

وضعیت مصرف داروهای دفع کننده آهن در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی در سال ۱۳۹۴

مهرونوش کوثریان^۱، آیلی علی اصغریان^{۲*}

تاریخ وصول: ۱۳۹۵/۷/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۹/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: انتخاب نوع داروی آهن زدا برای بیماران تالاسمیک ارتباط با شرایط بالینی و آزمایشگاهی و میزان صدمه بافتی و همچنین تمایل وی دارد که برای تمکین درمانی لازم است. در این مقاله وضعیت استفاده از داروهای آهن زدا در بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی گزارش می شود.

روش بررسی: مطالعه با بررسی اطلاعات موجود و درآبان ۱۳۹۴ انجام شد. سابقه ترانسفوزیون خون از پرونده بالینی استخراج شد. داروهای خوراکی با نام برند ثبت شده بودند اما در مورد داروی تزریقی به دلیل وجود سیستم سهمیه بندی برای داروی خارجی و این که فواصل کمبود شدید دارو اتفاق می افتاد و بیماران داروی مورد نیاز خود را از تهران تهیه می کردند تفکیک انواع داروی تزریقی ممکن نبود.

یافته: ۴۶۳ بیمار مصرف کننده آهن زدا وجود داشتند. ۳۳۰ (۷۱/۲) نفر تزریق منظم خون داشتند. بقیه گاهی نیازمند ترانسفوزیون بودند. دویست و پنجاه و یک نفر (۵۴٪) از یک دارو و (۴۶٪) ۲۱۲ از ۲ دارو استفاده می کردند. دویست و دو (۴۴٪) نفر مصرف توام یک داروی خوراکی با دسفریاسامین (تزریقی)، (۴۲٪) ۱۹۴ نفر فقط داروی خوراکی و (۱۴٪) ۶۷ نفر فقط داروی تزریقی استفاده می کردند. بیشترین داروی خوراکی دفرایزیروکس تولید داخل (اسورال ساخت اسوه ایران) با ۱۴۹ نفر نزدیک به یک سوم بیماران بود. تمام بیمارانی که تزریق خون نیز از همین دارو استفاده می کردند. دفریپرون خوراکی (اوه سینا ایران) و دفروکاسامین در (۱۴۱ بیمار و به شکل تنها، در ۱۱ بیمار مصرف می شد.

نتیجه گیری: در دسترس بودن انواع داروهای آهن زدا باعث می شود پزشک و بیمار قدرت انتخاب داشته باشند.

واژگان کلیدی: بتا تالاسمی ماژور- داروی آهن زدا- دفروکاسامین- دفریپرون- دفرایزیروکس- تمکین درمانی.

مقدمه

عملکرد دیاستولیک و سیستولیک قلب عامل اصلی مرگ بیماران محسوب می گردد. بنابراین استفاده از داروهای آهن زدا از اصلی ترین اصول درمانی در مبتلایان به تالاسمی ماژور است (۱، ۲). این درمان در بیمارانی که تزریق خون مکرر دارند معمولاً از حدود ۲ تا ۳ سالگی آغاز شده و در تمام عمر ادامه دارد. همچنین در بیماران غیر وابسته به خون، زمانی آغاز می شود که ذخیره آهن کبدشان با روش غیر تهاجمی MRIT2^۱ به بیش از ۵ میلیگرم در هر گرم وزن خشک کبد که معادل وضعیت متوسط ذخیره آهن در این ارگان است برسد و تا تبدیل وضعیت به طبیعی ادامه میابد. فریتین سرم این بیماران معمولاً ۸۰۰ (نانوگرم در میلی لیتر) یا بالاتر است (۳). از دید پزشک انتخاب نوع، مقدار و تعداد داروی آهن زدا به عواملی مثل سن بیمار، فریتین سرم، مقدار آهن قلب و کبد، وجود عوارض دیگر و همچنین انتخاب بیمار بستگی دارد (۴-۸) کنترل مقدار آهن بدن با اندازه گیری فریتین سرم با

هنوز تزریق خون درمان اصلی بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور می باشد (۱). هر کیسه خون حدود ۲۵۰ میلیگرم آهن وارد بدن فرد می کند و عامل اصلی تجمع آهن در بدن بیماران است. ولی بیمارانی که تزریق خون مکرر ندارند هم دچار مسمومیت آهن می گردند که علت آن جذب گوارشی آهن است. مسمومیت مزمن با آهن علت اصلی عوارض متنوع بیماری و عامل کوتاهی عمر این بیماران است. همچنین عوارضی چون نارسایی غدد داخلی و کاردیومیوپاتی به علت مسمومیت شدید و طولانی با آهن است. کاردیومیوپاتی به دلیل اختلالات هدایتی و اختلال

۱. استاد بیماری های کودکان، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشجوی کارشناس ارشد باکتری شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

* (نویسنده مسؤل) Email: mekowsarian@gmail.com

یافته‌ها

در زمان مطالعه ۴۶۳ بیمار داروی آهن زدا مصرف می کردند. ۳۳۰ نفر سابقه تزریق خون منظم داشتند و بقیه فقط گاهی نیاز به خون داشتند. (۵۴٪) ۲۵۱ از یک دارو و (۴۶٪) ۲۱۲ از ۲ دارو استفاده می کردند. نمودار شماره ۱ توزیع بیماران بر حسب مصرف دارو های تزریقی و خوراکی را نشان می دهد. نمودار ۲ توزیع بیماران بر حسب نوع و تعداد داروی آهن زدا را نمایش می دهد. همان طور که مشاهده می گردد دفرآزیروکس برند ایرانی با نام تجارتي اسورال داروی مورد استفاده در نزدیک به یک سوم بیماران در این مرکز است. تمام بیمارانی که تزریق خون ندارند اسورال استفاده می کردند. دسفریاکسامین در دو فرم خارجی (دسفرال ساخت نوارتیس) و دسفوناک (ساخت شرکت داروسازی اسوه) مصرف می شد. در این گزارش هردو دارو با هم دیده شده به دلیل این که همواره تعداد دریافتی دسفرال از داروخانه بخش (ماهی ۳۰ تا ۵۰ عدد و یال ۵۰۰ میلی گرمی) کمتر از نیاز بیمار بود و عده ای کمبود خود را از تهران تامین می نمودند. بعضی بیماران از هردو برند هم زمان استفاده می کردند. در زمان این مطالعه دسفراکسامین تولید شرکت اکسیر هنوز در این مرکز استفاده نمی شد.

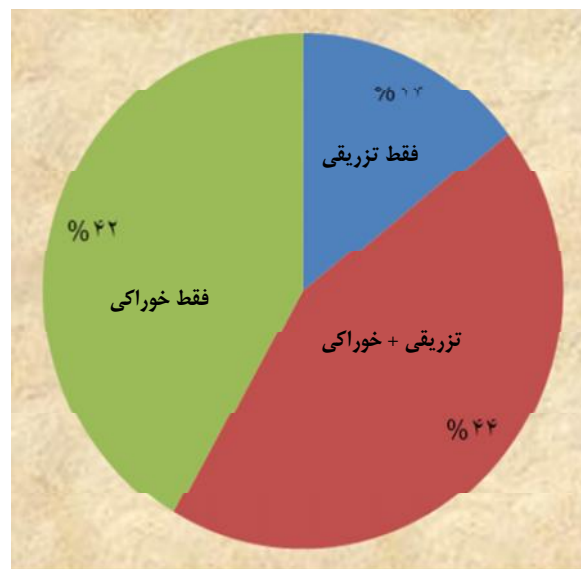
دفرآزیروکس به دو فرم اکسجید (تولید نوارتیس) در ۲۴ بیمار به تنهایی و ۲۲ بیمار همراه با دسفریاکسامین مصرف می شد و بقیه بیماران اسورال تولید اسوه را مصرف می نمودند. پوشش بیمه برای داروهای ایرانی کامل بود ولی برای دسفرال و اکسجید مبلغی توسط بیمار پرداخت می شد.

فواصل هر ۳ تا ۴ ماه و اندازه گیری آهن کبد و قلب با روش غیر تهاجمی *MRI T2 با فواصل ۶ ماه تا یک سال است. از طرف دیگر در سطح کلان و تصمیم گیری های رده مدیران عواملی مثل قیمت و تولید داخلی یا خارجی بودن دارو هم مطرح است. پوشش بیمه برای هزینه دارو نیز در انتخاب دارو مهم است زیرا در حال حاضر پوشش بیمه برای انواع وارداتی دارو کامل نیست و بیمار باید قسمتی از هزینه دارو را بپردازد. اما مهم تر از همه انتخاب بیمار و تمکین درمانی وی می باشد که ضامن موفقیت هر درمانی است به خصوص درمان های طولانی که در این مورد در تمام عمر بیمار ادامه دارد. راه تجویز دارو در این مقوله اهمیت دارد و تمکین بیمار با داروهای خوراکی باید از داروی تزریقی بیشتر و بهتر باشد.

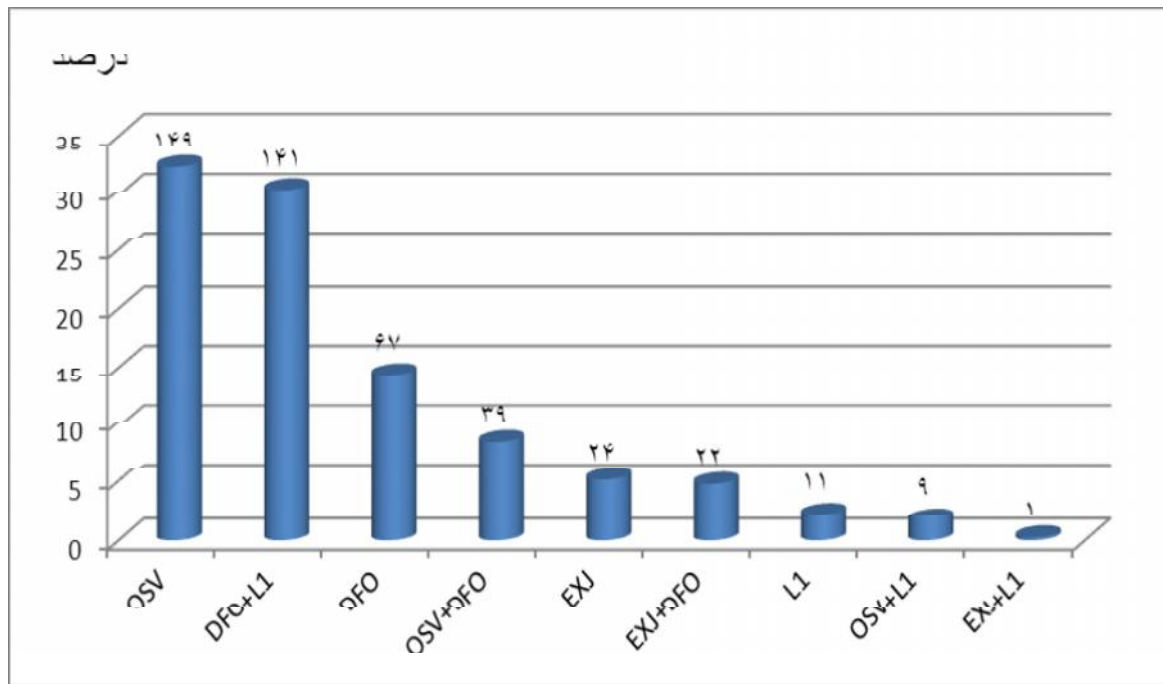
در این گزارش وضعیت مصرف داروهای آهن زدا در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی در سال ۱۳۹۴ گزارش می گردد.

روش بررسی

مطالعه با بررسی اطلاعات موجود در درمانگاه و داروخانه مرکز انجام شد. سابقه ترانسفوزیون از پرونده بالینی استخراج شد. داروهای خوراکی با نام برند ثبت شده بودند اما در مورد داروی تزریقی به دلیل وجود سیستم سهمیه بندی برای داروی خارجی و این که در فواصلی کمبود شدید دارو اتفاق می افتاد و بیماران داروی مورد نیاز خود را از تهران تهیه می کردند تفکیک انواع داروی تزریقی ممکن نبود. در زمان این مطالعه دسفراکسامین تولید شرکت اکسیر هنوز در این مرکز استفاده نمی شد. از آمار توصیفی برای نمایش داده ها استفاده شد.



نمودار شماره (۱) توزیع بیماران مصرف کننده داروهای تزریقی و خوراکی مرکز تحقیقات تالاسمی ۱۳۹۴



نمودار شماره (۲) توزیع ۶۳ بیمار تالاسمیک به تفکیک نوع داروی آهن زدا، آبان ۱۳۹۴، ساری، مرکز تحقیقات تالاسمی

DFO=درفروکسامین مزولات، OSV=اسورال (درفراز پروکس ایرانی)، EXJ=اکسجید (درفراز پروکس خارجی)، L1=دفریپرون (ساخت ایران)

دومین داروی دافع آهن با نام دفریپرون در سال ۱۳۶۶ در انسان استفاده شد (۱). سه مولکول آن یک مولکول آهن را در بر می گیرد. ترکیب این دارو با آهن ۳ ظرفیتی به راحتی از غشاها عبور می کند. دفع آهن از ادرار و روده انجام می شود. این دارو جذب گوارشی دارد ولی نیمه عمر کوتاه آن باعث می شود که هر ۶ ساعت باید تکرار شود. عوارض گوارشی بی اشتها و تهوع شایع و گاه شدید است (۶). در حال حاضر به شکل قرص روکش دار تهیه و توزیع می گردد. عوارض کمتر شایع ولی مهم تر دفریپرون شامل لکوپنی (تا حداکثر ۵٪) و آگرانولوسیتوز (حدود ۵٪) است که شیوع مختلفی برای آن ذکر شده به ویژه وقتی با دفروکسامین به شکل توام استفاده می شود بیشتر بوده است (۱). عارضه دیگر این دارو صدمه مفصلی است که در گزارش های مختلف در ۵ تا ۲۰ درصد بیماران دیده شده و در بیماران تالاسمیک جنوب آسیا شایع تر بوده است (۱). پپا^۱ و همکاران در ۲۰۰۸ مقاله ای را منتشر نمودند که تاثیر ۳ داروی موجود روی آهن میوکارد را مقایسه نمودند. مطالعه بر اساس اطلاعات موجود بوده ۸۹ بیمار روی دفروکسامین، ۴۲ با دفریپرون و ۲۴ بیمار که دفریز پروکس مصرف می کردند مقایسه شدند. بررسی با تکنیک $T2^* \text{multi slice multi echo}$ بوده است. بیماران به لحاظ جنس و سن در شروع درمان آهن زدا همسان بودند. ولی تفاوت معنی دار بین مقدار فریتین وجود داشت. فقط ۱۷ بیمار MRI قبل از پروتوکل داشتند. با تمام این محدودیت ها نتیجه گرفتند که

بحث و نتیجه گیری

اولین داروی آهن زدا (Iron Chelator) به نام دفروکسامین در دهه ۱۹۷۰ میلادی معرفی شد. مشکل اصلی این دارو این است که جذب گوارشی ندارد و نیمه عمر سرمی آن پس از تزریق وریدی بسیار کوتاه و در حد چند دقیقه است (۱). به همین دلیل به شکل تزریق طولانی مدت زیر پوستی با پمپ تزریق مخصوصی استفاده می شود. این دارو از ۳ سالگی برای بیمارانی که حداقل ۱۰ تا ۱۵ بار ترانسفوزیون خون داشته اند استفاده می شود. تکرار مصرف دارو در بیماران مسن تر و دارای تجمع زیادتر آهن ۵ تا ۷ شب در هفته است. ترکیب آهن با این دارو از راه ادرار دفع می گردد. عوارض موضعی دارو به شکل درد و تورم و گاهی قرمزی و خارش به مشکلات مصرف دارو می افزاید. این دارو با نام تجاری دسفرال (ساخت نوارتیس) سال ها به عنوان تنها داروی دفع کننده آهن شناخته می شد و باعث طولانی شدن عمر بیماران و به تعویق افتادن عوارض بود (۲-۶). پس از گذشت ۳۰ سال از ثبت دارو و بیرون آمدن از انحصار تولید کننده اول توسط تولید کننده داخلی (روناک دارو با نام دسفوناک) و اخیراً دفروکسیر ساخت شرکت دارویی اکسیر ساخته شده است. این دارو در مواردی که بیمار دچار عارضه قلبی شده باشد به صورت تزریق دائم وریدی مصرف می شود که در ایران مستلزم بستری شدن بیمار در بیمارستان است که مشکلات و خطرات دیگری را به بیمار و سیستم درمانی تحمیل می کند.

ما ۳۹ بیمار از این ترکیب با محصول داخلی و ۲۲ بیمار با برند خارجی استفاده می کنند.

سابقه استفاده توام دفرایزیروکس و دفریپرون در پیشینه زیاد نیست (۱۱-۱۴) بیشترین تعداد در مطالعه توتادری بود که ۳۶ بیمار به مدت یکسال ترکیب دفرایزیروکس و دفریپرون را دریافت داشتند. دلیل این کار جواب ندادن به تک دارو و فریتین های بیش از ۵۰۰۰ میکروگرم در لیتر بود و بررسی تاثیر هم با اندازه گیری فریتین بود. بیماران از ۴ تا ۲۹ سال سن داشتند. ایشان نقص مطالعه خود را نبودن گروه شاهد و استفاده نکردن از *MRI T2 دانستند ولی این مطالعه به دلیل بررسی عوارض و نشان دادن تحمل پذیری ترکیب ۲ دارو ارزشمند است (۱۲). در این مرکز نیز برای ۱۰ نفر تجویز شده که هنوز ارزیابی برای آن ها صورت نگرفته است.

در این مرکز مصرف توام دفرواکسامین و دفریپرون برای بیمارانی توصیه می شود که یا دچار علائم بالینی کاردیومیوپاتی شده اند و یا در *MRI T2 آهن میوکارد زیاد گزارش شده است (۹-۱۰). در یک مرور سیستماتیک همراه با متآنالیز که در سال ۲۰۱۳ منتشر شد ۱۶ مقاله که دفرواکسامین به تنهایی و یا توام با دفریپرون استفاده شد را بررسی نمودند. ایشان نتیجه گیری نمودند که مصرف توام این دو دارو باعث دفع آهن از قلب و کبد می شود ولی عوارض از درمان تک داروی با دفرواکسامین بیشتر است. ایشان نتوانستند بهترین پروتوکل را معرفی کنند و مطالعات بیشتر را توصیه نمودند (۱۴).

تنوع داروهای دفع کننده آهن باعث می شود پزشک و بیمار بتوانند ترکیب مناسب وضعیت بالینی بیمار را انتخاب و استفاده نمایند.

بیماران مصرف کننده دفریپرون آهن قلبی کمتر و عملکرد بهتر بطنی داشته اند (۴).

این دارو از ابتدا توسط شرکت دارویی اوه سینا در ایران تولید گشت و هیچگاه فرم خارجی آن وارد نشد. بهترین اندیکاسیون آن در حال حاضر مصرف توام آن با دفرواکسامین است و برای بیماران تالاسمیک با عارضه قلبی تجویز می گردد (۷, ۹, ۱۰).

سومین داروی آهن زدا به نام دفرایزیروکس ساخت نوارتیس در اوایل دهه ۲۰۰۰ میلادی اجازه مصرف در اروپا را به دست آورد و در ایران با نام تجاری اکسجید مصرف شد. گرانی این دارو در ابتدا مانع از استفاده از این دارو می شد ولی به تدریج قیمت دارو کمتر شد و هزینه توسط بعضی بیمه ها مورد قبول قرار گرفت. این دارو به شکل قرصی است که به شکل محلول در آب یا آب میوه روزانه یکبار در صبح و بصورت ناشتا مصرف می شود چون نیمه عمر طولانی تری (۸ تا ۱۶ ساعت) دارد و ترکیب این دارو با آهن همراه مدفوع دفع می گردد و لذا باعث تغییر رنگ ادرار نمی شود (۱, ۸). عوارض گوارشی آن نادر است. ولی راش پوستی و افزایش آنزیم های کبدی را بیشتر با این دارو می بینیم. این دارو از ۲ سالگی قابل استفاده است و برای بیماران جوانی که به داروی آهن زدا نیاز پیدا می کنند ایده آل است. این دارو توسط شرکت دارویی اسوه با نام اسورال تولید می گردد و پوشش بیمه دارد.

تحقیق نشان داد ۴۲٪ بیماران تنها از یک داروی خوراکی و اکثرا از اسورال استفاده می کنند. استفاده از داروی خوراکی به دلیل راحت تر بودن احتمال رضایت و تمکین درمانی را بیشتر می کند. در مورد مصرف توام این دارو با دفرواکسامین باید گفت در مواردی که حداکثر مجاز دارو یعنی ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن موثر نباشد از هردو استفاده می شود که در مطالعه

References:

1. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood*. 2006;107(9):3436-41.
2. Kosaryan M, Vahidshahi K, Karami H, Forootan MA, Ahangari M. Survival of thalassaemic patients referred to the Boo Ali Sina teaching hospital, Sari, Iran. *Hemoglobin*. 2007;31(4):453-62.
3. Taher A, Vichinsky E, Musallam K, Cappellini MD, Viprakasit V. Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT): Thalassaemia International Federation, Nicosia, Cyprus; 2013.
4. Pepe A, Meloni A, Capra M, Cianciulli P, Prossomariti L, Malaventura C, et al. Deferasirox, deferiprone and desferrioxamine treatment in thalassemia major patients: cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. *haematologica*. 2011;96(1):41-7.
5. 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(5):489-96.
6. Grady R, Giardina P, Badman D, Bergeron J, Brittenham G. Iron chelation: rationale for combination therapy. *Iron Chelators: New Development Strategies* Ponte Vedra Beach, FL: Saratoga. 2000:293-310.
 7. Rashidi Ghader F, Kowsaryan M, Karami H. Assessment of the effect of combination therapy with Deferiprone & Desferrioxamine on cardiac complications in major Thalassaemia. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2007;17(61):12-9.
 8. Cappellini M, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V. Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia. *Thalassaemia International Federation*. 2014.
 9. Ghader F, Kousarian M, Farzin D. High-dose deferoxamine treatment (intravenous) for thalassaemia patients with cardiac complications. *Eastern Mediterranean health journal*. 2007;13(5):1053-9.
 10. Karami H, Kosaryan M, Abolghasemi H, Rashidighader F, Vahidshahi K, Dabirian M, et al. Deferiprone plus deferoxamine versus deferoxamine iron chelation in beta thalassaemia major. *Scientific Journal of Iran Blood Transfus Organ*. 2011;7(4):227-34.
 11. Alavi S, Sadeghi E, Ashenagar A. Efficacy and safety of combined oral iron chelation therapy with deferasirox and deferiprone in a patient with beta-thalassaemia major and persistent iron overload. *Blood research*. 2014;49(1):72-3.
 12. Totadri S, Bansal D, Bhatia P, Attri SV, Trehan A, Marwaha R. The deferiprone and deferasirox combination is efficacious in iron overloaded patients with thalassaemia major: A prospective, single center, open label study. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(9):1592-6.
 13. Elalfy MS, Adly AM, Wali Y, Tony S, Samir A, Elhenawy YI. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassaemia major patients. *European journal of haematology*. 2015;95(5):411-20.
 14. Xia S, Zhang W, Huang L, Jiang H. Comparative efficacy and safety of deferoxamine, deferiprone and deferasirox on severe thalassaemia: a meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(12):e82662.