

- معاون محترم آموزشی دانشگاه
- معاون محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه
- معاون محترم بهداشت دانشگاه
- معاون محترم غذا و دارو دانشگاه
- معاون محترم توسعه مدیریت و منابع دانشگاه
- رئیس محترم شورای هماهنگی نظام پزشکی استان آذربایجان شرقی
- رئیس محترم مرکز آموزشی درمانی: امام رضا (ع) اسدآبادی الزهرا (س) رازی سینا شهدا شهیدمدنی طالقانی کودکان علوی نیکوکاری باباباگی
- مدیر عامل محترم کلینیکهای تخصصی و فوق تخصصی دانشگاه (کلینیک شیخ الرئیس، پردیس، قائم، بزرگمهر، آتیه، آزادی، گلگشت، نور، بهاران، آبان و ...)
- رئیس محترم اداره امور آزمایشگاه های استان
- رئیس محترم دانشکده دندان پزشکی
- رئیس محترم دانشکده توانبخشی
- مدیر محترم شبکه بهداشت و درمان: آذرشهر اهر بستان آباد بناب جلفا چاروايماق خداآفرین سراب شیبستر عجبشیر کلیر مرند ملکان میانه هریس هشتروند ورزقان
- سرپرست محترم شبکه جامع و همگانی سلامت اسکو
- رئیس محترم بیمارستان: شمس شفا زکریا بهبود شهریار امیر المؤمنین نورنجات شهید محلاتی ۲۹ بهمن عالی نسب ۵۲۲ ارتش فجر پزشکان ولی عصر تبریز الغدیر
- موضوع: دستورالعملها و راهنماهای بالینی وزارت متبوعه - دستورالعمل درمان آهین زدایی در بیماران تالاسمی - شهریور ماه ۹۷

با سلام و احترام؛

پیرو نامه شماره ۵/۹۳۷۸۳-۹۷/۶/۳، به پیوست تصویر نامه شماره ۴۰۰/۱۲۴۵۵ -

۹۷/۵/۳۰ در خصوص "دستورالعمل درمان آهین زدایی در بیماران تالاسمی" و ضمایم مربوطه وزارت

بهداشت، درمان آموزش پزشکی، جهت استحضار، اقدام و بهره برداری ایفاد میگردد.



شماره: ۵/۹۵۵۹۵

تاریخ: ۱۳۹۷/۰۶/۰۵

پیوست: ندارد

آدرس: <http://hetas.behdasht.gov.ir> و <http://treatment.tbzmed.ac.ir> منوی ارزیابی
فناوری، تدوین تعرفه و استاندارد، قسمت راهنماهای بالینی و استاندارد

دکتر حجت پورفتحی
معاون درمان

رونوشت (به انضمام نامه فوق الذکر):

دکتر وحید مجیدی مدیرکل بیمه سلامت استان آذربایجان شرقی
دکتر نیکنامی رئیس تأمین اجتماعی
اداره بهداشت و درمان کمیته امداد امام خمینی (ره)
بیمه خدمات درمانی نیروهای مسلح استان آذربایجان شرقی
جناب آقای دکتر محمدرضا شیخ بستان آباد مدیر نظارت، اعتبار بخشی و صدور پروانه امور درمان
جناب آقای علی اکبر ابهری کارشناس شبکه
جناب آقای ابهری مسئول محترم واحد رایانه معاونت درمان جهت بارگذاری در سایت اینترنتی معاونت درمان
(منوی اصلی: استانداردها و راهنماهای بالینی)

شیوه نامه درمان آهن زدایی در بیماران تالاسمی

معاونت درمان وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی

با همکاری

انجمن خون و سرطان کودکان ایران

مرداد ۱۳۹۷

گردآورندگان/نویسندگان:

دکتر حسن ابوالقاسمی ، دکتر ثمین علوی ، دکتر پیمان عشقی، دکتر راضیه حنطوش زاده

کاربران هدف :

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

عرصه بکارگیری: تمامی محل های پذیرش بیماران تالاسمی؛ درمانگاه،بیمارستان،سرپایی،بستری و...

پیشگفتار

امروزه، پیشرفت بشر در حوزه ی فناوری تولیدات دارویی؛ ارتقای مراقبت های پزشکی و بهبود شیوه زندگی در بیماران تالاسمی، منجر به ایجاد نظام سلامت محور و در نهایت ارتقای کیفیت زندگی بیماران شده است. بنابراین نظام سلامت کشور برای رفع معضلات درمانی بیماران تالاسمی همت ویژه ای گماشته است. با توجه به شیوع جغرافیایی تالاسمی در ایران بدلیل قرار داشتن در کمربند تالاسمی، این بیماری علاوه بر شیوع بالا در برخی مناطق کشور، تقریباً در تمام مناطق کشورمان دیده می شود.

با توجه به ماهیت ارثی بودن سندرم تالاسمی، نیاز به مراقبت و توجه مادام العمر بیماران نیاز است و درمان این بیماران نیاز به همکاری جامع بین گروه های تأثیر گذار در درمان اعم از پزشکان، پرستاران و ... می باشد. با توجه به تنوع پروتکل های موجود در درمان آهن زدایی و نیز اهمیت به روز رسانی برنامه های درمانی، مجموعه پیش رو با تلاش این معاونت و همکاری علمی انجمن خون و سرطان کودکان ایران تدوین گردیده است تا مدیریت درمان آهن زدایی در این بیماران به روش یکسان و متناسب با استراتژی مبنی بر شیفت درمان از تزریقی به خوراکی انجام گردد. این راهنما به عنوان دستورالعمل گام به گام تجویز و مصرف داروهای آهن زدا در دسترس درمانگران بخش های تالاسمی قرار می گیرد.

در پایان، شایسته است مراتب قدردانی خود را به سبب تلاش و پی گیری جناب آقای دکتر ابوالقاسمی رییس محترم انجمن خون و سرطان کودکان ایران و سایر همکاران در تدوین راهنمای درمان آهن زدایی در بیماران تالاسمی اعلام دارم.

دکتر قاسم جان بابایی

معاون درمان

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

مقدمه

اضافه بار آهن (Iron overload) مشکل اصلی در بیماران تحت تزریق خون منظم از جمله مبتلایان به تالاسمی ماژور می باشد. در شرایط نرمال مقدار جذب و دفع آهن در بدن انسان حدود ۱ میلی گرم در روز می باشد. در هر واحد خون تزریق شده حدود ۲۰۰-۲۵۰ میلی گرم آهن وجود دارد. بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور که ۲-۴ واحد در ماه خون می گیرند، در حدود روزانه معادل ۰/۶-۰/۳ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم و سالیانه حدود ۵-۱۰ گرم آهن اضافی دریافت می کنند. بدن انسان فاقد هرگونه مکانیسم جهت دفع آهن می باشد. از این رو در بیماران تالاسمی علاوه بر اضافه بار آهن ناشی از تزریقات مکرر خون، به دلیل تولید فاکتورهای چون GDF-15 و پروتئین هایی چون TWSGI از اریتروبلاست ها که سبب مهار سنتز hepcidin می شوند، جذب آهن از دستگاه گوارش نیز افزایش می یابد. به همین دلیل در بیماران مبتلا به تالاسمی اینترمدیا که هیچ گونه دریافت خون ندارند و نیز افزایش بار آهن به تدریج رخ می دهد و نیاز به شلاتور های آهن پیدا می شود. در صورت عدم پیشگیری از رسوب آهن در بافت ها و نبود درمان صحیح و مؤثر اضافه بار آهن در بیماران تالاسمیک باعث می گردد تا به کبد و ارگان های آندوکراین آسیب وارد شود، از همه مهمتر درگیری قلبی نیز بوجود می آید و در نهایت نارسایی قلبی یا آریتمی در دهه دوم عمر ممکن است عارضه جدی و تهدید کننده حیات در این بیماران باشد.

با توجه به اهمیت کیفیت زندگی، انتخاب برنامه درمانی که پذیرش بهتر بیمار را در پی خواهد داشت، ضروری است. برنامه ای که حتی الامکان خوراکی، یک بار در روز و در دسترس باشد.

دکتر حسن ابوالقاسمی

ریس انجمن خون و سرطان کودکان ایران

آشنایی کلی با داروهای آهن زدایی

سه گروه داروی اصلی آهن زدا که در حال حاضر مجوزهای لازم جهت درمان مؤثر آهن زدائی دارد، شامل: دفروکسامین (DFO)، دفریپرون (DFP) و دفرایراکس (DFX) می باشند که به تنهایی یا به شکل ترکیبی می توان از آنها برای درمان آهن زدائی استفاده نمود. تفاوت این داروها بر اساس خصوصیات فارماکولوژیک، نحوه مصرف، دوزاژ مصرفی، سطح پلاسمایی و روش دفع آنها می باشد. دیگراینکه کارآیی این داروها به ویژه اثر اختصاصی هر کدام بر دفع آهن در هر ارگان خاص متغیر می باشد و تفاوت در پروفایل عوارض جانبی آنها سبب بوجود آمدن پروتکل های درمانی مختلف شده است.

الف-دفرایراکس: Deferasirox

دفرایراکس جدیدترین داروی آهن زدایی است که در سال ۲۰۰۶ به صورت تجاری و از اواسط ۲۰۰۹ رسماً عرضه شد. دفرایراکس اثر بسیار اختصاصی روی آهن دارد. دفرایراکس یک مولکول سه دندانه ای (tridentate) میباشد.

- قرص های دفرایراکس دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرمی در دسترس است. این قرصها را نباید نصف یا خرد کرد، بنابراین توصیه می شود نوع قرص انتخابی را بر حسب دوزاژ محاسبه شده گرد کرد و تجویز کرد، برای مثال چنانچه در کودک با وزن ۱۵ کیلوگرم، نیاز به دوز ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلو باشد، دوز لازم ۴۵۰ میلی گرم محاسبه شده، بنابراین یک قرص ۵۰۰ میلی گرمی تجویز می گردد.
- همچنین قرص دفرایراکس نباید جویده شود. آنها را باید در آب یا آب سیب در یک لیوان شیشه ای و با قاشق غیر فلزی کاملاً حل کرد و با شکم خالی حدوداً نیم ساعت قبل از غذا مصرف کرد.

آدرس: میدان صنعت - بلوار فرحزادی - خیابان ایوانک شرق - ساختمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی - بلوک A طبقه سوم

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

- مصرف آنتی اسیدهای آلومینیومی ، همراه یا نزدیک مصرف دارو ممنوع است.
- دفرازیراکس سریع جذب میشود و طی ۱-۳ ساعت به حداکثر سطح پلاسمایی خود می رسد.
- دارو به صورت متصل با آهن از طریق مدفوع دفع می شود، بنابراین تغییر رنگ ادرار به رنگ قرمز در مصرف این دارو برعکس دو داروی قبلی پیش بینی نمی شود .
- از آنجائیکه دفرازیراکس نسبتاً عمر طولانی حدود ۱۱ تا ۱۶ ساعت در بدن دارد ، سطح دارو در تمام ۲۴ ساعت در حد تراپیوتیک باقی می ماند ، با وجود این پوشش آهن زدایی مطلوبی در تمام طول شبانه روز ایجاد می کند. نیمه عمر دارو در دوزهای بالاتر بیشتر است.
- کارایی دفرازیروکس با دوز ۲۰-۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن قابل مقایسه با دوز ۴۰-۶۰ mg/kg از دفروکسامین (برای ۵ روز در هفته) می باشد. دوز دفرازیراکس ۲۰-۴۰ میلی گرم یک بار در روز می باشد که بصورت محلول در آب یا آب سیب مصرف می گردد.
- دوز شروع دارو 20 mg/kg است که بر اساس میزان فریتین ۵-۱۰ میلی گرم هر بار افزایش می یابد ، در صورتی که فریتین بالای ۲۵۰۰ باقی ماند تا ۴۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن قابل افزایش است.
- برای موارد تالاسمی اینترمدیا که سطح فریتین بالای ۵۰۰ تا ۸۰۰ دارند این دارو با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلو وزن بدن استفاده خواهد شد.
- شایعترین عوارض ناخواسته ناشی از مصرف دفرازیراکس اختلالات گوارشی و راش پوستی است. بروز اسهال با توجه به دوز دارو نیز دیده می شود . افزایش خفیف و غیر پیشرونده درکراتینین و آنزیم های کبدی نیز از عوارض دارو می باشد.
- مصرف دفرازیراکس در نارسایی کبد و کلیه ممنوع است، همچنین استفاده از دفرازیراکس در بیماران که اضافه بار آهن بالایی ندارند و نیز در بیماران تالاسمی با فریتین کمتر از ۵۰۰ نانوگرم به دلیل بروز توکسیسیته پیشنهاد نمی شود.

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

- مصرف دفرازیراکس در بیماران با اضافه بار آهن شدید به ویژه در قلب (MRI کمتر از ۶) مونوتراپی

توصیه نمی گردد و درمان ترکیبی با دفروکسامین و دفریپرون و دیگر درمان ها برتری دارد .

- نارسایی کبد، کلیه و حتی مغز استخوان (آگرانولوسیتوز) در استفاده از دفرازیراکس در بیماران گزارش

شده است ، همچنین استفاده از دفرازیراکس با همان دوز ولی به صورت جداگانه و دو بار در روز در بیماران

گزارش شده است که افزایش کمپلیانس بیماران را در پی داشت.

لازم به ذکر است که مولکول دفرازیراکس در ایران با نام های اکسجید، اسورال و دفرازیراکس موجود است

که در این میان اکسجید تولید شرکت داروسازی نوارتیس است و دو داروی اسورال و دفرازیراکس تولید

شرکت های دارویی ایرانی می باشند.

بعد از گذشت کمتر از یک دهه استفاده از دفرازیراکس با نام تجاری اکسجید (exjade)، به تازگی همان شرکت

سازنده فرمولاسیون جدیدی از دارو را به نام **Jadenu** وارد بازار کرده است که ماده اثربخش آن همان مولکول

دفرازیراکس است ولی تحمل گوارشی بیشتری دارد و در کودکان بالای ۲ سال قابل تجویز است. این فرآورده انواع

۹۰، ۱۸۰ و ۳۶۰ میلی گرمی دارد ، چه در شکل قرص کامل (film coated) و چه به شکل گرانول های ریز شده

دسترسی زیستی بالاتر و تحمل گوارشی بهتری دارد. در مصرف **Jadenu** مانند اکسجید ضروری است ، قبل از

شروع تست های کبدی و کلیوی بررسی شوند. قرص را می توان بدون حل کردن و به صورت کامل با آب یا حتی

غذای سبک مصرف کرد (کمتر از ۷ درصد چربی و حدود ۲۵۰ کالری). این دارو با دوز ۱۴ میلی گرم به ازای هر

کیلوگرم شروع می شود و بر اساس فریتین سرم در هر جلسه ۳،۵-۷ میلی گرم /کیلوگرم (تا رسیدن به سطح فریتین)

موردنظر افزایش می یابد ، چنانچه فریتین سرم با دوز ۲۱ میلی گرم/کیلوگرم کنترل نشود و به طور پی یا پی بالای

۲۵۰۰ بود، می توان دوز دارو را تا ۲۸ میلی گرم/کیلوگرم افزایش داد. بر اساس آخرین اطلاعات داروی ایرانی مشابه

Jadenu نیز تولید و در استانه ورود به بازار است.

ب- دفروکسامین (Deferroxamine)

- دفروکسامین دارویی است که بیشترین تجربه در درمان آهن زدائی را دارد. مولکول این دارو شش دندانه ای (hexadentate) می باشد. این فرآورده مصرف تزریقی داشته و ویال های ۵۰۰ میلی گرمی آن در دسترس است.
- تزریق دارو معمولاً به صورت انفوریون زیرجلدی توسط خود بیمار و از طریق یک پمپ انجام می گردد.
 - به دلیل نیمه عمر بسیار کوتاه دارو (۲۰-۳۰ دقیقه) و جهت نیل به نتایج مطلوب، زمان انفوزیون طولانی و از ۸-۱۲ ساعت در شبانه روز پیشنهاد می گردد. توصیه می شود این دارو ۵ روز (یا شب) در هفته تزریق شود.
 - دوز معمول دارو $40 - 30 \text{ mg/Kg}$ در روز است ولی دوزهای بالاتر تا ۶۰ میلی گرم/کیلوگرم نیز در روز در بیماران با اضافه بار شدید آهن توصیه می گردد.
 - دفع آهن در مصرف دفروکسامین از طریق ادرار و مدفوع است.
 - مصرف صحیح دفروکسامین می تواند عوارض کبدی و آندوکراین را کاهش دهد، اگرچه ممکن است گاهی در بعضی بیماران علیرغم مصرف دفروکسامین، عوارض رسوب آهن در قلاب عارض شده که در نهایت باعث نارسائی قلبی شود، ولی مهمترین علت عدم کارائی دفروکسامین در چنین مواردی نبود کمپلیانس بیمار به دلیل مشکلات بوجود آمده از استفاده پمپ و سوزن و یا با شیوع کمتر آلرژی به دارو و یا عوارض موضعی ناشی از انفوزیون دارو می باشد.
 - حداکثر سطح مجاز فریتین سرم براساس سن با فرمول زیر محاسبه می گردد:

میانگین دوز روزانه دسفرال دریافتی

فریتین سرم

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

نسبت حاصل از این کسر "اندکس پورتر" نامیده می شود که بهتر است به بالای ۰/۰۲۵ نرسد. بنابراین با در نظر گرفتن حداکثر مجاز اندکس پورتر و براساس حداکثر دوز مجاز روزانه دفروکسامین در هر سن می توان نتیجه گرفت ، سطح فریتین سرم قابل قبول در اطفال حداکثر 1500 ng/ml و در سنین بالای ۱۶ سال حداکثر 2500 ng/ml است.

- عوارض دفروکسامین عمدتاً در بیماران با ذخایر آهن پایین ، به ویژه در کودکان اتفاق می افتد. از شایعترین عوارض بروز واکنش های موضعی می تواند ، اریتم و سفتی در محل تزریق باشد. مهم ترین عوارض آن ، شامل آسیب به شبکه (شب کوری، کاهش میدان بینائی، رتینیت پیگمانته، تغییرات در الکترورتینوگرافی)، اختلال شنوایی حسی-عصبی در فرکانس های بالا، اختلال رشد و عوارض استخوانی شبیه ریکتز، افزایش احتمال کولیت یرسینیایی، تغییرات متافیزی و آسیب به جسم مهره همراه با اختلال در طول قد نشسته است . لازم به ذکر است که این دارو با عنوان دسفرال (برند اصلی) و نام های دسفوناک (تولید شرکت روناک دارو) و دفروکسامین (تولید شرکت جابرین حیان) در بازار ایران موجود است.

ج- دفریپرون (L1 or Ferriprox) :

دفریپرون یک ترکیب دو دندانه ای (**bidentate**) است که از سال ۱۹۹۵ در اروپا به عنوان آهن زدا استفاده می شده است و در سال ۲۰۱۱ تأییدیه **FDA** آمریکا را نیز دریافت نمود.

- 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 سریعاً نیز از پلاسما پاک می شود و ۸۵٪ آن در کبد به یک مشتق گلوکورونیدی تبدیل می گردد. اختلاف در سرعت این تبدیل ، ناشی از تفاوت های فردی در میزان کارایی این دارو در بیماران مختلف می باشد. این فرآورده به صورت قرص های ۵۰۰ میلی گرمی در دسترس است.

آدرس : میدان صنعت - بلوار فرحزادی - خیابان ایوانک شرق - ساختمان وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی - بلوک A طبقه سوم



معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

- برای رسیدن به بهترین نتیجه ، قرص های دفریپرون معمولاً سه بار در روز تجویز می گردند. دوز شروع کننده معمولاً 75 mg/kg در روز است که می توان تا 100 mg/kg در روز 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 زدای موجود دفریپرون کمترین وزن مولکولی را دارد ، لذا وارد سلول می گردد و با آهن موجود در اجزای داخل سلولی مثل لیزوزوم ها و میتوکندری متصل می شود.
- برای کاهش بار آهن قلب دفریپرون به دفروکسامین برتری دارد ولی توانایی و کارایی هر دو دارو در آهن زدایی کبد یکسان می باشد. دفع آهن در مصرف دفریپرون عمدتاً از راه ادرار می باشد.
- دفریپرون عمدتاً در بچه های بالای شش سال تجویز می گردد ولی در دو مطالعه که در آخرین شماره دستورالعمل TIF (سال ۲۰۱۴) نیز موجود است ، در گروه های سنی پایین تر نیز تجویز شده است و کنتراندیکاسیون ندارد.
- شایع ترین عوارض دفریپرون عوارض گوارشی شامل : تهوع ، استفراغ و درد شکمی می باشد. جدی ترین عارضه آن آگرانولوسیتوز (شمارش مطلق گرانولوسیت کمتر از ۵۰۰ در میلیتر مکعب) 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 می شود در سال اول مصرف دارو ، به طور مرتب فرمول شمارش خون بررسی شود و بیماران در صورت بروز تب و گلو درد سریعاً به پزشکشان مراجعه نمایند. نوتروپنی (با شدت کمتر از آگرانولوسیتوز) با شیوع بیشتری دیده می شود و با قطع دارو برگشت پذیر است. در این موارد شروع دوباره دارو بلامانع است. آرتروپاتی که عمدتاً در مفاصل بزرگ خصوصاً زانو دیده می شود ، ممکن است درصدی از بیماران را

آدرس : میدان صنعت – بلوار فرحزادی – خیابان ایوانک شرق – ساختمان وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی – بلوک A طبقه سوم

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

درگیر کند که با قطع دارو بهبود خواهند یافت 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 بدون قطع دارو بیشتر به سطح نرمال برمی گردد. درصد بسیار پایینی از بیماران (۱٪) ممکن است آنزیم های کبدی شدید افزایش یابد و پایدار گردد که منجر به قطع همیشگی دارو گردد. دفریپرون به طور معمول سبب فیبروز کبدی نمی شود. به دلیل وجود گزارشاتی دال بر کاهش خفیف سطح روی سرم می توان از ترکیبات روی کمک گرفت بدون اینکه تداخلی در اثرات آهن زدایی دارو ایجاد نماید.

- یکی از نکات جالب و مهم در مورد آهن زدایی با دفریپرون، این است که درمان با دوزهای بالای دفریپرون حتی در بیماران با سطح فریتین پایین که تحت درمان با دوزهای بالای دفریپرون هستند، امکان پذیر می باشد و توکسیسیته ظاهر نمی گردد، درست حالتی که در مصرف دفروکسامین احتمال وقوعش زیاد است. ولی در مجموع، مقادیر دفریپرون در کاهش خفیف بار آهن در بدن کارآیی چندانی ندارد و توصیه نمی گردد.

انواع روشهای درمان آهن زدایی

الف-درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون :

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 نگرفته اند، پیشنهاد شده است. در این روش ترکیبی دفریپرون وارد سلول ها شده و به آهن متصل می گردد و آن را تحویل دفروکسامین در خارج از سلول می دهد تا از راه ادرار یا مدفوع دفع شود. سپس دفریپرون می تواند دوباره وارد سلول ها شود و دوباره به مولکول های آهن بپیوندد.

- درمان ترکیبی به صورت یک روز درمیان برای هرکدام از داروها (alternate) و یا به شکل پشت سرهم (sequential)، برای مثال دفریپرون (چهار روز در هفته) با دوز 75 mg/kg و دفروکسامین (سه روز در هفته) با دوز 50 mg/kg تجویز گردد.

- در پروتکل های درمان ترکیبی، دوز دفریپرون $50-100 \text{ mg/kg}$ و دوز دفروکسامین از $60-20 \text{ mg/kg}$ در روز، طی ۱ تا ۷ روز در هفته قابل تغییر است.

- در بیمارانی که در فاز نارسائی قلبی هستند، هردو دارو، هر روز (توأم) تجویز می گردد. درمان ترکیبی را می توان با تغییر دوزها یا تغییر تعداد روزهای دریافت دفروکسامین در هفته افزایش یا کاهش داد. در جمع بندی مطالعات موجود احتمال بروز آگرانولوسیتوزیس در درمان ترکیبی بیش از درمان مونوتراپی با

دفریپرون است.

ب-درمان ترکیبی دفروکسامین/دفرایزیراکس:

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 دفرایزیراکس به گروه داروهای آهن زدا و اثبات آن در توانایی درمان افزایش بار آهن، به تدریج استفاده هم زمان "دفروکسامین و دفرایزیراکس" 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، ترکیب این دو دارو به صورت استفاده هم زمان یا متناوب و یا یک روز در میان است. این دو دارو در دوزهای کمتر از استفاده از هر یک از داروها به تنهایی می باشد.

ج-درمان ترکیبی دفرایزیراکس و دفریپرون:

استفاده ترکیبی از دو داروی آهن زدای خوراکی، یعنی "دفرایزیراکس و دفریپرون" نیز در گزارش های موردی و بعضی مطالعات وجود دارد که در این موارد نیز به دلیل بروز عوارض در استفاده هر کدام از داروها به تنهایی، پیشنهاد شده از ترکیب دو دارو با همان دوزها به صورت یک روز در میان و یا استفاده همزمان در یک روز با دوز کمتر استفاده شود، در نتیجه عوارض قبلی دیده نشده است و بیمار امکان استفاده توأم دارو و بهره مندی از منافع هر کدام را داشته است. یکی دیگر از اندیکاسیونهای استفاده توأم و ترکیبی به صورتهای ذکر شده، بروز واکنش های حساسیتی یا عدم تحمل بیماران به هر دلیلی می باشد.

درمان آهن زدایی

با توجه به گستردگی موضوع و کاربردی تر شدن درمان برای درمانگران تالاسمی، مباحث و عناوینی با طرح سؤالات عمده در درمان آهن زدایی ارائه می گردد:

الف- آهن زدایی در چه زمان و با چه معیارهایی باید شروع شود؟

در تالاسمی ماژور درمان آهن زدایی باید هرچه سریعتر، قبل از بروز علائم و عوارض ناشی از رسوب آهن در اعضا و ایجاد آسیب بافتی شروع گردد.

- قبل از شروع هرگونه درمان آهن زدایی، بایست بیماران را به لحاظ میزان **Iron overload** مورد ارزیابی دقیق قرار داد. معمولاً توصیه می گردد پس از ۱۰ تا ۲۰ نوبت تزریق خون یا در سطح فریتین بالای **ng/ml ۱۰۰۰** و یا در صورت وجود آهن بیش از ۳ میلی گرم به ازای هر گرم وزن خشک کبد (در صورتیکه مقدار آهن کبد با بیوپسی اندازه گیری شود)، درمان آهن زدایی بیمار شروع شود که معمولاً از آغاز ۲ سالگی رخ می دهد. در سن کمتر از ۲ سال با توجه به این نکته که برای بیمار بیش از ۱۰ نوبت خون تزریق شده و سطح فریتین سرم کمتر از **ng/ml ۱۰۰۰** است، درمان آهن زدایی پیشنهاد نمی شود.

- به عبارتی دیگر، سطح فریتین سرم بالای **ng/ml ۱۰۰۰** باشد باید ذخیره آهن کبد را سنجید. اگر میزان آهن خشک کبد مساوی یا بیشتر از ۳ میلی گرم باشد به ازای هر گرم وزن خشک کبد، درمان آهن زدایی شروع می شود، اما اگر میزان آهن کمتر از این مقدار باشد توصیه میگردد بیمار تحت نظر باشد.

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

- 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 سود جست. باید میزان آهن کبد به روش $MRI R2^*$ ارزیابی شود. (با توجه به اینکه در موارد خفیف افزایش بار آهن، $MRI R2^*$ حساسیت بیشتری نسبت به $R2$ دارد)
- 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 به تازگی با توجه به استفاده بیشتر از داروهای خوراکی آهن زدا ممکن است زودتر از ۲ سالگی اتفاق بیفتد، چون این مرز سنی به دلیل احتمال بروز عوارض دفروکسامین در سنین پایین روی صفحات رشد در نظر گرفته شده باشد که در آخرین دستورالعمل TIF به این مسئله اشاره شده است.

ب- آهن زدایی با چه دارو و چه دوزی آغاز شود؟

- با توجه به مصرف افزایشده آهن زدای خوراکی دفرایراکس در ده سال گذشته و مرتفع شدن نگرانی های ناشی از عوارض دفرایراکس در کودکان در سنین مختلف و پروفایل مطلوب دارو از لحاظ safety آن و بر اساس اطلاعات موجود (با تایید فارماکوپه اروپا)،

دفرایراکس به عنوان داروی خط اول درمان ۲ سالگی به بعد پیشنهاد می شود.

- در سنین بالای ۶ سال در تمامی گایدلاین های معتبر نیز دفرایراکس خط اول درمان است، همانطور که قبلاً ذکر شد، دوز درمانی دفرایراکس $20-30 \text{ mg/kg/day}$ است که می توان تا 40 mg/kg/day آن را افزایش داد.

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

- در صورت عدم تحمل دفرازیراکس به علت بروز عوارض یا واکنش های آلرژیک یا وجود هرگونه کنترااندیکاسیون برای دفرازیراکس، دفروکسامین انتخاب بعدی می باشد.
- این دارو باید به صورت زیرجلدی روزی ۸ ساعت و در صورت نیاز تا ۶-۵ 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 را قبل از آغاز درمان ولی بیمار تکمیل کند.
- دوز درمانی داروی دسفرال در سنین مختلف، متفاوت بوده و به شکل های زیر می باشد:
- حداکثر دوز مجاز دفروکسامین در اطفال کمتر از ۶ سال $20-30 \text{ mg/kg/day}$
- در سنین ۶ تا ۱۶ سال $30-40 \text{ mg/kg/day}$
- در سنین بالای ۱۶ سال $40-60 \text{ mg/kg/day}$ برای ۷-۵ روز در هفته می باشد.
- در صورت نیاز به مصرف دفروکسامین قبل از ۵ سالگی بهتراست دسفرال براساس فریتین سرم با دوز $20-30 \text{ mg/kg/day}$ و طی ۲-۳ بار در هفته شروع شود. می توان به تدریج دفعات تزریق دارو را طی یک دوره ۳ ماهه به ۴-۵ بار در هفته افزایش داد.
- در سنین قبل از ۲ سال با توجه به شدت بیشتر عوارض بهتر است دسفرال با دوز 10 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 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، دفرازیراکس می باشد.

ج-۱ ارزیابی کارآیی آهن زدایی در هر سنی براساس چه معیاری و در چه فواصلی انجام میشود؟

در شروع درمان آهن زدایی، در بیماران تالاسمی با سابقه مشخص از تزریق خون، فریتین سرم ۲ بار با فاصله ۱ تا ۲ ماه اندازه گیری می شود و میانگین محاسبه می گردد، سپس هر ۳ ماه یک بار فریتین اندازه گیری می گردد.

- علاوه بر اقدام فوق اندازه گیری مقدار آهن کبد (LIC) از طریق بیوپسی یا R2 MRI کبد نیز در صورت فراهم بودن امکانات در شرایط زیر توصیه می شود: با توجه به حساسیت بالاتر R2* نسبت به R2 در مقادیر پایین تر بار آهن، در شروع ارزیابی ها R2* حساس تر است، ولی با توجه به محدودیت ها در صورت عدم امکان R2* کبدی همان R2 توصیه می شود:

- 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 بیماران با میانگین فریتین بیش از ng/ml ۱۵۰۰ در سنین کمتر از ۱۶ سال و بیش از ng/ml ۲۵۰۰ در سنین بالاتر از ۱۶ سال (علیرغم درمان مناسب)

- در بیماران با میانگین فریتین سرم کمتر از ng/ml ۱۰۰۰ در دو نوبت متوالی که بایست برای قطع دارو تصمیم گیری شود.

- در بیمارانی که در شروع درمان، به هر دلیل بار آهن کبد اندازه گیری شد و ملاک درمان قرار گرفته است، LIC یا R2 MRI کبد سالانه باید بررسی گردد و براساس آن تصمیم گیری شود.

- 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، البته در بیماران تالاسمی بدون درگیری قلبی انجام $MRI T2^*$ پس از ۸ توصیه می گردد سالگی می گردد. فواصل تکرار $MRI T2^*$ در صورت $T2^*$ بالای ۲۰

آدرس: میدان صنعت - بلوار فرحزادی - خیابان ایوانک شرق - ساختمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی - بلوک A طبقه سوم

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

میلی ثانیه هر ۲ سال، $T2^*$ بین ۱۰ تا ۲۰ میلی ثانیه هر سال و در $T2^*$ کمتر از ۱۰ میلی ثانیه، هر ۶ ماه می باشد. در $T2^*$ کمتر از ۱۰ میلی ثانیه همراه با علائم نارسایی قلب بهتر است $MRI T2^*$ هر ۳ ماه تکرار گردد.

د- تنظیم دوزاز دارو بر اساس چه معیارهایی می باشد؟

در بیمارانی که در حال 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.

- انتخاب روش درمان و تعیین نوع دارو برای آهن زدایی به عوامل مختلفی بستگی دارد که شامل کارایی داروها در دوزهای قابل تحمل برای بیمار، بیماریهای همزمان، عوارض جانبی دارو، بویژه کمپلیانس بیمار و ترجیح او می باشند، به همین جهت توصیه می گردد، حتماً به والدین در مورد انواع داروها، مزایا و معایب هر کدام توضیحات کامل داده شود یادآوری می شود.
- سن بیمار، فریتین سرم، میزان اضافه بار آهن قلب براساس $MRI T2^*$ ، میزان اضافه بار آهن کبد براساس $MRI R2$ و LIC ، میزان خون تزریقی و آهن دریافتی و وجود فاکتورهایی چون دیابت در بیمار یا دیگر بیماریهای همراه در انتخاب نوع دارو و تنظیم دوز داروهای آهن زدایی در بیماران تالاسمی تعیین کننده می باشد.

با توجه به مواردی که اشاره گردید، روند زیر برای تنظیم یا تغییر درمان آهن زدایی پیشنهاد می شود:

- ❖ اگر درمان مورد پذیرش بیمار باشد و سطح فریتین سرم برابر با 500 ± 1000 و میزان آهن کبد برابر با $7-3 \text{ mg/g}$ 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.

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

❖ اگر فریتین سرم بیشتر از 1500 ng/ml برای بیماران کمتر از ۱۶ سال و بیشتر از 2500 ng/ml برای

بیماران بالای ۱۶ سال باشد و یا تخمین ما برای آهن کبد بیش از ۷ میلی گرم به ازای هر گرم وزن

خشک کبد باشد (بر اساس LIC or MRI R2^*) با توجه به وضعیت قلبی بیمار تصمیم گرفته می

شود. اگر بار آهن قلب پایین و در حد نرمال است و MRI T2^* قلب بیشتر از ۲۰ میلی ثانیه باشد و

علائم بالینی و اکوکاردیوگرافیک درگیری قلبی وجود ندارد، رژیم زیر پیشنهاد می شود:

۱- در بیماری که تاکنون با حداکثر دوز مجاز دسفرال درمان می شده است، رژیم درمانی به دفرازیراکس

تغییر داده می شود و در صورت عدم پاسخ به دفرازیراکس پس از یک سال، درمان ترکیبی (دفروکسامین و

دفریپرون) برای بیمار شروع خواهد شد.

۲- در بیماری که تاکنون براساس درمان ترکیبی با حداکثر دوز مجاز درمان می شده است رژیم درمانی به

دفرازیراکس تغییر داده می شود.

۳- اگر بیمار تاکنون با دفرازیراکس با حداکثر دوز مجاز درمان می شده است، رژیم درمانی با رعایت اندکس

درمانی به دسفرال تغییر می کند و در صورت عدم پاسخ می توان از دسفرال به همراه L1 (درمان ترکیبی)

استفاده نمود.

❖ اگر با وجود درمان مناسب آهن زدایی میزان آهن قلب بالا باشد یا کاهش پیدا نکند و یا به عبارت

دیگر MRI T2^* کمتر از ۲۰ میلی ثانیه باشد، درمان ترکیبی به صورت زیر برای بیمار شروع می

گردد :

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

در MRI T2^* بین ۱۰-۲۰ میلی ثانیه درمان ترکیبی بر مبنای جدول پیشنهادی زیر توصیه می شود، ولی در MRI T2^* کمتر از ۱۰ میلی ثانیه باید حداکثر دوز دسفرال و دفریپرون (L1) طبق پروتکل درمان افزایش یافته که در ادامه خواهد آمد، تجویز گردد.

Ferritin	<2000 ng/ml	2000-3000 ng/ml	3000-5000 ng/ml	>5000 ng/ml
DFO: 30-50 mg/kg/day	2-3 day/week	3-4 day/week	4-5 day/week	6 day/week
Deferiprone: 70-80 mg/kg/day in 3 divided dose (7 days/week)				

جدول ۱۵- "جدول پیشنهادی درمان ترکیبی"

❖ **ازدیاد بار آهن فوق العاده یا بحرانی:** در صورت وجود هریک از موارد زیر در ارزیابی بیمار حین

دریافت درمان ترکیبی با حداکثر دوز (براساس جدول پیشنهادی)، "درمان ترکیبی تشدید یافته" توصیه می گردد.

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

۲- آهن کبد بیشتر از ۱۵ میلی گرم به هر گرم وزن خشک کبد.

۳- 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 (به ویژه اگر سابقه دیابت در خانواده وجود نداشته باشد) می توان از "درمان ترکیبی

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

تشدید یافته " استفاده کرد. (در مطالعاتی که درمورد تأثیر "درمان تشدید یافته ترکیبی " بر اصلاح اختلال گلوکز انجام شده است ، برگشت پذیر بودن این عوارض ثابت شده است).

۴- روند رو به افزایش فریتین سرم در مقادیر بالای 5000 ng/ml یا در بیمارانی که علیرغم درمان های آهن زدایی مناسب و کافی، فریتین سرم به مدت حداقل ۳ ماه بالاتر از 3000 ng/ml باشد.

۵- در صورتی که بیمار حین هر نوع درمان آهن زدایی دچار علائم قلبی زیر گردد: $EF < 55\%$ ، $LVEDV > 40 \text{ cc/m}^2$ (حجم پایان دیاستولی بطن چپ) ، بروز آریتمی یا علائم نارسائی قلبی.

۶- براساس MRI R2 پانکراس ازدیاد بار آهن پانکراس دیده شود. (فعالاً ملاک دقیقی در دست نیست)

ه - درمان ترکیبی تشدید یافته:

بیمار در مرحله اول بستری شده و دسفرال را به صورت وریدی، ۲۴ ساعته با دوز $50-100 \text{ mg/kg/day}$ به مدت ۳-۵ روز دریافت می کند. (البته در رفرنس های اخیر به ویژه دستورالعمل سال ۲۰۱۴ TIF توصیه شده است دوز دسفرال از 60 mg/kg در روز تجاوز نکند).

- پس از کنترل علائم بالینی بیمار یا اتمام دوره ۳-۵ روزه درمان (در صورت مناسب بودن وضعیت بیمار)، بیمار با دستور دسفرال زیر جلدی و $L1$ براساس جدول پیشنهادی ترخیص می شود. دوره های بستری به صورت ۱-۲ بار در ماه هر بار به مدت ۳ روز تکرار می شود. (می توان دسفرال ۲۴ ساعته را به صورت زیر جلدی نیز تزریق کرد که انتخاب روش تزریق بنا بر شرایط و درخواست بیمار می تواند متغیر باشد).

- 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 ، سپس هر ۳ ماه یک بار صورت می گیرد. در بیمار با گرفتاری کبد در مقادیر

آدرس : میدان صنعت - بلوار فرحزادی - خیابان ایوانک شرق - ساختمان وزارت بهداشت ، درمان و آموزش پزشکی - بلوک A طبقه سوم

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

بالای بار آهن MRI R2 (با توجه به حساسیت بیشتر R2 به R2*) هر سه ماه یک بار انجام می گردد. در صورت اصلاح نشانه های خطر طی ارزیابی های انجام شده، بیماری تواند به درمان ترکیبی طبق جدول پیشنهادی برگردد و به دریافت درمان شدت یافته نیاز ندارد.

نکات مهمی که در درمان آهن زدایی قابل توجه است:

- ۱- 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.
- ۲- در بیماران تحت درمان با دفرایزیراکس دوز توصیه شده برای ایجاد بالانس منفی آهن، **دوز مناسب** $30-40 \text{ mg/kg}$ در روز می باشد.
- ۳- یکی از مشکلات درمان با دفریپرون عدم کمپلیانس بیماران به دلیل دفعات تجویز روزانه، تعداد زیاد قرصها و نیز مشکلات گوارشی است. پرس و جو و راهکار نظارتی لازم برای ارزیابی اطاعت درمانی بیمار میبایست مد نظر باشد.
- ۴- از مشکلات عدم تمکین درمان با دفرایزیراکس موجود، عدم تحمل گوارشی آن، مزه و ضرورت آماده سازی و مصرف دارو در حالت ناشتا می باشد که با ارایه فرآورده جدید امید افزایش تمکین بیماران نسبت به دفرایزیراکس وجود دارد.
- ۵- 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.

و- پایش و ارزیابی عوارض درمان های آهن زدایی چگونه است؟

• فرمول شمارش خون:

در شروع درمان با L1، CBC هر ۲ هفته یک بار تا ۳ ماه انجام می گردد (در درمان ترکیبی هر هفته یک بار بررسی می شود). بعد از ۳ ماه براساس محدودیت های اجرایی CBC به صورت ماهانه انجام می شود. در مورد مصرف بقیه داروهای آهن زدایی CBC ماهانه انجام می شود

در مورد L1 تا حدی مشخص شده که آگرانولوسیتوز وابسته به دوز نیست و بنابراین با تشخیص زودرس نوتروپنی و کاهش دوز و یا قطع موقت دارو نمی توان از بروز آگرانولوسیتوز جلوگیری کرد. از اینرو ارزیابی CBC هفتگی برای مدت زمان طولانی لازم نیست. در مصرف داروی L1 با ایجاد آگرانولوسیتوز (شمارش مطلق گرانولوسیت ها کمتر از ۵۰۰ در میلی متر مکعب) قرص L1 برای همیشه قطع می گردد. ولی در صورت بروز نوتروپنی (شمارش مطلق نوتروفیل ها بین ۱۵۰۰-۵۰۰ درهرمیلی متر مکعب) دارو موقتاً قطع و بعد از بهبودی دوباره شروع می شود. زمان شروع دوباره L1، شمارش گلبول سفید بالای ۳۰۰۰ درهرمیلی مترمکعب، شمارش مطلق گرانولوسیت ها بالای ۱۰۰۰ در میلی متر مکعب و شمارش پلاکت بالای ۱۰۰۰۰۰ در میلی مترمکعب می باشد. ولی در صورت افت دوباره تعداد نوتروفیل دارو به کلی قطع می شود.

• آنالیز ادراری:

بطور کلی آزمایش کامل ادرار هر ۳ ماه یک بار توصیه می شود، البته در صورت مصرف دفرازیراکس ماهانه باید انجام شود. در صورت پروتئینوری کیفی در آزمایش ادرار، نسبت پروتئین به کراتینین ادرار راندام بررسی می شود. در صورتی که پروتئین ادرار بیشتر از ۰/۶ باشد، دفرازیراکس به طور موقت قطع می گردد. اگر پروتئینوری بعد از یک ماه اصلاح نشد، دارو برای همیشه قطع می شود. در صورت اصلاح پروتئینوری دارو دوباره شروع می شود و در صورت افزایش دوباره پروتئینوری دارو کاملاً قطع خواهد شد.

آدرس: میدان صنعت - بلوار فرحزادی - خیابان ایوانک شرق - ساختمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی - بلوک A طبقه سوم

• تست های عملکرد کبدی:

در صورت مصرف دفروکسامین آنزیم های کبدی در شروع درمان، ماهانه تا ۳ ماه، سپس هر ۶ ماه یک بار کنترل می شود، اما در صورت مصرف دفرازیراکس اندازه گیری آنزیم های کبدی ماهانه توصیه می گردد. در مورد L1، در شروع درمان ماهانه تا ۶ ماه کنترل شده و در صورت عدم افزایش آنزیم ها به صورت هر ۶ ماه یکبار ارزیابی می گردد. در مورد مصرف هر دو داروی L1 و دفرازیراکس اگر آنزیم های کبدی بیش از ۵ برابر میزان طبیعی افزایش یابند باید دارو قطع گردد 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، دارو کاملاً قطع و درمان دارویی آهن زدایی تغییر می یابد.

• اوره و کراتینین:

در مورد دفرازیراکس ارزیابی هر ماه انجام می گردد اما در بقیه موارد هر ۶ ماه یک بار بررسی می شود. در شروع درمان دفرازیراکس کراتینین اندازه گیری شده، سپس در صورتی که کراتینین سرم به بیشتر از ۳۳٪ کراتینین سرم بیمار نسبت به قبل از شروع درمان افزایش یافته باشد و یا دو بار متوالی بیشتر از حد نرمال باشد و علت دیگری یافت نشود، دوز دارو نصف شده و به صورت هفتگی کنترل می گردد، در صورتی که با کاهش دوز دارو طی ۴ هفته باز هم سطح کراتینین افزایش یابد و یا کاهش پیدا نکند دارو کاملاً قطع می شود، اما اگر میزان کراتینین کاهش یافته و به سطح طبیعی برسد، دارو با دوز اولیه از سرگرفته می شود.

AGE(yr)	Plasma Creatinine	
	micromole/l	mg/dl
<۲	۴۰-۳۵	۰/۴-۰/۵
۲-۸	۴۰-۶۰	۰/۵-۰/۷
۹-۱۸	۵۰-۸۰	۰/۶-۰/۹

جدول ۱۶- سطح سرمی کراتینین

• قد و وزن:

قد و وزن بایست سالانه ۴ نوبت اندازه گیری شود و روی منحنی رشد طبیعی ثبت گردیده و در پرونده بیمار نوشته شود. بیمارانی که در اندازه گیری ها شواهدی از تأخیر رشد داشته باشند قد و وزن آنها به صورت ماهانه کنترل می شود تا میزان رشد سالانه مشخص گردد. قد نشسته بیماران هر ۶ ماه یک بار اندازه گیری شده و براساس فرمول زیر مورد ارزیابی قرار خواهد گرفت.

$$\frac{\text{SittingHt}}{\text{StandingHt} - \text{SittingHt}}$$

این نسبت در نوزادی به طور طبیعی ۱/۷ و بعد از بلوغ ۰/۹ می باشد. رادیوگرافی استخوان تیپا و ستون مهره ها در بیماران از آغاز آه ن زدایی به ویژه دفروکسامین تا پس از بلوغ کامل و بسته شدن صفحه های رشد در بیماران جوان در مواردی که شواهدی از دیس پلازی غضروف وجود دارد انجام می شود. کوتاهی قد، تغییرات ریکتریزال مهره ها و ژنو والگوس ممکن است برگشت ناپذیر باشد.

• کلسیم و روی:

هر ۶ ماه یک بار کلسیم سرم اندازه گیری می شود. در صورت امکان، سطح روی سرم سالانه اندازه گیری شود. در غیر این صورت اندازه گیری سطح روی در موارد زیر توصیه می گردد و در صورت کمبود درمان انجام می شود: مصرف L1، دیابت، بیمارانی که مشکل شنوایی و یا بینایی دارند، سوء تغذیه، دانسیتومتری مختل استخوان، تأخیر رشد قدی، وجود علائم بالینی کمبود روی.

• مشکلات شنوائی:

وضعیت شنوایی بیمار ابتدا قبل از شروع درمان آهن زدایی و سپس سالانه به روش PTA مورد ارزیابی قرار می گیرد و در صورت بروز مشکل به روش ABR ارزیابی می شود. البته براساس سن بیمار نوع ارزیابی متفاوت خواهد بود. در صورت بروز مشکل شنوایی دارو قطع شده و پس از یک ماه دوباره کنترل و در صورت بهبودی شنوایی دارو شروع می شود، در غیر این صورت دارو قطع شده و از داروی دیگر آهن زدایی استفاده می شود. در صورت ایجاد مشکل شنوایی بیمار باید از نظر میزان آهن و درمان آهن زدایی دوباره ارزیابی شود، همچنین تحت درمان با روی قرار گیرد.

• مشکلات بینایی:

ارزیابی وضعیت بینایی قبل از شروع درمان آهن زدایی و سپس سالانه انجام می شود، در صورتی که بیمار از دوز بالای دسفرال استفاده می کند باید هر ۳ ماه یک بار وضعیت بینایی بررسی شود. ارزیابی ها شامل: دقت بینایی، میدان بینایی، دید رنگ، شب کوری، معاینه کامل قرنیه، عدسی و شبکیه می باشد. با توجه به شیوع اختلال بینایی در مصرف کنندگان دسفرال انجام الکترو رتینوگرام در تشخیص زودرس عوارض چشمی دسفرال کمک کننده است. در صورت هرگونه شک بالینی و یا یافته مثبت در معاینه بیماران مصرف کننده دسفرال انجام الکترو رتینوگرام ضرورت دارد. در صورت عدم امکان الکترو رتینوگرام، سنجش میان بینایی در تشخیص زودرس عوارض دارو مفید است.

• مشکلات گوارشی (دل درد، اسهال، تهوع و استفراغ):

این مشکلات هم در L1 و هم در دفرالیزوکس به طور شایع دیده می شود، ولی معمولاً خفیف و قابل کنترل و در مورد دفرالیزوکس وابسته به دوز است. در هر دو مورد این شکایات معمولاً بدون هیچ مداخله دارویی مرتفع می شود. در مورد L1 در یک سوم بیماران در ماه های اول دیده می شود، ولی مصرف هم زمان دارو با غذا یا مصرف

آدرس: میدان صنعت - بلوار فرحزادی - خیابان ایوانک شرق - ساختمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی - بلوک A طبقه سوم

معاونت درمان

مرکز مدیریت پیوند و درمان بیماریها

داروهای ضد استفراغ از شدت تهوع بیمار می کاهد چنانچه مصرف آنتی اسید (تنها در مورد L1) از دردهای گوارشی کم می کند. نکته مهم اینکه درد های شکمی و به ویژه اسهال و تب در حین مصرف دفروکسامین می تواند نشانه بروز عارضه خطرناک کولیت یرسینیایی باشد و در صورت شک به این عارضه، قطع دارو، کشت و اسمیر مدفوع و حتی شروع آنتی بیوتیک ضروری است.

• راشهای جلدی:

- این عارضه با هر سه دارو ممکن است بروز کند، ولی در دفرازیروکس و دفروکسامین شایع تر است.
- در دفرازیروکس معمولاً خفیف و گذرا بوده و دخالت درمانی لازم ندارد، ولی در موارد شدید قطع موقت و کوتاه مدت دارو و شروع دوباره آن با مصرف هم زمان استروئیدهای خوراکی ممکن است، ضرورت یابد.
 - راش های ناشی از مصرف دفروکسامین می تواند خفیف، خارش دار و شدیداً آلرژیک باشد، همچنین می تواند به صورت اریتم و زخم در محل تزریق بروز کند. در اینچنین موارد، باید:
 - اول دقت کرد هر ویال دارو در ۵ سی سی آب مقطر حل شده باشد.
 - دوم اینکه تغییر محل تزریق در هر شبانه روز در شکم، بازوها و رانها صورت گیرد، به طوریکه در هر ماه هر نقطه یک بار تزریق شده باشد.
 - سوم اینکه در صورت استمرار مشکل، هیدروکورتیزون در سرنگ اول انفوزیون کشیده و تزریق شود.
 - چهارم اینکه سرعت تزریق حداقل ۸ ساعت باشد.
 - پنجم اینکه از اسکالپ های مخصوص به تزریق زیر جلدی پونزی شکل استفاده شود. درعین حال آلرژی شدید و به ویژه سیستمیک از موارد قطع مصرف دفروکسامین می باشد.

• دردهای مفصلی:

این عارضه در مصرف L1 بیشتر از دیگر داروها دیده می شود و در هر فاصله زمانی از شروع درمان قابل پیش بینی است، در صورتیکه در موارد شدید به NSAID ها جواب ندهد، کاهش دوز یا قطع موقت و ندرتاً قطع دائمی دارو توصیه می گردد.

• تجویز ویتامین C در بیماران تالاسمی:

ویتامین C فقط در بیماران تالاسمی که تحت درمان با دسفرال یا درمان ترکیبی می باشند تجویز می گردد. توصیه می شود ویتامین C یک تا سه ماه بعد از آغاز درمان با دسفرال شروع گردد و به صورت خوراکی بعد از هر بار تزریق دسفرال با دوز 50 mg زیر ۱۰ سال، 100 mg در ۱۰ تا ۲۰ سالگی و 200 mg در سنین بالای ۲۰ سالگی تجویز می گردد. ویتامین C در موارد نارسایی قلبی، حداقل تا سه ماه بعد از آغاز آن و تا بهبود کامل نارسایی قطع می گردد، به عبارتی حتی اگر نارسایی در کمتر از ۳ ماه بهبود یابد قطع ویتامین C باید تا ۳ ماه ادامه داشته باشد.

• آهن زدایی در دوران بارداری و شیردهی:

در طی سه ماه اول بارداری درمان آهن زدایی قطع می شود. در بارداری های برنامه ریزی شده قبل از شروع بارداری باید آهن زدایی تشدید یابد (حتی پروتکل آهن زدایی تشدید یافته فوق الذکر نیز توصیه شده است) تا سطح فریتین سرم به کمتر از 1000 ng/ml کاهش یابد و یا آهن کبد به کمتر از ۳ میلی گرم به ازای هر گرم وزن خشک کبد برسد. تا زمان کاهش سطح فریتین جهت جلوگیری از بارداری از داروهای کنتراسپتیو می توان استفاده کرد. گاهی درمان تشدید یافته به علت عدم پذیرش مادر یا عدم کاهش میزان فریتین سرم به سطح موردنظر قطع می شود. در بیماران با میزان آهن بالا و یا با مشکلات قلبی تشدید درمان آهن زدایی با دسفرال با دوز $20-30 \text{ mg/kg/day}$ بعد از سه ماه اول بارداری توصیه می گردد. درمان آهن زدایی با دسفرال در دوران شیر دهی منعی ندارد.

- 1) E Angelucci, G Barosi, C Camaschella, M.D. Cappellini, A. Piga et al. Italian Society of Hematology practice guidelines for the management of iron overload in thalassemia major and related disorders. Haematologica. 2008; 93(5).
- 2) Guidelines for the clinical management of Thalassemia , 2nd edition. Thalassemia international federation, 2008.
- 3) Guidelines for the clinical management of Thalassemia , third edition. Thalassemia international federation, 2014.
- 4) Standards of care guidelines for thalassemia, Children's Hospital & Research center oakland, 2009.
- 5) Consensus view of Mofid Children's Hospital Hematology department for the management of iron overload in thalassemia major, Jan-Mar 2012.
- 6) Standards for the Clinical Care of Children and Adults with Thalassaemia in the UK. The UK thalassemia society, 2008.
- 7) Consensus view on choice of iron chelation therapy in transfusional iron overload for inherited anaemias. UK Forum on HB disorders. June 2008. p.2.
- 8) Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, et al. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. Br J Haematol. 2010; 148:466-475.
- 9) Roriga, Pbina, Aagus, Gcrobu, E defraia, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. Haematologica. 2005; 90:1309-1314.
- 10) EXJADE prescribing information , Novartis pharmaco.
- 11) Garcia v, santos f. laboratory assessment of renal function. In: Ellis D. Avner, William E. Harmon, Patrick Niaudet, Norishige Yoshikawa, Editors. Pediatric Nephrology. 6th ed. Springer: 2009. p. 492.
- 12) Ross WD, Marfell-Jones MJ. Kinanthropometry. In MacDougall JD, Wenger HA, Green HJ, eds. Physiological Testing of the High-Performance Athlete, pp 223-308. Champaign, Illinois: Human Kinetics Books, 1991.
- 13) P. Greer , John Foerster, George M. Rodgers Maxwell Myer Wintrobe, editors. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins: 2009.
- 14) Singer ST, Vichinsky EP. Deferoxamine treatment during pregnancy: is it harmful?. Am J Hematol. 1999 Jan; 60(1):24-6