

ผลของการวิจัยคุณภาพเชิงปริมาณ ของยาแก้วิกฤตยาเดฟีริพรอน

งานสารสนเทศงานวิจัย กองบันเริงงานวิจัย
สำนักงานอธิการบดีมหาวิทยาลัยมหิดล
โทร. ๐๒-๘๔๙-๖๒๔๑-๖ โทรสาร ๐๒-๘๔๙-๖๒๔๗
E-mail : dircopra@mahidol.ac.th



มหาวิทยาลัยมหิดล
มหิดลวัฒนธรรม

เกลือชั้งลงคลาสตอร์ของยา deferiprone ในผู้ป่วยชาลัสซีเมียชนิดเบ็คต้า: ศึกษาผลกระทบจากการตัดม้ามและเหล็กเกิน

บทคัดย่อ

ภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยชาลัสซีเมียชนิดเบ็คต้า อาจเนื่องมาจากการได้รับเลือดหรือการเพิ่มขึ้นของการอุดซึมเหล็กจากทางเดินอาหาร ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับยาขับเหล็กผู้ป่วยจะมีภาวะเหล็กเกิน ข้ามเหล็ก deferiprone เป็นยาที่ทึบมีประสิทธิภาพสูง การตอบสนองของยาคือจำนวนเหล็กที่ถูกขับออกทางปัสสาวะมีความหลากหลายในการศึกษาที่มีสมควรน้ำว่าการตัดม้ามและภาวะเหล็กเกินน่าจะมีส่วนสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงเกลือชั้งลงคลาสตอร์ของยา

คั้นน้ำจึงดำเนินการศึกษาเกลือชั้งลงคลาสตอร์ในผู้ป่วยชาลัสซีเมียชนิดเบ็คต้า ที่ไม่โกลบินอี จำนวน 31 คน โดยเป็นผู้ป่วยตัดม้าม 20 คนและไม่ตัดม้าม 11 คน ในวันศึกษาหลังจากอุดอาหารข้ามคืน ผู้ป่วยได้รับยา deferiprone ขนาด 25 มิลลิกรัมต่อหนึ่งกัวหนานึ่งกิโลกรัม และเก็บตัวอย่างเลือดก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาที่เวลา 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 และ 480 นาที เก็บตัวอย่างปัสสาวะที่ช่วงเวลา 0-2, 2-4, 4-8, 8-12 และ 12-24 ชั่วโมง เพื่อตรวจวัดระดับยา เมตรานาโนกรัมในรูป deferiprone glucuronide และระดับเหล็ก

ผลการศึกษาพบว่าไม่มีความแตกต่างในค่าเกลือชั้งลงคลาสตอร์ของ non-conjugated deferiproneระหว่างก่อนผู้ป่วยที่ตัดม้ามและไม่ได้ตัดม้าม แต่ค่าความเข้มข้นสูงสุดในชั่วโมง (C_{max}) และค่าพื้นที่ได้กราฟของกราฟระหว่างความเข้มข้นของยาในชั่วโมง (AUC_{last}) ของยาในรูป deferiprone glucuronide มีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยตัดม้ามนอกจากนี้ค่า C_{max} และค่า AUC_{last} ของเหล็กที่จับกับยาในชั่วโมงและค่าเหล็กที่ถูกขับออกจากปัสสาวะมีค่าสูงกว่าอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยตัดม้าม แต่ระดับยาในปัสสาวะไม่แตกต่างกันในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม เมื่อวิเคราะห์โดยใช้ multiple linear regressions ผลแสดงให้เห็นว่าค่าภาวะเหล็กเกิน ได้แก่ non-transferrin bound iron และ ferritin นั้นเป็น predictor สำหรับค่าเกลือชั้งลงคลาสตอร์ของ deferiprone, deferiprone glucuronide เหล็กที่ถูกจับในชั่วโมงและเหล็กที่ถูกขับออกทางปัสสาวะ นอกจากนี้ยังพบว่าภาวะตัดม้าม เป็น predictor สำหรับค่า AUC_{last} ของเหล็กที่จับกับยาในชั่วโมงและค่าเหล็กที่ถูกขับออกจากปัสสาวะ

โดยสรุป ทั้งภาวะเหล็กเกินและการตัดม้ามของผู้ป่วยมีผลต่อเกลือชั้งลงคลาสตอร์และประสิทธิภาพของยาขับเหล็ก deferiprone

คิดต่อขอรายละเอียดเพิ่มเติม



หัวหน้าโครงการ : พศ. ดร. นพวรรณ ภู่น้ำลา นอมราแสง
ที่อยู่ : ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
272 ถนน พระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ
โทร. : +66 2201 5507
Email : scnppm@mahidol.ac.th

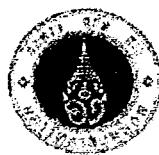


ผู้ร่วมวิจัย : นางปวิณา ยามานันท์
ที่อยู่ : ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
272 ถนน พระราม 6 เขตราชเทวี กรุงเทพฯ
โทร. : +66 2201 5507
Email : scpcc@mahidol.ac.th

Mahidol University

Research Excellence

Research Management and Development
 Office of the President
 Tel : 02-849-6241-6 Fax : 02-849-6247
 E-mail : dircopra@mahidol.ac.th



MAHIDOL UNIVERSITY

Wisdom of the Land

Pharmacokinetics of deferiprone in patients with β -thalassaemia: impact of splenectomy and iron status.

Abstract

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Iron-rich transfusions and/or a compensatory increase in iron absorption ultimately result in iron loading in patients with β -thalassaemia. Hence, without iron chelation, iron accumulates relentlessly. Deferiprone has been shown to be capable of reducing the iron burden in patients with β -thalassaemia. However, there is wide interpatient variation in deferiprone-induced urinary iron excretion (UIE). We hypothesized that splenectomy and iron status might influence the pharmacokinetic profiles of defерiprone in patients with β -thalassaemia/haemoglobin E, and the present study was aimed at examining this hypothesis. **STUDY PARTICIPANTS AND METHODS:** Thirty-one patients with β -thalassaemia/haemoglobin E (20 splenectomized and 11 non-splenectomized patients) were enrolled in the study. After an overnight fast, the subjects received a single oral dose of defерiprone 25 mg/kg of bodyweight. Blood samples were collected pre-dosing and at 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 and 480 minutes after dosing. Urine output was pooled and collected at 0-2, 2-4, 4-8, 8-12 and 12-24 hour intervals. Serum and urine concentrations of defерiprone and its metabolite defерiprone glucuronide were determined using a validated high-performance liquid chromatography method. Serum defерiprone-chelated iron and UIE were determined using a validated colourimetric method.

RESULTS: No significant difference in the pharmacokinetic parameters of non-conjugated defерiprone was observed between splenectomized and non-splenectomized patients. However, the maximum serum concentration (C_{max}) and the area under the serum concentration-time curve (AUC) from time zero to infinity (AUC_{∞}) values of defерiprone glucuronide were significantly lower (both $p < 0.05$) in splenectomized patients (median 53.2 μ mol/L and 12 634 μ mol • min/L, respectively) than in non-splenectomized patients (median 70.5 μ mol/L and 20 601 μ mol • min/L, respectively). The C_{max} and the AUC from time zero to the time of the last measurable concentration (AUC_{last}) values of serum defерiprone-chelated iron, as well as UIE, were significantly higher ($p < 0.001$) in splenectomized patients (median values 7.1 μ mol/L, 1645 μ mol • min/L and 77.1 μ mol, respectively) than in non-splenectomized patients (median values 3.1 μ mol/L, 545 μ mol • min/L and 12.5 μ mol, respectively). Urinary excretion of non-conjugated defерипrone and defерипrone glucuronide did not differ between the two groups. Further analyses using multiple linear regressions indicated that the iron profiles (non-transferrin-bound iron and ferritin) were significant predictors of the pharmacokinetic parameters of non-conjugated defерипrone, defерипrone-chelated iron and UIE. In addition, splenectomy status was identified as the strongest predictor of the AUC_{last} of defерипrone-chelated iron and UIE.

CONCLUSION: Both iron and splenectomy status have significant effects on the pharmacokinetics and iron chelation efficacy of defерипrone. A greater degree of iron overload in splenectomized patients results in alterations in pharmacokinetic parameters (the C_{max} and AUC) of defерипrone glucuronide and defерипrone-chelated iron, as well as a significant increase in UIE.

For More Information

	Name (PI) : Assist. Prof. Dr. Noppawan Phumala Morales Address : Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University 272 Rama VI Road, Ratchathewi District, Bangkok 10400 Tel. : +66 2201 5507 Email : scnpm@mahidol.ac.th
	Name : Mrs. Paveena Yamanont Address : Department of Pharmacology, Faculty of Science, Mahidol University 272 Rama VI Road, Ratchathewi District, Bangkok 10400 Tel. : +66 2201 5490 Email : scpcc@mahidol.ac.th