



คุยกับ... หมออรุณี
ศ. พญ.อรุณี เจตศรีสุภาพ

การรักษาธาลัสซีเมีย ในปัจจุบันและในอนาคตอันใกล้

ธาลัสซีเมีย เป็น โรคชดพันธุกรรมที่พบมากที่สุดในโลก และในประเทศไทย อาจกล่าวได้ว่า เป็นโรคเก่าแก่ประจำชาติไทย ซึ่งเห็นได้จากชิ้นส่วนกะโหลกศีรษะมนุษย์ ที่ขุดพบที่บ้านเชียง แสดงไว้ในพิพิธภัณฑ์บ้านเชียง จังหวัดอุดรธานี กระดูกกะโหลกศีรษะที่พบนี้ มีความหนาและลักษณะพรุนในเนื้อกระดูกมีอายุ 3,000 - 5,000 ปีมาแล้ว อนุมานว่าเป็นกระดูกของผู้ป่วยโรคเลือดจางธาลัสซีเมีย

หมอได้เคยพูดเรื่องความก้าวหน้าในการรักษาธาลัสซีเมียมาเป็นระยะ เพราะโรคนี้มีการพัฒนาการรักษามาเรื่อยๆ เนื่องจากแพทย์และบุคลากรที่เกี่ยวข้องกับธาลัสซีเมีย มีความรู้เรื่องธาลัสซีเมียละเอียดลึกซึ้งมากขึ้น สามารถทำงานวิจัยได้กว้างขวางมาก จึงมีการพัฒนาการรักษาดีขึ้นเป็นลำดับ

การแบ่งชนิดของธาลัสซีเมียแบ่งได้เป็นทั้งตามชนิดของการสร้างสายโกลบินซึ่งเป็นส่วนประกอบของสารสีแดงในเม็ดเลือดแดงผิดปกติ เช่น แอลฟาธาลัสซีเมีย บีตาธาลัสซีเมีย หรือ แอลฟา ร่วมกับ บีตาธาลัสซีเมีย

นอกจากนี้ยังมีการแบ่งตามความรุนแรงของโรคธาลัสซีเมีย ซึ่งแต่เดิมแพทย์แบ่งความรุนแรงเป็น อากาศรุนแรงมาก รุนแรงปานกลาง และรุนแรงน้อย

ในปัจจุบันเพื่อให้ง่ายในการรักษา แพทย์จะแบ่งโรคตามความต้องการเลือดหากจะสรุปเรื่องการรักษาธาลัสซีเมียในปัจจุบันมีการรักษาหลักๆ คือการให้เลือด การให้ยาขับธาตุเหล็ก และการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดการจัดกลุ่มผู้ป่วยตามความต้องการเลือดในปัจจุบัน (นับตั้งแต่ ค.ศ. 2013) มีการแบ่งธาลัสซีเมียเป็น 2 กลุ่มคือ

❶ กลุ่มที่มีอาการรุนแรงที่ต้องพึ่งพาเลือดจึงจะมีชีวิตอยู่ได้ กลุ่มนี้ต้องรับเลือดบ่อยทำให้ได้รับธาตุเหล็กมาก เนื่องจากเลือด 250 มล มีธาตุเหล็กประมาณ 200 มก.

❷ กลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ต้องได้รับเลือดประจำก็สามารถมีชีวิตอยู่ กลุ่มนี้มีธาตุเหล็กเกินจากการดูดซึมธาตุเหล็กเพิ่มจากทางเดินอาหาร อย่างไรก็ตามในกลุ่มนี้อาจจำเป็นต้องได้รับเลือดในบางกรณี เช่น ผู้ที่มีการติดเชื้อแล้วซีดลง ผู้ป่วยตั้งครรภ์ ผู้ป่วยต้องได้รับการผ่าตัด ผู้ป่วยมีการเจริญเติบโตต่ำกว่าเกณฑ์ ผู้ป่วยหน้าตาเปลี่ยนเพราะกระดูกเปลี่ยนไป หรือในผู้ป่วยที่มีตับและม้ามโตมากเนื่องจากมีภาวะที่มีการสร้างเม็ดเลือดแดงนอกไขกระดูกที่เรียกตามศัพท์แพทย์ว่า extra-medullary erythropoiesis

การให้ยาขับธาตุเหล็ก

จากการที่ภาวะธาตุเหล็กเกินเป็นปัญหาสำคัญสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โดยเป็นผลจากการรับเลือดหรือจากการดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหารมากขึ้น ธาตุเหล็กเกินนี้มีทั้งที่สะสมในอวัยวะต่างๆ ในรูปของเฟอร์ริติน หรือในกระแสเลือด

ในอดีตประมาณ 50 ปีก่อน มียาขับธาตุเหล็กคือเดสเฟอรัล (Desferrioxamine-Desferal) ซึ่งเป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดฉีด โดยใช้เครื่องอินฟิวชั่นปั๊ม (infusion pump) ใช้เวลานาน 10-12 ชั่วโมงต่อครั้ง และสัปดาห์หนึ่งต้องให้ยา 5-7 วัน ซึ่งแม้ว่าจะทำให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้น แต่ความร่วมมือในการให้ยาไม่ดีนัก

ต่อมามีการพัฒนา ยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทานคือ Deferiprone ซึ่งมีใช้ประมาณ 30 ปีมาแล้ว ที่ประเทศไทย องค์การเภสัชกรรมผลิตออกมาในรูปจีพีไอแอลวัน (GPO L1)) รับประทานวันละ 3 เวลา และยารับประทานอีกชนิดหนึ่งคือ Deferasirox (มีใช้ค.ศ.2005) รับประทานวันละครั้งโดยผสมน้ำผลไม้หรือน้ำเปล่า ล่าสุดมีการพัฒนารูปแบบ Deferasirox เป็นแบบเม็ดเคลือบ ซึ่งสามารถรับประทานขณะท้องว่าง หรือผสมในอาหารเบาๆ (ที่มีไขมันประมาณร้อยละ 7 มีพลังงานประมาณ 250 แคลอรี) เวลาให้ Deferasirox ชนิดเม็ดเคลือบ ต้องลดขนาดลงร้อยละ 30 จากขนาดของ Deferasirox เดิม รูปแบบใหม่นี้พบว่า



ลดอาการข้างเคียงทางระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยรับประทานได้ง่ายขึ้นเพราะรสชาติดีขึ้นและผู้ป่วยมีความพึงพอใจมากขึ้น ทำให้ร่วมมือในการรักษา ผลการรักษาดีขึ้น อย่างไรก็ตามคงต้องติดตามผลการรักษาและอาการข้างเคียงในระยะยาวต่อไป

การเริ่มให้ยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะแตกต่างกัน ทั้งนี้แพทย์จะได้ติดตามภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยเป็นระยะทุก 3 เดือน (หรืออาจจะติดตามทุก 6 เดือน ตามสภาพของผู้ป่วย)

การศึกษาอย่างเป็นระบบเรื่องการรอดชีวิตของผู้ป่วยปีธาลัสซีเมียกับยาขับธาตุเหล็กได้ผลว่า ผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีอัตราการรอดชีวิตมากขึ้นจากการได้รับยาขับธาตุเหล็กและโดยเฉพาะผู้ที่ได้รับยาขับธาตุเหล็กตั้งแต่อายุยังน้อยและมีการรับยาสม่ำเสมอตามแพทย์แนะนำจะได้ผลการรักษาดี

มีการศึกษาเปรียบเทียบยาขับธาตุเหล็กที่มีอยู่ทั้ง 3 ชนิด พบว่ายาแต่ละชนิดไม่แตกต่างกันในการขับธาตุเหล็ก แต่ยาชนิดรับประทานทำให้มีความร่วมมือในการรักษาดีกว่ายาฉีดใน

ปัจจุบัน นอกจากการให้เลือดและการให้ยาขับธาตุเหล็ก มีการพัฒนาเรื่องการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดทำให้โรครธาลัสซีเมียหายขาดมากขึ้น

การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดเป็นการรักษาโรครธาลัสซีเมียโดยมีเป้าหมายให้โรครหาย เริ่มมีการรักษาวิธีนี้ตั้งแต่เดือนธันวาคม ค.ศ.1981 ที่เมืองซีแอตเทิล (Seattle) ประเทศสหรัฐอเมริกาและเมืองเปซาโร (Pesaro) ประเทศอิตาลี โดยทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดในพี่น้องที่มีเอชแอลเอตรงกัน หลังจากนั้นมีการพัฒนาการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดขึ้นเรื่อยๆ โดยมีการใช้ เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากคนอื่นที่ไม่ใช่ญาติกันแต่มีเอชแอลเอตรงกัน

การรักษาทั้งสองวิธีพบว่าผู้ป่วยหายจากโรครธาลัสซีเมียและรอดชีวิตร้อยละ 80 - 90

เนื่องจากการหาผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดยาก จึงมีการพัฒนาใช้เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากบิดา หรือมารดาของผู้ป่วยซึ่งแน่นอนว่าเป็นผู้ที่ไม่มีเอชแอลเอไม่ตรงกับผู้ป่วยทั้งหมด พบว่าในการติดตามที่ 12 เดือน พบอัตราการรอดชีวิตทั้งหมดและอัตราการรอดชีวิตโดยหายจากโรครธาลัสซีเมียร้อยละ 95 และ 94 ตามลำดับ

การรักษาโรครธาลัสซีเมียในอนาคต

การพัฒนาที่น่าจะเร็วมากคือการรักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายยีน (gene therapy) เริ่มมีการรักษาผู้ป่วยโรครธาลัสซีเมียด้วยวิธีนี้สำเร็จเป็นรายแรกตั้งแต่เดือนมิถุนายน ค.ศ. 2007

การเปลี่ยนถ่ายยีนทำโดยวิธีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดจากเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของตนเองที่ผ่านการแก้ไขยีนโดยไวรัสชื่อเลนติไวรัส (Lentivirus) เป็นตัวนำยีนปกติเข้าสู่เซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดของผู้ป่วยเองแล้วนำเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดที่แก้ไขความผิดปกติของยีนแล้วกลับคืนเข้าสู่ตัวผู้ป่วย การรักษาด้วยวิธีการเปลี่ยนถ่ายยีนน่าจะเป็น การ

รักษาโรครธาลัสซีเมียที่แพร่หลายในอนาคตอันใกล้นี้

อย่างไรก็ตามการรักษาโรครธาลัสซีเมียในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดคือสามารถรักษาได้ในผู้ป่วยจำนวนน้อย หลายที่ยังขาดทั้งบุคลากร ชาติเลือด และไม่สามารถทำการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหรือการรักษาด้วยการเปลี่ยนถ่ายยีน ผู้ป่วยธาลัสซีเมียในโลกเพียงร้อยละ 12 และน้อยกว่าร้อยละ 40 ที่ได้รับเลือดและได้รับยาขับธาตุเหล็กตามลำดับ เนื่องจากความจำกัดในการรักษาโรครธาลัสซีเมีย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ยังคงได้รับการรักษาแบบประคับประคอง

ปัญหาในการรักษาโรคธาลัสซีเมียคือการขาดทรัพยากร ทั้งเลือดและยาขับธาตุเหล็กและข้อจำกัดในการปลูกถ่ายเซลล์ ดันกำเนิดเม็ดเลือดหรือการเปลี่ยนถ่ายยีนเพื่อจะรักษาให้ผู้ป่วยหายขาด

มีการศึกษาเกี่ยวกับการรักษาโรคธาลัสซีเมียด้วยยาใหม่ ๆ เนื่องจากการศึกษาเรื่องธาลัสซีเมียโดยเฉพาะปีตาธาลัสซีเมีย

มีความก้าวหน้าและลึกซึ้งมาก ทำให้เกิดความเข้าใจในเรื่อง พยาธิสภาพและพยาธิสรีรวิทยาในโรคนี้ดีมากขึ้น การรักษามี การทำการวิจัยในแต่ละจุดของการเปลี่ยนแปลงในโรคปีตาธาลัส ซีเมียเพื่อแก้ไขความผิดปกตินั้น แม้ว่ายังไม่สามารถรักษาให้ โรคหายขาดแต่ก็ให้ผู้ป่วยมีอาการน้อยลง มีสุขภาพแข็งแรงและมีคุณภาพชีวิตที่ดีที่สุด

มีการพัฒนาในด้านต่างๆ ดังนี้

❶ การแก้ไขความไม่สมดุลของสายโกลบิน ซึ่งเป็นสาเหตุ สำคัญในการเกิดโรคธาลัสซีเมียได้แก่การสร้างยีนปกติและเปลี่ยน ถ่ายยีนเพื่อแก้ไขยีนที่ผิดปกติ ยีนที่เป็นเป้าหมาย คือทรานส คริปชันแฟกเตอร์บีซีแอล 11 เอ (transcription factor BCL 11 A) ซึ่งมีหน้าที่กวดการแสดงออกของแกมมาอีนิ ดังนั้นการทำให้ ทรานสคริปชันแฟกเตอร์นี้ถูกกด หรือทำให้ไม่มีทรานสคริปชัน แฟกเตอร์นี้จึงทำให้การแสดงออก หรือการทำงานของแกมมา อีนิดีขึ้น ทำให้มีการสร้างสายโกลบินแกมมาได้ดีและทำให้มี ฮีโมโกลบินเอฟ มากขึ้น (ฮีโมโกลบินเอฟมาจากการจับคู่ของ สายโกลบินแอลฟาและแกมมา) ซึ่งจะช่วยให้อาการของโรคธาลัส ซีเมียน้อยลง

❷ การลดภาวะการสร้างเม็ดเลือดแดงไม่ได้ออกมาจำนวนมาก เนื่องจากในโรคธาลัสซีเมียผลของการสร้างเม็ดเลือดแดง ที่ไม่มีความสมบูรณ์ในการแก้ไขภาวะซีดออกมามากทำให้โพรง ไชกระดูกกว้างออกมีกระดูกบางผิดปกติ กระดูกหักง่าย ตับโต

ม้ามโต มียาหลายชนิดที่ช่วยแก้ไขเรื่องนี้ ซึ่งกำลังมีการพัฒนา กันอย่างมาก

การพัฒนาแก้ไขเรื่องความผิดปกติของการสะสมธาตุ เหล็ก การสร้างเม็ดเลือดผิดปกติจำนวนมาก และการที่เนื้อเยื่อ ขาดออกซิเจนเป็นเวลานานจะไปยับยั้งการสร้างฮอร์โมนเซพซิดิน จากตับ เมื่อมีระดับฮอร์โมนเซพซิดินในเลือดต่ำ ทำให้มีการดูด ซึมธาตุเหล็กจากลำไส้มากขึ้น มีการปล่อยธาตุเหล็กออกมาจาก อาร์อีเซลล์ [reticuloendothelial cell (RE cell)] มากขึ้น ทำให้ มีธาตุเหล็กสะสมในตับมากขึ้น

พบว่าการมีระดับฮอร์โมนเซพซิดินเพิ่มขึ้นเป็นระดับ ปานกลางในหนูทดลองที่เป็นปีตาธาลัสซีเมีย ทำให้การสร้าง เม็ดเลือดแดงที่ผิดปกติลดลง ระดับฮีโมโกลบินสูงขึ้นและขนาด ของม้ามเล็กลง ด้วยหลักการนี้จึงเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยที่เป็นปีตา ธาลัสซีเมียที่มีปริมาณของฮอร์โมนเซพซิดินสูงในระดับหนึ่งจะ ลดภาวะธาตุเหล็กเกินได้

สรุป

เป้าหมายในการรักษาโรคธาลัสซีเมียในปัจจุบัน คือการ ทำให้โรคชนิดรุนแรงหายขาดโดยวิธีปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด เม็ดเลือด แต่หากเป็นไปได้ควรให้การรักษาให้ผู้ป่วยไม่มีหน้า ตาเปลี่ยนมาก ตับม้ามไม่โตมาก เพื่อจะได้ไม่ต้องตัดม้ามเนื่อง จากมีภาวะแทรกซ้อนที่เกี่ยวข้องกับการตัดม้ามมาก การรักษา ดังกล่าวคือการให้เลือดและยาขับธาตุเหล็กเมื่อมีข้อบ่งชี้ ให้ผู้

ป่วยแข็งแรงมีสุขภาพกายและใจดี ไม่เป็นภาระของครอบครัว และสังคม สามารถเรียนและประกอบอาชีพได้ ไม่แปลกแยก ในอนาคตหากไม่สามารถทำการรักษาโดยการเปลี่ยนถ่ายยีน การ พัฒนายาต่างๆ ที่ออกฤทธิ์ในแต่ละจุดเพื่อแก้ไขพยาธิสภาพและ พยาธิสรีรวิทยาของโรค เปลี่ยนจากโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง ต้องพึ่งพาเลือดเป็นชนิดที่ไม่รุนแรงและไม่ต้องพึ่งพาเลือด

“

ประเด็นที่ต้องระลึกถึงเสมอ คือ ผู้ป่วย และครอบครัว

ควรรู้อา และตระหนักถึงการควบคุมป้องกันโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงเป็นอย่างดี

”