

บทบรรณาธิการ

โรคฮีโมฟีเลีย

ยิ่งยง ชินธรรมมิตร

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

โรคฮีโมฟีเลีย มีอุบัติการณ์ในประเทศไทยประมาณ 1 ต่อ 40,000 คน¹ ซึ่งในปัจจุบัน สหพันธ์โรคฮีโมฟีเลียโลก (WFH) แนะนำให้แฟกเตอร์ห้ามเลือดเข้มข้นทดแทนอย่างสม่ำเสมอเพื่อป้องกันเลือดออก (prophylaxis) เป็นการดูแลมาตรฐานสำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีอาการรุนแรงมากทุกคน โดยถ้าเป็นไปได้ควรเริ่มในเด็กเล็กก่อนมีเลือดออกในข้อและก่อนอายุ 3 ขวบ (primary prophylaxis)² เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนในระบบข้อและกล้ามเนื้อ จากภาวะเลือดออกในข้อและกล้ามเนื้อซ้ำๆ และทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้นด้วย ซึ่งดีกว่าการทดแทนแฟกเตอร์ห้ามเลือดเข้มข้นเฉพาะเวลาเมื่อมีเลือดออกแล้ว (on-demand therapy) ที่สามารถลดอาการเจ็บปวดจากเลือดออกได้ แต่ไม่สามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนระยะยาวในระบบข้อและกล้ามเนื้อได้ ทั้งนี้วัตถุประสงค์ของ prophylaxis คือเพื่อเปลี่ยนลักษณะอาการเลือดออกแบบที่พบในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก (มีระดับแฟกเตอร์น้อยกว่า 1 ยูนิต/ดล.) เป็นแบบที่พบในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงปานกลางหรือน้อย (มีระดับแฟกเตอร์มากกว่า 1 ยูนิต/ดล.) ตลอดเวลา

สำหรับปริมาณแฟกเตอร์ห้ามเลือดเข้มข้นที่ใช้ในการทำ prophylaxis สำหรับโรคฮีโมฟีเลียเอ โดยทั่วไปแบ่งเป็นสามขนาด² คือ ขนาดสูง (25-40 ยูนิต/กก./ครั้ง ฉีดทุก 2 วัน) ขนาดปานกลาง (15-25 ยูนิต/กก./ครั้ง ฉีด 3 วันต่อสัปดาห์) และขนาดต่ำ (10-15 ยูนิต/กก./ครั้ง ฉีด 2-3 วันต่อสัปดาห์) ทั้งนี้ระดับแฟกเตอร์ในเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับ prophylaxis แต่ละคนขึ้นอยู่กับหลายปัจจัย ได้แก่ ปริมาณและความถี่ของการให้แฟกเตอร์ และเภสัชจลนศาสตร์ของแฟกเตอร์แต่ละยี่ห้อในผู้ป่วยแต่ละคน สำหรับผู้ป่วยที่ได้รับ prophylaxis แล้วยังมีเลือดออกเกิดขึ้น WFH แนะนำให้ปรับเพิ่มขนาดแฟกเตอร์ห้ามเลือดเข้มข้นทดแทน ร่วมกับตรวจวัดระดับแฟกเตอร์ในเลือดก่อนให้แฟกเตอร์ครั้งต่อไป (trough level) และอาจปรึกษาแพทย์ออร์โธปิดิกส์ร่วมดูแลตามความเหมาะสม อย่างไรก็ตามในประเทศที่มีงบประมาณจำกัด การให้ prophylaxis ในขนาดสูงและขนาดปานกลาง ย่อมเป็นไปได้ยาก มีเพียงการให้ในขนาดต่ำที่อาจทำได้ในผู้ป่วยบางราย ซึ่งช่วยลดอุบัติการณ์เลือดออกในข้อ และอาจช่วยชะลอความเสียหายในข้อได้บ้าง^{3,4}

ในปัจจุบันยังมีการใช้สารอื่นที่ไม่ใช่แฟกเตอร์ห้ามเลือดในการป้องกันเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียเอ คือ emicizumab ซึ่ง

ทำงานคล้ายกับแฟกเตอร์แปด บริหารโดยการฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนัง ทุกสัปดาห์ หรือในบางรายทุก 2-4 สัปดาห์ และสามารถใช้ได้กับผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟกเตอร์แปดแล้วด้วย⁵

ในวารสารเล่มนี้ มีนิพนธ์ต้นฉบับ เกี่ยวกับคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยฮีโมฟีเลียไทยที่ได้รับ prophylaxis ด้วยแฟกเตอร์ขนาดต่ำ (5-10 ยูนิต/กก./ครั้ง ฉีด 1-2 ครั้งต่อสัปดาห์) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับแฟกเตอร์เมื่อมีอาการ⁶ พบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก ช่วงอายุ 8-16 ปีที่ได้รับ prophylaxis มีคุณภาพชีวิตดีกว่ากลุ่มที่ได้รับแฟกเตอร์เมื่อมีอาการอย่างชัดเจน (p -value = 0.036) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านกายภาพ ครอบครัวยุติภา งามอดิเรก และการรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ที่พบประโยชน์ในกลุ่มผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากชัดเจนกว่ากลุ่มชนิดรุนแรงปานกลาง⁷ แสดงว่า ปริมาณแฟกเตอร์ที่ใช้ในการป้องกันที่มีขนาดต่ำกว่าที่แนะนำโดยทั่วไปในต่างประเทศ ยังก่อให้เกิดประโยชน์ในแง่คุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก ช่วงอายุ 8-16 ปีได้ นอกจากนี้การศึกษานี้ยังพบว่า กลุ่มที่ได้ prophylaxis มีการใช้แฟกเตอร์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับแฟกเตอร์เมื่อมีอาการอย่างชัดเจน (28.6 เทียบกับ 63.8 ยูนิต/กก./เดือน; p -value = 0.01) จึงควรพิจารณาปรับใช้ prophylaxis ด้วยแฟกเตอร์ขนาดต่ำในผู้ป่วยเด็กไทย ที่มีข้อจำกัดเรื่องค่าใช้จ่ายของแฟกเตอร์ และควรศึกษาวิจัยเพิ่มเติมต่อไป ในกลุ่มผู้ป่วยอายุมากกว่า 16 ปี ถึงขนาดแฟกเตอร์ที่เหมาะสมและเข้าถึงได้ เพื่อคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

นิพนธ์ต้นฉบับอีกเรื่อง เกี่ยวกับเภสัชจลนศาสตร์ของแฟกเตอร์แปดเข้มข้นชนิดที่เตรียมจากพันธุวิศวกรรม (rFVIII; ยี่ห้อ Recombinate) ในเด็กไทยโรคฮีโมฟีเลียเอ⁸ พบว่ามีค่าระดับแฟกเตอร์แปดในเลือด (*in vivo* recovery, IVR) เฉลี่ยเท่ากับ 1.71 ± 0.22 ยูนิตต่อเดซิลิตรต่อยูนิตต่อกิโลกรัม ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยเท่ากับ 8.53 ± 1.66 ชั่วโมงและอัตราการกำจัดแฟกเตอร์แปดเท่ากับ 5.49 ± 1.19 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง ซึ่งต่างกับรายงานในเด็กประเทศจีน⁹ ที่พบค่า IVR เฉลี่ยเท่ากับ 2.10 ± 0.20 ยูนิตต่อเดซิลิตรต่อยูนิตต่อกิโลกรัม ค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยของ rFVIII (3 ยี่ห้อ) เท่ากับ 10.87 ± 0.65 ชั่วโมง และอัตราการกำจัดแฟกเตอร์แปดเท่ากับ 4.69 ± 0.29 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ชั่วโมง โดยปัจจัยที่สัมพันธ์กับค่าครึ่งชีวิตที่สั้นลงคือ อายุ

น้อย ระดับแฟกเตอร์วอนวิลลิแบรนด์ (vWF:Ag) ต่ำ และหมู่เลือดโอ (ผู้ป่วยหมู่เลือดโอมีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 9.40 ± 0.68 ชั่วโมง ในขณะที่ผู้ป่วยหมู่เลือดอื่นๆ มีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 12.30 ± 0.79 ชั่วโมง) และปัจจัยที่สัมพันธ์กับอัตราการกำจัดแฟกเตอร์เปดที่เร็วขึ้นคืออายุน้อย ระดับ vWF:Ag ต่ำ หมู่เลือดโอ และดัชนีมวลกายที่ต่ำ อย่างไรก็ตามการศึกษาในเด็กไทยที่ตีพิมพ์ในวารสารฉบับนี้ ไม่ได้มีรายละเอียดของระดับ vWF:Ag และหมู่เลือด ที่จะนำมาเปรียบเทียบกับการศึกษาในเด็กจีน และในการศึกษาของจีนไม่ได้ระบุชื่อยี่ห้อของ rFVIII ดังนั้นจึงยังไม่มีคำอธิบายที่ชัดเจนถึงสาเหตุความแตกต่างของผลการรักษาในเด็กไทยและเด็กจีน แต่จากข้อมูลเบื้องต้นของการศึกษาในเด็กไทยนี้ แสดงว่า ผู้ป่วยเด็กไทยโรคฮีโมฟีเลียอาจต้องใช้ rFVIII ในปริมาณที่สูงกว่าและความถี่ที่บ่อยกว่าผู้ป่วยเด็กจีนโรคฮีโมฟีเลีย

นิพนธ์ต้นฉบับเกี่ยวกับฮีโมฟีเลียอีกเรื่อง เป็นรายงานผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย 5 รายที่ได้รับยา emicizumab เพื่อป้องกันเลือดออก (prophylaxis) พบว่าได้ผลดีมาก¹⁰ สามารถลดอัตราเลือดออกต่อปี (annual bleeding rate) ได้อย่างชัดเจน รวมทั้งป้องกันเลือดออกในข้อที่มักมีเลือดออกบ่อย (target joint bleed) ได้ทุกราย สอดคล้องกับรายงานที่ผ่านมา¹¹ โดยมีสองรายที่อัตราเลือดออกต่อปีกลายเป็นศูนย์ตลอดสามปีที่รับยา และอีกสามรายมีเลือดออกเพียงรายละหนึ่งครั้งในช่วงสามปีที่รับยา โดยเลือดออกในสองรายสัมพันธ์กับเหตุอื่นคืออุบัติเหตุและพยาธิสภาพในลำไส้ใหญ่ และอีกหนึ่งรายมีเลือดออกในวันที่เพิ่งเริ่มยา emicizumab วันแรก จึงอาจทำให้ยังไม่ได้ผลเต็มที่ ดังนั้นข้อมูลเบื้องต้นนี้ในผู้ป่วยไทยแสดงถึงประสิทธิภาพของยา emicizumab เหมือนที่รายงานในต่างประเทศ อย่างไรก็ตามยานี้มีราคาแพง มีแนวโน้มต้องใช้ไปตลอดชีวิตของผู้ป่วย และปัจจุบันผู้ป่วยส่วนใหญ่ในระบบสาธารณสุขประเทศไทยต้องรับผิดชอบค่ายาเองหากต้องการใช้ จึงจำเป็นต้องให้ผู้บริหารระดับชาติที่เกี่ยวข้องพิจารณาถึงความคุ้มค่าของยาต่อไป โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟกเตอร์เปดระดับสูง ซึ่งต้องใช้ยาจำเพาะเวลามีเลือดออกเช่น recombinant factor VIIa (Novoseven^R) และ activated prothrombin complex concentrate (APCC; FEIBA^R) ซึ่งมีราคาแพงมากเช่นกัน

โดยสรุป ในวารสารฉบับนี้ มีการศึกษาที่น่าสนใจในผู้ป่วยไทยโรคฮีโมฟีเลีย เกี่ยวกับการป้องกันเลือดออก (prophylaxis) โดยแฟกเตอร์ห้ามเลือดเข้มข้นขนาดต่ำ และโดย emicizumab อีกทั้งมีข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยเด็กไทย ซึ่งสามารถนำไปสู่การดูแลป้องกันเลือดออกในผู้ป่วยไทยได้แม่นยำและดียิ่งขึ้นต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. 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.
2. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al. WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 6):1-158.
3. Gouider E. Show me the evidence: effectiveness of low-dose prophylaxis. *Haemophilia*. 2020;26(Suppl 3):9-10.
4. Chuansumrit A, Sosohtikul D, Natesiririlkul R, Lektrakul Y, Charoonruangrit U; Factor VIII Study Group. Efficacy and safety of low-dose prophylaxis of highly purified plasma-derived factor VIII concentrate produced by the National Blood Centre, Thai Red Cross Society. *Haemophilia*. 2018;24:e387-90.
5. Jimenez-Yuste V, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Hermans C, Lambert T, et al. Practical considerations for nonfactor-replacement therapies in the treatment of haemophilia with inhibitors. *Haemophilia*. 2021;27:340-50.
6. Narkbunnam N, Krittiwattanapong K, Bunnun J, Pongtanakul B. Comparing quality of life of prophylaxis versus on demand treatment among patients with hemophilia at Siriraj hospital. *J Hematol Transfus Med*. 2022;32:219-26.
7. Usuba K, Price VE, Blanchette V, Abad A, Altisent C, Buchner-Daley L, et al. Impact of prophylaxis on health-related quality of life of boys with hemophilia: an analysis of pooled data from 9 countries. *Res Pract Thromb Haemost*. 2019;3:397-404.
8. Deepijarn N, Chariyavilaskul P, Na Songkhla P, Kanchanakamhaeng K, Sosohtikul D. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII in pediatric patients with hemophilia A, a multicenter study in Thailand. *J Hematol Transfus Med*. 2022;32:227-33.
9. Chen ZP, Li PJ, Li G, Tang L, Zhen YZ, Wu XY, et al. Pharmacokinetic studies of factor VIII in Chinese boys with severe hemophilia A: a single-center study. *Chin Med J (Engl)*. 2018;131:1780-5.
10. Chuansumrit A, Panuwannakorn M, Jaovisidha S, Jiravichitchai T, Kempka K, Sasanakul W, et al. The Beneficial Effect of Prophylactic Emicizumab on Thai Hemophilia A with and without Inhibitor: A Case Series Report. *J Hematol Transfus Med*. 2022;32:235-44.
11. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I, Chang T, Chebon S, Lehel M, et al. Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. *Blood*. 2021;137:2231-42.