

ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก: ทบทวนแนวทางการบำบัดรักษา

สุภัสร์ สุบงกช¹, กิตติพงษ์ อ่อนเส็ง²

บทคัดย่อ

ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก: ทบทวนแนวทางการบำบัดรักษา

สุภัสร์ สุบงกช¹, กิตติพงษ์ อ่อนเส็ง²

ว. เกษัชศาสตร์อีสาน 2555; 8(1) : 1-14

Received : 29 November 2011

Accepted : 20 January 2012

ผู้ป่วยโรคเรื้อรังเป็นผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงที่มีโอกาสเกิดอาการแทรกซ้อนจากการรักษาสูง โดยอาการแทรกซ้อนเหล่านั้นอาจเกิดได้จากทั้งวิธีการรักษาหรือเกิดจากตัวโรค วิทยาการอันก้าวหน้าทางการรักษาช่วยให้การควบคุมโรคมีประสิทธิภาพมากขึ้น แต่สิ่งที่สำคัญที่ไม่ควรมองข้ามคือสภาวะของผู้ป่วยต้องมีความสมบูรณ์และเหมาะสมที่จะทนต่อการรักษาได้ การรักษาแบบประคับประคอง (supportive care) คือ การรักษาใดๆ ที่ทำให้ผู้ป่วยสามารถทนต่อการรักษาได้ และในขณะเดียวกันก็ต้องสามารถรักษาระดับคุณภาพชีวิต (quality of life) ของผู้ป่วยให้อยู่ในระดับที่เป็นปกติมากที่สุด ในอดีตหลักการของการรักษาแบบประคับประคองมักจะถูกใช้ระหว่างที่ผู้ป่วยกำลังได้รับการรักษาและในช่วงปลายที่ตัวโรคลุกลามและไม่สามารถควบคุมได้ เช่น โรคมะเร็ง ในปัจจุบันหลักการของการรักษาแบบประคับประคองได้ถูกนำมาใช้ในขอบเขตที่กว้างขึ้นโดยเริ่มตั้งแต่ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัย จนกระทั่งถึงในขั้นปลายของชีวิตผู้ป่วย แม้กระทั่งในผู้ป่วยที่การรักษาสัมฤทธิ์ผลและตัวโรคได้รับการกำจัดจนหมด การขยายขอบเขตของการรักษาแบบประคับประคองเป็นกลไกสำคัญให้เภสัชกรมีบทบาทหน้าที่ในการดูแลผู้ป่วยโรคเรื้อรังเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากอาการแทรกซ้อนและผลข้างเคียงบางชนิดจากการรักษาจำเป็นต้องใช้ระยะเวลานานในการเยียวยา เช่น ผลต่อระบบสืบพันธุ์ ระบบต่อมไร้ท่อ ความผิดปกติในการทำหน้าที่ของอวัยวะต่างๆ ตลอดจนการเกิดภาวะโรคแทรกซ้อนเรื้อรัง เช่น ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (cachexia) ซึ่งส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย บทความต่อไปนี้จะเน้นหลักการด้านเภสัชบำบัดในผู้ป่วยผอมแห้งหุ้มกระดูกซึ่งเป็นส่วนหนึ่งในการรักษาประคับประคองเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตผู้ป่วย

Abstract

Cachexia: A Review of Therapeutic and ManagementSuphat Subongkot¹, Kittipong Onseng²

IJPS, 2012; 8(1) : 1-14

Chronically ill patients going through treatment have a tendency to experience complications associated to either their illnesses or therapy. Evolution in health care can improve treatment outcome if the patient could tolerate therapeutic interventions. Supportive care is described as any measure that makes patient more tolerable to the treatment and consequently improves quality of life. Recently, the definition of supportive care has been expanded

¹ Pharm.D, ผู้ช่วยศาสตราจารย์ อาจารย์ประจำสาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

² เกษัชกรประจำบ้าน คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

* ติดต่อผู้พิมพ์: สุภัสร์ สุบงกช คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โทร 043 202 378 โทรสาร 043 202 379 , E-mail: supsub2@kku.ac.th

to embrace the time of diagnosis to the end of patients' life, even when the illness is cured. This broader description has encouraged the pharmacists in to implement pharmaceutical care as some of treatment complications take long time to resolve such as effect on reproduction, endocrine function, etc. Cachexia is a chronic complication often identified in chronically ill patients and associated increased morbidity and mortality. This article emphasizes on pharmacotherapeutic management and supportive care aspect of cachexia.

¹ Pharm.D, Assistant Professor, Clinical Pharmacy Department, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

² Pharmacist, Faculty of Pharmaceutical sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

* Corresponding author: Suphat Subongkot, Tel: 043 202 378 Fax 043 202 379 E-mail: supsub2@kku.ac.th

บทนำ

ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (cachexia) มาจากภาษากรีก Kachexi: kakós = bad และ éxis = condition หมายถึงภาวะผิดปกติของร่างกาย ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงและมีโอกาสการเสียชีวิตที่สูงขึ้น จากสถิติในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าผู้ป่วยกว่า 5 ล้านคนที่ต้องเผชิญกับภาวะนี้ (ตารางที่ 1) (Morley *et al.*, 2006) ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกมีความสัมพันธ์กับหลายสภาวะโรคทั้งในระยะเฉียบพลันและระยะเรื้อรัง เช่น โรคมะเร็ง โรคเอดส์ ภาวะพิษเหตุติดเชื้อรุนแรง (sepsis) ภาวะหัวใจล้มเหลว โรคเบาหวาน แผลไหม้ (burn) การบาดเจ็บอย่างรุนแรง (severe trauma) โรคข้ออักเสบ (arthritis) (Tisdale, 2006) ผู้ป่วยที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกมักมีน้ำ

หนัก มวลกล้ามเนื้อลดลงอย่างต่อเนื่อง และมีการลดลงของเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) ร่วมด้วย (Kotler, 2000) ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกจัดเป็นภาวะทุพโภชนาการ (malnutrition) ชนิดหนึ่ง ซึ่งต่างจากภาวะอดอาหาร (starvation) โดยภาวะอดอาหารมีลักษณะเป็นภาวะที่มีการพร่องของพลังงานเพียงอย่างเดียว (pure caloric deficiency) ร่างกายจะทำการปรับขบวนการเมแทบอลิซึมเพื่อเก็บรักษามวลกล้ามเนื้อไว้แต่ไปทำการสลายไขมันแทน ดังแสดงในตารางที่ 2 ในภาวะอดอาหารนี้สามารถรักษาด้วยการให้สารอาหารอย่างเหมาะสมและเพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย แต่ในภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกเป็นภาวะที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหรือมีภาวะของเนื้องอก (neoplastic conditions) การให้สารอาหารอาจไม่ทำให้กลับเป็นปกติได้ (Kotler, 2000)

ตารางที่ 1 จำนวนคนในประเทศสหรัฐอเมริกาที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (Morley *et al.*, 2006)

โรค	จำนวนผู้ป่วย (ราย)	ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (ร้อยละ)	จำนวนผู้ป่วยที่จำเป็นต้องได้รับการรักษา
โรคเอดส์	900,000	35	315,000
โรคมะเร็ง	1,368,000	30	410,000
โรคหลอดเลือดอุดตันเรื้อรัง	16,000,000	20	3,200,000
โรคไตวาย	375,000	40	150,000
โรคข้ออักเสบรูมาตอยด์	2,100,000	10	210,000
โรคหัวใจล้มเหลว	4,800,000	20	960,000
สถานที่ที่มีบุคลากรดูแลผู้ป่วยที่ต้องรักษาในระยะยาว (nursing home)	1,600,000	20	320,000

ตารางที่ 2 การเปลี่ยนแปลงทางโภชนาการของภาวะอดอาหารและภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (Kotler, 2000)

ตัวแปร	ภาวะ อดอาหาร	ภาวะผอม แห้งหุ้มกระดูก
น้ำหนัก	-	0 / -
มวลเซลล์ร่างกาย	-	---
มวลไขมัน	---	--
แคลอรี	---	---
อัตราการเผาผลาญพลังงานทั้งหมด	--	-
อัตราการเผาผลาญพลังงานขณะ พัก	---	++
การสร้างโปรตีน	---	+ / -
การสลายโปรตีน	---	+++
อินซูลินในเลือด	---	+++
คอร์ติซอลในเลือด	0	++

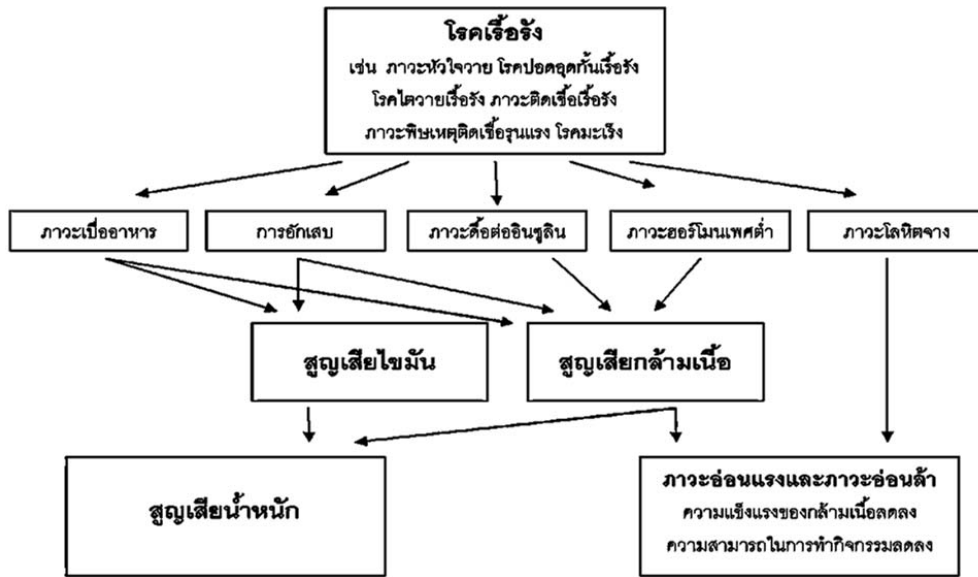
หมายเหตุ: เครื่องหมาย - = ลดลง, เครื่องหมาย + = เพิ่มขึ้น,
0 = ไม่เปลี่ยนแปลง

ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกเป็นภาวะที่ทราบกันมานานว่าเกี่ยวข้องกับโรคที่กล่าวมาแล้วข้างต้น แต่กลไกการเกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกยังไม่เป็นที่แน่ชัดและยังไม่มีนิยามจำกัดความของภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกที่ชัดเจนกระทั่งในปี พ.ศ. 2549 เมื่อทีมแพทย์และทีมนักวิทยาศาสตร์ได้ร่วมหาข้อสรุปถึงนิยามของภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก ณ วอชิงตัน ดีซี ประเทศสหรัฐอเมริกา และได้นิยามภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกว่า “ภาวะแทรกซ้อนทางกระบวนการเมแทบอลิซึมที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บป่วยที่เป็นอยู่เดิม” ลักษณะของโรคจะมีการสูญเสียกล้ามเนื้อ และ/หรือสูญเสียมวลไขมัน โดยลักษณะเด่นของภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกคือ ในผู้ใหญ่มักมีน้ำหนักตัวลดลง (ต้องตัดปัจจัยจากการคั่งของน้ำในร่างกายแล้ว) ในเด็กมักมีการเจริญเติบโตที่ผิดปกติ (โดยกำจัดปัจจัยความผิดปกติของระบบต่อมไร้ท่อแล้ว) (Evans *et al.*, 2008)

จากนิยามของภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกคล้ายกับภาวะกล้ามเนื้อลีบ (sarcopenia) ภาวะนี้มักพบในผู้สูงอายุ การวินิจฉัยผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อลีบตามเกณฑ์ของ European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) ใช้มวลกล้ามเนื้อ ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อ สมรรถภาพทางกายภาพของผู้ป่วยมาพิจารณา ดังตารางที่ 3

ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกสามารถแบ่งเป็น 2 ระยะ คือ ระยะเริ่มต้นก่อนภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (precachexia) และภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (Muscaritoli *et al.*, 2010) ในระยะเริ่มต้นจะต้องเข้าได้กับเกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยมีโรคเรื้อรัง
2. น้ำหนักตัวลดลงโดยไม่ได้เจตนา น้ำหนักลดไม่เกินร้อยละ 5 ภายในระยะเวลา 6 เดือน
3. มีภาวะอัมพาตหรืออัมพฤกษ์อย่างเรื้อรัง หรือกลับเป็นซ้ำ
4. มีภาวะเบื่ออาหารหรือมีอาการที่สัมพันธ์กับภาวะเบื่ออาหาร



รูปที่ 1 กรอบแนวคิดของภาวะผอมหนังหุ้มกระดูก ซึ่งสัมพันธ์กับความเจ็บป่วยเรื้อรัง โดยอาจเกิดจากการอักเสบ ภาวะเบื่ออาหาร (anorexia) การเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรน ภาวะโลหิตจาง การลดปริมาณอาหารที่รับประทาน และภาวะเบื่ออาหารเป็นเหตุให้น้ำหนักตัวและมวลกล้ามเนื้อลดลง สำหรับการอักเสบ การต่ออินซูลิน การลดลงของแอนโดลิกฮอร์โมนเป็นเหตุให้เกิดการสูญเสียมวลกล้ามเนื้อ (ดัดแปลงจาก Evans *et al.*, 2008)

ตารางที่ 3 เกณฑ์การวินิจฉัยภาวะกล้ามเนื้อลีบและวิธีการประเมิน (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010)

เกณฑ์การวินิจฉัยต้องเข้าได้กับเกณฑ์ข้อที่ 1 ร่วมกับ เกณฑ์ข้อที่ 2 หรือ 3 หรือเข้าได้กับเกณฑ์ทั้ง 3 ข้อ

เกณฑ์การวินิจฉัย	วิธีการประเมิน	
	ตามการปฏิบัติทางคลินิก	ตามการวิจัย
มวลกล้ามเนื้อต่ำ	การวัดองค์ประกอบของร่างกายจากความต้านทานไฟฟ้า (bioelectrical impedance analysis; BIA) การวัดสัดส่วน (anthropometry) วิธีการ Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)	การถ่ายภาพรังสีส่วนตัดอาศัยคอมพิวเตอร์ (computed tomography; CT) ภาพเอ็มอาร์ไอ (magnetic resonance imaging; MRI) การวัดองค์ประกอบของร่างกายจากความต้านทานไฟฟ้า วิธีการ Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA)
ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อต่ำ	แรงบีบของมือ (handgrip strength)	แรงบีบของมือ การยืด/งอเข่า (knee flexion/extension) อัตราการไหลของอากาศหายใจออกที่สูงที่สุด (peak expiratory flow)
สมรรถภาพทางกายภาพของผู้ป่วยต่ำ	จับเวลาในการลุกจากเก้าอี้ ทดสอบความเร็วในการเดินปกติ ภายในระยะทางสั้น ระยะเวลาเดินโดยการเดินในระยะทาง 6 เมตร	จับเวลาในการลุกจากเก้าอี้ ทดสอบความเร็วในการเดินปกติ ภายในระยะทางสั้น ระยะเวลาเดินโดยการเดินในระยะทาง 6 เมตร ทดสอบความแข็งแรงกล้ามเนื้อขาด้วยวิธี stair climb power test

ส่วนการวินิจฉัยภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (Evans *et al.*, 2008) ใช้เกณฑ์ดังต่อไปนี้

1. ผู้ป่วยมีน้ำหนักลดลงไม่ต่ำกว่าร้อยละ 5 ภายในระยะเวลาไม่เกิน 12 เดือน ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับความเจ็บป่วยของโรค

2. เข้าเกณฑ์อย่างน้อย 3 ข้อดังต่อไปนี้

2.1 ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลง

2.2 มีความอ่อนล้า (fatigue)

2.3 ค่าดัชนีมวลกายที่ปราศจากไขมัน (fat free mass index) คำนวณได้จาก น้ำหนักตัวที่ปราศจากไขมัน/ ส่วนสูงเป็นเมตรยกกำลังสอง

2.4 พบความผิดปกติของค่าชีวเคมีในเลือด

2.4.1 ตัวชี้วัดการอักเสบในเลือดสูงขึ้น (C-reactive protein มากกว่า 5 มิลลิกรัม/ลิตร, Interleukin-6 มากกว่า 4 พิโคกรัม/มิลลิลิตร)

2.4.2 มีภาวะโลหิตจาง (ฮีโมโกลบินต่ำกว่า 12 กรัม/เดซิลิตร)

2.4.3 มีค่าอัลบูมินต่ำ (อัลบูมินต่ำกว่า 3.2 กรัม/เดซิลิตร)

พยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรค

ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกมีสาเหตุมาจากหลายปัจจัย และมีกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคยังไม่ชัดเจน โดยมีสมมติฐานว่าการเกิดภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก ส่วนหนึ่งมาจาก pro-inflammatory cytokines เช่น Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), tumor necrosis factor- γ (TNF- γ) ถูกสร้างออกมา ในผู้ป่วยโรคมะเร็งนอกจากมีการหลั่งของสารเหล่านี้แล้วผู้ป่วยมักมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ร่วมด้วย เช่น มีการอุดกั้นในทางเดินอาหาร อาการปวด ภาวะซีมีเซร่า ภาวะท้องผูก หรือพบอาการไม่พึงประสงค์จากการรักษาจากยาเคมีบำบัด จากการฉายแสง เป็นเหตุให้ความอยากอาหารของผู้ป่วยลดลง การชดเชยของร่างกายเมื่อมีน้ำหนักตัวลดลงในผู้ป่วยมะเร็งเสียไป ซึ่งแตกต่างกับในคนสุขภาพดีที่หากมีการสูญเสียน้ำหนัก ร่างกายจะชดเชยโดยการกระตุ้นให้มีการรับประทานอาหารเพิ่มมากขึ้น (Inui, 2002)

ตารางที่ 4 แสดงการเปรียบเทียบการเมแทบอลิซึมของภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกและภาวะกล้ามเนื้อลีบ (Evans, 2010)

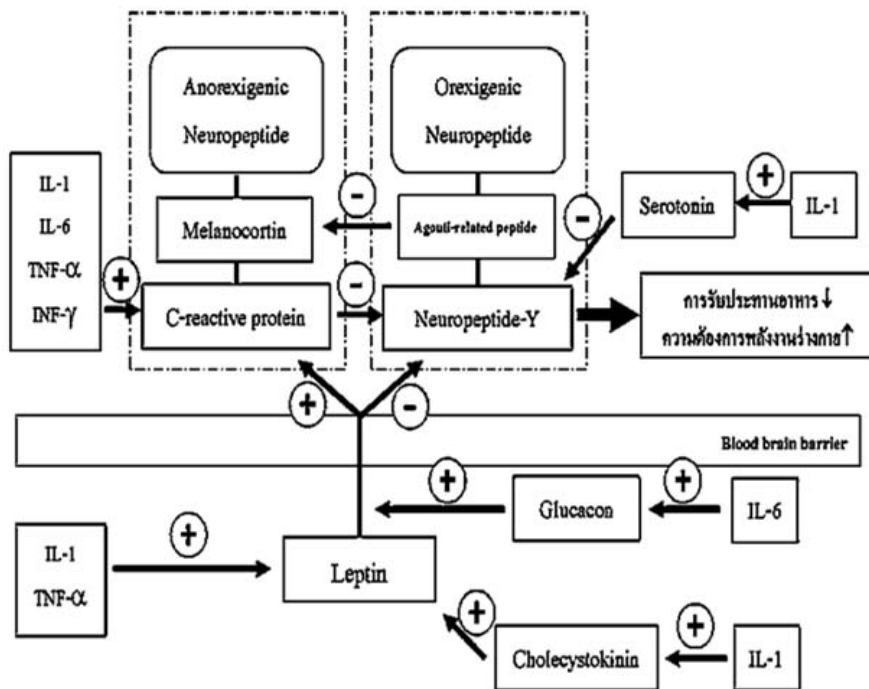
สภาวะการเมแทบอลิซึม	ภาวะกล้ามเนื้อลีบ/ ไม่มีการใช้ กล้ามเนื้อ	ภาวะผอม แห้งหุ้ม กระดูก
การสังเคราะห์โปรตีนของกล้ามเนื้อ	↑	↑
การสลายโปรตีนของกล้ามเนื้อ	↔	↑
มวลกล้ามเนื้อ ความแข็งแรงของ กล้ามเนื้อ	↓	↓
มวลไขมัน	↑	↓
อัตราการเผาผลาญพลังงานขั้นต่ำสุด	↓	↑
การอักเสบ	↔	↑
ภาวะดื้อต่ออินซูลิน	↑	↑

หมายเหตุ: ↑ เพิ่มขึ้น, ↓ ลดลง, ↔ ไม่เปลี่ยนแปลง

นอกจากนี้ เลปติน (leptin) เป็นฮอร์โมนที่หลั่งจากเนื้อเยื่อไขมันส่งผลต่อภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก ในปัจจุบันพบว่าเลปติน เป็นฮอร์โมนที่ควบคุมสมดุลน้ำหนักของร่างกาย เมื่อระดับฮอร์โมนเลปตินในสมองลดลง ร่างกายจะมีการสั่งการผ่านสัญญาณความอยากอาหารที่สมองฮัยโปทาลามัส (hypothalamic orexigenic signals) ทำให้เกิดการกระตุ้นการรับประทานอาหารและลดพลังงานที่ร่างกายใช้ทั้งหมดนอกจากนี้ยังไปลดการทำงานของสัญญาณความไม่อยากอาหาร (anorexigenic signals) ในขบวนการนี้สัมพันธ์กับ pro-inflammatory cytokines ที่กล่าวมาข้างต้น ผู้ป่วยโรคมะเร็งส่วนใหญ่มักพบว่าระดับของ TNF- α สูงขึ้นและมักมีความสัมพันธ์กับการดำเนินไปของระยะมะเร็ง ในผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับ pro-inflammatory cytokines ที่สูงขึ้นอย่างเรื้อรังไม่ว่าเพียงชนิดเดียวหรือหลายชนิดร่วมกันจะสามารถลดความต้องการอาหารของร่างกายได้โดยกระตุ้นผ่านการหลั่งฮอร์โมนเลปติน และ/หรือ ส่งผลต่อการทำงานของฮัยโปทาลามัสโดยเกิดผลสะท้อนกลับทางลบ (negative feedback) ส่งผลให้สัญญาณของฮอร์โมน เลปตินไปป้องกันกลไกการชดเชยการลดการรับประทานอาหารและลดการสูญเสียน้ำหนัก การส่งสัญญาณผ่านนิวโรเปปไทด์-วาย (Neuropeptide-Y: NPY) เป็นอีกกลไกหนึ่งใน

การเกิดภาวะผอมหนังหุ้มกระดูก NPY เป็น 36-amino acid peptide ที่ถูกส่งไปยังสมอง มีผลกระตุ้นความอยากอาหารที่แรง (potent feeding stimulatory peptide) สามารถกระตุ้นความอยากอาหารด้วยตัวของ NPY เองและสามารถกระตุ้นให้มีการหลั่งสารที่ควบคุมความอยากอาหารชนิดอื่นให้หลั่งมากขึ้น อีกปัจจัยหนึ่งคือ melanocortin signaling สามารถทำให้เกิดภาวะเบื่ออาหารและภาวะผอมหนังหุ้มกระดูก melanocortins เป็นสารกลุ่มเดียวกับ adenocorticotrophin (ACTH) และ melanocyte-stimulating hormone (MSH) มีส่วนในการควบคุมความอยากอาหาร ควบคุมอุณหภูมิร่างกายและมีส่วนสำคัญในเรื่องความจำตลอดจนพฤติกรรม

และภูมิคุ้มกันของร่างกาย เมื่อร่างกายมีน้ำหนักลดลงหรือมีการสูญเสียน้ำหนัก เนื่องจากตัวรับฮอร์โมนที่ anorexigenic melanocortin signaling pathway มีจำนวนและการควบคุมการทำงานที่ลดลง (down regulation) ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง ระบบ melanocortin จะมีการทำงานตลอดเวลา ส่งผลให้มีการชักนำให้เกิดภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกได้ ในการศึกษาระดับสัตว์ทดลองพบว่าตัวรับ melanocortin ในระบบประสาทส่วนกลาง จะถูกยับยั้งโดย agouti-related peptide (AGRP) ทำให้ไม่เกิดภาวะเบื่ออาหารและภาวะผอมหนังหุ้มกระดูก (Inui, 2002) ดังแสดงในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงวงจรของ hypothalamic neuro peptide ที่ตอบสนองต่อภาวะเบื่ออาหารและภาวะผอมหนังหุ้มกระดูก (ดัดแปลงจาก Inui, 2002)

ในกลุ่มผู้ป่วยภาวะหัวใจล้มเหลว (Congestive heart failure) ที่มีภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกร่วมด้วย pro-inflammatory cytokines ที่มีความสัมพันธ์ของการเกิดพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกคือ TNF-α จากสมมติฐานการเกิดโรคดังนี้ (Steinborn, 2003)

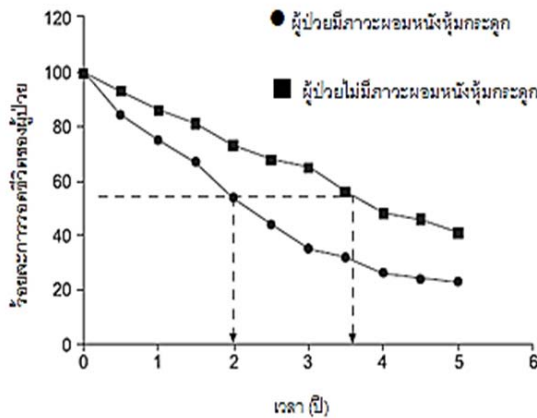
1. มีการหลั่ง TNF-α จากหัวใจโดยตรง เนื่องจากกล้ามเนื้อหัวใจที่ล้มเหลวมีความสามารถในการสร้าง TNF-α ได้เอง

2. การเกิดภาวะเลือดขาดออกซิเจน (hypoxia) เป็นสาเหตุหลักในการกระตุ้นให้มีการสร้าง TNF-α มากขึ้น ในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว

3. สมมติฐานชีวพิษภายในตัว (endotoxin) ในกรณีผู้ป่วยมีภาวะผนังลำไส้บวมร่วมด้วยเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงความสามารถแพร่ผ่านของลำไส้จากการเกิดการคั่งของน้ำในหลอดเลือดดำแบบเฉียบพลัน (acute venous congestion) จะเกิดการเคลื่อนย้ายของเชื้อ

แบบที่เรื้อรังและปลดปล่อยสารชีวพิษภายในตัว ซึ่งเป็นสารกระตุ้นการอักเสบโดยธรรมชาติ (natural inflammatory stimulus)

ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง ประมาณร้อยละ 25 ของผู้ป่วยกลุ่มนี้มีภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกร่วมด้วย กลไกการเกิดพยาธิสรีรวิทยาของภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกในกลุ่มผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังคาดว่าน่าจะเกิดจากหลายกลไก ได้แก่ ความไม่สมดุลของพลังงานในผู้ป่วยการไม่ได้ใช้กล้ามเนื้อของผู้ป่วยเนื่องจากผู้ป่วยมักมีอาการเหนื่อย เนื้อเยื่อขาดออกซิเจนเนื่องจากผู้ป่วยมีภาวะเลือดมีออกซิเจนน้อย เกิดการอักเสบทั้งระบบ และมีภาวะพร่อง anabolic hormone ในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรังที่มีภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกร่วมด้วยมักมีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกร่วมด้วย (Wagner, 2008) ดังแสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 แสดงอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (ดัดแปลงจาก Wagner, 2008)

สารอื่นๆ ที่มีผลต่อกลุ่มอาการผอมหนังหุ้มกระดูก (Morley et al., 2006)

เทสโทสเตอโรน

การเกิดภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกมีความสัมพันธ์กับระดับ เทสโทสเตอโรนที่ลดลงในผู้สูงอายุและจากโรคเรื้อรัง ฮอโมนเทสโทสเตอโรนเป็นฮอโมนกระตุ้น myoblasts และเพิ่ม satellite cell ซึ่งเป็นตัวส่งเสริมการสร้างและซ่อมแซมกล้ามเนื้อที่ถูกทำลาย นอกจากนี้ฮอโมนเทสโทสเตอโรนสามารถยับยั้งการหลั่ง cytokine เช่น IL-1 β , IL-6, TNF- α ที่หลั่งจาก macrophage และสามารถกระตุ้นให้มี

การสร้าง IL-10 ซึ่งเป็น cytokine ที่ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบ และพบว่าระดับฮอโมนเทสโทสเตอโรนที่ต่ำมีความสัมพันธ์กับระดับความ

Insulin like growth factor I (IGF-I)

IGF-I มีความสัมพันธ์กับการสร้างโปรตีนของกล้ามเนื้อ ระดับ IGF-I สูงขึ้นเมื่อมีการให้ growth hormone หรือ testosterone ในผู้ป่วยที่มีภาวะทุพโภชนาการมักมีระดับของ IGF-I ที่ต่ำลง จึงเป็นข้อสังเกตว่า IGF-I น่าจะเป็นส่วนหนึ่งของการเกิดพยาธิสรีรวิทยาการเกิดโรคของภาวะผอมหนังหุ้มกระดูก

Myostatin

ฮอโมน myostatin เป็นฮอโมนที่สร้างมาจากกล้ามเนื้อ มีหน้าที่กีดการเติบโตของกล้ามเนื้อโดยไปยับยั้งการเพิ่มจำนวนของ myoblasts ความผิดปกติของยีนที่ควบคุม myostatin มีรายงานว่าทำให้เกิดภาวะกล้ามเนื้อลีบในหนูทดลอง ในมนุษย์พบรายงานกรณีศึกษาเกิดกล้ามเนื้อลีบอย่างรุนแรงเช่นกัน แต่ปัจจุบันการสอบปริมาณ myostatin ในมนุษย์ยังมีข้อจำกัดในด้านเทคนิคการวิเคราะห์อยู่

Adrenal hormone

ฮอโมนกลูโคคอร์ติคอยด์ลดการนำเอากลูโคสและโปรตีนไปใช้ในกล้ามเนื้อโดยขบวนการยับยั้งการส่งผ่านระดับเซลล์ นอกจากนี้ฮอโมนกลูโคคอร์ติคอยด์ยังยับยั้งการสังเคราะห์โปรตีนและเพิ่มขบวนการสร้างน้ำตาลจากตับมีส่วนให้เกิดโรคกล้ามเนื้อจากการเหนี่ยวนำของสเตียรอยด์ ระดับของฮอโมนกลูโคคอร์ติคอยด์ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกอาจส่งผลให้เกิดการสลายโปรตีนและทำให้เกิดการพร่องของการสังเคราะห์โปรตีนได้

การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะผอมหนังหุ้มกระดูก

เป้าหมายของการรักษาภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกคือ ประคับประคองน้ำหนักของผู้ป่วยเพื่อป้องกันการสูญเสีย น้ำหนักและเพิ่มน้ำหนักและมวลกล้ามเนื้อของผู้ป่วยที่สูญเสียไปเข้าสู่ภาวะปกติมากที่สุด (Radbruch et al., 2010)

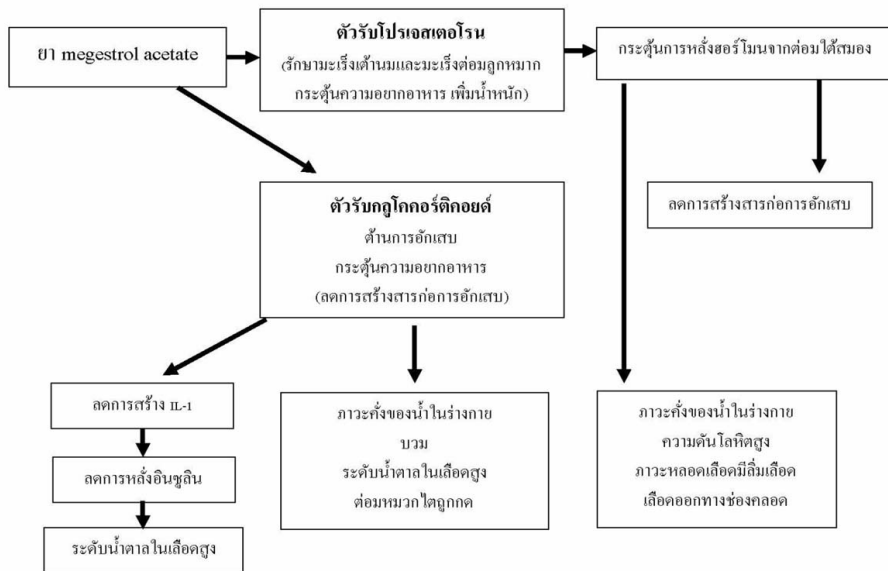
การรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะผอมหนังหุ้มกระดูกในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดและเป็นการรักษาแบบประคับประคองผู้ป่วยมักไม่มีความอยากอาหาร การรักษาเพียงกระตุ้นความอยากอาหารและให้สารอาหารแก่ผู้ป่วยอาจไม่เพียงพอ

เนื่องจากผู้ป่วยมีการตอบสนองของขบวนการสลายกล้ามเนื้อและมีความบกพร่องในขบวนการสังเคราะห์กล้ามเนื้อจากโรคที่ผู้ป่วยเป็น (Dodson *et al.*, 2011) การกระตุ้นความอยากอาหารแก่ผู้ป่วย เช่นการรักษาด้วยยากลุ่ม corticosteroids และกลุ่ม progestational agents สามารถเพิ่มความสามารถรับประทานอาหารและน้ำหนักของผู้ป่วยได้ แต่ก็ยังมีข้อจำกัดว่าพบผลการรักษาเพียงระยะสั้นในระยะยาวการรักษาไม่ได้ให้ผลประโยชน์ในด้านคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย (Dodson *et al.*, 2011)

ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก ยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกในทางคลินิก

Progestational agents

ยาในกลุ่มนี้มีใช้ในคลินิกมี 2 ตัวคือ megestrol acetate (MA) และ medoxyprogesterone acetate (MPA) ยา megestrol acetate เป็นอนุพันธ์ของ progestational agent ได้รับการอนุมัติจากองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อปี ค.ศ.1993 เพื่อรักษาภาวะเบื่ออาหารภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก รักษาผู้ป่วยโรคเอดส์ที่มีน้ำหนักลดลงอย่างมีนัยสำคัญโดยหาสาเหตุไม่ได้ กลไกการออกฤทธิ์ของ megestrol acetate เพื่อการเพิ่มน้ำหนักยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่า megestrol acetate ออกฤทธิ์ด้านการอักเสบ โดยไปจับกับตัวรับ progesterone และตัวรับ glucocorticoids ผู้ป่วยที่ได้รับยา megestrol acetate พบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับของ pro-inflammatory cytokine เช่น IL-6 TNF- α ที่ลดลง ดังรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงกลไกการออกฤทธิ์ของยา megestrol acetate (MA) ในการเพิ่มน้ำหนักและอาการไม่พึงประสงค์จากยา (ดัดแปลงจาก Yeh *et al.*, 2006)

Lopez *et al.* (2004) ได้ทำการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) เพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา megestrol acetate ในผู้ป่วยกลุ่มอาการเบื่ออาหารและผอมแห้งหุ้มกระดูก (anorexia-cachexia syndrome) พบว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคเอดส์ที่ได้รับยา megestrol acetate มีความอยากอาหารและมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น ในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีมีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นเช่นกันเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก

การใช้ยา megestrol acetate ในขนาดมากกว่า 800 มิลลิกรัม/วัน เปรียบเทียบกับใช้ในขนาดน้อยกว่า 800 มิลลิกรัม/วัน ให้ผลการรักษาไม่แตกต่างกัน ผู้ป่วยโรคเอดส์และผู้ติดเชื้อเอชไอวีสามารถรับยาได้อย่างปลอดภัยและทนต่อยาได้ดี เช่นเดียวกับการศึกษาของ Berenstein *et al.* (2005) ทำการศึกษาแบบทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเช่นกันเพื่อประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยจากการใช้ยา megestrol acetate ในผู้ป่วยกลุ่มอาการเบื่ออาหารและ

ผอมแห้งหุ้มกระดูก พบว่าการใช้ยา megestrol acetate สามารถช่วยเพิ่มความอยากอาหารและเพิ่มน้ำหนักของผู้ป่วยได้ แต่ไม่ได้ช่วยเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็ง จากการศึกษาที่ยังไม่แนะนำให้ใช้ยา megestrol acetate ในผู้ป่วยโรคเอดส์หรือกลุ่มผู้ป่วยโรคอื่น ๆ ที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกร่วมด้วยเนื่องจากจำนวนผู้ป่วยที่นำมาศึกษามีจำนวนน้อยและผลการศึกษานำมาวิเคราะห์ให้ผลไม่ชัดเจน

ยา medoxyprogesterone acetate (MPA) เป็นยาอีกหนึ่งตัวในกลุ่มนี้ Downer และคณะได้ทำการศึกษาค่าการใช้ MPA รับประทานขนาด 100 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง ติดต่อกันเป็นเวลา 6 สัปดาห์ นำมาเปรียบเทียบกับยาหลอก ผู้ป่วยที่ได้รับยา MPA พบว่ามีความอยากอาหารเพิ่มขึ้น แต่ไม่ช่วยในเรื่องเพิ่มน้ำหนักตัวและสถานะของผู้ป่วย (performance status) (Downer *et al.*, 1993)

ยาในกลุ่มนี้จะเห็นว่ามีประสิทธิภาพในการกระตุ้นความอยากอาหารได้และอาจเพิ่มน้ำหนักตัวของผู้ป่วยแต่การเพิ่มน้ำหนักตัวของผู้ป่วยนี้ เป็นน้ำหนักของน้ำและมวลไขมันเป็นหลัก ไม่ได้เพิ่มมวลกล้ามเนื้อ (Mantovani *et al.*, 2010) การกระตุ้นความอยากอาหาร จะเริ่มเห็นผลการรักษาของยาที่สัปดาห์ที่ 6 ระยะเวลาการรักษาควรให้ 12 สัปดาห์เนื่อง (Yeh *et al.*, 2006) ผู้ป่วยอาจได้รับอาการไม่พึงประสงค์จากยา ถึงแม้ว่าการใช้ยาในกลุ่มนี้ผู้ป่วยจะสามารถทนต่อยาได้ดี มีรายงานอาการข้างเคียงที่อันตรายจากการใช้ยาเช่น หลอดเลือดดำอักเสบมีลิ่มเลือด (thrombophlebitis) ต่อมหมวกไตถูกกด พบภาวะหย่อนสมรรถภาพทางเพศในเพศชาย และอาจพบเลือดออกทางช่องคลอดผิดปกติในเพศหญิงได้ (Topkan *et al.*, 2007) การหยุดยาไม่จำเป็นต้องค่อย ๆ ลดขนาดยาลง เนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตที่ยาว และถูกเก็บสะสมในเนื้อเยื่อไขมันได้ดี แต่หากผู้ป่วยมีอาการแสดงแบบ cushinoid ปรากฏ ควรที่จะให้การรักษาด้วยยา prednisone ในขนาด 7.5 มิลลิกรัม/วัน แล้วค่อย ๆ ปรับขนาดยาลดลงให้อัตรา 2.5 มิลลิกรัม/วัน ทุก 2-3 สัปดาห์ (Yeh *et al.*, 2006)

Corticosteroids

ยาในกลุ่มนี้เช่นยา dexamethasone prednisolone หรือ methylprednisolone เป็นต้น มีหลายการศึกษาแสดงผลของยาในกลุ่ม corticosteroids ว่าสามารถเพิ่มความอยากอาหารได้ แต่ไม่มีประโยชน์ในการเพิ่มน้ำหนักของผู้ป่วย หากมีการใช้ยาในระยะยาว ระยะเวลาที่ให้ประโยชน์จาก

การรักษาในด้านเพิ่มความอยากอาหารจำกัดอยู่ที่ 4 สัปดาห์ (Mantovani *et al.*, 2010; Gagnon *et al.*, 1998) นอกจากนี้ในผู้ป่วยโรคมะเร็งยากกลุ่ม corticosteroids ให้ผลดีในเรื่องลดอาการคลื่นไส้ อาเจียนจากการได้รับยาเคมีบำบัดด้วย กลไกการเพิ่มความอยากอาหารของยากกลุ่ม corticosteroids ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คาดว่ายาไปลดการสร้าง IL-1 และ TNF- α และไปเพิ่ม NPY ในระบบประสาทส่วนกลางบริเวณฮัยโปทาลามัส (Tisdale, 2006) ส่งผลให้ผู้ป่วยมีความอยากอาหารมากขึ้น การให้ยากกลุ่ม corticosteroid ในระยะยาว มีผลเสียทำให้ผู้ป่วยมีอาการอ่อนแรง อาการเพ้อ (delirium) ภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) และกดภูมิคุ้มกันของร่างกาย (Inui, 2002) นอกจากนี้ อาจเกิดการทำลายโปรตีนของกล้ามเนื้อ โดยผ่าน ubiquitin-proteasome pathway (Inui, 2002; Mantovani, 2010) การให้ยา prednisolone ขนาด 5 มิลลิกรัม วันละ 3 ครั้ง (15 มิลลิกรัม/วัน) หรือการให้ยา dexamethasone ขนาด 3-6 มิลลิกรัม/วัน พบว่าสามารถเพิ่มความอยากอาหารได้ (Inui, 2002) จากการศึกษาของ Yavuzsen และคณะ (Yavuzsen *et al.*, 2005) ทำการประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่ใช้กระตุ้นความอยากอาหารในผู้ป่วยโรคมะเร็ง พบว่ายากกลุ่ม corticosteroids เป็นยาอีกกลุ่มหนึ่งที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์สนับสนุนนอกเหนือจากยากกลุ่ม progestational agent

ยาต้านภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกที่ไม่ได้มีการใช้ทั่วไป Eicosapentaenoic acid (EPA)

Eicosapentaenoic acid เป็น omega-3 polyunsaturated fatty acid ได้มาจากน้ำมันปลา เช่น ปลาแมคเคอร์เรล ปลาซาร์ดีน ปลาแซลมอน สาร EPA จัดเป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร น้ำมันปลาที่เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารส่วนใหญ่มักประกอบด้วย EPA (20:3, omega-3) ร่วมกับ docosahexaenoic acid (DHA; 22:6, omega-3) (Tisdale, 2006) EPA ยังเป็นข้อถกเถียงในเรื่องคุณสมบัติการช่วยในภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก Fearon *et al.* (2003) ทำการศึกษาในปี ค.ศ. 2003 พบว่าการได้รับ omega-3 fatty acid มีผลช่วยเรื่องพลังงานและความหนาแน่นของกล้ามเนื้อ ส่งผลให้น้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น กล้ามเนื้อเพิ่มมากขึ้นและเพิ่มคุณภาพชีวิต ในปีเดียวกัน Smith *et al.* (2004) ศึกษาในหนูทดลองที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก ผลการศึกษาการให้ EPA มีผลลดการทำลายของโปรตีนได้ การศึกษาถัดมา Jatoi *et al.* (2004) ทำการเปรียบเทียบการให้ EPA เดี่ยว ๆ เปรียบเทียบกับการให้ megestrol acetate และเปรียบเทียบ

กับกลุ่มที่ได้ทั้ง EPA กับ megestrol acetate ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก พบว่าการให้ EPA เดี่ยวๆ หรือให้ร่วมกับ megestrol acetate ไม่ได้มีผลในการเพิ่มน้ำหนักตัวและความอยากอาหารมากกว่าการให้ megestrol acetate เดี่ยวๆ การศึกษาของ Dewey *et al.* (2007) ทำการศึกษาแบบบททวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบเปรียบเทียบการใช้ EPA เปรียบเทียบกับยาหลอกแต่จากการศึกษานี้ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการให้ EPA ให้ผลดีเหนือกว่ายาหลอกในการช่วยปรับปรุงภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกเนื่องจากมีข้อมูลสนับสนุนในการศึกษาไม่เพียงพอ อาการข้างเคียงที่อาจพบในผู้ป่วยที่ได้รับน้ำมันปลา ได้แก่ อาการทางระบบทางเดินอาหาร เช่น อาการท้องอืด ได้รับกลิ่นปลาในปาก (fishy taste) ระดับน้ำตาลในเลือดสูง มีความเสี่ยงในการเกิดการตกเลือดมากขึ้น และอาจพบระดับ LDL-cholesterol สูงขึ้นได้ (Carroll *et al.*, 2002; Yokoyama *et al.*, 2007) จะเห็นได้ว่าการใช้ EPA ในการรักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกเป็นอีกทางเลือกหนึ่งแต่ผลการรักษายังไม่เป็นที่แน่ชัดว่าให้ประโยชน์ในการรักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกได้

Thalidomide

เดิมการพัฒนา ยา thalidomide ใช้เพื่อเป็นยาเพื่อทำให้สงบ แต่ถูกถอนออกจากตลาดเนื่องจากการรายงานการเกิดทารกวิรูปเกิดขึ้น ยา thalidomide ถูกนำกลับมาใช้ใหม่เนื่องจากพบฤทธิ์ต้านการอักเสบ โดยสามารถลดการสร้าง pro-inflammatory cytokine ต่างๆ เช่น TNF- α IL-6 (Tisdale, 2006; Mantovani *et al.*, 2010; Gagnon *et al.*, 1998) จากการศึกษาของ Tramontana *et al.* (1995) ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคเอดส์และวัณโรคที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกร่วมด้วย โดยบริหารยา thalidomide ในขนาด 200-400 มิลลิกรัม/วัน พบว่าสามารถเพิ่มน้ำหนักผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับยาหลอก Gordon *et al.* (2005) พบว่าการใช้ยา thalidomide ในกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับอ่อนระยะแพร่กระจาย ให้ผลดีในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักและมวลกล้ามเนื้อต่ำ อาการข้างเคียงสำคัญของยา thalidomide และสามารถพบบ่อย คือ ทำให้เกิดทารกวิรูปเกิดโรคเส้นประสาทส่วนปลาย ง่วงซึม ผื่น ท้องผูก อาการข้างเคียงที่พบน้อยได้แก่ ภาวะหลอดเลือดอุดตัน แพ้ยาแบบ Stevens-Johnson syndrome ระดับเอนไซม์ตับสูง ความรู้สึกไม่สบาย (malaise) ภาวะบวม ภาวะปากแห้ง น้ำลายน้อย (xerostomia) ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ภาวะ

ขาดฮอร์โมนไทรอยด์ อาการอ่อนเพลีย อาการสั่น อาการอันไม่พึงประสงค์จากยา thalidomide มีความสัมพันธ์กับขนาดยาและระยะเวลาที่ได้รับยา ผู้ป่วยที่ได้รับขนาด 200 มิลลิกรัมหรือน้อยกว่ามักพบอาการข้างเคียงจากยาไม่มาก ผู้ป่วยสามารถทนต่อยาได้ ส่วนผู้ป่วยที่ได้รับขนาดมากกว่า 400 มิลลิกรัมมักพบความเป็นพิษจากยา ในผู้ป่วยที่ได้รับยา thalidomide เป็นระยะเวลานาน (มากกว่า 6 เดือน) พบว่าอัตราการเกิดภาวะผิดปกติของเส้นประสาทส่วนปลายและเกิดภาวะขาดฮอร์โมนไทรอยด์สูงขึ้น จากอาการไม่พึงประสงค์จากยาที่สำคัญคือการเกิดทารกวิรูป ดังนั้นการใช้ยาในผู้ป่วยวัยเจริญพันธุ์ที่มีโอกาสตั้งครรภ์ต้องคุมกำเนิดร่วมด้วย โดยแนะนำให้รับประทานยาคุมกำเนิดก่อนที่จะเริ่มใช้ยา thalidomide เป็นเวลา 4 สัปดาห์และรับประทานต่อเนื่องไปอีก 4 สัปดาห์หลังจากที่หยุดยา thalidomide ไปแล้ว ในเพศชายแนะนำให้สวมถุงยางอนามัยในกรณีที่มีเพศสัมพันธ์ระหว่างที่มีการรับประทานยา thalidomide เนื่องจากพบปริมาณยา thalidomide ในน้ำอสุจิ อาการไม่พึงประสงค์อื่น หากไม่รุนแรงให้ลดขนาดยาลงร้อยละ 50 แต่ถ้ารุนแรงสามารถทำให้เกิดพิการหรือเสียชีวิตเช่นเกิดการแพ้ยาแบบ Stevens-Johnson syndrome ต้องหยุดการใช้ยาทันที (Ghobrial *et al.*, 2003)

Cyclooxygenase (COX) inhibitor

ยากลุ่มนี้ทั้ง COX-1 และ COX-2 พบว่ามีความสามารถในการรักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก (Tisdale, 2006) มีการนำเอายา celecoxib มาให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งศีรษะและคอและผู้ป่วยโรคมะเร็งทางเดินอาหารที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกร่วมด้วย จำนวน 11 ราย เป็นเวลา 21 วันพบว่าผู้ป่วยมีน้ำหนักและดัชนีมวลกายเพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก (Lai *et al.*, 2008) ยา ibuprofen เป็นยาอีกตัวในกลุ่มนี้ ที่มีการนำไปศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งระดับอ่อน พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา ibuprofen ขนาด 1200 มิลลิกรัม/วัน เป็นเวลา 7 วันสามารถลดพลังงานของร่างกายขณะพักของผู้ป่วยได้ อาจมีผลต่อการป้องกันการสูญเสียน้ำหนักของผู้ป่วยได้ (Wigmore *et al.*, 1995) ยา indomethacin ก็เป็นอีกตัวหนึ่งที่มีการศึกษาเพื่อการรักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก ในระดับสัตว์ทดลอง (Niu *et al.*, 2001) ศึกษาในหนูทดลอง โดยให้ยา indomethacin ขนาด 1 ไมโครกรัม/กรัม พบว่า cytokine ต่างๆ ได้แก่ IL-1 IL-6 TNF- α ลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม สามารถช่วยในภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกได้ การศึกษาของ Lundholm (Lundholm *et al.*

1994) ทำการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งที่มีภาวะทุพโภชนาการร่วมด้วยโดยให้ยา indomethacin ขนาด 50 มิลลิกรัม วันละ 2 ครั้ง ยา indomethacin สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตให้ยาวนานขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

β-hydroxy-β-methylbutyrate (HMB)

สาร HMB เป็นเมแทบอลิต์ของกรดอะมิโน leucine สาร HMB ถูกนำมาใช้เสริมสร้างเพื่อให้เกิดความแข็งแรงของกล้ามเนื้อของนักกีฬาหนักน้ำหนัก (weight training) มีการศึกษานำเอา HMB ขนาด 3 กรัม/วัน ร่วมกับ L-arginine และ L-glutamine ใช้ในผู้ป่วยโรคเอดส์และผู้ป่วยโรคมะเร็ง 34 ให้เป็นเวลา 8 สัปดาห์กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ HMB/ L-arginine/ L-glutamine มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น 3 กิโลกรัม โดยเป็นมวลกล้ามเนื้อ 2.6 กิโลกรัม แต่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกน้ำหนักเพิ่มขึ้นเพียง 0.4 กิโลกรัม แต่มวลกล้ามเนื้อลดลง 0.7 กิโลกรัม

Adenosine triphosphate (ATP)

ATP เป็นพลังงานปฐมภูมิของร่างกาย Agresch *et al.* (2000) ได้นำสาร ATP ไปศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งปอด โดยให้สาร ATP ทางหลอดเลือดดำ พบว่าน้ำหนักตัวระดับอัลบูมิน และความแข็งแรงของกล้ามเนื้อของผู้ป่วยเสถียร แต่ในกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับสาร ATP ค่าตัวแปรต่างๆ ได้แก่ ระดับอัลบูมิน ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อลดลง น้ำหนักตัวของกลุ่มควบคุมลดลง เฉลี่ย 1 กิโลกรัม/เดือน แต่กลุ่มที่ได้รับสาร ATP น้ำหนักเฉลี่ยยังคงเท่าเดิม

Growth hormone

Growth hormone เป็นฮอร์โมนที่สามารถเพิ่มมวลกล้ามเนื้อได้ การศึกษาของ Schamberlan *et al.* (1996) ได้ทำการศึกษารูปแบบสุ่มในกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อเอชไอวีที่มีน้ำหนักลดลงอย่างน้อยร้อยละ 10 ผู้ป่วยที่ได้รับ growth hormone ขนาด 0.1 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน (เฉลี่ย 6 มิลลิกรัม/วัน) เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ให้ผลมวลของร่างกายที่ไม่รวมไขมัน เพิ่มขึ้นมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

lanzapine

เป็นยาที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยจิตเวช กลไกของยา olanzapine ออกฤทธิ์ยับยั้งสารสื่อประสาทหลายชนิด เช่น dopamine ที่ตัวรับชนิดที่ D1 D2 D3 และ D4 ในสมอง

ยับยั้ง serotonin ที่ตัวรับชนิด 5-HT_{2a} 5-HT_{2c} 5-HT₃ 5-HT₆ ยับยั้ง catecholamine ที่ตัวรับ alpha₁ adrenergic ยับยั้ง acetylcholine ที่ตัวรับ muscarinic และยับยั้ง histamine ที่ตัวรับ H₁ อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคืออาการง่วงซึมและน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้น Navari *et al.* (2010) นำยา olanzapine ใช้ร่วมกับยา megestrol acetate เพื่อรักษาภาวะเบื่ออาหารในผู้ป่วยโรคมะเร็ง พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา olanzapine ร่วมกับ megestrol acetate ให้ผลเพิ่มน้ำหนักกระตุ้นความอยากอาหาร ลดอาการคลื่นไส้ เพิ่มคุณภาพชีวิตได้ดีกว่าการได้รับเพียงยา megestrol acetate เพียงชนิดเดียวทั้งที่เวลาสัปดาห์ที่ 4 และ 8

Ghrelin

เป็นสารที่ถูกผลิตในกระเพาะอาหาร สาร ghrelin สามารถกระตุ้นการรับประทานอาหารและการหลั่ง growth hormone ได้ทั้งในมนุษย์และสัตว์ทดลอง นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการสร้าง pro-inflammatory cytokine เช่น IL-1 IL-6 TNF- α (Akamizu *et al.*, 2010) มีการนำเอาสาร ghrelin มาศึกษาในผู้ป่วยโรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง การให้สาร ghrelin ในขนาด 2 ไมโครกรัม/กิโลกรัม วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 3 สัปดาห์ เมื่อทำการเปรียบเทียบก่อนและหลังได้รับ ghrelin พบว่าหลังได้รับผู้ป่วยมีน้ำหนักตัว มวลของร่างกายที่ไม่รวมไขมันเพิ่มขึ้น ความแข็งแรงของกล้ามเนื้อที่ใช้ในการหายใจ Karnofsky Performance Status และความสามารถในการเดิน 6 นาทีดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนได้รับสาร ghrelin แต่สมรรถนะของปอดไม่แตกต่างกับก่อนได้รับ ghrelin (Nagaya *et al.*, 2005) ปัจจุบันกำลังมีการศึกษาการใช้สาร ghrelin ในกลุ่มผู้ป่วยโรคต่างๆ เช่น ผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลว ผู้ป่วยโรคมะเร็ง ผู้ป่วยไตวายเรื้อรัง (Akamizu *et al.*, 2010)

ยาที่นำมาใช้รักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกแต่ไม่ได้ผลทางคลินิก

ยาในกลุ่มนี้มักเป็นยาที่ใช้กระตุ้นความอยากอาหารของผู้ป่วย เช่น cannabinoids ซึ่งเป็นสารที่ได้มาจากต้นกัญชา มีฤทธิ์กระตุ้นความอยากอาหารโดย dronabinol เป็นอนุพันธ์หนึ่งของกลุ่ม cannabinoids การให้ dronabinol ในขนาด 5 มิลลิกรัม/วัน ในผู้ป่วยโรคมะเร็ง สามารถช่วยปรับปรุงในเรื่องอารมณ์และความอยากอาหารได้ แต่น้ำหนักตัวของผู้ป่วยยังคงลดลง 40 ยาอีกตัวหนึ่งที่มีการใช้มากคือ cyproheptadine เป็นยาที่มีการใช้กันมายาวนานกว่า 30 ปี

ออกฤทธิ์ต้าน serotonergic และมีคุณสมบัติต้าน histamine ร่วมกับ มีผลกระตุ้นความอยากอาหารเล็กน้อย (Tisdale, 2006; Inui, 2002; Gagnon *et al.*, 1998) และ Kardinal *et al.* (1990) นำยา cyproheptadine มาทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งที่มีภาวะเบื่ออาหารและหรือมีภาวะผอมแห้ง หุ้มกระดูกร่วมด้วย ผู้ป่วยที่ได้รับยา cyproheptadine ยังคงมีน้ำหนักลดลงเฉลี่ย 4.5 ปอนด์/เดือนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีน้ำหนักลดลงเฉลี่ยที่ 4.9 ปอนด์/เดือน ผลน้ำหนักที่ลดลงนี้ไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจะเห็นว่าทั้งอนุพันธ์ของกัญชาและยา cyproheptadine ถึงแม้จะมีฤทธิ์ในการกระตุ้นความอยากอาหารก็ตาม แต่ในทางคลินิกแล้วไม่ได้ช่วยเพิ่มน้ำหนักให้กับผู้ป่วยโรคมะเร็ง

บทสรุป

ภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกเป็นภาวะโรคร่วมกับกลุ่มโรคต่างๆ เช่นในโรคมะเร็ง โรคหัวใจ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง สาเหตุพยาธิสรีรวิทยาของการการโรคยังไม่เป็นที่แน่ชัดแต่คาดว่าเกิดจากการตอบสนองต่อการอักเสบ น้ำหนักผู้ป่วยมักลดลงอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง สัมพันธ์กับอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย การเพิ่มน้ำหนักของผู้ป่วยที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกจะช่วยการชะลอการตายของผู้ป่วย การรักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกคือการประคับประคองไม่ให้ให้น้ำหนักตัวลดลงและกระตุ้นความอยากอาหารร่วมกับการให้สารอาหารเพื่อเพิ่มน้ำหนักมวลกล้ามเนื้อแก่ผู้ป่วย การรักษาผู้ป่วยทางกายภาพด้วยการออกกำลังกายเป็นการรักษาอีกทางหนึ่งเพื่อฟื้นฟูกล้ามเนื้อและน้ำหนักของผู้ป่วยยาที่ให้ผลการรักษาที่ให้ผลทางคลินิกคือยา megestrol acetate และยากลุ่ม corticosteroids แต่การรักษาด้วยยานี้ให้ประโยชน์เพียงระยะสั้น ยากระตุ้นความอยากอาหารได้แก่อนุพันธ์ของ cannabinoids และยา cyproheptadine สามารถกระตุ้นความอยากอาหารแก่ผู้ป่วยแต่ไม่มีประโยชน์ในการรักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกโดยเฉพาะกลุ่มผู้ป่วยโรคมะเร็ง ปัจจุบันกำลังมีการศึกษาอื่นเพิ่มเติมเช่น ยา olanzapine และยา ghrelin เพื่อนำมารักษาภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูก เกสัชกรควรเป็นผู้ให้คำแนะนำปรึกษาด้านโภชนาการ ติดตามประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาที่นำมาเป็นทางเลือกในการรักษาผู้ป่วยเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตและเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะผอมแห้งหุ้มกระดูกต่อไป

References

- Agteresch HJ, Dagnelie PC, van der Gaast A, *et al.* Randomized clinical trial of adenosine 5'-triphosphate in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(4):321-8.
- Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010;1(2):169-76.
- Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database of Syst Rev* 2005;CD004310.
- Carroll DN, Roth MT. Evidence for the cardioprotective effects of omega-3 fatty acids [abstract]. *Ann Pharmacother* 2002;36(12):1950-6.
- Clark RH, Feleke G, Din M, *et al.* Nutritional treatment for acquired immunodeficiency virus-associated wasting using β -hydroxy- β -methylbutyrate, glutamine, and arginine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study [abstract]. *J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:133-9.
- Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, *et al.* Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing* 2010;39(4):412-23.
- Dewey A, Baughan C, Dean TP, *et al.* Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2007;CD004597.
- Dodson S, Baracos VE, Jatoi A, *et al.* Muscle wasting in cancer cachexia: clinical implications, diagnosis, and emerging treatment strategies. *Annu Rev Med* 2011;62:265-79.
- Downer S, Joel S, Allbright A, *et al.* A double blind placebo controlled trial of medroxyprogesterone acetate (MPA) in cancer cachexia. *Br J Cancer* 1993;67(5):1102-5.
- Evans WJ, Morley JE, Argilés J, *et al.* Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 2008;27(6):793-9.

- Evans WJ. Skeletal muscle loss: cachexia, sarcopenia, and inactivity. *Am J Clin Nutr* 2010;91(4):1123S-1127S.
- Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, *et al.* Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial. *Gut* 2003;52(10):1479-86.
- Gagnon B, Bruera E. A review of the drug treatment of cachexia associated with cancer. *Drugs* 1998;55(5):675-88.
- Ghobrial IM, Rajkumar SV. Management of thalidomide toxicity. *J Support Oncol* 2003;1:194-205.
- Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, *et al.* Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: a randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005;54(4):540-5.
- Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. *CA Cancer J Clin* 2002;52(2):72-91.
- Jatoi A, Rowland K, Loprinzi CL, *et al.* An eicosapentaenoic acid supplement versus megestrol acetate versus both for patients with cancer-associated wasting: a North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada collaborative effort. *J Clin Oncol* 2004;22(12):2469-76.
- Kardinal CG, Loprinzi CL, Schaid DJ, *et al.* A controlled trial of cyproheptadine in cancer patients with anorexia and/or cachexia. *Cancer* 1990;65(12):2657-62.
- Kotler DP. Cachexia. *Ann Intern Med* 2000;133:622-34.
- Lai V, George J, Richey L. Results of a pilot study of the effects of celecoxib on cancer cachexia in patients with cancer of the head, neck, and gastrointestinal tract. *Head Neck* 2008;30(1):67-74.
- López AP, Figuls MR, Cuchi GG. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *J Pain Symptom Manage* 2004;27(4):360-9.
- Lundholm K, Gelin J, Hyltander A, *et al.* Anti-inflammatory treatment may prolong survival in undernourished patient with metastatic solid tumors. *Cancer Res* 1994;54:5602-6.
- Mantovani G, Madeddu C. Cancer cachexia: medical management. *Support Care Cancer* 2010; 18:1-9.
- Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, *et al.* Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) "cachexia-anorexia in chronic wasting diseases" and "nutrition in geriatrics". *Clin Nutr* 2010;29(2):154-9.
- Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology and clinical relevance. *Am J Clin Nutr* 2006;83(4):735-43.
- Nagaya N, Itoh T, Murakami S, *et al.* Treatment of cachexia with ghrelin in patients with COPD. *Chest* 2005;128(3):1187-93.
- Navari R, Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support Care Cancer* 2010;18:951-6.
- Niu Q, Li T, Liu A. Cytokines in experimental cancer cachexia [abstract]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2001;23(5):382-4.
- Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, *et al.* Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. *Aachen: Department of Palliative Medicinen/European Palliative Care Research Collaborative*; 2010.

- Schambelan M, Mulligan K, Grunfeld C, *et al.* Recombinant human growth hormone in patients with HIV-associated wasting. A randomized, placebo-controlled trial. Serostim Study Group. *Ann Intern Med* 1996;125(11):873-82.
- Smith HJ, Greenberg NA, Tisdale MJ. Effect of eicosapentaenoic acid, protein and amino acids on protein synthesis and degradation in skeletal muscle of cachectic mice. *Br J Cancer* 2004;91(2):408-12.
- Steinborn W, Anker SD. Cardiac cachexia: pathophysiology and clinical implications. *Basic Appl Myol* 2003;13(4):191-201.
- Tisdale MJ. Clinical anticachexia treatments. *Nutr Clin Pract* 2006;21(2):168-74.
- Topkan E, Yavuz AA, Ozyilkan O. Cancer cachexia: pathophysiologic aspects and treatment option. *Asian Pac J Cancer Prev* 2007;8(3):445-51.
- Tramontana JM, Utaipat U, Molloy A. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. *Mol Med* 1995;1(4):384-97.
- Wadleigh R, Spalding GM, Lumbersky B, *et al.* Dronabinol enhancement of appetite and cancer patients [abstract]. *Proc Am Soc Oncol* 1990;9:331.
- Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31:492–501.
- Wigmore SJ, Falconer JS, Plester CE, *et al.* Ibuprofen reduces energy expenditure and acute-phase protein production compared with placebo in pancreatic cancer patients. *Br J Cancer* 1995;72(1):185-8.
- Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, *et al.* Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005;23(33):8500-11.
- Yeh SS, Schuster MW. Megestrol acetate in cachexia and anorexia. *Int J Nanomedicine* 2006;1(4):411-6.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, *et al.* Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet* 2007;369: 1090-8.