

## ЖЕЛЯЗНО СВРЪХНАТРУПВАНЕ И ЖЕЛЯЗО-ХЕЛАТИРАЩА ТЕРАПИЯ

Публикувано от Организация на Таласемиците в България



**Тук можете да прочетете:**

**Желязото в здравия организъм**

**Желязото в организма при таласемия.**

**Как излишъкът от желязо уврежда тялото?**

**Desferrioxamine (DFO) или Desferal**

**Кога да започнем желязо-хелатираща терапия.**

**Как да приготвяме, съхраняваме и използваме DFO.**

**Приготвяне на DFO.**

**Съхранение на DFO.**

**Прилагане на DFO подкожно.**

**Други начини за приложение на DFO.**

**Продължителни 24 часови венозни инфузии.**

**Венозни 8-12 часови инфузии.**

**Венозно прилагане на DFO успоредно с кръвопреливането.**

**Мускулно инжектиране на DFO.**

**Оценка на ефективността на DFO терапията.**

**Използване нивата на феритина за коригиране дозата на DFO.**

**Концентрация на желязо в черния дроб (LIC).**

**Съдържание на желязо в урината.**

**Нежелани реакции, свързани с приложението на DFO и как могат да бъдат контролирани.**

**Локални кожни реакции.**

**Тежки алергични реакции към DFO.**

**Усложнения свързани с неправилно дозиране на DFO.**

**Редки усложнения свързани с DFO.**

**Бременност.**

**Комплайанс към DFO терапията.**

**Други лекарства за отстраняване на желязото.**

**Deferiprone (1,2 dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, L1) (4h).**

**Как действа Deferiprone (L1)?**

**Ефикасност на Deferiprone.**

**Нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на L1.**

**Други странични ефекти на Deferiprone.**

**Използване на Deferiprone в комбинация с DFO.**

**Нов орален медикамент за отстраняване на излишното желязо – Deferasirox.**

**Начини на приложение**

**Как действа Deferasirox?**

**Ефективност.**

**Нежелани реакции, свързани с приложението на Deferasirox.**

**Противопоказания за употреба.**

**Бременност и съпътстваща употреба на Deferasirox.**

**Какво означава нивото на серумния ви феритин?**

## ЖЕЛЯЗНО СВРЪХНАТРУПВАНЕ И ЖЕЛЯЗО-ХЕЛАТИРАЩА ТЕРАПИЯ

Таласемията е състояние, при което в тялото се натрупва желязо. Има два основни начина, по които пациентите с Таласемия майор натрупват желязо: от храната и от прелятата кръв. Ако този излишък от желязо не бъде премахнат той може да причини увреждане на важни органи като черния дроб и сърцето. Ето защо пациентите с Таласемия майор трябва да приемат специални лекарства наречени хелатори, които отстраняват желязото от организма.

### Желязото в здравия организъм:

Здравите възрастни хора имат около 4 g желязо в тялото си, от които около 3 g се използват за синтез на хемоглобин в червените кръвни клетки. Когато червените кръвни клетки узряват и умират техният хемоглобин се разпада на съставлящите го части: хем и глобин. Желязото освободено от хема се пренася от белтъчна молекула наречена трансферин, за да влезе отново в цикъла за синтез на хем за производство на нови червени кръвни клетки. Химичните субстанции, които образуват глобиновия протеин, известни като аминокиселини, се използват отново за производство на нов глобин. Тези процеси показват, че при един напълно здрав възрастен човек тялото използва наново по-голямата част от наличното желязо, оставяйки много малко да бъде отстранено. Само 1 mg желязо се отделя навън от тялото на здрав човек всеки ден – предимно с урината, фецеса, кожата и (при жените) чрез менструацията. Отделеното желязо от организма по този начин се заменя с желязо абсорбирано от стомашно-чревния тракт чрез храната.

### Желязото в организма при таласемия.

При нетрансфузирани пациенти с Таласемия интермедия и Таласемия майор организъмът опитва да компенсира тежката анемия като абсорбира значително повече желязо през стомашно-чревния тракт, отколкото е обичайно (2-5 g/годишно сравнено с 0,0015 g/годишно при напълно здрави хора), с цел да се произведат повече червени кръвни клетки. Колко повече желязо ще се абсорбира зависи от тежестта на анемията: колкото по-тежка е анемията, толкова повече костният мозък се разраства в опита си да произвежда повече и повече червени кръвни клетки, и толкова по-голяма е необходимостта от желязо. Други фактори също могат да играят роля определяйки количеството на абсорбираното желязо от стомашно-чревния тракт. Например: наличието на витамин С повишава количеството на усвоеното желязо, докато чаят и някои зърнени храни водят до намалено усвояване. Така или иначе основният начин за редуциране на количеството желязо абсорбирано през стомашно-чревния тракт е да сме сигурни, че пациентите поддържат оптимални хемоглобинови нива. Ето защо е важно пациентите да получават регулярни кръвопреливания, поддържайки хемоглобинови нива над 9 g/dl (измерени преди трансфузия). Пациентите, които са недостатъчно трансфузирани могат да усвояват допълнително 1–5 mg /дневно (или около 0,4–2 g/годишно) желязо през стомашно-чревния тракт.

Основният източник за желязно натрупване при пациенти получаващи трансфузии е прелятата кръв. Факт е, че количеството желязо, което пациентът абсорбира чрез кръвопреливане е далеч по-голямо от това абсорбирано от храната през стомашно-чревния тракт. Ето защо е важно пациентите на регулярен трансфузионен режим да използват желязо-хелатиращи препарати – лекарства, които се свързват с желязото и го отстраняват от организма. Всеки милилитър червени кръвни клетки съдържа около

1,16 mg желязо. Стандартна единица кръв съдържа около 250 ml еритроцитен концентрат – например  $250 * 1,16$  или между 200–290 mg желязо. Желязото освободено при разпадането на тези червени кръвни клетки е голям източник на желязо, което се натрупва в тялото на пациентите получаващи кръвопреливания за цял живот. Например пациент получаващ 30 единици кръв за 1 година ще има излишък от около 6 g желязо на година ( $200*30=6,000 \text{ mg} = 6 \text{ g}$ ), или около 15–16 mg/дневно. Организмът няма способност да отстранява такова огромно количество от излишно желязо, така че то се отлага в тъканите и органите на тялото. Ако това желязо не бъде отстранено с медицинска намеса, то може да бъде изключително вредно, причинявайки някои от най-сериозните усложнения при Таласемия майор.

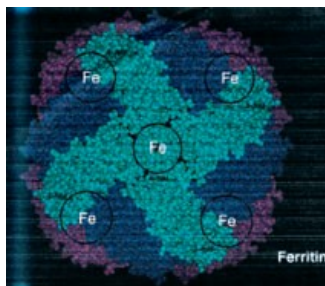
Клиничните симптоми на железен свръхтовар обикновено се проявяват около 10 годишна възраст, макар че има наблюдавани случаи на токсичния му ефект върху черния дроб при много по-малки деца. Увреждането на черния дроб известно като фиброза - понякога започва и за по-малко от 2 години след началото на кръвопреливанията, сериозно увреждане на черния дроб (цироза) може да се развие преди 10 годишна възраст, ако не е имало лечение за отстраняване на излишното желязо, особено когато пациентът има хепатит В и/или С. Увреждане на сърцето – една от най-честите причини за смърт при Таласемия майор – също е наблюдавано и за период по-малък от 10 години от началото на редовни кръвопреливания, въпреки че сърдечни усложнения обикновено няма до 15 или повече години от започването на регулярни кръвопреливания.

Железният свръхтовар така също е най-важната причина за закъснялото сексуално развитие на пациентите с таласемия, засягайки около половината както от момичетата така и от момчетата. В допълнение, железният свръхтовар може да причини затруднения при жените опитващи да заченат (около 25% от случаите) , и е честа причина за развитие на захарен диабет.

Дългосрочно, излишното желязо причинява костни усложнения и увреждане на други важни органи, като щитовидната и паращитовидната жлези. Поради това пациентите трябва да получават лечение за отстраняване на излишното желязо, което в противен случай ще се натрупа в тялото със сериозно отражение върху качеството и продължителността на живота им.

### Как излишъкът от желязо уврежда тялото?

Когато желязото се натрупва в тялото – като резултат от таласемията сама по себе си,



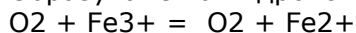
Молекула феритин

или в следствие на трансфузионната терапия или и двете – основният желязо-пренасящ протеин в кръвта, трансферин, се пренасища с желязо. Без достъпен трансферин свободен от желязо, несвързаното желязо – което е много вредно за организма - започва да циркулира в кръвта. Желязото също се натрупва в тъканите, свързано със складиращи протеинови молекули под формата на феритин и хемосидерин. Желязото складирано в тези протеини е по-малко вредно от несвързаното желязо. Все пак, тялото постоянно разгражда феритин и хемосидерин, при което се освобождава несвързано желязо. То също така може да бъде освобождавано от складиращите протеини когато пациентът е болен.

Несвързаното с трансферин желязо – желязото, което остава в повече в организма когато няма вече наличен трансферин за свързване – е нестабилно. Това означава, че то може лесно да привлече или изгуби негативна частица наречена електрон. Когато желязото привлече електрон то променя своята валентност от 3+ (т.нар. фери желязо) на 2+ (т.нар. феро желязо). Когато желязото се движи между 2+ и 3+ валенция, то продуцира вредни субстанции наречени свободни радикали, които могат да причинят

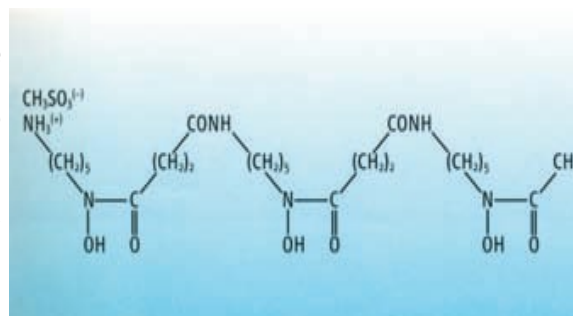
сериозни увреждания на тъканите в тялото. Най-добре познатият процес, при който се произвеждат свободни радикали е известен като реакцията на Fenton – химична реакция представена както следва:

Образуване на хидроксилен радикал (HO)



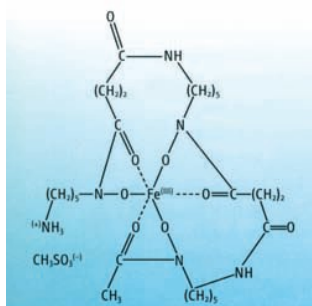
### Desferrioxamine (DFO) или Desferal

Тъй като тялото няма ефективен начин за отстраняване на желязото, единственият начин за отстраняване на излишно желязо е да се използват лекарства наречени хелатори, които образуват съединение с желязото и така го отстраняват от тялото чрез урината и/или фекаса. DFO е първият произведен железен хелатор. За първи път създаден през 1960 год, DFO е пуснат в продажба през 70-те години на миналия век за лечение на Таласемия майор. DFO работи в 2 насоки: първата е бавен процес, при който DFO се свързва с желязото, за да образува субстанция наречена ferrioxamine, която след това се отстранява от тялото.



**Desferrioxamine B, активната субстанция в Desferal**

Втората роля на DFO е да намалява токсичността на желязото в тялото унищожавайки свободните радикали. Това е бърз процес. DFO хелира желязото от два основни източника или депа в тялото. Първото депо на желязо се образува при разпадането на червените кръвни клетки. 70% от хелираното с DFO желязо идва от това депо, и се отделя от тялото чрез урината. Второто депо желязо хелирано с DFO идва от черния дроб – най-големият желязо-складиращ орган в тялото. Желязото складирано в черния дроб се освобождава когато двете субстанции – феритин и хемосидерин – се разпаднат в чернодробните клетки (хепатоцити). DFO се свързва тогава с желязото в хепатоцитите, преди да се отдели от тялото чрез изпражненията. DFO не се свързва с желязото, което вече е свързано с трансферин.



**Ferrioxamine B**

Всяка молекула DFO се свързва с един атом желязо и образува ferrioxamin. Това означава, че ако DFO е бил 100% ефективен, всеки грам DFO би отделил около 93 mg желязо. Това все пак не е реалност. Нивото на ефикасност зависи от дозата и начина, по който DFO се прилага, от големината за железните запаси, от нивото на витамин С в организма и степента на отговор на пациента към предписаната хелатираща терапия.

Ролята на витамин С. Витамин С е редуциращ агент – може да помогне при превръщането на желязо 3+ в желязо 2+. Това е много важно, тъй като желязо 2+ може по-лесно да циркулира в тялото отколкото желязо 3+, и е също форма на желязото, която най-лесно се свързва с хелатори като DFO. Поради тази причина

желязо 2+ (феро формата) е често наричано „хелиращо се“ желязо, докато желязо 3+ (фери формата) е нециркулиращо желязо, което се намира в складиращите части на тялото, като черния дроб, свързано с протеини носители като феритин и хемосидерин. Един начин за повишаване на количеството на освободено желязо от тези протеини е прилагането на витамин С успоредно с DFO. Експертите съветват пациентите с таласемия да приемат витамин С всеки ден, най-добре по същото време, по което се прилага DFO. Все пак, най-общо препоръката е пациентите да започват да взимат витамин С след като са прилагали DFO няколко седмици. Препоръчителната дневна доза на вита-

мин С е 50 mg за деца под 10 годишна възраст и 100 mg за по-големи деца. Дозата не трябва да надминава 200 mg на ден. Пациенти, чийто хранителен режим включва портокали или пресни сокове може да не се нуждаят от допълнителен прием на витамин С: един голям портокал например съдържа 75 mg витамин С, докато 100 ml пресен портокалов сок съдържа 50 mg витамин С. Както при всички лекарства и добавки, дозата трябва да бъде уточнена с консултиращия лекар. Важно е да се отбележи, че твърде много витамин С може да има токсичен ефект върху пациентите, мобилизирайки твърде много желязо. Поради това витамин С може да бъде вреден специално при пациенти, които не прилагат DFO, тъй като мобилизираното желязо от витамин С ще остане несвързано, причинявайки тъкани увреждания.

### **Кога да започнем желязо-хелатираща терапия.**

Пациентите с Таласемия майор трябва да започнат лечение с DFO само когато са започнали регулярна трансфузионна терапия. DFO не разрешава никой от проблемите причинени от недостатъчна трансфузионна терапия, като анемия, костни промени или уголемяване на черния дроб или далака. DFO не трябва да се дава на нетрансфузирани или недостатъчно трансфузирани пациенти, освен ако не са над 10 годишна възраст или има доказателства за желязно натрупване.

Като основно правило, пациентите трябва да започнат желязо-хелатираща терапия след като са имали 10 – 20 кръвопреливания, или когато нивото на феритина е над 1000 µg/l.

### **Как да приготвяме, съхраняваме и използваме DFO.**

Бяха нужни повече от 30 години клиничен опит на лекари и учени, за да установят най-добрия начин за приложение на DFO, така че да се отстранява ефективно желязото от тялото и същевременно да се избягват всякакви токсични ефекти при приложението на твърде голямо количество от медикамента.

Поради големия размер на молекулите на DFO, тялото усвоява малко DFO през стомашно-чревния тракт. Поради това най-добрият начин за прилагане на DFO е субкутанно (подкожно) или интравенозно. Същевременно, тъй като DFO бързо се елиминира от кръвта (полуживот от 5-10 мин), лекарството трябва да се прилага бавно за определен период от време, за да се осигури постоянна концентрация в кръвта колкото е възможно по-дълго. DFO се прилага посредством специално създадени помпи, които бавно инфузират лекарството под кожата – за 8-12 часа, поне 6 дни в седмицата. Точната доза за всеки пациент се изчислява на базата на възрастта, желязното натрупване и клиничното състояние. Най-общо, стандартната доза при деца не трябва да надвишава 20-40 mg/kg т.м., тъй като високата доза може да забави растежа. Стандартната доза за възрастни е 30-50 mg/kg т.м.

### **Приготвяне на DFO.**

DFO е сух бял прах, в разфасовки от 500 mg или 2 g. Всяка разфасовка съдържа сух бял прах в малка стъклена бутилка или флакон, който трябва да се разрежи до 10% разтвор преди употреба. За да се приготви 10% разтвор на DFO от един флакон 500 mg, например, 5 ml дестилирана вода трябва да се прибавят към праха. (Дестилираната вода може да се намери в аптеките). След това флаконът трябва да се остави за няколко минути, за да се разтвори напълно праха. Важно е да не се разклаща флакона – за да се помага на праха да се разтваря, флаконът може да се търкаля между дланите на ръцете или по гладка повърхност например маса. След като лекарството се разтвори то се изтегля в спринцовка и се поставя в малка помпа. Помпата бавно натиска



буталото на спринцовката, за да освобождава лекарството в тялото за изисканият период – между 8-12 часа. Спринцовката се изпразва съобразно броя на посочените часове. Някои от най-често използваните помпи имат вградена аларма, която се чува ако буталото на спринцовката заседне или ако е приключила инфузията на лекарството.

### **Съхранение на DFO.**

Приготвеният разтвор на DFO може да бъде съхраняван на стайна температура (23°C) за максимум 24 часа. При горещо време е важно да пазим приготвения разтвор на студено място, държейки го охладен на 4°C, ако не се използва веднага. Охладеният разтвор може да бъде съхраняван до 5 дни. Все пак, ако разтворът помътнее или си промени цвета трябва да бъде изхвърлен незабавно. Най-добре е DFO разтворът да се извади от хладилника около 2 часа преди употреба, за да може да достигне телесна температура при прилагане. Също така DFO разтворът може да бъде предварително приготвен за венозна или подкожна инфузия от фармацевт при специални стерилни (асептични) условия. Предварително приготвеният DFO разтвор остава стабилен до 2 седмици при 4°C, но ако DFO разтворът е предварително приготвен от пациент, а не от фармацевт, той не трябва да се пази повече от ден или два, тъй като може да не е стерилен. Инжектирането на нестерилен, замърсен разтвор може да причини реакции.

### **Прилагане на DFO подкожно.**

За подкожно прилагане на DFO в помпата се поставя спринцовка съдържаща лекарството, която е свързана с тънка пластмасова тръбичка водеща до много тънка игла, поставена под кожата. След това DFO се освобождава в пространството между кожата и мускулите или мастната тъкан под нея.

През годините помпите станаха значително по-малки, по-леки и по-тихи от старите модели. Това ги прави и по-малко забележими и по-лесни за дискретно приложение през деня, скрити под дрехите. Все пак много пациенти предпочитат да използват техните помпи през нощта, така че това да не пречи на техните дневни занимания.

Редовното използване на DFO играе огромна роля за поддържането на пациентите с таласемия в добро здраве. Но желязо-хелатиращата терапия с DFO е трудна – тя е болезнена, отнема време и е трудно съвместима с дневния ритъм на живот. Ето защо е важно всички, които участват в грижата за пациента – доктори, сестри, родители, и – най-важното – самите пациенти, да намерят начин да направят лечението толкова лесно до колкото е възможно. Тийнейджърите специално биха оценили усилията терапията да се направи по-дискретна. Трябва също да се направят усилия за редуциране до минимум на всякакви локални реакции или други усложнения свързани с DFO (виж по-нататък).

### **Други начини за приложение на DFO.**

В добавка към подкожния начин на приложение на DFO описан по-горе, съществуват няколко други начина за използване на лекарството, всеки, от които с някои предимства и недостатъци.

### **Продължителни 24 часови венозни инфузии.**

Този метод включва прилагането на DFO по венозен път. Методът може да бъде животноспасяващ при пациенти страдащи от тежко желязно свръхнатрупване, свързано със сърдечни усложнения, като редуцира токсичността на желязото в тялото по време на инфузията, и отстранява големи количества желязо по-бързо, отколкото с другите методи. Все пак продължителните венозни инфузии също носят огромен риск, специално от инфекция или образуване на тромб в имплантирания централен венозен катетър.

Поради тази причина методът трябва да се използва единствено в изключителни случаи, когато пациентите показват:



# тежък железен свръхтовар – например нива на феритина постоянно > 2500 µg/l и /или  
концентрация на желязо в черния дроб > 15 mg/g сухо тегло установено чрез чернодробна биопсия

## сърдечни усложнения в резултат на железен свръхтовар

### пациентки планиращи бременност, които имат високи феритинови нива и/или висока концентрация на желязо в черния дроб (LIC)

#### продължителни венозни инфузии могат да бъдат обсъждани също при пациенти изискващи интензивно отстраняване на желязото, независимо от нивата на феритина или LIC, например преди костно – мозъчна трансплантация или при пациенти с хроничен активен хепатит С.

Продължителните венозни инфузии на DFO включват прилагане на 50 mg/kg т.м. дневно, 7 дни в седмицата с помощта на специален имплантиран катетър – приспособление осигуряващо достъп до голям венозен път. Този вид катетри са относителни скъпи и пациентите, които ги използват изискват много внимателно и прецизно медицинско наблюдение. Най-честите усложнения свързани с този метод на желязно хелатиране са сериозни инфекции и понякога тромбози. Специални лекарства (антикоагуланти) могат да бъдат включени за превенция на тромбозите и трябва да се обръща специално внимание за запазване чистотата на кожата около катетъра с оглед превенция на инфекции. Пациентите трябва да бъдат обучени как да поддържат кожата си чиста и да им бъде напомняно незабавно да потърсят медицински съвет, ако проявят нежелани симптоми, включващи втрисане или повишена температура, или ако почувстват болезненост или зачервяване на кожата.

### **Венозни 8-12 часови инфузии.**

Венозни 8-12 часови инфузии на DFO, в сравнение с продължителните 24 часови венозни инфузии обяснени по-горе, е друга алтернатива на подкожната инфузия, и може да се използва в случаи на сериозни, локални проблеми свързани с подкожните инфузии. Дозата (40–50 mg/kg т.м. дневно), продължителността (8-12 часа) и честотата (повече от 5 дни в седмицата) на инфузията като цяло са същите както при подкожната инфузия. Все пак този метод не е ефективен както 24 часовите венозни инфузии в случаите на тежък железен свръхтовар и свързаните с него сърдечни усложнения. Важно е да се отбележи, че венозното прилагане на DFO трябва да се извършва с внимание и само когато е необходимо; в дългосрочен план методът може да увреди вените, които са крайно необходими за провеждане на трансфузионната терапия и носи висок риск от инфекции.

### **Венозно прилагане на DFO успоредно с кръвопреливането.**

В някои медицински центрове DFO се прилага венозно по същото време, по което пациентът получава неговото /нейното кръвопреливане. Все пак, DFO не трябва никога да бъде добавян директно към кръвта, която се трансфузира на пациента, тъй като може да замърси кръвта или да причини реакция. Най-общо, никаква субстанция не трябва да бъде добавяна към кръвта, която се прелива на пациента, единствено ако е научно доказано, че не може да причини някаква вреда.

За да прилагаме DFO венозно по време на кръвопреливане, необходимото количество DFO се разтваря в течност наречена „обикновен физиологичен разтвор“. Игла от сака съдържащ DFO разтвора след това се поставя в Y-образна свързваща част, с която е свързан и сака с кръв, за да се приложи на пациента за период от около 4 часа. Ако се предпочита, по време на инфузията може да бъде използвана помпа. Често времето необходимо за ефективна инфузия на дозата DFO е по-дълго от необходимото за кръвопреливане. Важно е да се отбележи, че DFO прилаган единствено по време на кръвопреливане – например веднъж на всеки 2–4 седмици – има изключително ограничен

ефект. Все пак, това може да бъде единственият вариант там където DFO е дефицитен. От друга страна, някои центрове прилагат DFO венозно по време на кръвопреливането на пациентите в добавка към тяхното регулярно дневно лечение, усилие да се подобри цялостната ефективност на желязо-хелатиращата терапия.

### **Мускулно инжектиране на DFO.**

Когато DFO се въвежда за първи път за лечение при таласемия той е бил прилаган чрез мускулно инжектиране. Все пак, от тогава се е установило, че методът не е така ефективен както подкожните или венозните инфузии. Мускулните инжекции все още се използват в някои случаи – например в страни, където DFO е с твърде висока цена и поради това се осигурява единствено в много малки количества или където инфузионните помпи не са достъпни. Има значителни доказателства, че е по-добре пациентите да получават поне някакво количество DFO по какъвто и да е начин, отколкото никакво. Поради това там, където няма алтернатива, DFO може да бъде прилаган чрез мускулни инжекции.

Друг метод е разтварянето на 500 mg в 5 ml дестилирана вода и след това да се инжектира мускулно в ръката или крака. Дозата се разделя на две и се прилага 2 пъти всеки ден – метод неотдавна показан от някои изследователи, че е сравнително ефективен.

### **Оценка на ефективността на DFO терапията.**

Един начин за оценяване ефективността на терапията на пациента е да се измери количеството желязо натрупано в черния дроб и други тъкани на организма. Черният дроб е в състояние да складира големи количества желязо – 70% или повече от желязните запаси в тялото, или около 20 g. Всяко допълнително количество желязо в тялото се натрупва в черния дроб, или други тъкани, ако той е претоварен. Желязото складирано в черния дроб и други тъкани се свързва с протеините феритин и хемосидерин – точно както желязото в кръвта се свързва с носителя протеин трансферин. Малко количество феритин се освобождава от черния дроб в кръвния поток; измерването на нивото на феритина в кръвта се използва за определяне на желязния товар. Нормални нива на феритина в кръвта (или серумния феритин) са до 250 µg/l за мъже и между 10–120 µg/l за жени. Един микрограм феритин в кръвта се смята, че отговаря на 8 mg от желязото натрупано в тялото. Пациентите с Таласемия майор с доста високи нива на желязо в организма, съответно се очаква да имат значително по-високи нива на феритина. Въпреки, че нивата на феритина могат да бъдат относителен показател за натрупването на желязо в черния дроб, все пак те са по-малко точни ако искаме да предвидим желязния товар в други органи, като например сърцето, или тоталния желязен товар на организма. В добавка, някои фактори като възпаление, вирусни или бактериални инфекции, хронично увреждане на черния дроб, артрит и дефицит на витамин С могат да повлияят на нивата на серумния феритин, показвайки по-високи или по-ниски стойности, в сравнение с действителното желязно натрупване. Въпреки това, нивата на серумния феритин се счита, че са най-практичният показател за възможни желязо-свързани усложнения. Например някои проучвания са показали, че когато нивата на феритина са постоянно под 2500 µg/l в продължение на много години, рискът пациента да развие сърдечно усложнение е нисък. Целта тогава трябва да бъде поддържане на феритинов нива между 1000–2000 µg/l, и да се проверяват нивата поне на всеки 3 месеца, за да се установи дали режимът на желязо-хелатиращата терапия на пациента се нуждае от коригиране. Така също е много важно да се следи за появата на някоя свързана с DFO токсичност, която може да настъпи когато DFO се дава във високи дози и когато нивата на феритина паднат под 1000µg/l.

### **Използване нивата на феритина за коригиране дозата на DFO.**

Нивата на феритина могат да бъдат използвани за установяване на идеалната доза DFO, която да се дава на пациента, използвайки последващото уравнение познато като „терапевтичен индекс“ (TI):

$$\text{Терапевтичният индекс} = \frac{\text{Средната дневна доза (mg/kg т.м.)}^*}{\text{Серумният феритин (µg/l)}}$$

Целта е запазване през цялото време на терапевтичен индекс под 0,025.

*\*Средната дневна доза е равна на сбора от реалните дози, приложени за една седмица, разделен на седем.*

През последните години бяха създадени редица други тестове, които надеждно измерват количеството на желязо в тялото. Тези тестове често се извършват заедно с измерванията на серумния феритин за да осигурят по-точна картина на желязното натрупване в тялото, специално в черния дроб и сърцето.

### **Концентрация на желязо в черния дроб (LIC).**

Измерването на концентрацията на желязо в черния дроб включва отделянето на клетки от чернодробната тъкан – процедура известна като чернодробна биопсия – и измерване количеството желязо, което те съдържат. Чернодробната биопсия представлява вкарване на специална игла през корема в черния дроб, обикновено с местна упойка и за предпочитане използвайки ултразвуков контрол, и изтегляне на малка част от чернодробната тъкан. Вярната преценка на желязната концентрация зависи отчасти от количеството (поне 1 mg сухо тегло) и качеството (например липсата на цироза или фиброза) в тъканната проба, и поради това квалификацията на медицинския персонал извършващ процедурата е изключително важна. Въпреки, че чернодробната биопсия носи много ниска степен на усложнения когато се извършва в болнична обстановка под ултразвуков контрол, все пак това е инвазивна процедура, която изисква пълното съгласие на пациентите и/или техните родители/настойници. Проучванията показваха, че когато нивата на желязото в черния дроб са постоянно поддържани под 7 mg/g сухо тегло черен дроб, има малък риск от сърдечни или чернодробни проблеми. Нива над 15 mg/g сухо тегло черен дроб могат да бъдат свързани с висок риск от сърдечна смърт. Все пак, проучванията продължават за да установят дали горните стойности на концентрация на желязото в черния дроб надеждно показват нисък или висок сърдечен риск. Както при случая със серумния феритин, учените си задават въпроса дали този метод отговаря точно на тоталния желязен съръхтовар на тялото и по-специално, на натрупването на желязо в сърцето. Скорошни научни изследвания показваха, че най-сигурното измерване на тоталното желязно натрупване се получава като LIC (mg/g сухо тегло) се умножава с коефициент 10,6 и се определя в mg/kg т.м. Чернодробната биопсия също така може да осигури информация относно разпределението на желязото между чернодробните клетки като хепатоцити и Купферови клетки така, както и да покаже възпаление или увреждане на черния дроб, като фиброза или цироза.

Нови неинвазивни методи за точна преценка на желязното натрупване също бяха създадени, като биомагнетичната susceptометрия - Superconducting quantum-interference device - SQUID. SQUID се базира на парамагнетичните свойства на желязото за измерване на неговата концентрация в тялото. Той използва магнитно поле, което е силно горе-долу колкото магнит върху кухненски хладилник. Преди процедурата местоположението на черния дроб се локализира за няколко минути с помощта на ултразвук докато пациента лежи удобно на леглото. След това леглото се мести така, че тялото да застане правилно под техниката за SQUID. Единствената част от апарата, която докосва тялото е балон пълен с топла вода, който бавно се поставя върху горната част на корема. Докато апаратът прави своите измервания пациента трябва да задържи неговия/нейния дъх няколко пъти за по няколко секунди всеки път. При пациенти по-

малки от 6 годишна възраст може да се наложи даването на седативни средства за да стоят мирни. Пациенти, които тежат по-малко от 10 kg или които са прекалено пълни се счита че не са подходящи кандидати за този тест.

За съжаление, тази техника е много скъпа, изискваща високоспециализиран екип и понастоящем е налична единствено в пет центъра в Европа и Северна Америка. Все пак, би могло да се организира посещение на пациенти от други страни в центровете където има SQUID за диагностично доуточняване, ако лекуващият лекар счита, че е необходимо.

Друг метод за измерване на желязното натрупване в черния дроб, който все още е в научно проучване е Magnetic Resonance Imaging (MRI), който също се основава на парамагнетичните свойства на желязото. Концентрациите на желязо в черния дроб получени чрез този метод (MRI, T2\*) показват приемлива и логична корелация с тези получени чрез химичния анализ на пробата от чернодробна биопсия. Потенциалното предимство на тази технология е, че MRI е по-широко разпространен. MRI показва, че е полезно средство при оценяване желязното натрупване на сърцето.

### **Съдържание на желязо в урината.**

Друг – отдавна установен – метод за преценка на желязната резерва е чрез измерване на желязото съдържащо се в урината за 24 часов период, за да се оцени ефикасността на хелатиращата терапия с DFO. Все пак клиничното значение на този тест е ограничено поради големите дневни вариации в екскрецията на желязо с урината предизвикана от DFO.

### **Нежелани реакции, свързани с приложението на DFO и как могат да бъдат контролирани.**

#### **Локални кожни реакции.**

Най-честите локални реакции включват сърбеж, зачервяване, подутина, бучки, възпаление, болка и общ дискомфорт.

Следващите полезни съвети могат да помогнат за редуциране на такива реакции:

1. Да се избягва поставянето на иглата близо до важни кръвоносни съдове или нерви, за да се минимизира риска от увреждане и/или кръвене.

2. Да се провери, че DFO е бил разтворен в точния обем вода (5 ml вода за 500 mg DFO). Ако е необходимо да се добави допълнително количество вода за по-нататъшно разреждане на разтвора.

3. Да се сменя мястото избрано за инжекция. Коремът най-често е най-доброто място. Някои пациенти предпочитат да използват горната част на ръката или бедрото си. Все пак, тъй като е вероятно локалните реакции да настъпят на всяко място с течение на времето, важно е да се използват различни части на тялото. С течение на времето продължителното използване на DFO може да причини оформяне на бучки около мястото на инжекцията. Това може да се предотврати чрез смяна на местата или, в някои случаи, като се напълни тръбичката на бъртерфлайката с малко количество от химична субстанция известна като Хиалуронидаза, преди да се постави помпата.

4. Болката би могла да се намали чрез поставяне на локални обезболяващи кремове като Emla 30–60 минути преди започване на терапията с DFO. Подутините могат да бъдат редуцирани чрез поставянето на топъл компрес върху засегнатата област след като DFO е бил приложен. При зачервяване, възпаление, сърбеж или образуване на подутини, някои лекари предписват хепаринов крем или Fucidort.

5. Скоростта на инфузия трябва също да бъде контролирана, тъй като подутините може да се образуват при твърде бързо прилагане на DFO.

6.Лекарите също така могат да решат да дадат на пациента антихистаминов препарат преди инфузията с DFO или, в тежки случаи, 5-10 mg Hydrocortisone може да бъде добавен към разтвора на DFO.

7.Има определен брой различни инфузионни помпи налични на пазара, и пациентите могат да открият, че различен модел по-добре отговаря на техните нужди. Балонните помпи са измежду най-новите продукти. Те са по-малки, по-леки и по-тихи в сравнение с по-старите модели. Така също те спестяват време и могат да бъдат по-удобни за пациентите, тъй като DFO използваният разтвор е предварително приготвен от фармацевти при стерилни условия. Поради тези предимства, такива помпи могат да подобрят съдействието на пациента в провеждане на желязо-хелатиращата терапия. Все пак, високата цена на тези помпи ограничава тяхната по-широка употреба.

8.Пациентите могат, така също да пожелаят изпробването на различни видове игли, обсъждайки плюсовете и минусите на различните видове с техния доктор или сестра, както и с други пациенти. Много пациенти предпочитат малки, леки игли наречени „пеперудки“ от 25-и размер или по-малки, поставени под ъгъл от около 45 градуса спрямо кожната повърхност. Други пациенти предпочитат малки игли тип „кабърчета“ (таласетки) които се поставят вертикално през кожата и се фиксират със специална лепенка.

Ако всички от горе споменатите средства не успеят да облекчат нежеланите реакции на пациента свързани с DFO, трябва да се обсъди венозно прилагане на DFO или алтернативен хелатор.

### **Тежки алергични реакции към DFO.**

Тежките алергични реакции към DFO са редки. Симптомите включват чувство на общо неразположение, изтръпване, замаяване, генерализирано зачервяване или оток и затруднено дишане, понякога също придружени от повишаване на температурата или мигалгия (мускулна болка). Използването на DFO трябва да се прекъсне ако настъпи някой от горните симптоми. Има тенденция тези генерализирани реакции да настъпят внезапно при пациенти, които току-що са започнали лечение с DFO. Все пак, пациентите, които са на регулярна терапия ще забележат постепенното развитие на симптомите. Във всеки случай, лечението на тежките алергични реакции към DFO включва процес известен като „десенсибилизация“, при който на пациентите се инжектира малко количество DFO заедно с Hydrocortisone, постепенно увеличавайки го до по-голямо количество. Това лечение се извършва под строго медицинско наблюдение. Често се налага да се повтаря докато симптомите изчезнат и обикновено е успешно. Все пак, ако лечението е неуспешно, пациентите трябва да спрат използването на DFO и да се обсъди използването на алтернативен хелатор, какъвто е Deferiprone (виж частта за използване на Deferiprone).

### **Усложнения свързани с неправилно дозиране на DFO.**

Следващите усложнения са свързани главно с високи дози на DFO при по-млади пациенти и при пациенти с нисък серумен феритин (например тези, които са с по-малко желязно натрупване):

1. Слухови проблеми (ототоксичност) – могат да включват шум в ушите и частична загуба на слуха, специално във високите честоти.
2. Очни проблеми (оптикотоксичност) – могат да включват нощна слепота, неясно виждане, намалена зрителна острота, нарушение в цветното виждане, катаракта и други очни нарушения.

Като цяло DFO причинява слухови и зрителни проблеми, когато се прилага във високи дози, когато молекулите на DFO циркулират в кръвта, без да са свързани с желязо. Все пак, пациентите, които имат захарен диабет или които се лекуват с психотропни лекарства могат също да бъдат рискови за развитие на такива усложнения дори когато

приемат правилни дози на DFO, защото тези състояния повишават достъпа на DFO до централната нервна система. Пациентите, които са развили слухови и/или зрителни проблеми като цяло се съветват да спрат използването на DFO за известно време, да започнат отново лечението с по-ниски дози щом усложненията намалят или изчезнат. Ако се открият рано, такива усложнения са контролируеми и обратими. Поради това е важно регулярното мониториране на пациентите използващи DFO, включващо пълни медицински изследвания с аудиометрични (слухови) и офталмологични (очни) тестове.

3. Забавен растеж и костни (скелетни) промени – високи дози на DFO при пациенти с ниски феритинови нива могат също да забавят темповете на растеж. Рисковите фактори включват малка възраст при започване на лечението (под 3 години) и по-високи от препоръчителните дози DFO (> от 35 mg/kg т.м. при много малки деца). Редуцирането на дозата може много бързо да върне темповете на растеж към нивата, които са наблюдавани преди да започне лечението с DFO. Последниците от DFO върху растежа включват несъразмерно къс торс или ръце, придружени с увреждане на костите или ставите (метафизарна дисплазия) – състояние, което се диагностицира чрез рентген. Други фактори като желязното натрупване могат също да окажат влияние върху растежа при таласемия. Все пак, относително лесно е да се установи дали забавянето на темповете на растеж е резултат от високи дози DFO и такива пациенти няма да отговорят на лечението с растежни хормони. На пациентите трябва да се извършват редовни прегледи за такива промени, тъй като те са обратими.

4. Инфекция с *Yersinia enterocolitica* – инфекции причинени от бактерията *Yersinia enterocolitica* са също свързани обикновено с използването на DFO. Всички живи организми се нуждаят от желязо за да растат, включително бактерии, паразити и други патогени. Повечето от тях имат специални структури, които им дават възможност да се сдобиват с желязо. Все пак, *Yersinia enterocolitica* принадлежи към семейство бактерии, които нямат техни собствени средства, за да се сдобиват с желязо, вместо това разчитат на рецептори за ферриоксамин – например съединението, което се образува след като желязото се свърже с DFO. DFO е естествен носител на желязо – нещо известно като сидерофор (от гръцки сидеро, означаващо желязо, и форо - означаващо нося) – и поради това ефективно подпомага растежа на *Yersinia enterocolitica*, осигурявайки я с желязо. Инфекциите с *Yersinia enterocolitica* могат да бъдат изключително сериозни при желязо – обременени пациенти и риска нараства силно, когато се прилага DFO. Ето защо е важно инфекциите с *Yersinia enterocolitica* да бъдат бързо диагностицирани и лекувани с подходящи антибиотици. Симптомите на инфекцията включват коремна болка, диария, ставни болки, температура или възпалено гърло. Ако са налице такива симптоми, лечението с DFO трябва да се спре докато симптомите не изчезнат и докато не е завършен пълен курс от антибиотици. Сериозни инфекции причинени от други бактерии като *klebsiella* или fungi (мукомикозис) са съобщавани като възможно свързани с използването на DFO, но тези инфекции не са така обичайни както причинените от различните видове *Yersinia enterocolitica*. Пациентите трябва да бъдат внимателно преглеждани и трябва постоянно да им се напомня да търсят медицински съвет в случай на необяснимо повишение на температурата. Може да е необходимо спиране на лечението с DFO докато диагнозата не се уточни.

### **Редки усложнения свързани с DFO.**

DFO не трябва да се инфузира твърде бързо в тялото тъй като може да причини почервяване, ниско кръвно налягане (хипотензия), ускорена сърдечна дейност (тахикардия) и дори шок. Бъбречно засягане (увреждане на бъбреците) и сериозни дихателни проблеми (Остър Респираторен Дистрес Синдром) са съобщавани при високи дози венозен DFO от 10 mg/kg/час или повече.

## Бременност.

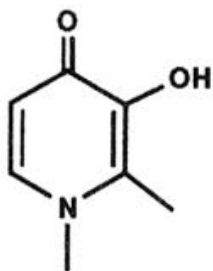
Все още няма съществени проучвания, които да потвърждават безопасността на DFO по време на бременност. До момента, най-добрият съвет към бременните пациентки, които се нуждаят от желязо-хелатираща терапия е да избягват използването на DFO по време на първите 3 месеца от бременността. Бременните пациентки с много тежко желязно свръхнатрупване или сериозни сърдечни усложнения са били лекувани с ниски дози DFO – 20–30 mg/kg т.м. дневно – в по-късните етапи на бременността, без някакви странични реакции. Лечението с DFO би могло да бъде подновено в периода на кърменето.

## Комплайанс към DFO терапията.

Неудобството и болката свързани с използването на DFO означава, че е от критично значение пациентите да получават пълната възможна подкрепа, за да спазват терапията си. Лекарите, сестри и други професионалисти като например психолози и социални работници, както и родители, трябва постоянно да дават на пациентите надежда и да ги окуражават да продължават с DFO терапията си ден след ден. В същото време, никой не трябва да забравя огромната воля за живот – и то за добър живот – която всеки пациент трябва постоянно да проявява, за да продължава упорито с такъв изискващ режим. Терапията с DFO е трудна, отнемаща време, болезнена и скъпа – и трябва да бъде спазвана до живот. И въпреки, че е животоспасяващо, лечението с DFO не предизвиква у пациентите чувството за незабавна полза, което изпитват например след кръвопреливане. Вместо това, ползата от желязо-хелатиращата терапия е очевидна само след дълъг период, за превенция или лечение на многото и сериозни усложнения в резултат от натрупването на желязо. Понеже ползите от DFO терапията не са забележими веднага, много пациенти имат проблеми в следствие от натрупването на желязо дори в развитите страни, където DFO е лесно достъпен поради това, че те изпитват затруднения да спазват лечението си. Когато пациентите навлязат в тийнейджърските си години и пълнолетието, те често увеличават съпротивата си към режима на лечение, който може да изглежда сякаш нарушава всекидневните физически, професионални, социални и лични занимания. И докато в развиващите се страни ниската преживяемост на пациентите е основно свързана с липсата на достъп до лекарства и помпи, в развитите страни в повечето случаи може да се отдаде на липсата на придържане към лечението. Но без значение кое е предизвикателството – да снабдиш пациентите с лекарства и помпи, от които се нуждаят за лечението си или да ги убедиш да спазват режима си на лечение, пациентите винаги ще се нуждаят от помощ и окуражаване – от националните таласемични асоциации, от медицинския персонал, родители и други пациенти. ТИФ също е важен източник на подкрепа, най-малко с помощта си да убеждава правителствата да финансират лечението и да създават програми за превенция.

## Други лекарства за отстраняване на желязото.

### Deferiprone (1,2 dimethyl-3-hydroxypyrid-4-one, L1) (4h).



L1 молекула

Сочен често като „хапчето“, Deferiprone или L1 е орален хелатор, който се гълта както всяко друго хапче. Учените са били на различни мнения през ранните етапи на разработка, изследователският процес се е считал за непълен и поради притеснения по отношение на дългосрочната безопасност и поради липсата на пълни изследвания върху ефекта при животни, лицензирането на Deferiprone се е оказало спорно и е било забавяно. Deferiprone е лицензиран за употреба за първи път през 1995 год. в Индия, за използване от пациенти, които не могат да ползват DFO поради токсичност, или невъзможност за спазване на препоръчаната дозировка. Подобно разрешение беше дадено в Ев-

ропа през 2000 год. при специални условия или при политика на изключителни обстоятелства, което изисква допълнителни изследвания. Deferiprone получава пълно право за продажба в Европа през Април 2002 год. след като фармацевтичната компания отговорна за неговото създаване (Apotex) изпълни специфичните си задължения за допълнителни проучвания. Все пак, лицензиращият орган в САЩ (FDA) все още не е дал разрешение за неговото използване. Съгласно лиценза даден от ЕС, Deferiprone може да бъде използван като втора линия терапия само при пациенти, които не могат да използват DFO или при такива, при които е доказано че терапията с DFO е неефективна. В същото време в Европа и в САЩ, редица клинично контролирани проучвания бяха проведени използвайки Deferiprone, като целта беше да се оцени по възможно най-добрия начин неговата ефикасност и безопасност. В някои развиващи се страни, основно Индия, Deferiprone е бил използван дълго преди неговата официална регистрация в Европа и САЩ. В много случаи неговата употреба е била в извънклинични проучвания, отчасти защото алтернативният DFO е твърде скъп и поради това е под възможностите на огромната част от пациентите, и частично защото Deferiprone се продава относително евтино в Индия от местни производители.

### **Как действа Deferiprone (L1)?**

Три молекули от L1 се свързват с един атом желязо (бидентат) за да образуват комплекс. Този комплекс преминава в урината, но не и в изпражненията, както в случая с DFO. Deferiprone се прилага под формата на таблетки и поради малкия размер на неговата молекула той се абсорбира много бързо, главно през стомаха и достига висока концентрация в кръвта 45 – 60 минути след приема на лекарството. Deferiprone се метаболизира до глюкоронид, който губи способността си да хелира желязо и се елиминира от кръвта с полуживот от 47–137 минути. Поради това той е активен в кръвта по-дълго, отколкото DFO. И Deferiprone и неговите метаболитни продукти лесно се екскретират с урината. Степента на желязно хелатиране е свързана с желязното натрупване, но така също и с прилаганата доза на лекарството. Желязото, което се хелира с Deferiprone се освобождава от същите депа, както когато се хелира с DFO, като това е желязото, което не е свързано с протеина трансферин (несвързано с трансферин желязо или NTBI) в плазмата. В допълнение, поради малкия размер на неговите молекули и други свойства, Deferiprone може да навлиза в клетките и да отстранява вътреклетъчно желязо. Дозата от 75–100 mg/kg т.м. дневно в повечето случаи е достатъчна за постигане на негативен желязен баланс в случаите на желязно обременени пациенти с таласемия.

### **Ефикасност на Deferiprone.**

За да проверим до колко добре действа лекарството и за да предотвратим появата на някои от нежеланите реакции свързани с приложението на Deferiprone (L1) описани по-долу, трябва да предприемем следните мерки:

- (i). серумният феритин трябва да бъде измерван веднъж на всеки три месеца
- (ii). пълна кръвна картина трябва да се прави всяка седмица
- (iii). изследване на 24 часова урина трябва да се извършва веднъж на всеки три месеца. Това е особено полезно в случаите с L1, защото за разлика от DFO, почти всичкото желязо отстранявано чрез L1 преминава в урината.
- (iv). биохимични изследвания – тестове за функцията на черния дроб трябва да се извършват ежемесечно и
- (v). нивата на цинка трябва да бъдат измервани на всеки 3–6 месеца

Лекуващият лекар, който най-добре познава клиничното състояние на пациента, решава какви да бъдат честотата и обема на необходимите тестове за мониторинг.

Където е възможно чрез чернодробна биопсия (а), използване на SQUID (б) и MRI (с) може да се осигури по-точна информация за съдържанието на желязо в черния дроб



(а+б) и сърдечната тъкан (с).

През последните 15 години бяха събирани съществени данни отнасящи се до ефективността и безопасността на Deferiprone и много учени, които участват в лечението на таласемия сега започнаха да събират и анализират цялата достъпна информация свързана с употребата на лекарството. Прегледа на тези данни показва, че :

- Лечението с Deferiprone намалява нивата на серумния феритин и чернодробните концентрации на желязо при някои пациенти. Лекарството може да бъде давано безопасно с внимателен мониторинг в продължение на 4 години или повече. Данните така също показват, че количеството желязо преминаващо в урината може да бъде повишено и нивата на серумния феритин да бъдат съответно намалени чрез:
- повишаване дозата на Deferiprone над 75 mg/kg т.м. за ден, която е най-често използвана и
- комбиниране на терапията с Deferiprone с DFO.

Все пак, всички учени работещи в областта на лечението на таласемия са съгласни, че са необходими официални, дългосрочни проучвания, за да се проучи по-добре токсичността на лекарството, както когато се използва във високи дози, така и когато се комбинира с DFO. Постепенно, картината става много по-ясна за това как и кога може да се използва, така също се прояснява при кои пациенти ползата от употребата му е най-голяма. До тогава трябва да бъде положено всяко усилие и от страна на лекаря и от страна на пациента да се подобри комплайанса към терапията с DFO и L1 да бъде използвано следвайки строги медицински показания.

За съжаление цената и на двата медикамента DFO и Deferiprone ограничава тяхната правилна употреба в болшинството от развиващите се страни.

### **Нежелани лекарствени реакции, свързани с приложението на L1.**

Най-сериозното странично явление на L1 е намаляването на броя на белите кръвни клетки, в частност на неутрофилите, които играят важна роля в защитата на организма от инфекции.

Умереното редуциране на нивото на неутрофилите (500 – 1500/mm<sup>3</sup>) е познато като неутропения, докато тежката редукция (<500/mm<sup>3</sup>) е позната като агранулоцитоза. В съответствие с определен брой проучвания оценяващи употребата на L1, неутропенията е по-често срещана, докато агранулоцитоза настъпва в значително по-малък брой от случаите. Все пак, и двете състояния са обратими ако пациентите спрат употребата на Deferiprone. Ето защо е от първостепенно значение всеки пациент използващ L1 да бъде изследван за общия брой бели кръвни клетки и за броя и процентното съотношение на различните видове бели кръвни клетки (диференциална кръвна картина) всяка седмица. Пациентите трябва да се изследват по-често, ако има някакви признаци на инфекция. При първите симптоми на втрисане, възпалено гърло или какъвто и да е друг симптом за инфекция, пациентът трябва незабавно да спре употребата на Deferiprone, да се направи пълно изследване на кръвта и да се завърши предписания курс от антибиотици. В повечето случаи, броят на белите кръвни клетки се връща към нормата и терапията с Deferiprone може да бъде започната отново. Все пак, не е препоръчително да се стартира наново лечението с L1 преди общият брой на белите кръвни клетки да е равен или повече от 3.000/mm<sup>3</sup>, общият брой на неутрофилите да е равен или повече от 1.000/mm<sup>3</sup> и броят на тромбоцитите да е равен или по-голям от 100.000/mm<sup>3</sup>. Позовавайки се на страничните реакции на лекарството, трябва да бъде направено внимателно разглеждане на въпроса преди предписването му на пациенти с Таласемия майор инфектирани с хепатит В и/или С, които са кандидати за лечение с интерферон.

### **Други странични ефекти на Deferiprone.**

- (i). Редица пациенти използващи L1 получават болка и оток на ставите – обикнове-

но на колената, глезените, лактите, бедрените стави и кръста, както и скованост и затруднения при движение. Оток на ставите е отбелязан при пациенти с високи нива на феритина и/или тези, които взимат високи дози L1 (повече от 75 mg/kg т.м. дневно). Въпреки, че причината за поява на този страничен ефект не е ясно разбрана, приема се, че това може да е в резултат от възпаление, което може да е причинено от желязото пренесено от L1 от други депа към ставите. Намалването на дозата или спирането изцяло на L1 премахва този ефект. Болките в ставите могат да бъдат купирани с болкоуспокояващи (аналгетици). Ако аналгетиците и/или редуцирането на дозата на L1 не намалят тези симптоми, може да се наложи пациентът да спре напълно лекарството. Също така, ако ставните болки са придружени с оток на ставите, пациентите обикновено се съветват да спрат употребата на лекарството. Използването на L1 може да започне отново, при ниски дози и внимателно наблюдение, въпреки че има значителен риск пациентът отново да получи ставни болки и оток.

(ii). При някои пациенти използващи L1 се появяват гастроинтестинални проблеми като гадене, повръщане, диария и болка в областта на корема. Симптомите обикновено са слаби и пациентите може да не се нуждаят от лечение. Някои медикаменти (антиацидни препарати, антиеметици) ще редуцират основно симптомите. В допълнение, приемът на L1 с храна може да намали гаденето.

(iii). При някои пациенти използващи Deferiprone може да се появи дефицит на цинк, тъй като лекарството може да се свързва и с други метали освен желязото, включително и с цинк – субстанция, от която тялото се нуждае за осъществяване на редица функции, включително за растеж и развитие на кожата. Намалване нивата на цинк е отбелязано при някои пациенти, и е с повишен риск при пациенти с диабет. Проблемът може да бъде коригиран, като се дават добавки съдържащи цинк на пациенти приемащи L1. Така също може да е необходимо да се уверим, че други метали необходими на тялото за осъществяване на неговите регулярни функции не са нецеленасочено отстранени чрез лечението с L1. Целта на хелирането на желязо при Таласемия майор е да се премахне токсичното, увреждащо, излишно желязо, като се оставят другите полезни метали в организма.

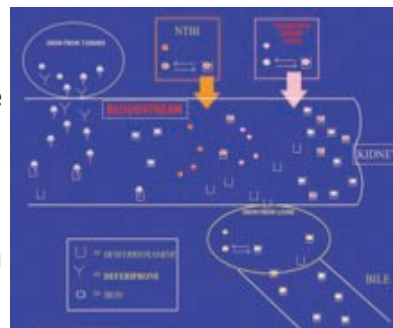
(iv). Чернодробна токсичност – повишени нива на чернодробните ензими (ALT) са съобщавани в мултицентрични проучвания, като те са най-общо преходни и почести при пациенти с хепатит С. Промяната в нивата на чернодробните ензими изисква спирането на L1 при малка част от пациентите. Едно проучване предполага, че чернодробната фиброза може да прогресира по-бързо при пациенти използващи L1 в сравнение с такива използващи DFO, въпреки че наблюденията при редица други различни проучвания (чийто дизайн не е бил с тази цел) и скорошното оценяване от трима независими патолози на серия от чернодробни биопсии на 56 пациента с таласемия, участващи в мултицентрично проучване в Италия, до момента не могат да покажат прогрес на фиброзата. Все пак, трябва да се проведат проспективни проучвания, за да се разреши този спорен въпрос. Нежеланите странични ефекти причинени от лечението с L1 налагат спирането му при 13%-30% от пациентите в различните проучвания.

### **Използване на Deferiprone в комбинация с DFO.**

В последните няколко години, много медицински центрове използват различни комбинации на Deferiprone с DFO, за да постигнат по-голям ефект при хелирането. Идеята е, че е възможно тези два хелиращи агента да извличат желязото от различни депа, дължащо се на различните механизми на хелиране на желязото, основаващо се на физикохимични и фармакологични свойства, и в този контекст става ясно, че действията на едното се допълват от действията на другото. Едното лекарство пренася желязото от клетките в плазмата, където то се поема и свързва от втория хелиращ агент, който

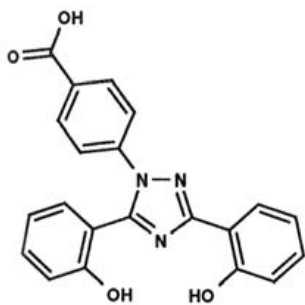
го отстранява от организма. Този механизъм е широко познат като „ефекта на совалката“

Като начин на лечение, комбинираната терапия все още се проучва. Все пак, резултати от проучвания или от клинична употреба или наблюдения от употребата на такива комбинации показват, че при пациенти, които са или с тежък железен свръхтовар или имат железен свръхтовар на сърцето (базиращо се на MRI T2\*), комбинираната терапия е доста ефективна. Още повече, резултатите демонстрират, че в допълнение може да има подобрене на сърдечната функция (подобрене на LVEF/ежекционна фракция на лява камера/ на T2\* и корекция на аритмиите). Ето защо, в този контекст, комбинираната терапия може да повиши преживяемостта на пациентите, резултат който беше потвърден в наскоро публикувани проучвания върху преживяемостта.



**Ефекта на совалката**

### **Нов орален медикамент за отстраняване на излишното желязо – Deferasirox.**



**ICL670A молекула**

В последните години редица други хелиращи агенти са в стадий на проучване, с даване на специално предимство на оралните желязо-свързващи медикаменти. Единственият от тях, който е завършил етапа на клинично проучване е ICL670 (4h) или познат като Deferasirox (или под търговското наименование Exjade). Компанията производител е същата, която произвежда Desferrioxamine. Безопасността, ефективността и правилното дозиране при хора бяха установени след завършването на клинични проучвания, които бяха най-голямата програма създавана някога за хелиращ агент, като в нея участваха повече от 1000 пациента, и има 5 годишен опит след официалното одобрение. Deferasirox беше регистриран в повече от 70 държави в целия свят. Deferasirox

е достъпен за пациенти, без каквито и да е ограничения за предписване, в съответствие с неговите одобрени индикации, от първата четвърт на 2007 год. Към днешна дата е установено, че около 15000 пациента по целия свят се лекуват с Deferasirox.

Deferasirox се предписва за лечение на хронично желязно свръхнатрупване при:

- a. Многократно трансфузирани пациенти с бета-таласемия от 2 годишна възраст, съгласно одобрението на FDA и от 6 годишна възраст съгласно одобрението на EMEA;
- b. (i) Пациенти страдащи от други анемии и (ii) пациенти с бета-таласемия, които не са редовно трансфузирани или когато желязо-хелатиращата терапия с Desferrioxamine е противопоказана или се смята, че е незадоволителна.

Решението за стартиране на желязо-хелатираща терапия с Deferasirox зависи от най-добрата преценка на лекуващия лекар. В дози между 20–30 mg/kg т.м. дневно, Deferasirox отстранява желязо от черния дроб със същата ефикасност каквато показва DFO използван в дози между 35–40 mg/kg т.м. дневно. Използването на Deferasirox в комбинация с който и да е друг хелиращ агент към момента е противопоказано, тъй като няма проучвания, които да дават информация за безопасността и ефективността на такава комбинация. Deferasirox може да осигури 24-часова защита на пациента само с една единствена дневна доза, орално. Преди започване на хелатиращата терапия с Deferasirox, както и по време на курса на лечение, серумният феритин, бъбречната, чернодробната, така също очната и слуховите функции трябва да бъдат изследвани и наблюдавани. Това е в съответствие с указанията за употреба на това лекарство на компанията производител.

### **Начини на приложение**

Deferasirox се предлага под формата на таблетка, която се диспергира или в чаша с вода, или с ябълков или с портокалов сок. Трябва да се приема поне 30 минути преди основно хранене, веднага след като е разтворен. Не трябва да се поглъща неразтворен или под формата на прах. Прилага се в дози от 20–30 mg/kg т.м. дневно.

### **Как действа Deferasirox?**

Deferasirox е тридентат хелатор, който се свързва с фери формата на желязото ( $Fe^{3+}$ ) и по този начин две молекули от субстанцията са необходими, за да свържат един атом желязо ( $Fe^{3+}$ ). Съединението, което се образува между молекулата желязо и тези на Deferasirox се отстранява почти изцяло чрез фецеса. Лекарството, което бавно се метаболизира в черния дроб, остава в кръвната плазма за много часове (полу-живот между 9-11 часа). Ето защо една дневна доза може да бъде ефективна за 24 часов период.

### **Ефективност.**

Съгласно публикуваните данни, доза от 20 mg/kg т.м. дневно стабилизира нивата на серумния феритин около 2000  $\mu g/l$ , докато по-високата доза от 30 mg/kg т.м. дневно намалява нивата на феритина до 1000  $\mu g/l$  след една година непрекъснато приложение. Чрез чернодробна биопсия е демонстрирана ефективността на лекарството при отстраняване на желязо от черния дроб, специално при високата доза (30 mg/kg т.м.). В допълнение, по отношение способността на лекарството да отстранява желязо от сърцето, експерименти използващи клетъчни култури са показали, че медикамента има способността да навлиза в сърдечните клетки и да отстранява желязото. Все пак, към момента на писане на този труд, клиничните опити не потвърждават напълно тези заключения. Бъдещи и по-продължителни проучвания се очаква да хвърлят повече светлина по този много важен въпрос.

### **Нежелани реакции, свързани с приложението на Deferasirox.**

Стомашно-чревни нарушения и диария могат да се наблюдават през първата седмица от приложение на лекарството. Тези симптоми скоро отшумяват и рядко се налага лекарят да намали дозата. Преходно повишаване на температурата и симптоми на обикновена настинка също са били съобщавани. Около 10% от пациентите получават сърбящ кожен обрив, който може да е широко разпространен или да е локализиран по дланите или по долната част на ходилата. При повечето пациенти този кожен обрив се появява през първите 15 дни на приложение и обикновено отшумява, така че няма необходимост да се спира или намалява дозата, освен в много редки случаи.

В допълнение, при част от пациентите се наблюдава повишаване нивата на серумния креатинин, който е протеин тясно свързан с бъбречната функция. В повечето случаи наблюдаваното повишение е свързано с дозата. Все пак, при много малък брой пациенти нивото на креатинина превишава горната граница на нормалните стойности. При болшинството от пациентите нивото на креатинина се връща в границите на нормата чрез намаляване на дозата. Това показва, че при повечето пациенти тази реакция не трябва да създава притеснение, но предполага необходимостта от често наблюдение на бъбречната функция (веднъж месечно). В допълнение, лекарството не трябва да се дава на пациенти с установена вече или с развиваща се бъбречна дисфункция.

Нарушения в нивата на чернодробните ензими (повишени нива на трансаминазите) рядко се наблюдават. За тук също се отнася, че ако има предварително съществуваща чернодробна дисфункция, лекуващият лекар трябва да реши дали този хелатор да бъде предписан. Препоръчително е ежемесечното изследване на чернодробните ензими. Слухови и зрителни нарушения така също са съобщавани при малък брой пациенти. Все пак, както и при терапията с DFO, препоръчително е ежегодното изследване

на слуховата и зрителни функции.

### **Противопоказания за употреба.**

Едновременна употреба на други лекарства с Deferasirox.

Лекарства като Rifampicin, или Phenobarbital или Phenytoin могат да предизвикат намаляване на концентрацията на лекарството в кръвта. Това намалява ефективността на медикамента. Ако някое от тези лекарства трябва да бъде прилагано, необходимо е това да става само под ръководството на лекуващия лекар.

Едновременната употреба на Deferasirox и витамин С все още не е проучена. Все пак, не е съобщавано за нежелани реакции когато се взимат 200 mg витамин С като дневна доза. Освен това, едновременният прием на антиацидни препарати съдържащи алуминий, като алуминиев хидроксид (напр. Almagel) трябва да се избягва, тъй като тази комбинация не е проучена още. В случай, че е необходимо пациентът да приема такъв антиациден препарат, препоръчително е да го вземе няколко часа след приема на Deferasirox.

### **Бременност и съпътстваща употреба на Deferasirox.**

Поради липса на данни, препоръчително е Deferasirox да не се използва през време на бременността освен, ако не е преценено като абсолютно жизненоважно от лекуващият лекар и приема задължително става под неговото строго наблюдение.

### КАКВО ОЗНАЧАВА НИВОТО НА СЕРУМНИЯТ ВИ ФЕРИТИН?

Нивата на серумния феритин не винаги са показател на количеството на натрупани желязо в сърцето и не трябва да му се доверявате напълно.

Ferritin ng/ml	
10000	НЕОБХОДИМО Е ДА СЕ ПРЕДПРИЕМАТ НЕЗАБАВНИ МЕРКИ !!!
9000	
8000	
7000	ТОВА Е ОПАСНО
6000	
5000	
4000	
3000	ФЕРИТИНЪТ ВИ Е МНОГО ВИСОК, ПОРАБОТЕТЕ ВЪРХУ НЕГО!
1500	НИВОТО НА ФЕРИТИНА ВИ Е ДОБРО
1000	НИВОТО НА ФЕРИТИНА ВИ МОЖЕ ДА Е МНОГО НИСКО





Превод и редакция:  
д-р Мирела Рангелова – научен сътрудник III-та степен  
Мария Кънчева

© 2009 ОТБ

Всички права запазени.

Никоя част от тази книга не може да бъде копирана, фотокопирана, възпроизвеждана, запаметявана на всякакъв вид електронни или машинно четими форми и носители без писменото разрешение на ОТБ, TIF и автора.

Отпечатано в София, България.

1172—София, България  
жк. Дианабад, бл.4, ап. 56  
<http://www.otbulgaria.com>  
[otb@dir.bg](mailto:otb@dir.bg)