

บทความพิเศษ

“ธาลัสซีเมีย”: การดูแลรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแบบบูรณาการ (Comprehensive Management for Thalassemia)

วิปร วิประกษิต

สาขาวิชาโลหิตวิทยาและอองโคโลยี ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย และประเทศในแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้¹⁻⁴ และเป็นโรคโลหิตจางทางพันธุกรรมโรคหนึ่งที่มีการศึกษาวิจัยอย่างกว้างขวาง ทั้งในระดับอาการ อาการแสดงทางคลินิก พยาธิสภาพ พยาธิสรีรวิทยา ไปจนถึงการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมของยีนหรือในระดับโมเลกุล¹ จากการศึกษาวิจัยพบว่าประชากรอย่างน้อยร้อยละ 35 ของประเทศ เป็นพาหะของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ทำให้ในแต่ละปีมีผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเกิดใหม่ ปีละไม่ต่ำกว่า 10,000 ราย และในจำนวนนี้ผู้ป่วยจำนวน 20,000 ราย เป็นผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง มีภาวะซีดเรื้อรัง และผลจากภาวะซีดนั้นจะทำให้ผู้ป่วยมีสภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ที่ตามมา เช่นการเจริญเติบโตที่ไม่สมอายุ มีภาวะการทำงานผิดปกติของต่อมไร้ท่อ รวมไปถึงสภาวะเหล็กเกินที่เกิดขึ้นจากตัวโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย และจากการรักษาด้วยการให้เลือดในผู้ป่วยเหล่านี้

บทความนี้จะได้ทบทวนเกี่ยวกับแนวทางการดูแลและรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ก้าวหน้า ตลอดจนมีความเหมาะสมกับสภาพเศรษฐกิจของประเทศไทย สามารถนำไปปรับใช้ได้ ในทางเวชปฏิบัติจริง นอกจากนี้เนื่องจากผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียสามารถเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ในหลายระบบจึงจำเป็นต้องมีการดูแลผู้ป่วยในแบบบูรณาการ (Comprehensive care) เพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุดนั่นเอง

สถานการณ์ของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในภูมิภาคและในประเทศไทย
โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (Thalassemia) เป็นกลุ่มโรคผิดปกติทางกรรมพันธุ์ของเม็ดเลือดแดง ที่พบบ่อยที่สุดในทวีปเอเชีย อาคเนย์ เอเชียกลาง และทวีปยุโรปทางตอนใต้ แต่เนื่องจากการอพยพเคลื่อนย้ายถิ่นฐานของประชากร ไปยังทวีปอเมริกาเหนือได้ และทวีปออสเตรเลีย⁵ วิปร วิประกษิตและคณะได้รายงานความชุกของพาหะยีนธาลัสซีเมียและฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่างในภูมิภาคเอเชียไว้ ดังปรากฏในตารางที่ 1⁶

สำหรับในประชากรของประเทศไทย จากรายงานของมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทยพบผู้ที่มีกรรมพันธุ์หรือยีน (gene) ธาลัสซีเมียมากกว่า 20 ล้านคนและพบพันธุกรรมแฝงได้ในทุกภูมิภาคของประเทศ ดังแสดงในรูปที่ 1

เนื่องจากโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียถ่ายทอดทางพันธุกรรมแบบยีนด้อย (autosomal recessive disorder) ผู้ที่มียีนธาลัสซีเมียจึงมีทั้งผู้ที่เป็นโรค เนื่องจากได้พันธุกรรมที่ผิดปกติจากทั้ง พ่อและแม่ (homozygote หรือ compound heterozygote) และไม่เป็นโรค หรือ เป็นพาหะ (heterozygote หรือ trait) เนื่องจากได้พันธุกรรมที่ผิดปกติจากพ่อหรือแม่ ผู้ป่วยเป็นโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียจะมีอาการแตกต่างกันตั้งแต่มีโลหิตจางเล็กน้อย จนถึงมีภาวะโลหิตจางมากจนก่อให้เกิดพยาธิสภาพแทบทุกอวัยวะทั่วทั้งร่างกาย และรุนแรงมากจนเสียชีวิตตั้งแต่อยู่ในครรภ์หรือหลังคลอดเพียงไม่กี่นาที¹

ชนิดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่พบบ่อยในประเทศไทย

1. โรคฮีโมโกลบินบาร์ที่ไฮดรอป (Hb Bart's hydrops fetalis) เกิดจากการที่ได้รับยีน alpha - thalassemia ชนิดรุนแรง (alpha-thalassemia- 1) มาจากทั้งพ่อและแม่ทำให้เด็กที่เป็นโรคนี้อาจเสียชีวิตในครรภ์หรือคลอดออกมาได้ไม่กี่นาทีก็เสียชีวิต โรคธาลัสซีเมียชนิดนี้เป็นโรคที่รุนแรงที่สุด คือ เสียชีวิต ร้อยละ 100 แม้ที่มีทารกชนิดนี้อยู่ในครรภ์กว่าร้อยละ 75 จะมีอาการพิษแห่งครรภ์ คือ บวม และความดันโลหิตสูง⁵ ดังแสดงในรูปที่ 2

2. โรคฮีโมโกลบินเฮิร์ซ (Hb H disease)⁹

ที่พบในประเทศไทยมี 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือ

ชนิดที่ 1 เกิดจากยีน alpha - thalassemia 1 และ alpha-thalassemia 2 หรือ deletional Hb H disease ($\alpha\alpha$) และชนิดที่ 2 เกิดจากยีน alpha - thalassemia 1 และ Hb Constant Spring หรือ Non-deletional Hb H disease ($\alpha\alpha$) โดย

ตารางที่ 1 แสดงความชุกของยีนธาลัสซีเมีย (ทั้งชนิด อัลฟา และ เบต้า) และฮีโมโกลบินผิดปกติ ได้แก่ Hb E และ Hb S (Sickle) ดัดแปลงจาก Viprakasit V, et al. *International Journal of Hematology* 2009;90:435-45.⁶

Country	Average carrier rate for common thalassemia and Hb disorders				
	α^0 -thal	α^+ -thal	β -thal	Hb E	Hb S
India	< 1	10-13	3-4	4-30	1-40
Sri Lanka	< 1	13.6	1-5	0.5	< 1
Bangladesh	NA	NA	2.4-8	2.3-18	1
Maldives	< 1	28	18	0.8	< 1
Myanmar	NA	10	1-5.3	4-48	NA
Thailand	2.2-9	8-30	1-3	10-50	< 1
Cambodia	1	15.5	2.8	10-54	NA
Laos	NA	11	5	> 30	NA
Vietnam	NA	3.5	4	10-20	NA
Southern China	1.5	1-5	1.7	NA	NA
Hong Kong	2.2	2.3	3.5	1-2	NA
Taiwan	5	2.3	1.1	< 1	NA
Singapore	2-3	1-3	0.93	0.64	NA
Malaysia	4.5	16	4.5	1-3	< 1
Indonesia	< 1	3-20	3	1-33	NA
Philippines	5	2.2	1	NA	NA

ความชุกของยีนพาหะโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย และ ฮีโมโกลบินผิดปกติชนิดต่างๆ ที่พบมีรายงานในประเทศไทย (% ในประชากรของแต่ละภูมิภาค)

ที่มา มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย

ภาคเหนือ

อัลฟา ธาลัสซีเมียแฝง 30%

เบต้า ธาลัสซีเมียแฝง 9-10%

ฮีโมโกลบินอี แฝง 8%

ภาคกลาง

อัลฟา ธาลัสซีเมียแฝง 20-25%

เบต้า ธาลัสซีเมียแฝง 3%

ฮีโมโกลบินอี แฝง 13-19%



Figure 1: Locations of seven participating research sites in four major regions of Thailand

ภาคอีสาน

อัลฟา ธาลัสซีเมียแฝง 20%

เบต้า ธาลัสซีเมียแฝง 6%

ฮีโมโกลบินอี แฝง 20-60%

ภาคใต้

อัลฟา ธาลัสซีเมียแฝง 16%

เบต้า ธาลัสซีเมียแฝง 2-4%

ฮีโมโกลบินอี แฝง 9-11%

35-40 % ของประชากรไทยมี ธาลัสซีเมียแฝง

รูปที่ 1 แสดงความชุกของยีนพาหะโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในประเทศไทย⁷



รูปที่ 2 แสดงภาพผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินบาร์ทไฮดรอป ที่เสียชีวิตแรกคลอด



รูปที่ 3 แสดงภาพผู้ป่วยโรคฮีโมโกลบินเฮิร์ส (Hb H disease) ในสภาวะปกติ (ซ้ายมือ) และเมื่อเกิดภาวะติดเชื้อมีเม็ดเลือดแดงแตกทำลายทำให้ซีดลงมาก (ขวามือ)

ทั้งสองชนิดพบอุบัติการณ์รวมกันสูงเกือบ 0.8% ของประชากร คือมีจำนวนมากกว่าแสนคน และลักษณะอาการคล้ายคลึงกัน โรคฮีโมโกลบินเฮิร์ส (Hb H disease) ถือว่า เป็นโรคธาลัสซีเมียที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย ในทางคลินิกผู้ป่วยจะมีการซีดเล็กน้อย และเกือบไม่มีอาการอะไรเลย แต่เมื่อเป็นโรคติดเชื้อเฉียบพลัน จะซีดอย่างรวดเร็ว ก่อให้เกิดอาการรุนแรง และเสียชีวิตได้ ข้อสำคัญที่สุดคือแพทย์จำเป็นต้องวินิจฉัยให้ทราบว่าผู้ป่วยมีภาวะดังกล่าว และรักษาสภาวะวิกฤติทันที ดังแสดงในรูปที่ 3

3. โรคเบต้าธาลัสซีเมีย (Beta- thalassemia disease) กลุ่มโรคเบต้าธาลัสซีเมีย (beta - thalassemia disease) ประกอบด้วย โรคเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ (beta-thalassemia major) และโรคเบต้าธาลัสซีเมียชนิดมีฮีโมโกลบินอี (Hemoglobin E/ beta thalassemia) แต่มีอาการในลักษณะคล้ายคลึงกัน ต่างกันที่ระดับความรุนแรง

โรคเบต้าธาลัสซีเมีย เมเจอร์ นี้แต่เดิมเรียกว่าโรคโลหิตจางคูลีย์ (Cooley's anemia) หรือ โรคโลหิตจางเมดิเตอร์เรเนียน ผู้ป่วย



รูปที่ 4 แสดงภาพผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย เมเจอร์ที่ไม่ได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม

จะมีอาการรุนแรงมากจากภาวะซีดเหลือง (ดีซ่าน) ตัวเล็กไม่สมอายุ กระดูกใบหน้าหน้าผากคดรูป คือ หน้าผากใหญ่ โหนกแก้มสูง จมูกแบน เรียกว่า “thalassemic facie” ท้องโต เพราะตับม้ามโต ซึ่งอาจคลำได้ก้อนแข็ง อ่อนเพลียไม่มีแรง เพราะโลหิตจางเป็นไขบ่อยเพราะติดเชื้อง่าย กระดูกเปราะ อาจมีประวัติกระดูกหักหลายครั้ง ดังแสดงในรูปที่ 4 หากไม่ได้รับการรักษาที่เหมาะสมจะเสียชีวิตเร็ว ภายใน 10 ปีแรกของชีวิต ผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ

สำหรับโรคเบต้าธาลัสซีเมียชนิดมีฮีโมโกลบินอี (Hemoglobin E/beta thalassemia) จะพบได้มากกว่าในประเทศไทย โดยมี

ความหลากหลายด้านการแสดงออกทางร่างกาย¹⁰ จากการศึกษาของวิพร วิประกษิตและคณะ ที่โรงพยาบาลศิริราช¹¹ พบว่าร้อยละ 20 ของผู้ป่วยจะมีการแสดงน้อยมาก ซีดไม่มากและอาจไม่ต้องการการรับเลือด แต่ในรายที่มีอาการมาก (ร้อยละ 35 ของผู้ป่วยที่ศึกษาในโรงพยาบาล) จะมีอาการคล้ายคลึงกับผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมีย เมเจอร์ (transfusion dependent thalassemia; TDT) และอีกร้อยละ 45 ของผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมียอีโมโกลบินอี จะมีการปานกลาง ซีดแต่ยังไม่พึ่งพาเลือด หรือที่เรียกในปัจจุบันว่า Non-transfusion dependent thalassemia (NTDT) สำหรับผู้ที่ เป็นโรคธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรงปานกลางหรืออาการน้อย จะมีการน้อยกว่าที่กล่าวข้างต้นลดหลั่นกันลงมา

ความหลากหลายทางการแสดงออกทางคลินิกดังกล่าว (Clinical heterogeneity) แสดงในรูปที่ 5

ในประเทศไทยพบว่าผู้ที่เป็นโรคธาลัสซีเมียชนิดต่างๆ รวมกันมีสัดส่วนประมาณร้อยละ 1 ของประชากรชาวไทย ด้วยจำนวนประชากรขณะนี้ประมาณ 63 ล้านคน จะมีจำนวนผู้ป่วยธาลัสซีเมียไม่น้อยกว่า 500,000 คนทั่วประเทศ โดยผู้ป่วยส่วนใหญ่เป็นโรคอีโมโกลบินเอ็ช รองลงมาคือ โรคเบต้าธาลัสซีเมียชนิดมีฮีโมโกลบินอี และ โรคเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ตามลำดับดังแสดงในตารางที่ 2

แนวทางการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่า โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียทำให้ผู้ป่วยมีอาการซีดเหลือง ตับ ม้ามโต ในรายที่มีอาการรุนแรงจะมีการ



รูปที่ 5 แสดงภาพผู้ป่วยโรคเบต้าธาลัสซีเมียอีโมโกลบินอี ที่มีความหลากหลายทางอาการแสดงและความรุนแรงทางคลินิก

ตารางที่ 2 ประมาณการจำนวนผู้ป่วยด้วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียในประเทศไทย

ชนิด	คู่เสี่ยงในแต่ละปี	ผู้ป่วยใหม่ในแต่ละปี	ผู้ป่วยสะสม
เบต้าไมเอเจอร์	2,500	625	6,250
บาร์ไฮโดรอป	5,000	1,250	0
เบต้า ธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน อี	13,000	3,250	97,500
ฮีโมโกลบิน เอช	28,000	7,000	420,000
จำนวนรวม	48,500	12,125	523,750

ที่มา มูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย

ตารางที่ 3 แนวทางการแบ่งระดับความรุนแรงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

ระดับความรุนแรง	อาการทางคลินิก	ระดับฮีโมโกลบินพื้นฐาน	ชนิดของโรคธาลัสซีเมียและการกลายพันธุ์
รุนแรงมาก (Severe)	- ซีดภายในอายุ 2 ปี - ได้รับเลือดครั้งแรกอายุ 4 ปี - น้ำหนักส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์ - รูปร่างเปลี่ยนแปลง - ม้ามโตกว่าระดับสะตือ	Hb $\leq$ 7 g/dL	● Homozygous β-thalassemia (β^0/β^0 หรือ β^0/β^+ บางราย) ● β^0-thalassemia/Hb E (β^0/β^E) บางราย
อาการปานกลาง (Moderate)	ซีด เหลือง ตับโต ม้ามโตแต่ไม่ถึงระดับรุนแรงมาก	Hb > 7-9 g/dL	● Homozygous β-thalassemia (β^0/β^+) บางราย ● β^0-thalassemia/Hb E (β^0/β^E หรือ β^0/β^E) บางราย
อาการเบา (Mild)	ซีด ม้ามโตเล็กน้อย	Hb > 9 g/dL	● Homozygous β-thalassemia (β^+/ β^E) ● β^+-thalassemia/Hb E (β^+/ β^E) ● Hb H ($--/\alpha$ หรือ $--/\alpha^{CS}\alpha$)
ไม่มีอาการ (Asymptomatic)	ไม่ซีดหรือซีดเล็กน้อย ไม่มีอาการทางคลินิก	Normal Hb for age or low normal	● Thalassemia trait ● Hb E trait หรือ Homozygous Hb E

เจริญเติบโตไม่สมอายุ¹² มีความผิดปกติทางกระดูก มีอาการทางหัวใจ ต่อมไร้ท่อ มีภูมิคุ้มกันต่ำและเสียชีวิตได้ในช่วง 10 ปีแรกของชีวิตจากภาวะหัวใจวาย และการติดเชื้อแทรกซ้อน โดยเฉพาะผู้ป่วยกลุ่ม เบต้าธาลัสซีเมีย เมเจอร์ และผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบินอีที่มีอาการรุนแรง การรักษาให้หายขาดจำเป็นต้องให้การรักษาด้วยวิธีการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (stem cell transplantation) ซึ่งในปัจจุบันยังมีข้อจำกัดที่ไม่สามารถกระทำได้ในผู้ป่วยทุกรายและมีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูงมาก การรักษาด้วยการให้เลือดจึงเป็นการรักษาที่ยังคงมีความจำเป็นในผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่มีอาการปานกลางจนถึงอาการรุนแรง เพื่อรักษามภาวะซีดเรื้อรังในผู้ป่วยที่มีอาการน้อยซีดไม่มาก (ฮีโมโกลบิน ประมาณ 9-10 กรัมต่อ ดล.) ไม่จำเป็นต้องให้เลือด ยกเว้นในกรณีที่มีไข้และติดเชื้อ อาจมีผลทำให้ระดับของฮีโมโกลบินลดลงอาจจำเป็นต้องให้เลือดเป็นครั้งคราว อย่างไรก็ตามการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ ในผู้ป่วยที่มีอาการไม่รุนแรงก็อาจไม่มีความจำเป็นและเป็นการเพิ่มความเสี่ยงจากการรับเลือดให้ผู้ป่วยโดยไม่จำเป็น

ดังนั้นการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียดังกล่าวให้ได้ผลดี จำเป็นต้องมีการวางแผนการรักษาที่เหมาะสม กล่าวคือ แพทย์จำเป็นต้อง แบ่งประเภทผู้ป่วย ตามชนิดของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียและระดับความรุนแรงของโรค ตามหลักเกณฑ์ที่แนะนำโดย สมาพันธ์โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียนานาชาติ (Thalassemia International Federation; TIF) วางแนวทางการแบ่งระดับความรุนแรงของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย¹³ ดังที่แสดงในตารางที่ 3

จะเห็นได้ว่าในกลุ่มผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ มักจะมีอาการรุนแรงจึงไม่ใคร่มีปัญหาในการตัดสินใจให้การรักษาด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ หรือการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง หากแต่ในกลุ่มผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบินอีจะมีความซับซ้อนมากกว่าเนื่องจากความหลากหลายของอาการทางคลินิกที่กล่าวมาแล้วข้างต้น โดยในหนังสือแนวทางเวชปฏิบัติของการดูแลผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย โดยสมาพันธ์โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียนานาชาติ (Thalassemia International Federation; TIF)

ฉบับใหม่ ปี พ.ศ. 2556 ซึ่งวิพร วิประกษิต ได้เสนอแนะแนวทางในการดูแลผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้าธาลัสซีเมียฮีโมโกลบิน¹⁴ ดังแสดงในแผนภูมิที่ 1

สำหรับแนวทางในการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดฮีโมโกลบินเอชได้แสดงในแผนภูมิที่ 2

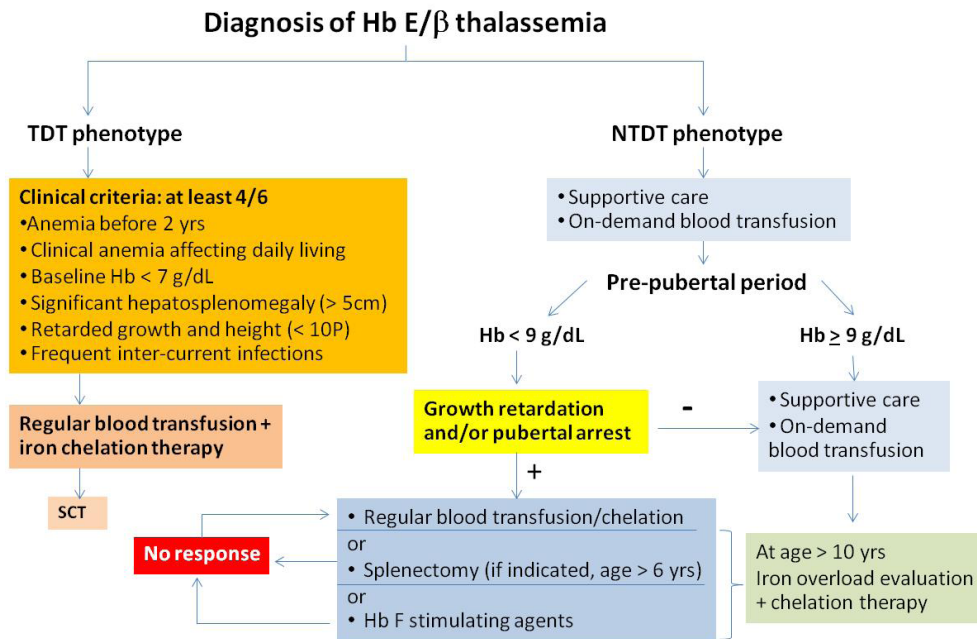
รายละเอียดของการรักษาแต่ละชนิดจะได้กล่าวถึงในลำดับต่อไป

หลักการรักษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย^{1,14,15}

1. การดูแลรักษาสุขภาพแบบประคับประคอง (Supportive & Symptomatic care)

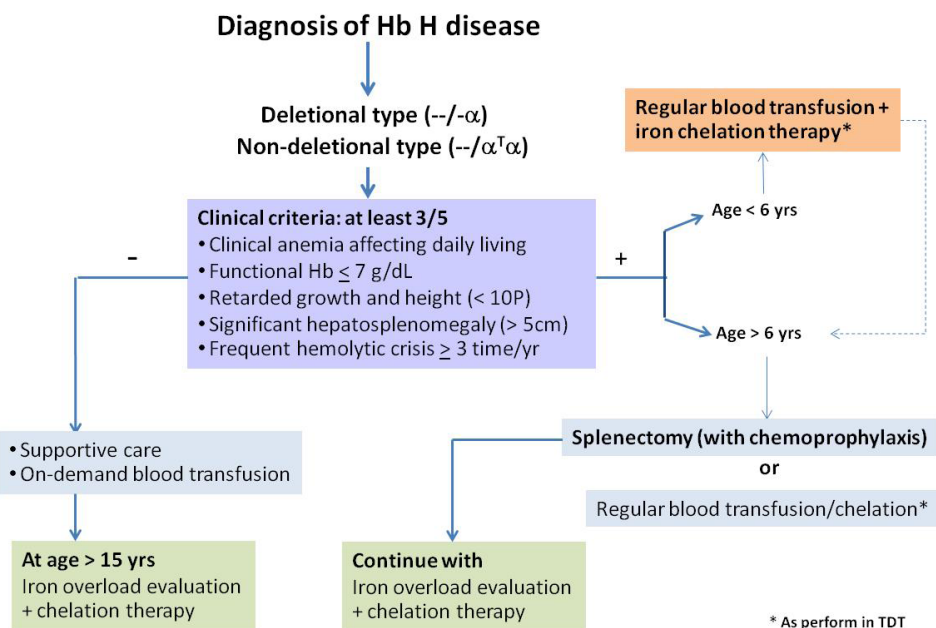
แนะนำให้ผู้ป่วยไม่ออกกำลังกายจนเหนื่อยเกินไป เพราะอาจทำให้หัวใจวายได้ และเนื่องจากมีกระดูกเปราะหักง่าย ผู้ป่วยจึงควรหลีกเลี่ยงออกกำลังกายผาดโผน หรือกีฬาที่มีการปะทะเช่น

Management algorithm in Hb E/ β thalassemia (V. Viprakasit) prepared for TIF guideline 2013



แผนภูมิที่ 1 แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดเบต้าธาลัสซีเมีย ฮีโมโกลบิน

• Management algorithm in Hb E/ β thalassemia (V. Viprakasit) prepared for TIF guideline 2013



แผนภูมิที่ 2 แสดงแนวทางการรักษาผู้ป่วยเด็กโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดชนิด ฮีโมโกลบินเอช

รักบี้ ฟุตบอล ผู้ป่วยควรรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ มีโปรตีนสูง และอาหารที่มี “โฟเลท” สูง ได้แก่ พืช ผักใบเขียว เพื่อช่วยในการสร้างเม็ดเลือดทดแทนส่วนที่แตกทำลายไป

ในกรณีของผู้ป่วยเด็กที่อาจจะทานอาหารไม่ได้เต็มที่ แพทย์ควรพิจารณาให้วิตามินรวม ยาเม็ดโฟเลท (Folic acid 5 มก./วัน) การให้วิตามินอีเสริม (Vitamin E supplement) ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระก็พบว่าสามารถทำให้ระดับของ free oxygen radical ในผู้ป่วยลดลงได้ และทำให้ผู้ป่วยรู้สึกดีขึ้น (improved wellbeing) แนะนำให้วิตามินอีเสริม ในขนาด 10 unit/น้ำหนักตัว 10 กก. แต่ไม่เกินวันละ 400 ยูนิต/วัน^{16,17} สำหรับการให้อาหารเสริมชนิดอื่นๆ ไม่มีข้อมูลทางคลินิกที่ยืนยันว่ามีประโยชน์

2. การรักษาด้วยการปลูกถ่ายต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง (stem cell transplantation)^{18,19}

ในปัจจุบัน เป็นวิธีการรักษาเพียงชนิดเดียวที่จะทำให้ผู้ป่วยหายขาดได้ ในประเทศไทยมีเพียง 5 สถาบันคือ โรงพยาบาลศิริราช โรงพยาบาลรามธิบดี โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า และโรงพยาบาลสงขลานครินทร์ ที่ให้การรักษาดังกล่าวได้ ผลจากการศึกษาวิจัยที่ดำเนินการ ณ สถาบันเหล่านี้และรวบรวมโดยกลีบสไป สรรพกิจ โรงพยาบาลศิริราช²⁰ แสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยวิธีดังกล่าวด้วยผู้บริจาคซึ่งเป็นพี่น้องพ่อแม่เดียวกันและมี HLA แอนติเจนตรงกันอย่างน้อย 6 จุด (HLA match-related donor) จะให้ผลสำเร็จสูง โดยมีอัตราการรอดชีวิตที่ปราศจากโรค (disease free survival) มากกว่าร้อยละ 80 และมีโอกาสเสียชีวิตจากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด (transplant related mortality) น้อยกว่าร้อยละ 5 ในกรณีของการปลูกถ่ายด้วยเซลล์ต้นกำเนิดจากผู้บริจาคซึ่งมิได้เป็นญาติพี่น้อง (HLA match-unrelated donor) ซึ่งเดิมมีผลสำเร็จน้อยกว่ากรณีแรกและมีอัตราการตายที่สูงกว่าก็พบว่าในระยะ 2-3 ปีหลังก็มีพัฒนาการเพิ่มขึ้นด้วยการตรวจวิเคราะห์ลักษณะการแสดงออกของ HLA แอนติเจนเพิ่มขึ้นเป็น 12 จุด (HLA Class I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) และ class II (HLA-DR, HLA-DP, HLA-DQ) รวมถึงพัฒนาการในการดูแลผู้ป่วยในระยะก่อนและหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่ดียิ่งขึ้น ทำให้มีผลสำเร็จที่ดียิ่งขึ้น ผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตต้องผ่านการตรวจเลือดว่าไม่เป็นโรคธาลัสซีเมียและมีสุขภาพแข็งแรงดี พาหะของโรคธาลัสซีเมียสามารถเป็นผู้บริจาคเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตได้ ผู้บริจาคไม่จำเป็นต้องเป็นเพศหรือเชื้อชาติเดียวกันกับผู้ป่วยและมีหมู่เลือด ABO และ Rh ที่ต่างกันก็ได้

แหล่งที่มาของเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตอาจมาจากไขกระดูก (bone marrow stem cell) เลือดที่เจาะจากเส้นเลือดดำของผู้บริจาคหลังจากได้รับยากระตุ้นเม็ดเลือดขาว (peripheral blood

stem cell) หรือเลือดสายสะดือ (cord blood stem cell) โดยแหล่งของเซลล์ต้นกำเนิดที่ใช้มากที่สุดมาจากไขกระดูก

เนื่องจากการรักษาดังกล่าวมีความเสี่ยงที่จะเสียชีวิตได้และมีค่าใช้จ่ายสูง จึงจะกระทำเฉพาะผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงเท่านั้น

ข้อบ่งชี้ในการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย¹⁹

1. ผู้ป่วยที่มีอาการซีดตั้งแต่อายุน้อยกว่า 2 ปี
2. ผู้ป่วยที่มีระดับฮีโมโกลบินน้อยกว่า 7 กรัม/ดล. และจำเป็นต้องได้รับเลือดสม่ำเสมอตั้งแต่อายุน้อยกว่า 4 ปี
3. ผู้ป่วยเด็กที่มีน้ำหนักและส่วนสูงต่ำกว่าเกณฑ์มาตรฐานหน้าตาเปลี่ยน ตับม้ามโตมาก

ส่วนใหญ่จะเป็นผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดที่มีอาการรุนแรง ได้แก่ homozygous β -thalassemia หรือ β -thalassemia major เกือบทุกราย หรือ β -thalassemia/ Hb E บางรายที่มีอาการรุนแรง หรือ ผู้ป่วย β -thalassemia ที่มีอาการ รุนแรง

การเตรียมผู้ป่วยก่อนรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตมีความสำคัญมาก ถ้าเตรียมผู้ป่วยได้ดีจะทำให้ผลการรักษาดีตามมา โดยผู้ป่วยควรได้รับเลือดสม่ำเสมอ (regular transfusion) เพื่อรักษาระดับฮีโมโกลบินให้สูงพอที่จะยับยั้งการสร้างเม็ดเลือดแดงของตัวเอง (pre-transfusion hematocrit (Hct) ควรมากกว่าร้อยละ 28-30) ตับม้ามมีขนาดเล็ก โดยใช้เลือดชนิดกรองเม็ดเลือดขาวทุกครั้ง (leukocyte-depleted packed red cell) พยายามหลีกเลี่ยงไม่ให้เกิดจากญาติพี่น้องใกล้ชิด เพื่อป้องกันการเกิด alloantibody ต่อแอนติเจนที่อาจเหมือนกับผู้บริจาคที่เป็นญาติและทำให้โอกาสเกิดปฏิกิริยาต่อต้านไม่รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้บริจาค (graft rejection) หลังการรักษาเพิ่มขึ้น และในรายที่มีธาตุเหล็กสูงมากกว่า 1,000 นาโนกรัม/มิลลิลิตร ควรได้รับยาขับธาตุเหล็กสม่ำเสมอ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตในผู้ป่วยที่อายุน้อยมีโอกาสได้ผลดีกว่าผู้ป่วยที่อายุมาก เพราะผู้ป่วยที่มีอายุมากได้รับเลือดมาหลายครั้งมีโอกาสร่างกายจะสร้างแอนติบอดีต่อเม็ดเลือดขาวที่ปะปนมาในเลือดที่ได้ ทำให้มีโอกาสต่อต้านเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่ได้รับและกลับมาเป็นโรคธาลัสซีเมียได้สูงขึ้น นอกจากนี้ยังมีโอกาสที่ธาตุเหล็กจะสูงและสะสมตามอวัยวะต่างๆ เช่น หัวใจ ตับ ตับอ่อน เป็นต้น ทำให้การทำงานของอวัยวะเหล่านี้ผิดปกติ และเกิดผลแทรกซ้อนหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตได้มากขึ้น

ภาวะแทรกซ้อนและสาเหตุของการเสียชีวิตหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตที่พบบ่อยที่สุด คือ การติดเชื้อที่รุนแรง ดังนั้นการดูแลผู้ป่วยหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดมีความสำคัญมากโดยเฉพาะในช่วง 1-2 ปีแรกนอกจากนี้ผู้ป่วยจะได้รับยากด

ภูมิคุ้มกันเพื่อป้องกันภาวะ graft versus host disease (GVHD) ต่อเนื่องประมาณ 6-12 เดือนหลังการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ยกเว้นผู้ป่วยที่มี chronic GVHD จะต้องใช้ยากดภูมิคุ้มกันระยะยาวจนกว่าจะควบคุมโรคได้

ในปัจจุบัน การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูงจากปัจจัยทางคลินิก เช่น อายุมาก (เกิน 18 ปี) มีภาวะเหล็กเกิน และ/หรือ มีพังผืดในเนื้อตับก็ยังมีพัฒนาการที่ดีขึ้นด้วยการเลือกใช้สูตรยาในการเตรียมผู้ป่วยก่อนการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดที่มีการลดความเข้มข้น (non-myeloablative regimen) ซึ่งมี busulfan เป็นส่วนประกอบหลัก

ผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาต่อต้านไม่รับเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิตจากผู้บริจาคและกลับมาเป็นโรคธาลัสซีเมียซ้ำ อาจรับการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดครั้งที่ 2 ได้ เมื่อผลแทรกซ้อนต่างๆ จากการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดครั้งแรกหมดไป โดยส่วนใหญ่จะเว้นระยะห่างประมาณ 1 ปี โดยสรุปผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่เข้าเกณฑ์ในการรักษาโดยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดโลหิต ควรได้รับการส่งต่อมายังผู้เชี่ยวชาญด้านการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเพื่อประเมินความเป็นไปได้และให้คำปรึกษาแนะนำก่อนตัดสินใจรับการรักษาโดยวิธีดังกล่าว

3. การรักษาด้วยการตัดม้าม (Splenectomy)^{14,15}

ในปัจจุบันแนวโน้มการตัดม้ามในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียลดลง อาจเนื่องจากอัตราการเกิดภาวะ ม้ามทำงานมาก (Hypersplenism) ลดลงในผู้ป่วยที่ได้รับการเล็ดยาอย่างเพียงพอ ตั้งแต่ต้น ร่วมกับความกังวลถึงภาวะแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นหลังการตัดม้าม เช่น ภาวะลิ่มเลือดอุดตัน หรือ hypercoagulability เป็นต้น

ข้อบ่งชี้ในการตัดม้ามในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรง

(*Transfusion dependent thalassemia, TDT*)

- มีภาวะ hypersplenism ทำให้เกิดภาวะซีดต้องได้รับเลือดเพิ่มขึ้น CBC พบเม็ดเลือดขาวต่ำ หรือ เกล็ดเลือดต่ำ
- อัตราการให้เลือดบ่อยขึ้น หรือต้องการเลือดมากกว่า 225-250 มล./กก./ปี หรือ 20 มล./กก./เดือน ซึ่งอาจแสดงถึงภาวะ hypersplenism
- ม้ามโตมากจนเกิดการกดเบียด หรืออยู่ต่ำกว่าระดับสะดือ

ข้อบ่งชี้ของการตัดม้ามในผู้ป่วยที่ไม่พึ่งพาเลือด

(*Non-transfusion dependent หรือ thalassemia*

intermedia)

- ม้ามโตมากจนเกิดการกดเบียด

- มีอัตราการเจริญเติบโตช้าอันเนื่องมาจากภาวะซีดเรื้อรัง หรือเกิดภาวะกระดูกชั้นนอกบาง (thinning of cortical bone) ตั้งแต่อายุยังน้อยเนื่องจากการขยายตัวของไขกระดูก
- ผู้ป่วยมีระดับฮีโมโกลบินในสภาวะปกติที่ลดลงตลอดจนต้องรับการเติมเลือดบ่อย

การเตรียมผู้ป่วยก่อนการตัดม้าม

- ให้ข้อมูลแก่ผู้ป่วยและผู้ปกครองเกี่ยวกับการตัดม้าม และอัตราเสี่ยงของการติดเชื้อหลังการตัดม้าม
- ควรเลี่ยงการตัดม้ามในเด็กอายุต่ำกว่า 5 ปี เพราะในเด็กเล็กจะเกิดภาวะแทรกซ้อนโดยเฉพาะเรื่องการติดเชื้อง่ายกว่าเด็กโตกว่า 5 ปี
- ควรได้รับการฉีดวัคซีนป้องกันการติดเชื้อ คือ Pneumococcal vaccine อย่างน้อย 2 สัปดาห์ก่อนการตัดม้าม เพื่อป้องกันการติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* นอกจากนี้ควรพิจารณาให้วัคซีน Hib กรณีที่มีวัคซีนทางเลือกด้วย

การดูแลหลังตัดม้าม

- พิจารณาให้ยาปฏิชีวนะเพื่อลดโอกาสติดเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* โดยให้รับประทาน penicillin ขนาด 125 มก. วันละ 2 ครั้ง สำหรับผู้ป่วยเด็กอายุน้อยกว่า 5 ปี ในผู้ป่วยที่อายุมากกว่า 5 ปีให้ขนาด 250 มก. วันละ 2 ครั้งตลอดไปหรืออย่างน้อย 2 ปีหลังตัดม้าม ถ้าผู้ป่วยได้รับการตัดม้ามที่อายุน้อยกว่า 5 ปีควรรับประทานยาอย่างน้อยถึงอายุ 5 ปี
- ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถรับประทาน penicillin ได้ สามารถให้ amoxicillin, trimethoprim-sulfamethoxazole หรือ erythromycin แทนได้
- ในกรณีที่แพทย์ กังวลเรื่องเกิดปัญหาเชื้อดื้อยา penicillin resistance จากการที่ต้องกินยาในกลุ่มนี้ประจำ จึงแนะนำให้ผู้ป่วยมียาปฏิชีวนะสำรองไว้แทนเพื่อรับประทานทันทีที่มีไข้และแนะนำควรรีบไปพบแพทย์ทันทีถ้าไข้สูง เนื่องจากภาวะการติดเชื้ออย่างรุนแรง (overwhelming post-splenectomy sepsis infection; OPSI) ส่วนหนึ่งนั้นเกิดจากเชื้อแบคทีเรียทั้งแกรมบวกและแกรมลบอื่นๆนอกเหนือจากเชื้อ *Streptococcus pneumoniae* ได้
- พิจารณาให้ aspirin ขนาด 2-5 มก./กก. ถ้าระดับเกล็ดเลือด $> 800 \times 10^9 /L$

- ให้ Pneumococcal vaccine ซ้ำอีก 1 ครั้ง หลังตัดม้าม 3-5 ปี

4. การรักษาด้วยการให้เลือด (Blood transfusion)¹⁵

ในปัจจุบันจะสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 วิธีคือ

1. การให้เลือดแบบประคับประคองในระดับต่ำ (low transfusion regimen) คือให้เลือดครั้งละ 10-12 มล./กก./ครั้ง เฉพาะเมื่อระดับ ฮีโมโกลบินต่ำกว่า 7 กรัมต่อ ดล. การรักษาด้วยวิธีการดังกล่าว ผู้ป่วยจะยังคงมีอาการซีดอยู่ และมีลักษณะหน้าตาเปลี่ยนแปลงแบบธาลัสซีเมีย เจริญเติบโตช้า และยังมีม้ามโตจากภาวะซีดเรื้อรังอยู่ได้ เนื่องจากยังคงมีภาวะ ineffective erythropoiesis อยู่

2. การให้เลือดแบบเต็มในระดับสูง (High transfusion regimen) คือการให้เลือดเพื่อยกระดับฮีโมโกลบิน ก่อนให้เลือดประมาณ 10 กรัม/ดล. โดยให้เลือดในปริมาณ 12-15 มล./กก./ครั้ง ซึ่งการรักษาดังกล่าวถ้าทำได้เร็ว ก่อนการเกิดภาวะ “thalassemia syndrome” จะสามารถลดผลแทรกซ้อนโดยเฉพาะการเปลี่ยนแปลงของกระดูกใบหน้า ลดภาวะม้ามโต และทำให้ผู้ป่วยมีอาการเจริญเติบโตและมีความสูงอยู่ในเกณฑ์ปกติได้ โดยเฉพาะในช่วง 10 ปีแรกของชีวิต โดยผู้ป่วยในประเทศไทย ที่มีอาการรุนแรงและมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ ไม่น่าจะน้อยกว่า 50,000 รายต่อปี การรักษาด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ (regular transfusion) จะปฏิบัติในผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงโดยเฉพาะผู้ป่วย β -thalassemia major, β -thalassemia/HbE และ β -thalassemia intermedia เพื่อให้มีคุณภาพชีวิตที่ยืนยาวขึ้น

การรักษาด้วยวิธีการนี้ผู้ป่วยจะหายซีดและยับยั้ง extramedullary erythropoiesis ได้ สุขภาพโดยรวมจะดีขึ้น ผู้ป่วยจะแข็งแรง ไม่เหนื่อยง่าย การเจริญเติบโตใกล้เคียงปกติ ขนาดของม้ามไม่โต หรือยุบลง มีการเปลี่ยนแปลงกระดูกใบหน้า น้อย มีอายุยืนยาวขึ้น อย่างไรก็ตามการรักษาด้วยวิธีการดังกล่าว ผู้ป่วยต้องมารับเลือดสม่ำเสมอตามแพทย์นัด และจะมีธาตุเหล็กเกินจากเหล็กที่อยู่ในเม็ดเลือดแดงที่ได้รับโดยเฉลี่ยในปริมาณ 200 มิลลิกรัมต่อเลือด 1 ยูนิตโดยใน 1 มิลลิลิตรของเม็ดเลือดแดงจะมีธาตุเหล็กประมาณ 1.16 มิลลิกรัม ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการดังกล่าวจะต้องมารับเลือดทุกๆ 3 สัปดาห์และภายใน 12-18 เดือนหลังเริ่มให้การรักษาก็จะเกิดภาวะเหล็กเกินจาก เหล็กที่อยู่ในเม็ดเลือดแดงที่ไปเข้าไขกระดูกและร่างกายไม่สามารถกำจัดเหล็กส่วนเกินออกได้ ซึ่งจำเป็นต้องรักษาด้วยการให้ยาขับเหล็ก (iron chelation) ร่วมด้วย²¹

ชนิดของเลือดที่ใช้ในครั้งควรจะเป็น Pre-storage filtered

leucocyte poor packed red cells เพื่อลดโอกาสจากการติดเชื้อ ผลิตปฏิกิริยาจากการเกิด Febrile Non-Hemolytic Transfusion Reaction และลดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันด้านทานต่อ แอนติเจนในระบบ HLA (alloimmunization) เพื่อประโยชน์หวังผลดีจากการลดปฏิกิริยา ดังกล่าวในกรณีนี้ผู้ป่วยอาจได้รับการรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดในอนาคต นอกจากนี้เลือดที่ใช้ควรมีอายุน้อยกว่า 5 วันและผ่านการตรวจกรองเพื่อหาเชื้อ HCV, HBV และ HIV แล้ว²²

จากประสบการณ์ ที่โรงพยาบาลศิริราชซึ่งมีผู้ป่วยจำนวนไม่ต่ำกว่า 200 ราย ซึ่งได้รับการรักษาด้วยวิธีการ ดังกล่าวพบว่าการรักษาด้วยการให้เลือด แบบเต็มที่มีผลดีต่อการเจริญเติบโต และการพัฒนาความสูงในผู้ป่วยเด็กธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรง ลดปัญหาแทรกซ้อนทางหัวใจลดขนาดตับและม้าม ตลอดจนปัญหากระดูกบางหรือการเปลี่ยนแปลงโครงหน้าแบบธาลัสซีเมีย¹² ก่อนการให้เลือดทุกครั้ง แพทย์ควรจะให้ pre-medication แก่ผู้ป่วยก่อนด้วยยาในกลุ่ม antipyretic (acetaminophen; 10 มก./กก.) ยาขับปัสสาวะ (diuretics; furosemide; 1 มก./กก.) และยาต้าน histamine 0.1-0.2 มก./กก. เพื่อลดปฏิกิริยาจากการรับเลือดดองและให้ในอัตราเร็วไม่เกิน 4 มล./กก./ชม.(ประมาณ 2 ชั่วโมงครึ่งถึง 4 ชั่วโมง) ²²

5. การรักษาภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย (iron chelation therapy)

ภาวะเหล็กเกิน หมายถึง การที่ร่างกายมีธาตุเหล็กสะสมอยู่ภายในอวัยวะ และเนื้อเยื่อต่างๆ มากกว่าปกติ และเหล็กที่สะสมนั้นเป็นพิษและส่งผลเสียต่อการทำงานของระบบต่างๆ ภายในร่างกาย และเป็นเหตุที่ทำให้อายุขัยสั้นลง หรือเสียชีวิต²³ ได้

สามารถแบ่งสาเหตุของภาวะเหล็กเกินในมนุษย์ได้เป็น 2 กลุ่มหลัก คือ

1. ภาวะเหล็กเกินจากความผิดปกติทางพันธุกรรม

(hereditary hemochromatosis) เกิดจากความผิดปกติของยีนที่เกี่ยวข้องกับการควบคุมสมดุลของธาตุเหล็ก²⁴ ในปัจจุบันแบ่งได้เป็นประเภท 1, 2a, 2b, 3 และ 4 โดยแต่ละชนิดจะมีลักษณะจำเพาะ มีอาการ อาการแสดง และความรุนแรงแตกต่างกันไป สำหรับในประเทศไทยนั้นจากการศึกษา โดย วิปร วิประกษิต และคณะ²⁵ พบว่าภาวะเหล็กเกินทางพันธุกรรมที่ตรวจพบ และมีการศึกษายืนยันในระดับยีน ได้แก่ ชนิด 1, 2b และ 4 โดยพบในผู้ป่วยไม่กี่ครอบครัวและมีจำนวนน้อย ดังนั้นสาเหตุภาวะเหล็กเกินทางพันธุกรรมดังกล่าว จึงมีอุบัติการณ์ต่ำในประเทศไทย และอาจไม่ใช่ปัญหาสำคัญในทางคลินิก ซึ่งแตกต่างจากประเทศในทวีปยุโรปที่พบยีนแฝงของภาวะเหล็กเกินทางพันธุกรรมสูงถึง

ร้อยละ 15-30²³ ในบางกลุ่มประชากร สำหรับรายละเอียดของภาวะเหล็กเกินทางพันธุกรรมดังกล่าว และแนวทางรักษาจะไม่กล่าวถึง

2. ภาวะเหล็กเกินทางพันธุกรรมแบบทุติยภูมิ (secondary iron overload) ซึ่งเกิดจากโรคเรื้อรังต่างๆ ที่มีภาวะเหล็กเกินเกิดขึ้นจากการรับธาตุเหล็กเพิ่มเติมจากการรับเลือด หรือการดูดซึมเพิ่มจากระบบทางเดินอาหาร เนื่องจากภาวะ ineffective erythropoiesis หรือโรคตับที่ทำให้มีการหลั่งสารเฮปซิดิน (hepcidin) ซึ่งควบคุมการดูดซึมเหล็กจากลำไส้เล็กลดลง²⁶ สาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในประเทศไทย คือ ภาวะเหล็กเกินจากโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ซึ่งเป็นโรคโลหิตจางทางพันธุกรรมที่พบได้บ่อยที่สุดในประเทศไทย

ประมาณการว่าในประเทศไทย ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงและมีความจำเป็นต้องได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอมีไม่น้อยกว่า 20,000 รายต่อปี ซึ่งผู้ป่วยกลุ่มนี้ (TDT) เป็นผู้ป่วยกลุ่มใหญ่ที่สุดในประเทศที่จะมีภาวะเหล็กเกินเกิดขึ้น ซึ่งสาเหตุก็เกิดขึ้นสืบเนื่องโดยตรงจากการได้รับเลือด อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับเลือดสม่ำเสมอ (NTDT) ก็ยังมีความเสี่ยงสูงต่อภาวะเหล็กเกินได้ เนื่องจากมีการดูดซึมเหล็กผ่านทางลำไส้เป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้มีภาวะเหล็กเกินเกิดขึ้นตามมา และส่งผลเสียต่อสุขภาพในระยะยาวได้ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ จึงสมควรได้รับการตรวจประเมินหาภาวะเหล็กเกินเช่นเดียวกัน^{27,28}

สาเหตุสำคัญที่ทำให้ภาวะเหล็กเกินเกิดขึ้นได้เนื่องจากร่างกายมนุษย์นั้นไม่มีกลไกในการกำจัดธาตุเหล็กที่เกินออกไปโดยในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการให้เลือดอย่างสม่ำเสมอ นั้นเลือดทุกถุงที่ผู้ป่วยได้รับจะมีธาตุเหล็กอยู่ในปริมาณ 200 - 250 มิลลิกรัม ซึ่งคิดเป็น 100 - 150 เท่าของปริมาณธาตุเหล็กปกติที่ร่างกายได้รับจากการดูดซึมธาตุเหล็ก ผ่านระบบทางเดินอาหารในแต่ละวัน²⁶ ดังนั้นเหล็กที่สะสมในร่างกายจะเกิดผลเสียต่อการทำงานของอวัยวะต่างๆ อาทิ ตับ หัวใจ ไต และระบบต่อมไร้ท่อ นำไปสู่โรคแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมามากมายได้แก่ หัวใจวาย หัวใจเต้นผิดจังหวะ ตับเป็นพังผืด และตับวาย โรคเบาหวาน การขาดฮอร์โมนของต่อมธัยรอยด์ ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะเหล็กเกิน ก็จะเตี้ย ตัวเล็กและไม่มีการเจริญเติบโตเป็นหนุ่มสาวตามปกติ

การตรวจประเมินภาวะเหล็กเกินในร่างกาย

- การตรวจเลือดดูระดับเฟอร์ริตินในซีรัม (serum ferritin) สามารถบ่งบอกถึงปริมาณของธาตุเหล็กที่สะสมในเนื้อเยื่อได้โดยหากระดับเฟอร์ริตินในซีรัมสูงกว่า 2,500 นก./ดล. หรือมีปริมาณธาตุเหล็ก ในตับมากกว่า 15 มก./กรัม (ได้จากการเจาะตัดเนื้อตับ) จะก่อให้เกิดผลร้ายต่ออวัยวะต่างๆ ได้ เช่น ทำให้ตับแข็ง เป็นเบาหวานและมีภาวะหัวใจวาย เป็นต้น เหล็กที่สูงเกินจะมีปริมาณ

มากกว่าโปรตีนทรานส์เฟอร์ริน²⁹ (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 ต่อโปรตีนและไขมันซึ่งเป็นองค์ประกอบสำคัญของเซลล์ และเนื้อเยื่อต่างๆ ในร่างกาย³⁰ ผลจากปฏิกิริยาของอนุมูลอิสระนี้เองทำให้เกิดผลเสียต่ออวัยวะภายในต่างๆ โดยเฉพาะตับ และหัวใจ ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ตับ เซลล์หัวใจ เกิดพังผืดในเนื้อเยื่อทำให้มีภาวะตับแข็ง ตับวาย หัวใจล้มเหลวตามมา ซึ่งภาวะแทรกซ้อนอันหลังสุดนั้น เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในปัจจุบันของผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ได้ถึงร้อยละ 60 สูงกว่าสาเหตุการตายจากอย่างอื่น เช่น ภาวะซีด หรือการติดเชื้อ ดังนั้นการรักษาด้วยการให้ยาขับเหล็ก จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะทำให้ผู้ป่วยมีโอกาสที่จะมีชีวิตยืนยาว มีคุณภาพชีวิตที่ดี โดยมีผลแทรกซ้อนต่างๆ จากภาวะเหล็กเกินต่ออวัยวะภายในน้อยที่สุด³¹

ดังนั้นเมื่อระดับเฟอร์ริตินในซีรัมสูงกว่า 1,000 นก./ดล. ซึ่งจะพบในผู้ป่วยเด็กที่ได้เลือดสม่ำเสมอมาแล้วประมาณ 1 ปี หรือประมาณ 15 ครั้ง หรือในผู้ป่วยผู้ใหญ่ที่ซีดเรื้อรังที่แม่ไม่ได้รับเลือดแต่มีระดับเฟอร์ริตินในซีรัมสูงได้ ก็มีข้อบ่งชี้ในการรักษาด้วยการให้ยาขับธาตุเหล็ก³²

- การประเมินธาตุเหล็กสะสมภายในอวัยวะโดยใช้เครื่อง magnetic resonance imaging (MRI) อาศัยหลักการของการตอบสนองของเหล็กในร่างกายต่อสนามแม่เหล็ก สามารถใช้ตรวจสอบอวัยวะต่างๆ ได้ มีความสะดวกในการใช้งานมากกว่า แต่ยังมีที่จำกัดอยู่เฉพาะในโรงเรียนแพทย์บางแห่ง โดยเฉพาะที่คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล โดยไพรัช สายวิรุณพร ร่วมกับ วิปร วิประกษิต³³⁻³⁵ ได้ร่วมกันพัฒนาเทคนิคและโปรแกรมที่ใช้ในการประเมินเหล็กในเนื้อเยื่อ คือ MRI-T2* เป็นครั้งแรกในภูมิภาคเอเชีย และปัจจุบันเป็นเทคนิคมาตรฐานในการประเมินภาวะเหล็กเกินในอวัยวะภายในโดยเฉพาะหัวใจและตับ มีหลักเกณฑ์ในการแปลผลดังตารางที่ 4 และ 5^{36,37}

ตารางที่ 4 แสดงการแปลผลการตรวจ Cardiac T2*

ค่า Cardiac T2* (ms)	การแปลผลและความเสี่ยง
> 20	ปกติ
10-20	มีเหล็กสะสมปานกลางถึงมาก
<10	รุนแรง

ตารางที่ 5 แสดงการแปลผลการตรวจ Liver-T2*

ปริมาณเหล็กในตับ (mg/g dry wt.)	ความรุนแรง	การแปลผล
< 1.8	ปกติ	ไม่ต้องรักษา
1.8-7	มีเหล็กสะสมน้อยถึงปานกลาง	เป็นระดับที่เป็นเป้าหมายของการรักษา
7-15	ปานกลางถึงมาก	เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อน
> 15	รุนแรง	เพิ่มความเสี่ยงต่อภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจ และอาจเสียชีวิตได้

ข้อบ่งชี้ในการให้ยาขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือด (TDT)-ข้อใดข้อหนึ่งจาก 3 ข้อ³²

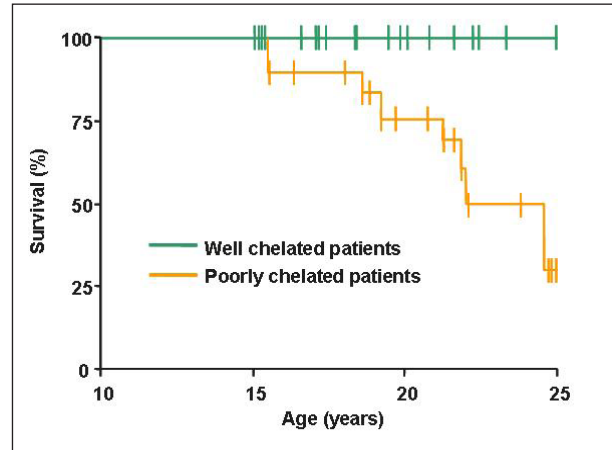
1. ระดับเฟอร์ิตินในซีรัมสูงกว่า 1,000 นก./มล. วัด 2 ครั้ง ห่างกันอย่างน้อย 1-3 เดือน
2. ระดับธาตุเหล็กในตับ (Liver iron concentration, LIC) จากการเจาะชิ้นเนื้อตรวจ หรือการทำ MRI (T2*) ≥ 7 มก.เหล็ก/กรัมน้ำหนักเนื้อตับแห้ง
3. ในผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำอย่างสม่ำเสมอ มากกว่า 1 ปี หรือ ได้ PRC มาแล้วประมาณ 10-20 ครั้ง

การรักษาด้วยการใช้ยาขับธาตุเหล็ก

ยาฉีดขับเหล็ก เดสเฟอโรกซามีน (desferoxamine)

การรักษาด้วยการใช้ยาขับธาตุเหล็กมีความสำคัญเป็นอย่างยิ่งในการเพิ่มคุณภาพชีวิต ลดโรคแทรกซ้อน ตลอดจนเพิ่มอัตราการรอดชีวิต ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ในอดีตการใช้ยาขับเหล็กมีเฉพาะในรูปยาฉีด คือ desferoxamine (Desferal®) ซึ่งมีอายุค่าครึ่งชีวิตสั้นมากในร่างกายมนุษย์ จึงจำเป็นต้องใช้ในรูปแบบฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ครั้งละ 8 - 10 ชั่วโมง/วัน 5 - 7 วัน/สัปดาห์ จึงจะได้ประสิทธิผล^{38,39} จากการศึกษาในต่างประเทศ (รูปที่ 6) แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่า อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกิน มีความสัมพันธ์ตรงกับความสม่ำเสมอ (compliance) ของการใช้ยาฉีดขับธาตุเหล็ก^{38,40}

ยา desferrioxamine สามารถใช้ควบคุมภาวะ iron burden ในร่างกายได้ดี และมีความสัมพันธ์กับการป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ ทั้งระบบต่อมไร้ท่อ และสามารถลดเหล็กในหัวใจได้ ตลอดจนมีประสิทธิภาพในการเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วย จากการศึกษาในผู้ป่วย 257 รายจากประเทศอิตาลีพบว่า ในผู้ป่วยที่ใช้ยาขับเหล็ก desferrioxamine ไม่สม่ำเสมอ ผู้ป่วยร้อยละ 54 จะเสียชีวิตภายในอายุ 25 ปี ในขณะที่ผู้ป่วยที่สามารถขับเหล็กได้สม่ำเสมอมีเพียงร้อยละ 2 เท่านั้นที่จะเสียชีวิต⁴¹ แต่เนื่องจากปัญหาของการบริหารยาดังกล่าวที่ยุ่งยาก เนื่องจากเป็นยาฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous route) โดยใช้เครื่องช่วยฉีดยา (infusion pump) ยามีค่าครึ่งชีวิตสั้น จำเป็นต้องให้ยานาน



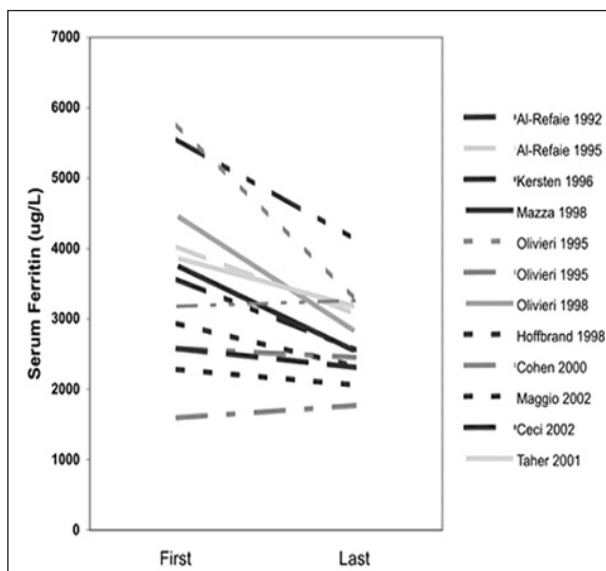
รูปที่ 6 แสดงอัตราการรอดชีวิต (survival) ในช่วง 25 ปี แรกของชีวิต เปรียบเทียบระหว่างผู้ป่วยที่ขับ เหล็กได้ดี (well-chelated patients) และขับเหล็กไม่ดี (poorly - chelated patients) (ดัดแปลงจาก Brittenham GM, et al. New England Journal of Medicine 1994;331:567-73.³⁹)

8 - 12 ชั่วโมง 5 - 7 วัน/สัปดาห์ ทำให้การใช้ยาดังกล่าวให้มีประสิทธิภาพเป็นไปอย่างมีข้อจำกัด มีผู้ป่วยไม่มากนักที่สามารถใช้และบริหารยาดังกล่าวได้อย่างถูกต้อง เหมาะสม และมีความต่อเนื่อง (good compliance) ในต่างประเทศนั้น สัดส่วนของผู้ป่วยที่ใช้ยาได้เป็นอย่างดี มีเพียงร้อยละ 59 - 69 เท่านั้น ในขณะที่จากการศึกษาที่โรงพยาบาลศิริราชพบว่า มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 14 เท่านั้นที่สามารถมี good compliance กับการรักษาด้วยวิธีการดังกล่าว⁴²

ยาขับเหล็กชนิดรับประทานดีเฟอริพرون (deferiprone)

ปัญหาของความยุ่งยากและความไม่ร่วมมือของผู้ป่วยในการใช้ยาฉีดขับเหล็กดังกล่าวจึงนำไปสู่การศึกษาวิจัยยาขับเหล็กชนิดใหม่ๆ ซึ่งสามารถรับประทานได้โดยยาดังกล่าวจำเป็นจะต้องมีประสิทธิภาพและให้ประสิทธิผลไม่แตกต่างจากยาฉีดขับเหล็ก ยา deferiprone หรือ (1,2- dimethyl-3- hydroxypyrid-4-one; L1) เป็นยาขับเหล็กชนิดรับประทานตัวแรกที่ถูกค้นพบตั้งแต่ ค.ศ. 1980⁴³ โดยยามีคุณสมบัติในกลุ่ม bidentate คือ ยา 3 โมเลกุล จะจับกับเหล็ก 1 อะตอม (3:1 complexes) ยาดังกล่าวสามารถดูดซึมได้อย่างรวดเร็วและมากกว่าร้อยละ 75 จะถูกขับออกทาง

ปัสสาวะภายใน 24 ชั่วโมง^{44,45} ยานี้มีอายุครึ่งชีวิตสั้นประมาณ 2 - 2.5 ชั่วโมง ดังนั้นจึงจำเป็นต้องบริหารยาดังกล่าวอย่างน้อยวันละ 3 ครั้ง จึงจะได้ระดับยาที่สม่ำเสมอ และพอเพียงที่จะกำจัดธาตุเหล็กออกจากร่างกายผ่านทางปัสสาวะเป็นหลัก ยานี้สามารถจับได้กับสังกะสี จึงอาจทำให้ระดับสังกะสีในเลือดลดลงได้ โดยเฉพาะผู้ป่วยที่มีภาวะเบาหวานร่วมด้วย⁴⁶ สามารถรับประทานยาดังกล่าวก่อนหรือหลังอาหารก็ได้เนื่องจากอาหารไม่มีผลต่อปริมาณยาที่ถูกดูดซึม ต้องมีการคำนวณขนาดยาที่เหมาะสมกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยแบ่งขนาดยาที่ให้ออกเป็น 3 เวลา (เช้า - กลางวัน - เย็น) ในปัจจุบันมีข้อแนะนำการบริหารยา L1 ในลักษณะใช้ยาเดี่ยว (monotherapy) ผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินจากการรับเลือดอย่างสม่ำเสมอจะต้องใช้ยาในขนาด 75 - 100 มก./กก./วัน และใช้ยาในขนาด 40 - 50 มก./กก./วัน ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิด intermedia ที่ไม่ได้รับเลือดอย่างสม่ำเสมอ จากการศึกษาในต่างประเทศแสดงให้เห็นชัดเจนว่า ความร่วมมือของผู้ป่วยต่อยาขับเหล็กชนิดรับประทานคือ ยา deferiprone หรือ ยา L1 สูงขึ้นอย่างชัดเจนถึงร้อยละ 79 - 95 (good compliance)⁴⁷ อย่างไรก็ดีตามยังเป็นที่ยังงายของประสิทธิผลของยาดังกล่าว เนื่องจากการศึกษาในต่างประเทศพบว่ามีความหลากหลายของการตอบสนองต่อยา deferiprone (L1) ในการลดระดับธาตุเหล็กในร่างกาย มีทั้งที่ยาได้ผล ไม่ได้ผลในการลดระดับธาตุเหล็กในร่างกาย ดังแสดงในรูปที่ 7



รูปที่ 7 แสดงการเปรียบเทียบระดับเฟอร์ริตินในซีรัมในผู้ป่วยที่ได้รับยา deferiprone (L1) ก่อนและภายหลังการรักษา เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี ซึ่งแสดงให้เห็นถึงความหลากหลายของการตอบสนองต่อการให้ยาดังกล่าวที่มีรายงานในวารสารทางการแพทย์ (ดัดแปลงจาก Kontoghiorghes GJ, Kolnagou A. *Haematologica* 2006;91: 46)

โดยการศึกษาเกือบทั้งหมดทำในกลุ่มประชากรชาวตะวันตก (Caucasian) และผู้ป่วยจากตะวันออกกลาง (Middle East) เป็นหลัก โดยข้อมูลของผู้ป่วยชาวไทยยังมีจำกัดมาก

นอกจากนี้การศึกษาทางเภสัชจลศาสตร์พบว่าระดับยาอิสระจะแปรผันไปในผู้ป่วยแต่ละราย^{49,50} ดังนั้นการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยแต่ละคนจึงไม่เท่ากัน แม้จะใช้ขนาดเดียวกันและผู้ป่วยบางรายอาจไม่ตอบสนองต่อยา deferiprone (L1) เลยก็ได้ ผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะเหล็กเกินระดับเฟอร์ริตินอาจไม่เปลี่ยนแปลง ในขณะที่บางรายจะลดลงได้หลังการใช้ยา deferiprone (L1) โดยผู้ป่วยที่มีระดับเฟอร์ริตินเริ่มต้นสูงมาก (> 4,000 นก./มล.) จะเห็นการเปลี่ยนแปลงได้ชัดเจนมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่เริ่มต้นด้วยระดับเฟอร์ริตินต่ำกว่า (> 2,000 นก./มล.) จากผลการศึกษาวิจัยในลักษณะของ meta-analysis ของยาดังกล่าวในผู้ป่วยที่มีภาวะเหล็กเกินพบว่าร้อยละ 51.8 ของผู้ป่วยที่ได้รับยา L1 ในขนาด 75 มก./กก./วัน หรือมากกว่าจะสามารถทำให้เกิด negative iron balance ได้ การศึกษาในอีก 3 รายงานซึ่งเปรียบเทียบระหว่าง L1 และ desferrioxamine ไม่พบความแตกต่างกันในแง่ประสิทธิผลในการขับธาตุเหล็ก ภายหลังการรักษา 1 ปี ทั้งในแง่ของระดับเฟอร์ริตินในซีรัม เหล็กที่ขับออกทางปัสสาวะ (urinary iron excretion) หรือ เหล็กที่สะสมในตับ (liver iron concentration)⁵¹

สำหรับการเปลี่ยนแปลงของธาตุเหล็กในอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะตับและหัวใจนั้น ในรายที่ตอบสนองกับยา deferiprone (L1) จะสามารถลดปริมาณเหล็กที่สะสมในอวัยวะภายในโดยขึ้นกับขนาดของยาและวิธีบริหารยาที่ใช้⁵²

ในปัจจุบันยา deferiprone (L1) เป็นยาขับเหล็กเพียงตัวเดียวที่มีการศึกษาผลในทางคลินิกในระยะยาว (ประมาณ 6 ปี) พบว่าสามารถป้องกันการเกิดโรคหัวใจจากภาวะเหล็กเกินและลดอัตราการตายจากโรคหัวใจได้³¹ ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียแบบตำแมเจอร์ พบว่าผู้ป่วยที่รับประทานยา deferiprone (L1) เพียง ร้อยละ 4 ที่มีโรคหัวใจจากภาวะเหล็กเกิน ในขณะที่ผู้ป่วยซึ่งฉีดยา desferrioxamine (DESFERAL[®]) สม่ำเสมอมีอัตราการเกิดโรคหัวใจสูงถึงร้อยละ 20 ดังนั้นการตรวจติดตามการทำงานของหัวใจก่อนและหลังการรักษา (EKG, echocardiography and serum brain natriuretic peptide; BNP) จึงเป็นอีกวิธีหนึ่งในการประเมินประสิทธิผลของยาดังกล่าว

กลไกหนึ่งที่น่าจะมีผลต่อระดับยาในเลือดและประสิทธิผลในการขับธาตุเหล็กคือกระบวนการในการกำจัดยาออกจากร่างกาย ผลการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าร้อยละ 20 ของยาดังกล่าวจะถูกขับออกทางอุจจาระโดยเมื่อยาถูกขับออกไปถึงตับจะมีการเปลี่ยนแปลงผ่าน 2 กระบวนการคือ การขับ L1-iron complex ออกทาง

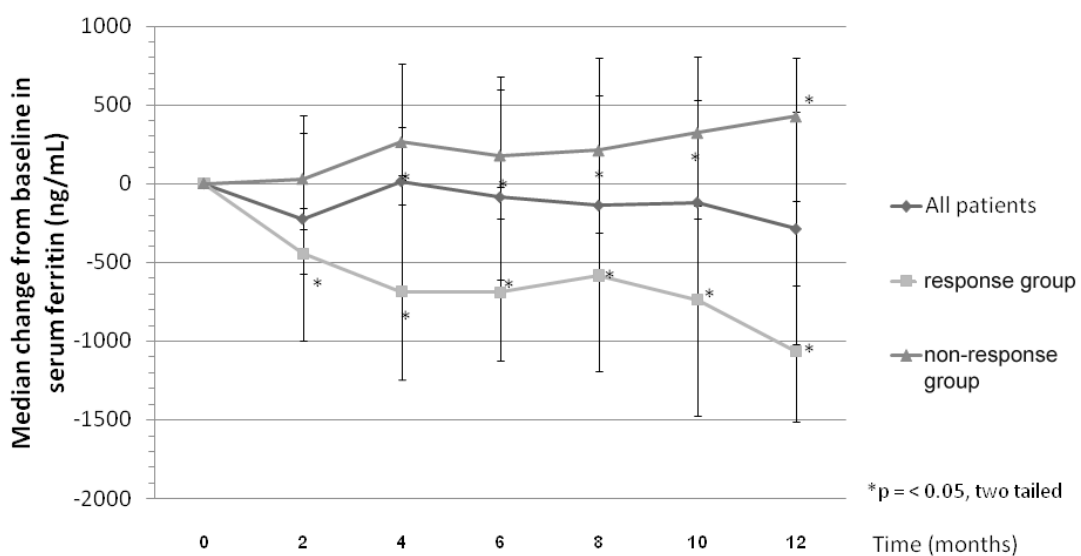
น้ำดีในบางส่วนหรือมีการจับกันของยาในรูป L1 - glucuronic acid complex ซึ่ง glucuronidated L1 นี้จะไม่จับกับเหล็ก และอัตราการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการ glucuronidation นั้นควบคุมโดยยีน Uridine-glucuronyltransferase (UGT1A1) นี้จะมีอิทธิพลต่อระดับยาดังกล่าวดูดจนประสิทธิภาพของยา deferiprone (L1) ได้⁵³

นอกจากปัญหาความหลากหลายของผลการตอบสนองต่อยาของผู้ป่วยแล้วยังมีประเด็นของปัญหาผลข้างเคียงและภาวะแทรกซ้อนที่พบอุบัติการณ์ได้สูงจากการใช้ยาดังกล่าว⁴⁶ ได้แก่ ภาวะปวดท้อง คลื่นไส้ อาเจียน (ร้อยละ 14-24) การเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์ตับ liver transaminase (ร้อยละ 5-20) ภาวะปวดข้อ (ร้อยละ 3-38.5) ตลอดจนรายงานการเกิดพังผืดในตับ (liver fibrosis) ในระยะแรก และที่สำคัญ คือการเกิดภาวะ agranulocytosis (absolute neutrophil count < 500 x 10⁶/ดล.) พบได้ร้อยละ 0.4-0.6/ 100 patient-years และภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ neutropenia (absolute neutrophil count < 1,500 x 10⁶/ดล.) ซึ่งพบได้สูงถึงร้อยละ 2.1-5.4 ต่อปีนั้นทำให้ข้อจำกัดอย่างยิ่งในการใช้ยา deferiprone และทำให้การใช้ยาดังกล่าวยังไม่แพร่หลายนัก ด้วยเหตุนี้ในปัจจุบันยาดังกล่าวจึงถูกขึ้นทะเบียนเป็น second line therapy ในสหภาพยุโรปและในประเทศสหรัฐอเมริกา สำหรับการรักษภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยที่ไม่สามารถใช้ยาขับเหล็กชนิดอื่นได้เท่านั้น

ดังนั้นจึงมีความจำเป็นที่การใช้ยาขับเหล็กชนิดรับประทานดังกล่าวจะต้องอยู่ในความดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญอย่างใกล้ชิด ตลอดจนมีระบบในการตรวจติดตาม และบริหารจัดการปัญหา

ผลแทรกซ้อนทั้งหมดเพื่อลดความเสี่ยงที่จะเกิดผลเสียต่อร่างกาย และสุขภาพของผู้ป่วยในระยะยาว เป็นที่น่ายินดีว่าองค์การเภสัชกรรมประเทศไทย ประสบความสำเร็จอย่างงดงามในการพัฒนาและผลิตยาดังกล่าวได้จากสารตั้งต้น ทั้งในระดับห้องทดลอง และระดับอุตสาหกรรมตลอดจนการศึกษาระดับชีวสมมูล (bioequivalence) ก็พบความสอดคล้องใกล้เคียงกับยาต้นแบบซึ่งผลิตในต่างประเทศ (Ferriprox[®], Apopharm Co. Ltd., Canada)⁵⁴ อย่างไรก็ตาม เนื่องจากข้อจำกัดของยา deferiprone ที่กล่าวมาข้างต้น หากยาดังกล่าวจะถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายในประเทศไทยโดยปราศจากข้อมูลองค์ความรู้พื้นฐานของการใช้ยา deferiprone ในผู้ป่วยชาวไทยในระดับที่พอเพียงก่อน ก็จะเป็นเรื่องที่มีความเสี่ยงสูงกับทุกภาคส่วนทั้งแพทย์ ผู้ป่วย และส่วนราชการที่เกี่ยวข้อง

เนื่องด้วยการเข้าถึงยาขับธาตุเหล็กโดยเฉพาะยาชนิดเคสเฟอรอลยังเป็นปัญหาสำคัญยิ่งในประเทศที่กำลังพัฒนาหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทย คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล ร่วมกับมูลนิธิโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแห่งประเทศไทย โดยวิพร วิประภคิต⁵⁵ ได้ศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยาดีเฟอริพرون ดังกล่าว (รูปที่ 8) ผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียชนิดรุนแรงจำนวน 73 ราย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นชนิด เบต้าธาลัสซีเมียอีโมโกลบินอี (ร้อยละ 81) อายุตั้งแต่ 3.2 ปี - 19 ปี ได้เข้าร่วมในโครงการวิจัยระยะที่ 3 ชนิด สหสถาบันแบบกลุ่มการรักษาเดี่ยว เปิดเผยชื่อยาและสามารถปรับขนาดยาได้ โดยผู้ป่วยจำนวน 64 ราย (ร้อยละ 87.6) สามารถเข้าร่วมโครงการดังกล่าวได้จนครบ 1 ปี โดยสามารถใช้ยาได้ครบถ้วนตามที่กำหนดสูงถึงร้อยละ 94 ค่าเฉลี่ยของขนาดยา



รูปที่ 8 แสดงการเปรียบเทียบระดับเฟอร์ริตินในซีรัมในผู้ป่วยชาวไทยที่ได้รับยา deferiprone (L1) ก่อนและภายหลังการรักษา เป็นระยะเวลาอย่างน้อย 1 ปี ซึ่งแสดงให้เห็นถึงการตอบสนองต่อการใช้ยาในผู้ป่วยร้อยละ 45 (response group) และผู้ป่วยที่ไม่ตอบสนองต่อการใช้อีกร้อยละ 55 (non-response group) (ดัดแปลงจาก Viprakasit V, et al. American Journal of Hematology 2013; in press.⁵⁵)

ดีเฟอโรโพรนเท่ากับ 79.1 ± 4.3 มก./กก./วัน อย่างไรก็ตามค่าเฉลี่ยของระดับธาตุเหล็กวัดโดยใช้ระดับเฟอไรตินในซีรัมที่ 1 ปี ภายหลังจากการรักษาด้วยยาดีเฟอโรโพรนไม่แตกต่างจากค่าเริ่มต้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ หากเมื่อติดตามผลต่อการลดระดับเฟอไรตินในซีรัมในรายคน ผู้ป่วยจำนวนร้อยละ 45 หรือ 33 ราย มีระดับเฟอไรตินในซีรัมลดลงได้มากกว่าร้อยละ 15 จากจุดเริ่มต้น กลุ่มนี้เรียกว่ากลุ่มที่ตอบสนอง พบว่ายาดีเฟอโรโพรนสามารถลดระดับธาตุเหล็กได้ชัดเจน ตั้งแต่ภายหลังการรักษาเป็นเวลา 8 สัปดาห์ และภายใน 1 ปี จะสามารถลดระดับเฟอไรตินในซีรัมถึง 1,065 นก./มล. เมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองและไม่ตอบสนองต่อยาพบว่า มีเพียงระดับเฟอไรตินในซีรัมพื้นฐานเท่านั้นที่มีความแตกต่างกันระหว่าง 2 กลุ่ม โดยผู้ป่วยที่มีระดับเฟอไรตินในซีรัม $> 3,500$ นก./มล. มีการลดลงของระดับเฟอไรตินในซีรัมใน 1 ปี ได้อย่างชัดเจนมากที่สุด ในขณะที่กลุ่มอื่นอาจจะแค่คงระดับเฟอไรตินในซีรัมหรือในบางรายอาจมีระดับเพิ่มขึ้นในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการศึกษาวิเคราะห์ด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (MRI - T2*) ยืนยันว่าในกลุ่มที่ตอบสนองนั้นมีระดับธาตุเหล็กในระดับเริ่มต้นที่สูงกว่า และการใช้ยาดีเฟอโรโพรนสามารถลดระดับธาตุเหล็กในตับ และทำให้ระดับเฮโมโกลบินในตับลดลงจนเป็นปกติได้ภายใน 1 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 20.5 มีภาวะแทรกซ้อนต่อระบบทางเดินอาหาร ผู้ป่วยร้อยละ 16.4 มีการทำงานของตับเพิ่มขึ้นและร้อยละ 6.8 มีระดับเม็ดเลือดขาวที่ต่ำลง สาเหตุ 2 ประการหลังทำให้ผู้ป่วยจำนวน 9 รายต้องยุติการเข้าร่วมโครงการในการศึกษาดังกล่าว ไม่มีผู้ป่วยที่เสียชีวิตหรือมีภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำอย่างรุนแรงเกิดขึ้น

โดยสรุปการใช้ยาสามัญดีเฟอโรโพรนเป็นยาเดี่ยวโดยมีการปรับขนาดยาที่เหมาะสม ร่วมไปกับการตรวจติดตามภาวะแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้น สามารถใช้เป็นการรักษาเพื่อการขับธาตุเหล็กในผู้ป่วยบางรายที่มีภาวะเหล็กเกินโดยผู้ป่วยทนยาได้ดีและมีความปลอดภัยในระดับที่ยอมรับได้ ซึ่งข้อมูลเหล่านี้จะเป็นองค์ความรู้ที่สำคัญที่จะสร้างความเชื่อมั่นในการใช้ยาดังกล่าว ในหมู่บุคลากรทางการแพทย์ และผู้ป่วย ตลอดจนสามารถนำไปใช้ในการกำหนดนโยบายในการใช้ยาดังกล่าวได้อย่างถูกต้อง ภายใต้ขนาดที่เหมาะสม โดยมีปัญหาแทรกซ้อนและผลข้างเคียงน้อยที่สุด ตลอดจนเป็นข้อมูลพื้นฐานในการวางแผนทางในการตรวจติดตามประเมินผลดี และผลเสียจากการใช้ยาดังกล่าวในระดับประเทศต่อไป

ยาขับเหล็กชนิดรับประทานดีเฟอราซิร็อก (Deferasirox: DFX)⁵⁶⁻⁵⁸

เป็นยาขับเหล็กชนิดรับประทานที่มีข้อบ่งใช้สำหรับการรักษาภาวะธาตุเหล็กเกินเรื้อรัง เนื่องจากการได้รับเลือด (transfusional hemosiderosis) ในผู้ป่วยที่เป็นผู้ใหญ่และเด็ก (อายุมากกว่าหรือ

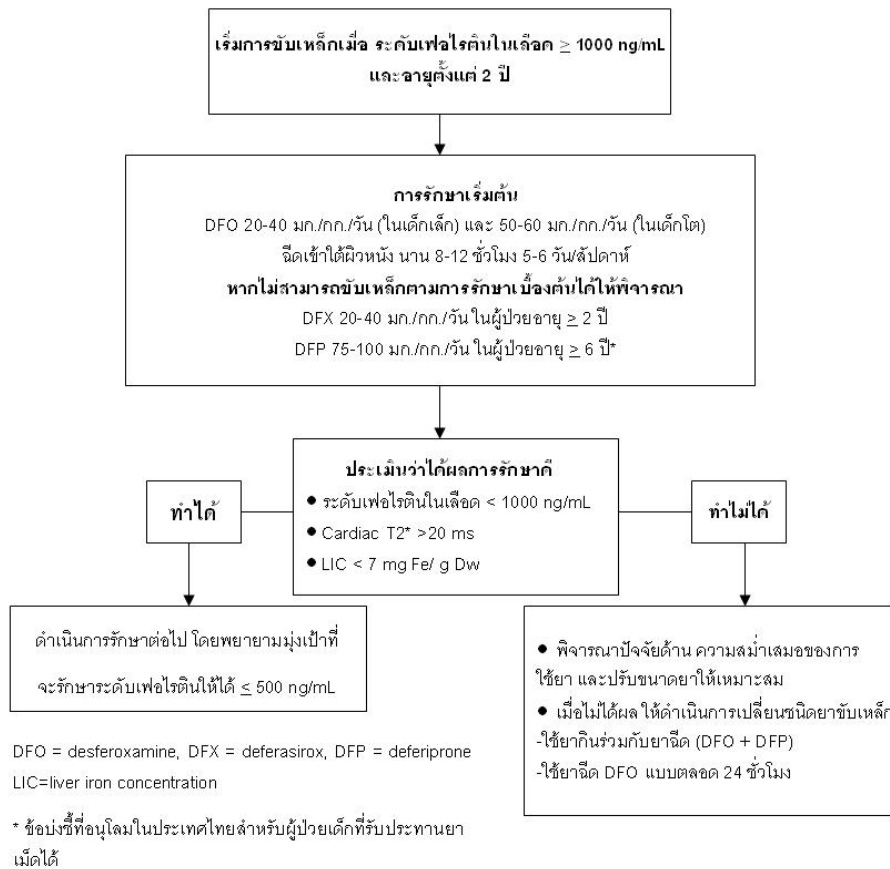
เท่ากับ 2 ปี) บริหารยาโดยการละลายยา deferasirox ในน้ำเปล่า น้ำส้ม หรือ น้ำแอปเปิ้ล ในขนาด 20 - 40 มก./กก./วัน วันละ 1 ครั้งก่อนอาหาร 30 นาที กินเป็นประจำทุกวันติดต่อกัน ทั้งนี้ขนาดยาที่ผู้ป่วยได้รับจะขึ้นอยู่กับปริมาณเลือดที่ผู้ป่วยได้รับ และระดับของเฟอไรตินในเลือดของผู้ป่วย ยา deferasirox มีอาการข้างเคียงและอาการแทรกซ้อนน้อย ได้แก่ ผื่นผิวหนังแบบไม่รุนแรง คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย พบโปรตีนในปัสสาวะ และมีการเพิ่มขึ้นของระดับ creatinine ในแบบ non-progressive เป็นต้น หากมีภาวะแทรกซ้อนให้ลดยาลง หรือหยุดยาได้ชั่วคราว หากมีภาวะไตวายควรงดการใช้ยาดังกล่าว เมื่อเทียบระหว่าง deferoxamine กับ deferasirox พบว่าผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียมีความสม่ำเสมอในการรักษาด้วย deferasirox มากกว่า deferoxamine กล่าวคือ ผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาด้วย deferasirox ไม่ได้รับการรักษาเฉลี่ยที่ 2.8 ชั่วโมงต่อเดือนเมื่อเทียบกับ 11.2 ชั่วโมงต่อเดือนในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย deferoxamine⁵⁶ จากการศึกษาระยะที่ 3 ไปข้างหน้าแบบสุ่มชนิดไม่ปกปิด เพื่อประเมินประสิทธิภาพของการขับธาตุเหล็กของผู้ป่วยในหลายศูนย์การศึกษา เป็นเวลา 1 ปี จำนวน 596 ราย⁵⁷ พบว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย deferasirox มีความต้องการการรักษาอย่างต่อเนื่องมากกว่าผู้ป่วยกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย deferoxamine อย่างมีนัยสำคัญ ($p < .001$) โดย ร้อยละ 97 ของผู้ป่วยอยากใช้ Deferasirox มากกว่า Deferoxamine เนื่องจากการบริหารยาที่ง่ายกว่า สะดวกสบาย และไม่เจ็บตัว

ใน พ.ศ. 2554 วิปร วิประกษิต ศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพของการใช้ยาดังกล่าวในผู้ป่วยชาวเอเชียเทียบกับชาติพันธุ์อื่น พบว่ายา deferasirox จะมีผลในการขับธาตุเหล็กไม่แตกต่างกัน⁵⁸ หากแต่ผู้ป่วยชาวเอเชียจะมีโอกาสเกิดผื่นผิวหนังแบบไม่รุนแรง (ร้อยละ 18) ได้มากกว่าผู้ป่วยชาติพันธุ์อื่น (ร้อยละ 7) แต่ไม่มีผู้ป่วยรายใดเลยที่มีอาการแพ้อย่างรุนแรง ดังนั้นการเกิดผื่นผิวหนังหลังการใช้ยาดังกล่าวจึงไม่ใช่ absolute contraindication ของการใช้ยา deferasirox ในอนาคต

การใช้ยาขับเหล็กชนิดฉีดร่วมกับการให้ยารับประทาน (combination therapy)²⁹

ในกรณีที่ให้ยาฉีดหรือยากินอย่างเดียวแล้วไม่ได้ผล ควรพิจารณาให้ยาร่วมกัน ซึ่งจะช่วยให้ประสิทธิภาพในการขับเหล็กดีขึ้น ปัจจุบันแนะนำเฉพาะ การใช้ยา desferoxamine ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง วันละ 8-12 ชั่วโมง ในขนาด 20-40 มก./กก./วัน จำนวน 2-6 วัน ต่อสัปดาห์ ร่วมกับ deferiprone ในขนาด 75-100 มก./กก./วัน โดยแนวทางในภาพรวมของการรักษาภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียได้แสดงในแผนภูมิที่ 3

แนวทางการรักษาด้วยยาขับเหล็กสำหรับผู้ป่วยธาลัสซีเมียชนิดพึ่งพาเลือดในผู้ป่วยเด็ก (อายุ < 18 ปี)



แผนภูมิที่ 3 สรุปแนวทางในการรักษาด้วยการให้ยาขับธาตุเหล็กในประเทศไทย

6. การรักษาผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย ด้วยยากระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟ (Hemoglobin F stimulating agent)^{59,60}

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียที่มีระดับฮีโมโกลบินเอฟสูง จะมีระดับความรุนแรงน้อยกว่า ซึ่งอาจเกี่ยวข้องกับการลดลงของสายอัลฟาโกลบินอิสระและอายุของเม็ดเลือดแดงที่เพิ่มขึ้น การศึกษาประสิทธิภาพของยากระตุ้นการสร้างฮีโมโกลบินเอฟส่วนใหญ่จะเป็นระยะที่ 1 หรือ 2 โดยมียาที่นำมาใช้ในการกระตุ้นฮีโมโกลบินเอฟได้แก่ hydroxyurea, erythropoietin, 5 - azacytidine และสารประกอบ butyrate โดยยาที่ได้รับการศึกษามากที่สุดทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ ได้แก่ hydroxyurea ในขนาด 5 - 20 มก./กก./วัน ซึ่งมีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินเอฟในผู้ป่วยเพียง ร้อยละ 10 - 30 จากระดับที่วัดก่อนการรักษา และจะส่งผลต่อการเพิ่มระดับฮีโมโกลบินเพียงเล็กน้อย โดยมีค่าเฉลี่ย 0.5 - 1 ก./ดล. โดยขนาดยาดังกล่าวไม่มีผลข้างเคียงอย่างรุนแรงต่อผู้ป่วยที่เข้าร่วมการวิจัย อย่างไรก็ตามการศึกษาดังกล่าวเป็นการศึกษาระยะสั้น ไม่เกิน 2 ปี โดยไม่พบปัจจัยที่ใช้ทำนายการตอบสนองต่อยา hydroxyurea อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยา

Hydroxyurea มักจะเป็นผู้ป่วยที่ไม่ได้รับเลือดประจำ โดยจะตอบสนองต่อการให้ยาในระยะเวลาไม่เกิน 3 เดือน

สรุป

เป็นที่ทราบกันดีว่า เด็กไทยเป็นทรัพยากรที่มีคุณค่าและเป็นอนาคตของชาติที่ควรได้รับการดูแลที่มีคุณภาพ มีการพัฒนาการที่สมดุลทั้งทางร่างกาย สติปัญญา จิตใจ อารมณ์ และสังคม แต่ขณะนี้พบว่าในแต่ละปีจะมีเด็กเกิดใหม่ป่วยด้วยโรคธาลัสซีเมียประมาณปีละ 12,125 ราย ซึ่งปัญหาดังกล่าวจะส่งผลให้เด็กไทยที่ป่วยด้วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย มีพัฒนาการที่ไม่สมวัย เกิดภาวะแทรกซ้อนและเป็นภาระของครอบครัวที่จะต้องดูแลและให้การรักษาดูแลอย่างต่อเนื่อง การให้การรักษามาตรฐานโดยวิธีบูรณาการทั้งการดูแลรักษาที่จำเพาะได้แก่การรักษาด้วยการปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิด และการรักษาด้วยการให้เลือดและยาขับธาตุเหล็กที่เหมาะสมจึงเป็นแนวทางสำคัญในการช่วยเหลือผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย และครอบครัวเพื่อสร้างทรัพยากรบุคคลที่มีคุณภาพ อันจะยังประโยชน์ให้กับสังคมและประเทศชาติในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- Weatherall DJ, Clegg JB, editors. *The Thalassemia Syndromes*. 4th ed. Oxford: Blackwell Science; 2001.
- Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ* 2001;79:704-12.
- Fucharoen S, Winichagoon P. Hemoglobinopathies in Southeast Asia: molecular biology and clinical medicine. *Hemoglobin* 1997;21:299-319.
- Premawardhena A, Fisher CA, Olivieri NF, de Silva S, Arambepola M, Perera W, et al. Haemoglobin E beta thalassaemia in Sri Lanka. *Lancet* 2005;366:1467-70.
- Weatherall DJ. Thalassemia as a global health problem: recent progress toward its control in the developing countries. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1202:17-23.
- Viprakasit V, Lee-Lee C, Chong QT, Lin KH, Khuapinant A. Iron chelation therapy in the management of thalassemia: the Asian perspectives. *Int J Hematol* 2009;90:435-45.
- Tanphaichitr VS. Current situation of thalassemia in Thailand. The 7th International Conference on Thalassemia and Hemoglobinopathies; 1999; Bangkok: Ministry of Public Health, Thailand; 1999:78-9.
- Wasi P, Na-Nakorn S, Pootrakul S. The alpha thalassemia. *Clinical Haematology* 1974;3:383-410.
- Fucharoen S, Viprakasit V. Hb H disease: clinical course and disease modifiers. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:26-34.
- Fucharoen S, Winichagoon P. Clinical and hematologic aspects of hemoglobin E beta-thalassemia. *Curr Opin Hematol* 2000;7:106-12.
- Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Chinchang W, Sangkla P, Weiss MJ, Higgs DR. Evaluation of Alpha Hemoglobin Stabilizing Protein (AHSP) as a genetic modifier in patients with {beta} thalassemia. *Blood* 2004 Jan 8.
- Viprakasit V, Tanphaichitr VS, Mahasandana C, Assteerawatt A, Suwanto 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;84:929-41.
- Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia: Thalassemia International Federation. Nicosia, Cyprus; 2008.
- Cappellini MD, Taher A, Viprakasit V, Porter J. Guidelines for the Clinical Management of Non-Transfusion Dependent Thalassemia (NTDT): Thalassemia International Federation (TIF). Nicosia, Cyprus; 2013.
- Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia: Thalassemia International Federation. Nicosia, Cyprus; 2008.
- Das N, Das Chowdhury T, Chattopadhyay A, Datta AG. Attenuation of oxidative stress-induced changes in thalassemic erythrocytes by vitamin E. *Pol J Pharmacol* 2004;56:85-96.
- Dhawan V, Kumar Kh R, Marwaha RK, Ganguly NK. Antioxidant status in children with homozygous thalassemia. *Indian Pediatr* 2005;42:1141-5.
- Issaragrisil S, Visudhisakchai S, Suvatte V, Chandanayingyong D, Piankijagum A, Mahasandana C, et al. Bone marrow transplantation for thalassemia in Thailand. *Bone Marrow Transplant* 1993;12 (suppl 1):42-4.
- Angelucci E, Barosi G, Camaschella C, Cappellini MD, Cazzola M, Galanello R, et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *Haematologica* 2008;93:741-52.
- สรรพกิจ ก. การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดหรือการปลูกถ่ายไขกระดูกในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย. In: ชีระพงษ์ ตันทวีเชียร ชส, ศิริวรรณ จีระสิริธรรม, กุลภา ศรีสวัสดิ์, กนกพร จิวโพธิ์เจริญ, กมล แก้วกิตติมงคล, ดาราวรรณ วนะชีวานาน, ไวยฤทธิ์ ไทยพิสุทธิกุล, กำพล สุวรรณพิมพ์กุล, editor. *เวชศาสตร์ร่วมสมัย*. กรุงเทพมหานคร โรงพิมพ์แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2554:21-6.;2012.
- Porter JB. Monitoring and treatment of iron overload: state of the art and new approaches. *Semin Hematol* 2005;42(2 Suppl 1):14-8.
- Chapter 3: Blood Transfusion. In: Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, editors. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia: Thalassemia International Federation*. Nicosia, Cyprus: THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION; 2000. p. 9-10. Accessed at: <http://www.thalassemia.org.cy/Publications.html>.
- Robson KJ, Merryweather-Clarke AT, Cadet E, Viprakasit V, Zaahl MG, Pointon JJ, et al. Recent advances in understanding haemochromatosis: a transition state. *J Med Genet* 2004;41:721-30.
- Lok CY, Merryweather-Clarke AT, Viprakasit V, Chinthammit Y, Srichairatanakool S, Limwongse C, et al. Iron overload in the Asian community. *Blood* 2009;114:20-5.
- Viprakasit V, Vathesathokit P, Chinchang W, Tachavanich K, Pung-Amritt P, Wimbhurst VL, et al. Prevalence of HFE mutations among the Thai population and correlation with iron loading in haemoglobin E disorder. *Eur J Haematol* 2004;73:43-9.
- Cario H, Janka-Schaub G, Janssen G, Jarisch A, Strauss G, Kohne E. Recent developments in iron chelation therapy. *Klin Padiatr* 2007;219:158-65.
- Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol* 2007;138:291-304.
- Viprakasit V, Gattermann N, Lee JW, Porter JB, Taher AT, Habr D, et al. Geographical variations in current clinical practice on transfusions and iron chelation therapy across various transfusion-dependent anaemias. *Blood Transfusion* 2011;12:1-14.
- Cohen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2006:42-7.

30. Cabantchik ZI, Breuer W, Zanninelli G, Cianciulli P. LPI-labile plasma iron in iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:277-87.
31. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006;107:3733-7.
32. Chapter 5: Iron Overload. In: Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, editors. *Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia: Thalassemia International Federation*. Nicosia, Cyprus: THALASSAEMIA INTERNATIONAL FEDERATION; 2000. p. 21-35. Accessed at: <http://www.thalassemia.org.cy/Publications.html>.
33. Saiviroonporn P, Viprakasit V, Boonyasirinant T, Khuhapinant A, Wood JC, Krittayaphong R. Comparison of the region-based and pixel-wise methods for cardiac T2* analysis in 50 transfusion-dependent Thai thalassemia patients. *J Comput Assist Tomogr* 2011;35:375-81.
34. Saiviroonporn P, Viprakasit V, Maneesai A, Siritanaratkul N, Pongtanakul B, Wood JC, et al. Inter-site validations of the Pixel-Wise method for cardiac T2* analysis in transfusion-dependent Thai thalassemia patients. *J Med Assoc Thai* 2012;95(suppl 2):165-72.
35. Saiviroonporn P, Viprakasit V, Sanpakit K, Wood JC, Krittayaphong R. Intersite validations of the pixel-wise method for liver R2* analysis in transfusion-dependent thalassemia patients: a more accessible and affordable diagnostic technology. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012;5:91-5.
36. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Otto-Duessel M, Aguilar M, Nelson MD, et al. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:386-95.
37. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Tyzka JM, Carson S, Nelson MD, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood* 2005;106:1460-5.
38. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
39. 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. *N Engl J Med* 1994;331:567-73.
40. Borgna-Pignatti C. Surviving with thalassemia major: the Italian experience. *Pediatr Hematol Oncol* 2007;24:75-8.
41. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Trieta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003;88:489-96.
42. Kusuwan T, Pangnukroh L, Leekamnerdthai W, Sangpraypan T, Viprakasit V. Analysis of treatment complicate and related health and social determining factors in thai thalassemia patients under long-term deferoxamine administration. *Siriraj Nursing Journal* 2008;2:1-14.
43. Kontoghiorghes GJ, Aldouri MA, Hoffbrand AV, Barr J, Wonke B, Kourouclaris T, et al. Effective chelation of iron in beta thalassaemia with the oral chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:1509-12.
44. Kontoghiorghes GJ, Nasser-Sina P, Goddard JG, Barr JM, Nortey P, Sheppard LN. Safety of oral iron chelator L1. *Lancet* 1989;2:457-8.
45. Kontoghiorghes GJ, Bartlett AN, Sheppard L, Barr J, Nortey P. Oral iron chelation therapy with deferiprone. Monitoring of biochemical, drug and iron excretion changes. *Arzneimittelforschung* 1995;45:65-9.
46. Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Trieta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003;102:1583-7.
47. Del Vecchio GC, Crollo E, Schettini F, Fischer R, De Mattia D. Factors influencing effectiveness of deferiprone in a thalassaemia major clinical setting. *Acta Haematol* 2000;104:99-102.
48. Kontoghiorghes 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(6 Suppl):ELT04.
49. Fassos FF, Klein J, Fernandes D, Matsui D, Olivieri NF, Koren G. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the oral iron chelator deferiprone (L1) in relation to hemoglobin levels. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34:288-92.
50. Cohen AR, Galanello R, Piga A, Dipalma A, Vullo C, Trieta F. Safety profile of the oral iron chelator deferiprone: a multicentre study. *Br J Haematol* 2000;108:305-12.
51. Hoffbrand AV. Deferiprone therapy for transfusional iron overload. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:299-317.
52. Hershko CM, Link GM, Konijn AM, Cabantchik ZI. Iron chelation therapy. *Curr Hematol Rep* 2005;4:110-6.
53. Kontoghiorghes GJ, Pattichis K, Neocleous K, Kolnagou A. The design and development of deferiprone (L1) and other iron chelators for clinical use: targeting methods and application prospects. *Curr Med Chem* 2004;11:2161-83.
54. Morales NP, Yamanont P, Jirasomprasert T, Wilairat P, Chantharakasri U, Chuncharunee S, et al. Bioequivalence study of a film-coated tablet of deferiprone in healthy Thai volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47:358-64.
55. Viprakasit V, Nuchprayoon I, Chuansumrit A, Torcharus K, Pongtanakul B, Laothamatas J, et al. Deferiprone (GPO-L-ONE) monotherapy reduces iron overload in transfusion-dependent thalassemias: 1-year results from a multi-centre prospective, single arm, open label, dose escalating Phase III pediatric study (GPO-L-ONE; A001) from Thailand. *Am J Hematol* 2013;88(DOI: 10.1002/ajh.23386).

56. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassemia. *Blood* 2006;107:3455-62.
57. Cappellini MD, Taher A. Long-term experience with deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in the treatment of transfusional iron overload. *Expert Opin Pharmacother* 2008;9:2391-402.
58. Viprakasit V, Ibrahim H, Ha SY, Ho PJ, Li CK, Chan LL, et al. Clinical efficacy and safety evaluation of tailoring iron chelation practice in thalassaemia patients from Asia-Pacific: a subanalysis of the EPIC study of deferasirox. *Int J Hematol* 2011;93:319-28.
59. Fucharoen S, Siritanaratkul N, Winichagoon P, Chowthaworn J, Siriboon W, Muangsup W, et al. Hydroxyurea increases hemoglobin F levels and improves the effectiveness of erythropoiesis in beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Blood* 1996;87:887-92.
60. Singer ST, Kuypers FA, Olivieri NF, Weatherall DJ, Mignacca R, Coates TD, et al. Fetal haemoglobin augmentation in E/beta(0) thalassaemia: clinical and haematological outcome. *Br J Haematol* 2005;131:378-88.