

ความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา Deferiprone (GPO-L-ONE®) ชนิดรับประทาน ในผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินของสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติ มหาราชนี

รวีวรรณ เพียรวิทยาพันธุ์ ก.บ.

กลุ่มงานเภสัชกรรม สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชนี แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

Abstract: Safety and Effectiveness of Oral Deferiprone (GPO-L-ONE®) in Iron-Overload Children Patient with Thalassemia at Queen Sirikit National Institute of Child Health

Pienwittayapun R

Department of Pharmacy, Queen Sirikit National Institute of Child Health, Thung Phaya Thai, Ratchathewi, Bangkok, 10400

(E-mail: suttinan5896@gmail.com)

This study aims to assess deferiprone (GPO-L-ONE®) outcomes in thalassemia children patients who iron overload. A retrospective-descriptive study was conducted in thalassemia children patients at Queen Sirikit National Institute of Child Health, Bangkok, Thailand between 2011 and 2016. The patients with serum ferritin level over 1,000 µg/L received deferiprone (GPO-L-ONE®) chelation. Serum ferritin levels was measured every six months, and follow up period eighteen to thirty-six months, Laboratories and clinical safety monitoring were performed. Serum ferritin reduction was analyzed with repeated measures ANOVA. There were forty-five thalassemia children patients, most age between 6 - 10 years and followed up to eighteen months. Serum ferritin decreased from 2,362 (1,407) to 1,564 (830) µg/L ($p < 0.05$). Twenty-eight patients was followed up thirty-six month. The serum ferritin decreased from 2,526 (1,578) to 1,923 (1,059) µg/L ($p < 0.05$). The most common side effect was arthralgia, increasing appetite and gastrointestinal discomfort. Deferiprone (GPO-L-ONE®) effected oral iron-chelating agent in thalassemia children patients who iron overload. Safety monitoring is necessary.

Keywords: Thalassemia, Iron overload, Deferiprone

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์ เพื่อประเมินผลการรักษาด้วยยา deferiprone (GPO-L-ONE®) ในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนของผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับการรักษาที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชนี ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2554 - พ.ศ. 2559 ที่ได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็ก deferiprone (GPO-L-ONE®) และมีระดับ ferritin ในซีรัมเกิน 1,000 ไมโครกรัม/ลิตร ทำการตรวจวัดระดับ ferritin ในซีรัมทุก 6 เดือน เป็นเวลา 18 เดือน และ 36 เดือน โดยใช้การวิเคราะห์แบบ repeated measurement ANOVA และเฝ้าติดตามความปลอดภัยระหว่างใช้ยา ผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่นำมาศึกษาอายุส่วนใหญ่อยู่ระหว่าง 6 - 10 ปี เมื่อมีการติดตามต่อเนื่อง 18 เดือน ในผู้ป่วย 45 ราย พบว่าระดับ ferritin ในซีรัม ลดลงจาก 2,362 (1,407) เหลือ 1,564 (830) ไมโครกรัม/ลิตร และเมื่อติดตามต่อเนื่อง 36 เดือน ในผู้ป่วย 28 ราย พบว่าระดับ ferritin ในซีรัม ลดลงจาก 2,526 (1,578) เหลือ 1,923 (1,059) ไมโครกรัม/ลิตร ซึ่งลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือปวดข้อ ความอยากอาหารเพิ่มขึ้นและปวดท้อง สรุปได้ว่ายา deferiprone (GPO-L-ONE®) มีประสิทธิภาพในการรักษาภาวะธาตุเหล็กเกินในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย อีกทั้งจำเป็นต้องเฝ้าติดตามผลข้างเคียงและความปลอดภัยในการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: โรคธาลัสซีเมีย ภาวะธาตุเหล็กเกิน ยาขับเหล็ก deferiprone

บทนำ

ภาวะเหล็กเกินเป็นหนึ่งในสาเหตุหลักการตายของผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์^{1,2} deferiprone เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน ได้รับการขึ้นทะเบียนให้ใช้ได้ครั้งแรกที่ประเทศอินเดีย ในปีพ.ศ. 2537 ในปีพ.ศ. 2542 สหภาพยุโรปได้อนุญาตให้ใช้เป็นยาขับเหล็กขนานที่ 2 เมื่อใช้ยา desferrioxamine ไม่ได้ผลหรือมีผลข้างเคียง และต่อมาได้ใช้อย่างแพร่หลายในหลายประเทศ ในปี พ.ศ. 2554 ได้รับอนุญาตโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (FDA) ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ส่วนในประเทศไทย deferiprone ได้ผ่านการรับรองจากสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา ในปี พ.ศ. 2552³ โดยองค์การเภสัชกรรมได้ผลิตยานี้คือ จีพีโอ-แอล-วัน (GPO-L-ONE®) มีข้อบ่งใช้สำหรับผู้ที่มีภาวะเหล็กเกินที่ไม่สามารถให้ยา desferrioxamine ที่เป็นยาฉีดได้ มีรายงานการศึกษาในผู้ป่วย 257 ราย จากประเทศอิตาลี พบว่าในผู้ป่วยที่ใช้ยาขับเหล็ก desferrioxamine ไม่สม่ำเสมอ ผู้ป่วยถึงร้อยละ 54 จะเสียชีวิตภายในอายุ 25 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยที่สามารถขับเหล็กได้สม่ำเสมอมีเพียงร้อยละ 2 เท่านั้นที่จะเสียชีวิต² แต่เนื่องจากปัญหาเป็นยาฉีดเข้าได้ผิวหนัง โดยต้องใช้เครื่องช่วยฉีดยาและยามีค่าครึ่งชีวิตสั้น จำเป็นต้องให้ยานาน 8 - 12 ชั่วโมง 5 - 7 วัน/สัปดาห์⁴ ทำให้การใช้ยากลับทำให้มีประสิทธิผลเป็นไปอย่างมีข้อจำกัด ปัญหาของความยุ่งยากและความไม่ร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยาฉีดขับเหล็กดังกล่าวจึงมีผู้ป่วยไม่มากนักที่สามารถใช้และบริหารยาดังกล่าวได้อย่างถูกต้องเหมาะสมและมีความต่อเนื่อง ในต่างประเทศ³ นั้นสัดส่วนของผู้ป่วยที่ใช้ยาได้เป็นอย่างดีมีเพียงร้อยละ 59 - 69 เท่านั้น ในขณะที่จากการศึกษาที่โรงพยาบาล

ศิริราช พบว่า มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 14 เท่านั้นที่มีความสม่ำเสมอต่อการให้ยาฉีด desferrioxamine เนื่องจากเด็กส่วนใหญ่มักไม่ให้ความร่วมมือในการฉีดยา (poor compliance)⁵ ยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) มีข้อดีคือเป็นยาขับเหล็กชนิดรับประทานที่ทำให้ผู้ป่วยให้ความร่วมมือต่อการรักษาอย่างสม่ำเสมอ อีกทั้งยังมีขนาดโมเลกุลที่เล็กสามารถซึมผ่านเข้าไปในเซลล์และขับเหล็กออกจากเซลล์ โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ผลข้างเคียงจากการใช้ยาที่สำคัญ ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดข้อ ข้ออักเสบ เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (ซึ่งทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียแบบรุนแรง) และค่าเอ็นไซม์ตับเพิ่มขึ้น จากประสบการณ์ที่ โรงพยาบาลศิริราช¹ ในการใช้ยา deferiprone ที่ผลิตในประเทศไทยในผู้ป่วยเด็กจำนวน 15 รายในช่วงระยะเวลาตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2551 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2551 ในขนาดยาปกติ คือ 75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ผู้ป่วยถึง 4 รายที่มีระดับเม็ดเลือดขาวลดลงต่ำกว่าเกณฑ์ (ร้อยละ 26) และมีผู้ป่วย 1 รายที่เกิดภาวะ agranulocytosis เกิดขึ้น ปัญหาดังกล่าวนี้อาจสร้างความกังวลใจอย่างยิ่ง ให้กับแพทย์และผู้ดูแลผู้ป่วย เนื่องจากภาวะดังกล่าวอาจนำไปสู่ปัญหาแทรกซ้อน เช่น การติดเชื้อในกระแสโลหิตจนเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้จึงเป็นเหตุผลนำไปสู่การศึกษาเพื่อประเมินผลการลดระดับ ferritin ในซีรัมและผลข้างเคียงหลังจากใช้ deferiprone (GPO-L-ONE[®]) สำหรับการรักษากภาวะเหล็กเกินเรื้อรังในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่เป็นเด็ก

วัตถุประสงค์และวิธีการ

การศึกษานี้เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลัง โดยทบทวนการใช้ยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) จากเวชระเบียนผู้ป่วยนอก หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ทุกรายที่ได้รับการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิด homozygous β -thal, β -thal / Hb E และ Hb H ที่ได้รับการรักษาด้วยยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) ในระหว่าง 1 มกราคม พ.ศ. 2554 - 31 ธันวาคม พ.ศ. 2559 ทั้งนี้สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินีมีแนวทางการรักษาโรคธาลัสซีเมียด้วยยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) คือ ผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียที่มีระดับ ferritin ในซีรัมเกิน 1,000 ไมโครกรัม/ลิตร ต้องไม่ติดเชื้อโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV) ไม่มีปัญหาเรื่องการได้ยิน การมองเห็น ไม่มีปัญหาโรคเรื้อรังทางระบบอื่นๆ เช่น โรคไต โรคตับ ไม่มีปัญหาทางจิตเวช และ/หรือมีการใช้ยา/สารเสพติด ขนาดยาเริ่มต้นไม่เกิน 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ค่อยๆ เพิ่มเป็น 50 - 75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน⁵⁻⁶ ผลลัพธ์หลักคือ การประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยระหว่างการใช้นี้ โดยเก็บข้อมูลก่อนและหลังการได้รับยาต่อเนื่อง เป็นเวลาอย่างน้อย 18 เดือน และ 36 เดือน การวัดค่าประสิทธิผลจากการเจาะเลือดวัดระดับ serum ferritin ทุก 6 เดือน และความปลอดภัยจากการใช้ยา ได้จากการวัดระดับเม็ดเลือดขาวสุทธิ absolute neutrophil count (ANC) ผลข้างเคียงอื่นๆ ได้จากการบันทึกของแพทย์ในเวชระเบียน ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย 45 ราย

และการสัมภาษณ์เพิ่มเติมการวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติเชิงพรรณนา นำเสนอด้วยความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด ค่ามัธยฐาน ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) ช่วงระหว่างควอไทล์ (IQR) และค่า p การวิเคราะห์การวัดซ้ำถูกนำมาใช้เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงตามเวลาในการตรวจทางห้องปฏิบัติการ และระดับ serum ferritin ตามลำดับ วิเคราะห์โดย repeated measurement ANOVA การศึกษานี้ใช้ระดับความเชื่อมั่น 95% โดยค่า p น้อยกว่า 0.05 มีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษานี้ได้ผ่านการรับรองจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี

ผล

ผลการรักษาด้วย deferiprone (GPO-L-ONE[®]) ผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่ได้รับการรักษาด้วยยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) (ตารางที่ 1) ต่อเนื่องเป็นเวลานานอย่างน้อย 18 เดือน จำนวน 45 ราย (homozygous β -thal 5 ราย, β -thal / Hb E 38 ราย และ Hb H disease 2 ราย) อายุเฉลี่ยอยู่ที่ 8.29 (2.51) ปี อายุต่ำสุดคือ 3 ปี อายุสูงสุดคือ 15 ปี ในผู้ป่วยทั้งหมด 45 รายระดับ serum ferritin ลดลงจาก 2,362 (1,407) เป็น 1,564 (830) ไมโครกรัมต่อลิตร ($p < 0.05$) (ตารางที่ 2) ผู้ป่วย 16 ราย (ร้อยละ 35.56) มีค่า serum ferritin น้อยกว่า 1,000 ไมโครกรัมต่อลิตร และผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 2.22) มีค่า serum ferritin น้อยกว่า 500 ไมโครกรัมต่อลิตร การลดลงของ serum ferritin ลดลงอย่างต่อเนื่องในช่วงหกเดือนแรกหลังจากเริ่มการรักษาด้วย deferiprone (ภาพที่ 1) การเปลี่ยนแปลงของระดับฮีโมโกลบิน จำนวนเม็ดเลือดขาว ระดับเม็ดเลือดขาวสุทธิ ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2) ขณะที่ระดับเกล็ดเลือดมีระดับที่เพิ่มขึ้นจากระดับ $375.60 (207.38) \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร เป็น $474.28 (379.53) \times 10^3$ ต่อไมโครลิตร ($p < 0.05$) (ตารางที่ 2) ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับยาเฉลี่ย (SD) ขนาด 51.37 (15.76) มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน (ร้อยละ 69) มีผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 15.5) ที่ได้รับการถ่ายเลือดอย่างสม่ำเสมอและมีระดับ serum ferritin ในซีรัมสูง ได้รับยาขนาด 75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน⁴⁻⁵ และมีผู้ป่วยจำนวน 7 ราย (ร้อยละ 15.5) ได้รับยาขนาด 35 - 40 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เมื่อติดตามต่อเนื่อง 3 ปี ในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียจำนวน 28 ราย พบว่าระดับ serum ferritin เปรียบเทียบก่อนและหลังให้ยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบก่อนกินยา กล่าวคือค่าเฉลี่ย (SD) ของระดับ serum ferritin ลดลงจาก 2,526 (1,578) เป็น 1,923 (1,059) ไมโครกรัมต่อลิตร ($p < 0.05$) แต่ภายหลัง 18 - 36 เดือนระดับ Serum ferritin กลับเพิ่มขึ้น (ภาพที่ 1) จาก 1,509 (865) เป็น 1,923 (1,059) ไมโครกรัมต่อลิตร ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 12 รายที่แพทย์ระบุว่ากินยาไม่สม่ำเสมอและมี 9 รายที่มีระดับ serum ferritin ที่สูงขึ้น โดยที่ขนาดยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) ที่แพทย์สั่งจ่ายไม่ได้ลดลงหรือเปลี่ยนแปลงจากเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 3)

Characteristics	N = 45 Mean (SD) (min, max)	%
Gender		
Male	14	31.11
Female	31	68.89
Age (years)	8.29 (2.51) (3,15)	
Weight (kg)	22.73 (7.04) (11,51)	
Height (cm)	118.98 (13.19)	

ตารางที่ 1 ข้อมูลทั่วไปและผลทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมีย 45 ราย (ต่อ)

	(89,144.5)	
Type of thalassemia		
Homozygous β -thal	5	11.11
Number of red cell transfusion (units/year)	135.80(233.23)	
	(3,548)	
β -thal/ Hb E disease	38	84.44
Number of red cell transfusion (units/year)	38.24(91.80)	
	(1,514)	
Hb H disease	2	4.45
Number of red cell transfusion (units/year)	5.00(4.24)	
	(2,8)	
Splenectomy	22	50
Hemoglobin (g/dL)	7.39(1.48)	
	(3.80,11.50)	
Corrected white blood cells $\times 10^3$ /mL	20.15(29.66)	
	(5.10,147.00)	
Platelets $\times 10^3$ / μ L	375.60(207.38)	
	(132.00,1093.00)	
HBsAg positive	0	
Anti-HCV positive	0	
Serum Ferritin (μ g/L)	2,362(1,407)	
	(1000.20,6811.58)	
GPO-L-ONE [®] (mg/kg/day)	51.37(15.76)	
	(14.28,89.00)	

ตารางที่ 2 ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการได้รับยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) ทุก 6 เดือน จนถึง 18 เดือน ของผู้ป่วย 45 ราย

Laboratories	Initial Mean (SD) (min, max)	6 months Mean (SD) (min, max)	12 months Mean (SD) (min, max)	18 months Mean (SD) (min, max)	P-Value
Hemoglobin (g/dL)	7.39 (1.48) (3.80, 11.50)	7.36 (1.20) (5.20, 9.90)	7.40 (1.32) (5.60, 13.70)	7.38 (1.33) (5.20, 13.20)	0.997
ANC $\times 10^3$ /mL	7.78 (10.06) (1.68, 58.54)	9.24 (13.11) (2.43, 73.98)	8.47 (9.96) (1.63, 47.92)	11.06 (15.95) (1.50, 68.84)	0.110
Platelets $\times 10^3$ / μ L	375.60 (207.38) (132.00, 1093.00)	438.24 (271.27) (152.00, 1426.00)	484.11 (374.41) (146.00, 2155.00)	474.28 (379.53) (24.40, 2371.00)	0.017*
Total Serum ferritin(μ g/L)	2,362 (1,407) (1000.20, 6811.58)	1,841 (994) (455.60, 5413.35)	1,719 (812) (361.70, 3793.80)	1,564 (830) (480.50, 4757.60)	0.003*
Homozygous β -thal	3,283 (2,542)	2,380 (1,323)	2,167 (864)	1,415 (693)	0.527
β -thal/Hb E	2,281 (1,223)	1,783 (963)	1,624 (796)	1,534 (843)	0.006*
Hb H disease	1,595 (531)	1,590 (750)	2,398 (576)	2,503 (428)	-
WBC $\times 10^3$ /mL	20.15 (29.66) (5.10, 147.00)	19.25 (28.41) (3.55, 139.94)	20.16 (27.09) (3.69, 114.10)	22.18 (30.89) (4.33, 137.68)	0.757
GPO-L-ONE [®] (mg/kg/day)	51.37 (15.76) (14.28, 89.00)	52.03 (17.30) (14.28, 89.00)	52.78 (13.27) (18.86, 78.94)	51.66 (18.01) (17.24, 100.00)	0.822

1) ANC = absolute neutrophil count; WBC = white blood cells

2) Descriptive statistics = Mean (std. Deviation) (min, max)

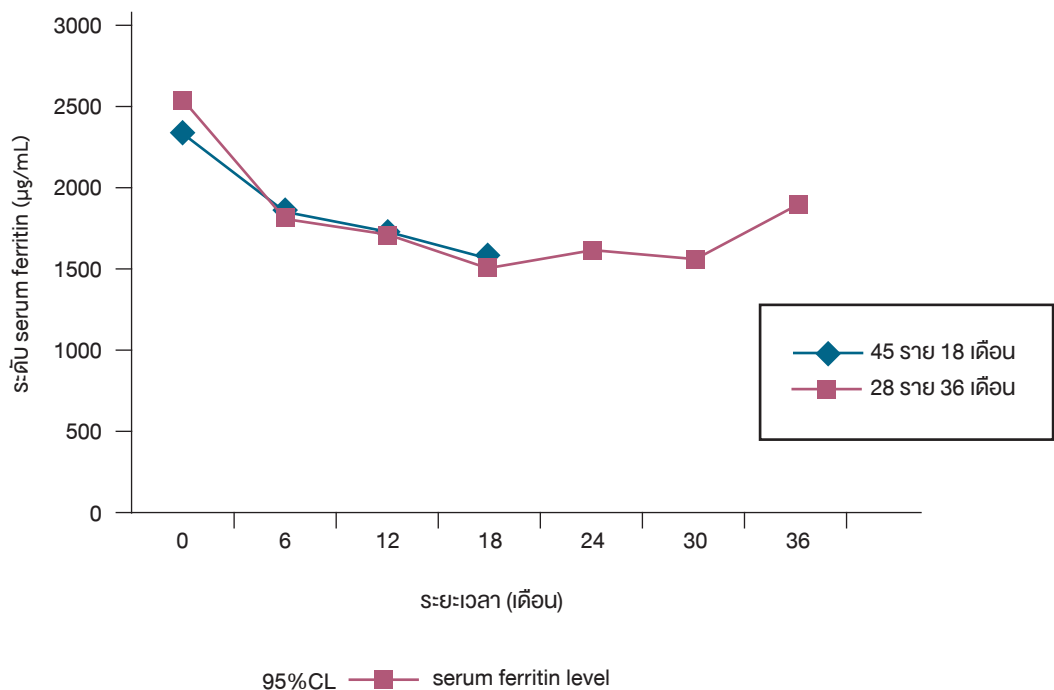
3) A p-value corresponds to repeated measurement ANOVA

4) * = significant at $p < 0.05$

ตารางที่ 3 ผลทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการได้รับยา deferiprone(GPO-L-ONE®) ทุก 6 เดือน จนถึง 36 เดือน ของผู้ป่วย 28 ราย

Laboratories	Initial Mean (SD) (min,max)	6 months Mean (SD) (min,max)	12 months Mean (SD) (min,max)	18 months Mean (SD) (min,max)	24 months Mean (SD) (min,max)	30 months Mean (SD) (min,max)	36 months Mean (SD) (min,max)	p-value
Hemoglobin (g/dL)	7.64_(1.47) (5.70, 11.50)	7.50 (1.16) (5.50, 9.90)	7.57 (1.50) (5.90, 13.70)	7.57 (1.51) (5.20, 13.20)	7.87 (1.67) (5.20, 13.80)	7.67 (1.57) (5.30, 13.60)	7.76 (1.44) (5.70, 12.60)	0.919
ANC x10 ³ /mL	8.79 (11.72) (1.88,58.54)	10.51 (14.94) (2.43, 73.98)	9.20 (10.36) (1.63, 47.92)	11.59 (16.92) (1.50, 68.84)	11.08 (14.90) (1.05, 72.39)	8.77 (11.17) (1.42, 59.31)	10.65 (13.72) (1.46, 48.98)	0.404
Platelets x10 ³ /μL	361.75_(187.75) (132.00, 864.00)	425.00 (216.63) (152.00, 979.00)	435.93 (260.74) (146.00,1085.00)	414.87 (223.89) (151.00, 797.00)	399.54 (202.65) (156.00, 882.00)	424.61 (214.47) (145.00, 930.00)	406.57 (228.12) (139.00, 914.00)	0.558
Total Serum ferritin(μg/L)	2,526 (1,578) (1000.20, 6811.58)	1,804(1,145) (455.60, 5413.35)	1,698(816) (361.70, 3793.80)	1,509(865) (480.50, 4757.60)	1,661(1,000) (318.10, 5436.70)	1,622(722) (564.32, 3150.93)	1,923(1,059) (412.70, 4930.99)	0.013*
WBC x10 ³ /mL	20.33_(26.87) (5.40, 99.27)	21.51 (31.67) (4.38, 139.94)	21.05 (28.30) (4.52, 114.10)	22.83 (32.78) (4.33, 137.68)	24.20 (32.53) (4.00, 139.22)	19.40 (24.47) (1.52, 118.63)	19.90 (21.93) (3.49, 88.04)	0.355
GPO-L-ONE® (mg/kg/day)	50.94_(16.37) (25.00, 89.00)	51.44 (16.86) (16.94, 89.00)	49.99 (12.44) (18.86, 76.92)	47.65 (16.15) (17.24, 86.96)	46.19 (18.79) (20.00, 100.00)	48.73 (25.06) (24.93, 139.54)	50.68 (22.86) (23.25, 133.33)	0.550

- 1) ANC = absolute neutrophil count; WBC = white blood cells
- 2) Descriptive statistics = Mean (std. Deviation) (min, max)
- 3) A p-value corresponds to repeated measurement ANOVA
- 4) * = significant at p < 0.05



ภาพที่ 1 ค่ากลางของระดับ serum ferritin ณ เวลาเริ่มต้นจนถึง 36 เดือน

ตารางที่ 4 อาการข้างเคียงของยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) N = 45

อาการข้างเคียง	จำนวน	ร้อยละ
ปวดข้อ	5	11.11
ความอยากอาหารเพิ่มขึ้น	5	11.11
ปวดท้อง	4	8.89
กล้ามเนื้ออ่อนแรง	3	6.67
เบื่ออาหาร	2	4.44
เวียนศีรษะ	1	2.22
เม็ดเลือดขาวต่ำ	1	2.22
ง่วงนอน	0	0
นอนไม่หลับ	0	0
ระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น	0	0
ปัสสาวะลำบาก	0	0
อุจจาระบ่อยขึ้น	0	0
ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ	0	0

ตารางที่ 4 สรุปผลข้างเคียงของผู้ป่วยเด็ก 45 ราย ผู้ป่วย 5 ราย มีอาการปวดข้อโดยไม่มีอาการอักเสบ (ร้อยละ 11.11) ผู้ป่วย 5 ราย มีความอยากอาหารเพิ่มขึ้น (ร้อยละ 11.11) ซึ่งแยกไม่ได้ว่าเกิดจากการให้เลือดหรือยา ผู้ป่วย 4 รายมีอาการปวดท้อง (ร้อยละ 8.89) ผู้ป่วย 3 รายมีอาการกล้ามเนื้ออ่อนแรง (ร้อยละ 6.67) ผู้ป่วย 2 รายมีอาการเบื่ออาหาร (ร้อยละ 4.44) ผู้ป่วย 1 รายมีอาการเวียนศีรษะ (ร้อยละ 2.22) ผู้ป่วย 1 รายมีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (absolute neutrophil count น้อยกว่า $1,500 \times 10^3 / \text{mL}$) และไม่พบปัญหาเรื่องเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น

วิจารณ์

จากการศึกษาประสิทธิภาพและผลข้างเคียงจากการใช้ยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) ชนิดรับประทานในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินและเข้ารับการรักษาที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี ในช่วงปี พ.ศ. 2554 - 2559 ศึกษาแบบเก็บข้อมูลย้อนหลัง โดยกินยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) ต่อเนื่องอย่างน้อย 18 เดือน ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 45 ราย และต่อเนื่องระยะยาว 36 เดือน ในผู้ป่วยเด็ก 28 ราย โดยวัดค่าระดับ serum ferritin ทุก 6 เดือน ผลการศึกษาด้านประสิทธิภาพของยามีผลสอดคล้องกับผลการรักษาอื่นในผู้ป่วยผู้ใหญ่ กล่าวคือ deferiprone มีประสิทธิภาพในการลดภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียชนิดต่างๆและสอดคล้องกับผลจากการศึกษาของ วิปรี⁷ ซึ่งเป็นการศึกษาร่วมระหว่างสถาบันแบบเปิดเผยชื่อยา กลุ่มการรักษาเดียว ในการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยารับประทาน deferiprone (GPO-L-ONE[®]) ขนาดยา 50-100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ระยะเวลา 1 ปี ศึกษาในเด็กอายุ 3.2 - 19 ปี จำนวน 64 ราย ผลการศึกษาดังกล่าว พบว่า ประสิทธิภาพและอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยชาวไทยในระดับที่ยอมรับได้ โดยมีประสิทธิภาพในการลดระดับ serum ferritin ในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin เริ่มต้นสูงมากกว่า 3,500 ไมโครกรัมต่อลิตร อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับการศึกษาที่พบว่า มีผู้ป่วย 16 ราย ที่มีระดับ serum ferritin เริ่มต้นสูงมากกว่า 2,500 ไมโครกรัมต่อลิตร ยาสามารถลดระดับ serum ferritin จากเริ่มต้นมากกว่าร้อยละ 15 ได้ทั้งหมด ในขณะที่ผู้ป่วยรายที่มีระดับ serum ferritin เริ่มต้นต่ำกว่า 2,500 ไมโครกรัมต่อลิตร ส่วนใหญ่สามารถลดระดับ serum ferritin น้อยกว่า ร้อยละ 15 แสดงว่า ยา deferiprone (GPO-L-ONE[®])

มีประสิทธิภาพในการลดระดับ serum ferritin ได้ดีในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin เริ่มต้นสูง)

จากการติดตามต่อเนื่องระยะยาว 36 เดือน ในผู้ป่วยกลุ่มเดิม 28 ราย พบว่า ระดับ serum ferritin ภายหลัง 18 เดือน ถึง 36 เดือน กลับมีทิศทางสูงขึ้น (รูป 1) ผู้ศึกษาจึงตั้งข้อสงสัยว่าจะเกิดจากขนาดยาที่ได้รับการศึกษานี้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ร้อยละ 84) รับประทานขนาด 35 - 59 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งต่ำกว่าขนาดที่องค์การเภสัชกรรม ผู้ซึ่งผลิตยา deferiprone (GPO-L-ONE[®]) แนะนำคือขนาดยาในผู้ใหญ่และเด็กที่มีภาวะเหล็กเกินจากการรับเลือดสม่ำเสมอในขนาด 75 - 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน หรือเกิดจากความร่วมมือในการกินยาลดลง จากข้อมูลบันทึกเวชระเบียนผู้ป่วยโรคธาลัสซีเมียสถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี และการสอบถามเพิ่มเติมทางโทรศัพท์ผู้ป่วย 12 รายถึงสาเหตุการกินยาไม่สม่ำเสมอ พบว่าผู้ป่วย 7 ราย (ร้อยละ 58) กินยาไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากยาเม็ดใหญ่ มีปัญหาในการกลืนยาเม็ด เด็กเล็กที่กินยาครึ่งเม็ดหรือบดยามีปัญหายามีรสชาติดิบ ผู้ป่วยจำนวน 4 ราย (ร้อยละ 33) ผู้ปกครองแจ้งว่าเด็กไม่ได้อ่านยาเมื่อเที่ยงที่โรงเรียน ผู้ป่วย 1 ราย (ร้อยละ 8) ผู้ปกครองให้หยุดกินยาเนื่องจากเข้าใจผิดคิดว่าการตัดม้ามแล้วไม่ต้องกินยา

ในด้านความปลอดภัย การศึกษาในผู้ป่วย 1 รายที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (absolute neutrophil count น้อยกว่า $1,500 \times 10^3 / \text{mL}$) แพทย์ได้หยุดยา 2 สัปดาห์ ระดับเม็ดเลือดขาวเป็นปกติไม่พบภาวะ agranulocytosis (absolute neutrophil count น้อยกว่า $500 \times 10^3 / \text{mL}$) ซึ่งต่างจากประสบการณ์ที่โรงพยาบาลศิริราช ในการใช้ยา deferiprone ที่ผลิตในประเทศไทยในผู้ป่วยเด็ก 15 ราย ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2551 ถึง ธันวาคม พ.ศ. 2551 ในขนาดยาปกติคือ 75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน¹⁵ พบผู้ป่วยถึง 4 ราย ที่มีระดับเม็ดเลือดขาวลดลงต่ำกว่าเกณฑ์ (ร้อยละ 26) และมีผู้ป่วย 1 รายที่เกิดภาวะ agranulocytosis เกิดขึ้น ทั้งนี้อาจเป็นเพราะขนาดยาที่ใช้แตกต่างกัน สำหรับผลข้างเคียงอื่นมีความคล้ายคลึงกับที่พบในผู้ใหญ่ คือ พบผลข้างเคียงทางระบบกล้ามเนื้อและทางเดินอาหาร โดยมีอาการปวดขา อ่อนแรง ปวดท้องและอยากอาหารเพิ่ม แต่ผู้ป่วยทั้งหมดมีอาการข้างเคียงไม่นานและทนได้ ไม่พบผลข้างเคียงรุนแรงอื่น เช่น hepatotoxicity, visual impairment, ototoxicity, cardiovascular หรือ neurologic

ข้อสังเกตดังกล่าวเป็นแนวทางพัฒนาบทบาทของเภสัชกรในการหาวิธีให้การดูแลผู้ป่วยเด็กและผู้ปกครองร่วมมือในการกินยา โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่ต้องกินต่อเนื่องระยะเวลานาน ดังนี้ คือ การให้การบริบาลผู้ป่วยติดเชื้อ HIV การบริบาลผู้ป่วยโรคลมชัก และการบริบาลผู้ป่วยภูมิคุ้มกันบกพร่อง การหาวิธีที่มีรูปแบบที่เหมาะสมกับเด็ก รสชาติดี ความถี่ในการกินยาให้เหมาะสมกับชีวิตประจำวันของผู้ป่วย การสร้างความตระหนักรู้ความเข้าใจในการกินยาที่ยั่งยืน รวมทั้งรูปแบบการสื่อสารเทคโนโลยีใหม่ที่สามารถเตือนผู้ป่วยไม่ให้ลืมกินยาได้ เพื่อประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีขึ้น และเป็นแนวทางในการดูแลผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่ต้องใช้ยาขับเหล็กชนิดรับประทานทดแทนยาดัดในขนาดที่พอเหมาะ ทั้งยังเพิ่มความมั่นใจในประสิทธิภาพและความปลอดภัยให้แก่แพทย์ผู้รักษาใช้ยา deferiprone ที่ผลิตในประเทศไทยที่มีราคาถูก โดยอาจไม่จำเป็นต้องเปลี่ยนใช้ยาใหม่ที่มีราคาแพงขึ้นเรื่อยๆ

อย่างไรก็ตาม เนื่องจากการเป็นการศึกษาแบบย้อนกลับ ทำให้มีข้อจำกัดด้านความสมบูรณ์ของข้อมูลการประเมินผลความร่วมมือในการกินยาของผู้ป่วย จำนวนผู้ป่วย การประเมินผลข้างเคียงที่เกิดขึ้นจากยาที่แท้จริงและเพื่อประโยชน์ที่มากขึ้น การศึกษาในลำดับต่อไปด้านปัจจัยการให้ความร่วมมือในการกินยารักษาโรคแบบระยะยาวจึงมีความสำคัญไม่น้อยไปกว่าประสิทธิภาพของยาและคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นในระยะยาว

สรุป

Deferiprone (GPO-L-ONE®) เป็นยาขับเหล็กชนิดรับประทานที่มีประสิทธิภาพในการขับเหล็กสามารถลดธาตุเหล็กในกระแสเลือด จำเป็นต้องเฝ้าติดตามผลข้างเคียงและความปลอดภัยในการใช้ยาอย่างใกล้ชิด

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณแพทย์หญิงอรุณทศ มีแก้วกุลชูธร หน่วยโลหิตวิทยา ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี อาจารย์ที่ปรึกษาให้คำแนะนำและสนับสนุนการศึกษานี้ แพทย์หญิงวารุณี วานเดอร์พิทท์ พรรณพณิช และนางสาวสุทธีรัตน์ มีชอบธรรม นักวิชาการปฏิบัติการ ที่กรุณาให้คำปรึกษาด้านวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติ

References

1. Sipornswan P, Pongtanakul B, Viprakasit V. Prospective clinical evaluation for serious adverse events and complications due to deferiprone (L-1) in pediatric patients. *Journal of Hematol & Transfusion Medicine* 2008;33.
2. Ceci A, Baiardi P, Catapano M, Felisi M, Cianciulli P, De Sanctis V, et al. Risk factors for death in patients with beta-thalassemia major: results of a case-control study. *Haematologica* 2006; 91:1420-1.
3. Viprakasit V. Clinical practice guideline for deferiprone in patients with iron overload: The Government Pharmaceutical Organization (GPO) of Thailand. Bangkok; 2009.
4. DRUGDEX® Evaluations Deferiprone. In: DRUGDEX® System. MICROMEDEX Inc., Greenwood Village, Colorado (Edition expires [unknown]).
5. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89:739-61.
6. Pootrakul P, Sirankapracha P, Sankote J, Kachintorn U, Mauugsab W, Sriphen K, et al. Clinical trial of deferiprone iron chelation therapy in beta-thalassaemia/haemoglobin E patients in Thailand. *Br J Haematol* 2003; 122:305-10.
7. Viprakasit V, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, Torcharus K, Pongtanakul B, Laothamatas J, et al. Deferiprone (GPO-L-ONE®) monotherapy reduces iron overload in transfusion-dependent thalassemias: 1-year results from a multicenter prospective, single arm, open label, dose escalating phase III pediatric study (GPO-L-ONE; A001) from Thailand. *Am J Hematol* 2013; 251-60.