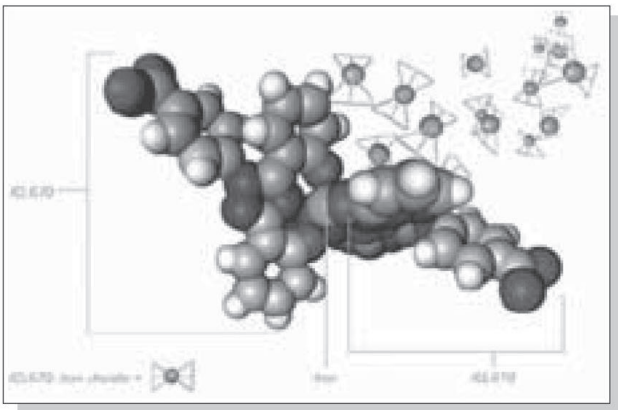


จากการที่ได้ไปประชุมวิชาการธาลัสซีเมียนานาชาติและการประชุมของสมาคมผู้ป่วย-ผู้ปกครองธาลัสซีเมีย (10 th International Conference on Thalassemia & Haemoglobinopathies and 12 th International TIF Conference for Thalassemia Patients and Parents) จัดขึ้นที่เมืองตูโปประเทศสหรัฐอเมริกาสำหรับเอมิเลส เมื่อวันที่ 7-10 มกราคม 2549 มีข้อมูลยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทานที่จะนำมาเล่าให้เพื่อน ๆ สมาชิกได้รับทราบดังต่อไปนี้

เอ็กซ์เจด หรือ ดีเฟอราซีร็อกซ์ (Exjade, deferasirox, ICL670)

เป็นยาขับธาตุเหล็กที่รับประทาน สารนี้เป็นตัวแทนของสารไตรเด็นเทต (tridentate iron chelators) กลุ่มใหม่ที่เป็น N-substituted bis-hydroxyphenyl-triazoles เอ็กซ์เจด จำนวน 2 โมเลกุลจับกัน



ก่อสร้างขึ้นเป็นยาเชิงซ้อนสมบูรณกับธาตุเหล็ก (Fe³⁺)

ไอซีแอล 670 (ICL 670) เป็นยาออกฤทธิ์ในยาเอ็กซ์เจดที่เป็นผลิตภัณฑ์ที่กำลังอยู่ในระหว่างการวิจัย (ยังไม่ได้รับอนุมัติให้จำหน่ายในประเทศ) ที่มีข้อบ่งชี้สำหรับการรักษาโรคที่เกิดจากการมีปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายมากเกินไปเรื้อรังที่เกิดจากการได้รับเลือดเช่นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ได้มีการแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ที่สูงของ ไอซีแอล 670 (ICL 670) ในการเคลื่อนย้ายธาตุเหล็กในเนื้อเยื่อและส่งเสริมการขับธาตุเหล็กออกทั้งในระบบแบบจำลองในหลอดทดลองและในร่างกาย การศึกษาในขั้นก่อนคลินิกยังได้แสดงว่า ไอซีแอล 670 ไม่มีผลต่อการเจริญพันธุ์และไม่ก่อให้เกิดทารกผิดปกติ (teratogenic) หรือก่อมะเร็ง (carcinogenic)

ยาเอ็กซ์เจดได้ถูกออกแบบให้อยู่ในรูปแบบที่กระจายตัวง่ายโดยใช้พื้นฐานทางเทคนิคที่เป็นไปได้ ความมีเสถียรภาพและชีวปริมาณออกฤทธิ์ ยาในรูปแบบนี้ช่วยทำให้เด็กและผู้ใหญ่รับประทานได้ง่ายขึ้น

การศึกษาวิจัยของยาเอ็กซ์เจดในคน (clinical trial of Exjade)

การศึกษาในระยะที่ 1

เป็นการศึกษาครั้งแรกเพื่อหาขนาดยาที่จะนำมาใช้ได้กับผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย 24 คน หลังจากให้ยาครั้งเดียวในขนาด 2.5 ถึง 80



มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (มิลลิกรัม/กิโลกรัม) พบว่าความเข้มข้นของ ไอซีแอล 670 ในเลือดเป็นสัดส่วนกับขนาดยาที่ให้

การศึกษาระยะที่ 1

ที่เป็นการศึกษาที่สองต่อมาโดยมีกลุ่มควบคุมที่ใช้ยาหลอกในผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย 24 คน ในหน่วยเมตาบอลิก (metabolic unit) พบว่าการให้ยาเอ็กซ์เจด ขนาด 10, 20 และ 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม นาน 12 วัน มีผลให้ขับธาตุเหล็กได้เป็นสัดส่วนกับขนาดที่ให้ สรุปการศึกษานี้ได้ลงความเห็นว่าค่าครึ่งชีวิตของยา (half life) คือ 12 ถึง 13 ชั่วโมง

การศึกษาในระยะที่ 2

ต่อมาได้เริ่มการศึกษาเบื้องต้นระยะที่ 2 ขนาดเล็ก 2 การศึกษาในผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย ที่ได้รับเลือดเป็นประจำแบ่งการศึกษาเป็น 2 กลุ่มคือ

1. การศึกษาที่ทำในผู้ป่วยผู้ใหญ่ 71 คนเพื่อเปรียบเทียบยาเอ็กซ์เจด ขนาด 10 และ 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม กับยาดีเฟอริกซามีน ขนาด 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ได้แสดงให้เห็นว่าหลังจาก 12 เดือน ยาเอ็กซ์เจด 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัมวันให้ผลคล้ายกันมากกับยาดีเฟอริกซามีน ในการลดความเข้มข้นของธาตุเหล็กในตับ

2. การศึกษาที่ไม่มีการเปรียบเทียบที่ให้ยาเอ็กซ์เจด ในผู้ป่วยเด็ก 40 คน ที่มีค่ามัธยฐานการรักษานานกว่า 12 เดือนได้แสดงให้เห็นว่ายาปลอดภัยและผู้ป่วยเด็กสามารถรับประทานยาได้ดี

ยังมีผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่อายุตั้งแต่ 2 ถึง 80 ปีโดยมากกว่า 500 คนเพิ่มเติมที่ได้รับยาเอ็กซ์เจดได้เข้าร่วมในการศึกษาเพื่อการศึกษาขั้นทะเบียนยาซึ่งมุ่งที่จะแสดงความความปลอดภัยและความมีประสิทธิภาพของยาเอ็กซ์เจดในการรักษาโรคที่เกิดจากการมีปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายมากเกินไปที่ได้รับการรักษาโดยการให้เลือด

การศึกษาระยะที่ 2 ที่ไม่มีการเปรียบเทียบในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ 184 คนที่เป็นโรคเบต้าธาลัสซีเมีย myelodys-

plastic syndromes และโรคโลหิตจางอื่นๆ ที่พบน้อยโดยใช้จุดยุติการศึกษา (end point) คือ การลดความเข้มข้นของธาตุเหล็กในตับ (liver iron concentration, LIC) ผลของการศึกษานี้สอดคล้องกันกับการศึกษาทดลอง การศึกษาที่ใช้ยาเอ็กซ์เจด 20 และ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน คงและ/หรือลดความเข้มข้นของธาตุเหล็กในตับได้อย่างมีนัยสำคัญ ยาขนาด 5 และ 10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วันเป็นขนาดที่ต่ำเกินไปที่จะบรรลุถึงจุดยุติการศึกษา การศึกษาระยะที่ 2 แบบสุ่ม (randomized control trial) ที่กำลังดำเนินอยู่เพื่อศึกษาความปลอดภัยและความทนทานต่อยาเอ็กซ์เจดในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ที่เป็นโรคโลหิตจางซิกเคิลเซลล์ (sickle cell) และมีโรคที่เกิดจากการมีปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายมากเกินไปที่เกิดจากการรับเลือด

การศึกษาระยะที่ 3

เป็นการเปรียบเทียบยาเอ็กซ์เจด กับยาขับเหล็กชนิดฉีด (ดีเฟอริออกซามีน หรือ เดสเฟอร์าล) ในผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมียเด็กและผู้ใหญ่ 586 คนที่ได้รับเลือดบ่อยโดยมี จุดยุติการศึกษา (end point) เป็นการลดความเข้มข้นของธาตุเหล็กในตับ (liver iron concentration, LIC) หลังจากรักษาไป 1 ปี ผลการศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นว่ายาเอ็กซ์เจด ขนาด 20 และ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วันคงและ/หรือลดความเข้มข้นของธาตุเหล็กในตับ (LIC) ได้อย่างมีนัยสำคัญและไม่ด้อยกว่ายาดีเฟอริออกซามีน

รายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง

ในผู้ป่วยที่รักษาด้วยยาเอ็กซ์เจด มีรายงานการเกิดเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ชนิดร้ายแรง (serious adverse event, SAE) ที่สงสัยว่าเกี่ยวข้องกับยาที่ใช้ศึกษา รวมถึงการเสียชีวิตฉับพลันในผู้ป่วยเด็กโรคเบต้าธาลัสซีเมีย ที่ไม่มี मामที่ ได้รับยาเอ็กซ์เจด 1 คน อย่างไรก็ตาม หลังจากการพิจารณาบทวนอย่างรอบคอบ คณะกรรมการกำกับดูแลความปลอดภัยอิสระพบว่าการเสียชีวิตนี้ไม่เกี่ยวข้องกับยาเอ็กซ์เจด และสรุปว่าเหตุที่สังเกตจนถึงปัจจุบันข้อมูลความปลอดภัยโดยรวมของยาเอ็กซ์เจดเป็นที่ยอมรับได้สำหรับให้ดำเนินการศึกษาวิจัยต่อไปได้เพื่อเป็นการเปรียบเทียบ

สรุปการศึกษาวิจัยของยาเอ็กซ์เจดในคน

ยาเอ็กซ์เจด เป็นสารเคมีชนิดใหม่ที่ถูกพัฒนาขึ้นเพื่อการรักษาโรคที่เกิดจากการมีปริมาณธาตุเหล็กในร่างกายมากเกินไป ข้อมูลจากการศึกษาทดลองทางคลินิกที่ทำจนถึงปัจจุบันแสดงให้เห็นว่ายาเอ็กซ์เจด ในขนาด 20 หรือ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัมต่อวันเป็นยาที่ทนทาน (tolerance) ได้ดีและมีประสิทธิภาพในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดประจำ

การศึกษาวิจัยของยาเอ็กซ์เจดในผู้ป่วยธาลัสซีเมียในไทย

ในปี 2549 จะเริ่มมีการศึกษาวิจัยของยาเอ็กซ์เจดในผู้ป่วยไทยในโรงพยาบาลในสังกัดโรงเรียนแพทย์ต่างๆ

การขึ้นทะเบียนของยาเอ็กซ์เจด

ยานี้ได้รับการจดทะเบียนในประเทศสหรัฐอเมริกาและสวิสเซอร์

แลนด์แล้ว สำหรับประเทศไทยยังไม่อนุมัติให้จำหน่ายในประเทศไทย กำลังอยู่ระหว่างการขอขึ้นทะเบียนยาจากองค์การอาหารและยา (อ.ย.) ของกระทรวงสาธารณสุข ข้อมูลจากบริษัทที่นำเข้ายานี้ คาดว่าจะรับอนุมัติให้ขึ้นทะเบียนยาประมาณกลางปี 2549

อาการข้างเคียงของยาที่พบบ่อย

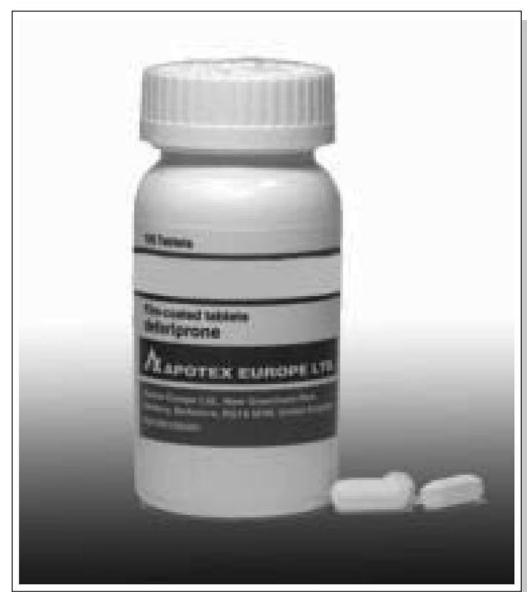
- ระบบทางเดินอาหารได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง
 - ทางผิวหนังได้แก่ ผื่นคัน
 - ระบบไต พบไข่ขาวในปัสสาวะ (proteinuria) การทำงานของไตผิดปกติ (serum creatinine increased)
 - ระบบประสาทได้แก่ ปวดหัว
- ดังนั้นผู้ป่วยธาลัสซีเมียควรได้รับการปรึกษาจากแพทย์ก่อนการรับประทานยา

รูปแบบของยา และการบริหารยา

เป็นยาเม็ดขนาด 125, 250 และ 500 มิลลิกรัมต่อ 1 เม็ด สามารถละลายน้ำดื่มได้เหมาะสำหรับผู้ป่วยเด็ก ขนาดยา 20-30 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง

ยาดีเฟอริโพรน (Deferiprone)

เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทานเป็นยาที่เป็นทางเลือกที่ 2 (second line drug) ของยาดีเฟอริโพรนซึ่งเป็นยามาตรฐาน ของการรักษา (standard treatment) ยาดีเฟอริโพรนจดทะเบียนครั้งแรกในประเทศอินเดียเมื่อปี พ.ศ. 2538 และต่อมาได้รับอนุมัติให้ใช้ในอเมริกาและยุโรป จากการศึกษาพบว่ายานี้สามารถลดปริมาณธาตุเหล็กลงได้อย่างดีผลโดยจะมีระดับเฟอร์ไรตินในเลือดและระดับธาตุเหล็กในตับ (liver iron concentration, LIC) ลดลงเมื่อผู้ป่วยได้รับยาเป็นเวลาดูติดต่อกัน (long - term treatment)



การศึกษาในคน (randomized clinical trial)

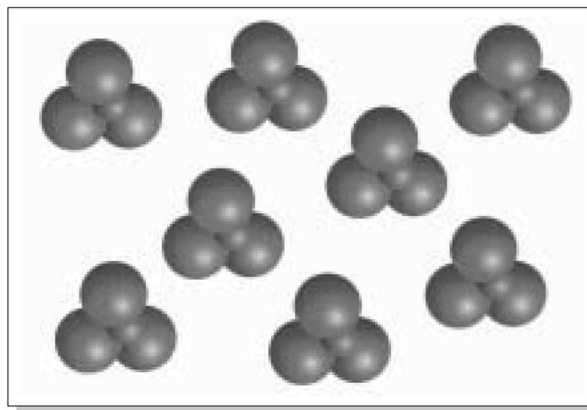
ศึกษาในผู้ป่วยโฮโมซัยกัสเบต้าธาลัสซีเมีย 61 คน ของประเทศอิตาลี ที่ได้ยาขับเหล็กเป็นเวลา 1 ปี โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1

ได้ยาขับเหล็กเตสเฟอรอล 32 คน กลุ่มที่ 2 ได้ยาดีเฟอริโพรน 29 คน
 วัดการทำหน้าที่ของหัวใจด้วย 2 วิธีคือ ตรวจด้วยเครื่องเอ็กซเรย์
 คอมพิวเตอร์หัวใจ (MRI T2*) และวัดการทำงานของหัวใจห้องล่าง
 ข้างซ้าย (left ventricular ejection fraction, EF) พบว่า กลุ่มที่ 1 ที่
 ตรวจด้วยเอ็กซเรย์คอมพิวเตอร์มีค่าการทำงานของหัวใจเพิ่มขึ้นเพียง 13 %
 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ 2 มีค่าการทำงานของหัวใจเพิ่มขึ้น 27 % วัดผลของการ
 ทำงานของหัวใจห้องล่างข้างซ้าย (EF) มีค่าเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่ 2 มากกว่า
 ในกลุ่มที่ 1 (3.1% และ 0.3% ตามลำดับ) การศึกษานี้แสดงว่า
ยาดีเฟอริโพรน มีผลในการขับธาตุเหล็กออกจากหัวใจได้ดีกว่า **ยา
 เตสเฟอรอล**

การศึกษาโดยใช้ยาดีเฟอริโพรน ร่วมกับการให้ยาเตสเฟอรอล
 (combined treatment) พบว่าการให้ยาทั้ง 2 อย่างร่วมกันเป็นการ
 เสริมฤทธิ์ ในการขับธาตุเหล็ก (synergistic effects) ได้ดีโดยการ
 ให้ยาต่อเนื่องกัน เช่นให้เตสเฟอรอล วันจันทร์ - ศุกร์ และให้ยา
 ดีเฟอริโพรน วันเสาร์ - อาทิตย์ ทำให้แพทย์สามารถลดขนาดยาทั้ง 2
 ลง และเป็นทางเลือกการแทรกซ้อนหรือฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของ
 ยาลงผลการศึกษาพบว่า ปริมาณธาตุเหล็กลดลงอย่างมากและผู้ป่วย
 มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

โรคหัวใจกับการเสียชีวิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

โรคหัวใจล้มเหลวจากธาตุเหล็กที่สะสมในหัวใจเป็นสาเหตุการ
 เสียชีวิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โดยพบว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่ได้ยา
 ขับเหล็กเตสเฟอรอลเสียชีวิตจากโรคหัวใจ การศึกษาในประเทศอิตาลี
 ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่เกิดระหว่าง พ.ศ. 2513 - 2536 ช่วงที่ผู้ป่วยได้ยา
 ขับเหล็กระหว่าง พ.ศ.2538 - 2546 โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็น 2 กลุ่มดังนี้
 กลุ่มที่ 1 ได้ยาเตสเฟอรอล 359 คน กลุ่มที่ 2 ได้ยาดีเฟอริโพรน 157
 คน พบว่า 52 คนในกลุ่มที่ 1 (14.5%) มีความผิดปกติทางด้านหัวใจ
 เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ 2 ซึ่งไม่พบเลย และเมื่อศึกษาการเสียชีวิตจาก
 โรคหัวใจพบ 15 คนในกลุ่มที่ 1 (4%) แต่ไม่พบการเสียชีวิตจากโรคหัวใจ
 ในกลุ่มที่ 2 เลย การศึกษานี้สนับสนุนว่า ยาดีเฟอริโพรนลดการสะสม
 ของธาตุเหล็กที่หัวใจได้ดีกว่า ยามาตรฐานในปัจจุบัน



รูปแสดงโมเลกุลของยาดีเฟอริโพรน 3 โมเลกุลของยารับกับธาตุเหล็ก 1 โมเลกุล

ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ของยาพบได้ดังนี้

1. ปวดมวนท้อง คลื่นไส้ อาเจียน พบได้ 3 - 30 % ส่วนใหญ่จะพบ
 ใน 2 สัปดาห์แรกของการได้ยาและร่างกายผู้ป่วยจะปรับตัวได้
2. การทำหน้าที่ของตับผิดปกติ พบได้ 8 % ตรวจเลือดดูหน้าที่ของ
 ตับ (ALTs) จะพบสูงขึ้น อาจพิจารณาหยุดยาถ้า หน้าที่ตับ
 ยังไม่กลับมาปกติ
3. ปวดข้อและข้อบวม พบได้ 4 - 17% ส่วนใหญ่ไม่รุนแรง
 มีเพียงส่วนน้อยเท่านั้นที่มีอาการรุนแรง
4. เม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia / agranulocytosis) เป็น
ฤทธิ์ไม่พึงประสงค์ที่รุนแรง (serious adverse event) พบได้
 1% ดังนั้นผู้ป่วยควรเจาะเลือดดูปริมาณ เม็ดเลือดขาว (CBC)
 ทุก 1 - 2 สัปดาห์ ถ้าปริมาณเม็ดเลือดขาวต่ำ (neutropenia)
 น้อยกว่า 1,500 ตัว ต่อ ลบ.มม. (ANC<1,500) ควรหยุดยา
 และปรึกษาแพทย์

รูปแบบและขนาดของยา

เป็นเม็ดขนาด 500 ม.ก. ต่อ 1 เม็ด การให้ยาขนาด 75 - 100 ม.ก.
 ต่อน้ำหนักตัว 1 ก.ก.

การผลิตและจำหน่าย

ยาดีเฟอริโพรน กำลังอยู่ในระหว่างการขอนำเข้าจดทะเบียน
 อ.ย. ในประเทศไทยส่วนองค์การเภสัชกรรมก็กำลังจะผลิตยานี้ (L1)