

Deferiprone

داروی جدید و خوراکی شلات شونده با آهن

دکتر محمد سیاح

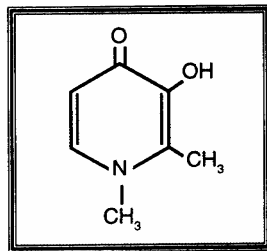
گروه فارماکولوژی انستیتو پاستور ایران

مقدمه

بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به دلیل ماهیت این بیماری مجبور به تزریق ماهیانه و مادام‌العمر خون هستند. این نوع درمان موجب تجمع آهن در بدن این بیماران با سرعتی حدود 5 mg/kg در روز می‌گردد (هر واحد خون دارای $250 - 200$ میلی گرم آهن می‌باشد). تنها دارویی که برای شلات کردن و دفع این آهن اضافی مصرف می‌شود Deferoxamine است. دفروکسامین با دوز $40 - 20 \text{ mg/kg}$ در روز در طی مدت $8 - 12$ ساعت، انفوزیون می‌گردد و از آسیب‌های قلبی، کبدی و اندوکراین ناشی از رسوب آهن سرریز جلوگیری می‌کند. معایب این نوع درمان این است که: دفروکسامین (یا دسفرال) باید از راه زیرجلدی و هرروز به مدت $8 - 12$ ساعت توسط یک پمپ مکانیکی یا برقی انفوزیون گردد. این پمپ گران است، حدود نیم کیلوگرم وزن دارد که باید به زیر جلد بیمار وصل گردد. مصرف مداوم دارو به مرور زمان موجب تغییرات تروفیک یا هیپرتروفیک در پوست شکم، بازو یا سایر نقاط بدن بیمار می‌گردد که این عارضه در جنس مؤنث بسیار مسئله ساز است. بدلیل باز بودن مداوم ناحیه انفوزین و تماس آن با محیط بیرون، احتمال انتقال ویروس‌هایی مثل هپاتیت و ایدز وجود دارد.

همه این عوامل موجب عدم پذیرش و همکاری بیمار (noncompliance) می‌گردد و در نتیجه عوارض رسوب آهن مثل دیابت، هیپوگنادیسم، نارسایی قلب، آریتمی قلبی، هیپوتیروئیدی، آسیب کبد و پانکراس، تغییرات پوست و... بروز می‌کند. با توجه به مشکلات فوق یافتن دارویی که از راه خوراکی قابل مصرف باشد، بسیار سودمند خواهد بود. حتی اگر داروی خوراکی اثر کمتری هم داشته باشد، باز هم به علت راحتی مصرف و صرفه جویی در وقت و هزینه و تمایل بیشتر بیمار به همکاری، مفیدتر از شکل تزریقی بوده و موفقیت درمانی با آن بیشتر خواهد بود.

Deferiprone داروی جدید شلات شونده با آهن است که از راه خوراکی مصرف می‌شود. این دارو توسط FDA آمریکا تصویب نشده، اما در هندوستان، کانادا و اغلب کشورهای اروپایی مصرف می‌شود.



نام دارو
Deferiprone

موارد مصرف

Overload مزمن آهن ناشی از انفوزیون خون در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور، آنمی آپلاستیک، آنمی سیدروبلاستیک، آنمی همولیتیک، آنمی سیکل سل، میلوپیریوزیس، میلودیسپلازی، هموکروماتوز، هموسیدروز، لوسمی مزمن میلوئیدی و کسانی که مصرف دفروکسامین در آنها ممنوع است یا سمیت شدید ایجاد می‌کند. این دارو تنها یا همراه با دفروکسامین قابل تجویز است.

مکانیسم اثر

از طریق شلات شدن با آهن موجب: در درجه اول تخلیه آهن پلاسما (سریع) و در مرحله بعد تخلیه آهن موجود در ترانسفرین (سریع)، لاکتوفرین (سریع)، فریتین (به کندی) و هموسیدرین (به کندی) می‌شود. دارو اثری بر هموگلوبین ندارد.

کارایی بالینی

دفع کلیوی آهن را به شدت افزایش می‌دهد در عین حال جذب آهن را تحریک نمی‌کند. علی‌رغم انفوزیون مداوم خون، در عرض ۱۲-۸ ماه پس از دریافت این دارو، سطح فریتین به پایین‌تر از 2000 ng/ml می‌رسد. با دوز 75 mg/kg/day دارو، تعادل منفی آهن ۹۵٪ و با دوز 50 mg/kg/day ، ۷۰٪ خواهد بود. کارآزمایی‌های متعدد بالینی نشان داده است که کارایی Deferiprone در شلات شدن با آهن، به اندازه دفروکسامین است و در عرض ۲ ماه اثرات مفید این دارو آشکار می‌شود. Deferiprone موجب کاهش آهن پلاسما می‌گردد اما جلوی ضایعات ناشی از تجمع آهن در بافت‌ها را نمی‌تواند بگیرد.

فارماکوکینتیک

Deferiprone از راه خوراکی سریعاً از دستگاه گوارش جذب شده و پس از یک ساعت به حداکثر غلظت پلاسمایی ($34/6 - 10/6$) می‌رسد. غذا سرعت جذب را کاهش می‌دهد اما بر میزان جذب تأثیری ندارد. به همین دلیل بهتر است این دارو یک ساعت قبل از غذا خورده شود. این دارو در کبد متابولیزه شده و به شکل ۳- گلوکورونید و یا کمپلکس دفری پرون - آهن از طریق کلیه هادفع می‌شود. میزان ناچیزی از دارو بصورت کمپلکس با فلزهای روی و آلومینیوم و یا به شکل آزاد ازادرار دفع می‌شوند. مقدار کمی از دارو نیز از طریق مدفوع دفع می‌شود. نیمه عمر دفعی دفری پرون $2/5 - 1$ ساعت است و حجم توزیع آن $1/7 - 1/5 \text{ L/kg}$ می‌باشد.

دوزاژ

در Overload آهن ناشی از تزریق خون دوز دفری پرون 25 mg/kg/day در دو تا سه دوز منقسم و حداکثر 75 mg/kg/day می‌باشد، که باید براساس نیاز هر بیمار تعیین گردد. در بچه‌های دارای بتا تالاسمی و تالاسمی Hemoglobin E-beta دوز دارو از 27 mg/kg/day شروع می‌شود و به تدریج تا 75 mg/kg/day قابل افزایش است.

عوارض ناخواسته

الف - عوارض خونی: جدی‌ترین عارضه این دارو نوتروپنی شدید و اگر آنولوسیتوز است که میزان شیوع هر کدام از این دو عارضه ۲٪ می‌باشد. این دو عارضه با قطع دارو برگشت پذیر هستند. ب - قلبی عروقی: تاکیکاردی و واسکولیت سیستمیک

ج - هورمونی - متابولیک: افزایش وزن بین نیم تا ده کیلو گرم، کمبود روی Zn بدن.

د - گوارشی: تهوع و استفراغ با این دارو بسیار شایع است. ناراحتی گوارشی، دل درد، افزایش اشتها یابی اشتها بی. این عوارض معمولاً در چند هفته اول بروز می کنند و بعد برطرف می شوند و نیازی به قطع درمان نیست. در صورت شدید بودن عوارض گوارشی می توان دوز را کاهش داده و بعد بتدریج افزایش داد.

ه - کلیوی: نارسایی کلیه. یکی از شایع ترین عارضه های مصرف Deferiprone، قرمز-قهوه ای شدن رنگ ادرار است که ناشی از کمپلکس رنگی آهن - دفری پرون می باشد.

و - کبدی: اختلال خفیف در عملکرد کبد، فیبروز کبدی.

ز - چشمی: اختلال در بینایی (ناشی از اثرات مرکزی و محیطی دارو).

ح - پوستی: بثورات جلدی، خشکی پوست، خارش.

ت - Arthropathy: درد، تورم و نرمی مفاصل. این عارضه با کاهش دوز یا قطع مصرف دارو برطرف می شود.

ی - سمیت کوشی (ناشی از اثرات مرکزی و محیطی دارو).

موارد منع مصرف

حساسیت به دارو، سابقه نوتروپنی، سابقه اگرانولوسیتوز، بارداری، شیردهی و نارسایی شدید کبدی.

احتیاطات و هشدارها

۱ - در صورت بروز اگرانولوسیتوز، نوتروپنی، درد مداوم مفاصل، مصرف دارو باید

متوقف شود.

۲ - عوارض این دارو وابسته به دوز می باشند. ممکن است حساسیت به دارو موجب بروز عوارض بالاگردد.

۳ - این دارو ادرار را قرمز قهوه ای می کند که ناشی از رنگ کمپلکس آهن با دارو بوده و خطری ندارد.

۴ - در صورت کاهش روی پلاسما، می توان مکمل روی تجویز نمود.

۵ - در طی مدت مصرف این دارو، باید هر هفته شمارش نوتروفیل ها انجام شود.

۶ - اگر بیمار دچار عفونت شد، باید مصرف این دارو قطع شود.

× این دارو را به صورت ترکیب با دفروکسامین در کودکان تالاسمیک نیز می توان بکار برد. یکی از پروتکل های ترکیب درمانی در یک مطالعه ۶ ماهه بصورت زیر بوده است:

Deferiprone با دوز ۷۵ mg/kg/day چهار روز هفته (روزهایی که بچه به مدرسه می رود) به اضافه deferoxamine با دوز ۵۰ - ۴۰ mg/kg/day انفوزیون زیر جلدی به مدت ۱۲ - ۸ ساعت در ۲ روز آخر هفته.

منابع:

1. Adhikari, D., Roy, T.B., Biswas: A., Chakraborty M.L., Bhattacharya, B., Maitra, T.K., Basu, A.K., Chandra, S.: Efficacy and safety of oral iron chelating agent deferiprone in beta - thalassemia and hemoglobin E - beta thalassemia. Indian pediatr. 1995; 32(8): 855 - 861.
2. Taher, A., Chamoun, F.M., Koussa, S., Saad, M.A., Khoriaty, A.I., Neeman, Ri, Mourad, F.H.: Efficacy and side effects of deferiprone (L1) in thalassemia patients not compliant with desferrioxaine. Acta. Hematol. 1999, 101(4): 173 - 177.
3. Barman Balfour, J.A., Foster, R.H.: Deferiprone. A review its clinical potential in iron overload in beta thalassaemia major and other transpusion - dependent diseases Drugs, 1999, 58(3): 553 - 578.
4. Diav - Citrin, O., Atanackovic, G., Koren, G.: An investigation into variability in the therapeutic response to deferiprone in patients with thalassemia major. Ther Drugs monit. 1999, 21 (1): 74 - 81.