

Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

การใช้แฟลคเตอร์เข้มข้นในผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียเอ เปรียบเทียบผลการรักษาใน 2 ชั่วโมง และ 2-24 ชั่วโมง หลังเริ่มอาการเลือดออก

สุรพันธ์ ปรปักษ์เป็นจณ

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาสารคามราชวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ฮีโมฟีเลีย เป็นโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมที่เกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด พบได้บ่อยในเพศชาย การรักษาในอดีตที่ผ่านมา เวลาเกิดเลือดออก ผู้ป่วยจะต้องนอนรับการรักษาพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบของเลือด ตั้งแต่ เดือนกันยายน พ.ศ. 2549 ได้เริ่มเปลี่ยนแปลงรูปแบบการรักษาโดยใช้แฟลคเตอร์เข้มข้นสำหรับการรักษาอาการเลือดออกครั้งแรกเริ่มภายใน 2 ชั่วโมง ที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน แต่ผู้ป่วยบางส่วนที่ได้แฟลคเตอร์เข้มข้นยังคงต้องกลับมาอนรับการรักษาพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบของเลือด ผู้วิจัยจึงศึกษาเชิงวิเคราะห์เพื่อดูผลของการรักษาอาการเลือดออกกับระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับแฟลคเตอร์เข้มข้นที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียเอ ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาสารคามราชวิทยาลัย ตั้งแต่เดือนกันยายน 2549 ถึงเดือนกุมภาพันธ์ 2552 โดยใช้ข้อมูลสถิติในรูปแบบความถี่ อัตราส่วน ร้อยละ มัชยฐาน พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ พบว่ามีผู้ป่วยทั้งสิ้น 24 ราย เกิดเลือดออกที่สำคัญ 362 ครั้งในช่วงระยะเวลาที่ทำการศึกษา 2½ ปี มัชยฐานการเกิดเลือดออกต่อปี 3.6, 8.0, 8.3 ครั้ง (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 5.4, 9.7, 3.5) มัชยฐานของการใช้แฟลคเตอร์เข้มข้นต่อกิโลกรัมต่อครั้ง 9.6, 10.0, 10.9 ยูนิต (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 1.9, 4.1, 7.2) หรือ 51.9, 168.0, 99.2 ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อปี (พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ 28, 109.7, 63.8) ในกลุ่มรุนแรงน้อย ปานกลาง มาก ตามลำดับ ในภาพรวมอัตราการใช้แฟลคเตอร์เข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมงเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออกร้อยละ 42 โดยมีอัตราการนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบของเลือดร้อยละ 1.9 เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยการให้แฟลคเตอร์เข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมงและ 2-24 ชั่วโมง หลังเริ่มมีอาการเลือดออกด้วย 1-sided Fischer's exact test ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านผลของการรักษาด้วยการให้แฟลคเตอร์เข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมง และ 2-24 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการเลือดออกในกลุ่มรุนแรงน้อย ปานกลาง มาก กล่าวโดยสรุปคือ ผู้ป่วยควรได้รับแฟลคเตอร์เข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมง หลังเริ่มมีอาการเลือดออกที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน เพื่อลดการนอนโรงพยาบาลในการให้ส่วนประกอบของเลือด

คำสำคัญ: ฮีโมฟีเลียเอ, เลือดออกครั้งแรกเริ่ม, แฟลคเตอร์เข้มข้น

บทนำ

ฮีโมฟีเลีย^(1,2) เป็นโรคเลือดออกง่ายหายากทางพันธุกรรมชนิดหนึ่ง มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ

x-linked recessive สำหรับอุบัติการณ์ในประเทศไทย พบได้ประมาณ 1:13,000 ถึง 1:20,000 ของประชากร ผู้ป่วยจะขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดในร่างกายทำให้

เกิดเลือดออกง่ายและหยุดยากกว่าคนปกติ โดยฮีโมฟีเลียเอ จะขาดแฟคเตอร์แปด ฮีโมฟีเลียบี จะขาดแฟคเตอร์เก้า

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยตั้งแต่แรกเกิดเนื่องจากมีประวัติของคนในครอบครัวเพศชายที่เป็นโรคนี้^(2,3) และแสดงอาการเมื่อเริ่มเข้าวัยคลาน หรือหัดเดิน โดยจะมีจำเขียวซ้ำตามร่างกาย หรือมีเลือดออกในข้อ⁽²⁾

ซึ่งการรักษาได้แก่ การให้ส่วนประกอบของเลือดหรือแฟคเตอร์เข้มข้น เพื่อทดแทนปัจจัยการแข็งตัวของเลือดส่วนที่ขาด แบ่งความรุนแรงโดยอาศัยระดับแฟคเตอร์ในร่างกายที่ขาด ได้เป็น รุนแรงน้อย (ระดับแฟคเตอร์ในร่างกายน้อยกว่า 1%) รุนแรงปานกลาง (ระดับแฟคเตอร์ในร่างกาย 1-5%) รุนแรงมาก (ระดับแฟคเตอร์ในร่างกาย 5-25%)^(1,2)

ในอดีตที่ผ่านมาโรงพยาบาลมหาราชินทรราชสิมาให้การรักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลียในเด็กทุกรายด้วยการรักษาแบบทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออก (treatment on demand) โดยการรับเป็นผู้ป่วยใน และให้ส่วนประกอบของเลือด ซึ่งการให้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือด พบว่ามีโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อที่มาจากการให้เลือดหรือส่วนประกอบของเลือด⁽⁴⁾ ในขณะที่การใช้แฟคเตอร์เข้มข้นแทนส่วนประกอบของเลือด พบว่าปลอดภัยจากการติดเชื้อดับอักเสบ ซิฟิลิส เอ็ดส์อย่างมาก⁽⁵⁾ แต่แฟคเตอร์เข้มข้น ยังมีราคาแพง โดยนำเข้าในประเทศไทยตั้งแต่ พ.ศ. 2536

เนื่องจากเป็นโรคที่มีค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลสูงและผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบของเลือด สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ร่วมกับ กระทรวงสาธารณสุข มูลนิธิโรคเลือดออกง่ายและคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ได้เริ่มโครงการบริหารจัดการโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียโดยมีโรงพยาบาลหลายแห่ง เข้าร่วมโครงการ เพื่อให้มีการจ่ายแฟคเตอร์เข้มข้นแก่ผู้ป่วย สำหรับใช้ในการรักษาทดแทนภายใน 2 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มมีอาการเลือดออก

ที่บ้านหรือสถานพยาบาลใกล้บ้าน (early bleeding therapy) ตามคู่มือและแนวทางการรักษาเลือดออกระยะแรกเริ่มด้วยแฟคเตอร์เข้มข้นที่บ้านหรือสถานพยาบาลใกล้บ้านที่ได้จัดทำขึ้น เพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น^(6,7) โดยผู้ป่วยที่น้ำหนักน้อยกว่า 32 กิโลกรัม หรืออายุน้อยกว่า 10 ปี จะได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นในขนาด 250 ยูนิตต่อครั้ง ผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่า 32 กิโลกรัม หรืออายุมากกว่า 10 ปี จะได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นในขนาด 500 ยูนิตต่อครั้ง วันละครั้งเป็นเวลา 1-3 วัน ซึ่งขนาดของแฟคเตอร์ที่ใช้ต่อน้ำหนักตัวน้อยกว่าการรักษาทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออก (treatment on demand) และเป็นการให้ในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ 1-3 วัน⁽²⁾

โรงพยาบาลมหาราชินทรราชสิมาได้เข้าร่วมโครงการดังกล่าว ตั้งแต่ เดือนกันยายน พ.ศ. 2549 แต่พบว่าผู้ป่วยบางรายยังต้องกลับมาอนรับการรักษาพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบของเลือด ผู้วิจัยจึงประเมินผลของการรักษาด้วยการแฟคเตอร์เข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มมีอาการเลือดออก ที่บ้านหรือสถานพยาบาลใกล้บ้าน โดยดูจากอัตราที่ผู้ป่วยต้องกลับมาเข้ารับการรักษาพยาบาลแบบผู้ป่วยใน

วิธีการศึกษา

ศึกษาเชิงวิเคราะห์ โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) ตั้งแต่กันยายน พ.ศ. 2549 ถึง กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2552 รวมระยะเวลา 2½ ปี จากเวชระเบียนผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปีทุกราย ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลีย และได้รับการตรวจระดับแฟคเตอร์ในร่างกายเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค ที่มารับการรักษาที่โรงพยาบาลมหาราชินทรราชสิมาและเข้าร่วมโครงการดังกล่าว พร้อมการรักษาประคับประคองอื่น ๆ เช่น การประคบน้ำเย็น การพักการใช้ข้อ การให้ยาทรานเอกซามิค แอซิด (tranexamic acid) เป็นต้น โดยบุคลากรทางด้านสาธารณสุขที่เป็นผู้ให้แฟคเตอร์เข้มข้นจะเป็นผู้บันทึกรายละเอียดต่าง ๆ ได้แก่ วันเวลาที่เกิดอาการ วันเวลา

ที่ให้แพคเตอร์เข้มข้น ตำแหน่งที่มีอาการเลือดออกเป็นต้น ลงในสมุดประจำตัวผู้ป่วยทุกครั้งที่มีการใช้แพคเตอร์เข้มข้น แพทย์ผู้รักษาประเมินผลการรักษาจากสมุดประจำตัวผู้ป่วยเป็นระยะตามกำหนดนัดทุก 2 เดือน และตรวจหาสารต้านแพคเตอร์ในกรณีที่มีการรักษาไม่ได้ผล หรือมีเลือดออกบ่อยครั้งมากกว่าที่เคยเป็น

ภาวะเลือดออกที่สำคัญ (major bleeding)⁽⁸⁾ หมายถึง ภาวะเลือดออกในข้อ ช่องปาก กล้ามเนื้อ จมูก ปัสสาวะเป็นเลือด เป็นต้น ซึ่งอาจเกิดขึ้นเอง หรือหลังจากการได้รับอุบัติเหตุ โดยทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวด หรืออวัยวะนั้นทำงานผิดปกติไปจากเดิม ในกรณีที่มีจ้ำเขียวตามผิวหนัง (skin bruise) จะไม่นับรวมในการศึกษานี้

การได้ผลในการรักษา หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับแพคเตอร์เข้มข้นในอัตราที่กำหนดไว้ในสมุดประจำตัวผู้ป่วย แล้วหายจากอาการของการมีเลือดออก และผู้ป่วยไม่ต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบของเลือด

ภาวะความผิดปกติทางข้อในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย (hemophilic arthropathy) หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียมีอาการข้อบวมซึ่งเกิดจากการมีเลือดออก จากการตรวจร่างกายจะพบว่า มีการบวมของข้อนั้น ๆ เทียบกับข้อเดียวกันอีกด้านหนึ่งอย่างชัดเจน ตรวจ ballotment ให้ผลบวก โดยอาศัย Arnold-Hilgartner staging ในการบอกความรุนแรงของความผิดปกติทางข้อ⁽⁹⁾

สารต้านแพคเตอร์ (inhibitor) หมายถึงสารที่สามารถทำลายแพคเตอร์ในพลาสมา โดย 1 Bethesda unit เท่ากับปริมาณของสารต้านแพคเตอร์ที่สามารถทำลายแพคเตอร์ในร่างกายของคนปกติในจำนวนเท่ากันให้เหลือร้อยละ 50

แสดงผลข้อมูลที่ได้ในรูปแบบ ความถี่ อัตราส่วน ร้อยละ มัธยฐาน (median) พิสัยระหว่างควอร์ไทล์ (interquartile range) 1-sided Fischer's exact test สำหรับการวิเคราะห์เปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยการให้แพคเตอร์เข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมง และ 2-24

ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการเลือดออก โดยเปรียบเทียบภายในกลุ่มระดับความรุนแรงเดียวกัน และใช้ค่านัยสำคัญ (p-value) ที่น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

มีผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 32 ราย มีผู้ป่วยจำนวน 25 รายที่มารับการรักษาต่อเนื่อง และสามารถค้นหาเวชระเบียนรวมถึงชาร์ตโรคเลือดได้ครบ เนื่องจากมีผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย บี เพียง 1 ราย จึงไม่ได้นำผลมาวิเคราะห์ในการศึกษานี้ คงเหลือจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 24 ราย ในการศึกษา (ตารางที่ 1)

กลุ่มรุนแรงน้อย มัธยฐานของอายุคือ เมื่อแรกวินิจฉัย 3 ปี เริ่มการรักษาอาการเลือดออกครั้งแรก 10.6 ปี ระยะเวลาในการติดตามการรักษา 1.3 ปี อัตราการเกิดเลือดออกในข้อ 1.1 ครั้งต่อปี

กลุ่มรุนแรงปานกลาง มัธยฐานของอายุคือ เมื่อแรกวินิจฉัย 1.5 ปี เริ่มการรักษาอาการเลือดออกครั้งแรก 9.8 ปี ระยะเวลาในการติดตามการรักษา 2.2 ปี อัตราการเกิดเลือดออกในข้อ 8 ครั้งต่อปี

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไป (n=24 ราย)

ภูมิลำเนา	
นครราชสีมา	16
บุรีรัมย์	3
ชัยภูมิ	3
สกลนคร	1
ขอนแก่น	1
ชนิดของฮีโมฟีเลีย	
เอ	24
เพศ	
ชาย	
ระดับความรุนแรง (ร้อยละ)	
น้อย	25
ปานกลาง	37.5
มาก	37.5

การใช้แฟคเตอร์เข้มข้นในผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียเอ: เปรียบเทียบผลการรักษาใน 2 ชั่วโมง และ 2-24 ชั่วโมง หลังเริ่มอาการเลือดออก

ตารางที่ 2 ข้อมูลทั่วไปจำแนกตามระดับความรุนแรงของโรค (มัธยฐาน)(พิสัยระหว่างควอร์ไทล์)

ข้อมูลทั่วไป	ระดับความรุนแรงของโรค		
	น้อย	ปานกลาง	มาก
อายุเมื่อแรกวินิจฉัย (ปี)	3 (4.3)	1.5 (0.7)	0.9 (0.8)
น้ำหนัก (กิโลกรัม)	29.5 (19)	38 (30)	35 (21)
อายุที่เริ่มรับการรักษาด้วยแฟคเตอร์แปดเข้มข้นเมื่อมีเลือดออกครั้งแรก (ปี)	10.6 (4)	9.8 (4.2)	11.8 (4.5)
ระยะเวลาในการติดตามผลการรักษา (ปี)	1.3 (1.3)	2.2 (1.1)	1.9 (1.3)
อัตราการเกิดเลือดออกที่สำคัญ (ครั้งต่อปี)	3.6 (5.4)	8 (9.7)	8.3 (3.5)
อัตราการเกิดเลือดออกในข้อ (ครั้งต่อปี)	1.1 (3.6)	8 (7.6)	6 (2.3)
ปริมาณแฟคเตอร์แปดเข้มข้นที่ใช้			
- ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อครั้ง	9.6 (1.9)	10 (4.1)	10.9 (7.2)
- ยูนิตต่อกิโลกรัมต่อปี	51.9 (28)	168 (109.7)	99.2 (63.8)

กลุ่มรุนแรงมาก มัธยฐานของอายุคือ เมื่อแรกวินิจฉัย 0.9 ปี เริ่มการรักษาอาการเลือดออกครั้งแรก 11.8 ปี ระยะเวลาในการติดตามผลการรักษา 1.9 ปี อัตราการเกิดเลือดออกในข้อ 6 ครั้งต่อปี (ตารางที่ 2)

สำหรับตำแหน่งที่พบว่ามีเลือดออกบ่อยของร่างกายจำนวน 362 ครั้ง แสดงได้ดังรูปที่ 1 โดยพบว่าตำแหน่งที่มีเลือดออกบ่อยได้แก่ ข้อเท้า ข้อเข่า กล้ามเนื้อ ข้อศอก โดยพบว่ามีการเกิดเลือดออกในข้อสูงถึงร้อยละ 71.3

จากการรักษาอาการเลือดออกครั้งแรกเริ่ม 362 ครั้ง มีการใช้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นรวม 195,250 ยูนิต โดยมีมัธยฐานการเกิดเลือดออกที่สำคัญต่อปี ดังตารางที่ 2

แต่ละครั้งของการมีอาการเลือดออกร้อยละ 42.0 ของผู้ป่วยได้รับการฉีดแฟคเตอร์แปดเข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมงแรกหลังเริ่มมีอาการเลือดออก และได้ผลในการรักษาร้อยละ 100 ในขณะที่ร้อยละ 58.0 ของผู้ป่วยได้รับการฉีดแฟคเตอร์แปดเข้มข้นภายใน 2-24 ชั่วโมง และได้ผลในการรักษาร้อยละ 96.7 โดยพบว่าในภาพรวมได้ผลในการรักษาเท่ากับร้อยละ 98.1 เมื่อเปรียบเทียบการรักษาที่ได้ผลโดยจำแนกตามระดับความรุนแรงของโรค

ในกลุ่มโรคที่มีระดับความรุนแรงน้อย ปานกลาง มาก การรักษาได้ผลร้อยละ 93.6, 99.1, 97.7 ตามลำดับ เมื่อวิเคราะห์เปรียบเทียบผลของการรักษาด้วยการให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมงและ 2-24 ชั่วโมง หลังเริ่มมีอาการเลือดออก ภายในกลุ่มระดับความรุนแรงเดียวกัน พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

ในด้านของการเกิดสารต้านแฟคเตอร์จากการให้การรักษาด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น พบว่า ผู้ป่วย 1 ราย เดิมมีสารต้านแฟคเตอร์ 51 Bethesda unit กลับลดลงเหลือเพียง 28 Bethesda unit ในขณะที่ผู้ป่วยรายอื่นไม่มีสารต้านแฟคเตอร์เกิดขึ้น

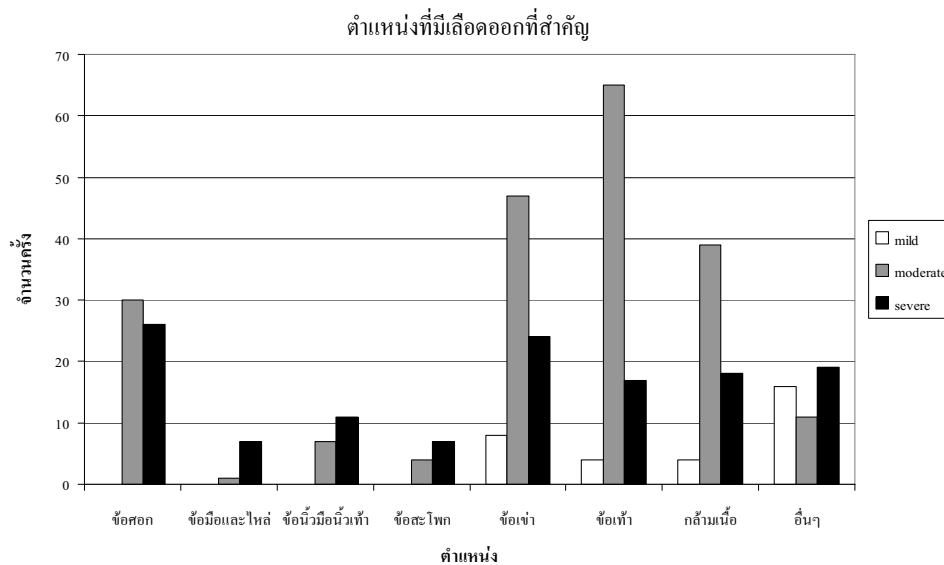
ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มรุนแรงปานกลาง 2 รายในกลุ่มรุนแรงมาก เกิดความผิดปกติทางข้อระดับ 3, 4, 5 ของ Arnold-Hilgartner staging โดยมีภาวะข้อติด 1 ราย (Arnold-Hilgartner stage 5)

ไม่พบปัญหาเรื่องการหาเส้นเลือดเพื่อให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นไม่ได้ ไม่พบการเกิดก้อนเลือด(hematoma) บริเวณที่ให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น นอกจากนั้นไม่มีผู้ป่วยที่เลือดออกในสมองเป็นศูนย์ และเสียชีวิต

ตารางที่ 3 ระยะเวลาที่ให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นหลังเกิดอาการเลือดออกและผลการรักษาแยกตามความรุนแรง

ระยะเวลาที่ให้แฟคเตอร์แปด เข้มข้นหลังเริ่มอาการเลือดออก (ชั่วโมง)	จำนวนการเกิดเลือดออกที่สำคัญและผลการรักษา					
	รุนแรงน้อย*		รุนแรงปานกลาง**		รุนแรงมาก***	
	จำนวน (ครั้ง)	การรักษา ได้ผล(%)	จำนวน (ครั้ง)	การรักษา ได้ผล(%)	จำนวน (ครั้ง)	การรักษา ได้ผล(%)
2	9	100	107	100	36	100
2-24	22	93.6	97	99.1	91	97.7

1-sided Fischer's exact test *p-value=0.34
 **p-value=0.23
 ***p-value=0.36



รูปที่ 1 ตำแหน่งที่มีเลือดออก

วิจารณ์

ฮีโมฟีเลีย เป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยากทางพันธุกรรมชนิดหนึ่ง ประมาณร้อยละ 80 เป็นฮีโมฟีเลียเอ แบ่งความรุนแรงของโรคตามระดับแฟคเตอร์ในร่างกายที่ขาดได้เป็นรุนแรงน้อย ปานกลาง มาก ประมาณร้อยละ 80 ของผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ จะเป็นกลุ่มที่มีระดับความรุนแรงปานกลางและมาก ซึ่งในกลุ่มที่มีระดับความรุนแรงมาก มักได้รับการวินิจฉัยที่อายุน้อยกว่า 1 ปีเป็นส่วนใหญ่⁽¹⁰⁾ (ตารางที่ 2)

ตั้งแต่ กันยายน 2549 เป็นต้นมา โรงพยาบาลมหาสารนครราชสีมาได้เริ่มการรักษาทดแทนด้วยการ

ให้แฟคเตอร์เข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมงหลังเริ่มมีอาการเลือดออก (early bleeding therapy) ภายใต้โครงการบริหารจัดการโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลีย ซึ่งพบว่า อัตราการนอนโรงพยาบาลมีเพียงร้อยละ 1.9

อัตราการเกิดเลือดออกในข้อเข่ากับร้อยละ 71.8 จากรูปที่ 1 จะพบว่าตำแหน่งที่มีเลือดออกในข้อบ่งชี้ที่สุดยังเป็นข้อเข่า ข้อเท้า ศอก (รูปที่ 1) เหมือนกับในอดีตที่ผ่านมา⁽¹¹⁻¹³⁾ สำหรับอัตราการเกิดเลือดออกในข้อต่อปี (ตารางที่ 2) กลุ่มรุนแรงน้อยเกิดน้อยกว่ากลุ่มรุนแรงปานกลางและมาก แต่ในกลุ่มรุนแรงปานกลางกลับมีเลือดออกในข้อบ่งชี้มากกว่ากลุ่มรุนแรงมากทั้งที่ใน

กลุ่มรุนแรงมากนั้นสามารถเกิดเลือดออกได้เองโดยไม่มีประวัติได้รับอุบัติเหตุมาก่อน^(1,14) ทั้งที่ปริมาณแฟคเตอร์ที่ใช้ต่อน้ำหนักตัวต่อครั้ง (ตารางที่ 2) ไม่แตกต่างกัน ที่เป็นเช่นนี้เนื่องจากการเกิดเลือดออกที่สำคัญ หรือเลือดออกในข้อของผู้ป่วยแต่ละคนไม่ได้เกิดเป็นรูปแบบประจำทุกเดือนและระยะเวลาในการติดตามการรักษาในผู้ป่วยแต่ละคนไม่เท่ากัน จึงทำให้อัตราการเกิดเลือดออกในข้อในกลุ่มรุนแรงปานกลางมีอัตราสูงกว่าในกลุ่มรุนแรงมาก⁽¹⁴⁾ ประกอบกับบิดา/มารดาของผู้ป่วยในกลุ่มรุนแรงปานกลางบางรายค่อนข้างมีความกังวลเวลาที่ลูกมีอาการเพียงเล็กน้อยจึงให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้น ทำให้อัตราการเกิดเลือดออกในกลุ่มรุนแรงปานกลางสูงกว่าในกลุ่มรุนแรงมาก

ในต่างประเทศมีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้นในการรักษาเพื่อป้องกันอาการเลือดออก (prophylaxis therapy) และการรักษาทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออก (treatment on demand) ซึ่งถ้าเปรียบเทียบการรักษาทั้งสองแบบ เฉพาะกลุ่มระดับรุนแรงมาก พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันอาการเลือดออกมีอัตราการเกิดเลือดออกในข้อ การเกิดความพิการของข้อ น้อยกว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออกโดยที่ปริมาณเฉลี่ยของแฟคเตอร์เข้มข้นที่ใช้ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อปี ไม่แตกต่างกันมากนัก แต่จากตารางที่ 3 พบว่า อัตราการเกิดเลือดออกในข้อสูงกว่าการให้การรักษาเพื่อป้องกันเลือดออก แต่น้อยกว่าการให้การรักษาแบบทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออกโดยที่ค่าใช้จ่ายในการรักษาพยาบาลของการศึกษานี้ต่ำกว่าหลายเท่า เนื่องจากอัตราการให้แฟคเตอร์เข้มข้นต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัมต่อปี (annual clotting factors) ของการรักษาทั้งสองแบบของต่างประเทศ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ มีปริมาณมากกว่าการรักษาด้วยการให้แฟคเตอร์เข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมง หลังเริ่มมีอาการเลือดออก

สำหรับการให้แฟคเตอร์เข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมง หลังเริ่มมีอาการเลือดออก พบว่ามีเพียงร้อยละ 42 เท่านั้นที่สามารถทำได้ ทั้งนี้เนื่องจากไม่ตระหนักถึงความ

สำคัญของการรักษา เจ้าหน้าที่ทางสาธารณสุขไม่เข้าใจว่าแฟคเตอร์แปดเข้มข้นคืออะไร มีผลข้างเคียงในการแพ้ยหรือไม่ว่า ซึ่งคล้ายกับปัญหาที่พบในการให้การรักษาแบบป้องกันอาการเลือดออก⁽¹⁸⁾ จากผลการวิเคราะห์ข้อมูลในตารางที่ 3 พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในด้านระยะเวลาที่ให้แฟคเตอร์เข้มข้น กับผลของการรักษา ทั้งนี้อาจเกิดจากระยะเวลาในการติดตามผู้ป่วยไม่นานพอ แต่ในด้านแพทย์ผู้รักษา ยังคงแนะนำว่า ควรให้แฟคเตอร์เข้มข้นให้เร็วที่สุดภายหลังเริ่มมีอาการเลือดออก

อุบัติการณ์ของการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ (inhibitor) อาจพบได้สูงถึงร้อยละ 30 ของผู้ป่วยฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก⁽¹⁵⁾ แต่จากการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วย 1 ราย (จากผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอชนิดรุนแรงมาก 9 ราย) มีสารต้านแฟคเตอร์ก่อนเริ่มการรักษาด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น 51 Bethesda unit จากการติดตามผู้ป่วยในระยะเวลาต่อมา พบว่า สารต้านแฟคเตอร์ลดลงเหลือ 28 Bethesda unit ซึ่งอาจเกิดจากการใช้แฟคเตอร์เข้มข้นในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ^(19,20) จึงไม่ได้ทำให้สารต้านแฟคเตอร์เพิ่มขึ้น ผู้ป่วย 1 รายในกลุ่มรุนแรงมาก เกิดภาวะข้อติด (Arnold-Hilgartner stage 5) แต่ยังสามารถใช้ชีวิตประจำวันได้เป็นปรกติ ซึ่งอัตราการเกิดข้อติดในท่าอ (fix flexion deformity) พบได้ร้อยละ 32.4 เมื่ออายุเฉลี่ย 10 ปี⁽²¹⁾

สำหรับอัตราการเกิดเลือดออกในสมอง⁽³⁾ พบได้ร้อยละ 3.5-4.0 ในช่วงทารกแรกเกิด หรือร้อยละ 3.0-10.0 ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่ได้รับการรักษาทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออก⁽²²⁾ แต่ไม่พบผู้ป่วยในกลุ่มรุนแรงมาก หรือมีสารต้านแฟคเตอร์ที่ให้การรักษาเมื่อมีอาการเลือดออกครั้งแรก ไม่พบปัญหาเรื่องการเกิดก้อนเลือด (hematoma) บริเวณที่แทงหลอดเลือดให้แฟคเตอร์เข้มข้น⁽²³⁾

สรุป

การให้การรักษาด้วยแฟคเตอร์เข้มข้นสำหรับการ

มีเลือดออกกระยะแรกที่สถานพยาบาลใกล้บ้าน ยังมี
ความจำเป็นเนื่องจากประหยัดค่าใช้จ่ายเมื่อเทียบกับการ
รักษาแบบป้องกันอาการเลือดออก หรือการรักษาแบบ
ทดแทนเมื่อมีเลือดออก โดยมีอัตราการนอนโรงพยาบาล
เพื่อให้ส่วนประกอบของเลือดเพียงร้อยละ 1.9 นอกจากนี้
นี้ยังช่วยลดภาระงานของบุคลากรทางการแพทย์ใน
การดูแลรักษา ลดการเดินทางมารับการรักษาที่โรง-
พยาบาล ลดการเสียเวลาและช่วยประหยัดค่าใช้จ่าย
ของครอบครัวผู้ป่วย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ คุณกัญญาลักษณ์ ณ.รังษี ที่ให้คำ
ปรึกษาทางด้านสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย
ในประเทศไทย. ใน: อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ บรรณาธิการ.
แนวทางการรักษาโรคเลือดออกง่ายในประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่
1. กรุงเทพมหานคร: ชัยเจริญ; 2549. หน้า 56-68
2. Montgomery RR, Gill JC, Scott JP. Hemophilia and
von Willebrand disease. In: Nathan DG, Ginsberg D,
Orkin SM, Look AT. editors. Hematology of infancy
and childhood. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders;
2003. p. 1547-76.
3. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A
and B. Br J Haematol 2008; 140(4):378-84.
4. พิมพ์พรณ กิจพ้อคำ. ความเสี่ยงจากการรับเลือด. ใน: อำไพ
วรรณ จวนสัมฤทธิ์ บรรณาธิการ. แนวทางการรักษาโรคเลือด
ออกง่ายในประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร:
ชัยเจริญ; 2549. หน้า 50-5.
5. Mark Brooker. Registry of clotting factor concentrates:
facts and figures [cited 2009 June 1]; Available from:
URL: [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/
Treatment_Products/ Monographs/FF6_Registry_
8th_2008.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Treatment_Products/Monographs/FF6_Registry_8th_2008.pdf).
6. สงวน นิตยารัมภ์พงศ์. คู่มือและแนวทางปฏิบัติการบริหาร
การจัดการโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียสำนักงานหลักประกัน
สุขภาพแห่งชาติ. เอกสารประกอบการประชุมอบรมระยะสั้น
เรื่องแนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย ในโครงการ

- บริหารจัดการตามนโยบายการรักษาผู้ป่วยโรคค่าใช้จ่ายสูง; 28
กุมภาพันธ์ 2549 - 1 มีนาคม 2549; โรงแรมทีเค พาเลซ.
กรุงเทพมหานคร: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ;
2549.
7. Guildlines for the management of hemophilia. World
federation of hemophilia [cited 2009 June 1]; Avail-
able from: URL: [http://www.wfh.org/2/docs/Publications/
Diagnosis_and_Treatment/ Gudelines_
Mng_Hemophilia.pdf](http://www.wfh.org/2/docs/Publications/Diagnosis_and_Treatment/Gudelines_Mng_Hemophilia.pdf).
8. Paniker J, Warriar I, Thomas R, Lusher JM. The overall
effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia.
Haemophilia 2003; 9(3):272-8.
9. Ng WH, Chu WC, Shing MK, Lam WW, Chik KW,
Li CK, et al. Role of imaging in management of he-
mophilic patients. AJR Am J Roentgenol 2005;
184(5):1619-23.
10. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R,
Hambleton J, Evatt B, et al. Joint range-of-motion
limitations among young males with hemophilia: preva-
lence and risks factors. Blood 2004 1;103(7):2467-
73.
11. Pasta G, Forsyth A, Merchan CR, Mortazavi SM, Silva
M, Mulder K, et al. Orthopaedic management of
haemophilia arthropathy of the ankle. Haemophilia
2008; 14 Suppl 3:170-6.
12. Luck JV Jr, Silva M, Rodriguez-Merchan EC,
Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arth-
ropathy. J Am Acad Orthop Surg 2004; 12(4):234-45.
13. Kern M, Blanchette V, Stain AM, Einerson TR,
Feldman BM. Clinical and cost implications of target
joints in Canadian boys with severe hemophilia A. J
Pediatr 2004; 145(5):628-34.
14. den Uijl IE, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee
DE, Rosendaal FR, Plug I. Clinical outcome of mod-
erate haemophilia compared with severe and mild
haemophilia. Haemophilia 2009; 15(1):83-90.
15. Fischer K, Van der Bom JG, Molho P, Negrier C,
Mauser - Bunschoten EP, Rosendaal G, et al. Pro-
phylactic versus on-demand treatment strategies for
severe hemophilia : a comparison of costs and long -
term outcome. Haemophilia 2002; 8(6):745-52.
16. Fischer K, Valentino L, Ljung R, Blanchette V. Pro-
phylaxis for ssevere hemophilia : clinical challenges
in the absence as well as in the presence of inhibitors.
Haemophilia 2008; 14Suppl3:196-201.
17. Nerich V, Tissot E, Faradji A, Demesmay K, Bertrand
MA, Lorenzini JL, et al. Cost-of-illness study of se-
vere haemophilia A and B in five French haemophilia
treatment centres. Pharm World Sci 2008; 30(3):287-
92.
18. Taki M, Shirahata A. Current situation of regular re-

- placement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan. *Haemophilia* 2009; 15(1):78-82.
19. Hay CR, Ludlam CA, Colvin BT, Hill FG, Preston FE, Wasseem N, et al. Factor VIII inhibitors in mild and moderate - severity haemophilia A. UK Haemophilia Centre Directors Organisation. *Thromb Haemost* 1998; 79:762-6.
 20. Lusher JM. First and second generation recombinant factor VIII concentrates in previously untreated patients : recovery, safety, efficacy, and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28:273-6.
 21. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. โรคฮีโมฟีเลีย. ใน: พงษ์จันทร์ หัตถิ-รัตน์, อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา บรรณาธิการ. *โลหิตวิทยาในเด็ก*. พิมพ์ครั้งที่ 3. กรุงเทพมหานคร: ชัยเจริญ; 2538. หน้า 206-42.
 22. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, Floros G, Stain AM, Carcao MD. Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period-the role of CT imaging in suspected intracranial bleeding. *Haemophilia* 2007; 13(5):552-9.
 23. Santagostino E, Mancuso ME. Barriers to primary prophylaxis in haemophilic children: the issue of the venous access. *Blood Transfus* 2008; 6 Suppl 2:s12-6.

Abstract **Factor Concentrates Usage in Hemophilia A Children: Comparison the Outcomes of Treatment within 2 Hours and 2-24 Hours after the Onset of Bleeding Symptom**
Surapan Parapakpenjune

Department of Pediatrics, Maharat Nakhon Ratchasima Hospital

Journal of Health Science 2010; 19:400-8.

Hemophilia, an X-linked recessive bleeding disorder, is a lack of plasma protein that results in bruise or bleeding. In the past, patients must be hospitalized for blood component therapy when bleeding symptom occurred. Since September 2006, factor concentrates was distributed to patients for early bleeding therapy within 2 hours after bleeding symptom occurred. But some patients still were hospitalized again after the use of factor concentrates for early bleeding therapy. The objective of this study was to analyze the outcome of bleeding therapy with factor concentrates and duration between the onset of bleeding symptom and factor concentrates usage by retrospective data collection from September 2006 to February 2009 in children who were diagnosed with hemophilia from Maharat Nakhon Ratchasima Hospital. There were 24 eligible patients with major bleeding episodes of 362 times within two and a half years. Median annual bleeding episodes were 3.6, 8.0, 8.3 times (interquartile range 5.4, 9.7, 3.5), median factor concentrates used per episode were 9.6, 10.0, 10.9 unit.kg⁻¹ (interquartile range 1.9, 4.1, 7.2), median annual factor concentrates used were 51.9, 168.0, 99.2 unit.kg⁻¹ (interquartile range 28, 109.7, 63.8), in mild, moderate, severe degree respectively. Factor concentrates used within 2 hours after the onset of bleeding symptom was possible among 42 percent of the samples. Hospitalization rate for blood component therapy was 1.9 percent. To compare the outcome of treatment with factor concentrates within 2 hours and 2-24 hours after bleeding symptom occurred, 1-sided Fischer's exact test was used showing no significant difference between outcome of treatment with factor concentrates within 2 hours and 2-24 hours after bleeding symptom occurred within each group (mild, moderate, and severe groups). In decreasing hospitalization for blood component therapy, factor concentrates usage within 24 hours after bleeding symptom occurred was useful.

Key words: hemophilia A, early bleeding therapy, factor concentrate