

BLEEDING & THROMBOTIC DISORDERS 2023



แนวทางการวินิจฉัยและรักษา โรคเลือดออกง่ายและ หลอดเลือดอุดตัน 2566

- Hemophilia and von Willebrand Disease
- Venous Thromboembolism in Children
- Venous Thromboembolism in Adults
- Direct Oral Anticoagulants Associated Bleeding
- Cancer Associated Thrombosis
- Immune Thrombocytopenia in Children
- Immune Thrombocytopenia in Adults

บรรณาธิการ:

นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์
นายแพทย์ธีระ ฤชตระกูล
แพทย์หญิงดารินทร์ ชอโสดิกกุล
นายแพทย์รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล



แนวทางการวินิจฉัยและรักษา โรคเลือดออกง่ายและหลอดเลือดอุดตัน 2566

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Bleeding and Thrombotic Disorders 2023

- Hemophilia and von Willebrand Disease
- Venous Thromboembolism in Children
- Venous Thromboembolism in Adults
- Direct Oral Anticoagulants Associated Bleeding
- Cancer Associated Thrombosis
- Immune Thrombocytopenia in Children
- Immune Thrombocytopenia in Adults

บรรณาธิการ:

นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์

นายแพทย์ธีระ ฤชตระกูล

แพทย์หญิงดารินทร์ ซอไลติกุล

นายแพทย์รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล

แนวทางการวินิจฉัยและรักษา โรคเลือดออกง่ายและหลอดเลือดอุดตัน 2566

บรรณาธิการ: พลภัทร ไรจน์นครินทร์

ธีระ ฤชตระกูล

ดารินทร์ ชอโสดิกุล

รุ่งโรจน์ เนตรศิริกุล

ข้อมูลทางบรรณานุกรมของสำนักหอสมุดแห่งชาติ

แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคเลือดออกง่ายและหลอดเลือดอุดตัน 2566.--

กรุงเทพฯ : สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย, 2566.

288 หน้า.

1. ภาวะอุดตันของหลอดเลือดจากลิ่มเลือด. 2. ฮีโมฟีเลีย. I. พลภัทร ไรจน์นครินทร์.

II. ชื่อเรื่อง.

616.1572

ISBN 978-616-8207-04-8

สงวนลิขสิทธิ์

เผยแพร่ พ.ศ. 2566

ราคา 200 บาท

จัดทำโดย

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

ชั้น 10 อาคารเฉลิมพระบารมี 50 ปี เลขที่ 2 ซอยศูนย์วิจัย ถนนเพชรบุรีตัดใหม่

เขตห้วยขวาง กรุงเทพฯ 10310

โทร. 0 2716 5977

ออกแบบ

บริษัท ปริ้นท์แอนด์มอร์ จำกัด

112/36 หมู่ที่ 6 ตำบลพันท้ายนรสิงห์ อำเภอเมืองสมุทรสาคร จังหวัดสมุทรสาคร 74000

โทร. 06 4592 6359

สารจากนายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

พันธกิจของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยส่วนหนึ่ง คือ การส่งเสริมพัฒนาคุณภาพการบริการทางโลหิตวิทยาอย่างต่อเนื่อง ดำรงไว้ซึ่งมาตรฐานการดูแลรักษาผู้ป่วยแบบองค์รวม และเป็นแหล่งอ้างอิงข้อมูลทางวิชาการที่ทันสมัย จึงได้มีกลยุทธ์ที่จะต้องมีการพัฒนามาตรฐานการดูแลผู้ป่วยตามแนวทางเวชปฏิบัติโรคทางโลหิตวิทยา (Clinical Practice Guideline – CPG) ซึ่งสมาคมโลหิตวิทยาฯ ได้จัดทำแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคทางโลหิตวิทยา มาแล้ว 4 ครั้ง เมื่อปี พ.ศ. 2543, พ.ศ. 2554, พ.ศ. 2556-2557 และ พ.ศ. 2561-2562

เนื่องจากการดูแลรักษาผู้ป่วยทางโลหิตวิทยามีวิวัฒนาการของการสืบค้น และยาที่ใช้รักษาโรคต่าง ๆ เหล่านี้มีการพัฒนาอย่างมากมาย เพื่อให้มีการรักษาที่ทันสมัย ในปี พ.ศ. 2565-2566 สมาคมโลหิตวิทยาฯ จึงได้ดำเนินการปรับปรุงแนวทางการรักษาโรคอีกครั้ง เพื่อให้มีความก้าวหน้าและครอบคลุมโรคทางโลหิตวิทยาให้มากยิ่งขึ้น ทั้งผู้ป่วยเด็กและผู้ป่วยผู้ใหญ่ โดยคณาจารย์แพทย์ที่เกี่ยวข้องทางโลหิตวิทยานิตต่าง ๆ การจัดทำได้อาศัยหลักฐานอ้างอิงเชิงประจักษ์ทางวิชาการที่มีอยู่ในปัจจุบัน ให้น้ำหนักความน่าเชื่อถือของหลักฐาน เป็น level of evidence และกำหนดน้ำหนักของคำแนะนำ (degree of recommendation) และมีการทำประชาพิจารณ์รับฟังความเห็นจากผู้ใช้นำนานี้

สำหรับแนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคทางโลหิตวิทยา ปี พ.ศ. 2566 เล่มนี้ จัดทำขึ้นเพื่อเป็นแนวทางในการรักษาผู้ป่วย ที่มีเนื้อหาประกอบด้วยด้วย (1) โรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลลิแบรนด์ (2) โรคหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในเด็ก (3) โรคหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ใหญ่ (4) ภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรง (5) โรคหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรคมะเร็ง (6) โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันในเด็ก และ (7) โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม การตัดสินใจรักษาผู้ป่วยแต่ละรายย่อมขึ้นกับสถานการณ์ สภาพแวดล้อม และพื้นฐานของผู้ป่วยแต่ละรายมาประกอบการพิจารณาเลือกวิธีการรักษาด้วย

ผมขอขอบคุณคณะกรรมการบริหารสมาคมฯ และคณะอนุกรรมการที่จัดทำแนวทางการรักษาโรคทางโลหิตวิทยาทุกท่านที่อุทิศเวลาช่วยกันทำแนวทางการวินิจฉัยและรักษา และขอขอบคุณกองบรรณาธิการที่ได้จัดทำเป็นรูปเล่มของหนังสือเล่มนี้ และหวังเป็นอย่างยิ่งว่า แนวทางการวินิจฉัยและรักษาโรคนี้จะนำไปสู่การรักษาโรคทางโลหิตวิทยาในประเทศไทยให้ได้ผลดีขึ้น และมีมาตรฐานที่มีความทันสมัยต่อไป

ศาสตราจารย์ นายแพทย์พลภัทร โรจน์นครินทร์

นายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

1 พฤษภาคม 2566

สารบัญ

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลลิแบรนด์	1
• คำนำ	2
• การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลลิแบรนด์ (Hemophilia and von Willebrand disease) ปี พ.ศ. 2566	4
• เนื้อหา กลุ่มเป้าหมาย และวัตถุประสงค์	5
• คำสั่ง สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ที่ 3/2564	6
• คำสั่ง สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ที่ 25/2559	8
• คณะอนุกรรมการจัดทำและผลประโยชน์ทับซ้อน	9
• กิตติกรรมประกาศ	10
• คำชี้แจงน้ำหนักหลักฐานอ้างอิง*	11
• การให้น้ำหนักคำแนะนำ*	12
• โรคฮีโมฟีเลีย (Hemophilia)	13
• การตรวจหาพาหะฮีโมฟีเลีย	16
• การรักษาภาวะเลือดออกในโรคฮีโมฟีเลีย (Acute bleeding management in hemophilia)	18
• การรักษาแบบป้องกันการเกิดเลือดออก (Prophylactic treatment หรือ prophylaxis)	22
• แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ (Inhibitor)	29
• การให้แฟคเตอร์เพื่อป้องกันเลือดออกในภาวะผ่าตัด	36
• ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย	44
• โรควอนวิลลิแบรนด์ (von Willebrand disease)	49
• การวินิจฉัยโรควอนวิลลิแบรนด์	53
• การรักษาผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์	62
• สารบัญตาราง	68
• สารบัญแผนภูมิ	68

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคหลอดเลือดอุดตัน	69
ในหลอดเลือดดำในเด็ก	
• คำนำ	70
• คำสั่งสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยที่ 2/2564	72
• คณะอนุกรรมการจัดทำและผลประโยชน์ทับซ้อน	73
• การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาหลอดเลือดอุดตัน ในหลอดเลือดดำในเด็ก	74
• เนื้อหา กลุ่มเป้าหมาย และ วัตถุประสงค์	75
• คำชี้แจงน้ำหนักหลักฐานอ้างอิง*	76
• การให้น้ำหนักคำแนะนำ*	77
• บทนำ	78
• การพัฒนาระบบการแข็งตัวของเลือดในเด็ก	79
• พยาธิกำเนิด	80
• พยาธิกำเนิดของภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน	80
• พยาธิกำเนิดของภาวะหลอดเลือดดำสมองอุดตัน	83
• อาการและอาการแสดงของภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ	85
• การตรวจทางรังสีวินิจฉัยและการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อการวินิจฉัย ของภาวะหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำ	85
• การตรวจเพิ่มเติมในผู้ป่วยที่สงสัยหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดแดงปอด (pulmonary embolism)	86
• แนวทางปฏิบัติในการสืบค้นหาปัจจัยแนวโน้มการเกิดหลอดเลือดอุดตัน ในผู้ป่วยเด็กไทย	87
• การรักษาภาวะหลอดเลือดอุดตันในเด็ก	89
• การป้องกันการเกิดหลอดเลือดดำอุดตันในเด็ก	101
• ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดอุดตัน	106
• ภาวะแทรกซ้อนของหลอดเลือดดำสมองอุดตัน	108
• เอกสารอ้างอิง	110
• ภาคผนวก 1 สารบัญญัตินำ	116

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ใหญ่	117
• คำนำ	118
• การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ใหญ่	120
• เนื้อหา กลุ่มเป้าหมาย และวัตถุประสงค์	121
• คำสั่งสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย	122
• กิตติกรรมประกาศ	124
• คณะอนุกรรมการจัดทำและผลประโยชน์ทับซ้อน	125
• คำชี้แจงน้ำหนักหลักฐานอ้างอิง	126
• การให้น้ำหนักคำแนะนำ	127
• โรคหลอดเลือดดำอุดตัน (Venous Thromboembolism-VTE)	128
• แนวทางการวินิจฉัยหลอดเลือดดำอุดตัน (VTE Diagnosis)	133
• การตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อหาภาวะเลือดแข็งตัวง่าย (Thrombophilia Testing)	137
• การรักษาระยะเฉียบพลันและระยะยาว (Acute and Long-Term Therapy)	144
• การรักษาระยะยาวต่อเนื่อง (Extended Therapy)	153
• การแก้ไขภาวะเลือดออกผิดปกติในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านการแข็งตัวของเลือด	159
• การดูแลผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านการแข็งตัวของเลือดในระหว่างการผ่าตัด	168
• การป้องกันภาวะหลอดเลือดดำอุดตัน (VTE Prophylaxis)	183
• สารบัญชตาราง	194
• สารบัญแผนภูมิ	195
แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรง	197
แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคหลอดเลือดดำอุดตันในผู้ป่วยโรคมะเร็ง	215

แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันในเด็ก	229
• คำนำ	230
• เนื้อหา กลุ่มเป้าหมาย และ วัตถุประสงค์	233
• คำสั่งสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยที่ 4/2564	234
• คณะอนุกรรมการจัดทำและผลประโยชน์ทับซ้อน	235
• กิตติกรรมประกาศ	236
• คำชี้แจงน้ำหนักหลักฐานอ้างอิง	237
• การให้น้ำหนักคำแนะนำ	238
• บทนำ	239
• พยาธิกำเนิดและพยาธิสรีรวิทยา	239
• อาการและอาการแสดง	240
• การตรวจทางห้องปฏิบัติการ	240
• การรักษาโรค newly diagnosed ITP	242
• การรักษาภาวะเลือดออกรุนแรงที่คุกคามต่อชีวิต	246
• การรักษาโรค persistent และ chronic ITP	247
• ภาคผนวก 1 สารบัญญัตินำ	252
• ภาคผนวก 2 คำย่อ	252
แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรค Immune Thrombocytopenia (ITP)	253
in Adults	



**แนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษา
โรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลเลแบรนด์
Guideline for Diagnosis and Treatment of Hemophilia
and von Willebrand Disease**

**โดย
คณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรค
Hemophilia and von Willebrand Disease
สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย**

ปีที่จัดทำ พ.ศ. 2566



คำนำ

โรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลเลิบรอนด์ (Hemophilia and von Willebrand disease) เป็นโรคที่มีความสำคัญและพบได้ไม่น้อยในประเทศไทย ตัวโรคอาจทำให้ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง มีความเสี่ยงต่อภาวะทุพพลภาพและเสียชีวิต นอกจากนี้ การรักษาบางชนิดยังอาจมีผลข้างเคียงที่รุนแรงและอาจมีค่าใช้จ่ายที่สูง ดังนั้น การทราบถึงวิธีการวินิจฉัยที่ถูกต้อง การเริ่มรักษาอย่างทันท่วงที และการเลือกวิธีการรักษาที่เหมาะสม จึงมีความสำคัญสำหรับแพทย์และบุคลากรทางแพทย์ที่เกี่ยวข้องกับการดูแลผู้ป่วยโรคนี้

คณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลเลิบรอนด์ ได้รวบรวมความรู้จากผลงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ ร่วมกับประสบการณ์ในการรักษาผู้ป่วย จัดทำเป็นแนวทางที่ได้มีการปรับให้เหมาะสม สอดคล้องกับสภาวะทางการแพทย์ บุคลากร และความพร้อมของระบบสาธารณสุขของประเทศไทย เพื่อให้แพทย์ทั่วไป อายุรแพทย์ กุมารแพทย์ และโลหิตแพทย์สามารถนำไปใช้เป็นแนวทางการดูแลและรักษาผู้ป่วยเหล่านี้ในปี พ.ศ. 2560

ในปี พ.ศ. 2564 ทางอนุกรรมการ Thrombosis and Hemostasis ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย มีความเห็นว่ามีความก้าวหน้าสำคัญในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคเหล่านี้ ซึ่งน่าจะช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยในบริบทของประเทศไทยได้ จึงได้ปรับปรุงและเพิ่มเติมเนื้อหาแนวทางการรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลเลิบรอนด์ให้มีความทันสมัย โดยเฉพาะการรักษาแบบป้องกันการเกิดเลือดออก (Prophylaxis) เพื่อเผยแพร่ในปี พ.ศ. 2566 นี้

อนึ่ง แนวทางในการรักษาโรคต่าง ๆ ไม่ได้เป็นมาตรฐานหรือข้อกำหนดสำหรับแพทย์ในการดูแลรักษาโรคเหล่านี้แต่อย่างใด หากแต่เป็นแหล่งข้อมูลแหล่งหนึ่งเพื่อช่วยสนับสนุนการดูแลผู้ป่วยสำหรับแพทย์และบุคลากรสาธารณสุข ดังนั้น แนวทางเวชปฏิบัติที่จัดทำขึ้นจึงไม่สามารถนำไปใช้ตัดสินการรักษาของแพทย์ที่แตกต่างออกไปว่าถูกหรือผิด เพราะในการดูแลรักษาผู้ป่วยนั้นมีปัจจัยทั้งจากสภาวะพื้นฐานของผู้ป่วยและครอบครัว สภาวะแวดล้อม หรือตัวแปรอื่นที่มีความแตกต่างกันไปตามสถานการณ์ ส่งผลทำให้แพทย์ทำการตัดสินใจให้การรักษาที่แตกต่างกันออกไปได้ รวมถึงความพร้อมของสถาบันทางการแพทย์และบุคลากรในแต่ละที่ ร่วมกับความประสงค์ของผู้ป่วยและญาติ ซึ่งต้องมีการประมวลข้อมูลและตัดสินใจร่วมกันทั้งแพทย์ผู้ดูแลและผู้ป่วย โดยยึดถือผลประโยชน์ของผู้ป่วยเป็นหลักสำคัญที่สุด ดังนั้นผู้ป่วยบางรายอาจได้รับการรักษาที่แตกต่างจากแนวทางที่แนะนำไว้ได้

ข้อเสนอแนะในแนวทางปฏิบัตินี้ประมวลมาจากข้อมูลการศึกษาที่เป็นที่ยอมรับในวงการวิชาการ ซึ่งได้จากการทบทวนวารสารทางการแพทย์ ร่วมกับความเห็นของคนส่วนใหญ่ในคณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลเลิบรอนด์ แพทย์ที่นำแนวทางนี้ไปใช้จำเป็นต้องพูดคุยปรึกษากับผู้ป่วย ตลอดจนใช้การตัดสินใจทางการแพทย์ที่เป็นอิสระในบริบทของสภาวะแวดล้อมทางคลินิกของผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้น แนวทางเวชปฏิบัตินี้จึงถือเป็นเครื่องมือส่งเสริมคุณภาพในการบริการด้านสุขภาพที่เหมาะสมกับทรัพยากรและเงื่อนไขในสังคมไทย โดยหวังผลในการแก้ไขปัญหาสุขภาพของคนไทย

อย่างมีประสิทธิภาพและคุ้มค่า ข้อเสนอแนะต่าง ๆ ในแนวทางเวชปฏิบัตินี้ไม่ใช่ข้อบังคับของการปฏิบัติ ผู้ใช้สามารถปฏิบัติแตกต่างไปจากข้อเสนอแนะได้ในกรณีที่สถานการณ์แตกต่างออกไปหรือมีเหตุผลที่สมควร โดยใช้วิจารณญาณที่เป็นที่ยอมรับในสังคม

แนวทางการรักษานี้จะสำเร็จไปไม่ได้ หากไม่ได้รับความร่วมมือจากแพทย์โรคเลือดจากสถาบันต่าง ๆ ที่ได้อุทิศเวลาในการพัฒนาแนวทางการรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลลิแบรนด์ฉบับนี้ คณะผู้จัดทำหวังเป็นอย่างยิ่งว่า แนวทางฉบับนี้จะให้ประโยชน์สูงสุดในการใช้ประกอบการดูแลผู้ป่วย หากมีข้อผิดพลาดประการใด ต้องขออภัยมา ณ ที่นี้

พญ.ดารินทร์ ชอโสตติกุล

นพ.รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล

นพ.ธีระ ฤชุตระกุล

นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์

บรรณาธิการแนวทางการรักษาโรค Bleeding and Thrombosis

สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย

การพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติ สำหรับการดูแลรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลเลิบรอนด์ (Hemophilia and von Willebrand disease) ปี พ.ศ. 2566

กระบวนการในการพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการดูแลรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลเลิบรอนด์ (Hemophilia and von Willebrand disease) เริ่มครั้งแรกในปี พ.ศ. 2559 โดยคณะกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลเลิบรอนด์ และอนุกรรมการ Thrombosis and Hemostasis ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยได้ปรับปรุงและเพิ่มเติมแนวทางเวชปฏิบัตินี้ ให้ทันสมัยเหมาะสมสำหรับประเทศไทย เพื่อเผยแพร่ในปี พ.ศ. 2566 และแบ่งเป็นหัวข้อย่อยต่าง ๆ ดังนี้

1. โรคฮีโมฟีเลีย (Hemophilia)
2. การตรวจหาพาหะฮีโมฟีเลีย
3. การรักษาภาวะเลือดออกในโรคฮีโมฟีเลีย (Acute bleeding management in hemophilia)
4. การรักษาแบบป้องกันการเกิดเลือดออก (Prophylaxis)
5. การรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ (Inhibitor) ในประเทศไทย
6. การให้แฟคเตอร์เพื่อป้องกันการเลือดออกในภาวะผ่าตัด
7. ภาวะแทรกซ้อนในผู้ป่วยฮีโมฟีเลีย
8. โรควอนวิลเลิบรอนด์ (von Willebrand disease)
9. การวินิจฉัยโรควอนวิลเลิบรอนด์
10. การรักษาผู้ป่วยโรควอนวิลเลิบรอนด์

การดำเนินการเพื่อพัฒนาแนวทางเวชปฏิบัตินี้ ทางอนุกรรมการได้ทบทวนหลักฐานวิชาการที่เป็น randomized controlled trials, observation study, retrospective analysis, systematic review, meta-analysis และ clinical trial ต่าง ๆ ในการรักษาโรคนี้ และนำเข้าพิจารณาในที่ประชุมคณะอนุกรรมการฯ เพื่อร่างแนวทางการดูแลรักษาโรค โดยอาศัยหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีในปัจจุบัน ร่วมกับการให้ความเห็นพ้องของคณะอนุกรรมการทั้งหมด (expert consensus) เพื่อให้คำแนะนำมีความเหมาะสมตรงกับบริบทและสอดคล้องกับนโยบายด้านการแพทย์และการสาธารณสุขของประเทศไทย จากนั้นได้นำแนวทางเวชปฏิบัตินี้ เสนอเพื่อการทำประชาพิจารณ์ในเว็บไซต์ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย และที่ประชุมประชาพิจารณ์ที่จัดขึ้น และนำข้อเสนอแนะจากการทำประชาพิจารณ์ที่ได้จากเว็บไซต์ และที่ประชุมวิชาการสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยมาพิจารณาแก้ไข สำหรับระยะเวลาในการทบทวนแนวทางปฏิบัตินั้น ทางอนุกรรมการฯ มีดำริที่จะทบทวนทุก 3 ปี และบรรจุลงในเว็บไซต์ของสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย เพื่อให้สมาชิกของสมาคมฯ และบุคลากรทางการแพทย์อื่นๆ สามารถค้นคว้าได้จาก www.tsh.or.th โดยไม่มีค่าใช้จ่ายแต่อย่างใด

เนื้อหา กลุ่มเป้าหมาย และวัตถุประสงค์

ประเด็นสำคัญของแนวทางนี้มุ่งเน้นไปที่แนวทางการวินิจฉัย แนวทางการสืบค้นทางห้องปฏิบัติการ และแนวทางการรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลลิแบรนด์ ประโยชน์ที่ได้รับจากแนวทางเวชปฏิบัตินี้คือ ทำให้การดูแลรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลลิแบรนด์ เป็นมาตรฐานและไปในทิศทางเดียวกัน ทำให้ผลลัพธ์ของการรักษาโรคนี้ดีขึ้น ลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนจากตัวโรคและจากการรักษา ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

แผนกสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการใช้แนวทางดังกล่าว

- แผนกโลหิตวิทยา
- แผนกอายุรศาสตร์
- แผนกกุมารเวชศาสตร์
- แผนกรังสีรักษา
- แผนกเวชศาสตร์ครอบครัว
- ฝ่ายการพยาบาล

กลุ่มเป้าหมาย

- โลหิตแพทย์
- กุมารแพทย์
- แพทย์ทั่วไป
- รังสีแพทย์
- พยาบาลวิชาชีพ
- บุคลากรด้านสุขภาพรวมถึงเครือข่ายสุขภาพต่าง ๆ

วัตถุประสงค์ของการจัดทำแนวทาง

- เพื่อพัฒนาแนวทางการดูแลรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลลิแบรนด์
- เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ สำหรับการดูแลผู้ป่วยอย่างมีระบบทั้งในด้านการวินิจฉัย การประเมินผู้ป่วย การรักษา การติดตามผลของการรักษาตลอดการบริหารจัดการด้านการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลลิแบรนด์

กลุ่มประชากรเป้าหมาย

- ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลลิแบรนด์



คำสั่ง สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ที่ 3/2564

เรื่อง แต่งตั้งคณะกรรมการปรับปรุงแนวทางการรักษาโรค Thrombosis & Hemostasis พ.ศ. 2565

ด้วยสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย จะจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรค Thrombosis & Hemostasis ฉบับปรับปรุง พ.ศ. 2565 โดยมีวัตถุประสงค์ให้เป็นแหล่งข้อมูลที่เป็นทันสมัยสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคทางโลหิตวิทยาอย่างเป็นระบบ ซึ่งเนื้อหาจะประกอบด้วยแนวทางการวินิจฉัยและรักษาต่าง ๆ ดังนี้

- โรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลเลิบแบรนด์ (Hemophilia and von Willebrand disease)
- โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันในเด็ก (Immune Thrombocytopenia (ITP) in Children)
- โรคเกล็ดเลือดต่ำจากภูมิคุ้มกันในผู้ใหญ่ (Immune Thrombocytopenia (ITP) in Adults)
- โรคหลอดเลือดอุดตันในหลอดเลือดดำในเด็ก (Venous Thromboembolism (VTE) in Children)
- โรคหลอดเลือดดำชั้นลึกอุดตันในผู้ใหญ่ (Venous Thromboembolism (VTE) in Adults)
- ภาวะเลือดออกในผู้ป่วยที่รับประทานยาต้านการแข็งตัวของเลือดชนิดรับประทานที่ออกฤทธิ์ยับยั้งปัจจัยการแข็งตัวของเลือดโดยตรง (Bleeding in Patients Taking Direct Oral Anticoagulants)
- โรคหลอดเลือดอุดตันในผู้ป่วยโรคมะเร็ง (Cancer-associated Thrombosis)

จึงขอแต่งตั้งผู้มีรายชื่อต่อไปนี้เป็น คณะกรรมการปรับปรุงแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการวินิจฉัยและรักษาโรค Thrombosis & Hemostasis พ.ศ. 2565

- | | |
|------------------------------|------------|
| 1. นพ.พลภัทร ไรจน์นครินทร์ | ที่ปรึกษา |
| 2. นพ.ธีระ ฤชตระกูล | ประธาน |
| 3. นพ.ชาญชัย ไตรวารี | อนุกรรมการ |
| 4. นพ.ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา | อนุกรรมการ |
| 5. นพ.ณัฐศรุต ส่งทวี | อนุกรรมการ |
| 6. พญ.ดารินทร์ ซอสดิติกุล | อนุกรรมการ |
| 7. นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ | อนุกรรมการ |
| 8. นพ.นันทิ์ นาคบุญนำ | อนุกรรมการ |



9. นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล	อนุกรรมการ
10. พญ.บุญทริกา สุวรรณวิบูลย์	อนุกรรมการ
11. นพ.ปิติพงศ์ กิจรัตนะกุล	อนุกรรมการ
12. พญ.พัชรี คำวิไลย์ศักดิ์	อนุกรรมการ
13. นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ	อนุกรรมการ
14. พญ.พิจิกา จันทราธรรมชาติ	อนุกรรมการ
15. นพ.ยิ่งยง ชินธรรมมิตร	อนุกรรมการ
16. นพ.รัฐพันธ์ ละมุล	อนุกรรมการ
17. นพ.รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล	อนุกรรมการ
18. พญ.สมใจ กาญจนางศ์กุล	อนุกรรมการ
19. พญ.นงนุช สิริชัยนันท์	อนุกรรมการ และเลขานุการ

ทั้งนี้ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 20 ธันวาคม 2564

ลงชื่อ



(ศ.นพ.พลภัทร โรจนันครินทร์)

นายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย



คำสั่ง สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย ที่ 25/2559

เรื่อง แต่งตั้งคณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรค Hemophilia and von Willebrand disease

ด้วยสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย จะจัดทำหนังสือแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับการรักษาโรค Hemophilia and von Willebrand disease ปี พ.ศ. 2560 โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อให้เป็นแหล่งข้อมูลสำหรับบุคลากรทางการแพทย์ในการดูแลผู้ป่วยโรคทางโลหิตวิทยาอย่างมีระบบต่อไป จึงขอแต่งตั้งให้ผู้มีรายนามต่อไปนี้เป็นคณะอนุกรรมการจัดทำแนวทางการรักษาโรค Hemophilia and von Willebrand disease

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 1. พญ.อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ | ที่ปรึกษา |
| 2. นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ | ประธาน |
| 3. นพ.ชาญชัย ไตรวรารี | อนุกรรมการ |
| 4. นพ.ธีระ ฤชุตระกุล | อนุกรรมการ |
| 5. นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล | อนุกรรมการ |
| 6. นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์ | อนุกรรมการ |
| 7. พญ.พัชรี คำวิไลย์ศักดิ์ | อนุกรรมการ |
| 8. พญ.พิจิภา จันทราธรรมชาติ | อนุกรรมการ |
| 9. นพ.รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล | อนุกรรมการ |
| 10. พญ.สมใจ กาญจนางศ์กุล | อนุกรรมการ |
| 11. พญ.ดารินทร์ ซอโสตถิกุล | อนุกรรมการ และเลขานุการ |

ทั้งนี้ตั้งแต่บัดนี้เป็นต้นไป

ประกาศ ณ วันที่ 13 กันยายน 2559

ลงชื่อ

(นพ.วิชัย ประยูรวิวัฒน์)

นายกสมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย



คณะอนุกรรมการจัดทำและผลประโยชน์ทับซ้อน

- | | |
|---------------------------------|---------|
| 1. พญ.อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์ | : ไม่มี |
| 2. นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุขศิริ | : ไม่มี |
| 3. นพ.ชาญชัย ไตรวรารี | : ไม่มี |
| 4. นพ.ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภณ | : ไม่มี |
| 5. พญ.ดารินทร์ ชอโสดิกุล | : ไม่มี |
| 6. นพ.ธีระ ฤชตระกูล | : ไม่มี |
| 7. พญ.นงนุช สิริชัยนันท์ | : ไม่มี |
| 8. นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ | : ไม่มี |
| 9. พญ.บุญทริกา สุวรรณวิบูลย์ | : ไม่มี |
| 10. นพ.บุญชู พงศ์นากุล | : ไม่มี |
| 11. นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์ | : ไม่มี |
| 12. พญ.พัชรี คำวิลัยศักดิ์ | : ไม่มี |
| 13. พญ.พิจิกา จันทราธรรมชาติ | : ไม่มี |
| 14. นพ.รัฐพันธ์ ละมุล | : ไม่มี |
| 15. นพ.รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล | : ไม่มี |
| 16. พญ.สมใจ กาญจนางค์กุล | : ไม่มี |
| 17. นพ.ณัฐศรุต ส่งทวี่ | : ไม่มี |

กิตติกรรมประกาศ

แนวทางการรักษาโรคฮีโมฟีเลียและวอนวิลลิแบรนด์เล่มนี้จัดทำขึ้นโดยมีคณะกรรมการดังต่อไปนี้

1. พญ.อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์	ที่ปรึกษา
2. นพ.พันธุ์เทพ อังชัยสุศิริ	ประธาน
3. นพ.ชาญชัย ไตรวารี	อนุกรรมการ
4. นพ.ชาตรี ชัยอดิศักดิ์โสภา	อนุกรรมการ
5. นพ.ธีระ ฤชตระกูล	อนุกรรมการ
6. พญ.นงนุช สิริชัยนันท์	อนุกรรมการ
7. นพ.นภชาญ เอื้อประเสริฐ	อนุกรรมการ
8. พญ.บุณทริกา สุวรรณวิบูลย์	อนุกรรมการ
9. นพ.บุญชู พงศ์ธนากุล	อนุกรรมการ
10. นพ.พลภัทร ไรจน์นรินทร์	อนุกรรมการ
11. พญ.พัชรี คำวิไลยศักดิ์	อนุกรรมการ
12. พญ.พิจิกา จันทราธรรมชาติ	อนุกรรมการ
13. นพ.รัฐพันธ์ ละมุล	อนุกรรมการ
14. นพ.รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล	อนุกรรมการ
15. พญ.สมใจ กาญจนางพงศ์กุล	อนุกรรมการ
16. นพ.ณัฐศรุต ส่งทวี	อนุกรรมการ
17. พญ.ดารินทร์ ซอโศตติกุล	อนุกรรมการ และเลขานุการ

คำชี้แจงนำนักหลักฐานอ้างอิง*

การทบทวนรายงานการวิจัยและคุณภาพหลักฐาน

คุณภาพหลักฐาน (Quality of Evidence)

ประเภท ก หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

- ก1 การทบทวนแบบมีระบบ (systematic review) หรือการวิเคราะห์แปรฐาน (meta-analysis) ของการศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุม (randomize-controlled clinical trials) หรือ
- ก2 การศึกษาแบบกลุ่มสุ่มตัวอย่าง-ควบคุมที่มีคุณภาพดีเยี่ยมอย่างน้อย 1 ฉบับ (well- designed, randomized-controlled, clinical trial)

ประเภท ข หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

- ข1 การทบทวนแบบมีระบบของการศึกษาควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่าง (systematic review of non-randomized, controlled, clinical trials) หรือ
- ข2 การศึกษาควบคุมแต่ไม่ได้สุ่มตัวอย่างที่มีคุณภาพดีเยี่ยม (well-designed, non-randomized, controlled clinical trial) หรือ
- ข3 หลักฐานจากรายงานการศึกษาตามแผนติดตามเหตุไปหาผล (cohort) หรือการศึกษาวิเคราะห์ควบคุมกรณีย้อนหลัง (case control analytic studies) ที่ได้รับการออกแบบวิจัยเป็นอย่างดีซึ่งมาจากสถาบันหรือกลุ่มวิจัยมากกว่าหนึ่งแห่ง/กลุ่ม หรือ
- ข4 หลักฐานจากพหุกาลานุกรม (multiple time series) ซึ่งมีหรือไม่มีมาตรการดำเนินการหรือหลักฐานที่ได้จากการวิจัยทางคลินิกรูปแบบอื่นหรือทดลองแบบไม่มีการควบคุมซึ่งมีผลประจักษ์ถึงประโยชน์หรือโทษจากการปฏิบัติมาตรการที่เด่นชัดมาก เช่น ผลของการนำยาเพนนิซิลินมาใช้ในราว พ.ศ. 2480 จะได้รับการจัดอยู่ในหลักฐานประเภทนี้

ประเภท ค หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

- ค1 การศึกษาพรรณนา (descriptive studies) หรือ
- ค2 การศึกษาควบคุมที่มีคุณภาพพอใช้ (fair-designed, controlled clinical trial)

ประเภท ง หมายถึง หลักฐานที่ได้จาก

- ง1 รายงานของคณะกรรมการผู้เชี่ยวชาญประกอบกับความเห็นพ้องหรือฉันทามติ (consensus) ของคณะผู้เชี่ยวชาญบนพื้นฐานประสบการณ์ทางคลินิก หรือ
- ง2 รายงานอนุกรมผู้ป่วยจากการศึกษาในประชากรต่างกลุ่มและคณะผู้ศึกษาต่างคนอย่างน้อย 2 ฉบับ รายงานหรือความเห็นที่ไม่ได้ผ่านการวิเคราะห์แบบมีระบบ เช่น เกร็ดรายงานผู้ป่วยเฉพาะราย (anecdotal report) ความเห็นของผู้เชี่ยวชาญเฉพาะรายจะไม่ได้รับการพิจารณาว่าเป็นหลักฐานที่มีคุณภาพในการจัดทำแนวทางเวชปฏิบัติ

* อ้างอิงจาก สุรจิต สุนทรธรรม, สมเกียรติ โพธิ์สัตย์, บรรณาธิการ. แนวทางการพัฒนาเวชปฏิบัติ พ.ศ. 2558.

การให้น้ำหนักคำแนะนำ*

น้ำหนักคำแนะนำ (Strength of Recommendation)

น้ำหนัก ++	หมายถึง	“ควรทำ” คือความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับสูงเพราะมาตรการดังกล่าวมีประโยชน์อย่างยิ่งต่อผู้ป่วยและคุ้มค่า (cost-effective)
น้ำหนัก +	หมายถึง	“น่าทำ” (อาจไม่ทำได้หากมีทรัพยากรจำกัด) คือความมั่นใจของคำแนะนำให้ทำอยู่ในระดับปานกลางเนื่องจากมาตรการดังกล่าวอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจคุ้มค่าในภาวะจำเพาะ
น้ำหนัก +/-	หมายถึง	“ทำหรือไม่ทำก็ได้” คือความมั่นใจยังกำกวมในการให้คำแนะนำเนื่องจากมาตรการดังกล่าวยังมีหลักฐานไม่เพียงพอในการสนับสนุนหรือคัดค้านว่าอาจมีหรืออาจไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและอาจไม่คุ้มค่าแต่ไม่ก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วยเพิ่มขึ้นดังนั้นการตัดสินใจจะขึ้นอยู่กับปัจจัยอื่นๆ
น้ำหนัก -	หมายถึง	“ไม่น่าทำ” (อาจทำได้กรณีมีความจำเป็น) คือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับปานกลางเนื่องจากมาตรการดังกล่าวไม่มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยและไม่คุ้มค่าหากไม่จำเป็น
น้ำหนัก - -	หมายถึง	“ไม่ควรทำ” คือความมั่นใจของคำแนะนำไม่ให้ทำอยู่ในระดับสูงเพราะมาตรการดังกล่าวอาจเกิดโทษหรือก่อให้เกิดอันตรายต่อผู้ป่วย

* อ้างอิงจาก สุรจิต สุนทรธรรม, สมเกียรติ โพธิ์สัตย์, บรรณาธิการ. แนวทางการพัฒนาเวชปฏิบัติ พ.ศ. 2558.

โรคฮีโมฟีเลีย (Hemophilia)

โรคฮีโมฟีเลียเป็นโรคเลือดออกง่ายหยุดยากทางพันธุกรรมมี 2 ชนิดคือ โรคฮีโมฟีเลีย เอ เกิดจากร่างกายขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด คือ แฟคเตอร์แปด (factor VIII) และฮีโมฟีเลีย บี เกิดจากร่างกายขาดปัจจัยการแข็งตัวของเลือด คือ แฟคเตอร์เก้า (factor IX) อุบัติการณ์ของโรคฮีโมฟีเลียที่พบในประเทศไทยเท่ากับ 1:13,000 ถึง 1:20,000 ของประชากร¹ และพบฮีโมฟีเลีย เอ ได้บ่อยกว่าโรคฮีโมฟีเลีย บี 5 เท่า ซึ่งใกล้เคียงกับประเทศทางตะวันตก² ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และบี มักมีประวัติเลือดออกง่ายในญาติผู้ชายฝ่ายมารดา แต่อาจไม่มีประวัติเลือดออกง่ายในครอบครัว เนื่องจากมีการกลายพันธุ์ (mutation) ในมารดาและถ่ายทอดให้แก่บุตรชาย

อาการแสดง

ผู้ป่วยมักจะมีอาการเลือดออกง่าย ออกนาน หยุดยาก เป็นๆ หายๆ ตั้งแต่เด็ก อาการเลือดออกมากน้อยขึ้นกับความรุนแรงของโรคในผู้ป่วยแต่ละราย ทารกที่เกิดโดยวิธีปกติมักไม่มีอาการเลือดออกในวัยแรกเกิด แต่ถ้าเกิดโดยการผ่าตัดถดถอย เช่น ใช้เครื่องดูดหรือใช้เข็ม จะมีเลือดออกใต้ผิวหนังที่ศีรษะเรียกว่า cephalhematoma ภาวะนี้อาจมีเลือดออกรุนแรงทำให้เสียเลือดมากจนซีดได้ แต่เวลาที่สายสะดือหลุดจะเหมือนกับเด็กปกติ ไม่มีเลือดออกมากผิดปกติ นอกจากการขลิบหนังหุ้มอวัยวะเพศชาย (circumcision) จะมีเลือดออกมาก

ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียไทยมีอาการเลือดออกผิดปกติครั้งแรกเมื่ออายุต่ำกว่า 6 เดือน พบประมาณร้อยละ 48 และอายุ 6-12 เดือน พบร้อยละ 31 อาการเลือดออกผิดปกติครั้งแรกที่พบได้บ่อยคือ จำเริญตามลำตัวและแขนขา เมื่อฟันหลุดจะมีเลือดออกมากกว่าเด็กปกติ ต่อมาจะมีอาการเลือดออกในข้อหรือในกล้ามเนื้อ อาการเลือดออกอาจเกิดขึ้นเองหรือเกิดจากได้รับอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย¹ อาการเลือดออกในข้อและในกล้ามเนื้อ เป็นลักษณะของผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ข้อที่มีเลือดออกบ่อยที่สุดคือ ข้อเข่า รองลงมาคือ ข้อเท้า ข้อศอก และข้อนิ้วเท้า¹

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

1. Venous clotting time (VCT) ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมาก มี VCT ยาวกว่าปกติมาก ชนิดรุนแรงปานกลางจะยาวกว่าปกติเล็กน้อย และชนิดรุนแรงน้อยจะใกล้เคียงกับปกติหรือปกติ (ค่าปกติ 5-15 นาที)

2. Mixing venous clotting time เป็นวิธีการตรวจอย่างง่าย ๆ ว่าผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ หรือ บี โดยใช้ชุดตรวจวินิจฉัยสำเร็จ ประกอบด้วยหลอดแก้วขนาด 13x100 มม. 3 หลอด หลอดที่ 1 เป็นหลอดเปล่า หลอดที่ 2 ได้เติมแฟคเตอร์แปดเข้มข้น 1.2 ยูนิต และหลอดที่ 3 ได้เติมแฟคเตอร์เก้าเข้มข้น 1.2 ยูนิต นำหลอดที่ 2 และ 3 ผ่านกระบวนการ lyophilization ทำให้แฟคเตอร์แปดและเก้าเข้มข้นแห้งติดกันหลอด

ก่อนใช้น้ำกลั่น 15 ไมโครลิตร หรือ 1 หยด เติมเขย่าให้แฟกเตอร์เข้มข้นละลายจากกันหมด จากนั้นเจาะเลือดผู้ป่วยด้วย 2 syringe technique เติมเลือดผู้ป่วยในหลอดทดลองหลอดละ 2 มล. ผสมเลือดผู้ป่วยกับแฟกเตอร์เข้มข้นในหลอดทดลองด้วยการเอียงหลอดทดลองขึ้นลง 5 ครั้ง จับเวลาที่เลือดแข็งตัวและเปรียบเทียบระยะเวลาที่เลือดแข็งตัวทั้ง 3 หลอด ก็สามารถให้การวินิจฉัยแยกโรคฮีโมฟีเลีย เอ และ บี ได้อย่างถูกต้อง

ตารางที่ 1 การแปลผล mixing venous clotting time

หลอดทดลอง	ส่วนผสม	เวลาที่ใช้ในการแข็งตัวของเลือด	
		ผู้ป่วยรายที่ 1	ผู้ป่วยรายที่ 2
1	เลือดผู้ป่วย 2 มล.	ยาวกว่า 15 นาที	ยาวกว่า 15 นาที
2	เลือดผู้ป่วย 2 มล. ผสมกับแฟกเตอร์แปดเข้มข้น	สั้นกว่า 15 นาที	ยาวกว่า 15 นาที
3	เลือดผู้ป่วย 2 มล. ผสมกับแฟกเตอร์เก้าเข้มข้น	ยาวกว่า 15 นาที	สั้นกว่า 15 นาที
	การแปลผล	โรคฮีโมฟีเลีย เอ	โรคฮีโมฟีเลีย บี

3. Coagulogram มี activated partial thromboplastin time (APTT) ยาวกว่าปกติ แต่ prothrombin time (PT) และ thrombin time (TT) ปกติ

4. Factor assay ระดับ factor VIII clotting activity (FVIII:C) หรือ factor IX clotting activity (FIX:C) ต่ำ (น้อยกว่าร้อยละ 40) และ von Willebrand factor (vWF) antigen อยู่ในระดับปกติ สามารถใช้พลาสมาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรงมากและโรคฮีโมฟีเลีย บี ชนิดรุนแรงมากเป็นส่วนประกอบชนิดหนึ่งสำหรับการวัดระดับ FVIII:C และ FIX:C ในห้องปฏิบัติการ

5. DNA analysis เป็นการตรวจหาความผิดปกติของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟกเตอร์แปดหรือเก้า จะช่วยบอกพยากรณ์ของโรคได้ในระดับหนึ่ง เช่น การพบ large deletion, inversion intron 22 หรือ nonsense mutation ของยีนที่ควบคุมการสร้างแฟกเตอร์แปดมีโอกาสที่จะเกิดสารต้านแฟกเตอร์ (inhibitor) ได้ง่ายและบ่อยกว่า ซึ่งการรักษาในผู้ป่วยที่มีสารต้านแฟกเตอร์มีความยุ่งยากมาก ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงต่อภาวะเลือดออกมากจนเสียชีวิตได้สูง นอกจากนี้การเก็บ DNA ของผู้ป่วยเพื่อศึกษา linkage analysis มีความจำเป็นสำหรับการวินิจฉัยภาวะที่เป็นพาหะของโรคฮีโมฟีเลียในหญิงจากครอบครัวผู้ป่วย และการวินิจฉัยโรคฮีโมฟีเลียชนิดรุนแรงมากและชนิดรุนแรงปานกลาง

ความรุนแรงของโรคฮีโมฟีเลีย แบ่งได้เป็น 3 ระดับ คือ

1. ชนิดรุนแรงมาก มีระดับแฟกเตอร์แปดหรือเก้าในพลาสมาต่ำกว่าร้อยละ 1 ผู้ป่วยจะมี

อาการเลือดออกในข้อหรือในกล้ามเนื้อซึ่งเกิดขึ้นได้เองโดยไม่ได้รับอุบัติเหตุ ถ้าไม่ได้รับการรักษาที่ถูกต้อง จะทำให้มีข้อพิการได้ หากเกิดขึ้นกับข้อเข่า ข้อจะงอติด เขยียดข้อเข่าให้ตรงไม่ได้ ทำให้ใช้ขาและเท้าไม่ถนัด เดินไม่ถนัด หากเกิดขึ้นกับข้อศอก ข้อจะงอติด เขยียดข้อศอกให้ตรงไม่ได้ ทำให้ใช้แขนและมือไม่ถนัด

2. ชนิดรุนแรงปานกลาง มีระดับแฟคเตอร์แปดหรือเก้าในพลาสมาร้อยละ 1-5 ผู้ป่วยจะมีอาการเลือดออกในข้อหรือในกล้ามเนื้อเมื่อได้รับอุบัติเหตุเพียงเล็กน้อย หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมก็จะทำให้มีข้อพิการได้เช่นเดียวกับชนิดรุนแรง ผู้ป่วยชนิดรุนแรงปานกลางบางรายที่มีระดับแฟคเตอร์แปดหรือเก้าในพลาสมาไม่เกินร้อยละ 3 อาจจะมีเลือดออกเองได้บ่อยเหมือนผู้ป่วยชนิดรุนแรงมากได้ (severe phenotype) ผู้ป่วยเหล่านี้ควรได้รับการรักษาเหมือนผู้ป่วยชนิดรุนแรงมาก

3. ชนิดรุนแรงน้อย มีระดับแฟคเตอร์แปดหรือเก้าในพลาสมาร้อยละ 5-40 ผู้ป่วยมักจะมีเลือดออกมากเมื่อได้รับภยันตรายที่รุนแรงหรือได้รับการผ่าตัดหรือถอนฟัน ผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถใช้ชีวิตได้ใกล้เคียงกับคนปกติ

เอกสารอ้างอิง

1. Chuansamrit A, Isarangkura P, Hathirat P, et al. Care of Thai hemophilia patients from 1969 to 1991. J Med Assoc Thai 1993;76 (Suppl 2):90-102.
2. Stonebraker JS, Bolton-Maggs PH, Soucie JM, et al. A study of variations in the reported haemophilia A prevalence around the world. Haemophilia 2010;16:20-32.

การตรวจหาพาหะฮีโมฟีเลีย

พาหะฮีโมฟีเลีย หมายถึง หญิงที่มีการกลายพันธุ์ของยีนฮีโมฟีเลียบนโครโมโซมเอกซ์แฝงอยู่หนึ่งข้าง ซึ่งส่วนใหญ่ไม่มีอาการทางคลินิก แต่บางรายมีปัญหาเลือดออกง่ายหยุดยาก

จากประวัติครอบครัวจำแนกพาหะฮีโมฟีเลียได้เป็น 2 ประเภท

1. Obligate carrier หมายถึง หญิงที่มียีนฮีโมฟีเลียแฝงแน่นอน ได้แก่
 - 1.1 หญิงที่มีบิดาเป็นโรคฮีโมฟีเลีย
 - 1.2 หญิงที่มีบุตรชายเป็นโรคฮีโมฟีเลีย 1 คน และมีญาติเพศชายเป็นโรคฮีโมฟีเลียตั้งแต่ 1 คนขึ้นไป
 - 1.3 หญิงที่มีบุตรชายเป็นโรคฮีโมฟีเลีย 1 คน และมีญาติเพศหญิงที่ทราบแน่ชัดว่าเป็นพาหะฮีโมฟีเลีย
 - 1.4 หญิงที่มีบุตรชายเป็นโรคฮีโมฟีเลียตั้งแต่ 2 คนขึ้นไป
2. Possible carrier หมายถึง หญิงที่อาจจะมียีนฮีโมฟีเลียแฝงอยู่ ได้แก่
 - 2.1 หญิงที่มารดาเป็นพาหะฮีโมฟีเลีย
 - 2.2 หญิงที่มีญาติเป็นพาหะฮีโมฟีเลีย
 - 2.3 หญิงที่มีบุตรชายเป็นโรคฮีโมฟีเลียเพียง 1 คนโดยที่ไม่มีประวัติโรคฮีโมฟีเลียในครอบครัวมาก่อน

การตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ประมาณร้อยละ 20 ของผู้หญิงที่เป็นพาหะอาจมีปัญหาเลือดออกมากกว่าปกติเมื่อรับการผ่าตัดหรือประสบอุบัติเหตุหรือหลังการคลอดบุตรได้ ดังนั้นจึงแนะนำให้ตรวจวัดระดับแฟคเตอร์ในหญิงทั้งที่เป็น obligate หรือ possible carrier ก่อนการทำ invasive procedure เพื่อลดปัญหาเลือดออกมากกว่าปกติ โดยบางรายอาจจำเป็นต้องได้รับ hemostatic support ระหว่างการผ่าตัด และเพื่อมุ่งหมายลดการเกิดผู้ป่วยรายใหม่ หญิงที่เป็นพาหะโรคฮีโมฟีเลียควรได้รับการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพิ่มเติม ดังนี้

1. ระดับแฟคเตอร์ ควรตรวจวัดระดับแฟคเตอร์ในเลือดประมาณ 2 ครั้ง โดยที่หญิงนั้นไม่ได้กินยาคุมกำเนิดหรือกำลังตั้งครรภ์ (ซึ่งอาจเพิ่มระดับแฟคเตอร์แปด) ถ้าพบระดับแฟคเตอร์ต่ำกว่าปกติ (ระดับปกติร้อยละ 50-150) แสดงว่าหญิงนั้นเป็นพาหะ อย่างไรก็ตาม ระดับแฟคเตอร์อาจจะปกติได้คนที่ เป็นพาหะฮีโมฟีเลีย ซึ่งต้องส่งตรวจทางพันธุกรรมต่อไป (คุณภาพหลักฐาน ข3, น้ำหนักคำแนะนำ ++)

2. การวิเคราะห์อัตราส่วนของระดับแฟคเตอร์แปดต่อ von Willebrand factor antigen (FVIII:C/vWF:Ag) ถ้าต่ำกว่า 0.7 บ่งชี้ว่าเป็นพาหะฮีโมฟีเลีย เอ อย่างไรก็ตามการใช้วิธีนี้ยังมีข้อถกเถียงเรื่องจุดตัด (cut point) และยังมีตัวแปรอื่นๆ ประกอบ^{1,2} ความแม่นยำจึงสู่วิธีการตรวจทางพันธุกรรมไม่ได้ (คุณภาพหลักฐาน ข3, น้ำหนักคำแนะนำ +/-)

3. การตรวจทางพันธุกรรมนั้นมีความถูกต้องแม่นยำสูงมาก แต่ค่าใช้จ่ายสูงกว่าและอาจต้องอาศัยตัวอย่างพันธุกรรมของผู้ป่วยฮีโมฟีเลียในครอบครัวนั้นมาประกอบด้วย³⁻⁶ (คุณภาพหลักฐาน ข2, น้ำหนักคำแนะนำ ++) โดยรูปแบบการตรวจทางพันธุกรรมอาจใช้วิธี PCR-RFLP based linkage analysis method ซึ่งวิธีนี้มีข้อจำกัดตรงจำต้องใช้ตัวอย่างเลือดของคนในครอบครัวมาตรวจวิเคราะห์ร่วมด้วย ไม่สามารถตรวจหาแบบ individual test ได้ สำหรับวิธีการตรวจ direct mutation analysis ซึ่งเป็น gold standard ในการตรวจหาพาหะนั้นสามารถตรวจหาแบบปัจเจกบุคคลได้ ในส่วนยีน *F8* ที่มีความยาว 128 kb รวมกับมี 26 exonic regions ที่มีขนาดต่างๆ ตั้งแต่ 69 bp (exon 5) จนถึง 3.1 kb (exon 14) สามารถพบการกลายพันธุ์ได้หลากหลายแบบ ซึ่งการกลายพันธุ์ชนิดที่พบได้บ่อยสุดในฮีโมฟีเลีย เอ ชนิดรุนแรง คือ inversion mutation ที่ intron 22^{7,8}

เอกสารอ้างอิง

1. World Health Organization. Methods for the detection of haemophilia carriers: a Memorandum. Bulletin of the World Health Organization 1977;55:675-702.
2. Pintadit P, Chuansumrit A, Chotsupakarn S, et al. Carrier detection in hemophilia A by using the ratio of factor VIII clotting activity and von Willebrand factor antigen. Thai J Hematol Transf Med 1996;1:22-31.
3. Sasanakul W, Chuansumrit A, Ajijmakorn S, et al. Cost-effectiveness in establishing hemophilia carrier detection and prenatal diagnosis services in a developing country with limited health resources. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2003;34:891-8.
4. Choi YM, Hwang D, Choe J, et al. Carrier detection and prenatal diagnosis of hemophilia A in a Korean population by PCR-based analysis of the BclII/intron 18 and St14 VNTR polymorphisms. J Hum Genet 2000;45:218-23.
5. Tsai MC, Cheng CN, Wang RJ, et al. Cost-effectiveness analysis of carrier and prenatal genetic testing for X-linked hemophilia. J Formos Med Assoc 2015;114:722-8.
6. Shetty S, Ghosh K, Bhide A, et al. Carrier detection and prenatal diagnosis in families with haemophilia. Natl Med J India 2001;14:81-3.
7. Husain N. Carrier analysis for hemophilia A: ideal versus acceptable. Expert Rev Mol Diagn 2009;9:203-7.
8. Hermans C, Kulkarni R. Women with bleeding disorders. Haemophilia 2018;24 Suppl 6:29-36.

การรักษภาวะเลือดออกในโรคฮีโมฟีเลีย (Acute bleeding management in hemophilia)

การรักษภาวะเลือดออกในระยะเริ่มต้น

เมื่อผู้ป่วยสงสัยว่ามีภาวะเลือดออก เช่น มีอาการเจ็บ ตึงขัด หรือรู้สึกร้อนในข้อ เป็นต้น โดยยังไม่มีอาการบวมของข้อ แนะนำให้ใช้หลักการ “RICE: Rest-ICE-Compression-Elevation”¹ กล่าวคือ ให้พักอวัยวะส่วนนั้น และประคบด้วยความเย็นหรือน้ำแข็งเป็นเวลา 10-15 นาที ทุก 2-4 ชั่วโมง² และพันข้อด้วยผ้ายืดพิเศษ (elastic bandage) และยกอวัยวะนั้นให้สูงกว่าระดับหัวใจเพื่อหยุดเลือดออก และประเมินอาการเลือดออก หากอาการเจ็บ ตึงขัด หรือร้อนในข้อไม่หายไปภายใน 2 ชั่วโมง³ หรือมีข้อบวมขึ้น ให้พิจารณาฉีดแฟคเตอร์เข้มข้นทันที ในขนาด 10-20 ยูนิต/กก. หลังจากฉีดแฟคเตอร์เข้มข้นแล้ว ให้สังเกตอาการว่าดีขึ้นหรือไม่ หากอาการไม่ดีขึ้นภายใน 2 ชั่วโมง ให้พิจารณาฉีดแฟคเตอร์เข้มข้นในขนาด 10-20 ยูนิต/กก. ซ้ำได้อีก 1 ครั้ง และสังเกตอาการต่อ ถ้าไม่ดีขึ้นภายใน 2 ชั่วโมง และฉีดครบ 2 ครั้งแล้ว ควรไปพบแพทย์เพื่อประเมินการรักษาต่อเนื่อง^{4,5} (น้ำหนักคำแนะนำ +) ผู้ป่วยมีอาการเลือดออกมากขึ้น เช่น มีข้อบวม ปวดมาก หรือเลือดออกในอวัยวะที่สำคัญ ผู้ป่วยจำเป็นจะต้องได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นมากขึ้น ดังแสดงในตารางที่ 2 (น้ำหนักคำแนะนำ +)

ตารางที่ 2 หลักการเพิ่มระดับแฟคเตอร์ (factor clotting activity) ในเลือด⁶

Type of Hemorrhage	Hemophilia A				Hemophilia B			
	Lower-dose practice pattern		Higher-dose practice pattern		Lower-dose practice pattern		Higher-dose practice pattern	
	Peak factor level (IU>dL)	Treatment duration (days)	Peak factor level (IU>dL)	Treatment duration (days)	Peak factor level (IU>dL)	Treatment duration (days)	Peak factor level (IU>dL)	Treatment duration (days)
Joint	10-20	1-2 ^a	40-60	1-2 ^a	10-20	1-2 ^a	40-60	1-2 ^a
Superficial muscle / no NV compromise (except iliopsoas)	10-20	2-3 ^a	40-60	2-3 ^a	10-20	2-3 ^a	40-60	2-3 ^a
Iliopsoas or deep muscle with NV injury or substantial blood loss								
Initial	20-40	1-2	80-100	1-2	15-30	1-2	60-80	1-2
Maintenance	10-20	3-5 ^b	30-60	3-5 ^b	10-20	3-5 ^b	30-60	3-5 ^b
Intracranial								
Initial	50-80	1-3	80-100	1-7	50-80	1-3	60-80	1-7
Maintenance	20-40	8-14	50	8-21	20-40	8-14	30	8-21
	30-50	4-7	-	-	30-50	4-7	-	-
Throat and neck								
Initial	30-50	1-3	80-100	1-7	30-50	1-3	60-80	1-7
Maintenance	10-20	4-7	50	8-14	10-20	4-7	30	8-14
Gastrointestinal								
Initial	30-50	1-3	80-100	7-14	30-50	1-3	60-80	7-14
Maintenance	10-20	4-7	50		10-20	4-7	30	
Renal	20-40	3-5	50	3-5	15-30	3-5	40	3-5
Deep laceration	20-40	5-7	50	5-7	15-30	5-7	40	5-7
Surgery (major)								
Pre-op	60-80		80-100		50-70		60-80	
Post op ^c	30-40	1-3	60-80	1-3	30-40	1-3	40-60	1-3
	20-30	4-6	40-60	4-6	20-30	4-6	30-50	4-6
	10-20	7-14	30-50	7-14	10-20	7-14	20-40	7-14
Surgery (minor)								
Pre-op	40-80		50-80		40-80		50-80	
Post op ^d	20-50	1-5	30-80	1-5	20-50	1-5	30-80	1-5

หมายเหตุ

NV, neurovascular

Factor VIII concentrate 1 ยูนิต/กก. เพิ่มระดับแฟคเตอร์แปด ได้ร้อยละ 2

Prothrombin complex concentrate (PCC) หรือ factor IX concentrate 1 ยูนิต/กก. เพิ่มระดับแฟคเตอร์เก้าได้ร้อยละ 1

FFP 10 มล./กก. เพิ่มระดับแฟคเตอร์แปดได้ร้อยละ 10-15 (ในกรณีที่ไม่มี cryoprecipitate) แฟคเตอร์เก้าได้ร้อยละ 7-10

Cryoprecipitate 0.1 ถุง/กก. (มีแฟคเตอร์แปด 80-100 ยูนิต/ถุง) เพิ่มระดับแฟคเตอร์เก้าได้ร้อยละ 10

Heat-treated lyophilized cryoprecipitate (ขวดละ 200 ยูนิต) 1 ยูนิต/กก. เพิ่มระดับแฟคเตอร์แปดได้ร้อยละ 2

การรักษาภาวะเลือดออกในอวัยวะจำเพาะ

ผู้ป่วยฮีโมฟีเลียที่มีเลือดออกในบางอวัยวะจำเป็นต้องได้รับการดูแลหรือตรวจสืบค้นเพิ่มเติม เพื่อผลการรักษาที่ดีขึ้น กล่าวคือ

การรักษาภาวะเลือดออกที่ iliopsoas

ผู้ป่วยที่มีอาการเลือดออกที่ iliopsoas จำเป็นต้องได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นทันที และจำเป็นต้องได้รับแฟคเตอร์เข้มข้นต่อเนื่องอย่างน้อย 5-7 วัน หรือนานกว่านั้น ขึ้นกับอาการปวดและการตอบสนองกับการรักษา⁷⁻⁹ นอกจากนี้แนะนำให้ติดตามตรวจด้วยคลื่นเสียงสะท้อน (ultrasonography) หลังการรักษา 1 สัปดาห์ และให้การรักษาด้วยแฟคเตอร์เข้มข้นในขนาด 25-40 ยูนิต/กก./ครั้ง สัปดาห์ละ 3 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และสัปดาห์ 2 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี ติดต่อกันอีก 4 สัปดาห์ แล้วตรวจด้วยคลื่นเสียงสะท้อน (ultrasonography) ซ้ำที่ 6 สัปดาห์ (คุณภาพหลักฐาน ง2, น้ำหนักคำแนะนำ +)