

ЛЕЧЕНИЕ НА ПАЦИЕНТИ С ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР И СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

Мария Димова¹, Валерия Калева²,
Явор Кашлов¹

¹Клиника по вътрешни болести,
УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,

Медицински университет – Варна

²Клиника по детска хематология и онкология,

УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна,

Медицински университет – Варна

HEART FAILURE TREATMENT IN PATIENTS WITH THALASSEMIA MAJOR

Mariya Dimova¹, Valeria Kaleva²,
Yavor Kashlov¹

¹Clinic of Internal Medicine,
St. Marina University Hospital, Varna,
Medical University of Varna

²Clinic of Pediatric Hematology and Oncology,

St. Marina University Hospital, Varna,

Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Съвременното лечение на сърдечната недостатъчност при пациентите с таласемия започва с профилактиката на сърдечните увреждания при тези пациенти. Кардиомиопатията в резултат от натрупване на желязо е най-тежкото и животозастрашаващо усложнение на трансфузионно зависимата таласемия (ТМ), но поради връзката му с отлагането на желязо е обратима. Лечението се провежда с хелатори, както и с конвенционални лекарства за сърдечна недостатъчност. Тежко декомпенсирани форми се лекуват в специализирани центрове.

Ключови думи: таласемия майор, сърдечна недостатъчност

Съвременното лечение на сърдечната недостатъчност при пациентите с таласемия започва с профилактиката на сърдечните увреждания при тези пациенти. Целта е стойността на претрансфузионния хемоглобин да се държи над 100 г/л, да се комбинира с подходяща хелаторна терапия, която да се определя от стойностите на T2* ЯМР, а целта е T2*>20 мсек (1,2). Влошаването на миокардната функция може да изисква специфично лечение за сърдечна недостатъчност, но може да е и необходимост за увеличаване и по-стриктно придържане към хелаторната терапия.

Лечението на острите и хронични случаи на сърдечна недостатъчност при пациенти с таласемия показват някои различия в сравнение с останалите пациенти. От една страна това са по-млади пациенти, от друга при тях се развива токсична кардиомиопатия (КМП) в резултат от натрупване на желязо и затова от първостепенно значение за възстановяване на камерната функция е очистването на миокарда от желязото, а не толкова инотропната стимулация. И трето, при тези пациенти са налице редица съпътстващи заболявания, които

ABSTRACT

The modern treatment of heart failure (HF) in patients with thalassemia is based on the prevention of cardiac impairment. Iron overload cardiomyopathy is the most serious and life-threatening complication of transfusion-dependent thalassemia, but due to its association with iron deposition it is reversible. Treatment includes chelation therapy and conventional medication for HF. Severely decompensated cases are treated in specialized centers.

Keywords: thalassemia major, heart failure

The modern treatment of heart failure (HF) in patients with thalassemia is based on the prevention of cardiac impairment. The aim is to keep pre-transfusion values of hemoglobin above 100 g/L, combined with appropriate chelation therapy targeting T2*> 20 ms (1,2). Deterioration of myocardial function may require specific treatment for HF, but may also indicate a need for intensified chelation therapy.

Treatment of acute and chronic HF in patients with thalassemia is different to other patients. On one hand, these are younger patients, on the other, they develop toxic cardiomyopathies as a result of iron overload, and therefore myocardial iron clearance is of primary importance for restoration of ventricular function rather than inotropic stimulation. And thirdly, these patients have a number of concomitant diseases that also require specific therapy (3).

Cardiac dysfunction usually occurs several years after myocardial iron deposition (4). Unfortunately, myocardial iron removal might take several years - 3 or more (5), and the beneficial effects of preventive chelation compared to therapeutic one has been repeatedly tested and confirmed (6).

Patients with T2*<6 ms have the greatest risk of developing symptomatic HF and should undergo intensive chelation therapy, even with preserved cardiac function (7).

също налагат специфична за състоянието терапия (3).

Нарушенията в сърдечната функция настъпват обикновено няколко години след миокардното желязно депониране (4). За съжаление обаче и изчистването на миокарда от желязо отнема няколко години – 3 и повече (5), и затова ползата от превантивното приложение на хелаторното лечение пред терапевтичното е многократно изследвана и потвърдена (6).

Пациенти с $T2^* < 6$ мсек имат най-голям риск от развитие на симптоматична сърдечна недостатъчност и трябва да бъдат подложени на интензивна хелаторна терапия, дори и при запазена сърдечна функция (7).

Кардиомиопатията в резултат от натрупване на желязо е най-тежкото и животозастрашаващо усложнение на трансфузионно зависимата таласемия, но поради връзката му с отлагането на желязо е обратима.

ЖЕЛЕЗНИ ХЕЛАТОРИ – ПРИНЦИПИ НА ХЕЛАТОРНАТА ТЕРАПИЯ

Целта на хелаторното лечение е да се блокира способността на железните йони да катализират окислителните реакции в клетката с образуване на свободни кислородни радикали, да се осигури адекватен транспорт през клетъчните мембрани и екскреция без възможност за връщане. Това се осъществява чрез блокиране на активните електрохимични координационни региони, които са 6 (3). В зависимост от броя координационни места, железните лиганди биват хексадентат, тридентат и бидентат. „Дентатността“ е функция на молекулното тегло и хексадентатите имат по-високо молекулно тегло от три- и бидентатните молекули. Друга важна характеристика на хелаторите е тяхната липофилност, защото от това зависи дифузията през биологичните мембрани, гастроинтестиналната резорбция, проникването в клетките (8). От значение за тяхната ефективност са селективността и афинитетът към Fe^{3+} оксидационно състояние, защото намаляват хелатирането на други важни двувалентни катиони. Към тях спадат мед, цинк, а ефектът върху тривалентните, като алуминий и галий, е пренебрежимо малък. Афинитетът на хелаторите към желязото и стабилността на комплекса лиганд-метал се изразява като стойност на pFe^{3+} . Това е отрицателен логаритъм от концентрацията на свободните Fe^{3+} , измерена в разтвор от 10 мкмол/л лиганд и 1 мкмол/л Fe^{3+} при рН 7,4.

Iron overload cardiomyopathy is the most serious and life-threatening complication of transfusion-dependent thalassemia, but due to its association with iron deposition it is reversible.

IRON CHELATORS: PRINCIPLES OF CHELATION THERAPY

The purpose of chelation therapy is to block the ability of iron ions to catalyze oxidative reactions in the cell by forming reactive oxygen species, to ensure adequate transport through cell membranes and excretion, without the possibility of return. This is accomplished by blocking the active electrochemical coordination regions, which are 6 (3). Depending on the number of coordination sites, iron ligands could be hexadentate, tridentate and bidentate. "Denticity" is a function of molecular weight and hexadentates have a higher molecular weight than tri- and bidentate molecules. Another important characteristic of chelators is their lipophilicity since diffusion through biological membranes, gastrointestinal resorption and cell penetration depend on it (8). Relevant to their effectiveness are selectivity and affinity for Fe^{3+} oxidation state since they reduce chelation of other important divalent cations. These include copper and zinc, while the effect on trivalent elements such as aluminum and gallium is negligible. Iron chelator affinity and stability of the ligand-metal complex is expressed through the value of pFe^{3+} . This is a negative logarithm of the concentration of free Fe^{3+} , measured in a solution of 10 $\mu\text{mol/L}$ ligand and 1 $\mu\text{mol/L}$ Fe^{3+} at pH 7.4. The higher the pFe^{3+} value, the greater the stability of the complex (3).

Three iron chelators are available.

Deferoxamine

Deferoxamine was the first approved iron chelator to be introduced into clinical use in the 1960s. It is a hexadentate ligand. Deferoxamine is not absorbed effectively by the gastrointestinal tract and must be administered parenterally, usually in subcutaneous infusions, due to its short half-life of about 20 minutes. When intensive chelation is needed, deferoxamine can be given as a continuous intravenous infusion. The most common deferoxamine side effects are local infusion-site reactions (induration, erythema, swelling, and itching). Serious adverse events have occurred, particularly in patients on higher deferoxamine doses relative to their iron burden. Ophthalmologic and audiological monitoring are recommended.

When administering the drug in standard subcutaneous infusions, iron is removed from the myocardium by about 1.1-2.2% per month (9), and continuous in-

Колкото по-висока е стойността на $p\text{Fe}^{3+}$, толкова по-голяма е стабилността на комплекса (3).

Разполагаме с три желязни хелатора:

Дефероксамин (*Deferoxamine*)

Дефероксамин е първият одобрен желязен хелатор, въведен в практиката още през 60-те години на двайсети век. Представлява хексадентатен лиганд. Не се резорбира в стомашно-чревния тракт, поради което се прилага парентерално обикновено под формата на подкожна инфузия заради краткия полуживот около 20 минути. При спешна необходимост от хелаторна терапия се прилага и като интравенозна инфузия. Нежеланите реакции биват локални – подуване на мястото на апликация, еритем, сърбеж. Възможни са и системни реакции със засягане на визуса и слуха, което налага офталмологично и аудиологично проследяване.

При прилагане на медикамента в стандартни подкожни инфузии, желязото се очиства от миокарда с около 1,1-2,2% на месец (9), а непрекъснатите инфузии осигуряват очистване до 5% на месец, защото желязните йони се улавят постоянно и се създава траен градиент между сърцето и циркулацията. Увеличението на продължителността на лечение с дефероксамин, води до подобряване на миокардния клирънс.

Деферипрон (*Deferiprone*)

Деферипрон е бидентатен лиганд, който се свързва с желязото в моларно съотношение 3:1(10). Приема се *per os* и се резорбира бързо в горните отдели на стомашно-чревния тракт. Метаболизира се до глюкоронид конюгат, който няма хелатиращи свойства, полуживотът му е кратък – 1,5-2,5 часа, което определя и трикратния му прием дневно, екскретира се с урината. Най-често срещаните нежелани реакции са от страна на гастроинтестиналния тракт – гадене, повръщане, болки в корема, наблюдавано е също така преходно покачване на чернодробните ензими (10). Описани са също така и засягане на ставите, обикновено коленете – от леки болки до тежък артрит, но най-сериозната нежелана реакция е агранулоцитоза, при около 1% от пациентите, но при около 5% има по-леко спадане на неутрофилите. Това налага ежемесечен контрол на неутрофилите с цел ранно откриване на агранулоцитозата. Това са преходни състояния, които преминават при спиране на терапията.

Монотерапията с деферипрон осигурява по-добра кардиопротекция и подобрява миокардното обременяване с желязо и преживяемостта в сравнение с дефероксамин (11,12). Данните за преживяемостта са верифицирани и от Европейската лекарствена агенция (European Medicines Agency, EMA). Днев-

ни инфузии предоставят отстраняване до 5% на месец, защото желязните йони се улавят постоянно и се създава траен градиент между сърцето и циркулацията. Увеличението на продължителността на лечение с дефероксамин, води до подобряване на миокардния клирънс.

Деферипрон (*Deferiprone*)

Деферипрон е бидентатен лиганд, който се свързва с желязото в моларно съотношение 3:1(10). Приема се *per os* и се резорбира бързо в горните отдели на стомашно-чревния тракт. Метаболизира се до глюкоронид конюгат, който няма хелатиращи свойства, полуживотът му е кратък – 1,5-2,5 часа, което определя и трикратния му прием дневно, екскретира се с урината. Най-често срещаните нежелани реакции са от страна на гастроинтестиналния тракт – гадене, повръщане, болки в корема, наблюдавано е също така преходно покачване на чернодробните ензими (10). Описани са също така и засягане на ставите, обикновено коленете – от леки болки до тежък артрит, но най-сериозната нежелана реакция е агранулоцитоза, при около 1% от пациентите, но при около 5% има по-леко спадане на неутрофилите. Това налага ежемесечен контрол на неутрофилите с цел ранно откриване на агранулоцитозата. Това са преходни състояния, които преминават при спиране на терапията.

Деферипрон монотерапията осигурява по-добра кардиопротекция и подобрява миокардното обременяване с желязо и преживяемостта в сравнение с дефероксамин (11,12). Данните за преживяемостта са верифицирани и от Европейската лекарствена агенция (European Medicines Agency, EMA). Днев-

ни инфузии предоставят отстраняване до 5% на месец, защото желязните йони се улавят постоянно и се създава траен градиент между сърцето и циркулацията. Увеличението на продължителността на лечение с дефероксамин, води до подобряване на миокардния клирънс.

ната дозировка на деферипрон е 93 мг/кг очиства миокардното желязо със скорост 2,2% на месец, което е около два пъти повече от ефекта на дефероксамин. Намалването на желязните депа в черния дроб не е значимо. Лечението с деферипрон подобрява фракцията на изтласкване на лявата и дясната камера по-значимо, отколкото дефероксамин (13). Препоръчва се монотерапия с деферипрон при миокардна сидероза, при потиснатата фракция на изтласкване (ФИ) или асимптомна левокамерна дисфункция. Възможно е и комбинирането на двата медикамента, прилагат се ежедневно и двата, при тежка миокардна сидероза.

Едногодишно проспективно проучване, сравняващо монотерапия с дефероксамин (DFO) с комбинирана терапия DFO с деферипрон (DFP) при пациенти с ТМ и ФИ на лявата камера <56%, е проведено от Международна група за изследване на таласемия (Thalassemia Clinical Research Network, TCRN) (14). Всички пациенти получават DFO 50-60 мг/кг за 12-24 ч/дневно с.к. или и.в. 7 пъти в седмицата, комбинирано с DFP 75 мг/кг/дн (рамото на комбинирана терапия) или плацебо (рамо на монотерапия с DFO). Крайна точка на проучването е левокамерната ФИ, оценена чрез ЯМР. Резултатите: от 104 скринирани пациенти, рандомизирани са 20. Подобряването на ЛК ФИ е сигнификантно на 6-ия и на 12-ия месец (p-0,04) за двете рамена на проучването. Наблюдава се нормализиране на камерната функция при 9 от пациентите. При комбинираната терапия ФИ се увеличава от 49,9% на 55,2% (+5,3% p-0,04; n=10) на 6-ия месец и на 58,3% на 12-ия месец (+8,4%, p-0,04, n=7). При монотерапия с DFO, ФИ на ЛК се увеличава от 52,8% на 55,7% (+2,9% p-0,04; n=6) на 6-ия месец и на 56,9% на 12-ия месец (+4,1%, p-0,04; n=4). Промяната на фракцията на изтласкване не достига статистическа разлика между двете рамена (p-0,89). Двама пациенти от монотерапията и един пациент от рамото на комбинирано лечение по време на проследяването влошават фатално сърдечната недостатъчност. Първоначалният замисъл е да се наберат 86 участници в проучването и да се достигне 5% разлика в подобрението във ФИ между двата терапевтични режима. Проучването е прекратено по-рано заради бавно набирање на пациенти, като с набраните 20 пациенти има 80% статистическа мощ за установяване на 8,6% разлика във ФИ, която не е постигната. Миокардният T2* се подобрява и в двете рамена – в комбинираното рамо с 1,9±1,6 мсек, p-0,04 и в рамото с DFO 1,9±1,4 мсек, p-0,004, но без разлика между двете схеми на терапия (p-0,65). Намалване на отложеното желязо

Results: Out of the 104 screened patients, 20 were randomized. Improvement of LVEF was significant at the 6th and 12th month (p-0.04) for both arms of the study. Normalization of ventricular function was observed in 9 patients. In the combination therapy, EF increased from 49.9% to 55.2% (+5.3%; p - 0.04; n = 10) at 6 months and 58.3% at 12 months (+ 8.4%; p-0.04; n = 7). In the DFO monotherapy, LVEF increased from 52.8% to 55.7% (+2.9%; p - 0.04; n=6) at 6 months and to 56.9% at 12 months (+4.1%; p-0.04; n=4). The change in EF did not reach a statistical difference between the two arms (p-0.89).

There was fatal deterioration of HF during follow-up in two patients in the monotherapy and one patient in the combination therapy arm. The initial intention was to recruit 86 participants in the study and achieve a 5% improvement in EF between the two treatment regimens. The study was terminated earlier because of slow patient recruitment. With 20 recruited patients and 80% statistical power, the 8.6% difference in EF was not achieved. Myocardial T2* was improved in both arms: in the combined therapy arm with 1.9±1.6 ms; p-0.04 and in the DFO arm with 1.9±1.4 ms; p-0.004, but with no difference between the two therapy regimens (p-0.65). Reduction of iron levels in liver (p-0.03) and ferritin values (p <0.001) was observed only in the combination therapy. The conclusion is that both mono- and combined therapy improve LVEF (14).

Deferasirox

Deferasirox is an orally active tridentate chelator that binds iron in a 2:1 molar ratio. Single oral doses of deferasirox are absorbed rapidly, achieving peak plasma levels within 1 to 3 hours after administration; with a mean elimination half-life of 8 to 16 hours, plasma levels are maintained within a therapeutic range over 24 hours, which supports once-daily administration (15). Feces are the main route of excretion. It is available in the form of dispersible tablets, adverse effects are rare: mild transient gastrointestinal discomfort (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain), diffuse maculopapular rash, elevation of ALT and creatinine levels (15). These side effects usually do not require discontinuation of therapy. Safety data on long-term is the same as short-term data. (16). Mild elevations in serum creatinine levels occur in ≈33% of patients, but some may have higher levels. Although the changes in serum creatinine are usually nonprogressive, deferasirox is contraindicated in patients with creatinine clearance <40 mL/min or serum creatinine greater than twice the normal threshold (17). Several cases of Fanconi syndrome (441) have also been reported. Auditory and ocular toxicities occur in ≈1% of patients

в черния дроб ($p=0,03$) и стойността на феритина ($p<0,001$) се отчита единствено в комбинираната терапия. Изводът е, че и монотерапията с DFO, и комбинираната с DFP подобряват ФИ на лявата камера (14).

Деферасирокс (Deferasirox)

Деферасирокс е орален тридентатен хелатор, който се свързва с железните йони в съотношение 2:1. Приема се еднократно дневно, бързо се резорбира в гастроинтестиналния тракт и достига пикови плазмени нива след 1-3 часа. Има полуживот от 8-16 часа, като терапевтичните нива се задържат в рамките на 24 часа и това позволява еднократен прием (439). Екскрецията е предимно фекална. Предлага се под формата на дисперсни таблетки, нежеланите реакции са редки и леки – преходни стомашно-чревни нарушения (гадене, повръщане, диария, болки в корема), дифузен макуло-папулозен обрив, покачване на стойностите на АЛАТ и на креатинина (15). Тези нежелани реакции обикновено не налагат прекратяване на терапията. Дългосрочната безопасност на медикамента е сравнима с краткосрочната (16). Поради установено лекостепенно покачване на нивата на креатинина, при около 33% от лекуваните пациенти, без да прогресира, деферасирокс е противо-

treated with deferasirox.

Deferasirox monotherapy can be applied in confirmed iron overload in the myocardium with preserved cardiac function (18,19,20,21). However, no changes in LVEF were reported. Myocardial iron clearance is between 1.3 and 1.5% per month and is comparable to that of deferoxamine. The efficacy of deferasirox for myocardial iron removal at an average daily dose of 36.7 mg/kg is the same as that of deferoxamine. Deferasirox is not recommended as a first-line drug in $T2^*$ values <6 ms and in patients with reduced EF. Deferasirox can be used as a monotherapy in myocardial siderosis, but not in the abovementioned cases.

The lack of increase in EF increase was also confirmed in the CORDELIA study (22). In the prospective HYPERION study from 2015, the combination of deferasirox and deferoxamine was evaluated in patients with severe myocardial siderosis, where $T2^*$ was 5-10 ms, and LVEF $\geq 56\%$, followed by deferoxamine monotherapy on reaching $T2^*>10$ ms. The mean dose of deferasirox was 30.5 mg/kg, and for deferoxamine 36.3 mg/kg/day. The EF remained stable for 24 months of follow-up.

The three chelating drugs are presented in Table 1 with their main characteristics: application, dosage and adverse effects.

Table 1. Main characteristics of the iron chelators (according to Pennell D 2013, 3)

Drug	FDA approved	EMA approved	Route	Dosage mg/kg/day	Frequency	Excretion	Adverse effects
Deferoxamine	Yes	Yes	SC (i.v. in HF)	20-50	8- to 14-h infusion for 5-7 d/wk	60% urine 40% feces	sensorineural deafness, visual disturbance, skeletal abnormalities, growth retardation
Deferiprone	Yes	Yes	Oral	75-100	x3/d	75-90% in urine	agranulocytosis, gastrointestinal disorders, arthropathy
Deferasirox	Yes	Yes	Oral	20-40	x1/d	90% in feces	rash, GI disorders, rise in creatinine

показан при креатининов клирънс <40 мл/мин или серумен креатинин над два пъти над нормата за съответната възраст (17). Описани са и няколко случая на синдром на Fanconi (441), при около 1% има очна и слухова токсичност.

Монотерапията с деферасирокс може да се прилага при доказано натрупване на желязо в миокарда при запазена сърдечна функция (18,19,20,21). Не са отчетени обаче промени във фракцията на изтласкване на лявата камера. Очистването на желязото от миокарда е между 1,3 и 1,5% на месец и е

COMBINED DRUG TREATMENT

The combination of deferoxamine and deferiprone is successful and both drugs are taken together. When the drugs are combined, a synergistic effect on improving iron clearance (23) is reported; there is also improvement in LVEF and reversal of myocardial siderosis (24,25). Even in severe iron burden of $T2^*<8$ ms, combination therapy led to a rise in $T2^*$ by 3.3% per month, in $T2^*$ 8-20 ms, the rise was 4.2% per month compared to only 2.2% in monotherapy. The

сравнимо с това на дефероксамин. Ефективността на деферасирокс за извличане на миокардно желязо при средна дневна доза 36,7 мг/кг е еднаква с тази на дефероксамин. Не се препоръчва деферасирокс като медикамент на първи избор при стойност на $T2^* < 6$ мсек и при пациенти с редуцирана ФИ. Деферасирокс може да се използва като монотерапия при миокардна сидероза, но не и в упоменатите случаи.

Липсата на покачване на ФИ е потвърдена и в проучването CORDELIA (22). И в по-новото отворено проспективно проучване HYPERION от 2015 г. се оценява комбинацията деферасирокс с дефероксамин при пациенти с тежка миокардна сидероза, при които $T2^*$ е 5-10 мсек, а ФИ на ЛК $\geq 56\%$, последвано от преминаване към монотерапия с дефероксамин при достигане на $T2^* > 10$ мсек. Средната доза на деферасирокс е 30,5 мг/кг, а на дефероксамин 36,3 мг/кг на ден. ФИ остава стабилна за 24 месеца на проследяване на пациентите.

На Табл. 1 са представени трите хелаторни медикамента – приложение, дозировка, странични действия.

КОМБИНИРАНО МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Комбинацията между дефероксамин и деферипрон е успешна, като и двата медикамента се приемат заедно. При комбинирането на медикаментите се отчита синергичен ефект по отношение подобряването на клирънса на желязото (23); отчетено и подобряване във ФИ на лявата камера и обратното развитие на миокардната сидероза (24,25). Дори при тежко желязно отлагане с $T2^* < 8$ мсек комбинираното лечение води до покачване на стойността на $T2^*$ с 3,3% на месец, при $T2^* 8-20$ мсек покачването е 4,2% на месец с едва 2,2% при монотерапия. Деснокамерната функция също се подобрява следствие от комбинираното лечение (26). При преминаване от монотерапия с дефероксамин към комбинирана терапия се отчитат по-добри резултати при тежко миокардно желязно обременяване (27).

Комбинираната терапия дефероксамин и деферипрон е добре възприета и във всички центрове по света се прилага успешно, особено в случаи с умерено и тежко отлагане на желязо в миокарда и при потисната ФИ на ЛК. Препоръчва се комбинираното лечение да се прилага именно в тези два случая (3). Не се отчита покачване на страничните нежелани реакции при комбинирана терапия (28). Ефективността и безопасността на комбинирана

right ventricular function also improves as a result of combination therapy (26). When switching from deferoxamine monotherapy to combination therapy, better results were reported in severe myocardial iron overload (27).

The combined therapy with deferoxamine and deferiprone is well accepted and is being applied successfully in all centers around the world, especially in cases of moderate and severe myocardial iron burden and in suppressed LVEF. It is recommended to use it in these particular cases (3). No increase in adverse effects has been reported in combination therapy (28).

The efficacy and safety DFO and DFX combination therapy have also been evaluated in smaller scale studies (29,30). In one of these pilot trials, DFX 20-30 mg/kg/d and DFO 35-50 mg/kg for 3-7 d/wk were administered for one year to 22 patients with iron burden. Significant improvement in liver iron concentration (31%; $p < 0.001$) and ferritin was reported; in all 6 patients with pathological myocardial iron burden, the value of $T2^*$; $p = 0.031$ improved. Non-transferrin bound iron and labile plasma-iron values were also assessed and their values were also significantly reduced: $p = 0.004$ and $p = 0.006$, respectively. Thus, DFX and DFO combination therapy reduces myocardial iron concentrations and provides excellent control over toxic free plasma iron values.

SEQUENTIAL DRUG TREATMENT

Sequential drug treatment with alternating administration of deferoxamine and deferiprone on consecutive days (not on the same day) is the method of choice in mild myocardial siderosis. This alternating administration also provides good cardioprotection comparable to deferiprone monotherapy (31).

PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CHELATION THERAPY

A retrospective study of 315 patients with TM in the UK (Pennell 2011, 32) demonstrated the prognostic significance of chelation therapy in terms of developing HF. Patients were divided into two groups: the first with EF 56-62% (considered reduced in patients with TM) and the second with EF 63-70%. EF was evaluated by MRI. The results showed that in the 315 patients who had a total of 754 magnetic resonance tests for the retrospective analysis period, an increase of even 1% compared to baseline EF resulted in a statistically significant reduction in the risk of future development of HF for both groups: EF 56-62%; RR 0.818; $p < 0.001$ and EF 63-70%; RR 0.893; $p = 0.001$. These data strongly demonstrate that even a slight

ното лечение с дефероксамин (DFO) и деферасиро-рокс (DFX) е също оценявана в неголеми студии (29,30). В едното от тези пилотни изпитвания на 22 пациенти с желязно обременяване е прилаган DFX 20-30 мг/кг дневно и DFO 35-50 мг/кг за 3 до 7 дни/седмично в продължение на една година. Отчетено е сигнификантно подобрене в черно-дробната желязна концентрация с 31%, $p < 0,001$ и феритина; при всички 6 пациенти с патологично желязно миокардно отлагане се подобрява стойността на $T2^*$, $p = 0,031$. Оценена е и стойността на нетрансферин свързаното желязо и лабилното плазмено желязо, които също значимо се понижават, $p = 0,004$ и $p = 0,006$ съответно. Така комбинираната терапия DFX и DFO намалява миокардните желязни концентрации и осигурява отличен контрол върху токсичното свободно плазмено желязо.

СЕКВЕНЦИАЛНО МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕНИЕ

Секвенциалното медикаментозно лечение с редуване на приема дефероксамин и деферипрон в последователни дни, не в един и същи ден, е средство на избор при лека миокардната сидероза. Този алтерниращ метод също осигурява добра кардиопротекция, сравнима с монотерапията с деферипрон (31).

ПРОГНОСТИЧНО ЗНАЧЕНИЕ НА ХЕЛАТОРНОТО ЛЕЧЕНИЕ

Ретроспективно проучване на 315 пациенти с ТМ в Обединеното кралство (Pennell 2011, 32) доказва прогностичното значение на хелаторното лечение по отношение на развитие на сърдечна недостатъчност. Пациентите са разделени на две групи, едната е с ФИ 56-62%, която е считана за понижена при пациенти с ТМ, и втората с ФИ 63-70%. ФИ е оценявана с ЯМР. Резултатите показват, че при тези 315 пациенти, на които са проведени общо 754 магнитно-резонансни изследвания за периода на ретроспективен анализ, увеличението дори с 1% на ФИ от изходно ниво води до статистически сигнификантно намаление на риска от бъдещо развитие на СН и за двете разделени по стойност на ФИ групи: ФИ 56-62%, RR 0,818, $p < 0,001$ и ФИ 63-70%, RR 0,893 $p = 0,001$. Тези данни категорично демонстрират, че и лекото покачване на ФИ на ЛК при лечението с желязни хелатори за миокардна сидероза води до подобряване на прогнозата на пациентите с ТМ, намалявайки риска от бъдещо развитие на СН. Подобряването на ФИ с 2,6% до 3,1%, което е отчитано и в други проучвания, се

increase in LVEF in iron chelator therapy for myocardial siderosis leads to improved prognosis in TM patients, reducing the risk of future HF development. Improvement of EF by 2.6% to 3.1% (also reported in other studies) was followed by a reduction in risk for HF by 25.5% to 46.6% over a 12-month period.

TREATMENT OF MYOCARDIAL SIDEROSIS WITHOUT CARDIAC DYSFUNCTION

The importance of chelation therapy is determined by the fact that even in preserved cardiac function with an estimated iron accumulation of $T2^* < 6$ msec the risk of developing HF within one year is 47%, and the relative risk compared to patients with $T2^* > 10$ ms is 270 (7). Therefore, also in $T2^* < 6$ msec, the treatment is the same as in manifest cardiac failure. Only 1 in 80 TM cases with $T2^* < 10$ msec develop HF for a follow-up period of about 10 years (33), therefore these patients are usually treated more conservatively. $T2^*$ measurements mainly provide information on insoluble iron in the form of inert hemosiderin that is in equilibrium with toxic labile iron (3). By maintaining a constant chelator level in the circulation for 24 h, continuous free iron binding is ensured and the risk of progression to HF decreases regardless of $T2^*$ levels. In the absence of a chelator, labile plasma iron concentrations increase rapidly and the use of short-term acting chelators is associated with increased cardiac risk (34,35).

Deferoxamine, deferasirox and deferiprone remove the iron from the myocardium when given in adequate doses and in good co-operation by patients. Each drug has advantages and disadvantages to be assessed in the particular patient (3).

TREATMENT OF SEVERE DECOMPENSATED HF IN TM PATIENTS

This is a severe, life-threatening condition that should be treated in specialized centers by detoxification with chelation therapy.

The steps of the treatment of severe decompensated HF in TM are stated the Cardiovascular Function and Treatment in B-Thalassemia Major: A Consensus Statement from the American Heart Association (3) and in the Guidelines for the Management of Transfusion-Dependent Thalassemia of the Thalassemia International Federation (1). These are:

- immediate start of chelation therapy with a 24-hour continuous i.v. infusion of deferoxamine 50mg/kg;
- continuous electrocardiographic and hemody-

последва от намаляване на риска за СН с 25,5% до 46,6% за период от 12 месеца.

ЛЕЧЕНИЕ НА МИОКАРДНА СИДЕРОЗА БЕЗ СЪРДЕЧНА ДИСФУНКЦИЯ

Важността от хелаторното лечение се определя от това, че дори и при запазена сърдечна функция, при установено желязно натрупване с $T2^* < 6$ msec, рискът от развитие на СН в рамките на една година е 47%, а релативният риск в сравнение с пациенти с $T2^* > 10$ msec е 270 (342). Затова и при $T2^* < 6$ лечението се провежда както при манифестна СН. Само 1 на 80 случая с ТМ и $T2^* > 10$ msec развива СН за проследяващ период от около 10 години (33) и затова тези пациенти обикновено се лекуват по-консервативно.

Измерването на $T2^*$ дава информация главно за неразтворимото желязо под формата на инертен хемосидерин, който е в равновесие с токсичното лабилно желязо (3). При поддържане на постоянно ниво хелатор в циркулацията за цялото денонощие се осигурява непрекъснато свързване на свободното желязо и рискът от прогресия към СН се намалява, независимо от нивата на $T2^*$. При липса на хелатор концентрациите на лабилното плазмено желязо нарастват много бързо и приложението на краткочействащи хелатори е свързано с повишен сърдечен риск (34,35).

Дефероксамин, деферасирокс и деферипрон извеждат желязото от миокарда, когато се дават в адекватни дози и при добро сътрудничество от пациентите. Всеки медикамент има предимства и недостатъци, които трябва да се оценят при конкретния пациент (165).

ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРО ДЕКОМПЕНСИРАНА СН ПРИ ПАЦИЕНТИ С ТМ

Това е тежко животозастрашаващо състояние, което трябва да се лекува в специализирани центрове с детоксикираща хелаторна терапия.

Стъпките, които трябва да се следват, са дадени в Консенсусния документ за лечение на сърдечно-съдовите нарушения при пациенти с таласемия майор на Американската кардиологична асоциация (3) и от Ръководството за трансфузионно зависима таласемия на Международната федерация по таласемия (1) и включват:

- незабавно започване на хелаторна терапия с 24-часова продължителна непрекъсната интравенозна инфузия с дефероксамин 50 мг/кг;
- непрекъснато електрокардиографско и хемо-

намично мониторинг;

- emergency echocardiography at patient's bed to confirm the diagnosis and exclude other causes such as pulmonary thromboembolism and pericardial effusion;
- introduction of deferiprone 75 mg/kg;
- maintaining the hemodynamics with adequate brain and renal perfusion, avoidance of aggressive inotropic treatment, which has adverse effects, since these drugs deteriorate the iron-mediated oxidative stress;
- in TM patients, arterial blood pressure is usually low and should not be corrected when adequate brain and renal perfusion is maintained;
- diuretics should be administered with caution, in minimal doses due to the need to maintain adequate preload. If necessary, ultrafiltration can be used;
- in hepatic impairment (there are frequent hepatitis C infections in these patients) and decreased synthetic function, infusion of albumin is recommended;
- arrhythmias (common in these situations) usually respond to chelation therapy. Electrolyte disturbances should be corrected, possibly including magnesium infusions for ventricular arrhythmias. Amiodarone should be administered. In hemodynamically significant arrhythmias; beta blockers might be included in hemodynamically stable patients;
- it is necessary to maintain strict glycemic control, with insulin-potassium infusion having a beneficial effect on inotropic cardiac properties.
- hydrocortisone may be applied in impaired adrenal stress response;
- calcium, magnesium, vitamin D correction, carnitine if necessary; examination of the thyroid, liver and kidney function and corresponding correction;
- hemoglobin values should be maintained between 110 and 120 g/L with frequent and small volume transfusions.
- patients should be examined for concomitant acute infections;
- no data on initiation of ACE inhibitors treatment or ARBs in acute decompensation and their inclusion in the therapeutic plan is limited by low arterial blood pressure. Inclusion of beta blockers is preferred because of the reduced risk of arrhythmias compared to ACE inhibitors and ARBs;
- MRI should be conducted as soon as possible to measure $T2^*$, and in values above 20 the possibility of myocarditis should be examined following the MRI myocarditis protocol;

- динамично мониториране;
- ехокардиография в рамките на спешност до леглото на болния, за да се потвърди диагнозата и изключване на други причини, като белодробен тромбоемболизъм, перикарден излив;
- максимално бързо включване на деферипрон 75 мг/кг;
- поддържане на хемодинамиката с адекватна мозъчна и бъбречна перфузия, избягване на агресивно инотропно лечение, което е с неблагоприятни последици, защото тези медикаменти влошават желязо-медиацията оксидативен стрес. При пациенти с ТМ артериалното налягане е ниско обикновено и не подлежи на корекция в случаите, когато се поддържа адекватна мозъчна и бъбречна перфузия;
- диуретиците следва да се прилагат внимателно, в минимални дози, поради необходимостта от поддържане на адекватно преднатоварване. Ако е необходимо, може а се приложи ултрафилтрация за извличане на излишните количества течност и ограничаване редуциранията на преднатоварването;
- при чернодробно засягане (чести са хепатит С инфекциите при тези пациенти) и намалена синтетична функция, се препоръчва инфузия на албумин;
- аритмиите, които са чести в тези ситуации, обикновено отговарят на хелаторното лечение. Трябва да се коригират електролитните нарушения, евентуално включване на инфузия с магнезий при камерни аритмии. При хемодинамично значими аритмии се прилага амиодарон; при хемодинамично стабилни па-

- heart transplantation is the last option since iron burden cardiomyopathies are completely reversible. Prolonged maintenance of vital organs is required in order for chelation therapy to work.

Clinical stabilization of patients is expected within two weeks or up to a month after the initiation of continuous chelation therapy with clinical improvement preceding myocardial iron removal. Deferasirox has not been studied in HF and is not recommended in renal dysfunction. Prolonged deferoxamine intravenous infusion requires careful maintenance of the venous route, anticoagulation and sterility. After management of the acute moment, a 24-hour subcutaneous infusion may be initiated.

CONVENTIONAL HF TREATMENT

Therapeutic regimens for HF treatment with decreased EF have proven efficacy in reducing mortality and hospitalizations for HF and are presented in the current recommendations. These beneficial results have not been tested in TM patients, but it is widely accepted that major drug classes of ACE inhibitors, ARBs, beta blockers and mineral-corticoid antagonists should be also used in patients with thalassemia and myocardial dysfunction. The most frequent precaution when prescribing is low blood pressure, therefore it is always recommended to start with low doses and titrate slowly (1).

In a study by Derchi (36) including patients with a mean age of 26, 102 (19.5%) out of 524 TM patients have been prescribed cardiac therapy. The most commonly prescribed group of medications were: ACE inhibitors - 81 (15.5%), followed by diuretics - 39 (7.4%), beta blockers - 24 (4.6%), antiarrhythmics 16 (3.1%), and digoxin - only 8 patients (1.5%).

Table 2. Drugs used for treatment of myocardial dysfunction and HF in TM patients (1)

Class	Drug	Dosage
ACE inhibitor	ramipril	1.25-10 mg/x1 daily
ACE inhibitor	enalapril	2.25-20 mg/x2 daily
ACE inhibitor	captopril	6.25-50 mg/x3 daily
ACE inhibitor	lizinopril	2.5-40 mg/x1 daily
ACE inhibitor	perindopril	2-16 mg/x1 daily
ARBs	lozartan	25-150 mg/x1 daily
ARBs	valsartan	20-160 mg/x2 daily
ARBs	candesatran	4-32 mg/x1 daily
Beta blockers	bisoprolol	1.25-10 mg/x1 daily
Beta blockers	carvedilol	3.125-50 mg/x2 daily
Aldosterone antagonist	spironolactone	12.5-50 mg/x2 daily
Aldosterone antagonist	eplerenone	25-50 mg/x1 daily

- циенти може да се включат и бета-блокери;
- стриктен гликемичен контрол е необходимо да се поддържа, като инфузията инсулин с калий има благоприятно влияние върху инотропните свойства на сърцето;
 - при неадекватен адреналинов отговор към стреса може да се приложи хидрокортизон;
 - корекция на калций, магнезий, вит. Д, карнитин при необходимост; изследване на щитовидната, чернодробната и бъбречна функция и съответна корекция;
 - стойностите на хемоглобина да се поддържат между 110 и 120 г/л с чести и малки по обем трансфузии;
 - да се изследват пациентите за съпътстващи остри инфекции;
 - няма данни за започване на лечение с АСЕ-инхибитори или ангиотензин-рецепторни блокери при остра декомпенсация и включването им в терапевтичния план е ограничено от ниското АН. Предпочита се включването на бета-блокери, заради редуциране риска от аритмии, пред това на АСЕ-инхибиторите и АРБ;
 - възможно най-бързо да се проведе ЯМР за измерване на T2* и при стойност над 20 да се изследва възможността за наличие на миокардит с ЯМР протокол за миокардит;
 - сърдечната трансплантация е възможно най-последната опция, защото кардиомиопатията от желязно обременяване е напълно обратима, като за целта е необходимо продължително поддържане на жизнените органи, за да работи хелаторното лечение.

Клинично стабилизиране на пациентите се очаква в рамките на две седмици, до месец след започване на непрекъсната хелаторна терапия, като клиничното подобрене предхожда изчистването на желязо от миокарда. Деферасирокс не е изследван при СН и не се препоръчва при нарушена бъбречна функция. Продължителната венозна инфузия с дефероксамин изисква внимателно поддържане на венозния път, антикоагулация и стерилност. След овладяване на острия момент, може да се премине към 24-часова подкожна инфузия.

ЛЕЧЕНИЕ С КОНВЕНЦИОНАЛНИ ЛЕКАРСТВА ЗА СН

Терапевтичните схеми за лечение на СН с потиснатата ФИ са с доказана ефективност по отношение редуциране на смъртността и хоспитализациите за СН и са представени в съвременните препоръки.

The recommended drugs for the treatment of myocardial dysfunction and HF in TM from the Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassemia are presented in Table 2.

FUTURE THERAPEUTIC OPTIONS

The clarification of the role of L-type calcium channels in the development of myocardial iron burden was followed by the initiation of clinical trials to evaluate the effectiveness of calcium blockers in addition to chelation therapy. A small study demonstrated the benefit of using amlodipine with standard chelation therapy (37). A small cohort of 15 TM patients was divided into two groups: amlodipine was added to the first and placebo to the second in combination with chelation therapy. T2* values were studied at baseline, at the 6th and 12th months. In the amlodipine group, T2* of the heart increased significantly in the 6th month - from 217 ± 7.2 ms to 28.2 ± 7.9 ms; $p=0.007$ and at 12 months further to 28.3 ± 8.0 ms; $p=0.03$. No change was observed in the control group but there was a difference in the T2* values between the two groups at 6 months: 28.2 ± 7.9 and 24.7 ± 7.8 ms; $p=0.03$. The conclusion is that amlodipine, added to standard chelating therapy, may be a new strategy in the prevention of organ damage from iron burden, especially in tissues where the entry of iron ions is associated with calcium channels, as is in the heart (37). Currently, the second and third phase of two other trials are being conducted: *Amlodipine in the Prevention and Treatment of Iron Overload in Patients With Thalassemia Major (AmloThal, NCT01395199)* and *Amlodipine for Myocardial Iron in Thalassemia (AMIT, NCT02065492)* and the results are expected soon.

Nowadays, cardiac damages in hemoglobinopathies are characterized by a startling paradox. Among the patients with various hemoglobin defects, those with the highest quality of life and best monitored vascular status are the ones with the worst defects. Patients with transfusion-dependent thalassemia visit specialized centers and have access to all recommended diagnostic and therapeutic strategies, so our attention should be directed to non-transfusion-dependent thalassemia. It is necessary to implement strategies for early intervention and prevention of cardiovascular complications in these patients.

Address for correspondence:

Mariya Dimova
St. Marina University Hospital
1 Hristo Smirnenski Blvd
9010 Varna
e-mail: mdimovabg@yahoo.fr

Тези благоприятни резултати не са тествани и при пациенти с ТМ, но е широко прието приложението на основните класове медикаменти: АСЕ-инхибитори, АРБ, бета-блокери и минерал-кортикоидни антагонисти да бъдат прилагани и при пациенти с таласемия и миокардна дисфункция. Най-честото съображение, което се има предвид при тяхното предписване, е ниското артериално налягане, затова се препоръчва винаги да се стартира с ниски дози и да се титрира бавно (1).

В проучването на Derchi (36) от 524 пациенти с ТМ на средна възраст 26,17 години кардиологична терапия е изписвана на 102 пациенти (19,5%). Най-често предписваната група медикаменти са АСЕ-инхибиторите – на 81 (15,5%), следвани от диуретиците – на 39 (7,4%), бета-блокери – на 24 (4,6%), антиаритмични медикаменти – на 16 (3,1%) и дигоксин – само на 8 пациенти (1,5%).

Препоръчаните лекарства за лечение на миокардна дисфункция и СН при пациенти с ТМ от Ръководството за лечение на пациенти с трансфузионно зависима таласемия са представени на Табл. 2.

БЪДЕЩИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ВЪЗМОЖНОСТИ

Изясняването на ролята на L-тип калциевите канали в развитието на миокардното желязно отлагане се последва от започването на клинични проучвания, които да оценят ефективността на калциевите блокери като допълнение към хелаторното лечение. Едно малко проучване доказва ползата от приложение на амлодипин към стандартната терапия с хелатори (37). Включена е малка кохорта от 15 пациенти с ТМ, която е разделена две групи, като на едната група е добавен амлодипин, а на другата плацебо към хелаторното лечение. T2* стойности са изследвани в началото, на 6-ия и на 12-ия месец. В групата, лекувана с амлодипин, T2* на сърце се повишава сигнификантно на 6-ия месец от 21,7±7,2 мсек на 28,2±7,9, p=0,007 и на 12-ия месец допълнително на 28,3±8,0 мсек, p=0,03. Промяна в контролната група не е наблюдава, но се установява разлика в стойността на T2* между двете групи на 6-ия месец: 28,2±7,9 мсек към 24,7±7,8 мсек p=0,03. Изводът: че амлодипин, добавен към стандартната терапия с хелатори, може да бъде нова стратегия в превенцията на органно увреждане от желязното депониране, особено в тъкани, където навлизането на желязния йон е свързано с калциевите канали, както е в сърцето (37). В момента се провеждат II и III фаза на други две проучвания *Amlodipine in the Prevention*

REFERENCES

1. Capellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A, Viprakasit V, Guidelines for the treatment of transfusion dependent thalassemia (TDT), 3rd edition 2014
2. Farmakis D, Triposkiadis F, Lekakis J, Parissis J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 479–489
3. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, Bozkurt B, Cohen AR, Galanello R, Hoffman TM, Kiernan MS, Lerakis S, Piga A, Porter JB, Walker JM, Wood J; American Heart Association Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. Cardiovascular function and treatment in thalassemia major: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013;128:281–308
4. Carpenter JP, He T, Kirk P, Roughton M, Anderson LJ, de Noronha SV, Sheppard MN, Porter JB, Walker JM, Wood JC, Galanello R, Forni G, Catani G, Matta G, Fucharoen S, Fleming A, House MJ, Black G, Firmin DN, St Pierre TG, Pennell DJ. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. *Circulation* 2011;123:1519–1528.
5. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol* 2004;127:348-55
6. Chouliaras GL, Kattamis A, Berdoukas V, et al. Cardiac magnetic resonance in transfusion dependent thalassaemia: assessment of iron load and relationship to left ventricular ejection fraction. *Br J Haematol* 2010;151:397-401.
7. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, Wu D, Taylor J, Westwood MA, Anderson LJ, Pennell DJ. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009;120:1961–1968
8. Hider RC, Liu ZD. Emerging understanding of the advantage of small molecules such as hydroxypyridinones in the treatment of iron overload. *Curr Med Chem*. 2003;10:1051–1064.
9. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, Roughton M, Assomull R, Nair SV, Walker JM, Pennell DJ. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115:1876–1884
10. Galanello R, Campus S. Deferiprone chelation therapy for thalassemia major. *Acta Haematol*. 2009;122:155–16

and Treatment of Iron Overload in Patients With Thalassemia Major (AmlThal, NCT01395199) и Amlodipine for Myocardial Iron in Thalassemia (AMIT, NCT02065492), чиито резултати се очакват. В днешно време сърдечните увреждания при хемоглобинопатии се характеризират със стряскащ парадокс. Сред пациентите с различни хемоглобинови дефекти тези, които са с най-високо качество на живот и най-добре проследяван сърдечно-съдов статус, са тези с най-тежките дефекти. Пациентите с трансфузионно зависима таласемия посещават специализирани центрове и имат достъп до всички препоръчани диагностични и терапевтични стратегии, което обръща вниманието ни към нетрансфузионно зависимата таласемия. Необходимо внедряване на стратегии за ранно обхващане и превентиране на сърдечно-съдовите усложнения при тези пациенти.

Адрес за кореспонденция:

Мария Димова
Факултет по медицина
Медицински университет – Варна
ул. „Марин Дринов“ 55
9002 Варна
e-mail: mdimovabg@yahoo.fr

11. Ha SY, Mok AS, Chu WC, Rasalkar DD, Cheuk DK, Chiang AK, Ho MH, Chan GC. Intermediate-term evaluation of a practical chelation protocol based on stratification of thalassemic patients by serum ferritin and magnetic resonance imaging cardiac t2*. Hemoglobin. 2011;35:199–205
12. Au WY, Lee V, Lau CW, Yau J, Chan D, Chan EY, Cheung WW, Ha SY, Kho B, Lee CY, Li RC, Li CK, Lin SY, Ling AS, Mak V, Sun L, Wong KH, Wong R, Yuen HL. A synopsis of current care of thalassaemia major patients in Hong Kong. Hong Kong Med J. 2011;17:261–266.
13. Smith GC, Alpendurada F, Carpenter JP, Alam MH, Berdoukas V, Karagiorga M, Ladis V, Piga A, Aessopos A, Gotsis ED, Tanner MA, Westwood MA, Galanello R, Roughton M, Pennell DJ. Effect of deferiprone or deferoxamine on right ventricular function in thalassemia major patients with myocardial iron overload. J Cardiovasc Magn Reson. 2011;13:3
14. Porter JB, Wood J, Olivieri N, et al. Treatment of heart failure in adults with thalassemia major: response in patients randomised to deferoxamine with or without deferiprone. J Cardiovasc Magn Reson. 2013;15(1):38. Published 2013 May 20. doi:10.1186/1532-429X-15-38
15. Galanello R, Campus S, Origa R. Deferasirox: pharmacokinetics and clinical experience. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2012;8:123–134
16. Vichinsky E, Bernaudin F, Forni GL, Gardner R, Hassell K, Heeney MM, Inusa B, Kutlar A, Lane P, Mathias L, Porter J, Tebbi C, Wilson F, Griffel L, Deng W, Giannone V, Coates T. Long-term safety and efficacy of deferasirox (Exjade) for up to 5 years in transfusional iron-overloaded patients with sickle cell disease. Br J Haematol. 2011;154:387–397
17. Exjade (deferasirox) US Prescribing Information. T2013-04. January 2013.
18. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, Ibrahim H, Li CK, Viprakasit V, Elalfy MS, Kattamis A, Smith G, Habr D, Domokos G, Roubert B, Taher A. Continued improvement in myocardial T2* over two years of deferasirox therapy in β -thalassemia major patients with cardiac iron overload. Haematologica. 2011;96:48–54
19. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, Chan LL, El-Beshlawy A, Aydinok Y, Ibrahim H, Li CK, Viprakasit V, Elalfy MS, Kattamis A, Smith G, Habr D, Domokos G, Roubert B, Taher A. Deferasirox for up to 3 years leads to continued improvement of myocardial T2* in patients with β -thalassemia major. Haematologica. 2012;97:842–848
20. Wood JC, Glynos T, Thompson A, Giardina P, Harmatz P, Kang BP, Paley C, Coates TD. Follow-up report on the 2-year cardiac data from a deferasirox monotherapy trial. Am J Hematol. 2010;85:818–819

21. Pathare A, Taher A, Daar S. Deferasirox (Exjade) significantly improves cardiac T2* in heavily iron-overloaded patients with beta-thalassemia major. *Ann Hematol.* 2010;89:405–409.
22. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in β -thalassemia major (CORDELIA). *Blood.* 2014;123(10):1447–54.
23. Evans P, Kayyali R, Hider RC, Eccleston J, Porter JB. Mechanisms for the shuttling of plasma non-transferrin-bound iron (NTBI) onto deferoxamine by deferiprone. *Transl Res.* 2010;156:55–67.
24. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C, Chouliaras G, Berdoukas V. Normalisation of total body iron load with very intensive combined chelation reverses cardiac and endocrine complications of thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2010;148:466–475
25. Farmaki K, Tzoumari I, Pappa C. Oral chelators in transfusion-dependent thalassemia major patients may prevent or reverse iron overload complications. *Blood Cells Mol Dis.* 2011;47:33–40
26. Alpendurada F, Smith GC, Carpenter JP, Nair SV, Tanner MA, Banya W, Dessi C, Galanello R, Walker JM, Pennell DJ. Effects of combined deferiprone with deferoxamine on right ventricular function in thalassaemia major. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:8
27. Telfer PT, Warburton F, Christou S, Hadjigavriel M, Sitarou M, Kolnagou A, Angastiniotis M. Improved survival in thalassemia major patients on switching from desferrioxamine to combined chelation therapy with desferrioxamine and deferiprone. *Haematologica.* 2009;94:1777–1778
28. Galanello R, Agus A, Campus S, Danjou F, Giardina PJ, Grady RW. Combined iron chelation therapy. *Ann NY Acad Sci.* 2010;1202:79–86
29. Lal A, Porter J, Sweeters N, Ng V, Evans P, Neumayr L, Kurio G, Harmatz P, Vichinsky E. Combined chelation therapy with deferasirox and deferoxamine in thalassemia. *Blood Cells Mol Dis.* 2013;50:99–104
30. Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Wiangnon S, Jetsrisuparb C. Retrospective study on the combination of desferrioxamine and deferasirox for treatment of iron-overloaded thalassaemic patients: first evidence of more than 2 years. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2010;32:400–403
31. Maggio A, Vitrano A, Capra M, Cuccia L, Gagliardotto F, Filosa A, Romeo MA, Magnano C, Caruso V, Argento C, Gerardi C, Campisi S, Violi P, Malizia R, Cianciulli P, Rizzo M, D'Ascola DG, Quota A, Prossomariti L, Fidone C, Rigano P, Pepe A, D'Amico G, Morabito A, Gluud C. Long-term sequential deferiprone-deferoxamine versus deferiprone alone for thalassaemia major patients: a randomized clinical trial. *Br J Haematol.* 2009;145:245–254
32. Pennell DJ, Carpenter JP, Roughton M, Cabantchik Z. On improvement in ejection fraction with iron chelation in thalassemia major and the risk of future heart failure. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13:45.
33. Patel N, Gonsalves CS, Malik P, Kalra VK. Placenta growth factor augments endothelin-1 and endothelin-B receptor expression via hypoxia-inducible factor-1 alpha. *Blood* 2008;112(3):856–865
34. Piga A, Longo F, Duca L, et al. High nontransferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major. *Am J Hematol* 2009;84:29–33.
35. Zanninelli G, Breuer W, Cabantchik ZI. Daily labile plasma iron as an indicator of chelator activity in Thalassaemia major patients. *Br J Haematol.* 2009;147:744–75
36. Derchi G, Formisano F, Balocco M, Galanello R, Bina P, Dessi C, Piga A, Donato G, Cappellini M, Cassinerio M, Quarta G, Melpignano A, Forni GL; Clinical management of cardiovascular complications in patients with thalassaemia major: a large observational multicenter study. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12 (3): 242–246.
37. Fernandes JL, Sampaio EF, Fertrin K, Coelho OR, Loggetto S, Piga A, Verissimo M, Saad ST. Amlodipine reduces cardiac iron overload in patients with thalassemia major: a pilot trial. *Am J Med* 2013;126:834–837.