

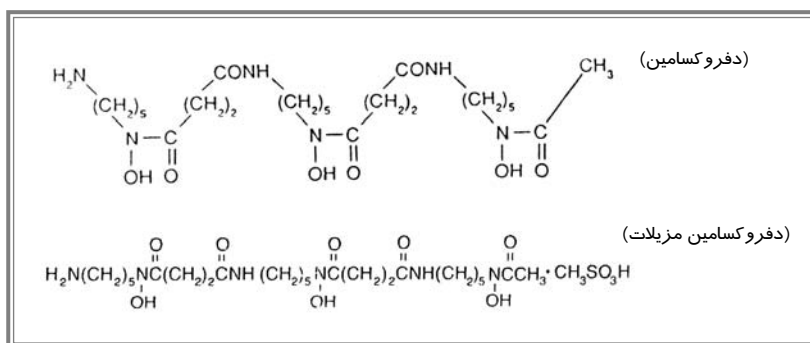
دفروکسامین مزيلات

دکتر مرتضی ثمينی

استاد فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دفروکسامین یک عامل شلاته کننده آهن است که تحت نام تجاری Desferal توسط کارخانه داروسازی Novartis به صورت ویال‌های حاوی ۵۰۰ میلی‌گرمی و ۲ گرمی دفروکسامین مزيلات لیوفیلیزه عرضه شده است. فرمول شیمیایی آن شکل (۱) نشان داده شده است.

دفروکسامین یک عامل شلاته کننده آهن است که تحت نام تجاری Desferal توسط کارخانه داروسازی Novartis به صورت ویال‌های حاوی ۵۰۰ میلی‌گرمی و ۲ گرمی دفروکسامین مزيلات لیوفیلیزه عرضه شده است. فرمول شیمیایی آن

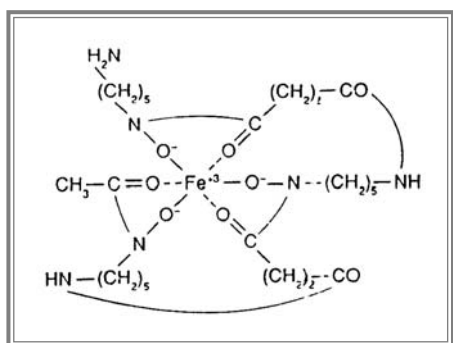


شکل ۱: ساختار شیمیایی دفروکسامین و دفروکسامین مزيلات

است. کلیت ساخته شده (فری اکسامین) در آب کاملاً محلول بوده و به آسانی از طریقه کلیه‌ها دفع شده و رنگ ادرار را به رنگ قرمز در می‌آورد. قسمتی از آن نیز از طریق صفرا و روده دفع می‌شود. مصرف دفروکسامین در بیماران مبتلا به بیماری کلیوی شدید یا آنوریا ممنوع است زیرا که دفروکسامین مزیلات و کلیت آن عمدتاً از طریق کلیه دفع می‌شوند.

■ نحوه اتصال دفروکسامین به آهن

دفروکسامین از طریق سه جایگاه N-OH به Fe^{3+} متصل شده و تشکیل یک کمپلکس octahedral آهن می‌دهد (شکل ۲). فری اکسامین حاصله ترکیب بسیار پایدار است. دفروکسامین در بدن نمی‌تواند آهن را از ترانسفرین جدا کند ولی می‌تواند آهن در حال انتقال از ترانسفرین به فریتین را کلیت کرده و نهایتاً باعث کاهش ذخایر فریتین شود. دفروکسامین، آهن سیتوپلاسمیک



شکل ۲: ساختار شیمیایی فری اکسامین

اصطلاح Chelate (کلیت) که در متون فارسی بیشتر به صورت شلات یا کلات نیز نوشته می‌شود از کلمه یونانی Chele به معنی «پنجه» گرفته شده است و اشاره به یک ساختار شبیه «پنجه» در مواد شیمیایی آلی دارد که یون فلزات مختلف را گرفته و یک ساختمان حلقوی پایدار را تشکیل می‌دهد. نمونه چنین ترکیبات آلی شبیه «پنجه» اتیلن دی آمین تترا استیک اسید (EDTA) است که اولین بار در دهه ۱۹۳۰ در آلمان سنتز شد. این ترکیب با یون‌های فلزات ۲ و ۳ ظرفیتی محلول در آب متصل شده و تشکیل کلیت می‌دهد. دفروکسامین نیز یک عامل ایجاد کننده کلیت (Chelating agent) است که با آهن فریک (Fe^{3+}) تشکیل یک کمپلکس پایدار به نام فری اکسامین داده و مانع از شرکت آهن در واکنش‌های شیمیایی می‌شود. در حالی که یون آهن فریک برای بافت‌ها به شدت سمی است، کلیت آهن سه ظرفیتی معمولاً بی‌ضرر می‌باشد. دفروکسامین مزیلات با آهن میل ترکیبی شدید داشته ولی میل ترکیبی کمی با کلسیم دارد. دفروکسامین مزیلات به آسانی آهن را از فریتین و هموسیدرین گرفته و تبدیل به کلیت می‌کند در حالی که با آهن موجود در سیتوکرم‌ها، هموگلوبین و ترانسفرین متصل نمی‌شود. در ضمن باعث افزایش دفع الکترولیت‌ها یا trace metals نمی‌شود. از لحاظ تئوریک ۱۰۰ قسمت وزنی دفروکسامین مزیلات قادر به اتصال به ۸/۵ قسمت وزنی آهن فریک است. در بدن، دفروکسامین مزیلات توسط آنزیم‌های پلاسمایی متابولیزه می‌شود ولی مسیرهای متابولیسم آن هنوز دقیقاً مشخص نشده

و میتوکندریایی را کلیت و غیرفعال می‌کند و بنابراین از رسیدن آسیب به فانکشن میتوکندری جلوگیری می‌کند.

■ موارد مصرف دفروکسامین

دِفروکسامین مزيلات در درمان مسمومیت حاد با آهن (وقتی که آهن خون بیشتر از $450 - 500 \mu\text{g/dl}$ بوده و یا نشانه‌های بالینی مسمومیت آهن دیده شود) مصرف می‌شود. البته اقدامات استاندارد در درمان مسمومیت حاد از قبیل ایجاد استفراغ با شربت، شستشوی معده، ساکشن و ابقای راه هوایی باز، کنترل شوک با مایعات داخل وریدی، اکسیژن و بالابرنده‌های فشار خون و اصلاح اسیدوز نیز باید انجام گیرند. در ضمن برای درمان overload مزمن آهن که نتیجه انتقال خون به دفعات مختلف باشد مصرف می‌شود. این حالت در درمان آنمی‌های مزمن از جمله تالاسمی رخ می‌دهد. دفروکسامین مزيلات می‌تواند باعث افزایش دفع آهن در این بیماران شود و در درمان طولانی مدت با این دارو باعث آهسته شدن تجمع کبدی آهن شده و پیشرفت فیبروز کبدی را به تأخیر می‌اندازد. دفروکسامین در بچه‌های زیر ۳ سال که بار زیادی (overload) آهن نسبتاً کم است چندان کارایی ندارد و در چنین بیمارانی معمولاً تجویز نمی‌شود، مگر آن که دفع آهن قابل توجه (1mg) یا بیشتر در روز) باشد.

موارد مصرف دیگر دفروکسامین مزيلات، بار زیادی آهن ناشی از کم خونی‌های مادرزادی و هموکروماتوزیز می‌باشند. برای درمان هموکروماتوزیز اولیه مورد فلپوتومی روش

انتخابی برای خارج کردن آهن زیادی در این بیماری می‌باشد. یکی از موارد مصرف تحت بررسی و هنوز تأیید نشده برای دفروکسامین درمان تجمع آلومینیم در نارسایی کلیوی و درمان بیماری استخوان ناشی از تجمع آلومینیم می‌باشد. در بیماران دیالیزی، دفروکسامین برای دفع کردن آلومینیم از بدن این بیماران و در نتیجه جلوگیری از ایجاد زوال عقل (dialysis dementia) و آسیب دیدن استخوان‌ها به کار می‌رود.

■ دوز و راه‌های مصرف دفروکسامین مزيلات

دِفروکسامین مزيلات 500 میلی‌گرمی، توسط 5 میلی‌لیتر آب استریل حل شده و تزریق می‌شود. دفروکسامین مزيلات 2 گرمی در 20 میلی‌لیتر آب استریل حل می‌شود. محلول یک درصد حاصله ایزوتونیک، روشن و بی‌رنگ یا کمی زرد رنگ می‌باشد. دفروکسامین مزيلات می‌تواند داخل وریدی یا داخل عضلانی تزریق شود. در شرایطی که حجم کمی از محلول نیاز به تزریق باشد، دفروکسامین مزيلات را می‌توان با اضافه کردن 2 میلی‌لیتر آب استریل در ویال‌های 500 میلی‌گرمی یا 8 میلی‌لیتر آب استریل در ویال‌های 2 گرمی حل کرده و از راه عضلانی تزریق نمود. با این غلظت رنگ محلول حاصله ممکن است زرد پر رنگ ولی عاری از ذره باشد. قبل از آن که محلول به داخل سرنگ کشیده شود، دارو باید به‌طور کامل حل شده باشد. همه حجم باید به‌صورت تک دوز، یک جا و بلافاصله پس از تهیه تزریق شود. در صورتی که محلول تزریقی در شرایط

Validated aseptic (استریل مورد تایید) تهیه شود می‌تواند حداکثر به مدت ۲۴ ساعت در دمای اطاق نگهداری شود. محلول نباید در یخچال نگهداری شود. در صورت کدر بودن محلول تهیه شده باید از تزریق آن خودداری شود.

برای درمان مسمومیت حاد با آهن (Acute iron intoxication) دفروکسامین مزایلات می‌تواند از راه داخل عضلانی یا داخل وریدی تزریق شود. راه داخل عضلانی ارجحیت دارد و بایستی در همه بیمارانی که در حالت شوک نبوده و غلظت آهن پلاسما آن‌ها کم‌تر از $500 \mu\text{g}/\text{dl}$ باشد مورد استفاده قرار گیرد. در ابتدا یک دوز 1000 میلی‌گرمی و به دنبال آن، 500 میلی‌گرم هر ۴ ساعت، دو دوز تزریق می‌شود. با توجه به پاسخ بالینی که از تزریق دارو دریافت می‌شود، دوزهای 500 میلی‌گرمی دیگری می‌تواند هر ۴ تا ۱۲ ساعت تزریق شود. دوز توتال تزریق شده نباید بیش از 6000 میلی‌گرم در ۲۴ ساعت باشد.

تزریق وریدی فقط در مواردی مورد استفاده قرار می‌گیرد که مسمومیت شدید بوده و بیمار در حالت شوک و کوما بوده و دچار اسیدوز متابولیک یا خونریزی شدید دستگاه گوارش و غلظت آهن در پلاسما او بیشتر از $500 \mu\text{g}/\text{dl}$ باشد و تزریق وریدی باید فقط با انفوزیون آهسته صورت گیرد. سرعت انفوزیون نباید بیشتر از $15 \text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$ برای 1000 میلی‌گرم اول باشد. دوز داخل وریدی بعدی باید آهسته‌تر بوده و نباید بیشتر از $125 \text{mg}/\text{hr}$ باشد. محلول تهیه شده دفروکسامین مزایلات را می‌توان در نرمال سالین یا دکستروز ۵

درصد در آب و یا محلول رینگرکتات اضافه نمود. دوز اولیه 1000 میلی‌گرم با سرعت $15 \text{mg}/\text{kg}$ hr و به دنبال آن 500 میلی‌گرم در عرض ۴ ساعت (۲ دوز) انفوزه می‌شود. بسته به پاسخی که از درمان گرفته می‌شود، دوزهای بعدی 500 میلی‌گرمی را می‌توان در عرض ۴ تا ۱۲ ساعت تزریق نمود و کل دوز تزریق شده نباید بیش از 6000 میلی‌گرم در ۲۴ ساعت باشد. به محض این که وضعیت بالینی بیمار اجازه دهد، باید درمان داخل وریدی قطع و درمان از راه داخل عضلانی ادامه داده شود.

برای درمان اورلود مزمن آهن (chronic iron overload) برحسب وضعیت هر بیماری مؤثرترین راه مصرف را باید انتخاب نمود:

الف - تزریق: یک دوز 100 تا 500 میلی‌گرمی باید داخل عضله تزریق شود. علاوه بر این 2000mg دفروکسامین مزایلات با هر واحد خون انتقال یافته (transfusion) به طور جداگانه تزریق می‌شود. سرعت انفوزیون وریدی نباید بیش از $15 \text{mg}/\text{kg}/\text{hr}$ بوده و دوز توتال در غیاب انتقال خون نباید بیش از 1000 میلی‌گرم در روز باشد. در صورتی که ۳ یا ۴ واحد خونی یا Packed RBC تزریق شده باشد حداکثر دوز دفروکسامین 600 میلی‌گرم در روز است.

ب - تزریق زیر جلدی: دوز روزانه 1000 تا 2000 میلی‌گرم ($40 - 20 \text{mg}/\text{kg}/\text{day}$) از طریق یک پمپ پورتابل که مینی انفوزیون مداوم انجام می‌دهد در عرض ۸ تا ۲۴ ساعت تزریق می‌شود. مدت انفوزیون را باید برحسب شرایط بیمارانی مختلف تنظیم نمود.

شده باشد و از دوزهای بالای 60 mg/kg استفاده شود تأخیر در رشد و تغییراتی در استخوان ایجاد می‌شود. اگر از دوز به 40 mg/kg یا کم‌تر استفاده شود خطر این عوارض کاهش می‌یابد.

۷ - از اختلالات عصبی می‌توان به سرگیجه نوروپاتی اعصاب حسی و حرکتی اشاره نمود. در بیماران مبتلا به آنسفالوپاتی مربوط به آلومینیم، دوز زیاد دِفروکسامین مزیلات می‌تواند باعث بدتر شدن دیس‌فانکشن عصبی (مثل حملات تشنجی) شود. از عوارض دیگر دِفروکسامین می‌توان به تاری دید، نوریت چشمی، کاتاراکت، آسیب کلیوی، سیندرم زجر تنفسی حاد همراه با دیسپنه، کاهش شنوایی و وزوز کردن گوش اشاره نمود.

■ تداخل اثرهای دِفروکسامین مزیلات

بیماران مبتلا به iron overload، احتمالاً به علت اکسیده شدن ویتامین C توسط آهن، دچار کمبود ویتامین C می‌شوند. لذا به عنوان درمان کمکی همراه iron chelation Therapy، از ویتامین C استفاده می‌شود و دوز آن در بزرگسالان 200 میلی‌گرم در دوزهای منقسم است که درمان با آن، یک ماه پس از شروع درمان منظم توسط دِفروکسامین آغاز می‌شود. ویتامین C باعث افزایش فراهمی آهن برای شلاسیون و لذا دفع می‌شود. به طور کلی، برای بچه‌های زیر ده سال 50 میلی‌گرم و بچه‌های بزرگ‌تر 100 میلی‌گرم در روز ویتامین C کافی است. در افراد بزرگسال دوز روزانه ویتامین C نباید از 200 میلی‌گرم بیشتر باشد که در دوزهای منقسم مصرف می‌شود. مکمل ویتامین C نباید در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی مصرف شود. دوز

■ عوارض جانبی دِفروکسامین مزیلات

با مصرف دِفروکسامین عوارض جانبی زیر مشاهده شده‌اند:

۱ - تحریک، درد، تورم، خارش و اریتم در ناحیه تزریق. واکنش‌های محل تزریق ممکن است همراه با واکنش‌های آلرژیک سیستمیک باشد.

۲ - واکنش‌های آلرژیک سیستمیک به صورت بثورات عمومی، کهیر، آنژیوادم و واکنش آنافیلاکتیک می‌باشند.

۳ - عوارض قلبی عروقی به صورت هیپوتانسیون تاکیکاردی و شوک می‌باشند. در یک مطالعه، اثر دِفروکسامین روی مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به تالاسمی را با شلاتور خوراکی آهن به نام دِفری‌پرون (deferiprone) مقایسه کرده و نتیجه‌گیری کرده‌اند که دِفری‌پرون بیشتر از دِفروکسامین باعث حفاظت قلبی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور می‌شود.

۴ - عوارض گوارشی مثل اختلالات شکمی، تهوع و اسهال ممکن است ایجاد شود. در یک مطالعه طولانی مدت سالم بودن دِفری‌پرون و دِفروکسامین برای کبد مطالعه شده و نتیجه‌گیری شده که دِفری‌پرون نتوانسته به اندازه کافی بار زیادی آهن بدن (body iron burden) را در بیماران مبتلا به تالاسمی کنترل کند و احتمالاً باعث بدتر شدن فیروز کبدی می‌شود.

۵ - از عوارض خونی، مواردی از ترومبوسیتوپنی و لوکوپنی گزارش شده است.

۶ - از عوارض عضلانی - اسکلتی می‌توان به کرمپ‌های ساق پا اشاره نمود. در بیمارانی که iron chelation در سه سال اول زندگی شروع

در بیماران تحت درمان با دفروکسامین مزیلات موارد نادری mucormycosis گزارش شده که نتایج مرگبار داشته است. در صورت بروز علائم این نوع آلودگی، درمان با دفروکسامین باید قطع شده و تست‌های میکولوژیک انجام و درمان مناسب برقرار شود.

در بیماران مبتلا به حالت مزمن بار زیاد آهن به دنبال مصرف همزمان دفروکسامین مزیلات و دوز زیاد ویتامین C (بیشتر از ۵۰۰ میلی‌گرم در روز در بزرگسالان) آسیب فانکشن قلبی گزارش شده است. با قطع مصرف ویتامین C، دیس‌فانکشن قلبی برگشت‌پذیر بوده است. لذا موارد احتیاط زیر در صورت مصرف همزمان ویتامین C و دفروکسامین باید رعایت شود:

الف - در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی، مکمل‌های ویتامین C نباید تجویز شوند.

ب - مصرف مکمل ویتامین C فقط پس از گذشت یک ماه تجویز دفروکسامین شروع شود.

ج - فقط در صورتی از ویتامین C استفاده شود که بیمار دفروکسامین مزیلات را به‌طور مرتب دریافت کرده باشد.

د - دوز ویتامین C در بزرگسالان بیش از ۲۰۰mg در روز (به صورت مستقیم) نباشد.

ه - زیر نظر داشتن بیمار از لحاظ عمل‌کرد قلب در طول درمان همزمان این دو دارو، توصیه می‌شود.

و - با مصرف طولانی مدت دوزهای بزرگ دفروکسامین مزیلات، در بیمارانی که غلظت فریتین کم باشد اختلالات چشمی و شنوایی گزارش شده است. اختلالات چشمی و شنوایی

زیادتر ویتامین C دفع کمپلکس آهن را بیشتر افزایش نمی‌دهد. مصرف دوزهای بیشتر از ۵۰۰ میلی‌گرم ویتامین C در روز با دفروکسامین مزیلات همراه با آسیب قلبی بوده است.

مصرف پروکلرپرازین (یک مشتق فنوتیازینی) همزمان با دفروکسامین مزیلات می‌تواند منجر به آسیب موقتی هوشیاری شود.

■ فارماکوکینتیکس دفروکسامین مزیلات

دفروکسامین مزیلات از راه خوراکی کم‌تر از ۱۵ درصد جذب می‌شود. قسمتی از آن در کبد به فری‌اکسامین متابولیزه می‌شود. نیمه عمر حذف دارو ۶/۱ ساعت و فری‌اکسامین ۵/۸ ساعت است. دفع از طریق ادرار به‌صورت دست‌نخورده و متابولیت می‌باشد.

■ موارد احتیاط، اخطار

برافروختگی پوست، کهیر، هیپوتانسیون و شوک در چند مورد با تزریق وریدی سریع دفروکسامین مزیلات اتفاق افتاده است. بنابراین این دارو باید از طریق داخل‌عضلانی و انفوزیون آهسته زیر جلدی یا داخل وریدی استفاده شود. بار زیادی آهن در بدن، بیماران را به عفونت‌های *Yersinia enterocolitica* و *Yersinia pseudotuberculosis* (از خانواده آنتروباکتریاسه) حساس کرده و درمان با دفروکسامین مزیلات در بعضی موارد باعث افزایش این حساسیت شده است. در چنین شرایطی باید درمان با دفروکسامین مزیلات قطع شود تا عفونت فروکش کند.

اختلالات گوارشی و از دست رفتن ناگهانی ولی زودگذر بینایی، نقص در رشد، بی‌قراری، سردرد تهوع، رنگ پریدگی، برادیکاردی و نارسایی حاد کلیوی و کوما باشد. مسمومیت با این دارو، پادزهر ویژه ندارد. درمان شامل قطع مصرف دارو و درمان‌های علامتی مناسب می‌باشد. دِفروکسامین مزیلات به آسانی قابل دیالیز می‌باشد.

شامل تاری دید، کاتاراکت و کاهش حدت بینایی و ناهنجاری‌های شنوایی مثل وزوز کردن گوش و کم شدن شنوایی می‌باشند. این موارد در صورت قطع سریع درمان برگشت‌پذیر بوده‌اند. دوز زیاد دِفروکسامین و کم بودن غلظت فریتین، همراه با تأخیر در رشد نیز بوده است که پس از قطع درمان سرعت رشد به حد قبل از درمان می‌رسد.

■ دِفروکسامین در دوران حاملگی و شیردهی اطفال و افراد مسن

در خانم‌های حامله و شیرده باید با احتیاط مصرف شود. وزن و رشد اطفال زیر سه سال تحت درمان باید زیر نظر باشند. در افراد مسن، دوز دارو را باید در حد حداقل دوز در نظر گرفت.

■ دوز بیش از حد دِفروکسامین و روش درمان

مصرف اشتباهی دوز زیاد یا تزریق بولوس دارو می‌تواند همراه با هیپوتانسیون، تاکیکاردی و



منابع

1. Borgna - pignatti C. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone- treated patients with thalassemia major. Blood 2006; 107(9): 3733-3734.
2. Howland MA. Deferoxamine. In: Toxicologic Emergencies. Goldfrank. Fifth edition. 1994; 532-532.
3. Olivieri NF. Long-term Safety and effectiveness of iron-chelation therapy with deferiprone for Thalassemia major. N Engl J med 1998;339(7):417-423.
4. Daily Med Current Medication information, Deferoxamine Mesylat. 2008;1-9.