

اثر دفریپرون - دفروکسامین بر عملکرد قلب بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور

دکتر نرگس بیگم میربهبانی^۱، دکتر باقر نیک‌بار^۲، دکتر ناصر بهنام پور^۳، اعظم رشیدباغان^{۴*}، مریم کیانی^۵، آرش نیک‌بار^۶

۱- دانشیار، فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان، مرکز تحقیقات اختلالات ایسکمیک، دانشگاه علوم پزشکی گلستان. ۲- استادیار، فوق تخصص قلب کودکان، بیمارستان

طالقانی گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان. ۳- دکتری آمار زیستی، استادیار، مرکز تحقیقات مدیریت سلامت و توسعه اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

۴- دانشجوی دکتری زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه. ۵- کارشناس پرستاری، بیمارستان طالقانی گرگان.

۶- کارشناس ارشد پزشکی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

چکیده

زمینه و هدف: دفروکسامین یک شلاتور استاندارد طلاسی در مقایسه با شلاتورهای جدیدتر است. درمان ترکیبی دفریپرون و دفروکسامین بار آهن قلبی را در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور کاهش می‌دهد. این مطالعه به منظور تعیین اثر دفریپرون - دفروکسامین بر عملکرد قلب بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور انجام گردید.

روش بررسی: در این مطالعه کوهورت تاریخی آینده‌نگر ۸ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور تحت درمان با دفروکسامین زیرجلدی به صورت تصادفی انتخاب و LVEF (حجم خروجی از قلب در هر ضربان) و فریتین سرم آنها تعیین گردید. سپس درمان دفریپرون به میزان ۱۰-۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه به همراه دفروکسامین به میزان ۵۰-۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۳ شب در هفته، به مدت سه سال انجام گردید. در پایان هر سال LVEF و فریتین سرم تعیین و ثبت شد.

یافته‌ها: میانگین فریتین انتهایی سال اول از ۳۲۴۳/۱۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ۲۶۷۲/۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در انتهای سال سوم تغییر یافت. میانگین LVEF از ۷۱/۱۲ درصد به ۶۴/۶۲ درصد تغییر یافت. ضریب همبستگی میانگین فریتین سرم با میانگین LVEF فقط در ایستگاه زمانی ۳ از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: درمان ترکیبی طی فاصله زمانی سه ساله، علی‌رغم کاهش در فریتین، LVEF نیز کاهش یافت.

کلید واژه‌ها: تالاسمی ماژور، دفریپرون، دفروکسامین، فریتین، LVEF

* نویسنده مسؤول: اعظم رشیدباغان، پست الکترونیکی rashidbaghan@yahoo.com

نشانی: گرگان، خیابان ۵ آذر، آذر دهم، ساختمان مراکز تحقیقاتی، طبقه اول، واحد یک، مرکز تحقیقات اختلالات ایسکمیک

تلفن: ۳۲۳۴۵۹۳۶-۰۱۷، نمابر ۳۲۳۵۴۹۵۷

وصول مقاله: ۱۳۹۳/۴/۱۴، اصلاح نهایی: ۱۳۹۳/۸/۵، پذیرش مقاله: ۱۳۹۳/۸/۲۰

مقدمه

آهن انباشته در بدن خواهد داشت. پیامد این امر آن است که ارگان‌های زنده بدن مانند کبد، قلب و غدد درون‌ریز با آهن انباشته می‌شود و عملکرد آنها دچار اختلال می‌گردد. سیدروسیز قلبی با تظاهر نقص قلبی، آریتمی، ورم عضله قلب، پریکاردیت و انفارکتوس میوکاردیال منجر به مرگ بیمار تالاسمی ماژور در ۷۱ درصد از موارد مرگ و میر این بیماران می‌گردد (۳). فیبروسیس کبدی به طور مستقیم با سن، تعداد واحدهای دریافت خون و غلظت آهن کبد در ارتباط است.

درمان شلاتوری آهن به منظور جلوگیری از پیامدهای هموسیدروسیز تزریق خون در تالاسمی ماژور اجتناب‌ناپذیر است. شلاتورها از سلول‌ها در برابر سمیت آهنی به دورش دفع آهن اضافی و خنثی‌سازی آهن آزاد جلوگیری می‌کند (۱).

به دنبال معرفی رژیم‌های تزریقی منظم برای نخستین بار در دهه ۱۹۶۰ توسط Orsini و پس از او Wolman و Piomelli بیماران تالاسمی توانستند تا دهه‌های دوم و سوم زندگی بقاء یابند. در ازای بهبود بقاء در نتیجه درمان با تزریق، مشکلات هموسیدروزی ناشی از تزریق پدید آمد. در این بیماران رسوب آهن در بافت پارانشیمی از سن یک سالگی و با آغاز تزریق‌های منظم خون شروع می‌شود (۱). تزریق‌ها با دریافت پکدسل‌ها انجام می‌شود. از آنجایی که هر واحد پکدسل حاوی تقریباً ۲۰۰ میلی‌گرم آهن است و یک بیمار در حدود ۲۵ واحد در سال دریافت می‌کند؛ بنابراین در غیاب شلاتور ۵ گرم آهن در هر سال در بدن بیمار انباشته می‌شود (۲). با آغاز دهه سوم زندگی یک بیمار تالاسمی ماژور در غیاب شلاتور، ۷۰ گرم

گرفتند. بیماران تحت درمان دفریپرون به میزان ۱۰۰-۵۰ mg/kg به مدت روزانه به همراه دفروکسامین به میزان ۵۰-۳۰ mg/kg به مدت ۳ شب در هفته طی سال‌های ۹۱-۱۳۸۹ (سه سال) قرار گرفتند. در پایان هر سال بیماران تحت اکوکاردیوگرافی، تعیین LVEF و فریتین سرم قرار گرفتند. اکوکاردیوگرافی در مرکز آموزشی درمانی طالقانی گرگان به فاصله ۲ هفته تا یک‌ماه پس از تزریق خون توسط یک دستگاه و یک نفر متخصص قلب انجام گردید.

در نهایت ۸ کودک (۵ پسر و ۳ دختر) مطالعه را به اتمام رساندند. چهار بیمار به دلیل عوارض گوارشی، عدم همکاری در انجام آزمایشات کنترل (ALT, CBC) و خستگی از رفت و آمدهای مکرر برای کنترل مصرف داروی دفریپرون از مطالعه خارج شدند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16، متغیرهای مرکزی و پراکندگی و رسم نمودار و جدول توصیف شدند. با توجه به کمی بودن متغیرهای فریتین و LVEF، ابتدا نرمال بودن این متغیرها در ایستگاه‌های زمانی به وسیله آزمون Shapiro-wilk بررسی شد. به این دلیل بررسی متغیرها در ۴ زمان متوالی، از روش آنالیز واریانس تکراری برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده شد. ابتدا آزمون کرویت (تقارن مرکب) برای همگنی کوواریانس‌ها به کار رفت. مقادیر فریتین سرم و LVEF در ۴ ایستگاه زمانی با استفاده از ضریب همبستگی ناپارامتریک اسپیرمن بررسی شد. مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران ۱۱۹/۱۱۹±۱۲/۲۵ سال بود. میانگین و خطای استاندارد فریتین و LVEF در زمان صفر (پیش از شروع درمان ترکیبی) و در طول سه سال درمان ترکیبی در جدول یک آمده است.

جدول ۱: میانگین فریتین و LVEF در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور تحت درمان با دفریپرون-دفروکسامین در ۴ ایستگاه زمانی

متغیر	ایستگاه زمانی (سال)	میانگین و خطای استاندارد
فریتین (mg/kg)	۰	۳۲۴۳/۱۲±۵۷۵/۳۵
	۱	۲۷۵۳/۱۲±۴۶۶/۴۷
	۲	۲۸۶۳/۵۰±۴۵۰/۰۰
LVEF (درصد)	۰	۲۶۷۲/۷۵±۴۷۷/۱۸
	۱	۷۱/۱۲±۶/۴۹
	۲	۷۱/۱۲±۵/۶۹
	۳	۶۹/۰۰±۱۵/۶۶
	۳	۶۴/۶۲±۶/۲۸

آزمون Shapiro-wilk نرمال بودن را تایید نمود. آزمون کرویت نشان داد تقارن مرکب برای فریتین برقرار نیست (P=۰/۰۰۴)؛ ولی برای LVEF برقرار است (P=۰/۰۸۳). لذا برای فریتین از آزمون جایگزین Green house-Geisser استفاده شد. آزمون اثر

دفروکسامین یک شلاتور آهن است که توسط باکتری استرپتومایسس پیلوسوس (*Streptomyces pilosus*) تولید می‌شود و نخستین بار در سال ۱۹۶۲ برای درمان هیدروسیز ناشی از تزریق خون مورد استفاده قرار گرفت (۴). در حال حاضر دفروکسامین یک شلاتور استاندارد طلائی در مقایسه با شلاتورهای جدیدتر است (۵)؛ اما نیاز به تزریق وریدی روزانه یک عیب بارز این دارو محسوب می‌شود که قبول درمان را از سوی بیماران کاهش می‌دهد (۶). دفریپرون مکمل فعال دفروکسامین است که کارایی کمتری نسبت به آن دارد. این شلاتور با داشتن اندازه کوچک می‌تواند از غشاها عبور و آهن را از بافت‌ها به جریان خون هدایت کند (۷).

کارایی دفریپرون در دفع آهن قلبی برابر و یا حتی بهتر از دفروکسامین است؛ اما توانایی آن در کاهش آهن کبدی از دفروکسامین کمتر است (۹و۸). یک آنالیز بزرگ شامل ۹ مطالعه کارآزمایی بالینی روی ۱۲۹ بیمار، کارایی دفریپرون در کاهش دادن آهن کلی بدن را نشان داده است (۱۰)؛ اما به‌طور کلی شلاتور ضعیف‌تری است و با این وجود به دلیل اندازه کوچکی که دارد؛ خیلی راحت‌تر از دفروکسامین و شلاتورهای قوی‌تر می‌تواند وارد سلول‌های قلبی شود. بنابراین درمان ترکیبی به‌طور معنی‌داری بار آهن قلبی را کاهش می‌دهد (۱۱). این درمان نخستین بار توسط Hereschko در سال ۲۰۰۰ مطرح شد (۱۲). با استفاده از درمان ترکیبی دفریپرون-دفروکسامین، ذخیره ناپایدار آهن (Labile Plasma Iron: LPI) طی ۲۴ ساعت نسبت به درمان با دفریپرون و یا دفروکسامین به تنهایی پایین‌تر نگه داشته می‌شود (۱۱).

استان گلستان به دلیل قرارگیری در حاشیه دریا دارای تعداد قابل توجهی بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور است. این مطالعه به منظور تعیین اثر دفریپرون - دفروکسامین بر عملکرد قلب بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور انجام گردید.

روش بررسی

در این مطالعه کوهورت تاریخی آینده‌نگر ۱۲ کودک مبتلا به بتاتالاسمی ماژور تحت پوشش مرکز آموزشی درمانی طالقانی گرگان به‌طور تصادفی در سال ۱۳۸۹ انتخاب شدند. بیماران تحت درمان شلاتور آهن دفروکسامین زیرجلدی ۵ شب در هفته (دوز ۵۰-۳۰ mg/kg) به مدت ۳ سال بودند.

پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه توسط والدین بیماران، میزان فریتین سرم، فاصله تزریقات، هموگلوبین قبل از تزریقات، سن، جنس، مصرف دفروکسامین زیرجلدی یا دفریپرون خوراکی ثبت شد. سپس بیماران برای بررسی اکوکاردیوگرافی و LVEF به فوق تخصص قلب ارجاع داده شدند. بیماران تحت اکوکاردیوگرافی و تعیین LVEF و فریتین سرم قرار

مطالعات کلینیکی متعددی انجام شده که نشان می‌دهند درمان ترکیبی، فواید افزایش یافته‌ای در باره آهن و عملکرد قلبی دارد (۱۹ و ۲۰).

در کارآزمایی بالینی Tanner و همکاران اثر درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون روی آهن میوکاردی در ۱۶۷ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور از ۱۲ مرکز تالاسمی در جزیره ساردینا ایتالیا انجام شد. یک گروه تحت درمان ترکیبی دفروکسامین و دفریپرون و گروه دیگر تحت درمان با دفروکسامین و پلاسبو قرار گرفتند و عملکرد قلبی به روش رزونانس مگنتیک قلبی - عروقی تعیین شد. درمان ترکیبی دفریپرون و دفروکسامین در مقایسه با دفروکسامین و پلاسبو اثرات مطلوبی در درمان اورلود آهن در بیماران تالاسمی داشت و به خصوص کاهش معنی‌داری در سیدروسیز میوکاردی و بهبود LVEF در بیماران با بار خفیف تا متوسط آهن مشاهده شد (۱۸). در مطالعه دیگری از Tanner و همکاران جمعیتی مشابه شامل ۱۶۷ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور تحت درمان استاندارد مونوتراپی دفروکسامین، به صورت آینده‌نگر تحت غربالگری قرار گرفتند و ۲۲ بیمار با سیدروسیز میوکاردی شدید غربال شدند. از این تعداد ۱۵ بیمار درمان ترکیبی دفروکسامین-دفریپرون دریافت نمودند. نتایج نشان داد درمان شلاتوری ترکیبی دفریپرون و دفروکسامین آهن میوکاردی را به طور موثر کاهش می‌دهد و عملکرد قلبی را در بیماران با سیدروسیز میوکاردی شدید و عملکرد LV ضعیف بهبود می‌بخشد (۲۱). در مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگر انجام شده توسط Berdoukas و همکاران روی ۲۳۲ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور در یونان نیز تایید شد که درمان ترکیبی دفروکسامین-دفریپرون سریع‌ترین شلاتور برای بهبود مقدار *T2 کبدی و قلبی است که نشان‌دهنده افزایش کارایی کبدی و قلبی است (۲۲). در مطالعه انجام شده Pepe و همکاران روی ۱۱۳۵ بیمار مبتلا به تالاسمی ماژور، اثر بیشتر درمان ترکیبی دفریپرون و دفروکسامین در بهبود کارایی قلبی و کبدی نسبت به دفریپرون و دفروکسامین به تنهایی به تایید رسید (۲۳).

پیشنهاد می‌شود مطالعاتی آتی با حجم نمونه بیشتری انجام شود که سن بیماران در زمان تثبیت فعالیت قلبی - عروقی بین ۲۵-۳۵ سال باشد. همچنین بهتر است مطالعات آتی در دو گروه انجام شود. به طوری که در گروه اول ابتدا دفروکسامین و سپس دفریپرون استفاده شود و در گروه دیگر عکس این حالت صورت گیرد و سپس نتایج با هم مقایسه گردد. بهتر است مطالعات با استفاده از MRI و در فاصله زمانی کوتاه‌تری انجام شود. از سوی دیگر به نظر می‌رسد بررسی EF به تنهایی کارایی لازم را ندارد و بهتر است از مجموع متغیرهایی که هر دو اختلال سیستولی و دیاستولی را بسنجند؛ استفاده گردد.

درون‌گروهی (آنالیز واریانس تکراری) نشان داد که دوره زمانی اثر آماری معنی‌داری بر میانگین فریتین و LVEF نداشته است. هرچند پروتکل درمانی دفریپرون-دفروکسامین توانست میانگین فریتین را از ۳۲۴۳/۱۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم به ۲۶۷۲/۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به طور غیرمعنی‌داری کاهش دهد. در مورد LVEF پروتکل درمانی دفریپرون-دفروکسامین ابتدا میانگین را در مرحله اول درمان نسبت به زمان پیش از شروع درمان تغییری نداد؛ ولی در نهایت به ۶۴/۶۲ درصد کاهش داد (جدول یک). این تغییرات نیز از نظر آماری معنی‌دار نبودند.

آزمون آماری همبستگی ناپارامتریک اسپیرمن رابطه آماری معنی‌داری بین میانگین فریتین سرم با میانگین LVEF در ایستگاه‌های زمانی ۲-۰ نشان نداد؛ اما براساس همین آزمون در ایستگاه زمانی ۳ بین میانگین فریتین سرم با میانگین LVEF همبستگی وجود داشت ($P=0/034$) (جدول ۲).

جدول ۲: ضریب همبستگی فریتین سرم با LVEF در ۴ ایستگاه زمانی

ایستگاه زمانی (سال)	ضریب همبستگی	P-value
۰	-۰/۴۵۳	۰/۲۶۰
۱	-۰/۵۰۴	۰/۲۰۳
۲	-۰/۱۸۵	۰/۶۶۲
۳	۰/۷۴۵	۰/۰۳۴

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه میانگین فریتین سرم با استفاده از پروتکل درمانی دفریپرون - دفروکسامین طی مدت مطالعه کاهش یافت؛ اما از نظر آماری معنی‌دار نبود. میانگین LVEF نیز طی مدت مطالعه ابتدا افزایش و سپس کاهش یافت. میانگین فریتین سرم و LVEF در چهار ایستگاه زمانی از نظر آماری رابطه معنی‌داری نداشتند. درمان شلاتوری با دفروکسامین با کاهش مرگ و میر در بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور همراه بوده است؛ اما بیماری قلبی همچنان رخ می‌دهد و به عنوان رایج‌ترین علت مرگ در این بیماران باقی مانده است. به نظر می‌رسد در افراد مذکور و بیماران با میزان بالای فریتین سرم، خطر بیماری قلبی و مرگ پیش از بلوغ بالاتر است (۱۳). علی‌رغم درمان با پرمصرف‌ترین شلاتور آهن (دفروکسامین) بخش زیادی از بیماران مبتلا به تالاسمی آهن اضافی میوکاردی دارند (۱۴ و ۱۵). اگرچه دفروکسامین یک شلاتور مهم با تمایل بسیار بالا برای آهن است؛ یک مولکول بزرگ و لیپوفیل است که به راحتی از غشاء سلول عبور نمی‌کند. در مقابل دفریپرون، کوچک و لیپوفیل است و به راحتی از غشاء عبور می‌کند (۱۶ و ۱۷). این ویژگی‌های متمایز درمان ترکیبی این دو دارو را پیشنهاد می‌کند که می‌تواند اثرات سینرژیک و افزایش یافته‌ای داشته باشد (۱۸). در این زمینه شواهدی از تحقیقات *in vitro* وجود دارد و همچنین

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی (شماره ۳۰۹۷/۳۵) مصوب معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود و با حمایت مالی آن معاونت محترم به انجام رسید. بدین وسیله از جناب آقای دکتر وحید خوری و خانم معصومه قربانی سپاسگزاری می‌گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که درمان ترکیبی قادر به کاهش سطوح فریتین در طول زمانی ۳ سال نشده است؛ ولی کاهش در LVEF علی‌رغم کاهش در فریتین می‌تواند به دلایلی نظیر کاهش تدریجی در LVEF متعاقب افزایش سن و عدم انجام آزمایش‌های MRI قلبی و عروقی و محاسبه $T2^*$ اتفاق افتاده باشد.

References

1. Prabhu R, Prabhu V, Prabhu RS. Iron overload in beta thalassemia – A review. *J Biosci Tech*. 2009; 1(1): 20-31.
2. Piomelli S. The management of patients with Cooley's anemia: transfusions and splenectomy. *Semin Hematol*. 1995 Oct; 32(4):262-8.
3. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Jun; 850:227-31.
4. Sephton-Smith R. Iron excretion in thalassemia major after administration of chelating agents. *Br Med J*. 1962; 2 (5319): 1577-80.
5. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood*. 2000 Feb; 95(4):1229-36.
6. Tamaddoni A, Ramezani MS. Comparison between Deferoxamine and Combined Therapy with Deferoxamine and Deferiprone in Iron Overloaded Thalassemia Patients. *Iran Red Crescent Med J*. 2010; 12(6): 655-9.
7. Link G, Konijn AM, Breuer W, Cabantchik ZI, Hershko C. Exploring the "iron shuttle" hypothesis in chelation therapy: effects of combined deferoxamine and deferiprone treatment in hypertransfused rats with labeled iron stores and in iron-loaded rat heart cells in culture. *J Lab Clin Med*. 2001 Aug;138(2):130-8.
8. Peng CT, Chow KC, Chen JH, Chiang YP, Lin TY, Tsai CH. Safety monitoring of cardiac and hepatic systems in beta-thalassemia patients with chelating treatment in Taiwan. *Eur J Haematol*. 2003 Jun;70(6):392-7.
9. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003 May; 88(5): 489-96.
10. Addis A, Loebstein R, Koren G, Einerson TR. Meta-analytic review of the clinical effectiveness of oral deferiprone (L1). *Eur J Clin Pharmacol*. 1999 Mar;55(1):1-6.
11. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*. 2003 Oct; 102(7):2670-7.
12. Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci*. 2000 Dec; 23(3):185-92.
13. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*. 2006 May; 107(9):3733-7.
14. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet*. 2002 Aug; 360 (9332):516-20.
15. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Westwood MA, Smith GC, Nair SV, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassemia major on deferoxamine chelation. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):543-7.
16. Brittenham GM, Griffith PM, Nienhuis AW, McLaren CE, Young NS, Tucker EE, et al. Efficacy of deferoxamine in preventing complications of iron overload in patients with thalassemia major. *N Engl J Med*. 1994 Sep; 331(9): 567-73.
17. de Franceschi L, Shalev O, Piga A, Collell M, Olivieri O, Corrocher R, et al. Deferiprone therapy in homozygous human beta-thalassemia removes erythrocyte membrane free iron and reduces KCl cotransport activity. *J Lab Clin Med*. 1999 Jan; 133(1):64-9.
18. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. 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 Apr; 115(14):1876-84.
19. Origa R, Bina P, Agus A, Crobu G, Defraia E, Dessi C, et al. Combined therapy with deferiprone and desferrioxamine in thalassemia major. *Haematologica*. 2005 Oct;90(10):1309-14.
20. Daar S, Pathare AV. Combined therapy with desferrioxamine and deferiprone in beta thalassemia major patients with transfusional iron overload. *Ann Hematol*. 2006 May;85(5):315-9.
21. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. Combined chelation therapy in thalassemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008 Feb; 10:12. doi: 10.1186/1532-429X-10-12.
22. Berdoukas V, Chouliaras G, Moraitis P, Zannikos K, Berdoussi E, Ladis V. The efficacy of iron chelator regimes in reducing cardiac and hepatic iron in patients with thalassaemia major: a clinical observational study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009 Jun; 11:20. doi: 10.1186/1532-429X-11-20.
23. Pepe A, Meloni A, Rossi G, Cuccia L, D'Ascola GD, Santodirosso M, et al. Cardiac and hepatic iron and ejection fraction in thalassemia major: multicentre prospective comparison of combined deferiprone and deferoxamine therapy against deferiprone or deferoxamine monotherapy. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Jan;15:1. doi: 10.1186/1532-429X-15-1.

Original Paper

Efficacy of deferoxamine- deferiprone on cardiac function of patients with major thalassemia

Mirbehbahani NB (M.D)¹, Nikyar B (M.D)², Behnampour N (Ph.D)³
Rashidbaghan A (M.Sc)^{*4}, Kiani M (B.Sc)⁵, Nikyar A (M.Sc)⁶

¹Associate Professor, Pediatric Hematology and Oncologist, Ischemic Disorders Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ²Assistant Professor, Pediatric Cardiologist, Taleghani Hospital of Gorgan, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ³Ph.D in Biological Statistica, Assistant Professor, Health Management and Social Development Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁴Ph.D Candidate in Cellular and Molecular Biology, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran. ⁵Nurse, Taleghani Hospital of Gorgan, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran. ⁶M.Sc, Molecular Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Deferoxamin is the current “gold standard” chelator in comparison with new chelators. Combined therapy of Deferiprone and deferoxamin reduces the cardiac iron overload in patients with major thalassemia. This study was done to evaluate the effect of defriprone-deferoxamine on heart function in patients with major thalassemia.

Methods: In this historical cohort study, 8 patients with major beta thalassemia treated by subcutaneous deferoxamine were randomly selected and LVEF (the rate of blood that exited from heart in each beat) and serum ferritin were measured. The patients were treated by deferiprone (50-100 mg/kg/day) compained with dferoxamine (30-50 mg/kg as 3 times in a week). In the end of each year, LVEF and serum ferritin of patients were measured.

Results: The ferritin level changed from 3243.12 in the first year to 2672.75 mg/kg at the end of third year. The mean of LVEF changed from 71.12% to 64.62 %. The correlation of serum ferritin and LVEF only at the end of third year was significant ($P < 0.05$).

Conclusion: Combined therapy of deferiprone-deferoxamine during 3 years reduces ferritin and LVEF in patients with major thalassemia.

Keywords: Thalassemia major, Deferiprone, Deferoxamine, Ferritin, LVEF

* **Corresponding Author:** Rashidbaghan A (M.Sc), E-mail: rashidbaghan@yahoo.com

Received 5 Jul 2014

Revised 27 Oct 2014

Accepted 11 Nov 2014