

ประสิทธิผลของการใช้ยาขับเหล็ก Deferasirox ในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมีย และไม่ใช้ธาลัสซีเมีย ที่รับเลือดประจำในโรงพยาบาลขอนแก่น

มนธนา จันทรมียม

(วันที่รับบทความ 25 พฤษภาคม 2566, วันที่แก้ไข 7 กรกฎาคม 2566, วันที่ตอบรับ 11 กรกฎาคม 2566)

บทคัดย่อ

โรคธาลัสซีเมีย (Thalassemia) คือ โรคโลหิตจางพันธุกรรม เกิดจากความผิดปกติของการสร้างฮีโมโกลบิน ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงต้องรับเลือดประจำสม่ำเสมอร่วมกับการให้ยาขับเหล็ก การศึกษานี้เป็นการศึกษาย้อนหลังเชิงพรรณนา (Retrospective cohort study) เพื่อติดตามผลการใช้ยาในแง่ขนาดของยา การเปลี่ยนแปลง serum ferritin และอาการข้างเคียงหลังจากการให้ยา เก็บข้อมูลจากแฟ้มผู้ป่วยเด็ก จำนวน 25 ราย ที่รับเลือดสม่ำเสมอ และรับยาขับเหล็ก Deferasirox ต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปี ที่คลินิกธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2552 ถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 วิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้สถิติ paired t-test และ Wilcoxon signed rank test

การศึกษาพบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีความรุนแรงสามารถให้ยา Deferasirox เป็นยาขับเหล็กเพียงตัวเดียว ในขณะที่ผู้ป่วยรับเลือดสม่ำเสมอทุก 3-4 สัปดาห์ สามารถรักษาระดับค่าเฉลี่ย serum ferritin เริ่มต้น และสิ้นสุดการรักษา 1 ปี เท่ากับ 1,359 ng/mL และ 1,593 ng/mL สำหรับผู้ป่วยโรคเลือดจางเรื้อรังอื่นๆ เท่ากับ 1,092 ng/mL และ 1,309 ng/mL ตามลำดับ เมื่อติดตามอาการข้างเคียงของยาที่อาจส่งผลกระทบต่อตับและไต พบว่าค่าเฉลี่ย serum AST, ALT และ creatinine ก่อนกินยาของผู้ป่วย เท่ากับ 46.77 (U/L), 30.72 (U/L) และ 0.31 (mg/dL) และหลังจากกินยา 12 เดือน เท่ากับ 48.0 (U/L), 39.5 (U/L) และ 0.35 (mg/dL) ตามลำดับ และพบว่าขนาดยา 20-40 mg/kg/day สามารถขับเหล็กได้ดีกว่าขนาดต่ำกว่า 20 mg/kg/day โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อนรุนแรงเมื่อติดตามผู้ป่วยครบ 10 ปี สรุปคือ ยา Deferasirox สามารถใช้เป็นยาขับเหล็กในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงและโรคเลือดจางเรื้อรังอื่นๆ ได้อย่างมีประสิทธิภาพ ในขนาดยาที่เหมาะสมคือ 20-40 mg/kg/day ซึ่งขนาดของยามีความสัมพันธ์กับระดับ serum ferritin และผลการรักษาสามารถใช้เป็นแนวทางประกอบการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มที่มีภาวะเหล็กเกินเรื้อรังต่อไป

คำสำคัญ: โรคธาลัสซีเมีย, ภาวะเหล็กเกิน, ยาขับเหล็ก, Deferasirox

นายแพทย์ชำนาญการพิเศษ กุมารแพทย์เฉพาะทางสาขาโรคเลือดและมะเร็งเด็ก
กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น Corresponding author: มนธนา จันทรมียม,
e-mail: dr_jane_kkh@hotmail.com

Results of Deferasirox for Regular Transfusion in Thalassemia and Non-thalassemia Pediatric Patients

Monthana Juntharaniyom

(Received 25th May 2023, Revised 7th July 2023, Accepted 11th July 2023)

Abstract

Thalassemia is the most common genetic blood disease in Thailand. Currently based on their clinical severity and transfusion requirement lead to complication of iron overload. Iron chelation need to effectively manage, closed monitoring serum ferritin levels and adverse effects of drug. Objective study design for Deferasirox (DFX) used in transfusion dependent thalassemia (TDT) and non thalassemia anemia with iron overload in children. Retrospective review data in thalassemia clinic of Khon Kaen hospital since Sep. 2009 – Dec. 2019, ten years in 25 patients. Analytical serum ferritin levels by Wilcoxon signed rank test and serum aspartate transaminase (AST), serum alanine transaminase (ALT), serum creatinine by paired t-test.

Monotherapy iron chelation by Deferasirox in TDT these on regular transfusion every 3-4 week, ferritin at start was 1,359 ng/ml and 1,593 ng/ml in the end. Another group, non thalassemia anemia ferritin at start was 1,092 ng/ml and end at 1,309 ng/ml in one year. DFX can treat iron overload in both groups, serum ferritin were not increased significantly. In addition to appropriate dose adjustment for chelation 20-40 mg/kg/day more effective dose than lower 20 mg/kg/day in both groups. No severe adverse effects over 10 years of study. Finally, DFX can used for monotherapy iron chelation in both groups were effectively and safely in pediatrics.

Keywords: thalassemia, iron overload, iron chelation, Deferasirox

Medical Doctor, Senior Professional Level Pediatric Hematologist Department
Khonkaen Hospital Corresponding author: Monthana Juntharaniyom,
e-mail: dr_jane_kkh@hotmail.com

บทนำ (Introduction)

โรคธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม พบได้บ่อยในประเทศไทย เกิดจากความผิดปกติของการสร้างฮีโมโกลบิน โดยมีการสร้างฮีโมโกลบินน้อยลง และ/หรือสร้างฮีโมโกลบินผิดปกติ ส่งผลให้เม็ดเลือดแดงมีลักษณะผิดปกติและแตกง่าย ผู้ที่มีธาลัสซีเมียมีทั้งผู้ที่ป่วยโรคและไม่ป่วยโรค (พาหะ) ผู้ที่เป็นโรคมีอาการแตกต่างกัน ตั้งแต่โลหิตจางเล็กน้อย โลหิตจางมาก ไปจนถึงอาการรุนแรงมากถึงขั้นเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์มารดา ในปัจจุบันได้แบ่งผู้ป่วยธาลัสซีเมียตามความรุนแรงเพื่อการรักษาเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่ม Non transfusion dependent thalassemia (NTDT) กลุ่มนี้ไม่จำเป็นต้องได้รับเลือดประจำก็สามารถมีชีวิตอยู่ได้ อีกกลุ่มคือ Transfusion dependent thalassemia (TDT) กลุ่มนี้เป็นผู้ป่วยที่ต้องกรารับเลือดเป็นประจำเพื่อการมีชีวิต และสามารถทำกิจกรรมต่างๆ ได้ ซึ่งผู้ป่วยที่ได้รับเลือดประจำจะส่งผลให้มีภาวะเหล็กเกิน จึงจำเป็นต้องได้รับยาขับเหล็กร่วมด้วย⁽¹⁾ เพื่อลดภาวะเหล็กเกินที่อาจจะเกิดขึ้นได้ ภาวะเหล็กเกินเป็นปัญหาสำคัญในผู้ป่วยธาลัสซีเมียหรือผู้ป่วยกลุ่มที่มีความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง (Red cell defect) ภาวะเหล็กเกินนี้อาจเกิดจากการดูดซึมธาตุเหล็กเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยซึ่งมีภาวะซีดเรื้อรังและเกิดจากธาตุเหล็กที่ได้รับจากการรับเลือด โดยปริมาณของธาตุเหล็กในร่างกายสามารถตรวจสอบได้จากการตรวจเลือดหาระดับซีรัมเฟอไรติน (Serum ferritin) เมื่อระดับเฟอไรตินสูงกว่า 1,000 นาโนกรัม/มิลลิลิตรจะถือว่า มีภาวะเหล็กเกิน^(1,2) ทั้งนี้ภาวะเหล็กเกินจะมี

ผลเสียต่ออวัยวะภายในต่างๆ เช่น ตับ หัวใจ ตับอ่อน และต่อมไร้ท่อ ดังนั้นการกำจัดเหล็กที่เกินในร่างกายของผู้ป่วยจึงเป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวที่อาจจะเกิดขึ้นต่อผู้ป่วย

ยาขับเหล็ก Deferasirox เป็นยาขับเหล็กที่ผ่านการอนุมัติใช้ครั้งแรกโดย FDA เมื่อ พ.ศ. 2548 เป็นยาในรูปแบบยาเม็ดที่ต้องละลายในน้ำเปล่าหรือน้ำผลไม้ก่อนรับประทาน รับประทานง่ายเพียงวันละ 1 ครั้ง เป็นยาที่มีวิธีการใช้สะดวก มีรายงานการศึกษาถึงอาการไม่พึงประสงค์จากการใช้ยา เช่น อาจเกิดท้องเสีย คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้อง ผื่นบริเวณผิวหนัง ระดับเอนไซม์การทำงานของตับในเลือดเพิ่มขึ้น อาการอื่นๆ ได้แก่ แผลในทางเดินอาหาร รบกวนการมองเห็นและการได้ยิน อาจมีอาการไม่พึงประสงค์ที่รุนแรงแต่พบได้น้อยมาก ได้แก่ เลือดออกในทางเดินอาหาร ตับ และ/หรือไตทำงานผิดปกติ ตับวาย ไตวาย ผื่นแพ้ยาชนิดรุนแรง⁽³⁾ เป็นต้น

การศึกษาของ Hoffbrand และคณะ⁽⁴⁾ ได้ทำการศึกษาในกลุ่มคนไข้ Nontransfusion-dependent thalassemia (NTDT) จำนวน 166 ตัวอย่าง โดยเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้รับยาขับเหล็ก Deferasirox และกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) ที่มีอายุมากกว่า 10 ปี พบว่าหลังจาก 1 ปี กลุ่มที่ได้รับยา Deferasirox มีค่า liver iron concentration (LIC) และค่า serum ferritin ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และพบมีอาการข้างเคียง อาการคลื่นไส้ (nausea) ร้อยละ 6.6, ผื่น (rash) ร้อยละ

4.8 และท้องร่วง (diarrhea) ร้อยละ 3.6 และจากการศึกษาของ Nolte และคณะ⁽⁵⁾ ได้ทำการศึกษาผลของการใช้ยา Deferasirox เป็นเวลา 1 ปี ในคนไข้ myelodysplastic syndrome ที่มีอาการซีดเรื้อรัง และจำเป็นต้องได้รับเลือดประจำ โดยใช้ยาปริมาณเฉลี่ย 19 mg/kg/day พบว่าค่า serum ferritin ลดลงถึงร้อยละ 31 และค่า LIC ลดลงถึงร้อยละ 35.7 และพบอาการข้างเคียงร้อยละ 10 ของกลุ่มตัวอย่าง คือ มีอาการท้องเสีย (diarrhea) ปวดท้อง (upper abdominal pain) คลื่นไส้ และมีค่า serum creatinine increase สูงขึ้นเล็กน้อย

คลินิกธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลขอนแก่น ได้เริ่มมีการจ่ายยาขับเหล็ก Deferasirox (Exjade®) ตั้งแต่ปี 2552 รวมระยะเวลากว่า 10 ปี ผู้วิจัยจึงมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาข้อมูลผู้ป่วยที่ได้รับยาขับเหล็กชนิดนี้ย้อนหลังเพื่อติดตามผลการใช้ยาในแง่ของขนาด (Dose) ของยา, การเปลี่ยนแปลงของซีรั่มเฟอไรตินและอาการข้างเคียงหลังจากการใช้ยา เนื่องจากยาขับเหล็ก Deferasirox (Exjade®) เป็นยาขับเหล็กตัวใหม่ล่าสุดที่ใช้ในการรักษาในผู้ป่วย และได้เริ่มมีการใช้ยาในประเทศไทยหลังจาก FDA รับรองได้ไม่นาน โดยที่ยังไม่มีแนวทางในการใช้ยาที่ชัดเจนในช่วงแรก รวมถึงแนวทางการรักษาตามมาตรฐานของผู้ป่วยธาลัสซีเมียยังไม่เป็นมาตรฐานเดียวกัน ดังนั้นผู้วิจัยจึงทำการศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาขับเหล็กดังกล่าว เพื่อใช้เป็นแนวทางในการประกอบการรักษาผู้ป่วยในกลุ่มที่มีภาวะเหล็กเกินเรื้อรังต่อไป

วัตถุประสงค์การวิจัย

เพื่อศึกษาประสิทธิผลของการใช้ยาขับเหล็ก Deferasirox (Exjade®) ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียและผู้ป่วยโรคเลือดจางเรื้อรังอื่นๆ ที่ได้รับยาขับเหล็กชนิดนี้ย้อนหลัง 10 ปี เพื่อติดตามผลการใช้ยาในแง่ของขนาด (Dose) ของยา, การเปลี่ยนแปลงของซีรั่มเฟอไรติน และอาการข้างเคียงหลังจากการใช้ยา

สมมุติฐานงานวิจัย

ยาขับเหล็ก Deferasirox (Exjade®) สามารถใช้เป็นยาขับเหล็กเพียงตัวเดียวลำพัง ในขณะที่ผู้ป่วยได้รับเลือดสม่ำเสมอทุก 3-4 สัปดาห์ โดยไม่ทำให้ระดับ serum ferritin สูงขึ้น และไม่เกิดภาวะแทรกซ้อน หลังจากติดตามผู้ป่วยครบ 10 ปี

วิธีดำเนินการวิจัย (Methodology)

เป็นการศึกษาวิจัยเชิงพรรณนาย้อนหลัง (Retrospective cohort study) โดยเก็บข้อมูลจากแฟ้มข้อมูลผู้ป่วยที่มารับการรักษาที่คลินิกธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2552 จนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 ทำการศึกษาเพื่อติดตามประสิทธิภาพและผลข้างเคียงของยา โดยแบ่งเป็น 4 การศึกษาได้แก่

1. ศึกษาผลของการขับเหล็กโดยตรวจติดตามค่าซีรั่มเฟอไรตินก่อนและหลังกินยา 12 เดือน
2. ประเมินผลข้างเคียงต่อตับและไต โดยตรวจติดตามค่า Alanine aminotransferase (ALT) Aspartate transaminase (AST) และ Creatinine (Cr) ก่อน และหลังกินยา 12 เดือน

3. ติดตามประสิทธิภาพของการขับเหล็กแยกกลุ่มตัวอย่างตามการวินิจฉัยโรค โดยประเมินจากค่าซีรั่มเฟอไรติน โดยติดตามค่าซีรั่มเฟอไรตินก่อนรับยาและทุก 3 เดือนจนครบ 1 ปี

4. ประเมินผลของปริมาณยา (dose) โดยแบ่งกลุ่มตัวอย่างเป็นกลุ่ม Low dose และ High dose และตรวจติดตามเปรียบเทียบค่าซีรั่มเฟอไรติน โดยติดตามค่าซีรั่มเฟอไรตินก่อนรับยาและทุก 3 เดือนจนครบ 1 ปี

ประชากรและกลุ่มตัวอย่าง

ผู้วิจัยได้ทำการเก็บข้อมูลจากแฟ้มข้อมูลผู้ป่วยเด็กที่มารับการรักษาที่คลินิกธาลัสซีเมียโรงพยาบาลขอนแก่น ตั้งแต่เดือนกันยายน พ.ศ. 2552 จนถึงเดือนธันวาคม พ.ศ. 2562 ซึ่งมีจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 187 ราย โดยกลุ่มตัวอย่างในการศึกษา ได้แก่ ผู้ป่วยเด็กจำนวน 25 ราย ซึ่งมีคุณสมบัติตามเกณฑ์การคัดเลือกกลุ่มตัวอย่าง (Inclusion criteria) ดังนี้

1. ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยโรคธาลัสซีเมียชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย (β -thalassemia) หรือเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบินอี (β -thalassemia/Hb E) หรือโรคเลือดจางเรื้อรังอื่นๆ จากความผิดปกติของเม็ดเลือดแดง (red blood cell defect) โดยได้รับการยืนยันวินิจฉัยด้วยวิธีวิเคราะห์ดีเอ็นเอและเข้ารับการรักษาที่คลินิกธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลขอนแก่น

2. ผู้ป่วยมารับเลือดประจำสม่ำเสมอทุก 3-6 สัปดาห์

3. ผู้ป่วยได้รับยาขับเหล็ก Deferasirox (Exjade®) ต่อเนื่องอย่างน้อย 1 ปี โดยในระหว่างนั้นไม่มีการเปลี่ยนชนิดของยาขับเหล็ก

4. ผู้ป่วยมีค่าซีรั่มเฟอไรตินก่อนรับยามากกว่า 1,000 ng/mL และมีเกณฑ์การคัดออก (Inclusion criteria) ดังนี้

1. เปลี่ยนการวินิจฉัยของโรค
2. ผู้ป่วยมีการเปลี่ยนไปใช้ยาชนิดอื่นก่อนการได้รับยา Deferasirox (Exjade®) ครบ 1 ปี เนื่องจากผู้ป่วยมีอายุเกิน 5 ปี ในกรณีที่ใช้ (Exjade®) เป็น First line drug

การเก็บรวบรวมข้อมูล

เก็บรวบรวมข้อมูลจากแฟ้มผู้ป่วยโดยใช้แบบฟอร์มการเก็บข้อมูล (care record form) ซึ่งประกอบด้วยข้อมูลพื้นฐาน การวินิจฉัยโรค ผลตรวจการมองเห็น และการได้ยิน อาการข้างเคียง ปริมาณเลือดที่ได้รับแต่ละครั้ง ขนาดยา (Dose) ที่ได้รับ, ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ได้แก่ ค่า serum ferritin, ASL, ALT และ Creatinine

การวิเคราะห์ข้อมูลและสถิติที่ใช้ในการวิจัย

วิเคราะห์ข้อมูลด้วยการใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์สำเร็จรูป และสถิติที่ใช้ในการวิจัยมีดังนี้

1. ข้อมูลทั่วไป ได้แก่ อายุเฉลี่ย เพศ การวินิจฉัยโรค ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อนกินยาใช้สถิติเชิงพรรณนา (Descriptive statistics analysis) ใช้ค่าร้อยละ (Percentage) ค่าความถี่ (Frequency) ค่าเฉลี่ย (Mean) และส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (Standard Deviation)

2. ค่าซีรั่มเฟอไรตินตามระยะเวลาในกลุ่มตัวอย่างแสดงเป็นค่ามัธยฐาน (median) และใช้สถิติ Wilcoxon signed rank test เพื่อวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลง ค่า serum ferritin ก่อนกินยาและหลังกินยา 12 เดือน

3. ติดตามผลการเปลี่ยนแปลงค่า serum AST, ALT และ Creatinine ก่อนและหลังกินยา 12 เดือนในกลุ่มตัวอย่าง โดยแสดงเป็นค่าเฉลี่ยและวิเคราะห์เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างโดยใช้ paired t-test

4. เปรียบเทียบค่าซีรั่มเฟอไรตินระหว่างกลุ่มตัวอย่างที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นธาลัสซีเมียและกลุ่มที่ไม่ใช่ธาลัสซีเมีย โดยใช้สถิติ Wilcoxon signed rank test

การพิทักษ์สิทธิกลุ่มตัวอย่าง

ในขั้นตอนการดำเนินการวิจัยและการนำเสนอจะไม่มีเปิดเผยชื่อผู้ป่วย โดยมีการใช้รหัสที่กำหนดขึ้นใหม่แทนข้อมูลที่ระบุตัวบุคคลของผู้ป่วย และจำกัดการเข้าถึงข้อมูลของผู้ป่วย ส่วนการนำเสนอผลการวิจัยจะเป็นการนำเสนอในภาพรวมซึ่งไม่สามารถสืบถึงตัวผู้ป่วยได้ ผู้วิจัยขอยืนยันว่างานวิจัยนี้ไม่มีผลประโยชน์และส่วนได้ส่วนเสียใดแอบแฝงในเชิงธุรกิจกับบริษัทฯ เป็นเพียงการศึกษาเพื่อพัฒนาความรู้ทางวิชาการเท่านั้น

ข้อพิจารณาทางจริยธรรม

งานวิจัยนี้ผ่านการพิจารณาของคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ของโรงพยาบาลขอนแก่น รหัสเลขที่ KEXP63041 เมื่อวันที่ 30 กันยายน 2565

ผลการศึกษา (Result)

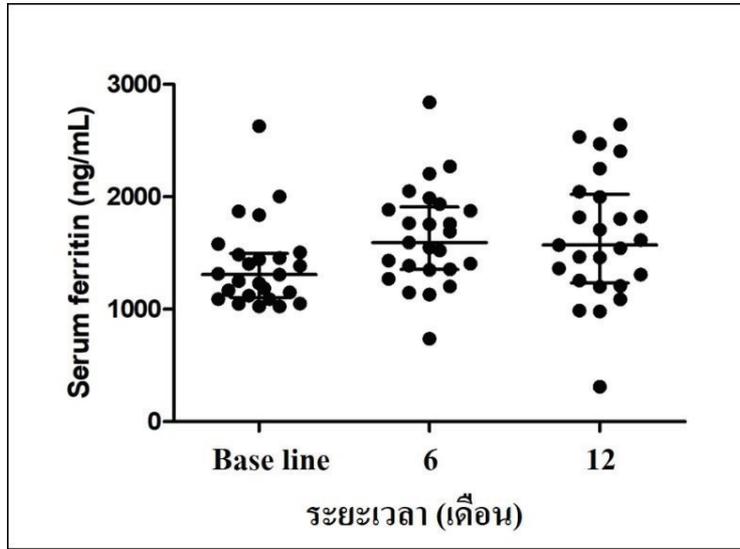
กลุ่มตัวอย่างผู้ป่วยเด็กที่เข้าเกณฑ์การศึกษามีทั้งหมด 25 ราย (ดังแสดงในตารางที่ 1) ชาย 11 ราย หญิง 14 ราย (ช่วงอายุระหว่าง 1.0 - 12.10 ปี) แยกตามการวินิจฉัยโรคเป็นสองกลุ่ม คือกลุ่มที่ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคธาลัสซีเมียจำนวน 20 ราย ชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบินอี 19 ราย พบเพียง 1 รายเป็นโฮโมไซกัสเบต้าธาลัสซีเมีย อีกกลุ่มเป็นผู้ป่วยโรคเลือดจางเรื้อรังอื่นๆ 5 ราย ผู้ป่วยมีอายุเฉลี่ยที่เริ่มรับยา Deferasirox ครั้งแรก 2.68 ปี (SD = 1.12) ก่อนเริ่มรับยาครั้งแรกผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานซีรั่มเฟอไรติน 1,308 ng/mL (SD = 274.8) และค่าเฉลี่ยซีรั่มครีเอตินิน (serum creatinine) 0.31 mg/dL (SD = 0.1), AST 46.7 (U/L), ALT 30.72 (U/L) ปริมาณเลือดที่ได้รับเฉลี่ยต่อน้ำหนักตัวต่อปี 186.4 mL/kg/year (SD = 45.8) และขนาดยาที่ได้รับ 20.8 mg/kg/day (SD = 7.2)

ตารางที่ 1 ข้อมูลพื้นฐานทั่วไปจำนวน 25 ราย

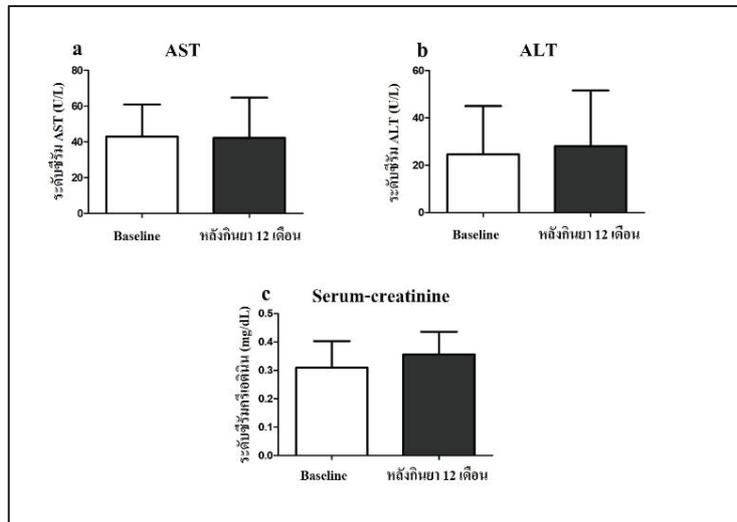
ข้อมูลพื้นฐาน	N=25 (ร้อยละ)	S.D.
อายุเฉลี่ยที่เริ่มรับยา (ปี)	2.68	1.12
เพศ		
ชาย (ราย)	11 (44)	
หญิง (ราย)	14 (56)	
การวินิจฉัยโรค		
โรคธาลัสซีเมีย (ราย)	20 (80)	
โรคซีดเรื้อรังอื่นๆ (ราย)	5 (20)	
ผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ ก่อนกินยา		
ค่ามัธยฐานซีรั่มเฟอไรติน (ng/mL)	1,308	274.8
* ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์ (IQR) = 349.5 (1121.5, 1471)		
ค่าเฉลี่ย serum creatinine (mg/dL)	0.31	0.1
ค่าเฉลี่ย serum AST (U/L)	46.77	19.3
ค่าเฉลี่ย serum ALT (U/L)	30.72	24.5
ค่าเฉลี่ยปริมาณเลือดที่ได้รับต่อน้ำหนักตัวต่อปี (mL/kg/year)	186.4	45.8
ค่าเฉลี่ยปริมาณยาที่ได้รับ (mg/kg/day)	20.8	7.2

การศึกษาติดตามค่าซีรั่มเฟอไรตินในผู้ป่วยจำนวน 25 ราย ก่อนและหลังได้รับยาระยะเวลา 6 เดือน และ 12 เดือน (ดังแสดงในรูปที่ 1) พบว่าผู้ป่วยมีค่ามัธยฐานซีรั่มเฟอไรติน ก่อนได้รับยาที่ระดับ 1,308 ng/mL และหลังจากได้รับยา 6 เดือนและ 12 เดือน มีค่า 1,594 ng/mL และ 1,571 ng/mL ตามลำดับ และเมื่อเปรียบเทียบค่าซีรั่มเฟอไรตินก่อนและหลังได้รับยาจะพบว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งแสดงให้เห็นว่ายาขับเหล็กมีประสิทธิผลสามารถรักษาระดับธาตุเหล็กไม่ให้สูงขึ้น ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะได้รับเลือดอย่างต่อเนื่อง

เพื่อเป็นการตรวจติดตามอาการข้างเคียงของยาที่อาจจะส่งผลกระทบต่อตับและไต ค่าระดับ serum AST, ALT และ creatinine ของผู้ป่วยจะถูกตรวจวัดก่อนและหลังกินยาครบ 12 เดือน (รูปที่ 2) จากการศึกษาพบว่าก่อนกินยาผู้ป่วยมีค่าเฉลี่ย serum AST, ALT และ creatinine เท่ากับ 46.77(U/L), 30.72(U/L) และ 0.31(mg/dL) ตามลำดับ และหลังจากกินยา 12 เดือน พบว่ามีค่าเฉลี่ย serum AST, ALT และ creatinine เท่ากับ 48.0(U/L), 39.5(U/L) และ 0.35(mg/dL) ตามลำดับ จะเห็นได้ว่าระดับ AST, ALT และ creatinine ก่อนและหลังกินยามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value > 0.05)



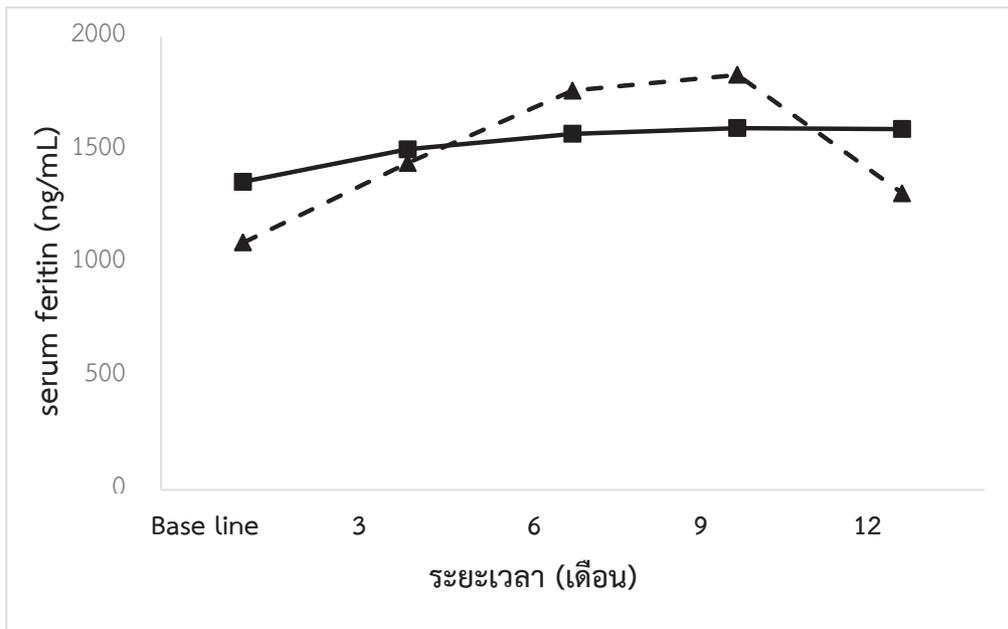
รูปที่ 1 แสดงค่าซีรัมเฟอไรตินของผู้ป่วยจำนวน 25 ราย ก่อนและหลังกินยา 6 เดือนและ 12 เดือน



รูปที่ 2 แสดงค่าระดับ Serum AST (a), serum ALT (b) และ serum creatinine (c) ของผู้ป่วยก่อนและหลังกินยา

ผู้วิจัยได้แบ่งกลุ่มผู้ป่วยตามการวินิจฉัยโรคเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่มที่เป็นโรคซาล์สซีเมีย และกลุ่มโรคเลือดจางเรื้อรังอื่นๆ เพื่อดูผลการตอบสนองต่อยา โดยติดตามค่าซีรั่มเฟอไรตินก่อนรับยาและทุก 3 เดือนจนครบ 1 ปี (ดังแสดงในรูปที่ 3) ผลการศึกษาพบว่าก่อนการรับยาผู้ป่วยกลุ่มซาล์สซีเมียและกลุ่มโรคอื่นๆ มีค่าเฉลี่ยซีรั่มเฟอไรตินเท่ากับ 1,359 ng/mL และ 1,092

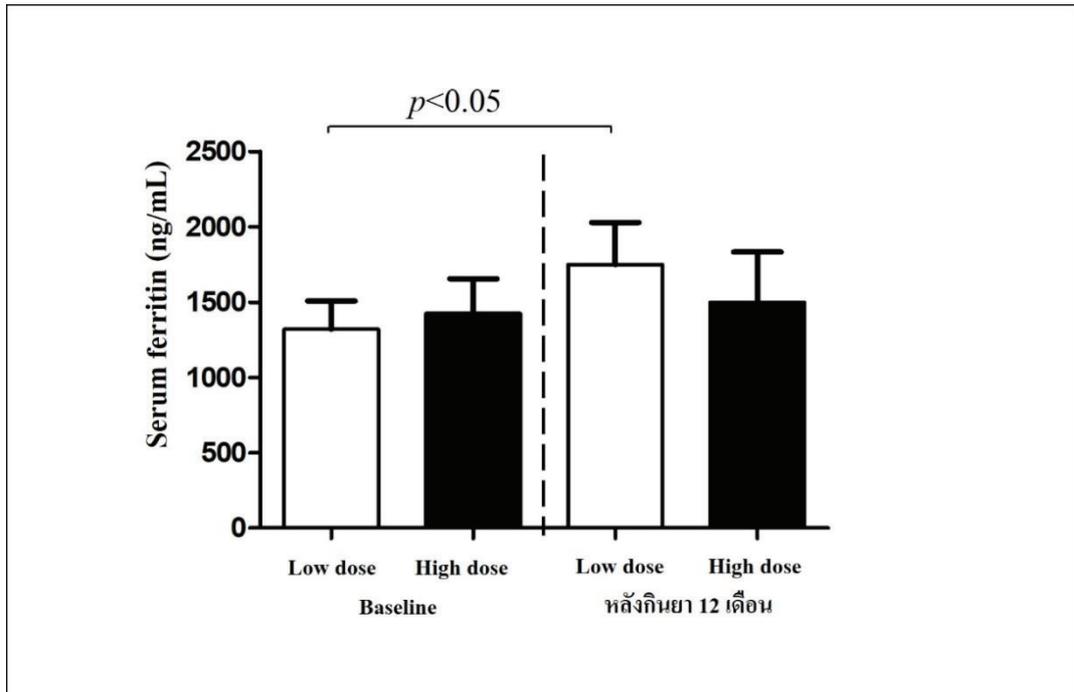
ng/mL ตามลำดับ หลังจากรับยาไปแล้ว 12 เดือน พบว่าผู้ป่วยกลุ่มซาล์สซีเมียมีค่าเฉลี่ยซีรั่มเฟอไรตินเท่ากับ 1,593 ng/mL และกลุ่มโรคเลือดจางอื่นๆ มีค่าเฉลี่ยซีรั่มเฟอไรตินเท่ากับ 1,309 ng/mL เมื่อเปรียบเทียบก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาของคนไข้ทั้งสองกลุ่มจะพบว่าค่าซีรั่มเฟอไรตินไม่มีความแตกต่างกัน ($p\text{-value} > 0.05$)



รูปที่ 3 แสดงค่าเฉลี่ยซีรั่มเฟอไรตินในกลุ่มผู้ป่วยซาล์สซีเมีย (เส้นทึบ) และกลุ่มผู้ป่วยโรคซีดอื่นๆ (เส้นประ) ก่อนกินยา และหลังกิน 3, 6, 9 และ 12 เดือน

ผลการศึกษาเปรียบเทียบขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับ โดยแบ่งกลุ่มผู้ป่วยเป็นเป็นสองกลุ่มคือ กลุ่ม low dose ได้รับน้อยกว่า 20 mg/kg/day (จำนวน 9 ราย) และกลุ่ม high dose ได้รับยามากกว่าหรือเท่ากับ 20 mg/kg/day (จำนวน 16 ราย) ค่าเฉลี่ยซีรั่มเฟอไรตินก่อนกินยาของผู้ป่วยกลุ่ม low dose มีค่า 1,308 ng/mL ขณะที่กลุ่ม high dose มีค่าเฉลี่ยซีรั่มเฟอไรติน 1,318 ng/mL และหลังจากกินยาไปแล้ว 12 เดือน

พบว่ากลุ่ม low dose มีค่าเฉลี่ยซีรั่มเฟอไรตินเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p\text{-value} < 0.05$) แต่ในกลุ่ม high dose พบว่าค่าเฉลี่ยซีรั่มเฟอไรตินก่อนและหลังกินยา 12 เดือนไม่มีความแตกต่างกัน ($p\text{-value} > 0.05$) ใดๆก็ดี เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยซีรั่มเฟอไรตินหลังกินยา 12 เดือนระหว่างกลุ่ม low dose และ high dose ไม่พบความแตกต่างกัน ($p\text{-value} > 0.05$) ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 4 แสดงค่าเฉลี่ยซีรัมเฟอไรตินก่อน (baseline) และหลังกินยา 12 เดือนของผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับยา low dose (น้อยกว่า 20 mg/kg/day) และกลุ่ม high dose (มากกว่าหรือเท่ากับ 20 mg/kg/day)

อภิปรายผลและสรุปผลการวิจัย (Discussion and Conclusion)

เป้าหมายหลักในการศึกษาครั้งนี้เพื่อยืนยันการใช้ยาขับเหล็ก คือ Desferaxirox ว่ามีความสามารถในการขับเหล็กในผู้ป่วยที่มีภาวะธาตุเหล็กเกินจากการรับเลือดทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นธาลัสซีเมียและกลุ่มผู้ป่วยโรคเลือดจางเรื้อรังอื่นๆ ได้เป็นอย่างดี โดยดูจากค่าเฉลี่ยซีรัมเฟอไรตินตั้งต้น และหลังจากการใช้ยาไปเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าสามารถรักษา ค่าเฉลี่ยซีรัมเฟอไรตินไม่ให้สูงขึ้น แม้ว่าผู้ป่วย จะได้รับการให้เลือดสม่ำเสมอตลอดเวลา ซึ่งผู้ป่วยทั้ง 25 รายเป็นผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคแบบรุนแรง โดยมีการรับเลือดทุก 3-4

สัปดาห์เป็นส่วนมาก โดยค่าเฉลี่ยซีรัมเฟอไรติน เริ่มต้นเท่ากับ 1,359 ng/mL และสิ้นสุดเท่ากับ 1,593 ng/mL และการตอบสนองของยาตี มากยิ่งขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยโรคเลือดจางเรื้อรังอื่นๆ ทำให้แนวโน้มของค่าเฉลี่ยซีรัมเฟอไรตินลดลง ได้มากเมื่อได้ยาเกิน 9 เดือน โดยค่าเฉลี่ยซีรัม เฟอไรตินเริ่มต้นเท่ากับ 1,092 ng/mL และ สิ้นสุดเท่ากับ 1,309 ng/mL และเมื่อทำ subgroup วิเคราะห์ดูปริมาณยาที่ใช้พบว่า ผู้ป่วยที่ใช้ ยาขนาดที่ต่ำกว่า 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน จะมีความสามารถควบคุมค่าเฉลี่ยซีรัมเฟอไรติน ได้ไม่ดีเท่ากลุ่มที่ใช้ยา Desferaxirox ที่ 20 - 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ตามการศึกษา ของ Cappellini และคณะ^(1,6) แม้เมื่อคำนวณ

พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งอาจเกิดจากปริมาณผู้ป่วยที่น้อย เนื่องจากข้อมูลการใช้ยาเป็นการศึกษาในระยะเวลาแรกๆ ที่เริ่มมีการใช้ยาขับเหล็กชนิดนี้ และเป็นยาที่มีราคาสูง ซึ่งมีการศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า การใช้ขนาดยา Desferaxirox มากกว่า 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน มีประสิทธิภาพในการลดค่าเฉลี่ยซีรั่มเฟอร์ริตินได้เป็นอย่างดี⁽⁷⁻⁸⁾ และได้รับอนุญาตโดยสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา (FDA) ที่ประเทศสหรัฐอเมริกา ในปี พ.ศ.2552 ให้เพิ่มขนาดยาถึง 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน

การติดตามผลข้างเคียงของยาพบว่า ระดับ Creatinine, AST, ALT อยู่ในเกณฑ์ปกติ แม้ภายหลังได้รับยาครบ 1 ปี และเนื่องจากการศึกษานี้ทำการศึกษาย้อนหลัง 10 ปี ทำให้สามารถศึกษาผลข้างเคียงระยะยาวในผู้ป่วยซึ่งไม่พบผลข้างเคียงในระยะยาวในผู้ป่วยกลุ่มนี้ แต่พบผลข้างเคียงบางอย่างที่ไม่ได้เป็นอันตรายรุนแรง ได้แก่ พบภาวะปัสสาวะมีเลือดปน (microscopic urine) จำนวน 8 ราย มี blood 1⁺- 2⁺ โดยอาการเหล่านี้สามารถหายเป็นปกติได้หลังหยุดยา⁽²⁻⁴⁾

ข้อเสนอแนะ

1. การใช้ยาขับเหล็ก Desferaxirox แบบ monotherapy สามารถขับธาตุเหล็กออกจากร่างกายในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงได้อย่างมีประสิทธิภาพ โดยต้องติดตามค่าซีรั่มเฟอร์ริติน และปรับขนาดยาให้เหมาะสม และสามารถให้ยาชนิดนี้ได้อย่างปลอดภัยในเด็ก

2. เนื่องจากข้อมูลที่ได้จากการใช้ยาขับเหล็ก Desferaxirox เป็นการเก็บย้อนหลังโดยที่เริ่มตั้งแต่มีการใช้ยาช่วงแรกในประเทศไทย โดยที่ยามีราคาสูง การเข้าถึงยามีความจำกัด ทำให้มีกลุ่มตัวอย่างน้อยแต่จากการศึกษาพบว่า ทั้งประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยามีผลที่ดี ทำให้น่าสนับสนุนให้มีการเข้าถึงยาได้ดีขึ้น เป็นประโยชน์กับผู้ป่วยทั้งในกลุ่มธาลัสซีเมียชนิดรุนแรง และกลุ่มโรคเลือดจางเรื้อรังอื่นๆ

3. พบว่าการติดตามผลข้างเคียงของยาที่อาจส่งผลต่อไต ไม่ควรติดตามเฉพาะค่า creatinine แต่ควรติดตามปัสสาวะของผู้ป่วย ซึ่งพบว่าผู้ป่วยมีภาวะปัสสาวะมีเลือดปน (microscopic urine) จึงเป็นข้อควรระวังในการนำยาไปใช้ในเด็ก ซึ่งควรมีการติดตามผลปัสสาวะหลังการใช้ยาอย่างต่อเนื่อง

4. ขนาดของยาที่ใช้ควรเริ่มต้นตั้งแต่ 20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน และสามารถเพิ่มขนาดยาได้ถึง 40 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน เพื่อให้ได้ประสิทธิภาพในการขับธาตุเหล็กในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินเรื้อรัง ทั้งในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นธาลัสซีเมีย และไม่ใช่อัลธาลัสซีเมีย

กิตติกรรมประกาศ (Acknowledgement)

ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณ พญ.สุอร ชัยนันท์สมิตย์ กุมารแพทย์สาขาโรคเลือดและมะเร็งในเด็ก กลุ่มงานกุมารเวชกรรม โรงพยาบาลขอนแก่น, ทนพ.ดร.นพพร สวัสดิ์จัญ นักเทคนิคการแพทย์ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น, ทนพ.ญ.มลธิชา สุญกลาง นักเทคนิคการแพทย์ ประจำห้องปฏิบัติการศูนย์ธาลัสซีเมีย โรงพยาบาลขอนแก่น และพว.นพ.ฉัตร ตังตระกุล

พยาบาลวิชาชีพชำนาญการ ประจำคลินิก ธาลัสซีเมีย หอผู้ป่วยเด็กโต กลุ่มภารกิจด้านการพยาบาล โรงพยาบาลขอนแก่น ที่มีส่วนร่วมในการดูแลผู้ป่วย การเก็บรวบรวมข้อมูลเบื้องต้น และให้ความร่วมมือทุกขั้นตอน ทำให้การดำเนินงานวิจัยนี้ประสบผลสำเร็จ

เอกสารอ้างอิง (Reference)

1. Cappellini MD, Farmakis D, Porter J, Taher A. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassemia (TDT) 4th Publishers Thalassaemia International Federation; 2021.
2. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, Li C-K, Seymour JF, Elalfy M, et al. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: The prospective EPIC study of Deferasirox in 1744 patients with transfusion-dependent anemias. [Internet]. Haematologica. 2010; 95(4) : 557-566. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 25 ธันวาคม 2565]; เข้าถึงได้จาก: <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.014696>
3. Ejaz Ms, Baloch S, Arif F. Efficacy and adverse effects of oral chelating therapy (deferasirox) in multi-transfused Pakistani children with β -thalassemia major. Pak J Med Sci. 2015; 31(3) : 621-625.
4. Hoffbrand AV, Taher A, Cappellini MD. How I treat transfusional iron overload. [Internet]. Blood. 2012; 120(8) : 3657-3669. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 25 ธันวาคม 2565]; เข้าถึงได้จาก: <https://doi.org/10.1182/blood-2012-05-370098>
5. Nolte F, Höchsmann B, Giagonnidis A, Lübbert M. Result from a 1-year, open-level, single arm, multi-center trial evaluation the efficacy and safety of oral deferasirox in patients diagnosed with low and int-1 risk. Annals of Hematology. 2013; 92 : 191-198.
6. Cappellini MD, Cohem A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the clinical management of thalassemia. 2nd Nicosia; 2007.
7. Karimi M, Azarkeivan A, Zareifar S, Cohan N, Bordbar MR, Haghpanah S. Iranian experience of deferasirox (Exjade[®]) in transfusion-dependent patients with iron overload : what is the most effective dose based on serum ferritin level? [Internet]. Hematology. 2012; 17 (6) : 367-371. [เข้าถึงเมื่อวันที่ 8 กุมภาพันธ์ 2566]; เข้าถึงได้จาก: <https://doi.org/10.1179/10245332127.000000000143>
8. Taher A, Coppellini MD, Vichinsky E, Galanello R, Piga A, Lawniczek T, et al. Efficacy and safty of deferasirox dose of > 30 mg/kg/day in patients with transfusion-dependent anemia and iron overload. Br J Haematol. 2009; 147 : 752-759.