

Treatment outcomes of clotting factor concentrates in patients with hemophilia

Julalak Khotprada

Department of Pediatrics, Khon Kaen Hospital

Received November 10, 2025 Revised March 25, 2026 Accepted March 30, 2026

Abstract

Background: Hemophilia is a genetic bleeding disorder that is characterized by easy bleeding and difficulty stopping bleeding due to a lack of clotting factors. Controlling bleeding symptoms has led to the development of treatments involving concentrated factors extracted from plasma to replace the missing factor VIII or IX. This includes treatments for episodic bleeding and prophylaxis, which yield different outcomes. Additionally, there are barriers affecting these treatments.

Objective: To evaluate treatment outcomes of clotting factor concentrate therapy and identify barriers to hemophilia management in children.

Method: A retrospective study was conducted in patients aged from birth to 21 years who were diagnosed between January 1, 2020, and December 31, 2022. Data record included sex, age, date of birth, date of diagnosis, type of hemophilia, severity level, factor inhibitor level, type of treatment, age at the start of prophylaxis treatment, frequency and dose of prophylaxis treatment, factor injector provider, annual bleeding rate during episodic clotting factor concentrate and prophylaxis treatment, number of hospital visits, annual bleeding rate after continuous prophylaxis treatment with a follow-up period of 1 year, target joint and obstacles affecting hemophilia treatment. The data were analyzed using descriptive statistics.

Results: Among 18 patients diagnosed with hemophilia at Khon Kaen Hospital, the median annual bleeding rate after continuous prophylactic treatment was 0 episode/year and was 2 episodes/year for episodic treatment. After 1 year of follow-up, patients who received continuous prophylactic treatment showed a statistically significant reduction in annual bleeding rates ($-p$ value < 0.002). The main barrier to treatment in patients was the fear of needles by questionnaire.

Conclusion: The annual bleeding rate after continuous prophylaxis treatment decreased significantly compared to episodic treatment. Additionally, after 1 year follow up of continuous prophylaxis treatment, the annual bleeding rate decreased significantly. The most common barrier to treatment in patients was the fear of needles.

Keywords: Hemophilia, Prophylaxis treatment, Episodic treatment, Barriers

ผลการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียด้วยแฟกเตอร์เข้มข้น

จุฬาลักษณ์ โศทรประดา

กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น

บทคัดย่อ

ความเป็นมา: โรคฮีโมฟีเลียเป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยากทางพันธุกรรมที่เกิดจากขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด การควบคุมอาการเลือดออก มีการพัฒนาการรักษาด้วยการให้แฟกเตอร์เข้มข้นที่สกัดจากพลาสมาเพื่อทดแทนแฟกเตอร์ แปด หรือ เถ้า ที่ขาด ซึ่งมีทั้งการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว และการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องซึ่งให้ผลแตกต่างกัน รวมทั้งมีอุปสรรคที่ทำให้การรักษาไม่เป็นผลลู่ทาง

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลการรักษาโรคฮีโมฟีเลียด้วยแฟกเตอร์เข้มข้นและปัจจัยที่มีอุปสรรคต่อการรักษาโรคฮีโมฟีเลียในเด็ก

วิธีการศึกษา: การศึกษาแบบย้อนหลัง ในผู้ป่วยอายุตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 21 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยโรคในช่วงตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 โดยบันทึกข้อมูลเพศ อายุ วันเกิด วันที่ได้รับการวินิจฉัย ชนิดของโรคฮีโมฟีเลีย ระดับความรุนแรง ระดับสารต้านแฟกเตอร์ ชนิดการรักษา อายุที่เริ่มให้การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง ความถี่และปริมาณแฟกเตอร์ที่ใช้รักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง บุคคลที่ทำการฉีดแฟกเตอร์สำหรับผู้ที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง อัตราการเลือดออกเมื่อรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้วและเมื่อรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง target joint และอุปสรรคที่มีผลต่อการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย วิเคราะห์ข้อมูลโดยสถิติเชิงพรรณนา

ผลการศึกษา: การศึกษาผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคฮีโมฟีเลียในโรงพยาบาลขอนแก่นจำนวน 18 คน พบว่า มัชฐานอัตราการเลือดออกหลังได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องคิดเป็น 0 ครั้ง / ปี และค่ามัชฐานอัตราการเลือดออกหลังได้รับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้วคิดเป็น 2 ครั้ง / ปี หลังจากติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 1 ปี ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันอย่างต่อเนื่องมีอัตราการเลือดออกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p \text{ value} < 0.002$) และอุปสรรคต่อการรักษาจากการตอบแบบสอบถาม ได้แก่ กลัวเข็ม มีจำนวนมากที่สุด

สรุป: อัตราการเลือดออกเมื่อให้การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องลดลงมากกว่าเมื่อเทียบกับการให้รักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว รวมทั้งหลังติดตามการรักษาเมื่อได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ปี มีอัตราการเลือดออกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และอุปสรรคต่อการรักษา ได้แก่ กลัวเข็ม มีจำนวนมากที่สุด

คำสำคัญ: โรคฮีโมฟีเลีย, การรักษาเพื่อป้องกัน, การรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว, อุปสรรค

บทนำ

โรคฮีโมฟีเลียเป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยากทางพันธุกรรมที่เกิดจากขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือดที่พบบ่อยมี 2 ชนิด คือ โรคฮีโมฟีเลีย เอ (hemophilia A) เกิดจากร่างกายขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด คือแฟกเตอร์ VIII (FVIII) และ ฮีโมฟีเลีย บี (hemophilia B) เกิดจากร่างกายขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด คือแฟกเตอร์ IX (FIX) อุบัติการณ์ของโรคฮีโมฟีเลียที่พบในประชากรไทยเท่ากับ 1:13,000 ถึง 1:20,000 ของประชากร¹ และ พบฮีโมฟีเลีย เอ ได้บ่อยกว่าฮีโมฟีเลียบี 5 เท่า²

โรคฮีโมฟีเลียมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบลักษณะด้อยบนโครโมโซมเอ็กซ์ (X-linked recessive) เกิดโรคเฉพาะผู้ชาย อาการแสดงที่สำคัญของผู้ป่วยโรคนี้ ผู้ป่วยมักจะมีอาการเลือดออกง่าย ออกนาน และหยุดยากตั้งแต่วัยทารกแรกเกิดหรือช่วงวัยเด็ก โดยเฉพาะเลือดออกในข้อและกล้ามเนื้อ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย โดยข้อที่มักมีเลือดออกบ่อย ได้แก่ ข้อเท้า ข้อศอก และข้อเข่า ตามลำดับ เมื่อมีอาการเลือดออกในข้อบ่อย ๆ ทำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อไขข้อ (synovial tissue) หรือ synovitis และเกิดโรคข้ออักเสบ (arthropathy) นำไปสู่การเกิดภาวะข้อเสื่อมเรื้อรัง มีอาการปวดข้อร่วมด้วย ก่อให้เกิดข้อผิดรูปและพิการตามมาได้ การรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียแบ่งเป็น 3 แบบ³ ได้แก่ 1) การรักษาเพื่อป้องกันอย่างต่อเนื่อง (prophylactic therapy) ด้วยการให้แฟกเตอร์อย่างสม่ำเสมอในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรง เพื่อที่จะรักษาระดับแฟกเตอร์ให้มากกว่าร้อยละ 1 หรือ มากกว่าร้อยละ 3 - 5 เพื่อป้องกันไม่ให้มีเลือดออกเองทั้งในข้อหรืออวัยวะอื่น ๆ ซึ่งมักใช้ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก หรือปานกลางที่มีระดับแฟกเตอร์น้อยกว่าร้อยละ 3 ซึ่งมักมีเลือดออกได้เองและเลือดออกบ่อย ๆ ให้กลายเป็นชนิดรุนแรงปานกลาง หรือรุนแรงน้อย เพื่อไม่ก่อให้เกิดภาวะเลือดออกได้เองผิดปกติหรือข้อพิการ ซึ่งการรักษาแบบนี้จะไม่สามารถทำให้ข้อที่ผิดปกติไปแล้วดีขึ้นได้ เพียงแต่จะทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตดีขึ้น 2) การรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว (episodic/on-demand treatment) และรีบให้แฟกเตอร์แก่ผู้ป่วยภายใน 2 ชั่วโมงเมื่อเกิดภาวะเลือดออก ซึ่งการรักษาแบบนี้ผู้ป่วยยังมีโอกาสเกิดข้อเสื่อมหรือข้อพิการในอนาคตได้ 3) การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกเป็นครั้งคราว (intermittent/periodic prophylaxis) เพื่อเป็นการป้องกันอาการเลือดออกในช่วงระยะเวลาที่น้อยกว่า 4-5 สัปดาห์ต่อปี ซึ่งเป็นกรให้แบบระยะสั้นเพื่อใช้ในบางโอกาสที่สำคัญ เช่น ก่อนมีการผ่าตัดหรือต้องมีการทำกิจกรรมที่หักโหม (high-impact physical activities) โดยทำให้ระดับแฟกเตอร์ใกล้เคียงร้อยละ 5 ตลอดเวลาเหมือนกับผู้ป่วยชนิดรุนแรงปานกลาง การดูแลรักษาผู้ป่วยในประเทศไทยมีการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียตั้งแต่ พ.ศ. 2506 หลังจากที่ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิงภัทรพร อิศรางกูร ณ อยุธยา สำเร็จการศึกษาระดับปริญญาเอกจากประเทศสหรัฐอเมริกา ได้นำวิทยาการก้าวหน้าการเตรียมโครโอพรีซิปปิเตท (cryoprecipitate) และประยุกต์ใช้ในการควบคุมอาการเลือดออกของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยได้เช่นเดียวกับประเทศสหรัฐอเมริกา⁴ มีการจัดตั้งห้องปฏิบัติการตรวจการแข็งตัวของเลือดรวมทั้งการวัดระดับแฟกเตอร์ แปด และ แฟกเตอร์ เก้า อย่างครบถ้วน สามารถให้การวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ ฮีโมฟีเลีย บี ได้อย่างถูกต้องพร้อมทั้งให้การรักษาและควบคุมอาการเลือดออกด้วยพลาสมาสดแช่แข็ง (fresh frozen plasma) การควบคุมอาการเลือดออกมี

การพัฒนาการรักษาด้วยการให้ส่วนประกอบของเลือดทดแทนแฟลคเตอร์ แปด หรือ เถ้า ที่ขาดในเวลาต่อมา ปัจจุบันผู้ป่วยได้มีโอกาสใช้แฟลคเตอร์เข้มข้นซึ่งสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติได้ร่วมมือกับองค์กรต่าง ๆ พัฒนารูปแบบการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในระบบหลักประกันสุขภาพ โดยสนับสนุนงบประมาณให้แก่ 35 โรงพยาบาลรวมถึงโรงพยาบาลขอนแก่นในการจัดซื้อแฟลคเตอร์เข้มข้นเพื่อใช้รักษาภาวะเลือดออกแต่เนิ่น ๆ เพื่อยกระดับคุณภาพการรักษาในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ฮีโมฟีเลีย บี และ von Willebrand's disease ที่มีสิทธิหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า (บัตรทอง) แต่จากการรวบรวมข้อมูลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย จำนวน 6,000 รายทั่วประเทศ พบว่า มีผู้ป่วยลงทะเบียนเข้ารับการรักษาตั้งแต่เดือนพฤษภาคม พ.ศ. 2549 จนถึง พ.ศ. 2563 มีจำนวนไม่เกิน 2,000 ราย⁴ ทำให้ผลการรักษาไม่สำเร็จลุกลามเท่าที่ควร อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีข้อมูลประจักษ์เกี่ยวกับผลลัพธ์การรักษาด้วยแฟลคเตอร์เข้มข้นในเด็กในพื้นที่ รวมถึงอุปสรรคที่มีผลต่อความสำเร็จของการรักษาผู้ป่วย

ด้วยเหตุนี้ การศึกษานี้จึงมีความสำคัญในการประเมินผลลัพธ์การรักษาและระบุปัจจัยอุปสรรค เพื่อพัฒนาระบบการดูแลรักษาผู้ป่วยให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น **นิยามเชิงปฏิบัติการ**

อัตราการเลือดออก (annual bleeding rate) หมายถึง จำนวนครั้งที่เกิดเหตุการณ์เลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียต่อระยะเวลา 1 ปี⁵

Target joint หมายถึง ตำแหน่งข้อเดียวกันที่มีการเลือดออกซ้ำ ๆ มากกว่าเท่ากับ 3 ครั้งใน 6 เดือน⁶

วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลการรักษาโรคฮีโมฟีเลียด้วยแฟลคเตอร์เข้มข้นและศึกษาปัจจัยที่มีอุปสรรคต่อการรักษาโรคฮีโมฟีเลียในเด็ก

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลัง โดยประชากร คือ ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียอายุตั้งแต่แรกเกิดจนถึง 21 ปี ขณะที่ได้รับการวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียในช่วงเวลาตั้งแต่ 1 มกราคม พ.ศ. 2563 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2565 มีระยะเวลาติดตามผลการรักษา 1 ปี การได้มาซึ่งประชากรที่ศึกษา (Method of recruitment of study population) ผู้วิจัยดำเนินการสืบค้นข้อมูลจากทะเบียนประวัติผู้ป่วยข้อมูลตามเวชระเบียนผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย (ICD 10) สมุดบันทึกประจำตัวผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย กลุ่มงานกุมารเวชกรรมโรงพยาบาลขอนแก่น โดยสืบค้นข้อมูลผู้ป่วย อายุตั้งแต่แรกเกิด จนถึง 21 ปี และ เกณฑ์การคัดออกคือผู้ป่วยที่ไม่สามารถหาข้อมูลจากทะเบียนประวัติผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียกลุ่มงานกุมารเวชกรรม หรือ จากเวชระเบียนของโรงพยาบาลได้

ข้อมูลที่เกี่ยวข้องและนำมาใช้ในงานวิจัย

ข้อมูลของผู้ป่วยได้แก่ เพศ อายุ วันเกิด วันที่ได้รับการวินิจฉัย ชนิดของโรคฮีโมฟีเลีย ระดับความรุนแรง ระดับสารต้านแฟกเตอร์ ชนิดการรักษา อายุที่เริ่มให้การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง ความถี่และปริมาณแฟกเตอร์ที่ใช้รักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง บุคคลที่ทำการฉีดแฟกเตอร์สำหรับผู้ที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง อัตราการเลือดออกเมื่อรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้วและเมื่อรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง target joint และอุปสรรคที่มีผลต่อการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย

ผลลัพธ์หลัก (primary outcome) อัตราการเลือดออก (annual bleeding rate)

ผลลัพธ์รอง (secondary outcome) จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล target joint และอุปสรรคที่มีผลต่อการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ ทำการสร้างฐานข้อมูลและกำหนดตัวแปร โดยบันทึกข้อมูลที่ได้จากแบบสอบถามลงใน Microsoft Excel จากนั้นวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ SPSS version 29 for Windows การวิเคราะห์ข้อมูลใช้สถิติเชิงพรรณนา (descriptive analysis) วิเคราะห์ข้อมูลลักษณะทางคลินิกทั่วไป สถิติเชิงพรรณนาที่ใช้ในการวิเคราะห์ข้อมูลในการศึกษารั้งนี้เพื่อวิเคราะห์ลักษณะของผู้ป่วยและข้อมูลทางคลินิกมีดังต่อไปนี้

ตัวแปรเชิงนาม (categorical variables) ได้แก่ ชนิดของโรคฮีโมฟีเลีย ระดับแฟกเตอร์ ระดับสารต้านแฟกเตอร์ target joint ความถี่ของการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง บุคคลที่ทำการฉีดแฟกเตอร์สำหรับผู้ที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง อุปสรรคต่อการรักษาโรคฮีโมฟีเลียในเด็ก นำเสนอในรูปแบบตารางแจกแจงความถี่และร้อยละ

ตัวแปรต่อเนื่อง (continuous variables) ได้แก่ อายุ น้ำหนัก อายุที่ได้รับการวินิจฉัย อายุที่เริ่มให้การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง จำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล จำนวน target joint ปริมาณแฟกเตอร์ที่ใช้รักษาผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง อัตราการเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง และได้รับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว อัตราการเลือดออกหลังติดตามการรักษาเป็นเวลา 1 ปีในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง นำเสนอค่าสถิติในรูปแบบมัชฌิมฐานพิสัยระหว่างควอไทล์ (IQR) และกำหนดค่านัยสำคัญทางสถิติที่ค่า $p \text{ value} < 0.05$

โครงการวิจัยได้ผ่านการอนุมัติโดยคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัย โรงพยาบาลขอนแก่น รหัสโครงการวิจัย KEXP66037

ผลการศึกษา

ผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคฮีโมฟีเลีย และเข้ารับการศึกษานในวัย 18 คน โดยเป็นผู้ป่วยเพศชาย 18 คน คิดเป็นร้อยละ 100 โดยมีมาตรฐานอายุของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องและผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว คือ 8 ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์ 5, 12) ปี และ 8 ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์ 6, 12) ปี ตามลำดับ มาตรฐานน้ำหนักของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องและได้รับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว คือ 23.5 กิโลกรัม (พิสัยระหว่างควอไทล์ 16.5, 45) กิโลกรัม และ 22.5 กิโลกรัม (พิสัยระหว่างควอไทล์ 17.5, 47.5) กิโลกรัม ตามลำดับ ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิด เอ ที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง และการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้วมีจำนวน 11 คน และ 3 คน ตามลำดับ ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิด บี ที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง และการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้วมีจำนวน 3 คน และ 1 คน ตามลำดับ ระดับแฟคเตอร์ น้อยกว่าร้อยละ 1, ร้อยละ 1 ถึง 5 และมากกว่าร้อยละ 5 ถึง น้อยกว่า 40 ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องได้แก่ 6, 8 และ 0 คน ตามลำดับ ระดับแฟคเตอร์ น้อยกว่าร้อยละ 1, ร้อยละ 1 ถึง 5 และมากกว่า ร้อยละ 5 ถึง น้อยกว่า 40 ในการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้วได้แก่ 0, 2 และ 2 คน ตามลำดับ โดยประชากรที่ศึกษาทั้งหมดพบว่า ไม่มีสารต้านแฟคเตอร์ มาตรฐานอายุที่ได้รับการวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง คือ 1 ปี 6 เดือน (พิสัยระหว่างควอไทล์ 1, 3) ปี โดยมีมาตรฐานอายุที่เริ่มให้การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง คือ 8 ปี (ค่าต่ำสุด 10 เดือน ค่าสูงสุด 12 ปี) มาตรฐานอายุที่ได้รับการวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว คือ 3 ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์ 1, 5) ปี

ตารางที่ 1 ลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย

| ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา | ผู้ป่วยรวมทั้งหมด (n=18) | การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง (n =14) | การรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้วเลือดออกครั้งคราว (n=4) |
|------------------------------------|--------------------------|--|--|
| มาตรฐานอายุ (ปี) (IQR) | 8 (5, 12) | 8 (5, 12) | 8 (6, 12) |
| มาตรฐานน้ำหนัก (กิโลกรัม) (IQR) | 23.5 (16.5, 45) | 23.5 (16.5, 45) | 22.5 (17.5, 47.5) |
| ชนิดของโรคฮีโมฟีเลีย (คน) | | | |
| เอ | 14 | 11 | 3 |
| บี | 4 | 3 | 1 |

| ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา | ผู้ป่วยรวมทั้งหมด (n=18) | การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนือง (n =14) | การรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้วเลือดออกครั้งคราว (n=4) |
|--|--------------------------|---|--|
| ระดับแฟลคเตอร์% (IU/dL) (คน) | | | |
| <1 | 6 | 6 | 0 |
| 1-5 | 10 | 8 | 2 |
| >5 - <40 | 2 | 0 | 2 |
| มัธยฐานอายุที่ได้รับการวินิจฉัย (ปี) (IQR) | 1.5 (1, 3) | 1.5 (1, 3) | 3 (1, 5) |
| มัธยฐานอายุที่เริ่มให้รักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนือง (ปี) (ค่าต่ำสุด, ค่าสูงสุด) | | 8 (10 เดือน , 12 ปี) | |

ข้อมูลผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนือง จำนวน 14 คน

มัธยฐานปริมาณแฟลคเตอร์ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนืองคิดเป็น 20 unit/kg/day (พิสัยระหว่างควอไทล์ 15, 20) unit/kg/day ความถี่ของการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนือง 1 ครั้ง/สัปดาห์ มี 7 คน คิดเป็นร้อยละ 50 2 ครั้ง/สัปดาห์ มี 4 คน คิดเป็นร้อยละ 28.6 3 ครั้ง/สัปดาห์มี 3 คน คิดเป็นร้อยละ 21.4 บุคคลที่ทำการฉีดแฟลคเตอร์สำหรับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนืองโดยตัวผู้ป่วยเอง 0 คน บิคมารดา/ญาติ 8 คน คิดเป็นร้อยละ 57.1 และบุคลากรทางการแพทย์ มี 6 คน คิดเป็นร้อยละ 42.9 ดังตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะการรักษาของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันอย่างต่อเนือง

| ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา | จำนวน | ร้อยละ |
|--|----------------|--------|
| มัธยฐานปริมาณแฟลคเตอร์ (unit/kg/day) (IQR) | 20 (15, 20) | |

| ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา | จำนวน | ร้อยละ |
|---|-------|--------|
| ความถี่ของการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง (ครั้ง/สัปดาห์) | | |
| 1 ครั้ง/สัปดาห์ | 7 | 50 |
| 2 ครั้ง/สัปดาห์ | 4 | 28.6 |
| 3 ครั้ง/สัปดาห์ | 3 | 21.4 |
| บุคคลที่ทำการฉีดแฟคเตอร์สำหรับรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง | | |
| ผู้ป่วย | 0 | 0 |
| บิดามารดา/ญาติ | 8 | 57.1 |
| บุคลากรทางการแพทย์ | 6 | 42.9 |

ผลของการรักษาโรคฮีโมฟีเลียด้วยแฟคเตอร์เข้มข้นพบว่า มัชยฐานอัตราการเลือดออกเมื่อได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง และ ได้รับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้วคิดเป็น 0 ครั้ง / ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์ 0, 0) ครั้ง/ปี และ 2 ครั้ง / ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์ 1.5, 2) ครั้ง/ปี ตามลำดับ มัชยฐานจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง และ การรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว คือ 1 ครั้ง / ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์ 0, 2) ครั้ง/ปี และ 3 ครั้ง / ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์ 1.5, 3) ครั้ง/ปี ตามลำดับ target joint ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง และ ได้รับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้วมี 9 คน และ 2 คน ตามลำดับ โดยมีมัชยฐาน target joint ในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง และ ได้รับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้วคือ 1 ข้อ (พิสัยระหว่างควอไทล์ 1, 3) ข้อ และ 1 ข้อ (พิสัยระหว่างควอไทล์ 1, 1) ข้อ ตามลำดับ ดังตารางที่ 3

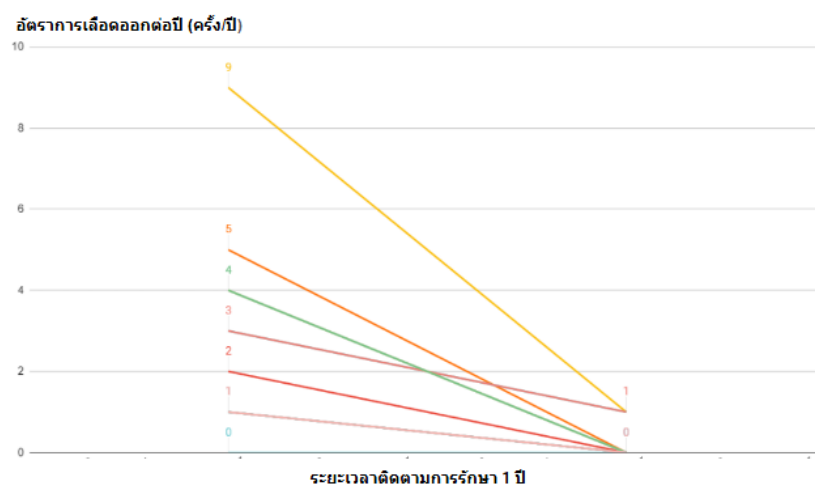
ตารางที่ 3 ตารางแสดงผลของการรักษาโรคฮีโมฟีเลียด้วยแฟคเตอร์เข้มข้น

| ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา | การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง (n=14) | การรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว (n=4) |
|--|---|---|
| มัชยฐานอัตราการเลือดออก (ABR) (ครั้ง/ปี) | 0 | 2 |

| ตัวแปรที่ใช้ในการศึกษา | การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง (n=14) | การรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว (n=4) |
|--|---|---|
| (IQR) | (0,0) | (1.5, 2) |
| มัธยฐานจำนวนครั้งที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (ครั้งต่อปี) (IQR) | 1 (0, 2) | 3 (1.5, 3) |
| Target joint (คน) มี ไม่มี | 9 5 | 2 2 |
| มัธยฐาน target joint (ข้อ) (IQR) | 1 (1, 3) | 1 (1, 1) |

ติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 1 ปี

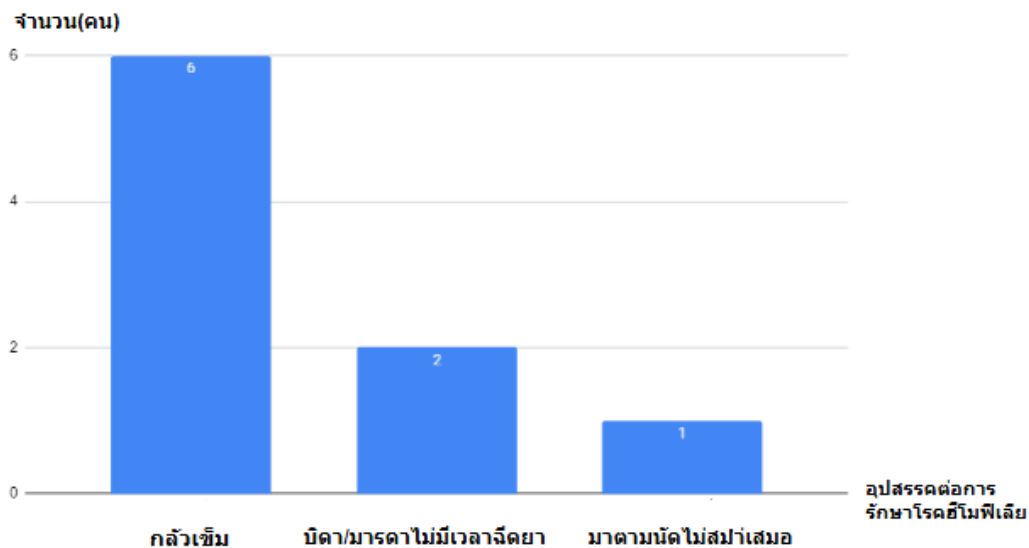
มัธยฐานอัตราการเลือดออกก่อนให้การรักษาเป็น 2.5 ครั้ง/ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์ 1, 4) ครั้ง/ปี มัธยฐานอัตราการเลือดออกหลังได้รับการรักษาเหลือ 0 ครั้ง / ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์ 0, 0) ครั้ง/ปี และลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p value < 0.002) ดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 ติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง

อุปสรรคต่อการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย

จากการศึกษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียทั้งหมด 18 คน ด้วยการตอบแบบสอบถามพบว่า กลัวเข็ม ทำให้ไม่ให้ความร่วมมือในการฉีดยามีจำนวน 6 คน คิดเป็นร้อยละ 33.3 บิดามารดาไม่มีเวลาฉีดยาให้มีจำนวน 2 คน คิดเป็นร้อยละ 11.1 มาตามนัดไม่สม่ำเสมอมีจำนวน 1 คน คิดเป็นร้อยละ 5.6 และไม่มีอุปสรรคต่อการรักษามีจำนวน 9 คน คิดเป็นร้อยละ 50 ดังรูปที่ 2



รูปที่ 2 อุปสรรคต่อการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย

อภิปรายผลการศึกษา

จากงานวิจัยนี้พบว่า มัชชฐานอัตราการเลือดออก (ครั้ง/ปี) เมื่อได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องลดลงเมื่อเทียบกับการได้รับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่า เมื่อได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง มัชชฐานอัตราการเลือดออกเป็น 5 ครั้ง/ปี ส่วนการได้รับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว มัชชฐานอัตราการเลือดออกเป็น 8 ครั้ง/ปี โดยมีนัยสำคัญทางสถิติ⁷ รวมถึงการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องสามารถลดจำนวนครั้งของการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลเมื่อเทียบกับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง ไม่มีผู้ป่วยที่ต้องได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว ต้องได้เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล คิดเป็นร้อยละ 17⁸ อีกทั้งสอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่า อัตราการเลือดออกในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁹ เมื่อเทียบกับการรักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว รวมถึงในผู้ป่วยทั้งหมดที่ได้รับการรักษาในงานวิจัยนี้ ไม่มีรายงานภาวะแทรกซ้อนเช่น ภาวะหลอดเลือดดำอักเสบ และจากงานวิจัยนี้ การรักษาเพื่อ

ป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องพบว่า หลังจกติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 1 ปี มีขบวนการอัตรการเลือดออกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาท่อนหน้า ที่ศึกษาในผู้ป่วยอีโมฟีเลียเอ อายุ 1 - 35 เดือน หลังได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่อง พบว่า หลังติดตามการรักษาเป็นระยะเวลา 1 ปี ค่าเฉลี่ยอัตรการเลือดออกเหลือ 1 - 3 ครั้ง/ปี⁹ และสอดคล้องกับการศึกษาท่อนหน้าของประเทศแคนาดา หลังจกติดตามรักษาเป็นระยะเวลา 5 ปี พบว่า อัตรการเลือดออกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ¹⁰ อย่างไรก็ตาม งานวิจัยนี้ มีขบวนการอายุที่เริ่มให้รักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องท่อนข้างซ้ายคือ 8 ปี ทำให้ผู้ป่วยมี target joint ถึง 9 คน ใน 14 คน ซึ่งเป็นผลมาจากปัญหาค่าใช้จ่ายแพคเตอร์ท่อนหน้าทีเบิกได้ยังมีจำนวนจำกัด⁴ อีกทั้งงบประมาณดังกล่าวยังไม่ครอบคลุมถึงการใ้สารอื่นทีไม่ใช่แพคเตอร์ห้ามเลือดในการป้องกันเลือดออกในผู้ป่วยโรคอีโมฟีเลียเช่น Emicizumab จึงควรเริ่มการรักษาแบบป้องกันขั้นต้น (primary prophylaxis) เพื่อลดอัตรการเกิด target joint และนำไปสู่การเกิดข้อพิการในอนาคต

การศึกษาท่อนหน้านี้พบว่า กลุ่มผู้ป่วยโรคอีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก ช่วงอายุ 8-16 ปี ทีได้รับการรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องมีคุณภาพชีวิตดีกว่ากลุ่มทีได้รับแพคเตอร์เมื่อมีอาการอย่างชัดเจน (p value 0.036) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในด้านกายภาพ ครอบครั้ว ก็พา งานอดิเรก¹¹ แต่จากงานวิจัยนี้ยังไม่ได้มีการศึกษาคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษา

งานวิจัยนี้พบว่า อุปสรรคต่อการรักษาโรคอีโมฟีเลียพบมากที่สุด คือ กลัวเข็ม ทำให้ไม่ให้ความร่วมมือในการรักษา ซึ่งแตกต่างจากการศึกษาท่อนหน้านี้ของประเทศจีน ทีอุปสรรคต่อการรักษาโรคอีโมฟีเลีย คือการจัดหาแพคเตอร์ เนื่องจากยามีราคาแพง ผู้ปกครองต้องจ่ายเงินเอง และการเข้าถึงบริการรักษาท่อนข้างยากเพราะระยะทางจากบ้านถึงศูนย์รักษาพยาบาลไกลมาก¹² รวมทั้งการศึกษาท่อนหน้านี้ของสหรัฐอเมริกา พบว่า อุปสรรคต่อการรักษาโรคอีโมฟีเลีย คือ ระยะทางไกลจากที่อยู่อาศัยมาถึง โรงพยาบาล และค่าใช้จ่ายยามีราคาแพงเช่นกัน¹³ ส่วนการศึกษาท่อนหน้านี้ ของโรงพยาบาลในรัฐบอสตัน ประเทศสหรัฐอเมริกา พบว่า อุปสรรคต่อการรักษา คือ การขาดความรู้ของผู้ป่วยเกี่ยวกับอาการเลือดออก รวมถึงการตระหนักถึงความสำคัญของการรักษา นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ปกครอง หรือ ผู้ดูแลเด็กวัยเรียนมักมีอุปสรรคด้านความไม่สะดวกในการมาติดตามการรักษา เนื่องจากระยะทางไป โรงพยาบาลท่อนข้างไกล ผู้ป่วยบางรายประสบปัญหาด้านการเงินในเรื่องค่าใช้จ่ายของแพคเตอร์เข็มขึ้น¹⁴ จะเห็นได้ว่า ประเทศอื่นส่วนใหญ่จะมีปัญหาด้านค่าใช้จ่ายแพคเตอร์เข็มขึ้น แต่สำหรับประเทศไทยสำนักงานหลักประกันสุขภาพได้สนับสนุนงบประมาณให้แก่ 35 โรงพยาบาลรวมถึงโรงพยาบาลขอนแก่นในการจัดซื้อแพคเตอร์เข็มขึ้น เพื่อใช้รักษาภาวะเลือดออกแต่เนิ่น ๆ เพื่อยกระดับคุณภาพการรักษา⁴ ทำให้ไม่มีอุปสรรคด้านค่าใช้จ่ายแต่มีปัญหาทางด้านจิตใจของผู้ป่วยและครอบครั้วแทน คือ การกลัวเข็ม ปัจจุบันยังมีการใ้สารอื่นทีไม่ใช่แพคเตอร์ห้ามเลือดในการป้องกันเลือดออกในผู้ป่วยโรคอีโมฟีเลีย คือ Emicizumab ซึ่งการใ้ monoclonal antibody เป็นอีกหนึ่งทางเลือกทีใ้เป็นการรักษาสำหรับผู้ป่วยโรคอีโมฟีเลียระดับรุนแรง สามารถลดอัตรการเลือดออกได้อย่างชัดเจน รวมทั้งป้องกันเลือดออกในข้อทีมักมีเลือดออกบ่อย (target joint) บริหารง่ายกว่าด้วย

วิธีการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยฉีดเดือนละครั้ง¹⁵ ลดอุปสรรคสำคัญของผู้ป่วยคือ การกลัวเข็ม เพราะช่วยลดจำนวนครั้งที่ต้องมาฉีดขาดลง ทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น และมาติดตามการรักษาดีขึ้น แต่ยานี้มีราคาแพงเมื่อเทียบกับแฟลคเตอร์เข้มข้น และปัจจุบันผู้ป่วยส่วนใหญ่ในระบบสาธารณสุข ประเทศไทยต้องรับผิดชอบค่าใช้จ่ายยานี้เอง หากต้องการใช้ จึงจำเป็นต้องให้ผู้บริหารระดับชาติที่เกี่ยวข้องพิจารณาถึงความคุ้มค่าของยานี้ต่อไป¹¹

ข้อจำกัดของงานวิจัยนี้ คือ จำนวนประชากรศึกษาน้อย เป็นการศึกษานอกระบบในโรงพยาบาลแห่งเดียว ไม่มีการควบคุมตัวแปรกวน (confounding factor) ยังไม่ได้ประเมินการตรวจข้อโดยละเอียด และไม่ได้ประเมินคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยหลังได้รับการรักษา

ข้อเสนอแนะในการทำวิจัยครั้งถัดไปจึงควรศึกษาในโรงพยาบาลหลายแห่ง ควบคุมตัวแปรกวน มีการตรวจประเมินข้อโดยละเอียด และประเมินคุณภาพชีวิตหลังการรักษาว่าดีขึ้นมากน้อยเพียงใด

บทสรุป

อัตราการเลือดออกเมื่อให้การรักษาเพื่อป้องกันภาวะเลือดออกอย่างต่อเนื่องลดลงมากกว่าเมื่อเทียบกับการให้รักษาภาวะเลือดออกที่เกิดขึ้นแล้ว prophylaxis: Median ABR = 3 ครั้ง/ปี หลัง prophylaxis: Median ABR = 0 ครั้ง/ปี p value < 0.002 และอุปสรรคต่อการรักษา ได้แก่ กลัวเข็ม มีจำนวนมากที่สุด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ อาจารย์แพทย์หญิงสุร ชัยนันท์สมิตย์ นายแพทย์ผู้ทรงคุณวุฒิวุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขากุมารเวชศาสตร์และอนุบาลกุมารเวชศาสตร์แสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขากุมารเวชศาสตร์โลหิตวิทยา กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่นที่ให้คำปรึกษาและได้กรุณาตรวจแก้ไขให้การศึกษาครั้งนี้สำเร็จได้

ขอขอบพระคุณ อาจารย์แพทย์หญิงอภิวรรณ ศิริคะเนรัตน์ นายแพทย์เชี่ยวชาญวุฒิบัตรแสดงความรู้ความชำนาญในการประกอบวิชาชีพเวชกรรมสาขากุมารเวชศาสตร์ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลศูนย์ขอนแก่น

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพชรพรรณ สุรพลชัย วุฒิบัตรกุมารเวชศาสตร์โรคเลือด ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ให้คำปรึกษาและได้กรุณาตรวจแก้ไขให้การศึกษาครั้งนี้สำเร็จได้

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ (พิเศษ) นายแพทย์ภิเชก ยิ้มยิ้ม นายแพทย์เชี่ยวชาญ วุฒิบัตรกุมารเวชศาสตร์โรคทางเดินอาหารและตับ กลุ่มงานกุมารเวชกรรม หัวหน้ากลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น ที่กรุณาให้ทำการศึกษานี้

ขอขอบคุณ แพทย์ พยาบาล เจ้าหน้าที่ รวมถึงผู้ป่วยที่เข้ารับรักษาตัวในโรงพยาบาลขอนแก่นทุกท่าน ที่ได้ให้ความร่วมมือในการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Chuansamrit A, Isarangkura P, Hathirat P, Chiewsilp P, Kittikol J. Care of Thai hemophilia patients from 1969 to 1991. *J Med Assoc Thai.* 1993;76:S92-102.
2. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of neonates with haemophilia. *Br J Haematol.* 2001;112:264-74.
3. คารินทร์ ซอโสติกุล. การรักษาโรคฮีโมฟีเลีย. ใน: ปัญญา เสกสรรค์, สามารถ ภคกษมา, กมล เผือกเพ็ช, ปิติ เตชะวิจิตร บรรณาธิการ. 3rd Intensive Review in Pediatric: Hematology-oncology; 7-8 กันยายน 2561; โรงแรมอโนมา แกรนด์ กรุงเทพฯ. กรุงเทพฯ: อักษรการพิมพ์; 2561. หน้า 119-24.
4. อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์. ทิศทางโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทย. *วารสาร โลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต.* 2564;30:103-9.
5. Oldenburg J, Yan S, Maro G, Krishnarajah G, Tiede A. Assessing bleeding rates, related clinical impact and factor utilization in German hemophilia B patients treated with extended half-life rIX-FP compared to prior drug therapy. *J Current Med Res Opinion.* 2020;36:9-15.
6. Reding MT, Pabinger I, Lalezari S, Santagostino E, Mancuso ME. Target joint resolution in patients with haemophilia A receiving long-term prophylaxis with BAY 94-9027. *Haemophilia.* 2020;26:201-4.
7. Ali RM, Abid M, Zafar S, Ali MS, Nadeem R, Ahmed R, et al. Management of severe hemophilia A: Low-dose prophylaxis vs on-demand treatment. *Cureus.* 2023;15:e41410.
8. Chozie NA, Primacakti F, Gatot D, Setiabudhy RD, Tulaar AB, Prasetyo M. Comparison of the efficacy and safety of 12-month low-dose factor VIII tertiary prophylaxis vs on-demand treatment in severe hemophilia A children. *Haemophilia.* 2019;25:633-9.
9. Karimi M, Eshghi P, Safarpour MM, Haghpanah S, Meshksar A, Zahedi Z, et al. Modified primary prophylaxis in previously untreated patients with severe hemophilia A in Iran. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2018;40:188-91.
10. Keipert C, Müller-Olling M, Gauly F, Arras-Reiter C, Hilger A. Annual bleeding rate: Pitfalls of clinical trial outcomes in hemophilia patients. *Clin Transl Sci.* 2020;13:1127-36.
11. ยี่งยง ชินธรรมมิตร. โรคฮีโมฟีเลีย. *โลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2565;32:191-2.
12. Liu Z, Feng J, Fang Y, Cheng Y, Li S. Barriers to prophylaxis treatment among hemophilia a patients and caregivers in Shandong Province. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18:226-36.
13. Zhou Z, Riske B, Forsberg AD, Ullman M, Baker JR, Koerper MA, et al. Self-reported barrier to hemophilia care in people with factor VIII deficiency. *Am J Prev Med.* 2011;41:S346-53.

14. Saxena K. Barriers and perceived limitations to early treatment of hemophilia. *J Blood Med.* 2013;4:49–56.
15. Batt K, Schultz BG, Caicedo J, Hollenbeak CS, Agrawal N, Chatterjee S, et al. A real-world study comparing pre-post billed annualized bleed rates and total cost of care among non-inhibitor patients with hemophilia a switching from FVIII prophylaxis to emicizumab. *J Current Med Res Opinion.* 2022;38:1685–93.