

درمان ترکیبی دسفرال و دفریپرون در بهبود عملکرد قلب در بتا تالاسمی ماژور

دکتر نورمحمد نوری^{*}، دکتر پیمان عشقی^{**}، دکتر ایرج شهرامیان^{***}

* استاد گروه کودکان، مرکز تحقیقات سلامت کودکان و نوجوانان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی

** دانشیار گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی تهران، دانشکده پزشکی تاریخ دریافت مقاله: ۸۸/۳/۶

*** دستیار کودکان، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، دانشکده پزشکی تاریخ پذیرش مقاله: ۸۸/۸/۲۴

چکیده

زمینه و هدف: عوارض قلبی ناشی از اضافه بار آهن شایع ترین علت مرگ و میر در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور است. مطالعه حاضر کارایی روش درمان ترکیبی دسفرال-دفریپرون را در بهبود عملکرد قلبی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور مورد بررسی قرار می دهد.

مواد و روش کار: این مطالعه نیمه تجربی آینده نگر بر روی مبتلایان به بتا تالاسمی ماژور بالای ۸ سال مراجعه کننده به بیمارستان علی اصغر (ع) زاهدان طی سال ۱۳۸۳-۱۳۸۴ که در اکوکاردیوگرافی داپلر روتین سالیانه اندکس های دیاستولیک قلبی کمتر از حد نرمال داشتند و علائم بالینی واضحی نداشتند، انجام شد. پس از آزمایشات اولیه، اکوکاردیوگرافی به سه روش دو بعدی، M-mode و داپلر جهت اندازه گیری اندکس های عملکرد دیاستولیک قلب چپ و راست انجام شد. بیماران به مدت یکسال تحت درمان ترکیبی دسفرال (دو شب در هفته به میزان ۳۰-۴۰ mg/kg/day) و دفریپرون (۷۵ mg/kg/day سه بار در روز) قرار گرفتند. در پایان طرح مجدداً اندکس های قلبی اندازه گیری شد. آنالیز داده ها با استفاده از آزمون t و نرم افزار SPSS انجام شد و $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها: از ۳۸ بیمار که تحت درمان ترکیبی (دسفرال-دفریپرون) قرار گرفتند ۱۹ دختر با میانگین سنی $16/9 \pm 3/1$ سال و ۱۹ پسر با میانگین سنی $17/3 \pm 2/6$ سال بودند. از اندکس های دیاستولیک قلب راست نسبت PEP/ET به صورت معنی داری بعد از درمان کاهش یافته بود ($P < 0.05$). ولی در سایر اندکس ها اختلاف معنی داری بین قبل و بعد از درمان وجود نداشت ($P > 0.05$). اندکس های دیاستولیک قلب چپ به صورت معنی داری بعد از درمان کاهش یافته بودند ($P > 0.05$) ولی در peak-A-Velocity بطن چپ اختلاف معنی داری قبل و بعد از درمان وجود نداشت ($P > 0.05$). اندکس های سیستولیک قلب چپ به صورت معنی داری بعد از درمان افزایش یافته بودند ($P < 0.05$). همچنین MPI و LVMI نیز بعد از درمان ترکیبی کاهش معنی داری را از نظر آماری نشان دادند ($P < 0.05$).

نتیجه گیری: طبق یافته های این مطالعه پس از یکسال درمان ترکیبی با دسفرال-دفریپرون در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور پیشرفت قابل ملاحظه ای در بهبود عملکرد سیستولیک و دیاستولیک قلب چپ و عملکرد دیاستولیک قلب راست مشاهده می شود. (مجله طبیب شرق،

دوره ۱۱، شماره ۴، زمستان ۱۳۸۸، ص ۳۵ تا ۴۲)

کلیدواژه ها: بتا تالاسمی ماژور، دسفرال، دفریپرون، اکوکاردیوگرافی

مقدمه

بتا تالاسمی ماژور فرم هموزیگوت بتا تالاسمی است که ناشی از جهش در ژن β گلوبین می باشد. این جهش موجب نقص در خونسازی و یک آنمی مزمن شدید می شود. معمولاً شروع این آنمی همولیتیک شدید و پیشرونده در شش ماهه دوم زندگی و همزمان با شروع سنتز زنجیره های β و جایگزینی آنها به جای

هموگلوبین جنینی است. مبتلایان به β تالاسمی ماژور با شروع آنمی همولیتیک نیازمند ترانسفوزیون های مکرر جهت ادامه بقا می باشند.^(۱-۳) وابستگی مادام العمر این بیماران به دریافت خون و انجام ترانسفوزیون های مکرر منجر به افزایش بار آهن در بدن ایشان می شود.^(۵،۴) افزایش بار آهن عوارض متعددی به

دنبال دارد که از جمله مهم ترین آنها عوارض قلبی می باشد.^(۳-۶) به طوری که شایع ترین علت مرگ و میر در این افراد عوارض قلبی ناشی از افزایش بار آهن است.^(۴-۶) اختلال عملکرد بطن چپ و نارسایی قلبی که به دنبال یک پروسه طولانی مدت ایجاد می شود معمولاً به درمان مقاوم است و پروگنوز ضعیفی دارد. آریتمی های قلبی از جمله دیگر عوارض قلبی افزایش بار آهن در این بیماران می باشد.^(۷) بنابراین بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور نیازمند استفاده از شلاتورهای آهن به منظور کاهش بار آهن می باشند.^(۶،۷) دسفرال اولین دارو از این دسته می باشد که مورد استفاده قرار گرفته است. اما علی رغم استفاده از آن به دلیل کمپلینس ضعیف به دسفرال و نیز تاثیر کمتر این دارو بر آهن میوکارد نسبت به آهن کبد میزان بقای بیماران کم است. در سال ۱۹۹۹ از یک شلاتور دیگر آهن به نام دفریپرون به صورت خوراکی استفاده شد که تصور می رفت در کاهش بار آهن میوکارد موثرتر از دسفرال باشد اما تاثیر آن بر کبد ضعیف تر از دسفرال است.^(۹،۸)

احتمالاً کارایی دفریپرون در کاهش بار آهن قلب به این دلیل است که مولکول deferiprone کوچک و لیپوفیل است و عبور آن از جدار سلول های عضلانی قلب به آسانی صورت می گیرد از طرف دیگر پایداری اتصال آهن به دفریپرون کمتر از دسفرال است. با توجه به خصوصیات فوق اولین بار درمان ترکیبی دسفرال و دفریپرون برای کاستن بار آهن توسط Wonke پیشنهاد گردید. فرضیه پیشنهادی وی این بود که آهن باند شده به دفریپرون به راحتی از قلب خارج و بخشی از آن که از دفریپرون جدا می گردد، در اتصال پایدار با دسفرال در جریان خون قرار می گیرد و بدین ترتیب دفع آهن از عضله قلب افزایش می یابد. (این پدیده را اثر Shuttle می گویند). با توجه به توضیحات فوق الذکر درمان توام دفریپرون و دسفرال در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با کاهش آهن قلب مفید به نظر می رسد. در مطالعه Tunner و همکاران در سال ۲۰۰۸ درمان ترکیبی دسفرال و دفریپرون در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با

سیدروزیس شدید میوکارد در همراهی با اختلال عملکرد بطن چپ باعث کاهش آهن میوکارد و بهبود عملکرد قلب گردید.^(۱۰) Aydinok و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان دادند که درمان توام دفریپرون و دسفرال در کاهش آهن میوکارد و بهبود عملکرد قلب ارجح تر از درمان با هر کدام به تنهایی است.^(۱۱) Kolnagou و همکارانش بیان داشتند که مولکول دفریپرون ۵ بار کوچک تر از دفروکسامین است و خاصیت لیپوفیل بیشتری دارد در نتیجه از قدرت بالاتری برای نفوذ به سلول های قلبی برخوردار می باشد. کمپلکس آهن و دفریپرون خاصیت هیدروفیلی بیشتری نسبت به دفریپرون به تنهایی دارد بنابراین سریع تر از بدن دفع می گردد. سرعت بالاتر دفع دسفرال از خون در مقایسه با دفریپرون باعث می گردد که قدرت اثر دسفرال جهت آهن زدایی سلول های قلب کمتر باشد. دفریپرون بر خلاف دسفرال می تواند آهن را از ترانسفرین گرفته و دفع نماید و در نتیجه باعث کاهش سرعت رسوب آهن در میوکارد گردد.^(۱۲) به این ترتیب این دو دارو در درمان توام می توانند باعث کاهش آهن میوکارد و بهبود عملکرد قلب گردند. در بررسی کارایی درمان ترکیبی دسفرال و دفریپرون بر روی عملکرد قلب از اکو کاردیوگرافی به عنوان یک روش آسان و در دسترس استفاده می شود. استفاده از اندکس های اکو کاردیوگرافی منجر به تشخیص سریع اختلال عملکرد قلبی می شود.^(۱۳،۱۴) بنابراین بر آن شدیم تا تاثیر درمان ترکیبی دسفرال و دفریپرون را به وسیله اندکس های اکو کاردیوگرافی در بهبود عملکرد قلبی بیماران بتا تالاسمی ماژور مورد بررسی قرار دهیم.

روش کار

این مطالعه به صورت نیمه تجربی و آینده نگر انجام شده است. کلیه بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور با سن بیش از هشت سال و فاقد علامت بالینی که دارای اندکس های دیاستولیک قلبی غیر طبیعی در اکو کاردیوگرافی داپلر روتین بودند و طی

SPSS و با استفاده از آمار توصیفی شامل میانگین و انحراف معیار و حداقل و حداکثر داده ها توصیف شدند. برای مقایسه قبل و بعد از درمان از آزمون Paired t-test استفاده شد و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها

۳۸ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور وابسته به ترانسفوزیون که شرایط ورود به مطالعه را داشتند طی سال ۸۳ تحت درمان ترکیبی دسفرال و دفریپرون به مدت یک سال قرار گرفتند. از نظر توزیع جنسی ۱۹ بیمار دختر (۵۰٪) و ۱۹ بیمار پسر (۵۰٪) بودند. میانگین سنی دختران $16/8 \pm 2/8$ و پسران $17 \pm 2/4$ سال بود. عوارض درمان ترکیبی دسفرال و دفریپرون در این مطالعه شامل دو مورد ترومبوسیتوپنی (۵/۲۶٪)، ۱ مورد آرترالژی (۲/۶۳٪) و ۱ مورد تهوع و استفراغ شدید (۲/۶۳٪) بود ولی شواهدی از افزایش آنزیم های کبدی و آگرانولوسیتوزیس مشاهده نشد.

کلید یافته ها در بررسی اکوکاردیوگرافیک قلب راست (Peak A velocity, Peak E velocity, E/A ratio)^۱ بجز PEP/ET^۲ که به طور معنی داری کاهش یافته بود ($P=0/001$)، تغییرات آماری معناداری نداشتند. (جدول ۱) بخش عمده ای از یافته های اکوکاردیوگرافیک قلب چپ بعد از درمان تغییرات آماری معناداری پیدا کردند اما Ejection Fraction تغییر معنی داری از نظر آماری نداشت ($P=0/03$). اندکس هایی که در قلب چپ پس از درمان به طور معناداری افزایش یافتند، عبارت بودند از: Peak E velocity ($P=0/001$)، Peak A velocity ($P=0/001$)، E/A ratio ($P=0/001$) و IVCT^۳ ($P=0/001$). اندکس هایی که پس از درمان کاهش معنی داری پیدا کردند عبارت بودند از IVRT^۴ ($P=0/001$)، MPI^۵

سال های ۸۴-۸۳ به بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) زاهدان مراجعه نمودند مورد بررسی قرار گرفتند. در ابتدا برای همه بیماران انتخاب شده بررسی آزمایشگاهی از نظر شمارش کامل سلول های خونی، سطح سرمی کلسیم، فسفر، تست های عملکرد کبدی، RF، ANA و anti-HCV انجام شد. بیماران مورد مطالعه از میان ۶۰۰ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور که حدود نیمی از آنها سن بالای ۸ سال داشتند انتخاب شدند که از این تعداد ۴۳ بیمار جهت طرح معرفی شدند که از این ۴۳ مورد نیز ۵ بیمار به دلیل این که شرایط لازم را نداشتند از مطالعه خارج شدند. (لازم به ذکر است که این بیماران قبل از ورود به مطالعه تحت درمان دفریپرون بودند). ۳۸ بیمار باقیمانده واجد شرایط (RF منفی، ANA منفی، عدم وجود ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی، عدم وجود PCR مثبت برای HCV و عدم افزایش بیش از ۵ برابری آنزیم های کبدی) پس از تکمیل فرم رضایت نامه وارد مطالعه شدند و تحت درمان ترکیبی دسفرال با دوز ۳۰-۴۰ mg/kg دو شب در هفته به وسیله پمپ دسفرال و دفریپرون با دوز ۷۵ mg/kg روزانه به صورت خوراکی و منقسم در سه نوبت قرار گرفتند. کلید بیماران در طی درمان هر سه هفته یک بار ویزیت شدند و نتایج بررسی های آنها در جداول طراحی شده بدین منظور ثبت گردید. در هر نوبت ویزیت شرح حال اخذ و معاینه فیزیکی و ثبت علائم حیاتی برای هر بیمار انجام گردید. در مورد شکایات اصلی و جدید نیز از بیماران سوال و عوارض ایجاد شده در جداول مربوطه ثبت شد. جهت پیگیری کارایی درمان ترکیبی دسفرال-دفریپرون در آغاز و پایان درمان اکوکاردیوگرافی به سه روش: M-mode، دوبعدی و داپلر انجام گرفت و هر پارامتر در سه سیکل قلبی محاسبه و میانگین آن وارد فرم مربوطه شد. بررسی توسط یک نفر کاردیولوژیست کودکان و با استفاده از دستگاه اکوکاردیوگرام ۷۰۰۰ Challenge ساخت کشوریاتالیا انجام شد.

اکوکاردیوگرافی در وضعیت خوابیده به پشت و بدون حبس تنفس در همه بیماران انجام گرفت. یافته ها با کمک نرم افزار

1 - E/A Velocity Ratio

2 - Pre-Ejection Period /Ejection Time ratio

3 - Isovolumic Relaxation time

4 - Isovolumic Contraction Time

5 - Myocardial Performance Index

بحث

کاردیومیوپاتی ناشی از تجمع آهن مهمترین عامل مرگ در بیماران تالاسمی ماژور است. علی رغم درمان وسیع بیماران با دسفرال که یک شلاتور آهن می باشد در بسیاری از بیماران تجمع آهن در میوکارد ایجاد می شود. بنابراین یک قدم مهم در کاهش مرگ و میر بیماران تالاسمی ماژور درمان سیدروز میوکارد است.^(۲۱) اگر چه دسفرال یک شلاتور مهم با قابلیت اتصال بالا به آهن می باشد اما مولکولی لیپوفیل است و قادر به عبور از دیواره سلول نیست، در مقابل دفریرون مولکولی کوچک است که از دیواره سلول عبور می کند. این تفاوت اساس اثر سینرژیک درمان ترکیبی است و این موضوع در محیط آزمایشگاهی نیز تایید شده است^(۳) البته چندین مطالعه بالینی نیز این اثر سینرژیک را تایید کرده اند ولی همچنان مطالعات کنترل شده محدودی در این زمینه انجام شده و تنها چند مطالعه اثر این درمان را با پلاسبو سنجیده اند.^(۵،۴) نتایج مطالعه حاضر نشان داد که پس از درمان ترکیبی انجام شده در بیماران تالاسمی ماژور با توجه به اندکس های اکوکاردیوگرافی پیشرفت محسوسی در بهبود عملکرد سیستولیک و دیاستولیک قلب چپ ایجاد شد. در قلب راست نیز از پیشرفت اختلال عملکرد دیاستولیک قلب جلوگیری به عمل آمد. کاهش MPI بطن چپ در این مطالعه نشانگر بهبود عملکرد سیستولیک و دیاستولیک بطن چپ و در واقع نشان دهنده افزایش عملکرد کلی قلب بود.^(۱۶،۱۵) کاهش شاخص MPI که از اندکس های دیاستولیک است نشانه بهبود عملکرد دیاستولیک بطن چپ می باشد.^(۱۷) در مطالعه اندرسون و همکارانش غلظت آهن میوکارد در دو گروه مصرف کننده دسفرال و دفریرون باهم مقایسه شد که کاهش چشمگیری را در گروه دفریرون در مقایسه با دسفرال نشان داد. در این گروه برون ده قلبی نیز به مراتب بیشتر بود که نشان دهنده اثر بهتر دفریرون بر میوکارد است.^(۱۸) در این مطالعه نیز عملکرد قلب چپ بر اساس

$(P=0/001)$ $^{\wedge}$ LVESd، $(P=0/004)$ $^{\wedge}$ LVEDd، $(P=0/002)$ $^{\wedge}$ LVESd،

ضخامت IVS در سیستول و دیاستول $(P=0/001)$ ، ضخامت

$^{\wedge}$ PW در دیاستول $(P=0/001)$ و $^{\wedge}$ LVMI $(P=0/001)$.

(جدول ۲)

جدول ۱ - متغیرهای اندازه گیری شده در قلب راست قبل و بعد از

درمان ترکیبی با دسفرال و دفریرون

شاخص اکوکاردیوگرافی	قبل از درمان (میانگین±انحراف معیار)	بعد از درمان (میانگین±انحراف معیار)	P
Peak E velocity	۵۴/۳۹±۱۲/۱۲	۵۱/۶۹±۱۳/۷۲	۰/۱۱۸
Peak A velocity	۴۴/۱۳±۸/۶۷	۴۵/۴۲±۱۲/۸۰	۰/۹۳۱
E/A velocity ratio	۱/۲۲±۰/۲۷	۱/۲۲±۰/۳۷	۰/۱۰۹
Pre-ejection period/ejection time ratio	۰/۴۳±۰/۰۶	۰/۳۹±۰/۰۵	۰/۰۰۱

جدول ۲ - متغیرهای اندازه گیری شده در قلب چپ قبل و بعد از درمان

شاخص اکوکاردیوگرافی	قبل از درمان (میانگین±انحراف معیار)	بعد از درمان (میانگین±انحراف معیار)	P
Peak E velocity	۹۳/۱۷±۲۰/۰۳	۸۲/۵۴±۲۰/۹۳	۰/۰۰۱
Peak A velocity	۵۶/۱۹±۱۳/۲۴	۵۲/۶۴±۱۶/۰۳	۰/۰۰۱
E/A velocity ratio	۱/۸۰±۰/۳۹	۱/۴۰±۰/۵۲	۰/۰۰۱
Pre-ejection period/ejection time ratio	۰/۴۲±۰/۰۵	۰/۴۰±۰/۰۵	۰/۰۰۶
Ejection fraction	۵۹/۶۴±۷/۳۹	۶۴/۵۲±۶/۸۹	۰/۰۰۳
Shortening fraction	۳۲/۰۵±۵/۰۴	۳۳/۵۵±۴/۹۵	۰/۰۳۴
Isovolumic relaxation time	۱۳۳/۰۱±۱۰/۱۰	۱۱۷/۰۱±۱۰/۱۰	۰/۰۰۱
Isovolumic contraction time	۳۶/۱۵±۱۱/۱۰	۳۲/۴۷±۹/۰۸	۰/۰۰۱
Myocardial performance index	۰/۵۴±۰/۰۱	۰/۴۰±۰/۰۱	۰/۰۰۱
Left ventricular end-diastolic dimension	۵۱/۳۲±۳/۹۸	۴۹/۶±۴/۶۱	۰/۰۰۴
Left ventricular end-systolic dimension	۳۴/۴۷±۳/۷۶	۳۳/۴۵±۳/۵۱	۰/۰۰۲
Interventricular septal dimension in diastole	۷/۱۰±۱/۵۳	۶/۳±۱/۵۲	۰/۰۰۱
Left ventricular posterior wall dimension in diastole	۵/۰۰±۱/۰۳	۴/۳۷±۱/۲۵	۰/۰۰۱
Interventricular septal dimension in systole	۱۱/۰۲±۱/۷۴	۱۰/۰۷±۱/۵۴	۰/۰۰۱
Left ventricular myocardial index	۹۳/۰۱±۲۳/۰۲	۸۴/۰۳±۲۷/۰۱	۰/۰۰۱

6 - Left Ventricular End-Diastolic dimension

7 - Left Ventricular End-Systolic dimension

8 - Interventricular Septum

9 - Posterior Wall

10 - Left Ventricular Myocardial Index

اندکس‌های سیستمولیک بعد از درمان به طور معنی داری افزایش نشان داد. که نشانگر تاثیر درمان ترکیبی در بهبود عملکرد سیستمولیک بطن چپ می باشد.^(۱۰،۱۸) در مطالعه Miggio که به طور تصادفی بر روی ۱۴۴ بیمار تالاسمی ماژور در چندین مرکز انجام شد تفاوت آشکاری از نظر کاهش مقدار آهن کبد و قلب در دو گروه مشاهده نگردید. اما در گروه دریافت کننده دفریپرون عوارض به صورت افزایش آنزیم های کبدی و لکونی در ۵ بیمار مشاهده شد که با قطع درمان این عوارض نیز مرتفع شد، اما هیچ کدام از دریافت کنندگان دفروکسامین عارضه دار نشدند. هم چنین این مطالعه نشان داد که دفریپرون موثرتر از دفروکسامین در درمان تالاسمی ماژور بود.^(۱۹) مطالعه دیگری که بر روی بیماران مبتلا به تالاسمی انجام شد ۵۴ بیمار تحت درمان با دفریپرون و ۷۵ بیمار تحت درمان با دسفرال برای شش سال پیگیری شدند که در نهایت نشان داده شد اثر حفاظتی دفریپرون بر روی قلب به مراتب بالاتر است.^(۲۰) مطالعه دیگری در سال ۲۰۰۴ نشان داد که بیماران تالاسمی ماژور مبتلا به نارسایی قلب بهبود قابل ملاحظه ای به دنبال درمان ترکیبی این دو دارو پیدا می کنند.^(۲۱) Tsirani و همکاران یک بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور را که عدم تحمل به دسفرال داشت تحت درمان ترکیبی قرار دادند که منجر به کاهش عوارض قلبی در وی شد.^(۲۲) Piga بیماران درمان شده با دسفرال و دفریپرون را برای مدت ۴ سال پیگیری کرد و با استفاده از اندکس های اکوکاردیوگرافی داپلر دریافت که عوارض قلبی در گروه دفریپرون بسیار کمتر بود.^(۲۳) Galanello و همکاران (۲۰۰۷) نشان دادند که درمان با دفریپرون به تنهایی یا در همراهی با دسفرال ارجح تر از درمان با دسفرال به تنهایی در سیدروزیس

میوکارد می باشد.^(۲۴) با توجه به مطالعات یاد شده و نیز نتایج به دست آمده در این مطالعه که در قلب چپ اندکس های دیاستولیک بطن چپ نسبت به قبل از درمان به صورت معنی داری کاهش یافت و در قلب راست نیز بعضی از اندکس ها به طور معنی داری کاهش یافت، درمان ترکیبی موثرتر به نظر می رسد. علت اصلی موریدیتی و مورتالیتی در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور رسوب آهن در میوسیت ها و نهایتا ایجاد کاردیومیوپاتی می باشد که تشخیص زودرس آن می تواند در کاهش میزان مرگ و میر و عوارض در بیماران مذکور نقش مهمی داشته باشد. با توجه به روش های تشخیصی موجود اکوکاردیوگرافی روشی ایمن، کارآمد و در دسترس است که به خوبی قادر به ارزیابی عملکرد بطن و پیگیری آن به دنبال مصرف داروهای باند کننده آهن می باشد. در مطالعه انجام شده پس از درمان ترکیبی با دسفرال و دفریپرون در بیماران تالاسمی ماژور، اکوکاردیوگرافی پیشرفت محسوسی را در عملکرد سیستمولیک و دیاستولیک قلب چپ نشان داد و در قلب راست، استفاده ترکیبی از این دو دارو از پیشرفت اختلال عملکرد دیاستولیک بطنی جلوگیری به عمل آورد. بنابراین استفاده از درمان ترکیبی فوق در بیماران تالاسمی ماژور موجب بهبود واضح عملکرد قلب شده و با جلوگیری از پیشرفت به سمت کاردیومیوپاتی تهدید کننده حیات، میزان بقا را در بین بیماران افزایش بخشیده و درمان توأم باعث کاهش محسوس مورتالیتی و موریدیتی در بیماران مبتلا می گردد.

سپاسگزاری

از همکاران محترم بخش تالاسمی مرکز بیماری های خاص حضرت علی اصغر (ع) زاهدان تشکروقدردانی می گردد.

References

1. Olivieri NF, Nathan DG. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. N Engl J Med 1994; 331:574-578.

2. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89:1187-1193.
3. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta thalassemia major in the UK: data from the UK Thalassemia Register. *Lancet* 2000;355:2051-2052.
4. Borgna Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine or deferiprone treated patients with thalassemia major. *Blood* 2006; 107:3733-3737.
5. Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A. Cardiac status in well treated patients with thalassemia major. *Eur J Haematol* 2004;173:359-366.
6. Caro J, Huybrechts KF, Green TC. Estimates of the effect on hepatic iron of oral deferiprone compared with subcutaneous desferrioxamine for treatment of iron overload in thalassemia major. *BMC Blood Disord* 2002;2:4.
7. Wonke B, Wright C, Hoffbrand AV. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine. *Br J Haematol* 1998;103:361-364.
8. Porter JB. Practical management of iron overload. *Br J haematol* 2001;115:239-252.
9. Westwood MA, Anderson LJ, Maceria AM. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. *J Magn Reson Imag* 2006;85:315-319.
10. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:12.
11. Aydinok Y, Ulger Z, Nart D, et al. A randomized Controlled 1-year study of daily deferiprone plus twice weekly desferrioxamine compared with daily deferiprone monotherapy in patients with thalassemia major. *Haematologica* 2007;92:1599-1606.
12. Kolnagou A, Fessas C, Papatryphonas A, et al. Prophylactic use of deferiprone (L1) and resonance imaging T2 or T2* for preventing heart disease in thalassemia. *Br J Haematol* 2004;127:360-369.
13. Borer JS, Henry WL, Epstein SE. Echocardiographic observations in patients with systemic infiltrative disease involving the heart. *Am J Cardiol* 1977;39:184-188.
14. Daar S, Pathare AV. Combined therapy with deferoxamine and deferiprone in beta thalassemia major patient with transfusional iron overload. *Ann Hematol* 2006;85:315-319.
15. Jessup M, Manno CS. Diagnosis and management of iron-induced heart disease in thalassemia major. *Ann NY Acad Sci* 1998;850:242-249.
16. Grady RW, Berdoukas VA, Rachmilewitz EA and Giardina PJ. Optimizing chelation therapy: combining deferiprone and desferrioxamine. *Blood* 1999;96:604.

17. Ucar T, Ileri T, Atalay S, et al. Early detection of myocardial dysfunction in children with beta-thalassemia major. *Int J Cardiovasc Imag* 2009;25:379-386.
18. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, et al. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassemia. *Lancet* 2002;360:516-20.
19. Maggio AD, Amico G, Morabito A, et al. Deferiprone versus Deferoxamine in Patients with Thalassemia Major: A randomized clinical trial. *Blood Cells Molecu Dis* 2002;28:196-208.
20. Wanless IR, Sweeney G, Dhillon AP, et al. Lack of progressive hepatic fibrosis during long term therapy with deferiprone in subjects with transfusion dependent beta thalassemia. *Haematologica* 2005;90:1309-1314.
21. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, et al. Heart failure beta thalassemia. *Am J Med* 2001;111:349-354.
22. Piga A, Longo F, Consolati A. Mortality and morbidity in thalassemic with conventional treatment. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:11-13.
23. Piga A, Caglioti C, Fogliacco E and Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major. *Haematologica* 2003;88:489-496.
24. Galanello R. Deferiprone in the treatment of transfusion-dependent thalassemia: a review and perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(5):795-805.

Combined Therapy with Desferal and Deferiprone in Improvement of Heart Function in Thalassemic Patients

Noori Noor Mohammad, MD*; Eshghi Peyman, MD**; Shahramian Iraj, MD***

Received: 27/May/2009

Accepted: 15/Nov/2009

Background: Cardiac complications due to iron overload are the most common causes of death in patients with major thalassemia. This study assessed the efficacy of iron chelating by desferal-L1 in improvement of cardiac function in patients with major thalassemia.

Methods and Materials: Patients older than 8 years old with major thalassemia that were admitted to hematology ward of Ali-e-Asghar hospital of Zahedan in 2005-2006 and had lower than normal diastolic indices in annual echocardiography were considered as study population. During primary tests, indices of diastolic function of left and right hearts were calculated, using echocardiography with 2D, M-mode and Doppler then the patients were placed on a combination of desferal (30-40mg/kg/day two nights per week) and L1 (deferiprone) (75mg/kg/day, three times a day). At the end of the study, cardiac indices were calculated again. Data were using SPSS software and paired t-test and $P < 0.05$ was considered as significant level.

Results: Of 38 patients, who were treated with a combination of desferal-L1, 19 were female with the mean age of 16.9 ± 3.1 and 18 were male with the mean age of 17.3 ± 2.6 years. Diastolic indices of right ventricle had no significant difference before and after treatment except PET/ET which decreased significantly after treatment ($P < 0.05$). Of diastolic indices of left ventricle peak-E-velocity and IVRT and E/A ratio decreased significantly after treatment ($P < 0.05$). The difference of peak-A-velocity before and after treatment was not significant ($P > 0.05$). Systolic indices of left ventricle increased significantly after treatment ($P < 0.05$).

Conclusion: In this study, after one year of treatment with a combination of desferal-L1 in patients with major thalassemia, echocardiography showed improvement in left heart systolic and diastolic function. This combination therapy prevented progression of right ventricular diastolic function abnormality.

KEYWORDS: Major beta thalassemia, Echocardiography, Desferal, Deferiprone

*Prof, Research Center for Children and Adolescent's Health and Dept of Pediatric Cardiology, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.

**Associate Prof, Dept of Pediatric Hematology and Oncology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

***Resident of Pediatrics, Research Center for Children and Adolescent's Health, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.