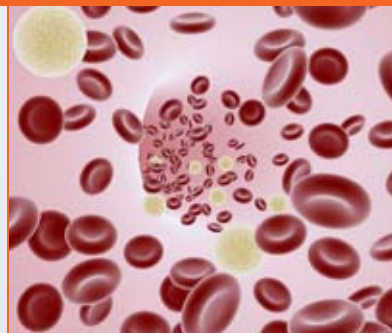


แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษา ภาวะเหล็กเกินด้วยยาดีเฟอริพرون

Clinical Practice Guideline for Deferiprone in Patients with Iron Overload



HEMO
CHROMATOSIS

รศ.ดร.นพ.วิพร วิประกษิต
Associate Professor Vip Viprakasit

สนับสนุนการจัดพิมพ์โดย



Profile

แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะเหล็กเกินด้วยยาดีเฟอริพرون Clinical Practice Guideline for Deferiprone in Patients with Iron Overload

ผู้พิมพ์: รศ.ดร.นพ.วิปร วิประกษิต
Associate Professor Vip Viprakasit
พ.บ.(เกียรติคุณอันดับ 1), ประกาศนียบัตรการแพทย์ชั้นสูง (กุมารฯ)
ว.ว. (กุมารเวชศาสตร์), ดุษฎีบัณฑิต (Molecular Haematology, Oxford)

สถานที่ติดต่อ: สาขาโลหิตวิทยาและองค์โลหิต ภาควิชากุมารเวชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล
เขตบางกอกน้อย กรุงเทพฯ 10700
โทรศัพท์ 0 - 2419 - 7000 ต่อ 9363
โทรสาร 0 - 2412 - 2113 E - mail: sivvp@mahidol.ac.th

ข้อมูลบรรณานุกรม หอสมุดแห่งชาติ

รศ.ดร.นพ.วิปร วิประกษิต

แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะเหล็กเกินด้วยยาดีเฟอริพرون

กรุงเทพฯ

36 หน้า

พิมพ์ครั้งแรก กรกฎาคม 2552

จำนวน 5,000 เล่ม

แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะเหล็กเกินด้วยยาดีเฟอริพرون



Intro คำนำ

duction

เป็นที่ทราบกันดีว่า ภาวะเหล็กเกิน (iron overload) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญ และเป็นสาเหตุการตายลำดับต้นๆ ของผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ซึ่งเป็นโรคโลหิตจางทางพันธุกรรม ที่มีความชุกสูงที่สุดในโลกและเป็นปัญหาสำคัญในทางสาธารณสุขของประเทศไทย เนื่องจากมีผู้ป่วยไม่ต่ำกว่า 600,000 คน ทั่วประเทศ และคาดการณ์ว่าเฉพาะในประเทศไทยมีประชากรผู้ป่วยไม่น้อยกว่า 50,000 - 100,000 ราย ที่มีภาวะเหล็กเกิน และมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาขับธาตุเหล็ก

ในอดีตนั้น ยาขับธาตุเหล็ก มีเฉพาะชนิดยาฉีดเดสเฟอรอล (desferal) หรือ desferoxamine ซึ่งมีความยุ่งยากในการบริหารยาและมีราคาแพง เนื่องจากต้องนำเข้าจากต่างประเทศเป็นหลัก จึงทำให้ผู้ป่วยจำนวนไม่มากที่สามารถเข้าถึงยาดังกล่าวและได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาขับเหล็กที่เหมาะสมได้ จึงทำให้มีผู้ป่วยธาลัสซีเมียเป็นจำนวนมาก ซึ่งควรจะเป็นกำลังสำคัญของชาติต้องเสียชีวิตก่อนวัยอันควร ด้วยภาวะแทรกซ้อนทางตับหัวใจและต่อมไร้ท่อจากภาวะเหล็กเกินที่เกิดขึ้น แต่ไม่สามารถเข้าถึงยาขับธาตุเหล็กได้

เป็นที่น่ายินดีว่าในปัจจุบันองค์การเภสัชกรรม แห่งประเทศไทย ประสบความสำเร็จอย่างงดงามในการวิจัยพัฒนายาขับเหล็กชนิดรับประทาน ในชื่อว่า ดีเฟอริพรอน (deferiprone) หรือ ในชื่อการค้าว่า GPO - L - ONE® โดยองค์การเภสัชกรรม ประเทศไทย สามารถผลิตยาดังกล่าวขึ้นได้ทั้งหมดตั้งแต่ระดับวัตถุดิบในประเทศ ซึ่งความสำเร็จดังกล่าวถือเป็นความก้าวสำคัญในการพัฒนาคุณภาพการดูแลรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมียในประเทศไทย ให้มีความเจริญรุดหน้าบนอารยประเทศ นอกจากนี้ ผลผลิตที่ได้ยังสามารถส่งขายยังประเทศเพื่อนบ้านใกล้เคียงที่มีผู้ป่วยธาลัสซีเมียเป็นจำนวนมากเช่นกัน และเป็นแนวทางในการนำเงินตราเข้าประเทศได้ในอีกสัปดาห์หนึ่งด้วย

ด้วยวิสัยทัศน์ของท่านผู้อำนวยการองค์การเภสัชกรรม (น.พ.วิฑิต อรรถเวชกุล) ที่เล็งเห็นความสำคัญของการวิจัยและพัฒนายาขับเหล็กชนิดรับประทาน GPO - L - ONE® ให้มีความสมบูรณ์ และถูกต้องตามหลักการศึกษาวิจัยทางคลินิกในระดับสากล องค์การเภสัชกรรม

แห่งประเทศไทย ร่วมกับมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย และ สมาคมโลหิตวิทยาแห่งประเทศไทยจึงได้ร่วมกันดำเนินการวิจัยดังกล่าว ภายใต้ชื่อ โครงการศึกษาวิจัย GPO - L - ONE® - A001 เรื่อง “การศึกษาวิจัยร่วมระหว่างสถาบันระยะเวลาติดตามผู้ป่วย 1 ปี แบบเปิดเผยชื่อยา กลุ่มการรักษาเดียวในการประเมินประสิทธิผลและความปลอดภัยของยาต้านประทาน GPO - L - ONE® (50 - 100 mg/kg/day) ที่มีผลต่อการลดระดับธาตุเหล็กในเลือด หัวใจ ตับ ในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียที่ได้รับการวินิจฉัยว่ามีธาตุเหล็กสะสมเกินเนื่องมาจากการได้รับเลือด” โดยการศึกษาวิจัย ดังกล่าวเป็นการศึกษาวิจัยในลักษณะสหสถาบัน เพื่อประเมินประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยาดังกล่าว ในประชากรชาวไทย จำนวน 150 ราย จากทั้งหมด 5 สถาบัน คือ รพ.ศิริราช รพ.รามาธิบดี รพ.จุฬาลงกรณ์ รพ.พระมงกุฎเกล้า และ รพ.ศูนย์จังหวัดนครปฐม โดยโครงการดังกล่าวได้ผ่านการอนุมัติจากคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในคนจากทุกสถาบัน และได้เริ่มดำเนินการรวบรวมผู้ป่วย และ จ่ายยาวิจัยตั้งแต่มกราคม 2551 ที่ผ่านมาโดยมีผลการดำเนินการเป็นที่น่าพอใจ เบื้องต้นพบว่ายาดีเฟอริพرونที่ผลิตขึ้นเองในประเทศไทยนี้มีประสิทธิผลและอัตราการเกิดผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยชาวไทยในระดับที่ยอมรับได้

โดยดำริของ ศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง คุณหญิง สุดสาคร ตูจินดา ประธานมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ที่มุ่งหวังให้การใช้ยาดีเฟอริพرون (deferiprone) ในผู้ป่วยชาวไทยที่มีภาวะเหล็กเกินเป็นไปอย่างปลอดภัย และได้ประโยชน์สูงสุด ข้าพเจ้าจึงได้รับมอบหมายจากมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ให้จัดทำหนังสือ “แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะเหล็กเกินด้วยยาดีเฟอริพرون” เล่มนี้ขึ้นเพื่อใช้เป็นคู่มือสำหรับแพทย์ พยาบาลและบุคลากรทางการแพทย์ที่ต้องดูแลผู้ป่วยที่ต้องใช้ยาดังกล่าวให้มีความรู้ความเข้าใจในการใช้ยาดังกล่าวได้อย่างถูกต้อง ตลอดจนแนะนำแนวทางในการตรวจติดตาม และเฝ้าระวังผลแทรกซ้อนจากการใช้ยาดังกล่าวที่อาจจะเกิดขึ้นได้

ในโอกาสนี้ข้าพเจ้าขอขอบพระคุณศาสตราจารย์เกียรติคุณ แพทย์หญิง วรพรรณ ตันไพจิตร กรรมการมูลนิธิ ที่ได้ช่วยกรุณาตรวจทานต้นฉบับและให้คำแนะนำอันเป็นประโยชน์ต่อการจัดพิมพ์หนังสือคู่มือฉบับนี้สำเร็จลุล่วงลงได้ด้วยดี ข้าพเจ้าหวังเป็นอย่างยิ่งว่าท่านผู้อ่านจะได้ประโยชน์จากหนังสือเล่มนี้ และสามารถนำความรู้ที่ได้ไปปรับใช้ในเวชปฏิบัติ เพื่อยังประโยชน์แก่ผู้ป่วย อันเป็นความปรารถนาสูงสุดของพวกเราเหล่าบุคลากรทางการแพทย์ทุกคน

แนวทางเวชปฏิบัติในการรักษาภาวะเหล็กเกินด้วยยาดีเฟอริพرون

Clinical Practice Guideline for Deferiprone in Patients with Iron Overload

บทนำ

เหล็กเป็นธาตุโลหะหนักที่เป็นองค์ประกอบสำคัญของร่างกายมนุษย์ โดยเหล็กส่วนใหญ่จะอยู่ในรูปสารประกอบเชิงซ้อนกับโปรตีนหลายชนิด ที่สำคัญได้แก่ ฮีโมโกลบินซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของเม็ดเลือดแดง และมีหน้าที่ในการขนถ่ายออกซิเจนในร่างกาย โดยปกติมนุษย์จะรับธาตุเหล็กมาจากอาหารเป็นหลัก (วันละ 1 - 2 มิลลิกรัม) และเหล็กส่วนใหญ่จะถูกขับออกทางอุจจาระในปริมาณใกล้เคียงกับที่รับประทานเข้าไป ดังนั้นร่างกายจึงมีสมดุลของการควบคุมปริมาณธาตุเหล็ก โดยเหล็กที่ใช้สร้างเม็ดเลือดแดงจะได้มาจากการหมุนเวียนเหล็กที่ได้มาจากการสลายเม็ดเลือดแดงเก่านั่นเอง แต่เมื่อใดก็ตามที่มนุษย์รับธาตุเหล็กเพิ่มเติมจากแหล่งอื่น โดยเฉพาะการรับเลือด โดยในเลือด 1 ถุงจะมีธาตุเหล็ก 200 - 250 มิลลิกรัม คิดเป็น 200 เท่า ของเหล็กที่ได้รับจากอาหารในสภาวะปกติ เหล็กที่เกินเหล่านี้ ร่างกายจะไม่มีกลไกในการกำจัดออกได้จึงนำไปสู่ ภาวะเหล็กเกิน ในที่สุด

ภาวะเหล็กเกิน

ภาวะเหล็กเกิน (Iron overload หรือ hemochromatosis) หมายถึง การที่ร่างกายมีธาตุเหล็กสะสมอยู่ในอวัยวะ และเนื้อเยื่อต่างๆ มากกว่าปกติ และเหล็กที่สะสมนั้นเป็นพิษและส่งผลเสียต่อการทำงานของระบบต่างๆ ภายในร่างกาย และเป็นเหตุที่ทำให้อายุขัยสั้นลงหรือเสียชีวิต² ได้

สามารถแบ่งสาเหตุของภาวะเหล็กเกินในมนุษย์ได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ

1. ภาวะเหล็กเกินจากความผิดปกติทางพันธุกรรม (hereditary hemochromatosis) เกิดจากความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลของธาตุเหล็ก² ในปัจจุบันแบ่งได้เป็นประเภท 1, 2a, 2b, 3 และ 4 โดยแต่ละชนิดจะมีลักษณะจำเพาะ มีอาการ อาการแสดง



และความรุนแรงแตกต่างกันไป สำหรับในประเทศไทยนั้นจากการศึกษาโดย วิพร วิประกษิต และคณะฯ พบว่าภาวะเหล็กเกินทางพันธุกรรมที่ตรวจพบ และมีการศึกษายืนยันในระดับ ยีน ได้แก่ ชนิด 1, 2b และ 4 โดยพบในผู้ป่วยไม่กี่ครอบครัวและมีจำนวนน้อย³⁻⁷ ดังนั้นสาเหตุภาวะเหล็กเกินทางพันธุกรรมดังกล่าว จึงมี

อุบัติการณ์ต่ำในประเทศไทย และอาจไม่ใช่ปัญหาสำคัญในทางคลินิก ซึ่งแตกต่างจากประเทศในทวีปยุโรปที่พบยีนแฝงของภาวะเหล็กเกินทางพันธุกรรมสูงถึง 15 - 30%² ในบางกลุ่มประชากร สำหรับรายละเอียดของภาวะเหล็กเกินทางพันธุกรรมดังกล่าว และแนวทางการรักษาจะไม่ขอกล่าวถึง

2. ภาวะเหล็กเกินทางพันธุกรรมแบบทุติยภูมิ (secondary iron overload) ซึ่งเกิดจากโรคเรื้อรังต่างๆ ที่มีภาวะเหล็กเกินเกิดขึ้นจากการรับธาตุเหล็กเพิ่มเติมจากการรับเลือดหรือการดูดซึมเพิ่มจากระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากภาวะ ineffective erythropoiesis หรือโรคที่ทำให้มีการหลั่งสารเฮปซิดิน (hepcidin) ซึ่งควบคุมการดูดซึมเหล็กจากลำไส้เล็กลดลง⁸ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย คือ ภาวะเหล็กเกินจากโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ซึ่งเป็นโรคโลหิตจางทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทย โดยผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ นั้นไม่น่าจะน้อยกว่า 50,000 - 100,000 รายต่อปี^{9,10} ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ (transfusion dependent thalassemia) เป็นผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ที่สุดในประเทศที่จะมีภาวะเหล็กเกินเกิดขึ้น ซึ่งสาเหตุก็เกิดขึ้นสืบเนื่องโดยตรงจากการได้รับเลือด โดยเฉพาะผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ (β -thalassemia major) และเบต้าธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบินอี (β -thalassemia/Hb E) ที่มีอาการรุนแรง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับเลือดสม่ำเสมอ (transfusion independent thalassemia) เช่น ผู้ป่วยธาลัสซีเมีย ชนิดฮีโมโกลบินเอช (Hb H disease) ก็ยังมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเหล็กเกินได้เนื่องจากมีการดูดซึมเหล็กผ่านทางลำไส้เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้มีภาวะเหล็กเกินเกิดขึ้นตามมา^{11,12}

สาเหตุสำคัญที่ทำให้ภาวะเหล็กเกินเกิดขึ้นได้ เนื่องจากร่างกายมนุษย์นั้นไม่มีกลไกในการกำจัดธาตุเหล็กที่เกินออกไป โดยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ นั้น ในเลือดทุกถุงที่ผู้ป่วยได้รับจะมีธาตุเหล็กอยู่ในปริมาณ 200 - 250 มิลลิกรัม ซึ่งคิดเป็น

100 - 150 เท่าของปริมาณธาตุเหล็กปกติที่ร่างกายได้รับจากการดูดซึมธาตุเหล็ก ผ่านระบบทางเดินอาหารในแต่ละวัน ดังนั้นเหล็กที่สะสมในร่างกายจะเกิดผลเสียต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆ อาทิ ตับ หัวใจ ไต และระบบต่อมไร้ท่อ นำไปสู่โรคแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมามากมาย ได้แก่ หัวใจวาย หัวใจเต้นผิดจังหวะ ตับเป็นผังผืด และตับวาย โรคเบาหวาน ภาวะพร่องอีร์รอยด์ซอร์โอมินและซอร์โอมินเพค ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะเหล็กเกิน จะมีภาวะตัวเตี้ย ตัวเล็ก และไม่มีการเจริญเติบโตเป็นหนุ่มเป็นสาวตามปกติ¹³

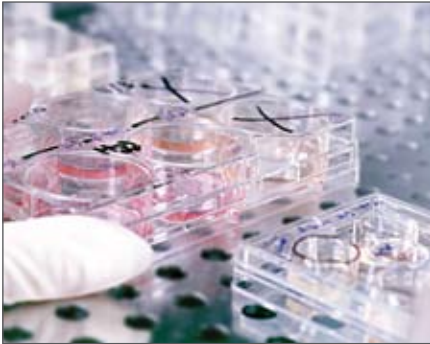
สำหรับโรคอื่นๆ ที่ต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ เช่น ภาวะไขกระดูกฝ่อทั้งจากพันธุกรรม หรือเกิดขึ้นเอง (hereditary and acquired bone marrow failure) โรคของการสร้างเซลล์เม็ดเลือดแดงลดลง (Diamond Blackfan Anemia) และสร้างผิดปกติ (dyserythropoietic anemia) ผู้ป่วยโรคไขกระดูกทำงานผิดปกติ (myelodysplastic syndrome) ผู้ป่วยเหล่านี้จะมีความทำงานของไขกระดูกลดลง ไม่สามารถสร้างเม็ดเลือดแดงได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกาย จึงทำให้มีภาวะซีด อ่อนเพลีย และอาจนำไปสู่ภาวะหัวใจวายได้ ดังนั้นจึงมีผู้ป่วยจำนวนหนึ่งซึ่งจำเป็นต้องได้รับการถ่ายเลือดอย่างสม่ำเสมอเพื่อทำให้คุณภาพชีวิตดีขึ้น และเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในระยะยาว อย่างไรก็ตามผลเสียจากการรับเลือดอย่างสม่ำเสมอโดยเฉพาะภาวะเหล็กเกินจึงเกิดขึ้นอย่างหลีกเลี่ยงไม่ได้

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย : สาเหตุสำคัญของภาวะเหล็กเกิน

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดในทวีปเอเชียอาคเนย์ เอเชียกลาง และทวีปยุโรปทางตอนใต้¹³ แต่เนื่องจากการอพยพเคลื่อนย้ายถิ่นฐานของประชากรไปยังทวีปอเมริกาเหนือ - ใต้ และทวีปออสเตรเลีย ในปัจจุบันจึงพบโรคธาลัสซีเมียได้เกือบทุกประเทศทั่วโลก โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นโรคพันธุกรรมที่มีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวางตั้งแต่ในระดับพยาธิสภาพ พยาธิสรีรวิทยา อาการ และอาการแสดงออกทางคลินิกไปจนถึงการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีนในระดับโมเลกุล¹⁴

สำหรับในประเทศไทยนั้น ภาวะโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ทั้งชนิดอัลฟ่า และเบต้าธาลัสซีเมียนั้นเป็นโรคทางโลหิตวิทยาพันธุกรรม ที่พบบ่อยที่สุด^{9,15} ประเมินการว่าประมาณ 1% ของประชากรชาวไทยป่วยด้วยโรคดังกล่าว หรือ ประมาณ 500,000 ถึง 600,000 ราย¹⁰ โดยผู้ป่วยที่มี





อาการรุนแรงและมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ นั้นมีประมาณ 15 - 20% ของผู้ป่วยทั้งหมด การรักษาด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular transfusion) จะปฏิบัติในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงโดยเฉพาะผู้ป่วย β thalassemia major, β thalassemia/HbE และ β thalassemia intermedia เพื่อให้มีคุณภาพที่ดี อายุยืนยาวขึ้น โดยแพทย์

จะให้เลือดทุก 2 - 4 สัปดาห์ในขนาด 12 - 15 มล./กก. โดยมุ่งหวังให้ระดับฮีโมโกลบิน (Hb) ก่อนการให้เลือดทุกครั้ง สูงประมาณ 9 - 10 ก./ดล. การรักษาด้วยวิธีการนี้ผู้ป่วยจะหายซีดและยับยั้ง extramedullary erythropoiesis ได้ สุขภาพโดยรวมจะดีขึ้น ผู้ป่วยจะแข็งแรงไม่เหนื่อยง่าย การเจริญเติบโตใกล้เคียงปกติ ขนาดของม้ามไม่โต หรือยุบลง มีการเปลี่ยนแปลงกระดูกใบหน้าน้อย มีอายุยืนยาวขึ้น¹ หากให้การรักษาวินิจฉัยตั้งแต่ผู้ป่วยอายุน้อย กระดูกหน้าจะเปลี่ยนแปลงไม่มาก และม้ามจะไม่โตหรือโตไม่มาก อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีการดังกล่าว ผู้ป่วยต้องมารับเลือดสม่ำเสมอตามแพทย์นัด และจะมีธาตุเหล็กเกินจากเหล็กที่อยู่ในเม็ดเลือดแดงที่ได้รับโดยเฉลี่ยในปริมาณ 200 มิลลิกรัมต่อเลือด 1 ยูนิตโดยใน 1 มิลลิตรของเม็ดเลือดแดงจะมีธาตุเหล็กประมาณ 1.16 มิลลิกรัม¹⁶ หากไม่ได้รับยาขับธาตุเหล็กร่วมด้วยจะมีผลเสียต่ออวัยวะต่างๆ จากภาวะเหล็กที่สะสม ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ (transfusion dependent thalassemia) เป็นผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ที่สุดในประเทศที่จะมีภาวะเหล็กเกินเกิดขึ้น ซึ่งสาเหตุที่เกิดขึ้นสืบเนื่องโดยตรงจากการได้รับเลือด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยธาลัสซีเมียกลุ่มที่ไม่ได้รับเลือดสม่ำเสมอ (transfusion independent thalassemia) ก็ยังมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเหล็กเกินได้เนื่องจากภาวะ ineffective erythropoiesis จะกระตุ้นให้เกิดการยับยั้งการหลั่งสารเฮพซิดินจากตับ ทำให้ไม่มีตัวควบคุมการดูดซึมเหล็กจากลำไส้ที่ทำให้มีภาวะเหล็กเกินเกิดขึ้นตามมา¹³

การประเมินภาวะเหล็กเกิน

โดยส่วนใหญ่ภาวะเหล็กเกินมักจะเกิดขึ้นหลังได้รับเลือดแล้ว 12 - 15 ครั้ง ในปัจจุบันแพทย์จะประเมินภาวะเหล็กเกินได้โดยการวัดระดับค่าซีรัมเฟอร์ริติน (serum ferritin) ซึ่งจะช่วยบ่งบอกถึงปริมาณของธาตุเหล็กในร่างกาย ในคนปกติจะมีระดับเฟอร์ริตินน้อยกว่า 250 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ระดับซีรัมเฟอร์ริติน (serum ferritin) สามารถบ่งบอกถึงปริมาณของ

ธาตุเหล็กที่สะสมในเนื้อเยื่อได้โดยหากระดับ **serum ferritin** สูงกว่า 1,000 นก./มล. หรือมีปริมาณธาตุเหล็ก ในตับมากกว่า 7 มก./ น้ำหนักตับแห้ง 1 กรัม จะถือว่ามีความเสี่ยงเกิดโรค และหากระดับ serum ferritin สูงกว่า 2,500 นก./มล. หรือมีปริมาณธาตุเหล็ก ในตับมากกว่า 15 มก./กรัม (ได้จากการเจาะตัดเนื้อตับ)¹⁷ จะก่อให้เกิดผลร้ายต่ออวัยวะต่างๆ ได้ เช่น ทำให้ตับแข็ง เป็นเบาหวานและมีภาวะหัวใจวาย เป็นต้น

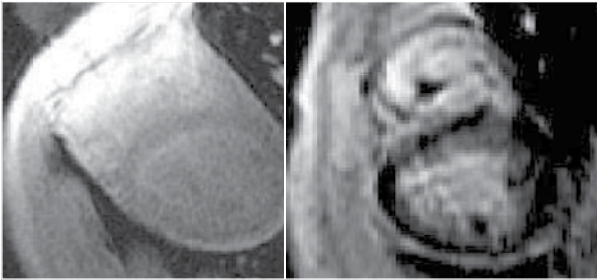
เหล็กที่สูงเกินจะมีปริมาณมากกว่าโปรตีนทรานสเฟอร์ริน (transferrin) ในกระแสเลือดที่จะจับกับธาตุเหล็กไว้ได้ทั้งหมด เหล็กบางส่วนจึงอยู่ในรูปของ non - transferrin bound iron (NTBI and LPI; labile plasma iron) ซึ่งเป็นรูปแบบที่เหล็กจับกับโปรตีนอื่นๆ เช่น อัลบูมิน (albumin) อย่างหลวมๆ สามารถอยู่ในรูป free Fe²⁺ ที่ทำปฏิกิริยาจับออกซิเจน เรียกว่า Fenton reaction ทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (oxygen free radical) ซึ่งเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิด Oxidative damage ต่อโปรตีนและไขมันซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเซลล์และเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกาย¹⁸ ผลจากปฏิกิริยาของอนุมูลอิสระนี้เองทำให้เกิดผลเสียต่ออวัยวะภายในต่างๆ โดยเฉพาะตับ และหัวใจ ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ตับ เซลล์หัวใจ เกิดพังผืดในเนื้อเยื่อทำให้มีภาวะตับแข็ง ตับวาย หัวใจล้มเหลวตามมา ซึ่งภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจนั้น เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในปัจจุบันของผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ได้ถึง 60% สูงกว่าสาเหตุการตายจากอย่างอื่น เช่น ภาวะซีด หรือการติดเชื้อ^{19, 20} ดังนั้นการรักษาด้วยการใช้ยาขับเหล็กจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะมีชีวิตยืนยาว มีคุณภาพชีวิตที่ดี โดยมีผลแทรกซ้อนต่างๆ จากภาวะเหล็กเกินต่ออวัยวะภายในน้อยที่สุด²¹

วิธีการมาตรฐานซึ่งเป็นที่ยอมรับกันในระดับสากลในการประเมินประสิทธิภาพและประสิทธิผลของการรักษาด้วยการใช้ยาขับธาตุเหล็กดังกล่าวที่มีต่อการลดปริมาณเหล็กที่สะสมในอวัยวะภายในที่สำคัญ คือ ตับ และหัวใจด้วยนั้นสามารถทำได้ด้วยวิธีการตรวจด้วยการใช้เครื่องเอ็มอาร์ไอ (Magnetic Resonance Image: MRI) โดยมีผลการตรวจที่แน่นอนเชื่อถือได้ และเป็นวิธีการที่ทำให้ผู้ป่วยไม่ต้องเจ็บตัว หรือเสี่ยงต่ออันตราย เช่น การเจาะตรวจเนื้อตับด้วยเข็ม (liver biopsy)

โดยมีหลักเกณฑ์ว่า

- มีภาวะเหล็กเกินในตับเมื่อมีธาตุเหล็กเข้มข้นในตับ (Liver Iron Concentration; LIC) มากกว่า 7 มิลลิกรัม ต่อเนื้อตับแห้ง 1 กรัม
- มีภาวะเหล็กเกินในหัวใจ เมื่อผลการตรวจวัด Cardiac T2* (อ่านว่า T - two star) น้อยกว่า 20 มิลลิวินาที





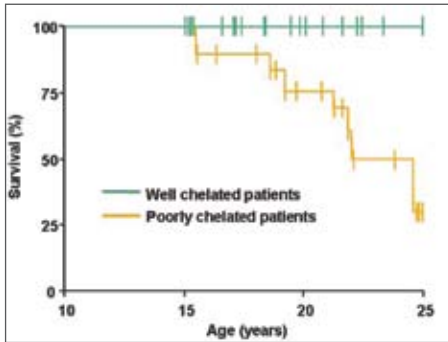
ภาพแสดงการตรวจหัวใจด้วยเครื่องตรวจเอ็มอาร์ไอ (Magnetic Resonance Image: MRI) ด้วยการใช้โปรแกรมการคำนวณ Cardiac T2* โดยภาพทางซ้ายมือ เป็นภาพหัวใจตัดขวางตามปกติ (Cardiac T2* > 20 ms.) และภาพทางขวาแสดงหัวใจที่มีเหล็กสะสม (สีดำ) (Cardiac T2* < 20 ms.)
ดัดแปลงจาก Anderson LJ et al. Eur Heart J 2001;22:2171 - 2179

อย่างไรก็ตามการตรวจทั้ง 2 ชนิดยังมีราคาแพงและไม่สามารถทำได้บ่อยครั้ง ดังนั้นโดยทั่วไปแพทย์จึงมักนิยมใช้การวัดค่าซีรั่มเฟอโรตินมากกว่าเนื่องจากมีราคาถูก (200 - 300 บาท/ครั้ง) ระดับซีรั่มเฟอโรตินอาจจะผันแปรสูงกว่าปกติได้หากร่างกายมีอาการอักเสบติดเชื้อ และการวัดค่าซีรั่มเฟอโรตินเพียงจุดเดียวอาจไม่ดีเพียงพอในการประเมินเหล็กที่สะสมในร่างกาย ดังนั้นแพทย์จึงควรจะต้องเว้นการตรวจค่าเฟอโรตินหากผู้ป่วยกำลังมีไข้ หรือเพิ่งหายจากการติดเชื้อไม่เกิน 1 สัปดาห์ และควรตรวจประเมินธาตุเหล็กเป็นระยะๆ ทุกๆ 2 - 3 เดือน เพื่อประเมินแนวโน้มของธาตุเหล็กในร่างกาย

หลักการรักษาด้วยการใช้ยาขับธาตุเหล็ก (iron chelating therapy)

การรักษาด้วยการใช้ยาขับธาตุเหล็ก (iron chelating therapy) มีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการเพิ่มคุณภาพชีวิต ลดโรคแทรกซ้อน ตลอดจนเพิ่มอัตราการรอดชีวิตในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ดังนั้นเมื่อระดับซีรั่มเฟอโรติน (serum ferritin) สูงกว่า 1,000 นก./มล. ซึ่งจะพบในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ regular transfusion มาแล้วประมาณ 1 ปี หรือได้เลือดมาแล้วประมาณ 15 ครั้ง หรือในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ฉีดเรื้อรังที่ไม่ได้รับเลือดแต่มี serum ferritin สูงได้ ก็มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยการให้ยาขับธาตุเหล็ก desferrioxamine (DESFERAL®)²² ซึ่งเป็นยาขับเหล็กชนิดแรก มีการศึกษาวิจัยในลักษณะ randomized clinical trials ยืนยันว่ายา desferrioxamine สามารถช่วยลดภาวะ iron burden ในร่างกายได้ดี และมีความสัมพันธ์กับการป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งระบบต่อมไร้ท่อ และสามารถลดเหล็กในหัวใจได้²³ ตลอดจนมีประสิทธิภาพในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย จากการศึกษาในต่างประเทศ (แผนภาพที่ 1) แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินมีความสัมพันธ์ตรงกับความสม่ำเสมอ (compliance) ของการใช้ยาขับธาตุเหล็ก^{17,19,21}

แผนภาพที่ 1: แสดงอัตราการรอดชีวิต (survival) ในช่วง 25 ปี แรกของชีวิต เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ขับเหล็กได้ดี (well - chelated patients) และขับเหล็กไม่ดี (poorly - chelated patients)

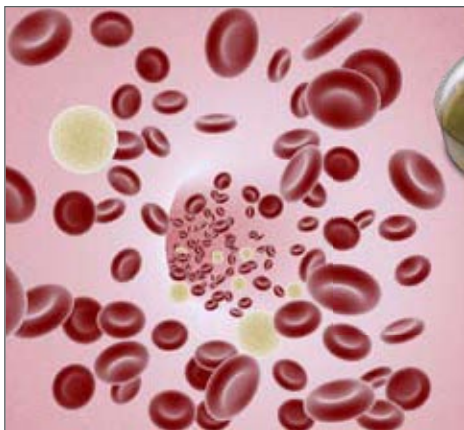


ดัดแปลงจาก Brittenham GM et al. New England Journal of Medicine 1994; 331:567 - 573¹⁷

จากการศึกษาในผู้ป่วย 257 รายจากประเทศอิตาลีพบว่า ในผู้ป่วยที่ใช้ยาขับเหล็ก desferrioxamine ไม่สม่ำเสมอ ผู้ป่วยถึง 54% จะเสียชีวิตภายในอายุ 25 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยที่สามารถขับเหล็กได้สม่ำเสมอมีเพียง 2% เท่านั้นที่จะเสียชีวิต²⁰ แต่เนื่องจากปัญหาของการบริหารยาดังกล่าวที่ยุ่งยาก เนื่องจากเป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous route) โดยใช้เครื่องช่วยฉีดยา (infusion pump) ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้น จำเป็นต้องให้ยานาน 8 - 12 ชั่วโมง 5 - 7 วัน/สัปดาห์ ทำให้การใช้ยาดังกล่าวให้มีประสิทธิภาพเป็นไปได้ยาก มีข้อจำกัด ปัญหาของความยุ่งยากและความไม่ร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยาฉีดขับเหล็กดังกล่าว จึงมีผู้ป่วยไม่มากนักที่สามารถใช้และบริหารยาดังกล่าวได้อย่างถูกต้อง เหมาะสม และมีความต่อเนื่อง (good compliance) ในต่างประเทศนั้น สัดส่วนของผู้ป่วยที่ใช้ยาได้เป็นอย่างดี มีเพียง 59 - 69% เท่านั้น²¹ ในขณะที่จากการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราชพบว่ามีผู้ป่วยเพียง 14% เท่านั้นที่มีความสม่ำเสมอต่อการใช้ยาฉีดเดสเฟอรอล เนื่องจากผู้ป่วยเด็กส่วนใหญ่ มักไม่ให้ความร่วมมือในการฉีดยา (poor compliance)²⁴ เหล่านี้จึงเป็นเหตุผลที่นำไปสู่การศึกษาวิจัยยาขับเหล็กชนิดใหม่ๆ ซึ่งสามารถรับประทานได้โดยยาดังกล่าวจำเป็นจะต้องมีประสิทธิภาพและให้ประสิทธิผลดีไม่ด้อยกว่ายาฉีดขับเหล็ก

การใช้ยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน (deferiprone)

การรักษาด้วยการใช้ยาขับเหล็กในรูปยารับประทานจึงเป็นทางออกที่สำคัญของผู้ป่วยต่อปัญหาภาวะเหล็กเกิน จากการศึกษาในต่างประเทศแสดงให้เห็นชัดเจนว่า ความร่วมมือของ



ผู้ป่วยต่อยาขับเหล็กชนิดรับประทานสูง
ขึ้นอย่างชัดเจนถึง 79 - 95% (good
compliance)^{16,21} โดยยาขับเหล็กดัง
กล่าว คือ ยา deferiprone หรือ ยา L1
ซึ่งเป็นยาขับเหล็กชนิดรับประทานชนิด

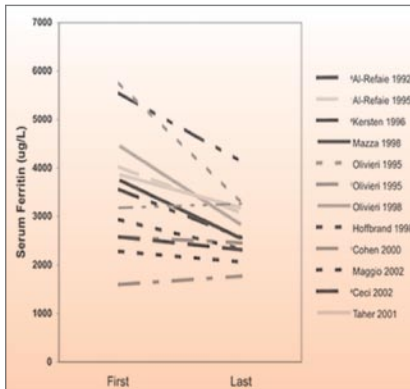
แรกที่เกิดขึ้น และมีใช้ในทางคลินิก นับตั้งแต่ช่วงทศวรรษที่ 1980 เป็นต้นมา²⁵

ยา deferiprone หรือ (1,2 - dimethyl - 3 - hydroxypyrid - 4 - one; L1) มี
คุณสมบัติเป็นยาขับเหล็กในกลุ่ม bidentate คือ ยา 3 โมเลกุลจะจับกับเหล็ก 1 อะตอม (3:1
complexes) ยาดังกล่าวสามารถดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและมากกว่า 75% จะถูกขับออกทาง
ปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง^{25 - 28} ยานี้มีอายุครึ่งชีวิตสั้นประมาณ 2 - 2.5 ชั่วโมง ดังนั้นจึง
จำเป็นต้องบริหารยาดังกล่าวอย่างน้อยวันละ 3 ครั้ง จึงจะได้ระดับยาที่สม่ำเสมอ และพอเพียง
ที่จะกำจัดธาตุเหล็กออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะเป็นหลัก ยานี้สามารถจับได้กับสังกะสี
(Zn) จึงอาจทำให้ระดับสังกะสีในเลือดลดลงได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย
สามารถรับประทานยาดังกล่าวก่อนหรือหลังอาหารก็ได้เนื่องจากอาหารไม่มีผลลดปริมาณยาที่
ถูกดูดซึม ผลการขับเหล็กจะขึ้นอยู่กับขนาดยาที่ใช้ ต้องมีการคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้
ป่วยแต่ละราย โดยแบ่งขนาดยาที่ให้ออกเป็น 3 เวลา (เช้า - กลางวัน - เย็น) และพิจารณา
ปรับขนาดยาตามผลตอบสนองต่อการรักษาที่มีต่อปริมาณธาตุเหล็กที่ประเมินได้ทั้งในเลือด
ตับ หรือหัวใจ

ประสิทธิภาพของยา deferiprone

จากการศึกษาในประเทศถึงประสิทธิภาพของยาดังกล่าวพบว่ามีความหลากหลาย
ของการตอบสนองต่อยา deferiprone (L1) ในการลดระดับธาตุเหล็กในร่างกาย มีทั้งที่ยา
ดังกล่าวได้ผลดี และมีผลจำกัดในการลดระดับธาตุเหล็กในร่างกาย^{16,23,29 - 31} ดังแสดงใน
แผนภาพที่ 2

แผนภาพที่ 2: แสดงการเปรียบเทียบระดับซีรัมเฟอร์ริตินในผู้ป่วยที่ได้รับยา deferiprone (L1) ก่อนและภายหลังการรักษาเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความหลากหลายของการตอบสนองต่อการรักษาดังกล่าว ที่มีรายงานในวารสารทางการแพทย์



ดัดแปลงจาก Kontoghiorghes GJ & Kolnagou A. Haematologica 2006; 91(1)³²

โดยการศึกษาเกือบทั้งหมดทำในกลุ่มประชากรชาวตะวันตก (Caucasian) และผู้ป่วยจากตะวันออกกลาง (Middle East) เป็นหลัก โดยข้อมูลของผู้ป่วยชาวไทยยังมีจำกัดมาก ในปัจจุบันมีข้อแนะนำการบริหารยา L1 ในลักษณะใช้ยาเดี่ยว (monotherapy) ผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินจากการรับเลือดอย่างสม่ำเสมอจะต้องใช้ยาในขนาด 75 - 100 มก./กก./วัน และในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิด *intermedia* ที่ไม่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอควรใช้ยาในขนาด 40 - 50 มก./กก./วัน¹⁶

การศึกษาทางเภสัชจลศาสตร์พบว่าระดับยาอิสระจะแปรผันไปในผู้ป่วยแต่ละราย ดังนั้นการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยแต่ละคนจึงไม่เท่ากัน แม้จะใช้ยาขนาดเดียวกันและผู้ป่วยบางรายอาจไม่ตอบสนองต่อยา deferiprone (L1) เลยก็ได้ ผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะเหล็กเกินระดับเฟอร์ริตินอาจไม่เปลี่ยนแปลง ในขณะที่บางรายจะลดลงได้หลังการใช้ยา deferiprone (L1) โดยผู้ป่วยที่มีระดับเฟอร์ริตินเริ่มต้นสูงมาก (>4,000 นก./มล.) จะเห็นการเปลี่ยนแปลงได้ชัดเจนมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มต้นด้วยระดับเฟอร์ริตินต่ำกว่า (>2,000 นก./มล.)^{33, 34} จากผลการศึกษาวิจัยในลักษณะของ meta - analysis ของยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินพบว่า 51.8% ของผู้ป่วยที่ได้รับยา L1 ในขนาด 75 มก./กก./วัน หรือมากกว่าจะสามารถทำให้เกิด negative iron balance ได้²³ ซึ่งคล้ายคลึงกับอัตราการตอบสนองต่อการรักษาที่ รพ. ศิริราช (54%, วิปร วิประภชิต) การศึกษาในอีก 3 รายงานซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง L1 และ

desferrioxamine ไม่พบความแตกต่างกันในแง่ประสิทธิผลในการขับธาตุเหล็ก ภายหลังการรักษา 1 ปี ทั้งในแง่ของระดับซีรั่มเฟอไรติน, เหล็กที่ขับออกทางปัสสาวะ (urinary iron excretion) หรือ เหล็กที่สะสมในตับ (liver iron concentration)^{23,35,36}

สำหรับการเปลี่ยนแปลงของธาตุเหล็กในอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะตับและหัวใจนั้น ในรายที่ตอบสนองกับยา deferiprone (L1) จะสามารถลดปริมาณเหล็กที่สะสมในอวัยวะภายใน โดยขึ้นกับขนาดของยาและวิธีบริหารยาที่ใช้ ดังนั้นการวัดระดับธาตุเหล็กในตับด้วยเครื่อง MRI จึงมีประโยชน์ในการประเมินประสิทธิผลของการใช้ยา deferiprone ร่วมไปกับการวัด parameter ต่างๆ ทางเลือด ได้แก่ ซีรั่มเฟอไรติน, non - transferrin bound iron (NTBI) และ labile plasma iron (LPI) สำหรับในปัจจุบันยา deferiprone (L1) เป็นยาขับเหล็กเพียงตัวเดียวที่มีการศึกษาผลในทางคลินิกในระยะยาว (ประมาณ 6 ปี) พบว่าสามารถป้องกันการเกิดโรคหัวใจจากภาวะเหล็กเกินและลดอัตราการตายจากโรคหัวใจได้^{37 - 39} ในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย เมเจอร์ พบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยา deferiprone (L1) เพียง 4% ที่มีโรคหัวใจจากภาวะเหล็กเกิน ในขณะที่ผู้ป่วยซึ่งฉีดยา desferrioxamine (DESFERAL[®]) สม่าเสมอมีอัตราการเกิดโรคหัวใจสูงถึง 20%⁴⁰ ดังนั้น การตรวจติดตามการทำงานของหัวใจก่อนและหลังการรักษาด้วยการตรวจ EKG, echocardiography และการวัดระดับธาตุเหล็กในหัวใจด้วยเครื่องเอ็มอาร์ไอ (MRI) จึงเป็นอีกวิธีการที่สำคัญในการประเมินประสิทธิผลของยาดังกล่าว

กลไกหนึ่งที่มีอาจมีผลต่อระดับยาในเลือดและประสิทธิผลในการขับธาตุเหล็กคือ กระบวนการในการกำจัดยาออกจากร่างกาย ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า 20% ของยาดังกล่าวจะถูกขับออกทางอุจจาระโดยเมื่อยาดังกล่าวไปถึงตับจะมีการเปลี่ยนแปลงผ่าน 2 กระบวนการคือ การขับ L1 - iron complex ออกทางน้ำดีในบางส่วนหรือมีการจับกันของยาในรูป L1 - glucuronic acid complex ซึ่ง glucuronidated L1 นี้จะไม่จับกับเหล็กและอัตราการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการ glucuronidation นั้นควบคุมโดยเอนไซม์ uridine -

glucuronyltransferase (UGT1A1 และ UGT1A6) นี้ อาจมีอิทธิพลต่อระดับยา ตลอดจนประสิทธิภาพของยา deferiprone (L1) ได้¹⁶ ปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีว่าปัจจัยทางเภสัชพันธุศาสตร์ (Pharmacogenetics) ที่แตกต่างกันไปในแต่ละชาติพันธุ์ เป็นตัวกำหนดผลการตอบสนองที่สำคัญต่อการรักษาด้วยยา จึงเป็นไปได้ว่า เอนไซม์ UGT1A1 และ UGT1A6 polymorphisms ที่เกี่ยวข้องกับการทำลายยาที่แตกต่างกันอาจมีผลตอบสนองต่อการรักษาที่แตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล



ผลแทรกซ้อนและผลข้างเคียง จากยา deferiprone

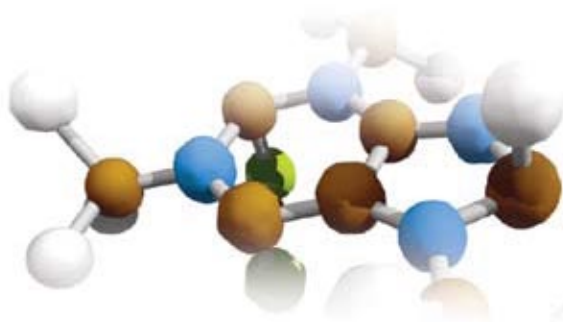
มีรายงานของผลแทรกซ้อนและผลข้างเคียงที่สำคัญจากการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วย ได้แก่ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำทั้ง **agranulocytosis** และ **neutropenia**^{30, 41 - 43} การเกิดภาวะ agranulocytosis คือการที่ระดับเม็ดเลือดขาวสุทธิ (absolute neutrophil count) $< 500 \times 10^6/\text{ดล.}$ มีรายงานในต่างประเทศว่าพบได้ 0.4 - 0.6% / 100 patient - years และพบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ neutropenia



(absolute neutrophil count $< 1500 \times 10^6/\text{ดล.}$) ได้สูงถึง 2.1 - 5.4% ต่อปี จึงทำให้การใช้ยาดังกล่าวไม่เป็นที่แพร่หลาย ซึ่งทำให้เป็นข้อจำกัดสำคัญของการใช้ยาดังกล่าวในต่างประเทศ และมีส่วนสำคัญที่ทำให้ยาดีเฟอริพรอน ได้รับการขึ้นทะเบียนเป็นยากลุ่มรอง (second line therapy) โดยสหภาพยุโรป ในการรักษาผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินและมีข้อบ่งชี้ เฉพาะผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาฉีดเดสเฟอรัลได้เท่านั้น⁴⁴ ตลอดจนยาดังกล่าวยังไม่ผ่านความเห็นชอบ และให้ขึ้นทะเบียนจากคณะกรรมการอาหารและยาแห่งสหรัฐอเมริกาในขณะนี้^{22,23}

สำหรับในประเทศไทยนั้นจากการศึกษาของ รศ.นพ.วิปร วิประกษิต และคณะ พบอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะ neutropenia ถึง 8.3% โดยมีผู้ป่วย 2 ใน 5 รายที่มีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรง ($< 500 \times 10^6/\text{ดล.}$) มีภาวะติดเชื้อร่วมด้วย และมี 1 รายที่เกิดเป็น agranulocytosis ซึ่งอุบัติการณ์ดังกล่าวสูงกว่าที่มีรายงานในต่างประเทศอย่างมีนัยสำคัญ⁴⁵ นอกจากนี้ประสบการณ์ที่ รพ.ศิริราช ในการใช้ยาดีเฟอริพรอนที่ผลิตในประเทศไทย ในผู้ป่วยเด็กจำนวน 15 ราย ในช่วงระยะเวลาตั้งแต่เดือน กันยายน 2551 ถึง ธันวาคม 2551 ในขนาดยาปกติ คือ 75 มก./กก/วัน ก็พบผู้ป่วยถึง 4 รายที่มีระดับเม็ดเลือดขาวลดลงต่ำกว่าเกณฑ์ (26%) และมีผู้ป่วย 1 รายที่เกิดภาวะ agranulocytosis เกิดขึ้น ปัญหาดังกล่าวนี้อาจสร้างความกังวลใจอย่างยิ่งให้กับแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยเนื่องจากภาวะดังกล่าวอาจนำไปสู่ปัญหาแทรกซ้อนเช่นการติดเชื้อในกระแสโลหิตจนเป็นเหตุให้ผู้ป่วยเสียชีวิตได้

ในปัจจุบันเรายังมีองค์ความรู้ที่จำกัดเกี่ยวกับกลไกตลอดจนพยาธิสรีรกำเนิดของปัญหาเม็ดเลือดขาวต่ำที่เกิดขึ้นโดยในปี ค.ศ.1994 Cunningham JM และคณะ⁴⁶ ได้ศึกษาในหลอดทดลองว่ายาขับเหล็กทั้งชนิดดีเฟอริพรอนและเดสเฟอรัล มีผลเป็นพิษโดยตรงต่อการ



เจริญเติบโตของเซลล์ไขกระดูกชนิด CFU - GM (Colony forming - Granulocyte Macrophage) ที่เพาะเลี้ยงในห้องทดลอง ซึ่งกลไกดังกล่าวเกิดขึ้นจากยาดังกล่าวไปจับกับเกล็ดซึ่งเป็นธาตุที่สำคัญที่เซลล์จะต้องใช้ อย่างไรก็ตาม ผลการศึกษาพบว่าดีเฟอริพอรอนมีผลเป็นพิษต่อเซลล์น้อยกว่าเดสเฟอโรลถึง 16 เท่า ซึ่งขัดแย้งกับข้อเท็จจริงทางคลินิกที่พบภาวะแทรกซ้อนต่อไขกระดูก เฉพาะในผู้ป่วยที่ใช้ยาดีเฟอริพอรอนเท่านั้น จึงเป็นไปได้ว่ารูปแบบ²² ของการศึกษาวิจัยแบบ *in vitro* ที่ใช้อาจไม่ได้พอที่จะตอบคำถามถึงสาเหตุของภาวะดังกล่าวได้นอกจากนี้ เมื่อนำเอาไขกระดูกของผู้ป่วย 1 ราย ที่มีประวัติเกิดภาวะ neutropenia จากยาดีเฟอริพอรอนมาเพาะเลี้ยงในหลอดทดลองและทดลองใส่ยาขับเกล็ดทั้ง 2 ชนิดเข้าไปโดยตรงก็ไม่พบว่าเซลล์ CFU - GM ของผู้ป่วยรายดังกล่าวมีความไวต่อการเกิดเป็นพิษแตกต่างจากเซลล์ไขกระดูกของคนปกติแต่อย่างใด⁴⁶

ในปี ค.ศ.2006 Vlachaki E. และคณะ⁴⁷ ได้รายงานผลการศึกษาวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดชนิดต่างๆ ได้แก่ BFU - E (Burst Forming Unit - Erythroid), CFU - GEMM (Granulocyte erythrocyte - monocytes - megakaryocytes colony - forming unit), CFU - GM, CFU - G และ CFU - M จากการเพาะเลี้ยงเซลล์ที่แยกจากเลือดที่เจาะจากหลอดโลหิตดำ เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้ยาฉีดเดสเฟอโรล และยาดีเฟอริพอรอน และคนปกติ ผลการศึกษพบว่า ผู้ป่วยธาลัสซีเมียจะมีปริมาณ CFU - GEMM มากกว่าคนปกติ ในขณะที่ผู้ป่วยซึ่งได้รับยาดีเฟอริพอรอนจะมีปริมาณ CFU - M น้อยกว่าคนปกติในขณะที่ปริมาณ CFU - GEMM และ CFU - GM เพิ่มขึ้นโดยปริมาณ CFU - G ไม่สูงกว่าปกติ แสดงถึงการยับยั้งการเจริญเป็นเซลล์ตัวแก่ (**maturation arrest**) ระดับของ CFU - GM เป็นหลัก จากยาดีเฟอริพอรอน นอกจากนี้เมื่อนำเอาซีรัมของผู้ป่วยที่ได้ยาดีเฟอริพอรอนมาใส่ในหลอดทดลองที่มีเซลล์เพาะเลี้ยงจากไขกระดูกคนปกติก็พบว่าไม่มีผลยับยั้ง

การเจริญของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดขาว
ทุกระยะยกเว้น ระยะต้นๆ คือ CFU - GEMM
ซึ่งบ่งว่ายาดีเฟอริพرون น่าจะมีผลยับยั้ง
การเจริญเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวตัวแก่ระยะ
สุดท้ายได้

อย่างไรก็ตามในปัจจุบันแพทย์
ยังไม่สามารถพยากรณ์ได้ว่าผู้ป่วยรายใด
ที่จะเกิดปัญหาดังกล่าวและจะเกิดขึ้นเมื่อใด
ดังนั้น จึงมีความจำเป็นที่การใช้ยาขับเหล็ก
ชนิดรับประทานดังกล่าวจะต้องอยู่ในความ
ดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอย่างใกล้ชิด
ตลอดจนมีระบบในการตรวจติดตามระดับ



เม็ดเลือดขาวในกระแสเลือด และบริหารจัดการปัญหาผลแทรกซ้อนดังกล่าว เพื่อลดความเสี่ยง
ที่จะเกิดผลเสียต่อร่างกายและสุขภาพของผู้ป่วยในระยะยาว

ภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ที่พบอุบัติการณ์ได้สูงได้แก่ ภาวะปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน
(14 - 24%) การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ตับ liver transaminase (5 - 20%) ภาวะปวดข้อ
(3 - 38.5%) และที่สำคัญคือ มีรายงานการเกิดพังผืดในตับ (liver fibrosis) ช่วงทศวรรษ
ปี 2000^{48,49} ทำให้มีข้อกังขาในการใช้ยา deferiprone และทำให้การใช้ยาดังกล่าวยังไม่แพร่
หลายนัก^{25,30,42,44,50,51} อย่างไรก็ตามการศึกษาในเวลาต่อมาก็แสดงให้เห็นว่าภาวะพังผืดในตับที่
เกิดขึ้นน่าจะเป็นผลแทรกซ้อนจากการติดเชื้อตับอักเสบ ซี (Hepatitis C) ที่พบร่วมในกลุ่ม
ประชากรที่ศึกษามากกว่าที่จะเป็นผลโดยตรงจากยา deferiprone จึงทำให้ความกังวลต่อ
ผลแทรกซ้อนดังกล่าวลดลง

แนวทางของการใช้ยา deferiprone ในประเทศไทย

เป็นที่น่ายินดีว่า องค์การเภสัชกรรมประเทศไทย ประสบความสำเร็จอย่างงดงามใน
การพัฒนาและผลิตยาดังกล่าวได้จากสารตั้งต้น ทั้งในระดับห้องทดลอง และระดับอุตสาหกรรม
ตลอดจนการศึกษาชีวสมมูล (Bioequivalence) ก็พบความสอดคล้องใกล้เคียงกับยาดั้งเดิมซึ่ง
ผลิตในต่างประเทศ (Ferriprox[®], Apopharm Co. Ltd., Canada) อย่างไรก็ตามเนื่องจาก
ข้อจำกัดของยา deferiprone ที่กล่าวมาข้างต้นหากยาดังกล่าวจะถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลาย
ในประเทศไทยโดยปราศจากความระมัดระวัง และความรู้ ความเข้าใจ เกี่ยวกับผลดีและ

ผลแทรกซ้อนที่จะเกิดขึ้นได้ การใช้ยา deferiprone ก็จะเป็นเรื่องที่มีความเสี่ยงสูงกับทุกภาคส่วนทั้งแพทย์ ผู้ป่วย และส่วนราชการที่เกี่ยวข้อง

สำหรับในประเทศไทยนั้น จากการศึกษาวิจัยในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชาวไทยจำนวน 60 รายนั้น พบว่าเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ได้ เช่นเดียวกับที่มีรายงานในต่างประเทศ ดังแสดงในตารางที่ 1 โดยไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีผื่นแพ้ยาเกิดขึ้น

ตารางที่ 1 : ผลแทรกซ้อนที่พบจากประสบการณ์การใช้ยา Deferiprone ในผู้ป่วยเด็กโลหิตจางธาลัสซีเมียชาวไทย จำนวน 60 ราย ในระยะเวลา 2 ปี (กรกฎาคม 2549 - เมษายน 2551) ที่โรงพยาบาลศิริราช

ลำดับ	ชนิดของผลแทรกซ้อน	N	%
1	ปวดท้อง (Abdominal pain)	11	18.3
2	คลื่นไส้ / อาเจียน (Nausea / Vomiting)	8	13.3
3	ภาวะตับอักเสบ (Transaminitis)	8	13.3
4	ปวดข้อ/ข้ออักเสบ (Arthralgia)	5	8.3
5	เม็ดเลือดขาวต่ำ และต่ำอย่างรุนแรง (Neutropenia/ Agranulocytosis)	5	8.3
6	ทานจุ / หิวบ่อย (Increase appetite)	2	3.3
7	เวียนศีรษะ (Dizziness)	2	3.3
8	อุจจาระเหลว (Increase stool frequency)	2	3.3
9	อ่อนแรง (Fatigue)	1	1.6
10	เกร็ดเลือดต่ำ (<100,000/ul) (Thrombocytopenia)	1	1.6
11	ปัสสาวะเป็นเลือด (Hematuria)	1	1.6
12	ระดับสังกะสีต่ำ (Decreased Zn level)	1	1.6

ที่มา : รศ.ดร.น.วิพร วิประภนิต สาขาโลหิตวิทยาและองค์โลหี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล (2552)



แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยที่ต้องใช้ยา deferiprone จำเป็นที่จะต้องคำนึงถึงปัจจัยที่สำคัญ 2 ประการคือ

1. ประสิทธิภาพของการใช้ยาดังกล่าวโดยวัดจากอัตราการตอบสนองของยา deferiprone ในขนาดที่เหมาะสม ในการลดระดับธาตุเหล็กที่สะสมในเลือดและในร่างกาย
2. ปัญหาผลแทรกซ้อน และผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ซึ่งข้อมูลทั้ง 2 ประการจะเป็นปัจจัยที่สำคัญที่จะนำไปใช้ในการกำหนดแนวทางในการใช้ยาดังกล่าวได้อย่างถูกต้องสำหรับผู้ป่วยแต่ละราย ภายใต้ขนาดที่เหมาะสมโดยมีปัญหแทรกซ้อนและผลข้างเคียงน้อยที่สุด ตลอดจนเป็นข้อมูลพื้นฐานในการตรวจติดตามประเมินผลดี และผลเสียจากการใช้ยาดังกล่าวในระยะยาวต่อไป

ผู้ป่วยที่แพทย์สามารถเลือกใช้ยา deferiprone

1. ผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียทั้งชนิด
 - (1) เบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ (β thalassemia major)
 - (2) เบต้าธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบินอี (β Thalassemia / Hb E disease)
 - (3) เบต้าธาลัสซีเมีย อินเตอร์มีเดีย (β thalassemia intermedia)
 - (4) อัลฟาธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินเอช (Hb H disease)

โดยได้รับการวินิจฉัยด้วยการตรวจเม็ดเลือดแดง (CBC) ชนิดของฮีโมโกลบิน (hemoglobin typing) และ/หรือตรวจยืนยันด้วยการตรวจความผิดปกติระดับดีเอ็นเอ (molecular diagnosis)

2. อายุมากกว่า 6 ปี

- มีระดับธาตุเหล็ก (serum ferritin) มากกว่า 1,000 นก./มล.
- ในผู้ป่วยเพศหญิงวัยเจริญพันธุ์ต้องไม่ตั้งครรภ์

ผู้ป่วยที่แพทย์ควรงดเว้นการใช้ยา deferiprone

- ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดสม่ำเสมอ เนื่องจากโรคของไขกระดูก เช่น MDS, aplastic, anemia, DBA เป็นต้น
- มีการติดเชื้อโรคภูมิคุ้มกันบกพร่อง (HIV)
- มีปัญหาทางจิตเวช และ/หรือ มีการใช้ยาเสพติด หรือสารเสพติด
- มีการทำงานของตับที่ผิดปกติมาก โดยระดับ alanine transaminase (AST) > 250 IU/L
- มีระดับเม็ดเลือดขาวสุทธิ (absolute neutrophil count) จากการตรวจประเมินก่อนเริ่มยา ต่ำกว่า $1,500 \times 10^6$ /ดล.

หลักเกณฑ์ที่แพทย์ควรหยุดใช้ยา deferiprone

- มีผลแทรกซ้อนจากการใช้ยา deferiprone โดยเฉพาะภาวะ neutropenia (absolute neutrophil count $< 1500 \times 10^6$ /ดล.) และ agranulocytosis (absolute neutrophil count $< 500 \times 10^6$ /ดล.)
- พบความผิดปกติจากการตรวจทางห้องปฏิบัติการ โดยเฉพาะระดับของ liver transaminase ที่สูงกว่าค่าเริ่มต้น เป็น 3 เท่า หรือ AST > 250 IU/L
- พบความผิดปกติจากการตรวจร่างกาย หรือ การตรวจพิเศษทางการมองเห็น การได้ยิน หรือ การตรวจหัวใจ ดังนั้นจึงควรมีการตรวจประเมินดังกล่าวเป็นระยะๆ ทุกปี
- ไม่ตอบสนองต่อการรักษา
- ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ จากการใช้ยา ที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาเสริม

ขนาดยา deferiprone ที่ควรให้ และการปรับขนาดยา:

ผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินจากการรับเลือดอย่างสม่ำเสมอควรใช้ยาในขนาด 75 - 100 มก./กก./วัน

โดยให้ในขนาดเริ่มต้น 50 มก./กก./วัน
ในการตรวจครั้งที่ 1 หลังจากนั้นให้ยาในขนาด





ดังกล่าวติดต่อกันเป็นเวลา 2 - 4 สัปดาห์ ต่อจากนั้นให้ปรับเพิ่มขึ้นเป็น 60 มก./กก./วัน เป็นเวลาอีก 2 - 4 สัปดาห์ แล้วจึงให้ปรับขนาดเพิ่มมาอยู่ในระดับ 75 มก./กก./วัน โดยแพทย์ผู้ดูแล จะต้องตรวจสอบค่าระดับเม็ดเลือดขาวสุทธีก่อนปรับยาต้องอยู่ในระดับ $> 1500 \times 10^6/\text{ดล.}$ เสมอ ภายในระยะเวลา 3 เดือน หลังเริ่มยาในขนาด 75 มก./กก./วัน หากพบว่าระดับเฟอไรตินลดลงน้อยกว่า 15% ของระดับเริ่มต้น ถือว่าไม่มีการตอบสนองต่อยา แพทย์ผู้ดูแลสามารถปรับขนาดยาเพิ่มได้ 5 - 10 มก./กก./วัน และประเมินผลในทุกๆ 3 - 4 เดือน โดยมีขนาดยาสูงสุดที่ 100 มก./กก./วัน เนื่องจากคุณสมบัติของยา deferiprone ที่มีระยะครึ่งชีวิตสั้น แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยจะต้องพยายามคำนวณและแบ่งขนาดยา GPO - L - ONE® ที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันให้ได้ไม่ต่ำกว่า 3 ครั้งต่อวัน

สำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดที่ไม่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ โดยเฉพาะคนไข้ผู้ใหญ่ ควรใช้ยาในขนาด 40 - 50 มก./กก./วัน โดยเริ่มจากการใช้ยาในขนาดต่ำๆ ก่อนเช่นเดียวกัน

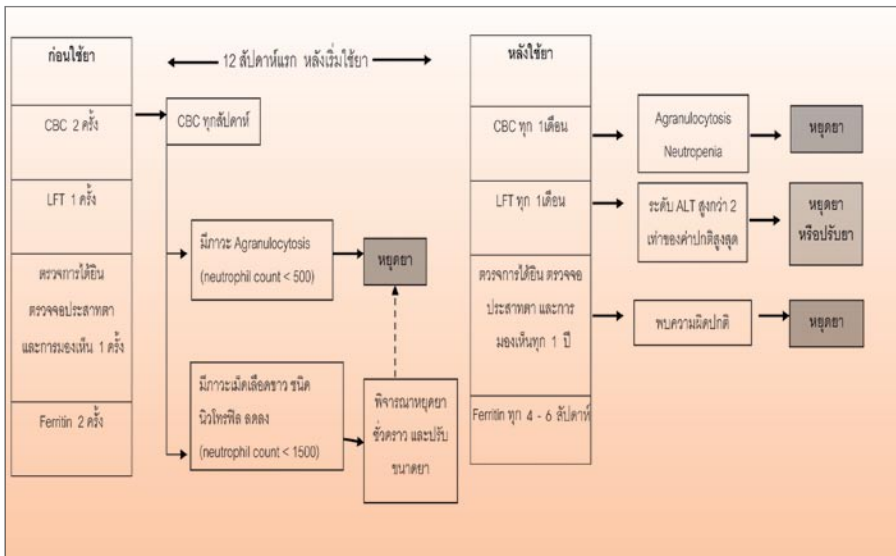
การตรวจประเมินก่อน และหลังใช้ยา deferiprone

ก่อนใช้ยา **deferiprone** แพทย์ควรตรวจเลือดเพื่อประเมินความพร้อมของผู้ป่วยได้แก่

1. ความสมบูรณ์ของเม็ดเลือด (Complete Blood Count: CBC) เนื่องจากมีรายงานของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำเป็นผลแทรกซ้อนที่สำคัญ
2. การทำงานของตับ (Liver Function Test: LFT) โดยเฉพาะค่า ALT ซึ่งมีรายงานว่าเพิ่มสูงขึ้นได้ในผู้ป่วยบางรายถึงแม้ว่าข้อมูลในปัจจุบันจะยืนยันว่าการเกิดภาวะพังผืดในตับและตับวายที่มีรายงานนั้นไม่ได้สัมพันธ์โดยตรงจากพิษของยา deferiprone ที่ใช้ก็ตาม
3. ระดับของสังกะสีในเลือด (Zn) เพื่อใช้ในการติดตามดูผลข้างเคียงจากยา deferiprone ที่อาจทำให้ระดับสังกะสีในเลือดลดลงได้

หลังจากเริ่มใช้ยาแล้วเพื่อประโยชน์และความปลอดภัยสูงสุดของผู้ป่วยควรมีการตรวจประเมินค่า CBC ทุกสัปดาห์ในช่วง 3 เดือนแรก (รวม 12 สัปดาห์) และหลังจากนั้นควรตรวจติดตาม CBC และ LFT ทุกเดือน โดยหากมีความผิดปกติเกิดขึ้นก็อาจมีความจำเป็นที่จะต้องปรับขนาดยาหรือหยุดยาได้ ดังแผนภาพที่ 3

แผนภาพที่ 3: แนวปฏิบัติเพื่อความปลอดภัยในการใช้ยา deferiprone



แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแล ปัญหาเม็ดเลือดขาวต่ำเนื่องจากยา ดีเฟอริพโซน (Clinical Practice Guideline for Neutropenia and/or Agranulocytosis due to Deferiprone)

1. ผู้ป่วยทุกรายที่ได้รับยาดีเฟอริพโซนควรจะได้รับแจกบัตรประจำตัวผู้ป่วยซึ่งจัดเตรียมโดยมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย ภายในบัตรดังกล่าวบรรจุข้อแนะนำและรายละเอียดเกี่ยวกับผลแทรกซ้อนดังกล่าวเพื่อให้แจ้งให้ผู้ป่วย แพทย์และ/ หรือ บุคลากรทางการแพทย์ ที่ดูแลผู้ป่วยในภาวะฉุกเฉินได้รับทราบ

ตัวอย่าง “บัตรประจำตัวผู้ป่วยที่รับยาดีเฟอริพ론”

ด้านนอกบัตร

หากมีข้อสงสัยในเรื่องของการดูแลผู้ป่วยรายนี้ กรุณาติดต่อ นพ./พญ. _____ โรงพยาบาล _____ โทร _____ หรือคุณ _____ โทร _____ โทรได้ทุกวันไม่เว้นวันหยุดราชการ ตลอด 24 ชั่วโมง ขอสงวนลิขสิทธิ์: มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย 2558 โรงพยาบาลศิริราช โทรศัพท 02-4197000 ถึง 8339	MEDICAL EMERGENCY CARD มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย  ชื่อ.....นามสกุล..... เป็นผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียซึ่งมีการแทรกซ้อน และขณะนี้ได้รับยาฉีดป้องกันภาวะแทรกซ้อน Deferiprone (L1) ซึ่งอาจมีผลข้างเคียงสำคัญ คือ “ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ” “Agranulocytosis” และ “Neutropenia”
---	--

ด้านในบัตร

ข้อมูลทั่วไป 1. ถ้าผู้ป่วยมีไข้ และแสดงอาการติดเชื้อ ต้องตรวจ CBC หากพบว่า ANC < 1000/mm³ กรุณาเริ่มให้การรักษาแบบ febrile neutropenia และ ดำเนินการส่งต่อเมื่อผู้ป่วยมีอาการคงที่ และปลอดภัยที่จะกลับบ้าน 2. หากพบว่าจำนวน ANC จากการตรวจเลือดตาม <1500/mm³ กรุณามานำ ให้ผู้ป่วยพบแพทย์ และกลับมารับยาตามแพทย์สั่ง	“สำหรับแพทย์” สำหรับผู้ป่วย Absolute Neutrophil Count (ANC) ANC = % Neutrophil × Counted WBC/mm³ 100 โดยคำนวณ Counted WBC จากนิวโทรฟิล Nuclear Red Blood Cell (NRBC) separately Counted WBC + Total WBC × 100/mm³ (100 × NRBC) * NRBC ส่วนใหญ่คิดเป็นจำนวนนับ / 100 WBC	“สำหรับผู้ป่วย” ขณะนี้ท่านได้รับยา Deferiprone (ดีเฟอริพ론) หรือ ยา L1 ซึ่งอาจมีผลข้างเคียงสำคัญ คือ “ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ” และมีการติดเชื้อในกระแสเลือดได้ หากท่านมีอาการดังต่อไปนี้ - ไข้สูง - เหนื่อย ซึม ไม่มีแรง - ท้องเสีย - ปวดศีรษะอย่างมาก - รานปลายมือปลายเท้า - ใจสั่น เวียนศีรษะมาก ท่านควรหยุดยาทันที และไปพบแพทย์โดยด่วน เพื่อการดูแล รวมถึงการตรวจเลือด (CBC) ด้วย
---	---	--

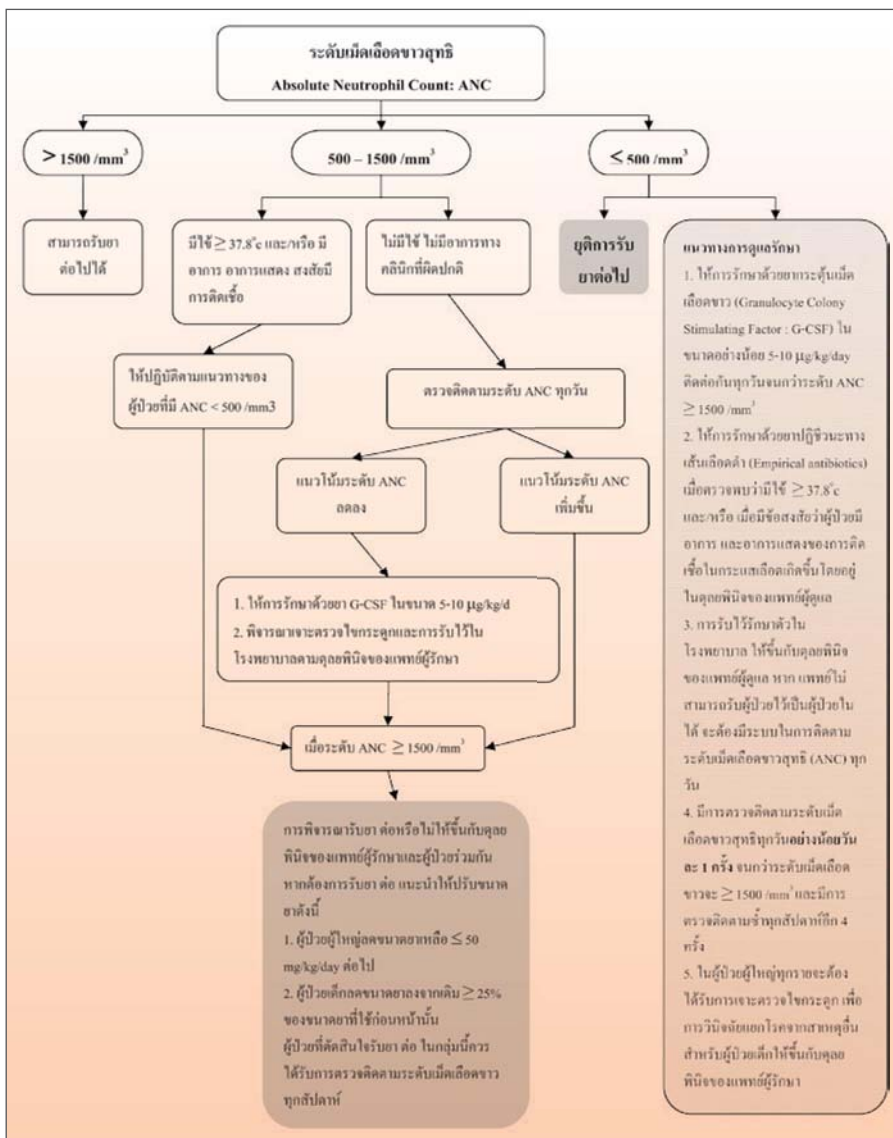
2. แพทย์และพยาบาลผู้ดูแลควรจะต้องบันทึกชื่อ นามสกุล หมายเลขโทรศัพท์ในบัตรดังกล่าวเพื่อให้ผู้ป่วยหรือแพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยในสถานะฉุกเฉิน สามารถติดต่อ และขอคำปรึกษาในกรณีที่มีปัญหาแทรกซ้อนดังกล่าวเกิดขึ้นได้ตลอด 24 ชั่วโมง

3. ในระยะ 12 สัปดาห์แรกของการเริ่มใช้ยาดีเฟอริพ론 ผู้ป่วยควรจะได้รับนัดหมายให้มาตรวจติดตามระดับเม็ดเลือด สัปดาห์ละครั้งติดต่อกัน

4. ภายหลังระยะ 12 สัปดาห์แรก ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจหาระดับเม็ดเลือดขาวในทุกเดือนที่มาตรวจติดตามเพื่อรับยาดีเฟอริพ론 หรือ สามารถตรวจเพิ่มเติมได้หากมีข้อบ่งชี้ทางคลินิก เช่น ไข้สูง ซีดลง อ่อนเพลีย หรือ สงสัยมีการติดเชื้อ

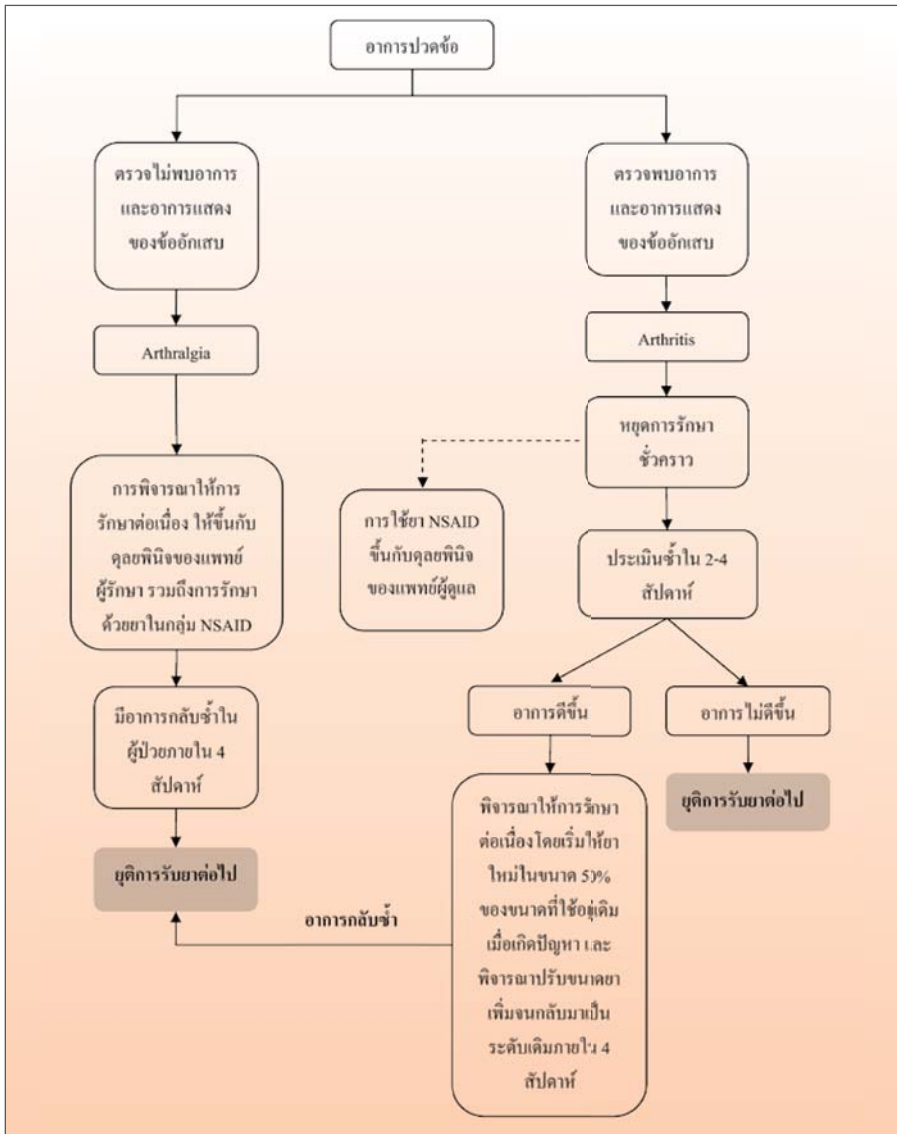
5. ไม่มีความจำเป็นต้องหยุดการรักษาด้วยยาดีเฟอริพ론ในกรณีที่ผู้ป่วยมีอาการหวัด ไอ น้ำมูก แต่หากผู้ป่วยมีไข้สูง และ / หรือ ตรวจพบสงสัยว่ามีการติดเชื้อแบคทีเรีย แพทย์ผู้วิจัยอาจพิจารณาให้หยุดการรักษาชั่วคราวได้ โดยควรจะมีการตรวจหาระดับเม็ดเลือดขาวไว้เป็นหลักฐานด้วย

6. ในระหว่างการติดตามผู้ป่วยให้ปฏิบัติตามแผนภาพการตรวจติดตามระดับจำนวนของเม็ดเลือดขาวสุทริ (absolute neutrophil count : ANC) ที่คำนวณได้ ดังนี้



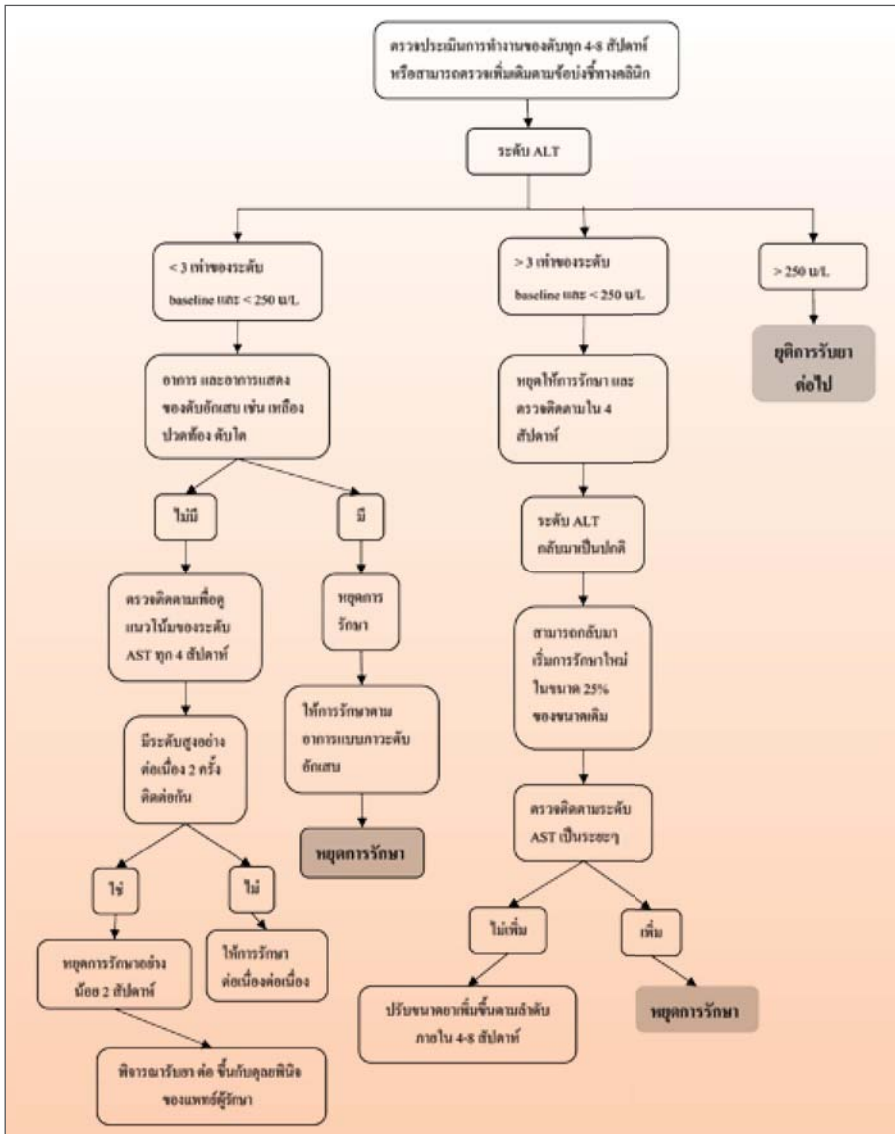
แนวทางเวชปฏิบัติในการบริหารจัดการ และดูแลปัญหาทางข้อในผู้ป่วยที่ได้รับยา deferiprone

Clinical Practice Guideline for Arthralgia and Arthritis due to Deferiprone



แนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลปัญหาการเพิ่มขึ้นของระดับทรานซามินเสของตับ (liver transaminitis)

Clinical Practice Guideline for Transaminitis due to Deferiprone



สรุป

การรักษาด้วยยาขับเหล็กชนิดรับประทาน deferiprone นั้นเป็นความหวัง และความฝันของผู้ป่วยธาลัสซีเมียชาวไทยมาเป็นเวลานานนับ 10 ปี จึงเป็นเรื่องที่น่ายินดีที่ว่า ความฝันดังกล่าวได้กลายมาเป็นความจริงได้แล้ว ในวันนี้ หากแต่สิ่งสำคัญที่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ทุกท่านที่มีบทบาทในการดูแลผู้ป่วย จำเป็นต้องคำนึงถึงเสมอ นั่นคือ การรักษาทุกประเภทเปรียบเสมือนเหรียญที่มี 2 ด้าน ดาบที่มี 2 คม เราจะหวังแต่ผลสำเร็จจากการรักษาโดยละเลย ไม่ระมัดระวังผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นนั้นเลยไม่ได้ แต่ทว่า “ความกลัว” ผลแทรกซ้อนดังกล่าวก็ไม่ควรจะเป็นปัจจัยที่ “ปิดกั้น” โอกาสของผู้ป่วยอีกเป็นจำนวนมาก ในการเข้าถึงยาที่มีประโยชน์ได้

ดังนั้น แนวทางที่ดีที่สุดคือ การเรียนรู้ และสร้างความเข้าใจร่วมกันระหว่างแพทย์ ผู้ดูแล และตัวผู้ป่วยถึงผลดี และผลเสียของการรักษาด้วยยาดังกล่าว และตัดสินใจร่วมกัน รับผิดชอบร่วมกันตลอดเส้นทางของการดูแลรักษา อันเป็นแนวทางสำคัญที่จะทำให้การรักษาภาวะเหล็กเกินด้วยยาดีเฟอริพرونในประเทศประสบผลสำเร็จตามเจตนารมณ์ที่ได้ตั้งไว้



แนวทางที่ดีที่สุดคือ การเรียนรู้ และสร้างความ
เข้าใจร่วมกันระหว่างแพทย์ผู้ดูแล และตัวผู้ป่วย
ถึงผลดี และผลเสียของการรักษาด้วยยาดังกล่าว
และตัดสินใจร่วมกันรับผิดชอบร่วมกันตลอด
เส้นทางของการดูแลรักษา



เอกสารอ้างอิง

References

1. Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, et al. Linear growth in homozygous beta - thalassemia and beta - thalassemia/hemoglobin E patients under different treatment regimens. J Med Assoc Thai. 2001;84:929 - 941.
2. Robson KJ, Merryweather - Clarke AT, Cadet E, et al. Recent advances in understanding haemochromatosis: a transition state. J Med Genet. 2004;41:721 - 730.
3. Pointon JJ, Viprakasit V, Miles KL, et al. Hemochromatosis gene (HFE) mutations in South East Asia: a potential for iron overload. Blood Cells Mol Dis. 2003;30:302 - 306.
4. Viprakasit V, Vathesathokit P, Chinchang W, et al. Prevalence of HFE mutations among the Thai population and correlation with iron loading in haemoglobin E disorder. Eur J Haematol. 2004;73:43 - 49.
5. Viprakasit V, Merryweather - Clarke AT, Chinthammitr Y, et al. Molecular diagnosis of the first ferroportin mutation (C326Y) in the Far East causing a dominant form of inherited iron overload. Blood. 2004;102:2799a.
6. Schimanski LM, Drakesmith H, Merryweather - Clarke AT, et al. In vitro functional analysis of human ferroportin (FPN) and hemochromatosis - associated FPN mutations. Blood. 2005;105:4096 - 4102.

7. Drakesmith H, Schimanski LM, Ormerod E, et al. Resistance to hepcidin is conferred by hemochromatosis - associated mutations of ferroportin. *Blood*. 2005;106:1092 - 1097.
8. Hershko C, Link G, Konijn AM, Cabantchik ZI. Objectives and mechanism of iron chelation therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:124 - 135.
9. Tanphaichitr VS, Mahasandana C, Suvatte V, Yodthong S, Pung - amritt P, Seeloem J. Prevalence of hemoglobin E, alpha - thalassemia and glucose - 6 - phosphate dehydrogenase deficiency in 1,000 cord bloods studied in Bangkok. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 1995;26 Suppl 1:271 - 274.
10. Tanphaichitr VS. Current situation of thalassemia in Thailand. The 7th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies. Bangkok: Ministry of Public Health, Thailand; 1999:78 - 79.
11. Forget BG. Molecular mechanisms of β thalassemia. In: Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, eds. *Disorders of Hemoglobin*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001:252 - 276.
12. Schrier SL. Pathophysiology of thalassemia. *Curr Opin Hematol*. 2002;9:123 - 126.
13. Weatherall DJ, Clegg JB eds. *The Thassaemia Syndromes* (ed 4th). Oxford, United Kingdom: Blackwell Science; 2001.
14. Rund D, Rachmilewitz E. Beta - thalassemia. *N Engl J Med*. 2005;353:1135 - 1146.
15. Wasi P, Na - Nakorn S, Pootrakul S, et al. Alpha - and beta - thalassemia in Thailand. *Ann N Y Acad Sci*. 1969;165:60 - 82.
16. Victor Hoffbrand A. Deferiprone therapy for transfusional iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18:299 - 317.
17. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1994;331:567 - 573.
18. Glickstein H, El RB, Link G, et al. Action of chelators in iron - loaded cardiac cells: Accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood*. 2006;108:3195 - 3203.

19. Telfer P, Coen PG, Christou S, et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980 - 2004. *Haematologica*. 2006;91:1187 - 1192.
20. Ceci A, Baiardi P, Catapano M, et al. Risk factors for death in patients with beta - thalassemia major: results of a case - control study. *Haematologica*. 2006;91:1420 - 1421.
21. Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, et al. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion - dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion*. 2007;47:1919 - 1929.
22. Coa A, Gabutti V, Galanello R, Masera G, Modell B, Plama A. Management protocol for the treatment of thalassemia patients (ed 1997). Nicosia, Cyprus: Thalassemia International Federation; 1997.
23. Maggio A. Light and shadows in the iron chelation treatment of haematological diseases. *Br J Haematol*. 2007;138:407 - 421.
24. Kusuwan T, Pangnukroh L, Leekamnerdthai W, Sangpraypan T, Viprakasit V. Analysis of treatment compliance and related health and social determining factors in Thai thalassemia patients under long - term deferoxamine administration. 13th National Conference on Thalassemia. Miracle Grand Hotel, Bangkok: Ministry of Public Health, Thailand; 2007:a12.
25. Kontoghiorghe GJ, Nasser Sina P, Goddard JG, Barr JM, Nortey P, Sheppard LN. Safety of oral iron chelator L1. *Lancet*. 1989;2:457 - 458.
26. Olivieri NF, Koren G, Hermann C, et al. Comparison of oral iron chelator L1 and desferrioxamine in iron - loaded patients. *Lancet*. 1990;336:1275 - 1279.
27. Tondury P, Kontoghiorghe GJ, Ridolfi A, et al. L1 (1,2 - dimethyl - 3 - hydroxypyrid - 4 - one) for oral iron chelation in patients with beta - thalassaemia major. *Br J Haematol*. 1990;76:550 - 553.
28. Olivieri NF, Brittenham GM, Matsui D, et al. Iron - chelation therapy with oral deferiprone in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1995;332:918 - 922.

29. Kontoghiorghe GJ. Future chelation monotherapy and combination therapy strategies in thalassemia and other conditions. comparison of deferiprone, deferoxamine, ICL670, GT56 - 252, L1NAIL and starch deferoxamine polymers. *Hemoglobin*. 2006;30:329 - 347.
30. Hoffbrand AV, F AL - R, Davis B, et al. Long - term trial of deferiprone in 51 transfusion - dependent iron overloaded patients. *Blood*. 1998;91:295 - 300.
31. Roberts DJ, Brunskill SJ, Doree C, Williams S, Howard J, Hyde CJ. Oral deferiprone for iron chelation in people with thalassaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;CD004839.
32. Kontoghiorghe GJ, Kolnagou A. Effective new treatments of iron overload in thalassaemia using the ICOC combination therapy protocol of deferiprone (L1) and deferoxamine and of new chelating drugs. *Haematologica*. 2006;91:ELT04.
33. Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, et al. Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and deferoxamine: a 12 - month trial. *Blood Cells Mol Dis*. 2006;36:21 - 25.
34. Ha SY, Chik KW, Ling SC, et al. A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin*. 2006;30:263 - 274.
35. Christoforidis A, Zevgaridou E, Tsatra I, et al. Urinary iron excretion in young thalassemic patients receiving combined chelation treatment with deferoxamine and deferiprone. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:598 - 601.
36. Kattamis A, Kassou C, Berdousi H, Ladis V, Papassotiriou I, Kattamis C. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in thalassemic patients: effect on urinary iron excretion. *Haematologica*. 2003;88:1423 - 1425.
37. Pepe A, Lombardi M, Positano V, et al. Evaluation of the efficacy of oral deferiprone in beta - thalassemia major by multislice multiecho T2*. *Eur J Haematol*. 2006;76:183 - 192.
38. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta - thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*. 2006;107:3738 - 3744.

39. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood*. 2006;107:3436 - 3441.
40. Borgna - Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine - or deferiprone - treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006;107:3733 - 3737.
41. Deferiprone: agranulocytosis and neurological disorders. *Prescrire Int*. 2007;16:72.
42. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Tricta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol*. 2000;108:305 - 312.
43. Agarwal MB. Oral iron chelators. *Indian Pediatr*. 1995;32:847 - 851.
44. Piga A, Roggero S, Vinciguerra T, Sacchetti L, Gallo V, Longo F. Deferiprone: New insight. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:169 - 174.
45. Sripornswan P, Pongtanakul B, Viprakasit V. Prospective clinical evaluation for serious adverse events and complications due to deferiprone (L - 1) in Thai pediatric patients. *Journal of Hematol & Transfusion Medicine*. 2008:33.
46. Cunningham JM, al - Refaie FN, Hunter AE, Sheppard LN, Hoffbrand AV. Differential toxicity of alpha - keto hydroxypyridine iron chelators and desferrioxamine to human haemopoietic precursors in vitro. *Eur J Haematol*. 1994;52:176 - 179.
47. Vlachaki E, Ioannidou - Papagiannaki E, Tziomalos K, et al. Peripheral blood haematopoietic progenitor cells in patients with beta thalassaemia major receiving desferrioxamine or deferiprone as chelation therapy. *Eur J Haematol*. 2007;78:48 - 51.
48. Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Long - term safety and effectiveness of iron - chelation therapy with deferiprone for thalassemia major. *N Engl J Med*. 1998;339:417 - 423.
49. Callea F. Iron chelation with oral deferiprone in patients with thalassemia. *N Engl J Med*. 1998;339:1710 - 1711; author reply 1713 - 1714.

50. Wanless IR, Sweeney G, Dhillon AP, et al. Lack of progressive hepatic fibrosis during long - term therapy with deferiprone in subjects with transfusion - dependent beta - thalassemia. *Blood*. 2002;100:1566 - 1569.
51. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;28:196 - 208.

» ข้าพเจ้าหวังเป็นอย่างยิ่งว่าท่านผู้อ่านจะได้ประโยชน์
จากหนังสือเล่มนี้ และสามารถนำความรู้ที่ได้ไป
ปรับใช้ในเวชปฏิบัติ เพื่อยังประโยชน์สุขแก่ผู้ป่วย
อันเป็นความปรารถนาสูงสุดของพวกเราเหล่า
บุคลากรทางการแพทย์ทุกคน <<

รศ.ดร.นพ.วิปร วิประกษิต
มีนาคม 2552



» ในอดีตนั้น ยาขับธาตุเหล็ก มีเฉพาะชนิดยาฉีดเดสเฟอรอล (Desferal) หรือ Desferoxamine ซึ่งมีความยุ่งยากในการ บริหารยาและมีราคาแพง เนื่องจากต้องนำเข้าจากต่างประเทศ เป็นหลัก จึงทำให้ผู้ป่วยจำนวนมากไม่สามารถเข้าถึงยา ดังกล่าวและได้รับการรักษาด้วยการใช้ยาขับเหล็กที่เหมาะสมได้ จึงทำให้มีผู้ป่วยธาลัสซีเมียเป็นจำนวนมากซึ่งควรจะเป็นกำลัง สำคัญของชาติต้องเสียชีวิตก่อนวัยอันควร <<



รับพิชชอบชีวิต พลิตยาคุณภาพ

องค์การเภสัชกรรม

75/1 ถนนพระรามที่ 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400

Call Center 1648 www.gpo.or.th