پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره هفدهم شماره ۶۱ آذر و دی سال ۱۳۸۶ (۱۹-۱۲)

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

فریبا رشیدی قادر (M.D.) *+ مهرنوش کوثریان (M.D.)** حسین کرمی (M.D.)***

چکیده

سابقه و هدف : عارضه قلبی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور عمده‌ترین مشکل تهدید کننده حیات آنان می‌باشد. برداشت آهن با دسفروکسامین بدلایل متعدد ممکن است مشکل یا ناکافی باشد. هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر درمان ترکیبی با دو داروی دسفروکسامین ودفریپرون درمقایسه با درمان تک داروئی با دسفروکسامین برعوارض قلبی این بیماران است.

مواد و روش‌ها : دریک مطالعه کارآزمایی بالینی به روش قبل وبعد،۴۷بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور (۲۴ نفر مرد و ۲۳نفر 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 اندکس‌های 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.

یافته‌ها : متغیرهای که دارای تفاوت معنی‌داری بوده‌اند شامل فریتین، اندکس‌های سیستولیک و اندکس MPI می‌باشند. فریتین ng/ml ۱۶۰۷±۴۴۸۹ به ng/ml ۱۳۴۷±۳۳۰۶ رسید (p=0.000). LVEF از ۳/۹± ۶۷/۶ درصد به ۲/۶±۶۹/۷ درصد رسید (p=0.04). EPSS از ۲/۱±۳/۹ mm به mm ۱/۳±۲/۹ رسید (p=0.004). CI از ۰/۳±۳/۵ به ۰/۱۸±۳/۶رسید (p=0.02). MPI از ۰/۰۶ ± ۰/۳۷ به ۰/۰۵± ۰/۳۳ رسید (p=0.03). این تغییرات به نفع بهبود عملکرد سیستولیک قلبی می‌باشند. آریتمی و متغیرهای فونکسیون دیاستولیک نیز بهبود مختصری نمودند که معنی‌دار نبود.

استنتاج : نتایج این بررسی نشان می‌دهد که درمان ترکیبی با دوداروی دسفروکسامین ودفریپرون باعث کاهش سطح فریتین و بهبود نسبی فونکسیون سیستولیک بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور می‌شود.

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

+ ✉ **مولف مسئول** : ساری- خیابان پاسداران، مرکز آموزش درمانی بوعلی Email: fashid83@yahoo.com

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

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

تاریخ دریافت : ۸۶۵/۷/۴ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۶/۹/۴ تاریخ تصویب: ۸۶/۱۰/۱۹

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir

مقدمه

تالاسمی ماژور یک کم خونی ژنتیکی است که برای ادامه حیات نیاز به تزریق خون پیاپی دارد در ۳۰ سال اخیرتزریق 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 وکمک به رشد وتکامل نرمال می‌کند ولی آهن موجود درگلبول‌های قرمز تزریق شده در بافت‌ها و اعضاء مختلف بدن ازقبیل کبد، قلب وسایر اورگان‌ها تجمع یافته وبه آنها آسیب می‌زند(۲،۱). دفروکسامین تنها داروی متصل شونده به آهن موردتأیید 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 داردکه از سوی بعضی بیماران بخوبی انجام نمی‌شود(۱تا۴)، لذا انگیزه یافتن داروهای مفید دیگر ایجاد شد(۲) با این هدف که سبب کاهش آهن دراعضاء خاص خصوصاً قلب شود چون‌که بیماری قلبی مهمترین عارضه محدود کننده حیات است(۵،۲).

ازمیان داروهای جدید می‌توان از deferiperone (L1), ICL670A, slow release desferrrioxamine, desferrithiocin (DFT), CHF1540, GT56-252, Pyridoxal Isonicotinoyl Hydrazone (PIH) نام برد(۴،۲). اخیراً deferiperone(L1) 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 دسفروکسامین در برداشت آهن از بافت قلب (مورد تأیید باMRI) می‌باشد(۶،۲تا۸)، ضمن این‌که مصرف آن از نظر اقتصادی مقرون به صرفه تر و بسیار راحت‌تر می‌باشد(۸). ولی از طرفی در مطالعات دیگر ذکر شده که مصرف آن سبب افزایش فیبروز کبد می‌شود(۱)، ضمن این‌که قدرت کافی در برداشت آهن بافت را ندارد(۱،۹تا۱۱). در مطالعه‌ای دیگر ذکر شده که تأثیر DFO(desferrioxamine)[1] و DFP(deferiperone)[2] با یکدیگر برابر بوده و دارای چند عارضه قابل برگشت می‌باشند(۱۲). در مطالعات اخیر روشی جدید از ترکیب دو داروی دسفروکسامین و دفریپرون استفاده شده که سبب افزودن تأثیر دو دارو بر یکدیگر (synergistic effect) در بهبود عملکرد قلب شده است(۱۴،۱۳،۲). درحالی‌که درمان تک دارویی با دفریپرون منجر به تجمع زودگذر آهن جدا شده از بافت در پلاسما می‌شود افزودن دسفروکسامین سبب انتقال دفریپرون متصل به آهن به دسفروکسامین و نهایتاً دفع آهن می‌گردد(۲). بخشی از بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به دلیل عدم پاسخگوئی کافی با هر یک از این دو داروبه تنهائی (به این معنی که فریتین آنها چندان کاهش نمی‌یافت) و عدم مصرف مرتب دسفروکسامین از سوی اکثر بیماران به دلیل مشکلات تزریق پیاپی (دسفروکسامین نیاز به تزریق زیر جلدی به کمک پمپ مخصوص که گاهی تهیه آن نیز مشکل می‌باشد دارد) وهمچنین بدلیل محدودیت تجویزآن با دوز بالاتر به لحاظ عوارض حاصله (تجویز دوزهای بالای دسفروکسامین موجب عوارضی از قبیل رتینوپاتی، کاهش دید، مشکل شنوائی وغیره را به همراه دارد) برای افزودن داروی دفریپرون انتخاب شدند. به لحاظ اندک بودن مطالعات انجام شده در خصوص درمان ترکیبی، و همچنین به دلایل فوق و این‌که 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 غیرخوراکی(parenteral) برداشت کننده آهن
۲- DFP: Deferiperone (L1) یک داروی خوراکی برداشت کننده آهن

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir

شامل بررسی اثر درمان ترکیبی با دو داروی دسفروکسامین ودفریپرون 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 کارآزمائی بالینی و به روش قبل وبعد می‌باشد. جامعه مورد مطالعه شامل همه بیماران تالاسمی ماژور دریافت کننده درمان ترکیبی می‌باشد.

معیار ورود شامل سن ۳۵-۱۰ 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 دفریپرون به طور مرتب یا نامرتب بوده‌اند، حداقل ۶ ماه از شروع درمان ترکیبی گذشته باشد.

معیارخروج شامل کسانی که حداکثر ۳ ماه قبل از شروع درمان ترکیبی اکو نشده‌اند، و کسانی که در اکوهای قبلی اندکس‌های مورد لزوم مطالعه اندازه‌گیری نشده بود وکسانی که به دلیل ایجاد عوارض داروها خصوصاً دفریپرون 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 ازقبیل دیابت، هیپوپاراتیروئیدیسم و بیماری‌های دیگر، میزان همکاری بیماران درمصرف درمان ترکیبی، متوسط دوز دسفروکسامین و دفریپرون، طول دوره درمان ترکیبی و عوارض مختلف دفریپرون و دسفروکسامین در پرسشنامه‌های مربوطه جمع‌آوری گردید.

درمان ترکیبی با دسفروکسامین و دفریپرون با دوزهای ۵۰-۶۰mg/kg به صورت زیرجلدی به مدت ۶-۴ روز در هفته ۵۰-۷۵ mg/kg/day منقسم به ۳یا ۴ بار در روز یک ساعت قبل یا ۳ساعت بعد از غذا به ترتیب، به مدت حداقل۶ ماه داده می‌شود. تأثیر برداشت آهن با کنترل دو ماهیانه فریتین انجام می‌شود.

عملکرد قلبی با احتساب اندکس‌های اکوکاردیوگرافیک عملکرد سیستولیک شامل LVEF[۱] ، EPSS[۲] ، CI[۳] و دیاستولیک شامل EF slope[۴] ، E/A[۵] و اندکس MPI[۶] قبل از شروع مطالعه و ۶ ماه پس از شروع مطالعه و سپس هر۶ 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 ۲،۳،۴،۶،۸،۹،... ماه می‌باشد) و در طول مدت پی‌گیری بیماران که حدود ۳ سال است کما کان 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. LVEF : Left Ventricle Ejection Fraction یک اندکس عملکرد سیستولیک قلب دراکوکاردیوگرافی که باروش سیمپسون (planimetry) محاسبه گردید.
۲. EPSS : E point septal separation یک اندکس عملکرد سیستولیک قلب دراکوکاردیوگرافی است ودر M Mode تعیین می شود.
۳. CI(L/min/M²) : معادل برون ده قلبی است ویک اندکس عملکرد سیستولیک می باشد.
۴. dv/dt (dt(m/s² یک اندکس عملکرد دیاستولیک قلب دراکوکاردیوگرافی E/A-5
۵. E wave amplitude/A wave amplitude یک اندکس عملکرد دیاستولیک قلب دراکوکاردیوگرافی
۶. MPI: Myocardial Performance Index یک اندکس زودرس عملکرد سیستولیک ودیاستولیک قلب دراکوکاردیوگرافی

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]
www.SID.ir

بیماران هر ۲ ماه از نظر عملکرد کلیه وکبد و CBC چک می‌شوند. درصورت بروز اگرانولوسیتوز دفریپرون قطع گردید، با درد مفاصل و لوکوپنی مختصردرمان قطع نگردید البته دوز دفریپرون کاسته می‌شد و با رفع مشکل درصورت لزوم دوز آن مجدداً افزوده می‌شود.

این مطالعه از نظر کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأئید شده و پس از توضیح کافی این‌که 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 نرم‌افزار SPSS و از آزمون‌های آماری Paired t-test برای تعیین ارتباط متغیرهای کمی با اثر داروها، chi square و درصورت لزوم fisher exact test برای تعیین ارتباط متغیرهای کیفی با اثر درمان ترکیبی واز ضریب همبستگی پیرسون برای تعیین ارتباط متغیرهای کمی با یکدیگر و با اثر دارو استفاده شد.

یافته ها

تعداد ۵۴ بیمارمبتلا به تالاسمی ماژور تحت درمان با دو داروی دسفروکسامین ودفریپرون قرار گرفتند که تعداد ۴۷ نفر آنها واجد شرایط ورود به مطالعه بوده و بررسی‌های اکوکاردیوگرافیک لازم را قبل از شروع مطالعه انجام داده بودند و به‌دلیل ایجاد عوارض‌گوارشی از ادامه درمان با دفریپرون حذف نشدند. بیماران شامل ۲۴نفر(۵۱/۱ درصد) مذکر و۲۳(۴۸/۹ درصد) نفر دختر با متوسط سنی ۱۹/۹۵سال و انحراف معیار ۷/۵ بودند. سایر مشخصات بالینی بیماران در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است. اندکس‌های اکوکاردیوگرافیک بر اساس‌شدت مشکل درعملکرد سیستولیک و دیاستولیک به‌نرمال، خفیف تا متوسط ومتوسط تا شدید تقسیم‌بندی 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 شامل اندکس‌های LVEF,EPSS,CI و اندکس MPI تفاوت معنی‌داری ایجاد گردید که جزئیات آن در جدول شماره ۲ نشان داده شده است. عوارض جانبی دفریپرون مختصر وگذرا بودند (جدول شماره۳). ارتباط متغیرهای مختلف با یکدیگر به‌کمک ضریب همبستگی پیرسون، chi square , و fisher's exact test سنجیده شد که از این میان سن ومشکل قلبی (p=0.06) و هیپوپاراتیروئیدیسم و مشکل قلبی (p=0.04) ارتباط مثبت داشتند. تأثیر هر یک از فاکتورهای کمی وکیفی بر میزان بهبود اندکس‌های اکوکاردیوگرافیک نیز سنجیده شد که از آن میان کسانی‌که از ابتدا مشکل قلبی داشتند در اندکس‌های عملکرد سیستولیک شامل LVEF,(p=0.000)EPSS, (p=0.005)CI(p=0.002) و اندکس MPI (p=0.048) بهبود بیشتری نشان دادند. طول مدت درمان ترکیبی بامیزان 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± میانگین
سن (سال)	۱۹/۹۵ ±۵ /۷
جنس	زن=۲۳ (۴۹٪)، مرد=۲۴ (۵۱٪)
سن شروع ترانسفیوژن(ماه)	۲۵±۲۸
splenectomy	٪۴۲
Diabets mellitus	٪۱۲
hypoparathyroidism	٪۴۰
Cardiac complication	٪۲۱
Other complications	٪۱۵
دوزدسفرالmg/kg/day	۵۴ ± ۶/۹
دوزدفریپرونmg/kg/day	۶۱ ± ۹/۷
طول مدت درمان ترکیبی(ماه)	۲۰± ۷/۹
compliance	۷۴٪

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir

جدول شماره ۲ : تغییرات متغیرهای کمی قبل وبعداز درمان ترکیبی شلاتور آهن

متغیر	قبل ازمداخله	بعد ازمداخله	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
EF slope(m/s²)	۸/۲±۰/۸۵	۷/۸±۰/۵	۰/۳۲
CI(L/ min/ M²)	۳/۵±۰/۳	۳/۶±۰/۱۸	۰/۰۲
arrhythmia	۴/۲٪	۲/۱٪	۰/۱۸۳

جدول شماره ۳ : عوارض جانبی دفریپرون درحین درمان ترکیبی شلاتور آهن

عوارض جانبی	تعدادو٪ بیماران
اگرانولوسیتوزیس	٪۰،(۰)
نوتروپنی	٪۱۰/۶،(۵)
گوارشی(تهوع،استفراغ ودل درد)	٪۵/۸،(۴)
دردوتورم 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 به‌طور خلاصه درمورد فریتین و عملکرد سیستولیک قلبی تفاوت معنی‌داری ایجاد گردید.

عوارض قلبی بیماران تالاسمی ماژور ناشی از آنمی و رسوب آهن حاصل از تزریق خون مکرر دربافت قلب (میوکارد، بافت هدایتی وپریکارد) است. عوارض قلبی دراین بیماران با داروهای برداشت کننده آهن می‌تواند برگشت‌پذیر باشد(۲). کاردیومیوپاتی ناشی از مسمومیت با آهن مهم‌ترین و شایع‌ترین علت مرگ در افرادی با تالاسمی ماژور است. علی‌رغم درمان با متداولترین داروی مورد استفاده به نام دسفروکسامین به عنوان شلاتور آهن درصد زیادی از بیماران دچار افزایش بار آهن در میوکارد می‌شوند. 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 می‌باشد مولکول لیپوفوبیک بزرگی است که براحتی از غشاء سلول عبور نمی‌کند در مقابل دفریپرون دارای مولکول نسبتاً کوچک و لیپوفیلیک است که براحتی از غشاء سلول عبور می‌کند. 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 وکمبود آن قبل ازشروع درمان ترکیبی فقط دفریپرون را مصرف می کردند. دراین 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 باشلاتور آهن با متدهای مختلفی می‌تواند ارزیابی شود که هر یک محدودیت‌هائی دارد. متداولترین و غیرمستقیم‌ترین آنها فریتین سرم، میزان اشباع ترانسفرین (transferrin iron saturation) ودفع آهن ادرار است. دقیق‌ترین و پرخطرترین متد بیوپسی کبد است که غلظت آهن غیر متصل به هموگلوبین والگوی رسوب آهن در هپاتوسیت‌ها و سلول‌های کوپفر را تعیین می‌کند که نشانه‌ای از افزایش بار آهن کل بدن است. روش بسیار سودمند دیگر برای تعیین میزان رسوب آهن در بافت‌های بدن MRI می‌باشد(۱۷). در ارتباط با تأثیر درمان ترکیبی بر روی آهن میوکارد روش cardiovascular magnetic resonance(CMR) امکان تعیین آهن میوکارد (ازطریق اندازه‌گیری *T2 که

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir

به غلظت آهن بافت خیلی حساس است) را می دهد. این روش به عنوان روش استاندارد طلائی(gold standard) تعیین عملکرد بطن چپ شناخته شده است(۱۷) که البته متأسفانه درحال حاضرامکان کاربرد این روش حساس در اکثر مراکز ایران وجود ندارد لذا دراین مطالعه فقط از فریتین سرم برا ی ارزیابی میزان آهن رسوب یافته دربافت استفاده شده است. کاهش فریتین سرم پس ازاتمام مطالعه گویای اثر بهتر درمان ترکیبی درکاهش آهن بافتی است که این نکته درراستای مطالعات دیگر در این زمینه می‌باشد(۱۸). معمولاً فریتین سرم بیشتر از ۲۵۰۰ ng/ml ، اشباع تراتسفرین 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 دربافت می باشد که نیاز به استفاده از روش شلاتورقوی تری دارد تاحدی که میزان فریتین سرم به ۵۰۰ ng/ml برسد که درآن 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 ۵۰۰ ng/ml نرسید.

در مورد بهبود عملکرد سیستولیک بطن چپ مطالعات دیگر هم‌راستا با مطالعه ما بوده‌اند(۱۹،۱۷). 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 ملاحظه ای ایجاد شد(۱۷). در یک مطالعه افزایش LVEF درگروه دفریپرون نسبت به گروه دسفروکسامین تفاوت معنی‌داری را نشان داد. در مطالعه صورت گرفته در قبرس توصیه به مصرف دفریپرون 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 پایان توصیه به مصرف دفریپرون با دوز بیشتر از ۸۰mg/kg/day گردیده، که به دلیل کاهش قابل توجه فریتین سرم با این میزان بوده است(۱۸). در مطالعه لبنان دفریپرون با دوز ۷۵ mg/kg/day بدون خطر و تأثیر آن براساس سطح فریتین معادل دسفروکسامین شناخته شده است(۲۰). در مطالعه‌ای که در خصوص درمان ترکیبی با دسفروکسامین ودفریپرون در آتن صورت گرفته ۳۲ درصد بیماران دچار تهوع در هفته‌های اول شروع دفریپرون شدند ودریک بیمار نیز به دلیل استفراغهای مکرر دارو قطع گردید(۱۹). در مطالعه ما جهت کاستن این عارضه دفریپرون در ابتدا با دوز کمتر شروع و توصیه به مصرف پس از غذا به جای ناشتا می شد 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 ومفاصل دست در بیماری که فریتین بالاتر از ۱۰۰۰۰ng/ml داشته ایجاد شد و پس ازچندهفته افزایش دوز دسفرال از ۲ به ۷ روز در هفته برطرف شد و در بیمار دیگری نیز دردهای مکرر زانو با فریتین ng/ml 2300 ایجاد گردید که علی‌رغم قطع دفریپرون 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 ۳/۸ درصد اگرانولوسیتوزو ۸/۸ درصد نوتروپنی ایجاد شد(۱۹) که در مطالعه ما اگرانولوسیتوز ایجاد نشد و در ۱۱ درصد نوتروپنی به وجود آمد که با کاهش دوز برطرف گردید. در مطالعه آتن همچنین بهبود LVEF را درحد قابل توجه نشان داد(۱۹) که در راستای مطالعه این مرکز می‌باشد.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir

محدودیت‌های مطالعه:

از آنجایی که جایگزین کردن دفریپرون به جای دسفروکسامین مورد بحث وتردید است و خود نیازمند مطالعات دیگری می‌باشد، تأثیر دفریپرون به صورت تنها داروی دریافتی دربیماران ما قبلاً بررسی نگردیده است لذا دراین 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 مادام العمر دچار مشکل می‌باشند و از سوئی نیز ترکیب هر دو دارو با مکانیسم‌های متفاوتی در برداشت آهن از بافت مؤثرتر از هر یک به تنهائی 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 سیستولیک بطن چپ تجویز ترکیب دو داروی دسفرال و دفریپرون درمواردی که افزایش بار حجمی آهن با یکی ازآن دو به قدرکافی کنترل نمی‌گردد را توصیه می‌نمائیم.

فهرست منابع

1. 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.
2. Cohen AR, Galanello R, Pannell DJ, Cunningham MJ,Vichinsky E.Thalassemia. ***Am J Hematol*** 2004; 1(14): 1-39.
3. Cunningham MJ, Acklin EA, Neufeld EJ,Cohen R.Complications of thalassemia major North America. ***Blood*** 2004; 26: 3167.
4. Galanello R.Irpn chelation: new therapies. ***Semin Hematol*** 2001; 38(1 suppl 1): 73-6.
5. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labille plasma iron in ironoverload: redox activity and susceptibility to chelation. ***Blood*** 2003; 102: 2670-7.
6. 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.
7. 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.
8. Kontoghiorghes GJ, Neocleous K, Kolnagou A. Benefits and risks of deferiperone in iron overload in

Archive of SID
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]
www.SID.ir

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 desferrrioxamine 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.

Archive of SID

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

www.SID.ir