

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

1. ลักษณะทั่วไปของโรค

Osteogenesis Imperfecta (OI) เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม ส่วนใหญ่ถ่ายทอดแบบลักษณะยีนเด่น ซึ่งพบได้ในทุกเชื้อชาติ อุบัติการณ์ของ OI ในทารกแรกเกิดมีชีพ ประมาณ 1 ใน 20,000 สาเหตุของโรคเกิดจากความผิดปกติของโครงสร้างหรือปริมาณของคอลลาเจนชนิดที่ 1 (type I collagen) OI มีหลายประเภท โดยบางกลุ่มมีโอกาสเสียชีวิต ในช่วงวัยทารกได้

ลักษณะสำคัญของผู้ป่วย คือ กระดูกหักง่าย เนื่องจากกระดูกบาง ซึ่งเมื่อกระดูกหักซ้ำๆ จะทำให้มีลักษณะกระดูกแขน ขา และกระดูกสันหลังผิดรูปได้ และถ้าเป็นมากขึ้นเรื่อยๆ อาจจะสูญเสียความสามารถในการเคลื่อนไหว ซึ่งจะมีผลต่อการพัฒนาการในวัยเด็ก เป็นอุปสรรคต่อการเรียน และเป็นความพิการอย่างมากในผู้ใหญ่ นอกจากนี้ยังมีตาขาวสีออกฟ้าๆ และการได้ยินผิดปกติพร่อง

การรักษาในปัจจุบันที่มีรายงานว่ามียาประโยชน์ คือการให้ยา pamidronate ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม bisphosphonate ทางหลอดเลือดดำ ขนาด 7-10 mg/kg/year ทุก 2-4 เดือน ยาจะออกฤทธิ์ยับยั้ง osteoclastic bone resorption ทำให้ความหนาแน่นของกระดูกเพิ่มขึ้น และลดอัตราการหักของกระดูก ตัวอย่างรายงานที่สำคัญมีดังนี้

ปี ค.ศ. 1998 Francis H. Glorieux และคณะ ได้รายงานการศึกษา ผลของการรักษาด้วย pamidronate ในเด็ก 30 คน อายุ 3-16 ปี ที่เป็น osteogenesis imperfecta ที่มีอาการรุนแรง ให้การรักษาด้วย pamidronate ทางหลอดเลือดดำ ทุก 4-6 เดือน เป็นเวลา 1.3 ถึง 5 ปี พบว่าสามารถลดระดับ serum alkaline phosphatase, เพิ่ม bone density ได้เฉลี่ย 41.9 ± 29.0 % ต่อปี หรือค่า z score จาก -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 กลุ่มอาการรุนแรงปานกลางถึงรุนแรงมากที่ได้รับการรักษาด้วย pamidronate 9 mg/kg/yr มานานกว่า 4 ปี โดยตรวจ lumbar spine bone mineral density พบว่า ผล bone density, mean cortical width และ cancellous bone volume ในครั้งแรกสูงชันกว่าในครั้งหลังของการศึกษา สรุปว่า ประโยชน์จากการได้รับยา pamidronate จะอยู่ในช่วง 2-4 ปีแรก⁽²⁾

2. ข้อจำกัดของยาที่ใช้ในปัจจุบัน

1. แม้จะมีรายงานว่ายา pamidronate ได้ประโยชน์กับผู้ป่วยบางราย แต่ก็มีรายงานว่ายานี้อาจไม่ได้ผลกับผู้ป่วยทุกราย⁽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 ซึ่งทำให้ผู้ป่วยต้องเข้ารักษาในโรงพยาบาล
4. ยา pamidronate นี้ มีราคาสูง (ในเด็กน้ำหนักน้อยกว่า 10 kg และให้ทุก 2 เดือน ค่าใช้จ่ายประมาณ 1,200 บาท ต่อคนต่อเดือน)

3. ข้อดีของยา Menatetrenone

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

4. การศึกษา ยา Menatetronone ที่มีมาก่อนในแง่ประสิทธิภาพและความปลอดภัยในเด็ก

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 $19.8\% \pm 6.6$, 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 สัปดาห์ในเด็ก 20 คนที่ได้รับการรักษาด้วย long-term glucocorticoid และ alfacalcidol พบว่า กลุ่มศึกษาที่ได้รับยา menatetrenone สามารถเพิ่ม bone mineral density ได้อย่างมีประสิทธิภาพ และปลอดภัย โดยไม่พบอาการไม่พึงประสงค์ระหว่างการศึกษา⁽¹⁶⁾

อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของยา menatetrenone ในผู้ป่วย OI

5. คุณสมบัติของยา Menatetrenone

Vitamin K₂ (menatetrenone) มีบทบาทสำคัญในการสร้าง γ -carboxyglutamic acid ซึ่งเป็นกรดอะมิโนในโปรตีน osteocalcin ที่จำเป็นในกระดูก และมีส่วนเกี่ยวข้องกับเมตาบอลิซึมของกระดูก ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ช่วยเร่งการสร้างกระดูก (osteogenesis) และยับยั้งการสลายของกระดูก (bone resorption)

ควรรับประทานยาหลังอาหาร เนื่องจากการดูดซึมยาจะลดลงถ้าให้ยาตอนท้องว่าง
อาการไม่พึงประสงค์ของยา menatetrenone ที่อาจพบ ได้แก่

อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น แน่นบริเวณยอดอก, คลื่นไส้ อาเจียน, ท้องเสีย, ปวดท้อง
อาการแพ้ยา ผื่น แดง ลมพิษคัน หรืออาการแพ้อื่น

อาการทางระบบจิตประสาท ได้แก่ ปวดศีรษะ อาการทางจิตประสาทอื่น
ระบบไต ได้แก่ การเพิ่มขึ้นของระดับ BUN

ลักษณะยาเป็นยาเม็ดแคปซูลนิ่ม ประกอบด้วย menatetrenone 15 มิลลิกรัม

คำถามหลักของการวิจัย

Vitamin K₂ (menatetrenone) มีความปลอดภัยในการใช้กับผู้ป่วยเด็ก osteogenesis imperfecta หรือไม่

คำถามรองของการวิจัย

Vitamin K₂ (menatetrenone) มีผลอย่างไรต่อความหนาแน่นของกระดูกผู้ป่วยเด็ก osteogenesis imperfecta

Vitamin K₂ (menatetrenone) มีผลอย่างไรต่ออัตราการหักของกระดูกผู้ป่วยเด็ก osteogenesis imperfecta

วัตถุประสงค์หลักของการวิจัย

เพื่อศึกษาถึงความปลอดภัยในการใช้ Vitamin K₂ (menatetrenone) ในผู้ป่วยเด็ก OI

วัตถุประสงค์รองของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาผลของ Vitamin K₂ (menatetrenone) ต่อความหนาแน่นของกระดูกในผู้ป่วยเด็ก OI
2. เพื่อศึกษาผลของ Vitamin K₂ (menatetrenone) ต่ออัตราการหักของกระดูกในผู้ป่วยเด็ก OI

สถานที่ทำการศึกษา

แผนกผู้ป่วยนอก กุมารเวชศาสตร์ ภปร. ชั้น 9 โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

ระยะเวลาทำการศึกษา

ศึกษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ 12 เดือน ระหว่างเดือนมีนาคม 2549 ถึง เดือนมีนาคม 2550

ขอบเขตของการวิจัย

การศึกษาวิจัยใช้รูปแบบการวิจัยเป็น prospective analytic study

ข้อตกลงเบื้องต้น

ไม่มี

สมมติฐานการวิจัย

การรักษาผู้ป่วยเด็กโรค osteogenesis imperfecta ด้วยยา menatetrenone ซึ่งมีผลต่อการกระตุ้นการทำงานของ osteoblast สามารถเพิ่มความหนาแน่นกระดูก และลดอัตรากระดูกหักได้อย่างปลอดภัย

ข้อจำกัดของการวิจัย

เนื่องจากการวิจัยครั้งนี้ เป็นการศึกษาผลของยา menatetrenone ในกลุ่มผู้ป่วยเด็กที่เป็น osteogenesis imperfecta ภายหลังจากให้ยาเป็นระยะเวลาหนึ่ง และต้องเก็บข้อมูลโดยการตรวจเลือด และการตรวจทางรังสีวินิจฉัย จึงจำเป็นต้องได้รับการยินยอมจากผู้ปกครองของผู้ป่วย โดยผู้ปกครองจะได้รับคำอธิบายจากผู้วิจัยถึงวิธีการศึกษา ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ ผลเสียที่ผู้ป่วยอาจจะได้รับ และลงนามยินยอมเข้าร่วมโครงการวิจัย ตัวแปรหลายอย่างได้แก่ประวัติการคลอด การเลี้ยงดู อายุ ที่แตกต่างกับประชากรส่วนใหญ่ของประเทศ ทำให้ลักษณะของกลุ่มตัวอย่างอาจจะนำมาใช้เป็นตัวแทนของประชากรไทยโดยทั่วไปได้อย่างมีความเหมาะสมน้อยกว่าการศึกษาจากประชากรที่หลากหลายมากกว่า นอกจากนี้จำนวนกลุ่มตัวอย่างที่ทำการศึกษา ระยะเวลาทำการศึกษาและการรับประทานยาอย่างต่อเนื่องก็อาจเป็นข้อจำกัดในการแปลผลการศึกษาได้

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการเข้าร่วมโครงการวิจัย คือ เพื่อให้ทราบถึงความปลอดภัยของยา menatetrenone ในผู้ป่วยเด็กที่เป็น OI รวมถึงผลของยา menatetrenone ต่อความหนาแน่นของกระดูก และต่ออัตราการหักของกระดูกในผู้ป่วยโรค OI ซึ่งถ้าพบว่ายาปลอดภัย ก็สามารถจะทำการศึกษาในผู้ป่วยจำนวนมากขึ้น และถ้าพบว่ามีประสิทธิภาพดี ก็จะทำให้การรักษาโรคนี้สามารถใช้ยาที่มีความสะดวกมากขึ้น โดยไม่ต้องเข้าโรงพยาบาลเพื่อการรับยาทางหลอดเลือดดำ และเสียค่าใช้จ่ายในการรักษาลดลง

ลำดับขั้นตอนในการเสนอผลการวิจัย

- เขียนโครงการวิจัย
- เสนอโครงการวิจัยต่อคณะกรรมการพิจารณาด้านจริยธรรมเพื่อพิจารณาการวิจัยในมนุษย์
- กำหนดกลุ่มตัวอย่าง
- เก็บรวบรวมข้อมูลจากกลุ่มตัวอย่าง
- การศึกษาในห้องปฏิบัติการ
- การวิเคราะห์ผลการศึกษา
- การสรุปและรายงานผลการศึกษา

แผนการดำเนินงาน

เริ่มทำวิจัย วันที่ 23 มีนาคม 2549 ถึง วันที่ 23 มีนาคม 2550

