บทความฟื้นวิชา

วิวัฒนาการในการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย

รุ่งโรจณ์ เนตรศิรินิลกุล

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

แม้ว่าโรคฮีโมฟีเลียจะเป็นที่รู้จักกันตั้งแต่สมัยโบราณ แต่ความเข้าใจเกี่ยวกับโรคและการรักษาอย่างถูกต้องเพิ่งมีมาเพียง 50 ปีเท่านั้น หลังการค้นพบไครโอพริซิปิเตทในช่วงปี ค.ศ. 1950-1960 ซึ่งถือเป็นจุดเปลี่ยนที่สำคัญของการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ได้มีความก้าวหน้าในการรักษาโรคฮีโมฟีเลียอย่างรวดเร็ว ไม่ว่าจะเป็นการให้แฟคเตอร์เข้มข้นและยา desmopressin เพื่อรักษาและป้องกันภาวะเลือดออก การพัฒนาสารทางเบี่ยง (bypassing agent) เพื่อใช้ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ รวมไปถึงการผลิตแฟคเตอร์ที่ออกฤทธิ์นานและการรักษาโรคฮีโมฟีเลียด้วยการรักษาทางยีน ซึ่งเป็นความรู้ดังกล่าวสิ่งที่น่าสนใจและต้องติดตามต่อไปในอนาคต **เชียงใหม่เวชสาร 2558;54(3):151-6.**

คำสำคัญ: ฮีโมฟีเลีย ไครโอพริซิปิเตท แฟคเตอร์เข้มข้น ยา desmopressin การรักษาด้วยยีน การรักษา

โรคฮีโมฟีเลีย (hemophilia) เป็นโรคเลือดออกผิดปกติทางพันธุกรรมที่เกิดจากความผิดปกติของยีนในการสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือดหรือ “แฟคเตอร์” ได้ลดลง ทำให้กลไกการแข็งตัวของเลือดเกิดได้ไม่สมบูรณ์ จึงเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียแบ่งออกเป็น 2 กลุ่มตามแฟคเตอร์ที่ผู้ป่วยขาดได้แก่ โรคฮีโมฟีเลีย เอ ซึ่งเกิดจากการขาดแฟคเตอร์ แปด (factor VIII) และโรคฮีโมฟีเลีย บี ซึ่งเกิดจากการขาดแฟคเตอร์ เก้า (factor IX) อุบัติการณ์ของโรคฮีโมฟีเลียเท่ากับ 1: 10,000 ประชากรเพศชาย โดยไม่พบความแตกต่างของอุบัติการณ์ในแต่ละเชื้อชาติ พบผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ได้บ่อยกว่าถึงร้อยละ 80-85 ของผู้ป่วยทั้งหมด โดยมีอุบัติการณ์ของโรคอยู่ที่ 1:5,000 ของประชากรเพศชาย ส่วนโรคฮีโมฟีเลีย บี มีอุบัติการณ์อยู่ที่ 1:30,000 ของประชากรเพศชาย มีการประมาณว่ามีผู้ป่วยทั่วโลกในปัจจุบันประมาณ 400,000 ราย[1] ในประเทศไทยมีรายงานว่าอุบัติการณ์ของโรคฮีโมฟีเลียอยู่ที่ 1:20,000 ของประชากรเพศชาย[2] ปัจจุบันมีผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียในประเทศไทยที่ลงทะเบียนกับสำนักงานหลักประกันสุขภาพถ้วนหน้า (สปสช.) เป็นจำนวนทั้งสิ้นกว่า 1,300 ราย[3]

อาการที่สำคัญของโรคฮีโมฟีเลียคือ ภาวะเลือดออกผิดปกติในข้อ (hemarthrosis) ซึ่งเป็นอาการ

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ: รุ่งโรจณ์ เนตรศิรินิลกุล, พ.บ.. ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่, เชียงใหม่ 50200, ประเทศไทย อีเมล์: rungrote.n@cmu.ac.th

วันรับเรื่อง 22 กันยายน 2558; **วันยอมรับการตีพิมพ์** 9 พฤศจิกายน 2558

ที่จำเพาะ (pathognomonic) ของโรคฮีโมฟีเลีย การเกิดเลือดออกในข้อที่เกิดซ้ำ ๆ จะทำให้เกิดความเสียหายต่อข้อเรื้อรังจนเกิดความผิดปกติในการทำงานของข้อ (chronic hemophilic arthropathy) นอกจากนี้ผู้ป่วยโรค ฮีโมฟีเลียยังมีอาการเลือดออกในกล้ามเนื้อ เลือดออกหลังการผ่าตัด การถอนฟัน หรืออุบัติเหตุที่ไม่รุนแรง (minor trauma) ได้ ซึ่งเลือดออกจากภาวะดังกล่าวอาจรุนแรงจนทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้ (life-threatening bleeding) หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสม[1,2]

แม้ว่าโรคฮีโมฟีเลียจะมีการถูกกล่าวถึงกันมาตั้งแต่สมัยโบราณตั้งแต่สมัยบาบิโลเนีย (Babilonia)[4,5] แต่วิธีการรักษาโรคฮีโมฟีเลียอย่างถูกต้องเพิ่งเป็นที่ทราบกันในช่วง 50 ปีที่ผ่านมา โดยหลักการของการรักษาโรคฮีโมฟีเลียในปัจจุบันคือ การให้แฟคเตอร์ที่ผู้ป่วยขาดเข้าไปทดแทนในกรณีที่ผู้ป่วยเกิดเลือดออกแล้ว (on-demand treatment) หรือให้แฟคเตอร์อย่างต่อเนื่องตลอดทั้งปีเพื่อป้องกันไม่ให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออก (prophylaxis)[6] ซึ่งแหล่งที่มาของแฟคเตอร์ที่ให้กับผู้ป่วยมีวิวัฒนาการดังต่อไปนี้[7]

1. ในปี ค.ศ. 1936-1937 Patek และคณะ ค้นพบว่าโรคฮีโมฟีเลีย เอ เกิดจากการขาดโปรตีนที่ใช้ในกลไกการแข็งตัวของเลือด ทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเลือดออกผิดปกติ ซึ่งต่อมาสามารถแยกโปรตีนดังกล่าวออกจากพลาสมา (plasma) และเรียกโปรตีนนั้นว่า antihemophilic globulin และภายหลังเปลี่ยนชื่อเป็น แฟคเตอร์ แปด การค้นพบดังกล่าวนำไปสู่การรักษาโรคฮีโมฟีเลียโดยการให้พลาสมา ซึ่งสามารถทำให้ค่า clotting time ที่ยาวกว่าปกติในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ กลับมาเป็นปกติได้[7]

2. ในปี ค.ศ. 1954 Macfarlane และคณะ พบวิธีการแยกแฟคเตอร์ แปด จากพลาสมาของวัว (bovine plasma) และในปี ค.ศ. 1954 Bidwell ก็สามารถแยกแฟคเตอร์ แปด จากพลาสมาของหมู (porcine plasma)4 ซึ่งต่อมาแฟคเตอร์ แปด จากพลาสมาของหมูได้ถูกนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีสารต้านแฟคเตอร์ (inhibitor) ในช่วงระยะเวลาหนึ่ง

3. ในปี ค.ศ. 1959 Pool และ Robinson พบว่าในพลาสมาที่ถูกแช่แข็งและทำให้ละลายอีกครั้งอย่างช้า ๆ (cryoprecipitation) จะมีแฟคเตอร์ แปด ในสารละลายดังกล่าว นอกเหนือไปจากไฟบริโนเจน (fibrinogen) ที่ทราบกันว่ามีอยู่ในสารสะลายดังกล่าวก่อนหน้านั้นแล้ว จึงมีการเรียกสารละลายนี้ว่าไครโอพริซิปิเตท (cryoprecipitate) การค้นพบไครโอพริซิปิเตท ในปี ค.ศ. 1964 โดย Pool[4,8] ถือเป็นจุดเปลี่ยนที่สำคัญในการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย เอ แม้กระทั่งในปัจจุบันไครโอพริซิปิเตท ก็ยังเป็นการรักษาหลักในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ที่มีภาวะเลือดออกในประเทศกำลังพัฒนา (developing countries) หลายประเทศ

4. ในปี ค.ศ. 1969 Hynes และคณะ พบวิธีแยกแฟคเตอร์ แปด ออกจากพลาสมามนุษย์ และต่อมาในปี ค.ศ. 1972 W. Owen และ Wagner ได้วิธีการแยกแฟคเตอร์ แปด ซึ่งประกอบด้วยโปรตีนสองส่วนคือ แฟคเตอร์ แปด ที่ขาดไปในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และโปรตีนส่วนที่ใหญ่กว่า ซึ่งภายหลังทราบว่าเป็นแฟคเตอร์ วอน วิลลิแบรนด์ (von Willebrand factor)[7] ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวพา (carrier) ของแฟคเตอร์ แปด ทำให้แฟคเตอร์ แปด มีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 8-12 ชั่วโมง

ส่วนการใช้แฟคเตอร์ เก้า ที่ได้จากพลาสมามนุษย์มีการใช้ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1961 ในผู้ป่วยเด็กโรคฮีโมฟีเลีย บี ที่มีก้อนเลือดหลังการเจาะเลือดโดย Biggs และคณะ จากประเทศสหราชอาณาจักร[7]

ในช่วงหลังปี ค.ศ. 1970 เป็นต้นมา ได้มีการพัฒนาวิธีการผลิตแฟคเตอร์ แปด และแฟคเตอร์เก้า

เข้มข้น (factor VIII and IX concentrate) จากพลาสมาของคนโดยวิธีการ freeze-dried หรือ lyophilized ทำให้เกิดความสะดวกในการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย ผู้ป่วยจึงสามารถรักษาตัวเองได้ที่บ้าน (home treatment) การค้นพบดังกล่าวนำไปสู่การ prophylaxis ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีความรุนแรงมาก (severe hemophilia) ซึ่งมีระดับแฟคเตอร์ในเลือดน้อยกว่า 0.01 international unit (IU)/mL โดยการให้แฟคเตอร์จากส่วนประกอบของเลือดข้างต้นอย่างต่อเนื่องตลอดทั้งปี เพื่อทำให้ระดับแฟคเตอร์ในผู้ป่วยมีค่ามากกว่า 0.01 IU/mL เหมือนผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีความรุนแรงปานกลาง (moderate hemophilia) ซึ่งสามารถลดภาวะเลือดออกในข้อและลดความเสียหายที่มีต่อข้อในระยะยาวได้ ซึ่งการศึกษาที่สำคัญคือ รายงานของ Lofqist และคณะ จากประเทศสวีเดน[9] และต่อมาประเทศเนเธอร์แลนด์และประเทศแคนาดา มีการปรับเปลี่ยนวิธีการให้ prophylaxis ซึ่งมีความแตกต่างออกไป[6]

ในปี ค.ศ. 1977 Manucci และคณะ ได้รายงานการใช้ยา desmopressin หรือ DDAVP (1-deamino-8-arginine vasopressin) ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และวอน วิลลิแบรนด์ พบว่าสามารถกระตุ้นการหลั่งแฟคเตอร์ แปด และวอน วอลลิแบรนด์ จากเซลล์เอนโดธีเลียม (endothelial cell) ทำให้ระดับแฟคเตอร์ดังกล่าวในเลือดเพิ่มขึ้น 2-6 เท่า ซึ่งพบว่าสามารถใช้รักษาภาวะเลือดออกที่ไม่รุนแรงในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ ได้ ยา desmopressin จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย เอ[10,11]

อย่างไรก็ดี การระบาดของโรคเอดส์ (acquired immune deficiency syndrome; AIDS) จากเชื้อเอชไอวี (human immunodeficiency virus; HIV) ระหว่างปี ค.ศ. 1978-1985 และการระบาดของเชื้อไวรัสตับอักเสบ ซี (hepatitis C virus; HCV) ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1961 ทำให้ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียติดเชื้อดังกล่าวและเสียชีวิตเป็นจำนวนมากซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับเชื้อดังกล่าวจากการได้รับส่วนประกอบของเลือด (blood component) และแฟคเตอร์เข้มข้น[4] จึงนำไปสู่ความพยายามในการทำให้เชื้อไวรัสในแฟคเตอร์เข้มข้นหยุดการทำงาน เรียกกระบวนการดังกล่าว viral inactivation ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1985 โดยกระบวนการดังกล่าวแบ่งได้เป็น 3 รุ่น ดังนี้[4]

1. รุ่นที่ 1 คือ การนำแฟคเตอร์เข้มข้นมาแยกส่วน (fractionation) และผ่านความร้อน (heat) หรือ dry heated ซึ่งในปัจจุบันได้มีการยกเลิกใช้วิธีการดังกล่าวในการเตรียมแฟคเตอร์เข้มข้นแล้ว
2. รุ่นที่ 2 คือ การนำแฟคเตอร์เข้มข้นมาผ่านความร้อนสูงถึง 80 °ซ นาน 72 ชั่วโมง (dry superheating), ใส่สาร solvent detergent, ผ่านกระบวนการพาสเจอร์ไรส์ (pasteurization) และการผ่านความร้อนโดยใช้ไอร้อน (hot vapor)
3. รุ่นที่ 3 คือ การใช้โมโนโคลนอลแอนติบอดี (monoclonal antibody) ดูดซับแฟคเตอร์ที่ต้องการออกจากพลาสมา (immunoadsorption) ซึ่งทำให้ได้แฟคเตอร์เข้มข้นที่มีความบริสุทธิ์มากขึ้น

หลังการเตรียมแฟคเตอร์เข้มข้นด้วยวิธีการดังกล่าวก็ไม่พบการติดเชื้อเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบ ซี จากการให้แฟคเตอร์เข้มข้นอีก ในขณะเดียวกันได้มีความพยายามในการผลิตแฟคเตอร์เข้มข้นจากการสังเคราะห์แฟคเตอร์ขึ้น (recombinant) โดยไม่ได้เตรียมจากส่วนประกอบของเลือด ซึ่งมีรายงานการใช้ครั้งแรกโดย Schartz และคณะ ในปี ค.ศ. 1990 ในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ และในปี ค.ศ. 1997 แฟคเตอร์ เก้า เข้มข้นชนิดสังเคราะห์ก็ได้รับการอนุญาตให้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย บี ซึ่งในปัจจุบันแฟคเตอร์เข้มข้นชนิดสังเคราะห์แบ่งได้เป็น 3 รุ่นดังนี้[12]

1. รุ่นที่ 1 คือ แฟคเตอร์เข้มข้นชนิดสังเคราะห์ที่ยังต้องอาศัยโปรตีนในพลาสมาในกระบวนการผลิต (production) กระบวนการทำให้บริสุทธิ์ (purification) และยังมีโปรตีนในพลาสมาหลงเหลืออยู่ในผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนสุดท้าย (final product)

2. รุ่นที่ 2 คือ แฟคเตอร์เข้มข้นชนิดสังเคราะห์ที่ยังต้องอาศัยโปรตีนในพลาสมาในกระบวนการผลิตและ/หรือการทำให้บริสุทธิ์ แต่โปรตีนในพลาสมาหลงเหลืออยู่น้อยมากในผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนสุดท้าย โดยแฟคเตอร์ แปด ในรุ่นนี้มีทั้งแบบที่เป็นแฟคเตอร์ แปด แบบเต็มความยาว (full length) และแบบที่ตัดส่วน B-domain ออกไป (B-domain deleted)

3. รุ่นที่ 3 คือ แฟคเตอร์เข้มข้นชนิดสังเคราะห์ที่ไม่ต้องอาศัยโปรตีนในพลาสมาในกระบวนการเลี้ยงเซลล์ การผลิต การทำให้บริสุทธิ์ (purification) และไม่มีโปรตีนในพลาสมาหลงเหลืออยู่ในผลิตภัณฑ์ในขั้นตอนสุดท้ายเลย

ในปี ค.ศ. 2013 Gouw และคณะ รายงานความสัมพันธ์ของการใช้แฟคเตอร์ แปด เข้มข้นชนิดต่าง ๆ ต่อการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ พบว่าไม่มีความแตกต่างของอัตราการเกิดสารต้านแฟคเตอร์จากการใช้แฟคเตอร์ แปด ที่ได้จากพลาสมา (plasma-derived) หรือแฟคเตอร์ แปด ชนิดสังเคราะห์ อย่างไรก็ดี รายงานดังกล่าวพบว่าการใช้แฟคเตอร์ แปด เข้มข้นแบบเต็มความยาว รุ่นที่ 2 จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดสารต้านแฟคเตอร์ 1.6 เท่า (ช่วงความเชื่อมั่นที่ร้อยละ 95 อยู่ที่ 1.08 ถึง 2.37)[13]

นอกจากนี้ ในช่วงเวลาเดียวกันนั้น ได้มีการวิจัยการใช้สารเบี่ยง (bypassing agent) ซึ่งใช้ในการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการให้แฟคเตอร์เข้มข้นตามปกติได้แก่ prothrombin complex concentrate (PCC) และ prothrombin complex concentrate ที่ถูกกระตุ้น (APCC; activated prothrombin complex concentrate) โดย Fekete และคณะ ซึ่งมีรายงานการใช้ในปี ค.ศ. 1972 ส่วนแฟคเตอร์ เจ็ด ที่ถูกกระตุ้นแล้วชนิดสังเคราะห์ (recombinant activated factor VII) มีรายงานการใช้ในการผ่าตัดผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียครั้งแรกในปี ค.ศ. 1988[14] ต่อมามีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพของยาทั้ง 2 ชนิดพบว่าไม่แตกต่างกัน[15]

ในปี ค.ศ. 2011-2012 ถือเป็นจุดเปลี่ยนที่สำคัญในการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย บี เนื่องจากความสำเร็จในการใช้แฟคเตอร์ เก้า เข้มข้นที่ออกฤทธิ์นาน (long-acting factor IX concentrate) ซึ่งการที่ค่าครึ่งชีวิต (half-life) ของแฟคเตอร์ เก้า ยาวนานกว่าปกติ (18-24 ชั่วโมง) ได้นั้นเกิดจากการนำแฟคเตอร์เก้า ไปติดกับสารโพลีเอธิลีนไกลคอล (polyethylene glycol; PEG) ส่วน Fc ของอิมมิวโนโกลบูลิน (Fc portion of immunoglobulin) หรืออัลบูมิน (albumin) ซึ่งสามารถเพิ่มค่าครึ่งชีวิตในมากถึง 3-5 เท่า[16] ทำให้เกิดความสะดวกในการรักษาด้วยวิธีการ prophylaxis มากขึ้น เพราะสามารถให้ยาเพียง 1-2 สัปดาห์ต่อครั้งก็มีประสิทธิภาพไม่ต่างไปจากการให้ยา 2 ครั้งต่อสัปดาห์ อย่างไรก็ดี การใช้แฟคเตอร์ แปด เข้มข้นที่ออกฤทธิ์นาน (long-acting factor VIII concentrate) ยังไม่ประสบความสำเร็จมากนัก เพราะสามารถเพิ่มค่าครึ่งชีวิตของแฟคเตอร์ แปด ได้เพียง 1.5 เท่าเท่านั้น[16] ความสำเร็จอีกอย่างของการรักษาโรคฮีโมฟีเลีย บี คือความสำเร็จในการรักษาด้วยยีน (gene therapy) ในมนุษย์ ซึ่งเป็นการรักษาโดยการนำยีนที่ใส่ ไปในไวรัสเอเอวี (adeno-associate virus; AAV) เพื่อเป็นตัวพายีนดังกล่าวไปที่ตับ แล้วทำให้เซลล์ตับสามารถสร้างแฟคเตอร์ เก้า ขึ้นมาได้ สำหรับการรักษาผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลีย เอ การรักษาด้วยยีนยัง

ไม่ประสบความสำเร็จมากนัก เนื่องจากขนาดของซีดีเอ็นเอ (complementary DNA; cDNA) ของแฟคเตอร์ แปด นั้น (8 กิโลเบส) มีขนาดใหญ่กว่าแฟคเตอร์ เก้า มาก (1.3 กิโลเบส)[17-19]

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับสารอื่น ๆ ที่สามารถกระตุ้นการแข็งตัวของเลือด ได้แก่ anti-tissue factor pathway inhibitor (TFPI) หรือยา concizumab, แอนติบอดีต่อที่ใช้ในการจับแฟคเตอร์ เก้า และแฟคเตอร์ สิบ แทนแฟคเตอร์ แปด (ACE910) และยาที่เป็นส่วนผสมของแฟคเตอร์ เจ็ด และแฟคเตอร์ สิบ ที่ถูกกระตุ้น (MC710) ซึ่งยาดังกล่าวจะช่วยในการรักษาภาวะเลือดออกในผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียที่มีสารต้านแฟคเตอร์ให้มีประสิทธิภาพมากยิ่งขึ้น[20]

จากความก้าวหน้าของการรักษาโรคฮีโมฟีเลียในปัจจุบัน ทำให้ผู้ป่วยโรคฮีโมฟีเลียมีคุณภาพชีวิตที่ดียิ่งขึ้น มีอายุที่ยืนยาวขึ้น และอาจนำไปสู่การรักษาโรคฮีโมฟีเลียให้หายขาดได้ในที่สุด ซึ่งยังเป็นสิ่งที่ต้องติดตามต่อไปในอนาคต

การมีส่วนได้ส่วนเสีย

ไม่มี

เอกสารอ้างอิง

1. **Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, et al.** Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19:e1-47.
2. **อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์**. โรคฮีโมฟีเลีย. ใน: อำไพวรรณ จวนสัมฤทธิ์, บรรณาธิการ. โรคเลือดออกง่ายและลิ่มเลือดอุดตัน: แนวทางการวินิจฉัยและการรักษา. ชัยเจริญ: กรุงเทพฯ; 2554. หน้า 28-41.
3. **สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ**. ประชาสัมพันธ์ชมรมผู้ป่วยฮีโมฟีเลียชม ความร่วมมือ ‘สธ.-สปสช.’ ช่วยกว่า 1.3 พันคนเข้าถึงการรักษา. 2015. [เข้าถึงเมื่อ 15 ตุลาคม 2558]. เข้าถึงจาก http://www.nhso.go.th/frontend/NewsInformationDetail.aspx?newsid=MTAyNw==
4. **Lee CA**. Historical Introduction. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, editors. Textbook of hemophilia. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 1-6.
5. **Ingram GI**. The history of haemophilia. J Clin Pathol 1976;29:469-79.
6. **Berntorp E, Shapiro AD**. Modern haemophilia care. Lancet 2012;379(9824):1447-56.
7. **Owen CA, Jr**. Factors V to XIII and unnumbered factors. In: Nichols WL, Bowie EJW, editors. A history of blood coagulation. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2001. p. 57-74.
8. **Owen CA, Jr**. Current method of therapy: blood and derivatives. In: Nichols WL, Bowie EJW, editors. A history of blood coagulation. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2001. p. 241-4.
9. **Mannucci PM**. Desmopressin: an historical introduction. Haemophilia 2008;14 Suppl 1:1-4.
10. **Mannucci PM, Ruggeri ZM, Pareti FI, Capitanio A**. 1-Deamino-8-d-arginine vasopressin: a new pharmacological approach to the management of haemophilia and von Willebrands' diseases. Lancet 1977;1(8017):869-72.
11. **Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H**. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. J Intern Med 1997;241:395-400.
12. **Shapiro AD.** Anti-hemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (octocog-alpha; ADVATE) in the management of hemophilia A. Vasc Health Risk Manag 2007; 3:555-65.
13. **Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R, et al**. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. New Eng J Med 2013;368:231-9.

14. **Hedner U**. Activated factor VII: my story. Haemophilia 2012;18:147-51.
15. **Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, et al.** A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven comparative (FENOC) study. Blood 2007;109:546-51.
16. **Carcao M.** Changing paradigm of prophylaxis with longer acting factor concentrates. Haemophilia 2014;20 Suppl 4:99-105.
17. **Lheriteau E, Davidoff AM, Nathwani AC**. Haemophilia gene therapy: Progress and challenges. Blood Rev 2015 Mar 26. pii: S0268-960X(15)00025-9. doi: 10.1016/j.blre.2015.03.002. [Epub ahead of print]
18. **Monahan PE**. Gene therapy in an era of emerging treatment options for hemophilia B. J Thromb Haemost 2015;13 Suppl 1:S151-60.
19. **Lillicrap D**. Hemophilia gene therapy: an overview. In: Lee CA, Berntorp EE, Hoots WK, editors. Textbook of hemophilia. 2nd ed. Oxford: Blackwell Publishing; 2010. p. 226-30.
20. **Shima M, Hermans C, de Moerloose P**. Novel products for haemostasis. Haemophilia 2014;20 Suppl 4:29-35.

Evolution in hemophilia treatment

Rungrote Natesirinilkul

Department of Pediatric Faculty of Medicine, Chiang Mai University

Objective Even though hemophilia has been known since the ancient time, the understanding of disease and proper management of hemophilia have just been established for 50 years. After the discovery of cryoprecipitate, which was a big step of hemophilia therapy, between 1950-1960, the therapy of hemophilia has been advancing progressively, including the usage of factor concentrate and desmopressin for on-demand and prophylactic treatment, the development of bypassing agent for hemophiliac patients with inhibitor, the production of long-acting factor concentrate and gene therapy in hemophiliac patients. This knowledge of hemophilia treatment is interesting and worth following in the future. **Chiang Mai Medical Journal 2015;54(3):151-6.**

Keywords: Hemophilia, cryoprecipitate, factor concentrate, desmopressin, gene therapy, treatment