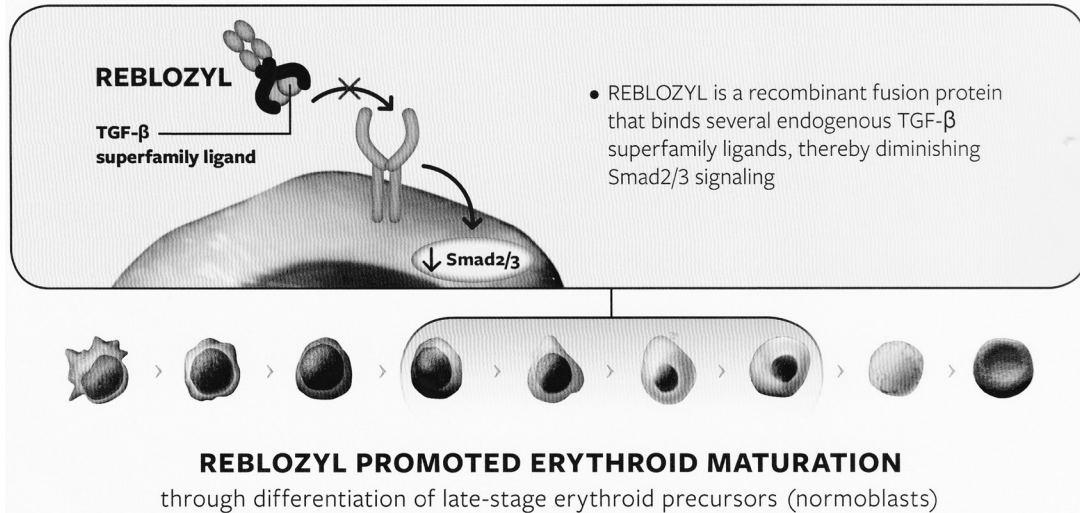


# ความก้าวหน้าในวงการธาลัสซีเมีย

Reblozyl® (เรโบริซิล) : การรักษาแบบมุ่งเป้า (targeted therapy)

สำหรับคนไข้ธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดเป็นประจำ

ดร. นพ.ศุภชัย เอกวัฒนกิจ



เป็นเวลาเกือบ 15 ปีมาแล้วที่ไม่มียาใหม่ให้ใช้สำหรับคนไข้โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (ล่าสุดคือ Exjade หรือชื่อสามัญ deferasirox ซึ่งเป็นยาขับเหล็กที่ได้รับการลงทะเบียนยาคั้งแรกในโลกที่ประเทศสหรัฐอเมริกาในปี 2548 ทั้งนี้ขออนุญาตไม่นับยา Jadenu® เป็นยาใหม่เนื่องจากเป็นรูปแบบใหม่ของยา deferasirox เดิมที่เปลี่ยนวิธีการรับประทานยาจากการชงมาเป็นรับประทานทั้งเม็ดนั่นเอง) ยาใหม่นี้ชื่อสามัญว่า Luspatercept-aamt (ลูสปาทอร์เซป เอเอเอ็มที) ได้รับการลงทะเบียนโดยองค์การอาหารและยาประเทศสหรัฐอเมริกา (USFDA) เป็นที่แรกในโลกในเดือนพฤศจิกายน ปี 2562 ที่ผ่านมานี้เอง ชื่อทางการค้าคือ Reblozyl® (เรโบริซิล ซึ่งมาจากคำว่า red blood cell (เรด-บลัด-เซลล์) ซึ่งแปลว่าเม็ดเลือดแดงนั่นเอง)

## มาทำความรู้จักยาใหม่นี้กัน

- Luspatercept-aamt เป็นยาตัวแรกๆที่ช่วยทำให้เม็ดเลือดแดงพัฒนาเป็นเซลล์เต็มวัย (erythroid maturation agent) ยานี้ทำงานโดยการไปจับโปรตีนในกลุ่ม TGF- $\beta$  ที่ทำหน้าที่ในการส่งสัญญาณการทำงานภายในเม็ดเลือดแดงผ่านโปรตีนสื่อสัญญาณในเซลล์ที่ชื่อ smad2/3 เมื่อยาจับโปรตีนดังกล่าวทำให้สัญญาณการทำงานในเม็ดเลือดแดงเปลี่ยนแปลงไป ส่งผลให้เม็ดเลือดแดงสามารถพัฒนาต่อไปจนสุดทางเป็นเม็ดเลือดแดงสมบูรณ์ได้ดีขึ้น ยานี้จึงมีประสิทธิภาพในการลดการทำลายของเม็ดเลือดแดงที่ไม่สมบูรณ์ซึ่งเป็นพยาธิสภาพหลักของภาวะซีดที่พบในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ทำให้ระดับเลือดแดงดีขึ้นได้

- ประสิทธิภาพของยา ข้อมูลจากการศึกษาวิจัยยาใหม่นี้ที่สำคัญที่สุดมาจากการศึกษาวิจัยระยะที่ 3 ที่ชื่อว่า Believe study<sup>1</sup> เป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้าที่ได้รับการรักษาโดยการให้เลือดเป็นประจำ (transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia) ในปริมาณเลือดที่ได้รับอยู่ระหว่าง 6-20 ถูกลงในช่วง 24 สัปดาห์ก่อนเข้าโครงการวิจัย โดยทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนทั้งสิ้น 336 ราย จาก 15 ประเทศ โดยมีผู้ป่วยชาวไทยเข้าร่วมถึง 41 ราย (รพ.ศิริราช รพ.จุฬาลงกรณ์ และ รพ.มหาวิทยาลัยเชียงใหม่) ผู้ป่วยในโครงการศึกษานี้มีอายุเฉลี่ยค่ามัธยฐานที่ 30 ปี (18 - 66 ปี) ร้อยละ 42 เป็นผู้ชาย และร้อยละ 34.8 เป็นชาวเอเชีย ผู้ป่วยจะได้รับการสุ่ม(แบบปกปิดไม่เปิดเผยข้อมูล)ระหว่างที่อยู่ในโครงการ) แบ่งกลุ่มเป็น 2 กลุ่ม

คือกลุ่มที่ได้รับยา Luspatercept-aamt (224 ราย) และกลุ่มที่ได้ยาหลอก (112 ราย) ในช่วงแรกของการศึกษา (ได้รับยาอย่างน้อยนาน 48 สัปดาห์) ก่อนที่จะปรับมารับยา Luspatercept-aamt ในช่วงหลังของการศึกษา เป้าหมายหลักของการศึกษา คือเพื่อหาสัดส่วนของผู้ป่วยที่สามารถลดการรับเลือดได้อย่างน้อยหนึ่งในสามในช่วง 12 สัปดาห์ (สัปดาห์ที่ 13-24 หลังได้รับยา) เทียบกับช่วงก่อนเริ่มได้รับยา ผลการศึกษาพบว่ากลุ่มที่ได้ยา Luspatercept-aamt ลดการได้รับเลือดได้ตามเป้าหมาย 48 ราย (ร้อยละ 21.4) เทียบกับ 5 ราย (ร้อยละ 4.5) ในกลุ่มยาหลอก ซึ่งได้ผลมากกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบในช่วงเวลาใดเวลาหนึ่งที่ลดปริมาณเลือดที่ได้รับได้อย่างน้อยหนึ่งในสาม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา Luspatercept-aamt ลดการได้รับเลือดได้ร้อยละ 70.5 เทียบกับร้อยละ 29.5 ในกลุ่มยาหลอก ในช่วงเวลา 12 สัปดาห์ใดๆ และลดปริมาณการรับเลือดได้ร้อยละ 41.1 เทียบกับร้อยละ 2.7 ในกลุ่มยาหลอก ในช่วงเวลา 24 สัปดาห์ใดๆ จะเห็นได้ว่ายา Luspatercept-aamt ช่วยลดปริมาณเลือดที่ได้รับในกลุ่มผู้ป่วยดังกล่าวได้อย่างชัดเจนเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก

- **ข้อบ่งชี้ของยา** ณ ปัจจุบัน ยา Luspatercept-aamt ได้รับการลงทะเบียนเพียงข้อบ่งชี้เดียว คือสำหรับผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้าที่ได้รับการรักษาโดยการให้เลือดเป็นประจำ (transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia) (เนื่องจากผลการศึกษาวินิจฉัยล่าสุดเริ่มทำในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้าก่อนผู้ป่วยโรคอื่นดังกล่าวข้างต้นนั่นเอง)

- **ขนาดของยาและวิธีการบริหารยา** ยานี้เป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous injection) ขนาดยาที่แนะนำสำหรับการเริ่มยาครั้งแรก คือ 1 มก./กก. ฉีดทุก 3 สัปดาห์ โดยสามารถปรับเพิ่มขนาดยาเป็น 1.25 มก./กก. ได้หากไม่ได้ตามเป้าหมายของการรักษา นั่นคือการลดปริมาณเลือดที่ได้รับภายใน 6 สัปดาห์ (หลังได้รับการฉีดยาแล้ว 2 ครั้ง) ทั้งนี้ระดับเม็ดเลือดแดงค่าฮีโมโกลบินก่อนให้เลือดครั้งถัดไปต้องไม่สูงเกิน 11.5 กรัม/เดซิลิตร (ค่านี้ควรห่างจากการได้รับเลือดครั้งสุดท้ายอย่างน้อย 21 วัน) หากค่าฮีโมโกลบินสูงเกินกว่าค่าดังกล่าวแนะนำให้เลื่อนการให้ยาออกไป และพิจารณาปรับลดเลือดที่ได้รับ (ลดปริมาณเลือดหรือเพิ่มระยะห่างของการรับเลือด) กรณีที่ปรับเพิ่มขนาดยาแล้ว 9 สัปดาห์ (ได้ยา 1.25 มก./กก. จำนวน 3 ครั้ง) แต่ปริมาณการรับเลือดไม่เพิ่มขึ้นอาจนับได้ว่ายาไม่ได้ผลหรืออยู่ในกลุ่มตอบสนองช้า

- **การให้เลือดระหว่างได้รับยา** เนื่องจากยา Luspatercept-aamt สามารถลดการให้เลือดในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาดังกล่าว คำแนะนำของผู้เขียนสำหรับแนวทางการรักษาโดยการให้เลือดสามารถพิจารณาปรับลดได้ 2 แนวทาง คือการปรับลดปริมาณเลือดที่ได้รับในแต่ละครั้ง เช่นลดปริมาณเลือดจาก 15 เป็น 10-12 มล./กก. ในผู้ป่วยเด็ก หรือลดปริมาณเลือดลงทีละ 1 ถูกลงในผู้ป่วยผู้ใหญ่ และติดตามระดับเลือดหลังปรับลดเลือดที่ได้รับ หรือปรับระยะห่างของการได้รับเลือดให้ห่างขึ้น จากประสบการณ์ของผู้เขียน พบผู้ป่วยที่ตอบสนองดีมากสามารถยืดระยะห่างของการได้รับเลือดจาก 3 สัปดาห์เป็น 9 สัปดาห์ได้ (แต่ต้องมาฉีดยาทุก 3 สัปดาห์) โดยระดับเลือดคงที่ตลอดการรักษา

### ข้อมูลด้านความปลอดภัยของยา ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อยและสำคัญ ได้แก่

1. **ความดันโลหิตสูง** พบมากถึงร้อยละ 10.7 โดยความดันโลหิตสูงที่มากกว่า 160/100 มม.ปรอท พบได้ร้อยละ 1.8 ถึง 8.6 คำแนะนำคือให้ติดตามระดับความดันโลหิตภายหลังการเริ่มยา Luspatercept-aamt และพิจารณาให้ยาลดความดัน ในกรณีวินิจฉัยความดันโลหิตสูง

2. **อาการปวดในกระดูก** พบได้ร้อยละ 20 (พบในกลุ่มยาหลอก ร้อยละ 8) โดยพบอาการปวดที่รุนแรงมาก (ปวดมากจนมีผลกระทบต่อการทำงานประจำวัน) เพียงร้อยละ 1

3. **อาการปวดข้อ** พบได้ ร้อยละ 19 (เทียบกับกลุ่มยาหลอกพบร้อยละ 12) โดยไม่พบมีอาการปวดที่รุนแรงมากเลย (ปวดมากจนมีผลกระทบต่อการทำงานประจำวัน)

ทั้งนี้จากประสบการณ์ผู้เขียน อาการปวดมักเกิดขึ้นภายหลังได้รับยาช่วง 1-2 รอบแรก และมักเกิดวันที่ 3-5 หลังได้รับยา และทุเลาลงได้ บางรายอาจพิจารณาให้ลดปวดกลุ่ม NSAIDs เช่น Ibuprofen ซึ่งสามารถบรรเทาอาการปวดได้ดีมาก

อาการข้างเคียงอื่นที่มีรายงานพบมากกว่าร้อยละ 5 ได้แก่ ปวดหัว อ่อนเพลีย ปวดท้อง ถ่ายเหลว คลื่นไส้ อย่างไรก็ตาม อาการเหล่านี้พบในกลุ่มยาหลอกในสัดส่วนที่ไม่ค่อยแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับยาจริง

