

Efficacy of Oral Deferasirox by Twice-daily Dosing in Patients with Transfusion-dependent Beta Thalassemia

Ebrahim Salehifar¹,
Hosein Karami²,
Mehrnoosh Kosaryan³,
Hosein Masoudi⁴,
Aily Aliasgharian⁵,
Masoumeh Mousavi⁶,
Razieh Avan⁷

¹ Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy, Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Pediatrics, Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Department of Pediatrics, Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Pharmacy Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ MSc Student in Medical Microbiology, Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁶ General Practitioner, Thalassemia Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁷ Resident in Clinical Pharmacy, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received March 2, 2015 Accepted August 22, 2015)

Abstract

Background and purpose: Patients with Beta thalassemia major need consistent blood transfusion from early years of life. Deferasirox is used as an oral chelating agent (once daily) to excrete excess iron. This study aimed to compare the efficacy of deferasirox twice daily and the usual once daily dosing.

Materials and methods: This before after clinical trial was performed in 2013-2014 in patients who were at least 2 years of age and received only deferasirox as the chelating agent. All patients had received deferasirox for at least six month once daily. The last ferritin before entering the study and the mean deferasirox daily dose during the previous six months were considered as baseline ferritin and deferasirox dose, respectively. Laboratory tests were performed including CBC-diff, serum ferritin, Creatinine (Cr), Aspartate Aminotransferase (AST) and Alanine Aminotransferase (ALT) to evaluate the efficacy and safety of deferasirox.

Results: A total of 21 transfusion-dependent patients (mean age: 21±6 years old) were included of whom 67% were male. The mean ferritin level decreased significantly from 1814 ±922 ng/ml to 1472 ±907 ng/ml (P= 0.02). There were no any significant changes in AST, ALT and Cr levels compared to baseline values.

Conclusion: Twice daily dosing of deferasirox was associated with more decrease in ferritin level compared to baseline single daily dose values without any hepatic or renal adverse effects.

Keywords: Beta thalassemia major, deferasirox, ferritin, twice-daily, efficacy

ارزیابی اثر بخشی دفرازیروکس خوراکی به صورت دوبار در روز در بیماران بتاتالاسمی وابسته به تزریق خون

ابراهیم صالحی فر^۱
حسین کرمی^۲
مهرنوش کوثریان^۳
حسین مسعودی^۴
آیلی علی اصغریان^۵
معصومه موسوی^۶
راضیه آوان^۷

چکیده

سابقه و هدف: بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور از سال‌های ابتدایی زندگی به تزریق مداوم خون نیاز دارند. دفرازیروکس یک شلات کننده خوراکی است که به صورت یک بار در روز برای دفع اضافه بار آهن حاصل از تزریق خون به کار می‌رود. این مطالعه با هدف مقایسه اثربخشی دارو به صورت تجویز دوبار در روز، با تجویز معمول یک بار در روز انجام شده است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه کارآزمایی بالینی حاضر بیمارانی که فقط از داروی دفرازیروکس به عنوان شلات کننده آهن استفاده می‌کردند و حداقل ۲ سال سن داشتند، طی سال‌های ۱۳۹۲ تا ۱۳۹۳ وارد مطالعه شدند. تمام بیماران قبلاً حداقل ۶ ماه داروی دفرازیروکس را به صورت یک بار در روز مصرف کرده بودند. آخرین فریتین قبل از ورود به مطالعه به عنوان فریتین پایه و میانگین دوز روزانه دریافتی طی ۶ ماه گذشته، به عنوان دوز دریافتی در مرحله مصرف یک بار در روز در نظر گرفته شد. آزمایشات CBC، فریتین سرم، کراتینین، آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز به منظور بررسی بی‌خطری درمان با دفرازیروکس مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: ۲۱ بیمار تالاسمی با میانگین سنی 21 ± 6 سال (67% درصد مذکر) در مطالعه وارد شدند. میانگین سطح آخرین فریتین بیماران نسبت به مقادیر پایه‌ای، به‌طور معنی‌داری از $1814 \pm 922 \text{ ng/ml}$ به $1472 \pm 907 \text{ ng/ml}$ کاهش یافت ($p=0.02$). در میزان کراتینین، آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین ترانسفراز نسبت به مقادیر پایه اختلاف معناداری مشاهده نشد. **استنتاج:** مصرف دوبار در روز دفرازیروکس بدون آن که عوارض کبدی یا کلیوی داشته باشد، موجب کاهش معنی‌دار فریتین نسبت به مصرف یک بار در روز آن می‌شود.

واژه‌های کلیدی: بتاتالاسمی ماژور، دفرازیروکس، فریتین، دو بار در روز، اثربخشی

مقدمه

تا قبل از سال ۱۹۶۰ میلادی و استفاده از تزریق خون مداوم، بتا تالاسمی ماژور یک بیماری کشنده بود. پس از آن افرادی که تزریق خون مداوم داشتند، به علت عوارض بار اضافی آهن در دهه‌های اول و دوم زندگی

E-mail: mekowsarian@gmail.com

مؤلف مسئول: مهرنوش کوثریان - ساری: بلوار پاسداران، مرکز آموزشی - درمانی بوعی سینا ساری

۱. دانشیار، گروه داروسازی بالینی، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دانشیار، گروه اطفال، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۳. استاد، گروه اطفال، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۴. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۵. دانشجوی کارشناسی ارشد میکروبی شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۶. پزشک عمومی، مرکز تحقیقات تالاسمی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۷. دستیار داروسازی بالینی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

✉ تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۱۱/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۳/۱۲/۲۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۴/۵/۳۱

فوت می کردند و بعد از معرفی داروهای شلات کننده، میزان بقاء بیماران بهبود یافت. در حال حاضر، تزریق مداوم خون به همراه دریافت درمان با شلات کننده ها، استاندارد مراقبت از بیماران محسوب می شود (۲،۱). هر واحد خون تزریق شده ۲۰۰ تا ۲۵۰ میلی گرم آهن عنصری در بدن تولید می کند. از آنجایی که آهن نمی تواند به طور فعال ترشح شود و در بیماران با خون سازی غیر موثر وابسته به تزریق خون بتا تالاسمی ماژور به مقدار کم مورد استفاده قرار می گیرد، آهن اضافی در احشاء به خصوص کبد، قلب و اندام های اندوکراین تجمع می یابد (۴،۳). دفرازیروکس یک داروی خوراکی شلات کننده آهن می باشد که مزایا و بی خطری آن در بیماران تالاسمی ماژور، اینتر مدیا و سایر شرایط اضافه بار آهن تزریقی دیگر مثل بیماران با گلبول قرمز داسی شکل به خوبی نشان داده شده است (۵،۶). استفاده مزمن از این دارو با دوز ۳۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن، اضافه بار آهن کبدی را همانند دفروکسامین با دوز بیش از ۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن، با حداقل سمیت به خوبی پایین می آورد (۷). عوارض جانبی دارو شامل افزایش سطح سرمی کراتینین، درد شکمی و تهوع معمولاً خفیف تا متوسط بوده و در اغلب موارد با گذشت زمان برطرف می شود (۱۰). نیمه عمر دفرازیروکس ۸ تا ۱۶ ساعت می باشد و روش معمول تجویز دفرازیروکس به صورت یک بار در روز می باشد (۱۱). در مطالعه ای نشان داده شد که منقسم کردن دوز دفرازیروکس در بیماران که پاسخ کافی به مصرف یک بار در روز دارو نداشته و یا دچار عارضه شده بودند، می تواند کاهش معنی دار فریتین را در پی داشته باشد (۱۲). از این مطالعه می توان احتمال داد تجویز دوبار در روز داروی دفرازیروکس می تواند موجب اثربخشی بهتر در بیماران مقاوم به درمان و دارای عوارض جانبی و حتی کاهش دوز دارو در افرادی که با تجویز یک بار در روز دارو دچار عارضه نشده اند، در مقایسه با تجویز یک بار در روز آن گردد که نیازمند بررسی است. با توجه به این

که در حال حاضر شواهد کافی برای توصیه به منقسم کردن دوز دفرازیروکس وجود ندارد، این مطالعه با هدف مقایسه اثربخشی و عوارض تجویز دفرازیروکس به صورت دو بار در روز در مقایسه با درمان معمول یک بار در روز در بیماران بتا تالاسمی وابسته به تزریق خون انجام گرفته است.

مواد و روش ها

این مطالعه کارآزمایی بالینی قبل و بعد، روی بیماران بتا تالاسمی ماژور و اینترمدیا که تزریق خون داشته اند و تحت درمان با دفرازیروکس بودند در فاصله آبان ۱۳۹۲ تا آبان ۱۳۹۳ انجام گردید. پرونده بیماران که قبل از ورود به مطالعه حداقل شش ماه تحت درمان با دفرازیروکس به عنوان داروی شلات کننده بودند، مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات اولیه ثبت شد. پس از ارائه اطلاعات در خصوص مطالعه و اهداف آن، بیماران به صورت آینده نگر تا شش ماه داروی دفرازیروکس را به صورت هر ۱۲ ساعت (دو بار در روز) مصرف کردند. اطلاعات مورد نیاز از طریق درخواست دوره ای آزمایشات، استخراج و در فرم جمع آوری اطلاعات ثبت شد. مطالعه حاضر توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد IR.MAZUMZ.REC.94.890 تایید شد. کلیه بیماران که پیش از ورود به مطالعه حداقل شش ماه به صورت یک بار در روز تحت درمان با دفرازیروکس قرار داشتند و نتیجه آزمایشات آن ها در پرونده موجود بود، به صورت اولیه مورد بررسی قرار گرفتند. بیماران که منعی برای ادامه مصرف دفرازیروکس نداشته و فریتین های کنترل نشده (بالاتر از ۵۰۰ ng/ml) داشتند و موافقت خود را جهت مصرف دو بار در روز دفرازیروکس اعلام کرده بودند، وارد مطالعه شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل کودکان زیر ۲ سال، بیماران که تزریق خون نداشته اند، کاهش فریتین سرم به کم تر از ۵۰۰ ng/ml، افزایش سطح کراتینین سرم به بیش از ۲ برابر محدوده فوقانی طبیعی و یا کاهش

جدول شماره ۱: اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران (n = ۲۱)

جنسیت	
مذکر	۱۴
مؤنث	۷
سن	
میانگین $\pm$ انحراف معیار	۲۳/۳ $\pm$ ۶/۱
حداقل	۱۱
حداکثر	۳۲
میانگین فریتین پایه (ng/ml)	۱۸۱۴ $\pm$ ۹۲۲
میانگین $\pm$ انحراف معیار	۸۰۰
حداقل	۴۳۵۳
حداکثر	
برداشتن طحال	
بله (تعداد (درصد))	۵ (۲۳/۸)
خیر (تعداد (درصد))	۱۶ (۷۶/۲)
هیپاتیت C	
مثبت (تعداد (درصد))	۰ (۰)
منفی (تعداد (درصد))	۲۱ (۱۰۰)
تعداد واحد خون دریافتی	
طی یک سال قبل (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۳۱ $\pm$ ۱۱
طی ۶ ماه مطالعه (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۱۵ $\pm$ ۷

مقایسه فریتین در ماه‌های مختلف با فریتین ابتدای مطالعه در جدول شماره ۲ ذکر شده است. با توجه به عدم همکاری کامل بیماران و مراجعه منظم، تعداد بیمارانی که فریتین ماهانه آن‌ها در دسترس بود و در آنالیز وارد شدند از ۵ تا ۱۰ بیمار متغیر بود که فقط در ماه‌های اول و ششم تفاوت معنی‌داری با فریتین پایه‌ای مشاهده شد. با در نظر گرفتن آخرین فریتین بیمار موجود برای هر بیمار و مقایسه آن با فریتین پایه‌ای، داده‌های ۱۹ بیمار در دسترس بود. میانگین فریتین در ماه پایه ۱۸۱۴ ng/mL و میانگین آخرین فریتین ثبت شده، ۱۴۷۲ ng/mL بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری مشاهده شد ($p = ۰/۰۲$).

جدول شماره ۲: مقایسه فریتین در ماه‌های مختلف نسبت به ماه پایه

برای بیماران با داده‌های در دسترس

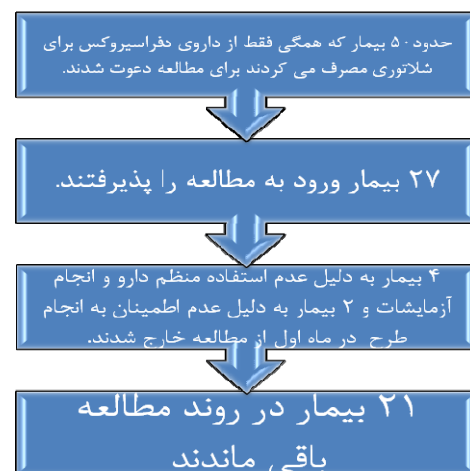
میانگین فریتین (ng/ml)	میانگین فریتین در ماه پایه (ng/ml)	تعداد بیمار	سطح معنی‌داری در مقایسه با ماه پایه
۱۴۸۱ $\pm$ ۱۰۶۳	۱۸۴۹ $\pm$ ۱۰۵۴	۱۰	۰/۰۶۵
۱۰۵۱ $\pm$ ۴۲۲	۱۲۷۱ $\pm$ ۵۱۷	۶	۰/۲
۱۶۷۹ $\pm$ ۱۲۶۸	۲۰۷۶ $\pm$ ۱۱۰۳	۸	۰/۱۱
۱۹۱۶ $\pm$ ۱۰۹۶	۲۱۴۹ $\pm$ ۱۰۲۳	۹	۰/۳۲
۱۱۴۴ $\pm$ ۹۵۷	۱۶۲۶ $\pm$ ۱۴۴۲	۵	۰/۲۱
۱۵۶۴ $\pm$ ۱۰۱۷	۱۹۷۶ $\pm$ ۱۱۲۶	۸	۰/۰۳۵

میانگین زمانی مصرف دفرایزروکس به صورت هر ۱۲ ساعت برای ۱۹ بیماری که اولین و آخرین فریتین

کلیرانس کراتینین به زیر ۴۰ ml/min، افزایش آنزیم‌های کبدی به ۳ برابر محدوده فوقانی طبیعی و یا کاهش کلیرانس کراتینین به زیر ۴۰ ml/min قبل از شروع مطالعه بوده است. اطلاعات جمع‌آوری شده شامل اطلاعات دموگرافیک، میانگین سطح فریتین طی یک سال قبل از شروع مطالعه، تعداد دفعات تزریق خون طی یک سال قبل از شروع مطالعه، تعداد دفعات تزریق خون طی ماه‌های مطالعه، وضعیت برداشتن طحال، وضعیت هیپاتیت C، وضعیت دیابت شیرین، آزمایشات ماهانه فریتین، کراتینین سرم، آلانین آمینو ترانسفراز، آسپاراتات آمینو ترانسفراز بوده است. اطلاعات به دست آمده در نرم‌افزار SPSS 16 ثبت و تحلیل شد. از آمارهای توصیفی برای بیان ویژگی‌های دموگرافیک استفاده شد. از آزمون مربع کای برای متغیرهای کیفی و از آزمون Paired sample T-test برای بررسی متغیرهای کمی در ابتدا و انتهای مطالعه استفاده گردید. $p < ۰/۰۵$ به عنوان اختلاف آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مجموع ۲۱ بیمار وارد مطالعه شدند. در نمودار شماره ۱ فلوجارت ورود بیماران به مطالعه و در جدول شماره ۱ اطلاعات دموگرافیک و بالینی بیماران ارائه شده است.



نمودار شماره ۱: فلوجارت ورود بیماران به مطالعه

آن‌ها مقایسه شد ۴/۸۴ ماه بوده است. میانگین ماهانه تعداد واحدهای خون دریافتی بیماران در طی یک سال قبل از مطالعه تفاوتی با خون دریافتی در طی مطالعه نداشت. وضعیت آنزیم‌های کبدی بیماران و کراتینین در جدول شماره ۳ ارائه شده است. افزایش مختصری در آسپاراتات آمینو ترانسفراز و کراتینین مشاهده شد که هر دو در محدوده طبیعی قرار داشتند. ضمن آن که تفاوت معنی‌داری بین سطوح پایه‌ای با مقادیر ثبت شده در انتهای مطالعه مشاهده نشد.

جدول شماره ۳: تاثیر دفرازیروکس روی آنزیم‌های کبدی و کراتینین

تعداد بیمار	میانگین پایه	میانگین آخرین داده	سطح معنی‌داری
۱۸	26.5 ± 21.2 U/L	32 ± 31.8 U/L	۰/۵
۱۸	33.8 ± 23.3 U/L	30.5 ± 25.4 U/L	۰/۶۲
۱۵	0.8 ± 0.26 mg/dl	0.81 ± 0.19 mg/dl	۰/۸۷

به طور میانگین روزانه 29 ± 6 mg/kg طی ۶ ماه قبل از شروع مطالعه و روزانه 28 ± 7 mg/kg طی ۵/۷ ماه درمان دوبار در روز توسط بیماران دریافت شد. بین دوز مصرفی دفرازیروکس بیماران بر حسب کیلوگرم وزن بدن بیمار در ماه‌های مختلف اختلاف معناداری وجود نداشته است ($p = 0.933$) اما بین دوزهای دریافتی این بیماران از نظر آماری اختلاف معناداری وجود داشت ($p < 0.01$).

بحث

مطالعه حاضر نشان داد که منقسم کردن دفرازیروکس روشی بی‌خطر بوده که می‌تواند موثرتر از روش تجویز یک بار در روز سبب کاهش فریتین گردد. تجربیات بسیار محدودی در زمینه تجویز دفرازیروکس به صورت دو بار در روز در دنیا وجود دارد و غالباً دارو به صورت یک بار در روز تجویز می‌شود.

در یک مطالعه تجربی انجام شده توسط Otto-Duessel و همکاران رسوب آهن قلبی و کبدی در سه گروه موش ۸ تا ۱۰ هفته‌ای که به مدت ۱۰ هفته با دکستران آهن تغذیه شدند، بررسی شد. یک گروه با

دفرازیروکس یک بار در روز به میزان ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و در یک گروه، دفرازیروکس ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن منقسم دوبار در روز و یک گروه بدون درمان بودند. از نظر آماری آهن کبدی و قلبی در دو گروه دریافت کننده درمان پایین تر از گروه کنترل بود، به علاوه نشان داده شد که منقسم کردن دوز دفرازیروکس روی کاهش اضافه بار آهن در قلب تاثیر بیش تری نسبت به کاهش اضافه بار آهن کبدی دارد (۱۳). تنها مطالعه بالینی منتشر شده در خصوص مصرف دو بار در روز دفرازیروکس، مطالعه Chang و همکاران بود که به صورت گذشته‌نگر روی ۲۵ بیمار تالاسمی ماژور انجام شد. بیماران مطالعه مذکور افرادی بودند که پاسخ خوبی به دریافت یک بار در روز دفرازیروکس نداشته اند و یا عوارض گوارشی غیرقابل تحمل برای آن‌ها به وجود آمده بود. سطح فریتین بیماران طی ۶ ماه مصرف دارو به صورت دوبار در روز نسبت به ۶ ماه مصرف یک بار در روز به طور معنی‌داری از 3628 ng/mL در ماه پایه به 2158 ng/mL کاهش یافت (۱۲). در مطالعه حاضر نیز میانگین فریتین ماه ششم نسبت به فریتین پایه برای ۸ بیماری که فریتین ماه ششم آن‌ها در دسترس بود، کاهش معنی‌داری را نشان داده است که با مطالعه Chang و همکاران هم‌خوانی دارد. گرچه فریتین ماهانه برای تمام بیماران مطالعه حاضر در دسترس نبوده، با این حال سیر کاهش فریتین برای اکثریت بیماران با مصرف دو بار در روز مشاهده می‌شود. به علاوه مقایسه فریتین ماه پایه با آخرین فریتین ثبت شده هر بیمار حاکی از کاهش معنی‌دار فریتین بوده است. عوارض کلیوی و کبدی مصرف دو بار در روز دفرازیروکس نیز در مطالعه حاضر مورد مقایسه قرار گرفته است. در مطالعه Chang و همکاران از ۲۵ بیماری که دفرازیروکس را دوبار در روز استفاده کرده بودند تنها در یک بیمار دو ماه بعد از شروع مصرف، سطح کراتینین سرمی از محدوده طبیعی بالاتر رفت و به 1.5 mg/dl رسید و با کاهش میزان دارو از ۴۰ به ۳۵

میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به محدوده طبیعی برگشت و در سایر بیماران کراتینین از محدوده طبیعی فراتر نرفت. در مطالعه مذکور نیز تغییر مختصری به میزان 0.05 mg/dl در کراتینین سرمی در بیمارانی که به طور پیوسته دارو را به صورت دوبار در روز دریافت کرده بودند، مشاهده شد که برخلاف مطالعه حاضر از نظر آماری نیز معنی دار بود (۱۲). با مصرف دو بار در روز دفرایزوکس، تغییرات معنی داری در میزان آسپارات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز اتفاق نیفتاد که با نتایج مطالعه Chang و همکاران تطابق دارد. عدم همکاری بیماران در مراجعات منظم یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر بوده که بررسی الگوی تغییرات فریتین در ماه‌های مختلف بعد از شروع مصرف دارو به صورت دو بار در روز را دشوار می‌سازد. در صورتی که نتایج مطالعه حاضر در مطالعات وسیع‌تری نیز مورد تایید قرار گیرد می‌توان انتظار داشت در بیمارانی که به هر دلیل پاسخ کافی به داروی دفروکسامین یک بار در روز نداده‌اند، تجویز دو بار در روز دفرایزوکس می‌تواند کمک کننده باشد. دفروکسامین گرچه هنوز نیز از جایگاه ارزشمندی در درمان بیماران تالاسمی برخوردار است اما یکی از مهم‌ترین چالش‌های درمان با این دارو، پذیرش پایین بیماران می‌باشد که تجویز داروی خوراکی دفرایزوکس می‌تواند در پذیرش بهتر بیماران موثر باشد. Nisbet-Brown و همکاران در طی مطالعه‌ای با عنوان اثربخشی و ایمنی دفرایزوکس به این نتیجه رسیدند که یکی از بزرگ‌ترین چالش‌های درمان با دفروکسامین برای بیماران تالاسمی، خودداری بیماران از درمان است. به دلیل فراهمی زیستی پایین فرم خوراکی دارو و نیمه عمر پلاسمایی پایین آن، دفروکسامین باید با تجویز آهسته زیرجلدی طی ۸ تا ۱۲ ساعت طی ۵ تا ۷ روز در هفته دریافت شود که اغلب به پذیرش پایین بیماران منتج می‌شود (۱۴،۵). نتایج مشابهی توسط Delea و همکاران در یک مقاله مروری گزارش شد (۱۵). به علاوه در بسیاری از کشورهای دنیا، دفروکسامین ممکن

است در دسترس نباشد و هزینه‌های آن نیز معمولاً از دفرایزوکس بیش‌تر است. به عنوان نمونه، Karnon و همکاران نشان دادند که میانگین هزینه دریافت دفروکسامین در طول حیات بیمارانشان، ۷۰۰۰۰ یورو بیش‌تر از دریافت دفرایزوکس بوده است (۱۶). عوارض شنوایی و بینایی و نیز افزایش خطر عفونت‌های قارچی نیز از سایر عوارض گزارش شده با دفروکسامین می‌باشد (۱۷) که با مصرف دفرایزوکس معمولاً این عوارض اتفاق نمی‌افتد. مصرف توام دفرایزوکس و دفروکسامین با کاهش موثرتر فریتین و نیز برداشت بهتر آهن کبد و قلب همراه بوده (۲۱،۲۲) و با توجه به شواهد اولیه موجود می‌توان توام درمانی دفرایزوکس با دوز ۱۲ ساعت را با دفروکسامین در کاهش فریتین و نیز بار آهن کبدی و قلبی در بیماران وابسته به تزریق خون بررسی کرد. گرچه نیمه عمر نسبتاً طولانی دفرایزوکس (۱۶-۸ ساعت) سبب شده تا به صورت معمول، دارو یک بار در روز استفاده شود اما به نظر می‌رسد که نوسان زیاد نیمه عمر (حد فوقانی نیمه عمر دو برابر حد تحتانی) می‌تواند تا حدودی نتیجه مثبت حاصله در منقسم کردن دوز دارو را توجیه کند. به عبارت دیگر در کسانی که در حد تحتانی نیمه عمر دارو قرار دارند، ممکن است با تجویز یک بار در روز، دارو فرصت کافی برای تشکیل کمپلکس با آهن را به علت ماندگاری کم‌تر در بدن نداشته باشد. خوراکی بودن، نیمه عمر بالای داروی دفرایزوکس (۸ تا ۱۶ ساعت) و تجویز یک بار در روز آن سبب می‌شود که بیماران کمپلیانس بهتری در مقایسه با داروی تزریقی دفروکسامین و دیگر داروی خوراکی، دفریپرون، داشته باشند. با در نظر گرفتن این موضوع ممکن است یکی از دغدغه‌های مصرف دفرایزوکس دو بار در روز نسبت به مصرف یک بار در روز کاهش کمپلیانس بیمار باشد. با توجه به تایید مصرف سه بار در روز دیگر داروی شلات کننده، دفریپرون، به نظر می‌رسد مصرف دو بار در روز دفرایزوکس، نگرانی چندانی از جهت کاهش کمپلیانس بیمار در پی نداشته باشد (۲۳).

نسبت به مقادیر پایه‌ای می‌شود و با عارضه‌ای از نظر افزایش معنی‌دار تست‌های عملکردی کبد و کلیه همراه نمی‌باشد.

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که مصرف دوبار در روز دفراسیروکس موجب کاهش معنی‌دار فریتین

References

1. Bunn HF, Forget BG. Hemoglobin--molecular, genetic, and clinical aspects. 1986.
2. Rund D, Rachmilewitz E. Medical Progress: β -Thalassemia. N Engl J Med 2005; 353(11): 1135-1146.
3. Adams JGrd, Coleman MB. Structural Hemoglobin variant that produce the phenotype of thalassemia. Semin Hematol 1990; 27(3): 229-238.
4. Weatherall DJ. The thalassemias. in Stamatoyannopoulos G Nienhuis AW, Majerus PW, Varmus H (Eds.): The molecular Basis of Blood Diseases, 2nd ed, Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Majerus PW, (eds). Philadelphia: WB Saunders; 1994. p.157.
5. Nisbet-Brown E, Olivieri NF, Giardina PJ, Grady RW, Neufeld EJ, Séchaud R, et al. Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Lancet 2003; 361(9369): 1597-602.
6. Galanello R, Piga A, Alberti D, Rouan MC, Bigler H, Séchaud R. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of ICL670, a New Orally Active Iron-Chelating Agent in Patients with Transfusion-Dependent Iron Overload Due to β -Thalassemia. J Clin Pharmacol 2003; 43(6): 565-572.
7. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, Bejaoui M, Perrotta S, Agaoglu L, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with β -thalassemia. Blood 2006; 107(9): 3455-3462.
8. Cohen AR, Glimm E, Porter JB. Effect of transfusional iron intake on response to chelation therapy in β -thalassemia major. Blood 2008; 111(2): 583-587.
9. Shashaty G, Frankewich R, Chakraborti T, Choudary J, Al-Fayoumi S, Kacuba A, et al. Deferasirox for the treatment of chronic iron overload in transfusional hemosiderosis. Oncology 2006; 20(14): 1799-1806.
10. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Canatan D, Capra M, Cohen A, et al. Iron chelation with deferasirox in adult and pediatric patients with thalassemia major: efficacy and safety during 5 years' follow-up. Blood 2011; 118(4): 884-893.
11. Anonymus. 2015. Deferasirox. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/deferasirox-drug-information?> Accessed January 13, 2015.
12. Chang HH, Lu MY, Liao YM, Lin PC, Yang YL, Lin DT, et al. Improved efficacy and tolerability of oral deferasirox by twice-daily dosing for patients with transfusion-dependent β -thalassemia. Pediatric Blood & Cancer 2011; 56(3): 420-424.
13. Otto-Duessel M, Aguilar M, Nick H, Moats R, Wood JC. Comparison of twice-daily vs once-daily deferasirox dosing in a gerbil model of iron cardiomyopathy. Exp Hematol 2007; 35(7): 1069-1073.
14. Stumpf JL. Deferasirox. Am J Health Syst Pharm 2007; 64(6): 606-616.
15. Delea TE, Edelsberg J, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi JF, Phatak PD, et al. Consequences and costs of noncompliance with iron chelation

-
- therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion* 2007; 47(10): 1919-1929.
16. Karnon J, Tolley K, Vieira J, Chandiwana D. Lifetime Cost-Utility Analyses of Deferasirox in Beta-Thalassaemia Patients with Chronic Iron Overload. *Clin Drug Investig* 2012; 32(12): 805-815.
17. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, Gallant T, Harrison RV, Keenan N, et al. *N Engl J Med* 1986; 314(14): 869-873.
18. Green NS. Yersinia infections in patients with homozygous beta-thalassemia associated with iron overload and its treatment. *Pediatr Hematol Oncol* 1992; 9(3): 247-254.
19. Bunce PE, Mishra S, Gold WL. Iron-clad diagnosis. *Am J Med* 2008; 121(12): 1043-1045.
20. Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J, Kerrels V, Cantinieaux B, Verdonck A, et al. Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. In vitro and in vivo animal studies. *J Clin Invest* 1993; 91(5): 1979-1986.
21. Voskaridou E, Christoulas D, Terpos E. Successful chelation therapy with the combination of deferasirox and deferiprone in a patient with thalassaemia major and persisting severe iron overload after single-agent chelation therapies. *Br J Haematol* 2011; 154(5): 654-656.
22. Cassinerio E, Orofino N, Roghi A, Duca L, Poggiali E, Fraquelli M, et al. Combination of deferasirox and deferoxamine in clinical practice: an alternative scheme of chelation in thalassemia major patients. *Blood Cells Mol Dis* 2014; 53(3): 164-167.
23. Cappellini MD, Piga A. Current status in iron chelation in hemoglobinopathies. *Current Molecular Medicine* 2008; 8(7): 663-674.