมาก ถ้าเริ่มให้การรักษานี้ตั้งแต่อายุน้อย (early-age)⁹

ค.ศ. 1997 The Canadian Haemophilia Primary Prophylaxis : CHPP)⁷ ได้เริ่มทำการศึกษาดังวิธีให้แฟกเตอร์ขนาดป้องกันตามความจำเป็นของแต่ละบุคคล (tailored prophylactic therapy) ในประเทศแคนาดา กล่าวคือ มีการเริ่มให้ที่ 1 ครั้ง/สัปดาห์ ขนาด 50 ยูนิต/กิโลกรัม และเพิ่มจำนวนครั้งที่ให้ตามภาวะเลือดออกง่าย ในผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากเป็นแบบ primary prophylactic treatment⁷

ค.ศ. 2002 มีการศึกษาตามรุ่นย้อนหลัง (retrospective cohort study) ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียพบว่า การเริ่มให้แฟกเตอร์เพื่อป้องกันซ้ำ โดยเฉพาะเมื่อเริ่มในเด็กโตจะส่งผลเสียต่อข้อและกล้ามเนื้อรอบข้อของผู้ป่วยในระยะยาว¹⁰

ค.ศ. 2006 จากผลการศึกษาของ CHPP ในระยะเวลา 4 ปีพบว่า การรักษาแบบป้องกันตามความจำเป็นของแต่ละบุคคล (tailored prophylactic therapy) มีประโยชน์ในแง่การลดโอกาสเกิดเลือดออก และทำให้คุณภาพของข้อดีขึ้นจากการให้การรักษแบบนี้¹¹

ค.ศ. 2007 มีการศึกษาแบบสุ่ม (randomized controlled study) ที่เปรียบเทียบการรักษาแบบป้องกันกับการรักษาแบบเฉพาะเมื่อเวลาที่มีเลือดออก (on demand study) โดยศึกษาผลต่อการเกิดเลือดออกในข้อและการประเมินข้อโดยใช้ภาพถ่ายคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging; MRI) หรือที่เรียกว่า Joint outcome study; JOS เป็นครั้งแรกในผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลีย แสดงให้เห็นว่าการรักษาแบบป้องกันดีกว่าการรักษาแบบเฉพาะเวลาที่มีเลือดออกในแง่ของป้องกันภาวะเลือดออกที่จะส่งผลให้มีการทำลายข้อต่าง ๆ ของผู้ป่วยน้อยลง¹²

ค.ศ. 2011 มีการศึกษาแบบสุ่ม (randomized study) เปรียบเทียบการรักษาแบบป้องกันกับการรักษาแบบเฉพาะเวลาที่มีเลือดออก (on demand study) เช่นเดียวกับ JOS แต่ได้ทำการศึกษาโดยกลุ่มในประเทศอิตาลี ที่มีชื่อการศึกษา Evaluation Study on Prophylaxis: A Randomized Italian Trial (ESPRIT) ซึ่งแสดงให้เห็นผลการรักษาที่ดีกว่าเมื่อให้การรักษแบบนี้ ในแง่การลดอัตราการเกิดเลือดออกในข้อและอวัยวะต่าง ๆ เมื่อเทียบกับการรักษาแบบเฉพาะเวลาที่มีเลือดออก¹³

ค.ศ. 2013 มีการติดตามผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียที่ได้รับการรักษาใน JOS ตั้งแต่ ค.ศ. 2007 จนกระทั่งโตเป็นวัยรุ่น (young adult) ผลการศึกษาพบว่า ในกลุ่มผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่ได้รับการศึกษาแบบป้องกันตั้งแต่อายุยังน้อย ก่อนอายุ 2 ปีครึ่ง จะมีผลการรักษาในแง่ของข้อและกล้ามเนื้อรอบข้อที่ดีมาก เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่เริ่มให้การรักษแบบนี้หลังอายุ 6 ปี¹⁴

ค.ศ. 2018 มีการติดตามผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียเป็นเวลา 16 ปี จากการศึกษาของ CHPP โดยเริ่มตั้งแต่ ค.ศ. 1997 ผลการศึกษาการให้การรักษป้องกันตามความจำเป็นของแต่ละบุคคล (tailored prophylactic therapy) ได้ผลการรักษาดีเช่นเดียวกันในการลดภาวะเลือดออกในข้อ และส่งเสริมให้มีสุขภาพข้อที่ดีในระยะยาว¹⁵

ชนิดการรักษาเพื่อป้องกันอย่างต่อเนื่อง แบ่งเป็น 3 แบบ⁶ ดังนี้

1.1 การป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis) การให้แฟกเตอร์อย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยที่ยังไม่มีข้อผิดปกติ เพื่อเป็นการป้องกันอาการเลือดออกในข้อก่อนที่จะมีเลือดออกในข้อ หรือหลังจากมีเลือดออกในข้อมาแล้ว 1 ครั้ง โดยปกติจะเริ่มในเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี สำหรับขนาดของแฟกเตอร์เข้มข้นที่ใช้ตั้งแต่ขนาดยาสูง 25-40 ยูนิท/กิโลกรัม จนถึงขนาดต่ำ 10-15 ยูนิท/กิโลกรัม 3 ครั้ง/สัปดาห์ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ หรือ 2 ครั้ง/สัปดาห์ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย บี การรักษแบบนี้จะสามารถป้องกันการเกิดข้อเสื่อมและข้อพิการได้ ดังนั้นการรักษาชนิดนี้จะสำเร็จได้ต้องอาศัยความร่วมมือของผู้ป่วยและผู้ปกครองในการฉีดยาแฟกเตอร์เข้มข้นได้เองที่บ้าน (home care) หรือไปฉีดที่โรงพยาบาลใกล้บ้านทุกสัปดาห์เพื่อป้องกันไม่ให้เกิดเลือดออกในข้อและกล้ามเนื้อ

1.2 การป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis) การให้แฟกเตอร์อย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยหลังจากมีเลือดออกในข้อมาแล้ว 2 ครั้ง การรักษาแบบนี้อาจจะป้องกันการเกิดข้อเสื่อมหรือข้อพิการในอนาคตได้

1.3 การป้องกันแบบตติยภูมิ (tertiary prophylaxis) การให้แฟกเตอร์อย่างต่อเนื่องในผู้ป่วยหลังจากมีข้อผิดปกติหรือข้อพิการ ซึ่งการรักษาแบบนี้จะไม่สามารถทำให้ข้อที่ผิดปกติไปแล้วดีขึ้นได้ เพียงแต่จะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น

2. การรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว (episodic/on-demand treatment) และรีบให้แฟกเตอร์แก่ผู้ป่วยภายใน 2 ชั่วโมงเมื่อเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งการรักษาแบบนี้ผู้ป่วยยังมีโอกาสเกิดข้อเสื่อมหรือข้อพิการในอนาคตได้

3. การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกเป็นครั้งคราว (intermittent/periodic prophylaxis) เพื่อเป็นการป้องกันอาการเลือดออกในช่วงระยะเวลาที่น้อยกว่า 45 สัปดาห์ต่อปี ซึ่งเป็นการให้แบบระยะสั้นเพื่อใช้ในบางโอกาสที่สำคัญ เช่น ก่อนมีการผ่าตัดหรือต้องมีการทำกิจกรรมที่หักโหม (high-impact physical activities) โดยทำให้ระดับแฟกเตอร์ใกล้เคียงร้อยละ 5 ตลอดเวลาเหมือนกับผู้ป่วยชนิดรุนแรงปานกลาง

การรักษาภาวะเลือดออกในระยะเริ่มต้น (Acute bleeding management)

หากผู้ป่วยมีอาการเจ็บ ตึงขัด หรือร้อนในข้อ ซึ่งเป็นอาการเตือนให้สงสัยว่าเริ่มมีเลือดออกในข้อ แนะนำให้ใช้การรักษาเบื้องต้น ได้แก่ RICE: Rest-ICE-Compression-Elevation^{6,16} คือ ให้พักการใช้อวัยวะส่วนนั้น และประคบด้วยความเย็นหรือน้ำแข็งเป็นเวลา 10-15 นาที ทุก 2-4 ชั่วโมง และพันข้อด้วยผ้ายืดพิเศษ (elastic bandage) และยกอวัยวะนั้นให้สูงกว่าระดับหัวใจเพื่อหยุดเลือดออก และประเมินอาการเลือดออกอีกครั้งภายใน 2 ชั่วโมง ถ้าอาการเจ็บที่ข้อไม่ดีขึ้น ให้พิจารณาฉีดแฟกเตอร์เข้มข้นขนาด 10-20 ยูนิท/กิโลกรัม และสามารถฉีดแฟกเตอร์เข้มข้นขนาดเดิมซ้ำได้อีก 1 ครั้ง หากอาการไม่ดีขึ้นภายใน 2 ชั่วโมงและสังเกตอาการต่อ ถ้าไม่ดีขึ้นภายใน 2 ชั่วโมง และฉีดครบ 2 ครั้งแล้ว ควรไปพบแพทย์เพื่อประเมินการรักษาต่อเนื่อง¹⁷⁻¹⁸

นอกจากนี้ มีการรักษาด้วยยาเฉพาะ คือ DDAVP (desmopressin) ที่ใช้เฉพาะในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ ชนิดรุนแรงน้อย แต่ไม่สามารถใช้ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี เพราะ FIX ไม่มี storage pools ในกรณีที่มีภาวะเลือดออกไม่รุนแรง (minor bleeding) หรือก่อนการทำหัตถการชนิดที่ก่อให้เกิดเลือดออกน้อย (minor invasive procedures) ควรให้ผู้ป่วยได้ทำ DDAVP challenge test อย่างน้อย 1 สัปดาห์ก่อนการทำหัตถการด้วยการให้ยา DDAVP 0.3 ไมโครกรัม/กิโลกรัม (ขนาดสูงสุด 20 มิลลิกรัม) ใน 50 มิลลิลิตร ของ normal saline นาน 30 นาที โดยให้เจาะเลือดหลังฉีด 1 ชั่วโมง หากได้ผลดีจะต้องมีการเพิ่มของระดับ FVIII อย่างน้อย 2-4 เท่า

การรักษาด้วยยาใหม่ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียทั้งที่มีและไม่มีสารต้านแฟกเตอร์

Non-replacement factor ได้แก่ emicizumab (hemlibra®) เป็นยาตัวแรกในกลุ่มนี้ที่เป็น bispecific monoclonal antibody ที่ทำให้มีการกระตุ้นการจับระหว่าง FIXa และ X เข้าด้วยกัน ซึ่งทำหน้าที่คล้าย FVIIIa ที่ช่วยส่งเสริมการทำงานร่วมกันของ FIXa และ Factor X (FX) บน phospholipid membrane เกิดการสร้าง thrombin เกิดเป็น hemostatic plugs ปัจจุบันมีการใช้ยาตัวนี้ในการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอทั้งที่มีและไม่มีสารต้านแฟกเตอร์ แต่ยาตัวนี้ไม่สามารถใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกในระยะเริ่มต้น (acute bleeding) เนื่องจากต้องการใช้ขนาดยาที่เป็น loading dose เพื่อให้ถึง steady state มีการศึกษาที่ใช้ยาตัวนี้ในการรักษาแบบป้องกันในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียทั้งที่มีและไม่มีสารต้านแฟกเตอร์¹⁹⁻²² จากผลการศึกษาพบว่า ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่ได้รับยา emicizumab แบบป้องกันสามารถลดอัตราการเกิดภาวะเลือดออกโดยเฉพาะในข้ออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับการให้การักษาแบบป้องกันด้วยแฟกเตอร์แปดเข้มข้น และมีการบริหารยาที่ง่ายกว่าด้วยวิธีการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง¹⁹ โดยฉีดเดือนละครั้ง²² ทำให้ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอทั้งที่มีและไม่มีสารต้านแฟกเตอร์ มีคุณภาพชีวิตที่ดี มีจำนวนข้อที่เป็น target joint น้อยลง และมีภาวะเลือดออกน้อยมากทั้งในข้อและอวัยวะต่าง ๆ บางรายไม่พบเลือดออกในข้อเลย

นอกจากนี้ยังมีอีก 2 ชนิดที่มีการนำมาศึกษาใช้ในการรักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ และบีทั้งที่มีและไม่มีสารต้านแฟกเตอร์ โดยกำลังอยู่ในการศึกษาทางคลินิก (clinical trial) ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียโดยออกฤทธิ์ต้าน natural anticoagulants ได้แก่ monoclonal antibody 2021 ที่ออกฤทธิ์ต้าน tissue factor pathway inhibitor (TFPI)²³ ได้แก่ concizumab ซึ่งเป็น humanized monoclonal antibody ต่อ TFPI ยับยั้ง TF/FVIIa complex และ FIXa ซึ่งการทำงานของ anti-TFPI ส่งผลให้สร้าง thrombin ได้มากขึ้น ทำให้ลดภาวะเลือดออกได้ และ ALN-AT3 ซึ่งเป็น small RNA interference (RNAi) ที่ออกฤทธิ์ต้าน antithrombin²⁴ ได้แก่ fitusiran เป็นยาที่ออกฤทธิ์รบกวน messenger RNA ของ antithrombin ทำให้สร้าง antithrombin ได้น้อยลง ส่งผลให้ thrombin อยู่ในร่างกายนานขึ้นและช่วยลดภาวะเลือดออกได้ ยาทั้ง 2 ชนิดนี้ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยฉีดสัปดาห์ละครั้ง

การป้องกันไม่ให้เกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย²⁵

สิ่งที่สำคัญคือ การให้ความรู้เกี่ยวกับโรคฮีโมฟีเลียที่ถูกต้องแก่ผู้ป่วยและญาติรวมถึงคนใกล้ชิด เช่น คุณครู หรือพี่เลี้ยงเด็กซึ่งมีส่วนช่วยสำคัญในการดูแลผู้ป่วยทั้งที่บ้านและโรงเรียน เนื่องจากผู้ป่วยโรคนี้อาจจำเป็นต้องได้รับการดูแลเป็นพิเศษ เพื่อหลีกเลี่ยงอุบัติเหตุที่อาจเกิดขึ้นได้และป้องกันไม่ให้เกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย

ข้อควรปฏิบัติเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย

1. ควรจัดสิ่งแวดล้อมในบ้านไม่ให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย

ไม่ควรใช้เฟอร์นิเจอร์ในบ้านแบบที่ขอบมีมุมแหลม ควรใช้ผ้าหรือฟองน้ำบุที่บริเวณขอบมุมโต๊ะ จัดให้ผู้ป่วยนอนบนพื้นล่างแทนนอนบนเตียงสูงเพื่อป้องกันตกเตียง ในห้องน้ำควรมีราวจับให้ผู้ป่วยเกาะและมีเก้าอี้วางไว้ในห้องน้ำเพื่อให้นั่งอาบน้ำ ควรใช้แผ่นยางกันลื่นเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดผู้ป่วยลื่นหกล้มในห้องน้ำ ในกรณีเด็กเล็กที่อยู่ในบ้านที่มี 2 ชั้น หากเด็กอยู่ชั้นบนควรทำประตูกั้นและมีที่ล็อกบริเวณเหนือบันได เพื่อป้องกันไม่ให้เด็กตกบันได

ควรเลือกของเล่นและเสื้อผ้าให้เด็กอย่างเหมาะสม เช่น หลีกเลียงของเล่นที่มีคมและเก็บอุปกรณ์ที่มีคมให้พ้นมือเด็ก เช่น กรรไกรหรือมีด ควรเลือกให้เด็กขี่จักรยานที่มีสามล้อแทนจักรยานที่มีสองล้อ เพื่อทำให้เกิดความมั่นคง ไม่หกล้ม และลดอุบัติเหตุที่อาจเกิดขึ้นได้ เสื้อและกางเกงของผู้ป่วยควรบดด้วยฟองน้ำบริเวณตำแหน่งของข้อศอกหรือข้อเข่า เพื่อป้องกันการกระแทกกระดูกซึ่งเป็นตำแหน่งที่เกิดภาวะเลือดออกในข้อได้บ่อย และสวมหมวกกันน็อกเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกในสมอง

2. ควรให้ผู้ป่วยมีการออกกำลังกายอย่างเหมาะสมและสม่ำเสมอ โดยเฉพาะเน้นการออกกำลังกายเพื่อให้กล้ามเนื้อบริเวณรอบข้อแข็งแรงขึ้น (ดังแสดงในวิธีการปฏิบัติที่ 1 และ 2 ตามลำดับ) โดยให้ผู้ป่วยและญาติทำเป็นประจำที่บ้านอย่างน้อยวันละครั้ง หลีกเลียงการเล่นกีฬาที่ต้องมีการกระแทกกระดูก เช่น ฟุตบอล บาสเกตบอล ชกมวย เป็นต้น ส่งเสริมให้เล่นกีฬาประเภทอื่นแทน เช่น วายน้ำ แบดมินตัน ปิงปอง ขี่จักรยาน และการวิ่งหรือเดินออกกำลังกาย

3. ควรตรวจสุขภาพเป็นประจำ และฉีดวัคซีนเพื่อป้องกันโรค

ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียควรไปพบแพทย์เพื่อตรวจสุขภาพร่างกายเป็นประจำ เน้นการตรวจบริเวณข้อและกล้ามเนื้อรอบข้อที่เกิดภาวะเลือดออกบ่อย แนะนำวิธีที่ช่วยป้องกันไม่ให้เกิดข้อพิการตามมาได้ และที่สำคัญผู้ป่วยโรคนี้คือ ไม่ควรมีน้ำหนักตัวที่มากเกินไป เนื่องจากน้ำหนักที่มากจะทำให้ข้อต่าง ๆ แบกรับน้ำหนักและทำให้มีโอกาสเลือดออกในข้อเพิ่มมากขึ้น

สำหรับการฉีดวัคซีนเพื่อป้องกันโรค ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียสามารถรับวัคซีนได้เหมือนเด็กปกติ แต่จำเป็นต้องใช้เข็มฉีดยาขนาดเล็ก (26-gauge needle) ฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังเท่านั้น และต้องกดนานอย่างน้อย 5-10 นาทีหลังฉีดยา และประคบด้วยถุงน้ำแข็งบริเวณที่ฉีดอย่างน้อย 3-5 นาที ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียจำเป็นต้องได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสบบีทุกคน เนื่องจากมีโอกาสติดเชื้อที่ได้รับจากส่วนประกอบของเลือด นอกจากนี้ ควรได้รับวัคซีนป้องกันโรคไวรัสตับอักเสเบด้วย

4. ควรตรวจสุขภาพในช่องปากเป็นประจำ

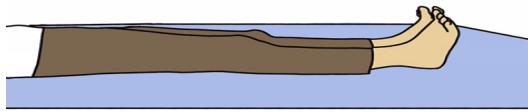
ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียควรไปพบทันตแพทย์เป็นประจำอย่างน้อยปีละ 2 ครั้งเหมือนเด็กปกติทั่วไปเพื่อป้องกันไม่ให้เกิดโรคฟันผุ ควรเลือกใช้แปรงสีฟันที่มีขนแปรงอ่อนนุ่มมากเพื่อลดปัญหาการทิ่มแทงเหงือกส่งผลให้เกิดเลือดออกได้ และเรียนรู้วิธีการแปรงฟันอย่างถูกวิธี ควรแปรงฟันสม่ำเสมอหลังมื้ออาหารและก่อนนอน รวมถึงใช้ไหมขัดฟันเพื่อลดการเกิดคราบหินปูนจะเป็นวิธีการป้องกันฟันผุได้ ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียควรหลีกเลี่ยงอาหารที่มีส่วนประกอบของแป้งและน้ำตาล โดยเฉพาะขนมหวาน ซ็อกโกแลต นอกจากจะทำให้อ้วนแล้วยังส่งผลให้เกิดโรคฟันผุได้มากยิ่งขึ้น ควรส่งเสริมให้รับประทานอาหารที่มีเส้นใย (fiber) เช่น ผักและผลไม้ จะมีส่วนช่วยในการขัดฟันเพื่อทำความสะอาดฟันไปด้วย เมื่อพบว่าฟันน้ำนมขยับไปมาจนใกล้จะหลุด ควรพาไปพบทันตแพทย์โดยเฉพาะเมื่อพยายามห้ามเลือดโดยใช้ผ้าก๊อชแล้วไม่สำเร็จ

5. ควรหลีกเลี่ยงยาบางชนิดที่มีผลทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่าย

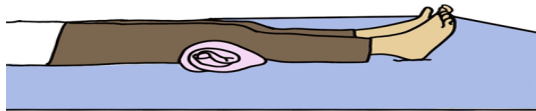
ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียควรหลีกเลี่ยงยาในกลุ่มยาแก้ปวดที่มีผลทำให้การทำหน้าที่ของเกล็ดเลือดเสียไป ได้แก่ ยาแอสไพริน และยากลุ่ม non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDS) ได้แก่ ibuprofen หากผู้ป่วยมีอาการปวดจากภาวะเลือดออกในข้อ ควรแนะนำให้รับประทานยา acetaminophen ขนาด 10-15 มก./กก. ทุก 4-6 ชั่วโมงเพื่อบรรเทาอาการปวด

วิธีปฏิบัติที่ 1 การออกกำลังกายกล้ามเนื้อรอบข้อเข่า

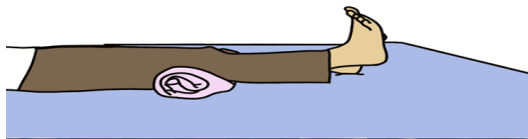
- 1) เกร็งกล้ามเนื้อต้นขาด้านหน้าเบา ๆ โดยเกร็งค้างไว้ แล้วนับ 1-5 ทำซ้ำรอบละ 10 ครั้ง



- 2) ใช้หมอนหรือผ้าขนหนูนุ่ม ๆ วางรองไว้ใต้หัวเข่า ให้นิ้วเท้าตั้งขึ้นตรงโดยที่หัวเข่าเหยียดตรงแล้วเกร็งค้างไว้ นับ 1-5 ทำรอบละ 10 ครั้ง



- 3) เริ่มยกขาขึ้นตรงเกร็งค้างไว้ นับ 1-5 ทำซ้ำรอบละ 10 ครั้ง

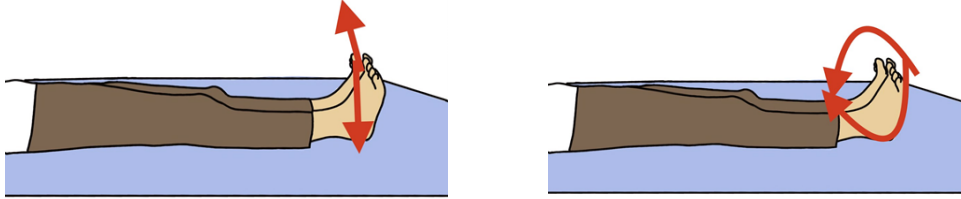


- 4) ให้ผู้ป่วยนั่งบนเก้าอี้ และยกเหยียดเข่าทำมุม 90 องศา

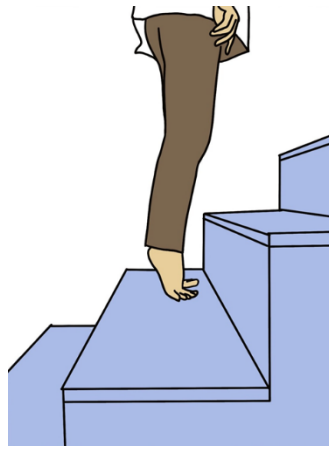


วิธีปฏิบัติที่ 2 ขั้นตอนการออกกำลังกล้ามเนื้อรอบข้อเท้า

- 1) เริ่มออกกำลังโดยการกระดกข้อเท้าขึ้นลง และหมุนข้อเท้าเข้าและออกเองเป็นวงกลม

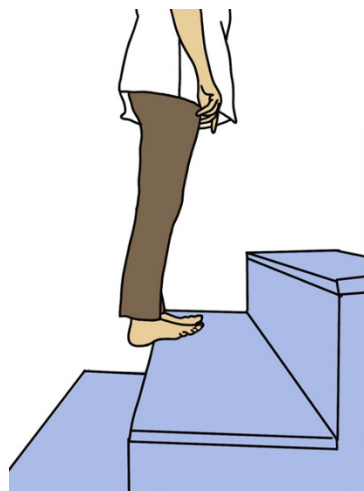


- 2) ยืนโดยลงน้ำหนักบนนิ้วเท้า นาน 2-5 นาที



- 3) วิ่งเหยาะ ๆ อยู่กับที่ นาน 5 นาที

- 4) มือจับที่ราวบันไดให้แน่น และยืนบนขอบของบันไดโดยให้ส้นเท้าพ้นออกจากขอบขึ้นบันได ลำตัวตั้งตรง และยกส้นเท้าขึ้นและลงอย่างช้า ๆ



สรุป

การรักษาเพื่อป้องกันอย่างต่อเนื่อง (prophylactic therapy) จัดเป็นการรักษาตามมาตรฐานในปัจจุบัน สำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากหรือปานกลางที่มีระดับแฟกเตอร์น้อยกว่าร้อยละ 3 เพื่อลดการเกิดภาวะเลือดออกได้เองโดยเฉพาะในข้อ ส่งผลให้ลดโอกาสการเกิดข้อเสื่อมเรื้อรังได้ ดังนั้น ผู้ป่วยและผู้ปกครองควรได้รับการฝึกการฉีดยาแฟกเตอร์ได้เองที่บ้านเพื่อความสะดวก และหากเริ่มมีภาวะเลือดออกในข้อหรืออวัยวะต่าง ๆ ก็สามารถฉีดยาเองได้ในเวลาอันรวดเร็วทำให้ห้ามเลือดได้ทันที นอกจากนี้ การออกกำลังกายอย่างถูกวิธีและเหมาะสมจะทำให้กล้ามเนื้อรอบข้อต่าง ๆ แข็งแรงมากขึ้น ส่งผลให้ลดภาวะเลือดออกในข้อได้

เอกสารอ้างอิง

1. Chuansamrit A, Isarangkura P, Hathirat P, et al. Care of Thai hemophilia patients from 1969 to 1991. *J Med Assoc Thai* 1993; 76 Suppl 2: 90-102.
2. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of neonates with haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112: 264-74.
3. ดารินทร์ ซอโสตถิกุล. Current treatment in hemophilia. ใน: วิชัย ประยูรวิวัฒน์, ทิพย์ ศรีไพศาล บรรณาธิการ. Partrapon Symposium on Hemostasis. กรุงเทพฯ: นำอักษรการพิมพ์; 2561. หน้า 21-6.
4. ดารินทร์ ซอโสตถิกุล. การรักษาโรคฮีโมฟีเลีย. ใน: ปัญญา เสกสรรค์, สามารถ ภาคขมา, กมล เผือกเพชร, ปิติ เตชะวิจิตร บรรณาธิการ. 3rd Intensive Review in Pediatric: Hematology-Oncology. กรุงเทพฯ: นำอักษรการพิมพ์; 2561. หน้า 119-24.
5. Van Creveld S. Prophylaxis of joint hemorrhages in hemophilia. *Acta Haematol* 1969; 41: 206-14.
6. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2020; 26 Suppl 6: 1-158.
7. Nilsson IM, Blomblack M, Ahlberg A. Our experience in Sweden with prophylaxis on Haemophilia. Proceeding of the 5th Congress of WFH; 1970; Montnal, Canada. New York; 1970. p. 111-24.
8. Fischer K, Steen Carlsson K, Petrini P, et al. Intermediate-dose versus high-dose prophylaxis for severe hemophilia: Comparing outcome and costs since the 1970s. *Blood* 2013; 122: 1129-36.
9. Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, et al. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25-32.
10. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood* 2002; 99: 2337-41.
11. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada Prophylaxis Study Group. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: Interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1228-36.
12. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357: 535-44.

13. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, et al. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700-10.
14. Manco-Johnson MJ. How I treat venous thrombosis in children. *Blood* 2006; 107: 21-9.
15. Feldman BM, Rivard GE, Babyn P, et al. Tailored frequency-escalated primary prophylaxis for severe haemophilia A: Results of the 16-year Canadian Hemophilia Prophylaxis Study longitudinal cohort. *Lancet Haematol* 2018; 5: e252-60.
16. Oldenburg J. Optimal treatment strategies for hemophilia: Achievements and limitations of current prophylactic regimens. *Blood* 2015; 125: 2038-44.
17. Soucie JM, Symons J, Evatt B, Brettler D, Huszti H, Linden J, Hemophilia Surveillance System Project Investigators. Home-based factor infusion therapy and hospitalization for bleeding complications among males with haemophilia. *Haemophilia* 2001; 7: 198-206.
18. Teitel JM, Barnard D, Israels S, Lillicrap D, Poon MC, Sek J. Home management of haemophilia. *Haemophilia* 2004; 10: 118-33.
19. Oldenberg J, Mahlangu JN, Kim B, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med* 2017; 377: 809-18.
20. Young G, Liesner R, Chang T, et al. A multicenter, open-label phase 3 study of emicizumab prophylaxis in children with hemophilia A with inhibitors. *Blood* 2019; 134: 2127-38.
21. Mahlangu J, Oldenberg J, Paz-Priel C, et al. Efficacy of emicizumab prophylaxis in patients who have hemophilia A without inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379: 811-22.
22. Pipe SW, Shima M, Lehle M, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of emicizumab prophylaxis given every 4 weeks in people with haemophilia A (HAVEN4): A multicentre, open-label, non-randomised phase 3 study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e295-305.
23. Chowdary P, Lethagen S, Friedrich U, et al. Safety and pharmacokinetics of anti-TFPI antibody (concizumab) in healthy volunteers and patients with hemophilia: A randomized first human dose trial. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 743-54.
24. Carthew RW, Sontheimer EJ. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs. *Cell* 2009; 136: 642-55.
25. ดารินทร์ ซอโสตถิกุล. Optimal care of hemophilic patients. ใน: นवलจันทร์ ปราบพาล, ศิริวรรณ วนานุกูล, สุขาดา ศรีทิพย์วรรณ, สุชีรา ฉัตรเพริตพราย บรรณาธิการ. *Optimizing Health Care in Pediatrics*. กรุงเทพฯ: ปียอนด์ เอ็นเทอร์ไพรซ์; 2551. หน้า 80-4.