

แนวทางการใช้ยาในการรักษาโรควอนวิลลิแบรนด์ในปัจจุบัน

The current drug treatment in von Willebrand disease



หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องแก่
ผู้ประกอบการวิชาชีพเภสัชกรรม

รองศาสตราจารย์ เกษัชกรวิระพล ภิมาลย์

จำนวนหน่วยกิต : 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 2 กันยายน 2564

วันหมดอายุ : 1 กันยายน 2565

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม

บทคัดย่อ

โรควอนวิลลิแบรนด์เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติของ von Willebrand factor (vWF) ซึ่งเป็นตัวช่วยจับระหว่างเกล็ดเลือดและผนังหลอดเลือดทำให้ผู้ที่เป็โรคนี้จะมีเลือดออกได้ง่ายกว่าคนปกติ โรควอนวิลลิแบรนด์สามารถแบ่งออกเป็น 3 ชนิดย่อยได้แก่ ชนิดที่ 1, 2 และ 3 อาการของโรคนี้ที่พบได้บ่อยคือ การมีเลือดออกได้ง่ายและหยุดไหลช้า ในผู้ป่วยชนิดที่ 2 และ 3 ที่สูงอายุอาจมีภาวะเลือดออกในทางเดินอาหารได้ การรักษาโรควอนวิลลิแบรนด์จะเป็นการรักษาด้วยยา desmopressin และ replacement therapy โดย desmopressin มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรควอนวิลลิแบรนด์ชนิดที่ 1, 2A และ 2N เป็นหลัก รูปแบบที่มีใช้ในปัจจุบันจะมีรูปแบบยาฉีดและยาสูดพ่นเข้าจมูก จากการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิก ยานี้สามารถลดการเกิดเลือดออกและป้องกันการกลับเป็นซ้ำได้ดี รวมถึงพบอาการไม่พึงประสงค์ได้น้อย การให้ replacement therapy เป็นการรักษาโดยการให้ผลิตภัณฑ์ของเลือดที่มี FVIII และ vWF โดยมากมักใช้ในผู้ที่ไม่สามารถใช้ desmopressin เช่นผู้ป่วยชนิด 2B หรือผู้ที่ไม่ตอบสนองต่อยา desmopressin จากการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมาพบว่าสามารถลดการเกิดเลือดออกได้ดี นอกจากนี้ยังมีการนำเอายาอื่น ๆ มาใช้เช่น tranexamic acid และ interleukin-11 (IL-11) เพื่อช่วยเสริมกับการรักษาแผนปัจจุบัน

คำสำคัญ: โรควอนวิลลิแบรนด์, von Willebrand factor (vWF), desmopressin, replacement therapy

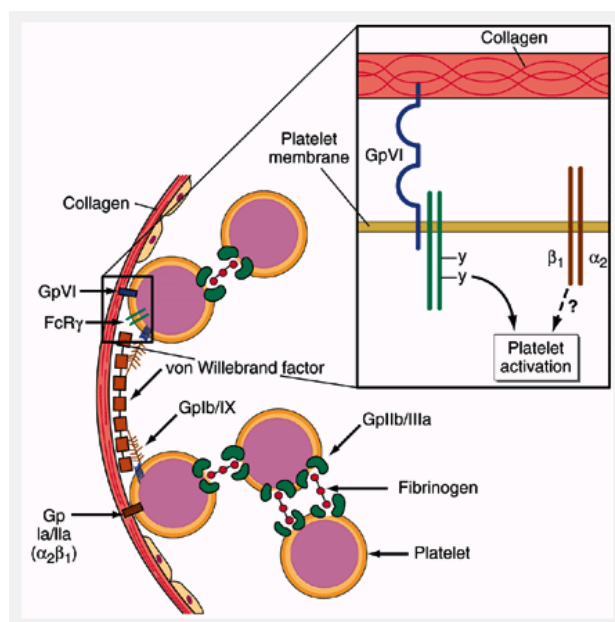
บทนำ

โรควอนวิลลิแบรนด์ (von Willebrand disease; vWD) เป็นโรคที่ร่างกายมีความผิดปกติเกี่ยวกับการแข็งตัวของเลือด ถูกค้นพบเมื่อปี ค.ศ.1926 โดยนักวิทยาศาสตร์ชาวฟินแลนด์ชื่อ Erik von Willebrand^[1] ได้อธิบายถึงโรคของระบบการแข็งตัวของเลือดชนิดหนึ่ง เมื่อผู้ป่วยโรคนี้เกิดบาดแผลและมีเลือดออกแล้วจะมีเลือดออกมากผิดปกติ คล้ายกับโรค Hemophilia ร่วมกับมี prolonged bleeding time (BT) แต่ระดับของเกล็ดเลือดอยู่ในระดับปกติ และการทำงานของเกล็ดเลือดยังเป็นปกติ ในช่วงแรกจึงเรียกโรคชนิดนี้ว่า hereditary pseudohemophilia ต่อมาในปี ค.ศ.1950 มีการค้นพบว่าการเกิด prolonged BT ในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์จะสัมพันธ์กับการลดลงของ factor VIII (FVIII) จนกระทั่งในปี ค.ศ.1973 มีการค้นพบ factor ที่ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือดที่สัมพันธ์กับการเกิดโรคนี้ จึงเรียก factor ที่ค้นพบใหม่นี้ว่า von Willebrand factor (vWF)^[2] โรคนี้สามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรม มีความชุกของโรคทั่วโลกร้อยละ 1-2 สาเหตุของการแข็งตัวของเลือดผิดปกติเกิดจากร่างกายมีความผิดปกติทั้งทางด้านปริมาณและ/หรือคุณภาพของ vWF ซึ่งเป็นสาร

จำพวก glycoprotein ที่มีบทบาทต่อการยึดเกาะของเกล็ดเลือดกับผนังหลอดเลือดเมื่อเกิดการฉีกขาด ถึงแม้ว่าโรคนี้จะถ่ายทอดทางพันธุกรรมแต่ก็สามารถพบในเพศหญิงและเพศชายในอัตราส่วนเท่า ๆ กัน โดยที่ gene ที่เกี่ยวข้องกับโรคอ้วนวิลลิแบรินจะอยู่บน chromosome ที่ 12^[3, 4]

vWF ถูกสร้างจาก endothelial cell และ megakaryocyte^[5] เมื่อเกิดการบาดเจ็บ ร่างกายจะมีกระบวนการแข็งตัวของเลือดคือ เกล็ดเลือดจะเกาะกับ collagen ของหลอดเลือดที่เกิดการบาดเจ็บ หลังจากนั้นจึงเกิดเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) โดยเกล็ดเลือดจับกับผนังหลอดเลือดโดยมี vWF เป็นตัวช่วยจับโดยใช้ตัวรับ (receptor) คือ glycoprotein Ib/IX/V จากนั้นเกล็ดเลือดจะจับกันเองโดยใช้ตัวรับคือ glycoprotein IIb/IIIa receptor นอกจากนี้ vWF ยังทำหน้าที่เป็นโมเลกุลตัวพา (carrier) เอา FVIII เข้ามาช่วยในกระบวนการแข็งตัวของเลือดด้วย โดย vWF ในเลือดจะจับกับ FVIII ทำให้ FVIII ไม่ถูกทำลายเร็วเกินไป ดังนั้นเมื่อเกิดความผิดปกติของ vWF จะส่งผลให้ FVIII มีค่าครึ่งชีวิตสั้นลงทำให้เกิดเลือดออกได้ง่ายขึ้น^[3]

เนื่องจากขาด vWF มักจะทำให้ FVIII มีค่าครึ่งชีวิตที่สั้นลงด้วย ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า vWF มีบทบาททั้งทางด้านการทำงานของเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือด (coagulation) ดังแสดงในรูปที่ 1^[1, 3]



รูปที่ 1 แสดงขั้นตอนการทำงานของเกล็ดเลือดในการเกิด Homeostasis ซึ่งจะมี vWF และสารช่วยอื่น เช่น ADP, fibrinogen, thromboxane A₂ ในการยึดเกาะกับหลอดเลือดที่ฉีกขาด^[6]

ข้อมูลทางระบาดวิทยา

โรคอ้วนวิลลิแบริน พบความชุกได้ร้อยละ 0.6 ถึง 1.3 ของประชากรทั่วโลก ซึ่งโรคนี้สามารถพบได้ในเพศหญิงและเพศชายในอัตราส่วนเท่า ๆ กัน ผู้ป่วยโรคอ้วนวิลลิแบรินมีเพียงบางส่วนเท่านั้นที่มีอาการเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก (clinical relevant bleeding symptoms) โดยความชุกของผู้ที่มีเลือดออกอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกพบได้ 1 ใน 10,000 คน นอกจากนี้ความชุกของโรคอ้วนวิลลิแบรินยังมีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ ขึ้นกับแนวทางการวินิจฉัย ทั้งนี้เนื่องจากเกณฑ์ในการแบ่ง (cutoff) ของระดับ vWF ที่ใช้มีความแตกต่างกัน โดยค่าปกติของระดับ vWF จะอยู่ในช่วง

50-150 IU/dL ซึ่งแนวทางการวินิจฉัยทั่วไปจะใช้เกณฑ์ของ vWF ที่น้อยกว่า 30 IU/dL จึงจะจัดเป็นโรควอนวิลลิแบรนด์ ในขณะที่เกณฑ์ของ principles of case for vWD จะใช้เกณฑ์ที่น้อยกว่า 40 IU/dL^[7] ในประเทศไทยได้มีการสำรวจความชุกของโรควอนวิลลิแบรนด์โดยกำหนดระดับ vWF ที่น้อยกว่า 35 IU/dL จึงจัดเป็นโรค ผลการศึกษาพบความชุกของโรควอนวิลลิแบรนด์ในประชากรไทยร้อยละ 0.96^[8]

การแบ่งประเภทของโรควอนวิลลิแบรนด์

โรควอนวิลลิแบรนด์ แบ่งออกได้เป็น 3 ชนิดหลักได้แก่ ชนิดที่ 1, 2 และ 3 โดยชนิดที่ 1 จะมีความผิดปกติทางด้านปริมาณของ vWF, ชนิดที่ 2 จะผิดปกติด้านการทำงานของ vWF ส่วนชนิดที่ 3 จะมีลักษณะผสมกันระหว่างชนิดที่ 1 และ 2

1. โรควอนวิลลิแบรนด์ชนิดที่ 1 เป็นชนิดที่พบมากที่สุดประมาณร้อยละ 59-76 ของผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ ทั้งหมดและสามารถถ่ายทอดทางพันธุกรรมชนิด autosomal dominant โดยจะมีระดับของ vWF ลดลงอย่างมาก แต่คุณภาพของ vWF ยังคงเป็นปกติ สาเหตุเกิดจากความผิดปกติของยีน ส่วนมากมักเป็นการแห้วหายไปของยีน (gene deletion) ที่ควบคุมการสร้าง ทำให้มีการสร้าง vWF ลดลง อาการที่พบไม่รุนแรงมากนัก อาจพบเลือดออกเพียงเล็กน้อยเท่านั้นหลังจากการได้รับอุบัติเหตุ^[1-3, 5]

2. โรควอนวิลลิแบรนด์ชนิดที่ 2 พบได้ประมาณร้อยละ 20 ของผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ ทั้งหมดโดยมีความผิดปกติเกี่ยวกับการทำหน้าที่ของ vWF สาเหตุเกิดจากความผิดปกติของยีน ซึ่งมักเป็นการเปลี่ยนแปลงของ nucleotide บางตำแหน่ง (point mutation) ทำให้ร่างกายสร้าง vWF ที่มีคุณภาพด้อยลงซึ่งชนิดที่ 2 ยังสามารถแบ่งได้อีก 4 ประเภทย่อยคือ^[1-3, 5]

2.1 ชนิด 2A เป็นความผิดปกติของโปรตีนบน vWF ทำให้ถูก proteolysis จึงเกิดการย่อยสลาย vWF ได้ง่ายขึ้น โรค vWD ชนิด 2A นี้มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบ autosomal dominant

2.2 ชนิด 2B มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบ autosomal dominant โรค vWD ชนิดนี้สามารถพบได้ร้อยละ 5 ของผู้ป่วย vWD ทั้งหมด ซึ่งมีความผิดปกติของบางตำแหน่งในเกล็ดเลือดซึ่งลักษณะที่สำคัญคือเกล็ดเลือดจะมีความชอบจับกับตัวรับ glycoprotein Ib มากกว่า glycoprotein IIb/IX โดยไม่ต้องมีปัจจัยมากระตุ้นทำให้ปริมาณของเกล็ดเลือดลดลง และมักจะพบร่วมกับภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) มีบางภาวะที่ส่งเสริมให้เกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำลง ได้แก่ การตั้งครรภ์ การได้รับยา desmopressin โรค vWD ชนิด 2B เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบการทำงานของ vWF ที่ลดลงอย่างมากแต่จะไม่ใช่สัดส่วนกับการลดลงของจำนวน vWF

2.3 ชนิด 2M เป็นชนิดที่พบน้อยมาก เกิดจากความบกพร่องเกี่ยวกับความชอบจับของเกล็ดเลือดกับ vWF เช่นเดียวกับ 2B แต่ vWF จับกับเกล็ดเลือดไม่ได้ ทำให้เกิดเลือดออกอย่างรุนแรง ซึ่ง vWD ชนิด 2M มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบ autosomal dominant

2.4 ชนิด 2N (Normandy) เป็นความผิดปกติของ vWF ในบริเวณที่ใช้จับกับ FVIII ทำให้ไม่สามารถจับกับ FVIII ได้เลย ทำให้ FVIII ถูกทำลายอย่างรวดเร็ว โรควอนวิลลิแบรนด์ชนิดนี้จึงมีความคล้ายคลึงกับโรค hemophilia A โดยโรค vWD ชนิด 2N มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบ autosomal recessive

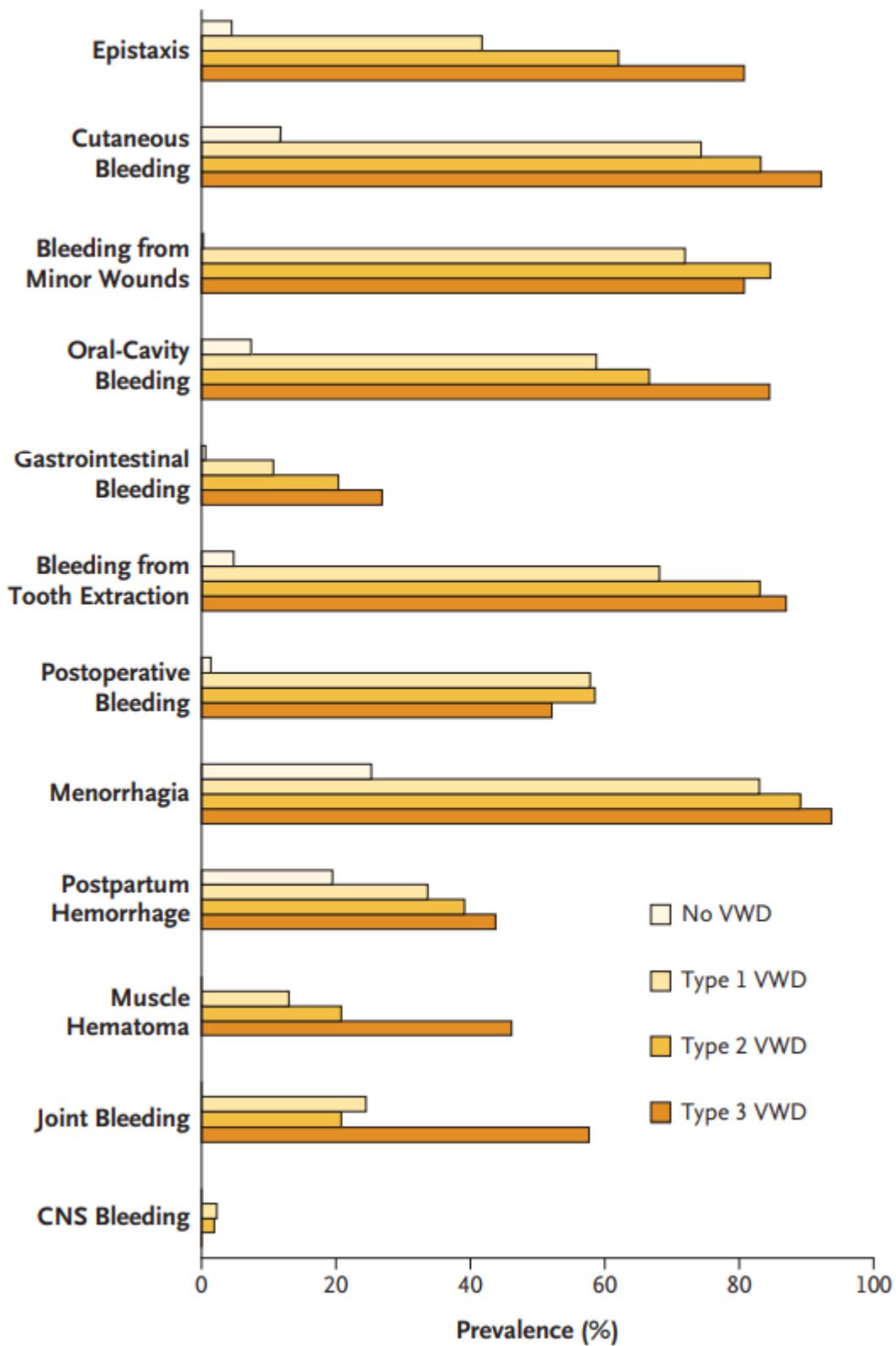
3. โรคควอนวิลลิแบรินชนิดที่ 3 เป็นชนิดที่มีความรุนแรงมากที่สุด ซึ่งมีการถ่ายทอดทางพันธุกรรมเป็นแบบ autosomal recessive เกิดจากความผิดปกติด้านปริมาณของ vWF อย่างมากเพราะร่างกายไม่สามารถสร้าง vWF ได้เลย ร่วมกับ vWF ที่ร่างกายมีอยู่ไม่สามารถทำงานได้ส่งผลให้ร่างกายมีระดับของ FVIII ต่ำอย่างมาก^[1-3, 5]

อาการ

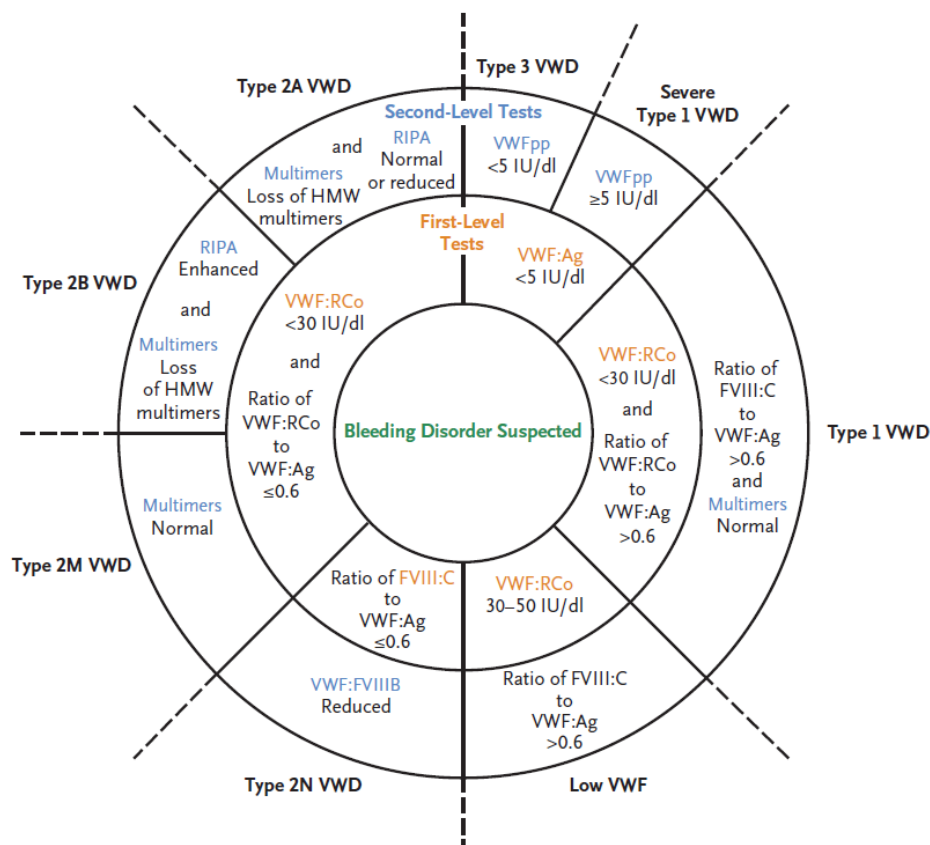
อาการของโรคควอนวิลลิแบริน จะมีความหลากหลาย ขึ้นกับระดับของ vWF อาการที่พบได้บ่อยในเด็กได้แก่ การมีจ้ำเลือด (bruising) และเลือดกำเดาไหล (epitaxies) ในขณะที่ผู้ใหญ่อาการที่พบได้บ่อยคือการมีเลือดออกและเลือดหยุดไหลช้าเมื่อเกิดบาดแผลแม้ว่าแผลจะมีขนาดเล็ก (minor wound) ก็ตาม หรือการมีประจำเดือนมามากและหยุดไหลช้ากว่าปกติในเพศหญิง และเมื่อมีการจำแนกอาการของโรคควอนวิลลิแบรินตามชนิดของโรค ก็จะมี ความแตกต่างกันในแต่ละชนิดได้แก่ ผู้ป่วยชนิดที่ 2 และ 3 ที่เป็นผู้สูงอายุ มักจะพบเลือดออกในทางเดินอาหาร (gastrointestinal bleeding) ผู้ป่วยชนิดที่ 2N และ 3 อาจพบการมีเลือดออกในข้อ (intra-articular joint bleeding) หากมีเลือดออกในปริมาณมากอาจมีผลรบกวนการทำงานของข้อได้ดังแสดงในรูปที่ 2^[1, 3, 7] จากการศึกษา the WiN study พบว่าผู้ป่วยโรคควอนวิลลิแบรินเพศหญิงมักจะพบอาการได้บ่อยกว่าเพศชาย โดยเพศหญิงร้อยละ 80 จะมีการเสียเลือดระหว่างที่มีประจำเดือนปริมาณมาก และมากกว่าร้อยละ 20 จะมีเลือดออกมากกว่าคนปกติหลังจากการตัดมดลูก (hysterectomy) และในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติทางระบบสืบพันธุ์เช่น ovarian cyst จะมีอาการปวดท้องอย่างรุนแรงร่วมกับการมีเลือดออกอย่างรุนแรง^[9] และจากการศึกษาของ Sanders และคณะ (2014)^[10] พบว่าผู้ป่วยชนิดที่ 1 ที่มีอายุมากกว่า 65 ปีจะมีเลือดออกได้มากกว่าคนที่อายุน้อยกว่า

การวินิจฉัย

การวินิจฉัยโรคควอนวิลลิแบรินจะอาศัยประวัติการเกิดเลือดออกและประวัติครอบครัวรวมถึงการตรวจทางห้องปฏิบัติการทั่วไปจะพบว่าผู้ที่ เป็นโรคนี้จะมีลักษณะคือมี prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT) และ bleeding time ที่ยาวนานขึ้น^[3] ส่วนการตรวจที่จำเพาะกับโรคคือการตรวจหา vWF level, factor VIII, vWF antigen (vWF:Ag) ในอดีตมีการใช้ vWF-ristocetin cofactor activity assay และ coagulant activity of factor VIII หากระดับ vWF antigen ไม่สามารถตรวจวัดได้หรือมีค่าน้อยกว่า 5 IU/dL จะจัดผู้ป่วยเป็นชนิดที่ 3 หรือกลุ่มที่มีอาการเพียงเล็กน้อย แต่หากมีค่า vWF antigen ตั้งแต่ 5 IU/dL ขึ้นไปจะจัดเป็น severe type 1 vWD นอกจากนี้ปัจจุบันยังมีการใช้ vWF peptide ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ในระหว่างการสร้าง vWF มาช่วยในการจำแนกโรคควอนวิลลิแบรินชนิดที่ 1 และ 3^[7] สำหรับโรคควอนวิลลิแบรินชนิดที่ 2 สามารถแบ่งเป็น 4 ชนิดย่อยคือชนิด 2A, 2B, 2M และ 2N โดยชนิด 2A, 2B และ 2M สามารถใช้ค่า vWF และ vWF-ristocetin cofactor activity assay ยืนยันผลการวินิจฉัยได้ แต่หากเป็นชนิด 2N จะเกิดจากความผิดปกติของตัว vWF เองที่ไม่สามารถจับกับ FVIII-C ได้ จึงส่งผลให้ระดับของ FVIII-C ลดต่ำลง^[11] รายละเอียดการวินิจฉัยอื่น ๆ แสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 2 แสดงอาการของโรควอนวิลลิแบรนด์ชนิดต่าง ๆ^[7]



รูปที่ 3 แสดงค่าทางห้องปฏิบัติการและการวินิจฉัยโรควอนวิลลิแบรนด์^[7]

โดยการวินิจฉัยโรค vWD จะทำโดยดูการเกิดเลือดออกร่วมกับการวัดระดับ (1) vWF antigen (vWF:Ag), (2) platelet-binding activity of VWF (วัดโดยวิธี vWF-ristocetin cofactor activity [vWF:RCo] assay), และ (3) factor VIII activity (FVIII:C) หากผู้ป่วยมีภาวะเลือดออกและสงสัยว่าเป็น vWD จะทำการตรวจ first level test คือใช้ค่า vWF:RCo และ vWF:Ag หากผลการตรวจ vWF:Ag ต่ำกว่าค่าปกติ ให้ทำการเทียบหาอัตราส่วนระหว่าง vWF:RCo/vWF:Ag หากลดลงเป็นสัดส่วนเดียวกันแต่มากกว่า 0.6 ส่วนมากมักจะเป็น vWD ชนิดที่ 1 แต่ถ้าหากมีค่าลดลงไม่เป็นสัดส่วนและมีค่าตั้งแต่ 0.6 ลงมาส่วนมากมักจะเป็น vWD ชนิดที่ 2 ส่วน vWD ชนิดที่ 3 นั้นมักจะมีระดับ vWF:Ag ที่ต่ำมาก ๆ (< 5 IU/dL)

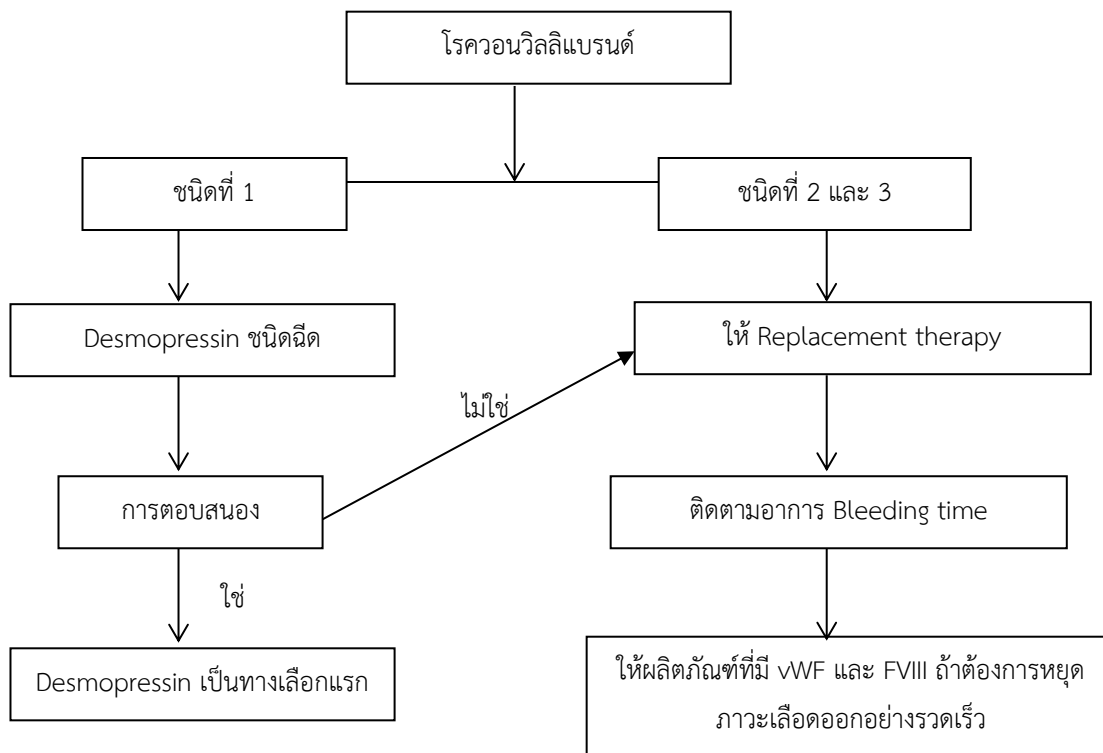
สำหรับโรค vWD จะมีการตรวจวินิจฉัยย่อย ซึ่งจะเรียกว่าเป็นการตรวจ second level test ได้แก่การตรวจ RIPA และ vWF multimers หากผลการตรวจ RIPA ให้ผลเพิ่มการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดจะเป็นชนิด 2B หากผล RIPA ลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดร่วมกับมีการขาดหายไปของ vWF multimers จะเป็นชนิด 2A แต่หากพบว่า RIPA มีการลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดแต่ vWF multimers เป็นปกติจะเป็นชนิด 2M ส่วนชนิด 2N จะอาศัยการวัดระดับ ratio FVIII:C to vWF:Ag ซึ่งจะมีค่า ≤ 0.6

การรักษา

การรักษาโรควอนวิลลิแบรินด์แบ่งชนิดของการรักษาตามชนิดของโรคและความรุนแรงของการมีเลือดออก เป้าหมายของการรักษาเพื่อให้ vWF และ factor VIII level เป็นปกติ ลดการเกิดเลือดออกและป้องกันการกลับเป็นซ้ำ โดยการรักษามีรูปแบบดังแสดงในแผนภูมิที่ 1 การรักษาในปัจจุบันมี 2 แบบหลัก คือ replacement therapy และ desmopressin ซึ่งคล้ายคลึงกับการรักษาโรค hemophilia ในระยะเริ่มแรกอาจทำการรักษาเพื่อประคับประคองอาการ ในกรณีที่เกิดเลือดออกมากผิดปกติ และการรักษาที่จำเพาะโดยการรักษาหลัก (treatment of choice) คือการให้ผลิตภัณฑ์ของเลือดที่มี FVIII หรือ FIX เป็นองค์ประกอบเพื่อควบคุมการเกิดเลือดออกและการให้ plasma FVIII จะให้กรณีที่ต้องทำการผ่าตัดหรือกรณีที่มีเลือดออกบริเวณ soft tissue^[12]

การรักษาด้วยยา desmopressin (1-deamino-8-D-arginine vasopressin; DDAVP) (Minirin[®], Stimate[®]) โดย desmopressin เป็นอนุพันธ์ของ antidiuretic hormone ที่ถูกสังเคราะห์ขึ้น ออกฤทธิ์โดยการจับกับ type 2 vasopressin receptor^[1, 3, 13] แต่ desmopressin มีความแตกต่างจาก antidiuretic hormone ชนิดอื่น ๆ คือมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว (vasoconstriction) น้อยมาก จึงไม่มีผลต่อระดับความดันโลหิต และ desmopressin จะกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง vWF และ FVIII ออกจาก endothelium ทำให้ระดับของ vWF เพิ่มขึ้น^[1, 13] desmopressin มีข้อบ่งใช้ในการรักษา เบาจืด (diabetes insipidus), ปัสสาวะมากเกินไป (polyuria) กระหายน้ำมากเกินไป (polydipsia)^[13]

Desmopressin มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรควอนวิลลิแบรินด์ชนิดที่ 1, 2A และ 2N แต่ห้ามใช้ในการรักษา โรควอนวิลลิแบรินด์ชนิด 2B เนื่องจากโรควอนวิลลิแบรินด์ ชนิดนี้ร่างกายจะสร้าง vWF ที่ผิดปกติ ซึ่งการให้ desmopressin จะกระตุ้นให้เกิดการสร้าง vWF ที่ผิดปกติและไปจับกับเกล็ดเลือดได้มากขึ้น ทำให้เกิดเลือดออกได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังห้ามใช้ในโรควอนวิลลิแบรินด์ชนิดที่ 3 เนื่องจากร่างกายไม่สามารถสร้าง vWF ได้เลย^[1, 3, 13] รูปแบบยา desmopressin ที่ได้รับการรับรองให้ใช้ในการรักษาโรควอนวิลลิแบรินด์ ได้แก่รูปแบบยาฉีดเข้าหลอดเลือดดำ (intravenous injection), ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) และรูปแบบยาสูดพ่นเข้าจมูก (nasal injection) โดยรูปแบบยาชนิดฉีดเข้าหลอดเลือดดำและฉีดเข้าใต้ผิวหนังจะใช้ในการรักษาเลือดออกชนิดเฉียบพลันหรือป้องกันการเกิดเลือดออกก่อนการผ่าตัด ส่วนชนิดสูดพ่นเข้าจมูกจะใช้ในการป้องกันการเกิดเลือดออก



แผนภูมิที่ 1 แนวทางการรักษาโรควอนวิลลิแบรินด์^[3]

Desmopressin injection

ผลิตภัณฑ์ desmopressin ชนิดฉีดที่มีจำหน่ายในประเทศไทยจะมีขนาด 4 ไมโครกรัมต่อขวดซึ่งจะมี hydrochloric acid เป็นสารทำหน้าที่ยปรับ pH ให้มีค่าเท่ากับ 4 และมี chlorobutanol เป็นสารกันเสีย (preservative)^[14] Desmopressin มีค่าครึ่งชีวิตประมาณ 1 ชั่วโมง ยานี้ถูกขับออกทางปัสสาวะเป็นหลัก ดังนั้นในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่องในระดับรุนแรง การให้ยา desmopressin ในขนาดปกติอาจทำให้ยามีค่าครึ่งชีวิตนานถึง 9 ชั่วโมง จึงต้องปรับลดขนาดยาในผู้ป่วยที่การทำงานของไตบกพร่อง^[13, 14]

ขนาดยา desmopressin ที่ใช้ในการรักษาโรควอนวิลลิแบรินด์คือ 0.3 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม (ขนาดยาสูงสุด 20 ไมโครกรัม) การบริหารยาจะผสมยาใน 0.9% NaCl หรือ NSS ปริมาณ 50 มิลลิลิตร บริหารยาโดยการหยดเข้าหลอดเลือดดำแบบช้า ๆ (intravenous infusion) นานมากกว่า 30 นาที ขนาดยาสูงสุดในการบริหารยาต่อครั้งคือ 0.4 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม นอกจากนี้ยังสามารถบริหารยาทางการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneously) ขนาด 0.3 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมได้ และสามารถให้ยาซ้ำได้ภายใน 12-24 ชั่วโมง ขึ้นกับการตอบสนองของแต่ละบุคคล^[7, 15] หลังจากการบริหารยาแล้วร่างกายจะมีการตอบสนองระหว่างยา desmopressin กับ vWF และ FVIII เป็นแบบสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับ โดย desmopressin จะสามารถเพิ่ม vWF และ FVIII ใน plasma ได้ 3-5 เท่าของระดับ vWF และ FVIII เดิมภายในระยะเวลา 30-60 นาทีและมีระดับสูงนานอย่างน้อย 6 ชั่วโมง^[16] นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่ม plasminogen activator ซึ่งจะเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วหลังจากการบริหารยา แต่ไม่มีผลต่อการเกิด fibrinolysis ทางคลินิก^[1]

ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องจะมีแนวทางการให้ยา DDAVP คือ ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR ≥ 50 mL/minute/1.73 m² ไม่ต้องปรับขนาดยาแต่ในผู้ป่วยที่มีค่า eGFR น้อยกว่า 50 mL/minute/1.73 m² จะไม่แนะนำให้ใช้ยา (ยกเว้น DDAVP ชนิด nasal spray)^[17]

Desmopressin nasal inhalation

ผลิตภัณฑ์ desmopressin nasal inhalation ตัวยาถูกพัฒนาให้อยู่ในรูป aqueous solution สำหรับสูดพ่นทางจมูก ประกอบด้วย desmopressin acetate 0.1 มิลลิกรัม Sodium chloride 7.5 มิลลิกรัม นอกจากนี้ยังประกอบด้วยสารชนิดอื่น ๆ ได้แก่ citric acid monohydrate, disodium phosphate dehydrate และ benzalkonium chloride solution ในขนาด 1.7, 3.0 และ 0.2 มิลลิกรัมตามลำดับ^[14] Desmopressin nasal inhalation หลังจากบริหารยาแล้วมีค่าครึ่งชีวิตอยู่ที่ 7.8 ถึง 75.5 นาที สามารถออกฤทธิ์ได้อย่างรวดเร็วภายใน 15 นาที ตัวยาไม่จับกับโปรตีน และถูกขับออกทางไตอย่างช้า ๆ ดังนั้นในผู้ป่วยโรคไตต้องทำการปรับขนาดยา หลังจากการบริหารยาแล้วจะมีประสิทธิภาพอยู่ได้นาน 10-12 ชั่วโมง^[18]

Desmopressin ชนิดพ่นจมูก ในการรักษาโรคควอนวิลลิแบรินด มีขนาดการใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่คือ 300 ไมโครกรัม และขนาดยาในเด็กที่มีน้ำหนักตัวน้อยกว่า 50 กิโลกรัมคือ 150 ไมโครกรัม ซึ่งเป็นขนาดที่สูงกว่าการรักษาโรคเบาจืด (Central diabetes insipidus) desmopressin รูปแบบพ่นจมูกนี้มีข้อบ่งใช้ในการป้องกันการเกิดเลือดออกเป็นหลักและยาในรูปแบบนี้ยังไม่มีจำหน่ายในประเทศไทยในปัจจุบัน^[7]

ประสิทธิภาพทางคลินิกของ desmopressin

เนื่องจากการตอบสนองต่อยา desmopressin เป็นแบบสัมพันธ์กับขนาดยาที่ได้รับและในผู้ป่วยแต่ละรายอาจมีการตอบสนองที่แตกต่างกัน^[18] ดังนั้นอาจต้องทำการทดสอบการตอบสนองต่อยาในผู้ป่วยแต่ละรายเพื่อทำนายประสิทธิภาพทางคลินิกโดยทำการวัดระดับ FVIII และ ristocetin cofactor หลังการบริหาร desmopressin แบบฉีด ผู้ป่วยควรมีระดับของ vWF และ FVIII ร้อยละ 30-50 จากระดับปกติหลังจากที่ได้รับยา และในผู้ที่ต้องทำการผ่าตัดอาจต้องบริหารยาในขนาดสูงเพื่อให้ระดับของ vWF และ FVIII เพิ่มขึ้นให้มากกว่าร้อยละ 60 ถึง 100 โดยระดับของ vWF และ FVIII ต้องเพิ่มนานอย่างน้อย 8 ถึง 10 ชั่วโมง และอาจต้องบริหารยาทุก 12 ถึง 24 ชั่วโมงหากมีระดับของ vWF และ FVIII ต่ำกว่าเป้าหมาย^[20]

จากการศึกษาของ Federici AB และคณะ (2004)^[21] ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ desmopressin ในผู้ป่วยโรคควอนวิลลิแบรินดชนิดที่ 1 และ 2 ชนิดรุนแรงจำนวน 66 คน โดยทำการคัดเลือกผู้ป่วยโรคควอนวิลลิแบรินดที่มีการเกิดเลือดออกที่มีนัยสำคัญทางคลินิกร่วมกับมีค่าทางห้องปฏิบัติการที่ผิดปกติคือ bleeding time (BT) นานมากกว่า 15 นาที ค่า Ristocetin cofactor activity (VWF:RCo) น้อยกว่า 10 IU/dL และค่า factor VIII coagulant activity (FVIII:C) น้อยกว่า 20 IU/dL หลังจากที่ได้รับ desmopressin ในขนาด 0.3 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมแล้ว ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยมีค่า vWF:RCo และ FVIII:C เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 3 เท่าของค่าที่วัดได้ก่อนเข้าร่วมการศึกษา และมีค่า BT น้อยกว่า 12 นาที เมื่อทำการเปรียบเทียบตามชนิดของโรคควอนวิลลิแบรินด พบว่าการตอบสนองจะมีความแตกต่างกันขึ้นกับชนิดของโรคควอนวิลลิแบรินด โดยผู้ป่วยโรคควอนวิลลิแบรินดชนิดที่ 1 มีการตอบสนองร้อยละ 27 ชนิดที่ 2 ตอบสนองโดยเฉลี่ยรวม

ร้อยละ 18 โดย ชนิด 2A ตอบสนองร้อยละ 7 ส่วนชนิด 2M ตอบสนองร้อยละ 14 และ ชนิด 2N ตอบสนองร้อยละ 75 จากการศึกษาชี้ให้เห็นว่าผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรินด์ชนิดที่ 1 และชนิดที่ 2 บางชนิดเท่านั้นที่ตอบสนองต่อการใช้ desmopressin ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในอดีตเกี่ยวกับการใช้ desmopressin ในผู้ป่วยหญิงโรควอนวิลลิแบรินด์ที่ตั้งครรภ์ รูปแบบการศึกษาแบบ cohort study ในระหว่างปี ค.ศ. 2000-2007 มีผู้เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 31 คน โดยผู้เข้าร่วมการศึกษาทุกรายที่เกิดเลือดออกจะได้รับ desmopressin 2 ถึง 3 ครั้งเมื่อเกิดเลือดออกภายใน 48 ชั่วโมง ผลการศึกษาพบว่า desmopressin สามารถเพิ่ม FVIII และ vWF ได้อย่างมีนัยสำคัญจนสามารถหยุดเลือดออกและป้องกันการเกิดเลือดออกโดยไม่ทราบสาเหตุได้ นอกจากนี้ยังพบว่ายา desmopressin ไม่มีผลต่อทารกในครรภ์^[22]

จากการศึกษาของ Castaman G และคณะ (1997)^[23] ได้ทำการศึกษาในารองเกี่ยวกับความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ desmopressin เพื่อรักษาและป้องกันการเกิดเลือดออกในผู้ป่วยมะเร็งเม็ดเลือด โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 15 คน ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับ desmopressin ละลายในสารน้ำ isotonic saline 10 มิลลิลิตรแล้วทำการบริหารยาแบบ IV infusion นาน 30 นาทีผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเพียง 1 รายเท่านั้นที่ยังคงเกิดเลือดออกหลังการบริหารยาไปแล้ว อย่างไรก็ตามหลังการบริหารยาไปแล้วผู้ป่วยทุกรายยังคงมีอาการเลือดออกเพียงเล็กน้อยเช่น เลือดกำเดาไหล และเลือดออกตามไรฟัน และจากการศึกษาไม่พบอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา desmopressin

จากการศึกษาทางคลินิกของ Raimundo J และคณะ (2012)^[24] ทำการศึกษาประสิทธิภาพของการใช้ desmopressin ในผู้ป่วยเด็กโรควอนวิลลิแบรินด์ จำนวน 24 คนในช่วงปี ค.ศ. 2004 ถึง 2010 ที่มีอาการเลือดออกจนต้องนอนรักษาตัวในโรงพยาบาลผลการศึกษาพบว่ายานี้มีประสิทธิภาพดีในการรักษาอาการเลือดออกมีผู้ป่วยเพียงจำนวน 1 รายที่ยังคงมีเลือดออกและมี 1 รายเกิดอาการข้างเคียงจากการใช้ยาคือความดันโลหิตต่ำ

ในด้านการศึกษาประสิทธิภาพของการป้องกันการเกิดเลือดออก จากการศึกษาในอดีตพบว่าในผู้ป่วยวอนวิลลิแบรินด์ ที่มีอาการเลือดออกชนิดรุนแรงเช่นมีเลือดออกบริเวณในข้อ เลือดออกในทางเดินอาหารบ่อย เลือดกำเดาไหลและมีระดับของ FVIII น้อยกว่า 10 U/dL จากการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 7 คนโดยแบ่งเป็นผู้ป่วยวอนวิลลิแบรินด์ชนิดที่ 1, 2A, 2M และ 3 จำนวน 1, 4, 1 และ 1 คนตามลำดับ ผู้ป่วยได้รับ desmopressin ขนาด 0.3 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมละลายใน normal saline 50 มิลลิลิตร ให้แบบ IV infusion นาน 30 นาที เมื่อมีระดับ FVIII น้อยกว่า 10 U/dL ผลการศึกษาพบว่า การให้ยาป้องกันการลดการกลับเข้ามารักษาตัวในโรงพยาบาลได้^[25]

อาการที่พบได้บ่อยได้แก่ ใจสั่น ปวดหัว และร้อนบริเวณใบหน้า^[1, 14] ซึ่งสามารถแก้ไขได้โดยบริหารยาในอัตราที่ช้าลง นอกจากนี้ desmopressin ยังทำให้เกิดภาวะโซเดียมในเลือดต่ำ (hyponatremia) ได้เนื่องจากยานี้มีฤทธิ์ antidiuretic effect ทำให้ผู้ป่วยดื่มน้ำมากกว่าปกติจนเกิดภาวะบวม น้ำ ดังนั้นจึงควรทำการติดตามระดับ serum sodium เป็นระยะ ๆ ร่วมกับการแนะนำให้ผู้ป่วยจำกัดการดื่มน้ำใน 24 ชั่วโมงแรก นอกจากนี้ยังอาจทำให้เกิดลมชักได้แต่เป็นอาการไม่พึงประสงค์ที่พบน้อย^[1]

การให้ vWF ทดแทน

แม้ว่า desmopressin มีประสิทธิภาพดีในการรักษาโรควอนวิลลิแบรินด์ แต่ยังมีผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรินด์ชนิด 2B ที่ไม่สามารถใช้ desmopressin ได้ ซึ่งมีถึงร้อยละ 10-20 ของผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรินด์ทั้งหมด ดังนั้นผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องได้รับ vWF ทดแทน โดยผลิตภัณฑ์ที่มี vWF เป็นองค์ประกอบได้แก่

1. Fresh-frozen plasma มีข้อบ่งใช้ในการรักษาการเกิดเลือดออก ข้อดีคือผลิตภัณฑ์มีทั้ง FVIII และ vWF เป็นองค์ประกอบแต่ผลิตภัณฑ์ชนิดนี้มีข้อเสียคือต้องใช้ในปริมาณค่อนข้างมากในการใช้แต่ละครั้ง โดยในโรควอนวิลลิแบรินด์จะใช้ในขนาด 20 ถึง 25 มิลลิลิตรต่อกิโลกรัม อาจทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะบวมน้ำได้^[1, 3]

2. Cryoprecipitate ผลิตภัณฑ์ชนิดนี้ถูกใช้เป็นที่แหล่งของการให้ vWF และ FVIII มานาน^[1, 3] เนื่องจากสามารถหยุดเลือดออกได้ดี แต่ต่อมาปัญหาเรื่องความบริสุทธิ์ของผลิตภัณฑ์และปัญหาการแพร่ระบาดของโรคเอดส์ทำให้มีความนิยมลดลง ร่วมกับการผลิต intermediate purified FVIII concentrate (Alphanate®) มากขึ้นซึ่งสามารถให้ FVIII และ vWF ได้ดีกว่า จากการศึกษาทางคลินิกของ FVIII และ vWF ในอดีตที่ผ่านมา ซึ่งเป็นการศึกษาแบบ prospective study ในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรินด์จำนวน 81 คนแบ่งเป็นชนิดที่ 1 จำนวน 15 คน ชนิดที่ 2 จำนวน 34 คน และชนิดที่ 3 จำนวน 32 คน ผลการศึกษาพบว่าค่าครึ่งชีวิตของ vWF เท่ากับ 6-7 ชั่วโมงและของ FVIII เท่ากับ 24 ชั่วโมง หลังจากการบริหารยาแก่ผู้ป่วยแล้วในขนาด 1 ยูนิตต่อกิโลกรัมจะสามารถเพิ่ม vWF ได้ประมาณ 3 ยูนิตต่อเดซิลิตร ในด้านของประสิทธิภาพทางคลินิกในการรักษาการเกิดเลือดออกการศึกษานี้พบว่า Alphanate® สามารถลดการเกิดเลือดออกได้ดี ซึ่งฤทธิ์จะคงอยู่นานเฉลี่ย 6 ชั่วโมง แต่มีผู้ป่วยร้อยละ 20 ยังคงมี prolong BT แม้ว่าจะไม่มีเลือดออกแล้วก็ตาม^[1, 26]

นอกจากนี้ยังมีการใช้ highly purified vWF (Wilfactin®) ซึ่งมี vWF เป็นองค์ประกอบหลักและมี FVIII เพียงเล็กน้อยในผู้ป่วยวอนวิลลิแบรินด์ชนิดที่ 3 จากการศึกษาของ Derlon และคณะ (2007)^[27] ทำการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของการใช้ Wilfactin® ในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรินด์ที่มีเลือดออกรุนแรงจำนวน 50 ราย ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยถึงร้อยละ 89 ตอบสนองดีต่อการรักษา และไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงและภาวะแทรกซ้อนจากการใช้ highly purified vWF ในการศึกษา

การรักษาผู้ป่วย vWD ที่มีอาการรุนแรง

ในผู้ป่วย vWD ที่มีอาการเลือดออกรุนแรง หรือไม่ตอบสนองต่อการให้ยา desmopressin โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วย vWD ชนิดที่ 2A, 2B หรือ ชนิดที่ 3 รวมถึงผู้ป่วย vWD ชนิดที่ 1 ที่มี vWF ในเลือดต่ำและมีภาวะเลือดออกรุนแรงหลังการผ่าตัดหรือเลือดออกไม่หยุดหลังให้การรักษาด้วยวิธีอื่น ๆ จะมีการให้สารทดแทน (replacement therapy) โดยสารทดแทนที่นิยมให้ ได้แก่ vWF ในรูปของ cryoprecipitate รวมไปถึงเกล็ดเลือดเข้มข้น (platelet concentration) รายละเอียดของการให้ replacement therapy^[28] สรุปได้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 การให้ replacement therapy ในผู้ป่วย vWD ที่มีอาการรุนแรง^[28]

| ชนิด | vWF/FVIII เข้มข้น | Platelet concentration |
|---------|---|---|
| Type 1 | ใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยตอบสนองไม่ดีต่อ desmopressin หรือกรณีต้องการให้ระดับของ vWF เพิ่มสูงมาก | ไม่มีข้อบ่งชี้ |
| Type 2A | ใช้ในกรณีที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง หรือใช้ในกรณีที่ต้องผ่าตัดใหญ่ | ไม่มีข้อบ่งชี้ |
| Type 2B | ใช้ในกรณีที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง หรือใช้ในกรณีที่ต้องผ่าตัดใหญ่ | ใช้ในกรณีที่มีภาวะเกล็ดเลือดต่ำมาก แม้ว่าจะได้รับ vWF/FVIII เข้มข้น แล้วก็ตาม |
| Type 2M | ใช้ในกรณีที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง หรือใช้ในกรณีที่ต้องผ่าตัดใหญ่ | ไม่มีข้อบ่งชี้ |
| Type 2N | ใช้ในกรณีที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง หรือใช้ในกรณีที่ต้องผ่าตัดใหญ่ ที่ไม่สามารถใช้ highly purified FVIII | ไม่มีข้อบ่งชี้ |
| Type 3 | ใช้ในกรณีที่มีภาวะเลือดออกรุนแรง หรือใช้ในกรณีที่ต้องผ่าตัดใหญ่ | ใช้ในกรณีที่มีเลือดออกไม่หยุดแม้ว่าจะได้รับ vWF/FVIII ในขนาดที่เหมาะสมแล้วก็ตาม |

การรักษาอื่น ๆ

นอกจากการรักษาหลัก ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ปัจจุบันยังมีการนำเอายาต้านการสลายลิมเลือด (antifibrinolytic amino acid) มาใช้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ที่เกิดอาการเลือดออกภายในอวัยวะเช่น เลือดกำเดาไหล เลือดออกในช่องคลอด ในช่องปากและทางเดินปัสสาวะ เป็นต้น ยาในกลุ่มนี้ที่มีข้อบ่งชี้ในการรักษาโรควอนวิลลิแบรินด์ ได้แก่ tranexamic acid ซึ่งสามารถใช้ในระยะสั้นๆ (short-term use) ขนาดในการใช้ 25 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง (ขนาดยาสูงสุด 1.5 กรัมต่อครั้ง) แบ่งให้วันละ 2-3 ครั้ง โดยยามีจำหน่ายในรูปแบบยาเม็ดขนาด 250 มิลลิกรัมและยาฉีด โดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ (slow IV) ในขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อครั้ง ทุก 6-8 ชั่วโมง โดยบริหารยาในอัตรา (administration rate) ไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อนาที รูปแบบยาฉีดที่มีจำหน่ายคือหลอดละ 250 มิลลิกรัมต่อ 5 มิลลิลิตร โดยการใช้ยา tranexamic acid อาจใช้ในรูปแบบยาเดี่ยวในรายที่ไม่มีอาการรุนแรงและใช้ร่วมเป็นยาเสริมกับยาอื่น ๆ ในรายที่มีอาการรุนแรง^[29-31] นอกจากนี้ยังมีการใช้ tranexamic mouthwash เสริมกับการรักษาหลักเพื่อลดการเกิดเลือดออกในช่องปากเป็นต้น นอกจากนี้ยังมีนำ cytokine คือ interleukin-11 (IL-11) ชนิดฉีด subcutaneous มาใช้ในการเพิ่มระดับของ FVIII และ vWF เนื่องจากการศึกษาในสัตว์ทดลองที่ขาด vWF พบว่าการให้ interleukin-11 สามารถช่วยเพิ่มระดับของ FVIII และ vWF ได้^[32] และจากการศึกษาทางคลินิกของการใช้ IL-11 ในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรินด์ชนิดที่ 1 ที่ไม่ตอบสนองต่อยา desmopressin จำนวน 9 ราย ผลการศึกษาพบว่า IL-11 สามารถเพิ่มระดับ vWF:RCo ภายใต้อายุ 48 ชั่วโมงหลังการบริหารยาได้ถึง 1.54 เท่า นอกจากนี้ยังลดการเกิดเลือดออกอย่างรุนแรงในหญิงที่มีประจำเดือนได้^[33] แต่อย่างไรก็ตามการศึกษาประสิทธิภาพของ IL-11 ในโรควอนวิลลิแบรินด์ยังมีจำกัด ดังนั้นอาจต้องรอการศึกษาประสิทธิภาพทางคลินิกขนาดใหญ่ในอนาคตเพื่อยืนยันผลที่ชัดเจน

บทสรุป

โรควอนวิลลิแบรนด์เป็นโรคทางพันธุกรรมที่มีความผิดปกติของระบบการแข็งตัวของเลือด อาการที่พบมักจะมี ความแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละราย ปัจจุบันด้วยความก้าวหน้าทางวิทยาศาสตร์และการตรวจทางห้องปฏิบัติการจำนวนมากที่ช่วยในการวินิจฉัย ทำให้เข้าใจเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของโรควอนวิลลิแบรนด์เพิ่มมากขึ้น การรักษามีประสิทธิภาพมากขึ้น โดยการรักษาหลักจะเป็นการให้ยา desmopressin ในผู้ป่วยโรควอนวิลลิแบรนด์ชนิดที่ 1 และ 2 บางชนิดและการให้ผลิตภัณฑ์ที่มี vWF ทดแทน ซึ่งจากการศึกษาทางคลินิกที่ผ่านมาพบว่ามีประสิทธิภาพดีในการควบคุมและป้องกันการเกิดเลือดออก แต่อาจมีการตอบสนองแตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายสำหรับการรักษาด้วย desmopressin ส่วนการให้ผลิตภัณฑ์ที่มี vWF ทดแทนนั้นอาจมีปัญหาด้านความปลอดภัยจากเชื้อ แม้ว่าปัจจุบันจะมีเทคโนโลยีมาช่วยให้ไร้เชื้อมากขึ้นแต่ยังคงมีปัญหาเกี่ยวกับความคงตัวของปริมาณ FVIII และ vWF ในผลิตภัณฑ์ ซึ่งในอนาคตกำลังมีการพัฒนาผลิตภัณฑ์ cytokine interleukin-11 มีการทดลองทางคลินิกแต่ยังเป็นการศึกษาขนาดเล็ก คาดว่าอาจจะเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาโรควอนวิลลิแบรนด์ได้

เอกสารอ้างอิง

1. Mannucci PM. Treatment of von Willebrand's Disease N Engl J Med 2004;351:683-94.
2. Castaman G, Federici AB, Rodeghiero F, Mannucci PM. von Willebrand's disease in the year 2003: towards the complete identification of gene defects for correct diagnosis and treatment. Haematologica 2003; 88 : 94-108.
3. Trinkman H, McCavit TL, Duran L. Coagulation disorder. Pharmacotherapy A Pathophysiology approach. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC and Matzke GR editors. 11st edition. Mc Graw Hill medical. Washington, D.C 2020.
4. Mancuso DJ, Tuley EA, Westfield LA, Lester-Mancuso TL, Le Beau MM, Sorace JM, et al. Human von Willebrand factor gene and pseudogene: structural analysis and differentiation by polymerase chain reaction. Biochemistry 1991;30:253-69.
5. ชีระ ฤชตระกูล. von Willebrand Disease. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2549; 16(3) : 227-238.
6. Handin RI, Ewenstein BM: von Willebrand's disease, in Blood: Principles and Practice of Hematology, 2nd ed, RI Handin et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 1103–1130
7. Leebeek FWG, Eikenboom JCJ. Von Willebrand's Disease. N Engl J Med 2016;375:2067-80.
8. Rojnuckarin P, Akkawat B, Intragumtornchai T. von Willebrand factor (vWF) antigen levels and function in healthy Thais. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2005; 36(5): 1292-1297.

9. Wee EM, Sanders YV, Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Degenaar-Dujardin MEL, Eikenboom J, et al. Determinants of bleeding phenotype in adult patients with moderate or severe von Willebrand disease. *Thromb Haemost* 2012;108(4):683-92.
10. Sanders YV, Giezenaar MA, Laros-van Gorkom BAP, Meijer K, van der Bom JG, Cnossen MH, et al. Von Willebrand disease and aging: an evolving phenotype. *J Thromb Haemost* 2014;12:1066-75.
11. ณัฐพรทิวรา ผลากรกุล, วีระศักดิ์ ศาสนกุล, นงนุช สิริชัยนันท์, อำไพวรรณ จานสัมฤทธิ์. การวินิจฉัยผู้ป่วยโรค von Willebrand Type 2N โดยการศึกษาการกลายพันธุ์ของยีน. *วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต* 2011; 21(3) : 159-166.
12. Mannucci PM, Tuddenham EG. The hemophilias from royal genes to gene therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1773-9.
13. Desmopressin. In: Lexi-drugs online [database on the Internet]. Hudson (OH): Lexicomp, Inc.; 2021 [updated 30 Apr 2021; cited 30 Apr 2021]. Available from: <http://online.lexi.com>. Subscription required to view.
14. DDAVP product information. Available from : http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/017922s038,018938s027,019955s013lbl.pdf. Accessed: 5 May, 2031.
15. Gill JC, Ottum M, Schwartz B. Evaluation of high concentration intranasal and intravenous desmopressin in pediatric patients with mild hemophilia A or mild-to-moderate type 1 von Willebrand disease. *J Pediatr* 2002;140(5):595-9.
16. Kaufmann JE, Oksche A, Wollheim CB, Gunther G, Rosenthal W, Vischer UM. Vasopressin-induced von Willebrand factor secretion from endothelial cells involves V2 receptors and cAMP. *J Clin Invest* 2000;106: 107-16.
17. Desmopressin. Available from: https://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/multinat_f/4668796?cesid=2akNsrUc7EI&searchUrl=%2F%2Flco%2Faction%2Fsearch%3Fq%3Ddesmopressin%26t%3Dname%26va%3Ddesmopressin#dora. (Access date: 25 August 2021)
18. Larijani B, Tabatabaei O, Soltani A, Taheri E, Pajouhi M, Bastanagh MH. Comparison of desmopressin (DDAVP) tablet and intranasal spray in the treatment of central diabetes insipidus. *DARU* 2005; 13 (4) : 155-159.
19. Ruggeri ZM, Mannucci PM, Lombardi R, Federici AB, Zimmerman TS. Multimeric composition of factor VIII/von Willebrand factor following administration of DDAVP: implications for pathophysiology and therapy of von Willebrand's disease subtypes. *Blood* 1982;59:1272-8.
20. Mannucci PM, Bettiga D, Cattaneo M. Patterns of development of tachyphylaxis in patients with haemophilia and von Willebrand disease after repeated doses of desmopressin (DDAVP). *Br J Haematol* 1992; 82:87-93.

21. Federici AB., Mazurier C, Berntorp E, Lee CA, Scharrer I, Goudemand J, *et al.* Biologic response to desmopressin in patients with severe type 1 and type 2 von Willebrand disease: results of a multicenter European study. *Blood.* 2004;103:2032-2038.
22. Castaman G, Tosetto A, Rodeghiero F. Pregnancy and delivery in women with von Willebrand's disease and different von Willebrand factor mutations. *Haematologica* 2010;95:963-969.
23. Castaman G, Bona ED, schiavotto c, Trentin L, Emilio A, Rodeghiero F. Pilot study on the safety and efficacy of desmopressin for The treatment or prevention of bleeding in patients with hematologic malignancies. *Haematologica* 1997; 82:584-587.
24. Raimundo J. Matte G, Beltran C, Fonseca X, Barriga F, Wietstruck A, *et al.* Use of Desmopressin in Children With Inherited Platelet Dysfunctions Undergoing Adenotonsillar Procedures. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2012; 63 : 115-119.
25. Federici AB. Prophylaxis of bleeding episodes in patients with von Willebrand's disease. *Blood Transfus* 2008; 6 (Suppl 2) 26-32.
26. Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM *et al.* Treatment of von Willebrand disease with a high-purified factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. *Blood* 2002;99(4): 50-6.
27. Derlon AB, Federici AB, Robert VR, Goudemand J, Scharrer LI, Rothschild C.*et al.* Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients *J Thromb Haemost* 2007; 5: 1115–24.
28. ดารินทร์ ซอโสตถิกุล. โรควอนวิลลิแบรินด์ (von Willebrand disease). Available from: <http://www.thaipediatics.org/Media/media-20161215143350.pdf> (Access date: 25 August 2021)
29. The Royal Children's Hospital Melbourne. Von Willebrand Disease vWD Available from : URL : http://www.rch.org.au/clinicalguide/guideline_index/Von_Willebrand_Disease_vWD/. Accessed: 18 September 2012.
30. Lillicrap D, James P. Von willebrand disease : an introduction for the primary care physician. *Treatment to hemophilia* 2009; 47 : 1-7.
31. Tranexamic Acid. Martindale: The Complete Drug Reference. Available from: <http://online.lexi.com/lco/action/doc/retrieve/docid/429/1352797> (Access date: 25 August 2021)
32. Olsen EH, McCain AS, Merricks EP, *et al.* Comparative response of plasma VWF in dogs to up-regulation of VWF mRNA by interleukin-11 versus Weibel-Palade body release by desmopressin (DDAVP). *Blood* 2003;102:436-41.

33. Ragni MV, Novelli EM, Murshed A, Merricks EP, Kloos MT, Nichols TC. Phase II prospective open-label trial of recombinant interleukin-11 in desmopressin-unresponsive von Willebrand disease and mild or moderate haemophilia A. *Thromb Haemost* 2013;109(2):248-54.