جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت درمان

دبیرخانه شورای راهبردی تدوین راهنماهای سلامت

راهنمای تجویز داروی

آهن زدایی در بیماران تالاسمی

پاییز ۱۳۹۹

تنظیم و تدوین:

کمیته علمی مشورتی تالاسمی و هموفیلی- معاونت درمان وزارت بهداشت و درمان

تالیف:

۱-دکتر حسن ابوالقاسمی (نویسنده مسئول)

۲- دکتر ثمین علوی

۳-دکتر پیمان عشقی

۴-دکتر آزیتاآذرکیوان

۵- دکتر محمد عقیقی

۶- دکتر راضیه حنطوش زاده

۷-دکتر حسین خلیلی-متخصص فارماکوتراپی و عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

۸-دکتر کیهان محمدی- متخصص فارماکوتراپی

تحت نظارت فنی:

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

دکتر عبدالخالق کشاورزی، دکتر مریم خیری،

دکتر پریا بهاروند، مرضیه مرادی

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 و برای این منظور نظام سلامت کشور برای رفع معضلات درمانی بیماران تالاسمی همت ویژه ای گماشته است . با توجه به شیوع جغرافیایی تالاسمی در کشور و قرارگیری در کمربند تالاسمی، این بیماری علاوه بر شیوع بالا در برخی مناطق ، تقریبا در تمام نقاط دیده می شود .

با توجه به ماهیت ارثی بودن سندرم تالاسمی ، بیماران مبتلا ، به مراقبت و توجه مادام العمر بیماران نیازمند می باشند و این امر مستلزم 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 با هدف مدیریت بهینه درمان آهن زدایی در این بیماران و متناسب با استراتژی این معاونت مبنی بر توسعه و تغییر درمان از شیوه تزریقی به خوراکی تدوین گردیده است . امید است این راهنما که به عنوان دستورالعمل گام به گام تجویز و مصرف داروهای آهن زدا در دسترس درمانگران بخش های تالاسمی قرار می گیرد ، باعث ارتقاء سطح سلامت بیماران عزیز تالاسمی گردد.

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 گروه نویسندگان در تدوین راهنمای درمان آهن زدایی در بیماران تالاسمی اعلام دارم .

دکتر قاسم جان بابایی

معاون درمان

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 دربدن 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 که۲-۴ واحد در ماه خون می گیرند ، در حدود روزانه معادل ۰/۳-۰/۶ 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 براضافه بارآهن ناشی از تزریقات مکرر خون ، به دلیل تولید فاکتورهایی چون GDF-15 و پروتئین هایی چون TWSGI از اریتروبلاست ها که سبب مهار سنتزhepcidin می شوند، جذب آهن ازدستگاه گوارش نیز افزایش می یابد. به همین دلیل در بیماران مبتلا به تالاسمی اینترمدیا که هیچ گونه دریافت خون ندارند، افزایش بار آهن به تدریج رخ می دهد و نیاز به شلاتور های آهن پیدا می شود.درصورت عدم پیشگیری ازرسوب 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 آندوکرین 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 حتی الامکان خوراکی، یک بار در روز و در دسترس باشد.

دکتر حسن ابوالقاسمی

رییس انجمن خون و سرطان کودکان ایران

مقدمه:

سه گروه داروی اصلی آهن زدا که در حال حاضر مجوزهای لازم جهت درمان مؤثر آهن زدائی دارد؛ شامل: دفروکسامین (DFO)، دفریپرون(DFP) ودفرازیرکس (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 هرکدام بردفع آهن در هر ارگان خاص متغیرمی باشد و تفاوت در پروفایل عوارض جانبی آنها سبب بوجود آمدن پروتکل های درمانی مختلف شده است.

درمان با آهن زداها Iron Chelation Therapy (ICT)

الف– معیارها و زمان شروع آهن زداها:

در تالاسمی ماژور درمان آهن زدایی باید هرچه سریعتر ، قبل از بروزعلائم و عوارض ناشی از رسوب آهن در اعضا و ایجاد آسیب بافتی شروع گردد. قبل از شروع هرگونه درمان آهن زدایی، میبایست بیماران را از لحاظ میزان Iron overload مورد ارزیابی دقیق قرار داد.

درمان با آهن زداها Iron Chelation Therapy (ICT)

در سن کمتر از ۲ سال با توجه به این نکته که برای بیمار بیش از ۱۰ نوبت خون تزریق شده ولی سطح فریتین سرم کمتر از ۱۰۰۰ng/ml است، درمان آهن زدایی معمولا ضرورت پیدا نمی کند. به عبارتی دیگر، اگر علیرغم دریافت ۱۰ بار تزریق خون سطح فریتین سرم بالای ۱۰۰۰ ng/ml نباشد باید ذخیره آهن کبد را سنجید. اگر میزان آهن کبد مساوی یا بیشتر از ۳ میلی گرم به ازای هر گرم وزن خشک کبد باشد، درمان آهن زدایی شروع می شود. اما اگر میزان آهن کمترازاین مقدار باشد توصیه میگردد بیمار تحت نظر باشد. با توجه به اینکه بیوپسی کبد روشی تهاجمی است و معمولاً انجام آن ممکن نیست، از MRI دینامیک کبدی جهت تخمین مقدار آهن کبد می توان استفاده کرد. 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)

درسنین بالای ۲ سال پس از ۱۰ بار تزریق خون یا در سطح فریتین بیشتر از ۱۰۰۰ ng/ml شروع می گردد. لازم به ذکر است با توجه به استفاده افزاینده از داروهای آهن زدای خوراکی، آهن زدایی ممکنست زودتر از ۲ سالگی نیز شروع شود. این مرز سنی قبلا 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.

در بیمارانیکه تحت تزریقات خون منظم قرار دارند، آهن زدایی از همان ابتدا باید بطور جدی و موثر شروع شود. هدف از آهن زدایی ایده آل این است که فریتین سرم کمتر از۱۰۰۰ ng/ml، LIC یا آهن کبد کمتر از ۷ mg به ازای هر گرم وزن خشک کبد و-MRI T2* قلب بالای ۲۰ msec باشد. جالب است که در مقادیر پایین تر آهن کبد، کارآیی آهن زدا در برداشتن آهن قلب بمراتب بیشتر است.

ب– ۱ رزیابی کارآیی آهن زدایی:

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.

البته علاوه بر اقدام فوق اندازه گیری مقدار آهن کبد (LIC) از طریق بیوپسی یا MRI- R2 کبد نیز درصورت 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):

اندیکاسیون های ارزیابی آهن کبد به روش MRI- R2**:**

- 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 درسنین بالاتر از ۱۶ سال (علیرغم درمان مناسب)
- در بیماران با میانگین فریتین سرم کمتر از ng/ml ۱۰۰۰ در دو نوبت متوالی که می بایست برای کاهش یا توقف دارو تصمیم گیری شود.
- در بیمارانی که در شروع درمان، به هر دلیل بار آهن کبد اندازه گیری شده و ملاک درمان قرار گرفته است، LIC یا MRI R2 کبد سالانه باید بررسی گردد و براساس آن تصمیم گیری شود.

اندیکاسیون های ارزیابی آهن قلب به روش *MRI T2:

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

د– معیارهای تنظیم دوزاژ دارو:

در بیمارانی که در حال درمان آهن زدایی هستند، کفایت درمان می بایست مرتباً ارزیابی شود و درصورت 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 و مهمتر از همه کمپلیانس بیمار و ترجیح او می باشند؛ به همین جهت توصیه می گردد، حتما به والدین در مورد انواع داروها، مزایا و معایب هرکدام توضیحات کامل داده شود. یادآوری می شود، سن بیمار، فریتین سرم، میزان اضافه بارآهن قلب براساس MRI T2*، میزان اضافه بارآهن کبد براساس MRI R2 و LIC ، میزان خون تزریقی وآهن 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.

نکات ضروری برای تنظیم یا تغییر درمان آهن زدایی پیشنهاد می شود:

الف) اگر درمان مورد پذیرش بیمار باشد و سطح فریتین سرم برابر با ۵۰۰ ±۱۰۰۰ و میزان آهن کبد برابر با ۷-۳ mg به ازای هر گرم وزن خشک کبد وMRI T2* قلب بیشتر از ۲۰ میلی ثانیه باشد، ادامه رژیم درمانی فعلی توصیه می شود و تغییری در درمان داده نخواهد شد .

ب) اگر فریتین سرم بیشتراز ng/ml ۱۵۰۰ برای بیماران کمتر از ۱۶ سال و بیشتر از ng/ml ۲۵۰۰ برای بیماران بالای ۱۶ سال باشد و یا تخمین ما برای آهن کبد بیش از ۷ میلی گرم به ازای هرگرم 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 وMRI T2* قلب بیشتراز ۲۰ میلی ثانیه باشد و علائم بالینی و اکوکاردیوگرافیک درگیری قلبی وجود ندارد، رژیم زیر یشنهاد می شود:

۱- در بیماری که تاکنون با حداکثر دوز مجاز دفروکسامین درمان می شود، رژیم درمانی به دفرازیرکس تغییر داده می شود و درصورت عدم پاسخ به دفرازیرکس 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 شود رژیم درمانی به دفرازیرکس تغییر داده می شود.

۳- اگر بیمار تاکنون با دفرازیرکس با حداکثر دوز مجاز درمان می شود، رژیم درمانی با رعایت اندکس درمانی به دفروکسامین تغییر می کند و در صورت عدم پاسخ می توان از دفروکسامین به همراه دفریپرون (درمان ترکیبی) استفاده نمود.

ج) اگر با وجود درمان مناسب آهن زدایی میزان آهن قلب بالا باشد و یا به عبارت دیگر MRI T2* کمتر از۲۰ میلی ثانیه باشد، درمان ترکیبی به صورت زیر برای بیمار شروع می گردد:

درMRI T2* بین ۱۰-۲۰ میلی ثانیه درمان ترکیبی بر مبنای جدول پیشنهادی1 زیر توصیه می شود.

درMRI T2* کمتراز ۱۰ میلی ثانیه باید حداکثر دوز دفروکسامین و دفریپرون طبق پروتکل درمان تشدید یافته که در ادامه خواهد آمد، تجویزگردد.(Intensification)

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 1 "جدول پیشنهادی درمان ترکیبی"

د) ازدیاد بارآهن فوق العاده یا بحرانی: در صورت وجود هریک از موارد زیر در ارزیابی بیمار درحین دریافت درمان ترکیبی با حداکثر دوزاژ (براساس جدول پیشنهادی۱)، "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 ازای هرگرم 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 درخانواده وجودنداشته باشد) می توان از "درمان ترکیبی تشدید یافته" استفاده کرد. (درمطالعاتی که در مورد تأثیر"درمان تشدید یافته ترکیبی" براصلاح اختلال گلوکزانجام شده است، برگشت پذیربودن این عوارض ثابت شده است).

۴- 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.

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

۶- بر اساس MRI R2 پانکراس ازدیاد بار آهن پانکراس دیده شود. (فعلاً ملاک دقیقی در دست نیست)

توصیه های مهم در"درمان ترکیبی تشدید یافته":

بیمار در مرحله اول بستری شده و دفروکسامین را به صورت وریدی، ۲۴ ساعته با دوز ۵۰-۱۰۰ mg/kg/day به مدت ۵-۳ روز دریافت می کند. (البته در رفرنس های اخیر به ویژه دستورالعمل سال ۲۰۱۴ TIF توصیه شده است دوز دفروکسامین از ۶۰ 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 دفروکسامین زیر جلدی و دفریپرون براساس جدول پیشنهادی ترخیص می شود. دوره های بستری به صورت ۲-۱ بار در ماه هر بار به مدت ۳ روز تکرار می شود. (می توان دفروکسامین ۲۴ ساعته را به صورت زیر جلدی نیز تزریق کرد که انتخاب روش تزریق بنا بر شرایط و در خواست بیمار می تواند متغیر باشد.)

اکوی قلب به صورت ماهانه تا ۳ ماه، 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 نشانه های خطر طی ارزیابی های انجام شده، بیمارمی 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:

در بیمارانی که کمپلیانس به درمان وجود ندارد (بیمار کمتر از۶۰٪ 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.

۱- در بیماران تحت درمان با دفرازیروکس، برای ایجاد بالانس منفی آهن، دوز مناسب ۳۰-۴۰mg/kg در روز می باشد.

۲- 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 رعایت برنامه درمانی توسط بیمار میبایست مد نظر باشد.

۳- از مشکلات عدم تمکین درمان با دفرازیروکس موجود، عدم تحمل گوارشی آن، مزه و ضرورت آماده سازی و مصرف دارو در حالت ناشتا می باشد که با وجود قرص خوراکی دفرازیروکس گرانوله و سایر مشابهات تولید داخلی آن، امید افزایش تمکین بیماران نسبت به دفرازیروکس وجود دارد.

۴- 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.

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

Normal upper segment/ lower segment ratio in children

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

جدول ۳- نسبت های سگمان فوقانی/سگمان تحتانی در سنین مختلف

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 درخارج ازسلول می دهد تا از راه ادرار یا مدفوع دفع شود. سپس دفریپرون می تواند مجددا وارد سلول ها شود و دوباره به مولکول های آهن بپیوندد.

درمان ترکیبی به صورت یک روز درمیان برای هر کدام از داروها (alternate) و یا به شکل پشت سرهم (sequential)، برای مثال دفریپرون (چهار روزدرهفته) با دوز ۷۵ mg/kg و دفروکسامین (سه روز در هفته) با دوز۵۰ mg/kg تجویز میگردد.

در پروتکل های درمان ترکیبی، دوز دفریپرون ۵۰-۱۰۰ mg/kg ودوز دفروکسامین ۲۰-۶۰ mg/kg درروز، طی ۱ تا ۷ روز در هفته قابل تغییر است. در بیمارانی که در فاز نارسائی قلبی هستند، هر دو دارو، هر روز (تواماً) تجویز می گردد. درمان ترکیبی را می توان با تغییر دوزاژ داروها 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/ دفرازیرکس:

پس ازسالها 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 دفرازیرکس به گروه داروهای آهن زدا و اثبات آن در توانایی درمان افزایش بار آهن، به تدریج استفاده هم زمان"دفروکسامین و دفرازیرکس" 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
- بروزآگرانولوسیتوز در درمان با دفریپرون
- وجود عوارض در استفاده از دوزهای بالا در مونوتراپی
- بروز واکنش های حساسیتی یا عدم تحمل بیماران به هر دلیلی

ترکیب این دو دارو به صورت استفاده هم زمان یا متناوب و یا یک روز در میان است. دوزاژ ترکیبی این دو دارو کمتر از استفاده هر یک از داروها به تنهایی می باشد.

ج) درمان ترکیبی دفرازیرکس/دفریپرون:

استفاده ترکیبی از دو داروی آهن زدای خوراکی، یعنی "دفرازیرکس 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 توام و ترکیبی به صورت های ذکر شده، بروز واکنش های حساسیتی یا عدم تحمل بیماران میباشد.

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 ۱۰۰۰ ng/ml کاهش یابد و ایده آل است که آهن کبد به کمتراز ۳ میلی گرم به ازای هر گرم وزن خشک کبد برسد. تا زمان کاهش سطح فریتین سرم 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 مورد نظر قطع می شود.

در بیماران با میزان بالایی از iron overload و یا مشکلات قلبی شدید، درمان آهن زدایی با دفروکسامین با دوز ۳۰-۲۰ mg/kg/day بعد از سه ماه اول بارداری توصیه می گردد. درمان آهن زدایی با دفروکسلمین در دوران شیر دهی منعی ندارد.

استفاده از مهارکننده های کانال کلسیم درکنار داروهای آهن زدا:

از آنجایی که آهن از کانال های کلسیم برای ورود به داخل سلول های قلب، پانکراس و سایر ارگان ها استفاده میکند، بلوک کننده های کانال کلسیم ممکن است مانع از تجمع آهن در بافت ها شوند. لذا اخیرا منافعی برای اضافه کردن مهارکننده های کانال کلسیم در کنار آهن زداها قائل شده اند، اگرچه هنوز در دستورالعمل های درمانی آهن زدایی وارد نشده اند. برای مثال از amlodipine در درمان اضافه بار آهن قلب همراه با آهن زدایی استفاده شده است و اثرات مفیدی نیز حاصل شده است. اگر چه مهارکننده های کانال کلسیم در برداشت آهن کبد در کنار آهن زداها منفعتی نداشته اند.

بسمه تعالی

راهنمای تجویز داروی دفرازیروکس

نام دارو	کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	شرط تجویز		دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون		
قرص دفرازیروکس روکش دار (قرصهای خوراکی پوشش دار ۹۰، ۱۸۰ و ۳۶۰ میلی گرمی) (قرص برای تهیه سوسپانسیون خوراکی ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم)	بستری بستری موقت سرپایی	-پزشک عمومی دوره دیده یا معرفی شده توسط معاونت درمان دانشگاه -متخصص داخلی -متخصص اطفال -فوق تخصص هماتولوژی	۱- اورلود مزمن آهن به دلیل ترانسفیوژن طولانی مدت خون در بیماران مختلف از جمله تالاسمی ماژور (عموما در موارد: فریتین بالای ۱۰۰۰ ng/ml باشد یا ترانسفیوژن خون به صورت مزمن باشد یا میزان آهن موجود در کبد به بیش از ۳ میلی گرم به ازای هر گرم وزن خشک باشد ویا بعد از ترانسفیوژن ۲۰-۲۵ واحد پک سل اندیکاسیون دارد.)	حاملگی -حساسیت به دارو -کلیرانس کراتیتین کمتر از 40 ml/min(در بعضی منابع استفاده از دارو در بیماران با کلیرانس کراتینین کمتر از ۶۰ ml/min) توصیه نشده است. در صورت استفاده از دارو در کلیرانس کراتینین بین ۴۰-۶۰ ml/min، دوز دارو ۵۰ درصد کاهش یابد -نارسایی کبدی یا بیماریهای کبدی پیشرفته -شمارش پلاکتی زیر ۵۰۰۰۰ در هر میکرولیتر -MSDها با ریسک بالا -بدخیمی های پیشرفته	در بچه ها عموما قبل از سن ۶ سالگی و اکثرا در همان اوایل در طی ۲-۴ سالگی شروع می شود شروع با دوز 20 mg/kg یک بار در روز (رنج دوز ۱۰-۳۰ mg/kg/day از قرص برای تهیه سوسپانسیون خوراکی و 14 mg/kg یک بار در روز (رنج دوز ۷-۲۱ mg/kg/day) از قرص خوراکی).	تنظیم دوز هر ۳-۶ ماه به میزان ۵-۱۰ mg/kg/dayاز قرص برای تهیه سوسپانسیون و ۳,۵-۷ mg/kg/day از قرص خوراکی بر اساس پاسخ بالینی، سطح فریتین و سایر تست های آزمایشگاهی . امکان افزایش دوز تا حداکثر 40 mg/kg/day برای قرص جهت تهیه سوسپانسیون و 28mg/kg/dayاز قرص خوراکی در صورتی که فریتین به صورت مداوم بالاتر از 2500 mcg/L باشد . در صورتی که در دو جلسه متوالی فریتین به زیر 1000 mcg/Lرسید، بخصوص در صورتی که دوز بالاتر از 25 mg/kg/day از قرص جهت تهیه سوسپانسیون یا 17.5 mg/kg/dayاز قرص خوراکی تجویز شده است، کاهش دوز در نظر گرفته شود و در صورتی که فریتین کمتر از ۵۰۰ mcg/Lباشد، توقف مصرف دارو و مانیتور ماهیانه بیمار صورت گیرد.

نام دارو	کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	شرط تجویز		دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون		
			۲- اورلود مزمن آهن به دلیل سندرم non-transfusion-dependent thalassemia [NTDT] و تالاسمی اینترمدیا در کودکان ۱۰ سال به بالا و بزرگسالان): درمان زمانی شروع می شود که شواهد اورلود آهن وجود داشته باشد (غلظت کبدی آهن بیش از 5mg/g وزن خشک باشد و سطح فریتین بالاتر از 800 mcg/L باشد.)،		اگر امکان بررسی آهن خشک کبد نباشد و سایر یافته های کلینیکی یا آزمایشگاهی به نفع افزایش بار آهن باشد در فریتین ۸۰۰-۳۰۰ هم شروع می شود. شروع با دوز 7 mg/kg/day از فرمولاسیون قرص خوراکی و 10 mg/kg/day از قرص برای تهیه سوسپانسیون خوراکی. بعد از ۴ هفته در صورتی که غلظت آهن کبدی بیش از 15mg/g وزن خشک باشد، دوز دارو یک پله افزایش یابد.	دوز دارو در فاز نگه دارنده بر اساس سطح سرمی فریتین (که ماهانه اندازه گرفته می شود) و غلظت کبدی آهن (که هر ۶ ماه اندازه گرفته می شود) تعیین می شود . درفریتین زیر 300 mcg/L، دارو قطع شود و غلظت کبدی آهن (LIC) اندازه گرفته شود: -در صورتی که LIC زیر 3mg/g باشد، درمان قطع و زمانی که LIC به بالاتر از mg/g ۵افزایشپیدا کرد، مجدد شروع شود . -در صورتی که LIC در رنج 3-7 mg/g باشد، درمان با دوز 7 mg/kg/day از فرمولاسیون قرص خوراکی و 10 mg/kg/day از قرص برای تهیه سوسپانسیون خوراکی ادامه یابد. - در صورت LIC بالاتر از 7mg/g، دوز دارو تا حداکثر 20 mg/kg/day از قرص برای تهیه سوسپانسیون و 14 mg/kg/day از فرمولاسیون قرص خوراکی افزایش یابد.

- **اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو و مانیتورینگ های طی درمان**

-اندازه گیری فریتین: قبل از شروع درمان و سپس ماهیانه : به دنبال هر تغییر دوز، پس از ۱۰-۲۰ نوبت تزریق خون یا فریتین بالای ۱۰۰۰ در تالاسمی ماژور و بالای ۸۰۰ در اینترمدیا

-بررسی MRI.T2: در بیماران باMT2 بالاتر یا مساوی 6ms توصیه میشود و در مقادیر MT2 کمتر از 6ms سایر شلاتورها پیشنهاد میگردد.

-اکوکاردیوگرافی: در LVEF کمتر از ۵۵ درصد یا نارسایی قلبی علامتدار توصیه نمیشود و سایر شلاتورها ارجح هستند.

- اندازه گیری آنزیم های کبدی در مصرف دفروکسامین در شروع درمان و هر ۲ هفته در ماه اول و سپس ماهانه تا ۳ ماه و بعد از آن هر ۶ ماه توصیه میشود. اگر آنزیم های کبدی به بیش از ۵ برابر میزان طبیعی افزایش یابند باید داروهای آهن زدا قطع شود و ارزیابی هفتگی صورت پذیرد و پس از برگشت به زیر ۵ برابر نرمال درمان ادامه یابد. 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 می شود و درمان آهن زدایی تغییر می یابد. در بیماران با Child-Pugh کلاس C، استفاده از دارو توصیه نمی شود و در بیماران با Child-Pugh کلاسB ، توصیه به شروع با دوز 50درصد دوز اولیه به همراه مانیتوریگ دقیق اثر بخشی و عوارض می گردد.

-انجام آزمایش کامل ادرار در صورت مصرف دفرازیرکس هر ماه و در مصرف سایر آهن زداها هر ۳ ماه یکبار توصیه میشود. در صورت پروتئینوری در آزمایش ادرار، نسبت پروتئین به کراتینین ادراری راندوم اندازه گیری می شود و درصورتی که نسبت آن بیش از۰,۶ باشد، دفرازیرکس به طور موقت قطع می گردد. اگر پروتئینوری یک ماه بعد از قطع دارو اصلاح نشد، دارو برای همیشه قطع می شود. در صورت اصلاح پروتئینوری دارو دوباره شروع می شود و در صورت افزایش دوباره پروتئینوری داروبرای همیشه قطع خواهد شد.

در مصرف دفرازیرکس کراتینین سرم در کنار آزمایش کامل ادرار باید ماهانه اندازه گیری شود. در صورتی که کراتینین سرم بیشتر از ۳۳٪ نسبت به قبل از شروع درمان افزایش یابد و یا دو بار متوالی بیشتر از حد نرمال برای سن باشد وعلت دیگری یافت نشود ، دوز دارو نصف شده و به صورت هفتگی کنترل می گردد. در صورتی که با کاهش دوز دارو طی ۴ هفته سطح کراتینین کاهش پیدا نکند و یا افزایش یابد دارو کاملاً قطع میشود، اما اگر میزان کراتینین کاهش یافته و به سطح طبیعی برسد، دارو با دوز اولیه از سرگرفته می شود. در صورت افزایش کراتینین به بیش از ۲ برابر نرمال، دفرازیرکس قطع میشود. در صورت افزایش نسبت پروتئین به کراتینین ادراربه بیش از ۰,۶ نیزدارو موقتا قطع میشود تا پروتئینوری برطرف شود و در صورت تکرار آن با شروع مجدد ، دفرازیرکس کاملا قطع میشود.

-بررسی الکترولیت ها (به دلیل تمایل جهت باند شدن به مس و روی)

- در صورت مصرف دفرازیرکس نیز توصیه به CBC ماهانه میشودکه البته باید در بیمارانی که تحت درمان با خون به طور منظم هستند خونگیری یک بار و آن هم قبل از تزریق خون و برای منظور های مختلف از جمله کراس مچ و سایر تستها انجام شود و در صورت مشاهده هر گونه سیتوپنی دارو را موقت قطع می کنیم. همچنین مصرف دفرازیرکس در پلاکت کمتر از ۵۰۰۰۰ باید قطع شود. هرچند عوارض هماتولوژیک از قبیل اگرانولوسیتوزیس و ترومبوسیتوپنی ناشایع است.

-بررسی پایه و سالیانه شنوایی سنجی و بینایی سنجی: این عوارض بسیار نادر است.

-در سندرم NDTD توصیه می شود در ابتدا با استفاده از بیوپسی کبد یا سایر روش های مورد تایید غلظت آهن کبدی اندازه گیری شود و سپس هر ۶ ماه یا زمانی که اندیکاسیون داشت، مجدد چک شود.

-قند خون با فرکانس بیشتری در بیماران دیابتی چک شود.

-مانیتور از نظر علائم عوارض پوستی، گوارشی، واکنش های افزایش حساسیتی

-عوارض گوارشی شایعترین عارضه دارو هستندکه شامل درد، تهوع، استفراغ و اسهال در ابتدای درمان شایع بوده و با ادامه درمان ممکن است بهبود یابد. اما گاهی عوارض گوارشی بصورت اولسر و تحریک مخاطی ممکن است اتفاق افتد، لذا مراقبت و هشدار در مورد مصرف هم زمان با داروهایی مثل NSAID، کورتیکواستروییید، بیس فسفونات و داروهای ضد انعقاد باید صورت گیرد.

-به دلیل کفایت ناکافی در استفاده از روش های هورمونی ضد بارداری در هنگام استفاده از دفرازیروکس ، جهت پیشگیری از بارداری توصیه می گردد بیماران از روش های غیر هورمونی استفاده کنند.

نکات قابل توصیه:

دارو به دو صورت قرص های پوشش دار خوراکی (برای مثال برند Jadenu) و قرص های حل شونده جهت تهیه سوسپانسیون خوراکی (برای مثال برند Exjade) موجود است.

دوز فرمولاسیون قرص خوراکی (Jadenu)، ۳۰ درصد کمتر از قرص برای سوسپانسیون (Exjade) است و در هنگام تغییر فرمولاسیون این مورد مد نظر باشد. به تداخلات دارو با سایر داروها یا شرایط بیمار دقت شود.

قرص خوراکی دارو باید با معده خالی یا وعده غذایی سبک (حاوی کمتر از ۷ درصد چربی و حدود ۲۵۰ کالری) با آب یا آبمیوه مصرف شود. در صورت وجود اختلال در بلع دارو، می توان دارو را در غذای نرم مانند ماست خورد کرد و مصرف کرد.

فرمولاسیون قرص برای سوسپانسیون نباید به صورت خوراکی مصرف شوند و جهت تهیه سوسپانسیون مورد استفاده قرار می گیرند. می توان از آب، آب سیب یا آب پرتقال جهت حل کردن دارو استفاده کرد. از ۱۰۵ سی سی آب یا آبمیوه برای دوزهای توتال زیر ۱ گرم و از ۲۱۰ سی سی برای دوزهای توتال بیشتر یا مساوی ۱ گرم استفاده شود. در انتها بعد از مصرف دارو، مقداری آب در ظرف ریخته شده و مصرف شود که باقی مانده ای از دارو نماند. ترجیحا در زمان منظم و خاصی در روز و با معده خالی (نیم ساعت قبل از غذا) مصرف گردد. از شیر یا نوشیدنی های carbonated جهت حل کردن دارو استفاده نشود. پاسخ درمانی بعد از شروع دوز اولیه، بعد از یکماه قابل ارزیابی می باشد. (هرچند بهترین پاسخ بعد از ۳ ماه دیده می شود).

راش جلدیدر هر سه دارو ممکن است بروز نماید، ولی در مصرف 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 استروییدهای خوراکی ممکن است ضرورت یابد. ندرتا واسکولیت و کهیر یا آنژیوادم در اثر مصرف دفرازیرکس ممکنست دیده شود.

راهنمای تجویز داروی دفروکسامین

نام دارو	کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	شرط تجویز		دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون		
دفروکسامین ویالهای ۵۰۰ میلی گرمی	بستری بستری موقت سرپایی سرپایی:تزریق زیرجلدی بوسیله پمپ توسط بیمار یا خانواده کودک بیمار انجام میشود. بستری: تزریق وریدی توسط پرستار دوره دیده انجام میشود.	-پزشک عمومی دوره دیده یا معرفی شده توسط معاونت درمان دانشگاه -متخصص داخلی -متخصص اطفال -فوق تخصص هماتولوژی	۱- اورلود مزمن آهن مثل تالاسمی ماژور: (دفرازیرکس به عنوان داروی خط اول درمان از ۲ سالگی به بعد پیشنهاد می شود. در صورت عدم تحمل دفرازیرکس به علت بروز عوارض یا واکنش های آلرژیک یا وجود هرگونه کنتراانديکاسیون برای دفرازیروکس، دفروکسامین انتخاب بعدی می باشد از قبیل موارد زیر: * در بیمارانی که MRIT2 قلبی به کمتر از ۶ms کاهش یابد. *در بیمارانی که LVFE کمتر از ۵۵٪ است. *در بیمارانیکه ALT بالاتر از ۵ برابر طبیعی دارند. *بیماران با اگرانولوسیتوز و ترومبوسیتوپنی -در سرم کراتینین کمتر از ۶۰ ml/m *نارسایی کبدی یا بیماریهای کبدی پیشرفته *حساسیت به دفرازیروکس وظاهر شدن علایم انژیوادم به دنبال مصرف دفرازیروکس	حساسیت به دارو -کلیرانس کراتیتین کمتر از 10 ml/min و یا در موارد آنوریک -در عفونت قارچی ناشی از موکورمایکوزیس[1]	این دارو معمولا به صورت زیرجلدی روزی ۸ ساعت و در صورت نیاز تا ۶-۵ روز در هفته تزریق شود. دوز درمانی داروی دفروکسامین در سنین مختلف، متفاوت بوده و به شکل های زیر می باشد: حداکثر دوز مجاز دفروکسامین: در اطفال کمتر از ۶ سال ۳۰-۲۰ mg/kg/day درسنین ۶ تا ۱۶ سال ۴۰-۳۰ mg/kg/day در سنین بالای ۱۶ سال ۶۰-۴۰ mg/kg/day برای ۷-۵ روز در هفته می باشد. در صورت نیاز به مصرف دفروکسامین قبل از ۵ سالگی بهتراست د براساس فریتین سرم با دوز ۳۰-۲۰ mg/kg/day و طی ۲ - ۳ بار درهفته شروع شود. می توان به تدریج دفعات تزریق دارو را طی یک دوره ۳ ماهه به ۵-۴ بار در هفته افزایش داد . درسنین قبل از ۲ سال با توجه به شدت بیشترعوارض بهتر است دسفرال با دوز ۱۰ mg/kg/day، ۳-۲ بار در هفته شروع شود و به تدریج دوز و دفعات تزریق دارو طی یک دوره ۳ ماهه یا بیشتر بر اساس سطح فریتین سرم به ۴- ۵ بار در هفته افزایش یابد.	در بیماران تالاسمی اینترمدیا (NTDT) تنها شلاتورها توصیه شده دفرازیروکس است.

[1] The deferoxamine-iron chelate, called feroxamine, is a siderophore for the species *Rhizopus*, increasing iron uptake by the fungus, which stimulates fungal growth and leads to tissue invasion, In contrast with deferoxamine, other iron chelating agents, such as deferasirox and deferiprone, do not act as siderophores and therefore do not increase the risk of mucormycosis.

مانیتورینگ های طی درمان:

-یکی از عوارض مهم دفروکسامین، اثر روی رشد طولی مهره ها به شکل بروز platyspondyly یا کاهش ارتفاع مهره میباشد و بهمین دلیل در بیمارانی که از ابتدای شیرخوارگی و کودکی تحت درمان با دفروکسامین قرار گرفته اند (عمدتا در سالهای قبل از وجود آهن زداهای خوراکی)، کوتاهی قد تنه ای یا truncal short stature بسیار شایع میباشد. بهمین دلیل ضمن ثبت رشد قدی بیماران، اندازه گیری نسبت های مختلف بدن اهمیت بسزایی دارد که البته این عوارض در آهن زداهای خوراکی دیده نمیشود. رادیوگرافی استخوان تیبیا و ستون مهره ها در بیمارانیکه از ابتدای کودکی با دفروکسامین درمان شده اند و خصوصا کسانیکه شواهدی از دیسپلازی غضروفی نشان میدهند، باید انجام شود. platyspondyly یا کاهش ارتفاع مهره و یا ژنو والگوم ممکنست برگشت ناپذیر باشد.

-قبل از شروع درمان و سپس سالیانه، بررسی شنوایی یا اودیومتری (pure tone audiometry) باید در مورد درمان با کلیه آهن زداها انجام شود. البته بر اساس سن بیمار نوع ارزیابی متفاوت خواهد بود. توصیه میشود حتما اودیومتری خصوصا در مصرف دفروکسامین انجام شود. در صورت بروز مشکل شنوایی، دارو قطع شده و پس از یک ماه دوباره ارزیابی میشود. در صورت بهبودی شنوایی دارو مجددا شروع می شود، در غیر این صورت دارو قطع شده و از داروی آهن زدای دیگری استفاده می شود. در صورت بروز مشکل شنوایی بیمار باید از نظر میزان آهن و درمان آهن زدایی دوباره ارزیابی شود وهمچنین تحت درمان با روی قرار گیرد. عوارض شنوایی ناشی از دفروکسامین با دوز آن ارتباط مستقیم و با میزان آهن بدن رابطه معکوس دارد.

- ارزیابی بینایی شامل: دقت بینایی، میدان بینایی، دید رنگ، شب کوری، معاینه کامل قرنیه، عدسی و شبکیه می باشد که توصیه میشود در مصرف تمامی آهن زداها در ابتدا و سپس سالیانه انجام شود. با توجه به شیوع اختلال بینایی در مصرف کنندگان دفروکسامین، انجام الکترورتینوگرام در تشخیص زودرس عوارض چشمی کمک کننده است. در صورت هرگونه شک بالینی و یا یافته مثبت در معاینه بیماران مصرف کننده دفروکسامین، انجام الکترورتینوگرام ضرورت دارد. درصورت عدم امکان انجام الکترورتینوگرام، سنجش میان بینایی در تشخیص زودرس عوارض دارو می تواند مفید باشد.

- در بسیاری منابع توصیه میشود جهت پیشگیری از عوارض بینایی و شنوایی، در شبانه روز بیش از ۲,۵ گرم دفروکسامین انفوزیون نشود. بهمین دلیل حداکثردوز مجاز دفروکسامین، با در نظر گرفتن سطح فریتین سرم ازفرمول زیر محاسبه می گردد:

$$\frac{\text{میانگین دوز روزانه دفروکسامین دریافتی}}{\text{فریتین سرم}}$$

نسبت حاصل از این کسر "اندکس پورتر" نامیده می شود که بهتر است به بالای ۰,۰۲۵ نرسد. بنابراین با در نظرگرفتن حداکثرمجاز اندکس پورترو براساس حداکثر دوز مجاز روزانه دفروکسامین درهرسن می توان نتیجه گرفت ، سطح فریتین سرم قابل قبول در اطفال حداکثر ng/ml ۱۵۰۰ و درسنین بالای ۱۶ سال حداکثرng/ml ۲۵۰۰ است.

یکی ازنکات قابل توجه، بروز درد های شکمی و به ویژه اسهال و تب در حین مصرف دفروکسامین می باشد که می تواند نشانه بروزعارضه خطرناک کولیت یرسینیایی باشد که بدلیل تشکیل کمپلکس آهن با دفروکسامین رخ میدهد. چنین عارضه ای در مصرف دفرازیرکس یا دفریپرون دیده نمیشود. در صورت شک به این عارضه، دفروکسامین سریعا قطع شده، ارزیابی اسمیر و کشت مدفوع و شروع سریع آنتی بیوتیک توصیه می شود. همچنین ندرتا ممکنست در مصرف دفرازیرکس خونریزی گوارشی دیده شود.

بررسی Bun و serum Creatnin هر ۶ ماه یکبار

راشهای جلدی :این عارضه با هر سه دارو ممکن است بروز نماید، ولی در مصرف دفرازیروکس و دفروکسامین شایع تر است. راش های ناشی از مصرف دفروکسامین می تواند خفیف، خارش دار و یا شدید باشند. همچنین می تواند به صورت اریتم و زخم در محل تزریق زیر جلدی دفروکسامین بروز کند.

در صورت بروز زخم و اریتم در محل تزریق دفروکسامین:

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

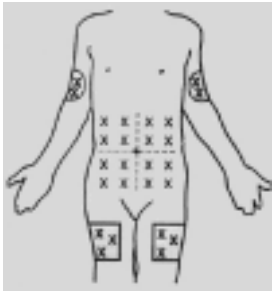
۲- محل تزریق دفروکسامین مرتبا در شکم، بازوها و رانها متغیر باشد تا از بروز عوارض در اثر تزریق در یک محل ثابت جلوگیری بعمل آید.

۳- در صورت استمرار مشکل، می توان 10-5 میلیگرم هیدروکورتیزون در سرنگ کشیده و انفوزیون انجام شود.

۴- سرعت تزریق حداقل ۸ ساعت باشد.

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

۶- درعین حال آلرژی شدید و به ویژه سیستمیک از موارد قطع مصرف دفروکسامین می باشد.



شکل۱- تغییر و چرخش در محل تزریقات دفروکسامین

نکات قابل توصیه:

تزریق دارو معمولاً به صورت انفوریون زیرجلدی توسط خود بیمار و ازطریق یک پمپ انجام می گردد. به دلیل نیمه عمر بسیار کوتاه دارو (۲۰-۳۰ دقیقه) جهت نیل به نتایج مطلوب، زمان انفوزیون طولانی و از ۸-۱۲ ساعت در شبانه روز پیشنهاد می گردد. تزریق وریدی سریع باعث ایجاد هیپوتنشن وفلاشتیک مسیر تزریق شده و باید اجتناب گردد

دفع آهن درمصرف دفروکسامین از طریق ادرار و مدفوع است. تخمین زده میشود که با مصرف صحیح دفروکسامین روزانه ۲۰-۵۰ میلیگرم آهن از طریق ادرار و مدفوع دفع شود.

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

راهنمای تجویز داروی دفراپیرون

نام دارو	کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	شرط تجویز		دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			اندیکاسیون	کنترا اندیکاسیون		
دفریپرون قرص های ۵۰۰ میلی گرمی	بستری بستری موقت سرپایی .	-پزشک عمومی دوره دیده یا معرفی شده توسط معاونت درمان دانشگاه -متخصص داخلی -متخصص اطفال -فوق تخصص هماتولوژی	۱- اورلود مزمن آهن مثل تالاسمی ماژور: 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، درگروه های سنی پایین تر نیز تجویز شده است و کنتراندیکاسیون ندارد در مواردی که درگیری شدید قلب به علت افزایش بار آهن وجود دارد ، درمان ترکیبی با دفروکسامین و دفریپرون و دیگر درمان ها برتری دارد.	حساسیت به دارو ایجاد آگرانولوسیتوز (شمارش مطلق گرانولوسیت ها کمتر از ۵۰۰ در میلی متر مکعب) بارداری و شیردهی	قرص های دفریپرون معمولا سه بار در روز تجویز می گردند. دوز شروع کننده معمولا mg/kg ۷۵ درروز است که می توان تا ۱۰۰mg/kg در روز بر حسب وضعیت بار آهن بدن (iron overload) مقدارآن را افزایش داد (در پروتکل های تشدید یافته). کمپلیانس و همکاری بیماران درمصرف 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 به آهن موجود دراجزای داخل سلولی مثل لیزوزوم ها و میتوکندری متصل می شود. دفریپرون به دفروکسامین برای کاهش بارآهن قلب برتری دارد ولی توانایی و کارایی هر دو دارو درآهن زدایی کبد یکسان می باشد دفع آهن در مصرف دفریپرون عمدتاً از راه ادرار می باشد.

مانیتورینگ های طی درمان:

در شروع درمان با دفریپرون،CBC هر ۲ هفته یکبار و در درمان ترکیبی هفتگی تا ۳ ماه چک میشود و پس از آن بدلیل مشکلات مراجعات مکرر بیماران هر ماه پایش میشود. آگرانولوسیتوز ناشی از دفریپرون وابسته به دوز نیست، بنابراین با تشخیص زودرس نوتروپنی و کاهش دوز و یا قطع موقت دارو نمی توان از بروز آگرانولوسیتوز جلوگیری کرد. از این رو انجام CBC هفتگی برای مدت طولانی ضرورت ندارد. در مصرف داروی دفریپرون با ایجاد آگرانولوسیتوز (شمارش مطلق گرانولوسیت ها کمتر از ۵۰۰ در میلی متر مکعب) قرص دفریپرون 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 دفریپرون، شمارش گلبول سفید بالای ۳۰۰۰ ، شمارش مطلق نوتروفیل بالای ۱۰۰۰ و شمارش پلاکت بالای ۱۰۰۰۰۰در میلی مترمکعب می باشد. ولی در صورت افت دوباره تعداد نوتروفیل دارو به کلی قطع می شود.

اندازه گیری آنزیم های کبدی در صورت مصرف هر دو داروی دفریپرون و دفرازیرکس ماهانه همزمان با کراس مچ قبل از تزریق خون توصیه میشود.

در شروع درمان با همه آهن زداها تست های عملکرد کلیه باید اندازه گیری شود. در صورت مصرف دفروکسامین و دفریپرون اندازه گیری کراتینین در صورت فقدان مشکل کلیوی هر ۶ ماه کفایت میکند.

اندازه گیری کلسیم هر ۶ ماه و سطح روی خون حتی الامکان سالیانه انجام شود. در صورت کمبود روی در مصرف دفریپرون خصوصا در بیماران دیابتیک، در بیمارانی که مشکل شنوایی و یا بینایی دارند، در سوء تغذیه، دانسیتومتری مختل استخوان (استئوپوروز)، در صورت تأخیر رشد قدی و وجود علائم بالینی کمبود روی، درمان با روی توصیه می شود.

نکات قابل توصیه:

عوارض گوارشی در مصرف دفریپرون و دفرازیروکس به طور شایع دیده می شود، ولی معمولاً خفیف و قابل کنترل و در مورد دفرازیروکس وابسته به دوز و گذرا می باشد. در هر دو مورد این شکایات معمولاً بدون هیچ مداخله دارویی مرتفع می شود. در مورد دفریپرون، خصوصا در مصرف توام با دفروکسامین، (که معمولا نیز تواما مصرف می شوند) در یک سوم بیماران تهوع، استفراغ و عدم تحمل دفریپرون در ماه های اول دیده می شود، ولی مصرف هم زمان دارو با غذا یا مصرف داروهای ضد استفراغ از شدت تهوع بیمار می کاهد. مصرف آنتی اسید (تنها در مورد دفریپرون) از دردهای گوارشی کم می کند.

دردهای مفصلی در مصرف دفریپرون 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 جواب ندهد، کاهش دوز یا قطع موقت و ندرتاً قطع دائمی دارو توصیه می گردد.

.تاریخ اعتبار این راهنما از زمان ابلاغ به مدت ۳ سال می باشد و بعد از اتمام مهلت زمانی میبایست ویرایش صورت پذیرد

منابع:

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 , 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 or 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