

Original Article

นิพนธ์ต้นฉบับ

ฮีโมฟีเลียเอ : เปรียบเทียบผลการรักษาเลือดออก ระยะแรกเริ่มด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต และ 500 ยูนิต

สุรพันธ์ ปรปักษ์เป็นจณ

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาสารนครราชสีมา

บทคัดย่อ

ฮีโมฟีเลียเอ เป็นโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรม เกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่แปด ด้วยความร่วมมือของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ร่วมกับ กระทรวงสาธารณสุข มูลนิธิโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียแห่งประเทศไทย และคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ทำให้เกิดการรักษาเลือดออกระยะแรกเริ่มที่บ้านหรือสถานพยาบาลใกล้บ้านด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น ซึ่งทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบของเลือด โดยสามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลจนเหลือเพียงร้อยละ 1.9 แต่ในปี พ.ศ. 2552 ได้เกิดปัญหาเกี่ยวกับแฟคเตอร์แปดเข้มข้น 250 ยูนิต ทำให้ผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม ได้แฟคเตอร์เข้มข้นขวดละ 500 ยูนิตแทน จึงทำให้เกิดคำถามว่า การให้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นในขนาดที่สูงขึ้นจะสามารถลดอัตราการนอนโรงพยาบาลได้ดีกว่าเดิมหรือไม่ จึงศึกษาโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลความแตกต่างของการรักษาอาการเลือดออกระยะแรกเริ่มที่บ้านหรือสถานพยาบาลใกล้บ้าน ระหว่างแฟคเตอร์แปดเข้มข้น 250 ยูนิตต่อขวด และ 500 ยูนิตต่อขวด การศึกษาเชิงวิเคราะห์ภาคตัดขวาง (cross-sectional analytic study) นี้ เก็บข้อมูลในผู้ป่วยเด็กอายุต่ำกว่า 15 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคฮีโมฟีเลียเอและมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม ที่มารับการรักษาที่กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาสารนครราชสีมา และได้รับการรักษาเลือดออกระยะแรกเริ่มที่บ้านหรือสถานพยาบาลใกล้บ้านด้วยแฟคเตอร์แปดเข้มข้น โดยการเก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2555 รวมระยะเวลา 6 ปี พบว่า เกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ 325 ครั้ง ในระหว่างที่มีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิตต่อขวด เกิดเลือดออกที่มีนัยสำคัญ 105 ครั้ง มีอัตราการนอนโรงพยาบาล ร้อยละ 4.8 ระหว่างที่มีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 500 ยูนิตต่อขวด เกิดเลือดออกที่มีนัยสำคัญ 220 ครั้ง มีอัตราการนอนโรงพยาบาล ร้อยละ 2.3 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) เมื่อนำผลการรักษาด้วยแฟคเตอร์แปดเข้มข้นขวดละ 250 ยูนิต และ 500 ยูนิต มาเปรียบเทียบโดยใช้ Fisher's exact test พบว่า เมื่อนำผู้ป่วยมาแยกแต่ละระดับความรุนแรงเพื่อเปรียบเทียบผลการรักษาด้วยแฟคเตอร์แปดเข้มข้นขวดละ 250 ยูนิต และ 500 ยูนิต โดยใช้ Fisher's exact test พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในทุกกลุ่มระดับความรุนแรง ($p > 0.05$) เช่นเดียวกัน

การรักษาเลือดออกระยะแรกเริ่มในผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียเอที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม ด้วยแฟคเตอร์แปดเข้มข้นขวดละ 250 ยูนิต และ 500 ยูนิต ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน

คำสำคัญ: ฮีโมฟีเลีย, การรักษาเลือดออก, ระยะเริ่มแรก, แฟคเตอร์เข้มข้น

บทนำ

โรคฮีโมฟีเลีย⁽¹⁻⁴⁾ เป็นโรคเลือดออกง่ายที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ x-linked recessive พบได้ประมาณ 1:13,000 ถึง 1:20,000 ของประชากรไทย โดยผู้ป่วยจะมีการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (ฮีโมฟีเลียเอ ขาดปัจจัยการแข็งตัวเลือด (แฟคเตอร์) ที่แปด) ทำให้เกิดภาวะเลือดออกง่ายและหยุดยาก แบ่งความรุนแรงออกเป็น 3 ระดับ คือ รุนแรงน้อย (ระดับแฟคเตอร์ในพลาสมาต่ำกว่า 1%) ผู้ป่วยมักจะมีเลือดออกมาเมื่อได้รับอันตรายที่รุนแรงหรือการผ่าตัด รุนแรงปานกลาง (ระดับแฟคเตอร์ในพลาสมา 1-5%) มักจะมีเลือดออกในข้อหรือกล้ามเนื้อเมื่อได้รับอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย รุนแรงมาก (ระดับแฟคเตอร์ในพลาสมา >5-40%) จะมีอาการเลือดออกในข้อหรือในกล้ามเนื้อได้เองโดยไม่ได้รับอุบัติเหตุ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักจะได้รับ การวินิจฉัยตั้งแต่แรกเกิดถึงขวบปีแรก เนื่องจากมีประวัติของคนในครอบครัวที่เป็นเพศชายเป็นโรคนี และแสดงอาการเมื่อเริ่มเข้าวัยคลาน หรือ หัดเดิน โดยจะมีจำเขี้ยวตามร่างกาย มีเลือดออกในข้อ หรือในสมอง ซึ่งการรักษาได้แก่ การนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบของเลือด หรือ แฟคเตอร์เข้มข้นตามที่ผู้ป่วยขาด

ในด้านการรักษาโดยการให้ส่วนประกอบของเลือด หรือแฟคเตอร์เข้มข้นทดแทน สามารถแบ่งออก ได้เป็น 3 รูปแบบ⁽⁴⁾ คือ

1. การรักษาทดแทนเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออก (early bleeding therapy)
2. การรักษาทดแทนเมื่อมีอาการเลือดออก (treatment on demand therapy)
3. การรักษาเพื่อป้องกันอาการเลือดออก (prophylactic treatment)

ในปัจจุบัน สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช) ร่วมกับกระทรวงสาธารณสุข มูลนิธิโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียแห่งประเทศไทย และคณะแพทย-ศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี ได้เริ่มโครงการบริหารจัดการโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียโดยมีโรงพยาบาลที่

ศูนย์รับส่งต่อผู้ป่วยเข้าร่วมโครงการ เพื่อให้มีการจ่ายแฟคเตอร์เข้มข้นแก่ผู้ป่วยสำหรับใช้ในการรักษาทดแทนเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออกที่บ้านหรือ สถานพยาบาลใกล้บ้าน (early bleeding therapy) ตามคู่มือและแนวทางการรักษาเลือดออกระยะแรกเริ่ม ด้วยแฟคเตอร์เข้มข้นที่บ้านหรือสถานพยาบาลใกล้บ้านที่ได้จัดทำขึ้น ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น⁽⁵⁾ โดยผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม หรืออายุน้อยกว่า 10 ปี จะได้รับแฟคเตอร์แปดเข้มข้นขวดละ 250 ยูนิตเพื่อรักษาอาการเลือดออกระยะแรกเริ่มที่บ้านหรือสถานพยาบาลใกล้บ้านต่อครั้ง ผู้ป่วยที่น้ำหนักมากกว่า 30 กิโลกรัม หรืออายุมากกว่า 10 ปี จะได้รับแฟคเตอร์แปดเข้มข้นขวดละ 500 ยูนิตเพื่อรักษาอาการเลือดออกต่อครั้ง วันละ 1-2 ครั้งเป็นเวลา 1-3 วัน⁽⁶⁾ โดยทุกครั้งที่มีการใช้แฟคเตอร์ เข้มข้น ผู้ป่วยญาติ หรือเจ้าหน้าที่สาธารณสุข จะเป็นผู้ลงรายละเอียดการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น ได้แก่ วันเวลาที่เกิดอาการ วันเวลาที่ไปฉีดแฟคเตอร์เข้มข้น ตำแหน่งที่มีอาการ ลงในสมุดประจำตัวผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียซึ่งจากโครงการดังกล่าว ทำให้สามารถลด อัตราการนอนโรงพยาบาลได้จนเหลือเพียงร้อยละ 1.9⁽⁷⁾

โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา เป็น 1 ใน 45 หน่วยบริการรับส่งต่อเฉพาะโรคฮีโมฟีเลียที่ร่วมโครงการ โดยดำเนินการมาตั้งแต่ เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2549 จนถึงปัจจุบัน ช่วงต้นปี พ.ศ. 2552 เกิดปัญหาเกี่ยวกับแฟคเตอร์แปดเข้มข้นขวดละ 250 ยูนิต ทำให้ผู้ป่วยบางส่วนที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม ได้รับแฟคเตอร์แปดเข้มข้นขวดละ 500 ยูนิตแทน ซึ่งมากกว่าที่คู่มือและแนวทางการรักษาเลือดออกระยะแรกเริ่มกำหนดไว้ ประกอบกับแฟคเตอร์เข้มข้น มีราคาแพง ทำให้ทางโรงพยาบาลต้องใช้งบประมาณในการซื้อแฟคเตอร์เข้มข้นเพิ่มขึ้น จึงศึกษาโดยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาถึงประสิทธิผลของแฟคเตอร์แปดเข้มข้น 500 ยูนิตที่ใช้ในการรักษาเลือดออกระยะแรกเริ่มในผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียเอที่มีน้ำหนักน้อยกว่า 30 กิโลกรัม ว่า

สามารถลดการนอนโรงพยาบาล เพื่อให้ส่วนประกอบของเลือดได้ดีกว่าแฟคเตอร์แปดเข้มข้น 250 ยูนิต หรือไม่

วิธีการศึกษา

การศึกษาเชิงวิเคราะห์ภาคตัดขวาง (cross-sectional analytic study) นี้ เก็บข้อมูลย้อนหลังจากเวชระเบียนตั้งแต่เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2549 ถึงเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2555 ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 15 ปี และมีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคฮีโมฟีเลียเอ (ICD-10 code D66) ที่มารับการรักษาที่กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมา และได้รับการรักษาเลือดออกระยะแรกเริ่มด้วยแฟคเตอร์แปดเข้มข้น 250 ยูนิต และ 500 ยูนิต ที่บ้านหรือสถานพยาบาลใกล้บ้าน และมาตรวจตามนัดอย่างสม่ำเสมอ โดยเก็บข้อมูลเกี่ยวกับอายุที่เริ่มให้การวินิจฉัย อายุที่เริ่มให้การรักษาเลือดออกระยะแรกเริ่มด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น ระดับความรุนแรงของโรค น้ำหนักตัว ภูมิลำเนา ตำแหน่งที่มีอาการเลือดออก ผลการรักษาด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น ผลการตรวจสารต้านแฟคเตอร์ ความผิดปกติทางข้อจากฟิล์มเอกซเรย์ โดยในระหว่างการเก็บข้อมูล ถ้าผู้ป่วยมีน้ำหนักตัวมากกว่า 30 กิโลกรัม จะคัดออกจากการศึกษารวมทั้งกรณีที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาเลือดออกระยะแรกเริ่มด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต หรือ 500 ยูนิต เพียงอย่างเดียว จะไม่นำมาทำการศึกษา

ภาวะที่มีเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ (major bleeding) หมายถึง ภาวะเลือดออกในข้อ ช่องปาก กล้ามเนื้อ จมูก ปัสสาวะเป็นเลือด เป็นต้น ซึ่งอาจเกิดขึ้นเอง หรือหลังจากการได้รับอุบัติเหตุ โดยทำให้ผู้ป่วยมีอาการปวดหรือมีการทำงานของอวัยวะนั้นผิดปกติไปจากเดิม ในกรณีที่มีจ้ำเขียวตามผิวหนัง (skin bruise) หรือการให้แฟคเตอร์เข้มข้นเพื่อเป็นการป้องกันก่อนทำกิจกรรม เช่น ออกกำลังกาย เดินทางไกล เป็นต้น จะไม่นับรวมในการศึกษานี้

การรักษาได้ผล หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นตามที่กำหนดไว้ในสมุดประจำตัวผู้ป่วย แล้วหายจากอาการของการมีเลือดออก และผู้ป่วยไม่ต้องนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบของเลือด

การนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบของเลือด หมายถึง การที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาเลือดออกระยะแรกเริ่มด้วยแฟคเตอร์เข้มข้นที่บ้าน หรือสถานพยาบาลใกล้บ้าน ตามคู่มือและแนวทางที่กำหนดแล้ว ยังไม่หายจากอาการเลือดออก ทั้งนี้ ไม่นับรวมถึงการนัดผู้ป่วยมานอนโรงพยาบาลเพื่อทำหัตถการ เช่น ถอนฟัน เป็นต้น

ภาวะความผิดปกติทางข้อในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย (haemophilic arthropathy) หมายถึง ภาวะที่ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียมีการบวมของข้อซึ่งเกิดจากการมีเลือดออก จากการตรวจร่างกายจะพบว่า มีการบวมของข้อนั้น ๆ เทียบกับข้อเดียวกันอีกด้านหนึ่งอย่างชัดเจน ตรวจ ballotment ให้ผลบวก โดยอาศัย Arnold-Hilgartner staging⁽⁶⁾ ในการบอกความรุนแรงของความผิดปกติทางข้อ

สารต้านแฟคเตอร์ (inhibitor) หมายถึงสารที่สามารถทำลายแฟคเตอร์ในพลาสมา โดย 1 Bethesda unit เท่ากับปริมาณของสารต้านแฟคเตอร์ที่สามารถทำลายแฟคเตอร์ในร่างกายของคนปกติในจำนวนเท่ากัน ให้เหลือร้อยละ 50⁽¹⁾

การวิเคราะห์ข้อมูล

ใช้สถิติ ความถี่ อัตราส่วน ร้อยละในการแสดงผลข้อมูลของผู้ป่วย การวิเคราะห์ในกลุ่มแต่ละระดับความรุนแรงของโรคด้านผลการรักษาแฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต และ 500 ยูนิต ใช้สถิติ Fisher's exact test โดยมีค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p-value) ที่น้อยกว่า 0.05 เปรียบเทียบการให้แฟคเตอร์เข้มข้นใน 2 ชั่วโมง และ 2-24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการเลือดออก กับผลการรักษาด้วยสถิติ Fisher's exact test โดยมีค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ (p-value) ที่น้อยกว่า 0.05

ผลการศึกษา

จากจำนวนผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอที่มารับการรักษาต่อเนืองที่กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลมหาราช นครราชสีมาทั้งหมดจำนวน 23 ราย พบว่า ผู้ป่วยที่ เข้าเกณฑ์การศึกษามี 8 ราย สามารถค้นเวชระเบียน ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ รวมถึงชาร์ตโรคเลือด ได้ครบทุกราย

มีผู้ป่วยกลุ่มรุนแรงน้อย จำนวน 3 ราย ปานกลาง 3 ราย และรุนแรงมาก 2 ราย ตามลำดับ ส่วนใหญ่มี ภูมิลำเนาอยู่ในจังหวัดนครราชสีมาผู้ป่วยกลุ่มรุนแรงมาก มักได้รับการวินิจฉัยเร็วกว่าในกลุ่มรุนแรง ปานกลาง และรุนแรงน้อย อายุที่ได้รับการรักษาเลือดออกระยะ แรกเริ่มด้วยแฟคเตอร์เข้มข้นที่บ้าน หรือสถาน พยาบาล ใกล้บ้าน มีความแตกต่างกัน ตั้งแต่อายุ 1 ปี 6 เดือน ถึง 9 ปี 11 เดือน โดยมีระยะเวลาในการติดตามการรักษา ระหว่าง 3.3 - 5.9 ปี (ตารางที่ 1)

ตำแหน่งที่มีเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ จำนวน 325 ครั้ง (รูปที่ 1)

โดยพบว่าอัตราการเกิดเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญ และอัตราการเกิดเลือดออกในข้อต่อปี (ตาราง ที่ 1)

โดยภาพรวม ระหว่างที่มีการใช้แฟคเตอร์แปดเข้ม ขัน 250 ยูนิตต่อขวด พบว่า เกิดเลือดออก 105 ครั้ง

ปริมาณการใช้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นรวมเท่ากับ 42,250 ยูนิต อัตราการนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบ ของเลือดร้อยละ 4.8 ในระหว่างที่มีการใช้แฟคเตอร์ แปดเข้มข้น 500 ยูนิตต่อขวด เกิดเลือดออก 220 ครั้ง ปริมาณการใช้แฟคเตอร์แปดเข้มข้นรวมเท่ากับ 122,500 ยูนิต อัตราการนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบ ของเลือดร้อยละ 2.3 (ตารางที่ 2)

ช่วงระยะเวลาที่มีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต (ตารางที่ 2)

กลุ่มรุนแรงน้อย เกิดเลือดออก 20 ครั้ง (ใช้แฟค- เตอร์เข้มข้นรวม 5,750 ยูนิต) การรักษาได้ผล 19 ครั้ง

กลุ่มรุนแรงปานกลาง เกิดเลือดออก 56 ครั้ง (ใช้ แฟคเตอร์เข้มข้นรวม 28,500 ยูนิต) การรักษาได้ผล 53 ครั้ง

กลุ่มรุนแรงมาก เกิดเลือดออก 29 ครั้ง (ใช้แฟค- เตอร์เข้มข้นปริมาณรวม 8,000 ยูนิต) การรักษาได้ผล 28 ครั้ง

ช่วงระยะเวลาที่มีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 500 ยูนิต (ตารางที่ 2)

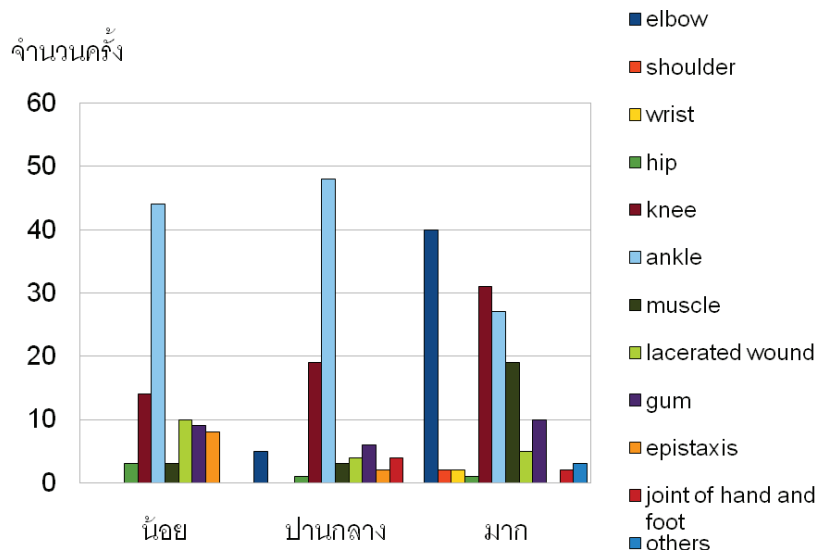
กลุ่มรุนแรงน้อย เกิดเลือดออก 31 ครั้ง (ใช้แฟค- เตอร์เข้มข้นรวม 17,500 ยูนิต) การรักษาได้ผล 30 ครั้ง

กลุ่มรุนแรงปานกลาง เกิดเลือดออก 76 ครั้ง (ใช้

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ

ลำดับ	ระดับ ความรุนแรง	ภูมิลำเนา	อายุที่ได้ รับการ วินิจฉัย (ปี)	อายุที่ได้รับ การรักษาเลือดออก ระยะแรกเริ่ม ด้วย แฟคเตอร์เข้มข้น (ปี)	ระยะเวลาที่ใช้ แฟคเตอร์เข้มข้น (ปี)		อาการ เลือดออก ที่สำคัญ (ต่อปี)	อาการ เลือดออก ในข้อ (ต่อปี)
					250 unit	500 unit		
1	น้อย	นครราชสีมา	แรกคลอด	4.3	3.0	0.6	4.5	0.6
2	น้อย	นครราชสีมา	4.9	8.6	1.8	1.8	2.1	1.5
3	น้อย	นครราชสีมา	7.7	7.8	2.3	1.0	7.6	6.8
4	ปานกลาง	บุรีรัมย์	1.7	9.9	2.4	1.8	5.2	2.9
5	ปานกลาง	นครราชสีมา	3.0	7.3	2.4	2.3	18.6	15.3
6	ปานกลาง	นครราชสีมา	1.5	1.5	2.0	2.4	6.3	5.9
7	มาก	ชัยภูมิ	1.3	4.5	0.7	3.5	17.0	14.2
8	มาก	นครราชสีมา	2.6	2.8	2.8	3.2	12.0	7.8

ฮีโมฟีเลียเอ : เปรียบเทียบผลการรักษาเลือดออกกระยะแรกเริ่มด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต และ 500 ยูนิต



รูปที่ 1 Site of major bleeding episodes

ตารางที่ 2 ผลการรักษาด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต หรือ 500 ยูนิตในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย เอ

แฟคเตอร์เปดเข้มข้น (ยูนิต)	ผลการรักษาอาการเลือดออกกระยะแรกเริ่มด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น					
	กลุ่มรุนแรงน้อย		กลุ่มรุนแรงปานกลาง		กลุ่มรุนแรงมาก	
	ได้ผล	ไม่ได้ผล	ได้ผล	ไม่ได้ผล	ได้ผล	ไม่ได้ผล
250	19	1	53	3	28	1
500	30	1	74	2	111	2

ตารางที่ 3 เปรียบเทียบการใช้แฟคเตอร์เข้มข้นกับระยะเวลาหลังเกิดอาการเลือดออก และผลการรักษาด้วยแฟคเตอร์เปดเข้มข้น 250 ยูนิต หรือ 500 ยูนิต

แฟคเตอร์เปดเข้มข้น (ยูนิต)	ระยะเวลาที่ใช้แฟคเตอร์เข้มข้น หลังเกิดอาการเลือดออก (ชั่วโมง)	ผลการรักษา	
		ได้ผล	ไม่ได้ผล
250	2	44	1
	2-24	56	4
500	2	94	1
	2-24	121	4

แฟคเตอร์เข้มข้นปริมาณรวม 42,500 ยูนิต) การรักษา
ได้ผล 74 ครั้ง

กลุ่มรุนแรงมาก เกิดเลือดออก 113 ครั้ง (ใช้แฟค-
เตอร์เข้มข้นปริมาณรวม 62,500 ยูนิต) การรักษาได้ผล
111 ครั้ง

เมื่อนำมาวิเคราะห์ในแต่ละระดับความรุนแรง โดย

ใช้ Fisher's exact test พบว่า ไม่มีความแตกต่าง
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มรุนแรงน้อย ปานกลาง
มาก (p-value 1.0, 0.65, 1.0 ตามลำดับ)

สำหรับการใช้แฟคเตอร์เข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมง
เปรียบเทียบกับให้ใน 2 - 24 ชั่วโมง (ตารางที่ 3)
พบว่า ในภาพรวม มีการให้แฟคเตอร์เข้มข้นภายใน 2

ชั่วโมง 140 ครั้ง การรักษาได้ผล 138 ครั้ง การให้แฟคเตอร์เข้มข้นใน 2 - 24 ชั่วโมง 185 ครั้ง การรักษาได้ผล 177 ครั้ง โดย

- ช่วงระยะเวลาที่มีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต มีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้นใน 2 ชั่วโมง 45 ครั้ง การรักษาได้ผล 44 ครั้ง มีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 2 - 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการเลือดออก 60 ครั้ง การรักษาได้ผล 56 ครั้ง เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ โดยใช้ Fisher's exact test พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.389)

- ช่วงระยะเวลาที่มีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 500 ยูนิต มีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้นใน 2 ชั่วโมง 95 ครั้ง การรักษาได้ผล 94 ครั้ง มีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 2 - 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการเลือดออก 125 ครั้ง การรักษาได้ผล 121 ครั้ง เมื่อนำมาวิเคราะห์ทางสถิติ โดยใช้ Fisher's exact test พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.393) และเมื่อทำการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อยแต่ละระดับความรุนแรง โดยใช้ Fisher's exact test พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน (p-value 1.0, 1.0, 0.607 ในกลุ่มรุนแรงน้อย ปานกลาง มาก ตามลำดับ)

ผู้ป่วยรายที่ 7 เกิดภาวะข้อเสื่อม (haemophilic arthropathy) Arnold-Hilgartner stage II

การตรวจสอบสารต้านแฟคเตอร์ในผู้ป่วยทุกราย ให้ผลลบ และไม่มีผู้เสียชีวิต

วิจารณ์

โรงพยาบาลมหาราชนครราชสีมาได้เข้าร่วมโครงการบริหารจัดการโรคเลือดออกง่าย ตั้งแต่ เดือนสิงหาคม พ.ศ. 2549 จากข้อมูล ณ วันที่ 30 พฤศจิกายน พ.ศ.2549 พบว่าผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียเอ 20 ราย มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม แต่จำนวนผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การศึกษามี 8 ราย โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มรุนแรงมากมักได้รับการวินิจฉัยเร็วกว่าในกลุ่มรุนแรงปานกลาง และรุนแรงน้อย แต่ผู้ป่วยรายที่ 1 (รุนแรงน้อย) ได้รับการ

วินิจฉัยตั้งแต่แรกเกิด เนื่องจากมีญาติผู้ชายเป็นโรคนี้

ตำแหน่งที่มีเลือดออก 325 ครั้ง (รูปที่ 1) พบบ่อยที่ข้อเท้า ข้อเข่า ข้อศอก ตามลำดับ ซึ่งยังคงไม่แตกต่างจากในอดีตที่ผ่านมา⁽⁹⁾ แต่ในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่⁽¹⁰⁾ อาจพบว่ามีเลือดออกในข้อศอกได้บ่อยกว่าข้อเข่าและข้อเท้า เป็นที่น่าสังเกตว่า ผู้ป่วยในกลุ่มรุนแรงน้อย รุนแรงปานกลาง บางราย (ตารางที่ 1) มีเลือดออกในข้อค่อนข้างบ่อย ซึ่งมักจะเป็นที่ข้อเท้าและข้อเข่า ทั้งนี้อาจเกิดจากความวิตกกังวลของมารดา (maternal concern) (เนื่องจากอาการที่เกิดขึ้นเป็นสิ่งผู้ป่วยบอกกล่าว หรือมารดาสังเกตเห็นจากพฤติกรรมของผู้ป่วย) การได้รับข้อมูลข่าวสารจากชมรมผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย อินเทอร์เน็ต หรือการอบรมฮีโมฟีเลียแคมป์โคราช เมื่อเดือนกันยายน พ.ศ. 2555 จึงทำให้มีการใช้แฟคเตอร์เข้มข้นบ่อยขึ้น ซึ่งผลการตรวจสอบสารต้านแฟคเตอร์ในผู้ป่วยเหล่านี้ พบว่าให้ผลลบ

ส่วนหนึ่งอาจจะเกี่ยวข้องกับการมีเลือดออกซ้ำ ๆ ในข้อเดิม (target joint bleeding)⁽⁹⁾ ทำให้มีการหนาตัวของเยื่อหุ้มข้อ (synovial proliferation) และง่ายต่อการเกิดเลือดออกในครั้งต่อ ๆ ไปตามมา ถึงแม้ว่าจะให้การรักษาแบบทดแทนด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น แต่ก็ไม่สามารถป้องกันภาวะข้อเสื่อมจากการมีเลือดออกได้ ซึ่งร้อยละ 71 ของผู้ป่วยจะเกิดภาวะนี้เมื่ออายุเฉลี่ย 34 ปี⁽¹⁰⁾ ในขณะที่การให้การรักษาแบบป้องกันปฐมภูมิ (primary prophylaxis)⁽¹¹⁾ ตั้งแต่อายุน้อย พบว่า เมื่ออายุ 6 ปี ร้อยละ 93 ของผู้ป่วย ไม่มีภาวะข้อเสื่อม (normal joint architecture) ในขณะที่การรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิ (secondary prophylaxis)⁽¹⁰⁾ จะช่วยชะลอการเกิดภาวะข้อเสื่อม และในต่างประเทศมีแนวโน้มนการรักษาแบบป้องกันทุติยภูมิเพิ่มขึ้น ซึ่งสามารถลดภาวะเลือดออกได้ จาก 15.86 ครั้งต่อคนต่อปี เหลือเพียง 0.8 ครั้งต่อคนต่อปี แต่ในขณะเดียวกัน การใช้แฟคเตอร์เข้มข้นก็สูงเพิ่มขึ้นเป็น 1.7 เท่า

จากตารางที่ 2 แม้ว่าจะเป็นการรักษาด้วยการให้แฟคเตอร์เข้มข้นในขนาดต่ำ (low initial dose) แต่ใน

ภาพรวม พบว่าการรักษาได้ผลค่อนข้างสูงมากกว่า ร้อยละ 95 ในขณะที่ข้อมูลจากต่างประเทศ⁽¹²⁾ การรักษาได้ผลอยู่ระหว่างร้อยละ 75-100 แต่มักจะตามมาด้วยการให้แฟคเตอร์เข้มข้นครั้งที่สอง

สำหรับการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 500 ยูนิต สำหรับรักษาอาการเลือดออกระยะแรกเริ่มในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม ซึ่งมีขนาดเป็นสองเท่ามากกว่าคำแนะนำ และราคาก็แพงกว่าประมาณสองเท่าของแฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต แต่ผลการรักษา (โดยดูจากการนอนโรงพยาบาลเพื่อให้ส่วนประกอบของเลือด) พบว่าไม่แตกต่างจากการใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value 0.302) (ตารางที่ 2) อีกทั้งความคงตัวของแฟคเตอร์เข้มข้นหลังจากผสมแล้ว อยู่ได้ประมาณ 3-4 ชั่วโมง การที่จะนำแฟคเตอร์เข้มข้นมาแบ่งฉีดให้กับผู้ป่วยจึงไม่สามารถทำได้

การศึกษานี้มีข้อจำกัดในเรื่องของแฟคเตอร์เข้มข้นที่มีราคาแพงมาก และผู้ป่วยต้องมารับการรักษาต่อเนื่อง แต่ในปัจจุบัน ผู้ป่วยสามารถรับแฟคเตอร์เข้มข้นได้จากหน่วยบริการรับส่งต่อเฉพาะโรคฮีโมฟีเลียที่ร่วมโครงการทั่วประเทศ ทำให้จำนวนผู้ป่วยถูกจำกัด

สำหรับการให้แฟคเตอร์เข้มข้นภายใน 2 ชั่วโมง หรือ 2 - 24 ชั่วโมงหลังเกิดอาการเลือดออก ทั้งในขนาด 250 ยูนิต และ 500 ยูนิต (ตารางที่ 3) พบว่า ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางด้านสถิติ (p-value 0.389, 0.393 ตามลำดับ) ในด้านผลของการรักษาเช่นเดียวกับในอดีต⁽⁷⁾ แต่ในด้านแพทย์ผู้รักษาแนะนำว่า ควรให้แฟคเตอร์เข้มข้นให้เร็วที่สุดเท่าที่จะทำได้ เนื่องจากการมีเลือดออกในข้อเท้า ๆ แม้จะเป็นช่วงระยะเวลาสั้น ๆ จะทำให้เกิดการหนาตัวของเยื่อหุ้มข้อ ตามด้วยการอักเสบเรื้อรังและการทำลายกระดูกอ่อน (cartilage destruction) เกิดภาวะเลือดออกซ้ำ ๆ ในข้อเดิม และภาวะข้อเสื่อม (haemophilic arthropathy)^(9,12) ตามมา

สรุป

การใช้แฟคเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิตต่อขวด ในผู้-

ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียเอที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 30 กิโลกรัม ตามแนวทางที่กำหนดจึงน่าจะเป็นคำแนะนำที่เหมาะสม และเป็นการประหยัดทรัพยากรได้ดีกว่า

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ อาจารย์นายแพทย์โยธี ทองเป็นใหญ่ ที่ช่วยให้คำปรึกษาทางด้านสถิติ

เอกสารอ้างอิง

1. อ่ำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย. ใน: อ่ำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, บรรณาธิการ. แนวทางการรักษาโรคเลือดออกง่ายในประเทศไทย. พิมพ์ครั้งที่ 1. กรุงเทพมหานคร: ชัยเจริญ; 2549. หน้า 56-68
2. Montgomery RR, Gill JC, Scott JP. Haemophilia and von Willebrand disease. In: Nathan DG, Ginsberg D, Orkin SM, Look AT, editors. Hematology of Infancy and Childhood. 6th ed. WB Saunders; 2003. p. 1547-76.
3. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. Br J Haematol 2008;140(4):378-84.
4. อ่ำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. โรคฮีโมฟีเลีย. ใน: อ่ำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, บรรณาธิการ. โรคเลือดออกง่าย และลิ้มเลือดอุดตัน แนวทางการวินิจฉัยและการรักษา. กรุงเทพมหานคร: ชัยเจริญ; 2554. หน้า 28-41.
5. สงวน นิตยารัมภ์พงศ์. แนวทางปฏิบัติการบริหารจัดการโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลีย สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ. เอกสารประกอบการประชุมอบรมระยะสั้น “แนวทางการดูแลรักษา ผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย” ในโครงการบริหารจัดการตามนโยบายการรักษาผู้ป่วยโรคค่าใช้จ่ายสูง; 28 กพ.-มี.ค. 49; ณ โรงแรมทีเค พาเลซ. นนทบุรี: สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ; 2549.
6. สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ, กระทรวงสาธารณสุข, มูลนิธิโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียแห่งประเทศไทย, คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล. สมุดประจำตัวผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลีย. กรุงเทพมหานคร: ชัยเจริญ; 2549.
7. สุรพันธ์ ปรปักษ์เป็นจูน. การใช้แฟคเตอร์เข้มข้นในผู้ป่วยเด็กฮีโมฟีเลียเอ เปรียบเทียบผลการรักษาใน 2 ชั่วโมง และ 2-24 ชั่วโมง หลังเริ่มอาการเลือดออก. วารสารวิชาการสาธารณสุข 2553;19(3):400-8.
8. Ng WH, Chu WC, Shing MK, Lam WW, Chik KW, Li CK, et al. Role of imaging in management of haemophilic patients. AJR Am J Roentgenol 2005; 184(5):1619-23.

9. Solimeno L, Luck J, Fondanesche C, McLaughlin P, Narayan P, Sabbour A, et al. Knee arthropathy: when things go wrong. *Haemophilia* 2012; 18(suppl 4):105-11.
10. Aznar JA, Marco A, Jimenez-yuste V, Fernandez-Fontecha E, Perez R, Soto I, et al. Is on demand treatment effective in patients with severe haemophilia? *Haemophilia* 2012;18:738-42.
11. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyner R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007;357(6):535-44.
12. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T, et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011;17:383-92.

Abstract Haemophilia A: A Comparison of Early Bleeding Therapy with Factor VIII Concentrate 250 Unit and 500 Unit

Surapan Parapakpenjune

Department of Pediatrics, Maharat Nakhon-Ratchasima Hospital, Nakhon Ratchasima

Journal of Health Science 2013; 22:493-501.

Haemophilia A, an x-linked recessive bleeding disorder, is a lack of factor VIII that causes patients to bleed easily. When bleeding symptom occurred, patients must be hospitalized for blood component replacement therapy. Early bleeding therapy with factor concentrate was set up in collaboration with National Health Security Office, Thailand, Ministry of Public Health, Hemophilia Foundation of Thailand, and Faculty of Medicine Ramathibodi Hospital, for hemophiliac patients. This reduced hospitalization rate to 1.9 percent. Maharat Nakhon-Ratchasima hospital joined in this project since August 2006. In 2009, there were some problems about factor VIII concentrate 250 unit, so some hemophilia A patients whom body weight < 30 kilograms received factor VIII concentrate 500 unit. This was 2 times more than recommended dosage and raise a concern on how effective the increase dose factor VIII concentrate in early bleeding therapy comparing between the two pediatric haemophilia A patients.

This cross-sectional analytic study was to compare the outcome of early bleeding therapy in pediatric hemophilia A patients with factor concentrate 250 unit and 500 unit.

A cross-sectional analytic study was carried out in pediatric haemophilia A patients in department of pediatric Maharat Nakhon-Ratchasima hospital with body weight < 30 kilograms and underwent early bleeding therapy with factor VIII concentrate. Their medical records from August 2006 to July 2012 were reviewed.

It was found that there were 325 major bleeding episodes. During factor VIII concentrate 250 unit usage, there was 105 bleeding episodes, admission rate was 4.8 percent. During factor VIII concentrate 500 unit usage, there was 220 bleeding episodes, admission rate was 2.3 percent. In comparison of the outcomes of the treatment between factor VIII concentrate 250 unit and 500 unit Fisher's exact test was used showing no significant difference ($p > 0.05$). According to severity of disease (subgroup analysis) Fisher's exact test was used to compare the outcome of treatment with factor VIII concentrate 250 unit and 500 unit and also showing no significant differences ($p\text{-value} > 0.05$) among mild, moderate, severe groups.

In conclusion, early bleeding therapy in pediatric haemophilia A patients whose body weight < 30 kilograms receiving factor VIII concentrate 250 unit and 500 unit, the results of treatment is no significant difference in statistic.

Key words: haemophilia, early bleeding therapy, factor concentrate