

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎี

Osteogenesis Imperfecta (OI) เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนเด่น ที่มีความผิดปกติของเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและกระดูก ทำให้ผู้ป่วยโรคนี้มีความเสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหักง่ายแม้จากการบาดเจ็บเพียงเล็กน้อย

ลักษณะสำคัญที่พบในผู้ป่วย คือ ตาขาวสีออกสีฟ้า (blue sclerae), triangular facies, ตีรชะโต, ความผิดปกติของการได้ยิน, ความผิดปกติของฟัน, กระดูกสันหลังยุบ, กระดูกสันหลังคด, กระดูกแขนขาโก่ง, barrel chest, progressive limb deformity, joint laxity, growth retardation

ปัจจุบันโรคนี้จัดแบ่งเป็น 4 กลุ่ม ตามลักษณะที่พบจากอาการทางคลินิกและการตรวจทางรังสีวิทยา

Type 1 เป็นกลุ่มที่มีอาการความรุนแรงน้อยที่สุด พบในช่วงก่อนเข้าวัยรุ่น มีกระดูกหักจากการบาดเจ็บเล็กน้อย, มีกระดูกบาง และมีการเจริญเติบโตช้าเล็กน้อย

Type 2 เป็นกลุ่มที่มีความรุนแรงมาก (lethal perinatal form) และผู้ป่วยมักเสียชีวิตช่วง perinatal period มีความผิดปกติของทั้งกะโหลกศีรษะ แขนขาและกระดูกทรวงอก

Type 3 progressive deforming type

Type 4 moderately severe

ทั้ง type 3 และ 4 ไม่รุนแรงถึงชีวิต แต่ทำให้เกิดกระดูกหักซ้ำๆ จนมีความจำกัดในการเคลื่อนไหว, ความผิดปกติของรูปร่างกระดูก และมีภาวะเจริญเติบโตช้า ซึ่งเป็นภาวะต่อครอบครัวและสังคมอย่างมาก

สาเหตุของโรค Osteogenesis Imperfecta เกิดจากความผิดปกติของโครงสร้างหรือปริมาณของคอลลาเจนชนิดที่ 1 (type I collagen) ซึ่งเป็น structural protein ที่สำคัญใน extracellular matrix ของกระดูก, ผิวหนังและเส้นเอ็น Type I collagen เป็น long, helical molecule ประกอบด้วยส่วนของ $\alpha 1$ chain และ $\alpha 2$ chain

ผู้ป่วย OI ชนิดที่ 1 ส่วนใหญ่มีโครงสร้างของคอลลาเจนปกติแต่มีปริมาณน้อยลง เกิดจากการกลายพันธุ์ที่ทำให้สร้างโปรตีนไม่ได้ ส่วน type 2, 3, 4 OI พบความผิดปกติทางโครงสร้างของคอลลาเจน สาเหตุความผิดปกติส่วนใหญ่เกิดจากการแทนที่ของ glycine โดย amino acid อื่น (85%) สาเหตุอื่นที่พบเกิดจาก single-exon splicing defect (11%)

แม้ว่าจะพบ type1 collagen เป็นส่วนประกอบสำคัญในผิวหนังและผนังหลอดเลือด แต่อาการความผิดปกติของผู้ป่วยโรค OI เกิดกับกระดูกเป็นสำคัญ

วัตถุประสงค์สำคัญในการรักษาโรค osteogenesis imperfecta เพื่อทำให้เกิดกระดูกหักน้อยที่สุด และคงหน้าที่ของอวัยวะเพื่อใช้ประโยชน์สูงสุด อย่างไรก็ตามยังไม่มีการรักษาภาวะกระดูกบางที่ได้ผลดี และทำให้โครงสร้างของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน(connective tissue)กลับเป็นปกติ

การรักษาประกอบด้วย physical therapy โดยควรเริ่มตั้งแต่วัยเด็กตอนต้น และเน้น isotonic strengthening, aerobic conditioning เพื่อให้กระดูกข้อต่อต่างๆมั่นคง ผู้ป่วย type3 OI ส่วนใหญ่ แม้จะถูกจำกัดการเคลื่อนไหวก็พบกระดูกหักซ้ำๆได้ ผู้ป่วยกลุ่มนี้ต้องให้การกายภาพฟื้นฟูร่วมกับ orthopedic procedures เพื่อให้คนเหล่านี้สามารถช่วยเหลือตัวเองและอยู่ได้อย่างเป็นอิสระ การผ่าตัดเพื่อใส่อุปกรณ์บางชนิดเช่น intramedullary rods ขึ้นกับข้อบ่งชี้ เช่นแนวของความผิดปกติโค้งงอมากเกินกว่า 40 องศา อย่างไรก็ตาม ในกลุ่มผู้ป่วยที่สามารถเคลื่อนไหวเองได้พบว่าไม่ได้ลดอัตราการหักของกระดูก หรือไม่มีผลต่อระบบหายใจและทรวงอกจาก scoliosis

อุบัติการณ์ของ OI ในทารกเกิดมีชีพ ประมาณ 1 ใน 20,000 ซึ่งพบได้ในทุกเชื้อชาติ OI มีหลายประเภท โดยบางกลุ่มมีโอกาสเสียชีวิตในช่วงวัยทารกได้ ภาวะกระดูกบางร่วมกับการที่มีกระดูกหักซ้ำๆ จะทำให้มีลักษณะกระดูกแขน ขาและกระดูกสันหลังผิดรูปได้ และอาการอาจเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ จนสูญเสียความสามารถในการเคลื่อนไหว ซึ่งจะมีผลต่อการพัฒนาการในวัยเด็ก เป็นอุปสรรคต่อการเรียน และเป็นความพิการอย่างมากในผู้ใหญ่ นอกจากนี้ยังมีตาขาวสีออกสีฟ้า และการได้ยินผิดปกติ

การรักษาในปัจจุบันที่มีรายงานว่ามียาที่มีประโยชน์ คือการให้ยา pamidronate ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม bisphosphonate ทางหลอดเลือดดำขนาด 7-10 mg/kg/year ทุก 2-4 เดือน ยาจะออกฤทธิ์ยับยั้ง osteoclastic bone resorption ทำให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้น และลดอัตราการหักของกระดูก

ข้อจำกัดของยาที่ใช้ในปัจจุบัน คือ

1. แม้จะมีรายงานว่ายา pamidronate ได้ประโยชน์กับผู้ป่วยบางราย แต่ก็มียาที่รายงานว่ายานี้อาจไม่ได้ผลกับผู้ป่วยทุกราย⁽³⁻⁵⁾ และอาจมีผลข้างเคียงได้⁽⁶⁾
2. ในผู้ป่วยบางรายพบว่าแม้ bone density จะเพิ่มขึ้น แต่เนื่องจากกลไกการออกฤทธิ์ของยา pamidronate ซึ่งไปยับยั้ง osteoclastic bone resorption ทำให้อัตราการหักของกระดูกไม่ได้ลดลง เพราะไม่สามารถเกิด bone remodelling อย่างปกติได้⁽⁴⁾
3. การรักษาด้วย pamidronate นี้จำเป็นต้องให้ทางหลอดเลือดดำ ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารับยาในโรงพยาบาล
4. ยา pamidronate นี้ มีราคาสูง (ในเด็กน้ำหนักน้อยกว่า 10 kg และให้ทุก 2 เดือน ค่าใช้จ่ายประมาณ 1,200 บาท ต่อคนต่อเดือน)

ตั้งแต่ ค.ศ. 2000 มีการศึกษายา menatetronone ในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็ก เด็กก่อนวัยรุ่นที่มีความพิการ (bedridden) 8 ราย และเด็กที่ได้รับ long-term glucocorticoid 20 ราย สามารถเพิ่ม bone mineral density ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และปลอดภัย โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ ระหว่างการศึกษา⁽¹⁶⁾

Vitamin K₂ (menatetrenone) มีบทบาทสำคัญในการสร้าง γ -carboxyglutamic acid ซึ่งเป็นกรดอะมิโนในโปรตีน osteocalcin ที่จำเป็นในกระดูก และมีส่วนเกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของกระดูก ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ช่วยเร่งการสร้างกระดูก (osteogenesis) และยับยั้งการสลายของกระดูก (bone resorption) ลักษณะยาเป็นยาเม็ดแคปซูลนิ่ม ประกอบด้วย menatetrenone 15 มิลลิกรัม ควรรับประทานหลังอาหาร เนื่องจากการดูดซึมยาจะลดลงถ้าให้ยาตอนท้องว่าง

อาการไม่พึงประสงค์ของยา menatetrenone ที่อาจพบ ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น แน่นบริเวณยอดอก, คลื่นไส้ อาเจียน, ท้องเสีย, ปวดท้อง อาการแพ้ยา ผื่นแดง ลมพิษคัน หรืออาการแพ้อื่น อาการทางระบบจิตประสาท ได้แก่ ปวดศีรษะ อาการทางจิตประสาทอื่น ระบบไต ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระดับ BUN

ข้อดีของยา menatetrenone คือ

1. กลไกการออกฤทธิ์ จะไปกระตุ้นเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างกระดูก (stimulate osteoblastic activity)⁽⁷⁻¹⁴⁾ ซึ่งน่าจะเป็นกลไกที่ดีกว่ายา pamidronate ที่ออกฤทธิ์โดยการยับยั้งการสลายกระดูก (inhibit osteoclastic activity)
2. ยา menatetrenone เป็นยารับประทาน ทำให้การบริหารยาสะดวกกว่า pamidronate ที่ต้องให้ทางหลอดเลือดดำ
3. ราคาของยา menatetrenone ถูกกว่า ยา pamidronate ค่าใช้จ่ายประมาณ 400 บาทต่อเดือน อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา menatetrenate ในผู้ป่วย OI

ทบทวนงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ปี ค.ศ. 1998 Francis H. Glorieux และคณะ ได้รายงานการศึกษา uncontrolled observational study ถึงผลของการรักษาด้วย pamidronate ในเด็ก osteogenesis imperfecta ที่มีอาการรุนแรง จำนวน 30 คน ที่มีอายุระหว่าง 3-16 ปี โดยให้ pamidronate ทางหลอดเลือดดำทุก 4-6 เดือน เป็นเวลา 1.3 ถึง 5 ปี พบว่าสามารถลดระดับ serum alkaline phosphatase, เพิ่ม bone density ได้เฉลี่ย 41.9 ± 29.0 %ต่อปี หรือ z score เพิ่มจาก -5.3 ± 1.2 เป็น -3.4 ± 1.5 , ความกว้างของ cortex ของ metacarpals เพิ่มขึ้น 27 ± 20.2 % ต่อปี, อัตราการหักของกระดูกลดลง 1.7 ครั้งต่อปี ($P < 0.001$) โดยไม่เปลี่ยนแปลงอัตราการหายของกระดูกที่หัก การเคลื่อนไหวดีขึ้น 16 คน ไม่เปลี่ยนแปลง 14 คน และทุกคนรายงานว่าการปวดเรื้อรังลดลง⁽¹⁾

ปี ค.ศ. 2006 Rauch F., Travers R. และ Glorieux FH. ได้รายงานการศึกษาผู้ป่วย OI ที่มีอาการรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ได้รับการรักษาด้วย pamidronate 9 mg/kg/yr มานานกว่า 4 ปี การตรวจโดย lumbar spine bone mineral density พบว่า ผล bone density, mean cortical width และ cancellous bone volume ในครั้งแรกสูงขึ้นกว่าในครั้งหลังของการศึกษา สรุปว่า ประโยชน์จากการได้รับยา pamidronate จะอยู่ในช่วง 2-4 ปีแรก⁽²⁾

ปี ค.ศ. 2000 Toshihiro Sugiyama และคณะ รายงานผลต่อการเพิ่ม cortical bone mineral density และลด urinary calcium excretion ภายหลังการให้ menatetrenone ร่วมกับ alfacalcidol ในเด็กก่อนวัยรุ่นที่มีความพิการ (bedridden) 8 รายพบว่า bone mineral density ของ second metacarpal bone เพิ่มขึ้น 19.8 ± 6.6 % , serum intact osteocalcin ภายหลังการรักษา 15 เดือน เพิ่มขึ้น 176.2 ± 52.1 ng/ml โดยไม่มีผลข้างเคียงของยา⁽¹⁵⁾

ปี ค.ศ. 2001 Inoue T และคณะ ศึกษาผลของการรักษาด้วย menatetrenone เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในเด็ก 20 คนที่ได้รับการรักษาด้วย long-term glucocorticoid และ alfacalcidol พบว่า กลุ่มศึกษาที่ได้รับยา menatetrenone สามารถเพิ่ม bone mineral density ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และปลอดภัย โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการศึกษา⁽¹⁶⁾