



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی

معاونت درمان

پروتکل تشخیص و درمان

آهن زدایی در بیماران تالاسمی

نسخه دوم

تابستان ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

- ۱- دکتر ثمین علوی فوق تخصص خون و سرطان کودکان استاد دانشگاه ع پ شهید بهشتی
 - ۲- دکتر پیمان عشقی فوق تخصص خون و سرطان کودکان استاد دانشگاه ع پ شهید بهشتی
- نایبیده:
- ۳- دکتر ابوالقاسمی دبیر بوردرشته فوق تخصصی خون و سرطان کودکان
 - ۴- دکتر فرانش دبیر انجمن علمی خون و سرطان کودکان ایران

با همکاری مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان
مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری ، استانداردسازی و تعرفه سلامت
گروه تدوین استاندارد و تدوین راهنماهای سلامت

آشنایی کلی با داروهای آهن زدایی

انواع داروهای آهن زدا

۱-دفرازیروکس Deferasirox

ویژگی های دارویی و اثربخشی: دفرازیروکس جدیدترین داروی آهن زدای خوراکی است که مونوتراپی با این دارو، خط اول درمان

آهن زدا در بیش از ۱۰۰ کشور جهان میباشد. اگرچه کمترین سن شروع دفرازیروکس بین کشورهای اروپایی و امریکایی متفاوت است ولی معیارهای شروع دفرازیروکس همان معیارهای دفروکسامین مانند سن، سطح فریتین سرم و میزان خون دریافتی میباشد.

فرمولاسیون ابتدایی دفرازیروکس به شکل قرص های قابل حل شدن در آب (Dispersible tablet) در سال ۲۰۰۵ تاییدیه FDA آمریکا برای درمان آهن زدایی در کودکان بالای ۲ سال تحت تزریق خون را گرفت، از سال ۲۰۰۶ وارد ایران شد و از اواسط ۲۰۰۹ رسماً عرضه شد. خوشبختانه این دارو که برای بیماران تالاسمی بسیار حیاتی میباشد از همان سالهای اولیه توسط شرکتهای دارویی داخلی ساخته شد و با نامهای تجاری مختلف در دسترس بیماران قرار گرفت. دفرازیروکس اثر بسیار اختصاصی روی دفع آهن دارد:

- دفرازیروکس یک مولکول سه دندانان ای (tridentate) میباشد، به این معنا که دو مولکول دفرازیروکس برای اتصال به یک اتم آهن لازم میباشد.

- دفرازیروکس جذب گوارشی سریعی دارد و طی ۱-۳ ساعت به حداکثر سطح پلاسمایی خود می رسد.

- دفرازیروکس از غشا سلولها عبور میکند، وارد سلول شده و کمپلکس دارو-آهن از داخل سلول راحتی خارج میشود.

- متابولیسم و دفع دفرازیروکس کلیوی نیست و به صورت متصل به آهن از طریق مدفوع دفع می شود، بنابراین برعکس دو داروی دفروکسامین و دفریپرون تغییر رنگ ادرار به رنگ قرمز در مصرف این دارو دیده نمی شود.

- از آنجائیکه دفرازیروکس نیمه عمر نسبتاً طولانی (حدود ۱۶-۱۲ ساعت) در بدن دارد، سطح دارو طی ۲۴ ساعت در حد تراپیوتیک باقی می ماند و پوشش آهن زدایی مطلوبی در تمام طول شبانه روز ایجاد می کند.

- نیمه عمر دارو در دوزهای بالاتر بیشتر است.

- میل ترکیبی دفرازیروکس برای آهن بیشتر از دفریپرون و کمتر از دفروکسامین میباشد.

● دوز روزانه انواع حل شونده دفرازپروکس ۲۰-۴۰ mg/kg می باشد. دوز شروع معمولاً ۲۰ mg/kg است که براساس تغییرات فریتین سرم، در دوزهای ۵-۱۰ میلی گرم/کیلوگرم افزایش یا کاهش می یابد و در صورتی که فریتین بالای ۲۵۰۰ ng/ml باقی بماند، دوز دفرازپروکس تا ۴۰ mg/kg قابل افزایش است.

● در مجموع کارایی دفرازپروکس در کاهش بار آهن وابسته به دوز است.

قرص های حل شونده دفرازپروکس (DT) در دوزهای ۱۲۵ و ۲۵۰ و ۵۰۰ میلیگرمی موجود میباشند. این قرصها را باید در آب یا آب میوه بدون پالپ در یک لیوان شیشه ای و با قاشق غیر فلزی کاملاً حل کرد تا محلول شفاف حاصل شود. این نوع قرص را نباید نصف یا خرد کرد و نباید جویده شود. توصیه می شود نوع قرص انتخابی را بر حسب دوزاژ محاسبه شده گرد کرده و تجویز کرد. برای مثال چنانچه در کودک با وزن ۱۵ کیلوگرم، نیاز به دوز ۳۰ mg/kg باشد، دوز لازم ۴۵۰ میلیگرم محاسبه شده، بنابراین یک قرص ۵۰۰ میلیگرمی تجویز می گردد. دفرازپروکس را باید شکم خالی حدوداً نیم ساعت قبل از غذا مصرف کرد. مصرف هم زمان آنتی اسیدهای آلومینیومی با دفرازپروکس ممنوع است.

استفاده از دفرازپروکس در بیمارانی که اضافه بار آهن بالایی ندارند و نیز در بیماران تالاسمی ماژور با فریتین کمتر از ۵۰۰ ng/ml به دلیل بروز توکسیسیته پیشنهاد نمی شود.

دفرازپروکس حل شونده با دوز ۲۰-۳۰ mg/kg قابل مقایسه با دفروکسامین با دوز ۲۰-۴۰ mg/kg (۵ روز در هفته) در کنترل فریتین سرم و آهن کبد می باشد و میتواند بالانس منفی آهن ایجاد نماید. معمولاً کاهش در فریتین و آهن کبد همزمان اتفاق می افتد ولی در بعضی مطالعات ذکر شده که در ۵۰٪ موارد ممکنست کاهش در آهن کبد رخ دهد بدون اینکه فریتین کاهش قابل ملاحظه ای داشته باشد. لذا دفرازپروکس در بیماران با فریتین بالا و آهن بالای کبد کارایی خوبی داشته است.

دفرازپروکس حل شونده با دوز ۴۰ mg/kg در بیماران با *MRI-T2: ۶-۲۰ ms، سبب بهبود اندکس های قلبی و افزایش عدد *T2 شده است. (در مطالعه ای مقایسه ای، درمان دفروکسامین به تنهایی با درمان ترکیبی دفرازپروکس و دفروکسامین، هر دو طی ۲۴ ماه سبب افزایش *MRI-T2 حدود ۴ ms شده بودند). دفرازپروکس در بیماران با کاهش عملکرد بطن چپ (کاهش LVEF)، بیماران با *T2 < ۶ ms و در وضعیت نارسایی قلبی توصیه نمیشود و لذا در این بیماران اگرچه دفرازپروکس سبب پایدار ماندن وضعیت عملکرد بطن چپ شده و توانسته مانع پیشرفت به نارسایی قلبی شود ولی درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون بر دیگر درمان ها برتری دارد.

بدلیل مشکلات ناشی از حل شدن قرص دفرازپروکس و کاهش پذیرش بیماران ناشی از این مساله، فرمولاسیون جدیدی از دفرازپروکس در مارچ سال ۲۰۱۵ تاییدیه FDA را گرفت. این فرمولاسیون از قرص دفرازپروکس به شکل قرص های دارای پوشش (film coated)

tablet or FCT) و انواع تولید داخل در دسترس بیماران قرار گرفت. همچنین انواع گرانوله فیلم کوتد میباشد(در ایران انواع گرانوله فعلا موجود نیست)»

- ماده موثر آن همان مولکول دفرازیروکس با همان خواص فارماکوکینتیک میباشد.
- بدلیل جذب گوارشی بیشتر، محاسبه دوز در انواع پوشش دار، ۷۰٪ دوز انواع حل شونده میباشد، لذا در صورت مصرف این فرمولاسیون از قرص دفرازیروکس، ۳۰ درصد از دوز مصرفی نوع حل شونده کسر میشود. برای مثال اگر بیماری دفرازیروکس حل شونده با دوز ۳۰ mg/kg مصرف میکند، در صورت استفاده از نوع FCT باید دوزی معادل ۲۱ mg/kg دریافت نماید.
- دفرازیروکس FCT جذب گوارشی بیشتری بخصوص با غذاهای چرب داشته و در کودکان بالای ۲ سال قابل تجویز است.
- قرص دفرازیروکس که انواع تولید داخلی آن در سال ۱۴۰۱ با نام های تجاری نانوجید، آویزیروکس، تالاجید و دفرازیروکس در بازار ایران موجود است دوزهای ۹۰، ۱۸۰ و ۳۶۰ میلی گرمی دارد.
- نیازی به حل کردن قرص پوشش دار نیست و می توان آن را به صورت کامل و یا با تکه کردن قرص و تقسیم به قطعات کوچکتر مصرف کرد.
- در مصرف این فرمولاسیون از دفرازیروکس نیز انجام تست های کبدی و کلیوی قبل از شروع درمان و قبل از هر افزایش دوز ضروری میباشد.
- قرص های پوشش دار را می توان بدون حل کردن و خورد کردن، با آب یا با غذای سبک کم چرب مصرف کرد (کمتر از ۷ درصد چربی و حدود ۲۵۰ کالری).
- دفرازیروکس پوشش دار(FCT) با دوز ۱۴ mg/kg شروع می شود و بر اساس تغییرات فریتین سرم، تغییر دوز دارو (در دوزهای ۳-۶ ماه تا رسیدن به سطح فریتین موردنظر، تا حداکثر ۲۸ mg/kg اعمال میشود.
- معمولا در بیماران با اضافه بار شدید آهن، توصیه میشود دفرازیروکس پوشش دار با دوزهای ۲۸-۲۱ mg/kg شروع شود. در صورت کاهش فریتین سرم به زیر ۱۰۰۰ ng/ml در ۲ نوبت متوالی، دوز دفرازیروکس پوشش دار به حداکثر ۱۷,۵ mg/kg و دوز دفرازیروکس حل شونده به حداکثر ۲۵ mg/kg رسانده شود.
- در بعضی رفرنس ها از جمله آخرین دستورالعمل TIF (سال ۲۰۲۱) ذکر شده که در فریتین سرم زیر ۵۰۰ ng/ml میتوان از دوزهای بسیارپایین دفرازیروکس (۱۰-۵ mg/kg از قرص های حل شونده و ۳,۵-۷ mg/kg از قرص های پوشش دار) استفاده کرد. البته در صورت ادامه فریتین زیر ۵۰۰ ng/ml یا روند رو به کاهش آن، میتوان دارو را موقت قطع کرد و با اندازه گیری فریتین ماهانه در مورد شروع مجدد آن تصمیم گرفت.

• انجمن بین المللی تالاسمی توصیه میکند که دفرازیروکس در کودکان مبتلا به بیماریهای حاد و خصوصا دهیدراته کننده موقت قطع شود و پس از بهبود شرایط عمومی دوباره شروع شود. بنظر می رسد این توصیه احتمالا بدلیل پیشگیری از بروز عوارض کلیوی در بیماران باشد.

آهن زدایی در تالاسمی اینترمدیا

• در سالهای اخیر، افزایش بار آهن در بیماران تالاسمی اینترمدیا (NTDT) مورد توجه و تحقیقات بسیاری قرار گرفته و ثابت شده که آهن بالای می تواند با مرگ و میر و عوارض متعدد و متفاوتی در مقایسه با بیماران تالاسمی ماژور همراه باشد. یکی از جدی ترین آنها، افزایش بار آهن کبد میباشد. لذا اضافه بار آهن بدن در تالاسمی اینترمدیا باید مرتبا ارزیابی شود و درمان آهن زدایی مناسب در زمان لازم شروع شود تا از بروز عوارض متعدد در ارگانهای مختلف خصوصا کبد جلوگیری بعمل آید.

بدنبال مطالعات متعدد، نهایتا در سال ۲۰۱۳، دفرازیروکس حل شونده و در سال ۲۰۱۵ نوع پوشش دار آن، مجوز FDA و آژانس دارویی اروپا را جهت درمان آهن زدایی در بیماران تالاسمی اینترمدیا دریافت کرد. دفرازیروکس درمان انتخابی در افزایش بار آهن در تالاسمی اینترمدیا میباشد.

بر اساس دستورالعمل انجمن بین المللی تالاسمی، در بیماران مبتلا به تالاسمی اینترمدیا بالای ۱۰ سال، اندازه گیری فریتین سرم و ارزیابی آهن کبد به روش MRI باید صورت گیرد. در صورت فریتین زیر ۸۰۰ نانوگرم/میلی لیتر و آهن کبد زیر ۵ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد، آهن زدایی اندیکاسیون ندارد و اندازه گیری فریتین هر ۳ ماه و MRI کبد هر ۱۲-۲۴ ماه توصیه میشود. در صورتیکه بیماران تحت درمان با دفرازیروکس قرار داشته باشند، اندازه گیری فریتین هر ۳ ماه و MRI کبد هر ۶-۱۲ ماه توصیه میشود.

در صورت وجود هریک از شرایط زیر دفرازیروکس با دوز 10 mg/kg از نوع حل شونده و 7 mg/kg از نوع پوشش دار در تالاسمی اینترمدیا شروع می شود:

۱- فریتین مساوی یا بالای 800 ng/ml

۲- در فریتین سرم بین $300-800 \text{ ng/ml}$ ، آهن کبد بالای ۵ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد (به هر دو روش *MRI-T2 یا R2) معیار شروع درمان میباشد.

۳- تغییرات دوز دفرازیروکس، یک ماه و ۶ ماه بعد از شروع براساس جداول زیر صورت می پذیرد. با رسیدن فریتین سرم به زیر

300 ng/ml و آهن کبد به زیر ۳ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد، دفرازیروکس قطع میشود.

| بار آهن کبد | در ابتدا $5 \leq 7$ | پس از یک ماه $7 < 15$ | پس از یک ماه بالای ۱۵ |
|-----------------------|---|--|--|
| فریتین سرم | در ابتدا ۸۰۰-۱۵۰۰ (نانوگرم/میلی لیتر) | ۱۵۰۰-۳۰۰۰ (نانوگرم/میلی لیتر) | بالای ۳۰۰۰ (نانوگرم/میلی لیتر) |
| دوز دفرآزیروکس دار | شروع با دوز ۱۰ میلیگرم/کیلوگرم از نوع حل شونده و ۷ میلیگرم/کیلوگرم/روز از نوع پوشش دار | افزایش دوز نوع حل شونده به ۱۵ و نوع پوشش دار به ۱۱,۵ میلیگرم/کیلوگرم/روز | افزایش دوز نوع حل شونده به ۲۰ و نوع پوشش دار به ۱۴ میلیگرم/کیلوگرم/روز |

جدول شماره ۱: افزایش دوز دفرآزیروکس بعد از یک ماه درمان در بیماران تالاسمی اینترمدیا

| بار آهن کبد | $3 \leq 7$ | $7 < 15$ | بالای ۱۵ |
|----------------|---|--|--|
| فریتین سرم | ۳۰۰-۱۵۰۰ (نانوگرم/میلی لیتر) | ۱۵۰۰-۳۰۰۰ (نانوگرم/میلی لیتر) | بالای ۳۰۰۰ (نانوگرم/میلی لیتر) |
| تغییر دوز | تغییر داده نمیشود. ماکزیمم دوز در نوع حل شونده ۱۰ و در نوع پوشش دار ۷ میلیگرم/کیلوگرم/روز میباشد. | افزایش دوز بمقدار ۵ در نوع حل شونده و ۳,۵ میلیگرم/کیلوگرم در نوع پوشش دار تا رسیدن به ماکزیمم دوز ۲۰ در نوع حل شونده و ۱۴ میلیگرم/کیلوگرم در نوع پوشش دار | افزایش دوز ۵-۱۰ میلیگرم/کیلوگرم در نوع حل شونده و ۳,۵-۷ میلیگرم/کیلوگرم در نوع پوشش دار. ماکزیمم دوز روزانه در نوع حل شونده ۳۰ و در نوع پوشش دار ۲۱,۵ میلیگرم/کیلوگرم میباشد. |

جدول شماره ۲: افزایش دوز دفرآزیروکس بعد از ۶ ماه درمان در بیماران تالاسمی اینترمدیا

لازم به ذکر است که در حال حاضر در بیماران تالاسمی اینترمدیا، ماکزیمم دوز دفرآزیروکس نوع حل شونده ۲۰ میلیگرم/کیلوگرم/روز و نوع پوشش دار ۱۴ میلیگرم/کیلوگرم/روز میباشد و دوزهای جدول بالا بر اساس نظر محققین کارآزمایی THETIS میباشد. همچنین سایر آهن زداها در بیماران تالاسمی اینترمدیا مجوز مصرف نداشته و توصیه نمیشوند.

عوارض دفرآزیروکس:

- **راش پوستی** یکی از شایع ترین عوارض دفرآزیروکس است که غالباً خارش دار، ماکولوپاپولر، ژنرالیزه و گاه متمرکز بر کف دست و پا میباشد و عمدتاً در دوهفته اول مصرف دارو بروز میکند. گاهی باید دارو را قطع و پس از مدتی با دوز کم و تدریجی آغاز کرد. ندرتاً این عارضه بیشتر از یک سال پایدار می ماند.

- شایعترین عوارض ناشی از مصرف دفرازیروکس حل شونده اختلالات گوارشی (درد شکمی و اسهال) است.

بروز اسهال میتواند با دوز دارو ارتباط داشته باشد و ممکن است مجبور به قطع دارو بطور موقت شویم. اخیرا توصیه به استفاده از لوپراماید در صورت بروز اسهال شده است. لازم به ذکر است که مشکلات گوارشی شامل اسهال و استفراغ و درد شکمی که شایعترین عارضه دفرازیروکس حل شونده در آب میباشد و در انواع پوشش دار کمتر دیده شده است، زیرا ترکیباتی چون لاکتوز و سولفات سدیم در آن وجود ندارد و لذا اسهال عارضه شایعی در این نوع نمیباشد.

• عوارض کلیوی:

افزایش خفیف و غیر پیشرونده در کراتینین، توبولوپاتی و دفع پروتئین در ادرار از عوارض نسبتا شایع دفرازیروکس میباشد. همچنین سایر نشانه های توبولوپاتی از جمله دفع قند در ادرار بیماران غیر دیابتی را نیز باید مد نظر قرار داد. افزایش کراتینین وابسته به دوز (معمولا در دوزهای بالاتر) شایع بوده و معمولا در ۴-۸ هفته ابتدای مصرف دارو و یا در زمان تغییر دوز دارو اتفاق می افتد و غالبا در محدوده نرمال و برگشت پذیر میباشد.

مصرف دفرازیروکس در بیماران با نارسایی کلیه (کراتینین بیش از ۲ برابر نرمال و GFR یا کلیرانس کراتینین زیر mL/min ۴۰ ممنوع است. در بیماران با کلیرانس کراتینین mL/min ۴۰-۶۰ در صورت ضرورت مصرف دفرازیروکس، دارو با ۵۰٪ دوز لازم شروع میشود و مانیتورینگ بسیار دقیقی از نظر پیشرفت به طرف نارسایی کلیه صورت میگیرد. در گایدلاین تالاسمی ۲۰۱۶ انگلیس، توصیه به منع مصرف دفرازیروکس در بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از ۶۰ میلی لیتر/دقیقه شده است. در بیمارانیکه روی همودپالیز میباشند، دفرازیروکس حل شونده با دوزهای ۲۵-۲۰ mg/kg میتواند تجویز شود، اگرچه باید مراقب عوارض دارو و توکسیسیته آن بود. ارزیابی شنوایی و بینایی در صورت وجود اختلال عملکرد کلیوی باید به دفعات بیشتر انجام شود (هر ۳ ماه یکبار).
در صورتیکه کاهش عملکرد کلیه در زمان مصرف دارو رخ دهد اقدامات زیر توصیه میشود:

کاهش دوز دارو در حین مصرف:

در صورت افزایش کراتینین بیش از ۳۳٪ نسبت به حد پایه در ۲ نوبت متوالی و/ یا کراتینین بالاتر از حد بالای نرمال برای سن (در بزرگسالان میتوان دو بار چک کرد و از افزایش کراتینین اطمینان حاصل کرد)، در انواع حل شونده ۱۰ mg/kg و در انواع پوشش دار ۷ mg/kg از دوز دارو کم میشود و یک هفته بعد مجدد چک میشود. (در بعضی مراکز آمریکا در صورت افزایش کراتینین به بیش از ۳۳٪ پایه در ۲ نوبت متوالی، از دوز دارو ۲۵٪ و در صورت کراتینین بالاتر از حد بالای نرمال برای سن، از دوز دارو ۵۰٪ بمدت ۱ هفته کم میشود و سپس در صورت تحمل، دوز دارو تدریجا افزایش می یابد).

قطع دارو حین مصرف دارو:

- در صورت کراتینین ۲ برابر بالای نرمال یا $GFR < 40 \text{ mL/min}$ دارو باید قطع شود.

- در صورت وجود پروتیین ۲+ در تست نوار ادرار و یا نسبت پروتیین/کراتینین < 0.6 در دو نمونه متوالی به فاصله یک ماه، از دوز دارو ۵۰٪ کاسته میشود. این نسبت در گایدلاین جدید TIF (۲۰۲۱)، نسبت پروتیین/کراتینین مساوی و بالاتر از ۱ گرم/میلی گرم ذکر شده است. با توجه به اهمیت توبولوپاتی های کلیوی توصیه میشود اگر پروتئینوری یک ماه بعد از قطع دارو اصلاح نشد، دارو برای همیشه قطع شود. در صورت اصلاح پروتئینوری پس از قطع دارو، دارو میتواند دوباره شروع شود و در صورت افزایش مجدد پروتئینوری دارو برای همیشه قطع خواهد شد.

یادآوری می شود که سایر علل پروتئینوری در بیمار باید بررسی شود. ریسک فاکتورهای اصلی مشکلات کلیوی شامل: بیماری کلیوی زمینه ای، دوز بالای دارو، شرایط دهیدراته کننده و مصرف همزمان سایر داروهای نفروتوکسیک میباشد. اختلال عملکرد توبولر و سندرم فانکونی با شیوع کمتر خصوصا در ذخایر آهن پایین گزارش شده است.

| سن (سال) | کراتینین (mg/dl) |
|----------|------------------|
| <۲ | ۰,۴-۰,۵ |
| ۲-۸ | ۰,۵-۰,۷ |
| ۹-۱۸ | ۰,۶-۰,۹ |

جدول شماره ۳: سطح سرمی کراتینین براساس سن

• عوارض کبدی :

در بزرگسالان شایعتر از کودکان میباشد. معمولا افزایش ۲-۵ برابر بالای نرمال در آزمایش ALT رخ میدهد. توصیه میشود بیلیروبین و آنزیم های کبدی قبل از شروع درمان و سپس هر ۲ هفته در ماه اول و بعد از آن ماهانه چک شود. در افزایش های شدید یا پایدار آنزیم های کبدی، دارو باید قطع شود. در بیماران با اختلالات خفیف زمینه ای کبدی نیاز به دوز پایین تر در شروع درمان نیست. در اختلالات متوسط زمینه ای در کبد توصیه میشود دفرآزیراکس با دوز ۵۰٪ شروع شود و در بیماران با اختلال شدید کبدی، مصرف دارو ممنوع می باشد. نارسایی کبد در کودکانیکه همزمان دچار نارسایی کلیوی شده و دوز بالای دارو را میگیرند و یا دچار یک بیماری حاد میشوند دیده شده است.

افزایش آنزیم های کبدی در شروع درمان:

- اگر ALT در ۲ اندازه گیری متوالی (۳-۴ هفته) بیش از ۲ برابر حد پایه و بیش از ۵ برابر حد بالای نرمال باشد، دوز شروع دارو را ۵۰٪ کم میکنیم (زیرا افزایش آنزیم میتواند بدلیل افزایش بار آهن کبد یا در زمینه هپاتیت های ویرال باشد).

افزایش آنزیم های کبدی حین درمان (در صورتیکه آنزیم های کبدی در شروع درمان نرمال باشند):

- اگر ALT در ۲ اندازه گیری متوالی (به فاصله ۳-۴ هفته) بیش از ۳ برابر نرمال شود، ۲۵٪ از دوز دفرآزیروکس کم میشود.

- اگر ALT بیش از ۱۰ برابر نرمال و بیلی روبین بیش از ۲ برابر نرمال شود، درمان موقتا قطع میشود. اگر ALT بعد از یکماه از قطع موقت دفرآزیروکس، به حد طبیعی برگشت میتوان دارو را با دوزهای بالاتر شروع کرد)

• سایر عوارض:

-دفرآزیروکس ندرتا سبب خونریزی های گوارشی و یا ترومبوسیتوپنی میشود که در این موارد مصرف آن باید با احتیاط بوده و یا قطع شود. بررسی از نظر سایر علل زمینه ای در این موارد توصیه میشود.

در مجموع نتایج حاصل از مطالعه روی نوع پوشش دار دفرآزیروکس تاکنون حاکی از کمپلیانس بالای ۹۰٪ و پایداری حدود ۹۵٪ در مصرف دارو و پروفایل ایمنی بسیار رضایت بخش دارو بوده است. عارضه گوارشی، کلیوی یا هماتولوژیک جدی گزارش نشده است. در یک مطالعه مربوط به سال ۲۰۲۰ که مهمترین و تاکنون تنها مطالعه موجود روی عوارض و ایمنی دفرآزیروکس پوشش دار میباشد، مهمترین عوارض مرتبط با مصرف آن شامل افزایش کراتینین سرم، پروتئینوری، افزایش نسبت پروتئین به کراتینین ادرار(بیش از ۰٫۶)، اسهال و گاستریت بوده است (کاملا مشابه نوع حل شونده در آب بوده است).

| | دفرایروکس حل شونده (DT) | دفرایروکس پوشش دار (FCT) |
|---|-------------------------|--------------------------|
| تالاسمی ماژور | | |
| دوز شروع | 20 mg/kg/day | 14 mg/kg/day |
| افزایش دوز | 5-10 mg/kg/day | 3.5-7 mg/kg/day |
| حداکثر دوز | 40 mg/kg/day | 28 mg/kg/day |
| سندروم های تالاسمی غیر وابسته به تزریق خون (تالاسمی اینترمدیا) | | |
| دوز شروع | 10 mg/kg/day | 7 mg/kg/day |
| افزایش دوز | 5-10 mg/kg/day | 3.5-7 mg/kg/day |
| حداکثر دوز | 20 mg/kg/day | 14 mg/kg/day |

جدول شماره ۴: مقایسه دوز دفرایروکس حل شونده با نوع پوشش دار در بیماران تالاسمی ماژور و اینترمدیا

۲-دفروکسامین (Deferroxamine)

ویژگی های دارویی و اثربخشی: دفروکسامین که قدیمی ترین آهن زدایی است که بیشترین تجربه در درمان آهن زدائی را دارد، در سال ۱۹۶۸ از FDA مجوز مصرف گرفت.

- دفروکسامین در تالاسمی ماژور مجوز مصرف در سنین بالای ۲ سال را دارد.

-مولکول این دارو شش دندانه ای (hexadentate) میباشد، به این معنی که یک مولکول دفروکسامین توانایی اتصال به یک اتم آهن را دارد و منجر به یک کمپلکس "آهن-شلاتور" بسیار پایدار میشود، اما چون مولکول بزرگی است نمیتواند از دستگاه گوارش جذب شود.

-این فرآورده مصرف تزریقی داشته و ویالهای ۵۰۰ میلیگرمی آن در دسترس است که توصیه میشود در ۵ میلی لیتر آب حل شوند تا غلظت ۱۰٪ بدست آید. تزریق دارو معمولاً به صورت انفوریون زیرجلدی (ندرتا وریدی) توسط بیمار و از طریق یک پمپ انجام می گردد.

-به دلیل نیمه عمر بسیار کوتاه دارو (۲۰-۳۰ دقیقه) جهت نیل به نتایج مطلوب، زمان انفوزیون طولانی و از ۸-۱۲ ساعت در شبانه روز پیشنهاد می گردد. توصیه می شود این دارو حداقل ۵ روز (یا شب) در هفته تزریق شود.

- دوز معمول دارو ۴۰-۶۰ mg/Kg در روز است که دوز ۶۰ mg/Kg در روز در بیماران با اضافه بار شدید آهن توصیه میگردد.
- بدلیل عوارض ناشی از آهن زدایی شدید (over-chelation) توصیه میشود دفروکسامین بعد از رسیدن فریتین سرم به ۱۰۰۰ng/ml شروع شود و سپس در ادامه درمان، درصورت افت فریتین سرم به زیر ۱۰۰۰ng/ml، از دوز آن کاسته شود.
- دفع آهن در مصرف دفروکسامین از طریق ادرار و مدفوع است. تخمین زده میشود که با مصرف صحیح دفروکسامین، روزانه ۵۰-۲۰ میلیگرم آهن از طریق ادرار و مدفوع دفع شود.

-مصرف صحیح دفروکسامین می تواند عوارض کبدی و اندوکراین را کاهش دهد، اگرچه ممکن است گاهی در بعضی بیماران علیرغم مصرف دفروکسامین، عوارض رسوب آهن در قلب عارض شده که در نهایت باعث نارسائی قلبی شود.

-مهمترین علت عدم کارائی دفروکسامین، فقدان کمپلیناس بیمار به دلیل مشکلات ناشی از استفاده از پمپ و سوزن و یا با شیوع کمتر آلرژی به دارو و یا عوارض موضعی ناشی از انفوزیون دارو می باشد.

نکات عملی در انفوزیون زیرجلدی دفروکسامین:

همانطور که ذکر شد ویالهای ۵۰۰ میلی گرمی دفروکسامین باید در ۵ میلی لیتر آب حل شوند تا غلظت ۱۰٪ بدست آید. غلظت های بالاتر سبب بروز واکنش های موضعی در محل انفوزیون میشود.

- بهترین محل برای انفوزیون شکم بیمار است، اگرچه غالباً بیماران مجبور به تغییر محل تزریق مثل عضله دلتوئید یا سطح خارجی ران میباشند.
- انتخاب سایز سوزن بستگی به بیمار دارد. معمولاً از سوزن های بال پروانه ای یا همان اسکالپ شماره ۲۵ یا کوچکتر که زاویه ۴۵ درجه با پوست داشته باشند استفاده میشود. اگرچه بعضی بیماران سوزن هایی که عمود وارد پوست میشوند را ترجیح میدهند.
- انواع مختلفی از دستگاه های انفوزیون یا اصطلاحاً پمپ های انفوزیون وجود دارند که مدل های جدید آن (balloon infuser) با افزایش کمپلیناس بیمار همراه هستند. برای کاهش واکنش های موضعی و آریتم و سفتی محل تزریق میتوان حدود ۱۰-۵ میلیگرم هیدروکورتیزون داخل سرنگ کشید و یا از استعمال کرم های استروئیدی خفیف در محل تزریق استفاده کرد. اگر پمپ انفوزیون در دسترس نباشد یا امکان انفوزیون ۱۰ ساعته وجود نداشته باشد، درمان بصورت دفروکسامین بولوس زیرجلدی روش پذیرفته ای نیست.

- نکات عملی در انفوزیون وریدی دفروکسامین:

- انفوزیون وریدی مستمر دفروکسامین بعنوان روش جایگزین انفوزیون زیر جلدی تنها در مواردی از اندیکاسیون قطعی آهن زدای تزریقی که به پمپ دسترسی نداشته باشیم و یا در انفوزیون ۲۴ ساعته در درمان نارسایی حاد قلبی بکار می رود.

- تزریق محلولهای دفروکسامین با غلظت ۱۰٪ سبب خرابی و اسکروز رگهای محیطی میشود، لذا در صورت نیاز به انفوزیون وریدی از رگ محیطی باید در ۵۰۰-۲۰۰ میلی لیتر سالین رقیق شود.

- عفونت و ترومبوز از عوارض کاتترهای ثابت وریدی در بیماران تالاسمی ماژور میباشد. در بیمارانیکه چنین کاتترهایی دارند توصیه میشود از داروهای آنتی کواگولان پروفیلاکتیک استفاده شود و از آنجاییکه ممکنست ترومبوز در نوک کاتتر اتفاق بیفتد، توصیه میشود از گذاشتن کاتتر در دهلیز راست پرهیز شود.

- استفاده همزمان دفروکسامین وریدی با تزریق خون بهیچوجه استاندارد نمی باشد و اثر آن در بالانس منفی آهن ثابت شده نیست. همچنین باید مراقب بود تا تزریق بولوس و ناگهانی دفروکسامین اتفاق نیفتد.

ارتباط حداکثر دوز و بار آهن: در بسیاری منابع توصیه میشود جهت پیشگیری از عوارض بینایی و شنوایی، بیش از ۲,۵ گرم

دفروکسامین در شبانه روز انفوزیون نشود. بهمین دلیل حداکثر دوز مجاز دفروکسامین، با در نظر گرفتن سطح فریتین سرم از فرمول زیر محاسبه می گردد:

میانگین دوز روزانه دسفرال دریافتی mg/kg

فریتین سرم

نسبت حاصل از این کسر "اندکس پورتر" نامیده می شود که باید زیر ۰,۰۲۵ حفظ شود. بنابراین با در نظر گرفتن حداکثر مجاز اندکس پورتر و براساس حداکثر دوز مجاز روزانه دفروکسامین در هر سن میتوان نتیجه گرفت ، سطح فریتین سرم قابل قبول در اطفال حداکثر ۱۵۰۰ ng/ml و در سنین بالای ۱۶ سال حداکثر ۲۵۰۰ ng/ml است. دفروکسامین با دوز مناسب (برای مثال با دوز میانگین ۵۰ mg/kg در روز)، میتواند سبب کاهش سطح فریتین تا ۱۰۰۰ ng/ml شود. همچنین در بیماران با LIC (غلظت آهن کبد) بالا، دفروکسامین با دوز ۵۰ mg/kg در روز، حداقل ۵ روز در هفته توصیه میشود تا کاهش موثری در آهن کبد ایجاد نماید. در مورد تاثیر دفروکسامین بر عملکرد قلب، دفروکسامین سبب پیشگیری از بیماری قلبی و یا بهبود وضعیت قلبی در بیماران بدون علامت میشود. مطالعات نشان داده اند که تجویز دفروکسامین وریدی با دوز ۶۰-۵۰ mg/kg در روز طی ۳ ماه و خیلی زودتر از آنکه باعث نرمال شدن آهن قلب و کبد شود، سبب نرمال شدن عملکرد بطن چپ میشود. توصیه میشود بمحض بروز شواهد کاهش عملکرد بطن چپ و قبل از بروز نارسایی قلبی، دفروکسامین با دوز حداکثر شروع شود.

رژیم های درمانی مونوتراپی با دفروکسامین (DFO):

الف- درمان استاندارد

اگر دفروکسامین: (۱) طی ۲-۳ سال از شروع تزریق خون شروع شود. (۲) بطور منظم و حداقل ۵ روز در هفته تجویز شود و (۳) در دوزهای کافی تجویز شود، اثرات مفیدی روی سورویوال و عملکرد قلب و پیشگیری از سایر عوارض خواهد داشت. توصیه میشود دفروکسامین پس از ۱۰ نوبت تزریق خون یا زمانیکه فریتین به 1000 ng/ml رسید شروع شود. اگر درمان با دفروکسامین قبل از ۳ سالگی شروع شود، ضمن استفاده از دوزهای پایین باید رشد و تکامل استخوانی در بیمار را کنترل کرد.

- روش و دوز استاندارد:

روش استاندارد، انفوزیون زیرجلدی آهسته محلول دفروکسامین 10% طی ۸-۱۲ ساعت، ۵ روز در هفته میباشد. متوسط دوز روزانه دفروکسامین تا زمانیکه رشد اسکلتی کامل نشده باشد، نباید از 40 mg/kg تجاوز کند. دفروکسامین در اطفال $20-40 \text{ mg/kg}$ و در بزرگسالان $50-60 \text{ mg/kg}$ بصورت انفوزیون ۸-۱۲ ساعته در هر شبانه روز توصیه میشود. در صورتیکه اضافه بار آهن بسیار بالایی وجود داشته باشد و یا بیمار در ریسک عوارض قلبی میباشد، تغییر رژیم دارویی بیمار توصیه میشود.

- استفاده از ویتامین C:

ویتامین C سبب افزایش آهن در دسترس برای دفروکسامین میشود ولی در دوزهای بالا ممکن است سبب افزایش مسمومیت با آهن شود. لذا معمولاً توصیه میشود همزمان با انفوزیون دفروکسامین، با دوز ماکزیمم $2-3 \text{ mg/kg}$ در روز تجویز شود تا بتواند آهن آزاد شده در اختیار دفروکسامین قرار گیرد. همچنین شروع استفاده از ویتامین C به هفته ها بعد از شروع دفروکسامین موکول شود. این اثر ویتامین C در مورد سایر آهن زداها مشاهده نشده و توصیه نمی شود.

- تنظیم دوز جهت پیشگیری از مسمومیت با دفروکسامین:

در سطوح پایین فریتین (زیر 1000 ng/ml)، دوز دفروکسامین باید کم شده و بیمار بدقت مانیتور شود. با استفاده از اندکس تراپیوتیک پورتر میتوان دوز دارو را تنظیم کرد. اگرچه، این اندکس جای ارزیابی آهن کبد را در ارزیابی پاسخ بالینی نمی گیرد.

ب- درمان جبرانی Rescue

- درمان جهت حصول بالانس منفی آهن:

اگر مقدار آهن بدن به مقادیر بسیار بالایی رسیده باشد، باید بالانس منفی آهن ایجاد شود یعنی باید فرکانس و مدت دریافت دفروکسامین و دوز آن را افزایش داد و در صورت کنترل، میتوان دوباره دوز را کاهش داد. برای حصول بالانس منفی آهن، معمولاً دفروکسامین در دوزهای بالای ۵۰ mg/kg در روز لازم میباشد.

- درمان جهت برداشت آهن قلب:

در درگیری خفیف تا متوسط قلبی (۲۰-۱۰ ms : *mT2)، افزایش دوز دفروکسامین به ۶۰-۵۰ mg/kg در روز ممکن است برای بهبود *mT2 کافی باشد. برای بیماران با درگیری شدید آهن قلبی (۱۰-۶ ms : *mT2)، سایر رژیم ها مانند ترکیب دفریپرون با دفروکسامین یا مونوترایی با دفرایروکس توصیه میشود. در بیماران با اختلال عملکرد بطن چپ (LVEF)، درمان اورژانسی توصیه می شود.

- درمان فشرده (intensive) به دلایل دیگر:

قبل از بارداری، قبل از پیوند مغز استخوان و در مواردی مثل اختلال تحمل گلوکز، تشدید درمان برای به حداقل رساندن اضافه بار آهن توصیه میشود. مناسب ترین رژیم در این موارد هنوز مشخصا ذکر نشده است. (ولی باید حتما یک روش را که بیشتر معتبر و مورد استناد است جهت راهنمای بالینی توصیه کنیم)

ج- درمان اورژانسی:

در موارد کاهش LVEF، انفوزیون مداوم وریدی نسبت به انفوزیون های دوره ای با پمپ مفیدتر است. تشدید درمان از طریق تجویز مداوم و ۲۴ ساعته داخل وریدی در دوزهای ۵۰-۶۰ mg/kg، یا از طریق تعبیه پورت و یا به صورت زیر جلدی سبب بهبود عملکرد قلب، توقف پروسه نارسایی قلبی و بهبود *mT2 میوکارد میشود. افزودن ویتامین C فقط هنگامی توصیه می شود که اختلال حاد عملکرد قلب برطرف شده باشد که این اتفاق زمانبر است و معمولاً پس از سه ماه رخ می دهد. افزودن دفریپرون در موارد اورژانسی مثل درگیری شدید قلبی توصیه میشود.

عوارض دفروکسامین:

- از شایعترین عوارض دفروکسامین واکنش های موضعی شامل راش، اریتم و سفتی در محل تزریق میباشد. عوارض دفروکسامین عمدتاً در بیماران با ذخایر آهن پایین، به ویژه در کودکان اتفاق می افتد.
- از مهم ترین عوارض سیستمیک ازدیاد حساسیت شدید است که ممکن است در صورت لزوم به ادامه درمان با دفروکسامین، حساسیت زدایی توصیه شود. در غیر اینصورت باید دارو کاملاً قطع و با داروی دیگری جایگزین شود.
- اختلال شنوایی حسی-عصبی در فرکانس های بالا
- آسیب به شبکه : شب کوری، کاهش میدان بینائی، رتینیت پیگمانته، تغییرات در الکترورتینوگرافی

- افزایش احتمال کولیت یرسینیایی که در صورت شک به کولیت بلافاصله باید دارو تا بهبود کامل علایم قطع شود.
- اختلال رشد و عوارض استخوانی شبیه ریکتز، تغییرات متافیزی و آسیب به جسم مهره همراه با اختلال در طول قد ایستاده و نشسته. اختلال رشد از عوارض مهم دفروکسامین است که وابسته به دوز بوده و در دوزهای بالاتر از ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم و بویژه در صورت شروع درمان در سن پایین تر از ۳ سال بیشتر دیده میشود. یکی از عوارض مهم دفروکسامین، اثر روی مهره ها به شکل بروز platyspondyly یا کاهش ارتفاع مهره میباشد و بهمین دلیل در بیمارانی که از ابتدای شیرخوارگی و کودکی تحت درمان با دفروکسامین قرار گرفته اند (عمدتاً در سالهای قبل از وجود آهن زندهای خوراکی)، کوتاهی قد تنه ای یا truncal short stature بسیار شایع میباشد. بهمین دلیل ضمن ثبت رشد قدی بیماران، اندازه گیری نسبت های مختلف بدن اهمیت بسزایی دارد که البته این عوارض در آهن زندهای خوراکی دیده نمیشود. رادیوگرافی استخوان تیبا و ستون مهره ها در بیمارانی که از ابتدای کودکی با دفروکسامین درمان شده اند و خصوصاً کسانی که شواهدی از دیسپلازی غضروفی نشان میدهند، باید انجام شود. platyspondyly یا کاهش ارتفاع مهره و یا ژنو والگوم ممکنست برگشت ناپذیر باشد.

نکته: در صورت بروز عوارض سیستمیک فوق باید دارو موقتا یا دائم قطع و با داروی دیگری جایگزین شود.

۳-دفریپرون (L1 or Ferriprox)

ویژگی های دارویی و اثر بخشی: دفریپرون یک ترکیب دو دندانه ای (bidentate) با نسبت اتصال ۳/۱ است که از سال ۱۹۹۵ در اروپا به عنوان آهن زدا استفاده می شده است و در سال ۲۰۱۱ تأییدیه FDA امریکا را نیز دریافت نمود. سه مولکول دفریپرون لازم است که به یک اتم آهن متصل شود. این ترکیب آهن زدا به سرعت از دستگاه گوارش جذب می شود و ۴۵ دقیقه پس از مصرف خوراکی به بالاترین سطح خونی خود می رسد ولی بدلیل نیمه عمر حدود ۳ ساعت سریعاً نیز از پلاسما پاک می شود و ۸۵٪ آن در کبد به یک مشتق گلوکورونیدی تبدیل می گردد. اختلاف در سرعت این تبدیل، سبب تفاوت های فردی در میزان کارایی این دارو در بیماران مختلف می باشد. این فرآورده به صورت قرص های ۵۰۰ میلیگرمی در دسترس است. برای رسیدن به بهترین نتیجه، قرص های دفریپرون معمولاً سه بار در روز تجویز می گردد که بسته به تحمل بیمار با یا بدون غذا میتوان مصرف کرد. دوز شروع کننده معمولاً ۷۵ mg/kg در روز است که می توان تا ۱۰۰ mg/kg در روز بر حسب وضعیت بار آهن بدن مقدار آن را افزایش داد (در پروتکل های تشدید یافته). کمپلیانس و همکاری بیماران در مصرف قرص دفریپرون نسبت به دفروکسامین به مراتب بهتر است. در بین سه داروی آهن زدا موجود، دفریپرون کمترین وزن مولکولی را دارد، لذا وارد سلول می گردد و به آهن موجود در اجزای داخل

سلولی مثل لیزوزوم ها و میتوکندری متصل میشود. میل ترکیبی دفریپرون به آهن کمتر از دفروکسامین و دفرایراکس میباشد. دفع آهن در مصرف دفریپرون عمدتاً از راه ادرار می باشد و لذا رنگ ادرار میتواند تغییر کند.

دفریپرون عمدتاً در بچه های بالای شش سال تجویز میگردد ولی در گروه های سنی پایین تر نیز تجویز شده است و منع مصرف ندارد. مطالعات مختلف اثربخشی و بی عارضه بودن مصرف دفریپرون را در اطفال حتی در گروههای سنی پایین (۱-۱۸ سال) نشان داده است. اثر دفریپرون در کاهش فریتین سرم در مقادیر بالای فریتین (بالای ۲۵۰۰ ng/ml) بارزتر می باشد.

** فارغ از مشکلات تحمل دارو و عوارض، مطالعات مختلف منجمله مطالعه ای در سال ۲۰۲۰، نتایج مشابهی را در مونوتراپی با دفریپرون نسبت به دفروکسامین و دفریپرون هر کدام به تنهایی نشان داده است. در مطالعه ای نتایج مشابهی بین دفرایراکس و دفریپرون مشاهده شده است. دفریپرون بدلیل وزن مولکولی پایین و عبور ساده تر از غشا سلولی به دفروکسامین و دفرایراکس برای کاهش بار آهن قلب برتری دارد و بر اساس مطالعات متعدد سریع تر از دو آهن زدای دیگر می تواند سبب کاهش بار آهن قلب شده و مانع از پیشرفت به طرف نارسایی قلبی و بروز آریتمی شود. بسیاری مطالعات حتی نتایج بهتری در مورد بهبود عملکرد قلب در مونوتراپی با دفریپرون در مقایسه با دفروکسامین گزارش کرده اند. ولی توانایی و کارایی مونوتراپی با دفریپرون در آهن زدایی کبد در دوزهای ۷۵mg/kg کافی نمی باشد. دیده شده بیمارانیکه کمپلیانس خوبی در مصرف دفروکسامین نداشته اند، دفریپرون را با کمپلیانس بیشتری مصرف کرده اند و کنترل بهتری در ذخایر آهن داشته اند.

عوارض دفریپرون:

- شایع ترین عوارض دفریپرون عوارض گوارشی شامل تهوع، استفراغ و درد شکمی می باشد.
- جدی ترین عارضه دفریپرون، **آگرانولوسیتوز** (شمارش مطلق نوتروفیل کمتر از ۵۰۰ در میلیمترمکعب) است که در ۱٪ بیماران ممکن است دیده شود و بیشتر در سال اول درمان رخ می دهد (اگرچه ممکن است طی سالهای بعد نیز اتفاق بیفتد). هرچند این عارضه معمولاً برگشت پذیر است (طول مدت آگرانولوسیتوز به طور متوسط ۱۰ روز است) ولی در صورت بروز آگرانولوسیتوز توصیه می شود دارو دوباره استفاده نشود. معمولاً پیشنهاد میشود در سال اول مصرف دارو، به طور مرتب فرمول شمارش خون چک شود و در صورت بروز تب و گلو درد سریعاً به پزشک مراجعه نمایند.
- نوتروپنی (تعداد نوتروفیل کمتر از ۱۵۰۰ در میلیمترمکعب) با شیوع بیشتری دیده می شود و بسیاری موارد در نوتروپنی خفیف میتوان دارو را ادامه داد. در موارد شدیدتر نوتروپنی توصیه به قطع دارو میشود که با قطع دارو برگشت پذیر است. در این موارد شروع دوباره دارو بلامانع است. جالب اینکه، در فقدان افزایش بار آهن، احتمال بروز آگرانولوسیتوز بیشتر است. طبق بعضی منابع بروز نوتروپنی در بیماران طحال برداری شده بیشتر می باشد.

- **آرتروپاتی و مشکلات مفصلی (آرتريت اروزیو)** که عمدتاً در مفاصل بزرگ خصوصاً زانو دیده می شود، ممکن است درصدي از بیماران را درگیر کند که با قطع دارو بهبود خواهند یافت و به داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی هم پاسخ میدهد و می توان دارو را با همان دوز قبلی یا کمتر دوباره تجویز کرد. **دردهای عضلانی** نیاز به قطع دارو ندارند.
 - **افزایش گذرا در آنزیم های کبدی** در ۷٪ بیماران ممکن است دیده شود که غالباً بدون قطع دارو به سطح نرمال برمیگردد. هر چند در گایدلاین آخر TIF قطع موقت دارو در صورت افزایش بیش از دو برابر ترانس آمینازهای کبدی توصیه شده است. درصد بسیار پایینی از بیماران (۱٪) ممکن است دچار افزایش شدید و پایدار آنزیم های کبدی شوند که منجر به قطع همیشگی دارو گردد. دفریپرون به طور معمول سبب فیبروز کبدی نمیشود.
- کاهش خفیف سطح روی سرم** که می توان از ترکیبات روی کمک گرفت بدون اینکه تداخلی در اثرات آهن زدایی دارو ایجاد نماید. کاهش سطح روی غالباً در بیماران دیابتیک اتفاق می افتد، لذا در دیابتیک هایی که دفریپرون مصرف میکنند توصیه میشود سطح روی هر ۳-۶ ماه در شرایطی که شلاتوری در خون نباشد و بیمار ناشتا باشد (جهت کسب نتیجه صحیح) چک شود. همچنین در کودکان با اختلال رشد نیز توصیه میشود سطح روی چک شود و در کسانی که سطح روی سرم زیر $60 \mu\text{g/dl}$ دارند، روزانه $1-2 \text{ mg/kg}$ روی بصورت غیر همزمان با مصرف دفریپرون تجویز شود.
- یکی از نکات جالب و مهم در مورد آهن زدایی با دفریپرون، این است که دوزهای بالای دفریپرون در بیماران با ذخایر آهن پایین (و سطح فریتین پایین) سبب بروز توکسیسیته نمی گردد، در صورتیکه در مصرف دفروکسامین احتمال وقوع توکسیسیته در ذخایر آهن پایین زیاد است. ولی در مجموع، دفریپرون در کاهش خفیف بار آهن در بدن کارآیی چندانی ندارد و توصیه نمیگردد.
- انواع دفریپرون موجود در بازار دارویی ایران عبارتند از: انواع پوشش دار (قرص های ۵۰۰ میلیگرمی)، انواع قرص جوشان (آوی دفرن)

انواع روشهای ترکیبی درمان آهن زدایی

در صورت عدم موفقیت در مونوتراپی با هر کدام از آهن زداها و یا در مواردی که پایین آوردن سریع بار آهن به هر دلیل ضرورت یا فوریت داشته باشد میتوان از درمان ترکیبی استفاده کرد. یکی دیگر از اندیکاسیونهای استفاده ترکیبی، بروز واکنش های حساسیتی یا عدم تحمل در بیماران میباشد.

در مورد درمان‌های ترکیبی هنوز نمی‌توان توصیه مشخصی ارائه کرد. تصمیم در مورد شروع درمان، نظارت و تغییر دوز باید توسط متخصصین مراکز تخصصی درمان تالاسمی گرفته شود.

الف) درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون :

رایج‌ترین و موثرترین رژیم‌های ترکیبی مورد استفاده، ترکیب دفریپرون با دفروکسامین در دوزهای متفاوت و با فرکانس‌های متغیر می‌باشد. از سال ۱۹۹۸ درمان ترکیبی این دو دارو به صورت مصرف دفریپرون روزانه (هر روز) و انفوزیون زیرجلدی دفروکسامین در روزهای متفاوت هفته، برای بیمارانی که با کفایت لازم تحت درمان آهن زدایی قرار نگرفته‌اند، پیشنهاد شده است. دو آهن زدا می‌توانند به طور همزمان داده شوند یا بصورتیکه داروی خوراکی مثل دفریپرون هر روز و دفروکسامین در روزهای خاصی از هفته (از ۷-۲ روز) تجویز شود و یا ۲ داروی خوراکی بصورت یک روز در میان تجویز شود. در مصرف همزمان داروها، یکی از آنها که در واقع دفریپرون است حکم shuttle را داشته و وارد سلول شده و به آهن متصل شده و آن را تحویل دفروکسامین در خارج از سلول می‌دهد تا از راه ادرار یا مدفوع دفع شود سپس دفریپرون می‌تواند مجدداً وارد سلول‌ها شود و دوباره به مولکول‌های آهن بپیوندد و سبب بهبود روند آهن زدایی می‌شود.

درمان ترکیبی به صورت یک روز در میان برای هر کدام از داروها (alternate) و یا به شکل پشت سرهم (sequential) تعریف شده است. در پروتکل‌های ترکیبی شناخته شده و معمول، بالانس منفی آهن با دفریپرون با دوز $100-50 \text{ mg/kg}$ هر روز و دفروکسامین $60-20 \text{ mg/kg}$ در روز (حتی بمدت ۲ روز در هفته) ایجاد می‌شود. در موارد شدیدتر فرکانس انفوزیون دفروکسامین، از ۲ تا ۷ روز در هفته افزایش می‌یابد. لذا درمان ترکیبی را می‌توان با تغییر دوزها یا تغییر تعداد روزهای دریافت دفروکسامین در هفته افزایش یا کاهش داد. در بیمارانی که در فاز نارسائی قلبی هستند، هر دو دارو، هر روز (توأم) تجویز می‌گردد. در جمع بندی مطالعات موجود، احتمال بروز آگرانولوسیتوزیس در درمان ترکیبی بیش از درمان مونوتراپی با دفریپرون است.

همچنین در مواردی مثل آمادگی برای پیوند مغزاستخوان یا بارداری، که نیاز به آهن زدایی در زمان کوتاه و با شدت بیشتری می‌باشد، درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون سبب کاهش ذخایر آهن با سرعت و شدت بیشتری می‌شود. در بیماران با درگیری شدید آهن قلب ($T2^* < 8 \text{ ms}$) و اختلال عملکرد قلب، درمان ۲۴ ساعته ویریدی با دفروکسامین و دفریپرون روزانه با دوز بالا توصیه می‌شود. جالب اینکه حتی در شروع بعضی اختلالات آندوکراین مثل اختلال تحمل گلوکز، درمان‌های ترکیبی شدت یافته می‌توانند موثر باشند. درمان تشدید یافته شامل دفریپرون روزانه تا دوز 100 mg/kg و دفروکسامین ۷-۵ روز در هفته با پمپ بصورت شبانه روزی یا بصورت انفوزیون مداوم ویریدی در اوایل درمان می‌باشد. با کاهش سطح فریتین و ذخایر آهن، باید دوز داروها برای جلوگیری از توکسیسته و

عوارض دارویی کم شود یا به مونوتراپی با هریک از داروهای آهن زدا، ترجیحا خوراکی تغییر یابد. بر اساس دستورالعمل جاری در انگلستان غالباً میتوان دفروکسامین را قطع کرد و درمان را بصورت مونوتراپی با دفریپرون ادامه داد.

ب) درمان ترکیبی دفروکسامین و دفرازیروکس:

پس از سالها استفاده از درمان ترکیبی "دفروکسامین و دفریپرون" در درمان بیماران با افزایش بار آهن و اثبات کارایی ترکیب این دو دارو و با توجه به ورود دفرازیروکس به گروه داروهای آهن زدا و اثبات آن در توانایی دفع آهن، به تدریج استفاده هم زمان "دفروکسامین و دفرازیروکس" در بیماران مورد ارزیابی قرار گرفت. دلایل عمده ترکیب این دو دارو می تواند این موارد باشد:

- عدم توانایی مونوتراپی در برداشت متوازن آهن کبد و قلب

- بروز آگرانولوسیتوز در درمان با دفریپرون

- وجود عوارض در استفاده از دوزهای بالا در مونوتراپی

- بروز واکنش های حساسیتی یا عدم تحمل بیماران به هر دلیلی

- ترکیب این دو دارو به صورت استفاده هم زمان یا متناوب و یا یک روز در میان است. دوزاژ ترکیبی این دو دارو کمتر از استفاده هر یک از داروها به تنهایی می باشد. درمان ترکیبی دفروکسامین و دفرازیروکس در بیماران با اضافه بار شدید آهن کبد و قلب نتایج خوبی داشته است. در یک مطالعه، دفرازیروکس در دوزهای ۲۰-۴۰ mg/kg در روز به اضافه دفروکسامین با دوز ۴۰ mg/kg، بمدت ۵ شب در هفته طی ۲ سال سبب کاهش آهن کبد به حدود نصف و بهبود $mT2^*$ به میزان حدود ۲ ms شده است.

ج) درمان ترکیبی دفرازیروکس و دفریپرون:

در مطالعات انجام شده این ترکیب قادر به کاهش فریتین سرم، آهن کبد و قلب (بهبود $T2^*$) بدون عوارض جانبی بوده است. در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، در یک گروه دفریپرون با دوز ۷۵ mg/kg به اضافه دفرازیروکس ۳۰ mg/kg با گروهی دیگر که دفریپرون و دفروکسامین با دوز ۴۰ mg/kg بصورت انفوریون شبانه می گرفتند مقایسه شده است. فریتین سرم، آهن کبد و قلب پس از ۶ ماه و یکسال بطور قابل توجهی در هر دو گروه کاهش داشته و بهبود $mT2^*$ و کیفیت زندگی بطور معنی داری بیشتر بوده است. ترکیب دو دارو با همان دوزها به صورت یک روز در میان و یا استفاده همزمان در یک روز با دوز کمتر استفاده شده است.

پرسش های شایع در درمان با آهن زداها (FAQ in Iron Chelation Therapy (ICT))

درمانهای آهن زدایی توصیه شده تا به امروز مونوتراپی با دفروکسامین، دفرایروکس، دفریپرون و درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون میباشد. با توجه به گستردگی موضوع و کاربردی تر شدن درمان برای درمانگران تالاسمی، مباحث و عناوینی با طرح سوالات عمده در درمان آهن زدایی ارائه میگردد.

پرسش ۱- معیارها و زمان شروع آهن زداها کدام است؟

در تالاسمی ماژور درمان آهن زدایی باید هرچه سریعتر، قبل از بروز علائم و عوارض ناشی از رسوب آهن در ارگانها و ایجاد آسیب بافتی شروع گردد. قبل از شروع هرگونه درمان آهن زدایی، بیماران می بایست از لحاظ میزان Iron overload مورد ارزیابی دقیق قرار گیرند. معمولاً توصیه می گردد در هر یک از موارد ذیل درمان آهن زدایی بیمار شروع شود:

- پس از ۲۰-۱۰ نوبت تزریق خون

- یا سطح فریتین بالای ۱۰۰۰ ng/ml

- یا آهن کبد بیش از ۳ میلیگرم به ازای هر گرم وزن خشک کبد (ارزیابی LIC به روش MRI-R2 یا بیوپسی کبد)

- یا آهن قلب به روش *MRI-T2 کمتر از ۲۰ ms

که معمولاً این موارد حول و حوش ۲ سالگی رخ می دهند.

- در سن کمتر از ۲ سال با توجه به این نکته که ممکنست علیرغم بیش از ۱۰ بار تزریق خون، هنوز سطح فریتین سرم کمتر از

۱۰۰۰ ng/ml باشد، شروع درمان آهن زدایی با دفروکسامین، بدلیل احتمال توکسیسیته، بدون ارزیابی بار آهن کبد توصیه نمیشود.

اگر آهن کبد مساوی یا بیشتر از ۳ میلی گرم/ گرم وزن خشک کبد باشد، درمان آهن زدایی شروع میشود، اما اگر میزان آهن کبد کمتر از این مقدار باشد توصیه میگردد بیمار تحت نظر باشد. با توجه به اینکه بیوپسی کبد روشی تهاجمی است و معمولاً انجام آن ممکن نیست، از MRI دینامیک کبدی جهت تخمین مقدار آهن کبد می توان استفاده کرد. تکنیک استاندارد، MRI-R2 (ferriscan) میباشد که به *MRI-R2 ارجحیت دارد (با توجه به اینکه در موارد خفیف افزایش بار آهن، *MRI-R2 حساسیت بیشتری نسبت به R2 دارد).

نکته : لازم به ذکر است با توجه به استفاده افزاینده از داروهای آهن زدای خوراکی، آهن زدایی ممکنست زودتر از ۲ سالگی نیز شروع شود. این مرز سنی قبلاً به دلیل عوارض دفروکسامین در سنین پایین روی صفحات رشد در نظر گرفته شده بود که در آخرین دستوالعمل TIF نیز به این مسئله اشاره شده است.

در سنین بالای ۲ سال، پس از ۱۰ بار تزریق خون یا در سطح فریتین بیشتر از ۱۰۰۰ ng/ml، درمان آهن زدایی شروع می گردد. علت

توصیه به شروع آهن زدا بر اساس فریتین بالای ۱۰۰۰ ng/ml و دریافت بیش از ۱۰ بار تزریق خون، پیشگیری و عوارض مترتب از

شروع زودهنگام آهن زدایی میباشد. در مطالعه ای اخیر، با توجه به مشاهداتی مبنی بر اشباع سریع ترانسفرین پس از شروع تزریقات خون و ظاهر شدن آهن آزاد در جریان خون، پیشنهاد داده شده که میتوان با اشباع ترانسفرین (TSAT) بالای ۹۰٪ و دریافت بیش از ۱۰۰۰ گرم پکسل، درمان آهن زدایی را شروع کرد.

پرسش ۲- شروع درمان آهن زدا با کدام دارو و چه دوزی باشد؟

در بیمارانیکه تحت تزریقات خون منظم قرار دارند، آهن زدایی از همان ابتدا باید بطور جدی و موثر شروع شود. هدف از آهن زدایی ایده آل اینست که فریتین سرم کمتر از ۱۰۰۰ ng/ml، آهن کبد کمتر از ۷ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد و *MRI-T2 قلب بالای ۲۰ ms باشد. جالب است که در مقادیر پایین تر آهن کبد، کارایی آهن زدا در برداشتن آهن قلب بمراتب بیشتر است.

اگرچه تصمیم گیری جهت نوع داروی آهن زدا برای شروع درمان به عوامل مختلفی منجمله سن بیمار، در دسترس بودن دارو، وجود بیماری های همراه و حتی تجربه شخصی بستگی دارد، لیکن با توجه به مصرف فزاینده دفرازپروکس در ده سال گذشته و مرتفع شدن نگرانی های ناشی از عوارض دفرازپراکس در کودکان در سنین مختلف و پروفایل مطلوب دارو از لحاظ safety و بر اساس اطلاعات موجود (با تایید فارماکوپه اروپا)، دفرازپراکس به عنوان داروی خط اول درمان از ۲ سالگی به بعد پیشنهاد می شود. در سنین بالای ۶ سال در تمامی گایدلاین های معتبر نیز دفرازپراکس خط اول درمان است. همانطور که قبلا ذکر شد، دوز درمانی دفرازپراکس ۲۰-۳۰ mg/kg/day است که می توان تا ۴۰ mg/kg/day آن را افزایش داد.

در صورت عدم تحمل دفرازپراکس به علت بروز عوارض یا واکنش های آلرژیک یا وجود هرگونه کنتراندیکاسیون برای دفرازپروکس، **دفروکسامین انتخاب بعدی می باشد.** این دارو باید به صورت زیرجلدی روزی ۸ ساعت و ۶-۵ روز در هفته تزریق شود. نحوه تزریق دارو و عوارض آن می بایست به والدین بیمار توضیح داده شود و ولی بیمار فرم پذیرش شروع درمان آهن زدایی تزریقی را قبل از آغاز درمان تکمیل کند. دوز درمانی دفروکسامین در سنین مختلف، متفاوت بوده و به شکل های زیر می باشد:

حداکثر دوز مجاز دفروکسامین: در اطفال کمتر از ۶ سال ۲۰-۳۰ mg/kg/day، در سنین ۶ تا ۱۶ سال ۳۰-۴۰ mg/kg/day و در سنین بالای ۱۶ سال ۴۰-۶۰ mg/kg/day، برای ۵-۷ روز در هفته می باشد. در صورت نیاز به مصرف دفروکسامین قبل از ۵-۶ سالگی بهتر است دفروکسامین براساس فریتین سرم با دوز ۲۰-۳۰ mg/kg/day و طی ۲-۳ بار در هفته شروع شود. می توان به تدریج دفعات تزریق دارو را طی ۳ ماه به ۴-۵ بار در هفته افزایش داد. در سنین قبل از ۲ سال با توجه به شدت بیشتر عوارض بهتر است دفروکسامین با دوز ۱۰ mg/kg/day، ۲-۳ بار در هفته شروع شود و به تدریج دوز و دفعات تزریق دارو طی یک دوره ۳ ماهه یا بیشتر

بر اساس سطح فریتین سرم به ۴-۵ بار در هفته افزایش یابد، اگرچه همانطور که ذکر شد، داروی انتخابی در شروع آهن زدایی در سن بالای ۲ سال، دفرآزیراکس می باشد.

پرسش ۳- روش و تواتر پیشنهادی ارزیابی کارآیی آهن زدایی و مانیتورینگ بار آهن بدن کدام است؟

الف- فریتین سرم: در شروع درمان آهن زدایی، در بیماران تالاسمی با سابقه مشخص تزریق خون، فریتین ۲ بار با فاصله ۱ تا ۲ ماه اندازه گیری شده، میانگین آن محاسبه می گردد و سپس هر ۳ ماه یک بار اندازه گیری میگردد. البته باید توجه داشت که فریتین سرم معیار دقیقی از وضعیت آهن کل بدن نمیباشد.

ب- آهن کبد: مقدار آهن قابل قبول کبد در بیماران تالاسمی ماژور، ۳-۷ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد میباشد. فرکانس اندازه گیری آهن کبد بر اساس مقدار و میزان تغییرات آهن کبد میباشد. در صورتیکه آهن کبد بین ۳-۷ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد ثابت باشد، هر ۱-۲ سال یکبار، در مقادیر بالای ۷ میلیگرم/گرم هر سال و در صورتیکه افت سریع به زیر ۳ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد دیده شود، هر ۶-۱۲ ماه ارزیابی صورت میگیرد.

اندازه گیری مقدار آهن کبد (LIC) از طریق بیوپسی و یا MRI-R2 کبد در صورت فراهم بودن امکانات توصیه می شود (با توجه به حساسیت بالاتر R2* نسبت به R2 در مقادیر پایین تر آهن کبد، در شروع ارزیابی ها R2* توصیه میشود، ولی با توجه به محدودیت ها در صورت عدم امکان R2* کبدی همان R2 توصیه می شود).

اندیکاسیون های ارزیابی آهن کبد به روش MRI-R2 عبارتند از:

- در شروع درمان آهن زدایی در بیماران بالای ۵ سال که سابقه نامشخص و غیر قابل اعتماد از تزریق خون و برنامه آهن زدایی دارند.
- در ادامه درمان در بیمارانیکه علیرغم درمان مناسب، میانگین فریتین بیش از ۱۵۰۰ ng/ml در سنین کمتر از ۱۶ سال و بیش از ۲۵۰۰ ng/ml در سنین بالاتر از ۱۶ سال دارند.
- در بیماران با میانگین فریتین سرم کمتر از ۱۰۰۰ ng/ml در دو نوبت متوالی که می بایست برای کاهش دارو تصمیم گیری شود.
- در بیمارانی که در شروع درمان، به هر دلیلی بار آهن کبد ملاک درمان قرار گرفته است، MRI-R2 کبد سالانه باید بررسی گردد و براساس آن تصمیم گیری شود.

ج- آهن قلب: ارزیابی بار آهن قلب به روش MRI-T2* انجام میشود.

اندیکاسیون های ارزیابی آهن قلب به روش MRI-T2* عبارتند از:

- در بیماران تالاسمی بدون درگیری قلبی که آهن زدایی مناسب و قابل قبولی داشته اند، *MRI-T2 معمولاً به پس از ۱۰-۸ سالگی موکول می گردد.
- در بیمارانی که به هر دلیل بار آهن کبد آنها خوب کنترل نمی شود و یا سابقه آهن زدایی مناسب یا قابل اعتمادی ندارند توصیه می شود *MRI-T2 قلب هر سال تکرار شود.
- در صورت *MRI-T2 بالای ۲۰ میلی ثانیه، هر ۲ سال انجام شود.
- در صورت *MRI-T2 بین ۱۰ تا ۲۰ میلی ثانیه ، سالیانه انجام شود.
- در صورت *MRI-T2 کمتر از ۱۰ میلی ثانیه ، هر ۶ ماه انجام شود.
- در صورت *MRI-T2 کمتر از ۱۰ میلی ثانیه همراه با علائم نارسایی قلب بهتر است هر ۳ ماه انجام شود.

پرسش ۴- معیارهای تنظیم دوز دارو و تغییر روش یا دوز درمان کدام است؟

نکات ضروری برای تنظیم یا تغییر درمان آهن زدایی:

- در بیمارانی که تحت درمان آهن زدایی هستند، کفایت درمان می بایست مرتباً ارزیابی شود و در صورت رضایت از روند درمان نیازی به تغییر برنامه درمانی آنها نمی باشد.
 - در انتخاب نوع دارو و تنظیم دوز داروهای آهن زدایی: سن بیمار، فریتین سرم، آهن قلب براساس *MRI-T2، آهن کبد براساس MRI-R2، میزان خون تزریقی و آهن آزاد شده و وجود فاکتورهای چون دیابت یا دیگر بیماریهای همراه تعیین کننده میباشد.
 - بطور کلی رسوب آهن در قلب دیرتر از کبد اتفاق می افتد و ندرتاً قبل از ۸ سالگی اهمیت می یابد. همچنین برداشته شدن آهن کبد سریعتر از قلب رخ میدهد.
 - آهن کبد ملاک اصلی ذخایر آهن بدن است و فریتین سرم ارتباط بیشتری با آهن کبد نسبت به آهن قلب دارد.
 - انتخاب روش درمان و نوع دارو برای آهن زدایی به عوامل مختلفی از جمله کارایی داروها در دوزهای قابل تحمل برای بیمار، بیماریهای همزمان، عوارض جانبی دارو و مهمتر از همه کمپلیانس بیمار و ترجیح او بستگی دارد. به همین جهت توصیه می گردد، حتماً به والدین در مورد انواع داروها، مزایا و معایب هر کدام و نیز دلایل تغییر رژیم یا دوز درمان توضیحات کامل داده شود.
- بر اساس موارد فوق الذکر روند زیر در تنظیم و تغییر رژیم درمانی توصیه میشود:**

الف) اگر ذخایر آهن در حد قابل قبول باشد: بدین معنی که سطح فریتین سرم بین ۱۵۰۰-۵۰۰ ng/ml و میزان آهن کبد ۳-۷ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد و *MRI-T2 قلب بیشتر از ۲۰ میلی ثانیه باشد، ادامه رژیم درمانی فعلی توصیه می شود و تغییری در درمان داده نخواهد شد.

ب) در صورتیکه فریتین و ذخایر آهن کبد بالا یا افزایش یابنده باشد/ ولی بار آهن قلب نرمال باشد (بدین معنی که فریتین سرم بیشتر از ۱۵۰۰ ng/ml در بیماران کمتر از ۱۶ سال و بیشتر از ۲۵۰۰ ng/ml در بیماران بالای ۱۶ سال یا آهن کبد بیش از ۷ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد باشد ولی *MRI-T2 بیشتر از ۲۰ میلی ثانیه باشد و علائم بالینی اکوکاردیوگرافیک درگیری قلبی وجود ندارد):

● مرحله اول: افزایش دوز دارویی مونوتراپی موجود که بیمار به آن کمپلیانس کافی دارد به حداکثر دوز مجاز.

یادآوری میشود کارایی مونوتراپی با دفریپرون در آهن زدایی کبد در دوزهای ۷۵ mg/kg کافی نمیشود.

● مرحله دوم:

- در صورتیکه قبلاً از دفرآزیراکس استفاده نمیکرده است، تغییر رژیم درمانی به مونوتراپی با دفرآزیروکس با رعایت دوزاژ شروع و افزایش طبق جدول شماره ۱-.

- در صورتیکه قبلاً دفرآزیروکس مصرف میکرده است، افزودن دفروکسامین یا دفریپرون جهت اجرای یکی از درمانهای ترکیبی .

ج) در صورتیکه فریتین و ذخایر آهن کبد قابل قبول باشد (فریتین بین ۱۵۰۰-۵۰۰ ng/ml و آهن کبد زیر ۷ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد)، ولی افزایش آهن قلب در حد متوسط (*MRI-T2: ۲۰-۱۰ میلی ثانیه) باشد:

● مرحله اول: افزایش دوز دارویی مونوتراپی موجودی که بیمار به آن کمپلیانس کافی دارد به حداکثر دوز مجاز/ یا شیفت به مونوتراپی با سایر آهن زدای خوراکی موجود با رعایت دوزاژ شروع و افزایش جدول-۱.

● مرحله دوم: درمان ترکیبی یعنی اضافه کردن دفریپرون با دوز ۷۵-۱۰۰ mg/kg، ۷ روزهفته به رژیم درمانی که بیمار میگیرد (بر حسب پاسخ *MRI-T2).

د) در صورت افزایش آهن قلب در حد شدید (*MRI-T2 کمتر از ۱۰ میلی ثانیه):

در این شرایط با توجه به خطرات ناشی از بروز نارسایی قلبی و اهمیت پیشگیری و نیز درمان هرچه سریعتر دو نکته اساسی یاد آوری میشود:

- در این شرایط فقط افزودن دوز یا تعداد داروها مهم نیست، بلکه حداکثر زمان مواجهه چلاتورها با آهن آزاد پلاسما خارج شده از بافت قلبی اهمیت دارد.

- طول مدت درمان بر اساس پاسخ بالینی، اکو کاردیوگرافی و $MRI-T2^*$ می باشد. لذا توصیه میشود درمان موثر تا اصلاح $MRI-T2^*$ به بالاتر از ۸ میلی ثانیه ادامه یابد.

• اگر بیمار در نارسایی قلبی نباشد و فرصت کافی و امکان مانیتورینگ بیمار باشد:

- درمان ترکیبی دفروکسامین $40-60\text{ mg/kg}$ ، انفوزیون وریدی یا زیر جلدی طی ۱۲ ساعت، ۵-۷ روز در هفته توام با دفریپرون با دوز $85-100\text{ mg/kg}$ توصیه میشود.

- اگر به هر دلیلی دفروکسامین استفاده نمی شود، مونوتراپی با دفریپرون با حداکثر دوز 100 mg/kg روزانه، هر روز یا دفریپرون mg/kg $85-100$ روزانه به همراه دفرآزیروکس تا 40 mg/kg روزانه تجویز شود.

- اگر بیمار دفریپرون را تحمل نمیکند، یا ممنوعیت مصرف به هر دلیل وجود دارد گزینه های درمانی بعدی ترکیب دفروکسامین mg/kg $40-60$ ، انفوزیون وریدی یا زیر جلدی طی حداقل ۱۲ ساعت، ۵-۷ روز هفته توام با دوز بالای دفرآزیروکس تا 40 mg/kg میباشد.

• اگر بیمار در نارسایی قلبی باشد ($LVEDV > 40\text{cc/m}^2$ ، $EF < 55\%$) (حجم پایان دیاستولی بطن چپ)، بروز آریتمی یا سایر علائم بالینی نارسایی قلبی)، هر چه سریعتر، دفروکسامین وریدی بصورت ۲۴ ساعته با دوز $40-60\text{ mg/kg}$ به اضافه دفریپرون با دوز $85-100\text{ mg/kg}$ شروع شود. درمان دفروکسامین طولانی مدت با همین روش ادامه یابد و تا زمان بهبود بالینی و اکوکاردیوگرافیک بیمار باید بستری باشد و رگ بیمار حفظ شود.

پرسش ۵- تغییر در رژیم آهن زدایی در ذخایر پایین آهن بدن چگونه میباشد؟

ریسک توکسیسیته با آهن زداها، در ذخایر پایین آهن بدن (فریتین زیر 1000 ng/ml ، اندکس درمانی زیر 0.025 ، یا آهن کبد زیر ۳ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد) و یا زمانی که فریتین سریعاً پایین می آید، افزایش می یابد. در بین آهن زداها، دفریپرون کم عارضه ترین و دفروکسامین پر عارضه ترین در این موارد میباشد.

• در صورت کاهش فریتین سرم به زیر 500 ng/ml ، دوز آهن زداها را باید در کمترین حد ممکن نگه داشت.

• در صورت فریتین پایدار زیر 1000 ng/ml ، کاهش فریتین بیش از 500 ng/ml طی ۳ ماه، آهن کبد زیر ۳ میلیگرم/گرم کبد و $MRI-T2^*$ بالای ۲۰، توصیه میشود از دوز آهن زدا کاسته شود.

- در کاهش ذخایر آهن در مورد دفروکسامین، توصیه بر این است که از دوز آن کاسته شود ($20-10\text{ mg/kg}$) و در فرکانس انفوزیون آن (تعداد روزهای هفته) تغییری داده نشود.
- در صورتیکه فریتین سرم در چند نوبت بین $750-500\text{ ng/ml}$ بوده و یا آهن کبد زیر 3 میلیگرم/گرم وزن خشک کبد باشد، دفروکسامین به داروی خوراکی تبدیل شود.
- در صورت کاهش فریتین سرم به زیر 1000 ng/ml در 2 نوبت متوالی: دوز دفرازیروکس پوشش دار به زیر 17.5 mg/kg و دوز دفرازیروکس حل شونده به زیر 25 mg/kg کاهش داده شود.
- در صورت کاهش فریتین سرم به زیر 500 ng/ml در 2 نوبت متوالی: در بروشور دفرازیروکس ذکر شده در فریتین زیر 500 ng/ml دارو موقتا قطع شود ولی در بیماری که روی تزریق خون است این چندان منطقی بنظر نمیرسد و توصیه میشود ضمن دریافت دوز پایین دارو از نظر فریتین، کراتینین، آنزیم های کبدی و آزمایش ادرار ماهانه مانیتور شود.
- در آخرین دستورالعمل TIF (سال ۲۰۲۱) ذکر شده که در فریتین زیر 500 ng/ml از دوزهای بسیار پایین دفرازیروکس (mg/kg) $5-10$ از قرص های حل شونده و $3.5-7\text{ mg/kg}$ از قرص های پوشش دار) استفاده کرد. البته در صورت ادامه فریتین پایین 500 ng/ml یا روند رو به کاهش میتوان دارو را موقت قطع کرد و با چک فریتین ماهانه در مورد شروع مجدد آن تصمیم گرفت. در کودکان با بیماریهای حاد و خصوصا دهیدراته کننده توصیه میشود دفرازیروکس موقت قطع شود و پس از بهبود شرایط عمومی دوباره شروع شود

پرسش ۶- آهن زدایی در شرایط خاص چگونه میباشد؟

۱. بارداری و شیردهی:

- قبل از اقدام به باردار شدن:

خانم هایی که قصد بارداری دارند باید قبل از اقدام به بارداری تحت یک دوره آهن زدایی شدید قرار بگیرند تا فریتین سرم، آهن کبد و قلب به سطوح مطلوب کاهش یابد. درمان توصیه شده در گایدلاین آخر TIF، مونوتراپی دفریپرون با دوز $100-90\text{ mg/kg}$ هر روز هفته یا درمان ترکیبی دفروکسامین 5 روز در هفته و دفریپرون با دوز معمول 75 mg/kg می باشد. در مورد تاثیر سریع دفرازیروکس هنوز مطالعه ای موجود نیست. توصیه میشود سطح فریتین سرم به کمتر از 1000 ng/ml کاهش یابد و ایده آل است که آهن کبد به کمتر از 3 میلی گرم/گرم وزن خشک کبد برسد. در بیماران داوطلب پیوند مغز استخوان نیز این روش کاربرد دارد.

- در بیمارانیکه قصد بارداری داشته و تحت درمانهای تخصصی برای بارداری میباشند، توصیه میشود آهن زدهای خوراکی سه ماه قبل از بارداری احتمالی قطع شده و درمان با دفروکسامین تا زمان تخمک گذاری ادامه یابد.
- بعد از بارداری:

- به محض تشخیص بارداری، تمام داروهای آهن زدا باید قطع شوند.

- مصرف دفرازیروکس و دفریپرون در بارداری ممنوع است.

- توصیه میشود در حین مصرف این داروها، اقدامات پیشگیری از بارداری انجام شود و در صورت بارداری فوراً قطع شوند. - در بیماران با ذخایر آهن بالا که خطر عوارض قلبی بالا میباشد، میتوان دفروکسامین را از هفته ۲۰ حاملگی به بعد (سه ماهه دوم و سوم) در نظر داشت.

- برخی مراکز دفروکسامین را با دوز ۲۰ mg/kg بصورت وریدی (حتی ۲۴ ساعته) در طول زایمان برای کاهش خطر احتمالی دیس ریتمی یا نارسایی قلبی در حین و بعد از زایمان توصیه میکنند.

- آهن زدایی با دفروکسامین در دوران شیر دهی معنی ندارد.

۲. آهن زدایی در اختلال کلیوی:

- دفروکسامین و دفریپرون نفروتوکسیک نمیباشند، اما در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی باید با احتیاط استفاده شوند زیرا کلیه راه اصلی دفع متابولیت های هر دو دارو و کمپلکس آهن با آنها میباشد.
- دفرازیروکس بطور بالقوه نفروتوکسیک است. (ر.ک به مبحث عوارض کلیوی دفرازیروکس) در بیماران دیالیزی، میتوان از دفروکسامین با دوز ۵ mg/kg یکبار در هفته، طی ساعت آخر دیالیز، بصورت انفوزیون وریدی آهسته برای کاهش آهن آزاد شده حین دیالیز استفاده کرد.
- برای بیمارانی که کلیترانس کراتینین کمتر از ۶۰ میلی لیتر/دقیقه دارند و تحت دیالیز نمی باشند، انفوزیون دفروکسامین با دوز پایین (۱۰ mg/kg طی ۱۲ ساعت، ۶-۷ بار در هفته) توصیه میشود. حتی ممکنست در موارد لازم از دفریپرون با دوز ۷۵-۵۰ mg/kg بتوان در کنار دفروکسامین استفاده کرد.

۳. دیابت قندی:

با توجه به اینکه در برخی مطالعات تأثیر "درمان تشدید یافته ترکیبی" بر اصلاح اختلال گلوکز و برگشت پذیر بودن این عوارض ثابت شده است، اگر در دو اندازه گیری متوالی قند ناشتا بین ۱۲۵-۱۰۰ میلیگرم باشد، یا تست تحمل قند ۲۰۰-۱۴۰ میلیگرم باشد یا بیمار مبتلا به دیابت شده باشد (به ویژه اگر سابقه دیابت در خانواده وجود نداشته باشد) می توان از "درمان ترکیبی تشدید یافته" بمنظور ایجاد بالانس منفی سریع آهن مشابه آمادگی برای بارداری استفاده کرد. هرچند هنوز ملاک قطعی موجود نیست ولی شاید بر اساس MRI-R2 پانکراس و ازدیاد بار آهن پانکراس نیز در تصمیم گیری بتوان کمک گرفت.

پرسش ۷- تواتر و روش ارزیابی و پایش عوارض درمان های آهن زدایی چگونه است؟

فرمول شمارش خون:

- در شروع درمان با دفریپرون، CBC هر ۲ هفته یکبار و در درمان ترکیبی، هفتگی تا ۳ ماه چک میشود و پس از آن در صورت بروز مشکل و مراجعات مکرر بیماران، هر ماه پایش میشود.
- آگرانولوسیتوز ناشی از دفریپرون وابسته به دوز نیست، بنابراین با تشخیص زودرس نوتروپنی و کاهش دوز و یا قطع موقت دارو نمی توان از بروز آگرانولوسیتوز جلوگیری کرد. از این رو انجام CBC هفتگی برای مدت طولانی ضرورت ندارد. در صورت بروز آگرانولوسیتوز (شمارش مطلق نوتروفیل کمتر از $500/mm^3$)، قرص دفریپرون برای همیشه قطع می گردد. در این موارد میتوان از G-CSF تا بهبود نوتروفیل به بالای $500/mm^3$ استفاده کرد. ولی در صورت بروز نوتروپنی (شمارش مطلق نوتروفیل بین $1500/mm^3$ - $500/mm^3$) دارو موقتاً قطع می شود. زمان شروع دوباره دفریپرون، گلوبول سفید بالای $3000/mm^3$ ، تعداد مطلق نوتروفیل بالای $1000/mm^3$ می باشد. ولی در صورت افت دوباره نوتروفیل دارو به کلی قطع می شود. در گایدلاین انگلیس، در نوتروفیل بین $1500/mm^3$ - $1000/mm^3$ میتوان دفریپرون را ادامه داد.
- در صورت مصرف ترکیبی دفرآزیروکس و دفروکسامین نیز توصیه به CBC ماهانه میشود که در بیمارانی که تحت تزریق خون منظم هستند، قبل از تزریق خون و زمان انجام کراس مچ انجام میشود. در صورت مشاهده هر گونه سیتوپنی دفرآزیراکس را موقت قطع می کنیم. همچنین در صورت پلاکت کمتر از $50000/mm^3$ ، دفرآزیروکس باید موقتاً قطع شود.

آنالیز ادراری:

- انجام آزمایش کامل ادرار در صورت مصرف دفرآزیراکس دو بار قبل از شروع درمان و سپس هفتگی تا یک ماه و سپس هر ماه توصیه میشود (در زمان های تغییر دوزاژ دارو نیز فرکانس انجام آزمایش ادرار مجدداً افزایش می یابد). این تواتر در مصرف سایر آهن زداها هر ۳ ماه یکبار می باشد.
- در صورت مشاهده پروتئینوری در آزمایش ادرار، نسبت پروتئین به کراتینین نمونه رندوم ادرار اندازه گیری میشود. در صورتی که نسبت آن بیش از ۰٫۶ میلیگرم/گرم باشد، دفرآزیراکس به طور موقت قطع می گردد. این نسبت در گایدلاین جدید TIF مساوی و

بالاتر از ۱ میلیگرم/گرم ذکر شده است. اگر پروتئینوری یک ماه بعد از قطع دارو اصلاح نشد، دارو برای همیشه قطع شود. در صورت اصلاح پروتئینوری دارو دوباره شروع می شود و در صورت افزایش دوباره پروتئینوری دارو برای همیشه قطع خواهد شد.

- با توجه به اهمیت توبولوپاتی ها، گلوکوزوری در بیماران غیر دیابتی و نیز هیپوکالمی، هیپوفسفاتی و هیپومیزیمی باید حسب مورد تحت پایش قرار گیرند.

تست های عملکرد کبدی:

- اندازه گیری ترانس آمینازهای کبدی، بیلروبین و آلکالن فسفاتاز در صورت مصرف دفریپرون و دفرازپروکس قبل از شروع دارو و سپس هر دو هفته تا یک ماه توصیه میشود. پس از آن اندازه گیری ترانس آمینازها، جزییات تنظیم و تغییر دوز داروها و یا قطع آنها در فصل خود داروها ذکر شده است، ولی بطور خلاصه بر اساس آخرین گاید لاین TIF در مورد داروهای خوراکی اگر آنزیم های کبدی به بیش از ۲ برابر میزان طبیعی افزایش یابند باید داروهای آهن زدا موقتا قطع شود و ارزیابی هفتگی صورت پذیرد. در صورت عدم کاهش آنزیم ها بعد از یک ماه یا در صورت افزایش دوباره آنزیم ها پس از شروع دوباره درمان و عدم یافتن علت مشخص قابل درمان دیگر، دارو کاملاً قطع می شود و درمان آهن زدایی تغییر می یابد.

تست های عملکرد کلیوی (اوره و کراتینین):

در شروع درمان با همه آهن زداها تست های عملکرد کلیه باید در دو نوبت اندازه گیری شود. در صورت مصرف دفروکسامین و دفریپرون اندازه گیری کراتینین در صورت فقدان مشکل کلیوی هر ۶ ماه کفایت میکند. در مصرف دفرازپروکس، کراتینین سرم و آزمایش کامل ادرار باید ماهانه اندازه گیری شود. جزییات تنظیم و تغییر دوز و یا قطع دارو در فصل مربوط به دفرازپروکس ذکر شده است، ولی بطور خلاصه در صورتی که کراتینین سرم دو بار متوالی بیشتر از ۳۳٪ نسبت به قبل از شروع درمان افزایش یابد و یا بیشتر از حد بالای نرمال برای سن باشد و علت دیگری یافت نشود، دوز دارو نصف شده و به صورت هفتگی کنترل میگردد. در صورتی که با کاهش دوز دارو طی ۴ هفته سطح کراتینین کاهش پیدا نکند و یا افزایش یابد دارو کاملاً قطع میشود، اما اگر میزان کراتینین کاهش یافته و به سطح طبیعی برسد، دارو با دوز اولیه از سرگرفته می شود. در صورت افزایش کراتینین به بیش از ۲ برابر نرمال، دفرازپروکس قطع میشود.

قد و وزن:

اندازه گیری قد و وزن و ثبت آن روی برگه منحنی هر ۳ ماه (سالی ۴ بار) می بایست انجام شود. بیماران که شواهدی از تأخیر رشد داشته باشند، قد و وزن آنها به صورت ماهانه ثبت می شود تا میزان رشد سالانه مشخص گردد. نسبت Upper segment/Lower segment در بیماران تالاسمی اهمیت بسیاری دارد. توصیه میشود، قد نشسته و ایستاده بیماران هر ۶-۱۲ ماه یک بار اندازه گیری شود. قد نشسته بعنوان lower segment (فاصله بین سمفیزیس پوبیس تا زمین) است و از کسر قد نشسته از قد ایستاده، upper segment بدست می آید. در جدول ذیل نسبت سگمان فوقانی/سگمان تحتانی بدن در سنین مختلف مشاهده میشود. این نسبت در نوزادی ۱,۷ و بعد از بلوغ، ۰,۹ می باشد.

Normal upper segment/ lower segment ratio in children

| Age | Upper segment/lower segment ratio |
|----------|-----------------------------------|
| At birth | 1.7:1 |
| 6 months | 1.6:1 |
| 1 yr | 1.5:1 |
| 2 yr | 1.4:1 |
| 3 yr | 1.3:1 |
| 4 yr | 1.2:1 |
| 7 yr | 1.1:1 |
| 10 yr | 1:1 |
| 18 yr | 0.9:1 |

جدول شماره ۵- نسبت های سگمان فوقانی/سگمان تحتانی در سنین مختلف

ارزیابی شنوایی:

قبل از شروع درمان و سپس سالیانه، بررسی شنوایی یا اودیومتری (pure tone audiometry) باید در درمان با تمامی آهن زدها انجام شود. هر چند مشکلات شنوایی در مصرف دفرآزیروکس ندرتا مشاهده شده است. همچنین نوع ارزیابی بر اساس سن بیمار متفاوت خواهد بود.

در بیماران تحت درمان با دفروکسامین، اودیومتری از ۵ سالگی به بعد و خصوصا در صورت افت سریع فریتین به زیر ۱۰۰۰ ng/ml و اندکس پورتر بالای ۰,۲۵ حتما توصیه میشود. در صورت بروز مشکل شنوایی، دارو قطع شده و پس از یک ماه دوباره ارزیابی انجام شود. در صورت بهبودی شنوایی دارو مجددا شروع می شود، در غیر این صورت دارو قطع شده و از داروی آهن زدای دیگری استفاده می شود. در صورت بروز مشکل شنوایی بیمار باید از نظر میزان آهن و درمان آهن زدایی ارزیابی شود و همچنین تحت درمان با روی قرار گیرد. عوارض شنوایی ناشی از دفروکسامین با دوز آن ارتباط مستقیم و با میزان آهن بدن رابطه معکوس دارد.

ارزیابی بینایی :

ارزیابی بینایی شامل: دقت بینایی، میدان بینایی، دید رنگی، شب کوری، معاینه کامل قرنیه، عدسی و شبکیه میباشد که توصیه میشود در بیمارانیکه دفروکسامین یا دفریپرون مصرف میکنند بعد از ۵ سالگی و سپس سالیانه انجام شود. با توجه به شیوع اختلالات بینایی در مصرف کنندگان دفروکسامین، در صورت هرگونه شک بالینی و یا یافته مثبت در معاینه بیماران مصرف کننده دفروکسامین، انجام الکترورتینوگرام ضرورت دارد. در صورت عدم امکان انجام الکترورتینوگرافی، سنجش میدان بینایی در تشخیص زودرس عوارض دارو میتواند مفید باشد. عوارض بینایی در مصرف دفرازیراکس بسیار نادر بوده و باید موردی بررسی شود.

اندازه گیری کلسیم و روی:

اندازه گیری کلسیم هر ۶ ماه و سطح روی خون حتی الامکان سالیانه انجام شود. با توجه به اینکه اندازه گیری دقیق روی مشکل بوده و باید در شرایط ناشتا و در عدم حضور چلاتور در پلاسما بیمار انجام گیرد، توصیه میشود در صورت شک به کمبود روی ناشی از مصرف دفریپرون (خصوصاً در بیماران دیابتیک)، در بیماران دارای مشکلات شنوایی و یا بینایی، سوء تغذیه، استئوپوروز، تأخیر رشد قدی و وجود علائم بالینی کمبود روی، مصرف درمانی روی بصورت غیر همزمان با دفریپرون انجام گیرد.

پرسش ۸- مصرف ویتامین C با آهن زداها چگونه باید باشد؟

توصیه می شود ویتامین C یک تا سه ماه بعد از شروع درمان با دفروکسامین تجویز گردد و بعد از هر بار تزریق دفروکسامین، به صورت خوراکی با دوز ۲-۳ mg/kg در روز، معادل ۵۰ mg برای سنین زیر ۱۰ سال، ۱۰۰ mg در سنین ۱۰-۲۰ سال و ۲۰۰ mg در سنین بالای ۲۰ سال تجویز گردد. ویتامین C در موارد نارسایی قلبی صرفاً بمدت سه ماه میبایست مصرف گردد و با بهبودی کامل نارسایی قلبی قطع شود. مصرف ویتامین C با سایر آهن زداها توصیه نمیشود.

پرسش ۹- مشکلات گوارشی آهن زداها را چگونه مدیریت و درمان کنیم؟

عوارض گوارشی در مصرف دفریپرون و دفرازیروکس به طور شایع دیده می شود، ولی معمولاً خفیف و قابل کنترل و در مورد دفرازیروکس وابسته به دوز و گذرا میباشد. در هر دو مورد این شکایات معمولاً به مرور زمان و بدون هیچ مداخله دارویی مرتفع می شود. در مورد دفریپرون، خصوصاً در مصرف توام با دفروکسامین، در یک سوم بیماران تهوع، استفراغ و عدم تحمل دفریپرون در ماه های اول دیده

میشود، ولی مصرف هم زمان دارو با غذا یا مصرف داروهای ضد استفراغ از شدت تهوع بیمار می‌کاهد. مصرف آنتی‌اسید (تنها در مورد دفریپرون توصیه میشود) از دردهای گوارشی کم می‌کند. مصرف قرص‌های پوشش دار دفریپرون و قرص‌های پوشش دار دفرازیروکس عوارض گوارشی کمتری را به همراه داشته و بهتر تحمل میشوند.

یکی از نکات قابل توجه، بروز درد‌های شکمی و به ویژه اسهال و تب در حین مصرف دفروکسامین می‌باشد که می‌تواند نشانه بروز عارضه خطرناک کولیت یرسینیایی باشد که بدلیل تشکیل کمپلکس آهن با دفروکسامین رخ میدهد. چنین عارضه‌ای در مصرف دفرازیروکس یا دفریپرون دیده نمیشود. در صورت شک به این عارضه، دفروکسامین سریعاً قطع شده، اسمیر و کشت مدفوع و شروع سریع آنتی‌بیوتیک توصیه می‌شود. همچنین ندرتا ممکن است در مصرف دفرازیروکس خونریزی گوارشی دیده شود.

پرسش ۱۰ - راش‌های جلدی آهن زداها را چگونه مدیریت و درمان کنیم؟

این عارضه با هر سه دارو ممکن است بروز نماید، ولی در مصرف دفرازیروکس و دفروکسامین شایع تر است. راش‌های جلدی ناشی از دفرازیروکس معمولاً خفیف و گذرا بوده و دخالت درمانی لازم ندارد، ولی در موارد شدید دارو موقتا و کوتاه مدت قطع شده و شروع دوباره آن با مصرف هم زمان استروئیدهای خوراکی ممکن است ضرورت یابد. واسکولیت، کهیر یا آنژیوادم در اثر مصرف دفرازیروکس ممکنست ندرتا دیده شود. راش‌های پوستی ناشی از مصرف دفروکسامین می‌تواند خفیف، خارش دار و یا شدید باشند. همچنین می‌تواند به صورت اریتم و زخم در محل تزریق زیر جلدی دفروکسامین بروز کند.

در صورت بروز زخم و اریتم در محل تزریق دفروکسامین:

۱- باید دقت کرد هر ویال ۵۰۰ میلیگرمی دفروکسامین در ۵ سی‌سی آب مقطر حل شده باشد.

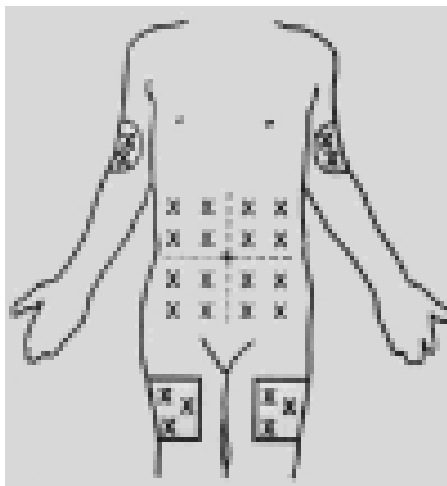
۲- محل تزریق دفروکسامین مرتبا در شکم، بازوها و رانها متغیر باشد تا از بروز عوارض در یک محل ثابت جلوگیری بعمل آید. تزریق‌های عمیق تر در مناطق تکراری پوست میتواند انجام شود.

۳- در صورت استمرار مشکل، می‌توان ۱۰-۵ میلیگرم هیدروکورتیزون داخل سرنگ دفروکسامین کشیده و انفوزیون انجام شود.

۴- سرعت تزریق دارو حداقل ۸ ساعت باشد.

۵- از اسکالپ‌های مخصوص به تزریق زیر جلدی پونزی شکل استفاده شود.

۶- آلرژی شدید و به ویژه سیستمیک اندیکاسیون قطع مصرف دفروکسامین می‌باشد.



شکل شماره ۱: تغییر و چرخش در محل تزریقات دفروکسامین

پرسش ۱۱- آیا استفاده از مهارکننده های کانال کلسیم در کنار داروهای آهن زدا کمک کننده است؟

از آنجایی که آهن از کانال های کلسیم برای ورود به داخل سلول های قلب، پانکراس و سایر ارگان ها استفاده میکند، بلوک کننده های کانال کلسیم ممکنست مانع از تجمع آهن در بافت ها شوند. اخیرا در بعضی مطالعات از مهارکننده های کانال کلسیم در کنار آهن زداها بعنوان پیشگیری و یا درمان کمکی عوارض قلبی در کنار آهن زداها استفاده شده است، اگرچه هنوز در دستورالعمل های درمانی آهن زدایی وارد نشده اند. برای مثال از *amlodipine* در درمان اضافه بار آهن قلب همراه با آهن زدایی استفاده شده است و اثرات مفیدی نیز حاصل شده است. اگر چه مهارکننده های کانال کلسیم در برداشت آهن کبد در کنار آهن زداها موثر نبوده اند.

نکات مهمی که در درمان آهن زدایی قابل توجه است:

- ۱- اهمیت استمرار درمان : قطع و وصل مکرر درمان حتی در صورت اصلاح شاخص های ارزیابی بار آهن، بواسطه اثرات توکسیک آهن ازاد پلاسما در بازه های قطع درمان خطرناک و گاه برگشت ناپذیر است. از قطع مکرر درمان بدلائیل مختلف (مگر ممنوعیت های علمی اشاره شده) بپرهیزید و تا حد امکان با آهن زدای دیگر جایگزین کنید.
- ۲- مراقبت، پرس وجو، نظارت و اصلاح تمکین درمانی بیماران: در بیمارانی که کمپلیانس به درمان وجود ندارد (بیمار کمتر از ۶۰٪ دوزاژ توصیه شده را رعایت می کند یا روش مصرف داروی خوراکی مناسب نیست) و یا عوارض جدی دارو بروز کرده است، نسبت به اصلاح مصرف دارو و تاکید بر مصرف داروهای جدید خوراکی قابل تحمل تر اقدام گردد. مطلوب ترین داروی موجود در بازار بکار گرفته شود ولی بهر حال هرگونه روش آهن زدایی از قطع یا مصرف نامنظم دارو بهتر است.

۳- هر تغییر در رژیم درمانی حداقل باید پس از ۶ ماه تا یک سال باشد و بعد از آن پایش عدم پاسخ به درمان صورت پذیرد و از تغییر سریع و مکرر درمان باید خودداری نمود.

References:

1. Farmakis, D., et al., 2021 Thalassaemia international federation guidelines for the management of transfusion-dependent thalassaemia. *Hemasphere*, 2022. 6(8): p. e732.
2. Taher, A., et al., Guidelines for the management of non transfusion dependent thalassaemia (NTDT). 2023.
3. Yardumian, A., et al., Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. 2005: United Kingdom Thalassaemia Society.
4. Taher, A.T., et al., Treating iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia. *American journal of hematology*, 2013. 88(5): p. 409-415.
5. Tanner, M., et al., A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, 2007. 115(14): p. 1876-1884.
6. Di Maggio, R. and A. Maggio, The new era of chelation treatments: effectiveness and safety of 10 different regimens for controlling iron overloading in thalassaemia major. *British journal of haematology*, 2017. 178(5): p. 676-688.

7. De Domenico, I., D.M. Ward, and J. Kaplan, Specific iron chelators determine the route of ferritin degradation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2009. 114(20): p. 4546-4551.
8. Kattamis, A., Renal function abnormalities and deferasirox. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2019. 3(1): p. 2-3.
9. Bayanzay, K. and L. Alzoebie, Reducing the iron burden and improving survival in transfusion-dependent thalassemia patients: current perspectives. *Journal of blood medicine*, 2016: p. 159-169.
10. Hoffbrand, A.V., A. Taher, and M.D. Cappellini, How I treat transfusional iron overload. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2012. 120(18): p. 3657-3669.
11. Panigrahi, I. and S. Agarwal, Genetic determinants of phenotype in beta-thalassemia. *Hematology*, 2008. 13(4): p. 247-252.
12. Chalmers, A.W. and J.M. Shammo, Evaluation of a new tablet formulation of deferasirox to reduce chronic iron overload after long-term blood transfusions. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2016: p. 201-208.
13. Taher, A.T., et al., Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2012. 120(5): p. 970-977.
14. Ceci, A., et al., An overview of the efficacy and safety of deferiprone in paediatric patients with congenital haemoglobinopathies and chronic iron overload. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2019. 7(4): p. 181-197.
15. EXJADE prescribing information, Novartis pharmaco.
16. <https://www.thalassemia.org/wp-content/uploads/2018/05/Monitoring-Deferasirox-Therapy.pdf>
17. <https://www.jadenu.com/about-treatment/understanding-treatment>
18. Angelucci, E., et al., Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. *haematologica*, 2008. 93(5): p. 741-752.