

ความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวหรือร่วมกับยาเดสเฟอรอกซามีนในผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

บังอร อุบล, พ.บ.*

บทคัดย่อ วัตถุประสงค์ เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาเดเฟอริโพรน แบบเพียงอย่างเดียวหรือแบบร่วมกับยาเดสเฟอรอกซามีน ในผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

ผู้ป่วยและวิธีการ เป็นการศึกษาเชิงพรรณนาแบบย้อนหลังในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินคือ ซีรัมเฟอร์ริตินสูงกว่า 1,000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร อายุไม่เกิน 18 ปี จำนวน 50 ราย ระหว่างกรกฎาคม พ.ศ. 2550 ถึงธันวาคม พ.ศ. 2551 ผู้ป่วยที่มีระยะเวลาการรักษาตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไปและมีข้อมูลครบ 28 ราย ผู้ป่วย 10 รายได้รับการรักษาด้วยยาเดเฟอริโพรนแบบเพียงอย่างเดียว ขนาดยาเดเฟอริโพรน 32.36 - 54.24 (ค่าเฉลี่ย 44.68 ± 7.57) มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ผู้ป่วย 18 รายได้รับการรักษาแบบยาร่วมกันสองชนิด ขนาดยาเดเฟอริโพรน 29.70 - 62.00 (ค่าเฉลี่ย 42.84 ± 10.16) มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ร่วมกับยาเดสเฟอรอกซามีนขนาด 23.50 - 42.10 (ค่าเฉลี่ย 33.25 ± 5.97) มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนังนาน 8 - 10 ชั่วโมงให้ 3 - 4 วันต่อสัปดาห์ ติดตามการเปลี่ยนแปลงของการตรวจนับเม็ดเลือดสมบูรณ์ ระดับเอนไซม์จากตับ (Serum ALT) ระดับสังกะสีในเลือด และระดับซีรัมเฟอร์ริติน

ผลการรักษา กลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียว ผู้ป่วย 8 ใน 10 ราย (80%) มีระดับซีรัมเฟอร์ริตินลดลงจากก่อนการรักษา ($2,044 \pm 535$) เป็น $1,353 \pm 487$ นาโนกรัม/มิลลิลิตร ($p = 0.008$) กลุ่มยาร่วมกันสองชนิด ผู้ป่วย 15 ใน 18 ราย (83.3%) มีระดับซีรัมเฟอร์ริตินลดลงจากก่อนการรักษา ($3,750 \pm 1,564$) เป็น $1,641 \pm 701$ นาโนกรัม/มิลลิลิตร ($p = 0.000$) พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำรุนแรงในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิด 1 ราย (5.5%) ผู้ป่วยกลับมาเป็นปกติหลังหยุดยาชั่วคราว ภาวะขาดธาตุสังกะสีพบในกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียว 1 ราย (10%) ส่วนในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิดพบ 7 ราย (41.2%) อาการปวดข้อพบเฉพาะในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิด 5 ราย (27.8%) อาการคลื่นไส้อาเจียนพบในกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียว 3 ราย (30%) และในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิด 5 ราย (27.8%) อาการปวดท้องพบเฉพาะในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิด 2 ราย (11.1%) ระดับเอนไซม์จากตับ (Serum ALT) ลดลงเป็นส่วนใหญ่ในทั้ง 2 กลุ่ม

สรุป ยาเดเฟอริโพรนในขนาด 30 - 60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีประสิทธิภาพในการลดระดับซีรัมเฟอร์ริตินทั้งการรักษาแบบเพียงอย่างเดียว ($p = 0.008$) และแบบร่วมกับยาเดสเฟอรอกซามีน ($p = 0.000$) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ ภาวะขาดธาตุสังกะสี อาการปวดข้อ อาการทางระบบทางเดินอาหาร แต่ผลข้างเคียงที่อันตรายที่สุดคือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรง ซึ่งจำเป็นต้องติดตามอย่างใกล้ชิด

คำสำคัญ ความปลอดภัย, ประสิทธิภาพ, เดเฟอริโพรน, เดสเฟอรอกซามีน, เดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียว, ยาร่วมกันสองชนิด, ธาลัสซีเมีย, ภาวะเหล็กเกิน

บทนำ

ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้า เป็นผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ที่จะมีภาวะเหล็กเกิน โดยเฉพาะผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดที่มีอาการซีดปานกลางถึงรุนแรง ซึ่งผู้ป่วยเหล่านี้จำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดเป็นประจำ ภาวะเหล็กเกินมีผลเสียคือเหล็กจะไปสะสมตามอวัยวะต่างๆ เช่น ต่อมไร้ท่อ ตับ หัวใจ ทำให้อวัยวะเหล่านี้ทำงานผิดปกติ โดยพบว่าความผิดปกติของหัวใจเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตมากที่สุด^(1,2) การขับเหล็กเป็นสิ่งที่จำเป็นที่จะป้องกันความเสียหายที่จะเกิดขึ้นกับหัวใจ ตับ และต่อมไร้ท่อ หรือในกรณีที่เกิดขึ้นแล้วเช่น ภาวะหัวใจวาย เบาหวาน การให้ยาขับเหล็กจะช่วยดึงเหล็กออกจากอวัยวะเหล่านี้เพื่อให้เซลล์ที่ยังดีอยู่สามารถทำงานและซ่อมแซมอวัยวะเหล่านั้นได้

ยาขับเหล็กเดสเฟอโรกซามีน ถือว่าเป็นยามาตรฐานที่ใช้ในการขับเหล็ก และมีการศึกษามาแล้วว่าการให้ยาเดสเฟอโรกซามีนนั้น ถ้าผู้ป่วยสามารถขับเหล็กได้ดีจะทำให้อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยเหมือนคนปกติ⁽³⁾ แต่เพราะราคาที่สูงในหลายๆ ประเทศ และการบริยายยุ่งยาก เพราะต้องฉีดเข้าใต้ผิวหนังวันละ 12 ชั่วโมง สัปดาห์ละ 5-6 วัน ทำให้มีข้อจำกัดในการใช้ยา ปัจจุบันประเทศในแถบยุโรป ยาเดเฟอริโพรนเป็นยาขับเหล็กที่เป็นอีกทางเลือกหนึ่งสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถให้ยาเดสเฟอโรกซามีนได้ โดยข้อดีของยาเดเฟอริโพรนคือ สามารถทำให้เกิด Negative iron balanced ได้ ถ้าใช้ในขนาดที่เหมาะสมมีผลทำให้เกิด Cardioprotective effect⁽⁴⁾ ในผู้ป่วยที่ได้เลือดสม่ำเสมอ ต้องการขับเหล็กออกประมาณ 0.3-0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน การให้ยาเดเฟอริโพรนในขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จะไม่สามารถขับเหล็กได้เพียงพอ ควรให้ยาเดเฟอริโพรนในขนาดอย่างน้อย 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จะทำให้การขับเหล็กมีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับการให้ยาเดสเฟอโรกซามีน⁽⁵⁾

การให้ยาขับเหล็กแบบยาร่วมกันสองชนิด โดยให้ยาเดเฟอริโพรนขนาด 75-83 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ร่วมกับยาเดสเฟอโรกซามีน ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 2-6 วันต่อสัปดาห์ ทำให้ระดับซีรั่มเฟอริตินลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ^(6,7) ผลข้างเคียงของยาเดเฟอริโพรนที่พบได้ เช่น เม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรง (Agranulocytosis) คือ มีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Absolute neutrophil count, ANC) ต่ำกว่า 500 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ (Neutropenia) คือ จำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (ANC) ต่ำกว่า 1,500 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร อาการทางระบบทางเดิน

อาหาร (Gastrointestinal symptoms) อาการปวดข้อ (Arthropathy) การเปลี่ยนแปลงของเอนไซม์จากตับ (Transient change in liver enzymes) และภาวะขาดธาตุสังกะสี (Zinc deficiency) ทำให้ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาดังกล่าวไป 5-10%⁽⁴⁾

วัตถุประสงค์

เพื่อประเมินความปลอดภัยและประสิทธิภาพของยาเดเฟอริโพรนแบบเพียงอย่างเดียว และแบบร่วมกับยาเดสเฟอโรกซามีน

วิธีการศึกษา

การศึกษานี้เป็นการวิจัยเชิงพรรณนาย้อนหลัง (Retrospective descriptive study) โดยเก็บรวบรวมข้อมูลจากบันทึกทางการแพทย์ ในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกินคือ ซีรั่มเฟอริตินสูงกว่า 1000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร

ผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การรับเข้าศึกษาคือ ผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียที่มีภาวะเหล็กเกิน อายุไม่เกิน 18 ปี ที่มารับการรักษาที่แผนกผู้ป่วยนอก กลุ่มงานกุมารเวชกรรมโรงพยาบาลสระบุรีจังหวัดสระบุรี ระหว่างเดือนกรกฎาคม พ.ศ. 2550 ถึง 31 ธันวาคม พ.ศ. 2551 และได้รับยาเดเฟอริโพรนนานตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป และมีผลซีรั่มเฟอริตินก่อนได้ยาเดเฟอริโพรนและหลังได้รับยาเดเฟอริโพรนอย่างน้อย 1 ครั้ง ผู้ป่วยทุกรายจะได้รับเลือดครั้งละ 12-15 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/ครั้ง ทุก 3-5 สัปดาห์ เพื่อมุ่งที่จะรักษาระดับฮีโมโกลบิน (Hb) ก่อนให้เลือด 8-9 กรัม/เดซิลิตร ผู้ป่วยที่มีค่าซีรั่มเฟอริตินก่อนรักษาน้อยกว่า 2500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร และไม่มีเครื่องขับเหล็ก จะให้การรักษาด้วยยาเดเฟอริโพรน (Kelfer®, Cipla Ltd, Mumbai, India) เพียงอย่างเดียวในขนาด 25-100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน⁽⁸⁾ โดยแบ่งให้รับประทาน 2-3 ครั้งหลังอาหารทุกวัน ส่วนผู้ป่วยที่มีเครื่องขับเหล็กและผู้ป่วยที่มีค่าซีรั่มเฟอริตินมากกว่า 2,500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร จะให้การรักษาแบบร่วมกับยาเดสเฟอโรกซามีน โดยให้ยาเดสเฟอโรกซามีน (Desferal®, Novartis, Switzerland) ขนาด 20-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนังนาน 8-10 ชั่วโมง สัปดาห์ละ 3-4 วัน ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มได้รับการติดตามการเปลี่ยนแปลงระดับซีรั่มเฟอริตินทุก 3 เดือน การรักษาจะมีประสิทธิภาพเมื่อระดับซีรั่มเฟอริตินลดลงจากค่าก่อนรักษา ผู้ป่วยที่รับประทานยาไม่สม่ำเสมอ หรือทนผลข้างเคียงของยาไม่ได้จะถูกคัดออกจากการศึกษา

ความปลอดภัย (Safety)

ผู้ป่วยจะได้รับการตรวจนับเม็ดเลือดสมบูรณ์ (Complete blood count, CBC) ระดับเอนไซม์จากตับ (Serum alanine aminotransferase, ALT) และระดับธาตุสังกะสีในเลือด (Serum zinc) ก่อนการรักษา และติดตามหลังการรักษาโดยตรวจ CBC ทุก 1 เดือน และถ้าผลการตรวจเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (Absolute neutrophil count, ANC) ต่ำกว่า 500 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร แสดงว่ามีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรง (Agranulocytosis) ต้องหยุดยา ถ้าเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลต่ำกว่า 1,500 เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร แสดงว่ามีภาวะ Neutropenia ต้องพิจารณาหยุดยาชั่วคราว และปรับขนาดยา เมื่อจะเริ่มให้ยาใหม่อีกครั้ง ส่วน Serum ALT และระดับธาตุสังกะสีในเลือดตรวจติดตามทุก 3 เดือน ถ้าระดับ Serum ALT เพิ่มขึ้นสูงกว่า 2 เท่าของค่าเริ่มต้นต้องหยุดยาชั่วคราว ส่วนการตรวจวัดระดับสังกะสีในเลือด ถ้าลดลงต่ำกว่าเกณฑ์ค่าต่ำสุดของค่าปกติก็ให้รับประทานยา Zinc sulfate ตรวจตาและตรวจการได้ยินก่อนรักษาและตรวจติดตามทุก 1 ปี

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

หาค่าร้อยละ ค่าเฉลี่ย ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน และเปรียบเทียบค่าซีรัมเฟอริตินก่อนและหลังการรักษา เพื่อประเมินประสิทธิภาพของยาโดยใช้ Sign test

ผลการศึกษา

ลักษณะของผู้ป่วยที่ทำการศึกษา

ในช่วงที่ทำการศึกษามีผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียที่มีภาวะเล็กน้อย ได้รับการรักษาด้วยยาเดเฟอริโพรนระยะเวลาการรักษานาน 1-17 เดือน เป็นผู้ป่วยที่รักษาต่อเนื่องอย่างน้อย 6 เดือน มีจำนวน 32 ราย ในจำนวนดังกล่าวเป็นผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาแบบเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวจำนวน 12 ราย และได้รับการรักษาแบบให้ยาร่วมกันสองชนิด (เดเฟอริโพรนร่วมกับเดสเฟอโรกซามีน) จำนวน 20 ราย

กลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียว

ในช่วงเวลาที่ทำการศึกษา มีผู้ป่วยที่ได้รับยาเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวเป็นเวลา อย่างน้อย 6 เดือนจำนวน 12 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษา 2 ราย เนื่องจากรายหนึ่งมีข้อมูลผลซีรัมเฟอริตินเพียงครั้งเดียว และอีกรายหนึ่งรับประทานยาไม่สม่ำเสมอ เนื่องจากยาเป็นเม็ดแคปซูลกลืนลำบาก เหลือผู้ป่วย 10 รายที่สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์ได้ โดยอายุของผู้ป่วยอยู่ระหว่าง

5-16 ปี เป็นเพศชาย 6 ราย เพศหญิง 4 ราย ผู้ป่วย 9 รายเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia / Hb E และอีก 1 รายเป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด AE Bart's disease ผู้ป่วยตัดม้ามแล้ว 4 ราย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินก่อนรักษาเท่ากับ 7.80 ± 1.10 กรัม/เดซิลิตร ได้รับเลือดเฉลี่ย 0.39 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/วัน ระหว่างรักษามีค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินก่อนให้เลือดเท่ากับ 7.89 ± 0.44 กรัม/เดซิลิตร

กลุ่มให้ยาร่วมกันสองชนิด (เดเฟอริโพรนร่วมกับเดสเฟอโรกซามีน)

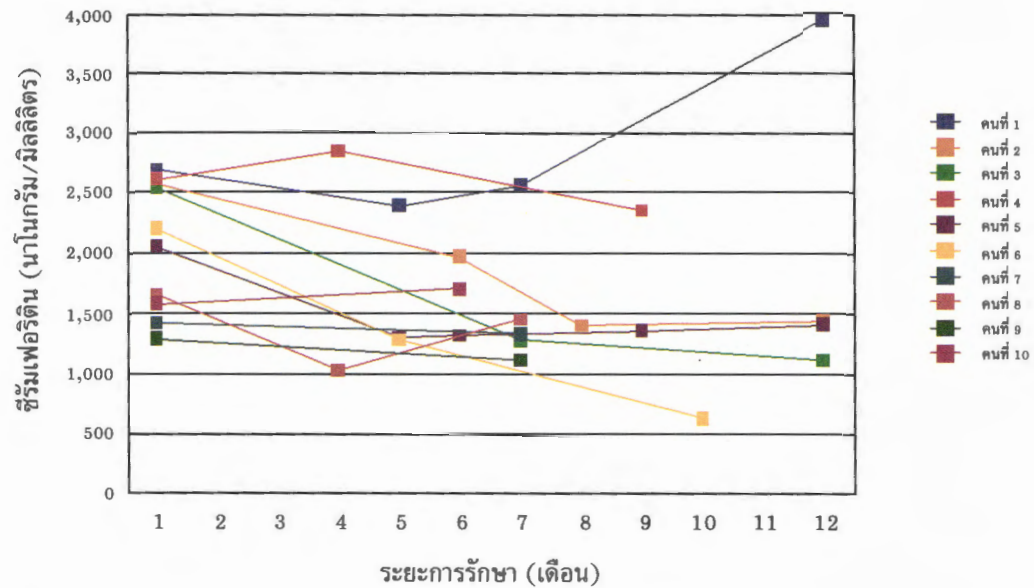
ผู้ป่วยที่ได้รับยาเดเฟอริโพรนร่วมกับยาเดสเฟอโรกซามีนตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป มี 20 ราย ถูกคัดออกจากการศึกษา 2 ราย เนื่องจากมีผลซีรัมเฟอริตินเพียงครั้งเดียว เหลือผู้ป่วยที่สามารถนำข้อมูลมาวิเคราะห์ได้จำนวน 18 ราย มีอายุระหว่าง 8-17 ปี เป็นเพศชาย 13 ราย เพศหญิง 5 ราย เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด β -thalassemia / Hb E 16 ราย เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิด Homozygous β -thalassemia 1 ราย และโรคธาลัสซีเมียชนิด Hb H 1 ราย มีผู้ป่วยที่ตัดม้ามแล้ว 14 ราย ผู้ป่วย 11 รายเคยได้รับการรักษาแบบเดสเฟอโรกซามีนเพียงอย่างเดียว ระยะเวลาการรักษานาน 1-29 เดือน และมีผู้ป่วย 3 รายเคยได้รับการรักษาแบบเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียว ระยะเวลาการรักษานาน 1-10 เดือน ก่อนเปลี่ยนมาเป็นการรักษาแบบยาร่วมกันสองชนิด ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินก่อนรักษาเท่ากับ 7.38 ± 0.78 กรัม/เดซิลิตร ได้รับเลือดเฉลี่ย 0.36 มิลลิลิตร/กิโลกรัม/วัน ระหว่างรักษามีค่าเฉลี่ยฮีโมโกลบินก่อนให้เลือดเท่ากับ 7.64 ± 0.46 กรัม/เดซิลิตร

ประสิทธิภาพ (Efficacy)

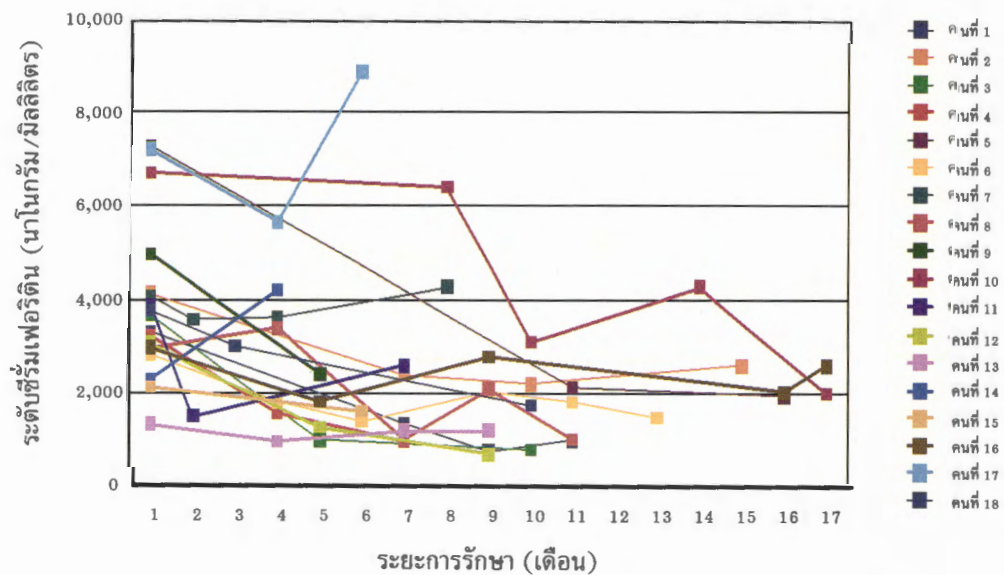
ผู้ป่วยที่ได้รับยาเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวจำนวน 10 ราย ได้รับการรักษา 7-15 เดือน ขนาดยาเดเฟอริโพรนระหว่าง 32.36-54.24 (ค่าเฉลี่ย 44.68 ± 7.57) มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ค่าเฉลี่ยของระดับซีรัมเฟอริตินลดลงจาก $2,044 \pm 535$ นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็น $1,353 \pm 487$ นาโนกรัม/มิลลิลิตร ($p = 0.008$) โดยผู้ป่วย 8 ราย (80%) มีค่าลดลง ส่วนผู้ป่วยอีก 2 รายระดับซีรัมเฟอริตินเพิ่มขึ้นและยังไม่ได้ตัดม้าม (รูปที่ 1)

ผู้ป่วยที่ได้รับยาร่วมกันสองชนิด (เดเฟอริโพรนร่วมกับเดสเฟอโรกซามีน) 18 ราย เป็นระยะเวลา 6-17 เดือน ได้รับยาเดเฟอริโพรนระหว่าง 29.70-62.00 (ค่าเฉลี่ย 42.84 ± 10.16) มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และได้รับยาเดสเฟอโรกซามีนระหว่าง 23.50-42.10 (ค่าเฉลี่ย 33.25 ± 5.97) มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน สัปดาห์ละ 3-4 วัน ผู้ป่วยจำนวน 15 ราย (83.3%) ได้รับการรักษาในสูตรนี้ทำให้ระดับซีรัมเฟอริตินลดลงจาก $3,750 \pm 1,564$

Safety and Efficacy of Deferiprone Monotherapy and Combined Therapy with Desferrioxamine in Thalassemia Children



รูปที่ 1 แผนภูมิแสดงการเปลี่ยนแปลงของซีรัมเฟอริตินในกลุ่มที่ได้ยาเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียว



รูปที่ 2 แผนภูมิแสดงการเปลี่ยนแปลงของซีรัมเฟอริตินในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิด (เดเฟอริโพรน ร่วมกับเดสเฟอร์รอกซามีน)

นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็น $1,641 \pm 701$ นาโนกรัม/มิลลิลิตร ($p = 0.000$) ในจำนวนผู้ป่วยที่มีค่าซีรัมเฟอริตินลดลง พบว่ามี 12 รายระดับซีรัมเฟอริตินหลังการรักษาต่ำกว่า 2,500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ส่วนอีก 3 ราย (ผู้ป่วยรายที่ 2, รายที่ 11, และรายที่ 16) ยังคงสูงกว่า 2,500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร สำหรับผู้ป่วยอีก 3 รายใน 18 ราย (16.7%) (ผู้ป่วยรายที่ 7, รายที่ 14 และรายที่ 17) มีระดับซีรัมเฟอริตินสูงขึ้นจากค่าก่อนรักษา ผู้ป่วยรายที่ 7 และ 17 ยังไม่ได้ตัดม้าม (รูปที่ 2)

ความปลอดภัย (Safety)

ผลการตรวจนับเม็ดเลือดสมบูรณ์

ผู้ป่วยกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวจำนวน 10 ราย ไม่พบว่ามีรายใดเกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำและไม่พบภาวะเกล็ดเลือดต่ำ โดยพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีจำนวนเม็ดเลือดขาวสุทธิ (White blood count, WBC) ระหว่าง 7,775 - 17,028 (ค่าเฉลี่ย $10,780 \pm 2,833$) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (ANC) ระหว่าง 3,908 - 10,848 (ค่าเฉลี่ย $5,580 \pm 1,951$) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และเกล็ดเลือดระหว่าง 200,200-1,008,333 (ค่าเฉลี่ย $470,151 \pm 282,789$) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร

ผู้ป่วยกลุ่มยาร่วมกันสองชนิดจำนวน 18 ราย มีจำนวนเม็ดเลือดขาวสุทธิ (WBC) ระหว่าง 4,423-20,705 (ค่าเฉลี่ย $11,534 \pm 3,957$) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร โดยมีจำนวนเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิล (ANC) ระหว่าง 2,089-18,352 (ค่าเฉลี่ย $6,720 \pm 3,952$) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร และเกล็ดเลือดระหว่าง 161,071-963,333 (ค่าเฉลี่ย $608,254 \pm 244,569$) เซลล์/ลูกบาศก์มิลลิเมตร พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรง (Agranulocytosis) 1 ราย ในผู้ป่วยรายที่ 15 เกิดขึ้นในเดือนที่ 6 ระหว่างการรักษา หลังจากให้หยุดยาเดเฟอริโพรนชั่วคราวค่า ANC กลับมาเป็นปกติโดยไม่มีความผิดปกติ เมื่อกลับไปให้ยาเดเฟอริโพรนใหม่ ไม่พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอีก ผู้ป่วยทั้ง 18 ราย ไม่มีรายใดเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำ

ระดับเอนไซม์จากตับ (Serum alanine aminotransferase, ALT) ค่าปกติ 5-35 ยูนิต/ลิตร

เมื่อสิ้นสุดการรักษาผู้ป่วยส่วนใหญ่ทั้ง 2 กลุ่มมีระดับ ALT ลดลง จำนวนผู้ป่วยที่มีระดับ ALT เพิ่มขึ้นแต่ไม่เกิน 2 เท่าของค่าก่อนรักษา ในกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวพบ 1 ใน 10 ราย (10%) ส่วนในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิดพบ 4 ใน 18 ราย (22.2%)

ระดับธาตุสังกะสีในเลือด (Serum Zinc) ค่าปกติ 70 - 170 ไมโครกรัม/เดซิลิตร

กลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวพบภาวะขาดธาตุสังกะสีระหว่างการรักษาจำนวน 1 ใน 10 ราย (10%) ให้การรักษาด้วยยา Zinc sulfate และเมื่อสิ้นสุดการรักษาระดับธาตุสังกะสีในเลือดกลับมาเป็นปกติ ส่วนในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิดพบภาวะขาดธาตุสังกะสีระหว่างการรักษาจำนวน 7 ใน 17 ราย (41.2%) ให้การรักษาด้วยยา Zinc sulfate และเมื่อสิ้นสุดการรักษายังคงมีผู้ป่วยที่มีภาวะขาดธาตุสังกะสีอีก 3 ใน 17 ราย (17.6%) (ผู้ป่วยรายที่ 18 ไม่มีผลระดับธาตุสังกะสีในเลือดระหว่างรักษา)

อาการปวดข้อ (Arthropathy)

กลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้อ ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกันสองชนิดพบว่าผู้ป่วยมีอาการปวดข้อจำนวน 5 ใน 18 ราย (27.8%) อาการส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วง 3 เดือนหลังเริ่มรักษา อาการดีขึ้นเองโดยไม่ต้องรักษา หรือหยุดยาชั่วคราว

คลื่นไส้-อาเจียน (Nausea-Vomiting)

กลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวพบ 3 ใน 10 ราย (30%) ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกันสองชนิดพบ 5 ใน 18 ราย (27.8%)

อาการปวดท้อง (Abdominal pain)

กลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวไม่พบผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง ส่วนในกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกันสองชนิดพบผู้ป่วยมีอาการปวดท้อง 2 ใน 18 ราย (11.1%) มีบางรายอาการดีขึ้นหลังรักษาด้วยยาแก้ปวดท้องหรือยาแก้อาเจียน ไม่มีผู้ป่วยต้องหยุดยา

ภาวะแทรกซ้อนทางการได้ยินและการมองเห็น (Auditory and Visual Toxicity)

ผลการตรวจตาและการได้ยินก่อนการรักษาในกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวอยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาร่วมกันสองชนิดมีผลการตรวจตาก่อนการรักษาปกติทุกราย ผลตรวจการได้ยินก่อนการรักษาพบความผิดปกติ 4 ราย (High frequency sensory neural hearing loss 2 ราย, conductive hearing loss 2 ราย)

อภิปรายผลการศึกษา

ประสิทธิภาพ (Efficacy)

ในการศึกษานี้กลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียว ส่วนใหญ่ (80%) มีระดับซีรัมเฟอริตินลดลงคือ ลดลงจาก $2,044 \pm 535$ นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็น $1,353 \pm 487$ นาโนกรัม/มิลลิลิตร ($p =$

0.008) ขนาดยาเดเฟอร์ิพرونที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับซีรั่มเฟอร์ริตินคือ 30-50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ทั้งนี้อาจเป็นเพราะผู้ป่วยยังคงได้รับเลือดในระดับต่ำ (ฮีโมโกลบินก่อนให้เลือดน้อยกว่า 9 กรัม/เดซิลิตร) เช่นเดียวกับการศึกษาของเพ็ญศรีและคณะ⁽⁹⁾ ซึ่งใช้ขนาดยาเดเฟอร์ิพرونใกล้เคียงกับการศึกษาอื่น ๆ ที่ใช้ขนาดยาเดเฟอร์ิพرونในขนาดที่สูงกว่าคือ 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เนื่องจากผู้ป่วยที่ทำการรักษาได้รับเลือดในปริมาณที่มากกว่า^(10,11) การได้รับเลือดมากก็จะได้รับธาตุเหล็กจากการให้เลือดปริมาณมาก ขนาดยาที่ให้งดต้องใช้ในขนาดสูงกว่า ถ้าได้รับเลือดน้อยขนาดยาที่น้อยกว่าก็ได้ผลในการลดระดับซีรั่มเฟอร์ริติน⁽⁵⁾

ในการศึกษานี้ผู้ป่วยที่ได้ยาร่วมกันสองชนิดจำนวน 18 ราย (83.3%) พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับซีรั่มเฟอร์ริตินลดลงเช่นกัน คือลดลงจาก $3,750 \pm 1,564$ นาโนกรัม/มิลลิลิตร เป็น $1,641 \pm 701$ นาโนกรัม/มิลลิลิตร ($p = 0.000$) ขนาดยาเดเฟอร์ิพرونที่มีประสิทธิภาพในการลดระดับซีรั่มเฟอร์ริตินคือ 30-60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ผู้ป่วยยังคงได้รับเลือดในระดับต่ำเช่นเดียวกับกลุ่มเดเฟอร์ิพرونเพียงอย่างเดียว ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่น ๆ ที่ใช้ขนาดยาเดเฟอร์ิพرونสูงกว่าคือ 75-100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ส่วนขนาดยาเดเฟอร์อกซามีนใกล้เคียงกัน ผู้ป่วยที่ทำการรักษาได้รับเลือดในปริมาณที่มากกว่าในการศึกษานี้^(8,12-15)

แต่ในการศึกษานี้มีผู้ป่วย 2 ใน 10 ราย (20%) จากกลุ่มเดเฟอร์ิพرونเพียงอย่างเดียว และ 3 ใน 18 ราย (16.7%) จากกลุ่มที่ได้ยาร่วมกันสองชนิดมีระดับซีรั่มเฟอร์ริตินเพิ่มขึ้น อาจเป็นเพราะไม่ตอบสนองต่อยาเดเฟอร์ิพرونในขนาด 30-60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เนื่องจากการตอบสนองต่อยาเดเฟอร์ิพرونนั้นขึ้นอยู่กับขนาดยาเดเฟอร์ิพرونที่เหมาะสม ควรมากกว่าหรือเท่ากับ 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน แต่ไม่ควรให้มากกว่า 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เพราะอาจทำให้เกิดผลข้างเคียงต่างๆเพิ่มขึ้น เช่น อาการปวดข้อ⁽⁶⁾ นอกจากนี้ยังขึ้นกับอัตราเร็วของขบวนการกำจัดยา (Glucuronidation) ในผู้ป่วยแต่ละราย^(5,16,17) การศึกษาครั้งนี้ผู้ป่วยเกือบทั้งหมดมีค่าฮีโมโกลบินก่อนให้เลือดน้อยกว่า 9 กรัม/เดซิลิตร (ยกเว้นรายที่ 18 ในกลุ่ม ยาร่วมกันสองชนิด ที่มีค่าฮีโมโกลบิน 10 กรัม/เดซิลิตร เนื่องจากทำการปลูกถ่ายไขกระดูกตั้งแต่อายุ 2 ปี 5 เดือน ไม่ได้รับเลือดในระหว่างรักษา) การให้ยาเดเฟอร์ิพرونในขนาด 30-60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จึงมีประสิทธิภาพในการลดระดับซีรั่มเฟอร์ริติน แต่ถ้ามีการให้เลือดในผู้ป่วยจนได้ฮีโมโกลบินก่อนให้เลือดมากกว่า 9 กรัม/เดซิลิตร อาจ

ต้องเพิ่มขนาดยาเดเฟอร์ิพرونมากกว่าหรือเท่ากับ 75 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน หรืออาจต้องรักษาแบบยาร่วมกันสองชนิดคือ ให้ยาเดเฟอร์ิพرونในขนาด 30-60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วันร่วมกับยาเดสเฟอร์อกซามีนขนาด 20-40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ฉีดเข้าใต้ผิวหนังนาน 8-10 ชั่วโมง สัปดาห์ละ 3-5 วัน เนื่องจากการรักษาแบบยาร่วมกันสองชนิดได้ประโยชน์หลายอย่าง เช่น ลดความเสี่ยงการให้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งในขนาดที่สูงเกินไปเพื่อลดผลข้างเคียงของยาลดจำนวนวันของการให้ยาเดสเฟอร์อกซามีนทำให้ความสม่ำเสมอในการให้ยาเพิ่มขึ้น เพิ่มประสิทธิภาพของการขับเหล็กในผู้ป่วยที่การขับเหล็กไม่มีประสิทธิภาพจากการใช้ยาเพียงชนิดเดียว การขับเหล็กทุกวันช่วยลดพิษของ Nontransferrin bound iron (NTBI) ต่อหัวใจและอวัยวะอื่นๆ และยาเดเฟอร์ิพرونช่วยขับเหล็กจากหัวใจ ส่วนเดสเฟอร์อกซามีนช่วยขับเหล็กในตับ⁽¹⁸⁾

จากการศึกษานี้พบว่ากลุ่มที่ได้รับยาเดเฟอร์ิพرونเพียงอย่างเดียว และกลุ่มที่ได้รับยาเดเฟอร์ิพرونร่วมกับยาเดสเฟอร์อกซามีน มีประสิทธิภาพในการลดระดับซีรั่มเฟอร์ริตินอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$, $p = 0.000$ ตามลำดับ)

อย่างไรก็ตามการตรวจระดับซีรั่มเฟอร์ริติน ค่าที่ได้จากการตรวจเพียง 1 ครั้งหรือเป็นครั้งคราวจะไม่แม่นยำ ต้องตรวจติดตามหลายครั้งเนื่องจากค่าซีรั่มเฟอร์ริตินอาจสูงกว่าปกติถ้ามีการติดเชื้อ มีภาวะการทำงานของหัวใจล้มเหลว ตับอักเสบ การเปลี่ยนแปลงของระดับซีรั่มเฟอร์ริตินสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณเหล็กที่สะสมในตับ⁽¹⁹⁻²¹⁾ ถ้าค่าซีรั่มเฟอร์ริตินยังคงมากกว่า 2,500 นาโนกรัม/มิลลิลิตร⁽²²⁾ และปริมาณเหล็กในตับที่มากกว่า 15 มิลลิกรัม/น้ำหนักตับแห้ง 1 กรัม จะมีความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ⁽³⁾ แต่จากการศึกษาต่อมาพบว่า การตรวจประเมินภาวะเหล็กเกินในหัวใจโดยเครื่องตรวจแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI) พบว่าระดับซีรั่มเฟอร์ริตินและปริมาณเหล็กในตับไม่สัมพันธ์กับปริมาณเหล็กในหัวใจคือ บางรายมีเหล็กสะสมในหัวใจมากแล้ว แต่ปริมาณเหล็กในตับยังปกติอยู่ และพบว่าค่า Myocardial T2* ที่ได้จากการตรวจ MRI มีความสัมพันธ์โดยตรงกับปริมาณเหล็กในหัวใจ และสัมพันธ์กับการทำงานของหัวใจ ผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินมากในหัวใจจะมีค่า Myocardial T2* น้อยกว่า 20 มิลลิวินาที และจะมีค่าการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายผิดปกติคือ Left ventricular ejection fraction (LVEF) น้อยกว่า 56%⁽²³⁾ ซึ่งใช้ในการประเมินประสิทธิภาพของการรักษาผู้ป่วยได้ดีกว่าการใช้ระดับซีรั่มเฟอร์ริตินหรือปริมาณเหล็กในตับ แต่เนื่องจากมีข้อจำกัดเรื่องเครื่องมือและบุคลากร ก็อาจจะใช้การตรวจคลื่นเสียงสะท้อนหัวใจความถี่สูง (Echocardiography) วัดค่า LVEF

เพื่อประเมินการทำงานของหัวใจในผู้ป่วยที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวทั้งหมดก่อนและหลังการรักษา ซึ่งในการศึกษานี้ผู้ป่วยอัลสไซเมอร์ที่มีภาวะหัวใจล้มเหลวยังไม่ได้รับการตรวจประเมินค่า LVEF อย่างเป็นระบบ

ความปลอดภัย (Safety)

ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรง (Agranulocytosis)

ในการศึกษานี้พบอุบัติการณ์ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรงในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิด ผู้ป่วย 1 ใน 18 ราย (5.5%) ยังไม่ได้ตัดม้าม ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรงหายได้หลังหยุดยาเดเฟอริโพรนชั่วคราว ส่วนผู้ป่วยในกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวไม่พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรง ไม่พบภาวะ Neutropenia ในผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่ม สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ซึ่งพบอุบัติการณ์ของภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรง 0.5 – 3.8%^(10,13,24) พบภาวะ Neutropenia 3.7 – 8.8%^(10,11,13,24) อุบัติการณ์นี้จะสูงในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้ตัดม้าม^(10,11)

ภาวะเป็นพิษต่อตับ (Hepatotoxicity)

จากการศึกษานี้เมื่อสิ้นสุดการรักษาทั้งในกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียว และกลุ่มยาร่วมกันสองชนิดมีระดับเอนไซม์จากตับ (Serum alanine aminotransferase, ALT) ลดลง การศึกษาอื่นก็เช่นเดียวกัน⁽¹⁹⁾ ในการศึกษานี้พบว่าผู้ป่วยบางรายมีระดับ ALT เพิ่มขึ้นแต่ไม่เกิน 2 เท่าของค่าก่อนรักษา ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ ที่พบว่ายาเดเฟอริโพรนทำให้มีระดับ ALT เพิ่มขึ้น แต่การเปลี่ยนแปลงนี้ไม่รุนแรงและเป็นอยู่ชั่วคราว หลังหยุดให้ยาเดเฟอริโพรนระดับ ALT กลับมาเท่ากับค่าก่อนรักษา⁽²⁵⁾ การเพิ่มขึ้นของระดับ ALT นั้นไม่สัมพันธ์กับภาวะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ C⁽²⁶⁾ จากการศึกษานี้เมื่อติดตามผู้ป่วยจนครบ 3 ปี ไม่พบว่ามี การเปลี่ยนแปลงของระดับ ALT⁽¹⁰⁾

ภาวะขาดธาตุสังกะสี (Zinc deficiency)

จากการศึกษานี้พบอุบัติการณ์ของภาวะขาดธาตุสังกะสี ที่เป็นผลมาจากการให้ยาในระหว่างการรักษาในกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียว 1 ใน 10 ราย (10%) และในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิด 7 ใน 17 ราย (41.2%) ซึ่งได้ให้การรักษาด้วยยา Zinc sulfate และเมื่อสิ้นสุดการรักษาระดับธาตุสังกะสีในเลือดของผู้ป่วยกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวกลับมาเป็นปกติ แต่กลุ่มยาร่วมกันสองชนิดยังคงมีผู้ป่วยที่มีภาวะขาดธาตุสังกะสีอีก 3 ใน 17 ราย (17.6%) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Cohen AR et al.⁽²⁴⁾ ในการศึกษานี้พบผู้ป่วยอัลสไซเมอร์บางรายมีภาวะขาดธาตุสังกะสี ตั้งแต่ก่อนรักษา ซึ่งน่าจะเป็นจากปัญหาทางด้านโภชนาการของผู้ป่วยเอง⁽²⁷⁾

อาการปวดข้อ (Arthropathy)

จากการศึกษานี้ในกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้อ ส่วนในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิดพบผู้ป่วยที่มีอาการปวดข้อจำนวน 5 ใน 18 ราย (27.8%) อาการส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วง 3 เดือนหลังเริ่มรักษา อาการดีขึ้นเองโดยไม่ต้องรักษาหรือหยุดยาชั่วคราว ซึ่งคล้ายกับการศึกษาอื่นๆ ที่พบอาการปวดข้อ 14–38% ซึ่งพบที่ข้อเข่ามากที่สุด^(8,10,11,25) อาการปวดข้อมักจะหายไปโดยการหยุดยาชั่วคราวหรือลดขนาดยา⁽¹⁰⁾

อาการทางระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal symptoms)

จากการศึกษานี้พบอาการคลื่นไส้อาเจียน (Nausea-vomiting) ในกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียว 3 ใน 10 ราย (30%) ในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิดพบ 5 ใน 18 ราย (27.8%) อาการปวดท้อง (Abdominal pain) พบเฉพาะในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิดโดยพบ 2 ใน 18 ราย (11.1%) อาการทางระบบทางเดินอาหารส่วนใหญ่ดีขึ้นเอง มีบางรายอาการดีขึ้นหลังรักษาด้วยยาแก้ปวดท้องหรือยาแก้อาเจียน ไม่มีผู้ป่วยต้องหยุดยา สอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆ พบอาการคลื่นไส้อาเจียน 3–24%^(10,24) แต่มีบางการศึกษาที่ให้ยาเดเฟอริโพรนขนาด 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ไม่พบว่ามีอาการทางระบบทางเดินอาหารเพิ่มขึ้น⁽⁶⁾

ภาวะแทรกซ้อนทางการได้ยินและการมองเห็น (Auditory and Visual Toxicity)

จากการศึกษานี้ผลการตรวจตาและการได้ยินก่อนการรักษาในกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวอยู่ในเกณฑ์ปกติ ส่วนในกลุ่มยาร่วมกันสองชนิดผลการตรวจตาและการรักษาปกติทุกราย ผลการตรวจการได้ยินก่อนการรักษา พบความผิดปกติ 4 ราย (High frequency sensory neural hearing loss 2 ราย Conductive hearing loss 2 ราย) ผู้ป่วย 1 ใน 4 รายมีความผิดปกติทางการได้ยินแบบ High frequency sensory neural hearing loss ซึ่งอาจจะเป็นผลข้างเคียงของยาเดสเฟอโรซามีน เนื่องจากมีประวัติการได้รับยาเดสเฟอโรซามีนมานาน 7 เดือนก่อนเปลี่ยนมารักษาแบบยาร่วมกันสองชนิด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาหนึ่งที่พบว่ายาเดเฟอริโพรนไม่ทำให้เกิดความผิดปกติต่อการได้ยินและการมองเห็นมากขึ้น⁽²⁸⁾ ยังไม่มีรายงานความผิดปกติทางสายตาและการได้ยินจากการได้รับยาเดเฟอริโพรน^(5,9) ผู้ป่วยทั้งหมดในกลุ่มเดเฟอริโพรนเพียงอย่างเดียวและกลุ่มยาร่วมกันสองชนิดอยู่ในช่วงดำเนินการติดตามการตรวจตาและการได้ยิน

สรุป

ในการศึกษาครั้งนี้พบว่ายาเดเฟอริพرونในขนาด 30 - 60 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีประสิทธิภาพในการลดระดับซีรั่มเฟอริตินในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดในระดับต่ำ ทั้งการรักษาแบบเพียงอย่างเดียว ($p = 0.008$) และแบบร่วมกับยาเดสเฟอริกซามีน ($p = 0.000$) ผลข้างเคียงที่พบบ่อยคือ อาการคลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง และอาการปวดข้อ อาการส่วนใหญ่ดีขึ้นเอง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีระดับ ALT ลดลง แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดต้องหยุดการรักษา แม้พบภาวะขาดธาตุสังกะสี แต่สามารถรักษาได้ด้วยยา Zinc sulfate ส่วนผลข้างเคียงที่อันตรายที่สุดคือ ภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรง ในการศึกษานี้พบ 1 ใน 18 ราย (5.5%) จากกลุ่มยาร่วมกันสองชนิดได้หยุดยาเดเฟอริพرونชั่วคราว ไม่พบภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรงเกิดขึ้นอีก

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบคุณ รศ.ดร.นพ. อิศรางค์ นุชประยูร และนพ.ชุตินเดช ตาบ-องครักษ์ รองผู้อำนวยการฝ่ายการแพทย์ โรงพยาบาลสระบุรี ที่ให้คำปรึกษาในการเขียนรายงานนิพนธ์ต้นฉบับ ขอขอบคุณ คุณสมศิริ พันธุ์ศักดิ์ศิริ ที่ให้คำปรึกษาทางด้านสถิติ และขอขอบคุณเจ้าหน้าที่แผนกผู้ป่วยนอกกลุ่มงานกุมารเวชกรรม เจ้าหน้าที่เวชระเบียน ที่ให้ความช่วยเหลือในการรวบรวมข้อมูลจนทำให้การศึกษานี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

เอกสารอ้างอิง

1. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, et al. Survival and causes of death in thalassemia major. *Lancet*. 1989; 2: 27 - 30.
2. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and desferrioxamine. *Haematologica* 2004; 89(10): 1187 - 93.
3. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, et al. Efficacy of desferrioxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med* 1994; 331: 567 - 73.
4. Hoffbrand AV. Deferiprone therapy for transfusional iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(2): 299 - 317.
5. Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003; 102: 17 - 24.
6. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998; 103: 361 - 4.
7. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassemia patients. *Br J Haematol* 2003; 121: 187 - 9.
8. Agarwal MB, Gupte SS, Viswanathan C, et al. Long-term assessment of efficacy and safety of L1, an oral iron chelator, in transfusion-dependent thalassemia: Indian trial. *Br J Haematol* 1992; 82: 460 - 6.
9. Pootrakul P, Sirankapracha P, Sankote J, et al. Clinical trial of deferiprone iron chelation therapy in β -thalassemia/hemoglobin E patients in Thailand. *Br J Haematol* 2003; 122: 305 - 10.
10. Ceci A, Baiardi P, Felisi M, et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. *Br J Haematol* 2002; 118: 33 - 6.

11. Cohen A, Galanello R, Piga A, et al. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102: 1583 - 7.
12. Aydinok Y, Nisli G, Kavakli K, et al. Sequential use of deferiprone and desferrioxamine in primary school children with thalassemia major in Turkey. *Acta Haematol* 1999; 102: 17 - 21.
13. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica* 2005; 90: 1309 - 14.
14. Galanello R, Kattamis A, Piga A, Fischer R, Leoni G, Ladis V, et al. A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating desferrioxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. *Haematologica* 2006; 91: 1241 - 3.
15. Aydinok Y, Ulger Z, Nart D, Terzi A, Cetiner N, Ellis G, et al. A randomized controlled 1-year study daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica* 2007; 92(12): 1599 - 1606.
16. Matsui D, Klein J, Hermann C, et al. Relationship between the pharmacokinetics and iron excretion pharmacodynamics of the new oral iron chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one in patients with thalassemia. *Clin and Pharmacol Ther* 1991; 50: 294 - 8.
17. Al-Refaie FN, Shephard LN, Nortey P, et al. Pharmacokinetics of the oral chelator deferiprone (L1) in patients with iron overload. *Br J Haematol* 1995; 89: 403 - 8.
18. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and desferrioxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major. *Haematologica* 2003; 70: 489 - 96.
19. 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 - 22.
20. 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 - 23.
21. Maggio A, D'Amico GD, Morabito A, et al. Deferiprone versus desferrioxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cell Mol Dis* 2002; 28: 196 - 208.
22. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous β -thalassemia. *N Engl J Med* 1994; 331: 574 - 8.
23. Anderson L, Holden S, Boris B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001; 22: 2171 - 9.
24. Cohen AR, Galanello R, Piga A, et al. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone : a multicenter study. *Br J Haematol* 2000; 108: 305 - 12.
25. Al-Refaie FN, Hershko C, Hoffbrand AV, et al. Results of long-term deferiprone (L1) therapy: a report by the International Study Group on Oral Iron Chelators. *Br J Haematol* 1995; 91: 224 - 9.
26. Cohen AR, Galanello R, Piga A, et al. Long-term safety and efficacy of the oral iron chelator deferiprone [abstract]. *Blood* 2000; 96: 443.
27. Abdollah S, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. [updated 2003 August 12]. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=194672>.
28. Chiodo AA, Alberti PW, Sher GD, et al. Desferrioxamine ototoxicity in an adult transfusion dependent population. *J Otolaryngol* 1997; 26: 116 - 22.

Bangon Ubol, M.D.*

Abstract

Safety and Efficacy of Deferiprone Monotherapy and Combined Therapy with Desferrioxamine in Thalassemia Children

Saraburi Hospital Medical Journal 2009; 34: 13-22

Objective To assess safety and efficacy of deferiprone monotherapy and combined therapy with desferrioxamine in thalassemia children with iron overload (serum ferritin > 1,000 ng/ml)

Patients and Methods A descriptive retrospective study involved 50 thalassemia children with iron overload age 18 years and below between July 2007 and December 2008. There were 28 children who received treatment for at least 6 months with completed data, deferiprone monotherapy (n = 10) and combined therapy with desferrioxamine (n = 18). The dose of deferiprone in deferiprone monotherapy ranged from 29.70 - 62.00 mg/kg/day with a mean of 42.84 ± 10.16 mg/kg/day. In combined therapy, the dose of deferiprone ranged from 29.70 - 62.00 mg/kg/day with a mean of 42.84 ± 10.16 mg/kg/day and desferrioxamine ranged from 23.50 - 42.10 mg/kg/day with a mean of 33.25 ± 5.97 mg/kg/day, subcutaneously about 8 - 10 hours for 3 - 4 days weekly. Changes in complete blood count, serum alanine aminotransferase, serum zinc, and serum ferritin were assessed.

Results In deferiprone monotherapy, serum ferritin decreased from mean initial level of $2,044 \pm 535$ ng/ml to mean final level of $1,353 \pm 487$ ng/ml (8 in 10, 80%), ($p = 0.008$). In combined therapy with desferrioxamine, serum ferritin decreased from mean initial level of $3,750 \pm 1,564$ ng/ml to mean final level of $1,641 \pm 701$ ng/ml (15 in 18, 83.3%), ($p = 0.000$). One (5.5%) patient in combined therapy developed agranulocytosis which resolved to normal on interruption of treatment. Serum ALT levels were decreased in the most of patients of both regimens. Zinc deficiency occurred in deferiprone monotherapy (1 in 10, 10%) and in combined therapy (7 in 17, 41.2%). Arthropathy appeared in 5 (27.8%) patients in combined therapy. There were nausea-vomiting in deferiprone monotherapy (3 in 10, 30%) and combined therapy (5 in 18, 27.8%). But there was abdominal pain only in combined therapy (2 in 18, 11.1%).

Conclusion Deferiprone 30 - 60 mg/kg/day is effective in reducing serum ferritin in both deferiprone monotherapy and combined therapy with desferrioxamine ($p = 0.008$ and $p = 0.000$ respectively). The common side effects of deferiprone are zinc deficiency, arthropathy, gastrointestinal symptoms, but agranulocytosis is the most serious side effect that needs close monitoring during therapy.

Keywords

Safety, Efficacy, Deferiprone, Desferrioxamine, Deferiprone monotherapy, Combined therapy, Thalassemia, Iron overload