



# การประชุมเกี่ยวกับยาขับเหล็ก

## ชนิดรับประทาน...deferiprone (L1)

ดร. ชฎา พิศาลพงศ์ สถาบันวิจัยและพัฒนา องค์การเภสัชกรรม ผศ. ดร. นพวรรณ ภูมालา มอลาเลส คณะวิทยาศาสตร์มหาวิทยาลัยมหิดล

เมื่อวันอังคารที่ 7 สิงหาคม 2550 องค์การเภสัชกรรมได้เชิญผู้แทนจากหลายหน่วยงาน ได้แก่ มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ชมรมโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา และผู้วิจัยมาร่วมประชุมปรึกษาหารือเรื่องยาขับเหล็กชนิดรับประทาน deferiprone หรือ L1 ที่จะผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม โดยมีหัวข้อที่ขอหารือได้แก่ ผลการศึกษาชีวสมมูลของ L1 ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรม การขึ้นทะเบียนยา การบรรจุยาเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ รวมทั้งการให้ยาผ่านโครงการหลักประกันสุขภาพและการดำเนินการติดตามผลการใช้ยา

ก่อนเล่าเนื้อหาของการประชุม ขออนุญาตเล่าความจำเป็นของการใช้ยาขับเหล็กชนิดรับประทานว่า ในปัจจุบันประเทศไทยมีผู้ป่วยธาลัสซีเมียประมาณ 5 แสนคน ในจำนวนนี้เป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงประมาณ 1 แสนคน ซึ่งผู้ป่วยส่วนหนึ่งต้องได้รับเลือดเป็นประจำทำให้มีธาตุเหล็กเกินจำเป็นและต้องได้รับยาขับเหล็กถึงแม้จะไม่ได้รับเลือด ผู้ป่วยในกลุ่มนี้ก็มีภาวะเหล็กในร่างกายนสูงกว่าปกติ เนื่องจากได้รับธาตุเหล็กจากการดูดซึมจากอาหารทำให้เกิดภาวะเหล็กเป็นพิษ และอาจทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตก่อนวัยอันควร

ยาขับเหล็กที่มีใช้อยู่เดิมเป็นยาชนิดฉีด ซึ่งมีข้อจำกัดคือยามีราคาแพง และต้องให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง จึงมีการวิจัยยาขับเหล็กชนิดรับประทานคือ L1 ขึ้นในต่างประเทศ เมื่อประมาณ 20 กว่าปีมาแล้วและในราวปี 2544 องค์การเภสัชกรรมได้เริ่มวิจัยยา L1 โดยคำแนะนำของคณะแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านธาลัสซีเมีย นำโดย ศ. นพ. ประเวศ วะสี เพื่อให้มียาที่มีคุณภาพและราคาถูกให้ผู้ป่วยใช้ซึ่งในขณะนั้นยังไม่มีการขึ้นทะเบียนและจำหน่ายของยา L1 ในประเทศไทย

การวิจัยยา L1 เริ่มจากการสังเคราะห์วัตถุดิบ คือนำน้ำตาลชนิดหนึ่งเรียกว่า maltol มาทำปฏิกิริยาเคมีกับด่างที่มีชื่อเรียกว่า methy-lamine จะได้ สารเคมีใหม่คือ L1 ซึ่งจะต้องทำให้บริสุทธิ์โดยการตกผลึกซ้ำหลายครั้งก่อนจะนำมาใช้เป็นวัตถุดิบในการเตรียมยาเม็ดนำวัตถุดิบและยาเม็ดที่เตรียมได้ไปทดสอบความคงตัวทั้งสภาพปกติที่อุณหภูมิห้องและที่สภาพแรงคือที่ 40 องศาเซลเซียสเพื่อกำหนดอายุของวัตถุดิบและยาสำเร็จรูป การสังเคราะห์และการเตรียมเป็นยาเม็ดต้องเริ่มจากการวิจัยขนาดเล็กลง และขยายขนาดจนเป็นขนาดที่จะผลิตจริง และนำยาที่ผลิตได้ไปทดสอบเภสัชกรรม



สมมูล (pharmaceutical equivalent) และชีวสมมูล (bioequivalence) ของยาเทียบกับยาต้นแบบ ซึ่งเป็นข้อมูลสำคัญที่ต้องใช้ยื่นกับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในการขึ้นทะเบียนยา องค์การเภสัชกรรมได้รับความร่วมมือจาก ผศ. ดร. นพวรรณ ภูมालา มอลาเลส จาก คณะวิทยาศาสตร์มหาวิทยาลัยมหิดลและคณะเป็นผู้ศึกษาชีวสมมูลรวมทั้งดำเนินการศึกษาค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา L1 ในผู้ป่วยชาวไทยให้ เนื่องจากข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ที่มีรายงานอยู่เดิมไม่ครบถ้วน และเป็นข้อมูลที่ทดลองในต่างประเทศ ซึ่งการตอบสนองของยาในผู้ป่วยอาจไม่เหมือนกับในผู้ป่วยชาวไทยเนื่องจากมีความแตกต่างในปัจจัยต่างๆ เช่น พันธุกรรม สาเหตุของภาวะเหล็กเกิน ชนิดและความรุนแรงของโรค เป็นต้น ในวันประชุม ผศ. ดร. นพวรรณ ภูมालา มอลาเลส ได้รายงานผลการวิจัย ดังนี้

### ผลการศึกษาชีวสมมูลของยา L1

การศึกษาชีวสมมูลของยา L1 ในอาสาสมัครปกติ 24 ราย เมื่อได้รับยา ขนาด 500 มิลลิกรัมจำนวน 3 เม็ดได้ผลดังนี้คือ Tmax ของยา L1 ขององค์การเภสัชกรรม เมื่อเทียบกับยาต้นแบบ คือ  $43.1 \pm 27.0$  และ  $31.8 \pm 12.7$  นาที ตามลำดับ มีค่า Cmax คือ  $27.8 \pm 12.8$  และ  $32.3 \pm 13.2$  ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ มีค่า AUC0-t คือ  $3429 \pm 2827.3$  และ  $3562 \pm 4837.1$  ไมโครกรัม นาทีต่อมิลลิลิตร ตามลำดับ สัดส่วนของค่า Cmax และ AUC0-t ของยาสามมูลต่อยาต้นแบบ คือ 0.88 (90% confidence interval 0.80-0.96) และ 0.97 (90% confidence interval 0.92-1.02) ตามลำดับซึ่งอยู่ในเกณฑ์ยอมรับความเท่าเทียม และค่าเภสัชจลนศาสตร์อื่นๆ ไม่มีความแตกต่างกัน

### ผลการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของยา L1

ค่าเภสัชจลนศาสตร์ของยา L1 ในผู้ป่วยเบตาธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินอี เมื่อได้รับยาขนาด 25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว หนึ่ง



กิโลกรัมพบว่า ค่า Cmax ในผู้ป่วยน้อยกว่าในอาสาสมัครปกติคือ มีค่า  $11.8 \pm 6.7$  และ  $23 \pm 7.8$  ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ตามลำดับและพบว่าค่าครึ่งชีวิตของยาในกระแสเลือดมีค่ายาวขึ้นคือ  $214.6 \pm 17.8$  และ  $127.1 \pm 17.7$  นาที และค่า volume of distribution ในผู้ป่วยมีค่าเพิ่มขึ้นคือ  $3438.1 \pm 176.7$  และ  $1370.7 \pm 275.5$  มิลลิลิตร ต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม การเปลี่ยนค่าเภสัชจลนศาสตร์ในผู้ป่วยอาจเกิดเนื่องจากยา L1 จับกับเหล็กในส่วนต่างๆรวมทั้งในเซลล์ และสารประกอบเหล็กของยาอาจออกจากเซลล์และขับออกได้ช้ากว่าตัวยาเอง จากการศึกษายังพบอีกว่าความสามารถในการจับเหล็กนั้นขึ้นกับภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วย กล่าวคือในผู้ป่วยที่มีอาการของโรครุนแรงและภาวะเหล็กเกินมากจะมีเหล็กถูกขับออกมากกว่าผู้ป่วยที่มีอาการน้อย การจับเหล็กมีความสัมพันธ์กับค่า non-transferrin bound iron (NTBI) ที่เป็นตัวบ่งชี้ภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยได้ คุณสมบัติของการเป็น pro-oxidant และ antioxidant ของยา L1 ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

ยา L1 สามารถแสดงคุณสมบัติเป็นทั้ง pro-oxidant และ anti-oxidant ได้ในผู้ป่วย ขึ้นอยู่กับ อัตราส่วนของยาต่อเหล็กในกระแสเลือด เนื่องจากยา L1 เป็น bidentate iron chelator จึงต้องการยา 3 โมเลกุลต่อเหล็ก 1 โมเลกุล เพื่อป้องกันการเกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ของเหล็ก หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับยาขนาด 25 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม ระดับยาจะเพิ่มขึ้นจนถึงค่า Tmax และลดลงตามเวลา เมื่อหาอัตราส่วนของยาต่อเหล็กในกระแสเลือดพบว่ามีความมากกว่า 3:1 (ประมาณ 20:1) และอัตราส่วนนี้จะลดลงตามเวลา ที่น่าสนใจคือในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงบางรายจะพบค่าอัตราส่วนของยาต่อเหล็กน้อยกว่า 3:1 ที่เวลามากกว่า 300 นาทีหลังได้รับยา

จากการศึกษาโดยเทคนิค electron spin resonance (ESR) spectroscopy พบว่าระดับยาต่อเหล็กสูง ความสามารถในการสร้างอนุมูลอิสระในซีรัมของผู้ป่วยเมื่อถูกกระตุ้นจะลดลง กล่าวคือ L1 จะมีฤทธิ์เป็น antioxidant ในทางตรงกันข้ามถ้าอัตราส่วนของยาต่อเหล็กน้อยกว่า 3:1 การสร้างอนุมูลอิสระจะเพิ่มขึ้น หรือ L1 จะมีฤทธิ์เป็น pro-oxidant ดังนั้นการกำหนดขนาดยาในผู้ป่วยต้องคำนึงถึงภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยแต่ละราย

องค์การเภสัชกรรมจะนำข้อมูลชีวสมมูลและข้อมูลอื่นๆ เกี่ยวกับ

กับยา L1 ที่ผลิตไปยื่นขึ้นทะเบียนยากับสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในเร็ววันนี้ สำหรับการเตรียมพร้อมผลิตยาองค์การเภสัชกรรมจะผลิตตัวตลับ L1 ที่โรงงานขององค์การเภสัชกรรมที่ตั้งอยู่ที่รังสิต มีกำลังการผลิตวันละประมาณ 120 กิโลกรัมแล้วในตัวตลับ L1 มาผลิตเป็นยาเม็ดที่โรงงานยาซึ่งตั้งอยู่ที่ถนนพระรามหก มีกำลังการผลิตเพียงพอกับการใช้ยาสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียในประเทศ และถ้ามีการใช้ยาในประเทศอย่างเพียงพอแล้วอนาคตอาจส่งไปขายในประเทศอื่นในภูมิภาคซึ่งมีธาลัสซีเมียเป็นปัญหาด้านสุขภาพที่สำคัญเช่นเดียวกับประเทศไทย

ถึงแม้ว่ายา L1 ที่ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมจะมีราคาไม่แพง (เบื้องต้นยาเม็ด L1 ที่จะผลิต และจำหน่ายโดยองค์การเภสัชกรรมจะมีราคาถูกกว่ายาที่มีการจำหน่ายอยู่เดิม 3-6 เท่า) แต่การที่ผู้ป่วยต้องได้รับยาลดหลายเม็ดและต้องรับประทานอย่างต่อเนื่องไปตลอดชีวิตนั้น ทำให้มีความจำเป็นที่จะต้องบรรจุยา L1 อยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติเพื่อให้ผู้ป่วยเข้าถึงยาผ่านโครงการหลักประกันสุขภาพได้ขณะนี้มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทยโดย ศ. พญ. คุณหญิงสุดศราทัญจนา ประธานมูลนิธิได้รวบรวมข้อมูลยา L1 และเหตุผลความจำเป็นในการใช้ยาขึ้นต่อสำนักงานประสานพัฒนาบัญชียาหลักแห่งชาติพิจารณาในที่ประชุมได้มีการพูดถึงแนวทางการบรรจุยา L1 เข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติและอุปสรรคซึ่งจะต้องเร่งดำเนินการแก้ไขเพื่อให้ยาอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติได้รวดเร็วที่สุด

ประเด็นสุดท้ายที่มีการหารือในที่ประชุมคือเมื่อยาขององค์การเภสัชกรรมขึ้นทะเบียนยาและผลิตออกจำหน่ายแล้ว ควรมีการดำเนินการติดตามผลการใช้ยารวมถึงอาการข้างเคียงเพื่อที่จะได้เป็นข้อมูลประกอบการที่แพทย์ทั่วประเทศจะสั่งจ่าย มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทยได้จัดทำแผนการดำเนินงาน ติดตามผลการใช้ยา ขึ้นโดย รศ. ดร. นพ. วิพร วิประกษิต ได้เป็นผู้นำเสนอ โดยเบื้องต้นคาดว่าจะทำการติดตามผลการใช้ยาอย่างเป็นระบบใน 5 โรงพยาบาลหลักได้แก่ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามธิบดี โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลนครปฐม การประชุมนี้เป็นเครื่องพิสูจน์ความร่วมมือร่วมใจของหลายหน่วยงานที่ต้องการให้ผู้ป่วยธาลัสซีเมียในประเทศไทยได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็กอย่างปลอดภัยและทั่วถึงในอนาคตอันใกล้