

## بررسی تاثیر مقادیر بالای دسفرال وریدی بر بهبود عوارض قلبی بیماران مبتلا به تالاسمی

داوود فرزین (Ph.D.)\*\*\*

مهرنوش کوثریان (M.D.)\*\*

فریبا رشیدی قادر (M.D.)\*

غلامرضا باهوش (M.D.)\*\*\*\*

افشین رحمانی (M.D.)\*\*\*\*

### چکیده

**سابقه و هدف:** شایع ترین علت مرگ و میر در بیماران مبتلا به تالاسمی، عوارض قلبی می باشد که خود ناشی از کم خونی مزمن و افزایش بار آهن به دنبال تزریق های مکرر خون و افزایش جذب آهن است. طبق تحقیقات اندکی که پیش از این انجام شده تزریق مقادیر بالای دسفرال وریدی باعث بهبود شاخص های تصویربرداری از قلب با استفاده از امواج ماوراصوت (اکوکاردیوگرام) بیماران می شود. این مطالعه به منظور تعیین تاثیر مقادیر بالای دسفرال وریدی بر عملکرد قلبی بیماران مراجعه کننده به مرکز تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری در سال ۱۳۸۲ انجام گرفته است.

**مواد و روش ها:** مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی (مقایسه قبل و بعد) بود. تعدادی بیمار مبتلا به تالاسمی که دچار عوارض قلبی شده بودند، حداقل یک ماه دیگوسکین مصرف می کردند و سن بین ۱۵ تا ۲۵ سال، فریتین بالاتر از  $1200 \text{ ng/ml}$  و  $\text{Hb} > 9 \text{ gr/dl}$  داشتند، انتخاب شدند. ابتدا بررسی های قلبی شامل شرح حال، معاینه فیزیکی، نوار قلبی و تصویربرداری از قلب با استفاده از امواج ماوراصوت انجام و سپس بیماران تحت درمان با دسفرال وریدی به میزان  $130 \text{ mg/kg}$  (حداکثر ۵ گرم) طی ۱۰ تا ۱۴ ساعت به مدت ۵ روز قرار گرفتند. بررسی های قلبی در دو نوبت، ابتدا حداکثر ۲ روز پس از اتمام مداخله و دیگری یک ماه بعد تکرار شدند. معاینه چشم و شنوایی سنجی قبل و بعد از درمان برای بررسی عوارض احتمالی مداخله، انجام و نتایج در ۳ پرسش نامه جمع آوری گردید.

**یافته ها:** بیماران شامل ۱۵ نفر (۵ دختر و ۱۰ پسر) بودند. سن بیماران  $19/3 \pm 3/7$  سال بود. سن تشخیص بیماری تالاسمی  $14/9 \pm 18$  ماه، سن اولین تزریق خون  $14/2 \pm 20$  ماه و میزان فریتین  $1713 \pm 40 \text{ ng/ml}$  بود. نتایج حاصله پس از دونوبت بررسی شامل تخفیف علائم قلبی از جمله درد قفسه سینه، تنگی نفس و تپش قلب ( $P=0$ )، بهبود عملکرد سیستولیک قلبی بود؛ به طوری که (Left Ventricle Ejection Fraction) LVEF از  $1/8 \pm 49/1$  درصد، پس از مداخله، در پی گیری اول به  $2/9 \pm 58/8$  درصد و در پی گیری دوم به  $2/1 \pm 57/8$  درصد رسید و (E Point Septal Separation) EPSS از  $9/6 \pm 10/8 \text{ mm}$  پس از مداخله، در پی گیری اول به  $6/7 \pm 10/8 \text{ mm}$  و در پی گیری دوم به  $6/5 \pm 10/6 \text{ mm}$  رسید ( $P < 0/001$ ). اما درمان انجام شده بر یافته های معاینه، نوار قلبی و عملکرد دیاستولیک تاثیر محسوسی نداشت. پس از مداخله، عوارض بینایی و شنوایی مهمی در بیماران دیده نشد.

**استنتاج:** با توجه به نتایج به دست آمده، به نظر می رسد که می توان به منظور درمان اختلال عملکرد و ساختار قلب (کاردیومیوپاتی) در تالاسمی، در صورت تداوم فریتین بالا، از مقادیر بالای دسفرال وریدی بهره جست.

### واژه های کلیدی: دسفرال وریدی، عوارض قلبی، تالاسمی

این تحقیق طی شماره ۵۰-۸۱ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

\* فوق تخصص قلب کودکان، عضو هیئت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران ☒ ساری: بلوار پاسداران، بیمارستان بوعلی سینا

\*\* فوق تخصص بیماری های غدد اطفال، پزشک همکار فدراسیون بین المللی تالاسمی (TIF)، عضو هیئت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

\*\*\* فاما کولوژیست، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران \*\*\*\* پزشک عمومی

\*\*\*\*\* فوق تخصص آنکولوژی، عضو هیئت علمی، (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران

☞ تاریخ دریافت: ۸۲/۱۲/۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۴/۱ تاریخ تصویب: ۸۳/۱۰/۲۳

## مقدمه

در بیماران مبتلا به تالاسمی، عوارض قلبی بیش از سایر عوارض، سبب مرگ و میر شده و بیمارگنی بالایی را نیز موجب می‌گردد، لذا از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱).

عوارض قلبی ممکن است به ۳ شکل بروز نماید:

- ۱- پریکاردیت حاد خود بخود محدود شونده که پس از ۴ تا ۶ روز خاتمه می‌یابد.
- ۲- نارسایبی احتقانی قلب که ناشی از هموسیدروز میوکارد و کم‌خونی مزمن است.
- ۳- آریتمی که ناشی از هموسیدروز راه‌های هدایتی و کم‌خونی مزمن است.

بر طبق یک نظریه، آسیب قلب، ناشی از آزاد شدن اسید هیدرولاز از لیزوزوم‌ها می‌باشد که وابسته به آهن است (۲). درمان‌های به کار رفته برای بیماران مبتلا به تالاسمی، غیر از پیوند مغزاستخوان که در موارد محدودی قابل انجام است، شامل تزریق‌های مکرر خون می‌باشد که عارضه مسمومیت مزمن با آهن را در پی دارد (۱).

هموسیدروز، عارضه اجتناب ناپذیر درمان طولانی مدت تزریق خون می‌باشد، زیرا هر ۳۰۰ سی‌سی خون حدود ۲۵۰ میلی‌گرم آهن به بافت‌ها می‌رساند که با روش‌های فیزیولوژیک قابل دفع نیست (۳،۱). سیدروز میوکارد سهم قابل توجهی در مرگ زودرس این بیماران دارد. هموسیدروز با تجویز داروی برداشت‌کننده آهن که کمپلکس آهن قابل ترشح در ادرار ایجاد می‌کند، می‌تواند کاهش یافته یا پیشگیری شود (۳،۱).

معمولا دسفرال به عنوان داروی برداشت‌کننده آهن (DFO=Desferal=Deferoxamine Mesylate) استفاده می‌شود. دسفرال، دارویی با مسمومیت کم و نیمه عمر کوتاه است که پس از ورود به سلول با آهن کمپلکس DFO-iron یا Ferrioxamine را تشکیل

می‌دهد که قابل انتقال است و بعدا هم نمی‌تواند وارد سلول شود، سپس DFO به راحتی تجزیه و از طریق ادرار و مدفوع دفع می‌شود (۱). معمولا دارو به صورت زیرجلدی و به میزان ۶۰-۲۰ mg/kg در طول ۸ تا ۱۲ ساعت (طی خواب) توسط یک پمپ کوچک ۶-۵ شب در هفته تجویز می‌شود. روش انفوزیون وریدی هنگام دریافت خون در کسانی که چندان با تزریق زیرجلدی موافق نیستند، به کار رفته است. افزودن دسفرال به خون از طریق آداپتور سه راهی در نزدیکی رگ محل تزریق، انجام می‌گیرد (۱).

روش انفوزیون مداوم مقادیر بالا، در کسانی که مشکلات قلبی ثانویه به افزایش بار آهن دارند، کاربرد دارد (۱). انفوزیون وریدی دسفرال به میزان ۱۵۰ mg/kg در مدت ۱۰ ساعت در روز، روزانه به مدت ۷ روز بر روی بیمارانی که دچار درجاتی از اختلال عملکرد سیستولیک بودند، به کار رفته که نتیجه آن بهبود نسبی عملکرد سیستولیک (افزایش LVEF دراکو) بوده است (۴). همچنین نحوه خاصی از برداشت آهن (روش جایگزین) وجود دارد که شامل تجویز دسفرال وریدی به میزان ۱۰۰ mg/kg/die 8 hr در ۱۰ روز اول ماه و ادامه آن با تجویز زیرجلدی به میزان ۵۰ mg/kg در ۲۰ روز بعدی ماه به مدت ۸ ماه می‌باشد و نتیجه آن بهبود نسبی عملکرد سیستولیک (افزایش LVEF دراکو) در نیمی از بیماران بوده است (۵).

از آنجایی که مطالعات انجام شده در مورد اثرات انفوزیون وریدی دسفرال بر عملکرد قلبی بیماران تالاسمیک، اندک بوده است و همچنین به منظور یافتن مقادیر کم‌تر دارو با تاثیر کافی، تصمیم به انجام مطالعه کنونی گرفته شد که روش انفوزیون وریدی دسفرال به میزان ۱۳۰ mg/kg (حداکثر ۵ گرم) در مدت زمان ۱۰-۱۴ ساعت روزانه، به مدت ۵ روز در تعدادی بیمار

که دچار درجاتی از اختلال عملکرد سیستولیک بودند را مورد بحث قرار می‌دهد.

## مواد و روش‌ها

از میان ۳۵ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور و دچار عوارض قلبی که در مرکز تالاسمی بیمارستان بوعلی شناسایی شدند، تعداد ۱۵ بیمار که دچار درجاتی از اختلال عملکرد سیستولیک ( $LVEF < 50\%$ ) بودند در نظر گرفته شدند. طول مدت درمان با داروهای قلبی حداقل یک ماه تعیین شد، میزان هموگلوبین هیچ‌یک کم‌تر از  $9 \text{ gr/dl}$  نبود، فریتین سرم هیچ‌یک کم‌تر از  $1200 \text{ ng/ml}$  نبود و سن بیماران در محدوده سنی ۲۵-۱۵ سال بود. متغیرهای مختلف از جمله سن، جنس، سطح تحصیلات، نوع و تعداد داروهای قلبی، سایر عوارض تالاسمی، میزان و تعداد روزها و شیوه دریافت دسفرال، عوارض دسفرال، متوسط هموگلوبین، فریتین سرم، زمان شروع تزریق خون و دسفرال و انجام عمل برداشتن طحال از پرونده‌ها استخراج و در پرسش‌نامه‌ها ثبت گردید. در کلیه بیماران، تجویز مقادیر بالای دسفرال و ریدی، کاربرد داشت (۱۰).

از کل این بیماران، شرح حال مربوط به علائم قلبی گرفته شد و معاینه قلبی، نوار قلبی و اکوکاردیوگرافی به عمل آمد. پرسش‌نامه‌های مربوطه برای هر یک از آن‌ها تکمیل شد و قبل از تجویز دارو از نظر عملکرد کلیه، فریتین سرم، قندخون، وضعیت بینایی (معاینه بینایی و مشاهده عدسی و شبکیه) و شنوایی (شنوایی سنجی) بررسی شدند. سپس تحت درمان با مقادیر بالای دسفرال و ریدی  $10-14 \text{ hr} \cdot 130 \text{ mg/kg/die}$  (حداکثر ۵ گرم) در ۵ روز پی‌درپی قرار گرفتند. در طول مدت انفوزیون در ابتدا هر ۱۵ دقیقه تا ۳ نوبت فشارخون، تعداد تنفس و ضربان قلب کنترل می‌شد و به بیماران و پرستاران

توصیه‌های لازم در صورت بروز راش جلدی، تب، اسهال، درد قفسه صدری، تنگی نفس، وزوز گوش (tinnitus)، دوبینی و تاری دید انجام شد و در صورت بروز هرگونه مشکل، تزریق دارو قطع می‌شد. پس از اتمام دوره تزریق، بررسی بینایی و شنوایی مجدداً تکرار گردید. در شرح حال و معاینه بالینی به تعیین درد قفسه صدری، تپش قلب، تنگی نفس، سوفل سیستولیک، ادم اندام، وجود صدای سوم یا چهارم (S3, S4) در سماع قلب، در نوار قلبی به تعیین پهنای QRS، فاصله PR و آریتمی‌های مختلف و در اکوکاردیوگرافی به بررسی عملکرد سیستولیک و دیاستولیک با به کارگیری شاخص‌های EPSS, LVEF و  $E \& A \text{ wave, dv/dt}$  در سماع پراخته شد. سپس کل بررسی‌های قلبی فوق، پس از اتمام تزریق در ۲ نوبت (۲ روز بعد و یک ماه بعد) تکرار شد.

معاینه بیماران توسط پزشک فوق تخصص قلب کودکان با گوشی lithmann، نوار قلبی با دستگاه davinsa، اکوکاردیوگرافی با دستگاه wingmed 750 انجام شد. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون کروسکاتل والیس و متغیرهای کمی از ANOVA (اندازه‌گیری متعدد) استفاده شد.

## یافته‌ها

۱۵ بیمار (شامل ۵ دختر و ۱۰ پسر) با میانگین سنی  $3/7 \pm 19/3$  سال مورد مطالعه قرار گرفتند. سن شروع تزریق خون  $14/2 \pm 20$  ماه، و سن شروع دسفرال  $5/8 \pm 5$  ماه، بوده و کل بیماران از داروهای دیگوکسین،  $93/3$  درصد از کاپتوپریل و ۸۰ درصد از لازیکس استفاده می‌کردند. کل داروها و خصوصیات پایه بیماران در جدول شماره ۱ نمایش داده شده است.

جدول شماره ۱: خصوصیات بیماران مبتلا تالاسمی دریافت کننده مقادیر بالای دسفرال وریدی بیمارستان بوعلی - سال ۱۳۸۲

انحراف معیار ± میانگین	
سن	۱۹/۱۳ ± ۳۳/۷ سال
سن تشخیص تالاسمی	۱۸ ± ۱۴/۹ ماه
سن شروع ترانسفیوژن	۲۰ ± ۱۴/۲ ماه
سن شروع دسفرال	۵ ± ۵/۸ سال
سن اسپلکتومی	۹ ± ۵/۲ سال
متوسط هموگلوبین	GR/DL ۱/۳۴ ± ۱/۳۶
مقدار دسفرال مصرفی	mg/kg ۳۸/۹ ± ۷/۲
دفعات تزریق دسفرال	۶ شب در هفته
فربتین سوم قبل از تزریق	۱۷۱۳ ± ۴۰۱
سطح تحصیلات	
بی سواد	٪۶۷
دبستان	٪۲۶/۷
راهنمایی	٪۲۶/۷
دبیرستان	٪۴۰
جنس	
زن	٪۳۳/۴
مرد	٪۶۶/۶
شیوع دریافت دسفرال	
زیر جلدی	٪۱۰۰
عوارض تالاسمی	
دیابت	٪۱۳/۳
هیپوتیروئیدی	٪۶۰
هیپوپاراتیروئیدی	٪۶/۷
صرع	٪۳۳/۳
سایر بیماری ها	
داروها	
دیگوسین	٪۱۰۰
کاپتوپریل	٪۹۳/۳
روکالترون	٪۹۳/۳
آسپرین	٪۵۳/۳
آمودارون	٪۶/۶
کلسیم	٪۲۰
فولیک اسید	٪۱۳/۳
پنی سیلین	٪۲۰
لازیکس	٪۸۰

به ۳،۳ و ۴،۳ مورد کاهش یافت ( $P < ۰/۰۰۱$ ). اما از نظر معاینات قلبی، ادم اندام (+۱) از ۱۵ مورد قبل از تزریق به ۱۴ مورد، در ۲ نوبت بررسی پس از تزریق رسید و در صدای سوم و سوفل قلبی تغییری ایجاد نگردید.

جدول شماره ۲: تغییرات علایم بالینی و عوارض ۱۵ بیمار مبتلا به تالاسمی مازور تحت درمان با مقادیر بالای دسفرال وریدی به مدت ۵ روز - بیمارستان بوعلی سال ۱۳۸۲

زمان تزریق	قبل از تزریق	۲ روز پس از تزریق	۱ ماه پس از تزریق
درد قفسه صدری	۱۳	۱	۳
تپش قلب	۱۵	۲	۴
تنگی نفس	۱۴	۱	۳
ادم اندام	۱۵	۱۴	۱۴
S3	۱	۱	۱
سوفل < 2/6	۱۵	۱۵	۱۵
عوارض بینایی	۰	۱	
عوارض شنوایی	۳	۳	

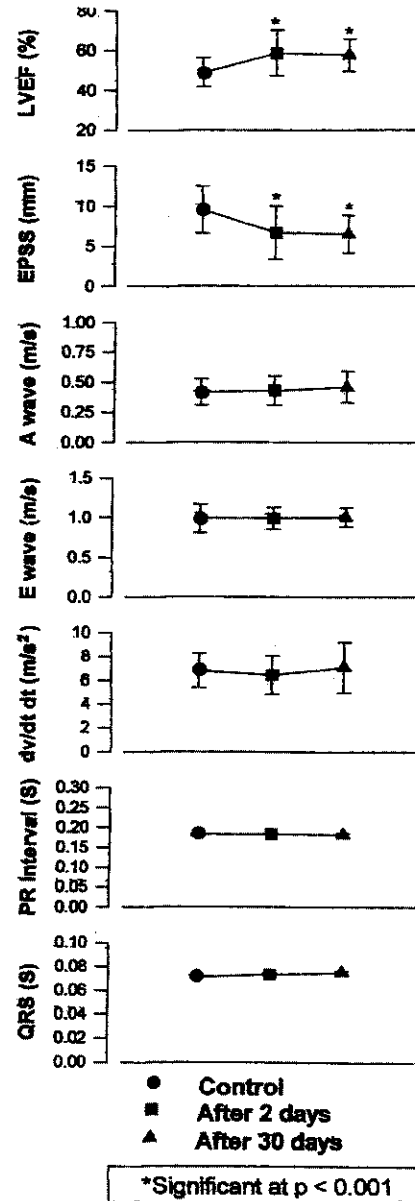
عملکرد سیستمولیک با در نظر گرفتن شاخص های LVEF و EPSS در اکو اندازه گیری شد. LVEF قبل از تزریق دسفرال  $۱/۸ ± ۴۹/۱$  درصد بود که پس از تزریق در پی گیری اول (حد اکثر ۲ روز پس از اتمام دسفرال) به  $۲/۹ ± ۵۸/۸$  درصد و در پی گیری دوم (یک ماه پس از پی گیری اول) به  $۲/۱ ± ۵۷/۸$  درصد رسید که این اختلاف در هر دو مرحله از نظر آماری معنی دار بوده و نشانه تاثیر مثبت دسفرال بر LVEF می باشد ( $P < ۰/۰۰۰۱$ ). EPSS بیماران قبل از تزریق دسفرال  $۰/۸ ± ۹/۶$  بود که پس از تزریق دسفرال در پی گیری اول به  $۰/۷ ± ۶/۷$  و در پی گیری دوم به  $۰/۶ ± ۶/۵$  رسید که این اختلاف نیز در هر دو مرحله از نظر آماری معنی دار بوده و نشانه تاثیر مثبت دسفرال بر EPSS می باشد ( $P < ۰/۰۰۰۱$ ). تغییرات شاخص های عملکرد دیاستولیک و نوار قلبی نیز در بیماران، قبل و بعد از تزریق دسفرال، تغییر معنی داری را نشان نداده است (نمودار شماره ۱).

در مورد علایم قلبی چنانچه در جدول شماره ۲ ذکر گردیده، اکثر بیماران درد جلوی قلبی (۱۳ بیمار)، تپش قلب (۱۵ بیمار) و تنگی نفس (۱۴ بیمار) داشته اند در بررسی انجام شده ۲ روز پس از تزریق دسفرال، به ترتیب به ۱،۲ و ۱ مورد؛ و در بررسی انجام شده یک ماه پس از تزریق،

در بررسی شنوایی قبل از مداخله، ۳ مورد عارضه شنوایی (حدود ۲۰ درصد کاهش شنوایی) مشاهده شد. پس از مداخله، مورد جدیدی انجام نگردید. البته شدت عارضه شنوایی (که کاهش شنوایی هدایتی بود) در یکی از بیماران مورد نظر افزایش (به میزان ۲۰ درصد) یافت. هنگام انفوزیون، ۲ بیمار دچار بثورات جلدی و ۲ بیمار نیز دچار سرگیجه خفیف شدند که هر ۴ مورد با کاهش سرعت انفوزیون دارو برطرف گردید.

### بحث

نظر به تاثیر عمده اختلال عملکرد قلبی بیماران مبتلا به تالاسمی، در کیفیت زندگی و طول عمر آنان و به لحاظ اثر دسفرال در برداشت آهن از بافت، تعدادی بیمار مبتلا به تالاسمی که همگی دچار درجاتی از اختلال عملکرد سیستمیک بودند، تحت درمان با مقادیر بالای دسفرال وریدی به میزان ۱۰-۱۴ hr ۱۳۰ mg/kg/die روزانه به مدت ۵ روز قرار داده شدند. برای تعیین اختلال عملکرد قلبی از شاخص های معینی در اکو کاردیوگرافی استفاده شد. با این مطالعه تغییر محسوسی در عملکرد دیاستولیک صورت نگرفت، ولی در ۱۰ درصد بیماران، عملکرد سیستمیک بهتر شد. برای تعیین وضعیت نوار قلبی نیز شاخص های معینی در نظر گرفته شدند. هیچ یک از بیماران تغییرات آسیب شناسی و آریتمی نداشتند و پس از تزریق دسفرال نیز تغییر محسوسی نکردند. لذا به نظر می رسد تغییرات نوار قلب پس از مدت زمان بیش تری از درگیری قلبی ایجاد می شود. عوارض جانبی جدی نیز به جز بثورات جلدی مختصر و سرگیجه خفیف که با کاهش سرعت تزریق دارو برطرف شدند، ایجاد نگردید. البته در معاینه، در یک بیمار ادم شبکه مختصر و در ۳ بیمار نیز کاهش شنوایی خفیف مشاهده گردید که در معاینه مجدد پس از ۲ ماه برطرف شد.



نمودار شماره ۱: تغییرات شاخص اکو کاردیوگرام ۱۵ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که تحت درمان وریدی دسفرال ۱۳۰ mg/kg به مدت ۵ روز قرار گرفته بودند- بیمارستان بوعلی سال ۱۳۸۲

در معاینه چشم بیماران قبل از تزریق، موردی از عوارض چشمی مشاهده نشد ولی پس از تزریق، یک مورد عارضه چشمی به صورت ادم شبکه مشاهده شد که پس از ۲ ماه برطرف گردید.

از یک سال متوقف کردند، ولی با deferiprone ادامه دادند. در این مطالعه T2 میوکارد در تمام ۷ بیماری که MRI قلب را پس از ۱۲ ماه اول درمان انجام دادند، افزایش نشان داد که نشانگر کاهش رسوب آهن در میوکارد است و LVEF از متوسط ۶۱/۴ به ۶۵/۳ درصد افزایش یافت (۷).

در مطالعه دیگری، L1 (deferiprone) اثربیش تری در تخلیه آهن میوکارد نسبت به Deferrioxamine (DFX) داشت، به علاوه درمان ترکیبی با این دو، نوعی اثر تقویت کننده، در برداشت آهن از بافت میوکارد به همراه داشت. در این مطالعه به ۲ مورد درمان بیماری شدید قلبی با این روش اشاره شده که با MRI، کاهش واضح در بار آهن قلب اثبات گردید و عوارض جانبی جدی هم گزارش نشد (۸). تصور می شود که مقادیر بالای دسفرال با تاثیر قوی تر در برداشت آهن از میوکارد، سبب بهبود نسبی عملکرد سیستولیک قلب در بیماران مبتلا به تالاسمی دچار کاردیومیوپاتی می شود، چرا که یافته های حاضر نیز گزارش های فوق را تایید می کند. با این وجود مطالعاتی نیز، حاکی از عوارض جانبی متعدد مقادیر بالای دسفرال می باشد. در مطالعه ای در ۱۶ بیمار مبتلا به تالاسمی که به مدت ۴ هفته تا ۱۰ سال دسفرال را با مقادیر متفاوت و به اشکال مختلف از قبیل زیرجلدی، وریدی و داخل صفاقی دریافت می نمودند، ضایعات شبکیه به اشکال مختلف ظاهر گردید (۹). در این مطالعه، فقط یک مورد عارضه چشمی مشاهده شد که آن هم در معاینه ای که ۲ ماه بعد صورت گرفت، بر طرف شده بود.

چنانچه در مراجع مختلف ذکر گردیده عوارضی از قبیل کاهش بینایی، تاری دید، رتیوپاتی، کاتاراکت، کاهش شنوایی در فرکانس های بالا، و وزوز گوش، اختلالات عصبی، آنسفالوپاتی، عقب ماندگی رشد (با تجویز مقادیر بالای دسفرال در بیماران کم تر از ۳ سال)، اختلال عملکرد کلیوی، افزایش استعداد به عفونت ها

در مطالعه ای تعداد ۱۷ بیمار که کاهش عملکرد سیستولیک همراه با افزایش سطح فریتین داشتند، تحت درمان با دسفرال وریدی به میزان ۱۵۰ mg/kg/day به مدت ۱۰ ساعت و تکرار آن برابر ۵ روز پی در پی قرار گرفتند. پس از درمان، عملکرد سیستولیک بهتر شد (۴). این نتیجه با نتیجه حاصله از مطالعه این مرکز مطابقت داشت، ولی نظر به عوارض متعدد مقادیر بالای وریدی و به منظور یافتن کم ترین دوز موثر دارو، در مطالعه حاضر، مقدار کم تری تجویز شد که عملکرد سیستولیک را بهتر کرد. این مطالعه و اکثر مطالعات دیگر، عملکرد دیاستولیک بیماران مبتلا به تالاسمی و تاثیر دسفرال وریدی بر آن را اندازه گیری نکرده اند، ولی در مطالعه حاضر، این اندازه گیری انجام شد که البته تاثیر مثبتی مشاهده نگردید. احتمال می رود که تاثیر مثبت دسفرال وریدی بر عملکرد دیاستولیک نیاز به مدت زمان بیش تری داشته باشد.

در مطالعه دیگری که در خصوص یافته های MRI در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور انجام شد، بررسی غیرتهاجمی رسوب آهن در ۱۱۳ بیمار با MRI T2 قلب صورت گرفت که نشان دهنده ارتباط بسیار جدی LVEF و CT2 بود. البته فقط بیمارانی با CT2 پایین که در گروه اضافه بار شدید آهن قرار می گرفتند و فریتین آنها بالاتر از ۳۰۰۰ ng/ml بود، LVEF غیرطبیعی داشتند (۶).

در بررسی دیگری در ۵۳ بیمار، به دلیل مشکلات قلبی (۴۷ درصد)، عدم استفاده از دسفرال (۳۸ درصد) و بروز عوارض دسفرال (۱۵ درصد) ترکیبی از دسفرال به میزان ۳۰-۵۰ mg/kg/day، ۲-۵ بار در هفته (قطع آن با فریتین کم تر از ۳۰۰-۵۰۰ ng/ml) و قرص deferiprone به میزان ۷۰ mg/kg/day برای تمام روزها تجویز شد. ۵ بیمار به دلیل نوتروپنی، التهاب مفاصل و مشکلات گوارشی، درمان را قطع کردند. ۱۱ بیمار درمان را پس

و... و در موارد تجویز مقادیر بالای دسفرال وریدی، علائمی نظیر کاهش فشارخون، افزایش یا کاهش ضربان قلب، درد شکم، اسهال، تهوع، استفراغ، عدم تکلم، تحریک پذیری، سندرم اختلال حاد تنفسی (ARDS) و سایر عوارض ناشی از دسفرال، در مقادیر بالاتر دارو، بیش تر بروز می کند. در این جا ذکر این نکته لازم است که کلیه عوارض یاد شده با تشخیص به موقع و درمان مناسب، قابل برگشت می باشند. البته تزریق وریدی را فقط در مواردی که بیمار قادر به دریافت دارو به روش زیرجلدی نبوده یا دچار اختلال عملکرد قلبی می باشد مجاز دانسته اند (۱۰).

ضایعات چشمی به صورت لکه های دانه برفی در عدسی یکی از بیماران مرکز این در سال های گذشته که به اشتباه دسفرال را به مدت ۳ ماه به میزان ۱۲۰ mg/kg مصرف کرده بود، دیده شد که با کم کردن میزان دارو بر طرف گردید (منتشر نشده است). همچنین در پایان نامه ای با انتخاب ۱۰۰ بیمار مبتلا به تالاسمی در مرکز بوعلی ساری طی سال های ۷۶-۷۵ عوارض چشمی دسفرال بررسی شد. طول مدت مصرف دسفرال به طور متوسط ۸ سال و میانگین آخرین میزان دسفرال ۵۵ mg/kg/day بود. ۵۳ درصد بیماران، مقادیر بالاتر از ۶۰ mg/kg/day که در آن سال ها حداکثر میزان مجاز دسفرال اعلام شده بود، دریافت کرده بودند. میانگین فریتین بیماران ۲۳۰۰ ng/ml بود. تنها در ۹ بیمار اختلالات

چشمی دیده شد که ۷ عارضه را می شد به مقادیر بالای دسفرال نسبت داد. رسوب دانه هایی در نواحی محیطی عدسی در ۴ نفر، تغییرات رنگدانه ای خفیف در ۲ نفر و آلبینیسم خفیف چشمی در یک نفر مشاهده گردید (۱۱). تاکنون از دسفرال زیرجلدی در جهت پیشگیری از ایجاد عوارض قلبی استفاده می شده که بر پایه یافته های تحقیق حاضر می توان این گونه نتیجه گرفت که مقادیر بالای دسفرال وریدی در درمان کاردیومیوپاتی بیماران مبتلا به تالاسمی، در صورت تداوم فریتین بالا، موثر واقع می شود و با کنترل دقیق نیز می توان مانع ایجاد عوارض احتمالی آن شد. لذا توصیه می گردد بیماران مبتلا به تالاسمی دچار کاردیومیوپاتی، علاوه بر مصرف دسفرال زیرجلدی مرتب در صورت افزایش فریتین به بیش تر از ۱۲۰۰ ng/ml تحت درمان دسفرال وریدی به روش یاد شده و با کنترل دقیق به منظور پیشگیری از عوارض احتمالی قرار بگیرند و در صورت لزوم انجام این اقدام در فواصل چند ماهه تکرار گردد.

### سپاسگزاری

بدین وسیله از معاون محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران برای تصویب طرح و اختصاص بودجه تحقیقات، بیماران مراجعه کننده به درمانگاه تالاسمی و کارکنان درمانگاه تالاسمی بیمارستان بوعلی ساری که در این مطالعه ما را یاری نمودند، تقدیر و تشکر می شود.

### فهرست منابع

1. Miller, Baehner, *Blood Disease In Infancy & Childhood*; 1995, pp: 443-482.
2. moss & adams. *Heart Disease In Infants, children & Adolescents*, 2000 pp: 1263
3. nelson textbook *Of Pediatrics*, 2000, pp: 1484-1485.

۴. احسانی، محمدعلی؛ هدایتی امیرعباس: بررسی اثر درمانی دروز بالای وریدی دسفرال در بیماران تالاسمی ماژور با نارسایی قلبی؛ چکیده نامه اولیه همایش بین المللی عوارض تالاسمی در نوجوانان. اردیبهشت ۸۰.

5. Gregorio D, Leonardi C, Canella A. Intensive IV chelation in thalassemic patients with iron overload; *Minerva Pediatr*, 1988; 50(3): 81-5.
  6. Hatziliami A, Youssef J, Fragodinitri C, arabatsos F, Garallero R, Dessi C. et al. Heart MRI findings in transfusion dependent thalassemia major patients; *the 9<sup>th</sup> international conference on thalassemia and hemoglobinopathies*, 2003: O56.
  7. Hadjigavriel M, Sitarou M, Christou S, Pangalou E, Skordos G, Simamonian G, et al. Improvements in cardiac function using combination chelation therapy; *9<sup>th</sup> international conference on thalassemia and hemoglobinopathies*, 2003: O79.
  8. Ching Tien Peng, Kang Hsiwa, Chang Haitai; Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine successfully regress severe heart failure in patients with thalassemia major; *9<sup>th</sup> international conference on thalassemia and hemoglobinopathies*, 2003: P 180.
  9. Haimovici R, Donald J, Amico D, Evangelos S, Gragouda S. The expanded clinical spectrum of deferoxamine retinopathy; *American Academy Of Ophthalmology*, 2001 April 11.
  10. Novartis; Data sheet; NewZealand, 1999.
۱۱. دهخوارقانی رسول؛ بررسی عوارض چشمی دسفرال در بیماران تالاسمیک بیمارستان بوعلی ساری در سال ۷۶-۷۵؛ پایان نامه برای اخذ درجه دکترای پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی مازندران، شماره ۲۰۲، ۱۳۷۶.