



THALASSEMIA:

Iron Overload, Clinical Consequences and Iron Chelators

Thalassemia:

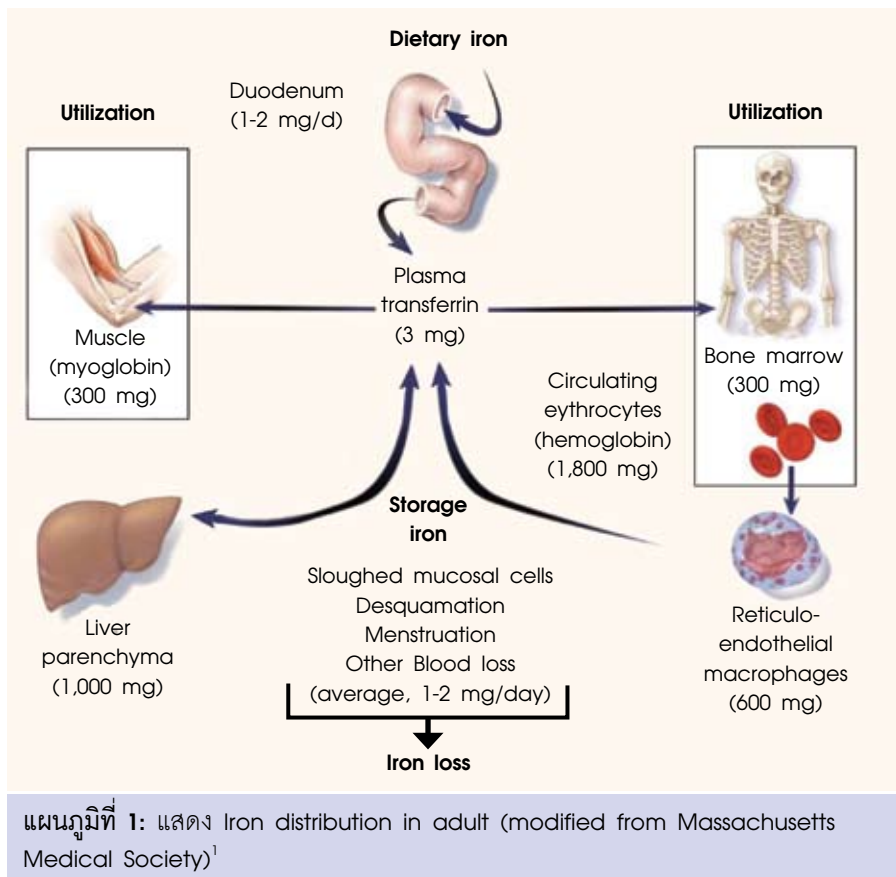
Iron Overload, Clinical Consequences and Iron Chelators

ผู้ป่วย ป่วยธาลัสซีเมียที่มีอาการรุนแรง ได้แก่ β -thalassemia major และ β -thalassemia / Hb E ที่ต้องได้รับเลือดเป็นประจำ เรียกผู้ป่วยกลุ่มนี้ว่า transfusion dependent thalassemia การรักษาประกอบด้วยกรทำให้เลือดตลอดชีวิต จะทำให้มีธาตุเหล็กเกินส่งผลทำให้อวัยวะของผู้ป่วย เช่น ตับ หัวใจ และต่อมไร้ท่อทำงานผิดปกติ ดังนั้นผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเป็นประจำควรจะต้องได้รับยาขับธาตุเหล็กควบคู่กันไปเพื่อลดภาวะแทรกซ้อนที่จะตามมา



Iron distribution

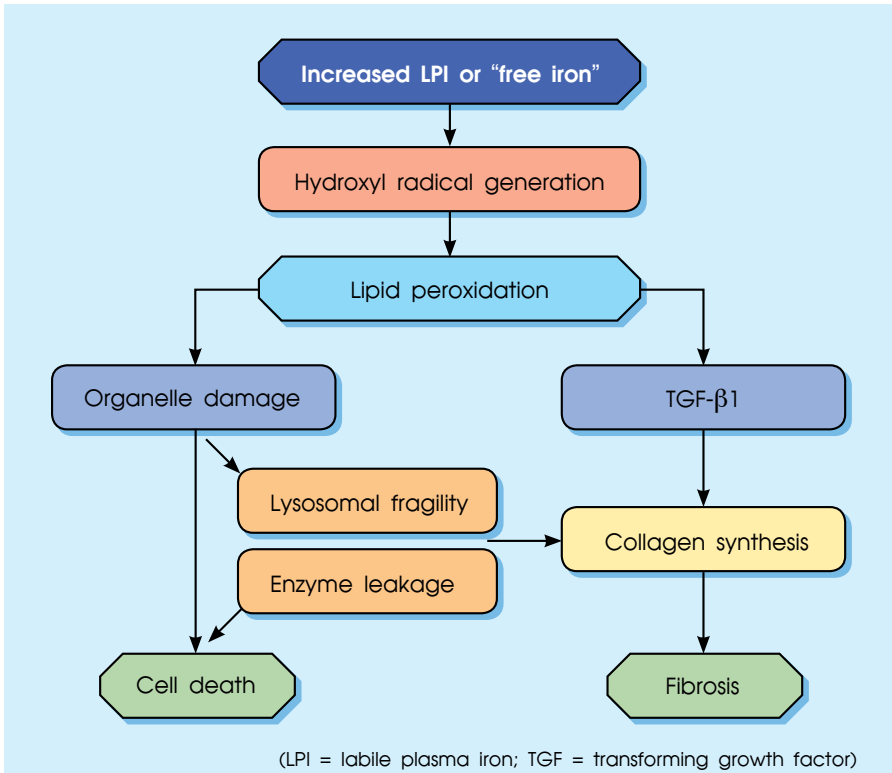
ในภาวะปกติธาตุเหล็กนั้น เข้าร่างกายประมาณ 1-2 มิลลิกรัมต่อวัน โดยการรับประทานอาหารที่มีธาตุเหล็กต่อจากนั้นจะมีการดูดซึมจากลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) ธาตุเหล็กที่ถูกดูดซึมจะอยู่ในรูป ferrous form (Fe^{2+}) จากนั้นเข้าสู่กระแสเลือด (plasma) โดยจับกับโปรตีนที่เรียกว่า apotransferrin เป็น transferrin ส่วนใหญ่เหล็กที่หมุนเวียนในร่างกายจะถูกนำไปที่ไขกระดูกเพื่อสร้าง hemoglobin ในเม็ดเลือดแดง ส่วนน้อยนำไปใช้ในกล้ามเนื้อ (myoglobin) และ enzyme ต่างๆ เหล็กอีกส่วนหนึ่งจะถูกนำไปเก็บไว้สำหรับใช้ใหม่ โดยเก็บไว้ที่เซลล์ของตับ (parenchymal cell) และ macrophages ร่างกายกำจัดเหล็กออกวันละ 1-2 มิลลิกรัม โดยการลอกหลุดของ mucosal cell ทางประจำเดือนหรือจากการเสียเลือด (chronic blood loss)¹ ดังแผนภูมิที่ 1



Iron overload

ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับเลือดประจำทุกเดือนจะมีธาตุเหล็กเกิน โดยเลือด (PRC) 1 ถุง จะมีธาตุเหล็ก 200-250 มิลลิกรัม ผู้ป่วยที่ได้รับเลือดเกิน 10-20 ถุงจะมีภาวะเหล็กเกิน 0.4-0.5 มิลลิกรัม/น.น.ตัว 1 ก.ก./วัน^{2,3}

เหล็กที่เกินในร่างกายจะมี transferrin ไปจับเพื่อนำมาสะสมที่ parenchyma cell ของตับและ macrophage โดยจะถูกจัดเก็บในรูปของ ferritin เหล็กที่เกินความสามารถของ transferrin ที่จะไปจับเรียกว่า non-transferrin bound iron (NTBI)⁴ ส่วนประกอบของ NTBI ที่สำคัญ และก่อให้เกิดพยาธิสภาพ คือ labile plasma iron (LPI) มีคุณสมบัติทำลายเนื้อเยื่อผ่าน oxidation process ด้วยการสร้าง free hydroxyl radical⁵ เกิดขบวนการ lipid peroxidation ทำให้เกิด organelle damage เกิด lysosomal fragility, enzyme leakage และ cell death^{6,7} และ lipid peroxidation ยังทำให้ transforming



แผนภูมิที่ 2: แสดงผลที่ตามมาของธาตุเหล็กอิสระในภาวะเหล็กเกิน

growth factor β -1 (TGF- β 1) มีปริมาณเพิ่มมากขึ้นทำให้การสร้าง collagen เพิ่มมากขึ้น และเกิด fibrosis ตามมาดังแผนภูมิที่ 2

Consequences of iron overload

ในระยะแรกของธาตุเหล็กที่เกินจะออกจาก reticuloendothelial system ไปสะสมตามอวัยวะต่างๆ โดยเฉพาะตับจะพบว่าจะมีการเปลี่ยนแปลงของ collagen formation และเกิดพังผืดที่ตับ (hepatic fibrosis)⁸ หัวใจเป็นอีกอวัยวะหนึ่งที่ได้รับผลกระทบจากเหล็กเกินจะพบการเต้นของหัวใจผิดปกติ (arrhythmia) และหัวใจล้มเหลว (heart failure) ซึ่งเป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของ thalassemia major⁹ นอกจากนี้เหล็กที่เกินยังทำให้อวัยวะและต่อมไร้ท่อต่างๆ ทำงานผิดปกติได้แก่ อัณฑะและรังไข่เกิด hypogonadism และเป็นหมัน (infertility) ตับอ่อนเกิดเบาหวาน ต่อมธัยรอยด์เกิด hypothyroid และต่อม pituitary เกิดการเจริญเติบโตช้า ตัวเตี้ย แคระแกรน⁸ ภาวะแทรกซ้อนจะพบมากขึ้นเมื่อผู้ป่วยมีอายุมากขึ้น

การประเมินภาวะเหล็กเกิน

การประเมินภาวะเหล็กเกินอยู่ในดุลยพินิจของแพทย์ผู้รักษามีดังนี้

1. Serum ferritin เป็นวิธีตรวจที่ง่าย สะดวกใช้กันแพร่หลาย แต่ค่าที่ได้จากการตรวจครั้งเดียวจะไม่แม่นยำ เนื่องจากบางภาวะ เช่น การติดเชื้อ inflammation, hepatitis จะทำให้ serum ferritin มีค่าสูง (fluctuation) ดังนั้น จึงจำเป็นต้องใช้ตรวจเป็นการติดตามระยะยาว (serial assessment) หรือใช้ติดตามผลการรักษาด้วยยาขับธาตุเหล็ก โดยตั้งเป้าไว้ที่น้อยกว่าหรือเท่ากับ 1,000 ม.ก./ดล. ผู้ป่วยที่มีค่า serum ferritin ที่มากกว่า 2,500 ม.ก./ดล. มีอัตราเสี่ยงสูงที่จะเกิดโรคหัวใจและเป็นตัวพยากรณ์ว่าอัตราการรอดชีวิตจะน้อยกว่า⁹



รูปที่ 1: เครื่อง SQUID

2. Liver iron concentration (LIC) เป็นวิธีมาตรฐาน (gold standard) ในการประเมินภาวะเหล็กเกินที่เชื่อถือได้มากที่สุด (most reliable)¹⁰ การตรวจชิ้นเนื้อตับโดย liver biopsy วัดธาตุเหล็กจากชิ้นเนื้อตับโดยวิธี atomic absorption spectrometry ค่าที่วัดเป็นมิลลิกรัมของธาตุเหล็กต่อน้ำหนักแห้ง (กรัม) ในคนปกติค่า LIC อยู่ที่ 0.6-1.2 mg Fe/g dry weight ใน ผู้ป่วย LIC มากกว่า 7 mg Fe/g dry weight เสี่ยงต่อ liver fibrosis และ diabetes ถ้าค่าที่มากกว่า 15 mg Fe/g dry weight ผู้ป่วยมีโอกาสเสี่ยงที่จะมีภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจและเสียชีวิตในอายุน้อย^{9,11}

3. Magnetic resonance imagine (MRI) เป็นการตรวจวัดปริมาณธาตุเหล็กในตับ (R2-MRI) และในหัวใจ (T2*)^{12,13} พบว่าการตรวจ cardiac T2* พบว่า MRI signal มีความสัมพันธ์กับ left ventricular ejection fraction (LVEF)¹⁴ โดยผู้ป่วยที่มีธาตุเหล็กสะสมในกล้ามเนื้อหัวใจจะมีค่า LVEF ลดลงจะมีค่า T2* น้อยกว่า 20 millisecond (ms)

4. Superconducting quantum interface device (SQUID) เป็นเครื่องวัดระดับธาตุเหล็กในตับ อาศัยคุณสมบัติของ paramagnetic susceptometry ของ ferritin และ hemosiderin¹⁵ วัดการตอบสนองของเนื้อเยื่อต่อสนามแม่เหล็ก โดยปริมาณธาตุเหล็กในตับจะมีความสัมพันธ์โดยตรงกับ magnetic susceptibility (รูปที่ 1)

การประเมินภาวะเหล็กเกินมีข้อดีและข้อด้อยดังตารางที่ 1 และผลของการตรวจมีระดับที่เป็นอันตรายต่อร่างกายได้ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1: เปรียบเทียบข้อดีและข้อด้อยของการประเมินธาตุเหล็กโดยวิธีต่างๆ

วิธีตรวจ	ข้อดี	ข้อด้อย
Serum ferritin	<ul style="list-style-type: none"> - Non-invasive - ราคาไม่แพง - ตรวจได้ในห้องปฏิบัติการทั่วไป - ใช้ติดตามการรักษาและตรวจได้บ่อยๆ - ใช้พยากรณ์โรคได้ (serial serum ferritin) 	<ul style="list-style-type: none"> - เป็นการวัดธาตุเหล็กทางอ้อม - ค่าแปรปรวนได้ถ้ามีภาวะติดเชื้อหรือ inflammation - ต้องใช้วัดติดต่อกันในระยะยาวหรือใช้ร่วมกับการวัดอย่างอื่น
Liver biopsy	<ul style="list-style-type: none"> - ค่าเที่ยงตรง (validated reference standard) - วัดธาตุเหล็กโดยตรงเชื่อถือได้ - สามารถประเมินจากผลชิ้นเนื้อทางพยาธิได้ - สามารถวัด non-heme storage iron 	<ul style="list-style-type: none"> - Invasive: เจ็บเสี่ยงต่อเลือดออกและติดเชื้อ - ต้องใช้แพทย์ผู้เชี่ยวชาญและเทคนิคในการตรวจธาตุเหล็ก - ชิ้นเนื้อที่ตรวจอาจมีปริมาณน้อยไม่เพียงพอและกระจายไม่ทั่วถึง - โรคตับบางชนิดจะให้ผลการวัดที่คลาดเคลื่อน
MRI	<ul style="list-style-type: none"> - Non-invasive - หลายประเทศให้การรับรองว่าเป็นวิธีมาตรฐาน - ใช้ได้อย่างกว้างขวาง สะดวกต่อการติดตามการรักษา - สามารถวิเคราะห์ธาตุเหล็กทั่วทั้งตับ - สามารถบอกพยาธิสภาพของตับได้ 	<ul style="list-style-type: none"> - เป็นการวัดปริมาณธาตุเหล็กทางอ้อม - ใช้ magnetic resonance image - ใช้เป็นวิธีมาตรฐานวัดธาตุเหล็กในหัวใจ เชื่อถือได้
SQUID	<ul style="list-style-type: none"> - Non-invasive - ค่าที่ได้สัมพันธ์กับ LIC จากการเจาะตับ (linear correlation) - สามารถทำการวัดบ่อยๆ ได้ 	<ul style="list-style-type: none"> - เป็นการวัดปริมาณธาตุเหล็กทางอ้อม - มีเครื่องจำนวนจำกัด - วิธีการวัดยุ่งยากต้องใช้ Technician ผู้เชี่ยวชาญในการวัด

ตารางที่ 2: แสดงการระดับธาตุเหล็กที่เป็นอันตราย (thresholds) จากการประเมินวิธีต่างๆ

1. Liver assessments (mg Fe/g dry weight)	
< 7	=> Clinically acceptable
> 7 to < 15	=> Unfavorable prognosis
> 15	=> Extreme risk
2. Blood assessments	
Serum ferritin > 2,500 ng/ml	=> Risk of cardiac complications
ALT, AST > 40	=> Iron overload
High transferrin saturation	=> Iron overload
NTBI / LPI	=> TBD
3. Cardiac assessments	
T2* < 20 ms	=> Risk of cardiac complications

Iron chelator

การให้เลือดแบบ high transfusion regimens เพื่อรักษาระดับ pretransfusion hemoglobin > 9-10 g/dl จะลดการขยายตัวของไขกระดูก (suppressing erythroid marrow expansion) แต่จะเกิดภาวะแทรกซ้อนจากธาตุเหล็กเกิน ดังนั้นผู้ป่วยจะต้องได้ ยาขับธาตุเหล็กร่วมกับการให้เลือดวิธีนี้¹⁶ ยาขับเหล็กที่พึงประสงค์ควรมีคุณสมบัติประกอบด้วย มีประสิทธิผล (efficacy) สะดวกในการบริหารยา (convenience) และผู้ป่วยสามารถทนยาได้ (tolerability) ตามตารางที่ 3

ตารางที่ 3: แสดงคุณสมบัติของยาขับธาตุเหล็กในอุดมคติ (ideal chelator)

ประสิทธิผลการขับธาตุเหล็กสูง (high-chelating efficiency)

1. รักษาสมดุลของธาตุเหล็ก (maintenance of iron balance or achievement of negative iron balance)
2. มีความจำเพาะต่อธาตุเหล็ก (high and specific affinity for ferric iron, Fe³⁺)
3. มีประสิทธิภาพในการเข้าเนื้อเยื่อและเซลล์ (effective tissue and cell penetration)
4. ไม่รบกวนการกระจายกลับของธาตุเหล็ก (no iron redistribution)
5. ออกฤทธิ์ครอบคลุมได้ตลอด 24 ชั่วโมง (24-hour chelation coverage)

สะดวกในการบริหารยา (Convenience)

1. สามารถรับประทานและดูดซึมได้ดี (oral bioavailability)
2. มีระยะเวลาครึ่งยวสามารถใช้ได้วันละครั้ง (half-life compatible with once-daily dosing)
3. ผู้ป่วยไม่หลีกเลี่ยงการเข้ายา (good compliance)

ผู้ป่วยรับยาได้ (tolerability)

1. มีภาวะไม่พึงประสงค์น้อย (good adverse-event profile)

ข้อบ่งใช้ (indication) ยาขับธาตุเหล็ก

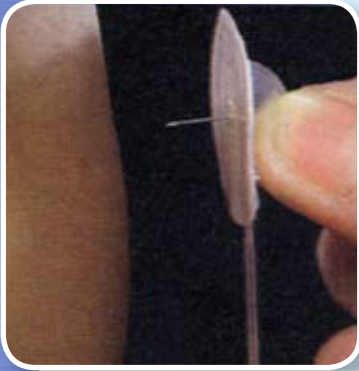
1. ผู้ป่วย transfusion dependent thalassaemia ที่มีอาการรุนแรงได้แก่ β -thalassaemia major และ/หรือ β -thalassaemia/Hb E เป็นต้น
2. ได้รับเลือดมากกว่า 10-20 ครั้ง
3. Serum ferritin มากกว่า 1,000 ng/ml



ยาขับธาตุเหล็กที่ใช้ในปัจจุบันมีดังนี้

Deferoxamine (Desferal[®], DFO) เป็นยาขับธาตุเหล็กตัวแรกที่ถูกนำมาใช้ในผู้ป่วยเมื่อประมาณ 50 ปีที่ผ่านมาซึ่งปัจจุบันยังเป็นยามาตรฐาน มีประสิทธิภาพดี และค่อนข้างปลอดภัย สามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกิน โดยเฉพาะโรคหัวใจทำให้อัตรารอดชีวิตผู้ป่วยสูงขึ้น การบริหารยา DFO มีดังนี้

1. ให้ผ่านทาง infusion pump ฉีดเข้าใต้ผิวหนังครั้งละ 8-10 ชั่วโมง เป็นเวลา 5-7 วัน/สัปดาห์ ติดตามผลการขับธาตุเหล็กโดยติดตามระดับ serum ferritin ทุก 6 เดือน เพื่อปรับขนาดยาตามความเหมาะสม
2. ใช้เป็นค่าอ้างอิงมาตรฐานของการรักษาภาวะเหล็กเกิน (reference standard therapy for first-line treatment of transfusion iron overload)
3. เพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกิน (reduces clinical sequelae of iron overload, including early death)
4. ในรายที่เป็นหัวใจล้มเหลวจากธาตุเหล็กเกินจะให้ขนาด 50-70 มก/กก/วัน เป็นเวลา 5-6 วัน/สัปดาห์ โดยให้ยาเป็น continuous intravenous infusion 24 ชม. ทาง infusion pump



ภาวะแทรกซ้อน (side effects) ที่พบ

1. เจ็บและปฏิกิริยาเฉพาะที่จากการฉีดได้แก่ บวม แดง และคัน (swelling, localized redness and itchiness)
2. ภาวะแทรกซ้อนทางตาได้แก่ reduced visual acuity, impaired color vision, and night blindness)
3. การได้ยินลดลง (hearing loss)
4. การเจริญเติบโตช้าและกระดูกผิดปกติ (growth retardation and bone changes) ถ้าให้ขนาดสูงในเด็ก

เนื่องจาก DFO ดูดซึมไม่ดี (poor oral bioavailability) ต้องบริหารยาโดยการฉีดผ่านทาง infusion pump ทำให้ผู้ป่วยไม่ค่อยร่วมมือกับการให้ยา (poor compliance) ผลทำให้การ พยากรณ์โรคไม่ดี¹⁷

Deferiprone (Ferriprox[®], Klefer[®], L1) เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทานอยู่ในกลุ่ม hydroxypyridinones สามารถขับเหล็กออกทางปัสสาวะและอุจจาระ ได้รับอนุญาตให้ใช้ในทวีปยุโรปเป็น second line monotherapy สำหรับผู้ที่ไม่สามารถใช้ Desferoxamine ได้ ขนาดยาที่ใช้คือ 75 mg/kg/วัน การศึกษาอาการไม่พึงประสงค์และประสิทธิผลของยามี้ดังนี้

อาการไม่พึงประสงค์

al Refaie และคณะ¹⁸ ศึกษาในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีธาตุเหล็กเกินจากการได้รับเลือดประจำจำนวน 84 คน ซึ่งได้รับยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทาน deferiprone (L1) ขนาด 73-81 mg/kg/d จากการติดตามเป็นเวลา 2 ปี พบว่า serum ferritin ลดลงจาก $4,207 \pm 3,118$ เป็น $1,779 \pm 1,154$ ng/ml ($p < 0.001$) ในจำนวนนี้ 17 คน (20%) ต้องหยุดยาเนื่องจากมีภาวะแทรกซ้อนรุนแรง (serious adverse event) ได้แก่ agranulocytosis 3 ราย (3.5%), severe nausea 4 ราย (4.8%), arthralgia 2 ราย (2.4%) และ persistent liver dysfunction 1 ราย (1.2%) ร่วมกับ low compliance 3 ราย (3.5%) and conditions unrelated to L1 toxicity 4 ราย (4.8%) ไม่พบ treatment-related mortality ดังนั้นการให้ยา deferiprone จึงแพทย์จะต้องดูแลอย่างใกล้ชิด

การศึกษาในหลายสถาบัน (multi-center study) ในระยะเวลา 1-ปีโดย Cohen A และคณะ¹⁹ เพื่อศึกษา safety ของยา deferiprone ในผู้ป่วย 187 รายของ 4 สถาบัน พบ agranulocytosis ($ANC < 500/mm^3$) 1 ราย (0.5%) เกิดหลังได้ยา 15 สัปดาห์

ผู้ป่วยดังกล่าวได้ยากระตุ้นการสร้างเม็ดเลือดขาว (G-CSF) แต่ไม่พบภาวะติดเชื้อในผู้ป่วย พบ neutropenia (ANC 500-1,500/mm³) 9 ราย (4.8%) เกิดหลังได้ยา 1-50 สัปดาห์ นอกจากนี้ยังพบ nausea 4 ราย (2.1%) ตรวจหน้าที่ตับพบค่า ALT สูงขึ้น 2 ราย (1.0%) พบ platelets count < 100,000/mm³ 2 ราย (0.5%) พบ arthralgia 11 ราย (6%) และ nausea and/or vomiting 44 ราย (24%)

สรุปอาการไม่พึงประสงค์ (side effects) ของยา ได้แก่ ภาวะคลื่นไส้อาเจียน (nausea, vomiting, abdominal pain) อาการปวดข้อ (arthropathy) หน้าที่ตับทำงานผิดปกติ (increased levels of serum liver enzymes) และจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (agranulocytosis) ทำให้ต้องมีการติดตามการให้ยาและตรวจเลือด (CBC) อย่างใกล้ชิด ทุก 1-2 สัปดาห์

ประสิทธิภาพ (efficacy) ของยา

การศึกษาประสิทธิผล (efficacy) ของยา deferiprone²⁰ ในผู้ป่วย β -thalassemia major 52 ราย พบว่า desferoxamine และ deferiprone สามารถลดระดับ non-transferrin-bound iron (NTBI) ซึ่งเป็นตัวทำให้เกิด free radical formation มีผลทำให้เกิดกระบวนการ peroxidation และมีการทำลาย cell membranes ของเม็ดเลือดแดงได้อย่างมีนัยสำคัญ (p = 0.007)



เพ็ญศรี ภูตระกูลและคณะ²¹ ศึกษาในผู้ป่วย β -thalassemia/Hb E ที่มีอาการไม่รุนแรง และไม่ได้รับเลือดเป็นประจำ (thalassemia intermedia) จำนวน 9 ราย โดยรับประทาน deferiprone ขนาด 25-50 mg/kg/day แบ่งให้วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลา 17-86 สัปดาห์ พบว่าระดับ serum ferritin, liver iron, red cell membrane iron และ NTBI สามารถลดลงอย่างมีนัยสำคัญ

Piga และคณะ²² ได้ศึกษาผู้ป่วยย้อนหลังจากเวชระเบียน 129 รายเปรียบเทียบกลุ่มที่ได้ยา deferiprone ขนาด 25-100 mg/kg/day ในกับผู้ที่ได้ยา desferoxamine ขนาด 20-50 mg/kg/day 4-7 วันต่อสัปดาห์ พบว่า deferiprone น่าจะขับเหล็กออกจากหัวใจได้ดีกว่าและป้องกันภาวะแทรกซ้อนทางหัวใจได้ดีกว่าด้วย

Combined therapy

การรักษาแบบ combined therapy ของ deferiprone และ desferoxamine ในผู้ป่วย 25 รายในเลบานอน²³ โดยให้ยา desferoxamine 5-7 วันต่อสัปดาห์ในเวลากลางคืนร่วมกับ deferiprone ขนาด 75 mg/kg/day ในกลางวัน เปรียบเทียบกับให้ desferoxamine อย่างเดียว พบว่า



ในกลุ่มที่ให้ combined therapy สามารถลดระดับ serum ferritin ได้มากกว่าอย่างมีนัยสำคัญและไม่พบภาวะแทรกซ้อนจากการศึกษานี้ เช่นเดียวกับการศึกษาแบบ combined therapy ในผู้ป่วย β -thalassemia major²⁴ สามารถลดภาวะแทรกซ้อนจาก cardiac complications

Deferasirox (ICL670, Exjade[®]) เป็นยาขับธาตุเหล็กชนิดรับประทานตัวใหม่คุณสมบัติเด่นคือ เป็น **Tridentate iron chelator** ออกฤทธิ์เฉพาะกับเหล็ก (**highly specific**) ส่วนใหญ่ (ร้อยละ 90) จะขับธาตุเหล็กออกทางน้ำดี รับประทานง่ายโดยเป็นยาเม็ดละลายน้ำ น้ำส้ม หรือน้ำแอปเปิ้ล (oral, dispersible tablet) ใช้ได้ในเด็กอายุตั้งแต่ 2 ปีขึ้นไป ขนาดยา 20-30 mg/kg/day รับประทานวันละครั้ง จากการศึกษาในคนระยะที่ 2-3 (randomized phase II trial)^{25, 26} พบว่า deferasirox ขนาด 20 mg/kg รับประทานเพียงวันละ 1 ครั้ง มีผลไม่แตกต่างกับ desferoxamine ขนาด 40 mg/kg โดย deferasirox ได้รับการรับรองจากองค์การอาหารและยาสหรัฐอเมริกาและยุโรปว่าสามารถนำมาใช้ในผู้ป่วยได้ตารางที่ 4 เปรียบเทียบยาขับธาตุเหล็กชนิดต่างๆ

ภาวะแทรกซ้อนที่พบ (side effects) ประกอบ

1. คลื่นไส้อาเจียน (gastrointestinal disturbances)
2. ผื่นที่ผิวหนัง (skin rash)
3. Serum creatinine สูงขึ้น (dose-dependent)
4. Liver transaminases สูงขึ้น

ตารางที่ 4: เปรียบเทียบคุณสมบัติของยาขับธาตุเหล็กชนิดต่างๆ

Property	DFO	Deferiprone	Deferasirox
Usual dose (mg/kg/day)	25-60	75	20-30
Route	Sc, iv (8-12 hours, 5 days/week)	Oral, 3 times daily	Oral, once daily
Half-life	20-30 minutes	3-4 hours	8-16 hours
Excretion	Urinary, fecal	Urinary	Fecal
Main adverse effects	<ul style="list-style-type: none"> - Local reactions - Ophthalmologic - Auditory - Allergic - Growth retardation 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinal disturbances, - Agranulocytosis/ neutropenia, - Arthralgia - Elevated liver enzymes 	<ul style="list-style-type: none"> - Gastrointestinal disturbances, rash - Mild non-progressive creatinine increase - Elevated liver enzymes - Ophthalmologic - Auditory
Status	Licensed in USA/EU	Licensed outside USA/Canada	Licensed in USA/EU



เอกสารอ้างอิง

1. Andrews NC. Disorder of iron metabolism. *N Engl J Med.* 1999;341:1986-95.
2. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J Haematol* 2001; 115:239-52.
3. Pootrakul P, Kitcharoce K, Yansukon P, et al. The effect of erythroid hyperplasia on iron balance. *Blood* 1988;71:1124-9.
4. Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. The important of transferrin bound iron in disorder of iron metabolism. *Transfus Sci*;2000:185-92.
5. Kruszewski M. The role of labile iron pool in cardiovascular diseases. *Acata Biochim Pol*;2004:51471-80.
6. Lui P, Oliveri N. Iron overload cardiomyopathies: new insights in the old disease. *Cardiovas Drugs Ther* 1994;8:101-10.
7. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann NY Acad Sci* 1998;850:191-201.
8. Gabutti V, Piga A. Result of long-term iron-chelation therapy. *Acta Hematol* 1996;95:26-6.
9. Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997;89:739-61.
10. Angelucci E, Brittenham GM, McLaren CE, et al. Hepatic iron concentration and total body stores in thalassemia major. *N Engl J Med* 2000;343:327-31.
11. Olivieri NF, Nathan DG, McMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemias. *N Engl J Med* 1994;331:574-8.
12. Wood JC, Enniquiez C, Ghugre N, et al. MRI R2 and R2* mapping accurately estimate hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patient. *Blood* 2005;106:1460-5.
13. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-9.
14. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in β -Thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood* 2006;107:3378-44.
15. Brittenham GM, Farell DE, Harris JW, et al. Macnetic-susceptibility measurement of human iron stores. *N Engl J Med* 1982;307:1671-5.
16. Thuret I. Therapeutic management of patients with thalassemia major. *Bull.Soc.Pathol.Exot.* 2001;94:95-7.

17. Treadwell M, Sung J, Murray E, et al. Barrier to Desferoxamine adherence for adults with sickle disease. *Blood* 2004;104(11)abst3760.
18. al Refaie FN, 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.
19. Cohen A, et al. A multi-center safety trial of the oral iron chelator deferiprone. *Ann N Y Acad Sci* 1998;850:223-6.
20. al Refaie FN et al. Serum non-transferrin-bound iron in beta-thalassaemia major patients treated with desferrioxamine and L1. *Br J Haematol* 1992;82:431-6.
21. Pootrakul P, Sirankapracha P, Sankote J, et al. Clinical trial of deferiprone iron chelation therapy in beta-thalassemia patient in Thailand. *Br J Hematol* 2003;122:305-10.
22. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta 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.
23. D'Angelo E, Mirra N, Rocca A, Carneelli V. Combined therapy with Desferrioxamine and Deferiprone: a New Protocol for Iron Chelation in Thalassemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;26:451-3.
24. Wu KH, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine successfully regresses severe heart failure in patients with beta-thalassemia major. *Ann Hematol* 2004;83:471-3.
25. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, 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.
26. Piga A, Galanello R, Forni GL, et al. Randomized phase II trial of deferasirox (Exjade, ICL670), a once-daily, orally-administered iron chelator, in comparison to deferoxamine in thalassemia patients with transfusional iron overload. *Haematologica* 2006;91:873-80.

