

บทความพิเศษ

ทิศทางโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย

อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

การดูแลรักษาผู้ป่วยฮีโมฟีเลียในประเทศไทยเริ่มต้นตั้งแต่ พ.ศ. 2506 หลังจากที่ศาสตราจารย์เกียรติคุณ พญ.ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา สำเร็จการศึกษาในระดับปริญญาเอกจากประเทศสหรัฐอเมริกา ได้นำวิทยาการก้าวหน้าการเตรียมโครโอปริซิพิเตท (cryoprecipitate) และประยุกต์ใช้ในการควบคุมอาการเลือดออกของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยได้เช่นเดียวกับประเทศสหรัฐอเมริกา มีการจัดตั้งห้องปฏิบัติการตรวจการแข็งตัวของเลือด รวมทั้งการวัดระดับแฟกเตอร์ แปด และแฟกเตอร์ เก้า อย่างครบถ้วน สามารถให้การวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ ฮีโมฟีเลีย บี ได้อย่างถูกต้อง พร้อมทั้งให้การรักษาและควบคุมอาการเลือดออกด้วยพลาสมาสดแช่แข็ง (fresh frozen plasma, FFP) และโครโอปริซิพิเตท¹⁻³ และมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับรูปแบบการรักษาโรคฮีโมฟีเลียที่เหมาะสมกับบริบทและทรัพยากรทางสาธารณสุขที่จำกัดของประเทศไทยอย่างเหมาะสม⁴⁻⁵ โครงสร้างระบบสาธารณสุข ได้แก่ สถานื่อนามัย โรงพยาบาลอำเภอ โรงพยาบาลจังหวัด โรงพยาบาลศูนย์ และโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยตั้งแต่แผนพัฒนาสาธารณสุขแห่งชาติที่ 5 พ.ศ. 2525-2529 มีศักยภาพในการดูแลผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่ยังไม่มีอาการเลือดออก เลือดออกในข้อ เลือดออกรุนแรงที่คุกคามชีวิตได้อย่างมีประสิทธิภาพ

พัฒนาการดูแลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย

การดูแลรักษาโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยมีการพัฒนาตามลำดับด้วยความร่วมแรงร่วมใจของแพทย์ ทันตแพทย์ นักเทคนิคการแพทย์ นักวิทยาศาสตร์ พยาบาลและบุคลากรทางการแพทย์สาขาต่างๆ เน้นในเรื่องการวินิจฉัยด้วยการตรวจทางห้องปฏิบัติการในระดับโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยและโรงพยาบาลศูนย์ ชูวินิจฉัยแยกโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ บี ที่ข้างเดียว ทำได้ในโรงพยาบาลทุกระดับ รวมทั้งสถานื่อนามัย ใช้เวลาเพียง 15 นาทีหลังเจาะเลือด สามารถให้การวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลีย เอ หรือ บี ได้⁶⁻⁷ แต่ยังคงอาศัยการวัดระดับแฟกเตอร์ แปด หรือ เก้า ในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัยหรือโรงพยาบาลศูนย์ เพื่อบอกความรุนแรงของโรคฮีโมฟีเลียเป็นชนิดรุนแรงมาก มีระดับแฟกเตอร์น้อยกว่าร้อยละ 1 ชนิดรุนแรงปานกลาง มีระดับแฟกเตอร์ร้อยละ 1-5 และชนิดรุนแรงน้อย มีระดับแฟกเตอร์มากกว่าร้อยละ 5-40⁸ ผู้ป่วยชนิดรุนแรงปานกลาง

ที่มีระดับแฟกเตอร์ร้อยละ 1-2 บางรายมีอาการเลือดออกเองได้บ่อยเหมือนผู้ป่วยชนิดรุนแรงมาก

ส่วนการควบคุมอาการเลือดออก มีการพัฒนาการรักษาด้วยให้ส่วนประกอบของเลือดทดแทนแฟกเตอร์ แปด หรือเก้าที่ขาด โดยการรับเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลนาน 5-7 วันต่ออาการเลือดออกหนึ่งครั้ง รวมทั้งการผ่าตัดในกรณีเร่งด่วน เช่น ใส่ตั้งอวัยวะเลือดออกมากในทางเดินอาหาร และศาสตราจารย์เกียรติคุณ พญ.ภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา ได้ประยุกต์การรักษาเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออกที่บ้าน ด้วยการสอนให้บิดาละลายโครโอปริซิพิเตทและให้ทางหลอดเลือดดำที่บ้านรายแรกเมื่อ พ.ศ. 2522⁹ และศาสตราจารย์เกียรติคุณ พญ.อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ ได้มาสานต่องานการรักษาที่บ้าน สอนให้ผู้ป่วยอายุ 33 ปีละลายพลาสมาสด (fresh dry plasma) และฉีดพลาสมาเข้าหลอดเลือดดำด้วยตนเองรายแรกเมื่อ พ.ศ. 2530 พลาสมาสดเป็นนวัตกรรมของศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ สภากาชาดไทย โดยอาจารย์ นพ.สงวน บัณฑิตวงศ์ คุณอรุณรัตน์ จันทนขจรฟุ้ง และทีมงาน ใช้กรรมวิธีทำให้พลาสมาเหลวกลายเป็นผงในห้องพิเศษที่ปลอดเชื้อ สามารถขนส่งโดยการแช่ในกระติกน้ำแข็งและเก็บในตู้เย็น 4°C ที่บ้าน ง่ายกว่าการขนส่งโครโอปริซิพิเตทซึ่งต้องใช้ใช้น้ำแข็งแห้งและเก็บในตู้แช่แข็ง -20°C และศูนย์บริการโลหิต สภากาชาดไทยได้ผลิตโครโอปริซิพิเตทผ่านความร้อน (heat treated lyophilized cryoprecipitate) 60°C นาน 25 ชั่วโมงได้สำเร็จในปี พ.ศ. 2540 และเพิ่มประสิทธิภาพการทำลายโรคติดเชื้อโดยการผ่านความร้อนนานขึ้นเป็น 72 ชั่วโมงใน พ.ศ. 2542 สามารถทำลายเชื้อเอชไอวีและตับอักเสบได้ระดับหนึ่ง¹⁰ แต่ยังมีคุณภาพไม่เท่ากับแฟกเตอร์เข้มข้นจากต่างประเทศ ที่ผ่านกระบวนการทำลายโรคติดเชื้อที่มีประสิทธิภาพสูงกว่านี้ เช่น วิธี solvent detergent

นโยบายระดับชาติเกี่ยวกับการดูแลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย

ในงานพบปะสังสรรค์ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียและโรคเลือดออกง่ายพันธุกรรมครั้งที่ 7 วันที่ 24 เมษายน พ.ศ. 2548 ที่คณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี นพ.สงวน นิตยารัมภ์พงศ์ เลขาธิการสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) ในขณะนั้น ได้เล็งเห็นถึงประโยชน์ของการรักษาที่บ้าน โดยมีความพร้อมของแพทย์พยาบาล บุคลากรทางการแพทย์ ผู้ป่วย และครอบครัว จึง

ได้จัดสรรงบประมาณเพื่อจัดซื้อแฟกเตอร์เข้มข้นจำนวนหนึ่งให้แก่ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่ลงทะเบียนทุกรายในประเทศไทยใช้ในโครงการการรักษาเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออกที่บ้าน ภายใต้โครงการบริหารจัดการโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลีย โรคเรื้อรังที่มีค่าใช้จ่ายสูง ด้วยความร่วมมือของ 4 องค์กร ได้แก่ สปสช. กระทรวงสาธารณสุข มูลนิธิโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียแห่งประเทศไทย และคณะแพทยศาสตร์โรงพยาบาลรามาธิบดี มหาวิทยาลัยมหิดล ได้เริ่มโครงการตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2549 ซึ่งได้ผ่านการประเมิน 2 ครั้งคือ พ.ศ. 2551¹¹ และ พ.ศ. 2555¹² พบว่าเป็นโครงการที่มีประโยชน์ มีประสิทธิภาพสูง คุ่มค่าการลงทุน ปัจจุบัน มีโรงพยาบาล 51 แห่งทั่วประเทศได้ลงทะเบียนเป็นหน่วยบริการเฉพาะโรคฮีโมฟีเลียกับ สปสช. ซึ่งผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียสามารถไปลงทะเบียนเพื่อรับแฟกเตอร์ แปต หรือ แฟกเตอร์ แก่เข้มข้นเพื่อรักษาเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออกที่บ้านโดยมีการบันทึกการใช้แฟกเตอร์เข้มข้นอย่างครบถ้วนดังแสดงใน Table 1

ขณะนี้ ผู้ป่วยสิทธิประกันสังคมและสปสช. ได้รับแฟกเตอร์ แปต หรือแก่เข้มข้น ซึ่งอยู่ในบัญชียาหลัก (จ 2) มีแนวทางการใช้แฟกเตอร์เข้มข้นเหมือนกัน กล่าวคือ โรงพยาบาลที่ลงทะเบียน

เป็นหน่วยงานรับส่งต่อเฉพาะโรคฮีโมฟีเลีย จะให้การรักษาดังนี้

1. การป้องกันหรือรักษาภาวะเลือดออก

หลักการให้แฟกเตอร์เข้มข้นตามระดับความรุนแรงของอาการหรือตามความจำเป็นก่อนการผ่าตัด ดังแสดงใน Table 2

ขนาดยาที่ใช้ตาม protocol

กรณีเลือดออกรุนแรงที่เป็นภาวะเลือดออกรุนแรงในอวัยวะที่มีเลือดออกบ่อย เช่น ในข้อและกล้ามเนื้อ โดยหน่วยบริการรับส่งต่อผู้ป่วยไว้รักษาเป็นผู้ป่วยนอก และสังเกตอาการ ให้การรักษาโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียด้วยแฟกเตอร์เข้มข้นแก่ผู้ป่วย แต่ไม่เกิน 150,000 บาท/ครั้ง โดยจำกัดจำนวนครั้งที่ผู้ป่วย 1 คนเข้ารับการักษาไม่เกิน 2 ครั้ง/1 เดือน (ไม่จำกัดจำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษาในเชิงงบประมาณ) และสำนักงานประกันสังคมจะจ่ายแฟกเตอร์ไม่เกิน 15,000 ยูนิต ต่อครั้ง

2. การรักษาภาวะเลือดออกรุนแรงมาก

2.1 กรณีผู้ป่วยที่ไม่มีสารต้านแฟกเตอร์

กรณีผู้ป่วยมีอาการเลือดออกรุนแรงมาก ซึ่งเป็นอันตรายกับชีวิต เช่น ในสมอง ในช่องท้อง ในช่องอก ให้การรักษาด้วยแฟกเตอร์เข้มข้นนาน 7-10 วัน ขึ้นกับตำแหน่งเลือดออกและการ

Table 1 แบบบันทึกการรักษาโรคฮีโมฟีเลียที่เริ่มมีอาการเลือดออก

บันทึกอาการเลือดออก			การรักษาโรคฮีโมฟีเลียที่เริ่มมีอาการเลือดออก						
	ชื่อ..... HN	การวินิจฉัยโรค		ขนาดแฟกเตอร์ที่ใช้ยูนิต / ครั้งยูนิต / กก./ ครั้ง) ยี่ห้อของแฟกเตอร์.....			วันที่จ่ายแฟกเตอร์..... จำนวนยูนิต/ขวด จำนวน ขวด		
วันที่ฉีดแฟกเตอร์	จำนวนแฟกเตอร์	ตำแหน่งที่เลือดออก	วันที่และเวลาที่เริ่มมีอาการ	อาการและตำแหน่งที่เลือดออก/สาเหตุ	วันที่และเวลาที่ให้แฟกเตอร์	ผู้ฉีดแฟกเตอร์	จำนวนครั้งที่แทงเส้น	การดูแลอื่นๆ เช่น การพันข้อประคบ เย็น พักการใช้ข้อ	การตอบสนองต่อการรักษาและอาการแทรกซ้อนหลังให้แฟกเตอร์

Table 2 ขนาดยาเบื้องต้นสำหรับเพิ่มระดับ coagulation factors*

ชนิดของการเลือดออก	ระดับ coagulation factor (%)	
	จุดเริ่มต้น	ระดับต่ำสุดที่ยอมรับได้
1. เลือดออกในข้อระยะเริ่มต้น เลือดออกที่กล้ามเนื้อขนาดเล็ก การเย็บแผล หัตถการทางทันตกรรม**	20-30	-
2. เลือดออกในกล้ามเนื้อขนาดใหญ่ (ยกเว้น iliopsoas)	40-50	20-30 (นาน 3-4 วัน)
3. ผ่าตัดขนาดเล็กถึงปานกลาง เช่น ผ่าตัดใส่ตั้งอวัยวะเลือดออกในสมอง ทางเดินอาหาร ลำคอ อวัยวะสำคัญและ iliopsoas	80-100	40-50 (นาน 7-10 วัน)
4. ผ่าตัดขนาดใหญ่ เช่น ผ่าตัดข้อ หรือผ่าตัดสมอง	80-100	40-50 (นาน 1-2 สัปดาห์ หรือจนแผลหาย)

หมายเหตุ

* Factor VIII concentrate 1 ยูนิท/กิโลกรัม เพิ่มระดับ factor VIII ได้ 2%

Factor IX concentrate 1 ยูนิท/กิโลกรัม เพิ่มระดับ factor IX ได้ 1%

FFP 10 มิลลิลิตร/กิโลกรัม เพิ่มระดับ factor VIII ได้ 10-15%, factor IX ได้ 7-10%

** การเย็บแผล ตัดไหม ถอนฟัน ให้แพกเตอร์เข้มข้นเพียงครั้งเดียวในวันที่จะทำหัตถการ ยกเว้นทันตแพทย์ใช้ fibrin glue ร่วมกับ dental splint อาจไม่ต้องให้แพกเตอร์เข้มข้น

ผ่าตัด การให้แพกเตอร์เข้มข้นอาจไม่เพียงพอในการควบคุมอาการเลือดออก ต้องใช้พลาสมาสดแช่แข็ง (fresh frozen plasma) และไครโอพรีซิปีเตทร่วมด้วย ดังแสดงใน Table 2

ขนาดยาที่ใช้ตาม protocol

กรณีเลือดออกรุนแรงที่เป็นภาวะเลือดออกรุนแรงในอวัยวะที่มีเลือดออกบ่อย เช่น ในข้อและกล้ามเนื้อ อาการเลือดออกรุนแรงที่เป็นอันตรายถึงพิการ เสียชีวิต หรือผ่าตัดฉุกเฉิน โดยหน่วยบริการรับส่งต่อ รับผู้ป่วยไว้รักษาเป็นผู้ป่วยใน ให้การรักษาโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลียด้วยแพกเตอร์เข้มข้นแก่ผู้ป่วย แต่ไม่เกิน 300,000 บาท/ครั้งของการเข้ารับการรักษาและนอนโรงพยาบาล (ไม่จำกัดจำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษาหรือนอนโรงพยาบาลในบึงประมาณ) และสำนักงานประกันสังคมจะจ่ายยาแพกเตอร์ไม่เกิน 30,000 ยูนิท ต่อครั้ง

2.2 กรณีผู้ป่วยที่มีสารต้านแพกเตอร์

ผู้ป่วยที่มีสารต้านแพกเตอร์ในขนาดต่ำ (น้อยกว่า 5 Bethesda unit) แพทย์อาจจำเป็นต้องให้แพกเตอร์ในขนาดที่สูงกว่าที่ระบุไว้ตาม Table 2 ผู้ป่วยที่มีสารต้านแพกเตอร์ในขนาดสูง (เท่ากับหรือมากกว่า 5 Bethesda unit) แนะนำให้รักษาโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะสาขาวิชาโลหิตวิทยา เพื่อพิจารณาใช้แพกเตอร์เข้มข้นชนิดพิเศษ (bypassing agent) เพื่อหยุดอาการเลือดออกได้ทันทีหรือเพื่อการผ่าตัด ทั้งนี้ การรักษาผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลีย เป็นไปตามเงื่อนไขของแต่ละหน่วยงานสิทธิประโยชน์กำหนด

3. การรักษาภาวะเลือดออกในระยะเริ่มต้น

เป็นการจ่ายแพกเตอร์ให้ผู้ป่วยไปเก็บไว้ที่บ้าน (home

treatment therapy) เพื่อให้ผู้ป่วยหรือญาติที่ได้รับการฝึกอบรมการฉีดยามาก่อน สามารถฉีดแพกเตอร์ให้ผู้ป่วยได้ทันทีที่มีการเลือดออกในระยะเริ่มต้น หรือบางรายอาจใช้วิธีไปฉีดที่สถานพยาบาลใกล้บ้านวิธีนี้ทำให้คุณภาพชีวิตผู้ป่วยดีขึ้นและประหยัดค่าใช้จ่ายเมื่อเทียบกับการที่ต้องมาฉีดแพกเตอร์ที่โรงพยาบาลทุกครั้ง เมื่อมีเลือดออก แนะนำให้พักการใช้อวัยวะส่วนนั้น และประคบนำแข็งหรือความเย็น เพื่อหยุดอาการเลือดออก ประเมินอาการเลือดออก หากอาการตั้งขัดไม่หายไปในเวลา 2 ชั่วโมง ให้รีบฉีดแพกเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิท สำหรับผู้ป่วยเด็กอายุ < 10 ปี และ 500 ยูนิท สำหรับผู้ป่วยเด็กอายุ ≥ 10 ปี และผู้ใหญ่

ขนาดยาที่จ่าย

สปสช. แนะนำให้จ่ายแพกเตอร์แก่ผู้ป่วยไปเก็บไว้ (home treatment therapy) อัตราเหมาจ่ายคิดตามจำนวนเงินโดยมีเงื่อนไขอายุและระดับความรุนแรงของโรคดังแสดงใน Table 3 และสำนักงานประกันสังคมจะจ่ายแพกเตอร์ ดังแสดงใน Table 4 ในอัตราเท่าที่จ่ายจริงไม่เกินราคากลางที่กำหนด แพกเตอร์ แปดเข้มข้น ขนาด 500 ยูนิทในอัตรา 6,000 บาท และแพกเตอร์ แก้วเข้มข้น ขนาด 500 ยูนิทในอัตรา 6,300 บาท

นอกจากนี้ ประเทศไทยได้รับการสนับสนุนจากองค์กรฮีโมฟีเลียโลก (World Federation of Hemophilia) ในรูปแบบของการฝึกอบรมแพทย์สาขาต่างๆ นักเทคนิคการแพทย์ นักกายภาพบำบัด และมีผู้เชี่ยวชาญจากต่างประเทศมาช่วยสอนและร่วมการผ่าตัดแก้ไขข้อพิการของผู้ป่วยไทยโรคฮีโมฟีเลีย ในปี พ.ศ. 2547-2551 ประเทศไทยได้เข้าร่วมใน Global Alliance Program (GAP)

Table 3 อัตราเหมาจ่ายในกรณีจ่ายเงินตามเงื่อนไขอายุและระดับความรุนแรงของโรคของ สปสช.*

ประเภทผู้ป่วย	ฮีโมฟีเลีย เอ		ฮีโมฟีเลีย บี	
	อัตรา (บาท/คน/เดือน)	อัตรา (บาท/คน/ปี)	อัตรา (บาท/คน/เดือน)	อัตรา (บาท/คน/ปี)
1. อายุน้อยกว่า 10 ปี				
- Severe	24,000	288,000	18,900	226,800
- Moderate	12,000	144,000	12,600	151,200
- Mild	3,000	36,000	6,300	75,600
2. อายุตั้งแต่ 10 ปีขึ้นไป				
- Severe	28,800	345,600	25,200	302,400
- Moderate	12,000	144,000	12,600	151,200
- Mild	6,000	72,000	6,300	75,600

*อ้างอิงตามคู่มือบริหารกองทุนหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ปีงบประมาณ 2562

Table 4 สำนักงานประกันสังคมจ่ายแพกเตอร์ (Coagulation factors) สำหรับผู้ป่วยกลุ่มโรคเลือดออกง่ายฮีโมฟีเลีย (Hemophilia) เพื่อการรักษาที่บ้าน

ประเภทผู้ป่วย	ระดับแพกเตอร์ในเลือด	ฮีโมฟีเลีย เอ (ยูนิต/ราย)		ฮีโมฟีเลีย บี (ยูนิต/ราย)	
		ต่อเดือน	ต่อปี	ต่อเดือน	ต่อปี
รุนแรงมาก	< 1%	3,000	36,000	2,500	30,000
รุนแรงปานกลาง	1-5%	1,500	18,000	1,500	18,000
รุนแรงน้อย	>5-40%	500	6,000	500	6,000

ขององค์การฮีโมฟีเลียที่จะเพิ่มพูนศักยภาพการดูแลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย ซึ่งมี ศาสตราจารย์เกียรติคุณ พลโทหญิง พญ.ทิพย์ ศรีไพศาล เป็นประธานคณะกรรมการ

การรักษาที่บ้าน (home treatment therapy)

การรักษาแบบป้องกันได้เริ่มต้นครั้งแรกโดย ศ.พญ.เนลสัน (Prof. Inga M. Nilsson) และคณะ¹³ จากประเทศสวีเดน ให้ฉีดแพกเตอร์เข้มข้นในขนาด 25-40 ยูนิต/กก./ครั้ง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และสัปดาห์ละ 2 ครั้งสำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี ตั้งแต่อายุ 1 ปี ก่อนที่จะเริ่มมีอาการเลือดออกในข้อ รวมทั้งมีการติดตามวัดระดับของแพกเตอร์แปด หรือ แพกเตอร์เก้า ก่อนการฉีดแพกเตอร์เข้มข้นครั้งต่อไปให้มีระดับสูงกว่าร้อยละ 1 ต่อมา ศ.นพ.แบลนเช็ตต์ (Prof. Victor Blanchette) และคณะจาก Sick Hospital for Children เมืองแวนคูเวอร์ ประเทศแคนาดา¹⁴ ได้ให้แพกเตอร์เข้มข้น 50 ยูนิต/กก./ครั้ง สัปดาห์ละครั้ง หากมีอาการเลือดออก จะเพิ่มการฉีดแพกเตอร์เข้มข้นเป็นสัปดาห์ละ 2 ครั้ง ในขนาด 30 ยูนิต/กก./ครั้ง และหากยังมีเลือดออกอีกจะเพิ่มการฉีดแพกเตอร์เข้มข้นเป็นสัปดาห์ละ 3 ครั้ง ในขนาด 25 ยูนิต/กก./ครั้ง

สำหรับประเทศไทย ศาสตราจารย์เกียรติคุณ พญ.อำไพวรรณ จวนลัมฤทธิ์ และคณะได้ริเริ่มนำแพกเตอร์แปดเข้มข้นผ่านกระบวนการฆ่าเชื้อที่ได้รับบริจาคให้การรักษาแบบป้องกันให้แก่ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก จำนวน 3 รายที่มีอาการเลือดออกบ่อยในขนาด 8-10 ยูนิต/กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 1 ปี ตั้งแต่ปี พ.ศ.2537 และตีพิมพ์ผลงานในวารสารสากลในปี พ.ศ.2538¹⁵ พบว่าผู้ป่วยมีอาการเลือดออกลดลงมาก ผู้ป่วยสามารถออกกำลังกายเพิ่มความแข็งแรงให้แก่ข้อและกล้ามเนื้อ ในช่วงเวลา 1 ปีที่ได้รับการรักษาแบบป้องกัน ไม่พบภาวะติดเชื้อแทรกซ้อนรวมทั้งไม่พบภาวะสารต้านในผู้ป่วยทั้ง 3 ราย และมีรายงานการให้แพกเตอร์แปด ผลิตโดยศูนย์บริการโลหิต สภากาชาดไทย 8-10 ยูนิต/กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้งในผู้ป่วย 50 รายได้ผลดีเช่นเดียวกัน¹⁶

ตั้งแต่พ.ศ.2560 ได้เริ่มมีการใช้แพกเตอร์เข้มข้นจาก สปสช. ให้การรักษาที่บ้านสำหรับเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออก มีอาการติดเชื้อของกล้ามเนื้อแขนขาและข้อต่างๆสัปดาห์ละ 2 ครั้งอย่างสม่ำเสมอให้แก่ผู้ป่วยชนิดรุนแรงมาก (ระดับแพกเตอร์น้อยกว่าร้อยละ 1) หรือผู้ป่วยชนิดรุนแรงปานกลาง (ระดับแพกเตอร์ร้อยละ 1-2) ที่มีอาการเลือดออกบ่อยๆ ≥ 1 ครั้ง/สัปดาห์ ซึ่งมีนัยยะคล้ายการรักษาแบบป้องกันขนาดต่ำมาก¹⁷ เมื่อเปรียบเทียบกับการรักษาแบบ

ป้องกันขนาดมาตรฐาน ปรากฏว่าได้ผลดี ผู้ป่วยมีอาการเจ็บปวดน้อยลงมาก สามารถไปทำงาน ไปเรียนหนังสือและทำกิจวัตรประจำวันได้ดีขึ้นมาก โดยที่ผู้ป่วยต้องหลีกเลี่ยงการกระทบกระทั่งรุนแรง เช่น มวย ฟุตบอล ขี่มอเตอร์ไซด์ และผู้ป่วยต้องควบคุมน้ำหนักไม่ให้มากเกินไป เพราะน้ำหนักที่มากเกินไป ทำให้ข้อมีโอกาสเกิดอาการเลือดออกได้บ่อย และน้ำหนักที่มาก ทำให้ผู้ป่วยต้องการปริมาณแฟกเตอร์เข้มข้นเพิ่มขึ้น แต่ปริมาณแฟกเตอร์เข้มข้นที่สปสช. จัดสรรให้ผู้ป่วยมีปริมาณจำกัด ดังนั้น ผู้ป่วยอายุ 1-19 ปี ควรมีน้ำหนักตามเกณฑ์ส่วนสูงไม่เกิน percentile ที่ 50 และผู้ป่วยผู้ใหญ่อายุ 20 ปีขึ้นไป ควรมีดัชนีมวลกาย (body mass index, BMI) คำนวณจากน้ำหนักเป็นกิโลกรัมหารด้วยส่วนสูงเป็นเมตรยกกำลังสองเท่ากับ 19-23 กก./เมตร² และคาดว่าขนาดสูงสุดของปริมาณแฟกเตอร์เข้มข้นที่จะใช้ในการรักษาที่บ้าน ดังนี้

ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ

1. ผู้ป่วยเด็กอายุ < 10 ปี แนะนำให้ฉีดแฟกเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต สัปดาห์ละครั้ง หากมีอาการเลือดออกบ่อยๆ อีก (> 2 ครั้ง/เดือน) พิจารณาฉีดแฟกเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต สัปดาห์ละ 2 ครั้ง
2. ผู้ป่วยเด็กอายุ ≥ 10 ปี ถึง 20 ปี ผู้ป่วยกลุ่มนี้อาจมีบางข้อที่มีอาการเลือดออกบ่อยๆ แนะนำให้ฉีดแฟกเตอร์เข้มข้น 250 ยูนิต สัปดาห์ละ 2 ครั้ง
3. ผู้ป่วยอายุ ≥ 20 ปี แนะนำให้ฉีดแฟกเตอร์เข้มข้น 500 ยูนิต สัปดาห์ละ 2 ครั้ง หรือ 500 ยูนิต ในวันจันทร์ และ 250 ยูนิต ในวันพฤหัสบดี

ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี

เนื่องจากแฟกเตอร์เก้าเข้มข้น ขนาด 500-600 ยูนิต ดังนั้น ผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่จึงฉีดแฟกเตอร์เก้าเข้มข้น 1 ขนาด (500-600 ยูนิต) ทุกสัปดาห์หรือทุก 10 วัน

อนึ่ง การจ่ายยาแฟกเตอร์ให้แก่ผู้ป่วยไปใช้ที่บ้านมีความลึกลับกันระหว่างโรงพยาบาลที่ให้การดูแลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียทั่วประเทศ ก่อให้เกิดความลำบาก ความเจ็บปวดจากอาการเลือดออกที่ควรระวังป้องกันได้ กล่าวคือโรงพยาบาลจำนวนมากจ่ายยาแฟกเตอร์แปดให้แก่ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมาก อายุ ≥ 10 ปี และผู้ใหญ่ขนาด 500 ยูนิตจำนวนเพียง 4 ขนาดต่อเดือน โดยที่ผู้ป่วยได้รับงบประมาณจาก สปสช. เดือนละ 28,800 บาท และราคายาแฟกเตอร์แปด ขนาด 500 ยูนิตราคา 3,300 บาทสำหรับ plasma-derived factor VIII concentrate และ 4,500 บาทสำหรับ recombinant factor VIII concentrate จากต่างประเทศ การเพิ่มส่วนต่างของการบริหารจัดการในยาที่มีความจำเป็นช่วยชีวิตผู้ป่วยที่มีราคาแพงไม่ควรเกินร้อยละ 10 ถึง 12 จึงต้องฝากไว้กับ

คุณธรรมจริยธรรมของแพทย์ผู้บริหารและแพทย์ผู้รักษาที่จะคิดราคาอย่างเหมาะสมและชอบธรรม

ศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา สภาเภสัชวิทยา

พสกนิกรชาวไทยมีความโชคดีอย่างมาก ที่ได้รับพระมหากรุณาธิคุณจากสมเด็จพระกนิษฐาธิราชเจ้า กรมสมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี อุปนายิกาผู้อำนวยการสภากาชาดไทย เสด็จพระราชดำเนินไปทรงประกอบพิธีเปิด เมื่อวันที่ 14 มิถุนายน พ.ศ. 2561 ณ ตำบลงบางพระ อำเภอศรีราชา จังหวัดชลบุรี ซึ่งสภากาชาดไทย ได้จัดตั้งศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมาขึ้นเป็นแห่งแรกในภาคพื้นเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ โดยได้รับการถ่ายทอดเทคโนโลยีขั้นสูงในการผลิตจากบริษัท Green Cross Corporation (GCC) สาธารณรัฐเกาหลี มีการควบคุมคุณภาพผลิตภัณฑ์เป็นไปตามเภสัชตำรับของยุโรป (European Pharmacopeia) ได้รับการรับรองมาตรฐานตามหลักเกณฑ์วิธีการที่ดีในการผลิต (GMP) และได้รับการขึ้นทะเบียนตำรับยาจาก สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข โดยการนำพลาสมาที่ได้รับบริจาค ผลิตเป็นผลิตภัณฑ์ยา ได้แก่ อัลบูมิน intravenous immunoglobulin (IVIg) รวมทั้งแฟกเตอร์แปดเข้มข้นที่มีการทำลายโรคติดเชื้อด้วยวิธี solvent detergent และเป็นแฟกเตอร์แปดที่มีประสิทธิภาพสูง ทัดเทียมกับแฟกเตอร์แปดจากต่างประเทศ กล่าวคือ การให้แฟกเตอร์แปด หนึ่งยูนิตต่อน้ำหนักหนึ่งกิโลกรัม สามารถเพิ่มระดับแฟกเตอร์แปดในผู้ป่วยได้ 2.1% และอายุครึ่งชีวิตเท่ากับ 12 ชั่วโมง¹⁶ ปัจจุบันผู้ป่วยได้มีโอกาสใช้แฟกเตอร์แปดเข้มข้น ซึ่งผลิตโดยศูนย์ผลิตผลิตภัณฑ์จากพลาสมา โรงพยาบาลของรัฐ และสถานพยาบาลในสังกัดกระทรวงสาธารณสุขทั่วประเทศ ได้สั่งซื้อผลิตภัณฑ์จากพลาสมาโดยตรงจากศูนย์บริการโลหิตแห่งชาติ จึงช่วยเพิ่มโอกาสให้ผู้ป่วยเข้าถึงผลิตภัณฑ์ยาที่ได้มาตรฐานสากลในราคาที่เหมาะสมอย่างทั่วถึงและเท่าเทียม

ภาวะสารต้านแฟกเตอร์แปด

แม้ว่าจะให้การรักษาโดยการให้แฟกเตอร์เข้มข้นอย่างเหมาะสม มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งที่เกิดสารต้านแฟกเตอร์ ภาวะนี้เกิดขึ้นได้เอง มักพบในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ประมาณร้อยละ 7-30 ของผู้ป่วยเด็กที่เป็นชนิดรุนแรงมาก อาจพบในผู้ใหญ่ที่เพิ่งได้รับพลาสมาหรือแฟกเตอร์เข้มข้น เมื่อมารับการผ่าตัด เช่น การผ่าตัดใส่ตั้งอวัยวะหรือการผ่าตัดแก้ไขภาวะข้อพิการ ภาวะสารต้านแฟกเตอร์นี้จะเกิดขึ้นเมื่อใดนั้นไม่มีข้อบ่งชี้เตือนใดๆ มาก่อน แพทย์จะสงสัยว่าผู้ป่วยเกิดภาวะมีสารต้านขึ้น ถ้าให้พลาสมาหรือแฟกเตอร์เข้มข้นจำนวนเพียงพอแก่ผู้ป่วยที่มีภาวะเลือดออกแล้ว อาการเลือดออกยังไม่ทุเลา

จำเป็นต้องตรวจเลือดว่ามีสารต้านเกิดขึ้นหรือไม่ ภาวะสารต้านมี 2 ชนิดคือ ชนิดที่มีสารต้านสูง เท่ากับหรือมากกว่า 5 Bethesda unit (BU) และชนิดที่มีสารต้านต่ำ น้อยกว่า 5 BU ภาวะสารต้านสูงจะมีความรุนแรงของการทำลายแฟกเตอร์ที่ 1 ให้มากกว่าภาวะสารต้านต่ำ ผู้ป่วยที่มีภาวะสารต้านสูงมีโอกาสเสียชีวิตจากภาวะเลือดออกได้ง่ายกว่าผู้ที่มีสารต้านต่ำ

ในผู้ป่วยที่มีสารต้านเกิดขึ้น จำเป็นต้องหลีกเลี่ยงการให้พลาสมาหรือแฟกเตอร์แปดเข้มข้นที่เคยใช้ สารต้านจะค่อยๆ หายไปได้เองในเวลา 6 เดือน ถึง 2 ปี การให้ยา เช่น เพรีดนิโซโลน ไม่ค่อยช่วยให้สารต้านหายไปเร็วขึ้นในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย และยังมีส่วนแทรกซ้อนของการใช้ยาเพรีดนิโซโลนด้วยว่าจะกดภูมิคุ้มกันโดยทั่วไปของผู้ป่วย ดังนั้น ผู้ป่วยที่มีสารต้านจะต้องมีความระมัดระวังเป็นพิเศษ ไม่ให้ประมาท ชุ่มซำม เลินเล่อ งดเว้นการถอนพัน การผ่าตัดในระยะนี้

การรักษาภาวะเลือดออกรุนแรงมากในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้านแฟกเตอร์ มีความยุ่งยากและมีราคาแพงมากขึ้น เกินงบประมาณที่สปสช.จัดสรรให้โรงพยาบาล ในกรณีที่มีเลือดออกในข้อ ในกล้ามเนื้อ หรือตำแหน่งเฉพาะบางแห่ง แนะนำให้ผู้ป่วยรีบมาพบแพทย์ที่โรงพยาบาลมหาวิทยาลัยหรือโรงพยาบาลศูนย์ที่มีศักยภาพในการรักษาด้วยแฟกเตอร์เข้มข้นชนิดพิเศษ (bypassing agent) ได้แก่ recombinant factor VIIa (rFVIIa) หรือ activated prothrombin complex concentrate (aPCC) ซึ่งยังไม่ได้อยู่ในบัญชียาหลัก (จ 2) มีราคาแพงมาก แต่มีประสิทธิภาพสูง ควบคุมอาการเลือดออกได้เร็ว ส่วนภาวะเลือดออกรุนแรงมาก หรือการผ่าตัดฉุกเฉิน แนะนำให้ปรึกษากับผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางสาขาวิชาโลหิตวิทยาในโรงพยาบาลมหาวิทยาลัย การใช้ bypassing agents เพียงอย่างเดียว ควบคุมอาการเลือดออก ต้องใช้ bypassing agents ปริมาณมาก มีค่าใช้จ่ายสูงมากเกินงบประมาณที่ สปสช.จัดสรรให้ อาจพิจารณาการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองหรือพลาสมา (plasma exchange) ในผู้ป่วยที่มีสารต้านระดับสูง แล้วให้แฟกเตอร์แปดเข้มข้นหยดเข้าหลอดเลือดดำ (continuous infusion) เป็นเวลา 5-7 วันต่อเนื่อง ในผู้ป่วยเด็กเล็กที่ทำการเปลี่ยนถ่ายน้ำเหลืองได้ยาก อาจพิจารณาให้ bypassing agents ทั้งนี้ขึ้นกับดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษา

นอกจากนี้ ยังมีการขจัดสารต้าน เป็นการรักษาในระยะยาวเพื่อขจัดสารต้านให้หมดไปหรือที่เรียกว่า immune tolerance induction (ITI) นั้น ต้องให้แฟกเตอร์แปดเข้มข้นจำนวนมาก สำหรับผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 3 ปี น้ำหนักประมาณ 10-15 กก.

สามารถให้การรักษาแบบ ITI เมื่อตรวจพบมีสารต้านมากกว่า 5 BU ใช้เวลา 1-3 ปี หลังจากนั้นติดตามให้แฟกเตอร์เข้มข้นแบบป้องกันตลอดชีวิต ในผู้ป่วยที่มีสารต้านมากกว่า 5 ปี ไม่สามารถทำ ITI ได้¹⁸

การลงทะเบียนผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรม

องค์การฮีโมฟีเลียโลก (World Federation of Hemophilia) ได้จัดทำโปรแกรมคอมพิวเตอร์ World Bleeding Disorders Registry ตั้งแต่ พ.ศ. 2561 เพื่อลงทะเบียนผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายโรคฮีโมฟีเลียและสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ได้จัดทำโปรแกรมคอมพิวเตอร์ Hereditary Bleeding Disorders Registry เสร็จเรียบร้อยใน พ.ศ. 2563 เพื่อลงทะเบียนผู้ป่วยโรคเลือดออกง่ายทางพันธุกรรมรวมทั้งโรคฮีโมฟีเลียเกี่ยวกับรายละเอียดการรักษา ได้แก่ อาการเลือดออกที่เกิดขึ้น จำนวนแฟกเตอร์เข้มข้นที่ใช้สำหรับรักษาและป้องกันอาการเลือดออก ดังแสดงใน Table 1 ซึ่งผู้ป่วยและครอบครัวสามารถให้ความร่วมมือในการบันทึกข้อมูลให้ครบถ้วน เพื่อให้แพทย์ พยาบาล และบุคลากรทางการแพทย์ใส่ข้อมูลผู้ป่วยโดยไม่เปิดเผยชื่อในโปรแกรม Hereditary Bleeding Disorders Registry ของสมาคมโลหิตวิทยาซึ่งคณะกรรมการจริยธรรมของแต่ละโรงพยาบาลจะตรวจสอบและให้ความเห็นชอบก่อนมีการบันทึกข้อมูลเหล่านี้ ผู้ป่วยและผู้ปกครองต้องเซ็นยินยอมเป็นลายลักษณ์อักษร ข้อมูลเหล่านี้มีประโยชน์ในการวางแผนการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียอย่างเหมาะสมและมีประสิทธิภาพสูงต่อไป และขณะนี้มีการพัฒนาสร้างโปรแกรมคอมพิวเตอร์ด้วย PHP และ MySQL เชื่อมต่อให้ Hereditary Bleeding Disorders Registry ส่งต่อเฉพาะข้อมูลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียไปยัง World Bleeding Disorders Registry อย่างอัตโนมัติ

การรักษาโรคฮีโมฟีเลียในอนาคต

การรักษาโรคฮีโมฟีเลียจะมีความรวดเร็ว ไม่ใช้การรักษาเมื่อมีอาการเลือดออกในโรงพยาบาล (episodic treatment) แต่เป็นที่การรักษาแบบป้องกัน (prophylaxis)¹⁹ ด้วยปริมาณแฟกเตอร์ขนาดมาตรฐานคือ 25-40 ยูนิท/กก. สัปดาห์ละ 2-3 ครั้ง หรือขนาดต่ำ 8-10 ยูนิท/กก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง นอกจากนี้ ยังมีการผลิตยาชนิดใหม่ที่ไม่ใช้สารทดแทนแฟกเตอร์ แต่จะสามารถป้องกันอาการเลือดออกโดยเร่งปฏิกิริยาการแข็งตัวของเลือด เช่น emicizumab²⁰ เป็นแอนติบอดีที่จับกับ factor IXa และ factor X เปลี่ยน factor X เป็น factor Xa ทำให้กระบวนการแข็งตัวของเลือดดำเนินไปโดยไม่ต้องอาศัย factor VIII ดังนั้น จึงใช้สำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีและไม่มีสารต้านแฟกเตอร์ ฉีด subcutaneous สัปดาห์ละครั้ง 4 ครั้ง หลังจากนั้นฉีดทุก 1-4 สัปดาห์ มีความ

สะดวก และมีประสิทธิภาพสูงในการป้องกันอาการเลือดออก แต่ยังมีราคาแพงมาก และยังมียาชนิดคล้ายคลึงกัน เช่น anti TFPI, anti-antithrombin ที่อยู่ในระหว่างการศึกษาวินิจฉัย นอกจากนี้ยังมีการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย เอ และบี ให้หายขาดด้วยการปลูกถ่ายยีน²¹

สรุป

แพทย์ และบุคลากรทางการแพทย์มีความวิริยะอุตสาหะมากกว่า 50 ปี ให้การดูแลรักษาโรคฮีโมฟีเลีย โรคเรื้อรังที่มีค่าใช้จ่ายสูงที่พบไม่บ่อย คาดคะเนว่ามีผู้ป่วยจำนวน 6,000 รายทั่วประเทศ แต่มีผู้ป่วยลงทะเบียนตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2549 จนถึง พ.ศ. 2563 มีจำนวนไม่เกิน 2,000 ราย ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคที่ถูกต้อง ควบคุมอาการเลือดออกในโรงพยาบาลด้วยส่วนประกอบของเลือด พัฒนาสู่การรับแพคเกจเข็มชั้นที่มีราคาแพงจากต่างประเทศเมื่อเริ่มมีอาการเลือดออกที่บ้านและเข้าสู่การรักษาที่บ้านด้วยแพคเกจเข็มชั้นขนาดต่ำ 8-10 ยูนิตต่อน้ำหนักหนึ่งกิโลกรัม สัปดาห์ละ 2 ครั้ง รวมทั้งมีแพคเกจเปิดเข็มชั้นที่ทัดเทียมกับต่างประเทศ ที่ผลิตโดยศูนย์บริการโลหิต สภากาชาดไทยจากเลือดผู้บริจาคชาวไทย

เอกสารอ้างอิง

- Bhanchet-Isarangkura P, Mahasandana C, Suvatte V, Hathirat P, Bintadish P, Sasanakul W, et al. Hemophilia in Thailand report of 164 cases. *J Med Assoc Thai.* 1978;61:72-7.
- Isarangkura P, Bintadish P, Hathirat P, Sasanakul W, Watana-kasetr S, Thanamitra S. Study of the prevalence of hereditary bleeding disorders in Thailand. *Vajira Med J.* 1980;24:183-90.
- Isarangkura PB, Pansatrenkul BJ. Hemophilia in developing countries-Thailand. *WFH Bullatein.* 1982;19:54-8.
- National Policy on Blood Programme. Ministry of Health and National Blood Center of the Red Cross Society, Bangkok 1989.
- Isarangkura P, Chuansumrit A. Developing and maintaining a hemophilia program in Thailand. In: Lusher JM, Kessler CM, editors. *Hemophilia and von Willebrand's Disease in the 1990s.* New York, Elsevier Science Publishers. 1991:19-24.
- Chuansumrit A, Pongtanakul B, Kadegasem P, Sasanakul W, Chotsupakarn S, Kitpoka P, Wongwerawattanakoon P, Bejrachandra S. Accurate bedside diagnostic kit for determining haemophilia A and B. *Haemophilia.* 2009;15(1):361-4.
- Sasanakul W, Kadegasem P, Chaiyaratana W, Wongwerawattanakoon P, Sirachainan N, Chuansumrit A. Simple and accurate bedside diagnostic kit for determining haemophilia A and B: a revised version. *Haemophilia.* 2013;19(1):e48-9.
- Srivastava A. Subcommittee on factor VIII, factor IX and rare coagulation disorders of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis. Definitions on hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Hemost.* 2014;12(11):1935-9.
- Isarangkura P, Chuansumrit A, Panthangkura W, Hathirat P, Pandhawong S. Home therapy for hemophilia in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1987;18:552-7.
- Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, Kuathong K, Pintadit P, Jitpraphai C, et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia. *J Med Assoc Thai.* 1999;82(Suppl 1):S69-73.
- Sooksriwong C, Boonkerd L, Chanjaruporn P, Chuansumrit A. Incremental cost effectiveness analysis for haemophilia home-based care programme in Thailand. *Haemophilia.* 2012;18:e347-63.
- Pattanaprateep O, Chuansumrit A, Kongsakon R. Cost-utility analysis of home-based care for treatment of Thai hemophilia A and B. *Value Health Reg Issues.* 2014;3:73-8.
- Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Petersson H. Twenty-five years' experience of prophylaxis treatment in severe hemophilia A and B. *J Intern Med.* 1992;232(1):25-32.
- Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia.* 2010;16(Suppl 5):181-8.
- Chuansumrit A, Isarangkura P, Hathirat P. Prophylactic treatment for hemophilia A patient: a pilot study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1995;26:243-6.
- Chuansumrit A, Sosothikul D, Natesirirnikul R, Lektrakul Y, Charoenruangrit 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(5):e387-90.
- Gouider E. Show me the evidence: Effective low-dose prophylaxis. *Haemophilia.* 2019;26:9-10.
- Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol.* 2013;160(2):153-70.
- 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;00:1-158. doi: 10.1111/hae.14046
- Oldenburg J, Mahalangu J, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab prophylaxis in hemophilia A with inhibitors. *N Engl J Med.* 2017;377(9):809-18.
- George LA, Sullivan SK, Giermasz A, Rasko J, Samelson-Jones BJ, Ducote J, et al. Hemophilia B gene therapy with a high-specific-activity factor IX variant. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2215-27.

