



# ธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย

Modern treatment of thalassemia intermedia

# การรักษาสมัยใหม่

รศ. นพ. กิตติ ต่อจรัส

ธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย หมายถึงกลุ่มของโรคที่มีความหลากหลายของความรุนแรงของอาการทางคลินิกตั้งแต่อาการน้อยปานกลาง และมาก ตัวอย่างโรคในกลุ่มนี้ได้แก่ เมตา-ธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบินอี ฮีโมโกลบินเอช และฮีโมโกลบินเอชพีเอฟ (HPFH) เป็นต้น การรักษาโดยการให้เลือดและยาขับธาตุเหล็กมีความจำเป็นผู้ป่วยบางรายที่มีอาการชืดปานกลางถึงมากได้แก่ผู้ป่วยเด็กมีความจำเป็นต้องให้เลือดเพื่อให้การเจริญเติบโตใกล้เคียงปกติ และป้องกันหน้าตาเปลี่ยนแปลง การให้เลือดถี่หรือบ่อยจะโอกาสที่มีภูมิคุ้มกันต้านต่อเลือด (antibodies) ที่จะให้ต่อไป ทำให้การให้เลือดต่อไปจะยากขึ้น การตัดม้ามอาจมีความจำเป็นในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะม้ามโตมากและมีการทำลายเม็ดเลือดชนิดต่างๆ (hypersplenism) การให้ยากระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอชพี เช่น ยา ฮัยดร็อกซียูเรีย (Hydroxyurea) ทำให้ผู้ป่วยบางรายมีอาการดีขึ้นจากภาวะชืด การรักษาโดยใช้สเตียรอยด์จะใช้เฉพาะกลุ่มที่มีอาการมาก ภาวะแทรกซ้อนที่พบในธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดีย คือ ความดันในเส้นเลือดที่ปอดสูง ภาวะลิ้นเลือดอุดตันและกระดูกบาง

## ทางเลือกของการรักษา

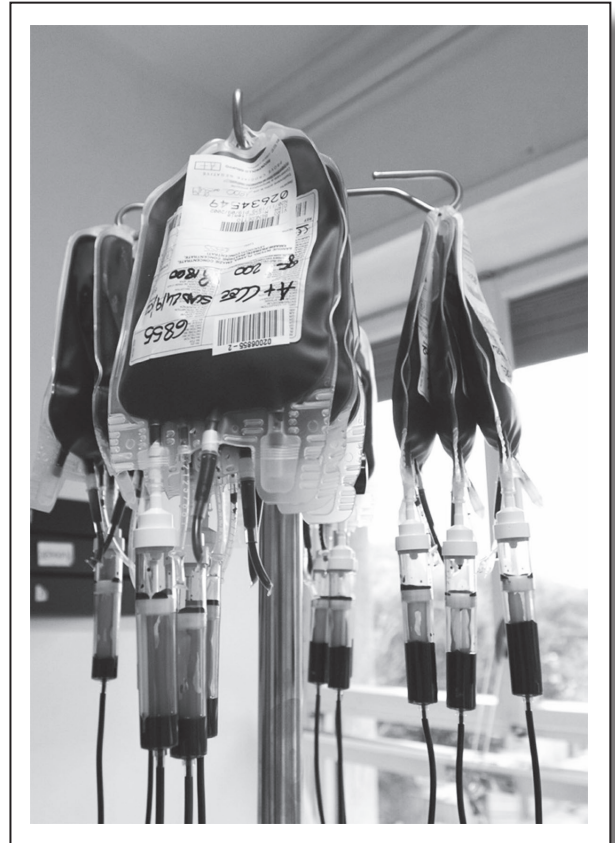
### 1. การให้เลือด

คำถามที่พบเสมอของการให้เลือดคือจะเริ่มเมื่อไหร่ ดังนั้นการตัดสินใจต้องอาศัยอาการทางคลินิก ได้แก่ ปฏิบัติกิจวัตรประจำวันได้ไม่น้อยลง เช่นเหนื่อยง่ายจากการเดินขึ้นบันได 1-2 ชั้น การเจาะเลือดพบว่าระดับความเข้มข้นหรือฮีโมโกลบินต่ำกว่า 7 กรัมต่อเดซิลิตร ในผู้ป่วยเด็กการให้เลือดเพื่อให้มีการเจริญเติบโตได้อย่างปกติป้องกันการเปลี่ยนแปลงของกระดูกใบหน้าและป้องกันไม่ให้ม้ามโตมาก ในบางภาวะเช่นการติดเชื้อหรือการตั้งครรภ์การให้เลือดก็อยู่ในดุลพินิจของแพทย์ที่จะต้องพิจารณา

เมื่อตัดสินใจให้เลือดแล้วก็ควรให้รูปแบบของเลือดที่จะให้ว่าเป็นแบบใดได้แก่ให้เลือดสม่ำเสมอทุกเดือน (regular transfusion) โดยรักษาระดับฮีโมโกลบินให้สูงกว่าก่อนการให้เลือดไว้ที่ระดับ 9.5-10 กรัมต่อเดซิลิตร (high transfusion) โดยที่จุดประสงค์ของการให้เลือดแบบนี้เพื่อลดการทำงานของไขกระดูกทำให้หน้าตาไม่เปลี่ยนแปลง การเจริญเติบโตใกล้เคียงปกติและลดการดูดซึมธาตุเหล็กจากลำไส้

ในกลุ่มที่มีอาการชืดรุนแรง และจำเป็นต้องให้เลือดตั้งแต่อายุน้อย จะมีโอกาสเสี่ยงสูงต่อการสร้างภูมิคุ้มกันต้านต่อเม็ดเลือดแดง (antibodies) ซึ่งภูมิคุ้มกันนี้ได้จากเลือดที่ให้ (alloimmunization) หรือจากร่างกายผู้ป่วยสร้างขึ้นเอง (auto-

immunization) ซึ่งสามารถป้องกันภาวะดังกล่าวได้โดยการตรวจหมู่เลือดย่อย (minor blood group) ของผู้ป่วยและหาเลือดให้ตรงกับผู้ป่วยเช่น ผู้ป่วยมีหมู่เลือดย่อย “e” และมีภูมิคุ้มกันต้านต่อหมู่เลือดย่อย “E” (anti E) ดังนั้นการหาเลือดให้ผู้ป่วยจึงหาเลือดที่มีหมู่เลือดย่อย “e” ให้ตรงกับผู้ป่วย



### 2. การตัดม้าม

ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเลือดหรือได้รับเลือดเป็นบางครั้งเมื่อชืด (occasional transfusion) ขนาดของม้ามจะโตขึ้นเรื่อยๆตามภาวะชืดของผู้ป่วย เมื่อภาวะชืดถึงระดับที่เหนื่อยง่าย เช่นระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 7 กรัมต่อเดซิลิตร จะเป็นข้อบ่งชี้ว่าจำเป็นต้องให้เลือด ในบางรายนอกจากจะพบภาวะชืดและม้ามโตมากแล้วยังพบว่าม้ามทำหน้าที่มากเกินไปคือทำลาย (กิน) เม็ดเลือดแดงเม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด เรียกภาวะนี้ว่า “Hypersplenism”

ข้อบ่งใช้ในการตัดม้ามในผู้ป่วยธาลัสซีเมียคือ ม้ามโตมาก (huge splenomegaly) และหรือมีภาวะ hypersplenism ผลของการตัดม้ามในช่วง 1-2 ปีแรกจะทำให้ภาวะชืดไม่มาก การให้เลือดจะห่างขึ้นแต่ต่อมาอาจต้องให้เลือดถี่ขึ้นเหมือนก่อนตัดม้าม ข้อแทรกซ้อนที่สำคัญหลังการตัดม้ามมีดังนี้



1. มีภาวะติดเชื้อง่าย ถ้ามีการติดเชื้อในกระแสเลือด (overwhelming postsplenectomy sepsis) และผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาอย่างทันท่วงทีจะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสเสียชีวิตได้ สำหรับเชื้อแบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของการติดเชื้อที่พบได้บ่อยได้แก่ เชื้อสเตรปโตคอคคัส (*Streptococcus pneumoniae*) ฮีโมฟิลัส (*Hemophilus influenzae*) ไนซีเรีย เม็นนิงโกคอคคัส (*Neisseria meningitidis*) เคล็บเซลลา (*Klebsiella*) เอสเชอริเชียโคไล (*Escherichia coli*) และ สแตปฟีโลคอคคัสออลเลียส (*Staphylococcus aureus*) เป็นต้น

ข้อแนะนำในการป้องกันภาวะติดเชื้อในผู้ป่วยที่ตัดม้าม มีดังนี้

- ให้อัตราวัคซีนป้องกันเชื้อนิวโมคอคคัส (polysaccharide antipneumococcal immunization) 2-4 สัปดาห์ ก่อนตัดม้ามและหลังตัดม้าม 4 สัปดาห์ ต่อจากนั้น แนะนำให้กระตุ้นวัคซีนดังกล่าวทุก 5 ปี
- ให้อัตราปฏิชีวนะป้องกันภาวะติดเชื้อ ได้แก่ เพนิซิลลิน (penicillin) หรือแอม็อกซิซิลลิน (amoxicillin) หรืออีริโทรไมซิน (erythromycin) เป็นเวลา 2 ปีหลังตัดม้าม
- ดูแลสุขภาพเมื่อมีไข้ให้รีบมาพบแพทย์ทันที

2. ภาวะแทรกซ้อนจากลิ่มเลือดอุดตันพบได้ประมาณ 10-30% ภาวะที่พบว่ามีผลกระทบต่อภาวะดังกล่าวคือ ปอดจากการศึกษาพบว่าเส้นเลือดฝอยในปอดมีการอุดตัน การให้ยาแอสไพริน (aspirin) ในผู้ป่วยที่มีเกล็ดเลือดสูงมากกว่า 800,000 ตัวต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร หลังการตัดม้ามสามารถป้องกันภาวะนี้ได้

### 3. ยาขับธาตุเหล็ก

สาเหตุภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยขาดสซีเมียคือการได้รับธาตุเหล็กจากเลือดที่ผู้ป่วยโดยเลือด 1 ถุง (ยูนิต) จะมีปริมาณธาตุเหล็กประมาณ 200 มิลลิกรัม ดังนั้นถ้าได้เลือดไปประมาณ 15-20 ครั้งจะมีภาวะเหล็กเกินซึ่งสามารถตรวจได้จากการเจาะเลือดหาระดับธาตุเหล็กหรือที่เรียกว่าระดับเฟอร์ริติน (ferritin) สาเหตุรองลงมาคือการดูดซึมธาตุเหล็กจากอาหารที่รับประทานทางลำไส้

ธาตุเหล็กที่เกินในร่างกายจะอยู่ในรูปโมเลกุลอิสระ (free hydroxyl radical) เกิดมีปฏิกิริยาออกซิเดชัน (iron-induced peroxidation injury) ทำลายฟอสโฟไลปิด (phospholipids) ที่อยู่ในไลโซโซม (lysosome) และไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ของเซลล์ เมื่อเซลล์โดนทำลายทำให้อวัยวะทำงานผิดปกติ เช่นตับทำหน้าที่ผิดปกติ ตับแข็ง การเต้นของหัวใจผิดปกติ เกิดภาวะหัวใจทำหน้าที่ได้น้อย หัวใจล้มเหลวเสียชีวิตได้


### ยาขับธาตุเหล็กในปัจจุบันมี 3 ชนิดได้แก่

- ยาดีสเฟอรัคซามีน (desferoxamine) ใช้ฉีดเข้าใต้ผิวหนังผ่านทางปั๊ม (infusion pump) เป็นเวลา 8-10 ชั่วโมง ขนาดที่ใช้คือ 40 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม
- ยารับประทาน ดีเฟอริพرون (deferiprone) หรือ แอลวัน (L1) ในประเทศไทยองค์การเภสัชกรรมผลิตได้มีชื่อทางการค้าว่า จีพีโอแอลวัน (GPO-L-ONE) รับประทานวันละ 3 ครั้ง หลังอาหาร เข้า กลางวัน เย็น ขนาดที่ใช้คือ 75-100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม
- ยารับประทาน ดีเฟอรัซิริค (deferasirox) เป็นยาเม็ดละลายน้ำก่อนรับประทาน โดยรับประทานวันละครั้งเดียว ขนาดที่ใช้คือ 20-30 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ข้อควรพิจารณาใช้ยาขับเหล็กจะต้องเป็นไปตามข้อบ่งชี้ตามดุลยพินิจ เช่นเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในกลุ่มรุนแรงต้องได้เลือดประจำ นอกจากนั้นรูปแบบที่เหมาะสมในการบริหารยาอาจไม่พึงประสงค์ของยาและราคาก็มีส่วนในการประกอบการพิจารณาด้วย


#### Iron Chelation Therapy

- **Deferoxamine (or DESFERAL)** is a medicine which removes iron from the body. This is called **Iron Chelation Therapy**.

Extra iron



Desferal



### 4. สารแอนตี้ออกซิแดนซ์

เนื่องจากการทำลายเซลล์ในร่างกายจากภาวะเหล็กเกินเป็นผลจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน ดังนั้นจึงเชื่อว่ายาหรือสารที่ออกฤทธิ์แอนตี้ออกซิแดนซ์ (antioxidants) ได้แก่ วิตามิน ซี ยาในกลุ่มเอ็นอะซิไทลซิสเตอีน (N-acetylcysteine) นอกจากนั้นยังพบว่าชาดำและชาเขียวสามารถจับกับธาตุเหล็ก (ferric iron) สามารถป้องกันการทำลายเม็ดเลือดแดงจากขบวนการออกซิเดชันอีกด้วย

### 5. การให้ยากระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟ

ยา ฮัยดร็อกซียูเรีย (Hydroxyurea) เป็นยาในกลุ่มเคมีบำบัด มีผู้นำมาใช้ในผู้ป่วยซิกเคิลเซลล์แอนีเมียและธาลัสซีเมียชนิดเดอรัมีเตียที่อาการไม่รุนแรงและไม่มีควมจำเป็นต้องให้เลือดสม่ำเสมอ (transfusion independent) และให้ยาในขนาดไม่สูง 10-20 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ในระยะเวลาไม่นานพบว่าสามารถกระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟเพิ่มขึ้น ทำให้ผู้ป่วยบางรายมีอาการดีขึ้นจากภาวะซิด ส่วนใหญ่จะใช้ในผู้ป่วยผู้ใหญ่ ยังไม่มีการใช้แพร่หลายและต้องติดตามผลของยาในระยะยาวต่อไป



## 6. การรักษาโดยใช้สเต็มเซลล์

มีข้อบ่งชี้ในรายที่มีอาการรุนแรงต้องให้เลือดประจำทุกเดือน และมีผู้ให้สเต็มเซลล์ที่เข้ากันได้กับผู้ป่วย (HLA matched) อัตราเสียชีวิตจากการรักษาพบร้อยละ 5

## 7. การรักษาภาวะแทรกซ้อน

**หัวใจล้มเหลว** เป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญซึ่งเป็นผลมาจากภาวะเหล็กเกินอุบัติเหตุการฉีดยาหัวใจล้มเหลวพบได้ร้อยละ 4.5 ภาวะผิดปกติของเยื่อหุ้มหัวใจพบร้อยละ 34 ซึ่งในจำนวนนี้มากกว่าร้อยละ 50 มีปัญหาเกี่ยวกับลิ้นหัวใจ และร้อยละ 59 พบว่ามีความดันของเส้นเลือดที่ปอดสูง (pulmonary hypertension) ขึ้นเป็นผลให้หัวใจวาย (secondary right heart failure) การให้เลือดร่วมกับยาขับธาตุเหล็กป้องกันภาวะแทรกซ้อนนี้ได้ การให้ยาลดความดันจะทำให้ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวลดลงเช่นกัน

**ความดันของเส้นเลือดที่ปอดสูง** ขึ้นเป็นปรากฏการณ์ที่พบได้ในผู้ที่ฉีดเลือดรีโองโดยเฉพาผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ตัดม้ามและพบว่าเกล็ดเลือดมีบทบาทสำคัญที่ทำให้เกิดลิ่มเลือดอุดตันดังนั้นจึงมีการใช้ยาต้านเกล็ดเลือดป้องกันภาวะดังกล่าวแต่ผลยังไม่แน่นอน

**ก่อนจากการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูก** หรือ erythropoietic mass ผู้ป่วยที่ฉีดเลือดรีโองทำให้มีการสร้างเม็ดเลือดนอกไขกระดูกซึ่งตำแหน่งที่พบได้บ่อยคือพบในข้างกระดูกสันหลังในส่วนของทรวงอกทำให้มีการกดไขสันหลัง (spinal cord compression) ผู้ป่วยจะมาด้วยแขนขาอ่อนแรง (pararesis and cauda equine syndrome) ซึ่งเป็นภาวะเร่งด่วนที่ต้องรีบให้การรักษาเพื่อป้องกันการสูญเสียหน้าที่ของเส้นประสาทอย่างถาวร การรักษาประกอบด้วยให้เลือดแบบ hypertransfusion และการฉายรังสี

### ภาวะกระดูกบาง

พบว่าปริมาณความหนาแน่นของกระดูก (bone mineral density) ลดลง หรือภาวะกระดูกบาง ผู้ป่วยจะมีกระดูกหักง่าย ถ้าหักล้มหรือได้รับการกระทบ การดูแลสุขภาพโดยไม่ออกกำลังกายหรือเล่นกีฬาหักโหมร่วมกับทำให้เลือดแบบ high transfusion สามารถป้องกันกระดูกหักได้ง่ายได้ การรักษาภาวะกระดูกบางด้วยวิตามินดี แคลเซียม และยาในกลุ่ม ไบฟอสโฟเนต (biphosphonates) มีรายงานว่าได้ผลดีแต่ต้องอยู่ภายใต้การกำกับดูแลของแพทย์

### ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อและการตั้งครรภ์

จะพบว่าการทำงานของต่อมไร้ท่อผิดปกติได้บ่อยกว่าในไฮโปไธกัส เบต้าธาลัสซีเมีย พบบ่อยที่สุดคือ hypogonadism รองลงมาเป็นเบาหวาน (diabetes) และธัยรอยด์ซอร์โมนต่ำ (hypothyroidism) พบในเพศหญิงมากกว่าชาย นอกจากนี้

นั้นยังพบพัฒนาการเข้าสู่วัยรุ่นได้ช้าและภาวะมีประจำเดือนไม่สม่ำเสมอ (irregular menses)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้าสู่วัยเจริญพันธุ์สามารถแต่งงานและตั้งครรภ์ได้ปกติ (normal fertility) ภาวะแทรกซ้อนของการตั้งครรภ์ ได้แก่ ซีดมากระหว่างไตรมาสที่ 1 และ 2 ของการตั้งครรภ์ ซึ่งจำเป็นต้องให้เลือดผู้ป่วยในช่วงนี้เพื่อป้องกันทารกในครรภ์เจริญเติบโตน้อย (intra-uterine growth restriction) และป้องกันทารกเกิดมามีน้ำหนักตัวน้อย ดังนั้นเมื่อผู้ป่วยมีภาวะตั้งครรภ์จะต้องได้รับการดูแลอย่างใกล้ชิดจากสูติแพทย์และโลหิตแพทย์

**มะเร็งตับ (hypatocellular carcinoma)** พบได้ในผู้ป่วยที่เป็นภาวะตับแข็ง (cirrhosis) และมีภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และติดเชื้อรีโองในช่วงอายุเฉลี่ย 45±11ปี การวินิจฉัยตั้งแต่แรกโดยการเจาะเลือดตรวจระดับแอลฟา-ฟีโตโปรตีน ( $\alpha$ -feto protein) และตรวจอัลตราซาวด์ ประจำทุกปี การป้องกันโดยการให้ยาขับเหล็กและให้ยาต้านไวรัสถ้าพบว่ามี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

### สรุป

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียอินเตอร์มีเดียมีความหลากหลายแตกต่างกันในความรุนแรงของโรคได้แก่ภาวะซีดอาจแตกต่างกันในแต่ละคนแพทย์จะต้องพิจารณาเป็นรายๆไป การให้เลือดและยาขับธาตุเหล็กจะพิจารณาในกลุ่มที่เป็นรุนแรง การตัดม้ามมีความจำเป็นในบางรายแต่ต้องระวังภาวะติดเชื้อและลิ่มเลือดอุดตัน การให้ยากระตุ้นอีโมโกลบินเอเพียงไม่มีข้อบ่งชี้สนับสนุนในระยะยาว การรักษาภาวะแทรกซ้อนซึ่งปัจจุบันมีการพัฒนาการรักษาไปมากประกอบกับผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้นจึงเป็นสิ่งจำเป็นที่แพทย์และผู้ป่วยต้องศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

### เอกสารอ้างอิง

Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassemia intermedia. British Journal of Haematology 2007; 133: 291-304.