

การรักษาธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติแนวใหม่

สุรพล เวียงนนท์, อรุณี เจตุศรีสุภาพ, พัชรี คำวิลัยศักดิ์
หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Update Treatment in Thalassemia and Hemoglobinopathy

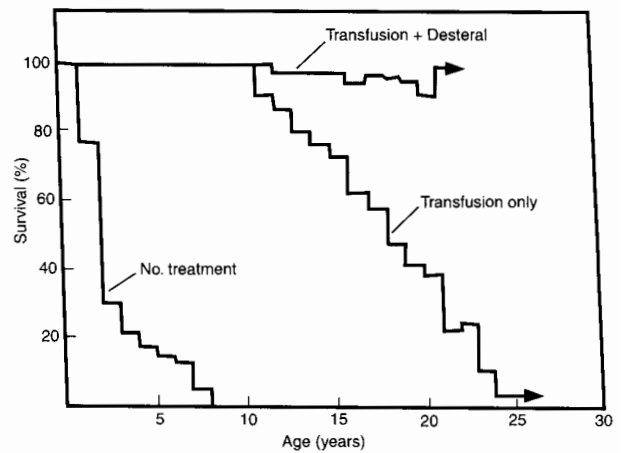
Surapon Wiangnon, Arunee Jetsrisuparb, Patcharee Komvilaisak
Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Khon Kaen University

บทนำ

ธาลัสซีเมีย เป็นโรคถ่ายทอดทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย โดยพบอัตราผู้ป่วยที่มีอาการและอาการแสดงของโรคธาลัสซีเมียร้อยละ 1¹ ส่วนผู้ที่ป่วยพบได้ร้อยละ 40¹ ชนิดของธาลัสซีเมียในประเทศไทยแตกต่างกันไปในแต่ละภูมิภาค อุบัติการณ์ของธาลัสซีเมียชนิดแอลฟา (α -thalassemia) พบมากที่สุดในภาคเหนือ ประมาณร้อยละ 30² และภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบประมาณร้อยละ 20³ ภาคใต้พบประมาณร้อยละ 16⁴ ส่วนอุบัติการณ์ของธาลัสซีเมียชนิดเบต้า (β -thalassemia) พบมากที่สุดในภาคเหนือคือประมาณร้อยละ 9-10^{5,6} ภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบประมาณร้อยละ 2-6⁵ ภาคใต้พบประมาณร้อยละ 2-4⁵ สำหรับอุบัติการณ์ของคนที่มีฮีโมโกลบิน E พบมากที่สุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือพบประมาณร้อยละ 32-60⁵

ความรุนแรงของโรคธาลัสซีเมียแตกต่างกันไป ในกลุ่มที่รุนแรงมาก เช่น $\alpha\alpha$ -homozygous thalassemia ทารกแรกคลอดจะเป็น hydrops fetalis และเสียชีวิตในเวลาอันสั้น ส่วน β -thalassemia/hemoglobin E disease มักจะต้องได้รับเลือดอยู่เสมอ เพื่อรักษาอาการซีด ส่วนโรคฮีโมโกลบินเอช (hemoglobin H disease) อาจเกิดภาวะเม็ดเลือดแดงแตกฉับพลัน ในขณะที่มีการติดเชื้อ ซึ่งอาจทำให้เกิดไตวายได้ ผู้ป่วยธาลัสซีเมียอาจเสียชีวิตจากภาวะซีด ภาวะแทรกซ้อนจากธาตุเหล็กสะสมในอวัยวะต่างๆ มากกว่าปกติ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับเลือดบ่อยๆ หรือจากภาวะติดเชื้อรุนแรง โดยเฉพาะผู้ป่วยที่ได้รับการตัดม้าม

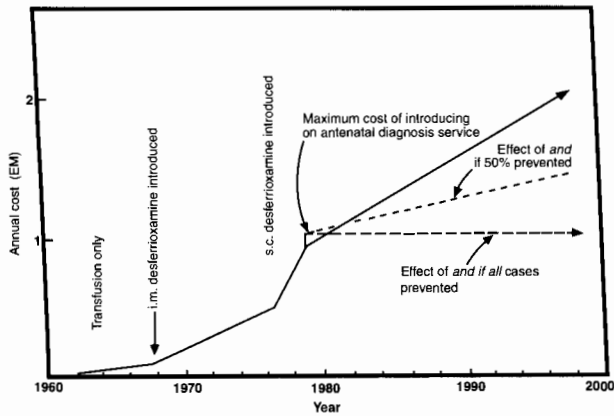
ในปัจจุบันการรักษาโรคธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติ ได้ผลดีขึ้นมาก เป้าหมายของการรักษาคือทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีและมีชีวิตยืนยาวได้เท่ากับคนปกติ ซึ่งทำได้โดยการให้เลือดสม่ำเสมอเพื่อรักษาระดับความเข้มข้นของเลือดให้ใกล้เคียงปกติร่วมกับทำให้ยาขับธาตุเหล็ก (รูปที่ 1)



รูปที่ 1 Survival in major thalassemia in relation to treatment. (จาก Modell M, Berdoukas V. death and survival. In: The Clinical approach in Thalassemia. Grune & Strattan, London 1984 : P 171)

ในประเทศไทยปัจจุบันผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับเพียงการรักษาประคับประคองด้วยการให้เลือดเป็นครั้งคราว ให้กินกรดโฟลิกและวิตามิน เนื่องจากปัญหาเศรษฐกิจและข้อจำกัดของการให้เลือด

การรักษาโรคธาลัสซีเมียเป็นภาวะต่อผู้ป่วยและครอบครัวตลอดชีวิต สิ้นเปลืองค่าใช้จ่ายจำนวนมาก (รูปที่ 2) ในปัจจุบันได้มีการพัฒนาการรักษาต่างๆ เพื่อให้หายขาดจากโรคหรือรักษาแบบประคับประคอง เพื่อให้ผู้ป่วยไม่มีอาการผิดปกติจากภาวะซีด และคุณภาพชีวิตดีขึ้น โดยวิธีการทำให้ระดับฮีโมโกลบินในเลือดเพิ่มขึ้น รวมทั้งการลดการแตกของเม็ดเลือดขาว เพื่อลดความถี่ของการได้รับเลือด



รูปที่ 2 Cost of treatment (จาก Modell M, Berdoukas V. In : The Clinical Approach in Thalassemia. Grune & Stratton, London 1984: P 277)

การเพิ่มระดับฮีโมโกลบินในเลือด

ได้มีการศึกษาต่างๆ เพื่อเพิ่มระดับฮีโมโกลบินเอฟ^β โดยการกระตุ้นให้เดลต้ายีน (delta gene) ทำงานมากขึ้น (switch on) ให้สร้างสายโกลบินชนิดแกมมา (gamma chain) จะทำให้ผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินเพิ่มขึ้น 2-3 กรัม/เดซิลิตร และคุณภาพชีวิตดีขึ้น ยาที่นำมาใช้ได้แก่ hydroxyurea (10-20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)⁸

นอกจากนั้นยังมีการใช้ recombinant erythropoietin (1,500-3,000 ยูนิต/กิโลกรัม/สัปดาห์) อาจใช้เพียงอย่างเดียว⁹ หรือร่วมกับ clotrimazole, hydroxyurea¹⁰ พบว่าสามารถเพิ่มระดับฮีโมโกลบินและลด reticulocyte count ซึ่งหมายความว่าเพิ่มอายุขัยของเซลล์ (red cell survival)¹⁰

การลดการแตกของเม็ดเลือดแดง

พบว่าระดับโปแตสเซียมในเซลล์เม็ดเลือดแดงในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน เอช, และฮีโมโกลบินซี ต่ำกว่าปกติ (Gardos mechanism) ทำให้เม็ดเลือดแดงมีภาวะขาดน้ำ ซึ่งภาวะนี้ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของผนังเซลล์ของเม็ดเลือดแดงเอง (membrane deformability) ทำให้อายุขัยของเซลล์สั้น ถ้าผู้ป่วยได้รับยากลุ่ม imidazole antimycotic ซึ่งยับยั้ง inhibit Ca⁺⁺-activated K⁺ channels เพื่อป้องกันภาวะขาดน้ำ จะทำให้อายุขัยของเม็ดเลือดแดงยาวขึ้น clotrimazole (20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) เป็นยาที่นำมาใช้ได้ผลทั้งในหลอดทดลองและในคน^{10,11}

การให้สาร antioxidant เพื่อป้องกันการทำลายผนังเซลล์ (membrane damage) จาก free radical ที่นำมาใช้ได้แก่ rutin ซึ่งละลายได้ในน้ำ ดังนั้นสามารถกำจัด free radical ในเซลล์ได้

ส่วน curcumin ซึ่งละลายในไขมัน สามารถกำจัด free radical ได้ดีที่ผนังเซลล์¹²

ยาขับธาตุเหล็ก

Desferrioxamine เป็นยาที่มีราคาแพงมากและมีข้อจำกัดในการบริหารยา กล่าวคือยาไม่ถูกดูดซึมจากทางเดินอาหาร วิธีที่จะให้ได้ผลคือ ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เป็นระยะเวลา นานๆ การที่จะให้ยานี้ได้ผลเต็มที่ผู้ป่วยต้องได้รับยาบ่อย และสม่ำเสมอ อาจจะต้องทุกวัน วันละ 6-8 ชั่วโมง ดังนั้นจึงต้องอาศัย infusion pump ที่เป็นปัญหามากที่สุดคือ desferrioxamine มีราคาแพงมาก ได้มีการพัฒนายาขับธาตุเหล็กเป็นชนิดกิน เช่น Deferiprone หรือ L1 เป็นยาที่นำมาใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่สามารถใช้ desferrioxamine ยานี้จะได้ผลในผู้ป่วยที่มีธาตุเหล็กสะสมมาก ๆ เช่นในผู้ป่วย thalassemia major ในทางปฏิบัติยานี้ยังมีข้อจำกัด เนื่องจากการดูดซึมยาไม่แน่นอน และต้องใช้อย่างต่อเนื่อง การรักษาไม่ได้ผลเต็มที่ นอกจากนี้ยังมีรายงานพบผลข้างเคียงจากยาดังกล่าว เช่น agranulocytosis, arthralgia, nausea, liver dysfunction^{13, 14, 15}

การรักษาแบบประคับประคองอื่นๆ

การรักษาด้วยฮอร์โมนสำหรับความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ

ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อมักพบในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอายุมากขึ้น เช่น ต่อมเล็ก hypogonadism, diabetes mellitus, hypothyroidism, hypoparathyroidism ซึ่งภาวะดังกล่าว เหล่านี้ จะสัมพันธ์กับปริมาณธาตุเหล็กที่สะสม ในผู้ป่วยเด็กหญิงอาจมีประจำเดือนล่าช้า เป็นสาวช้ากว่าเด็กปกติหรือเพื่อนๆ ในผู้ป่วยเด็กชายมีปัญหาในการเป็นหนุ่มช้า ตัวเตี้ย ผู้ป่วยอาจเกิดความรู้สึกอึดอัดเพื่อนหรือมีปัญหาทางจิตใจ ดังนั้นการให้ฮอร์โมนเสริม เช่น ให้ growth hormone, HCG, GnRH (gonadotropin releasing hormone) จะเป็นการช่วยแก้ปัญหา ดังกล่าว⁷

การให้เลือด การป้องกันและรักษาโรคแทรกซ้อนจากการให้เลือด

จากความก้าวหน้าในการตรวจกรองหาโรคติดเชื้อที่อาจเกิดจากการได้รับเลือดหรือส่วนประกอบของเลือด ทำให้การให้เลือดในปัจจุบันปลอดภัยมากขึ้น⁷ การให้เลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีวัตถุประสงค์เพื่อลดภาวะเนื้อเยื่อขาดออกซิเจน และ ลดกระบวนการ hematopoiesis ที่มากผิดปกติ ลดการขยายตัวผิดปกติของกระดูก ทำให้รูปร่างหน้าตาปกติ ผู้ป่วยธาลัสซีเมียต้องได้รับเลือดอยู่เรื่อยๆ ผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นได้แก่ การติดเชื้อจากเลือด เช่น ไวรัสตับอักเสบบี หรือ ซี

นอกจากนั้นได้แก่ transfusion reaction, alloimmunization ดังนั้นผู้ป่วยธาลัสซีเมียควรได้รับวัคซีนเพื่อป้องกันไวรัสตับอักเสบบี อย่างไรก็ตามไวรัสตับอักเสบบีเป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในกลุ่มไวรัสตับอักเสบจากการให้เลือด เนื่องจากไม่ได้ตรวจกรอง (routine screening) ไวรัสตับอักเสบบีทำให้เกิดตับแข็งได้มากกว่า 20%¹⁶ มีการใช้ interferon alpha เพื่อรักษาตับอักเสบจากตับอักเสบบีพบว่าได้ผลประมาณ 50%¹⁷ ส่วนการตรวจกรองหาไวรัสเอชไอวีนั้นถือเป็นสิ่งที่ต้องทำ

การรักษาให้หายขาด

การปลูกถ่ายไขกระดูก

การปลูกถ่ายไขกระดูกโดยใช้เลือดจากรก (cord blood) หรือ related หรือ unrelated allogeneic bone marrow transplantation รวมทั้ง stem cells จาก fetal liver ปัญหาของการทำการปลูกถ่ายไขกระดูกคือผลแทรกซ้อน ได้แก่ graft versus host reaction ทั้งชนิดเฉียบพลันและ/หรือเรื้อรัง แต่ถ้าผู้ป่วยได้รับ system cells ที่มี HLA-matched ทั้งหมด การปลูกถ่ายไขกระดูกมีโอกาสสำเร็จสูงถึงร้อยละ 60-70^{7,18} ส่วนในผู้ป่วยเองการรักษาโดยวิธีนี้จะให้ผลดีในผู้ป่วย class 1 มีชีวิตรอดและปลอดโรค ร้อยละ 92 (18) ส่วน class 2 และ 3 ได้ผลน้อยกว่า

- Class 1 ผู้ป่วยไม่มี liver fibrosis ตับไม่โต (น้อยกว่า 2 เซนติเมตรใต้กระดูกชายโครง) และได้รับการขับธาตุเหล็กจากร่างกายดี สม่ำเสมอ
- Class 2 ผู้ป่วยมีตับโต หรือ liver fibrosis หรือ ได้รับการขับธาตุเหล็กไม่สม่ำเสมอ
- Class 3 ผู้ป่วยมีตับโต และ liver fibrosis และ ได้รับการขับธาตุเหล็กไม่สม่ำเสมอ

Gene transfer

ในทางทฤษฎีเป็นวิธีการรักษาที่ปลอดภัยและง่าย แต่ในทางปฏิบัติยังไม่ได้ผลในปัจจุบัน

การให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม

วิธีการรักษาต่างๆ ที่กล่าวมามีข้อจำกัดหลายๆ อย่าง ดังนั้นการป้องกันจึงเป็นวิธีที่ดีที่สุดในบางประเทศที่มีอุบัติการณ์ของธาลัสซีเมียสูง เช่น ไชปรัส การตรวจกรองหาพาหะของธาลัสซีเมียในคู่สมรสก่อนแต่งงานถือเป็นข้อบังคับและคู่สมรสที่เป็นพาหะของโรคธาลัสซีเมียต้องได้รับคำปรึกษาทางพันธุกรรม (genetic counseling) ของโรคนี้ก่อนเสมอ

ส่วนการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียในทารกในครรภ์ (prenatal diagnosis) นั้นเป็นวิธีที่ยุ่ยาก ต้องอาศัยสูติแพทย์ที่มีความชำนาญในการเจาะ fetal blood หรือ chorionic villi และมี

ช่วงเวลาของอายุครรภ์จำกัดในการเจาะเลือดของทารกในครรภ์ คืออายุครรภ์ในช่วง 6-20 สัปดาห์เท่านั้น

สรุป

การให้คำปรึกษาทางพันธุกรรม เป็นวิธีที่ดีที่สุดในการควบคุมป้องกันอุบัติการณ์ของโรคธาลัสซีเมีย การรักษาต่างๆ ยังมีข้อจำกัด

เอกสารอ้างอิง

1. Wasi P. Thalassemia syndrome in Thailand. J Med Assoc Thai 1978; 61: 49.
2. Na-nakorn S, Wasi P. Alpha thalassemia in Northern Thailand. Am J Hum Genet 1970; 22: 645.
3. ถวัลย์วงศ์ รัตนศิริ, สุพรรณ พูเจริญ, กุลณา พูเจริญ และคณะ. การศึกษาอุบัติการณ์ของอัลฟาธาลัสซีเมียจากสายสะดือของทารกแรกเกิดที่โรงพยาบาลศรีนครินทร์. เสนอในการประชุมการควบคุมและป้องกันโรคธาลัสซีเมีย ครั้งที่ 4, ขอนแก่น, 21-22 พฤศจิกายน 2539 หน้า P05.
4. Laosombat V, Panich V, Pornpatkul M, Surapruk P. Alpha thalassemia in Southern Thailand. Proceeding of the third Asian Congress of Pediatrics, Bangkok, Thailand, November 19-23, 1979 p71.
5. ธาลัสซีเมีย. สถานการณ์ปัจจุบันและกลวิธีในการควบคุมและป้องกันโรคเลือดในประเทศไทย (2532-2533) กรุงเทพฯ: นำอักษรการพิมพ์ 2533: 1-43.
6. Flatz G, Pick C, Srirangam S. Hemoglobinopathies in Thailand. II. Incidence and distribution of elevations of hemoglobin A2 and hemoglobin F; a survey of 2790 people. Br J Haematol 1965; ii: 227.
7. Rund D, Rachmilewitz E. Thalassemia Major 1995; Older patients, New therapies. Blood Reviews 1995; 9: 25-32.
8. Fucharoen S, Siritanaratkul N, Winichagoon P, et al. Hydroxyurea increases hemoglobin F levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in beta thalassemia/hemoglobin E disease. Blood 1996; 87: 887-92.
9. Oliveri NF, Freedman MH, Perrine SP, Dover GJ, Sheridan B, Essentine DL, Nagl RL: Trial of recombinant human erythropoietin: Three patients with thalassemia intermedia. Blood 1992; 80: 3258.
10. Franceschi DL, Rouyer-Fessard P, Alper LS, Jouault H, Brugnara C, Beuzard Y. Combination therapy of erythropoietin, hydroxyurea, and clotrimazole in a beta thalassemic mouse: A model for human therapy. Blood 1996; 87: 1188-95.
11. Brugnara C, Gee B, Armsby CC, Kurth S, Sakamoto M, Rifai N, Alper SL, Platt OS. Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of the Gardos channel and reduction of eryocyte

- dehydration in patients with sickle cell disease. *J-Clin-Invest.* 1996;97:1227-34.
12. Grinberg LN, Rachmilewitz EA. Natural flavonoids, rutin and curcumin, have a potential to protect beta-thalassemic red cells against oxidative damage. *INSERM: New Trends in Therapy for Hemoglobinopathies and Thalassemias.* Sept 19-22, 1994; IX-8.
 13. Kersten MJ, Lange R, Smeets ME, Vreugdenhill G, Roozendaal KJ, Lameijer W, Goudsmit R. Long-term treatment of transfusional iron overload with the oral iron chelator deferiprone (L1): A Dutch multicenter trial. *Ann Haematol* 96; 73: 247-52.
 14. al-Rafaie FN, Hershko C, Hoffbrand AV, Kosaryan M, Olivieri NF, Tondury P, Wonke B. Results of long-term deferiprone (L1) therapy: a report by the international study group on oral chelators. *Br J Haematol* 1995; 91: 224-9.
 15. Cohen A, Galanello R, Piga A, Vullo C, Tricta F. A multi-center safety trial of the oral chelator deferiprone. *Ann N Y Acad Sci* 98; 850: 223-6.
 16. Aiedort LM. Consequences of chronic hepatitis C: A review article for the hematologist. *Am J Hematol* 1993; 44: 29-37.
 17. Donohue SM, Wonke B, Hoffbrand AV, et al. Alpha interferon in the treatment of chronic hepatitis C infection in thalassemia major. *Br J Haematol* 1993; 83: 491-7.
 18. Lucarelli G, Giardini C, Baroniciani D. Bone Marrow Transplantation in Thalassemia. *Semin Haematol* 1995; 32: 297-303.

