

# مروری بر داروهای آهن‌زدا در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون

مژگان هاشمیه

گروه خون و انکولوژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۸/۱۱/۲۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۴/۲۲

## چکیده

**زمینه و هدف:** سندرم‌های تالاسمی از شایع‌ترین کم‌خونی‌های ارثی در جهان محسوب می‌شوند که به علت اختلال در ساخته شدن زنجیره‌های هموگلوبین ایجاد می‌شوند. در ایران، تالاسمی از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است؛ زیرا کشور ما بر روی کمربند تالاسمی واقع شده است. در بیماران مبتلا به فرم‌های شدید این هموگلوبینوپاتی، حیات بیماران وابسته به تزریق خون‌های مکرر است و پیامد این روش درمانی، انباشته شدن آهن در ارگان‌های مختلف بدن مثل قلب، کبد و غدد درون ریز می‌باشد؛ لذا هدف از این مطالعه مروری بر داروهای آهن‌زدا در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون می‌باشد.

**روش بررسی:** برای انجام این مطالعه مروری، مقالات از طریق جستجو در پایگاه‌های الکترونیکی پاب مد، گوگل اسکولار، اسکوپوس و ساینس دایرکت از اول ژانویه ۲۰۰۰ تا تاریخ اول ژانویه ۲۰۲۰ انتخاب شدند. زبان مقالات همگی انگلیسی بوده و در یک بازه زمانی ۲۰ ساله برگزیده شدند. در این تجسس ۱۴۸ مقاله یافت شد که بعد از مطالعه عنوان، چکیده و متن اصلی، ۱۲۴ مقاله به علت غیر مرتبط بودن با موضوع داروهای آهن‌زدا در بیماران تالاسمی و یا تکراری بودن کنار گذاشته شد.

**یافته‌ها:** قدیمی‌ترین دارو از این گروه دفروکسامین می‌باشد که غالباً به صورت زیرجلدی و در برخی از موارد به صورت داخل وریدی تزریق می‌شود. اولین داروی خوراکی آهن‌زدا دفریپرون و دومین داروی خوراکی داروی دفرانزیروکس می‌باشد. در سال‌های اخیر قرص پوشش‌دار دفرانزیروکس با نام تجاری نانوجید وارد بازار دارویی ایران شده است که دیگر نیازی به حل کردن در آب ندارد و محبوبیت ویژه‌ای را در بین بیماران تالاسمی کسب کرده است.

**نتیجه‌گیری:** رسوب آهن در ارگان‌های حیاتی به دنبال ترانسفوزیون‌های مکرر منجر به اختلال در عملکرد آنها و در نهایت نارسایی قلبی، سیروز کبدی و آندوکرینوپاتی حادث می‌شود. به منظور جلوگیری از تجمع آهن در این ارگان‌ها، استفاده از داروهای آهن‌زدا در این بیماران ضروری می‌باشد، به طوری که بدون استفاده از این داروها، بقای بیماران تالاسمی کاهش قابل ملاحظه‌ای می‌یابد، لذا آشنایی با داروی آهن‌زدا از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

**واژه‌های کلیدی:** تالاسمی، اضافه‌بار آهن، آهن‌زدایی، دفروکسامین، دفریپرون، دفرانزیروکس

\*نویسنده مسئول: مژگان هاشمیه، تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، گروه خون و انکولوژی کودکان

Email: mozhghanhashemieh@gmail.com

## مقدمه

سندرم‌های تالاسمی جزء اختلالات شایع هموگلوبینوپاتی در ایران محسوب می‌شوند و بر اساس این که نقصان ساخت زنجیره مربوط به زنجیره آلفا یا بتا باشد، آلفا تالاسمی و یا بتا تالاسمی نامیده می‌شوند. در بتا تالاسمی، فقدان کامل و یا کاهش سنتز زنجیره بتا وجود دارد. در تالاسمی ماژور که فرم هموزایگوت بتا تالاسمی محسوب می‌شود هیچ زنجیره بتایی تولید نمی‌شود در حالی‌که در تالاسمی اینترمدیا، کاهش ساخت زنجیره‌های بتا وجود دارد. حیات این بیماران وابسته به تزریق خون (ترانسفوزیون) می‌باشد و پیامد این ترانسفوزیون‌های مکرر، رسوب آهن در ارگان‌های مختلف بدن می‌باشد. به دنبال تزریقات مکرر خون در بیماران تالاسمی وابسته به ترانسفوزیون، مقادیر زیادی آهن وارد بدن می‌شود که از هیچ راه فیزیولوژیکی نمی‌تواند دفع شود (۱ و ۲).

بیماری تالاسمی در ایران از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است؛ زیرا کشور ما بر روی کمربند تالاسمی واقع شده است. میزان شیوع ژن تالاسمی در ایران به صورت تقریبی حدود ۴ درصد گزارش شده است (۳). از زمان تأسیس انجمن تالاسمی در ایران در سال ۱۹۸۹ نیاز فراوانی به برنامه پیشگیری از تولد بیماران تالاسمی در ایران احساس می‌شد و رسماً برنامه مذکور از سال ۱۹۹۷ در کل ایران اجرا شد (۴). رکن اصلی درمان در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور و اینترمدیا، تزریقات مکرر و منظم خون در این

بیماران می‌باشد که به دنبال آن ضرورت مصرف داروهای آهن‌زدا در این بیماران الزامی می‌باشد. بدون مصرف داروهای شلاتور آهن، رسوب آهن در ارگان‌های مختلف می‌تواند منجر به بروز نارسایی قلبی، کبدی، اختلال در عملکرد غدد درون ریز و حتی نارسایی کلیه شود. تقریباً بخش عمده‌ای از بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون، در دهه دوم یا سوم زندگی، دچار پرکاری طحال و در نتیجه نیاز به طحال برداری (اسپلنکتومی) پیدا می‌کنند. در حال حاضر تنها روش قطعی جهت درمان این بیماران استفاده از پیوند مغز استخوان می‌باشد که البته علاوه بر نیاز به دهنده مناسب پیوند، دارای عوارض خاص خود می‌باشد (۵).

تجمع آهن در ارگان‌های مختلف در بیماران تالاسمی با سه مکانیزم اتفاق می‌افتد. مکانیزم اول ناشی از همولیز است. در جریان همولیز، آهن متصل به هموگلوبین آزاد شده و سپس به وسیله ماکروفاژها برداشت می‌شود. آهن مورد نیاز برای سنتز هموگلوبین معمولاً به وسیله ترانسفرین به مغز استخوان انتقال می‌یابد تا اریتروسیت‌های جدید تولید شوند. وقتی که میزان همولیز شدید باشد، ظرفیت ترانسفرین اشباع می‌شود و در نتیجه آهن غیرمتصل به ترانسفرین ظاهر شده و در پارانشیم ارگان‌هایی مثل قلب و غدد درون ریز تجمع می‌یابد (۶). مکانیزم دوم ناشی از خون‌سازی غیر مؤثر در بیماری تالاسمی است؛ در این بیماران تولید هپسیدین کاهش یافته و در نتیجه جذب آهن افزایش می‌یابد. در حقیقت

روش جهت اندازه‌گیری LIC، بیوپسی کبد می‌باشد که با توجه به خطرات آن بسیاری از بیماران تالاسمی از انجام آن سرباز می‌زنند. امروزه انجام بیوپسی کبد محدود به شرایطی است که جهت تصمیم‌گیری درمانی نیاز به پاتولوژی بافت کبد می‌باشد. در صورتی که میزان LIC بیشتر از ۷ میلی‌گرم آهن به ازای هر گرم بافت خشک کبد باشد، ریسک بروز عوارض ناشی از اضافه بار آهن در بدن افزایش می‌یابد. چنانچه این شاخص بیشتر از ۱۵ باشد، می‌تواند دلالت بر فیروز پیشرفته کبد و یا بیماری قلبی داشته باشد و ریسک مرگ و میر افزایش می‌یابد (۹).

امروزه جهت اندازه‌گیری غلظت آهن کبد، از روش‌های تصویربرداری به ویژه MRI استفاده می‌شود که علاوه بر کبد، امکان بررسی رسوب آهن مازاد را در سایر ارگان‌ها از جمله قلب، پانکراس، کلیه، هیپوفیز و حتی آدرنال نیز فراهم می‌آورد (۱۰-۱۵). با کمک روش  $T2^*$  MRI یا  $R2^*$  می‌توان هموسیدوز ارگان‌های مختلف را مورد بررسی قرار داد. امروزه در تمامی مراکز درمان‌گر تالاسمی برای پی بردن به هموسیدوز قلبی و کبدی،  $T2^*$  MRI قلب و کبد به صورت روتین انجام می‌شود (۱۰). در یک مطالعه انجام شده در ایران رسوب آهن اضافه در پانکراس ۷۸ درصد از بیماران تالاسمیک ایرانی نمایش داده شده است. رابطه بین بروز دیابت ملیتوس و رسوب

این افزایش جذب آهن توجیه کننده اضافه بار آهن در بیماران تالاسمی می‌باشد که تزریق خون ماهانه دریافت نمی‌کنند (۸ و ۷). مکانیزم سوم اضافه بار آهن ثانویه به تزریقات خون مکرر می‌باشد و به ازای تزریق یک میلی‌لیتر از گلبول‌های سرخ فشرده شده تقریباً ۱/۰۸ میلی‌گرم آهن وارد بدن می‌شود که در ابتدا در ماکروفاژها و سپس در کبد تجمع می‌یابد. در یک بیمار تالاسمی با وزن متوسط ۶۰ کیلوگرم به دنبال یک سال تزریق خون، ۹ گرم آهن در بدن تجمع می‌یابد. شایع‌ترین علت مرگ در بیماران تالاسمی که مکرراً تزریق خون دریافت می‌کنند، تجمع آهن در قلب و سپس بروز کاردیومیوپاتی می‌باشد (۲).

متداول‌ترین روش جهت ارزیابی اضافه بار آهن، اندازه‌گیری فریتین سرم است که منعکس کننده ذخایر آهن بافتی است؛ ولی این تست کاملاً غیر اختصاصی می‌باشد. فریتین در جریان عفونت‌های گوناگون، التهاب بافتی، بیماری‌های کبدی، هیپاتیت و کمبود ویتامین C نیز افزایش می‌یابد. چنانچه سطح فریتین سرم کمتر از ۱۰۰۰ نانوگرم در میلی‌لیتر باشد، میزان بروز عوارض و مرگ و میر در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون کاهش می‌یابد. از مزایای این تست می‌توان به ارزان بودن، در دسترس بودن و امکان اندازه‌گیری مکرر و سریالی آن اشاره کرد (۹).

روش دیگر تخمین میزان آهن بدن، اندازه‌گیری غلظت آهن بافت کبد (LIC)<sup>(۱)</sup> می‌باشد که ارتباط تنگاتنگ با میزان ذخایر آهن کل بدن دارد. دقیق‌ترین

1-Liver iron concentration(LIC)

آهن در پانکراس در مقالات گوناگون مورد بحث است (۱۱). لذا هدف از این مطالعه مروری بر داروهای آهن‌زدا در بیماران تالاسمی وابسته به تزریق خون می باشد.

### روش بررسی

در این مطالعه مروری، داده‌ها از طریق جستجو در پایگاه‌های الکترونیکی پاب مد، گوگل اسکولار، اسکوپوس و ساینس دایرکت از تاریخ ژانویه ۲۰۰۰ الی ژانویه ۲۰۲۰ در طی یک بازه زمانی ۲۰ ساله مورد بررسی قرار گرفتند. برای این منظور از کلید واژه‌های مهم و سیستماتیک انگلیسی و معادل آن‌ها برای افزایش شانس پیدا کردن مقالات استفاده شد. کلید واژه‌های مورد استفاده شامل thalassemia و iron overload در ترکیب با iron chelator بودند. در این تجسس ۱۴۸ مقاله یافت شد که بعد از مطالعه عنوان، چکیده و متن اصلی، ۱۲۴ مقاله کنار گذاشته شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل بررسی‌های انجام شده در رابطه با مصرف داروهای شلاتور آهن در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به تزریق خون و معیارهای خروج از مطالعه شامل پژوهش‌های غیر مرتبط، تکراری، مقالات گزارش موردی، پژوهش‌های انجام شده بر روی حیوانات آزمایشگاهی و همچنین مقالات انجام شده بر روی سایر موارد هموسیدروز به جز تالاسمی (از قبیل انمی سیکل سل و یا سندرم‌های میلودیسیپلاستیک) در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

جستجوی یافته‌ها به وسیله یک هماتولوژیست کودکان با تجربه در فیلد تالاسمی انجام شد و تمامی مقالات بررسی و تأیید شد و در نهایت ۲۴ مقاله برای ورود به مطالعه انتخاب شدند. قدیمی‌ترین دارو از این گروه دفروکسامین می‌باشد که غالباً به صورت زیرجلدی و در برخی از موارد به صورت داخل وریدی تزریق می‌شود. اولین داروی خوراکی آهن‌زدا دفریپرون و دومین داروی خوراکی داروی دفرایروکس می‌باشد. در سال‌های اخیر قرص پوشش‌دار دفرایروکس با نام تجاری جید نیو (Jadenu) وارد بازار دارویی شده است که دیگر نیازی به حل کردن در آب ندارد و محبوبیت ویژه‌ای را در بین بیماران تالاسمی کسب کرده است. از این داروها می‌توان به تنهایی یا به شکل ترکیبی از آنها جهت درمان آهن‌زدایی بهره جست. تفاوت مابین این داروها بر اساس خصوصیات فارماکولوژیک، نحوه مصرف، دوز مصرفی، سطح پلاسمایی و روش دفع آنها می‌باشد (۱۸-۱۶). داروی دفروکسامین به صورت تزریقی (زیرجلدی و وریدی) قابل استفاده است، در صورتی که دفریپرون به صورت خوراکی (قرص و شربت) استفاده می‌شود. دفرایروکس به صورت قرص‌های قابل حل کردن و همچنین اخیراً به شکل قرص‌های پوشش‌دار جیدنیو (Jadenu) در بازار دارویی در دسترس است (۱۸).

دفروکسامین (دسفرال) اولین داروی شناخته شده آهن‌زدا می‌باشد که متجاوز از ۵۰ سال است که

کاربرد جهانی در بیماران تالاسمی دارد. این دارو بیشترین تجربه را در درمان آهن‌زدایی داراست و اثرات تأیید شده‌ای در کاهش میزان مرگ و میر و همچنین نارسایی قلبی دارد. دفروکسامین در کاهش بار آهن کبد و پیشگیری از فیروز کبد نقش بسزایی دارد. همچنین در بیمارانی که هم‌زمان هپاتیت مزمن دارند، ممکن است به تعدیل دوز دارو نیاز باشد. این دارو در برداشت آهن از سلول‌های قلبی دارای اثرات شناخته شده‌ای می‌باشد. آهنی که از ماکروفاژها آزاد می‌شود، سریعاً برداشت شده و از طریق ادرار دفع می‌شود، به طوری که در عرض چند ساعت بعد از مصرف دارو غلظت آهن موجود در ادرار افزایش قابل ملاحظه‌ای پیدا می‌کند. این دارو معمولاً ۵-۷ روز در هفته از طریق پمپ زیرجلدی و در طی ۸-۱۱ ساعت در طی شب تزریق می‌شود. مهم‌ترین نکته منفی در رابطه با این دارو کوتاه بودن نیمه عمر آن است که ضرورت استفاده از پمپ زیرجلدی را ایجاب می‌کند. استفاده از این پمپ دردناک بوده و به همین علت بسیاری از کودکان و به ویژه نوجوانان از تزریق آن سرباز می‌زنند. در بیمارانی که کمپلیانس مناسبی جهت تزریق پمپ زیرجلدی دسفرال را ندارند، ریسک بروز عوارض بیماری و حتی میزان مرگ و میر افزایش می‌یابد (۱۹). شواهدی در دست است که شروع زودرس این دارو به ویژه با دوز بالا می‌تواند روی تکامل استخوانی اثر گذاشته و منجر به تأخیر رشد شود. از طرفی در گزارش‌های دیگری تأیید شده که شروع زودرس این دارو می‌تواند سمپتوم‌های قلبی

این بیماران را به تأخیر انداخته و منجر به طولانی شدن بقای آنان شود. به همین علت در یک سری از مراکز شروع تزریق دسفرال را از سن ۵ سالگی اعلام می‌کنند (۲۰).

داروی دسفروکسامین به خوبی به وسیله بیماران تالاسمی تحمل می‌شود و معمولاً مصرف این دارو عارضه جانبی مهمی را در بر ندارد. شایع‌ترین عارضه‌ای که به دنبال مصرف این دارو ایجاد می‌شود، عوارض جانبی موضعی مثل تحریک، سوزش و خارش در محل تزریق پمپ زیرجلدی می‌باشد (۲۱). از دیگر عوارضی که به دنبال تزریق دسفروکسامین ایجاد می‌شود، می‌توان از سمیت گوشی (اتوتوکسیسیته) این دارو نام برد. این عارضه معمولاً برگشت‌پذیر می‌باشد و غالباً زمانی اتفاق می‌افتد که نسبت بین دوز مصرفی داروی دفروکسامین بر اساس میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به فریتین سرم (بر اساس واحد میکروگرم در لیتر) بیش از ۰/۰۲۵ باشد. در بیماران تالاسمی ماژور توصیه می‌شود که قبل از شروع درمان با دسفروکسامین حتماً آزمون شنوایی سنجی به عمل آید. همچنین ۶ ماه و ۱۲ ماه بعد از شروع درمان می‌بایستی مجدداً آزمون شنوایی سنجی انجام گیرد. علاوه بر این در تمام طول درمان بهتر است از بیمار در مورد کاهش شنوایی سؤال شود، زیرا کاهش دوز دارو می‌تواند از کاهش شنوایی پیشگیری نماید (۱۹). عارضه دیگر این دارو سمیت چشمی این دارو می‌باشد که می‌تواند خود را به صورت شب‌کورگی،

کاهش حدت بینایی، اختلال در دید رنگها و یا کاتاراکت نشان دهد. توصیه می‌شود که کودکان مبتلا به تالاسمی تحت درمان با این دارو هر ۶ ماه و بالغین هر یک سال به صورت روتین به وسیله چشم پزشک معاینه و بررسی شوند (۲۲). عارضه دیگر این دارو، تأخیر رشد و تغییرات اسکلتی می‌باشد (۱۹). در جریان مصرف این دارو کلیه نیز ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد. در بیماران مبتلا به تالاسمی وابسته به ترانسفوزیون، هم رسوب آهن در کلیه‌ها و هم سمیت کلیوی داروهای آهن‌زدا می‌توانند باعث اختلال در عملکرد توبول‌ها و همچنین گلودرول کلیه شوند (۲۳ و ۱۵، ۱۳). در این بیماران معمولاً توصیه می‌شود که میزان کراتینین و BUN هر سه ماه چک شود. چنانچه سطح کراتینین نسبت به میزان پایه در حد ۳۰ الی ۵۰ درصد افزایش یابد، دوز دارو می‌بایستی کاهش یابد و چنانچه این افزایش بیش از ۵۰ درصد باشد، اندیکاسیون قطع دارو به صورت موقت وجود دارد. همچنین تست‌های کبدی هر سه ماه باید در این بیماران چک شود و چنانچه میزان ALT بیشتر از ۵ برابر مقدار نرمال باشد تجویز دارو باید متوقف شود (۱۹).

مصرف دسفروکسامین باعث می‌شود که حساسیت نسبت به ابتلا به میکروارگانیزم‌هایی از قبیل یرسینیانتروکولیتیک، یرسینیاسودوتوبرکولوزیس و همچنین کلبسیلاپنومونیه افزایش یابد، در نتیجه تب و علائم گوارشی از اندیکاسیون‌های قطع موقتی این دارو

محسوب می‌شوند (۲). عوارض ریوی و عصبی معمولاً زمانی پدیدار می‌شوند که دوز مصرفی دارو بیشتر از ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن باشد. چنانچه دوز مصرفی دارو در هر نوبت استفاده کمتر از ۲/۵ گرم باشد، می‌توان از بروز بسیاری از عوارض جدی این دارو جلوگیری کرد. عوارض سیستمیک این دارو به همراه واکنش‌های جانبی ناخوشایند استفاده از پمپ زیرجلدی دسفرال سبب شده که داروهای خوراکی آهن‌زدا، خیلی سریع در بین بیماران تالاسمیک محبوبیت ویژه‌ای کسب کنند (۱۹).

دفریپرون اولین جایگزین خوراکی دسفروکسامین می‌باشد که در سال ۱۹۹۹ برای اولین بار در اروپا و سپس در سال ۲۰۱۱ در ایالات متحده آمریکا تأییدیه مصرف را کسب کرد. این دارو که با نام L1 نیز شناخته می‌شود، در کودکان بالای ۶ سال که پاسخ ناکافی به سایر داروهای آهن‌زدا داده‌اند و یا در افرادی که منع مصرف سایر داروها وجود دارد قابل استفاده می‌باشد (۲). دوز متداول این دارو بین ۵۰ تا ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد و مهم‌ترین مزیت آن برداشت اختصاصی آهن از سلول‌های قلب می‌باشد. نیمه عمر این دارو بین ۴۷ تا ۱۳۴ دقیقه می‌باشد و صرفاً از طریق ادرار دفع می‌شود. این دارو دارای گردش کبدی، روده‌ای نمی‌باشد. L1 هم به صورت تنها و هم به صورت ترکیبی با دسفروکسامین قابل مصرف می‌باشد. همچنین این دارو دارای خواص آنتی‌اکسیدان شناخته

توصیه می‌شود که سطح روی هر سه الی شش ماه یک بار چک و در صورت لزوم مکمل‌های حاوی روی تجویز شود. این دارو می‌تواند منجر به افزایش آنزیم‌های کبدی شود و چنانچه سطح ALT به پنج برابر حداکثر میزان نرمال برسد، باید درمان با داروهای آهن‌زدا قطع شود (۱۹). یکی دیگر از عوارض L1 دردهای مفصلی و همچنین اسکلتی - عضلانی می‌باشد که در اکثریت موارد خفیف بوده و قابل کنترل می‌باشد (۲۷).

دفرایزروکس که با نام تجاری اکسجید وارد بازار دارویی شد، دومین داروی آهن‌زدای خوراکی می‌باشد که به نسبت دو به یک با مولکول آهن ترکیب می‌شود. سهولت در مصرف دارو در کلیه گروه‌های سنی و همچنین میل ترکیبی بالا برای آهن و جذب مطلوب خوراکی آن از خصوصیات ویژه این دارو محسوب می‌شود (۲۸). نیمه عمر این دارو طولانی (۱۶-۸ ساعت) می‌باشد، به وسیله کبد متابولیزه و از طریق مدفوع دفع می‌شود. دفرایزروکس سریعاً جذب می‌شود و از آن جایی که نیمه عمر طولانی را دارا می‌باشد، سطح دارو در تمام ۲۴ ساعت در حد درمانی (تراپوتیک) باقی می‌ماند؛ لذا پوشش آهن‌زدایی مطلوبی در طی ۲۴ ساعت ایجاد می‌کند. کارایی این دارو در دوز ۲۰ الی ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن قابل مقایسه با دفروکسامین با دوز ۴۰ الی ۶۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن

شده‌ای می‌باشد که سبب مصرف آن در سایر بیماری‌هایی که در آنها انباشتگی آهن وجود ندارد، نیز شده است. از جمله موارد مصرف این دارو می‌توان به بیماری‌های نورودژنراتیو، قلبی، کانسر، آتاکسی فریدریش، اختلالات گلومرولی ناشی از دیابت و حتی پارکینسون اشاره کرد (۲۴). اثربخشی داروی دفریپرون در سطوح بالاتر فریتین سرم بارزتر است (۲).

جدی‌ترین و خطرناک‌ترین عارضه دفریپرون، نوتروپنی و آگرانولوسیتوز می‌باشد که میزان بروز این عارضه ۲/۸ و ۰/۲ درصد به ترتیب می‌باشد؛ به همین علت در بیمارانی که تحت درمان با این دارو هستند، کنترل هفتگی فرمول شمارش خون توصیه می‌شود. در بیمارانی که دچار سندرم‌های نارسایی مغز استخوان مانند آپلازی خالص گویچه‌های سرخ می‌باشند، احتمال بروز عارضه نوتروپنی به مراتب بیشتر می‌باشد (۲۵). معمولاً عارضه آگرانولوسیتوز در طی سال اول بعد از درمان اتفاق می‌افتد و غالباً نیز بعد از قطع دارو برگشت‌پذیر است. اگر چه در یک سری از موارد برای برگشت هرچه سریع‌تر تعداد نوتروفیل‌ها به مقادیر نرمال، می‌توان از تزریق فاکتورهای رشد خون ساز از قبیل G-CSF<sup>(۱)</sup> بهره جست (۲۶). در ۳۳ درصد از بیماران علایم گوارشی از قبیل تهوع، استفراغ و درد شکم رخ می‌دهد که معمولاً این عوارض خفیف می‌باشند، کمبود روی از جمله عوارض ناشایع مصرف این دارو می‌باشد که معمولاً در بیماران دیابتیک روی می‌دهد. در بیماران دیابتی

1-Granulocyte – colony stimulating factor

می‌باشد (۲۹). دفرازیروکس علاوه بر کاهش سطح فریتین سرم، قادر است آهن اضافه را از کبد و قلب بیماران تالاسمی نیز برداشت کند. به طوری که در بیماران تحت درمان با این دارو، MRI T2\* قلب و کبد بهبود قابل ملاحظه‌ای را نشان می‌دهد. این دارو در اکثر کارآزمایی‌های بالینی به تنهایی (مونوتراپی) استفاده شده است. این دارو چه در بیماران تالاسمی وابسته به ترانسفوزیون و چه در بیماران تالاسمی غیروابسته به ترانسفوزیون با غلظت آهن کبدی بیش از ۵ میلی‌گرم به ازای هر گرم وزن خشک بافت کبد، اندیکاسیون دارد. همچنین در مواردی که سطح فریتین در بیماران تالاسمی غیروابسته به تزریق خون، بیشتر از ۸۰۰ میکروگرم در لیتر باشد، تجویز این دارو ضرورت دارد. این دارو بهتر است با معده خالی و حداقل نیم ساعت قبل از غذا مصرف شود. این دارو را می‌توان در آب ساده، آب پرتقال و یا آب سیب با یک قاشق غیر فلزی حل نمود. قرص‌های دفرازیروکس در دوزهای ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم در دسترس است. این قرص‌ها را نمی‌توان خرد کرد، لذا توصیه می‌شود که نوع قرص را بر اساس دوز محاسبه شده انتخاب و سپس حل کرد. این قرص‌ها قابل جویدن نیز نمی‌باشند. علاوه بر اندازه‌گیری سریال سطح فریتین سرم و همچنین غلظت آهن کبدی، در بیماران تحت درمان با دفرازیروکس توصیه می‌شود که قبل از شروع درمان و در حین درمان با دارو، مرتباً تست‌های عملکرد کبدی و کلیوی چک شود. همچنین کلیه بیماران

مصرف کننده این دارو می‌بایستی از نظر پروتئین‌وری بررسی شده و آزمون‌های شنوایی سنجی و بینایی سنجی نیز در این بیماران به عمل آید. این دارو را نمی‌توان با آنتی‌اسیدهای حاوی آلومینیوم مصرف کرد، زیرا جذب آن مختل می‌گردد (۳۰).

در سال‌های اخیر شرکت سازنده این دارو، قرص پوشش‌دار دفرازیروکس با نام تجاری جیدنیو را روانه بازار کرده است که دیگر نیازی به حل کردن در آب ندارد (۳۱). این دارو از ۲۱ مارچ ۲۰۱۵ به وسیله سازمان بین‌المللی غذا و دارو (FDA) مورد تصویب قرار گرفته است و در بیماران بالای ۲ سال قابل استفاده می‌باشد. دوز اولیه شروع این دارو معادل ۱۴ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. این دارو یک بار در روز مصرف شده و حداکثر دوز مصرفی آن ۲۸ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن می‌باشد. زمانی که در بیماری داروی اکسجید به این دارو تبدیل می‌شود، می‌بایستی دوز مصرفی آن ۳۰ درصد کاهش یابد (۳۲). میزان دسترسی زیستی (Bioavailability) این دارو نسبت به فرم اصلی دفرازیروکس (قرص‌های حل شونده) به مراتب بالاتر می‌باشد و همچنین بیماران مصرف کننده این دارو عوارض گوارشی کمتری را متحمل می‌شوند (۳۳-۳۴). این دارو بر خلاف قرص‌های اکسجید که حتماً باید با معده خالی مصرف شوند، می‌توان آنها را با یک غذای سبک نیز میل نمود. این دارو به صورت قرص‌های ۹۰، ۱۸۰ و ۳۶۰ میلی‌گرمی در دسترس است (۳۵). در حال حاضر هر دوی این

داروها، چه قرص اکسجید و چه قرص جیدنیو در داخل کشور تولید می‌شود.

این دارو دارای عوارض جانبی اندکی می‌باشد و معمولاً خوب تحمل می‌شود. عوارض گوارشی گذرا و خفیف از قبیل درد شکم، تهوع، استفراغ، اسهال و یبوست معمولاً در ۱۵ درصد موارد دیده می‌شود. در حقیقت این اختلالات گوارشی شایع‌ترین عارضه جانبی داروی دفرازیروکس محسوب می‌شوند. در ۱۰ درصد موارد راش‌های پوستی موقت رؤیت می‌شود. همچنین مواردی از نارسایی کبدی به دنبال مصرف این دارو گزارش شده است. به همین علت یک سری از محققین معتقدند که در یک ماه اول بعد از شروع دارو، هر ۲ هفته و سپس بعد از آن ماهی یک بار تست‌های کبدی چک شود. در ۳۰ درصد از بیماران در عرض هفته‌های اول بعد از شروع درمان، میزان کراتینین سرم افزایش می‌یابد، ولی معمولاً به ندرت به مقادیر غیر عادی می‌رسد. در بیماران تحت درمان با این دارو می‌بایستی تست‌های عملکرد کلیوی ماهانه انجام شود. میزان بروز عوارضی از قبیل اختلالات شنوایی و همچنین کدورت عدسی در بین مصرف‌کنندگان این دارو و مصرف‌کنندگان دسفرال تفاوتی نمی‌کند. آگرانولوسیتوز نیز به دنبال مصرف این دارو تا به حال گزارش نشده است (۲۵). مصرف هم‌زمان دفرازیروکس با داروهایی از قبیل داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی، کورتیکواستروئیدها و ترکیبات بی‌فسفونات‌ها شانس سمیت گوارشی و پیدایش زخم‌های پپتیک را افزایش می‌دهد. در ضمن استفاده

هم‌زمان این دارو و همچنین داروهای ضدانعقادی سبب افزایش خطر بروز خون‌ریزی‌های گوارشی در این بیماران می‌شود (۳۶ و ۳۰).

شانس بروز عوارض جانبی در اثر استفاده از فرم قرص پوشش‌دار دفرازیروکس (Jadenu) به مراتب کمتر از فرم قبلی آن می‌باشد و معمولاً بیماران تالاسمیک فرم جدید دارو را بهتر تحمل می‌نمایند (۲۹).

### بحث

بیماری تالاسمی در ایران از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است زیرا کشور ما بر روی کمربند تالاسمی واقع شده است (۳). به دنبال تزریقات مکرر خون در بیماران تالاسمی وابسته به ترانسفوزیون، مقادیر زیادی آهن وارد بدن می‌شود و رسوب آهن در ارگان‌های مختلف بدن یا همان پدیده هموسید روز به وقوع می‌پیوندد. هدف اصلی از استفاده از داروهای آهن‌زدا جلوگیری از تجمع آهن در ارگان‌های حیاتی و همچنین درمان عوارض ناشی از اضافه بار آهن می‌باشد. در صورت عدم استفاده از داروهای آهن‌زدا معمولاً مرگ در دهه دوم زندگی به علت کاردیومیوپاتی و نارسایی قلبی اتفاق می‌افتد. به منظور افزایش بقای بیماران تالاسمی ماژور و اینترمدیا مصرف داروهای شلاتور آهن امری ضروری می‌باشد (۲ و ۱).

دفروکسامین (دسفرال) قدیمی‌ترین داروی شناخته شده آهن‌زدا می‌باشد که کاربرد جهانی در بیماران تالاسمی دارد. مهم‌ترین نقطه ضعف این دارو

تزریقی بودن آن می‌باشد که ضرورت استفاده از پمپ زیرجلدی را ایجاب می‌کند. استفاده از این پمپ دردناک بوده و به همین علت بسیاری از بیماران از تزریق آن امتناع می‌کنند. در بیمارانی که کمپلیانس مناسبی جهت تزریق پمپ زیرجلدی دسفرال را ندارند، ریسک بروز عوارض ناشی از هموسیدروز و حتی میزان مرگ و میر افزایش می‌یابد (۱۹). به همین علت داروهای خوراکی آهن‌زدا دفریپرون و دفرازیروکس محبوبیت ویژه‌ای را در بین بیماران تالاسمی کسب کرده است (۲۴).

در برخی از شرایط که اضافه بار شدید آهن وجود دارد، درمان با یک داروی شلاتور آهن ممکن است ناکافی باشد. در چنین مواردی می‌توان از درمان‌های ترکیبی بهره جست؛ زیرا هر یک از داروهای شلاتور آهن دارای مکانیزم جداگانه‌ای برای برداشت آهن می‌باشند (۳۷-۴۴).

در بیمارانی که دچار رسوب شدید آهن در قلب می‌باشند به طوری که عملکرد بطن چپ مختل شده باشد، درمان‌های ترکیبی به درمان تک دارویی ارجح است (۴۵-۴۹). پس از سال‌ها استفاده از درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون در بیماران با افزایش بار آهن و اثبات کارایی ترکیب این دو دارو، اخیراً دفرازیروکس به درمان‌های ترکیبی این بیماران اضافه شده است. اثر بخشی درمان ترکیبی دفروکسامین و دفرازیروکس در بیماران تالاسمی در گزارش‌های گوناگون ذکر شده است (۵۰-۵۶ و ۴۸). همچنین رژیم ترکیبی متشکل از دو داروی خوراکی

شامل دفریپرون و دفرازیروکس در برخی از بیماران تالاسمی مورد استفاده قرار گرفته و اثربخشی آن به اثبات رسیده است. در چنین شرایطی می‌توان دوز هر یک از این داروها را در مقایسه با درمان تک دارویی کاهش داد و در نتیجه شانس بروز عوارض جانبی ناشی از داروها کاهش یافته و از طرفی بیمار می‌تواند هم‌زمان از منافع هر یک از داروها بهره‌مند شود (۵۷-۶۳).

در نگارش این مقاله مهم‌ترین محدودیت دسترسی به متن کامل برخی از مقالات بود. توصیه می‌شود که یک مقاله مروری سیستماتیک به بحث در رابطه با مصرف داروهای آهن‌زدا در بیماران مبتلا به تالاسمی غیر وابسته به تزریق خون بپردازد. همچنین اثر داروهای فوق به تنهایی و یا به صورت ترکیبی در سایر موارد هموسیدروز به جز تالاسمی از قبیل آنمی سیکل سل و یا سندرم‌های میلو دیس پلاستیک نیز می‌تواند عنوان مقاله مروری نظام‌مند دیگری باشد.

### نتیجه‌گیری

سندرم‌های تالاسمی از شایع‌ترین اختلالات هموگلوبینوپاتی در سر تا سر دنیا محسوب می‌شوند که در ایران از جایگاه ویژه‌ای برخوردار است. حیات بیماران تالاسمی‌ماژور و برخی از بیماران مبتلا به تالاسمی اینترمدیا وابسته به تزریقات مکرر خون می‌باشند و بدون استفاده از داروهای آهن‌زدا، رسوب آهن در ارگان‌های حیاتی بدن اتفاق می‌افتد. اضافه‌بار آهن سبب اختلال در عملکرد اندام‌های گوناگون بدن

شده و دارای اثرات منفی بر روی بقای این بیماران می‌باشد. لذا آشنایی با هریک از داروهای آهن‌زدا امری ضروری برای پزشکان می‌باشد.

#### تقدیر و تشکر

از زحمات واحد معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی که در تهیه این مقاله مرا یاری کردند، کمال تشکر را دارم.

## REFERENCES

1. Saliba AN, Harb AR, Taher AT. Iron chelation therapy in transfusion-dependent thalassemia patients: current strategies and future directions. *J Blood Med* 2015; 6: 197-209
2. Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron Chelation in Thalassemia Major. *Clin Ther* 2015; 37(12): 2866-77.
3. Miri M, Tabrizi Namini M, Hadipour Dehshal M, Sadeghian Varnosfaderani F, Ahmadvand A, Yousefi Darestani S, et al. Thalassemia in Iran in last twenty years: the carrier rates and the births trend. *Iran J Blood Cancer* 2013; 6(1): 11-7.
4. Hashemieh M, Timori Naghadeh H, Tabrizi Namini M, Neamatzadeh H, Hadipour Dehshal. The Iran thalassemia prevention program: success or failure? *Iran J Ped Hematol Oncol* 2015; 5(3): 161-6.
5. Cappellini MD, Porter JB, Viprakasit V, Taher AT. A paradigm shifts on beta-thalassemia treatment: How will we manage this old disease with new therapies. *Blood Rev* 2018; 32(4): 300-11.
6. Allali S, de Montalembert M, Brousse V, Chalumeau M, Karim Z. Management of iron overload in hemoglobinopathies. *Transfus Clin Biol* 2017; 24(3): 223-6.
7. Nemeth E. Hepcidin in beta-thalassemia major. *Blood* 2013; 122: 3-4.
8. Carmaschella C, Nai A. Ineffective erythropoiesis and regulation of iron status in iron loading anemias. *Br J Haematol* 2016; 172: 512-23.
9. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2017; 1: 265-71.
10. Hashemieh M. Assessment of organ specific iron overload in transfusion dependent thalassemia by magnetic resonance imaging techniques. *IJBC* 2019; 11(2): 39-46
11. Hashemieh M, Radfar M, Azarkeivan A, Noghabaei G, Sheibani K. T2\* magnetic resonance imaging study of pancreatic iron overload and its relation with the diabetic state in thalassemic patients. *J Pediatr Hematol Oncol* 2017; 39(5): 337-40.
12. Hashemieh M. Assessment of pancreatic iron overload in transfusion dependent thalassemic patients. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2019; 9(4): 264-70.
13. Hashemieh M, Azarkeivan A, Akhlaghpour S, Shirkavand A, Sheibani K. T2-star (T2\*) magnetic resonance imaging for assessment of kidney iron overload in thalassemic patients. *Arch Iran Med* 2012; 15(2): 91-4.
14. Shirkavand A, Mokhtari Hesari P, Akhlaghpour Sh, Azarkeivan A, Hashemieh M. Renal Iron Load Estimation in Thalassemia Patients Using T2\* Magnetic Resonance Imaging. *International Journal of Medical Research & Health Sciences* 2019; 8(4): 182-9.
15. Hashemieh M, Radfar M, Azarkeivan A, Hosseini Tabatabaei SMT, Nikbakht S, Yaseri M, et al. Renal hemosiderosis among Iranian transfusion dependent  $\beta$ -thalassemia major patients. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res* 2017; 11(2): 133-8.
16. 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 beta-thalassemia. *Blood* 2006; 107(9): 3455-62.
17. Taher AT, Viprakasit V, Musallam KM, Cappellini MD. Treating iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassemia. *Am J Hematol* 2013; 88(5): 409-15.
18. Taher AT, Weatherall DJ, Cappellini MD. Thalassaemia. *Lancet*. 2018; 391(10116): 155-67.
19. Bayanzay K, Alzoebe L. Reducing the iron burden and improving survival in transfusion-dependent thalassemia patients: current perspectives. *J Blood Med* 2016; 7: 159 -69.
20. Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. *Blood* 2011; 118(13): 3479-88.
21. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohn AR. Thalassemia Clinical Research Network. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104(1): 34-9.
22. Nassiri N, Hashemieh M. Ocular toxicity of iron chelator drugs among thalassemia patients; a review. *Journal of Ophthalmic and Optometric Sciences* 2017; 1(5): 31-6.
23. Hashemieh M. Early detection of renal dysfunction in  $\beta$  thalassemia with focus on novel biomarkers. *Iran J Ped Hematol Oncol* 2020; 10(1): 57-68.
24. Kontoghiorghe CN, Kontoghiorghe GJ. Efficacy and safety of iron-chelation therapy with deferroxamine, deferiprone, and deferasirox for the treatment of iron-loaded patients with non-transfusion-dependent thalassemia syndromes. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 465-81
25. Poggiali E, Cassinerio E, Zanaboni L, Cappellini MD. An update on iron chelation therapy. *Blood Transfus* 2012; 10(4): 411-22.

26. Galanello R, Campus S. Deferiprone chelation therapy for thalassemia major. *Acta Haematol* 2009; 122(2-3): 155-64.
27. Kontoghiorghe GJ, Kleanthous M, Kontoghiorghe CN. The history of deferiprone (L1) and the paradigm of the complete treatment of iron overload in thalassaemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019; 12(1): e2020011.
28. Cappellini MD. Long-term efficacy and safety of deferasirox. *Blood Reviews* 2008; 22: S35-41.
29. Moukalled NM, Bou-Fakhredin R, Taher AT. Deferasirox: Over a Decade of Experience in Thalassemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; 10(1): e2018066.
30. Shirley M, Plosker GL. Deferasirox: a review of its use for chronic iron overload in patients with non-transfusion-dependent thalassaemia. *Drugs* 2014; 74(9): 1017-27.
31. Quarta A, Sgherza N, Pasanisi A, Solfrizzi MP, Serra M, Vitucci A, et al. Switching from dispersible to film coated tablet formulation of deferasirox improves hemoglobin levels and transfusional interval in patients with transfusion-dependent-thalassemia. *Br J Haematol* 2020; 189(2): e60-e3.
32. Yassin MA, Soliman AT, De Sanctis V, Hussein RM, Al-Okka R, Kassem N, et al. Jadenu substituting exjade in iron overloaded  $\beta$ -thalassemia major (BTM) patients: A preliminary report of the effects on the tolerability, serum ferritin level, liver iron concentration and biochemical profiles. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2018; 10(1): e2018064.
33. Tinsley SM, Hoehner-Cooper CM. Transitioning Patients with Iron Overload from Exjade to Jadenu. *J Infus Nurs* 2018; 41(3): 171-5.
34. Taher AT, Origa R, Perrotta S, Kouraklis A, Ruffo GB, Kattamis A, et al. Patient-reported outcomes from a randomized phase II study of the deferasirox film-coated tablet in patients with transfusion-dependent anemias. *Health Qual Life Outcomes* 2018; 16(1): 216.
35. Chalmers AW, Shammo JM. Evaluation of a new tablet formulation of deferasirox to reduce chronic iron overload after long-term blood transfusions. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12: 201-8.
36. Al-Khabori M, Bhandari S, Al-Huneini M, Al-Farsi K, Panjwani V, Daar S. Side effects of deferasirox iron chelation in patients with beta thalassemia major or intermedia. *Oman Medical Journal* 2013; 28(2): 121.
37. Galanello R, Agus A, Campus S, Danjou F, Giardina PJ, Grady RW. Combined iron chelation therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010; 1202(1): 79-86.
38. Telfer PT, Warburton F, Christou S, Hadjigavriel M, Sitarou M, Kolnagou A, et al. Improved survival in thalassemia major patients on switching from desferrioxamine to combined chelation therapy with desferrioxamine and deferiprone. *Haematologica* 2009; 94(12): 1777.
39. Porter JB. Optimizing iron chelation strategies in  $\beta$ -thalassaemia major. *Blood Reviews* 2009; 23: S3-7.
40. 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 Molecules and Diseases* 2006; 36(1): 21-5.
41. Gomber S, Saxena R, Madan N. Comparative efficacy of desferrioxamine, deferiprone and in combination on iron chelation in thalassemic children. *Indian Pediatrics* 2004; 41(1): 21-8.
42. El-Beshlawy A, Manz C, Naja M, Eltagui M, Tarabishi C, Youssry I, et al. Iron chelation in thalassemia: combined or monotherapy? The Egyptian experience. *Annals of Hematology* 2008; 87(7): 545-50.
43. Balveer K, Pyar K, Wonke B. Combined oral and parenteral iron chelation in beta thalassaemia major. *The Medical Journal of Malaysia* 2000; 55(4): 493-7.
44. Daar S, Pathare AV. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassemia major patients with transfusional iron overload. *Annals of Hematology* 2006; 85(5): 315-9.
45. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2008; 10(1): 12.
46. Lai ME, Grady RW, Vacquer S, Pepe A, Carta MP, Bina P, et al. Increased survival and reversion of iron-induced cardiac disease in patients with thalassemia major receiving intensive combined chelation therapy as compared to desferoxamine alone. *Blood Cells Molecules and Diseases* 2010; 45(2): 136-9.
47. Kontoghiorghe GJ. Ethical issues and risk/benefit assessment of iron chelation therapy: advances with deferiprone/deferioxamine combinations and concerns about the safety, efficacy and costs of deferasirox. *Hemoglobin* 2008; 32(1-2): 1-5.

48. Mourad FH, Hoffbrand AV, Sheikh-Taha M, Koussa S, Khoriaty AI, Taher A. Comparison between desferrioxamine and combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in iron overloaded thalassaemia patients. *British Journal of Haematology* 2003; 121(1): 187-9.
49. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica* 2005; 90(10): 1309-14.
50. Lal A, Porter J, Sweeters N, Ng V, Evans P, Neumayr L, et al. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells Mol Dis* 2013; 50(2): 99-104.
51. Grady RW, Galanello R, Randolph RE, Kleinert DA, Dessi C, Giardina PJ. Toward optimizing the use of deferasirox: potential benefits of combined use with deferoxamine. *Haematologica* 2013; 98(1): 129-35.
52. Cassinero 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 Molecules and Diseases* 2014; 53(3): 164-7.
53. Voskaridou E, Komninaka V, Karavas A, Terpos E, Aikaniadis V, Christoulas D. Combination therapy of deferasirox and deferoxamine shows significant improvements in markers of iron overload in a patient with  $\beta$ -thalassemia major and severe iron burden. *Transfusion* 2014; 54(3): 646-9.
54. Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Wiangnon S, Jetsrisuparb C. Retrospective study on the combination of desferrioxamine and deferasirox for treatment of iron-overloaded thalassemic patients: first evidence of more than 2 years. *Journal of Pediatric Hematology/oncology* 2010; 32(5): 400-3.
55. Aydinok Y, Kattamis A, Cappellini MD, El-Beshlawy A, Origa R, El-Alfy M, et al. Deferasirox–deferoxamine combination therapy reduces cardiac iron with rapid liver iron removal in patients with severe transfusional iron overload. *Blood* 2013; 122(21): 2257.
56. Eghbali A, Shokri P, Afzal RR, Bagheri B. A 1-year randomized trial of deferasirox alone versus deferasirox and deferoxamine combination for the treatment of iron overload in thalassemia major. *Transfus Apher Sci* 2019; 58(4): 429-33.
57. Neufeld EJ. Update on iron chelators in thalassemia. *Hematology* 2010. American Society of Hematology Education Program Book 2010; 2010(1): 451-5.
58. Alymara V, Bourantas D, Chaidos A, Bouranta P, Gouva M, Vassou A, et al. Effectiveness and safety of combined iron-chelation therapy with deferoxamine and deferiprone. *The Hematology Journal* 2004; 5(6): 475-9.
59. Karami H, Kosaryan M, Amree AH, Darvishi-Khezri H, Mousavi M. Combination iron chelation therapy with deferiprone and deferasirox in iron-overloaded patients with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassemia major. *Clinics and Practice* 2017; 7(1): 912.
60. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood* 2006; 107(9): 3436-41.
61. Elalfy MS, Adly AM, Wali Y, Tony S, Samir A, Elhenawy YI. Efficacy and safety of a novel combination of two oral chelators deferasirox/deferiprone over deferoxamine/deferiprone in severely iron overloaded young beta thalassemia major patients. *European Journal of Haematology* 2015; 95(5): 411-20.
62. Alavi S, Sadeghi E, Ashenagar A. Efficacy and safety of combined oral iron chelation therapy with deferasirox and deferiprone in a patient with beta-thalassemia major and persistent iron overload. *Blood Res* 2014; 49(1): 72-3.
63. Totadri S, Bansal D, Bhatia P, Attri SV, Trehan A, Marwaha RK. The deferiprone and deferasirox combination is efficacious in iron overloaded patients with  $\beta$ -thalassemia major: a prospective, single center, open-label study. *Pediatric Blood & Cancer* 2015; 62(9): 1592-6.

# Iron Chelator Drugs in Transfusion Dependent Thalassemia: a Review

Hashemieh M\*

Department of Pediatric Blood and Oncology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 09 Feb 2020      Accepted: 12 Jul 2020

## Abstract

**Background & aim:** Thalassemia syndromes are the most common inherited hemoglobinopathies in the world characterized by various degrees of defective production of the alpha or beta globin chains. Iran is one of the countries located on the thalassemia belt and therefore thalassemia syndromes have a significant importance in our country. The most important mainstay of treatment in beta thalassemia is packed red blood cell transfusion. Thalassemic patients need lifelong transfusions and the consequence of these repeated transfusions is iron accumulation in different organs, such as heart, liver and endocrine gland.

**Methods:** In this review, an electronic search was performed in databases of PubMed, Google Scholar, Scopus and Science Direct within English literature (from January 2000 to January 2020). In this search 148 articles were found. The title, abstract and full text of all documents identified and those describing iron chelator drugs in thalassemic patients were finally selected. Overall, 124 of which were excluded because they did not correlate with the main topic or were duplicate.

**Results:** The oldest iron chelator drug is deferoxamine which was administered via subcutaneous or intravenous injection. The first oral iron chelator is deferiprone and the second drug, deferasirox. In recent years, deferasirox coated tablets with the brand name Jadenu have been launched, which no longer need to be dissolved in water and has gained special popularity among thalassemia patients.

**Conclusion:** Iron overload due to repeated transfusions results in organ dysfunction and finally heart failure, liver cirrhosis and multiple endocrinopathies develops. In order to prevent iron accumulation in vital organs, consumption of iron chelator drugs is necessary. Without the use of these drugs, the survival of thalassemia patients will be significantly reduced. Therefore, familiarity with iron chelator drugs has particular importance.

**Keywords:** Thalassemia, Iron overload, Iron chelation, Deferoxamine, Deferiprone, Deferasirox

---

\*Corresponding author: Hashemieh M, Department of Pediatric Blood and Oncology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Email: mozhganhashemieh@gmail.com

## Please cite this article as follows:

Hashemieh M. Iron Chelator Drugs in Transfusion Dependent Thalassemia: a Review. Armaghane-danesh 2020; 25(4): 529- 543.