



انجمن خون و سرطان کودکان ایران
Iranian Pediatric Hematology Oncology Society

جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت امداد

بسم الله الرحمن الرحيم

خلاصه ای از گایدلاین درمان آهن زدایی در بیماران تالاسمی

دکتر حسن ابوالقاسمی , دکتر ثمین علوی, دکتر پیمان عشقی

جمعیت هدف : بیماران تالاسمی ماژور و اینترمدیا (۲۰۰۰ نفر)

کاربران هدف : پزشکان درمانگر تالاسمی (عمومی-متخصص-فوق تخصص و ...)

عرصه بکارگیری: درمانگاه، بیمارستان، سرپایی، بستری، ...



درمان آهن زدایی در بیماران تالاسمی

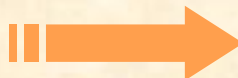
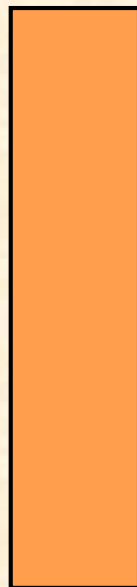
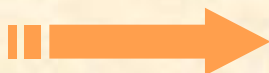
پیشگیری از تجمع آهن در بدن بمراغب آسان تر از درمان اضافه بار آهن است

بدنبال تزریقات خون مکرر، ترانسفرین تدریجا با آهن اشباع میشود و در نتیجه مکانهای اشغال ترانسفرین با آهن اشباع و پر میشود و لذا « آهن غیرمتصل به ترانسفرین» در پلاسما آزاد میماند که خود توکسیک است.

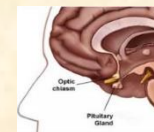
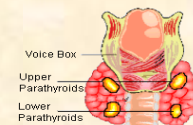
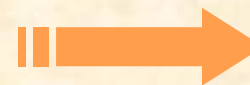
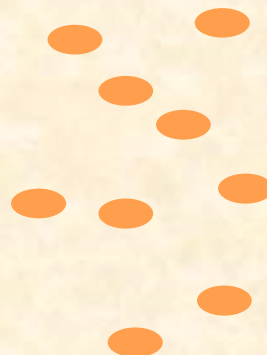
اضافه بار آهن در اعضا و ارگان ها

Normal

Iron overload



تشکیل « آهن غیر متصل به ترانسفرین»



♦ هر واحد پکسل، دارای ۲۰۰-۲۵۰ میلی گرم آهن میباشد.

♦ بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور که از ۲ الی ۴ واحد خون در ماه میگیرند، سالیانه حدود ۵ تا ۱۰ گرم آهن اضافی دریافت می کنند.

♦ بدن انسان فاقد هرگونه مکانیسم جهت دفع آهن میباشد.

♦ در بیماران مبتلا به تالاسمی جذب آهن ازدستگاه گوارش نیز افزایش می یابد

وقتی اضافه بار آهن بیش از ظرفیت ترانسفرین برای اتصال به آهن شود

آهن آزاد غیرمتصل به ترانسفرین (NTBI) در جریان خون افزایش می یابد

آهن آزاد سبب تشکیل رادیکالهای آزاد
هیدروکسیل و تخریب بافت ها میشود

کمپلکس های نامحلول آهن در بافت ها
رسوب کرده و سبب توکسیسیته اعضا میشود

ناباروری

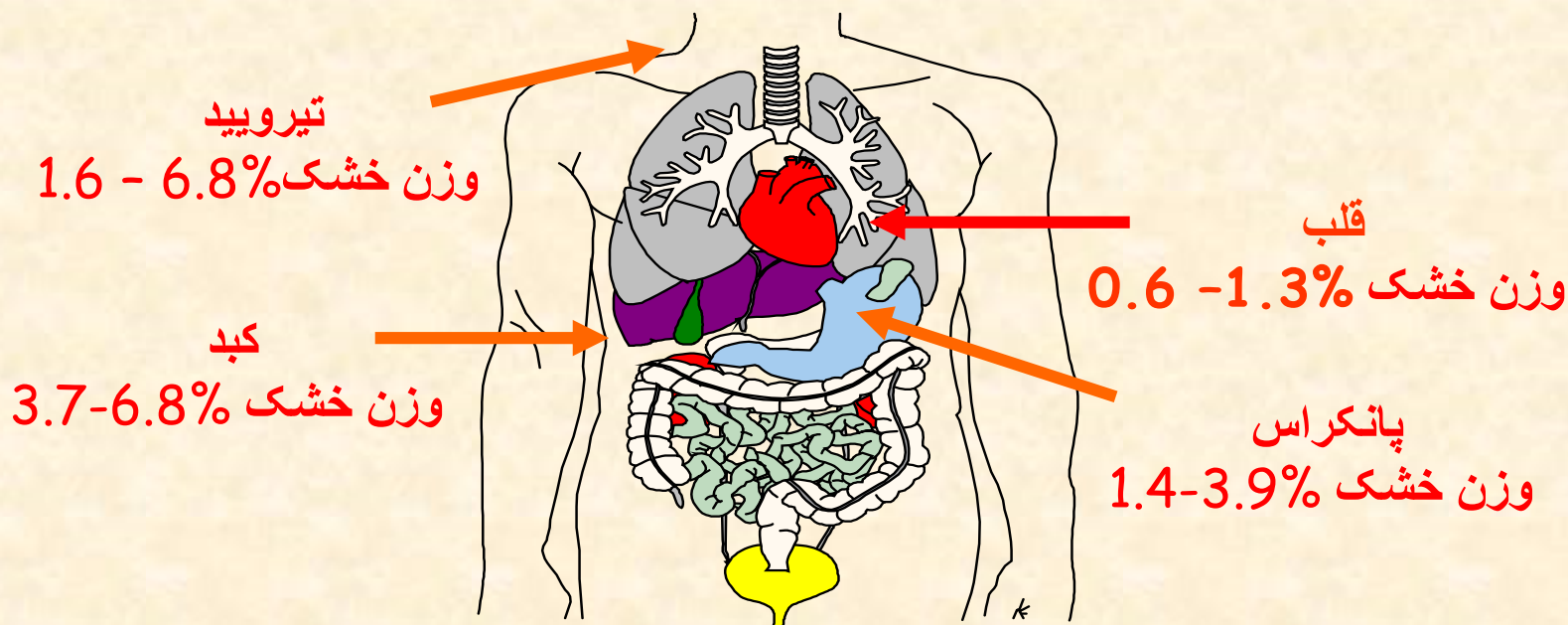
نارسایی قلبی

فیبروز کبد
سیروز/سرطان

دیابت

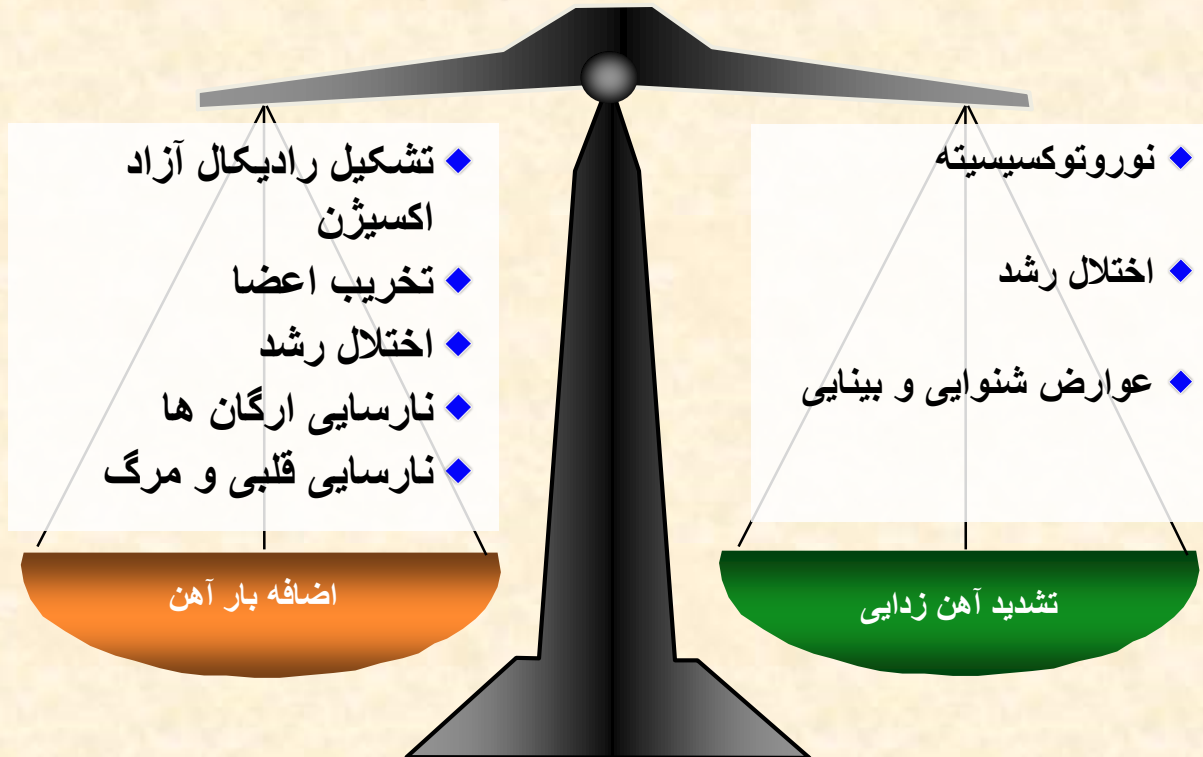
اختلال رشد

مقادیر آهن یافت ها در بیماران خالاسمی تحت تزریفات خون





نجم آهن و درمان های آهن زدایی ، در دو کفه فراز و فرار مپگیرند



Aims of iron chelation therapy

1. **Prevention therapy:** The primary goal of chelation therapy is to maintain safe levels of body iron at all times, by balancing iron intake from blood transfusion with iron excretion by chelation (iron balance).
2. **Rescue therapy:** Once iron overload has occurred, the rate of iron excretion with chelation must exceed that accumulated from transfusion. Removal of storage iron is slow and inefficient, because only a small proportion of body iron is available for chelation at any moment. Once iron has been deposited in some tissues, damage is often irreversible. Prevention is therefore preferable to rescue. Chelation therapy should therefore be initiated before toxic levels of iron have accumulated.
3. **Emergency therapy:** If heart failure develops, urgent action is required, which usually requires changing and/or intensifying the treatment.
4. **Dose adjustment of therapy:** Dosing and treatment regimens require adjustment to changing circumstances. Articles that refer only to whether a patient is 'on' or 'off' a particular chelation regime miss the critical importance of tailoring dosing to the current needs of the patient. These can be identified by careful monitoring of body iron and its distribution. Monitoring is important to avoid: a) under-chelation with increased iron toxicity; or b) over-chelation and increased chelator toxicity. The dosing and regime must be adjusted periodically to take these factors into account.
5. **Adherence to therapy:**

آشنایی کلی با داروهای آهن زدایی

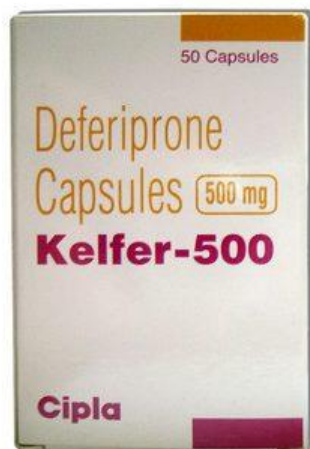


سه گروه داروی اصلی آهن زدا

♦ دفرایزیراکس (DFX)

♦ دفروکسامین (DFO)

♦ دفریپرون (DFP)



دفراسیروکس Deferasirox

- ♦ دفراسیروکس جدیدترین داروی آهن زدایی است که در سال ۲۰۰۶ توسط شرکت نوارتیس معرفی شد و از اواسط ۲۰۰۹ وارد بازار دارویی ایران شد.
- ♦ دفراسیروکس اثربسیار اختصاصی روی آهن دارد. یک مولکول سه دندانه ای (tridentate) میباشد.
- ♦ قرص های دفراسیروکس : ۱۲۵ , ۲۵۰ و ۵۰۰ میلیگرمی میباشد.
- ♦ این قرصها را نباید نصف یا خرد کرد، همچنین نباید جویده شود.
- ♦ آنها را باید در آب یا آب سیب، دریک لیوان شیشه ای وبا قاشق غیر فلزی حل کرد.
- ♦ میبایست با شکم خالی حدوداً نیم ساعت قبل از غذا مصرف شود.
- ♦ مصرف آنتی اسیدهای آلومینیومی به همراه دارو یا با فاصله کوتاه از مصرف آن ممنوع میباشد.



دفراسیروکس Deferasirox

- ♦ دفراسیروکس نیمه عمر طولانی (۱۱-۱۶ ساعت) دارد، لذا سطح دارو در تمام ۲۴ ساعت در حد تراپیوتیک باقی میماند.
- ♦ دوز دارو بین ۲۰ تا ۴۰ میلیگرم/کیلوگرم/روز است. (معمولا برای برقراری بالانس منفی آهن، درمان با دوز ۳۰ میلیگرم/کیلوگرم/روز شروع میشود). نیمه عمر دارو در دوزهای بالاتر بیشتر است.
- ♦ در شروع درمان باید فریتین سرم، بار آهن کبد، کراتینین (۲ بار)، سیستاتین C پلاسما و کلیرانس کراتینین، نمونه ادرار، بیلیروبین و آنزیم های کبدی و بررسی شنوایی و بینایی انجام شود.
- ♦ در ماه اول شروع درمان و در زمان تغییرات دوز دارو، توصیه میشود کراتینین هفتگی و آنزیم های کبدی هر ۲ هفته چک شوند و پس از آن بررسی ماهانه انجام شود. (ادرار از نظر پروتئینوری نیز ماهانه چک شود)
- ♦ در شروع درمان با دفراسیروکس، ممکنست آنزیم های کبدی و فریتین در ۲-۳ ماه اول درمان افزایش خفیف یا متوسط یابد و نباید به عنوان عدم پاسخ به درمان تلقی شود.

دفراسیروکس Deferasirox

- ♦ دوز شروع دفراسیروکس 20 mg/kg می باشد که بر اساس میزان فریتین ۵-۱۰ میلیگرم هر بار افزایش یافته و در صورتی که فریتین بالای ۲۵۰۰ باقی بماند، تا ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن قابل افزایش است.
- ♦ در صورت افت فریتین به کمتر از ۲۰۰۰، میتوان دوز دارو را کم کرد و در صورت کاهش پیشرونده فریتین به ترتیب بالا دوز دارو را کاهش داد.
- ♦ استفاده از دفراسیروکس در بیماران با فریتین کمتر از ۳۰۰-۵۰۰ ng/ml بدلیل احتمال بروز توکسیسیته توصیه نمیشود. (براساس توافق اعضای انجمن خون و سرطان کودکان)



دفرآزپراکس Deferasirox

- همچنین استفاده از دفرآزیراکس با همان دوز ولی بصورت منقسم و دو بار در روز در بیماران گزارش شده است و دیده شده با افزایش کمپلیانس بیماران همراه بوده است.
- لازم به ذکر است که مولکول دفرآزیراکس در ایران تحت نامهای اکسجید، اسورال و دفرآزیراکس موجود است که در این میان اکسجید تولید شرکت داروسازی نوارتیس و دو داروی اسورال و دفرآزیراکس تولید شرکت های دارویی ایرانی میباشند.



فرمولاسیون جدید دفرآزپراکس film coated

بعد از گذشت کمتر از یک دهه استفاده از دفرآزپراکس با نام تجاری اکسجید (exjade)، اخیراً همان شرکت سازنده فرمولاسیون جدیدی از دارو را به نام Jadenu وارد بازار کرده است که ماده موثره آن همان مولکول دفرآزپراکس میباشد و در کودکان بالای ۲ سال قابل تجویز است.

این فرآورده انواع ۹۰، ۱۸۰ و ۳۶۰ میلیگرمی دارد و چه در شکل قرص کامل (film coated) و چه به شکل گرانولهای ریز شده دسترسی زیستی بالاتر و تحمل گوارشی بهتری دارد. قرص را میتوان بدون حل کردن و بصورت کامل با آب یا حتی غذای سبک مصرف کرد (کمتر از ۷ درصد چربی و حدود ۲۵۰ کالری).

در مصرف Jadenu مانند اکسجید باید قبل از شروع دارو حتماً تست های کبدی و کلیوی چک شوند.

این دارو با دوز ۱۴ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم شروع میشود و بر اساس فریتین سرم در هر جلسه ۳.۵-۷ میلیگرم/کیلوگرم (تا رسیدن به سطح فریتین موردنظر) افزایش می یابد. چنانچه فریتین سرم با دوز ۲۱ میلیگرم/کیلوگرم کنترل نشد و بطور مستمر بالای ۲۵۰۰ بود، میتوان دوز دارو را تا ۲۸ میلیگرم/کیلوگرم بالا برد.

هم اکنون داروی ایرانی مشابه Jadenu به نام neo jade نیز تولید و برای مصرف در بازار دارویی در دسترس میباشد

عوارض دفراز پراکس

- ♦ راش پوستی (در صورت بروز واکنش های شدید پوستی یا سندرم استیونس-جانسون مصرف دفراز پراکس باید قطع شود و استفاده مجدد آن ممنوع میباشد.)
- ♦ افزایش خفیف و غیر پیشرونده در کراتینین (کاهش کلیرانس کراتینین)
- ♦ افزایش آنزیم های کبدی
- ♦ اختلالات گوارشی ، اسهال وابسته به دوز، زخم و خونریزی دستگاه گوارش
- ♦ مصرف دفراز پراکس در نارسایی کبد و کلیه ممنوع است.
- ♦ تغییر رنگ قرمز ادرار در مصرف این دارو برعکس دو داروی دفروکسامین و L1 مشاهده نمیشود

کنترل اندک اسپون های مصرف دفران پراکس

- ♦ وجود واکنش حساسیتی (آلرژی) و پوستی شدید در مصرف قبلی دارو
- ♦ کراتینین بالاتر از ۲ برابر نرمال برای سن ،
- ♦ کلیرانس کراتینین کمتر از ۶۰ سی سی / دقیقه (در بعضی رفرنس ها ۴۰ سی سی / دقیقه آمده است)
- ♦ وجود مشکلات زمینه ای کبدی
- ♦ پلاکت $50,000 >$
- ♦ وجود بدخیمی یا ریسک سندرم میلودیس پلاستیک

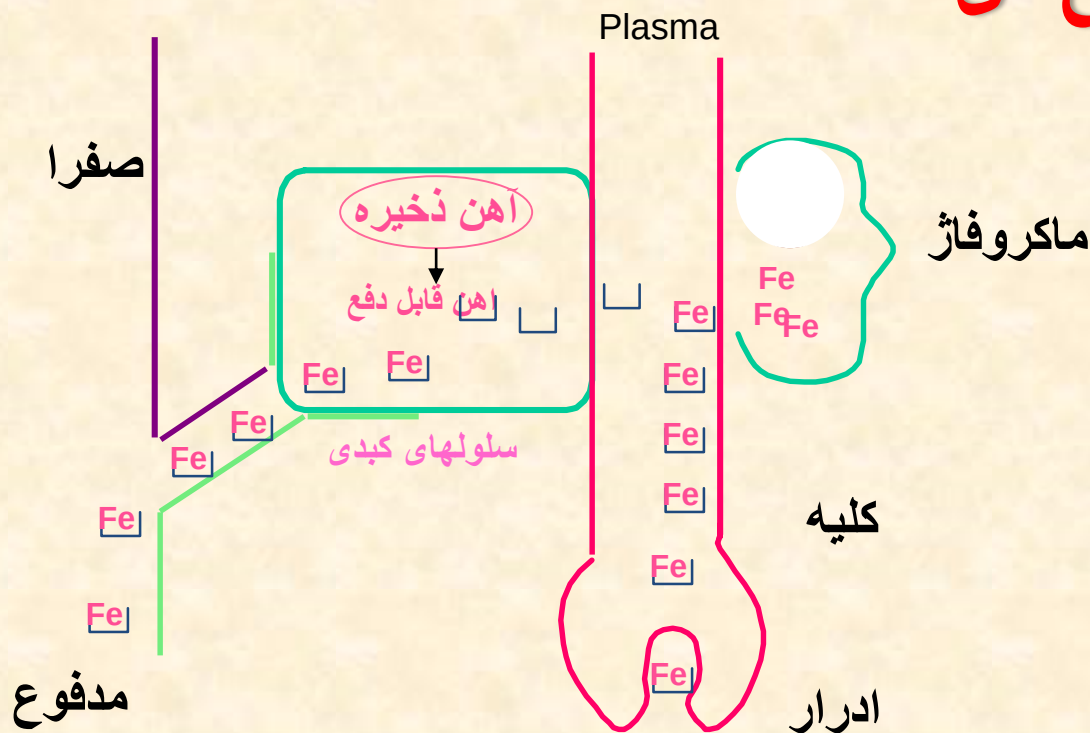


دفروکسامپن (Deferoxamine)

- ♦ ویالهای ۵۰۰ میلی گرمی دارد.
- ♦ تزریق دارو بصورت انفوریون زیرجلدی از طریق یک پمپ انجام میشود.
- ♦ نیمه عمر دارو بسیار کوتاه (۲۰-۳۰ دقیقه) است.
- ♦ زمان انفوزیون طولانی و از ۸-۱۲ ساعت توصیه میشود.
- ♦ تزریق از ۴ تا حتی ۷ شب (یا روز) در هفته ، در اضافه بار شدید آهن توصیه میشود.
- ♦ دوز معمول دارو $30-60 \text{ mg/Kg}$ در شبانه روز میباشد.
- ♦ در بیماران با اضافه بار شدید آهن، دوزهای بالاتر تا 60 mg/Kg در شبانه روز توصیه میشود.
- ♦ دفع آهن از طریق ادرار و مدفوع میباشد.



نخاير آهن قابل اتصال به دفروكسامپن و راههاى دفع آن



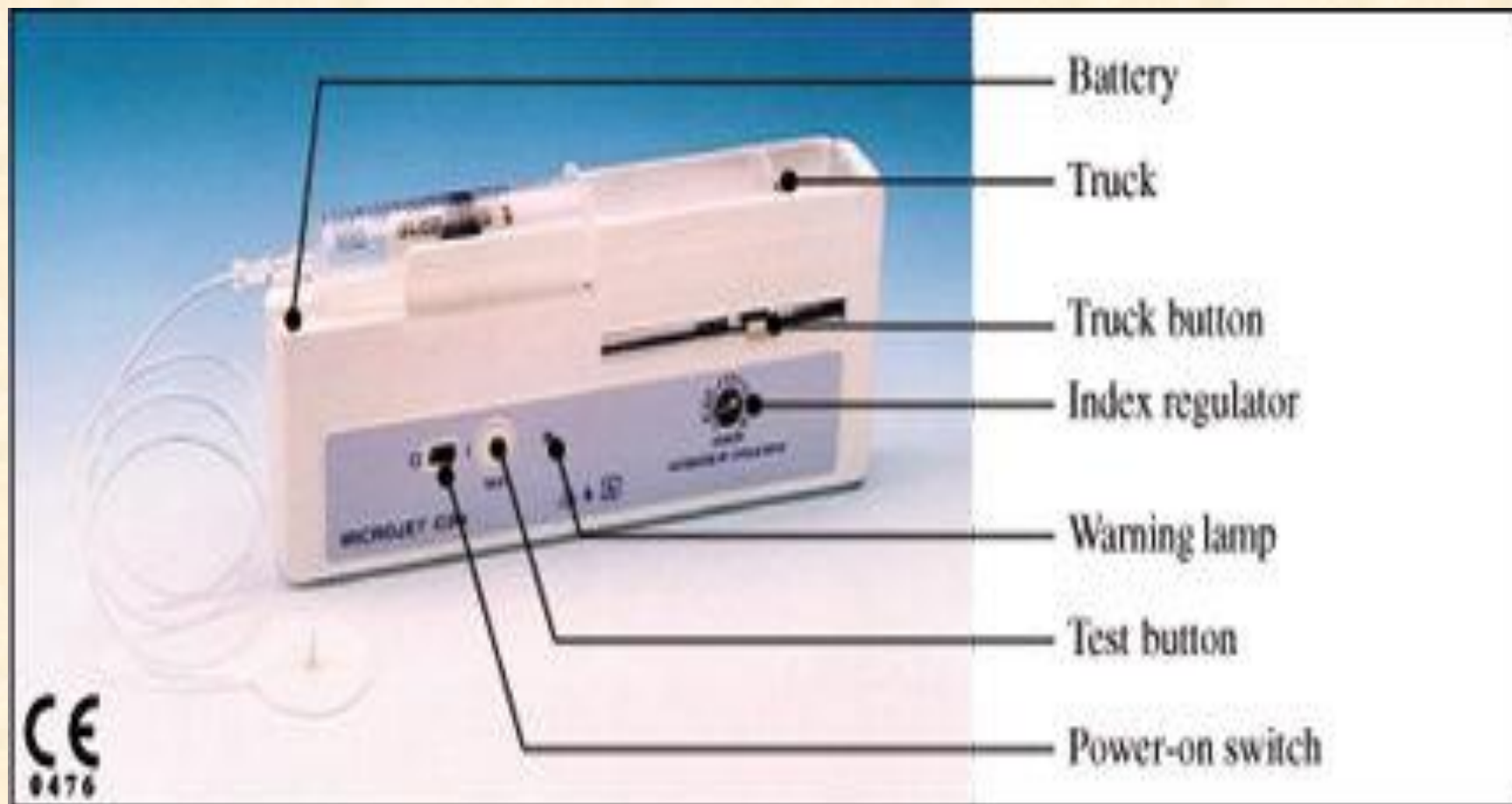


پمپی دسفرال و نحوه اتصال به اسکالری و فرار دادن آن زیر جلد





پمپ دستفراش



عوارض دفر وکسامپن

- ♦ عمدتاً در بیماران با ذخایر آهن پایین و به خصوص در کودکان دیده میشود.
- ♦ واکنش های موضعی شامل اریتم و سفتی در محل تزریق، از عوارض شایع تزریق زیرجلدی از طریق پمپ میباشد.
- ♦ آسیب به شبکیه (شب کوری، کاهش میدان بینائی، رتینیت پیگمانته و تغییرات در الکترورتینوگرافی) از عوارض قابل پیش بینی میباشد.
- ♦ اختلال شنوایی حسی-عصبی در فرکانس های بالا که میتواند برگشت پذیر یا غیر برگشت پذیر، یکطرفه یا دوطرفه باشد.
- ♦ اختلال رشد و عوارض استخوانی شبیه ریکتز نیز در سنین پایین و بخصوص در سطوح پایین آهن در بدن دیده میشود.

ساپر عوارض دفروکسامپن

◆ افزایش احتمال کولیت یرسینیایی

◆ تغییرات متافیزی

◆ آسیب به جسم مهره و در نتیجه اختلال در طول قد نشسته

◆ در مجموع، عوارض دفروکسامپن در ذخایر آهن پایین بیشتر قابل انتظار است.

میانگین دوز روزانه دسفرال دریافتی

<0.025

فریتین سرم

- نسبت حاصل از این کسر "اندکس پورتر" نامیده میشود که ترجیحاً نباید به بالای ۰/۰۲۵ برسد.
- لذا 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 سالگی حداکثر ۲۵۰۰ ng/ml میباشد.

دفریپرون (L1 or Ferriprox)

♦ قرصهای ۵۰۰ میلیگرمی دارد.

♦ بدلیل نیمه عمر پایین (۳-۴ ساعت)، سه بار در روز تجویز میشود.

♦ سریعاً از دستگاه گوارش جذب میشود. در بین سه داروی آهن زدای موجود دفریپرون کمترین وزن مولکولی را دارا میباشد، لذا وارد سلول میشود و با آهن موجود در اجزای داخل سلولی مثل لیزوزوم ها و میتوکندری متصل میشود.

♦ ۴۵ دقیقه پس از مصرف به بالاترین سطح خونی خود میرسد و سریعاً نیز از پلاسما پاک میشود.

♦ دوز شروع کننده معمولاً 75 mg/kg است و تا 100 mg/kg در روز، در رژیم های تشدید یافته توصیه میشود.

دفریپرون (L1 or Ferriprox)

♦ دفریپرون به دفروکسامین جهت کاهش بار آهن قلب ارجحیت دارد.

♦ توانایی و کارایی هر دو دارو در آهن زدایی کبد یکسان میباشد.

♦ دفع آهن در مصرف دفریپرون عمدتاً از راه ادرار میباشد.

♦ دفریپرون معمولاً در بچه های بالای شش سال تجویز میشود، ولی در سنین پایین تر نیز اخیراً تجویز شده و در صورت لزوم قابل استفاده میباشد.

عوارض دفرپرون (L1)

- ♦ نوتروپنی در حدود ۵% موارد دیده میشود، ولی جدی ترین عارضه آگرانولوسیتوز است که شیوع بسیار کمی دارد.
- ♦ تهوع و استفراغ و درد شکمی
- ♦ افزایش آنزیم های کبدی (در درصد بسیار پایینی از بیماران (۱%) ممکن است افزایش آنزیم های کبدی شدید و پایدار باشد که مجبور به قطع همیشگی دارو شویم)
- ♦ آرتروپاتی (عمدتاً مفاصل بزرگ خصوصاً زانو) که با قطع دارو بهبود می یابد
- ♦ دردهای عضلانی
- ♦ کاهش سطح روی سرم

نوتروپنی و آگرانولوسیتوز ناشی از دفرپیرون (L1)

- نوتروپنی ($ANC < 1500$) از مهم ترین عوارض دفرپیرون میباشد که ممکنست مقدم بر آگرانولوسیتوز ($ANC < 500$) دیده شود و غالباً در سال اول درمان رخ میدهد.
- در صورت نوتروپنی یا عفونت باید دفرپیرون قطع شود.
- ◆ طول مدت آگرانولوسیتوز بطور متوسط ۱۰ روز است
- ◆ در صورت بروز آگرانولوسیتوز توصیه میشود دارو مجدداً مورد استفاده قرار نگیرد.
- ◆ نوتروپنی با شیوع بیشتری دیده میشود و با قطع دارو برگشت پذیر است
- ◆ در صورت بروز نوتروپنی، شروع مجدد دارو بلامانع است.

Deferiprone دفریپرون

♦ درسالهای اخیر، قرص های enteric-coated دفریپرون وارد بازار شده است.

♦ شربت دفریپرون و اخیرا قرص جوشان دفریپرون نیز وارد بازار شده است.

انواع درمانهای ترکیبی داروهای آهن زدا

♦ درمان ترکیبی "دفروکسامین و دفریپرون"

♦ درمان ترکیبی "دفروکسامین و دفرازیراکس"

♦ درمان ترکیبی "دفرازیراکس و دفریپرون"



درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون

- ♦ در این روش دفریپرون وارد سلولها میشود و به آهن متصل میشود و آن را تحویل دفروکسامین در خارج از سلول میدهد.
- ♦ در روش ترکیبی ، آهن از راه ادرار و مدفوع دفع میشود.
- ♦ سپس دفریپرون قادر است دوباره وارد سلولها شود و مجدداً به مولکول های آهن متصل شود.

درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون

- ♦ درمان ترکیبی میتواند به صورت یک روزدرمیان (alternate) و یا پشت سرهم (sequential) باشد، یعنی برای مثال ۴ روز هفته دفروکسامین و ۳ روز هفته دفریپرون را دریافت نماید.
- ♦ در پروتکل های درمان ترکیبی: دوز دفریپرون از ۵۰-۱۰۰ mg/kg و دوز دفروکسامین از ۲۰-۶۰ mg/kg در روز، طی ۱ تا ۷ روز در هفته متغیر میباشد.
- ♦ در بیمارانی که در فاز نارسائی قلبی هستند، هر دو دارو، هر روز (توأم) تجویز میگردد.



آهن زدایی در چه زمان باید

شروع شود؟

- ♦ پس از ۱۰ تا ۲۰ نوبت تزریق خون و/ یا در سطح فریتین بالای $1000 \mu\text{g/L}$ (هر کدام زودتر رخ دهد)
- ♦ در صورت وجود آهن بیش از ۳ میلیگرم / گرم وزن خشک کبد (این اتفاق معمولاً حول وحوش ۲ سالگی رخ میدهد.)
- ♦ در سنین بالای ۲ سال پس از ۱۰ بار تزریق خون یا در سطح فریتین بیشتر از 1000 ng/ml ، درمان آهن زدایی شروع می گردد.
- ♦ لازم به ذکر است در سالهای اخیر با توجه به استفاده بیشتر از داروهای خوراکی آهن زدا ممکن است منتظر رسیدن سن بیمار به ۲ سالگی نشویم چون این مرز سنی به دلیل احتمال بروز عوارض دفروکسامین در سنین پایین روی صفحات رشد در نظر گرفته شده بود که در آخرین دستورالعمل TIF به این مسئله اشاره شده است.
- ♦ برای تعیین آهن کبد باید میزان آهن کبد به روش MRI R2^* ارزیابی شود.



آهن زداپی با چه دارو و چه دوزی آغاز شود؟

♦ با توجه به مصرف افزایشده آهن زدای خوراکی دفرازیراکس در ده سال گذشته و مرتفع شدن نگرانی های ناشی از عوارض دفرازیراکس در کودکان در سنین مختلف و پروفایل مطلوب دارو از لحاظ safety آن و بر اساس اطلاعات موجود (با تایید فارماکوپه اروپا)، دفرازیراکس بعنوان داروی خط اول درمان از سن ۲ سالگی به بعد پیشنهاد میشود.

♦ در سنین بالای ۶ سال در تمامی گایدلاین های معتبر نیز دفرازیراکس خط اول درمان است.

♦ همانطور که قبلا ذکر شد، دوزدرمانی دفرازیراکس $20-30 \text{ mg/kg/day}$ است که میتوان تا 40 mg/kg/day افزایش داد.



◆ قبل از شروع آهن زدایی با دفرازیراکس حتما تست عملکرد کلیوی ۲ بار (به اضافه کلیرانس کراتینین)، آنالیز ادراری از نظر پروتئین ادرار، بیلیروبین و تست های کبدی نیز چک شوند.

◆ همچنین توصیه میشود قبل از شروع آهن زدایی با هر کدام از آهن زداها ، بررسی شنوایی و بینایی انجام شود.

♦ در صورت عدم تحمل دفرایزیراکس بعلت بروز عوارض یا واکنش های آلرژیک یا وجود هرگونه کنتراندیکاسیون برای دفرایزیراکس، دفروکسامین انتخاب بعدی میباشد.

♦ دفروکسامین باید به صورت زیرجلدی روزی ۸ ساعت و در صورت نیاز تا ۵-۶ روز در هفته تزریق شود.

♦ نحوه تزریق دارو و عوارض آن می بایست به والدین بیمار توضیح داده شود و فرم پذیرش شروع درمان آهن زدایی تزریقی قبل از شروع درمان توسط ولی بیمار تکمیل گردد. دوز درمانی داروی دسفرال در سنین مختلف، متفاوت بوده و به شکل زیر میباشد:

دفر وکسامپن

♦ در سنین قبل از 2 سال در صورت وجود کنتراندیکاسیون در مصرف دفرایراکس، دسفرال با دوز 10 mg/kg/day ، ۲-۳ بار در هفته شروع میشود و بتدریج دوز و دفعات تزریق دارو طی یک دوره ۳ ماهه یا بیشتر براساس 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، دفرایراکس میباشد.

♦ دوز مجاز در اطفال ۲ تا 6 سال، $20-30 \text{ mg/kg/day}$ و در سنین 6 تا 16 سال $30-40 \text{ mg/kg/day}$ توصیه میشود.

♦ در سنین بالای ۱۶ سال، $40-60 \text{ mg/kg/day}$ برای 5-7 روز در هفته توصیه میشود.

اندازه گیری مقدار آهن کبد

(LIC)

♦ LIC یا R2- MRI کبد سالانه باید بررسی شود. ($R2^*$ حساسیت بالاتری نسبت به R2 در مقادیر پایین تر بار آهن دارد، لذا در شروع ارزیابی ها $R2^*$ حساستر است. در صورت عدم امکان $R2^*$ کبدی، همان R2 توصیه میشود.)

♦ در بیماران با فریتین سرم کمتر از ۵۰۰ میکروگرم در لیتر، فریتین باید در دو نوبت متوالی چک شود و سپس جهت قطع دارو تصمیم گیری شود.

MRI T2* قلب

♦ در بیماران تالاسمی بدون درگیری قلبی، توصیه به انجام T2* MRI پس از ۸ سالگی می گردد.

♦ در صورتیکه T2* MRI بالای 20 میلی ثانیه باشد، فواصل تکرار آن هر 2 سال، در صورت T2* MRI بین 10 تا 20 ، هر سال و در صورتی که T2* MRI قلب کمتر از 10 باشد، هر 6 ماه تکرار ارزیابی توصیه می گردد.

♦ در T2* MRI کمتر از 10 همراه با علائم نارسایی قلب، بهتر است T2* MRI هر ۳ ماه تکرار شود.

نخظیم دوزاژ دارو

(۱) اگر سطح فریتین سرم در محدوده $1000 \pm 500 \text{ ng/ml}$ و میزان آهن کبد بین $3-7 \text{ mg/g}$ وزن خشک کبد و $\text{T2}^* \text{ MRI}$ قلب بیشتر از 20 میلی ثانیه باشد، توصیه به ادامه رژیم درمانی فعلی میگردد.

۲) اگر فریتین سرم بیشتر از 1500 ng/ml در بیماران کمتر از 16 سال و بیش از 2500 ng/ml در بیماران بالای 16 سال باشد، یا آهن کبد بیش از ۷ میلیگرم/گرم وزن خشک کبد باشد، $\text{T2}^* \text{ MRI}$ قلب بیشتر از ۲۰ باشد و علائم بالینی واکوکار دیوگرافیک دال بردرگیری قلبی وجود نداشته باشد، توصیه به رژیم های درمانی زیر میگردد:

الف: در بیماری که تاکنون با حداکثر دوز مجاز دسفرال درمان می شده است، رژیم درمانی به دفرازیراکس تغییر داده می شود. در صورت عدم پاسخ به دفرازیراکس پس از یکسال، درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون برای بیمار شروع خواهد شد.

ب: در بیماری که تاکنون براساس درمان ترکیبی با حداکثر دوز مجاز درمان می شده است، رژیم درمانی به دفرازیراکس تغییر داده میشود.

ج: اگر بیمار تاکنون با دفرازیراکس با حد اکثر دوز و شش ماه تا یک سال درمان می شده است، رژیم درمانی با رعایت اندکس درمانی به دسفرال تغییر داده می شود و در صورت عدم حصول پاسخ مناسب می توان از دسفرال به همراه $L1$ استفاده نمود.

**(۳) در صورت MRI T2* کمتر از 20 ms ، درمان ترکیبی بصورت زیر
برای بیمار شروع میگردد:**

**الف: در MRI T2* بین ۱۰-۲۰ میلی ثانیه، درمان ترکیبی دفروکسامین
و L1 بر مبنای جدول پیشنهادی TIF توصیه میشود.**

**ب: در MRI T2* کمتر از ۱۰ میلی ثانیه، باید حداکثر دوز دسفرال
و دفریپرون (L1) [پروتکل درمان تشدید یافته] که در ادامه خواهد آمد،
تجویز گردد.**

جدول پیشنهادی درمان فرکپبی

Ferritin	<2000 ng/ml	2000-3000 ng/ml	3000-5000 ng/ml	>5000 ng/ml
DFO: 30-50 mg/kg/day	2-3 days/week	3-4 days/week	۴-۵ days/week	6 days/week

در درمان ترکیبی:

به دفروکسامین دریافتی بیمار با دوز 30-50mg/kg/day، مطابق جدول فوق، دفریپرون اضافه میشود که میتوان تا ۷ روز در هفته هر دو را تواما به بیمار تجویز کرد.

Deferiprone: 70-80 mg/kg/day in 3 divided dose (7 days/week)

اندیکاسیون های درمان ترکیبی دفروکسامپن و دفرپیرون با دوز تشدید یافته



۴) ازدیاد بار آهن فوق العاده یا بحرانی: در صورت وجود هریک از موارد زیر در حین دریافت درمان ترکیبی با حداکثر دوزاژ (بر اساس جدول پیشنهادی)، "درمان ترکیبی تشدید یافته" توصیه می گردد.

♦ الف - MRI T2* کمتر از ۱۰ میلی ثانیه (۱۲-۶ در رفرانس های مختلف گفته شده است).

♦ ب - آهن کبد بیشتر از ۱۵ میلیگرم به هر گرم وزن خشک کبد.

♦ ج - اگر در دو اندازه گیری متوالی قند ناشتا بین ۱۰۰-۱۲۵ میلی گرم باشد، یا تست تحمل قند بین ۱۴۰-۲۰۰ باشد یا بیمار مبتلا به دیابت شده باشد (بویژه اگر سابقه دیابت در خانواده وجود نداشته باشد) (در مطالعاتی که در مورد تأثیر درمان تشدید یافته ترکیبی بر اصلاح اختلال گلوکز انجام شده است برگشت پذیر بودن این عوارض ثابت شده است).

♦ د - روند رو به افزایش فریتین سرم در مقادیر بالای ۵۰۰۰ ng/ml یا در بیمارانی که علیرغم درمان های آهن زدایی مناسب و کافی، فریتین سرم به مدت حداقل ۳ ماه بالاتر از ۳۰۰۰ ng/ml باشد.

♦ ن - در صورتی که بیمار حین هر نوع درمان آهن زدایی دچار علائم قلبی زیر گردد: EF<55% ، LVEDV>40cc/m² (حجم پایان دیاستولی بطن چپ) ، بروز آریتمی یا علائم نارسائی قلبی.

♦ و- بر اساس MRI R2 پانکراس ازدیاد بار آهن پانکراس موجود باشد. (فعلاً ملاک دقیقی نداریم)

اندپکاسپون های درمان ترکیبی دفروکسامپن و دفرپرون با دوز تشدید یافته

در صورتی که بیمار حین هر نوع درمان آهن زدایی دچار علائم قلبی زیر گردد:

- ◆ $EF < 55\%$
- ◆ حجم پایان دیاستولی بطن چپ بیش از 40 cc/m^2
- ◆ آریتمی
- ◆ علائم نارسائی قلبی
- ◆ براساس R2-MRI پانکراس، شواهد ازدیاد بار آهن پانکراس موجود باشد.

درمان ترکیبی فشدپد پافنه

- ♦ بیمار در مرحله اول بستری شده و دسفرال را به صورت وریدی، 24 ساعته با دوز 60 mg/kg/day به مدت 3-5 روز دریافت می کند.
- ♦ پس از اتمام دوره 5 روزه ، بیمار با دستور دسفرال زیر جلدی و L1 مرخص می گردد.
- ♦ دوره های بستری به صورت 1-2 بار در ماه، هر بار به مدت 3 روز تکرار می شود.
- ♦ می توان دسفرال 24 ساعته را به صورت زیر جلدی نیز تزریق کرد که انتخاب روش تزریق بنا بر شرایط و درخواست بیمار می تواند متغیر باشد.

ارزیابی حین درمان ترکیبی تشدید یافته

- ♦ در ارزیابی حین درمان تشدید یافته بررسی قلب (MRI T2^*) هر ۳ ماه یک بار انجام می شود.
- ♦ اکوی قلب به صورت ماهانه تا ۳ ماه و سپس هر ۳ ماه یک بار صورت می گیرد.
- ♦ در بیمار با گرفتاری کبد در مقادیر بالای بار آهن، MRI R2 (با توجه به حساسیت بیشتر R2^* به R2) هر سه ماه یک بار انجام می گردد.
- ♦ در صورت اصلاح علائم خطر طی ارزیابی های انجام شده، بیمار میتواند به درمان ترکیبی طبق جدول پیشنهادی برگردد و نیازی به دریافت درمان شدت یافته نمی باشد.



♦ بدیهی است در بیماری که به دلیل فریتین سرم بالای 3000 ng/ml تحت درمان با دفریپرون بوده است (یعنی سایر اندیکاسیونهای شروع دفریپرون را نداشته است) و فریتین سرم وی پس از مدتی درمان به زیر 3000 µg/L کاهش پیدا کرده است، جهت کاهش دفریپرون براساس دوز و روزهای هفته میتواند براساس جدول ترکیبی پیشنهادی TIF تصمیم گرفت و عمل کرد و در صورت افت فریتین به زیر 1500 µg/L توصیه میشود، دفریپرون قطع شود.

♦ در صورتیکه دفریپرون بدلائل دیگری شروع شده باشد، طبق اندیکاسیونهای خاص هر مورد جهت تغییرات و یا قطع آن تصمیم گیری صورت می پذیرد.



نکات مهمی که در درمان آهن زدایی باید مد نظر قرار گیرد

۱- در بیمارانی که کمپلیانس به درمان وجود ندارد (بیمار کمتر از ۶۰٪ دوز اثر توصیه شده را رعایت میکند 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 خوراکی قابل تحمل تر جدید اقدام گردد.

۲- در بیماران تحت درمان با دفرایزیراکس دوز توصیه شده برای ایجاد بالانس منفی آهن، دوز مناسب $30-40 \text{ mg/kg}$ در روز میباشد.

۳- یکی از مشکلات درمان با دفریپرون عدم کمپلیانس بیماران بدلیل دفعات تجویز روزانه و تعداد زیاد قرصها و نیز مشکلات گوارشی است. پرس و جو و راهکار نظارتی لازم برای ارزیابی اطاعت درمانی بیمار میباشد.



نکات مهمی که در درمان آهن زدایی باید مد نظر قرار گیرد

۴- یکی از مشکلات عدم تمکین درمان با دفرازیراکس ، عدم تحمل گوارشی آن، مزه و ضرورت آماده سازی و مصرف دارو در حالت ناشتا میباشد که با ارایه فرآورده جدید film coated امید افزایش تمکین بیماران نسبت به دفرازیراکس وجود دارد.

۵- هر تغییر رژیم درمانی باید پس از حداقل 6 ماه تا یکسال درمان وبعد از پایش عدم پاسخ به درمان صورت پذیرد و از تغییر سریع و مکرر درمان باید اجتناب شود.

A sudden increase in serum ferritin should prompt a search for hepatitis, other infections, or inflammatory conditions. A lack of fall in SF with chelation does not therefore necessarily prove that the patient is a 'non responder' to the chelation regime.



پایش و ارزیابی عوارض درمانهای آهن زدایی



فرمول شمارش خون (CBC)

♦ در شروع درمان با L1 ، CBC هر 2 هفته یک بار تا ۳ ماه انجام می گردد و بعد از 3 ماه به صورت ماهانه انجام می شود.

♦ در صورت بروز نوتروپنی یا عفونت، قرص دفریپرون باید قطع شود. سپس با کنترل CBC بعد از بهبودی نوتروپنی، دفریپرون (L1) را میتوان مجددا تجویز کرد ولی در صورت بروز آگرانولوسیتوز، مصرف مجدد دارو کنتراندیکه میباشد.

♦ در صورت قطع دفریپرون بدلیل بروز نوتروپنی، شرایط شروع دوباره دارو به شرح زیر است:

- شمارش گلبول سفید بالای 3000 در هر میلیمترمکعب
- شمارش مطلق نوتروفیل بالای ۱۵۰۰ در میلیمترمکعب
- شمارش پلاکت بالای 100,000 در میلیمترمکعب

فرمول شمارش خون (CBC)

♦ در مورد مصرف بقیه داروهای آهن زدایی CBC ماهانه انجام می شود.

♦ در صورت بروز سیتوپنی با مصرف دفرازیراکس، دارو باید قطع شود.

♦ ترومبوسیتوپنی و یا وجود زمینه میلودیس پلاستیک از کنتراندیکاسیونهای تجویز دفرازیراکس میباشد.



اوره و کراتینین

♦ در درمان با دفرازیراکس :

♦ در صورتی که کراتینین سرم به بیشتر از ۳۳ درصد مقادیر کراتینین قبل از شروع درمان افزایش یابد و یا دو بار متوالی بیشتر از حداکثر نرمال باشد و علت دیگری برای این افزایش نداشته باشیم، دوز دارو نصف شده و بصورت هفتگی کنترل می شود.

♦ در صورتی که با کاهش دوز دارو طی ۴ هفته، سطح کراتینین کاهش پیدا نکند و یا افزایش یابد، دارو کاملاً قطع می شود. اما اگر میزان کراتینین کاهش یافته و به سطح طبیعی برسد، دارو با دوز اولیه شروع می گردد.

♦ در صورت مصرف سایر آهن زداها، کراتینین هر 6 ماه یک بار چک می شود.

فست های عملکرد کلیه

♦ در صورتیکه بنظر رسد کراتینین سیر افزایشده ای دارد، کراتینین با فواصل کمتر اندازه گیری میشود.

♦ در تمام گروههای سنی در صورت تداوم کراتینین بیش از دو برابر نرمال برای سن علیرغم کاهش دوز و یا کلیرانس کراتینین کمتر از ۴۰ سی سی/دقیقه، دارو کاملاً قطع میشود.

♦ فرمول شوارتز در اطفال برای محاسبه کلیرانس کراتینین:

$\text{serum creatinine (mg/dl) / Creatinine clearance (ml/min) = constant} \times \text{height (cm)}$

♦ ضریب ثابت معادل ۰.۵۵ در کودکان و نوجوانان دختر و ۰.۷ در نوجوانان پسر میباشد.

آخالپز ادراری

- ♦ آزمایش کامل ادرار هر ۳ ماه یک بار معمولاً توصیه میشود.
- ♦ در مصرف دفرازیراکس، آزمایش ادرار پیش از شروع دارو و سپس ماهانه توصیه میشود.
- ♦ طبق دستورالعمل شرکت تولید کننده دفرازیراکس (نوارتیس)، در صورت مشاهده پروتئینوری (پروتئین/کراتینین < ۰.۶)، دفرازیراکس موقتاً قطع میشود و با مرتفع شدن پروتئینوری میتوان دارو را از سر گرفت.
- ♦ اگر پروتئینوری بعد از یک ماه اصلاح نشد یا در صورت تکرار آن بعد از شروع مجدد، دفرازیراکس برای همیشه قطع می گردد.



نخست های عملکرد کبدی

- ♦ در صورت مصرف دفروکسامین: آنزیم های کبدی در شروع درمان، ماهانه تا 3 ماه، سپس هر 6 ماه یک بار کنترل می شود.
- ♦ در مورد دفریپرون، در شروع درمان ماهانه تا 6 ماه کنترل شده و در صورت عدم افزایش آنزیم های کبدی پس از آن، هر 6 ماه یکبار ارزیابی می گردد.
- ♦ در صورت مصرف دفرازیراکس اندازه گیری آنزیم های کبدی در شروع درمان، در ماه اول هر 2 هفته و سپس ماهانه توصیه میگردد.
- ♦ در صورت افزایش متوسط در آنزیم کبدی (طبق بعضی مقالات بین 2 - 5 برابر نرمال) و یا Child Pugh Class B دوز دفرازیراکس نصف شده و در اختلال شدید عملکرد کبد (افزایش قابل توجه در آنزیم کبدی به بیش از 5 برابر نرمال و یا Child-Pugh Class C) دفرازیراکس باید قطع شود.
- ♦ در منابع مربوط به شرکت تولید کننده دارو ذکر شده که فارماکوکینتیک دفرازیراکس در صورت وجود آنزیم های کبدی تا 5 برابر نرمال تحت تاثیر قرار نمیگیرد.

قد و وزن

♦ قد و وزن میبایست سالانه 4 نوبت اندازه گیری شود.

♦ قد نشسته بیماران هر 6 ماه یک بار اندازه گیری شده و براساس فرمول زیر مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

$$\frac{\text{قد نشسته}}{\text{قد ایستاده}} - \text{قد نشسته}$$

- این نسبت در نوزادی به طور طبیعی 1.7 و بعد از بلوغ 0.9 می باشد.

کلسیم و روی

♦ اندازه گیری کلسیم سرم، هر 6 ماه یکبار توصیه میشود.

♦ اندازه گیری سطح روی در موارد زیر توصیه میشود:

- مصرف دفریپرون (L1)
- دیابت
- وجود مشکل شنوایی و یا بینایی
- سوء تغذیه
- کاهش دانسیته استخوانی در BMD
- تأخیر رشد قدی
- وجود علائم بالینی کمبود روی

مشکلات شنوایی

♦ ارزیابی شنوایی در مصرف تمام آهن زداها در شروع درمان انجام شده و در صورت فقدان مشکل خاص، هر سال باید تکرار شود. در صورت وجود مشکل شنوایی، بررسی در فواصل کمتر توصیه میشود.

♦ ابتدا PTA دوطرفه انجام میشود.

♦ در صورت وجود مشکل، در مرحله بعد ABR توصیه میشود.

در صورت وجود مشکل شنوایی:

♦ قطع داروبه مدت یک ماه و پس از کنترل مجدد و بهبودی شنوایی دارو مجددا شروع می شود.

♦ در صورت وجود مشکل شنوایی، درمان با zinc نیز توصیه میشود.

مشکلات بینایی

- ♦ ارزیابی وضعیت بینایی سالانه در مصرف تمام آهن زدها توصیه میشود.
- ♦ در صورت استفاده از دوز بالای دسفرال، ارزیابی هر 3 ماه یکبار توصیه میشود.
- ♦ ارزیابی های بینایی شامل: دقت بینایی، میدان بینایی، دید رنگ، شب کوری، معاینه کامل قرنیه، عدسی و شبکیه می باشد.
- ♦ انجام الکترورتینوگرام در تشخیص زودرس عوارض چشمی دسفرال کمک کننده است.
- ♦ در صورت عدم امکان الکترورتینوگرام، سنجش میدان بینایی توصیه میشود.

مشکلات گوارشی

♦ این مشکلات در مصرف دفریپرون و دفرازیروکس بطور شایع دیده میشود.

♦ در مورد دفریپرون، مشکلات گوارشی در یک سوم بیماران در ماههای اول دیده میشود و معمولاً بدون هیچ مداخله دارویی مرتفع میشود. در مورد دفریپرون، مصرف آنتی اسید از دردهای گوارشی کم میکند.

♦ دردهای شکمی و بویژه اسهال و تب در حین مصرف دفروکسامین می تواند نشانه بروز عارضه خطرناک کولیت یرسینیایی باشد.

♦ در صورت شک به این عارضه توصیه به قطع دارو، بررسی اسمیرو کشت مدفوع و حتی شروع آنتی بیوتیک ضروری است.

♦ اسهال و استفراغ و ندرتا خونریزی گوارشی از عوارض ناشایع دفرازیراکس میباشد.

راشهای جلدی

♦ این عارضه با هر سه دارو ممکنست بروز کند ولی در مصرف دفرآزیروکس و دفروکسامین شایعتر است.

♦ راش خفیف ناشی از دفرآزیروکس معمولاً خفیف و گذرا بوده و اقدام درمانی لازم ندارد. ولی در موارد شدید، قطع موقت و کوتاه مدت دارو و شروع مجدد آن با مصرف همزمان استروئیدهای خوراکی ممکن است ضرورت یابد. در صورت بروز واکنش های شدید آلرژیک ، ادامه مصرف دفرآزیراکس ممنوع میباشد.

♦ در مصرف دفروکسامین، ضایعات پوستی خفیف در محل تزریق و واکنش های خارشدار و حتی آلرژیک شدید ممکنست دیده شود. بروز واکنش آنافیلاکسی کنترا اندیکاسیون مصرف دفروکسامین میباشد.

راهکارهای درمانی در زمان بروز اریتم و زخم در محل تزریق دفروکسامین

- هرویال دارو در ۵ سی سی آب مقطر حل شود.
- تغییر در محل تزریق در شکم، بازوها و رانها در روزهای متوالی توصیه میشود.
- میتوان هیدروکورتیزون در سرنگ کشید، به نحویکه در ابتدای انفوزیون تزریق شود.
- سرعت تزریق دفروکسامین با پمپ حداقل ۸ ساعت باشد.
- از اسکالپهای مخصوص تزریق زیر جلدی پونزی شکل استفاده شود.

نچوپز و پخامپن C در بیماران

خالاسمی:

- ♦ فقط در بیماران تالاسمی که تحت درمان با دسفرال یا درمان ترکیبی میباشند، توصیه به مصرف ویتامین C میشود. در اینصورت توصیه میشود ویتامین C یک تا سه ماه بعد از شروع درمان با دسفرال شروع گردد.
- ♦ به صورت خوراکی، بعد از هر بار تزریق دسفرال، با دوز ۵۰ - ۲۰۰ میلیگرم توصیه میشود.
- ♦ در موارد نارسایی قلبی، حداقل تا سه ماه بعد از شروع نارسایی و تا بهبود کامل نارسایی، ویتامین C میبایست قطع بماند.

آهن زداپی در دوران حاملگی و شیردهی

- ♦ در طی سه ماه اول حاملگی درمان آهن زداپی قطع می شود.
- ♦ در حاملگی های برنامه ریزی شده، قبل از شروع حاملگی باید سطح فریتین سرم به کمتر از ۱۰۰۰ $\mu\text{g/L}$ کاهش یابد.
- ♦ در بیماران با میزان آهن بالا و یا مشکلات قلبی درمان با دسفرال با دوز ۲۰-۳۰ mg/kg/day بعد از سه ماه اول حاملگی توصیه میشود.
- ♦ درمان با دسفرال در طی دوران شیردهی بلامانع میباشد.
- ♦ مصرف دفریپرون در حاملگی ممنوع میباشد و در دوره شیردهی توصیه میشود یا شیردهی یا مصرف دفریپرون قطع شود.
- ♦ در مورد دفرایراکس نیز مصرف در دوران حاملگی ممنوع بوده و در شیردهی نیز توصیه نمیشود.