

مقایسه اثر درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون با دفروکسامین به تنهایی در بیماران تالاسمی ماژور

حسین کرمی^۱، مهرنوش کوثریان^۲، حسن ابوالقاسمی^۳، فریبا رشیدی قادر^۴، کوروش وحید شاهی^۵، مژده دبیریان^۶، حسن کرمی^۷، محمدرضا مهدوی^۸، الهه یوسفی^۹، رضا علیزاده نوایی^۹، علی طالع^{۱۰}، سهیلا شاه محمدی^{۱۱}

چکیده

سابقه و هدف

اضافه بار آهن به ویژه در قلب، مهم ترین علت مرگ و میر بیماران تالاسمی ماژور می باشد. شلاتورتراپی یکی از روش های درمانی مهم این بیماران است. این مطالعه به منظور مقایسه اثرات درمان ترکیبی دفروکسامین با دفریپرون و دفروکسامین به تنهایی در بیماران تالاسمی ماژور استان مازندران انجام شد.

مواد و روش ها

در یک کارآزمایی بالینی، بیماران تالاسمی ماژور با فریتین سرم بیش از ۳۰۰۰ ng/ml به دو گروه تقسیم و از نظر سن، جنس، فریتین سرم و LVEF همسان سازی شدند. به گروه اول دفروکسامین به تنهایی و به گروه دوم ترکیبی از دفریپرون و دفروکسامین داده شد. بیماران هر ماه معاینه فیزیکی شده و فریتین سرم، متوسط هموگلوبین، ALT، AST و LVEF از ۶ ماه قبل از مطالعه و سپس در هر مراجعه اندازه گیری و ثبت شد. داده ها با استفاده از آزمون های t و کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته ها

۵۰ بیمار در هر گروه در مدت $2/6 \pm 28/5$ ماه پی گیری شدند. فریتین سرم در گروه های دفروکسامین و ترکیبی به ترتیب 1400 ± 4100 ng/ml و 1700 ± 4500 ng/ml در طی ۶ ماه قبل از شروع مطالعه بود که به ترتیب به 2200 ± 4600 ng/ml و 1400 ± 3800 ng/ml در پایان درمان کاهش یافت ($p < 0/05$). فقط ۳ بیمار مبتلا به لوکوپنی قابل برگشت و ۱۰ بیمار دچار حالت تهوع در گروه درمان ترکیبی شدند.

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که درمان ترکیبی، دارای اثر بهتری در کاهش فریتین سرم است. به علاوه می تواند LVEF را بهبود بخشد.

کلمات کلیدی: دفروکسامین، دفریپرون، تالاسمی ماژور، حجم ضربه ای بطنی، فریتین

تاریخ دریافت: ۸۸/۹/۱۱

تاریخ پذیرش: ۸۹/۷/۲۶

- ۱- مؤلف مسؤول: فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات تالاسمی - صندوق پستی: ۴۸۱۵۸-۳۴۴۷۷
- ۲- فوق تخصص غدد کودکان - استاد دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات تالاسمی
- ۳- فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان - استاد مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و دانشگاه علوم پزشکی بقیه...
- ۴- فوق تخصص قلب کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران
- ۵- متخصص کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات تالاسمی
- ۶- متخصص قلب و عروق - استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران
- ۷- فوق تخصص گوارش کودکان - استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران
- ۸- دکترای علوم آزمایشگاهی - استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران و مرکز تحقیقات تالاسمی
- ۹- پزشک عمومی - دانشگاه علوم پزشکی مازندران
- ۱۰- متخصص کودکان - دانشگاه علوم پزشکی مازندران
- ۱۱- کارشناس ارشد بیهوشی - دانشگاه علوم پزشکی مازندران و پایگاه توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بوعلی سینا ساری

مقدمه

تالاسمی شایع‌ترین اختلال ژنتیکی تک ژنی در دنیاست که در کشورهای حوزه مدیترانه، مناطقی از شمال و غرب آفریقا، خاورمیانه، شبه قاره هند و جنوب شرقی آسیا بسیار شایع است (۱-۳). شیوع ژن بتا تالاسمی در شمال کشور ایران و اطراف دریای مازندران بیشترین درصد (حدود ۱۰٪)، در اصفهان ۸٪، در مناطق جنوبی کشور ۱۰٪-۸٪ و در سایر مناطق ۴٪-۸٪ است (۴). بیماران تالاسمی ماژور نیاز به تزریق خون منظم دارند و این امر می‌تواند منجر به رسوب آهن اضافی در بافت‌ها و ارگان‌های مختلف بدن شده و در نهایت به ارگان‌ها و بافت‌ها صدمه وارد گردد. مهم‌ترین علت مرگ و میر در بیماران تالاسمی ماژور، تجمع آهن در اعضای مختلف بدن به خصوص قلب می‌باشد (۵-۷). جهت جلوگیری از این موضوع، بیماران بایستی از داروی آهن‌زدا برای برداشت آهن اضافی استفاده کنند. دفروکسامین مهم‌ترین و اصلی‌ترین داروی آهن‌زدا و یک داروی نجات‌دهنده حیات برای بیماران تالاسمی ماژور از حدود ۴۰ سال پیش تاکنون بوده است (۸). دفریپرون دارویی بوده که اولین بار در سال ۱۹۸۳ ساخته شده و از سال ۱۹۸۷ در دسترس بیماران قرار گرفته است (۹-۱۱). دفریپرون در مقایسه با دفروکسامین موجب کاهش قابل توجه سطح فریتین سرم، کاهش بار آهن کبد و قلب و افزایش دفع ادراری آهن می‌گردد (۱۲، ۱۱، ۵).

در سال‌های اخیر، استفاده متناوب از درمان‌های ترکیبی و داروهای آهن‌زدا به عنوان روش‌های برتر آهن‌زدایی مورد توجه محققین قرار گرفته است (۱۳-۱۵). با توجه به کمبود و گرانی داروی دفروکسامین در ایران، عدم تحمل بیماران در مصرف دوز مورد نیاز دارو، عوارض این دارو و با عنایت به این که عوارض قلبی بیماران با درمان دفروکسامین بهبود قابل توجهی نیافته است، این مطالعه با هدف بررسی اثرات مفید درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون در مقایسه با درمان با دفروکسامین به تنهایی، کاهش دوز مصرفی داروی دفروکسامین، کاهش عوارض قلبی و در نتیجه تحمل بهتر بیماران تالاسمی ماژور مراجعه کننده به مرکز تحقیقات تالاسمی ساری انجام شد (۱۶، ۱۷، ۱۲).

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی در بخش تالاسمی بیمارستان بوعلی سینا ساری از زمستان ۱۳۸۴ تا زمستان ۱۳۸۶ بر روی بیماران تالاسمی ماژوری که با آزمایش الکتروفورز هموگلوبین، بیماری آن‌ها اثبات شده انجام گرفته است. کلیه بیماران به تزریق خون مکرر نیاز داشتند و مشکلی در میزان تزریق خون آن‌ها وجود نداشت. محدوده سنی آن‌ها بین ۳۰-۵ سال و سطح فریتین آن‌ها بیشتر از ۳۰۰۰ ng/ml بود. پس از کسب موافقت و رضایت کتبی از بیمار یا والدین آن‌ها، بیماران به طور تصادفی به دو گروه ۵۰ نفره تقسیم شدند و این دو گروه از لحاظ سن، جنس، سطح فریتین و میزان برون ده قلبی (EF: Ejection Fraction) مشابه سازی شدند. اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، سن اولین ترانسفیوژن، شروع دفروکسامین، مدت مصرف داروی آهن‌زدای تزریقی و هم چنین زمان طحال‌برداری در فرم اطلاعاتی ثبت شد. سپس ۵۰ نفر از بیماران با دفروکسامین تزریقی (دفروکسامین) ساخت کارخانه نوارتیس به تنهایی با دوز ۶۰-۵۰ mg/kg در روز، ۵ بار در هفته تحت درمان قرار گرفتند و ۵۰ نفر از بیماران تحت درمان ترکیبی دفریپرون خوراکی ساخت کارخانه آپوتکس با دوز ۷۵-۵۰ mg/kg در روز، ۵ بار در هفته و دفروکسامین تزریقی با دوز ۳۵-۳۰ mg/kg در روز، ۴ بار در هفته قرار گرفتند. بیماران هر ماه یک بار ویزیت و معاینه شدند و در مورد نحوه درمان، اثرات مثبت و عوارض احتمالی مورد سؤال قرار گرفتند. سطح فریتین و میانگین هموگلوبین بیماران از ۶ ماه قبل از شروع مطالعه و سپس در هر مراجعه توسط دستگاه Electronic counter (T-890) و به روش استاندارد اندازه‌گیری و ثبت شد. برون ده قلبی بیماران توسط فوق تخصص قلب و با استفاده از اکوکاردیوگرافی به روش سیمپسون با دستگاه Ving med 800 در هر مراجعه ارزیابی و ثبت شد. لازم به ذکر است که بررسی‌کننده از رژیم دارویی بیمار بی‌اطلاع بود. میزان فریتین بیماران، به روش IRMA (Immuno Radiometric Assay) و با استفاده از کیت RADIM ایتالیا و در یک آزمایشگاه معتبر انجام شد. آنزیم‌های کبدی (شامل ALT و AST) بیماران توسط دستگاه (۷۰۴) هیتاچی با کیت پارس

آزمون و به روش IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) اندازه‌گیری و ثبت گردید و سپس تأثیر درمان دو شیوه درمانی دفروکسامین به تنهایی و دفروکسامین و دفریپرون با هم، با یکدیگر مقایسه شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم رضایت بیماران و والدین برای شروع درمان دفریپرون، حساسیت به دفروکسامین و حساسیت به دفریپرون بود. میانگین مدت زمان مطالعه $28/5 \pm 6/2$ ماه بود. اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS ۱۳ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون‌های آماری T -test و $repeated$ measurements مستقل و مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون آماری مجذور کا استفاده شد.

یافته‌ها

در گروه درمانی دفروکسامین به تنهایی، ۲۱ نفر (۴۲٪) مرد و ۲۹ نفر (۵۸٪) زن و در گروه درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون، ۲۸ نفر (۵۶٪) مرد و ۲۲ نفر (۴۴٪) زن بودند. طحال‌برداری ۱۶ نفر (۳۲٪) در گروه درمانی دفروکسامین به تنهایی و ۳۰ نفر (۶۰٪) در گروه درمان ترکیبی، انجام شده بود. میانگین سن بیماران، سن تشخیص بیماری تالاسمی، سن اولین تزریق خون، سن طحال‌برداری، میانگین مدت مصرف دفروکسامین قبل از

شروع مطالعه، میانگین فریتین ۶ ماه قبل از شروع مطالعه و میانگین برون‌ده قلبی (EF) ۶ ماه قبل از شروع مطالعه در دو گروه درمان با دفروکسامین به تنهایی و گروه درمان ترکیبی با دفروکسامین و دفریپرون، اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول ۱). در گروه درمانی دفروکسامین به تنهایی، ۶ بیمار (۱۲٪) و گروه درمان ترکیبی، ۹ بیمار (۱۸٪) مبتلا به دیابت بودند ($p < 0/4$). ۹ بیمار (۱۸٪) در گروه دفروکسامین به تنهایی و ۱۲ بیمار (۲۴٪) در گروه درمان ترکیبی مبتلا به کاردیومیوپاتی بودند ($p < 0/4$). ۱ نفر (۵٪) هایپوتیروئیدی داشت که در گروه دفروکسامین به تنهایی بود و ۱ نفر (۵٪) هایپوپاراتیروئیدی داشت که در گروه درمان ترکیبی قرار داشت. در گروه درمان دفروکسامین به تنهایی، ۶ نفر (۱۲٪) و در گروه درمان ترکیبی ۱۰ نفر (۲۰٪) دیگوکسین مصرف می‌کردند.

میانگین سطح فریتین در پایان مطالعه در گروه درمان ترکیبی به طور معنی‌داری کمتر از گروه درمان با دفروکسامین به تنهایی بود ($p < 0/4$). هم چنین میانگین میزان EF در پایان مطالعه در گروه درمان ترکیبی به طور معنی‌داری بیشتر از گروه درمانی دفروکسامین به تنهایی بود ($p < 0/4$) (جدول ۲).

در گروه درمان با دفروکسامین به تنهایی، میانگین سطح

جدول ۱: مشخصات بیماران تالاسمی ماژور مورد مطالعه به تفکیک دو گروه

متغیر	دفروکسامین به تنهایی	درمان ترکیبی	p value
سن در هنگام مطالعه	$21 \pm 5/5$ سال	$22 \pm 5/2$ سال	۰/۲
سن تشخیص تالاسمی	$13/1 \pm 12/9$ ماه	$12/9 \pm 14$ ماه	۰/۹
سن اولین ترانسفیوژن	$16/4 \pm 13/6$ ماه	$21/3 \pm 18/4$ ماه	۰/۵
سن انجام طحال‌برداری	$10/1 \pm 5$ سال	$13/8 \pm 7/5$ سال	۰/۰۹
مدت زمان مصرف دفروکسامین	$15/6 \pm 4/6$ سال	$16/4 \pm 4/9$ سال	۰/۴
دوز دفروکسامین (mg/kg/d)	$39 \pm 7/2$	$35/8 \pm 4/1$	۰/۰۳
مدت مصرف دفریپرون	—	$28/5 \pm 6/2$ ماه	—
دوز دفریپرون (mg/kg/d)	—	$49/1 \pm 17/6$	—
وزن (کیلوگرم)	$48 \pm 11/6$	$52/9 \pm 6/1$	۰/۰۱
میانگین هموگلوبین ۶ ماه قبل از شروع مطالعه (gr/dl)	$9/1 \pm 0/7$	$8/7 \pm 1$	۰/۰۲
میانگین فریتین ۶ ماه قبل از شروع مطالعه (ng/ml)	4100 ± 1400	4500 ± 1700	۰/۲
میانگین برون‌ده قلبی (EF) ۶ ماه قبل از شروع مطالعه (٪)	$69/1 \pm 4/5$	$68/1 \pm 7/1$	۰/۵

جدول ۲: تاثیر درمان ترکیبی دفروکسامین با دفریپرون و دفروکسامین به تنهایی در بیماران تالاسمی ماژور

پارامتر	دوره	دفروکسامین به تنهایی	درمان ترکیبی	P value
Hemoglobin (gr/dl)	۶ ماهه اول	۹ ± ۰/۶	۸/۷ ± ۱	۰/۳۴
	۶ ماهه دوم	۹ ± ۰/۶	۸/۸ ± ۰/۹	۰/۵۲
	۶ ماهه سوم	۱۰/۶ ± ۱۱/۳	۸/۹ ± ۱	۰/۴۶
	۶ ماهه چهارم	۹ ± ۰/۸	۹ ± ۰/۹	۰/۷۲
Ferritin (ng/ml)	۶ ماهه اول	۴۲۷۵ ± ۱۷۷۷	۴۲۱۷ ± ۱۴۵۶	۰/۶۸
	۶ ماهه دوم	۴۱۲۴ ± ۱۵۵۹	۳۷۲۱ ± ۱۵۱۲	۰/۱۹
	۶ ماهه سوم	۴۱۹۰ ± ۲۰۳۲	۴۰۲۸ ± ۱۵۲۸	۰/۲۵
	۶ ماهه چهارم	۴۶۰۰ ± ۲۲۰۰	۳۸۰۰ ± ۱۴۰۰	۰/۰۴
EF (%)	۶ ماهه اول	۶۹/۳ ± ۵/۱	۶۸/۵ ± ۶/۸	۰/۴۲
	۶ ماهه دوم	۶۹/۱ ± ۵/۹	۶۹/۱ ± ۴/۹	۰/۸۳
	۶ ماهه سوم	۶۸/۷ ± ۶/۱	۶۹ ± ۴/۷	۰/۴۷
	۶ ماهه چهارم	۶۶ ± ۶	۶۹ ± ۴	۰/۰۴
AST (IU/ml)	۶ ماهه اول	۸۳/۶ ± ۶۲	۶۳ ± ۳۶/۹	۰/۰۸
	۶ ماهه دوم	۵۱/۷ ± ۲۸/۱	۴۶/۷ ± ۲۸/۸	۰/۲۵
	۶ ماهه سوم	۵۰/۵ ± ۴۱/۹	۴۴/۸ ± ۳۸/۱	۰/۳۱
	۶ ماهه چهارم	۴۱ ± ۲۲/۳	۳۶/۶ ± ۲۲/۵	۰/۴۱
ALT (IU/ml)	۶ ماهه اول	۱۴۰/۲ ± ۱۵۱/۶	۷۴/۳ ± ۴۲/۳	۰/۰۲
	۶ ماهه دوم	۷۳/۸ ± ۵۶/۱	۶۵/۸ ± ۵۱/۳	۰/۱۶
	۶ ماهه سوم	۸۴ ± ۶۹/۲	۶۷ ± ۸۶/۸	۰/۰۹
	۶ ماهه چهارم	۵۰ ± ۴۲/۴	۳۷/۳ ± ۲۷/۷	۰/۱۳

بحث

در مطالعه حاضر میانگین سطح فریتین در پایان مطالعه در گروه درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون، به طور معنی داری کمتر از گروه درمان با دفروکسامین به تنهایی بود. از طرفی در گروه درمان با دفروکسامین به تنهایی، میانگین سطح فریتین در پایان مطالعه در مقایسه با ۶ ماه قبل از شروع مطالعه افزایش معنی داری نداشت ولی در گروه درمان ترکیبی، میانگین سطح فریتین پس از طی دوره ۲۴ ماه در مقایسه با زمان قبل از شروع مطالعه، کاهش معنی داری داشت. به عبارت دیگر درمان ترکیبی تاثیر بهتری در کاهش سطح فریتین بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور در مقایسه با دفروکسامین داشت. مطالعه‌های انجام شده در سایر مناطق نیز نتایج مطالعه حاضر را تایید می‌نماید. به طوری که در مطالعه کتامیس و همکاران که در

فریتین در پایان مطالعه در مقایسه با ۶ ماه قبل از شروع مطالعه افزایش معنی داری نداشت، ولی در گروه درمان ترکیبی، میانگین سطح فریتین پس از طی دوره ۲۴ ماه در مقایسه با ۶ ماه قبل از شروع مطالعه کاهش معنی داری داشت ($p < 0.05$).

در طول مدت تحقیق، ۱۱ نفر (۲۲٪) از بیماران در گروه درمان ترکیبی دچار عارضه گوارشی شدند در حالی که در هیچ یک از بیماران در گروه درمان با دفروکسامین به تنهایی، عوارض گوارشی گزارش نگردید. یک نفر (۲٪) در گروه درمانی دفروکسامین به تنهایی و ۲ نفر (۴٪) در گروه درمان ترکیبی دچار عارضه پوستی شدند. هیچ کدام از بیماران در گروه درمان ترکیبی قبل از شروع داروی دفریپرون لکوپنی نداشتند، ولی بعد از شروع درمان، ۲ نفر (۴٪) دچار لکوپنی شدند.

آهن زدا، سبب بهبود معنی داری در کسر جهشی بطن بیماران شده بود (۲۰).

میزان شیوع عوارض گوارشی ناشی از درمان ترکیبی و درمان با دفروکسامین به تنهایی، اختلاف معنی داری نشان نداد که این مطالعه با مطالعه پنگ و همکاران که از سال ۱۹۹۹ تا ۲۰۰۴ در تایوان انجام شد، مطابقت دارد (۲۱). در گروهی که تحت درمان ترکیبی قرار گرفتند در ۵ بیمار در هفته اول درمان، عوارض گوارشی به صورت تهوع و استفراغ شدید گزارش شد. چنین نتیجه‌ای در مطالعه انجام شده توسط کتامیس و همکاران که در سال ۲۰۰۶ در یونان انجام شده بود، گزارش شده در مطالعه یونان، عوارض گوارشی، شایع‌ترین عارضه جانبی بود که به خصوص در هفته اول درمان ایجاد شده بود (۱۸).

از جمله عوارضی که حین مصرف داروهای آهن‌زدای خوراکی بروز می‌کند، عارضه گوارشی می‌باشد که در ۲۰٪ بیماران مورد مطالعه در این تحقیق که درمان ترکیبی دریافت نموده‌اند، مشاهده شد. هم چنین در مطالعه کتامیس و همکاران شایع‌ترین عوارض جانبی مشاهده شده در درمان ترکیبی، عوارض گوارشی بود که در ۲۰٪ بیماران گزارش شده بود و این نتیجه با مطالعه حاضر مطابقت کامل دارد (۱۸). در مطالعه دار و همکاران، ۶ بیمار از ۹۱ بیمار دریافت کننده درمان ترکیبی، دچار عوارض گوارشی شده بودند (۱۹).

در مطالعه حاضر میانگین AST و ALT بیماران در کسانی که دفروکسامین به تنهایی دریافت می‌کردند، بیشتر از کسانی است که درمان ترکیبی دریافت می‌کردند و در مطالعه‌های مشابه این بررسی صورت نگرفته است. می‌توان علت این تفاوت را به میزان AST و ALT قبل از شروع درمان بیماران نسبت داد. در گروهی که درمان ترکیبی دریافت می‌کردند، تا پایان مطالعه ۲ بیمار (۴٪) دچار لکوپنی شدند که با کم کردن دوز دارو، عارضه برطرف شد و هیچ مورد آگرانولوسیتوز گزارش نشد. این مطالعه با مطالعه انجام شده توسط کتامیس و همکاران در سال ۲۰۰۶ در یونان، در این مورد هم‌خوانی ندارد. در مطالعه یونان میزان آگرانولوسیتوز ۴/۲ مورد در ۱۰۰ بیمار در سال بود (۱۸).

کشور یونان انجام شده بود، ۴۳ بیمار بتا تالاسمی به مدت یک سال تحت درمان با دفریپرون ۴ روز در هفته یا درمان ترکیبی دفریپرون و دفروکسامین برای ۳ روز در هفته قرار گرفتند که هر دو روش درمان بعد از گذشت یک سال سبب کاهش معنی داری در سطح فریتین سرم شده بودند (۱۸).

در مطالعه‌ای که توسط دار و همکاران در کشور عمان انجام شده بود، ۹۱ بیمار بتا تالاسمی ماژور که تحت درمان با دفروکسامین برای چندین سال بودند، تحت درمان اضافی با آهن‌زدای خوراکی دفریپرون قرار گرفتند. مطابق نتایج تحقیق فوق، در یک دوره کوتاه مدت ۶ ماهه، درمان ترکیبی سبب کاهش قابل ملاحظه و معنی دار سطح فریتین بیماران در مقایسه با زمانی که فقط تحت درمان با دفروکسامین به تنهایی بودند، شد (۱۹).

هم چنین در مطالعه اوریگا و همکاران در ایتالیا نیز فریتین ۵۰ بیمار از ۵۵ بیمار تالاسمی ماژوری که برای حداقل ۱۲ ماه تحت درمان ترکیبی بودند، کاهش معنی داری یافته بود (۲۰). در مطالعه پنگ و همکاران که بر روی ۱۱۴ بیمار بتا تالاسمی ماژور در کشور تایوان انجام شده بود، گزارش گردید که هر سه رژیم درمانی دفروکسامین به تنهایی، دفریپرون به تنهایی و درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون، سبب کاهش معنی داری در سطح فریتین سرم می‌شود (۲۱).

در مطالعه حاضر میانگین میزان برون‌ده قلبی (EF) در پایان مطالعه در گروه درمان ترکیبی به طور معنی داری بیشتر از گروه درمانی دفروکسامین به تنهایی بود. به عبارت دیگر درمان ترکیبی تاثیر بیشتری در بهبود عملکرد قلب بیماران مورد بررسی داشته و این مساله در مطالعه‌های دیگر نیز مورد تایید قرار گرفته است. در مطالعه دار و همکاران نیز که برون‌ده قلب به وسیله کسر جهشی (EF) ارزیابی شده بود، بعد از درمان ترکیبی به مدت یک سال به طور قابل توجهی بهبود یافته بود (۱۹). هم چنین در مطالعه کتامیس و همکاران نیز برون‌ده قلب بیماران تحت درمان ترکیبی بهبود یافته بود (۱۸). در مطالعه اوریگا و همکاران، از ۱۸ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که به خاطر بیماری قلبی تحت درمان قرار داشتند، درمان ترکیبی داروهای

نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که درمان ترکیبی دفریپرون و دفروکسامین، تاثیر بهتری در کاهش سطح فریتین و بهبود عملکرد قلب خواهد داشت و می‌تواند در بیماران تالاسمی ماژور مورد استفاده قرار گیرد. از محدودیت‌های مطالعه این بود که چون تحقیق بر روی نمونه انسانی انجام شد، دادن داروی دفریپرون به تنهایی به گروهی از بیماران مشکل بود و امکان تجویز دارو در گروه‌ها به صورت مورد شاهدهی وجود نداشت. محدودیت دیگر عدم دسترسی به روش ارزیابی میزان آهن بافت بود که بهتر است به جای فریتین سرم و اکوی قلبی، از $T2^*$ MRI استفاده شود. امکان فوق در زمان انجام مطالعه در استان وجود نداشت. ارزیابی

سطح آهن ادرار و نمونه‌گیری بافت کبد از مصادیق دیگر تجمع آهن در بیماران است که می‌تواند در مطالعه‌های دیگر به آن پرداخته شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران به جهت حمایت مالی و از بیماران تالاسمی شرکت‌کننده در این پژوهش تشکر و قدردانی می‌گردد. نویسندگان مقاله اعلام می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافع در نگارش این مقاله وجود ندارد. این تحقیق با شماره IRCT138810203032N1 در مرکز بین‌المللی ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران به ثبت رسیده است.

References :

- Akay A, Dragomir A, Yardimci A, Canatan D, Yesilipek A, Pogue BW. A data-mining approach for investigating social and economic geographical dynamics of beta-thalassemia's spread. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2009; 13(5): 774-80.
- Olivieri NF, Brittenham GM. Iron-chelating therapy and the treatment of thalassemia. *Blood* 1997; 89(3): 739-61.
- Lorey FW, Arnopp J, Cunningham GC. Distribution of hemoglobinopathy variants by ethnicity in a multiethnic state. *Genet Epidemiol* 1996; 13(5): 501-12.
- Habibzadeh F, Yadollahie M, Merat A, Haghshenas M. Thalassemia in Iran; an overview. *Arch Iran Med* 1998; 1: 27-33.
- 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 deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2007; 115(14): 1876-84.
- Lekawanvijit S, Chattipakorn N. Iron overload thalassemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *Can J Cardiol* 2009; 25(4): 213-8.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, *et al.* Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89(10): 1187-93.
- Smith RS. Iron excretion in thalassemia major after administration of chelating agents. *Br Med J* 1962; 2: Kontoghiorghes GJ, Aldouri MA, Sheppard L, (5319): 1577-80.
- Hoffbrand AV. 1,2-Dimethyl-3- hydroxypyrid - 4- one, an orally active chelator for treatment of iron overload. *Lancet* 1987; 1(8545): 1294-5.
- Kontoghiorghes GJ, Aldouri MA, Hoffbrand AV, Barr J, Wonke B, Kourouclaris T, *et al.* Effective chelation of iron in beta thalassaemia with the oral chelator 1,2-dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987; 295(6612): 1509-12.
- Barman Balfour JA, Foster RH. Deferiprone: a review of its clinical potential in iron overload in beta-thalassaemia major and other transfusion-dependent diseases. *Drugs* 1999; 58(3): 553-78.
- Kontoghiorghes GJ, Neocleous K, Kolnagou A. Benefits and risks of deferiprone in iron overload in Thalassemia and other conditions: comparison of epidemiological and therapeutic aspects with deferoxamine. *Drug Saf* 2003; 26(8): 553-84.
- Kontoghiorghes GJ. Future chelation monotherapy and combination therapy strategies in thalassemia and other conditions. comparison of deferiprone, deferoxamine, ICL670, GT56-252, L1NAII and starch deferoxamine polymers. *Hemoglobin* 2006; 30(2): 329-47.
- Cohen AR, Galanello R, Piga A, De Sanctis V, Tricta F. Safety and effectiveness of long-term therapy with the oral iron chelator deferiprone. *Blood* 2003; 102(5): 1583-7.
- Hoffbrand AV, Cohen A, Hershko C. Role of deferiprone in chelation therapy for transfusional iron overload. *Blood* 2003; 102(1): 17-24.
- Gabutti V, Piga A. Results of Long-term iron chelating therapy. *Acta Haematol* 1996; 95(1): 26-36.
- Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, *et al.* Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 227-31.
- Kattamis A, Ladis V, Berdousi H, Kelekis NL, Alexopoulou E, Papasotiriou I, *et al.* Iron chelation treatment with combined therapy with deferiprone and

- deferioxamine: a 12-month trial. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 36(1): 21-5.
- 19- Daar S, Pathare AV. Combined therapy with deferioxamine and deferiprone in beta thalassemia major patients with transfusional iron overload. *Ann Hematol* 2006; 85(5): 315-9.
- 20- Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessì C, *et al.* Combined Therapy with deferiprone and deferioxamine in thalassemia major. *Haematologica* 2005; 90(10): 1309-14.
- 21- Peng CT, Wu KH, Wu SF, Liang DC, Yang CP, Jang RC, *et al.* Deferiprone or deferioxamine vs. combination therapy in patients with beta-thalassemia major: a case study in Taiwan. *Hemoglobin* 2006; 30 (1): 125-30.

Original Article

Deferiprone plus deferoxamine versus deferoxamine iron chelation in beta thalassemia major

Karami H.¹, Kosaryan M.¹, Abolghasemi H.^{2,3}, Rashidighader F.¹, Vahidshahi K.¹, Dabirian M.¹, Karami H.¹, Mahdavi M.R.¹, Yousefi E.¹, Alizadeh Navaei R.¹, Tale A.¹, Shah Mohammadi S.⁴

¹Thalassemia Research Center, Bouali Sina Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

²Research Center of Iranian Blood Transfusion Organization, Tehran, Iran

³Baghiatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Research and Deveopment Branch, Bouali Sina Hospital, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

Abstract

Background and Objectives

Iron overload especially in heart is one of the most important causes of death among patients with major thalassemia. Chelation therapy is one of the main therapeutic methods in these patients. This study was done to compare the therapeutic effects of deferoxamine (DFO) and deferiprone combination therapy with deferoxamine alone in the patients of Mazandaran, Iran.

Materials and Methods

In this clinical trial, major thalassemia patients with serum ferritin >3000 ng/ml were divided into two groups and matched based on age, sex, serum ferritin levels and cardiac systolic function (LVEF). First group received DFO alone and second group received combination therapy of deferiprone and deferoxamine. The patients were physically examined every month; serum ferritin, mean Hb, AST, ALT, and LVEF also started to be measured 6 months prior to the study and subsequently at every visit. Data were analyzed using t-test and χ^2 test.

Results

There were fifty patients in each group in single and combination therapy groups. Duration of F/U was 28.5 ± 6.2 months. Serum ferritin levels in single and combination therapy groups were 4100 ± 1400 and 4500 ± 1700 ng/ml during 6 months before the study, respectively; the levels decreased to 4600 ± 2200 and 3800 ± 1400 ng/ml at the end of treatment, respectively ($p < 0.05$). Only 3 patients had leukopenia and 10 had nausea in combination therapy group.

Conclusions

The study showed that the combination therapy has a better effect on decreasing the serum level ferritin. Moreover, it can improve LVEF.

Keywords: Deferoxamine, Deferiprone, Thalassemia major, Ventricular ejection fraction, Ferritins

Sci J Iran Blood Transfus Org 2011; 7(4): 227-234

Received: 2 Dec 2009

Accepted: 18 Oct 2010

Correspondence: Karami H., MD. Pediatrics Hematologist Oncologist. Assistant Professor of Thalassemia Research Center, Bouali Sina Hospital, Mazndaran University of Medical Sciences.
P.O.Box: 48158-38477, Sari, Iran. Tel: (+98151) 2233010-16; Fax : (+98151) 2234506
E-mail: karami_oncologist@yahoo.com