

## تعیین اثر بخشی قرص دفریپرون در کاهش سطح سرمی فریتین در بیماران تالاسمی ماژور شهر اراک

دکتر مژگان هاشمیه<sup>۱\*</sup>، شراره خسروی<sup>۲</sup>

۱- استادیار، فوق تخصص خون و انکولوژی کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک  
۲- مربی، کارشناس ارشد پرستاری کودکان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشجوی دکترای پرستاری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت ۸۶/۷/۱۸، تاریخ پذیرش ۸۶/۸/۳۰

### چکیده

**مقدمه:** حیات بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به ترانسفوزیون است. این بیماران متعاقب ترانسفوزیون‌های مکرر دچار هموسیدروز در ارگان‌های مختلف می‌شوند و به استفاده از داروی چلاتور آهن نیاز دارند که بتواند سبب دفع آهن اضافی از بدن گردد. تنها داروی رایج و در دسترس دفروکسامین می‌باشد که تجویز زیرجلدی آن برای بیمار، بسیار عذاب آور می‌باشد. در نتیجه ضرورت وجود یک داروی چلاتور آهن خوراکی مثل دفریپرون ( $L_1$ ) احساس می‌شود. هدف از تحقیق حاضر، تعیین اثر این دارو در کاهش سطح سرمی فریتین در بیماران تالاسمی ماژور شهر اراک می‌باشد.

**روش کار:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد، ۳۳ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور، بر روی قرص  $L_1$  با دوز ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز قرار گرفتند. روش انتخاب نمونه مبتنی بر هدف بود. بیماران تا قبل از ورود به مطالعه بر روی دفروکسامین تزریقی قرار داشتند و جهت ورود به مطالعه دفروکسامین آنان قطع و به مدت ۶ ماه  $L_1$  جایگزین گردید. میانگین فریتین سرم در بیماران مذکور، در انتهای درمان با دفروکسامین (قبل از شروع  $L_1$ ) و در پایان درمان با  $L_1$  یعنی بعد از شش ماه محاسبه گردید. در تجزیه و تحلیل اطلاعات از آزمون تی زوج استفاده شد.

**نتایج:** میانگین سن بیماران  $17/2 \pm 1$  سال بود. میانگین فریتین سرم قبل از شروع دارو معادل  $1881 \pm 257$  نانوگرم در میلی‌لیتر و بعد از شش ماه درمان با  $L_1$ ،  $348 \pm 249$  محاسبه گردید که اختلاف معنی‌داری نداشت ( $p > 0.05$ ). در ۳ درصد بیماران عارضه لکوپنی بروز کرد که با قطع موقت دارو برطرف شد. در ۳۵ درصد بیماران ALT و در ۶۰ درصد AST افزایش یافت که عارضه خاصی ایجاد ننموده که با تداوم مصرف دارو اصلاح می‌شود.

**نتیجه گیری:** علیرغم افزایش مختصر میانگین فریتین بعد از درمان با  $L_1$ ، این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد و ظاهراً می‌تواند تاثیر مناسبی در دفع آهن داشته باشد. از نظر زمان، با توجه به این که بیماران مورد مطالعه ۶ ماه دارو را دریافت نموده بودند بهتر است جهت بررسی کارایی دقیق‌تر  $L_1$  مطالعاتی با طول بیشتر صورت گیرند.

**واژگان کلیدی:** دفریپرون، دفروکسامین، تالاسمی، فریتین

\*نویسنده مسئول: اراک، بیمارستان امیرکبیر

Email: mozh-hash@yahoo.com

## مقدمه

بیماران مبتلا به آنمی‌های مقاوم که وابسته به ترانسفوزیون می‌باشند (از قبیل بیماران تالاسمی ماژور) دچار تجمع آهن در اندام‌های مختلف بدن می‌شوند. هر واحد خونی که به بیمار تزریق می‌شود، حاوی ۲۰۰ الی ۲۵۰ میلی گرم آهن می‌باشد. به همین منظور این بیماران نیازمند استفاده از داروهای چلاتور آهن<sup>۱</sup> می‌باشند تا از هموسیدروز و صدمه به ارگان‌های مختلف از جمله قلب، کبد و غدد درون ریز جلوگیری به عمل آید. هموسیدروز، سبب مرگ زودرس این بیماران می‌گردد (۲،۱).

برای حدود ۳۰ سال بیماران دچار افزایش میزان آهن ناشی از ترانسفیوژن، به تزریقات شبانه دفروکسامین وابسته بوده‌اند که هم چنان خط اول درمان این اختلال می‌باشد (۲). دفروکسامین می‌بایستی با دوز ۲۰ الی ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن و آن هم از طریق یک پمپ زیر جلدی در طی ۱۲-۸ ساعت تزریق شود (۱). علیرغم افزایش قابل توجه در امید به زندگی بیماران دچار آنمی وابسته به ترانسفیوژن به دنبال استفاده از دفروکسامین، علت اصلی مرگ بیماران دچار تالاسمی ماژور هم چنان بیماری قلبی ناشی از رسوب آهن می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که دفروکسامین زیرجلدی در دو سوم بیماران دچار تالاسمی ماژور به خوبی از رسوب آهن اضافی در قلب جلوگیری نمی‌کند (۳،۴). این امر عمدتاً به این دلیل است که تزریق از طریق پمپ زیر جلدی و هم چنین عوارض موضعی تجویز دفروکسامین مشکلات فراوانی برای بیماران ایجاد می‌نماید و به همین علت تعداد زیادی از بیماران از استفاده این دارو سرباز می‌زنند. در نتیجه نیاز به وجود یک داروی iron chelator خوراکی از مدت‌ها قبل احساس می‌شد (۱،۵). برخی داروهای خوراکی چلاتور آهن در مراحل مختلف تکامل کلینیکی قرار دارند (۶،۷). از این گروه دارویی که تا به امروز بیشتر به کار گرفته شده و دارای مجوز FDA است، دفریپرون<sup>۲</sup> می‌باشد که طبق برخی

گزارشات در دفع آهن به خصوص در قلب موثرتر از دفروکسامین است (۱،۴) و در برخی مطالعات به عنوان تنها داروی فعال خوراکی چلات کننده آهن معرفی شده است (۸). L<sub>1</sub> اولین داروی خوراکی است که امیدی برای بیمارانی که نمی‌توانند داروی تزریقی را تحمل نمایند، می‌باشد (۹). این دارو در حال حاضر در کشور ما نیز در دسترس می‌باشد. L<sub>1</sub> به سرعت از طریق قسمت فوقانی دستگاه گوارش جذب می‌شود و در عرض ۴۵ دقیقه به حداکثر غلظت پلاسمایی می‌رسد. نیمه عمر پلاسمایی دارو معادل ۱۳۵ دقیقه می‌باشد (۱۰).

دوز دارو معادل ۷۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن در روز می‌باشد که به صورت خوراکی در سه دوز منقسم مصرف می‌شود. L<sub>1</sub> می‌تواند سبب دفع مازاد آهن از بدن شود و در بیمارانی که به علت واکنش‌های ازدیاد حساسیت (فرم لوکالیزه و فرم ژنرالیزه) و یا عوارض جلدی موضعی ناشی از تزریق پمپ و هم چنین عوارض بینایی و شنوایی قادر به مصرف داروی دسفرال نمی‌باشند، این دارو می‌تواند اثرات مفیدی را اعمال نماید (۱۱). از طرفی در بیمارانی که به شدت دچار اضافه بار آهن می‌باشند و پذیرش مصرف مرتب داروی دفروکسامین را ندارند، تجویز ممتد L<sub>1</sub> همراه با تزریق متناوب زیر جلدی دفروکسامین (مثلاً ۲ شب در هفته)، یک راه عملی و موثر برای کم کردن اضافه بار آهن می‌باشد (۱۲،۱۳).

هم چنین از آنجا که L<sub>1</sub> دارای خاصیت لیپوفیلیک می‌باشد، می‌تواند به تعداد زیادی از بافت‌های بدن دسترسی پیدا کند، در صورتی که دفروکسامین عمدتاً فقط به جریان گردش خون و سیستم کبدی- صفراوی محدود می‌شود. همین نکته می‌تواند توجیه کننده اثر بخشی کاربرد توام این دو دارو باشد (۱۴).

در رابطه با عوارض جانبی دارو می‌توان از آگرانولوسیتوز، عوارض مفصلی از قبیل آرتروپاتی و میوپاتی، کمبود روی، عوارض گوارشی شامل تهوع، استفراغ و بی‌اشتهایی و اختلال در تست‌های کبدی نام برد.

- 1- Iron chelator .
- 2- Deferiprone.

## روش کار

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی از نوع قبل و بعد می‌باشد. جامعه آماری، کلیه بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان امیرکبیر اراک بودند (۶۱ بیمار) که می‌بایستی هر ۲ تا ۴ هفته جهت تزریق خون به بخش تالاسمی مراجعه نمایند و به ناچار جهت جلوگیری از پدیده هموسیدروز و رسوب آهن در ارگان‌ها می‌بایستی از داروهای iron chelator استفاده کنند.

نمونه‌گیری به روش مبتنی بر هدف و با در نظر گرفتن معیارهای ورود صورت گرفت و ۳۳ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که دارای معیارهای ورود بودند، انتخاب گردیدند.

شرایط ورود به مطالعه شامل موارد زیر بودند: سن بالای ۱۰ سال، پذیرش کافی جهت استفاده از دارو و پی‌گیری‌های لازم به منظور انجام آزمایشات دوره ای برای تعیین عوارض جانبی دارو عدم وجود سابقه نوتروپنی در CBC های قبلی.

لازم به ذکر است که با توجه به محدودیت جامعه آماری، پس از انتخاب نمونه‌های لازم جهت انجام پژوهش، بیماران باقی مانده قابل یکسان سازی با نمونه‌های مورد پژوهش نبودند و امکان انتخاب گروه کنترل وجود نداشت.

این بیماران پس از قطع دسفرال، به مدت ۶ ماه بر روی درمان با قرص  $L_1$  با دوز ۷۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در سه دوز منقسم همراه با غذا قرار گرفتند. جهت بررسی اثر بخشی دارو، میزان فریتین سرم، که در حقیقت همان آهن ذخیره بافتی می‌باشد، قبل از آغاز مصرف دارو و ۶ ماه بعد (پایان مصرف دارو) اندازه گیری و با هم مقایسه شد. پایان استفاده از آن (۶ ماه بعد)، استفاده شد لازم به ذکر است که آزمایشات فریتین همه در یک آزمایشگاه و تحت نظر یک پاتولوژیست، به روش ELISA و با استفاده از کیت فریتین شرکت Radem کشور ایتالیا صورت گرفته‌اند.

اطلاعات مربوط به بیماران از قبیل سن، جنس، فریتین در ابتدای درمان، فریتین انتهای درمان، CBC های

خطرناک‌ترین عارضه مصرف دارو، آگرانولوسیتوز می‌باشد که در ۱/۸ درصد از بیماران در طی درمان طولانی مدت گزارش شده است. مکانیسم دقیق ایجاد آگرانولوسیتوز مورد بحث می‌باشد. تا به حال شواهدی دال بر دخالت مکانیسم‌های ایمنون به دست نیامده و به نظر می‌رسد که در حقیقت این عارضه ناشی از یک واکنش ایدیوسنکراتیک نسبت به یکی از متابولیت‌های داروی  $L_1$  باشد (۱۶، ۱۵).

در مطالعه‌ای، اثربخشی دفریپرون و دفروکسامین مقایسه شده است که طی آن معیار اصلی برای اثر بخشی دارو، کاهش سطح سرمی فریتین بود. نتایج نشان داد که بین دو گروه مصرف کننده دفروکسامین و دفریپرون از نظر کاهش مقدار آهن کبد و قلب تفاوتی وجود نداشت. هم چنین از نظر درجه فیروز کبدی نیز تفاوتی بین دو گروه مشاهده نشد. یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که دفریپرون می‌تواند به همان اندازه دسفرال سودمند باشد. البته در تعداد اندکی از بیماران مصرف کننده دفریپرون عوارض جانبی برگشت پذیر (به صورت افزایش ترانس آمینازهای کبد و لکوپنی) بروز نمود که با قطع دارو برطرف گردید (۱۱).

در مطالعه‌ای دیگر بر روی بیماران دچار تالاسمی که دفروکسامین دریافت می‌کردند، داروی آنها قطع و  $L_1$  آغاز گردید. سطح فریتین سرم آنان قبل و یک سال بعد از دریافت  $L_1$  اندازه گیری و مقایسه شد و مشخص گردید که میزان فریتین سرم به شکل معنی داری کاهش یافته بود (۱۷).

با توجه به عوارض و مشکلات موجود در استفاده از دفروکسامین تزریقی، ضرورت استفاده از دارویی که روش به کارگیری آسان تر و عوارض کمتری را داشته باشد، احساس می‌شود. مطالعه حاضر به هدف بررسی اثربخشی مصرف دفریپرون در بیماران دچار تالاسمی ماژور در کاهش میزان فریتین سرم و بررسی بروز عوارض در آنان، صورت گرفته است.

- افزایش BUN، کراتینی نین در هیچ یک از بیماران ایجاد نگردید.

- افزایش ALT در ۱۴ بیمار (۳۵ درصد بیماران) و افزایش AST در ۲۰ بیمار (۶۰ درصد بیماران) گزارش گردید (لازم به ذکر است که افزایش تست‌های کبدی در حین مصرف L<sub>1</sub>، عارضه شایعی می‌باشد که اندیکاسیون قطع دارو نمی‌باشد و معمولاً با ادامه مصرف دارو از بین می‌رود).

- هم‌چنین عوارض گوارشی در ۳ بیمار (۹ درصد) مشاهده گردید که بعد از کاهش مختصر دوز دارو به مدت یک هفته و شروع مجدد دارو با همان دوز اولیه در پایان هفته، برطرف گردید.

- عوارض مفصلی در هیچ یک از بیماران رویت نشد.

### بحث

در تحقیق حاضر که بر روی جامعه بیماران تالاسمیک شهر اراک انجام شد، اثر بخشی داروی دفریپرون که یک iron chelator خوراکی می‌باشد، مورد بررسی قرار گرفت. برای تعیین اثر بخشی داروی دفریپرون یا همان L<sub>1</sub>، از اندازه‌گیری آزمون فریتین سرم استفاده شد. در این مطالعه، میانگین فریتین قبل از شروع درمان با L<sub>1</sub> و شش ماه بعد از شروع درمان با L<sub>1</sub>، مقایسه گردید که این عدد از ۱۸۸۱ به ۲۴۹۵ افزایش یافت که البته معنی‌دار نبود. علت این افزایش در میزان فریتین را می‌توان ناشی از دوره کوتاه مدت مصرف L<sub>1</sub> ذکر کرد. در اغلب مطالعاتی که به نقش مثبت L<sub>1</sub> در کاهش سطح سرمی فریتین اشاره شده است، داروی L<sub>1</sub> به مدت طولانی برای بیماران تجویز شده است. در مطالعه‌ای که توسط ماگیو به مدت یک سال در کشور ایتالیا به صورت تصادفی و در چند مرکز بر روی ۱۴۴ بیمار تالاسمی ماژور صورت گرفت، ۷۱ بیمار در گروه L<sub>1</sub> و ۷۳ بیمار در گروه دفریپرون قرار گرفتند. در مطالعه مذکور معیار اصلی برای اثر بخشی دارو، کاهش سطح سرمی فریتین بود و علاوه بر آن جهت ارزیابی میزان آهن کبد و قلب از روش Magnetic resonance استفاده شد.

دوره‌ای، نتایج تست‌های کبدی و کلیوی در فواصل خاص در طی مصرف دارو و هم‌چنین بروز عوارض جانبی ناشی از مصرف دارو از جمله تهوع، استفراغ، درد شکم، آرتراژی و آرتريت در فرم‌های مخصوص ثبت گردید. در تمامی بیماران از یک نوع قرص L<sub>1</sub> ۵۰۰ میلی‌گرمی که تولید شرکت آوه سینا در داخل کشور بوده استفاده شد.

میانگین فریتین در ۳۳ بیمار مذکور، در انتهای درمان با دسفرال (قبل از شروع L<sub>1</sub>) و در پایان درمان با L<sub>1</sub> یعنی بعد از شش ماه محاسبه گردید. برای مقایسه میانگین فریتین قبل و بعد از درمان با L<sub>1</sub> از آزمون‌های آماری کی‌اس و تی زوج استفاده گردید.

پژوهش حاضر با کسب رضایت والدین پس از ارائه اطلاعات لازم و کسب مجوز لازم از شورای پژوهشی دانشگاه صورت گرفته است. در کلیه مراحل نکات بیانیه هلسینکی مورد توجه قرار گرفت.

### نتایج

میانگین سنی بیماران مورد بررسی  $17/2 \pm 1$  (حداقل ۱۰ و حداکثر ۳۴) سال بود. میانگین فریتین قبل از شروع L<sub>1</sub>،  $1881 \pm 257$  (۲۱۳۸-۱۶۲۴) نانوگرم در میلی‌لیتر و بعد از شش ماه درمان با L<sub>1</sub>، معادل  $2495 \pm 384$  (۲۸۷۹-۲۱۱۱) محاسبه گردید که در ظاهر افزایش داشته است اما با توجه به تجزیه و تحلیل آماری این افزایش معنی‌دار نبوده است. عوارض جانبی ناشی از مصرف قرص L<sub>1</sub> به شرح زیر بودند:

- لکوپنی فقط در ۱ بیمار (۳ درصد) ایجاد گردید که آن هم بعد از قطع دارو و شروع مجدد آن برطرف گردید. طبق تعریف لکوپنی به شمارش کمتر از ۴۰۰۰ گلبول‌های سفید اطلاق می‌شود.

- نوتروپنی در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد. نوتروپنی زمانی گفته می‌شود که شمارش مطلق نوتروفیل‌ها کمتر از ۱۵۰۰ باشد. شمارش مطلق نوتروفیل‌ها یا ANC<sup>۱</sup> برای تک تک بیماران محاسبه گردید.

1 - absolute neutrophil count.

کاپلان-میر<sup>۱</sup>، میزان بقای ۵ ساله عاری از بیماری قلبی، در گروه مصرف کننده L<sub>1</sub> به صورت قابل ملاحظه‌ای بالاتر بود (۱۸).

مطالعه دیگری در ایتالیا در سال ۱۹۹۷ به مدت سه سال بر روی ۵۳۲ بیمار از ۸۶ مرکز صورت گرفته است. در این بررسی در ۱۸۷ بیمار (۳۲ درصد بیماران) به علت بروز عوارض جانبی، دارو به صورت موقت و یا برای همیشه قطع گردید. میزان بروز آگرانولوسیتوز و نوتروپنی خفیف‌تر به ترتیب معادل ۰/۴ و ۲/۱ درصد گزارش گردید. بیشتر موارد نوتروپنی مربوط به بیماران جوانی بود که عمل طحال برداری برای آنها انجام نشده بود. افزایش گذرا در آنزیم‌های کبدی، علائم گوارشی و آرترالژی جزء شایع‌ترین عوارض در این بیماران بود. در این مطالعه سه ساله، افت سطح سرمی فریتین به صورت قابل ملاحظه‌ای نمایش داده شد و مشخص گردید که میزان بروز عوارض جانبی دارو بالاتر از آن چیزی نمی‌باشد که در کار آزمایی‌های بالینی کوچک گزارش گردیده است (۱۹).

در مطالعه‌ای دیگر ۱۷ بیمار تالاسمی که دفروکسامین دریافت می‌کردند، پس از قطع دارو بر روی L<sub>1</sub> قرار گرفتند و طی یک دوره یک ساله بررسی شدند. سطح فریتین سرم آنان در ابتدا  $2344 \pm 3863$  نانوگرم در میلی لیتر بود که پس از ۱۲ ماه به  $2075 \pm 3179$  کاهش یافت. در این مطالعه معمول‌ترین عوارض جانبی درد، سفتی و تورم مفصل در ۶ بیمار و تهوع در ۷ بیمار بود که همه موارد تحمل شد و نیاز به قطع درمان نبود (۱۷).

در یک بررسی دیگر بر روی ۴۹ بیمار تالاسمی، ایمنی و تاثیر درمان با L<sub>1</sub> مورد مطالعه قرار گرفت و نشان داده شد که استفاده کوتاه مدت از این دارو ایمن و موثر بوده و تاثیر درازمدت آن نیاز به مطالعات بیشتر دارد. در این بررسی عوارض گزارش شده دارو شامل اختلالات گوارشی (۳۱ درصد)، در مفصل (۱۵ درصد) و افزایش آنزیم‌های کبدی بود (۲۰).

هم‌چنین قبل و بعد از درمان به منظور اندازه گیری آهن کبد و تعیین مرحله سیروز کبدی، بیماران تالاسمی ماژور تحت بیوپسی کبد قرار گرفته و سپس با استفاده از Ishak score، میزان آهن کبدی و مرحله سیروز کبدی به دقت مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه ماگیو، در گروه تحت درمان با L<sub>1</sub>، افت سطح فریتین،  $232 \pm 619$  نانوگرم در میلی لیتر گزارش گردید و در ضمن هیچ تفاوتی از نظر کاهش مقدار آهن کبد و قلب با روش Magnetic resonance در بین دو گروه وجود نداشت. هم‌چنین از مطالعه مذکور، ۳۶ بیمار بیوپسی کبد را برای بار دوم پذیرفتند که از این تعداد، ۲۱ نفر L<sub>1</sub> و ۱۵ نفر دفروکسامین مصرف می‌کردند. میانگین کاهش محتوای آهن کبد در دو گروه  $3511 \pm 1022$  و  $5249 \pm 350$  میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن خشک کبد گزارش گردید و هیچ تفاوتی از نظر مرحله فیروز بین دو گروه مشاهده نشد. در ۵ نفر از بیماران، به علت بروز عوارض جانبی دارو قطع گردید. این یافته‌ها در کل نشان می‌دهد که L<sub>1</sub> به همان اندازه دسفرال می‌تواند در درمان مبتلایان به تالاسمی ماژور سودمند باشد (۱۱).

در مطالعه دیگری که توسط آندرسون و همکاران انجام شده، محتوای آهن میوکارد و هم‌چنین عملکرد قلب در ۱۵ بیمار تحت درمان طولانی مدت با L<sub>1</sub>، با ۳۰ بیمار مصرف کننده دفروکسامین مورد مقایسه قرار گرفته است. غلظت آهن میوکارد با روش MRI T2 اندازه‌گیری شد. این مطالعه نشان داد که در گروه مصرف کننده L<sub>1</sub>، غلظت آهن میوکارد به مراتب پایین‌تر و Ejection fraction بالاتری وجود داشت (۴).

در مطالعه دیگری که توسط پیگ و همکاران بر روی ۵۴ بیمار تالاسمیک تحت درمان با L<sub>1</sub> و ۷۵ بیمار تحت درمان با دفروکسامین صورت گرفت و بیماران به مدت ۶ سال پی‌گیری شدند، نشان داده شد که اثرات حفاظتی داروی L<sub>1</sub> بر روی قلب به مراتب بالاتر از دفروکسامین زیر جلدی می‌باشد. به طوری که براساس آنالیز

سرم می‌باشند. با توجه به این که مشکلات تزریق دفروکسامین موجب می‌شود که در درازمدت بیماران کارآیی خود را در مصرف آن از دست بدهند، در صورتی که تاثیرات مثبت  $L_1$  در مطالعات بعدی (مطالعات با نمونه بیشتر و به مدت طولانی تر) اثبات گردد، می‌تواند جایگزین مناسبی برای دسفرال باشد.

پیشنهاد می‌شود که مطالعاتی به شکل زیر در این زمینه صورت گیرند:

- تحقیقی مشابه به مدت طولانی تر (حداقل به مدت ۲ سال)

- تحقیقی مشابه با تعداد نمونه بیشتر

- تحقیقی در ارتباط با مصرف توام دفروکسامین و  $L_1$

### تشکر و قدردانی

طرح حاضر طرح تحقیقاتی مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد که بدین وسیله از معاونت محترم آموزشی پژوهشی دانشگاه قدردانی به عمل می‌آید. هم چنین از همکاران گرامی جناب آقای دکتر دانشمند و جناب آقای دکتر رضایی و نیز سرکار خانم دکتر دره که در اجرای این طرح همکاری فرمودند، قدردانی می‌گردد.

### منابع

- Hoffbrand AV. Oral iron chelators. Seminars in Hematology 1996; 33(1): 1-6.
- Transfusion medicine. Deferiprone shows potential for first-line iron chelating drug. Obesity, Fitness & Wellness Week 2005; 1498.
- Thalassemia therapy. Deferasirox and Deferiprone are useful for iron overload in thalassemia major. Medical letter on the CDC & FDA 2006; 88.
- Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, et al. Comparison of effects of oral Deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta thalassemia. The Lancet 2002; 360: 516-20.
- Stumpf JL. Deferasirox. Am J Health Syst Pharm 2007; 64(6):606-16.

بنابراین همان طوری که در مطالعات انجام شده بر روی  $L_1$  گزارش گردیده، در کلیه موارد، اثر بخشی  $L_1$  منوط به مصرف طولانی مدت دارو می‌باشد و شاید یکی از دلایل توجیه کننده افزایش مختصر میزان فریتین سرم در گروه بیماران تالاسمی ماژور شهر اراک، تجویز کوتاه مدت  $L_1$  به این بیماران بود.

در هیچ یک از مطالعات فوق، عارضه جانبی خطرناکی در زمان مصرف  $L_1$  (از جمله آگرانولوسیتوز) رویت نشد که در بیماران ما نیز، این امر صادق بود.

از دیگر تفاوت های مولکول  $L_1$  با دسفرال این است که مولکول  $L_1$ ، به علت وزن مولکولی کم، سریع تر و آسان تر وارد سلول می‌گردد و به آهن درون سلولی متصل می‌شود و آن را به خارج از سلول می‌راند. به همین علت در مصرف کوتاه مدت  $L_1$ ، افزایش فریتین سرم مشاهده می‌شود. این پدیده خود می‌تواند اثرات مفیدی در درمان بیماران تالاسمی ماژور داشته باشد، به طوری که مولکول  $L_1$  به علت وزن مولکولی کم، وارد سلول شده و به آهن درون سلولی متصل می‌گردد و سپس در مرحله بعد این آهن را در اختیار مولکول دسفرال که پایدارتر است (ولیکن به علت بزرگ بودن مولکولهایش نمی‌تواند وارد سلول شود)، قرار می‌دهد. این پدیده که تحت عنوان "shuttle effect" گفته می‌شود، سبب بروز اثر افزایشی<sup>۱</sup> در درمان توام دفروکسامین و  $L_1$  می‌گردد(۱۱).

از محدودیت‌های پژوهش حاضر این بود که با توجه به این که مصرف این دو دارو بر عهده خود بیماران و خانواده آنان بوده است، چگونگی مصرف آنها به خوبی قابل کنترل نبوده است که تلاش شده بود این مورد با آموزش به آنان برطرف گردد.

### نتیجه گیری

نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که دفروکسامین و  $L_1$  دارای تاثیر مشابهی در کاهش فریتین

1 - additive.

6. Kontoghiorghes GJ, Eracleous E, Economides C, Kolnagou. Advances in iron overload therapies. Prospects for effective use of deferiprone (L1), deferoxamine, the new experimental chelators ICL670, GT56-252, L1Nall and their combinations. *Curr Med Chem* 2005; 12(23): 2663-81.
7. Kontoghiorghes GJ. Future chelation monotherapy and combination therapy strategies in thalassemia and other conditions. Comparison of deferiprone, deferoxamine, ICL670, GT56-252, L1nall and starch deferoxamine polymers. *Hemoglobin* 2006; 30(2):329-47.
8. Kontoghiorghes GJ, Neocleous K, Kolnagou. Benefits and risks of Deferiprone in iron overload in Thalassemia and other conditions: comparison of epidemiological and therapeutic aspects with deferoxamine. *Drug* 2003; 26(8): 553-84.
9. Thalassemia. Oral iron treatment reported safe and effective for thalassemia patients. *Drug Week* 2003; 379.
10. Al-Refaie FN, Hoffbrand AN. Oral iron chelating: the L1 experience. *Baillie's clinical hematology* 1994; 7 (4): 914-959.
11. Maggio AD, Amio G, Morabito A. Deferiprone versus desferioxamine in patients with the thalassemia major: A randomized clinical trial. *Blood cells, Molecules and Diseases* 2002; 98 (2):143 -167.
12. Grady R W, et al. 9<sup>th</sup> International conference on oral chelation, Hamburg, 1999 .
13. Agarwal MB, et al. 9<sup>th</sup> international conference on oral chelation , Hamburg , 1999 .
14. Grady RW, Giardina PJ. Iron chelation: Rational for combination therapy in Iron chelators: New development strategies. The saratoga group, Ponte Verde Beach; 2000. p. 993-310.
15. Al-Refaie FN, Wilkes S, Wonke B, et al. Effects of L1 and desferioxamine on myelopoiesis using a liquid culture system. *British Journal of Hematology* 1994; 87: 196-198.
16. Cunningham JM, Al-Refaie FN, Hunter A, et al. Differential toxicity of o-Ketohydroxypyridine iron chelators and desferioxamine to human hematopoietic precursors in vitro. *European Journal of Hematology* 1997; 52: 176-179.
17. Taher A, Chamoun FM, Koussa S, Saad MA, Khoriaty AI, Neeman R, Kourad FH. Efficacy and side effects of deferiprone (L1) in thlassemia patients not compliant with desferrioxamine. *Acta Haematol* 1999; 101(4): 173-7.
18. Pig A, Gagliote C, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and desferioxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Hematologica* 2003; 88 (5): 489 – 946.
19. Ceci A, Bariardi P, Felisi M. The safety and effectiveness of deferiprone in a large scale, 3 year study in Italian patients. *British Journal of Hematology* 2002; 118: 330-336.
20. Ha SY, Chik KW, Ling SC, Lee AC, Luk CW, Lam CW. A randomized controlled study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin* 2006; 30(2):263-74.

## Determining the efficacy of Deferiprone (L<sub>1</sub>) on decreasing ferritin levels of Thalassemia patients in Arak city

Hashemieh M<sup>6\*</sup>, Khosravi Sh<sup>7</sup>

### Abstract

**Introduction:** Thalassemia patients are transfusion dependent and the consequence of these repeated transfusions is hemosiderosis. Therefore these patients need iron chelator drugs. Desferioxamine is an iron chelator drug that its route of administration is subcutaneous which is very difficult for patients. Deferiprone (L<sub>1</sub>) is an oral iron chelator drug that its usage is easy for thalassemic patients. The aim of this study is the assessment of efficacy of L<sub>1</sub> on ferritin level in Arak city during 6 months.

**Materials and Methods:** In this before and after clinical trial study, 33 patients underwent treatment with L<sub>1</sub>. Dose of L<sub>1</sub> was 75 mg/kg/day. The mean of ferritin level in 33 patients who were on treatment with L<sub>1</sub> have been evaluated before and 6 months after receiving the drug. Data was analyzed using paired t-test.

**Results:** The mean age of patients was 17.2±1 years (10-34 years old). The mean ferritin level before administration of L<sub>1</sub> was 1881±257 mcgr/l and after administration of the drug was 2495±384 which had no significant difference. Side effects were leukopenia (3%), rise of ALT (35%) and increase of AST (60%) which were all transient.

**Conclusion:** Although the level of ferritin increased after the treatment with L<sub>1</sub>, but there was no significant difference and it seems that the drug can have a good effect in decreasing iron. All of the patients in this study have received the drug for 6 months. Therefore we need other studies with longer duration in order to assess the efficacy of deferiprone.

**Key words:** Deferiprone, Deferoxamine, Thalassemia, Ferritin

\*Corresponding author; Email: mozh-hash@yahoo.com

6 - Assistant professor, pediatric hematologist & oncologist, Arak University of medical sciences

7 - Lecturer, MSc of pediatric nursing, school of nursing and midwifery, Arak University of medical sciences, student of PhD of nursing, Shahid Beheshti University of medical sciences