

นิพนธ์ต้นฉบับ

การศึกษาประสิทธิภาพของ Dapsone และ Colchicine ในการรักษาภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากอิมมูน : ประสิทธิภาพ 6 ปีในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

มนตรี อวยยืนพร และ พลภัทร โรจน์นครินทร์

สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์

บทนำ ปัจจุบันยา corticosteroid ถูกใช้เป็นยาหลักในการรักษาผู้ป่วยภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากอิมมูน (Immune thrombocytopenia; ITP) แต่อย่างไรก็ตามยังมีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาหรือไม่สามารถลดระดับยา corticosteroid ลงได้ (refractory ITP) ซึ่งการใช้ steroid เป็นเวลานานทำให้เกิดผลเสียจากผลข้างเคียงของยาได้มาก จึงมีความพยายามนำยาชนิดอื่นซึ่งผลข้างเคียงต่ำกว่ามาใช้ จากรายงานที่ผ่านมาพบว่า dapsone และ colchicine เป็นยาที่ราคาไม่แพง ผลข้างเคียงน้อย และมีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะ refractory ITP งานวิจัยนี้ทำขึ้นเพื่อศึกษาประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดในผู้ป่วย refractory ITP **วิธีการ** เป็นการศึกษาแบบย้อนหลัง โดยทำการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยนอก โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็น ITP โดยเลือกผู้ป่วย ITP ที่ไม่ตอบสนองต่อ corticosteroid หรือ ไม่สามารถลดขนาดยาได้ มีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า $50 \times 10^9/L$ และได้รับยา dapsone 100-200 มก./วัน และ/หรือ colchicine 1.2 มก./วัน ผู้ป่วยที่ใช้ยาชนิดอื่นที่มีผลต่อระดับเกล็ดเลือดร่วมด้วยจะถูกคัดออกจากการศึกษา การตอบสนองต่อยาหมายถึงระดับเกล็ดเลือดหลังได้ยามากกว่า $50 \times 10^9/L$ **ผลการศึกษา** จากผู้ป่วยทั้งสิ้น 23 คนพบมีเหตุการณ์ที่ได้รับยาทั้งสองชนิด 33 ครั้ง โดยผู้ป่วย 6 ครั้งได้ dapsone เพียงชนิดเดียว, 17 ครั้งได้ colchicine เพียงชนิดเดียว และมี 10 ครั้งได้ยาทั้งสองชนิดร่วมกัน ค่ามัธยฐาน (พิสัย) ของระยะเวลาที่ได้รับการรักษาของผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม คือ 46 สัปดาห์ (6-102 สัปดาห์), 11 สัปดาห์ (3-181 สัปดาห์) และ 11 สัปดาห์ (4-83 สัปดาห์) ตามลำดับ การตอบสนองโดยรวมของผู้ป่วยที่ได้รับยา dapsone, colchicine และ ทั้งสองชนิดเป็นร้อยละ 83.3, 52.9 and 40.0 ตามลำดับ โดยผู้ป่วยที่มีการตอบสนองต่อ colchicine พบว่าระยะเวลาการเป็นโรคสั้นกว่าผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองอย่างมีนัยสำคัญ (ค่ามัธยฐาน 85 วัน และ 1,511 วัน ตามลำดับ, $p = 0.04$) พบภาวะ subclinical hemolysis จำนวน 3 ใน 16 รายในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapsone และสามารถหายเองได้เมื่อหยุดยา **สรุป** Dapsone และ colchicine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีและผลข้างเคียงต่ำในการรักษาภาวะ refractory ITP

Key Words : ● ITP ● Colchicine ● Dapsone

วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต 2553;20:119-26.

บทนำ

Immune thrombocytopenia (ITP) เป็นภาวะที่มีเกล็ดเลือดต่ำเพียงอย่างเดียว โดยไม่มีความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาวร่วมด้วย ภาวะนี้ค้นพบเป็นครั้งแรกในปี ค.ศ. 1753 โดย Paul Gottlieb Werlhof ซึ่งตอนแรกโรคนี้มีชื่อว่า Werlhof's disease โรค ITP เป็นโรคที่พบบ่อย มีอุบัติการณ์ 100 ต่อ 1,000,000 คน ต่อปี อาการของโรคจะพบมี เกล็ดเลือด

ต่ำเพียงอย่างเดียวและอาจร่วมกับการมีเลือดออกที่ผิวหนังและเยื่อเมือก โดย ITP สามารถแบ่งแบบเฉียบพลัน และ เรื้อรัง ซึ่งหมายถึงระยะเวลาการดำเนินโรคที่น้อยกว่าและมากกว่า 6 เดือนตามลำดับ ITP ในผู้ใหญ่เกือบทั้งหมดเป็นแบบเรื้อรัง

พยาธิกำเนิดของโรค ITP นั้นแบ่งได้เป็น

1. การมีแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดของตัวเอง โดยมากเป็น IgG ต่อ glycoprotein (Gp) IIb/IIIa บนเกล็ดเลือด และอาจจับกับ Gp Ib/IX/V หรือ Gp Ia/IIa ซึ่งแหล่งในการสร้างแอนติบอดีเหล่านี้คือ B lymphocyte ที่อยู่ในน้ำนม และปัจจัยกระตุ้นที่ทำให้เกิดแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือดนั้นได้แก่ glycoprotein บนเกล็ดเลือดที่ถูกทำให้เปลี่ยนแปลงไป หรือส่วนของเชื้อโรคที่มีโครงสร้างคล้ายกันกับ glycoprotein บนเกล็ดเลือด เช่นการติดเชื้อไวรัส หรือ

ได้รับต้นฉบับ 26 กุมภาพันธ์ 2553 ให้ลงตีพิมพ์ 16 มีนาคม 2553

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ นพ.พลภัทร โรจน์นครินทร์ สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ถนนพระราม 4 เขตปทุมวัน กรุงเทพฯ 10330

e-mail: rojnuckarinp@gmail.com

การติดเชื้อ *Helicobacter pylori* เป็นต้น

2. Cytotoxic T cell สามารถทำลายเกล็ดเลือดโดยตรง

3. การสร้างเกล็ดเลือดในผู้ป่วย ITP ลดลงกว่าปกติ

การวินิจฉัยภาวะ ITP นั้นทำได้โดย การตรวจพบเกล็ดเลือดต่ำเพียงอย่างเดียวโดยไม่พบความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว ยกเว้นบางภาวะที่อาจเป็นผลตามมาจาก ITP ได้ เช่น ภาวะโลหิตจางจากการเสียเลือด และ ต้องไม่พบภาวะอื่นที่อาจทำให้เกิดเกล็ดเลือดต่ำ เช่น ม้ามโต ยา โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โรคของไขกระดูกมะเร็ง เป็นต้น ส่วนหลักการรักษา คือ ถ้าเกล็ดเลือดมากกว่า $30 \times 10^9/L$ และไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติ แนะนำให้ติดตามอาการโดยไม่ต้องให้การรักษา แต่ถ้าเกล็ดเลือดต่ำกว่านี้หรือมีเลือดออกผิดปกติ ควรเริ่มการรักษาด้วย corticosteroid ซึ่งได้ผลประมาณร้อยละ 70¹⁻⁴ ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยบางส่วนที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วย steroid หรืออาจตอบสนองต่อการรักษาแต่ไม่สามารถลดระดับยาได้ (refractory ITP) ซึ่งการให้ยา prednisolone ขนาดเกิน 10 มก./วัน ติดต่อกันเป็นระยะเวลานานๆอาจก่อให้เกิดผลเสียแก่ผู้ป่วยได้ ดังนั้นอาจพิจารณาเพิ่มการรักษาด้วยยาชนิดอื่นซึ่งอาจมีผลข้างเคียงที่ต่ำกว่า เช่น colchicine, dapsone, danazol, rituximab, vincristine, หรือ pulse dexamethasone หรือใช้ยาหลายชนิดร่วมกัน เมื่อไม่ได้ผล จึงอาจพิจารณาตัดม้าม หรือให้ยากดภูมิคุ้มกัน เช่น cyclosporin A, cyclophosphamide, mycophenolate mofetil ต่อไป¹⁻⁴

จากการทบทวนวรรณกรรม เรื่องการรักษาผู้ป่วย refractory ITP นั้นพบว่าเคยมีการทำการศึกษาก่อนหน้านี้เกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษาด้วยยาต่างๆ และพบว่า colchicine ในขนาด 1.2 มก./วัน พบว่าได้ผลร้อยละ 29 (4 ใน 14 ราย) ในผู้ป่วยที่ติดต่อการรักษาด้วย corticosteroid และ การตัดม้าม โดยเชื่อว่าออกฤทธิ์โดยยับยั้ง microtubule ใน macrophage ป้องกันการทำลายเกล็ดเลือดโดย phagocytosis ผลข้างเคียงมีน้อยคือ ท้องเสียที่ไม่รุนแรง⁵ ส่วน dapsone ในขนาด 1-2 มก./กก/วัน พบว่าได้ผลร้อยละ 63.3 (57 ใน 90 ราย) ในผู้ป่วยที่เคยได้รับการรักษาด้วย steroid และ/หรือ ร่วมกับการรักษาด้วยยาชนิดอื่น รวมถึงการตัดม้ามมาก่อน แต่พบว่าไม่มีผู้ป่วยจำนวนหนึ่ง (ร้อยละ 8.8) กลับเป็นซ้ำเมื่อหยุดยา ส่วนผลข้างเคียงพบเพียงประมาณร้อยละ 3 (3 ใน 90 ราย) ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกเฉียบพลัน 1 ราย และ ผื่นที่ผิวหนัง (erythematous rash) 2 ราย ซึ่งอาการดีขึ้นเมื่อหยุดยา⁶ นอกจากนี้ Vancine-Califani และคณะได้รายงานการศึกษาแบบย้อนหลังไว้ในปี ค.ศ. 2008 ถึงผลการรักษาผู้ป่วย ITP ที่ติดต่อ corticosteroid ซึ่งยังไม่ได้รับการตัดม้าม โดยผู้ป่วยได้รับ dapsone 100 มก./

วัน อย่างน้อย 30 วัน ผลการศึกษาพบว่าได้ผลร้อยละ 44.2 ส่วนผลข้างเคียงพบประมาณร้อยละ 69 (9 ใน 13 ราย) แต่ไม่รุนแรงคือ เกิดภาวะ subclinical hemolysis ซึ่งดีขึ้นได้หลังจากลดขนาดยาหรือหยุดยา⁷

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้คือ เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยา colchicine และ dapsone ในการรักษาผู้ป่วย ITP ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โดยประเมินร้อยละของผู้ป่วยที่ตอบสนองเวลาที่เริ่มเห็นการตอบสนองตอบสนองหลังได้รับยา ระยะเวลาที่ผู้ป่วยตอบสนองต่อยา และ ผลข้างเคียงจากการให้ยา

วัสดุและวิธีการ

วิธีการ

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนา โดยทำการศึกษาแบบย้อนหลังเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยา dapsone และ/หรือ colchicine ในการรักษาผู้ป่วยภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากอโตอิมมูน (Immune thrombocytopenia; ITP) ซึ่งไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา corticosteroid ข้อมูลที่นำมาใช้ในการวิจัยได้มาจากการทบทวนเวชระเบียนของผู้ป่วยซึ่งได้รับการวินิจฉัยภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากอโตอิมมูนที่มาตรฐานแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ และเลือกเฉพาะรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา corticosteroid มาเป็นข้อมูลสำหรับการวิจัย โดยผู้ทำการวิจัยเป็นผู้ทบทวนเวชระเบียนเอง

ประชากร

ประชากรเป้าหมายคือผู้ป่วย ซึ่งวินิจฉัยภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากอโตอิมมูนเมื่ออายุมากกว่า 15 ปี ที่มารับการรักษาแบบผู้ป่วยนอกที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2547 จนถึง เดือนมกราคม พ.ศ. 2552 โดยเลือกมาเข้าการศึกษาเฉพาะผู้ป่วยที่แพทย์ผู้รักษาเห็นว่าไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา corticosteroid และได้รับการรักษาต่อยา dapsone และ/หรือยา colchicine เท่านั้น โดยมีเกณฑ์การคัดเลือกผู้ป่วย คือ 1. เป็นผู้ป่วย ITP ที่มีระดับเกล็ดเลือดต่ำกว่า $50 \times 10^9/L$ ก่อนได้รับยา dapsone หรือ colchicine, 2. ได้รับการรักษาด้วย dapsone และ/หรือ colchicine และ 3. อายุ อย่างน้อย 15 ปี

ส่วนเกณฑ์ในการคัดผู้ป่วยออกจากการศึกษา คือ ผู้ป่วยที่มีโรค autoimmune disease เช่น systemic lupus erythematosus (SLE) เกล็ดเลือดต่ำจากยา การติดเชื้อเอดส์ (HIV) หรือ ตับอักเสบ ซี (HCV) มะเร็ง โรคไขกระดูก หรือ ผู้ป่วยที่ได้รับยาชนิดอื่นที่มีผลในการรักษาภาวะ ITP ร่วมด้วย ในขณะที่หรือภายใน 2 สัปดาห์ก่อนได้ยา dapsone หรือ colchicine เช่น intravenous

immunoglobulin, danazol, vincristine, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, rituximab เป็นต้น ผู้ป่วยอาจได้ steroid แต่ขนาดของ steroid จะไม่เพิ่มขึ้นตลอดระยะเวลาที่รักษา

การวินิจฉัยภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากอโตอิมมูนโดยการตรวจพบเกล็ดเลือดต่ำเพียงอย่างเดียวโดยไม่พบความผิดปกติของเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว (diagnosis by exclusion) ส่วนการวินิจฉัยภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากอโตอิมมูนซึ่งต้องการรักษา (refractory ITP) ของการศึกษานี้ คือ ภาวะที่มีเกล็ดเลือดต่ำกว่า $50 \times 10^9/L$ หรือ มีภาวะเลือดออก ผู้ป่วยต้องการ prednisolone อย่างน้อย 10 มก./วัน ในระยะยาวเพื่อเพิ่มหรือคงระดับเกล็ดเลือดไว้ หรือ ไม่ตอบสนองต่อการตัดม้าม (ถ้าได้ทำ)

การใช้ยา dapsone และ colchicine

ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ มีการใช้ ยา dapsone และ colchicine ในการรักษาภาวะเกล็ดเลือดต่ำจากอโตอิมมูน โดยให้ dapsone ขนาด 100-200 มก./วัน หรือ colchicine ขนาด 0.6-1.2 มก./วัน และประเมินผลการรักษาหลังจากให้ยาติดต่อกันนานอย่างน้อย 30 วัน โดยการติดตามผล complete blood count (CBC) และอาการทางคลินิก ของผู้ป่วย

การวัดผล

การตอบสนองต่อการรักษาด้วยยา dapsone หรือ colchicine นั้นหมายถึงการที่ผู้ป่วยมีระดับเกล็ดเลือดหลังการรักษาอยู่ในระดับตั้งแต่ $50 \times 10^9/L$ ขึ้นไป ในงานวิจัยนี้ประเมินประสิทธิภาพของยาทั้งสองชนิดด้วยการวัดร้อยละของการตอบสนองเมื่อเทียบกับจำนวนจำนวนเหตุการณ์หรือครั้งของการใช้ยา โดยแบ่งการตอบสนองต่อการรักษาออกเป็นระดับต่างๆ ได้แก่ complete response (CR) คือ ระดับเกล็ดเลือดมากกว่า $100 \times 10^9/L$, continuous complete response (CCR) คือ ได้ CR อยู่ยาวนานกว่า 6 เดือน, partial response (PR) คือ ระดับเกล็ดเลือดอยู่ระหว่าง $50-100 \times 10^9/L$, overall response คือ CR รวมกับ PR, และ no response (NR) คือ ระดับเกล็ดเลือดน้อยกว่า $50 \times 10^9/L$

ผลการศึกษา

ข้อมูลจากโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ จากการรวบรวมข้อมูลย้อนหลัง 6 ปี ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2547 จนถึงเดือนมกราคม พ.ศ. 2552 มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัย ITP จำนวนทั้งสิ้น 125 ราย ในจำนวนนี้ 102 ราย ถูกคัดออกจากการวิจัย โดย 76 ราย ตอบสนองดีต่อยา corticosteroid 6 ราย ได้รับยา dapsone หรือ colchicine ในขณะที่ระดับเกล็ดเลือดมากกว่า $50 \times 10^9/L$ 8 ราย

ได้รับยาอื่นๆที่มีผลต่อระดับเกล็ดเลือดร่วมด้วย 4 ราย เป็น SLE 4 ราย เป็นผู้ป่วยติดเชื้อ HIV 4 ราย เป็นผู้ป่วยติดเชื้อ HCV และ 2 ราย เป็นผู้ป่วยมะเร็ง เหลือผู้ป่วยที่ถูกคัดเข้าสู่งานวิจัยทั้งสิ้น 23 ราย (ตารางที่ 1) เป็นผู้ชาย 5 ราย และเป็นผู้หญิง 18 ราย อายุเฉลี่ยของผู้ป่วย 42.8 ปี (พิสัย 19-82 ปี) ผู้ป่วยส่วนใหญ่มาด้วยอาการเลือดออกที่ผิวหนังและเยื่อเมือก (mucocutaneous bleeding) ระดับเกล็ดเลือดเฉลี่ยก่อนการรักษาในผู้ป่วยทุกกลุ่มเท่ากับ $27 \times 10^9/L$ หลังการรักษาในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษามีระดับเกล็ดเลือดเฉลี่ยเท่ากับ $177 \times 10^9/L$ และไม่มีอาการเลือดออกผิดปกติตามร่างกายอีก

ผู้ป่วยทุกรายที่ต้องการรักษาด้วย prednisolone ซึ่งขนาดยาสูงสุดที่ผู้ป่วยใช้ก่อนได้รับยา colchicine และ/หรือ dapsone คิดเป็นค่ามัธยฐานเท่ากับ 20 มก./วัน (พิสัย 5-60 มก./วัน) และระยะเวลาที่ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วย corticosteroid คิดเป็นค่ามัธยฐานเท่ากับ 161 สัปดาห์ (พิสัย 1-1,388 สัปดาห์) โดยผู้ป่วย 1 รายที่ได้ steroid มาเพียง 1 สัปดาห์ยังมีเกล็ดเลือดต่ำมากเพียง $4 \times 10^9/L$ จึงได้รับ colchicine เพิ่ม และ มีการตอบสนองในที่สุด ผู้ป่วยรายอื่นได้รับ steroid มาอย่างน้อย 3 สัปดาห์ และไม่ได้มีการเพิ่มขนาดยาภายใน 2 สัปดาห์ มีผู้ป่วย 6 ใน 23 ราย เคยได้รับยากดภูมิต้านทาน ได้แก่ cyclophosphamide 5 ราย, vincristine 2 ราย และ danazol 2 ราย โดยมีผู้ป่วย 2 รายที่เคยได้ยามากกว่า 1 ชนิด นอกจากนี้มีผู้ป่วย 1 รายเคยได้รับการตัดม้าม มาก่อนและไม่ตอบสนองต่อการรักษา ไม่มีผู้ป่วยได้รับยากำจัดเชื้อ *Helicobacter pylori*

ในจำนวนผู้ป่วยทั้งสิ้น 23 รายนั้น ผู้ป่วยแต่ละรายอาจได้รับยาหลายครั้ง โดยแต่ละครั้งอาจได้รับยา dapsone หรือ colchicine หรือได้รับยาทั้งสองชนิดร่วมกันก็ได้ ทำให้สามารถนับจำนวนครั้งที่ผู้ป่วยได้ยาแต่ละช่วงการรักษาเป็น 1 เหตุการณ์ และเมื่อนับรวมจากผู้ป่วยทั้งสิ้น 23 รายจึงสามารถนับรวมทั้งสิ้นได้ 33 เหตุการณ์ โดยในจำนวนนี้ 6 ครั้งได้รับยา dapsone 17 ครั้งได้รับยา colchicine และ 10 ครั้งได้รับยาทั้งสองชนิดร่วมกัน ขนาดยา dapsone ทุกรายเริ่มที่ 100 มก./วัน ส่วน colchicine 11 ครั้งได้ขนาด 1.2 มก./วัน และ 6 ครั้ง เริ่มได้ขนาด 0.6 มก./วัน

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา dapsone มีระยะเวลากการดำเนินโรคตั้งแต่วินิจฉัยจนได้รับยาคิดเป็นค่ามัธยฐานโดยเท่ากับ 231 สัปดาห์ (พิสัย 76-1,346 สัปดาห์) พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาทั้งสิ้น (overall response) ร้อยละ 83.3 คิดเป็น complete response 83.3%, continuous complete response 50% ไม่พบการตอบสนองแบบ partial response

Table 1. Baseline clinical characteristics and responses to treatments

Clinical characteristics	
Total patients included	23
Total treatment events	33
Clinical presentation (N = 23)	
Incidental finding by routine check up	1
Mucocutaneous bleeding	21
Severe bleeding in vital organs	1
Response rates	
Dapsone (N= 6)	
Overall response	5 (83.3%)
CR	5 (83.3%)
CCR	3 (50.0%)
PR	0
NR	1 (16.7%)
Colchicine (N=17)	
Overall response	9 (52.9%)
CR	3 (17.6%)
CCR	1 (5.9%)
PR	6 (35.3%)
NR	8 (47.1%)
Dapsone and colchicine (N=10)	
Overall response	4 (40.0%)
CR	4 (40.0%)
CCR	2 (20.0%)
PR	0
NR	6 (60.0%)

CR: Platelet > 100 x10⁹/L, CCR: CR over 6 months, PR: Platelet 50-100 x10⁹/L, NR: Platelet < 50 x10⁹/L

Overall response: : Platelet > 50 x10⁹/L

(ตารางที่ 2) และ no response ร้อยละ 16.7 ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษามีค่าเฉลี่ยระดับเกล็ดเลือดก่อนและหลังได้รับการรักษา 31.6x10⁹/L และ 166.2x10⁹/L ตามลำดับค่ามัธยฐานระยะเวลาที่รักษาด้วยยา dapsone เป็น 63 สัปดาห์ (29-102 สัปดาห์) ในกลุ่ม complete response, 63 สัปดาห์ (29-92 สัปดาห์) ในกลุ่ม continuous complete response และ 6 สัปดาห์ ในกลุ่มที่ no response โดยในกลุ่ม complete response เริ่มเห็นการตอบสนองที่มัธยฐาน 5 สัปดาห์ (2-18 สัปดาห์) และในกลุ่ม continuous complete response เริ่มเห็นการตอบสนองที่ 2 สัปดาห์ (2-18 สัปดาห์) ส่วนระยะเวลาการตอบสนองนั้นค่ามัธยฐานเป็น 59 สัปดาห์ (12-151 สัปดาห์) และ 59 สัปดาห์ (29-63 สัปดาห์) ตามลำดับ

ผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยา colchicine มีระยะเวลาการดำเนินโรคตั้งแต่วินิจฉัยจนได้รับยาคิดเป็นค่ามัธยฐานโดย

รวมเท่ากับ 59 สัปดาห์ (พิสัย 1-428 สัปดาห์) พบว่าการตอบสนองต่อการรักษาทั้งสิ้น (overall response) ร้อยละ 52.9 คิดเป็น complete response 17.6%, continuous complete response 5.9%, partial response 35.3% และ no response 47.1% ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษามีค่าเฉลี่ยระดับเกล็ดเลือดก่อนและหลังได้รับการรักษา 30.7x10⁹/L และ 174.7x10⁹/L ตามลำดับระยะเวลามัธยฐานที่รักษาด้วยยา colchicine เป็น 13 สัปดาห์ (6-30 สัปดาห์) ในกลุ่ม complete response, 30 สัปดาห์ ในกลุ่ม continuous complete response, 20 สัปดาห์ (3-181 สัปดาห์) ในกลุ่ม partial response และ 6 สัปดาห์ (3-82 สัปดาห์) ในกลุ่มที่ no response โดยในกลุ่ม complete response เริ่มเห็นการตอบสนองที่ 2 สัปดาห์ (1-2 สัปดาห์) ในกลุ่ม continuous complete response 2 สัปดาห์ และในกลุ่ม partial response 4 สัปดาห์ (2-28 สัปดาห์) ส่วนระยะเวลาการตอบสนองในแต่ละ

Table 2. Responses to dapsone and/or colchicine in patients with chronic refractory ITP

Response	Dapsone					Colchicine					Combined				
	Overall	CR	CCR	PR	NR	Overall	CR	CCR	PR	NR	Overall	CR	CCR	PR	NR
Number of patients	5 (83.3%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	0	1 (16.7%)	9 (52.9%)	3 (17.6%)	1 (5.9%)	6 (35.3%)	8 (47.1%)	4 (40.0%)	4 (40.0%)	2 (20.0%)	0	6 (60.0%)
Platelet count pre-treatment ($\times 10^9/L$; average)	31.6	31.6	33.7	--	36	30.7	19	9	36.5	27.1	22.5	22.5	17.5	--	18.7
Platelet count post-treatment ($\times 10^9/L$; average)	166.2	166.2	133	--	29	174.7	380	625	72	24.3	189.5	189.5	195.5	--	17
Disease duration (weeks, range)	231 (76-1346)	256 (76-1346)	256 (207-469)	--	155	59 (1-428)	5 (1-48)	48	60 (4-204)	181 (3-428)	285 (7-1388)	228 (10-298)	154 (10-298)	--	302 (7-1388)
Treatment duration (weeks, range)	46 (6-102)	63 (29-102)	63 (29-92)	--	6	11 (3-181)	13 (6-30)	30	20 (3-181)	6 (3-82)	11 (4-83)	37 (4-83)	72 (61-83)	--	7 (5-35)
Time to initial response (weeks, range)	5 (2-18)	5 (2-18)	2 (2-18)	--	--	21 (1-28)	2 (1-2)	2	4 (2-28)	--	6 (4-13)	6 (4-13)	6 (6)	--	--
Response duration (weeks, range)	59 (12-151)	59 (12-151)	59 (29-63)	--	--	13 (3-181)	13 (6-30)	30	25 (3-181)	--	41 (20-83)	41 (20-83)	72 (61-83)	--	--

CR: Platelet $> 100 \times 10^9/L$, CCR: CR over 6 months, PR: Platelet $50-100 \times 10^9/L$, NR: Platelet $< 50 \times 10^9/L$

Overall response: : Platelet $> 50 \times 10^9/L$

กลุ่มนั้นเป็น 13 สัปดาห์ (6-30 สัปดาห์), 30 สัปดาห์ และ 25 สัปดาห์ (3-181 สัปดาห์) ตามลำดับ

เมื่อเปรียบเทียบผู้ป่วยที่มีการตอบสนอง กับผู้ป่วยที่ไม่มีการตอบสนอง (no response) ต่อ colchicine พบว่าไม่มีความแตกต่างระหว่าง อายุ และ เพศ ของผู้ป่วย แต่พบว่าระยะเวลาตั้งแต่ที่ได้รับการวินิจฉัย ITP จนได้รับการรักษาสั้นกว่า ในกลุ่มที่มีการตอบสนองเมื่อเทียบกับไม่ตอบสนองต่อ colchicine ค่ามัธยฐานคือ 85 และ 1511 วัน ตามลำดับ ซึ่งมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P=0.04$, Mann-Whitney U test)

ผู้ป่วยกลุ่มอีกกลุ่มหนึ่งคือกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดพร้อมกันคือ dapsone ร่วมกับ colchicine ในกลุ่มนี้มีระยะเวลาการดำเนินโรคคิดเป็นค่ามัธยฐานโดยรวมเท่ากับ 285 สัปดาห์ (7-1,388 สัปดาห์) พบว่ามีการตอบสนองต่อการรักษาทั้งสิ้น (overall response) 40% คิดเป็น complete response 40%, continuous complete response 20% และ no response 60% ในกลุ่มที่ตอบสนองต่อการรักษามีค่าเฉลี่ยระดับเกล็ดเลือดก่อนและหลังได้รับการรักษา $22.5 \times 10^9/L$ และ $189.5 \times 10^9/L$ ตามลำดับ ระยะเวลามัธยฐานที่รักษาด้วยยาทั้งสองชนิดรวมกันเท่ากับ 37 สัปดาห์ (4-83 สัปดาห์) ในกลุ่ม complete response, 72 สัปดาห์ (61-83 สัปดาห์) ในกลุ่ม continuous complete response และ 7 สัปดาห์ (5-35 สัปดาห์) ในกลุ่มที่ no response โดยในกลุ่ม complete response เริ่มเห็นการตอบสนองที่ 6 สัปดาห์ (4-13 สัปดาห์), ในกลุ่ม continuous complete response 6 สัปดาห์ ส่วนระยะเวลาการตอบสนองในแต่ละกลุ่มนั้นเป็น 41 สัปดาห์ (20-83 สัปดาห์) และ 72 สัปดาห์ (61-83 สัปดาห์) ตามลำดับ

ผู้ป่วยที่ได้ dapsone 100 มก./วัน 1 รายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา ในเวลาต่อมาจึงเพิ่มเป็น 200 มก./วัน จนได้การตอบสนองแบบสมบูรณ์เกิน 6 เดือน ผู้ป่วยที่ได้ colchicine 0.6 มก./วัน มีอัตราการตอบสนอง 4 จาก 6 ราย และ ขนาด 1.2 มก./วัน ตอบสนอง 5 จาก 11 ราย ผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อ colchicine ขนาด 0.6 มก./วัน ได้รับการเพิ่มขนาดเป็น 1.2 มก./วัน แต่ไม่ทำให้การตอบสนองดีขึ้น

ผู้ป่วย 5 รายที่ไม่ตอบสนอง (no response) ต่อ colchicine ในเวลาต่อมาได้รับ dapsone (3 ราย) หรือ dapsone/colchicine (2 ราย) พบว่า 3 ราย (dapsone 2 ราย และ dapsone/colchicine 1 ราย) จาก 5 รายนี้ได้รับการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete response) แต่อีก 2 รายไม่ได้รับการตอบสนอง (no response) และมีผู้ป่วย 1 ราย ที่ได้ partial response ต่อ colchicine แต่ต่อมาได้ complete response ต่อ dapsone อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วย 1 รายที่เคยได้ complete response ต่อ dapsone มาก่อน แต่กลับ

ไม่ตอบสนองต่อ dapsone/colchicine เมื่อโรคเป็นซ้ำ

ในจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด ไม่มีรายงานการเกิดผลข้างเคียงจากการให้ยาทั้ง dapsone และ colchicine แต่อย่างไรก็ตาม ในผู้ป่วยที่ได้รับยา dapsone พบว่ามีผู้ป่วยจำนวน 3 ใน 16 ราย ซีดลงโดยไม่มีอาการแต่ตรวจพบว่ามีการลดลงของค่า hemoglobin จากการตรวจ complete blood count และในจำนวนนี้มี 1 ราย ที่ตรวจพบลักษณะ hemolysis จากเสมียร์เลือดผู้ป่วยเหล่านี้ทุกรายมีค่า hemoglobin เพิ่มขึ้นได้เองหลังจากหยุดยาโดยไม่ต้องทำการรักษาเพิ่มเติมใดๆ

วิจารณ์และสรุป

ในการศึกษานี้พบว่ามีผู้ป่วย ITP ที่ต้องการรักษาเมื่อได้รับการรักษาด้วย dapsone มี overall response rate สูงถึงร้อยละ 83.3 นอกจากนี้ผู้ป่วยทุกรายที่ตอบสนองนั้นจะให้การตอบสนองแบบสมบูรณ์ คือ ระดับเกล็ดเลือดสูงกว่า $100 \times 10^9/L$ และในจำนวนนี้มีผู้ป่วยที่ได้ การตอบสนองแบบสมบูรณ์ อย่างน้อย 6 เดือน คิดเป็นร้อยละ 50 เมื่อพิจารณาเทียบกับการศึกษาที่มีมาก่อนหน้านี้พบว่า การตอบสนองที่ได้นั้นใกล้เคียงกับการศึกษาที่ผ่านมา โดย Damodar และคณะ ได้รายงานไว้ในปี ค.ศ. 2005 ถึงการศึกษาในลักษณะเดียวกันนี้ซึ่งเก็บตัวอย่างผู้ป่วย 90 รายคัดเลือกเข้ามาทั้งเด็กและผู้ใหญ่ พบว่าได้ผลเป็น overall response 63.3% และในจำนวนนี้เป็น complete response 48.9%, continuous complete response 22.2% ถ้าเลือกพิจารณาเฉพาะในกลุ่มผู้ใหญ่พบว่ามี overall response rate 61.8%, complete response 49.1% และ continuous complete response 16.3% ซึ่งการศึกษาดังกล่าวพบมีผู้ป่วยเกิดผลข้างเคียงจากยาเพียง 3 ใน 90 ราย ซึ่งอาการดีขึ้นเมื่อหยุดยา⁶ นอกจากนี้ ในปี 2008 Vancine-Califani และคณะได้รายงานการศึกษาแบบย้อนหลังไว้เช่นกัน โดยรายงานถึงผลการรักษาผู้ป่วย ITP ที่ดื้อต่อ corticosteroid ซึ่งยังไม่ได้รับการตัดม้าม โดยผู้ป่วยได้รับ dapsone 100 มก./วัน อย่างน้อย 30 วัน ผลการศึกษาพบว่าได้ผลร้อยละ 44.2 แต่ผลข้างเคียงพบมากกว่า คือ 9 ใน 13 ราย แต่ไม่รุนแรงคือเกิดภาวะ subclinical hemolysis ซึ่งดีขึ้นได้หลังจากลดขนาดยาหรือหยุดยา⁷ โดยเหตุที่เกิดผลข้างเคียงค่อนข้างมากเมื่อเทียบกับการศึกษาอื่น ทางผู้วิจัยคิดว่าอาจเกิดจากการพยายามมองหาผลข้างเคียงนี้ซึ่งไม่มีอาการชัดเจนทางคลินิก อย่างไรก็ตาม ไม่พบรายงานการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าวจากการใช้ยา dapsone ในการศึกษาอื่น แต่พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 19 (3 ใน 16 ราย) มีภาวะ subclinical hemolysis ซึ่งหายได้เองหลังจากหยุดยาโดยไม่ต้องให้การรักษาใดๆ โดยการศึกษาที่ผ่านมารวมทั้งการศึกษานี้ไม่มีข้อมูลเรื่องระดับ glucose

6 phosphate dehydrogenase (G6PD) ของผู้ป่วยที่นำมาศึกษา ซึ่งการศึกษาในประชากรที่มีความชุกของ ภาวะพร่อง G6PD ที่ต่างกัน อาจทำให้อุบัติการณ์การเกิด hemolysis ต่างกัน อย่างไรก็ตาม dapsone อาจทำให้เกิด hemolysis ได้แม้ระดับ G6PD จะปกติ แต่ภาวะชดเชยไม่รุนแรง เนื่องจากประเทศไทยมีความชุกของภาวะพร่อง G6PD สูง จึงอาจต้องพิจารณาตรวจกรองภาวะนี้ โดยเฉพาะผู้ป่วยเพศชาย หรือ มีประวัติ เม็ดโลหิตแดงแตกมาก่อน

ในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา colchicine นั้นพบว่ามี overall response rate สูงถึงร้อยละ 52.9 ซึ่งสูงกว่าผลการรักษา ที่มีมาก่อนหน้านี้โดย Strother และคณะ ในปี ค.ศ. 1984 รายงาน ผลการรักษา ITP ที่ดื้อต่อ corticosteroid ด้วย colchicine ในผู้ป่วย 14 ราย พบว่าตอบสนองเพียงร้อยละ 29 ซึ่งขนาดตัวอย่าง ยังน้อยทั้งการศึกษาเดิมและการศึกษาครั้งนี้ จึงต้องมีการศึกษาในผู้ป่วย จำนวนมากกว่านี้ต่อไป ข้อมูลเบื้องต้นจากการศึกษานี้พบว่ายา นี้ มักได้ผลดีในผู้ป่วยที่เป็นโรคมาไม่นาน ส่วนผลข้างเคียงที่มีรายงาน คือ ท้องเสีย⁵ ซึ่งอาการไม่รุนแรง และไม่พบผลข้างเคียงดังกล่าว ในการศึกษานี้ ซึ่งเป็นการศึกษาย้อนหลังจึงอาจพลาดในการ บันทึกผลข้างเคียงของผู้ป่วยได้

ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วยยาทั้งสองชนิดร่วมกันพบว่า overall response rate เป็นร้อยละ 40 ทั้งหมดเป็น complete response และในกลุ่มนี้พบว่ามี continuous complete response 20% โดยในกลุ่มที่ได้ยาร่วมกันนี้ ไม่มีรายงานการศึกษาก่อนหน้านี้ จึงไม่มีข้อมูลเปรียบเทียบ แต่สังเกตว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการ ตอบสนองค่อนข้างต่ำเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาเพียงชนิดเดียว ดังที่ได้แสดงมาก่อนหน้านี้แล้ว ซึ่งน่าจะเกิดจากการที่มีระดับเกล็ด เลือดก่อนการรักษาที่ต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยา dapsone หรือ colchicine เพียงชนิดเดียว และนอกจากนี้ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ มักจะได้รับการรักษาด้วยยาชนิดเดียวมาก่อนแล้วไม่ตอบสนอง จึง มีการเพิ่มยาอีกชนิดหนึ่งเข้าไปเพื่อร่วมรักษาด้วย (8 ใน 10 ราย)

จากข้อมูลการศึกษาชิ้นนี้สามารถสรุปได้ว่า dapsone และ colchicine เป็นยาที่มีความปลอดภัยและมีประสิทธิภาพในการ ใช้รักษาภาวะ immune thrombocytopenia ซึ่งไม่ตอบสนอง ต่อการรักษาด้วยยา corticosteroid หรือยากดภูมิต้านทาน หรือ ตอบสนองแต่ไม่สามารถลดระดับ corticosteroid ได้ โดยแนะนำ

ระยะเวลาในการให้ยาอย่างน้อย 3-4 เดือน ก่อนจะสรุปว่าไม่ได้ผล และบางรายอาจตอบสนองเร็ว คือ ภายใน 2 สัปดาห์ โดยเฉพาะ รายที่ได้การตอบสนองแบบสมบูรณ์

อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ยังมีข้อจำกัดในแง่ของจำนวน ผู้ป่วยที่คัดเลือกมาได้ค่อนข้างน้อย และการที่ผลการรักษาพบว่า มีการตอบสนองต่อการรักษาดีมาก อาจเป็นไปได้ว่าผู้ป่วยทุกราย ได้รับยา corticosteroid ร่วมอยู่ด้วย การตอบสนองส่วนหนึ่งจึง อาจเป็นผลจาก steroid ที่เสริมฤทธิ์กับยา นี้ ดังนั้นในการศึกษา ต่อไปควรต้องเก็บข้อมูลเป็นการศึกษาแบบไปข้างหน้าร่วมด้วย เพื่อให้ได้ประชากรเป้าหมายที่เพียงพอ และควรมีการศึกษาแบบ randomized control trial เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ dapsone และ colchicine หรือเปรียบเทียบกับยาชนิดอื่นที่ถูกนำมาใช้ในการ รักษา ITP ต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยได้รับการสนับสนุนจากสภาวิจัยแห่งชาติ

เอกสารอ้างอิง

1. Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 2002;346:995-1008.
2. Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood* 2005; 106:2244-51.
3. George JN. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* 2006;4:1664-72.
4. Psaila B, Bussel JB. Refractory immune thrombocytopenic purpura: current strategies for investigation and management. *Br J Haematol* 2008;143:16-26.
5. Strother SV, Zuckerman KS, LoBuglio AF. Colchicine therapy for refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Intern Med* 1984;144:2198-200.
6. Damodar S, Viswabandya A, George B, Mathews V, Chandy M, Srivastava A. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults--a report on 90 patients. *Eur J Haematol* 2005;75:328-31.
7. Vancine-Califani SM, De Paula EV, Ozelo MC, Orsi FL, Fabri DR, Annichino-Bizzacchi JM. Efficacy and safety of dapsone as a second-line treatment in non-splenectomized adults with immune thrombocytopenic purpura. *Platelets* 2008;19:489-95.

Efficacy of Dapsone and Colchicine for Immune Thrombocytopenia (ITP): 6-year experience in King Chulalongkorn Memorial Hospital

Montri Uoiyeunporn M.D. and Ponlapat Rojnuckarin M.D., Ph.D.*

Department of Medicine, King Chulalongkorn Memorial Hospital and Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand,
E-mail: rojnuckarinp@gmail.com

Background : Corticosteroid is the first-line treatment for immune thrombocytopenia (ITP). However, some patients are refractory or dependent on high doses of steroid to maintain platelet counts. Due to several side effects of long-term corticosteroid, other relatively less toxic medications are required. Two inexpensive agents, colchicine and dapsone have been reported to be safe and effective in a subset of refractory ITP. The objective of the study is to evaluate the efficacy of colchicine and/or dapsone in ITP patients. **Method :** A retrospective analysis was performed. Medical records of adult ITP patients who were refractory to or dependent on high doses of corticosteroid, had platelet counts below $50 \times 10^9/L$ and were treated with 100-200 mg/day of dapsone and/or 1.2 mg/day of colchicine were reviewed. Patients who concomitantly received increased doses of steroid or other treatments were excluded. A response was defined as a platelet count of $50 \times 10^9/L$ or over and no clinical bleeding. **Results :** Thirty-three treatment events in 23 patients were analyzed. Dapsone alone was used in 6, colchicine alone in 17 and both medications were given in 10 events. The median duration of treatment were 46 (range 6-102), 11 (3-181) and 11 (4-83) weeks, respectively. The overall response rates for dapsone, colchicine and both drugs were 83.3%, 52.9% and 40.0%, respectively. The median duration of diseases is significantly shorter in the cases responsive to colchicine compared with that of no response group (85 days vs.1511 days, respectively, $p = 0.04$). Three of 16 patients receiving dapsone had subclinical hemolysis, which resolved after drug discontinuation. **Conclusion :** The results suggest that dapsone and/or colchicine are effective and well-tolerated second-line treatments for chronic refractory immune thrombocytopenia.

Key Words : ● ITP ● Colchicine ● Dapsone

J Hematol Transfus Med 2010;20:119-26.