

ประชุมวิชาการ

ยาขับธาตุเหล็ก ชนิดรับประทาน: ดีเฟอร์ริโพรน และ ดีเฟอร์ราซิร็อก

รศ.พญ.พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ รศ.นพ.กิตติ ต่อจรัส

ในการประชุมวิชาการประจำปี สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทย วันที่ 12-15 มีนาคม 2555 ณ ห้องเวสต์บอลรูม โรงแรมเซ็นทาราแกรนด์ เซ็นทรัลเวิลด์ มีการอภิปรายหมู่เรื่อง ยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน: ดีเฟอร์ริโพรน (แอล-วัน) กับดีเฟอร์ราซิร็อก วิทยากรได้แก่ รองศาสตราจารย์แพทย์หญิง พิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ จากภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ และรองศาสตราจารย์ นายแพทย์กิตติ ต่อจรัส จากกองพยาธิวิทยา โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

การทำงานของฮอริโมนเพศน้อย (hypogonadism) เป็นหมัน (infertility) เบาหวาน ฮอริโมนไธรอยด์ต่ำ (hypothyroid) และ เกิดการเจริญเติบโตช้า ตัวเตี้ย แคระแกรน ตามลำดับ ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวจะพบมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น

การประเมินภาวะเหล็กเกินประกอบด้วย

1. การตรวจระดับเฟอร์ไรติน (serum ferritin) เป็นวิธีตรวจที่ง่ายสะดวกใช้กันแพร่หลาย แต่มีข้อจำกัดคือถ้าตรวจในขณะมีการติดเชื้อค่าที่ได้จะสูงกว่าค่าที่ควรจะเป็นจริง จึงแนะนำมาใช้ในการติดตามภาวะเหล็กเกินในระยะยาว ค่า serum ferritin



รศ. นพ.กิตติ ได้กล่าวถึงผลกระทบของภาวะเหล็กเกินและการประเมินภาวะเหล็กเกิน ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดประจำทุกเดือนจะมีธาตุเหล็กเกิน (iron overload) โดยเลือด (PRC) 1 ถุง จะมีธาตุเหล็ก 200-250 mg ถ้าได้รับเลือดเกิน 10-20 ถุงจะมีภาวะเหล็กเกิน ธาตุเหล็กที่อยู่ในร่างกายจะมีโปรตีนชนิดหนึ่งที่เรียกว่า ทรานสเฟอร์ริน (transferrin) ไปจับเพื่อนำมาเก็บไว้ที่เซลล์ของตับ (parenchyma cell) โดยจะถูกจัดเก็บในรูปของเฟอร์ไรติน (ferritin) เหล็กที่เกินความสามารถในการจับของ transferrin เรียกว่า non-transferrin bound iron (NTBI) ส่วนประกอบของ NTBI ที่สำคัญได้แก่ labile plasma iron (LPI) ซึ่งมีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพต่ออวัยวะในร่างกายโดยเฉพาะที่ตับจะทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของการสร้างคอลลาเจน (collagen formation) และเกิดพังผืด (hepatic fibrosis) นอกจากนั้นอวัยวะสำคัญที่จะได้รับผลกระทบจากเหล็กเกินคือหัวใจโดยพบการเต้นของหัวใจผิดปกติ (arrhythmia) และหัวใจล้มเหลว (heart failure) ซึ่งเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ (beta-thalassemia major)¹ นอกจากนี้เหล็กที่เกินยังทำให้อวัยวะและต่อมไร้ท่อต่างๆ ทำงานผิดปกติได้แก่ อัณฑะ รังไข่ ตับอ่อน ต่อมธัยรอยด์ และต่อมใต้สมอง (pituitary) ทำให้เกิด

> 2,500 ng/mL มีอัตราเสี่ยงสูงที่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากโรคหัวใจ²

2. การตรวจธาตุเหล็กในตับหรือ liver iron concentration (LIC) เป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) แต่เป็นการตรวจที่อันตราย (invasive) ทำโดยใช้เข็มเจาะตรวจชิ้นเนื้อตับ (liver biopsy) จากนั้นนำมาวัดปริมาณธาตุเหล็กจากชิ้นเนื้อตับ ค่าที่วัดเป็น mg Fe/g dry wt ในคนปกติค่า LIC เท่ากับ 0.6-1.2 mg Fe/g dry wt ภาวะเหล็กเกินเล็กน้อยมีค่าเท่ากับ 2-7 mg Fe/g dry wt; เหล็กเกินปานกลางค่าเท่ากับ 7-15 mg Fe/g dry wt ถ้าค่าที่มากกว่า > 15 mg Fe/g dry wt ถือว่าเป็นภาวะเหล็กเกินที่รุนแรงเสี่ยงต่อการเกิดพังผืดที่ตับ (liver fibrosis) และเบาหวาน (diabetes) ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงที่จะมีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและเสียชีวิตในอายุน้อย³

3. การตรวจเอชเรย์คอมพิวเตอร (MRI) เป็นการตรวจวัดปริมาณธาตุเหล็กในตับ (R2-MRI) และในหัวใจ (T2*)⁴ เป็นการตรวจที่มีค่าเที่ยงตรงแต่มีค่าใช้จ่ายสูงมีหน่วยเป็น millisecond (ms) ค่าปกติ T2*>20 ms ค่าระหว่าง 10-20 ms มีปริมาณธาตุเหล็กปานกลาง ค่า <10 ms มีปริมาณธาตุเหล็กสูงมากมีโอกาสเสี่ยงต่อการเกิดโรคแทรกซ้อนทางหัวใจ (risk of cardiac complications)

ข้อบ่งชี้ในการให้ยาขับเหล็ก⁵

1. เป็นผู้ป่วย transfusion dependent thalassemia ที่มีอาการรุนแรงได้แก่ β -thalassemia major และ/หรือ β -thalassemia/Hb E
2. ได้รับเลือดมากกว่า 10-20 ครั้ง
3. Serum ferritin มากกว่า 1,000 ng/mL

ยาขับเหล็กที่มีใช้ในปัจจุบันได้แก่ยา ฉีดเต็สเฟอร์รอล (Desferrioxamine) ยารับประทานมี 2 ชนิดคือ ยาดีเฟอร์ริพرون (Deferiprone) และยาดีเฟอร์ราซิร็อก (Deferasirox) ยาขับธาตุเหล็กในอุดมคติควรมีคุณสมบัติใน 3 เรื่องดังนี้⁶

1. ประสิทธิภาพ (efficacy) สามารถขับธาตุเหล็กได้ รักษาสมดุลของธาตุเหล็กในร่างกาย มีความจำเพาะต่อธาตุเหล็กเข้าเนื้อเยื่อและเซลล์ได้ดี ไม่รบกวนการกระจายกลับของธาตุเหล็ก และออกฤทธิ์ครอบคลุมได้ตลอด 24 ชั่วโมง
2. มีความสะดวกในการบริหารยา (convenience) การบริหารยา (good compliance) สามารถรับประทานและยาดูดซึมได้ดี บริหารยาได้วันละครั้งและมีอายุครึ่งเวลา (half-life) ยาว
3. ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ (tolerability) พบอาการไม่พึงประสงค์ของยาน้อย (adverse-event)

ยาดีเฟอร์ราซิร็อก

(Deferasirox) ยาดีเฟอร์ราซิร็อก เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทานตัวใหม่ที่ได้รับอนุมัติจากองค์การอาหารและยา (อย.) ของประเทศสหรัฐอเมริกาเมื่อ พ.ศ.2548 ในเอเชียประเทศที่มีการขึ้นทะเบียนยาแล้วได้แก่ มาเลเซีย สิงคโปร์ ไต้หวันและสำหรับประเทศไทย ยาได้ขึ้นทะเบียน อย. เมื่อ พ.ศ. 2553 ดีเฟอร์ราซิร็อก จับกับธาตุเหล็กในรูป ferric iron (Fe^{+3})

ในอัตราส่วน Deferasirox:iron เท่ากับ 2:1 โดย 84% ขับธาตุเหล็กออกจากอวัยวะ⁷ ยาจะถูกดูดซึมโดยมีความเข้มข้นของยาในพลาสมาที่เวลาค่ากลางถึงสูงสุด (t_{max}) ประมาณ 1.5 - 4 ชม. ค่าชีวปริมาณการออกฤทธิ์สมบูรณ์ (absolute bioavailability) ของยาเท่ากับ 70% เมื่อเทียบกับยาที่ฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ ค่าครึ่งชีวิตของยาในพลาสมา ($t_{1/2}$) เท่ากับ 8 - 16 ชม.

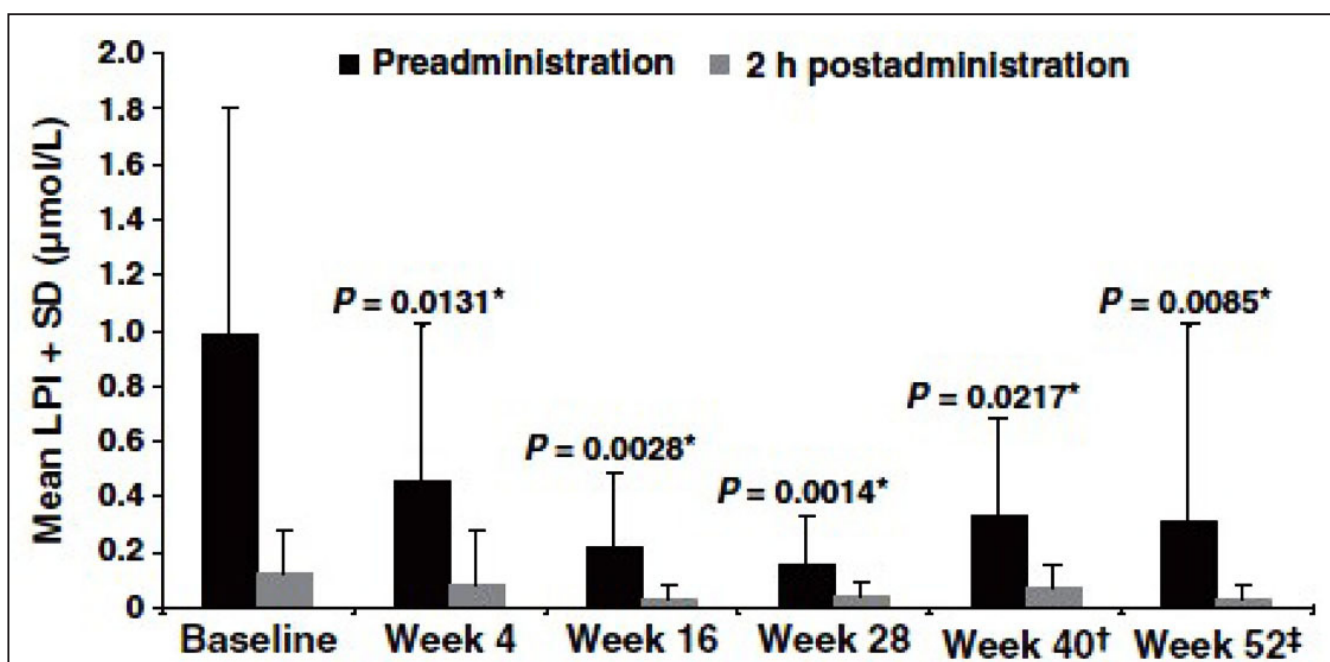
ปริมาณ TNBI และ LPI ในภาวะเหล็กเกินเป็นอันตรายต่อเซลล์ของร่างกาย การรับประทานยาดีเฟอร์ราซิร็อกขนาด >20 mg/kg/d พบว่าภายหลังรับประทานยาใน 2 ชม. สามารถลดระดับ baseline LPI จาก 0.98 ± 0.82 micromol/L ลงเป็น 0.12 ± 0.16 micromol/L ($p = 0.0006$) โดยสามารถรักษาระดับ LPI ให้อยู่ระหว่างค่าปกติ ($0-0.4$ micromol/L) ตลอด 52 สัปดาห์และเนื่องจากยาออกฤทธิ์นาน 24 ชม. ดังนั้นจึงป้องกันอันตราย จาก LPI ได้อย่างมีประสิทธิภาพ⁸ (รูปที่ 1)

การศึกษาสมดุลของธาตุเหล็ก (iron balance)

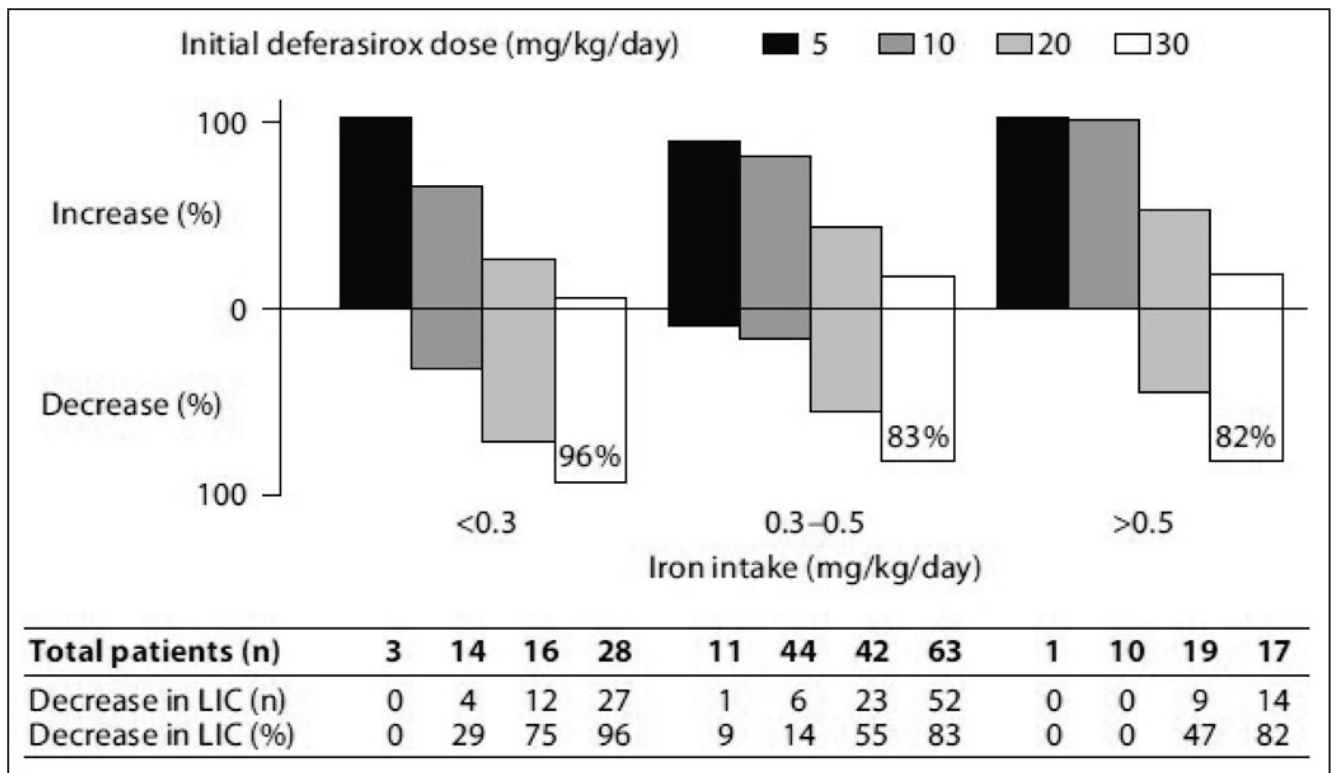
การศึกษาของ Cappellini MD และคณะ แบ่งผู้ป่วยเป็น 3 กลุ่มตาม transfusional iron-loading rate ดังนี้ low, intermediate และ high transfusion rate มีปริมาณธาตุเหล็กที่ได้รับเป็น <0.3 , $0.3-0.5$ และ >0.5 mg/kg/day ตามลำดับเมื่อใช้ยา ดีเฟอร์ราซิร็อกขนาด 20 mg/kg เป็นเวลา 1 ปี แล้ววัดปริมาณ LIC พบ negative iron balance ในกลุ่ม low, intermediate และ high transfusion rate เป็น 75, 55 และ 47% ตามลำดับ แต่ถ้าเพิ่มขนาดยาเป็น 30 mg/kg จะพบ negative iron balance ในกลุ่ม low, intermediate และ high เป็น 96, 83 และ 82% ตามลำดับ⁹ (รูปที่ 2)

ประสิทธิภาพของยา (efficacy)

การศึกษาของ Taher A และคณะ ในผู้ป่วย beta-thal-



รูปที่ 1 แสดงระดับ LPI ก่อนหลังรับประทาน ดีเฟอร์ราซิร็อก เป็นเวลา 52 สัปดาห์



รูปที่ 2 แสดงปริมาณ LIC ที่ลดลงและปริมาณธาตุเหล็กที่ได้รับใน ดีเฟอร์ราซิร็อก ขนาดต่างๆ

assemia major 233 ราย โดยประเมินระดับ LIC ในระยะเวลา 2 ปี (ESCALATOR study) พบว่าในกลุ่มที่มีปริมาณธาตุเหล็กสูง LIC ≥ 7 mg Fe/g dry wt (n=209) ได้รับยา ดีเฟอร์ราซิร็อก ขนาดเฉลี่ย 25.7 ± 4.2 mg/kg/d ระดับ LIC ลดลงจาก 21.1 ± 8.2 เป็น 14.2 ± 12.1 mg Fe/g dry wt ($p < 0.001$) เปรียบเทียบกับผู้ป่วยในกลุ่ม LIC < 7 mg Fe/g dry wt (n=22) ได้รับยา ดีเฟอร์ราซิร็อก ขนาดเฉลี่ย 22.4 ± 5.2 mg/kg/d สามารถคงระดับ LIC ไว้ไม่ให้สูงขึ้นได้¹⁰

Pennell DJ และคณะ ประเมินการให้ยาขับธาตุเหล็กใช้ซื่อการศึกษาเป็น Evaluation of Patient's Iron Chelation (EPIC) ในผู้ป่วย beta-thalassemia major อายุ > 10 ปี จำนวน 101 คน โดยแบ่งกลุ่มที่มีปริมาณธาตุเหล็กที่หัวใจสูง (severe) 39 คน และปานกลาง (moderate to mild) 62 คน โดยใช้เกณฑ์ baseline myocardial T2* > 5 to < 10 ms และ 10 to 20 ms ตามลำดับ ขนาดของยา ดีเฟอร์ราซิร็อก ที่ใช้ใน ปีแรก 33.1 ± 3.7 mg/kg/d และในปีที่ 2 เป็น 36.1 ± 7.7 mg/kg/d พบว่ากลุ่ม severe ค่า mean geometric myocardial T2* เพิ่มขึ้นจากค่า baseline 11.2 เป็น 14.8 ms ($p < 0.001$) ในเวลา 2 ปีที่ศึกษา กลุ่ม moderate to mild ค่า T2* เพิ่มขึ้นจาก 14.7 เป็น 20.1 ms โดย 56.7% มีค่า T2* อยู่ในเกณฑ์ปกติ (≥ 20 ms) และ 42.9% ของผู้ป่วยในกลุ่ม severe มีค่า T2* กลับมาอยู่ในกลุ่ม moderate to mild¹¹

Cappellini MD ศึกษาประสิทธิผล (efficacy) และความปลอดภัย (safety) ของยา ดีเฟอร์ราซิร็อก ในผู้ป่วย

β -thalassemia อายุ 2-49 ปี เป็นเวลา 5 ปี จำนวน 555 คน พบว่ากลุ่มที่ได้ยา 5 ปี (Deferasirox cohort) และกลุ่มที่ได้ยา 4 ปี (crossover cohort) สามารถลดระดับ LIC ลง 7.8 ± 11.2 (n=103; $p < 0.001$) และ 3.1 ± 7.9 (n=68; $p < 0.001$) mg Fe/g dry wt ตามลำดับ และลดระดับ serum ferritin ลง 706 (n=196; $p < 0.001$) และ 371 (n=147; $p < 0.001$) ng/mL ตามลำดับ อาการไม่พึงประสงค์จากยา (drug-related adverse events) พบ serum creatinin เพิ่มขึ้น 11.2%, ปวดท้อง (abdominal pain) 9.0% และคลื่นไส้อาเจียน (nausea) 7.4% ไม่พบความผิดปกติ ของพัฒนาการด้านเพศในวัยรุ่น (adolescent sexual development)¹²

เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานที่แน่นอน (controversial) หรือ มีคำแนะนำ (recommendation) การให้ยาดีเฟอร์ราซิร็อก ร่วมกับยาขับเหล็กตัวอื่น หรือการใช้ยาในกรณีที่ตั้งครรภ์ จึงขอแนะนำเช่นดังนี้

รายงานผู้ป่วย 1: การให้ยาดีเฟอร์ราซิร็อก ร่วมกับ ยาดีเฟอร์ริโพรน

ผู้ป่วยหญิง อายุ 43 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น thalassemia major ได้รับเลือดตั้งแต่อายุ 2 ปี ปัจจุบันได้รับเลือด 2 unit ทุก 20 วัน แต่ไม่ได้ผลต่อการรักษาด้วยดีเอสเฟอร์รอล ระดับธาตุเหล็กที่ตับและหัวใจตรวจโดย MRI T2* เท่ากับ 1.11 และ 9.36 ตามลำดับ serum ferritin $> 2,800$ ng/mL ต่อมาได้เปลี่ยนยาเป็น ดีเฟอร์ราซิร็อกขนาด 20 mg/kg/day เป็นเวลา 1 ปี ระดับธาตุเหล็กที่ตับและหัวใจตรวจโดย MRI T2* เท่ากับ 3.33

และ 10.59 ตามลำดับ ได้เพิ่มขนาดยา ดีเฟอร์ราซิร็อก เป็น 30 mg/kg/day เป็นเวลา 2 ปีระดับ serum ferritin ยังอยู่ที่ระดับ 2,800 ng/mL ระดับธาตุเหล็กที่ตับและหัวใจตรวจโดย MRI T2* เท่ากับ 7.81 และ 13.76 ตามลำดับ ต่อมาผู้ป่วยมีปัญหาการเต้นของหัวใจผิดปกติ (atrial fibrillation) แพทย์จึงให้การรักษาด้วย ดีเฟอร์ราซิร็อกขนาด 20 mg/kg/day ร่วมกับดีเฟอร์ริโพรนขนาด 75 mg/kg/day หลังจากนั้น 2 เดือนระดับ serum ferritin ลดลงเป็น 397 ng/mL ระดับธาตุเหล็กที่ตับและหัวใจตรวจโดย MRI T2* เท่ากับ 15.3 และ 21.1 ตามลำดับ ผู้ป่วยได้ผลต่อการรักษาไม่พบภาวะแทรกซ้อนของยาในผู้ป่วยรายนี้¹³

รายงานผู้ป่วย 2: การใช้ดีเฟอร์ราซิร็อกระหว่างตั้งครรภ์

ผู้ป่วยหญิง อายุ 35 ปีได้รับการวินิจฉัยเป็น thalassemia major ได้รับเลือดตั้งแต่อายุ 3 เดือน ได้รับเลือดทุกเดือน ได้รับยาดีเอสเฟอร์รอล ตั้งแต่อายุ 2 ปีเนื่องจากได้ยาผิดไม่สม่ำเสมอจึงเปลี่ยนเป็นยา ดีเฟอร์ริโพรน รับประทานเมื่ออายุ 29 ปี ต่อมาได้เข้าร่วมวิจัยการใช้ยา ดีเฟอร์ราซิร็อก ซึ่งผลการตรวจก่อนเริ่มวิจัยไม่พบภาวะตั้งครรภ์ แต่เมื่อได้รับยาวิจัยได้ 4 เดือนพบว่าตั้งครรภ์ คลอดบุตรเป็นเด็กหญิงน้ำหนักแรกเกิด 2,590 กรัมแข็งแรง และได้ติดตามบุตรจนอายุ 4 ปีไม่พบความผิดปกติแต่อย่างใด¹⁴

รายงานผู้ป่วย 3: ดีเฟอร์ราซิร็อกร่วมกับดีเอสเฟอร์รอล

การศึกษาของ พญ. อรุณี เจตศรีสุภาพและคณะ ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย 7 คนอายุ 8-19 ปี ให้ยาขับเหล็กดังนี้ ใน 1 สัปดาห์จะให้ยา ดีเฟอร์ราซิร็อก ขนาด 20-30 mg/kg/d เป็นเวลา 4 วัน อีก 3 วันต่อมาให้ยา ดีเอสเฟอร์รอลขนาด 20-40 mg/kg/d ระยะเวลาเฉลี่ยที่ศึกษา (median) 25 เดือน (ระหว่าง 8-32 เดือน) ผลการศึกษาพบว่าระดับ serum ferritin ลดลงและไม่พบภาวะแทรกซ้อน¹⁵

Cost –Utility and Cost-Effectiveness

การศึกษา Cost-utility ของ ดีเฟอร์ราซิร็อก เปรียบเทียบกับ ดีเอสเฟอร์รอลในประเทศอังกฤษ พบว่า ดีเฟอร์ราซิร็อกเหนือกว่า (dominated) ดีเอสเฟอร์รอลในด้านราคา (lower net costs) และคุณภาพชีวิต (high quality adjust life years, QALYs)¹⁶ และในการศึกษา cost-effectiveness ของยาขับเหล็กในประเทศไทยพบว่า ดีเฟอร์ริโพรน เหนือกว่า ดีเอสเฟอร์รอลในด้านประหยัดราคา แต่ ดีเฟอร์ราซิร็อก ไม่มี cost-effectiveness เมื่อเทียบกับ ดีเอสเฟอร์รอล และ ดีเฟอร์ริโพรน¹⁷

สรุป

ในผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินที่เป็นผลมาจากการให้เลือดเป็นประจำ สิ่งที่สำคัญอย่างยิ่งคือจะต้องได้รับยาขับเหล็กที่มีประสิทธิภาพเพื่อให้ผู้ป่วยมีอายุยืนยาวขึ้นและลดอาการไม่พึงประสงค์ (morbidity) ยา ดีเฟอร์ราซิร็อก จึงเป็นยาที่มีประสิทธิภาพและปลอดภัย สามารถนำไปใช้ได้ในผู้ป่วยที่มีอายุน้อย เนื่องจากเป็นยาใหม่เพิ่งได้รับการขึ้นทะเบียนยา การศึกษาประสิทธิภาพ ข้อแทรกซ้อนและการใช้าร่วมกับยาขับเหล็กตัวอื่นในระยะยาวควรจะต้องมีการศึกษาติดตามต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamodraka E, Tsiapras D, et al. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail.* 2010 May;3(3):451-8.
2. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, Wayne AS, Liu PP, McGee A, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *N Engl J Med.* 1994 Sep 1;331(9):574-8.
3. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, Ripalti M, Baronciani D, Giardini C, et al. Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *N Engl J Med.* 2000 Aug 3;343(5):327-31.
4. Wood JC. Impact of iron assessment by MRI. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:443-50.
5. Cappelli B, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Portas L, Taha M. Guidelines for the clinical management of thalassemia. edition n, editor. Nicosia-Cyprus: 2007 Team up Creations Ltd; 2007.
6. Kwiatkowski JL. Real-world use of iron chelators. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2011;2011:451-8.
7. Galanello R, Campus S, Origa R. Deferasirox: pharmacokinetics and clinical experience. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012 Jan;8(1):123-34.
8. Porter JB. Deferasirox --current knowledge and future challenges. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Aug;1202:87-93.
9. Daar S, Pathare A, Nick H, Kriemler-Krahn U, Hmissi A, Habr D, et al. Reduction in labile plasma iron during treatment with Deferasirox, a once-daily oral iron chelator, in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassaemia. *Eur J Haematol.* 2009 Jun;82(6):454-7.
10. Taher A, Elalfy MS, Al Zir K, Daar S, Al Jefri A, Habr D, et al. Achieving treatment goals of reducing or maintaining body iron burden with Deferasirox in patients with beta-thalassaemia: results from the ESCALATOR study. *Eur J Haematol.* 2011 Oct;87(4):349-54.
11. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, et al. Continued improvement in myocardial T2* over two years of Deferasirox therapy in beta-thalassemia major patients with cardiac iron overload. *Haematologica.* 2011 Jan;96(1):48-54.
12. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, et al. Iron chelation with Deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. *Blood.* 2011 Jul 28;118(4):884-93.
13. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Successful chelation therapy with the combination of Deferasirox and deferiprone in a patient with thalassaemia major and persisting severe iron overload after single-agent chelation therapies. *Br J Haematol.* 2011 Sep;154(5):654-6.
14. Vini D, Servos P, Drosou M. Normal pregnancy in a patient with beta-thalassaemia major receiving iron chelation therapy with Deferasirox (Exjade(R)). *Eur J Haematol.* 2011 Mar;86(3):274-5.
15. Jetsrisuparb A, Kornvilaisak P, Wiangnon S, Jetsrisuparb C. Retrospective study on the combination of desferrioxamine and Deferasirox for treatment of iron-overloaded thalassemic patients: first evidence of more than 2 years. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010 Jul;32(5):400-3.
16. Karnon J, Tolley K, Oyee J, Jewitt K, Ossa D, Akehurst R. therapy with desferrioxamine for patients requiring iron chelation therapy in the United Kingdom. *Curr Med Res Opin.* 2008 Jun;24(6):1609-21.
17. Luangasanatip N, Chaiyakunapruk N, Upakdee N, Wong P. Iron-chelating therapies in a transfusion-dependent thalassaemia population in Thailand: a cost-effectiveness study. *Clin Drug Investig.* 2011;31(7):493-505.

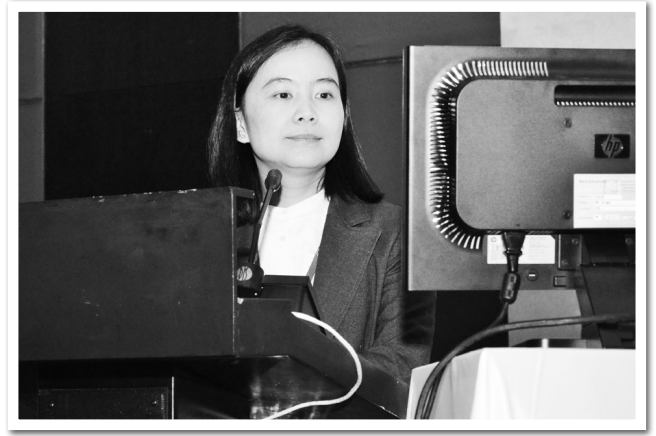
ยาขับธาตุเหล็กดีเฟอริโพรน (แอล-วัน)

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงพิมพ์ลักษณ์ เจริญขวัญ จากภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ได้บรรยายเกี่ยวกับยาดีเฟอริโพรนดังนี้

การให้เลือดแดงอย่างสม่ำเสมอเป็นการรักษาที่สำคัญสำหรับผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง การคงระดับความเข้มข้นของเลือดแดงให้ใกล้เคียงกับปกติทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดี ป้องกันการเปลี่ยนแปลงของกระดูก การขยายขนาดของตับและม้าม และทำให้ผู้ป่วยมีการเติบโตอย่างปกติ อย่างไรก็ตาม การให้เลือดทำให้ผู้ป่วยได้รับธาตุเหล็กในปริมาณมาก เมื่อสะสมในอวัยวะต่างๆ จะทำให้เกิดผลแทรกซ้อน เกิดการเสียหายที่ของระบบต่างๆ ในร่างกาย หลังจากมีการพัฒนายาขับธาตุเหล็กมาเพื่อใช้ผู้ป่วยกลุ่มนี้ ทำให้สามารถป้องกันหรือลดผลแทรกซ้อนจากธาตุเหล็กเกินได้ และอายุขัยของผู้ป่วยยาวนานขึ้น

ยาขับธาตุเหล็กที่มีการพัฒนามาใช้ชนิดแรก คือ เดสเฟอร์รอล หรือเดสเฟอร์รอกซามีน (desferrioxamine; DFO) ซึ่งได้เริ่มใช้ตั้งแต่ช่วงปี พ.ศ. 2513 และต่อมาได้ใช้แพร่หลายหลังช่วงปี พ.ศ. 2523 เป็นต้นมา ยาเดสเฟอร์รอลเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการขับธาตุเหล็กดี ผลข้างเคียงน้อย มีหลักฐานว่าช่วยเพิ่มอายุขัยของผู้ป่วย และลดผลแทรกซ้อนจากการที่ธาตุเหล็กสะสมในอวัยวะต่างๆ ได้มาก อย่างไรก็ตาม เนื่องจากยามีข้อจำกัดคือต้องให้ยาด้วยวิธีฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่องครั้งละ 8-12 ชั่วโมง และให้ 5-7 วันต่อสัปดาห์จึงจะได้ผลดี ทำให้มีการพัฒนายาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทานขึ้น

ยาขับธาตุเหล็กดีเฟอริโพรน (deferiprone; DFP) หรือ แอล-วัน (L1) เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทานชนิดแรก มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วยครั้งแรกในปี พ.ศ. 2530 ในปัจจุบันองค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทยได้ผลิตยานี้ คือ จีพีโอ-แอลวัน (GPO-L-ONE) ยาดีเฟอริโพรน ได้รับขึ้นทะเบียนให้ใช้ได้ครั้งแรกที่ประเทศอินเดียในปี พ.ศ. 2537 ในปี พ.ศ. 2542 สหภาพยุโรปได้อนุมัติให้ใช้เป็นยาขับธาตุเหล็กขนานที่สอง (second-line agent) เมื่อใช้ยาเดสเฟอร์รอล ไม่ได้ผลหรือมีผลข้างเคียง และต่อมาได้ใช้อย่างแพร่หลายในอีกหลายประเทศ ในปี พ.ศ. 2554 ได้รับอนุมัติให้ใช้เป็นยารักษาขนานที่สองโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (FDA) ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ส่วนในประเทศไทย GPO-L-ONE ได้ผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาในปี พ.ศ. 2552 หลังจากยาดีเฟอริโพรน มีการผลิตยาขับธาตุเหล็กแบบรับประทานชนิดต่อมาคือ ดีเฟอราซิร็อก (deferasirox; DFX) ซึ่งได้รับอนุมัติ



จาก FDA ของประเทศสหรัฐอเมริกาให้ใช้เป็นยารักษาขนานแรกสำหรับรักษาภาวะธาตุเหล็กสะสมเกินขนาดจากการรับเลือดได้ในปี พ.ศ. 2548 และสหภาพยุโรปในปี พ.ศ. 2549

ยาขับธาตุเหล็กแต่ละชนิดมีคุณสมบัติและลักษณะทางเคมีต่างกัน ดังสรุปในตารางที่ 1 การเลือกใช้ยาแต่ละชนิด ควรพิจารณาตามอายุของผู้ป่วย ระดับธาตุเหล็กในเลือดและปริมาณของธาตุเหล็กในหัวใจและตับ ชนิดของโรคโลหิตจาง โรคแทรกซ้อนของผู้ป่วย และประวัติการเคยเกิดผลข้างเคียงจากยา ทั้งนี้ การเลือกใช้ยาให้เหมาะกับผู้ป่วยแต่ละรายจะเป็นแนวทางที่เหมาะสมที่สุด ยังอาจไม่มียาใดที่เป็นยาเดี่ยวที่ใช้ได้กับผู้ป่วยทุกราย

คุณสมบัติของยา

ยา ดีเฟอริโพรน เป็นยาขับธาตุเหล็กที่มีขนาดโมเลกุลเล็ก เมื่อเทียบกับยาเดสเฟอร์รอล และ ยาดีเฟอราซิร็อก มีค่าครึ่งชีวิตในพลาสมาประมาณ 2-3 ชั่วโมง ขับธาตุเหล็กและขับออกทางไต มีผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดข้อ ข้ออักเสบ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำซึ่งทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียแบบรุนแรง ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น

ประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา

ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาดีเฟอริโพรน สรุปได้ดังนี้

1. ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ ยาดีเฟอริโพรน สามารถลดระดับธาตุเหล็กในเลือด (ระดับเฟอร์ไรติน) ได้ดีโดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อระดับเฟอร์ไรตินเริ่มต้นสูงนอกจากนี้ในประเทศไทยในปี พ.ศ. 2547 ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิงท่านผู้หญิงเพ็ญศรี ภูตระกูล ได้รายงานการใช้ดีเฟอริโพรน ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย จำนวน 9 ราย ที่ไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดแบบสม่ำเสมอ ซึ่งพบว่าสามารถลดระดับเฟอร์ไรตินได้ผลดีเช่นกัน

2. ยาดีเฟอริโพรน ช่วยปกป้องหัวใจไม่ให้เกิดผลแทรกซ้อนจากธาตุเหล็กเกิน และช่วยเพิ่มการรอดชีวิตของผู้ป่วย มีการศึกษาระยะยาวจากประเทศแถบทะเลเมดิเตอร์เรเนียนที่แสดง

ตารางที่ 1 คุณสมบัติของยาขับธาตุหลัก (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงที่ 5 และ 8)

	ยาดีสเฟอรัล (DFO)	ยาดีเฟอรัลซิริค (DFX)	ยาดีเฟอรัลโฟรน (DFP)
วิธีให้ยา	ฉีดเข้าใต้ผิวหนังใน 8-12 ชั่วโมง 5-7 วันต่อสัปดาห์	รับประทานวันละครั้ง	รับประทานวันละ 3 ครั้ง
ค่าครึ่งชีวิตของยา	20-30 นาที	11-16 ชั่วโมง	2-3 ชั่วโมง
การขับออก	ทางปัสสาวะและอุจจาระ	ทางอุจจาระ	ส่วนใหญ่ทางปัสสาวะ
ความสามารถในการขับธาตุหลักออกจากตับ	+++	+++	++
ความสามารถในการขับธาตุหลักออกจากหัวใจ	++ (ให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง)	++	+++
ความสามารถในการทำให้การทำงานของหัวใจที่เสียไปดีขึ้น	++ (ให้ทางหลอดเลือดดำอย่างต่อเนื่อง)	? (ยังไม่มีข้อมูลในผู้ป่วยที่มีการทำงานของหัวใจผิดปกติ)	+++
ข้อดีที่ทราบหรือข้อดีทางทฤษฎี	มีข้อมูลความปลอดภัยในระยะยาว ประสิทธิภาพดีในผู้ป่วยที่สามารถให้ยาได้ตามขนาด มีข้อบ่งใช้แบบให้ต่อเนื่องในผู้ป่วยที่มีปัญหาธาตุหลักเกินที่กล้ำเนื้อหัวใจที่มีอาการมาก	เป็นยานิรภัยรับประทาน ผู้ป่วยส่วนใหญ่รับประทานยาได้ มีประสิทธิภาพดีในการขับธาตุหลัก ในขนาดสูงมีประสิทธิภาพเทียบเท่า ยา DFO สามารถลดธาตุหลักชนิด NTBI ได้ตลอด 24 ชั่วโมง	เป็นยานิรภัยรับประทาน มีหลักฐานสนับสนุนว่า มีผลดีต่อหัวใจ มากกว่า DFO สามารถให้ยาได้ในขณะที่ธาตุหลักในร่างกายต่ำลง โดยไม่เพิ่มผลข้างเคียง
ข้อจำกัดที่ทราบหรือข้อจำกัดทางทฤษฎี	เป็นยาฉีด มีผลข้างเคียงปฏิกิริยาที่ผิวหนัง มีหลักฐานว่าอาจด้อยกว่า DFP ในด้านป้องกันผลแทรกซ้อนต่อหัวใจ ผู้ป่วยอาจไม่ฉีดยาอย่างสม่ำเสมอ	อาการข้างเคียงด้านทางเดินอาหาร อาจทำให้ผู้ป่วยบางรายไม่สามารถรับยาขนาดสูงได้ ผู้ป่วยกลุ่มหนึ่งตอบสนองไม่ดีแม้ได้ยาในขนาดสูง ยังไม่มีหลักฐานว่าลดธาตุหลักในหัวใจ ได้ในกรณีที่มีธาตุหลักสะสมในหัวใจมาก	ผลข้างเคียงต่างๆ ทำให้ไม่สามารถใช้ในผู้ป่วยต่อได้ (เช่น อาการข้างเคียงด้านทางเดินอาหารหรืออาการทางข้อ) เกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ จึงต้องตรวจระดับเม็ดเลือดขาวทุกสัปดาห์
ผลข้างเคียงที่พบได้บ่อย	ปฏิกิริยาที่ผิวหนัง การสูญเสียการได้ยินและผลต่อกระดูก (ทั้งสองอย่างมักเกิดในผู้ป่วยอายุมากขึ้นที่เคยได้ยาขนาดสูงเมื่ออายุน้อย)	ผื่น (ส่วนใหญ่มักหายได้เมื่อให้ยาต่อ) อาการข้างเคียงด้านทางเดินอาหาร ถ่ายเหลว (สัมพันธ์กับขนาดยา) ค่าของเสียของไตสูงขึ้นเล็กน้อย โปรตีนรั่วในปัสสาวะ ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นชั่วคราว	อาการข้างเคียงด้านทางเดินอาหาร ปวดข้อ ข้ออักเสบ
ผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย	เสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียบางชนิด เกิดความผิดปกติของจอประสาทตา และผลต่อปอดได้ถ้าได้มากกว่าปริมาณธาตุหลักในร่างกาย	แผลในกระเพาะอาหาร ตับทำงานผิดปกติ ไตวาย เม็ดเลือดต่ำลง (ส่วนใหญ่เกิดในผู้ป่วยโรคอื่นๆ นอกจากธาลัสซีเมีย เช่น โรคไขกระดูกผิดปกติ)	เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำมาก พบน้อยกว่าร้อยละ 1 ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย
อายุของผู้ป่วย	ไม่แนะนำให้ใช้ในเด็กอายุต่ำกว่า 3 ปี ที่มีธาตุหลักในร่างกายไม่สูง	มีการศึกษาในเด็กอายุ 2 ปี ขึ้นไป	มีข้อมูลจำกัดในเด็กอายุน้อยกว่า 6-10 ปี

ว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาดีเฟอริพرون ร่วมกับ ยาเดสเฟอร์รัลเกิดภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยา ดีเฟอริพرون อย่างเดียว และมีการศึกษาเพิ่มเติมพบว่า ปริมาณธาตุเหล็กในหัวใจที่วัดจากเครื่อง MRI ลดลง และค่าการบีบตัวของหัวใจห้องซ้ายล่างดีขึ้นในกลุ่มที่ได้รับยาดีเฟอริพرون หรือ ดีเฟอริพرون ร่วมกับเดสเฟอร์รัล เมื่อเทียบกับยาเดสเฟอร์รัล เพียงอย่างเดียว

3. ผลข้างเคียงของยา ที่พบได้บ่อย ได้แก่ ปวดข้อ คลื่นไส้ อาเจียน ระดับเอนไซม์ตับสูงขึ้น เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ซึ่งจากการศึกษาในต่างประเทศ พบว่าเกิดเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ได้ประมาณ 2.1-2.8 และเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำมาก 0.2-0.4 ต่อ 100 คน-ปีตามลำดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลมีหน้าที่ทำลายเชื้อโรคโดยเฉพาะอย่างยิ่งกลุ่มเชื้อแบคทีเรีย ดังนั้นผู้ที่มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ จะมีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียชนิดรุนแรง ภาวะนี้เกิดมากขึ้นในผู้ป่วยอายุน้อยและที่ยังไม่ได้ตัดม้าม ส่วนผลข้างเคียงอื่นที่พบได้แก่ ปวดข้อ อาการทางระบบทางเดินอาหาร และค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น มีรายงานว่าพบ 2.34, 2.08 และ 1.56 ต่อ 100 คน-ปี ตามลำดับ

4. ข้อมูลด้านผลข้างเคียงของยาดีเฟอริพرون ในผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ได้จากการลงทะเบียนผู้ป่วย หรือการทบทวนรายงานส่วนใหญ่เป็นข้อมูลในเด็กอายุ 6-10 ปีขึ้นไป ผลข้างเคียงจากยาเหมือนกันกับที่พบในผู้ใหญ่ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดข้อ ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำในประเทศไทย แนะนำให้ใช้ยาดีเฟอริพرون ในเด็กอายุตั้งแต่ 6 ปีขึ้นไป และควรติดตามผลข้างเคียงดังกล่าวด้วยความระมัดระวัง

5. ข้อมูลเกี่ยวกับการให้ยาขับธาตุเหล็กในขนาดสูงเพื่อให้ระดับเฟอร์ไรตินใกล้เคียงปกติ มีผู้ใช้ ดีเฟอริพرون และยาเดสเฟอร์รัล หรือดีเฟอริพرون และยาดีเฟอราซิร็อก ร่วมกันเพื่อลดระดับเฟอร์ไรตินจนใกล้เคียงปกติ โดยมีจุดประสงค์เพื่อป้องกันผลแทรกซ้อนจากธาตุเหล็กที่เกินหรือเพื่อรักษาให้ผลแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นแล้วกลับดีขึ้น พบว่าสามารถลดระดับเฟอร์ไรตินได้ดี และสามารถรักษาผลแทรกซ้อนทางหัวใจและต่อมไร้ท่อที่เกิดขึ้นแล้วให้กลับได้ อย่างไรก็ตามข้อมูลดังกล่าวยังมีจำกัดเฉพาะในผู้ป่วยผู้ใหญ่และข้อมูลเกี่ยวกับความปลอดภัยของการให้ยาขับธาตุเหล็กในขณะมีระดับเฟอร์ไรตินต่ำยังมีน้อยมาก

6. การใช้ยาดีเฟอริพرون ในผู้ป่วยที่มีธาตุเหล็กสะสมเกินขนาดจากการรับเลือดที่ไม่ใช่ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ในผู้ป่วยกลุ่มโรคของไขกระดูก ไม่แนะนำการใช้เนื่องจากความกังวลเกี่ยวกับผลข้างเคียงเรื่องเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ

สรุป ยาดีเฟอริพرون เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทานที่มีประสิทธิภาพในการขับธาตุเหล็กดี สามารถลดธาตุเหล็กใน

เลือดและในเนื้อเยื่อหัวใจได้ดี ส่วนในผู้ป่วยที่มีธาตุเหล็กในร่างกายสูง แนะนำให้ยาดีเฟอริพرون ควบคู่กับเดสเฟอร์รัล เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการขับธาตุเหล็ก ยานี้ในประเทศไทยแนะนำให้ใช้ในผู้ป่วยเด็กอายุ 6 ปีขึ้นไป และเนื่องจากยามีค่าครึ่งชีวิตค่อนข้างสั้น จึงแนะนำให้ยารวันละ 3 ครั้งเพื่อให้ยามีฤทธิ์ครอบคลุมมากที่สุด ยามีผลข้างเคียงที่สำคัญ ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ จึงควรตรวจนับเม็ดเลือดทุกสัปดาห์อย่างน้อยในช่วง 2-3 เดือนแรก และต่อไปเดือนละครึ่งในช่วงที่รับประทานยา ถ้ามีไข้ ควรหยุดยา พบแพทย์และตรวจนับเม็ดเลือดทุกครั้งผลข้างเคียงอื่น ๆ ได้แก่ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดข้อ ค่าเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น ซึ่งควรติดตามเฝ้าระวังอย่างต่อเนื่อง

เอกสารอ้างอิง

1. Akrawinhawong K, Chaowalit N, Chatuparisuth T, Siritanaratkul N. Effectiveness of deferiprone in transfusion-independent beta-thalassemia/HbE patients. *Hematology* 2011;16(2):113-22.
2. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. 2 ed. Nicosia: Team up Creations 2007.
3. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003;102(5):1583-7.
4. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol* 2010;148(3):466-75.
5. Kwiatkowski JL. Real-world use of iron chelators. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011;2011:451-8.
6. Maggio A, Vitranò A, Capra M, Cuccia L, Gagliardotto F, Filosa A, et al. Improving survival with deferiprone treatment in patients with thalassemia major: a prospective multicenter randomised clinical trial under the auspices of the Italian Society for Thalassemia and Hemoglobinopathies. *Blood Cells Mol Dis* 2009;42(3):247-51.
7. Naithani R, Chandra J, Sharma S. Safety of oral iron chelator deferiprone in young thalassaemics. *Eur J Haematol* 2005;74(3):217-20.
8. Neufeld EJ. Update on iron chelators in thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:451-5.
9. Pootrakul P, Sirankapracha P, Sankote J, Kachintorn U, Maungsub W, Sriphen K, et al. Clinical trial of deferiprone iron chelation therapy in beta-thalassaemia/haemoglobin E patients in Thailand. *Br J Haematol* 2003;122(2):305-10.
10. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007;115(14):1876-84.