

## بررسی تاثیر درمان ترکیبی دو داروی Deferiprone & Desferrioxamine بر عوارض قلبی در تالاسمی ماژور

فریبا رشیدی قادر<sup>+</sup> (M.D.) \* مهرنوش کوثریان<sup>\*\*</sup> (M.D.) حسین کرمی<sup>\*\*\*</sup> (M.D.)

### چکیده

**سابقه و هدف:** عارضه قلبی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور عمده ترین مشکل تهدید کننده حیات آنان می باشد. برداشت آهن با دسفروکسامین بدلائل متعدد ممکن است مشکل یا ناکافی باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر درمان ترکیبی با دو داروی دسفروکسامین و دفریپرون در مقایسه با درمان تک دارویی با دسفروکسامین بر عوارض قلبی این بیماران است.

**مواد و روش ها:** در یک مطالعه کارآزمایی بالینی به روش قبل و بعد، ۴۷ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور (۲۴ نفر مرد و ۲۳ نفر زن) مراجعه کننده به مرکز تحقیقات بوعلی با محدوده سنی ۱۰-۳۵ سال که همگی تحت درمان ترکیبی با دو داروی دسفروکسامین و دفریپرون قرار گرفته بودند بررسی گردیدند. همه بیماران قبل و بعد از طی حداقل ۶ ماه درمان ترکیبی اکوکاردیوگرافی شدند و اندکس های عملکرد سیستولیک و دیاستولیک شامل LVEF, EPSS, CI, E/A, EF slope & MPI و همچنین آریتمی تعیین گردیدند. بررسی آماری با paired t-test و ضریب همبستگی پیرسون صورت گرفت.

**یافته ها:** متغیرهای که دارای تفاوت معنی داری بوده اند شامل فریتین، اندکس های سیستولیک و اندکس MPI می باشند. فریتین  $4489 \pm 1607$  ng/ml به  $3306 \pm 1347$  ng/ml رسید ( $p=0.000$ ). LVEF از  $37/9 \pm 6/6$  درصد به  $69/7 \pm 2/6$  درصد رسید ( $p=0.04$ ). EPSS از  $3/9 \pm 2/1$  mm به  $2/9 \pm 1/3$  mm رسید ( $p=0.004$ ). CI از  $3/5 \pm 0/3$  به  $3/6 \pm 0/18$  رسید ( $p=0.02$ ). MPI از  $0/37 \pm 0/06$  به  $0/33 \pm 0/05$  رسید ( $p=0.03$ ). این تغییرات به نفع بهبود عملکرد سیستولیک قلبی می باشند. آریتمی و متغیرهای فونکسیون دیاستولیک نیز بهبود مختصری نمودند که معنی دار نبود.

**استنتاج:** نتایج این بررسی نشان می دهد که درمان ترکیبی با دوداروی دسفروکسامین و دفریپرون باعث کاهش سطح فریتین و بهبود نسبی فونکسیون سیستولیک بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور می شود.

### واژه های کلیدی: تالاسمی، دسفروکسامین، دفریپرون، عوارض قلبی

این تحقیق طی شماره ۱۱۸-۸۴ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

\* فوق تخصص قلب کودکان، استادیار مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

✉ **مؤلف مسئول:** ساری- خیابان پاسداران، مرکز آموزش درمانی بوعلی

\*\* فوق تخصص غدد کودکان، استادیار مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\*\* فوق تخصص هماتولوژی کودکان، استادیار مرکز تحقیقات تالاسمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۶/۷/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۶/۹/۴ تاریخ تصویب: ۸۶/۱۰/۱۹

## مقدمه

تالاسمی ماژور یک کم خونی ژنتیکی است که برای ادامه حیات نیاز به تزریق خون پی‌اپی دارد در ۳۰ سال اخیر تزریق خون و درمان با داروهای برداشت کننده آهن به میزان قابل توجهی کیفیت زندگی بیماران تالاسمی را بهبود بخشیده است (۲،۱). تزریق خون مانع مرگ شده و کمک به رشد و تکامل نرمال می‌کند ولی آهن موجود در گلبول‌های قرمز تزریق شده در بافت‌ها و اعضا مختلف بدن از قبیل کبد، قلب و سایر اورگان‌ها تجمع یافته و به آنها آسیب می‌زند (۲،۱). دفروکسامین تنها داروی متصل شونده به آهن مورد تأیید برای مصارف بالینی است که متأسفانه درمان با آن به دلایل متعدد ممکن است کافی نباشد و از طرفی برای مفیدتر بودن نیاز به تزریق‌های طولانی دارد که از سوی بعضی بیماران بخوبی انجام نمی‌شود (۴ تا ۱)، لذا انگیزه یافتن داروهای مفید دیگر ایجاد شد (۲) با این هدف که سبب کاهش آهن در اعضا خاص خصوصاً قلب شود چون که بیماری قلبی مهمترین عارضه محدود کننده حیات است (۵،۲).

از میان داروهای جدید می‌توان از deferiperone (L1), ICL670A, slow release desferrioxamine, desferrithiocin (DFT), CHF1540, GT56-252, Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone (PIH) نام برد (۴،۲). اخیراً (L1) deferiperone تنها داروی خوراکی در دسترس می‌باشد. مجوز مصرف این دارو از سال ۱۹۹۵ در هندوستان و سپس در سال ۱۹۹۹ در اروپا صادر شد. مطالعات انجام شده گویای تأثیر قوی تر این دارو نسبت به دفروکسامین در برداشت آهن از بافت قلب (مورد تأیید با MRI) می‌باشد (۸ تا ۶،۲)، ضمن این که مصرف آن از نظر اقتصادی مقرون به صرفه تر و بسیار راحت تر می‌باشد (۸). ولی از طرفی در مطالعات دیگر

ذکر شده که مصرف آن سبب افزایش فیروز کبد می‌شود (۱)، ضمن این که قدرت کافی در برداشت آهن بافت را ندارد (۱ تا ۹،۱). در مطالعه‌ای دیگر ذکر شده که تأثیر DFO (desferrioxamine) <sup>1</sup> و DFP (deferiperone) <sup>2</sup> با یکدیگر برابر بوده و دارای چند عارضه قابل برگشت می‌باشند (۱۲). در مطالعات اخیر روشی جدید از ترکیب دو داروی دفروکسامین و دفریرون استفاده شده که سبب افزودن تأثیر دو دارو بر یکدیگر (synergistic effect) در بهبود عملکرد قلب شده است (۲، ۱۳، ۱۴). در حالی که درمان تک دارویی با دفریرون منجر به تجمع زودگذر آهن جدا شده از بافت در پلاسما می‌شود افزودن دفروکسامین سبب انتقال دفریرون متصل به آهن به دفروکسامین و نهایتاً دفع آهن می‌گردد (۲). بخشی از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به دلیل عدم پاسخگویی کافی با هر یک از این دو دارو به تنهایی (به این معنی که فریتین آنها چندان کاهش نمی‌یافت) و عدم مصرف مرتب دفروکسامین از سوی اکثر بیماران به دلیل مشکلات تزریق پی‌اپی (دفروکسامین نیاز به تزریق زیر جلدی به کمک پمپ مخصوص که گاهی تهیه آن نیز مشکل می‌باشد دارد) و همچنین بدلیل محدودیت تجویز آن با دوز بالاتر به لحاظ عوارض حاصله (تجویز دوزهای بالای دفروکسامین موجب عوارضی از قبیل رتینوپاتی، کاهش دید، مشکل شنوایی وغیره را به همراه دارد) برای افزودن داروی دفریرون انتخاب شدند. به لحاظ اندک بودن مطالعات انجام شده در خصوص درمان ترکیبی، و همچنین به دلایل فوق و این که آیا عوارض قلبی نیز همراستا با کاهش فریتین با این روش روند بهبود را طی می‌نمایند تصمیم به انجام مطالعه حاضر

۱- DFO : Desferrioxamine یک داروی غیر خوراکی (parenteral) برداشت کننده آهن

۲- DFP : Deferiperone (L1) یک داروی خوراکی برداشت کننده آهن

درمان ترکیبی با دسفروکسامین و دفیپرون با دوزهای ۵۰-۶۰ mg/kg به صورت زیرجلدی به مدت ۴-۶ روز در هفته ۷۵-۵۰ mg/kg/day منقسم به ۳ یا ۴ بار در روز یک ساعت قبل یا ۳ ساعت بعد از غذا به ترتیب، به مدت حداقل ۶ ماه داده می‌شود. تأثیر برداشت آهن با کنترل دو ماهیانه فریتین انجام می‌شود.

عملکرد قلبی با احتساب اندکس‌های اکوکاردیوگرافیک عملکرد سیستولیک شامل LVEF<sup>۱</sup>، EPSS<sup>۲</sup>، CI<sup>۳</sup> و دیاستولیک شامل EF slope<sup>۴</sup>، E/A<sup>۵</sup> و اندکس MPI<sup>۶</sup> قبل از شروع مطالعه و ۶ ماه پس از شروع مطالعه و سپس هر ۶ ماه در طول دوره مطالعه اندازه‌گیری می‌شود. اندکس‌های اکوکاردیوگرافی مذکور در تمام بیماران در ۲ نوبت اکوکاردیوگرافی (تقریباً بلافاصله قبل و بعد از گذشت ۶ ماه از درمان ترکیبی) محاسبه گردید. این مطالعه فقط در این مدت انجام می‌شود به این معنی که اکوکاردیوگرافی با لحاظ نمودن کلیه اندکس‌های یاد شده فقط در دونوبت (بلافاصله قبل و بعد از گذشت ۶ ماه از درمان ترکیبی) صورت می‌گیرد. بدیهی است که اکوهای مترتب بیماران (که به‌طور انتخابی هر ۹، ۸، ۶، ۴، ۳، ۲، ... ماه می‌باشد) و در طول مدت پی‌گیری بیماران که حدود ۳ سال است کماکان صورت پذیرفته و در حال انجام است که جزء مطالعه حاضر نمی‌باشد (امید است که در مطالعات بعدی که مدت زمان طولانی‌تری را دربرگیرد لحاظ شود).

۱. Left Ventricle Ejection Fraction : LVEF یک اندکس عملکرد سیستولیک قلب در اکوکاردیوگرافی که باروش سیمپسون (planimetry) محاسبه گردید.
۲. E point septal separation : EPSS یک اندکس عملکرد سیستولیک قلب در اکوکاردیوگرافی است و در M Mode تعیین می‌شود.
۳. CI (L/min/M<sup>2</sup>) : معادل برون ده قلبی است و یک اندکس عملکرد سیستولیک می‌باشد.
۴.  $dv/dt$   $dt(m/s^2)$  یک اندکس عملکرد دیاستولیک قلب در اکوکاردیوگرافی E/A-5
۵. E wave amplitude/A wave amplitude یک اندکس عملکرد دیاستولیک قلب در اکوکاردیوگرافی
۶. Myocardial Performance Index : MPI یک اندکس زودرس عملکرد سیستولیک و دیاستولیک قلب در اکوکاردیوگرافی

شامل بررسی اثر درمان ترکیبی با دو داروی دسفروکسامین و دفیپرون در بیمارانی با درجاتی از اختلال عملکرد قلبی (سیستولیک، دیاستولیک یا هر دو) نمودیم. این مطالعه در بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری صورت گرفت.

## مواد و روش ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی و به روش قبل و بعد می‌باشد. جامعه مورد مطالعه شامل همه بیماران تالاسمی ماژور دریافت کننده درمان ترکیبی می‌باشد. معیار ورود شامل سن ۱۰-۳۵ سال، و بیمارانی که مشکل قلبی داشته و حداقل یک ماه پس از دریافت داروی قلبی وارد مطالعه شدند، متوسط هموگلوبین = ۹ گرم در دسی‌لیتر، میزان تزریق خون ۱۸۰-۲۴۰ میلی‌لیتر در سال، بیماران قبل از مطالعه تحت درمان با هر یک از دو داروی دسفروکسامین و دفیپرون به طور مرتب یا نامرتب بوده‌اند، حداقل ۶ ماه از شروع درمان ترکیبی گذشته باشد.

معیار خروج شامل کسانی که حداکثر ۳ ماه قبل از شروع درمان ترکیبی اکو نشده‌اند، و کسانی که در اکوهای قلبی اندکس‌های مورد لزوم مطالعه اندازه‌گیری نشده بود و کسانی که به دلیل ایجاد عوارض داروها خصوصاً دفیپرون طول دوره درمان ترکیبی حداقل ۶ ماه را تکمیل نکرده‌اند.

اطلاعات مربوط به بیماران شامل سن، جنس، سن شروع تزریق خون، اسپلنکتومی، وجود بیماری‌های مختلف از قبیل دیابت، هیپوپاراتیروئیدسم و بیماری‌های دیگر، میزان همکاری بیماران در مصرف درمان ترکیبی، متوسط دوز دسفروکسامین و دفیپرون، طول دوره درمان ترکیبی و عوارض مختلف دفیپرون و دسفروکسامین در پرسشنامه‌های مربوطه جمع‌آوری گردید.

خلاصه در مورد فریتین و عملکرد سیستم قلبی شامل اندکس های LVEF, EPSS, CI و اندکس MPI تفاوت معنی داری ایجاد گردید که جزئیات آن در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. عوارض جانبی دفریرون مختصر و گذرا بودند (جدول شماره ۳). ارتباط متغیرهای مختلف با یکدیگر به کمک ضریب همبستگی پیرسون، chi square و fisher's exact test سنجیده شد که از این میان سن و مشکل قلبی ( $p=0.06$ ) و هیپوپاراتیروئیدسم و مشکل قلبی ( $p=0.04$ ) ارتباط مثبت داشتند. تأثیر هر یک از فاکتورهای کمی و کیفی بر میزان بهبود اندکس های اکوکاردیوگرافیک نیز سنجیده شد که از آن میان کسانی که از ابتدا مشکل قلبی داشتند در اندکس های عملکرد سیستم قلبی شامل اندکس CI ( $p=0.005$ ), EPSS ( $p=0.000$ ), LVEF ( $p=0.002$ ) و اندکس MPI ( $p=0.048$ ) بهبود بیشتری نشان دادند. طول مدت درمان ترکیبی با میزان فریتین ارتباط معکوس ( $p=0.029$ ) عدم همکاری کافی در مصرف داروها با میزان بهبود EPSS ( $p=0.019$ ) ارتباط مثبت و سن شروع ترانسفیوژن با میزان بهبود MPI ( $p=0.019$ ) و EPSS ( $p=0.05$ ) ارتباط معکوس داشتند.

جدول شماره ۱: خصوصیات بالینی بیماران دریافت کننده درمان ترکیبی شلاتورآهن

متغیر	انحراف معیار $\pm$ میانگین
سن (سال)	۱۹/۹۵ $\pm$ ۵/۷
جنس	زن=۲۳ (۴۹٪)، مرد=۲۴ (۵۱٪)
سن شروع ترانسفیوژن (ماه)	۲۵ $\pm$ ۲۸
splenectomy	٪۴۲
Diabets mellitus	٪۱۲
hypoparathyroidism	٪۴۰
Cardiac complication	٪۲۱
Other complications	٪۱۵
دوز دسفرال mg/kg/day	۵۴ $\pm$ ۶/۹
دوز دفریرون mg/kg/day	۶۱ $\pm$ ۹/۷
طول مدت درمان ترکیبی (ماه)	۲۰ $\pm$ ۷/۹
compliance	۷۴٪

بیماران هر ۲ ماه از نظر عملکرد کلیه و کبد و CBC چک می شوند. در صورت بروز اگرانولوسیتوز دفریرون قطع گردید، با درد مفاصل و لوکوپنی مختصر درمان قطع نگردید البته دوز دفریرون کاسته می شد و با رفع مشکل در صورت لزوم دوز آن مجدداً افزوده می شود. این مطالعه از نظر کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأیید شده و پس از توضیح کافی این که عوارض احتمالی طبق منابع معتبر جزئی، زودگذر و قابل کنترل هستند (۱۲،۷) رضایت نامه از تمام بیماران یا والدینشان گرفته شد. اطلاعات لازم با نرم افزار SPSS و از آزمون های آماری Paired t-test برای تعیین ارتباط متغیرهای کمی با اثر داروها، chi square و در صورت لزوم fisher exact test برای تعیین ارتباط متغیرهای کیفی با اثر درمان ترکیبی و از ضریب همبستگی پیرسون برای تعیین ارتباط متغیرهای کمی با یکدیگر و با اثر دارو استفاده شد.

## یافته ها

تعداد ۵۴ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور تحت درمان با دو داروی دسفرال و دفریرون قرار گرفتند که تعداد ۴۷ نفر آنها واجد شرایط ورود به مطالعه بوده و بررسی های اکوکاردیوگرافیک لازم را قبل از شروع مطالعه انجام داده بودند و به دلیل ایجاد عوارض گوارشی از ادامه درمان با دفریرون حذف نشدند. بیماران شامل ۲۴ نفر (۵۱/۱ درصد) مذکر و ۳۰ نفر (۴۸/۹ درصد) دختر با متوسط سنی ۱۹/۹۵ سال و انحراف معیار ۷/۵ بودند. سایر مشخصات بالینی بیماران در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است. اندکس های اکوکاردیوگرافیک بر اساس شدت مشکل در عملکرد سیستم قلبی و دیاستولیک به نرمال، خفیف تا متوسط و متوسط تا شدید تقسیم بندی شده سپس به وسیله آزمون paired t test قبل و بعد از درمان ترکیبی بررسی آماری صورت گرفت که به طور

جدول شماره ۲: تغییرات متغیرهای کمی قبل و بعد از درمان ترکیبی شلاتور آهن

متغیر	قبل از مداخله	بعد از مداخله	P value
فریتین (ng/ml)	۴۴۸۹ ± ۱۶۰۷	۳۳۰۶ ± ۱۳۴۷	۰/۰۰۰
MPI	۰/۳۷ ± ۶/۵	۰/۳۳ ± ۵/۱	۰/۰۳
LVEF(%)	۶۷/۶ ± ۳/۹	۶۹/۶ ± ۲/۶	۰/۰۴
EPSS(mm)	۳/۹ ± ۲/۱	۲/۹ ± ۱/۳	۰/۰۰۴
E/A	۱/۸ ± ۰/۳	۱/۷ ± ۰/۱۹	۰/۱۰
(m/s <sup>2</sup> )EF slope	۸/۲ ± ۰/۸۵	۷/۸ ± ۰/۵	۰/۳۲
(L/ min/ M <sup>2</sup> )CI	۳/۵ ± ۰/۳	۳/۶ ± ۰/۱۸	۰/۰۲
arrhythmia	۴/۲٪	۲/۱٪	۰/۱۸۳

جدول شماره ۳: عوارض جانبی دفریپرون در حین درمان ترکیبی شلاتور آهن

عوارض جانبی	تعداد و٪ بیماران
اگرانولوسیتوزیس	۰ (۰)٪
نوتروپنی	۱۰/۶ (۵)٪
گوارشی (تهوع، استفراغ و دل درد)	۵/۸ (۴)٪
درد تورم مفاصل	۲/۱ (۱)٪

## بحث

در مطالعه حاضر اندکس های اکوکاردیوگرافیک بر اساس شدت مشکل در عملکرد سیستولیک و دیاستولیک به سه دسته نرمال، خفیف تا متوسط و متوسط تا شدید تقسیم بندی شده سپس به وسیله آزمون paired t test قبل و بعد از درمان ترکیبی بررسی آماری صورت گرفت که به طور خلاصه در مورد فریتین و عملکرد سیستولیک قلبی تفاوت معنی داری ایجاد گردید.

عوارض قلبی بیماران تالاسمی ماژور ناشی از آنمی و رسوب آهن حاصل از تزریق خون مکرر در بافت قلب (میوکار، بافت هدایتی و پریکار) است. عوارض قلبی در این بیماران با داروهای برداشت کننده آهن می تواند برگشت پذیر باشد (۲). کاردیومیوپاتی ناشی از مسمومیت با آهن مهم ترین و شایع ترین علت مرگ در افرادی با

تالاسمی ماژور است. علی رغم درمان با متداولترین داروی مورد استفاده به نام دسفروکسامین به عنوان شلاتور آهن درصد زیادی از بیماران دچار افزایش بار آهن در میوکارد می شوند. بنابراین درمان منطقی برای بهبود مرگ و میر ناشی از مشکل قلب ارتقاء کیفی درمان با شلاتور آهن است. گرچه دسفروکسامین یک شلاتور مهم با جاذبه بالا برای آهن می باشد مولکول لیوفوبیک بزرگی است که براحتی از غشاء سلول عبور نمی کند در مقابل دفریپرون دارای مولکول نسبتاً کوچک و لیوفیلیک است که براحتی از غشاء سلول عبور می کند. این خواص متفاوت سبب می شود که از ترکیب این دو دارو برای افزودن اثرات هر یک استفاده شود (۱۷). در مطالعه ما تعداد کمی از بیماران به دلیل عدم پذیرش (compliance) با دسفرال و کمبود آن قبل از شروع درمان ترکیبی فقط دفریپرون را مصرف می کردند. در این مطالعه درمان ترکیبی با درمان منفرد با هر یک از این دو دارو مقایسه گردیده است و سپس به صورت مطالعه قبل و بعد از درمان ترکیب ارزیابی گردیده است. تخمین میزان آهن بدن و پیشرفت درمان با شلاتور آهن با متدهای مختلفی می تواند ارزیابی شود که هر یک محدودیت هائی دارد. متداولترین و غیرمستقیم ترین آنها فریتین سرم، میزان اشباع ترانسفرین (transferrin iron saturation) و دفع آهن ادرار است. دقیق ترین و پرخطرترین متد بیوپسی کبد است که غلظت آهن غیر متصل به هموگلوبین و الگوی رسوب آهن در هیپاتوسیت ها و سلول های کوپفر را تعیین می کند که نشانه ای از افزایش بار آهن کل بدن است. روش بسیار سودمند دیگر برای تعیین میزان رسوب آهن در بافت های بدن MRI می باشد (۱۷). در ارتباط با تأثیر درمان ترکیبی بر روی آهن میوکار در روش cardiovascular magnetic resonance (CMR) امکان تعیین آهن میوکار (از طریق اندازه گیری \*T2 که

پایان توصیه به مصرف دفریرون با دوز بیشتر از  $80 \text{ mg/kg/day}$  گردیده، که به دلیل کاهش قابل توجه فریتین سرم با این میزان بوده است (۱۸). در مطالعه لبنان دفریرون با دوز  $75 \text{ mg/kg/day}$  بدون خطر و تأثیر آن بر اساس سطح فریتین معادل دسفروکسامین شناخته شده است (۲۰). در مطالعه‌ای که در خصوص درمان ترکیبی با دسفروکسامین و دفریرون در آتن صورت گرفته ۳۲ درصد بیماران دچار تهوع در هفته‌های اول شروع دفریرون شدند و در یک بیمار نیز به دلیل استفراغهای مکرر دارو قطع گردید (۱۹). در مطالعه ما جهت کاستن این عارضه دفریرون در ابتدا با دوز کمتر شروع و توصیه به مصرف پس از غذا به جای ناشتا می‌شد و به تدریج در صورت عدم وجود عوارض گوارشی دوز آن افزوده می‌گشت، البته از محدودیت‌های مطالعه ما در تعیین عوارض گوارشی می‌تواند این نکته باشد که تعدادی از بیماران ما در ابتدا به دلیل ایجاد عوارض گوارشی دوره ۶ ماهه را به پایان نرسانده و از مطالعه خارج شدند. در مطالعه آتن تورم دردناک هر دو مفصل زانو و مفاصل دست در بیماری که فریتین بالاتر از  $10000 \text{ ng/ml}$  داشته ایجاد شد و پس از چند هفته افزایش دوز دسفرال از ۲ به ۷ روز در هفته برطرف شد و در بیمار دیگری نیز دردهای مکرر زانو با فریتین  $2300 \text{ ng/ml}$  ایجاد گردید که علی‌رغم قطع دفریرون نیز ادامه یافت (۱۹). در بیماران ما نیز درد مفصل تنها در ۲ درصد ایجاد گردید که بدلیل مختصر بودن دارو قطع نگردید و با افزودن کلسیم علائم کمتر نیز گردید. در مطالعه آتن در  $3/8$  درصد اگرانولوسیتوز و  $8/8$  درصد نوتروپنی ایجاد شد (۱۹) که در مطالعه ما اگرانولوسیتوز ایجاد نشد و در  $11$  درصد نوتروپنی به وجود آمد که با کاهش دوز برطرف گردید. در مطالعه آتن همچنین بهبود LVEF را در حد قابل توجه نشان داد (۱۹) که در راستای مطالعه این مرکز می‌باشد.

به غلظت آهن بافت خیلی حساس است) را می‌دهد. این روش به عنوان روش استاندارد طلائی (gold standard) تعیین عملکرد بطن چپ شناخته شده است (۱۷) که البته متأسفانه در حال حاضر امکان کاربرد این روش حساس در اکثر مراکز ایران وجود ندارد لذا در این مطالعه فقط از فریتین سرم برای ارزیابی میزان آهن رسوب یافته دریافت استفاده شده است. کاهش فریتین سرم پس از اتمام مطالعه گویای اثر بهتر درمان ترکیبی در کاهش آهن بافتی است که این نکته در راستای مطالعات دیگر در این زمینه می‌باشد (۱۸). معمولاً فریتین سرم بیشتر از  $2500 \text{ ng/ml}$ ، اشباع ترانسفرین بیشتر از ۱۰۰ درصد و غلظت آهن کبد بیشتر از ۷ میلی‌گرم در هر گرم وزن خشک کبد به نفع وجود سطوح مسمومیت زای آهن دریافت می‌باشد که نیاز به استفاده از روش شلاتورقوی تری دارد تا حدی که میزان فریتین سرم به  $500 \text{ ng/ml}$  برسد که در آن صورت به دلیل ایجاد مسمومیت خود همین داروها دوز شلاتور باید کاسته شود (۱۸). در مطالعه ما نیز از همین معیار برای شروع و اتمام درمان ترکیبی استفاده شد که البته فریتین هیچ یک از بیماران ما به میزان  $500 \text{ ng/ml}$  نرسید.

در مورد بهبود عملکرد سیستولیک بطن چپ مطالعات دیگر هم‌راستا با مطالعه ما بوده‌اند (۱۷، ۱۹). در یکی از آنها عملکرد دیاستولیک هم بهبود مختصری یافته که معنی‌دار نبوده است. حجم انتهای سیستولیک بطن چپ نیز تغییر معنی‌داری ننموده، البته در میزان LVEF بهبود قابل ملاحظه‌ای ایجاد شد (۱۷). در یک مطالعه افزایش LVEF در گروه دفریرون نسبت به گروه دسفروکسامین تفاوت معنی‌داری را نشان داد. در مطالعه صورت گرفته در قبرس توصیه به مصرف دفریرون در ابتدا (به دلیل قیمت ارزانتر، سهولت مصرف و جاذبه بالاتر برای برداشت آهن در تمام سطوح بافتی) و درمان ترکیبی در صورت عدم کنترل کافی شده که البته در

## محدودیت‌های مطالعه:

از آنجایی که جایگزین کردن دفریپرون به جای دسفروکسامین مورد بحث و تردید است و خود نیازمند مطالعات دیگری می‌باشد، تأثیر دفریپرون به صورت تنها داروی دریافتی در بیماران ما قبلاً بررسی نگردیده است لذا در این مطالعه مقایسه دو دارو به طور مستقل صورت نگرفت. از سوی دیگر به دلیل ناصحیح بودن عدم تجویز هیچیک از دو دارو در بیماران تالاسمی ماژور امکان در نظر گرفتن دو گروه شاهد و مورد وجود نداشت. بنابراین مطالعه حاضر به صورت ارزیابی قبل و بعد از درمان ترکیبی انجام شد.

## نتیجه گیری:

در نتیجه‌ای که از مطالعه حاضر به دست می‌آید درمان ترکیبی به دلیل اینکه لزوم انفوزیون زیرجلدی دسفروکسامین را کمتر می‌کند و اکثر بیماران تالاسمی با پذیرش این امر به عنوان یک زحمت مادام‌العمر دچار مشکل می‌باشند و از سوئی نیز ترکیب هر دو دارو با مکانیسم‌های متفاوتی در برداشت آهن از بافت مؤثرتر از هر یک به تنهایی می‌باشد و از آن جایی که عوارض مختصر، قابل کنترل و برگشت پذیر دفریپرون نمی‌تواند مانعی بر سر راه تجویز آن باشد و نیز نظر به نتایج مطالعه حاضر مبنی بر تأثیر درمان ترکیبی در بهبود عملکرد سیستم‌لیک بطن چپ تجویز ترکیب دو داروی دسفرال و دفریپرون در مواردی که افزایش بار حجمی آهن با یکی از آن دو به قدر کافی کنترل نمی‌گردد را توصیه می‌نمایم.

## فهرست منابع

- Olivieri NF, Brittenham GM, McLaren CE, Templeton DM, Cameron RG, McClelland RA. Long term safety and effectiveness of iron chelation therapy with deferiperone for thalassemia major. *New Engl J Med* 1998; 339(7): 417-23.
- Cohen AR, Galanello R, Pannell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Am J Hematol* 2004; 1(14): 1-39.
- Cunningham MJ, Acklin EA, Neufeld EJ, Cohen R. Complications of thalassemia major North America. *Blood* 2004; 26: 3167.
- Galanello R. Irpn chelation: new therapies. *Semin Hematol* 2001; 38(1 suppl 1): 73-6.
- Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labille plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood* 2003; 102: 2670-7.
- Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiperone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica* 2003; 88(5): 489-96.
- Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennel DJ. Comparison of effects of oral deferiperone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta thalassemia. *Lancet* 2002; 360(9332): 516-20.
- Kontoghiorghes GJ, Neocleous K, Kolnagou A. Benefits and risks of deferiperone in iron overload in

- thalassemia and other conditions: comparison of epidemiological therapeutic aspects with desferrioxamine. *Drug Saf* 2003; 26(8): 553-84.
9. Olivieri NF, Brittenham GM. Long term trials of deferiperone in coolys anemia. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 217-22.
10. Mazza P, Amurr B, Lazzari G, Masi C, Palazzo G, Spartera MA. Oral iron chelating therapy. A sigle center interim report on deferiperone in thalassemia. *Haematologica* 1998; 83(6): 496-501.
11. Mariani R, Arosio C, Pelucchi S, Grisoli M, Piga A, Trombini P. Iron chelation therapy in aceruloplasminaemia: study of a pt with a novel missence mutation. *Gut* 2004; 53: 756-8.
12. Maggio A, D Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P. Deferiperone vs deferoxamine in pts with thalassemia major: a randomized clinicl trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28(2): 196-208.
13. Dangelo E, Mirra N, Rocca A, Carnelli V. Combined therapy with defrrioxamine and deferiperone: A new new protocol for iron chelation in thalassemia. *J Pediat Hematol Onc* 2004; 26(7): 451-453.
14. Tsironi M, Deftereos S, Andriopoulos P, Farmakis D, Meletis J, Aessopos A. Reversal of heart failure in thalassemia major by combined chelation therapy: a case report. *Eur J Haematol* 2005; 74(1): 84-5.
15. Eidem BW, Sapp BG, Suarez CR, Cetta F. Usefulness of the Myocardial Performance Index for early detection of anthracycline induced cardiotoxicity in children. *Am J Cardiol* 2002; 87: 1120-2.
16. Olivieri NF, Brittenham GM, Iron chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89(3): 739-61.
17. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A randomized placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with desferrioxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia. *Circulation J AHA* 2007; 10: 1876-1884.
18. Kontoghiorghes GJ, Pattichi K, Hadjigavriel M, Kolnagou A. Transfusional iron overload and chelation therapy with desferrioxamine and deferiprone. *Transfusional Science* 23: 2000: 211-223.
19. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica, the hematology journal* 2005; 90(10): 1304-1314.
20. Taher A, SheikTaha M, Koussa S, Inati A, Neeman R, et al. Comparison between deferoxamine and deferiprone in iron-loaded thalassemia patients. *Eur J Hematol* 2001; 67: 30-34.