



ประสิทธิผลของยา Deferiprone (GPO-L-ONE®) ชนิดรับประทาน ในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน ในโรงพยาบาลกระบี่

สุนัทจษา สูดจันท์
โรงพยาบาลกระบี่ จังหวัดกระบี่

Effectiveness of Oral Deferiprone (GPO-L-ONE®) in Pediatric Thalassemia Patients with Iron Overload, in Krabi Provincial Hospital

Sunjutha Sudjan
Krabi Hospital, Krabi Province

Received: 6 October 2022 / Revised: 12 January 2023 / Accepted: 20 January 2023

บทคัดย่อ

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา Deferiprone (GPO-L-ONE®) ชนิดรับประทานในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน

วิธีการศึกษา: เก็บข้อมูลย้อนหลังของผู้ป่วยเด็กที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคธาลัสซีเมียและมีภาวะธาตุเหล็กเกิน (ระดับ Serum ferritin มากกว่า 1,000 ไมโครกรัมต่อลิตร) ระหว่าง ปี พ.ศ. 2561 ถึง 2564 ที่ได้รับการรักษาด้วยยา GPO-L-ONE® และตรวจวัดระดับ Serum ferritin ทุก 6 เดือน เป็นเวลา 30 เดือน ใช้การวิเคราะห์แบบ Paired t-test และ repeated measurement ANOVA

ผลการศึกษา: ผลการศึกษาพบผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่เข้าร่วมการศึกษาจำนวน 180 ราย อายุเฉลี่ย 7.53 ± 3.73 ปี เป็น β -thalassemia / Hb E disease ร้อยละ 50.00 Homozygous β -thalassemia ร้อยละ 46.11 และ Hb H Constant Spring ร้อยละ 3.89 หลังรับประทานยาขับเหล็ก GPO-L-ONE® เป็นเวลา 12, 18, 24 และ 30 เดือน ค่าเฉลี่ยระดับ Serum ferritin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรับประทานยา ($p=0.004, 0.014, 0.02$ และ 0.02 , Mean difference = -118, -137, -170 และ -207 ไมโครกรัมต่อลิตร ตามลำดับ) ผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมีย จำนวน 56 ราย ที่ได้รับการติดตามระดับ Serum ferritin ทุก 6 เดือน จนครบ 30 เดือน พบค่าเฉลี่ยระดับ Serum ferritin ก่อนและหลังรับประทานยาลดลงเล็กน้อย จาก 1282 ± 216 เหลือ 1075 ± 619 ไมโครกรัมต่อลิตร อาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อย คือ ระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นและเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำ

สรุป: ยา GPO-L-ONE® มีประสิทธิผลในการรักษาภาวะธาตุเหล็กเกินแต่ต้องเฝ้าติดตามระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้นและเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ: ยาดีเฟอริพرون, ประสิทธิภาพ, โรคธาลัสซีเมีย, ภาวะธาตุเหล็กเกิน

Abstract

Objective: To study the effectiveness of oral deferiprone (GPO-L-ONE) in pediatric thalassemia patients with iron overload.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted in pediatric thalassemia patients who had serum ferritin levels above 1,000 µg/L treated with GPO-L-ONE® chelation since 2018 to 2021. Serum ferritin levels were measured every six months and patients were followed up for 30 months. In addition, laboratories and clinical safety monitoring were performed. Paired t-test and repeated measurement ANOVA were used to analyze data.

Results: One hundred and eighty pediatric thalassemia patients were included in this study and they had 7.53 ± 3.73 years of average age with either β-thalassemia/Hb E disease (50%) or Homozygous β-thalassemia (46.11%) or Hb H Constant Spring (3.89%). After treatment for 12, 18, 24 and 30 months, serum ferritin levels were decreased significantly (p=0.004, 0.014, 0.02 and 0.02, Mean difference = -118, -137, -170 and -207 µg/L respectively). Only 56 patients were completely followed up every 6 months for 30 months and the serum ferritin levels at before and after treatment of this group were compared and the levels were nosignificantly decreased from 1282±216 to 1075±619 µg/L. The most common adverse drug reactions observed in patients were increased transaminase followed by neutropenia.

Conclusion: GPO-L-ONE® is an effective oral iron-chelating agent for treatment in pediatric thalassemia with iron overload. However, safety monitoring especially increased transaminase and neutropenia should be closely observed.

Keywords: Deferiprone, effectiveness, Thalassemia, iron overload

บทนำ

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (thalassemia) เป็นโรคที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ทำให้เม็ดเลือดแดงสังเคราะห์ฮีโมโกลบินได้น้อยลงหรือสร้างฮีโมโกลบินผิดปกติ ส่งผลทำให้เม็ดเลือดแดงมีภาวะผิดปกติและแตกง่าย¹ ในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง ได้แก่ β thalassemia major, β thalassemia/HbE และ β thalassemia intermedia จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้ผู้ป่วยหายใจดีและสุขภาพโดยรวมจะดีขึ้น ผู้ป่วยจะแข็งแรง ไม่เหนื่อยง่าย การเจริญเติบโตใกล้เคียงปกติ ขนาดของม้ามไม่โตหรือยุบลง มีการเปลี่ยนแปลงกระดูกใบหน้ามีคุณภาพชีวิตที่ดีและอายุยืนยาวขึ้น² อย่างไรก็ตามการให้เลือดบ่อยครั้งทำให้ผู้ป่วยเกิดภาวะเหล็กเกิน

ในคนปกติจะมีระดับธาตุเหล็กที่สะสมในเลือด (serum ferritin) น้อยกว่า 250 ไมโครกรัมต่อลิตร หากมีระดับ serum ferritin มากกว่า 300 ไมโครกรัมต่อลิตร และ transferrin saturation มากกว่าร้อยละ 50 ในเพศชาย และ serum ferritin สูงกว่า 250 ไมโครกรัมต่อลิตร และ transferrin saturation มากกว่าร้อยละ 45 ในเพศหญิง หรือตรวจพบธาตุเหล็กสะสมในระดับสูงกว่าปกติ และจะเริ่มใช้ยาขับเหล็กในผู้ป่วยเมื่อพบ serum ferritin สูงกว่า 1,000 ไมโครกรัมต่อลิตร หรือมีปริมาณธาตุเหล็กในตับมากกว่า 7 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวแห้ง 1 กรัม เพราะอาจจะก่อให้เกิดผลร้ายต่ออวัยวะต่างๆ ได้ เช่น ทำให้ตับแข็ง เป็นเบาหวานและมีภาวะหัวใจวาย³ เกิดการทำลายเซลล์ตับ เซลล์หัวใจ เกิดพังผืดในเนื้อเยื่อ ทำให้มีภาวะตับแข็ง ตับวาย หัวใจล้มเหลวตามมา^{4,5} ซึ่ง serum ferritin สูงกว่า 1,000 ไมโครกรัมต่อลิตร พบได้ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับเลือดสม่ำเสมอมาแล้วประมาณ 1 ปีหรือได้เลือดสม่ำเสมอมาแล้วประมาณ 15 ครั้ง^{4,5} อดีตนานยาขับเหล็กมีเฉพาะยาฉีดเดสเฟอรอล (Desferal) หรือ Deferoxamine ซึ่งอยู่ในบัญชียาหลักแห่งชาติ ผู้ป่วยทุกสิทธิการรักษาสามารถเข้าถึงยาได้แต่ที่ไม่เป็นที่นิยมใช้ เพราะมีความยุ่งยากในการบริหารยาเนื่องจากเป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ยามีครึ่งชีวิตสั้น จำเป็นต้องให้ยานาน 8-12 ชั่วโมง ให้ 5-7 วันต่อสัปดาห์ ในปัจจุบันองค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทยได้ทำการผลิตยาขับเหล็กชนิดรับประทานชื่อว่าดีเฟอริโพรน (Deferiprone) ชื่อการค้า คือ จีพีโอ-แอล-วัน (GPO-L-ONE®) โดยผ่านการรับรองจากคณะกรรมการอาหารและยา ในปี พ.ศ. 2552 ซึ่งเดิมยาชนิดนี้ได้รับการขึ้นทะเบียนครั้งแรกที่ประเทศอินเดีย ในปี พ.ศ. 2537 มีข้อบ่งใช้ในผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกินที่ไม่สามารถให้ยา Deferoxamine ที่เป็นยาฉีดได้ ข้อดีคือเป็นยาขับเหล็กชนิดรับประทานทำให้ผู้ป่วยร่วมมือต่อการรักษาอย่างสม่ำเสมอและเป็นยาที่มีโมเลกุลขนาดเล็กสามารถซึมผ่านเข้าไปในเซลล์ได้ง่าย ผลข้างเคียงจากยา GPO-L-ONE® ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดข้อ ข้ออักเสบ ค่าเอนไซม์ตับที่เพิ่มขึ้น เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (neutropenia) ทำให้เสี่ยงต่อการติดเชื้อแบคทีเรียแบบรุนแรง¹

โรงพยาบาลกระบี่ มีการใช้ยา deferiprone หรือ GPO-L-ONE® ที่ผลิตในประเทศไทยกับผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน มาตั้งแต่ปี พ.ศ. 2561 แต่ไม่เคยมีการ

ทบทวนประสิทธิผลของยาในด้านการลดระดับ serum ferritin และปัญหาภาวะแทรกซ้อน หรือผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้น ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญที่จะนำไปใช้ในการกำหนดแนวทางในการใช้ยา ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิผลของยา GPO-L-ONE® ชนิดรับประทานในผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะธาตุเหล็กเกินในโรงพยาบาลกระบี่ ในด้านการลดระดับธาตุเหล็กที่สะสมในเลือดและการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ของยา

วิธีการศึกษา

รูปแบบการศึกษา

การศึกษาย้อนหลัง (retrospective descriptive study) โดยผู้วิจัยได้ขออนุมัติไปยังคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์จังหวัดกระบี่ เอกสารรับรองเลขที่ KB-IRB 2021/008.2203 R1

กลุ่มตัวอย่าง

กลุ่มตัวอย่าง คือ ผู้ป่วยเด็กอายุ 2 ถึง 14 ปี ที่ได้รับการวินิจฉัยเป็นโรคธาลัสซีเมียและมีภาวะธาตุเหล็กเกิน (ระดับ serum ferritin มากกว่า 1,000 ไมโครกรัมต่อลิตร) ที่รับการรักษาระหว่างวันที่ 1 มกราคม 2561 ถึง 31 ธันวาคม 2564 และได้รับการรักษาด้วยยา GPO-L-ONE® จำนวนขนาดกลุ่มตัวอย่างตามสูตร Yamane⁶ ซึ่งใช้ความคลาดเคลื่อนในการสุ่มที่ร้อยละ 0.5 ได้ขนาดตัวอย่าง 180 ราย เลือกกลุ่มตัวอย่างตามเกณฑ์คัดเข้า (inclusion criteria) ผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียได้รับการรักษาด้วยยา GPO-L-ONE® ขนาดยาเริ่มต้นไม่เกิน 30 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ค่อยๆ เพิ่มขึ้น 50 - 75 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน สูงสุดไม่เกิน 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ต่อเนื่องที่โรงพยาบาลอย่างน้อย 6 เดือน เกณฑ์คัดออก (exclusion criteria) ผู้ป่วยมีภาวะโรคประจำตัวอย่างอื่นร่วมด้วย เช่น ภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีปัญหาเรื่องการได้ยินหรือการมองเห็น โรคเรื้อรังทางระบบอื่นๆ เช่น โรคตับ โรคไต โรคทางจิตเวช มีระดับเอนไซม์ตับ alanine transaminase (ALT) ก่อนเริ่มยามากกว่า 250 IU/L มีระดับเม็ดเลือดขาวสุทธิ (absolute neutrophil count) ก่อนเริ่มยาต่ำกว่า 1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร

เครื่องมือที่ใช้ในการศึกษา

ฐานข้อมูลเวชระเบียนโรงพยาบาลกระบี่และแบบบันทึกข้อมูล ประกอบด้วย ส่วนที่ 1 ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ เพศ อายุ น้ำหนัก ส่วนสูง ชนิดของโรคธาลัสซีเมีย ขนาดของยา GPO - L - ONE® ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนการได้รับยา GPO-L-ONE® ส่วนที่ 2 ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้รับยา GPO-L-ONE® ได้แก่ ระดับฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ระดับเกล็ดเลือด (platelets) จำนวนเม็ดเลือดขาว (WBC) ระดับเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลสุทธิ (ANC) ระดับ ALT และระดับ serum ferritin ส่วนที่ 3 รายงานอาการไม่พึงประสงค์ของยา GPO-L-ONE®

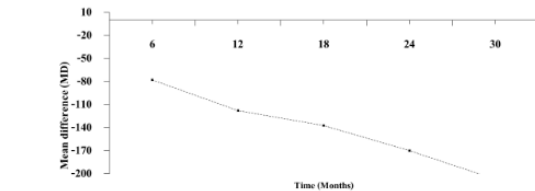
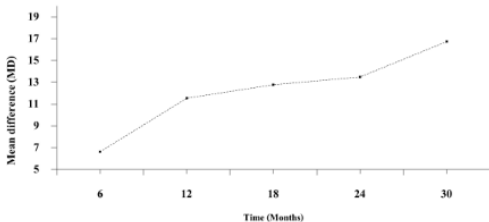
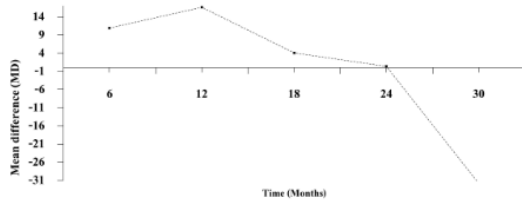
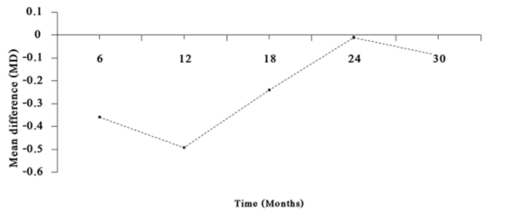
การวิเคราะห์ข้อมูล

วิเคราะห์ข้อมูลทั่วไปด้วย ความถี่ ร้อยละ ค่าเฉลี่ย ค่าต่ำสุด ค่าสูงสุด และใช้สถิติ paired t – test เปรียบเทียบ ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ และระดับ serum ferritin ก่อนและหลังรับประทานยา GPO-L-ONE® 6, 12, 18, 24 และ 30 เดือน และวิเคราะห์การวัดซ้ำเพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงตามเวลาของผลตรวจทางห้องปฏิบัติการและระดับ serum ferritin ด้วย repeated measurement ANOVA ใช้ระดับความเชื่อมั่นในการทดสอบทางสถิติที่ระดับ p<0.05

ผลการศึกษา

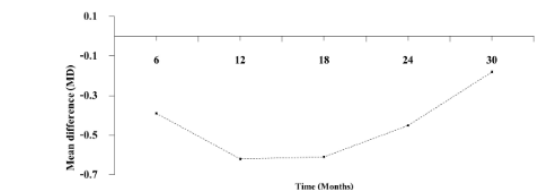
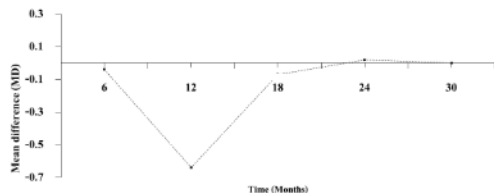
ผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมียที่มีภาวะธาตุเหล็กเกิน และได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็ก GPO-L-ONE® ต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน จำนวน 180 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 51.11 อายุเฉลี่ย 7.53 ± 3.73 ปี ได้รับการวินิจฉัยเป็น β-thalassemia / Hb E disease ร้อยละ 50.00 Homozygous β-thalassemia

ร้อยละ 46.11 และ Hb H constant spring ร้อยละ 3.89 ส่วนใหญ่ได้รับยาเฉลี่ยขนาด 71.18 ± 7.47 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และระยะเวลาการรักษาเฉลี่ย 20.86 ± 7.90 เดือน หลังรับประทานยา GPO-L-ONE® ครบ 6, 12, 18, 24 และ 30 เดือน พบว่าระดับ ALT เพิ่มขึ้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p < 0.001, mean difference=+6.63, +11.56, +12.78, +13.47, และ +16.73 IU/L ตามลำดับ) ระดับเกล็ดเลือด (platelets) หลังรับประทานยา 12 เดือนเพิ่มขึ้นแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p=0.02, mean difference=+16.60 x10³/uL) ค่าเฉลี่ยระดับ serum ferritin ก่อนและหลังรับประทานยา GPO-L-ONE® ครบ 12, 18, 24 และ 30 เดือนลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรับประทานยา (p=0.004, p=0.014, p=0.02 และ p=0.02 ตามลำดับ mean difference = -118, -137, -170, และ -207 µg/L ตามลำดับ) (ตารางที่ 1 และ รูปที่ 1)



ALT (IU/L)	6 months (n=180)	12 months (n=162)	18 months (n=139)	24 months (n=89)	30 months (n=56)
Baseline	24.30±10.43	23.93±10.12	24.20±10.31	23.66±10.75	22.62±8.29
Mean	30.94±16.88	35.49±24.92	36.98±27.07	37.13±25.91	39.35±27.26
Mean Diff (p-value)	+6.63 (p<0.001*)	+11.56(p<0.001*)	+12.78(p<0.001*)	+13.47(p<0.001*)	+16.73(p<0.001*)

Serum ferritin (µg/L)	6 months (n=180)	12 months (n=162)	18 months (n=139)	24 months (n=89)	30 months (n=56)
Baseline	1307±288	1316±300	1299±311	1269±204	1282±216
Mean	1229±620	1198±596	1162±593	1099±665	1075±619
Mean Diff (p-value)	-78 (p=0.05)	-118 (p=0.004*)	-137 (p=0.014*)	-170 (p=0.02*)	-207 (p=0.02*)



รูปที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของ Mean difference ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้รับยา GPO-L-ONE®

ตารางที่ 1 การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยผลตรวจทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังได้รับยา GPO-L-ONE®

Test	6 months (n=180)	12 months (n=162)	18 months (n=139)	24 months (n=89)	30 months (n=56)
WBC x 10³/uL					
Baseline	9.96±3.38	9.93±3.45	9.76±3.34	9.77±3.60	9.50±3.90
Mean	9.59±3.22	9.94±3.44	9.52±4.06	9.76±3.63	9.41±3.27
Mean Diff (p-value)	-0.36 (p=0.10)	-0.49 (p=0.08)	-0.24 (p=0.59)	-0.01 (p=0.98)	-0.09 (p=0.89)
Platelets x10³/uL					
Baseline	313±116	312±120	316±124	312±115	332±126
Mean	324±123	329±129	321±140	313±130	300±128
Mean Diff (p-value)	+10.90 (p=0.10)	+16.60 (p=0.02*)	+4.15 (p=0.78)	+0.37 (p=0.98)	-31.8 (p=0.23)
ALT (IU/L)					
Baseline	24.30±10.43	23.93±10.12	24.20±10.31	23.66±10.75	22.62±8.29
Mean	30.94±16.88	35.49±24.92	36.98±27.07	37.13±25.91	39.35±27.26
Mean Diff (p-value)	+6.63 (p<0.001*)	+11.56(p<0.001*)	+12.78(p<0.001*)	+13.47(p<0.001*)	+16.73(p<0.001*)
Serum ferritin (µg/L)					
Baseline	1307±288	1316±300	1299±311	1269±204	1282±216
Mean	1229±620	1198±596	1162±593	1099±665	1075±619
Mean Diff (p-value)	-78 (p=0.05)	-118 (p=0.004*)	-137 (p=0.014*)	-170 (p=0.02*)	-207 (p=0.02*)
Hemoglobin (g/dL)					
Baseline	6.96±0.67	6.96±0.68	6.96±0.71	6.93±0.53	6.91±0.64
Mean	6.91±0.73	6.90±0.58	6.88±0.69	6.95±0.54	6.91±0.65
Mean Diff (p-value)	-0.04 (p=0.36)	-0.64 (p=0.23)	-0.07 (p=0.35)	+0.02 (p=0.07)	0.00 (p=0.98)
ANC x 10³/mL					
Baseline	5.06±2.11	5.07±2.18	5.04±2.05	5.06±2.17	4.90±2.17
Mean	4.66±2.03	4.44±2.13	4.42±2.18	4.60±2.07	4.71±1.96
Mean Diff (p-value)	-0.39 (p=0.01*)	-0.62 (p<0.001*)	-0.61 (p=0.01*)	-0.45 (p=0.17)	-0.18 (p=0.60)

* = significant at p < 0.05, Paired t test, ANC = absolute neutrophil count; WBC = white blood cell; ALT = alanine transaminase

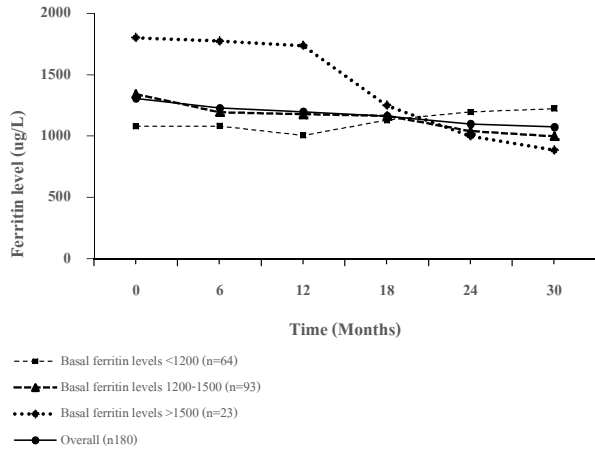
ผู้ป่วยเด็กโรคธาลัสซีเมีย จำนวน 56 ราย ได้รับการติดตามระดับ Serum ferritin ทุก 6 เดือน จนครบ 30 เดือน พบค่าเฉลี่ยระดับ Serum ferritin ก่อนและหลังรับประทานยาลดลงเล็กน้อยจาก 1,282 ± 216 เหลือ 1,075 ± 619 ไมโครกรัม

ต่อลิตร แต่ไม่แตกต่างกันทางสถิติ (p=0.30) (ตารางที่ 2) ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มที่มีค่า Serum ferritin มากกว่า 1,500 ไมโครกรัมต่อลิตร จะเห็นการเปลี่ยนแปลงได้ชัดเจนมากกว่ากลุ่มที่เริ่มต้นมีระดับ Serum ferritin ต่ำกว่า (รูปที่ 2)

ตารางที่ 2 วิเคราะห์ด้วยการวัดซ้ำผลทางห้องปฏิบัติการก่อนและหลังการได้รับ GPO-L-ONE® (n=56)

Laboratories	Baseline	6 months	12 months	18 months	24 months	30 months	p-value
Ferritin (µg/L)	1282±216	1281±789	1254±825	1184±456	1194±799	1075±619	0.30
Hemoglobin(g/dL)	6.91±0.64	6.89±0.70	6.90±0.47	6.88±0.89	6.99±0.58	6.91±0.65	0.90
ANC x 10 ³ /mL	4.90±2.17	4.19±2.06	4.11±2.27	4.67±2.35	4.64±1.81	4.71±1.96	0.22
WBC x 10 ³ /uL	9.50±3.90	8.86±3.35	8.80±3.52	10.42±5.15	9.41±2.68	9.41±3.27	0.19
Platelets x 10 ³ /uL	332±126	341±145	357±145	323±124	3039±111	300±128	0.12
ALT (IU/L)	22.62±8.29	30.01±15.89	41.32±30.66	43.32±31.24	33.32±21.99	39.35±27.26	<0.001*

* = significant at p < 0.05, repeated measurement ANOVA, ANC = absolute neutrophil count; WBC = white blood cell; ALT = alanine transaminase



รูปที่ 2 การเปลี่ยนแปลงของค่าเฉลี่ยของระดับ Serum ferritin ณ เวลาเริ่มต้นจนถึง 30 เดือน

อาการไม่พึงประสงค์ของยา GPO-L-ONE® พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 2.23 (2 ราย) มีอาการปวดข้อโดยไม่มีอาการอักเสบ ผู้ป่วยร้อยละ 8.33 (15 ราย) พบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (ANC 500-1500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) ผู้ป่วยร้อยละ 8.89 (16 ราย) พบระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (ANC น้อยกว่า 250 IU/L แต่มากกว่า 3 เท่าของค่าเริ่มต้น) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 อาการไม่พึงประสงค์ของยา GPO-L-ONE®

อาการ	จำนวน (ร้อยละ)
ปวดข้อ (Arthralgia /Arthropathy)	4 (2.23)
ปวดท้อง (Abdominal pain)	8 (4.47)
เบื่ออาหาร (Anorexia)	9 (5.03)
เม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (Neutropenia)*	15 (8.33)
ระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (Transaminases increased)**	16 (8.89)

*Neutropenia (ANC 500-1500 เซลล์ต่อลูกบาศก์มิลลิเมตร) ระดับ Grade 1 Mild AE

**Transaminases increased (ALT <250 IU/L แต่ มากกว่า 3 เท่าของค่าเริ่มต้น) ระดับ Grade 1 Mild AE

วิจารณ์

การศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยเด็กโรคลาลัสซีเมีย 180 ราย แบ่งเป็นรับประทานยา GPO-L-ONE® ครบ 12, 18, 24 และ 30 เดือน มีค่าเฉลี่ยระดับ serum ferritin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนรับประทานยา แต่เมื่อติดตามผู้ป่วย 56 ราย ต่อเนื่องเป็นเวลา 30 เดือน พบว่าระดับ Serum ferritin ก่อนและหลังรับประทานยาลดลงเล็กน้อย (จาก 1282±216 เหลือ 1075±619 ไมโครกรัมต่อลิตร, p=0.30) คือลดประมาณร้อยละ 16 ใน 30 เดือน แตกต่างจากการศึกษาของ Jamuar และ Lai⁷ พบว่า GPO-L-ONE® ชนิด

รับประทานสามารถลด serum ferritin ประมาณร้อยละ 14 ใน 6 เดือน (จาก 2,532 ± 1,463 เหลือ 2,176 ± 1,144 ไมโครกรัมต่อลิตร, p < 0.05) และการศึกษาของ Chueamuangphan⁸ ที่โรงพยาบาลเชียงรายประชานุเคราะห์ พบว่า GPO-L-ONE® สามารถลดระดับ serum ferritin ประมาณร้อยละ 53 ใน 12 เดือน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จาก 3,357 ± 2,586 เหลือ 1,551 ± 1,179 ไมโครกรัมต่อลิตร, p < 0.001) รวมถึงการศึกษาของ Pienwittayapun⁹ ที่สถาบันสุขภาพเด็กแห่งชาติมหาราชินี พบว่า GPO-L-ONE® สามารถลดระดับ Serum ferritin ประมาณร้อยละ 33 ใน 18 เดือน (จาก 2,362 ± 1,407 เหลือ 1,564 ± 830 ไมโครกรัมต่อลิตร, p < 0.05) และสามารถลดระดับ serum ferritin ประมาณร้อยละ 23 ใน 36 เดือน (จาก 2,526 ± 1,578 เหลือ 1,923 ± 1,059 ไมโครกรัมต่อลิตร, p < 0.05) จะเห็นได้ว่าระดับ serum ferritin เริ่มต้นในการศึกษานี้ต่ำกว่าการศึกษาอื่นทำให้การลดลงของ serum ferritin ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติและน้อยกว่าหลายการศึกษา นอกจากนี้การตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยแต่ละรายไม่เท่ากัน แม้จะใช้ขนาดเดียวกันและผู้ป่วยบางรายอาจไม่ตอบสนองต่อยา ในขณะที่บางรายจะลดลงได้หลังการใช้ยา¹⁰ โดยยา GPO-L-ONE® มีประสิทธิภาพในการลดระดับ serum ferritin ได้ดีในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin เริ่มต้นสูง และมีแนวโน้มลดลงเมื่อระยะเวลาการรับประทานยาเพิ่มขึ้น (รูปที่ 1) จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่าในระยะเวลาดูติดตาม 1-60 เดือน ยา GPO-L-ONE® สามารถลดระดับ serum ferritin ได้ตั้งแต่ ร้อยละ 2 ถึง 48 เมื่อเทียบกับก่อนเริ่มยา¹¹ ผู้ป่วยรายใดที่มีการลดลงของ serum ferritin น้อยกว่าร้อยละ 30 ใน 6 เดือน แสดงว่าผู้ป่วยตอบสนองต่อการรักษาไม่เต็มที่ อาจมีความจำเป็นที่จะต้องได้รับยาฉีด Desferrioxamine ร่วมด้วย^{12, 13} หรือหากพบว่า ระดับ serum ferritin ลดลงน้อยกว่าร้อยละ 15 ของระดับเริ่มต้น ถือว่าไม่มีการตอบสนองต่อยา แพทย์ผู้ดูแลสามารถปรับขนาดยาเพิ่มได้ 5 - 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน และประเมินผลในทุก ๆ 3 - 4 เดือน มีขนาดยาสูงสุดที่ 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เนื่องด้วยคุณสมบัติของยา GPO-L-ONE® ที่มีระยะครึ่งชีวิตสั้น แพทย์ผู้ดูแลผู้ป่วยจะต้องพยายามคำนวณและแบ่งขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับในแต่ละวันให้ได้ไม่ต่ำกว่า 3 ครั้งต่อวัน¹⁴

ด้านอาการไม่พึงประสงค์ของยา GPO-L-ONE® การศึกษานี้พบว่าหลังรับประทานยา GPO-L-ONE® ระดับ ALT เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับก่อนเริ่มรับประทานยา (จาก 22.62 ± 8.29 เป็น 39.35 ± 27.26 IU/L, p<0.001) แตกต่างจากการศึกษาของ Chueamuangphan⁸ พบว่าหลังรับประทานยาระดับเอนไซม์ตับ (ALT) ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (จาก 46.93 ± 28.81 เหลือ 30.16 ± 23.17 IU/L, p < 0.001) ซึ่งการศึกษานี้มีผู้ป่วยร้อยละ 8.89 (16 ราย) ที่พบระดับเอนไซม์ตับเพิ่มขึ้น (ALT น้อยกว่า 250 IU/L แต่มากกว่า 3 เท่าของค่าเริ่มต้น) จึงได้หยุดการรักษาและตรวจติดตามภายใน 4 สัปดาห์ พบระดับ ALT กลับเป็นปกติ

จึงเริ่มการรักษาใหม่ด้วยยาขนาดร้อยละ 25 ของขนาดเดิม ติดตาม ALT ค่อยๆ ปรับยาขึ้นภายใน 4-8 สัปดาห์¹² มีผู้ป่วย 5 ราย พบว่า ระดับ ALT เพิ่มขึ้นจนหยุดการรักษาด้วยยา GPO-L-ONE®

การศึกษานี้พบผู้ป่วยร้อยละ 8.33 (15 ราย) มีเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ (ANC 500-1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร) 2 รายมีอาการมาก่อนเริ่มยา แต่ไม่พบการเกิด Agranulocytosis (ANC น้อยกว่า 500 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร) ไม่พบผู้ป่วยที่มีรายงานไข้ (BT>37.8°C) หรือสงสัยว่าผู้ป่วยมีการติดเชื้อในกระแสเลือดเกิดขึ้น ซึ่งแพทย์ได้ลดขนาดลงจากเดิมร้อยละ 25 ของขนาดยาที่ใช้ก่อนหน้านี้ และตรวจติดตามระดับเม็ดเลือดขาวทุกสัปดาห์ จนกว่าระดับเม็ดเลือดขาวมากกว่าหรือเท่ากับ 1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร จึงพิจารณาปรับเพิ่มขนาดปกติ จากการทบทวนวรรณกรรม พบว่าภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (ANC น้อยกว่า 1,500 เซลล์ต่อลูกบาศก์ มิลลิเมตร) พบได้สูงถึงร้อยละ 2.1 - 5.4 ต่อปี ทำให้การให้ยาดังกล่าวไม่เป็นที่แพร่หลาย ซึ่งทำให้เป็นข้อจำกัดสำคัญของการใช้ยาในต่างประเทศ¹⁵ สำหรับประเทศไทย จากการศึกษา Chueamuangphan⁸ พบเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ ร้อยละ 1.15 (1 ราย) และ Pienwittayapun⁹ พบผู้ป่วย 1 ราย มีภาวะเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลต่ำ แพทย์ได้หยุดยา 2 สัปดาห์ ระดับเม็ดเลือดขาวเป็นปกติไม่พบภาวะ agranulocytosis

การศึกษานี้พบผู้ป่วยร้อยละ 2.23 (2 ราย) มีอาการปวดข้อโดยไม่มีอาการอักเสบ ซึ่งน้อยกว่าหลายการศึกษา ดังเช่น การศึกษาของ Chueamuangphan⁸ พบอาการปวดข้อโดยไม่มีอาการอักเสบ ร้อยละ 8.05 (7 ราย)⁸ การศึกษาของ Pienwittayapun⁹ พบผู้ป่วยร้อยละ 11.11 (5 ราย) มีอาการปวดข้อโดยไม่มีอาการอักเสบ และการศึกษาของ Naithani และคณะ¹⁶ ที่โรงพยาบาลเด็กกาลาเวตีสรานู เมืองนิวเดลี ประเทศอินเดีย พบโรคข้อโดยไม่มีอาการอักเสบ ร้อยละ 9.1 ส่วนมากเป็นข้อเข่า มีรายงานข้อเท้า 1 ราย ทุกรายมีอาการสัมพันธ์กับการรับประทานยา เริ่มมีอาการ 21 วัน ถึง 1 ปี หลังรับประทานยา ระยะเวลาการมีอาการอยู่ที่ 13-14 วัน มีผู้ป่วย 2 รายมีอาการกลับเป็นซ้ำหลังเริ่มรับประทานยาใหม่ ได้ 3 เดือน ถึง 1 ปี และการศึกษาของ Cohen และคณะ¹⁵ ในศูนย์ธาลัสซีเมียสามแห่งในอิตาลี (กาลยารี, เพอร์ราธา, โตรีโน) พบรายงานโรคข้อ (arthropathy) 20 ราย มีข้ออักเสบ 2 ราย เกิดอาการได้ใน 7-361 วันหลังรับประทานยา มี 5 รายมีอาการมากกว่า 3 สัปดาห์ ผู้ป่วย 4 ราย อาการดีขึ้นภายใน 13 วันหลังหยุดยา ตามแนวทางเวชปฏิบัติในการดูแลปัญหาโรคข้อ¹² หากพบผู้ป่วยมีอาการปวดข้อ (arthralgia) แต่ตรวจไม่พบข้ออักเสบให้พิจารณาการรักษาต่อเนื่องตามดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษาร่วมกับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกันชนิดที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) หากพบอาการกลับซ้ำใน 4 สัปดาห์ ให้ยุติการรับประทานยา GPO-L-ONE® แต่กรณีตรวจพบข้ออักเสบ (Arthritis) ให้หยุดการรักษาด้วยยา GPO-L-ONE®

และให้ยา NSAIDs ประเมินซ้ำ 2-4 สัปดาห์ อาการดีขึ้นพิจารณาให้การรักษาต่อเนื่องโดยเริ่มให้ยาใหม่ขนาดร้อยละ 50 ของขนาดที่ใช้ก่อน และพิจารณาปรับขนาดยาเพิ่มจนกลับมาเป็นระดับเดิมภายใน 4 สัปดาห์ แต่หากพบอาการไม่ดีขึ้น ให้ยุติการรักษาด้วยยา GPO-L-ONE®

สรุป

ยา GPO-L-ONE® สามารถลดระดับ serum ferritin ได้ดีในผู้ป่วยที่มีระดับ serum ferritin เริ่มต้นสูง และมีแนวโน้มลดลงเมื่อระยะเวลาการรับประทานยาเพิ่มขึ้น แต่ต้องเฝ้าติดตามอาการไม่พึงประสงค์และความปลอดภัยในการใช้ยาอย่างใกล้ชิด ซึ่งการใช้ยาขับเหล็กชนิดรับประทานดังกล่าวจะต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอย่างใกล้ชิด ตลอดจนมีระบบในการตรวจติดตามระดับเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือด อาการปวดข้อ และระดับเอนไซม์ตับและบริหารจัดการปัญหาดังกล่าวเพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดในระยะยาว

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณผู้อำนวยการโรงพยาบาลที่กรุณาอนุญาตให้เก็บข้อมูลเวชระเบียนของผู้ป่วย และบุคลากรของโรงพยาบาลกระบี่ทุกท่าน ที่ให้ความร่วมมือในการวิจัยในครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Wilkins SN. Iron chelation therapy in thalassemia. J Government Pharmaceutical Organization 2017;24(2):8-10.
2. Viprakasit V, Tanphaichitr V, Mahasandana C, Assteerawatt A, Suwantol L, Veerakul G, et al. Linear growth in homozygous beta-thalassemia and beta-thalassemia/hemoglobin E patients under different treatment regimens. J Med Assoc Thai 2001;84(7):929-41.
3. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. NEJM 1994;331(9):567-73.
4. 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(10):1420-1.
5. Telfer P, Coen PG, Christou S, Hadjigavriel M, Kolnakou A, Pangalou E, et al. Survival of medically treated thalassemia patients in Cyprus. Trends and risk factors over the period 1980-2004. Haematologica 2006;91(9):1187-92.

6. Yamane T. *Statistics–An Introductory Analysis*. Tokyo: John Weather Hill. Inc; 1970.
7. Jamuar SS, Lai AH. Safety and efficacy of iron chelation therapy with deferiprone in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Ther Adv Hematol* 2012;3(5):299-307.
8. Chueamuangphan N. Effectiveness of Deferiprone (GPO-L-ONE[®]) Chelation Therapy in adult thalassemia patients with iron overload. *J Hematol Transfus Med* 2012;22(3):189-94.
9. Pienwittayapun R. Safety and effectiveness of oral deferiprone (GPO-L-ONE[®]) in Iron-overload children patient with thalassemia at Queen sirikit national institute of child health. *J DMS* 2018; 43(3):103-13.
10. Glickstein H, El RB, Link G, Breuer W, Konijn AM, Hershko C, et al. Action of chelators in iron-loaded cardiac cells: accessibility to intracellular labile iron and functional consequences. *Blood* 2006;108(9):3195-203.
11. Galanello R. Deferiprone in the treatment of transfusion-dependent thalassemia: a review and perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(5): 795-805.
12. Viprakasit V. *Clinical practice guideline for deferiprone in patients with iron overload*. Bangkok : Faculty of Medicine Siriraj Hospital; 2019.
13. Department of medical services. *Clinical practice guideline for diagnosis and management of thalassemia syndromes* Nonthaburi: Veterans Affairs Printing House; 2017.
14. Hoffbrand AV. Deferiprone therapy for transfusional iron overload. *Best Practice Res Clin Haematol* 2005;18(2):299-317.
15. 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(2):305-12.
16. Naithani R, Chandra J, Sharma S. Safety of oral iron chelator deferiprone in young thalassaemics. *Eur J Haematol* 2005;74(3):217-20.

