

# ประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาขับเหล็กชนิดน้ำ

( Efficacy and Safety of an Oral Solution Formulation of Deferiprone )

รศ. นพ. กิตติ ต่อจรัส

ยาขับเหล็กชนิดเม็ด หรือ ดีเฟอริพرون (deferiprone) หรือเรียกย่อว่า แอลวัน (L1) มีการใช้กันอย่างแพร่หลาย เนื่องจากบริหารยาได้ง่าย สะดวกกว่าการใช้ยาขับเหล็กชนิดฉีดหรือดีเฟอโรกซามีน (deferoxamine) และปัจจุบันองค์การเภสัชกรรมก็ผลิตมาให้กระทรวงสาธารณสุขและ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ (สปสช.) หรือโครงการ 30 บาท เพื่อใช้ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีธาตุเหล็กเกิน ข้อจำกัดของยาแอลวัน (L1) คือเป็นยาเม็ดขนาดใหญ่ ไม่สามารถใช้ได้ในเด็กเล็กแต่ในปัจจุบันเริ่มมีการผลิตเป็นยาชนิดน้ำ (oral solution formulation) เพื่อใช้ในผู้ป่วยเด็กอายุน้อยที่รับประทานยาเม็ดไม่ได้ ข้อมูลเรื่องประสิทธิผลและความปลอดภัยของยายังไม่มีแพร่หลายมากนักจึงได้นำงานวิจัยของยาแอลวันชนิดน้ำมาเล่าสู่กันฟัง



เป็นการศึกษาวิจัยแบบสหสถาบัน ของ 3 ประเทศ ได้แก่ ประเทศอียิปต์ มาเลเซีย และอินโดนีเซีย ศึกษาในผู้ป่วยธาลัสซีเมียหรือโรคโลหิตจางชนิดอื่นที่จำเป็นต้องได้รับเลือดเป็นประจำอย่างน้อย 8 ครั้งต่อปี อายุน้อยกว่าหรือเทียบเท่ากับ 10 ปี และมีระดับธาตุเหล็กหรือเฟอร์ไรตินในร่างกายมากกว่า 1,000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร (นก./มล.)

## ข้อมูลผู้ป่วยที่นำมาศึกษาทั้งหมด 100 ราย มีดังนี้

อายุ	1.5-10 ปี
เพศ	ชาย 54 ราย
	หญิง 46 ราย

## ประวัติการได้ยาธาตุเหล็ก

- ดีเฟอโรกซามีน	52	ราย
- ดีเฟอริพرون	20	ราย
- ดีเฟอโรซิทริก	8	ราย
- ไม่เคยได้ยาธาตุเหล็ก	20	ราย

ระดับเฟอร์ไรตินก่อนวิจัยเฉลี่ย  $2,521.9 \pm 1,458.9$  นก./มล.

## การดำเนินการวิจัย

ระยะเวลาที่วิจัย 24 สัปดาห์ เริ่มต้นผู้ป่วยจะได้ยา ขนาด 50 มิลลิกรัม/น้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม/วัน (มก./กก./วัน) เป็นเวลา 2 สัปดาห์ และปรับขึ้นเป็น 75 มก./กก./วัน ถ้าผู้ป่วยมีค่าเฟอร์ไรตินเริ่มต้นมากกว่า 2,500 นก.มล. จะให้ยาในขนาด 100 มก./กก./วัน ผู้ป่วยจะได้รับการเจาะเลือดตรวจ CBC ทุกสัปดาห์ ระดับเฟอร์ไรตินทุก 4 สัปดาห์ หน้าที่ตับ (ALT) หน้าที่ไต (creatinine) และระดับสังกะสี (Zn) ทุก 12 และ 24 สัปดาห์ และผู้ป่วยจะได้รับการประเมินผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนจากการรับประทานยา

ผลการวิจัย

ผู้ป่วย 80 คน ร่วมการวิจัยจนแล้วเสร็จ (24 สัปดาห์) 16 คน กำลังดำเนินการวิจัยอยู่ในสัปดาห์ที่ 16 ผู้ป่วย 2 คน ถอนตัวเนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนจากยา (serious adverse event, SAE) 1 รายขาดการติดต่อ และ 1 ราย หมดสติออกจากการศึกษา

ผู้ป่วย 2 ราย มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำกว่า 500 ตัว/ลูกบาศก์มิลลิลิตร (agranulocytosis,  $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ ) ต้องได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (G-CSF) ทุกสัปดาห์จนเม็ดเลือดขาวขึ้นมา มากกว่า 1,500 ตัว/ลูกบาศก์มิลลิลิตร ( $1.5 \times 10^9/L$ ) ในวันที่ 7 และวันที่ 10 ตามลำดับ

ผู้ป่วย 6 ราย มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเล็กน้อย (mild neutropenia,  $ANC = 1.0-1.5 \times 10^9/L$ ) ไม่ได้หยุดยาแต่ติดตามผลเลือด (CBC) ทุกวันและผลเลือดกลับมาสู่ปกติในวันที่ 3-11 ตามลำดับ

ภาวะแทรกซ้อน (adverse reaction) สามารถสรุปได้ดังนี้

- คลื่นไส้ 1%
- ปวดท้อง 6%
- อาเจียน 6%
- ปวดข้อ 4%
- เม็ดเลือดขาวต่ำ ( $ANC = 0.5-1.5 \times 10^9/L$ ) 6%
- Agranulocytosis ( $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ ) 2%

ผลของยาสามารถลดระดับเฟอร์ไรตินลดลง  $-247 \pm 1,004$  และ  $-356 \pm 976$  นก./มล. ในสัปดาห์ที่ 12 และ 24 ตามลำดับ

## วิจารณ์

จากรายงานในวารสารทางการแพทย์พบว่ามียาดีเฟอริพรี-โพรซนิตเม็ท (L1) มีภาวะแทรกซ้อนมากกว่าชนิดน้ำ โดยพบอาการคลื่นไส้ 16% ปวดท้อง 14% อาเจียน 12% ปวดข้อ 11% เม็ดเลือดขาวต่ำ (ANC =  $0.5-1.5 \times 10^9/L$ ) 6% และ agranulocytosis (ANC <  $0.5 \times 10^9/L$ ) 1%

## สรุป

ข้อมูลจากการวิจัยนี้พบว่าภาวะแทรกซ้อนของยาชนิดน้ำ มีภาวะแทรกซ้อนน้อยกว่าและสามารถใช้ได้ในเด็กอายุน้อย แต่อัตรากារเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ไม่แตกต่างจากยาชนิดเม็ด จึงน่าจะเป็นข้อพิจารณาและอาจเป็นทางเลือกหนึ่งของผู้ป่วยและแพทย์ในการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกิน

## เอกสารอ้างอิง

1. El-Beshlawy A, Sari TT, Chan LL, Tricta F, El-Alfy Mohsen. The safety and efficacy of an oral solution formulation of deferiprone in children with transfusional iron overload. Poster presentation
2. El-Alfy Mohsen, Chan LL, Sari TT, Tricta F, El-Beshlawy A. The safety and tolerability of an oral solution formulation of deferiprone in children with transfusional iron overload. Poster presentation

## ข้อมูลยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน

ยาขับเหล็กชนิดรับประทานตัวใหม่ (Exjade) ผ่านการรับรองจากประเทศสหรัฐอเมริกา  
( US Food and Drug Administration ) ขณะนี้นำเข้าประเทศไทย เปรียบเทียบกับยาฉีดดังตาราง

### ตารางเปรียบเทียบ ยาขับเหล็กชนิดฉีด กับ ยาขับเหล็กชนิดรับประทาน

ข้อมูล	ยาขับเหล็กชนิดฉีด (เดสเฟอร์ราล)	ยาขับเหล็กชนิดรับประทาน (เอ็กเจด) <sup>*</sup>
ชื่อภาษาอังกฤษ (ชื่อทางการค้า)	Desferrioxamine (Desferal <sup>®</sup> )	Deferasirox (Exjade <sup>®</sup> )
ลักษณะสูตรโครงสร้าง	Hexadentate	Tridentate
อัตราส่วนการจับกับโมเลกุลเหล็ก (ยา:เหล็ก)	1:1	2:1
การดูดซึมทางระบบทางเดินอาหาร	ไม่ได้	ได้
การบรรจุ	ผงแห้งสำหรับใช้ฉีดบรรจุขวด	ยาเม็ดรับประทานชนิดละลายทันที
ขนาดยาต่อหน่วย	500 ม.ก./ขวด	250 ม.ก./เม็ด
การขับถ่ายธาตุเหล็ก	ทางปัสสาวะและอุจจาระ	ทางอุจจาระ
การขับถ่ายเมตาบอไลต์ของยา	ทางปัสสาวะ	ถูกกำจัดส่วนใหญ่ทางอุจจาระ
การบริหารยา	โดยการฉีด	รับประทาน
ขนาดยาที่ใช้รักษา	20-60 ม.ก. / น้ำหนักตัว 1 ก.ก.	20-30 ม.ก. / น้ำหนักตัว 1 ก.ก.
ข้อบ่งใช้	ใช้สำหรับรักษาภาวะธาตุเหล็กเกินเรื้อรัง, ใช้ในการรักษาภาวะเป็นพิษเฉียบพลันเนื่องจากธาตุเหล็ก, ใช้ในการรักษาภาวะธาตุอะลูมิเนียมเกินเรื้อรังในผู้ป่วยที่ไตล้มเหลวระยะสุดท้าย	ใช้สำหรับการรักษาภาวะธาตุเหล็กเกินเรื้อรัง เนื่องจากการรับเลือด ในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่ และเด็ก (อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 2)
ความร่วมมือในการบริหารยา (compliance)	ไม่ดี การฉีดเข้าใต้ผิวหนังเป็นเวลา 10-12 ชั่วโมงต่อวันต้องใช้ปั๊ม (Infusion pump)	ดี รับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง โดยละลายเม็ดยาในน้ำ 1 แก้วแล้วดื่ม
อาการแทรกซ้อนที่พบบ่อย	ปวดบริเวณที่ฉีด บวม ผื่นแดงร้อน คัน และ ปวดที่ข้อต่อ / ปวดกล้ามเนื้อ	ระดับ creatinine ในเลือดเพิ่มขึ้น

\* ข้อมูลจากบริษัท โนวาร์ตีส ( ประเทศไทย ) จำกัด