



Extend Standard of Care for Hemophilia Patients in Northeastern Thailand



THURSDAY 11TH FEBRUARY 2021



Personalize prophylaxis in patient with hemophilia and case sharing

Speaker:

Monthana Juntharaniyom, MD.

Khon Kaen Hospital



Physiotherapy treatment in patient with hemophilia

Speaker:

Narupon Kunbootsri, PhD.

Physiotherapy Specialist, Srinagarind Hospital

Comprehensive care in hemophilia in context of WFH 2020 Guideline

Moderator & Speaker:

Suon Chainansamit, MD.

Khon Kaen Hospital



Extended half-life rFVIII clinical data and safety concern with case sharing

Speaker:

Patcharee Komvilaisak, MD.

Srinagarind Hospital



โรคฮีโมฟีเลียเป็นโรคเลือดออกผิดปกติทางพันธุกรรม ซึ่งเกิดจากการขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด ทำให้ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกง่ายที่ตำแหน่งต่าง ๆ โดยเฉพาะข้อและกล้ามเนื้อ โดยความรุนแรงของการเกิดเลือดออกขึ้นกับปริมาณของปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่เหลืออยู่ในร่างกาย ดังนั้น การรักษาหลักของโรคนี้จึงเป็นการให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดทดแทนซึ่งมีเป้าหมายเพื่อเพิ่มระดับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดให้สูงขึ้น สำหรับแนวทางการให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบ่งเป็น 2 แนวทาง ได้แก่ การให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเมื่อเกิดภาวะเลือดออกแล้วเพื่อหยุดเลือด (episodic) และการให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดตั้งแต่ว่ายังไม่มีภาวะเลือดออกเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออก (prophylaxis) โดยมีหลายการศึกษาที่มีจุดประสงค์เพื่อเปรียบเทียบผลลัพธ์จากการรักษาด้วย 2 แนวทางนี้ การศึกษาแบบสุ่มการศึกษาแรกที่เปรียบเทียบผลลัพธ์ทางคลินิกระหว่างผู้ป่วยเด็กที่ได้รับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดทั้ง 2 แบบ โดยประเมินผลจากการตรวจเอกซเรย์ด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้าของข้อ พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ prophylaxis จะมีความเสี่ยงต่อการตรวจพบความผิดปกติของข้อน้อยกว่าอีกกลุ่มหนึ่งถึง 6 เท่า¹ อีกการศึกษาหนึ่งพบว่าการให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ prophylaxis สัมพันธ์กับอัตราการเกิดเลือดออกต่อปีที่ลดลงมากกว่า 90% เมื่อเทียบกับ การให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ episodic² โดยล่าสุดแนวทางการรักษาจาก World Federation of Hemophilia (WFH) ปี ค.ศ. 2020³ ไม่แนะนำให้ใช้การให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ episodic เป็นการรักษามาตรฐานเนื่องจากไม่เปลี่ยนธรรมชาติของโรค กล่าวคือ ผู้ป่วยจะยังมีเลือดออกเองโดยไม่จำเป็นต้องได้รับการแทรกและส่งผลให้เกิดผลข้างเคียงระยะยาวตามมาได้ แต่แนะนำให้ใช้การให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ prophylaxis เป็นการรักษามาตรฐานในผู้ป่วยฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากและฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงปานกลางบางรายที่มี

ความรุนแรงของการเกิดเลือดออกมากหรือมีความเสี่ยงต่อการเกิดเลือดออกฉับพลันที่มีความเสี่ยงต่อชีวิต โดยแนวทางการให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ prophylaxis ควรมีการปรับให้เหมาะสมกับผู้ป่วยเนื่องจากผู้ป่วยแต่ละรายมีลักษณะการเกิดเลือดออก สภาพของข้อ เกล็ดซกลศาสตร์ และความพึงพอใจที่แตกต่างกัน เป็นที่น่าสังเกตว่า WFH ยังคงแนะนำให้ใช้การให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ prophylaxis แม้ในประเทศที่มีความขัดสนทางการแพทย์ แต่แนะนำว่าอาจลดความเข้มข้นของการรักษาลงเพื่อประหยัดค่าใช้จ่าย

การให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ prophylaxis แบ่งเป็น 3 วิธี ได้แก่

1. การป้องกันแบบปฐมภูมิ (primary prophylaxis) โดยเริ่มให้การป้องกันเมื่อผู้ป่วยอายุน้อยกว่า 3 ปี ก่อนการเกิดเลือดออกในข้อครั้งที่ 2 และยังไม่มีความเสียหายของข้อ ทั้งจากการตรวจร่างกายและภาพรังสี
2. การป้องกันแบบทุติยภูมิ (secondary prophylaxis) โดยเริ่มให้ป้องกันเมื่อผู้ป่วยมีเลือดออกในข้อครั้งที่ 2 เป็นต้นไป แต่ยังคงไม่มีความเสียหายของข้อ (โดยทั่วไปมักเริ่มให้เมื่อผู้ป่วยอายุ 3 ปีขึ้นไป)
3. การป้องกันแบบตติยภูมิ (tertiary prophylaxis) โดยเริ่มให้การป้องกันเมื่อพบความเสียหายของข้อแล้ว

มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบการเริ่มให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ prophylaxis โดยกลุ่มหนึ่งเริ่มให้ตั้งแต่ก่อนอายุ 3 ปี อีกกลุ่มหนึ่งเริ่มให้ตั้งแต่อายุ 3-5 ปี ส่วนกลุ่มสุดท้ายเริ่มให้เมื่ออายุ 6-9 ปี ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยกลุ่มแรกมีอัตราการเกิดเลือดออกและอัตราการเกิดข้ออักเสบเรื้อรังอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁴ อีกการศึกษาหนึ่งพบว่าผู้ป่วยที่เริ่มให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ prophylaxis ก่อนอายุ 3 ปีจะมีผลลัพธ์

ของการรักษาระยะยาวที่ดีที่สุด ดังนั้น จึงแนะนำให้เริ่มให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดตั้งแต่อายุน้อยกว่า 3 ปี (primary prophylaxis)

ตัวอย่างการให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ prophylaxis ในขนาดต่าง ๆ แสดงในรูปแบบที่ 1

Conventional Factor Prophylaxis with Standard Half-life Factor defined according to its intensity		
Prophylaxis intensity	Hemophilia A	Hemophilia B
High-dose prophylaxis	25-40 IU FVIII/kg every 2 days (>4000 IU/kg per year)	40-60 IU FIX /kg twice per week (>4000 IU/kg per year)
Intermediate-dose prophylaxis	15-25 IU FVIII/kg 3 days per week (1500-4000 IU/kg per year)	20-40 IU FIX /kg twice per week (2000-4000 IU/kg per year)
Low-dose prophylaxis (with escalation of dose-intensity, as needed)	10-15 IU FVIII/kg 2-3 days per week (1000-1500 IU/kg per year)	10-15 IU FIX/kg 2 days per week (1000-1500 IU/kg per year)
Extended half-life (EHL)		
Half-life extension	Hemophilia A	Hemophilia B
	1.4-1.6 fold of SHL FVIII (or approximately 19 hours)	3-5 fold of SHL FIX
Dosing frequency	Twice per week or every 3 days	Once every 7-14 days

ในอดีตการให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ prophylaxis มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ระดับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมีค่ามากกว่า 1% ตลอดเวลา เนื่องจากเชื่อว่าจะสามารถเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของโรคจากรุนแรงมากเป็นความรุนแรงปานกลางได้ อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาพบว่าระดับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ 1-3% ไม่เพียงพอที่จะป้องกันภาวะเลือดออกได้ ดังนั้น ในปัจจุบัน WFH 2020 แนะนำว่าควรจะรักษาระดับแฟคเตอร์แปดอย่างน้อย 3-5% เพื่อป้องกันการเกิดการทำลายของข้อจากภาวะเลือดออก นอกจากนี้อีกการศึกษาหนึ่งพบว่าระดับแฟคเตอร์แปดที่มากกว่า 12% สามารถป้องกันไม่ให้เกิดภาวะเลือดออกในข้อได้ทั้งหมด แต่เมื่อใดที่ระดับแฟคเตอร์แปดต่ำกว่า 5% ผู้ป่วยจะมีอัตราการเกิดเลือดออกในข้อสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ การที่จะรักษากระดับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดให้อยู่ในระดับที่ต้องการจำเป็นต้องให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมากและบ่อยเพียงพอซึ่งอาจทำให้เกิดความยุ่งยากและนำไปสู่การให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่ไม่สม่ำเสมอของผู้ป่วย จึงนำไปสู่การพัฒนาปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่มีค่าครึ่งชีวิตยาวขึ้นในปัจจุบันเพื่อลดความยุ่งยากในการให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น อีกทั้งยังส่งผลให้ระดับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดสูงขึ้นเช่นเดียวกัน⁷

ตัวอย่างผู้ป่วย

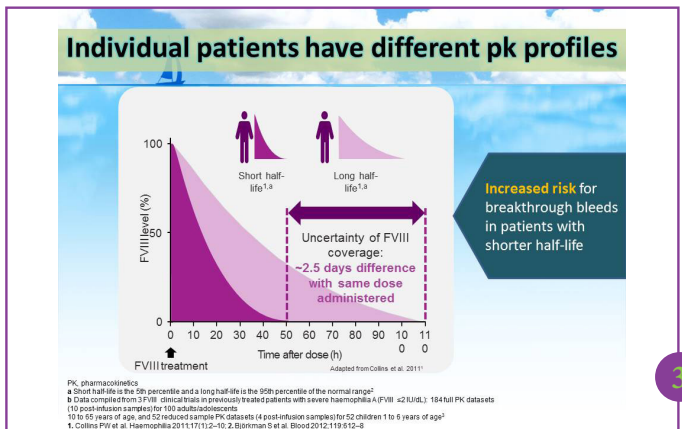
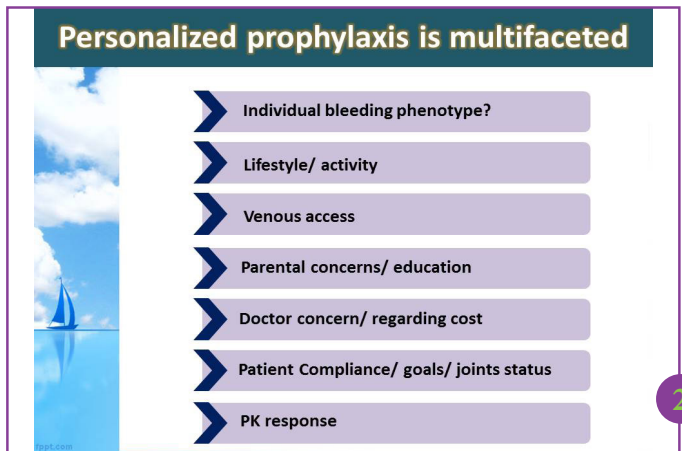
ตัวอย่างผู้ป่วยรายที่ 1

ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียเอชนิดรุนแรงได้รับการส่งตัวมาพบโลหิตแพทย์เมื่ออายุ 14 ปี ขณะนั้นมีปัญหาข้อเข่าโดนทำลายและมีการผิดรูปเนื่องจากภาวะเลือดออกในข้อเรื้อรัง เดิมได้รับการรักษาโดยให้ cryoprecipitate เป็นครั้งคราว โลหิตแพทย์ได้เริ่มให้การรักษาโดยให้แฟคเตอร์แปดเมื่อมีอาการเลือดออก (on demand) อย่างไรก็ตาม 2 ปีหลังจากนั้น ผู้ป่วยเริ่มตรวจ factor VIII inhibitor ขณะเข้ารับการรักษาด้วยเรื่อง left iliopsoas hematoma จึงเริ่มได้รับการรักษาด้วย bypassing agent ผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกอีกหลายครั้งในภายหลัง และได้รับการรักษาด้วย bypassing agent รวมถึงการทำ plasma exchange ซึ่งล้วนแต่เป็นการรักษาที่มีค่าใช้จ่ายที่สูง ในท้ายที่สุดผู้ป่วยเสียชีวิตลงเมื่ออายุ 19 ปี ด้วยเรื่องเลือดออกในสมอง

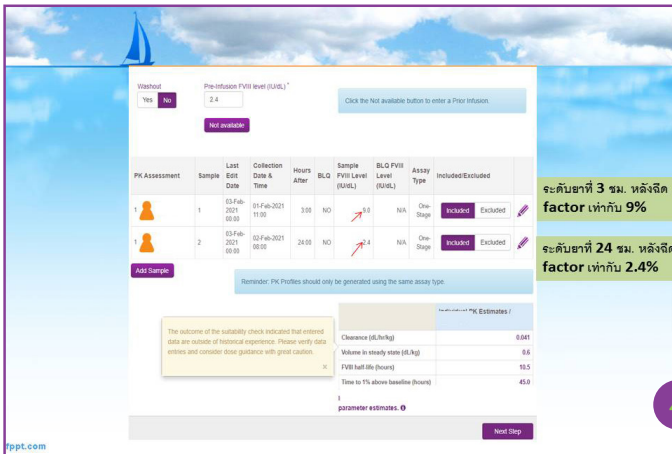
ตัวอย่างผู้ป่วยรายที่ 2

ผู้ป่วยอายุ 15 ปี ได้รับการวินิจฉัยฮีโมฟีเลียเอชนิดรุนแรงตั้งแต่อายุ 2 ปี ในระยะแรกของการรักษาผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยแฟคเตอร์แปดเมื่อมีอาการเลือดออก ซึ่งการรักษาด้วยแนวทางนี้ทำให้ผู้ป่วยยังประสบปัญหาเรื่องเลือดออกในความถี่ที่สูง แพทย์จึงพิจารณาเริ่มรักษาด้วยวิธีป้องกันระยะสั้น (short-term prophylaxis) เมื่ออายุ 9 ปี ซึ่งทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการเกิดเลือดออกต่อปีที่ลดลงโดยที่ไม่ก่อให้เกิด factor VIII inhibitor อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยรายนี้ยังตรวจพบว่ามีการเลือดออกเรื้อรังโดยไม่มีอาการที่เข้าข้างข้อจึงทำให้มีความผิดปกติของข้อเข่าข้างนี้ ซึ่งอาจอธิบายได้จากระดับแฟคเตอร์แปดในเลือดที่สูงไม่เพียงพอ

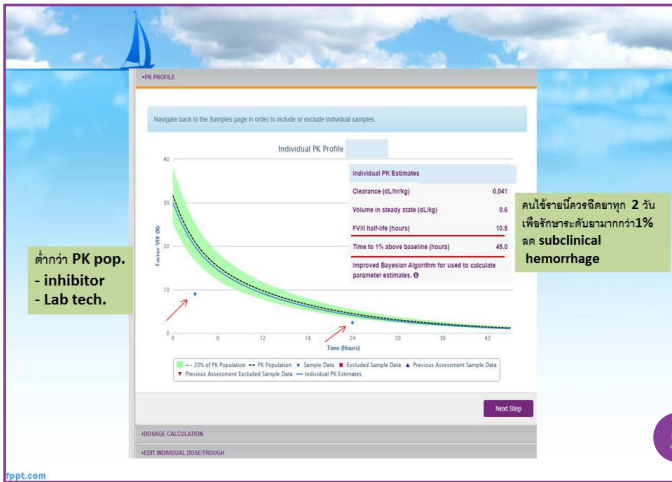
นอกจากนี้ยังมีปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการปรับเปลี่ยนการรักษาด้วยวิธีป้องกันให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละรายดังรูปที่ 2 ซึ่งปัจจัยที่มีผลมากที่สุดปัจจัยหนึ่งคือ ความแตกต่างของเภสัชจลนศาสตร์ของผู้ป่วยแต่ละราย กล่าวคือ การให้แฟคเตอร์แปดในปริมาณที่เท่ากันจะทำให้ระดับแฟคเตอร์แปดในเลือดแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายดังรูปที่ 3



ในปัจจุบันมีการพัฒนาระบบเพื่อช่วยในการหาปริมาณและความถี่ของแฟคเตอร์แปดที่ควรให้ในผู้ป่วยแต่ละราย โดยคำนวณจากน้ำหนักของผู้ป่วย ขนาดของแฟคเตอร์แปดที่ผู้ป่วยได้รับ และระดับของแฟคเตอร์แปดในเลือดหลังจากได้รับที่ 3 และ 24 ชั่วโมง ดังรูปที่ 4 โดยระบบจะแปลผลผลลัพธ์เป็นค่าครึ่งชีวิตของแฟคเตอร์แปดในร่างกายและระยะเวลาที่มีระดับแฟคเตอร์แปดมากกว่า 1% ดังรูปที่ 5 อย่างไรก็ตาม ระบบการคำนวณนี้อาจจะไม่แม่นยำหากผู้ป่วยมี factor VIII inhibitor หรือมีความคลาดเคลื่อนจากการวัดระดับแฟคเตอร์แปดในเลือดในแต่ละห้องปฏิบัติการ



4



5

แฟกเตอร์แปดที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว (Extended half-life rFVIII)

นิยามของแฟกเตอร์แปดที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว⁹

1. ได้รับการออกแบบโดยใช้เทคโนโลยีที่มีค่าครึ่งชีวิตที่ยาวขึ้น
2. ค่าต่ำสุดของ 90% CI สำหรับ AUC ratio มากกว่าค่า Bioequivalent ของแฟกเตอร์แปดปกติ
3. มีค่าครึ่งชีวิตมากกว่าเท่ากับ 1.3 เท่าของแฟกเตอร์แปด

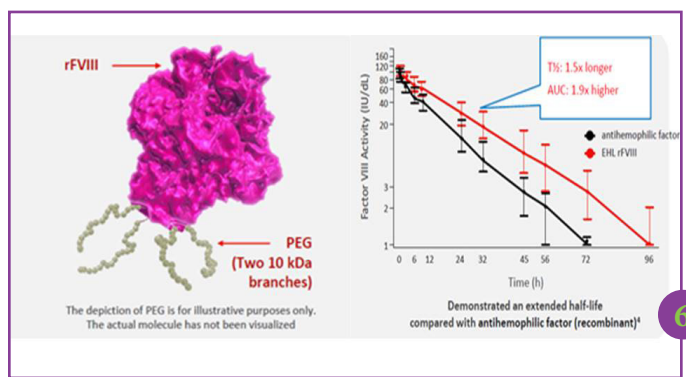
หลักการผลิตแฟกเตอร์แปดที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว⁹

1. เติม polyethylene glycol (PEG) บนปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพื่อปฏิสัมพันธ์กับ clearance receptor ลดการกำจัดทำให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดอยู่ในร่างกายได้นานขึ้น
2. เติม Fc portion ของ immunoglobulin บนปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพื่อการขับออกจากร่างกายด้วยกลไก lysosomal degradation
3. เติม recombinant albumin บนปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพื่อลดการขับออกจากร่างกาย
4. ดัดแปลงแฟกเตอร์แปดเป็น single chain เพื่อเพิ่มเสถียรของโมเลกุล

Antihemophilic factor (recombinant), PEGylated

ตัวอย่างแฟกเตอร์แปดที่ได้รับการออกแบบด้วยวิธีการ PEGylation เช่น การออกแบบให้ต่อกับ PEG 2 สาย โดยแต่ละสายจะมีน้ำหนักโมเลกุล 10 kDa ซึ่งมีผลทำให้แฟกเตอร์แปดมีขนาดโมเลกุลใหญ่ขึ้นอยู่ในร่างกายได้ยาวนานขึ้นเนื่องจากลดการขับออกโดยไต ลดการขับออก

โดย receptor และลดการทำลายโดยเอนไซม์¹⁰ โดยมีค่าครึ่งชีวิต 1.5 เท่าของแฟกเตอร์แปดปกติ และมีพื้นที่ใต้กราฟของระดับแฟกเตอร์แปดกับเวลามากขึ้นเมื่อเทียบกับแฟกเตอร์แปดปกติ 1.9 เท่า ซึ่งนำไปสู่โอกาสของการเกิดเลือดออกที่ลดลง¹¹ (รูปที่ 6) นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติ steric shielding¹⁰ ซึ่งจะลด immunogenicity ลงด้วยเช่นเดียวกัน



6

PEG จะถูกขับออกจากร่างกายในรูปของ vacuolation โดยเซลล์ phagocyte ซึ่งจะทำหน้าที่ขับ vacuole ออกจากร่างกายเช่นเดียวกับกลไกการขับสิ่งแปลกปลอมออกจากร่างกาย¹² อย่างไรก็ตาม ปัจจัยของการขับ PEG ขึ้นกับขนาดที่รับรู้และน้ำหนักโมเลกุลของ PEG โดยพบว่าขนาดของโมเลกุลที่มากกว่า 30 kDa อาจมีผลทำให้การกำจัดที่ลดลงและมีโอกาสสะสมอยู่ในเซลล์โดยเฉพาะ ependymal cells ใน choroid plexus อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาต่อมาว่าการสะสมของ PEG ในเซลล์ไม่มีผลเสียต่อเซลล์และเป็นภาวะที่กลับสู่ปกติได้¹³

โดยทั่วไป PEG เป็นส่วนประกอบที่ไม่ทำให้เกิด immunogenicity อย่างไรก็ตาม มีผู้ป่วยส่วนน้อยที่มีการสร้าง antibody เกิดขึ้น¹² จึงมีคำแนะนำให้มีการตรวจติดตามการสร้าง antibody ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยผลิตภัณฑ์นี้

มีการศึกษา phase 3 prospective, uncontrolled, multicenter ของผลิตภัณฑ์นี้ในผู้ป่วยเด็กที่เคยได้รับการรักษาด้วยปัจจัยการแข็งตัวของเลือดมาก่อน¹⁴

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษามากกว่า 92.4% เคยได้รับการรักษาด้วยการให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดแบบ prophylaxis มาก่อน ในแง่ประสิทธิภาพพบว่าอัตราการเกิดเลือดออกเท่ากับ 2 ครั้งต่อปี โดยเกี่ยวข้องกับภาวะแทรกซ้อนเป็นส่วนใหญ่ ผู้ป่วย 38% ไม่มีปัญหาเลือดออกระหว่างได้รับ prophylaxis และผู้ป่วยส่วนใหญ่ 72% ไม่พบเลือดออกในข้อ เมื่อเกิดภาวะเลือดออกแล้วผู้ป่วย 82.9% สามารถหยุดเลือดได้หลังได้รับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพียง 1 ครั้ง ในแง่ความพึงพอใจ ผู้ป่วย 90% ประเมินประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์อยู่ในเกณฑ์ดีถึงดีมาก เมื่อประเมินในแง่คุณภาพชีวิตพบว่าทำให้การรักษาสามารถลดความเจ็บปวดและเพิ่มความสามารถในการทำกิจกรรมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในด้านของเภสัชจลนศาสตร์พบว่าผลิตภัณฑ์มีค่าครึ่งชีวิตเฉลี่ยมากกว่าแฟกเตอร์แปดปกติ 1.3-1.5 เท่า

ในแง่ความปลอดภัย ไม่มีผู้ป่วยรายใดตรวจพบ antibody ต่อแฟกเตอร์แปด แต่มีผู้ป่วย 5 รายที่ตรวจพบ antibody ต่อ PEG อย่างไรก็ตาม ไม่พบว่ามีผลกระทบทบต่อประสิทธิภาพและความปลอดภัยทางคลินิกของผลิตภัณฑ์นี้ ผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วยมากที่สุดในช่วงการศึกษา ได้แก่ การติดเชื้อ โดยพบประมาณ 65.2% แต่ไม่พบว่ามีผลเกี่ยวข้องกับ

กับการรักษา นอกจากนี้ยังไม่พบว่ามีอาการแพ้ยา การเกิดลิ่มเลือดอุดตัน หรือมีผู้ป่วยที่ถอนตัวจากการรักษาซึ่งแสดงถึงความปลอดภัยที่ดีของผลิตภัณฑ์

หลักการกายภาพบำบัดสำหรับผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย

แบ่งการดูแลรักษาออกเป็น 2 ระยะ ได้แก่ ระยะเลือดออกเฉียบพลัน และระยะเรื้อรัง

การดูแลรักษาในระยะเลือดออกเฉียบพลัน

ในขณะนี้ผู้ป่วยจะมาพบแพทย์ด้วยอาการและอาการแสดงของการเกิดเลือดออกของข้อหรือกล้ามเนื้อ ได้แก่ ข้อขัด ข้อปวดบวม ร้อน พิสัยการเคลื่อนไหวของข้อลดลง ยืนลงน้ำหนักไม่ได้ หรือกดเจ็บที่กล้ามเนื้อ โดยตำแหน่งที่พบบ่อย ได้แก่ บริเวณข้อศอก ข้อเข่า ข้อเท้า หรือบริเวณกล้ามเนื้อต้นขาและน่อง หลักการรักษาในระยะนี้ที่สำคัญที่สุดคือ การให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดทันทีที่มีภาวะเลือดออก ร่วมกับมาตรการต่อมาที่มีตัวช่วยว่า PRICE ได้แก่

Protection: ป้องกันไม่ให้เกิดการบาดเจ็บเพิ่มเติม

Rest: พักการทำงานข้อที่เลือดออกอย่างน้อย 2 สัปดาห์

Ice: ประคบเย็นเพื่อลดอาการปวดในช่วง 24-48 ชั่วโมงแรก โดยใช้เวลารั้งละ 10 นาที และประคบซ้ำหลังจากพัก 30 นาที

Immobilization: ป้องกันการเคลื่อนที่ของข้อโดยใช้อุปกรณ์ ได้แก่ shoulder sling และ brace

Compression: ใช้อุปกรณ์รัดบริเวณที่เลือดออกเพื่อป้องกันการบวมอย่างน้อย 2 สัปดาห์

Elevation: ยกบริเวณที่เลือดออกให้สูงขึ้นกว่าระดับหัวใจ โดยให้มุมของการยกอยู่ที่ประมาณ 45 องศา

นอกจากนี้การออกกำลังกายโดยการเกร็งกล้ามเนื้อ (Isometric exercise) ก็มีความสำคัญเพื่อป้องกันการอ่อนแรงของกล้ามเนื้อ ซึ่งจะเป็นผลที่ตามมาจากการจำกัดการเคลื่อนไหว

โดยทั่วไปการดูแลผู้ป่วยในระยะแรกนี้จะใช้เวลาทั้งหมดประมาณ 2 สัปดาห์ เนื่องจากเป็นระยะเวลาที่ร่างกายใช้ซ่อมแซมรักษาบริเวณที่มีการเกิดเลือดออก โดยหากมีการลงน้ำหนักของข้อเร็วเกินไปกว่าระยะเวลานี้จะทำให้มีโอกาสเกิดเลือดออกซ้ำ และมีการอักเสบเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากเยื่อหุ้มข้อและกระดูกอ่อนบริเวณข้อยังเปราะบางเกินไป อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยบางรายอาจใช้เวลามากกว่า 2 สัปดาห์ หากประเมินแล้วยังมีการบวมหรือเลือดออกบริเวณข้ออยู่

หลังจาก 2 สัปดาห์ร่วมกับอาการบวมและเลือดออกดีขึ้น แนะนำให้ผู้ป่วยเริ่มเคลื่อนไหว โดยเริ่มจากการก้าวสั้น ๆ เดินลงน้ำหนักเพียงบางส่วน หากสามารถทำได้ให้ค่อย ๆ เพิ่มการลงน้ำหนักมากขึ้น จนลงน้ำหนักเต็มที่ โดยมีเป้าหมายเพื่อให้ผู้ป่วยกลับมาเคลื่อนไหวได้เหมือนปกติและเต็มพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ

การดูแลรักษาในระยะเรื้อรัง

ระยะนี้ผู้ป่วยมักไม่มีอาการปวด แต่ผู้ป่วยบางรายจะมีข้อบวมจากการหนาตัวของเยื่อหุ้มข้อ มีข้อติด หรือมีกล้ามเนื้อฝ่อลีบได้ การรักษาที่สำคัญที่สุดในระยะนี้คือ การให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือดในขนาดและความถี่ที่เหมาะสมเพื่อป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำ ร่วมกับการจัดตารางกายภาพบำบัดที่สอดคล้องกับการให้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด

ซึ่งโดยทั่วไปมักจะนัดทำกายภาพบำบัดในวันที่ผู้ป่วยได้ปัจจัยการแข็งตัวของเลือด โดยจะเน้นการรักษาพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ และการเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ ร่วมกับการประเมินคะแนนสุขภาพของข้อ โดยอาศัย Hemophilia Joint Health Score (HJHS) ทุก 6 เดือน-1 ปี

นอกจากการรักษาในโรงพยาบาลแล้ว ผู้ป่วยควรได้รับการอบรมให้มีความรู้ความเข้าใจในการป้องกันการเกิดเลือดออกซ้ำ ได้แก่ การหลีกเลี่ยงกิจกรรมที่มีความเสี่ยงที่จะได้รับการกระทบกระเทือน การเลือกใช้อุปกรณ์พยุงและแก้ไขข้อบกพร่องของข้อที่เหมาะสม ร่วมกับการแนะนำให้ผู้ป่วยออกกำลังกายที่บ้านโดยเน้นการรักษาพิสัยการเคลื่อนไหวของข้อ และเพิ่มความแข็งแรงของกล้ามเนื้อเป็นหลัก

References

1. Coppola A, Di Capua M, Di Minno MND, et al. Treatment of hemophilia: a review of current advances and ongoing issues. J Blood Med. 2010;1:183.
2. Valentino L, Mamonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. J Thromb Haemost. 2012;10:359-67.
3. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia. Haemophilia. 2020;26:1-158.
4. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. Br J Haematol. 1999;105:1109-13.
5. Fischer K, Collins PW, Ozelo M, et al. When and how to start prophylaxis in boys with severe hemophilia without inhibitors: communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost. 2016;14:1105-9.
6. den Uijl I, B Muser, G Roosendaal, G Schutgens, Biesma D, Grobbee D and Fischer K. Clinical severity of haemophilia A: does the classification of the 1950s still stand?. Haemophilia. 2011;17:849-53.
7. Berntorp E and Andersson NG. Prophylaxis for hemophilia in the era of extended half-life factor VIII/factor IX products. In: Semin Thromb Hemost. 2016, pp.518-25. Thieme Medical Publishers.
8. Mahlangu J, Young G, Hermans C, et al. Defining extended half-life rFVIII-A critical review of the evidence. Haemophilia. 2018;24:348-58.
9. Ar MC, Balkan C and Kavakli K. Extended half-life coagulation factors: a new era in the management of hemophilia patients. Turk J Hematol. 2019;36:141.
10. Milla P, Dosio F and Cattel L. PEGylation of proteins and liposomes: a powerful and flexible strategy to improve the drug delivery. Curr Drug Metab. 2012;13:105-19.
11. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdhary P, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. Blood 2015;126:1078-85.
12. Ivens IA, Achanzar W, Baumann A, et al. PEGylated biopharmaceuticals: current experience and considerations for non-clinical development. Toxicol Pathol. 2015;43:959-83.
13. Stidl R, Fuchs S, Bossard M, et al. Safety of PEGylated recombinant human full-length coagulation factor VIII (BAX 855) in the overall context of PEG and PEG conjugates. Haemophilia. 2016;22:54-64.
14. Schaefer B, Gruppo R, Mullins E, et al. Subcutaneous diphtheria and tetanus vaccines in children with haemophilia: a pilot study and review of the literature. Haemophilia. 2017;23:904-9.

เรียบเรียงโดย: นพ.สมิทธิ์ กังวานเกียรติชัย

สาขาวิชาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล