

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่รักษาด้วยแฟคเตอร์แบบป้องกันขนาดต่ำเทียบกับผู้ป่วยที่รักษาด้วยแฟคเตอร์แบบตามอาการเมื่อมีเลือดออก

นัทธี นาคบุญนำ¹ กฤติธิดา กฤติวัฒนพงษ์² จุฑารัตน์ บุญหนู³ และ บุญชู พงศ์ธนากุล¹

¹สาขาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ²แพทย์ประจำบ้านกุมารเวชศาสตร์ ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

³พยาบาลวิชาชีพ งานการพยาบาลกุมารเวชศาสตร์ ฝ่ายการพยาบาล โรงพยาบาลศิริราช

บทคัดย่อ

บทนำ โรคมะเร็งฮีโมฟีเลียเป็นภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม แบบ X linked recessive การรักษาหลักสำหรับผู้ป่วยฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรง คือ การให้แฟคเตอร์เข้มข้นแบบป้องกันในขนาดมาตรฐาน แต่สำหรับประเทศไทยผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงได้รับการรักษาแบบตามอาการเท่านั้น เนื่องจากมีข้อจำกัดด้านงบประมาณการเบิกจ่ายแฟคเตอร์ซึ่งมีราคาสูง จึงเกิดการรักษาด้วยการให้แฟคเตอร์แบบป้องกันในขนาดต่ำ งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยแฟคเตอร์แบบป้องกันขนาดต่ำเทียบกับผู้ป่วยที่รักษาด้วยแฟคเตอร์แบบตามอาการ ซึ่งข้อมูลคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังมีน้อยในประเทศไทย **วัตถุประสงค์** เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งฮีโมฟีเลียที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการเมื่อมีเลือดออกเทียบกับการรักษาแบบป้องกันด้วยยาขนาดต่ำ และศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย **วัสดุและวิธีการ** ศึกษาผู้ป่วยโรคมะเร็งฮีโมฟีเลียอายุ 8-25 ปี ที่มารับการรักษาในภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราช ระหว่างเดือนกันยายน 2562 ถึงพฤศจิกายน 2563 โดยการตอบแบบสอบถาม (question-based research) คุณภาพชีวิต ได้แก่ Haemo-QOL Kids สำหรับอายุ 8-16 ปี และ Haemo-A-QOL สำหรับอายุ 16-25 ปี **ผลการศึกษา** ผู้ป่วยโรคมะเร็งฮีโมฟีเลียที่มารับการตรวจรักษา จำนวน 33 ราย แบ่งเป็นกลุ่มอายุ 8-16 ปี จำนวน 23 ราย กลุ่มอายุ 16-25 ปี จำนวน 10 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการจำนวน 16 ราย และกลุ่มรักษาแบบป้องกันจำนวน 17 ราย มีระดับความรุนแรงปานกลางจำนวน 17 ราย ระดับรุนแรงมาก 16 ราย พบว่ากลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งฮีโมฟีเลียระดับรุนแรงมาก ช่วงอายุ 8-16 ปี ที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันมีคุณภาพชีวิตดีกว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ (p-value = 0.036) ในด้านกายภาพ ครอบครัว ด้านกีฬา/งานอดิเรก และด้านการรักษา (p-value < 0.05) ส่วนในแง่ปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ในช่วงอายุ 16-25 ปี ได้แก่ ระยะเวลาจากบ้านถึงโรงพยาบาล (p-value = 0.01) และการเกิดเลือดออกในข้อต่างๆ(target joint) ซึ่งสัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value = 0.05) **สรุป** ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียระดับรุนแรงมากอายุ 8-16 ปี ที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันด้วยยาขนาดต่ำจะมีคุณภาพชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการอย่างมีนัยสำคัญ

คำสำคัญ : ● ฮีโมฟีเลีย ● คุณภาพชีวิต ● การรักษาแบบป้องกัน ● Target joint ● ประเทศไทย

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต. 2565;32:219-26.

ได้รับต้นฉบับ 23 มีนาคม 2565 แก้ไขบทความ 27 เมษายน 2565 รับลงตีพิมพ์ 31 พฤษภาคม 2565

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ รศ. นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล สาขาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ถนนวังหลัง แขวงศิริราช เขตบางกอกน้อย กรุงเทพมหานคร 10700 Email: pongtanakul@yahoo.com

Original article

Comparing Quality of Life of Prophylaxis versus on Demand Treatment among Patients with Hemophilia at Siriraj Hospital

Nattee Narkbunnam¹, Kritiyada Krittiwattanapong², Jutarat Bunnun³ and Bunchoo Pongtanakul¹

¹Division of Hematology and Oncology; ²Pediatric Resident, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University;

³Registered Nurse, Pediatric Nursing Division, Nursing Department, Siriraj Hospital

Abstract:

Introduction: Hemophilia is an X-linked recessive bleeding disorder. Standard treatment for severe hemophilia constitutes factor concentrate prophylaxis treatment. Due to government budget control in Thailand, prophylaxis with a standard dosage factor remains limited. This study examines quality of life of patients with hemophilia on low dose prophylaxis protocol versus on-demand treatment. **Objective:** The study aimed to compare quality of life of patients with hemophilia on low dose prophylaxis versus on-demand treatment and the factors affecting quality of life among patients with hemophilia. **Methods:** Question-based research was conducted using Haemo-QOL kids and Haemo-A-QOL among patients with moderate to severe hemophilia aged 8-25 years old at the Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Siriraj Hospital, Mahidol University between September 2019 and November 2020. **Results:** Thirty-three patients with hemophilia were enrolled in the study; 23 patients were in the age group 8-16 years, and 10 patients were in the age group 16-25 years. Sixteen patients were treated by on-demand protocol and 17 patients were treated by low dose prophylaxis protocol. Quality of life of patients with severe hemophilia aged 8-16 years with low dose prophylaxis protocol was better than those with on-demand treatment (p-value = 0.036) especially regarding physical, family, sport/leisure and treatment domains. Furthermore, factors affecting quality of life in the age group 16-25 years were travel time from home to hospital (p-value = 0.01) and target joints (p-value = 0.05). **Conclusion:** The quality of life of patients with severe hemophilia aged 8-16 years with low dose prophylaxis protocol was significantly better than those with on-demand treatment.

Keywords : ● Hemophilia ● Quality of life ● Low dose prophylaxis ● Target joint ● Thailand

J Hematol Transfus Med. 2022;32:219-26.

บทนำ

โรคฮีโมฟีเลียเป็นภาวะเลือดออกง่ายผิดปกติ ที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบ X-linked recessive มีสาเหตุมาจากการถ่ายทอดยีนที่ผิดปกติบน chromosome X¹ ซึ่งแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ฮีโมฟีเลียเอ เป็นความผิดปกติของแฟกเตอร์แปด (factor VIII) ยีนที่ควบคุมการสร้างแฟกเตอร์แปด และฮีโมฟีเลียบี เป็นความผิดปกติของแฟกเตอร์เก้า (factor IX) ยีน ที่ควบคุมการสร้างแฟกเตอร์เก้า ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญในการแข็งตัวของเลือด ความผิดปกติของการสร้างแฟกเตอร์ ทำให้ระดับแฟกเตอร์ในเลือดของผู้ป่วยลดลง ส่งผลให้เกิดภาวะเลือดออกผิดปกติตามมา โดยพบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย เท่ากับ 1 ต่อ 40,000 คน²

การรักษาที่จำเพาะต่อโรคฮีโมฟีเลียคือการให้แฟกเตอร์ทดแทน (factor replacement therapy) ทางหลอดเลือดดำ โดยแบ่งเป็นการรักษาแบบตามอาการด้วยการให้แฟกเตอร์ทดแทนเมื่อมีเลือดออก (on-demand treatment) และการรักษาแบบป้องกันด้วยการให้แฟกเตอร์ตามกำหนดเวลา ไม่รอให้มีอาการเลือดออกเกิดขึ้นก่อน (prophylaxis treatment) ข้อดีของการรักษาแบบตามอาการ คือ ความถี่การฉีดแฟกเตอร์น้อยกว่า ใช้ปริมาณแฟกเตอร์ต่อน้อยกว่า ทำให้งบประมาณค่าใช้จ่ายของการใช้แฟกเตอร์น้อยกว่า จึงเป็นการรักษาหลักที่ประเทศไทยใช้มาโดยตลอด แต่ในระยะยาวจะพบภาวะข้อพิการหรือผิดรูปมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยการรักษาแบบป้องกันอย่างมีนัยสำคัญ³

จากทบทวนวรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับการรักษาแบบป้องกันเปรียบเทียบกับรักษาแบบตามอาการ เช่น Manco-Johnson MJ และคณะ ทำการศึกษาแบบ multi-center randomized control trial ในกลุ่มผู้ป่วยฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก (severe hemophilia) จำนวน 65 ราย อายุต่ำกว่า 30 เดือน ที่ไม่มีความผิดปกติของข้อมาก่อนในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยติดตามการรักษาจนถึงอายุ 6 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน จำนวน 32 ราย มีค่ามัธยฐานของการมีเลือดออกเท่ากับ 1.2 ครั้งต่อปี ส่วนกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ จำนวน 33 ราย มีค่ามัธยฐานของการมีเลือดออกเท่ากับ 17.1 ครั้งต่อปี และผล MRI ที่อายุ 6 ปี พบการไม่มี joint deformity เท่ากับร้อยละ 93 และ 55 ตามลำดับ ($p = 0.006$)⁴ การศึกษาของ Gringeri A. และคณะ ศึกษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ จำนวน 45 ราย อายุ 1-7 ปี เปรียบเทียบการรักษาโดยการให้ recombinant factor VIII concentrate แบบป้องกัน (25 ยูนิต/กก. x 3 ครั้งต่อสัปดาห์) เทียบกับการรักษาแบบตามอาการ (มากกว่า 25 ยูนิต/กก. ทุก 12-24 ชั่วโมง เมื่อมีเลือดออก) พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน มีอัตราการเกิดภาวะเลือดออกในข้อเท่ากับ 0.2 ครั้งต่อคนต่อเดือน ขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ มีอัตรา

การเกิดภาวะเลือดออกในข้อเท่ากับ 0.52 ต่อคนต่อเดือน ($p < 0.02$) และจากการตรวจภาพถ่ายรังสี (film radiology) พบ arthropathy ร้อยละ 29 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน และร้อยละ 74 ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ ($p < 0.05$)⁵ และการศึกษาของ Wu R และคณะ ศึกษาเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของการรักษาแบบป้องกัน (25 ยูนิต/กก. 3 ครั้งต่อสัปดาห์) เทียบกับการรักษาแบบตามอาการ ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอชนิดรุนแรงมาก ช่วงอายุ 4-15.9 ปี จำนวน 23 ราย เป็นระยะเวลา 3 เดือน โดยใช้ CHO-KLAT score พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.72$)⁶

การรักษาแบบป้องกันที่ได้กล่าวมา จะเป็นการรักษาที่มุ่งเน้นให้ระดับแฟกเตอร์ในเลือดของผู้ป่วย สูงกว่า 1 IU/dL ตลอดเวลา^{6,7} ด้วยการให้แฟกเตอร์เข้มข้น (factor concentrate) 25-40 ยูนิต/กก./ครั้ง ทางหลอดเลือดดำ 3 ครั้งต่อสัปดาห์ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอ และ 2 ครั้งต่อสัปดาห์ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียบี เป็นระยะเวลา 52 สัปดาห์ต่อปี หรืออย่างน้อย 45 สัปดาห์ต่อปี¹ ซึ่งจะสามารถลดความเสี่ยงของการเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ และชะลอการเกิดภาวะข้อพิการได้ อย่างไรก็ดี การรักษาแบบป้องกันด้วยแฟกเตอร์ทดแทนในขนาดมาตรฐานดังกล่าว (standard dose prophylaxis treatment) จำเป็นต้องใช้ปริมาณแฟกเตอร์เข้มข้นต่อปีที่สูงมากสำหรับประเทศไทยด้วยข้อจำกัดด้านงบประมาณ ปริมาณแฟกเตอร์เข้มข้นที่ผู้ป่วยได้รับการจัดสรรจากสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติในปัจจุบันยังไม่เพียงพอ จึงเกิดการศึกษาการให้แฟกเตอร์เข้มข้นแบบป้องกันในขนาดต่ำ (low dose prophylaxis treatment) โดยให้แฟกเตอร์เข้มข้นขนาด 10 ยูนิต/กก./ครั้ง 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นระยะเวลา 6-10 สัปดาห์ พบว่า สามารถลดการเกิดภาวะเลือดออกในข้อ และภาวะเลือดออกรุนแรงได้ ร้อยละ 79 และ 69 ตามลำดับ⁸ เทียบกับการรักษาแบบตามอาการ โดยเฉพาะใน target joint ซึ่งเป็นข้อที่มีเลือดออกซ้ำๆ มากกว่าหรือเท่ากับ 3 ครั้งใน 6 เดือน หากได้รับการรักษาอย่างถูกต้อง จะช่วยลดการเกิดภาวะข้อติดได้⁹

อย่างไรก็ดี ในการรักษาเพื่อให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด อัตราการเกิดเลือดออกอาจไม่ใช่ตัวบ่งชี้เดียว ยังมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อคุณภาพชีวิต เช่น อัตราการนอนโรงพยาบาล การเดินทางมารับการรักษา ผลกระทบต่อจิตใจจากการรักษา ผลกระทบต่อกิจกรรมต่างๆ ในชีวิตประจำวัน เป็นต้น งานวิจัยฉบับนี้จึงต้องการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการเมื่อมีเลือดออก เทียบกับการรักษาแบบป้องกันด้วยขนาดต่ำ ซึ่งยังไม่มียาข้อมูลเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มนี้ในประเทศไทย

วัตถุประสงค์

เพื่อเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการเมื่อมีเลือดออก เทียบกับการรักษาแบบป้องกันด้วยยาขนาดต่ำ และเพื่อศึกษาปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย

วัสดุและวิธีการ

จากรายงานโดย World Federation of Hemophilia ในปี 2019 ทั่วโลกพบอุบัติการณ์ของโรคฮีโมฟีเลียเท่ากับ 1 ต่อประชากร 30,000 คน ซึ่งจากการศึกษาในประเทศไทยพบอุบัติการณ์ เท่ากับ 1 ต่อ 40,000 คน² โดยจำนวนผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่ได้รับการตรวจรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราช ในปี 2562-2563 มีทั้งสิ้น 44 ราย ดังนั้นในการศึกษานี้ จำนวนประชากรที่ใช้คือ จำนวนผู้ป่วยฮีโมฟีเลียทั้งหมดที่ได้รับการตรวจรักษาที่ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ สาขาวิชาโลหิตวิทยาและออร์โคโลยี คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ศึกษาในผู้ป่วยอายุ 8-25 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคฮีโมฟีเลียเอหรือฮีโมฟีเลียบีชนิดรุนแรงมากและรุนแรงปานกลาง ผู้ป่วยที่รักษาแบบป้องกันจะได้รับการฉีดแฟคเตอร์เข้มข้น 5-10 ยูนิต/กก./ครั้ง ทางหลอดเลือดดำ 1-2 ครั้ง/สัปดาห์ โดยผู้ป่วยที่มีโรคประจำตัวเป็นโรคหัวใจพิการแต่กำเนิด มีความผิดปกติทางด้านสติปัญญาหรือพัฒนาการล่าช้า มีประวัติของโรคเมะเร็งหรือเนื้องอกผิดปกติ โรคตับ โรคไตเรื้อรัง และมีประวัติสารต้านแฟคเตอร์ (factor inhibitor) จะถูกคัดออก เก็บรวบรวมข้อมูลจากการตอบแบบสอบถาม (question-based research) ได้แก่ Haemo-QOL Kids สำหรับอายุ 8-16 ปี และ Haemo-A-QOL สำหรับอายุ 16-25 ปี โดยคะแนนคุณภาพชีวิตมีตั้งแต่ 0-100 คะแนน ซึ่งคะแนนที่น้อยกว่าแสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ต่ำกว่า

สถิติที่ใช้ในการศึกษา

การวิเคราะห์ข้อมูล categorical variables ใช้ Chi square test วิเคราะห์ข้อมูล continuous variables ด้วย Independent student t-test และ Mann-Whitney U test โดยใช้ค่านัยสำคัญที่ $p < 0.05$ สำหรับการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย อาศัย Linear regression analysis การศึกษานี้ได้รับการรับรองทางจริยธรรมการวิจัย โดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคน คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล SIRB No. 478/2562

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากและรุนแรงปานกลางที่มารับการตรวจรักษาที่สาขาวิชาโลหิตวิทยาและออร์โคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ตั้งแต่เดือนกันยายน 2562 ถึงเดือนพฤศจิกายน 2563 มีจำนวนทั้งหมด 44 ราย มีสารต้านแฟคเตอร์ (Factor inhibitor) จำนวน 2 ราย อายุ น้อยกว่า 8 ปี จำนวน 5 ราย มีความผิดปกติทางด้านสติปัญญา และพัฒนาการล่าช้า จำนวน 1 ราย และเป็นกลุ่มระดับความรุนแรงน้อย (mild hemophilia) จำนวน 3 ราย จึงเหลือผู้ป่วยในการศึกษา จำนวน 33 ราย เป็นเพศชายทั้งหมด โดยอายุเฉลี่ยเท่ากับ 11.92 ปี แบ่งเป็นกลุ่มช่วงอายุ 8-16 ปี (Group I) จำนวน 23 ราย กลุ่มอายุ 16-25 ปี (Group II) จำนวน 10 ราย เป็นกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ อายุเฉลี่ย 14.67 ปี จำนวน 16 ราย และกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันโดยการใช้ปริมาณแฟคเตอร์ขนาดต่ำ อายุเฉลี่ย 11.67 ปี จำนวน 17 ราย พบมีประวัติโรคฮีโมฟีเลียในครอบครัว จำนวน 14 ราย คิดเป็นร้อยละ 42.4 แบ่งเป็นกลุ่มได้รับการรักษาแบบตามอาการจำนวน 10 ราย และกลุ่มได้รับการรักษาแบบป้องกันจำนวน 4 ราย ($p\text{-value} = 0.02$)

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการใช้แฟคเตอร์เฉลี่ยเท่ากับ 28.6 ยูนิต/กก./เดือน และกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันใช้แฟคเตอร์เฉลี่ยเท่ากับ 63.8 ยูนิต/กก./เดือน ซึ่งจำนวนแฟคเตอร์ที่ใช้ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการเทียบกับการรักษาแบบป้องกันแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.01$) ดัง Table 1

จากการศึกษาเปรียบเทียบคุณภาพชีวิต พบว่าผู้ป่วยฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก กลุ่มอายุ 8-16 ปี มีคะแนนคุณภาพชีวิตเฉลี่ยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการสูงกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันโดยการใช้แฟคเตอร์ขนาดต่ำ เท่ากับ 60.71 และ 30 ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นได้ว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันขนาดต่ำมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.036$) ดัง Table 2

ส่วนในกลุ่มอายุ 16-25 ปี มีคะแนนคุณภาพชีวิตเฉลี่ยของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการมากกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันโดยการใช้แฟคเตอร์ขนาดต่ำ เท่ากับ 48.89 และ 34.44 ตามลำดับ แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} = 0.5$) ดัง Table 3

เมื่อพิจารณาด้านต่างๆ ของคุณภาพชีวิต ในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก กลุ่มอายุ 8-16 ปี โดยใช้ Haemo-QOL Kids scores พบว่าในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันขนาดต่ำ มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าในด้าน physical health, family, sport/leisure และ treatment เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) ดัง Table 4

Table 1 แสดงข้อมูลทั่วไปของผู้ป่วยฮิโมฟีเลีย

Factor	Total (n = 33) (max, min)	Type treatment		p-value
		On-demand (n = 16) (max, min)	Low dose Prophylaxis (n = 17) (max, min)	
อายุ (ปี)	11.92 (9.08, 18.83)	14.67 (9.52, 18.88)	11.67 (8.88, 16.54)	0.42
จำนวนแฟกเตอร์เข้มข้นที่ใช้ (ยูนิต/กก./เดือน)	44.64 (22.00, 68.15)	28.60 (20.20, 52.80)	63.80 (32.10, 80.63)	0.01
กลุ่มช่วงอายุ				0.40
I (8-15 ปี)	23 (69.7%)	10 (62.5%)	13 (76.5%)	
II (16-25ปี)	10 (30.3%)	6 (37.5%)	4 (23.5%)	
ประวัติโรคฮิโมฟีเลียในครอบครัว (คน)	14 (42.4%)	10 (62.5%)	4 (23.5%)	0.02
ชนิดของโรคฮิโมฟีเลีย				0.52
A	30 (90.9%)	14 (87.5%)	16 (94.1%)	
B	3 (9.1%)	2 (12.5%)	1 (5.9%)	
Severity of disease				0.23
Moderate	17 (51.5%)	10 (62.5%)	7 (41.2%)	
Severe	16 (48.5)	6 (37.5%)	10 (58.8%)	

Table 2 แสดงการเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตในกลุ่มช่วงอายุ 8-16 ปี โดยใช้ Haemo-QOL Kids score โดยแบ่งตามความรุนแรงของโรค

Group I (8-16 yr.) QOL score n = 23			
Factor	On-demand (n = 10) (max, min)	Low dose Prophylaxis (n = 13) (max, min)	p-value
Severity			
Moderate	29.29 (27.86, 32.86)	37.86 (26.61, 46.96)	0.41
Severe	60.71 (44.29, 0.00)	30.00 (27.50, 44.64)	0.036

Table 3 แสดงการเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตในกลุ่มช่วงอายุ 16-25 ปี โดยใช้ Haemo-A-QOL score โดยแบ่งตามความรุนแรงของโรค

Group II (16-25 yr.) A-QOL score n = 10			
Factor	On-demand (n = 6) (max, min)	Low dose Prophylaxis (n = 4) (max, min)	p-value
Severity			
Moderate	40.56 (39.44, 42.22)	36.11 (25.00, 44.02)	0.70
Severe	48.89 (46.67, 51.67)	34.44 (34.44, 34.44)	0.50

ผลการวิเคราะห์ความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยฮิโมฟีเลีย กลุ่มช่วงอายุ 8-16 ปี พบว่ากลุ่มอาชีพของผู้ปกครองที่เป็นเกษตรกรหรือค้าขาย มีคะแนนคุณภาพชีวิตต่ำลง 22.32 คะแนน เมื่อเทียบกับอาชีพข้าราชการ แสดงถึงคุณภาพชีวิตที่ดีกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.02) ส่วนปัจจัยของระยะเวลาจากบ้านถึงโรงพยาบาลที่ศึกษาในกลุ่มอายุ 16-25 ปี พบว่า ระยะเวลาที่เพิ่มขึ้น 1 นาที จะมีคะแนนคุณภาพชีวิตสูงขึ้น 0.09 คะแนน แสดงให้เห็นว่าระยะเวลาจากบ้านถึงโรงพยาบาลที่มากขึ้น มีผลต่อคุณภาพชีวิตที่ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

(p -value = 0.01) สำหรับปัจจัยของการมีเลือดออกในข้อต่างๆ (target joint) ในกลุ่มช่วงอายุ 16-25 ปี พบว่าการมี target joint จะมีคะแนนคุณภาพชีวิตสูงขึ้น 9.37 คะแนน แสดงให้เห็นว่าการมี target joint สัมพันธ์กับคุณภาพชีวิตที่ลดลง (p -value = 0.05) และจากการวิเคราะห์ข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการในกลุ่มอายุ 16-25 ปี พบว่า มีคะแนนคุณภาพชีวิตสูงขึ้น 10.01 คะแนน เมื่อเทียบกับการรักษาแบบป้องกัน แสดงให้เห็นว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันมีคุณภาพชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ ดัง Table 5

Table 4 แสดงคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย severe hemophilia ในด้านต่างๆ

Domain	Group I (8-16 yr.) n = 12			Group II (16-25 yr.) n = 4		
	On-demand n = 3 (max, min)	Low dose Prophylaxis n = 9 (max, min)	p-value	On -demand n = 3 (max, min)	Low dose Prophylaxis n = 1 (max, min)	p-value
Physical health	58.33±23.66	36.11±11.60	0.04	60 (45.00, 0.00)	45 (45, 45)	0.50
Feelings	43.75 (6.25, 0.00)	6.25 (0.00, 25.00)	0.15	31.25 (6.25, 0.00)	6.25 (6.25, 6.25)	0.50
View of yourself	50.00±16.54	43.06±23.06	0.65	50.00 (35.00, 0.00)	50 (50, 50)	1.00
Family	70.83±13.01	51.39±10.72	0.03	-	-	-
Friend	41.67 (41.67, 0.00)	33.33 (25.00, 70.83)	0.37	-	-	-
Others	62.50 (56.25, 0.00)	31.25 (18.75, 43.75)	0.06	-	-	-
Sports/ Leisure	91.67±9.55	63.89 ± 15.56	0.02	80.00 (65.00, 0.00)	70 (70, 70)	1.00
Dealing	50.00 (25.00, 0.00)	25.00 (15.63, 31.25)	0.15	41.67 (16.67, 0.00)	33.33 (33.33, 33.33)	1.00
Treatment	25.00 (18.75, 0.00)	6.25 (0.00, 15.63)	0.04	56.25 (53.13, 0.00)	40.63 (40.63, 40.63)	0.50
Work/ School	-	-	-	50.00 (37.50, 0.00)	50.00 (50.00, 50.00)	1.00
Future	-	-	-	55.00 (50.00, 0.00)	30 (30, 30)	0.50
Family planning	-	-	-	37.50 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00)	0.50
Partnership/sexuality	-	-	-	50.00 (0.00, 0.00)	0.00 (0.00)	0.50
Total	60.71 (44.29, 0.00)	30.00 (27.50, 44.64)	0.036	48.89 (46.67, 51.67)	34.44 (34.44, 34.44)	0.50

Table 5 แสดง Linear regression ในการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างปัจจัยต่างๆ กับคุณภาพชีวิต

Factor	Group I (8-16 yr.) n = 12		Group II (16-25 yr.) n = 4	
	Beta (unstandardized coefficient)	p-value	Beta (unstandardized coefficient)	p-value
อายุที่ได้รับการวินิจฉัย (ปี)	-0.25	0.82	3.79	0.38
BMI	0.66	0.31	-0.32	0.66
ระดับการศึกษามากกว่ามัธยม	8.21	0.25	-2.69	0.69
ประวัติโรคฮีโมฟีเลียในครอบครัว	-0.96	0.87	-9.14	0.06
รายได้ในครอบครัว				
กลุ่ม มากกว่า 25,000 บาท	-0.86	0.89	-4.98	0.35
อาชีพผู้ปกครองเมื่อเทียบกับข้าราชการ				
รับจ้าง	-10.58	0.22	7.78	0.43
เกษตรกร/ค้าขาย	-22.32	0.02	3.36	0.72
สิทธิการรักษาเทียบกับบัตรทอง				
จ่ายตรง	5.57	0.36	-5.73	0.55
ประกันสังคม	-2.91	0.83	-1.84	0.80
ระยะเวลาในการเดินทางจากบ้านถึงโรงพยาบาล (นาที)	-0.02	0.74	0.09	0.01
การเดินทางมาโรงพยาบาลเทียบกับรถส่วนตัว				
ขนส่งน้อยกว่า 2 ต่อ	3.89	0.53	9.03	0.34
ขนส่งมากกว่า 2 ต่อ	9.63	0.26	0.70	0.91
Loss follow-up	-0.84	0.89	-1.04	0.88
ค่าใช้จ่ายในการมารพ.ต่อครั้ง (บาท)	-0.02	0.06	0.002	0.84
Previous joint bleeding (ครั้ง/ปี)	0.13	0.73	0.68	0.14
Severity of disease				
severe	7.20	0.18	7.52	0.14
Target joint	3.70	0.51	9.37	0.05
Type of treatment				
On demand	2.96	0.59	10.01	0.04

วิจารณ์

จากการศึกษาครั้งนี้พบว่าค่ามัธยฐานของอายุเฉลี่ยที่ได้รับการวินิจฉัยครั้งแรก เท่ากับ 1 ปี ส่วนค่ามัธยฐานของอายุเฉลี่ยที่มีเลือดออกในข้อครั้งแรก เท่ากับ 2 ปี ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Li Han และคณะ ที่ได้ศึกษาผู้ป่วยกลุ่ม severe hemophilia A จำนวน 223 ราย พบว่าค่ามัธยฐานของอายุที่มีเลือดออกในข้อครั้งแรกเท่ากับ 2.25 ปี โดยส่วนใหญ่มีอาการเลือดออกผิดปกติที่ค่ามัธยฐานของอายุเท่ากับ 1 ปี คิดเป็นร้อยละ 44.3¹⁰

ผู้ป่วยในกลุ่มฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก พบว่ากลุ่มอายุ 8-16 ปี ที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน มีคุณภาพชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.04) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Zhang H. และคณะ ที่ได้ศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยฮีโมฟีเลียจำนวน 42 ราย โดยติดตามการรักษาตั้งแต่ สิงหาคม 2557 ถึงมกราคม 2561 โดยใช้ CHO-KLAT scores พบว่า กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน (15-30 ยูนิต/กก. 2-3 ครั้งต่อสัปดาห์) มีคุณภาพชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ¹¹ และการศึกษาของ S. Royal และคณะ multivariate analysis พบว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันด้วยการให้แฟกเตอร์เข้มข้น 2-3 ครั้ง/สัปดาห์ มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ ($p < 0.05$)¹² ซึ่งจากการศึกษาข้างต้นของ Zhang H. และ S. Royal เป็นการให้ standard dose prophylaxis แต่ในงานวิจัยนี้ใช้ low dose prophylaxis แม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับปริมาณแฟกเตอร์ที่น้อยกว่า แต่ก็ส่งผลให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้

ในด้านของผลของ target joint ที่มีต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ในกลุ่มช่วงอายุ 16-25 ปี เมื่อนำมาศึกษาพบว่าการมี target joint มีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p -value = 0.05) ผู้วิจัยมีความเห็นว่าในกลุ่มอายุที่มากขึ้น อาจส่งผลต่อการเคลื่อนไหวของข้อและการดำเนินชีวิตประจำวันในการประกอบอาชีพ เมื่อศึกษาเปรียบเทียบคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยที่มี target joint เกิดขึ้นแล้วระหว่างกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการเทียบกับการรักษาแบบป้องกันทั้งสองกลุ่มอายุ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สอดคล้องกับการศึกษาของ O'Hara J. และคณะ ได้ศึกษาถึง target joint ที่มีผลต่อคุณภาพของชีวิตในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย จำนวน 515 คน โดยใช้ Mean 5Q-5D index scores พบว่ากลุ่มที่มี target joint ได้รับการรักษาแบบตามอาการและแบบป้องกัน มี Mean 5Q-5D index scores เท่ากับ 0.77 ± 0.27 และ 0.71 ± 0.29 ตามลำดับ¹³

จากการศึกษาปัจจัยแต่ละด้านที่อาจมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยฮีโมฟีเลียระดับรุนแรง ในช่วงอายุ 8-16 ปี พบว่าในด้านกายภาพ ด้านครอบครัว ด้านกีฬาและงานอดิเรกและด้านการรักษา กลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันมีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเมื่อนำมาศึกษาพบว่าปัจจัยที่มีผลต่อคุณภาพชีวิต ดังนี้

- ด้านกายภาพ (physical health) พบว่า คำถาม “ฉันปวดตรงกล้ามเนื้อหรือข้อต่อที่บวม ฉันรู้สึกปวดเมื่อยขยับตัว ฉันกลัวเลือดออก” ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ รู้สึกว่ามีอาการบ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน

- ด้านครอบครัว (family) พบว่า คำถาม “ฉันรู้สึกว่าโรคฮีโมฟีเลียของฉันสร้างปัญหาให้ครอบครัว” ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ รู้สึกว่าบ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน

- ด้านกีฬาและงานอดิเรก (sport/leisure) พบว่า คำถาม “ฉันเล่นกีฬาได้มากพอกับเด็กคนอื่น” ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน รู้สึกว่าบ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ

- ด้านการรักษา (treatment) พบว่า คำถาม “ฉันไม่ชอบไปศูนย์รักษาฮีโมฟีเลีย ฉันรำคาญเมื่อถูกฉีดยา ฉันรำคาญระยะเวลาทั้งหมดที่ใช้ในการรับการฉีดยา” ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ รู้สึกว่าบ่อยกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน

จากปัจจัยข้างต้น สรุปได้ว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบป้องกันโดยใช้แฟกเตอร์ขนาดต่ำ จะมีแนวโน้มที่มีอาการปวดข้อ ปวดกล้ามเนื้อ มีความกลัวต่อภาวะเลือดออกน้อยกว่าและรู้สึกเป็นภาระให้กับครอบครัวน้อยกว่า เล่นกีฬาได้มากขึ้นและให้ความร่วมมือต่อการรักษาได้มากขึ้น

ในแง่ของปัจจัยด้านครอบครัว พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มอายุ 8-16 ปี อาจเนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มอายุน้อยยังต้องพึ่งพาความช่วยเหลือจากผู้ปกครองในการดูแลตัวเองเบื้องต้น หรือการเดินทางมาโรงพยาบาลซึ่งอาจส่งผลต่อปัจจัยด้านครอบครัว

ในกลุ่มช่วงอายุ 16-25 ปี เมื่อนำมาศึกษาคุณภาพชีวิตไม่พบความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีความสามารถดูแลตนเองได้เมื่อมีอาการเบื้องต้น และเข้าใจในการดำเนินโรคได้ดีกว่าในกลุ่มผู้ป่วยที่อายุน้อย อีกทั้งประเทศไทยยังมีข้อจำกัดด้านงบประมาณการเบิกจ่ายแฟกเตอร์ โดยในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 10 ปีจะได้ปริมาณแฟกเตอร์เมื่อเทียบกับน้ำหนักตัวที่น้อยกว่าผู้ป่วยที่อายุน้อยกว่า 10 ปี ซึ่งปริมาณแฟกเตอร์ในอายุ 16-25 ปีที่ได้รับแบบป้องกันโดยใช้ปริมาณแฟกเตอร์ขนาดต่ำนั้น ไม่เพียงพอที่จะทำให้มีผลต่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นได้เมื่อเทียบกับกลุ่มรับการรักษาแบบตามอาการเมื่อมีเลือดออก

สรุป

ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก ช่วงอายุ 8-16 ปี ที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน มีคุณภาพชีวิตที่ดีกว่ากลุ่มที่ได้รับการรักษาแบบตามอาการ ในด้านกายภาพ (physical health) ครอบครัว (family) กีฬา/งานอดิเรก (sport/leisure) และด้านการรักษา (treatment) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ปัจจัยที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตที่ลดลงจากการศึกษา ได้แก่ ระยะเวลาที่ใช้ในการเดินทางจากบ้านมาถึงโรงพยาบาลที่มากขึ้น และผลของการเกิด target joint

ทั้งนี้เห็นได้ว่า การรักษาแบบป้องกันโดยการใช้แฟคเตอร์ขนาดต่ำ เป็นทางเลือกการรักษาที่ช่วยให้ผู้ป่วยจำนวนหนึ่งมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นกว่าการรักษาเดิมที่ให้การรักษาผู้ป่วยตามอาการเมื่อมีเลือดออกเท่านั้น โดยเฉพาะในสถานการณ์ปัจจุบันที่มีข้อจำกัดด้านงบประมาณเบิกจ่ายแฟคเตอร์ของประเทศไทย

กิตติกรรมประกาศ

การศึกษานี้ได้รับทุนสนับสนุนจากทุนวิจัยพัฒนากิจการวิจัย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล บริหารจัดการโดย หน่วยพัฒนางานประจำสู่งานวิจัย รหัสโครงการวิจัย (IO) R016335010

เอกสารอ้างอิง

1. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013;19:e1-47.
2. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PHB, Brooker M, Evatt B, Iorio A, Makris M, et al. The World Federation of Hemophilia Annual Global Survey 1999-2018. *Haemophilia*. 2020;26:591-600.
3. Gringeri A, Lundin B, von Mackensen S, Mantovani L, Manucci PM, Group ES. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost*. 2011;9:700-10.
4. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007; 357:535-44.
5. Wu R, Sun J, Xiao J, Liu Y, Xue F, Wang H, et al. A prospective study of health-related quality of life of boys with severe haemophilia A in China: comparing on-demand to prophylaxis treatment. *Haemophilia*. 2017; 23:430-6.
6. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C, et al. 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.
7. Windyga J. Is Continuous Low-Dose Prophylaxis Superior to On-Demand Treatment for Patients with Hemophilia? *Semin Thromb Hemost*. 2016;42:533-40.
8. Tang L, Wu R, Sun J, Zhang X, Feng X, Zhang X, et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia*. 2013;19:27-34.
9. Mulder K, Llinas A. The target joint. *Haemophilia*. 2004;10(Suppl 4):152-6.
10. Li H, Sun J, Zhou X, Liu Y, Song X, Ma Q. [Clinical predictors for the phenotypic heterogeneity of severe hemophilia A in China]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2013;33:424-7.
11. Zhang H, Huang J, Kong X, Ma G, Fang Y. Health-related quality of life in children with haemophilia in China: a 4-year follow-up prospective cohort study. *Health Qual Life outcomes*. 2019;17:28.
12. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C, et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia*. 2002;8:44-50.
13. O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16:84.