

СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ УВРЕЖДЕНИЯ ПРИ БЕТА-ТАЛАСЕМИЯ МАЙОР

Р. ТЪРНОВСКА-КЪДРЕВА, Г. ДИМИТРОВ, Т. ЯНЕВА-СИРАКОВА И Л. ВЛАДИМИРОВА

Клиника по кардиология, УМБАЛ "Александровска" – София
КВБ, Медицински университет – София

CARDIO-VASCULAR IMPAIRMENT IN THALASSEMIA PATIENTS

R. TARNOVSKA-KADREVA, G. DIMITROV, T. YANEVA-SIRAKOVA AND L. VLADIMIROVA

Cardiology Clinic, UMHAT "Alexandrovska",
Department of Internal Medicine, Medical University – Sofia

Резюме. Намаляването на детската смъртност от инфекции и недохранване в комбинация със системното приложение на хемотрансфузии е причина за нарастващия брой на възрастните с вродени анемии и свръхнатрупване на желязо. Поради възможността за генни вариации обмяната на желязо при всеки пациент може да е различна, което би обяснило и различния ефект на отделните хелатори. Основни механизми за развитие на усложнения от страна на сърдечно-съдовата система при пациентите с таласемия са отлагането на желязо и повишеният сърдечен дебит. Най-честата причина за смърт при пациентите с бета-таласемия майор (ТМ) е сърдечната недостатъчност (СН), която се развива предимно във връзка с натрупване на желязо в миокарда. Диагнозата камерна дисфункция при пациентите с ТМ се поставя по-трудно във връзка със сърдечно-съдовата адаптация при хронична анемия и в етапа, когато пациентите с ТМ нямат обременяване с желязо. Ключова роля за ранното доказване на повишеното съдържание на желязо в миокарда при ТМ има неговата количествена оценка с помощта на T2* магнитно-резонансна томография. Най-важният предиктор за развитие на СН е T2*сърце < 10 ms. Първият принцип на лечението на острата СН е контрол на кардиотоксичността на свободното желязо с помощта на постоянна венозна инфузия на високи дози дефероксамин, подпомогнати от орален деферипрон. Лечението изисква внимателно дозиране на диуретиците и кардиоинотропните средства. Най-често срещаните аритмии при ТМ са надкамерните и главно предсърдното мъждене, като с нарастване на отлагането на желязо расте и рискът от камерни аритмии. Адекватното хелаторно лечение и профилактиката водят до значимо намаляване на сърдечната смъртност при ТМ.

Ключови думи: бета-таласемия, сърдечна недостатъчност, хелаторна терапия

Summary. Due to the reduction of infection- and malnutrition-related childhood death and the universal use of hemotransfusion therapy, an increasing number of patients with inborn anemic syndromes and iron overload reach adulthood. Genetic variants of iron metabolism may explain the specific effect of chelation agents in every patient. The major mechanism of cardio-vascular impairment in patients with thalassemia is the cardiac iron deposition and increased cardiac output. The leading reason for death in beta-thalassemia major (TM) patients is heart failure (HF). It is developed on the basis of myocardial iron deposition. The diagnosis of ventricular dysfunction is difficult to put because of the cardio-vascular adaptation in the state of chronic anemic syndrome and in the stage without overt iron deposition. The quantitative T2* magnetic-resonance assessment of iron in the heart has a key role for the early detection of its myocardial deposition. The most important predictor for the development of HF is cardiac T2* < 10 msec. The primary principle of acute HF treatment is control of the cardio-toxic effect of iron with the use of intravenous chelation therapy with high doses deferoxamine in combination with oral deferipron. Treatment procedure necessitates the careful use of diuretics and inotropic agents. The most frequent type of arrhythmias are the supraventricular (predominantly atrial fibrillation), but with the elevation of iron deposition the risk for ventricular arrhythmias rises. The proper chelation therapy and prophylaxis lead to a significant reduction of cardio-vascular death in TM.

Key words: beta-thalassemia, heart failure, chelation therapy

ВЪВЕДЕНИЕ

Намаляването на детската смъртност от инфекции и недохранване в комбинация със системното приложение на хемотрансфузии е причина за нарастващия брой на възрастните с вродени анемии и свръхнатрупване на желязо [132, 156, 157]. Поради възможността за генни вариации обмяната на желязо при всеки пациент може да бъде различна, което би обяснило и различния ефект на отделните хелатори. Резултатите от проведените до момента кохортни проучвания показват, че сърдечните увреждания са основна причина за смъртта при пациентите с бета-таласемия майор (ТМ) [16, 89, 104, 127, 147]. След въвеждането на магнитния резонанс (МР) в рутинната диагностика на миокардната сидероза през 2001 г. [7, 26, 78] са постигнати значими успехи при определянето на риска при болните с ТМ и при насочване вниманието на клиницистите към сърцето като прицелен орган, с ключово значение за преживяемостта, както и към оптимизиране на хелаторната терапия и на профилактиката [125, 126, 144]. Адекватното хелаторно лечение и профилактиката водят до значимо намаляване на сърдечната смъртност при ТМ [12, 34, 105, 127, 146, 147].

СЪСТОЯНИЯ С НАТРУПВАНЕ НА ЖЕЛЯЗО

Бета-таласемията е генетично заболяване, дължащо се на намалена или пълна липса на синтез на β -глобиновата верига в молекулата на хемоглобина. Диспропорцията в синтеза на α - и β -веригите води до формирането на нестабилни агрегати с последваща вътрееритроцитна преципитация, хемолитична анемия и неефективна еритропоеза. Носителството на гена на β -таласемия в България е около 2,5%. Клиничната класификация на β -таласемията включва:

- Тежка форма (таласемия майор, анемия на Cooley);
- Средно тежка форма (таласемия интермедия);
- Лека форма (таласемия минор) и
- “Тиха” форма (“silent”, безсимптомна).

Неефективната еритропоеза с излишък на алфа-глобинови вериги води до развитие на тежка, животозастрашаваща анемия в

много ранно детство (между 1 и 2 години), изискваща доживотни кръвопреливания. Обременяването с около 200 mg желязо на единица еритроцитна маса и умерено повишеното гастроинтестинално поемане на желязо поради супресията на хепсидина [117, 127] водят до увеличаване съдържанието на желязо в организма, което налага доживотно приложение на хелатираща терапия за предотвратяване или обратно развитие на свързаните с натрупването на желязо усложнения.

Счита се, че мутацията при ТМ е само част от хемоглобиновите мутации, които в хетерозиготна форма осигуряват естествена резистентност към маларийния плазмодий.

Въпреки значителните фенотипни вариации, при лицата на възраст над 16 години обикновено средно годишно се налагат повече от 8 епизода на кръвопреливане (при всеки епизод може да се наложи преливане на повече от една единица еритроцитна маса) [36].

При пациентите с **таласемия интермедия** [127] обикновено не се налагат кръвопреливания за поддържане на приемливи хемоглобинови нива. От друга страна, повишената гастроинтестинална резорбция на желязото е доста вариабилна. С напредване на възрастта могат да се наложат хемотрансфузии за профилактика на усложненията, вкл. от страна на сърдечно-съдовата система. В тези случаи се наблюдава натрупване на желязо и се налага хелаторна терапия. При пациентите с таласемия интермедия е налице по-висока честота на пулмонална хипертония и тромбози [5, 104].

При **сърповидноклетъчната анемия** [127] се наблюдават т.нар. сърповидноклетъчни кризи, пулмонална хипертония, тромбози и инсулти. При тези пациенти все по-често се провеждат хемотрансфузии за предотвратяване на сърдечно-съдовите усложнения, което води до натрупване на желязо и повишени потребности от хелаторна терапия. Въпреки че рисковете от екстрахепатално отлагане на желязо и органна токсичност са по-ниски, отколкото при останалите зависими от кръвопреливания анемии, рисковете нарастват с увеличаване продължителността на хемотрансфузионното лечение.

Други причини за обременяване с желязо [127] са: наследствената хемохроматоза, анемията на Diamond-Blackfan, сидеробластната анемия, миелодисплазии и алфа-таласемия, за лечението и профилактиката на които са налице по-малко данни.

МЕТАБОЛИЗЪМ И ТРАНСПОРТ НА ЖЕЛЯЗОТО В ОРГАНИЗМА [121]

Свръхнатрупване на желязо в организма настъпва при първична (вродена) хемохроматоза и вторично (при хемосидероза). Първичната хемохроматоза е най-честото генетично заболяване, докато хемосидерозата е по-рядка, но с много по-висока болестност и смъртност.

Свръхнатрупването на желязо води до складирането му в много тъкани, особено в черния дроб, мозъка, сърцето и ендокринните жлези. Натрупването на желязо в миокарда води до диастолна дисфункция, аритмии и КМП и е основен фактор за преживяемостта на пациентите с вторично обременяване с желязо.

Организмът на възрастния човек съдържа около 3,5-4,0 g желязо, като основната част от него се намира в хемоглобина (75%) и миоглобина (10%), а около 20% е в резервите под формата на феритин и хемосидерин и се използва в случай на нужда. Само 1% от желязото в човешкия организъм е свързано с трансферина и се използва за ежедневни нужди. Обикновено трансферинът (бета-1-глобулин) е наситен само в около 30%.

Дневните потребности от желязо в храната за мъжете са 10 mg, а за жените и подрастващите деца – 18 mg (с увеличение по време на бременност и кърмене). Дневната загуба на желязо при мъжете и жените в менопауза е 1 mg. Запасите на желязо в организма се регулират в тесни граници чрез степента на абсорбцията му в горните отдели на тънките черва под двувалентна форма (Fe^{2+}). Резервното желязо, което се разполага вътреклетъчно, е под формата на:

– *феритин* – състои се от протеинова обвивка (апоферитин) и ядро, съдържащо железни мицели. Феритинът складира желязото в биологична, нетоксична за организма форма.

– *хемосидерин* – представлява денатурирани феритинови частици, съдържащи желязо в по-висока степен, но то е метаболитно слабо активно. При повишено натрупване на желязо в организма хемосидеринът под формата на гранули се отлага в значително количество в макрофагите на слезката, костния мозък и черния дроб, както и в паренхимните клетки на черния дроб, сърцето и панкреаса, като ги уврежда.

Човешкото тяло използва около 20 mg желязо дневно за синтеза на хемоглобин и създаването на около 200 млрд. еритроцити. Други 4-5 mg дневно се използват за синтеза на клетъчните протеини, като тези на митохондриите, за мускулния миоглобин и др. Значителна част от желязото е складирана в хепатоцитите и макрофагите на ретикулоендотелната система (РЕС). Хепатоцитите натрупват полученото от храната и абсорбираното от червата желязо, докато макрофагите от РЕС натрупват желязо предимно от разрушените червени кръвни клетки. Попаднало в човешкото тяло, желязото се доставя до повечето клетки на организма чрез кръвта като ферийони, свързани със серумния протеин – трансферин. При здрави индивиди общото съдържание на желязо в организма е относително стабилно – 50 mg Fe/kg при мъжете и 40 mg Fe/kg при жените.

Движението на желязото в организма става посредством комбинация от транспортери, чиято активност е сложно регулирана и модулирана от различни фактори [65]. Най-добре описаните “традиционни” транспортери са диметалният транспортер 1 (dimetal transporter 1, DMT1), трансфериновите рецептори TfR1 и TfR2, феропортин (ferroportin) и “heme receptor”. Oudit и сътр. [121] доказват, че транспортът на желязо в клетки като кардиомиоцитите се осъществява и чрез L-type Ca^{2+} канали (LTCC), които са смесени двувалентни транспортери. Докато свързаните с двувалентните метали и трансферина транспортери са с малък капацитет и от критично значение при нормални физиологични условия, то LTCC са пътищата с голям капацитет за навлизането на Fe^{2+} в кардиомиоцитите в условията на желязно обременяване [2, 121]. Навлизането на Fe^{2+}

през LTCC може да има съществено значение и за други клетки като beta-клетките на панкреаса, клетките в предния дял на хипофизната жлеза и невроните [127]. Задълбочаването на изследванията и познанията за Ca²⁺ канала могат да разкрият нови терапевтични възможности за намаляване на токсичните ефекти на втреклетъчното желязо, лечението на сърдечните аритмии и дисфункция [77, 121, 127, 138].

Биологичното значение на желязото, както и неговата токсичност са зависими от процесите на бързо окисление и редукция – цикъла между ферри- (Fe³⁺) и феро- (Fe²⁺) йоните при физиологични температури. При нормално физиологично състояние нивата на желязото са прецизно контролирани [10, 65] посредством вътрешни механизми с обратна връзка, включващи

транспортери, желязо-свързващи белтъци и рецептори [65]. При първичната хемохроматоза и вторичното желязно свръхнатрупване метаболизмът на желязото е променен и в комбинация с модифициращи фактори води до повишена болестност и смъртност [113, 128, 156, 157]. За разлика от първичната хемохроматоза, при която обикновено са налице мутации в протеините, включени в транспорта и метаболизма на желязото, вторичното обременяване с желязо настъпва при пациенти с вродени анемии като α- и β-таласемия и сърповидно-клетъчната анемия, при които свръхнатрупването на желязо е резултат от многократните хемотрансфузии в съчетание с повишената гастроинтестинална абсорбция на желязо в условията на неефективна еритропоеза [10, 18, 65, 113].

Таблица 1. Връзка между типовете калциеви канали и свързаното с натрупването на желязо увреждане на тъкани (по Oudit GY и сътр. [121])

Орган	Клетъчен тип	LTCC изоформи	Функция	Заболяване
Сърце	Кардиомиоцити	CaV 1.2	Възбуждение/ контракция	Кардиомиопатия
	AV възел (синусов възел) фибри на Пуркиние	CaV 1.2, CaV 1.3	Пейсмейкърна активност и провеждане	AV и бедрени блокове
Преден дял на хипофизната жлеза	Гонадотрофи тиротрофи Кортикотрофи	CaV 1.2, CaV 1.3	Възбуждение/ секреция	Хипогонадизъм (вторичен) хипотиреоидизъм (вторичен) нарушена секреция на АКТХ
Ендокринен панкреас	β-клетки	CaV 1.2, CaV 1.3	Възбуждение/ секреция	Инсулинозависим захарен диабет
Съдова система	Гладкомускулни клетки	CaV 1.2	Възбуждение/ секреция	Хипотония
Паратиреоидни жлези	PTH продуциращи клетки	CaV 1.2	Възбуждение/ секреция	Хипопаратиреоидизъм
Костен мозък	Остеобласти	CaV 1.2	Възбуждение/ секреция	Остеомалация, остеопороза
Мозък	Неврони	CaV 1.2, CaV 1.3	Освобождаване на невротрансмитери	Невродегенеративни заболявания

Еволюция на заболяването и причини за смърт при ТМ

Хемотрансфузиите и хелатиращата терапия значително подобриха преживяемостта и намалиха заболяемостта при пациентите с β-таласемия майор [16, 104]. През 60-те години на миналия век, преди въвеждането на хелаторната терапия, около 80% от пациентите са умирали до 16-годишна възраст, като най-честата причина за смърт при пациентите с ТМ на редовни хемотрансфузии

е била СН, [46] докато сега около 80% от тях са над 40-годишна възраст [37]. С въвеждането на дефероксамин (deferoxamine) в края на 70-те години средната преживяемост на пациентите с ТМ показва значимо нарастване в зависимост от годината на раждане, но натрупването на желязо в сърцето остава основна причина за смърт, отговорна за около 70% от случаите [16, 29, 104, 115]. Възрастта към момента на смъртта от сърдечни причини зависи от редица фактори, вкл. адекват-

ността на хемотрансфузионния режим и на хелаторната терапия.

Отлагане на желязо в миокарда

Изследванията върху клетъчни култури и при животни показват, че навлизането на желязото в миокарда става посредством DMT1 и LTCC [99, 120], както и от T-тип калциеви канали [85]. Вероятно съществуват и други пътища [86] по отношение на ферийоните [(Fe)3+]. В изолирани кардиомиоцити несвързаното с трансферин желязо прониква много бързо [94]. Вероятно отлагането на желязо в миокарда се модифицира от генетични фактори, които имат и клинично значение [9, 27]. На този етап единственият известен генетичен фактор, модифициращ миокардното отлагане на желязото, е нулевият генотип за глутатион-S-трансфераза-M1 (glutathione S-transferase-M1, GSTM1), свързан с повишени нива на желязото в сърцето [118, 165], като GSTM1 има значение и за натрупване на желязо в черния дроб [48]. С помощта на T2* сърдечно-съдов магнитен резонанс (CMR, CMR) е доказана доста висока честота на натрупване на желязо в сърцето при ТМ (тежко обременяване се приема при нива < 10 ms, леко до умерено – при 10-20 ms) [23].

При децата със системно трансфузионно и адекватно хелаторно лечение рядко се наблюдава отлагане на желязо в миокарда преди 10-годишна възраст [163]. При нелекувани пациенти с ТМ обременяването на миокарда с желязо протича без клинична изява в продължение на много години, но след края на юношеството могат да се появяват злокачествени аритмии и остро влошаване на миокардната функция [46]. Времето от появата на симптомите до смъртта обикновено е относително кратко – между 6 и 12 месеца. При клинично изявена сърдечна недостатъчност 5-годишната преживяемост е едва 48% [83]. Интензивната хелаторна терапия може да доведе до пълно възстановяване на сърдечната функция при повечето случаи на предклинична миокардна дисфункция, както и при клинично изявена СН [8, 38, 103]. Систолната функция се подобрява бавно с очистването на миокардните желязни депа, което обяснява и високия риск от рецидив

при преждевременно прекратяване на интензивната хелаторна терапия.

Честотата на кардиомиопатията (КМП) при ТМ може да се измери по два начина – посредством клиничния синдром СН и като необходимост от инотропни или антиаритмични средства [115]. В проведеното през 2012 г. международно проучване [27] честотата на СН при първия T2* скен е 3,1%, като честотата на доказаната левокамерна (ЛК) дисфункция е по-висока от тази на клинично изявената СН. По-високата честота (до 19%) на ЛК дисфункция в проведени в Италия проучвания вероятно се дължи на по-голямата честота на хепатит С-вирусната инфекция и по-голямата възраст на пациентите [102, 143].

Основната цел на трансфузионното лечение при ТМ, наред с удължаването на живота на пациентите, е потискането на неефективната еритропоеза. Натрупаният клиничен опит и препоръките за лечение [23] показват, че оптималното ниво на хемоглобина е 9-10 g/dl преди и 13-14 g/dl след трансфузиите, при което обременяването с желязо се свежда до минимум при максимално овладяване на симптоматиката. Кръвопреливанията намаляват експанзията на кръвния обем (наблюдавана при хронична анемия), която води до нарастване на сърдечния индекс.

Функционални промени от страна на сърдечно-съдовата система при ТМ

При нелекуваните пациенти с ТМ се развива тежка хронична анемия, водеща до появата на високодебитна СН с фатален изход в млада възраст. Ранното започване на системно трансфузионно лечение предотвратява ранната сърдечна смърт и други усложнения на анемията, но е свързано с прогресивно обременяване на организма с желязо и с прояви на неговата токсичност.

Натрупаното в миокарда свободно вътреклетъчно желязо е токсично [66, 106] поради:

- увреждане на мембраните от настъпващата липидна пероксидация;
- увреждане на митохондриите и дихателните ензимни вериги [93, 95];
- интерференция с електрическата активност на миокарда, включваща намеса на рианодин-освобождаващите канали [77, 161];

– стимулиране на миокардната фиброза [21, 79];

– промени в генната експресия [44].

При намаляване на хемоглобиновите нива компенсаторно се повишават минутният обем на сърцето (МО) и сърдечният индекс (СИ) с до 60% в сравнение с контролните лица (нарастването на СИ се дължи на увеличаване на теледиастолния и ударния обем и на сърдечната честота), т.е. ТМ представлява хронично високодебитно състояние с високо преднатоварване (обемно обременяване на камерите). За поддържане на нормално системно артериално налягане (АН) при висок сърдечен дебит е необходимо намаляване на периферното съдово съпротивление (ПСС) (артериална вазодилатация) с широко пулсово и ниско диастолно налягане [92, 152, 161]. ФИ се увеличава поради повишеното преднатоварване и намаляването следнатоварване.

При пациентите с ТМ и нормални нива на желязо в сърцето (доказани с T2*) и без клинични данни за сърдечна дисфункция е налице повишена ригидност на аортата (aortic stiffness), оценена със скоростта на пулсовата вълна (каротидно-феморална) и аугментационния индекс (augmentation index) в сравнение със здравите контроли [141].

Клинични прояви на сърдечното засягане при обременяването с желязо

При липсата на редовно прилагана хелаторна терапия, провежданите в миналото проучвания показват широк спектър сърдечни усложнения, вкл. перикардити, миокардити, СН и аритмии [21, 46]. При ефективно хелаторно лечение клиничните прояви на сърдечното засягане при ТМ са доста променени, като честотата на перикардитите и миокардитите е много ниска. Провежданите в миналото аутопсионни проучвания показват заместване на миокарда с масивна фиброза [21, 46], каквото днес се наблюдава твърде рядко при починалите от СН [79]. Най-честите клинични прояви на сърдечното засягане са дилатативната **КМП** (с характеристики и на рестриктивна) и **аритмиите**, предимно предсърдно мъждене (ПМ) [127]. При тежко обременяване на сърцето с желязо се

увеличава честотата на камерните аритмии, ектопичната предсърдна тахикардия, трептенето и хаотичния предсърден ритъм. Аутопсионни проучвания показват, че при пациентите с ТМ желязото се отлага предимно субепикардно, без да засяга предилекционно определени зони, като желязото в междукламерната преграда е репрезентативно за общото обременяване на сърцето с желязо [26]. Други състояния, свързани с обременяването с желязо и повлияващи сърцето, са: хипотиреоидизъм, захарен диабет, хипоадренализъм, недоимък на растежен хормон и хипопаратиреоидизъм [127].

Описват се следните **промени в сърцето** и в систолната функция на камерите [127]:

- Понижена функция на лявото предсърдие (ЛП), свързана с ригидността на лявата камера (ЛК) или пряка токсичност върху предсърдието. По литературни данни функцията на ЛП е по-чувствителен показател за тежестта на желязната токсичност в сравнение с фракцията на изтласкване на ЛК (ФИ ЛК) [92, 149].

- Нарушена функция на дясната камера (ДК), вероятно поради повишената чувствителност на тънката ДК стена към претоварването с желязо. При тъканен доплер скоростта и стрейнът (strain) показват ранно засягане на ДК при обременяване с желязо [64].

- Нарушена ендотелна функция при натрупване на желязо [30, 31, 84, 144], в полза на което говори и подобряването на ендотелната функция на фона на деферипрон [144] и деферасирокс [31].

- Нарушена диастолна функция при обременяване с желязо, която може да се докаже с тъканен доплер [101, 153] и СМР [159].

Диагностични стратегии за засягането на сърцето при ТМ [127]

Електрокардиограмата (ЕКГ) при пациентите с **ТМ** и **СН** обикновено показва новопоявили се промени [100], вкл. надкамерни аритмии, засягане на дясната половина на сърцето (S1Q3 и отклонение на електрическата ос надясно), инверсия на Т-вълната извън V1, намаляване на амплитудата на

QRS-комплекса. При пациентите **без СН** в около 46% от случаите са налице ЕКГ промени (промени в Т-вълната при 34% и ДББ при 12%) [134]. Свързани с **отлагането на желязо в миокарда** са реполяризационни нарушения и релативната брадикардия [42]. Не е известно дали задълбочаващите се промени в ЕКГ се появяват преди развитието на СН.

Рентгенографията на гръдния кош може да покаже кардиомегалия, свързана с хипердинамичната циркулация, белези на застойна СН, а понякога и екстрамедуларна хемопоеза с лобулирани мекотъканни засенчвания в предната и задната част на ребрата. При доказана ЛК диастолна дисфункция се наблюдава значително покачване на нивата на N-терминалния про-В-тип натриуретичен пептид (**NT-proBNP**) и В-тип натриуретичен пептид (**BNP**), като NT-proBNP е по-добър предиктор за доказване на диастолна дисфункция на ЛК [82].

Ехокардиографията (ЕхоКГ) е много удобна за оценка на миокардната функция и структура – рутинен метод в клиничната практика. При нормални камери методът дава възпроизводими резултати, като количествената оценка на обемите и масата се основава на геометрични допускания. При асиметрично камерно ремоделиране, както е при КМП [59], се отчита голяма интериндивидуална вариация при различни изследващи. ЕхоКГ е метод на втори избор след СМР, като 3D е за предпочитане пред 2D поради по-добра лонгитудинална възпроизводимост. ЕхоКГ е най-лесният метод за оценка на диастолната функция/дисфункция на ЛК [108]. Трябва да се провежда в центрове с опит в изследване на пациенти с ТМ.

Сърдечно-съдовият магнитен резонанс (СМР) не е свързан с йонизиращо лъчение и е неинвазивен и надежден метод, който не се основава на геометрични допускания при оценката на ЛК обем и функция. Получените резултати показват по-голяма възпроизводимост във времето в сравнение с други техники [60, 61]. Препоръчва се при проследяване на пациентите във времето. Приема се за **златен стандарт** в оценката на лявата и дясната камера и съответните индекси. Качеството на образа е значително

по-добро от ехокардиографските изображения. Особено важно е да се сравняват нормалните стойности за левокамерните [158] и деснокамерните [25] параметри с тези при пациенти с ТМ без анемия, за да се изключи възможността за неправилно диагностициране на патологични промени. Използването на СМР изисква висока квалификация и голям опит [80, 129].

Измерване на количествата желязо в миокарда с помощта на T2* СМР [23, 127] – показател за релаксация, генериран в резултат от нехомогенността на магнитното поле при наличие на отложено желязо. Получените резултати са възпроизводими. T2* представлява 63% от релаксационното време на миокардния сигнал и се измерва в ms. При големи железни депа пациентите са изложени на повишен риск от развитие на СН в бъдеще. Обсервационни проспективни и рандомизирани контролирани изпитвания върху железните хелатори при таласемия показват, че подобряване нивото на миокардния T2* води до подобряване на ФИ ЛК [125, 144]. Отлагането на желязо в миокарда корелира и с деснокамерната дисфункция, която се развива паралелно с левокамерната и с намаляването на T2*.

При пациентите с **ТМ без натрупване на желязо в миокарда** се наблюдава нарастване на теледиастолния обем (ТДО) на ЛК и намаляване на телесистолния обем (ТСО), което води до нарастване на УО, ФИ ЛК и МО на сърцето, в сравнение със здравите лица [158]. Хипердинамичната циркулация води и до нарастване на ЛК мускулна маса. Същите промени се наблюдават и по отношение на ДК: нарастване на УО, МО и ФИ на ДК (основно във връзка с нарастване на ТДО в сравнение с този при здрави лица без анемия) [25]. Разликата в ЛК индекси при ТМ без миокардно обременяване с желязо спрямо здрави лица е по-изразена в сравнение с промените в ДК индекси спрямо здравите (трябва да се използват „нормалните“ стойности за ТМ).

Основни принципи на хелаторната терапия [23, 127]

Желязото има 6 електрохимични координационни региона. За да се блокира спо-

собността на желязните йони да катализират редокс-реакциите и да се осигури адекватен транспорт и екскреция без повторно връщане в тъканите, трябва да се блокират всичките 6 описани региона. Лечението с желязни хелатори е насочено към намаляване на нивата на желязо в организма, предотвратяване на натрупването му в органите и тъканите и неутрализиране на токсичните лабилни желязни депа. В зависимост от броя координационни места, желязните лиганди се наричат хексидентат, триидентат и бидентат. „Дентатността“ е пряко свързана с молекулното тегло (хек-

сидентатните хелатори имат по-високо молекулно тегло). Дифузията през биологичните мембрани, гастроинтестиналната резорбция и проникването в клетките зависят не само от молекулната маса, но и от липофилността и нетния заряд на молекулата. Важни характеристики на хелаторите са и селективността и афинитетът за ферри-оксидационното (Fe)³⁺ състояние, тъй като намаляват хелатирането на други, биологично важни двувалентни катиони (мед и цинк), като ефектът върху неесенциалните тривалентни катиони (алуминий и галий) остава пренебрежим.

Таблица 2. Основни характеристики на желязните хелатори [127]

Медикамент	Одобрен от FDA	Одобрен от ЕС	Път на въвеждане	Хронично дозиране, mg/kg/ден	Честота	Екскреция	Основни нежелани реакции
Дефероксамин	Да	Да	s.c. (i.v. при СН)	20-50	8-14 h инфузии за 5-7 дни седмично	60% с урината, 40% с фецеса	Сензонеурална глухота, промени в зрението, скелетни промени, забавяне на растежа
Деферипрон	Да	Да	Орално	75-100	3 x дневно	75-90% с урината	Агранулоцитоза, стомашно-чревни нарушения, артропатия
Деферасирокс	Да	Да	Орално	20-40	1 x дневно	90% с фецеса	Обрив, стомашно-чревни нарушения, покачване на креатинина

ЕС = Европейски съюз; FDA = Агенция по храните и лекарствата на САЩ; i.v. = интравенозно; s.c. = подкожно

Дефероксамин (Deferoxamine, DFO, Desferal) е първият одобрен желязен хелатор, въведен в клиничната практика през 60-те години на ХХ век. Представлява хексидентатен лиганд, който се свързва с желязните йони в моларно съотношение 1:1. С голямо молекулно тегло, положително заредена молекула, относително липофобна. Не се резорбира ефективно в стомашно-чревния тракт, поради което се прилага парентерално. Има кратък плазмен полуживот от около 20 min [90] и се прилага под формата на 10% разтвор в подкожна инфузия с помощта на малка преносима помпа. При необходимост от интензивна хелаторна терапия се прилага и като продължителна интравенозна инфузия. Парентералното приложение е доста неудобно за пациентите, поради което сътрудничеството към терапията е ниско. Най-често срещаните нежелани реакции към дефероксамин са реакции на мястото на приложение (индурация, еритем, оток, сърбеж).

Съобщават се сериозни нежелани реакции при приложение на по-високи дози, несъответстващи на обременяването с желязо [88, 114]. Необходимо е офталмологично и аудиологично мониториране и проследяване на растежа. Описват се инфекции с *Yersinia* и *Klebsiella* [1, 28]. Наблюдавана е бъбречна токсичност и остър респираторен дистрес синдром след приложение на високи дози интравенозно [52].

Въвеждането му в клиничната практика води до прогресивно намаляване на заболяванията, свързани с акумулиране на желязо. Продължителната i.v. инфузия на дефероксамин редуцира миокардната сидероза при остра СН при по-бавен клирънс на желязо от миокарда в сравнение с черния дроб. Продължителната i.v. терапия намалява акумулирането на желязо в миокарда, дори при високи изходни нива на желязните депа води до повишение на ФИ, като това предшества нормализирането на миокардните и чернод-

робните депа. Приложението на дефероксамин s.c. води до увеличаване на T2* с 1.8 ms годишно** [(Blood 2006; 107: 3738-44)].

Деферипрон (Deferiprone, DFP, Ferriproxe) [6, 55] има ниско молекулно тегло, неутрална липофилна молекула с по-висок потенциал за свързване с интрацелуларно акумулираното желязо. Представлява бидентатен лиганд, който се свързва с желязото в моларно съотношение 3:1. Резорбира се бързо в горните отдели на стомашно-чревния тракт и достига пикови плазмени концентрации 45-60 min след орален прием на гладно и до 2 часа, ако се приема с храна. Има кратък плазмен полуживот от 1,5 до 2,5 часа, поради което първоначално е прилаган по три пъти на ден. Свободният деферипрон, деферипрон-глюкуронидният метаболит и комплексите желязо-деферипрон се екскретират предимно с урината. Предлага се под формата на таблетки и на разтвор за орално приложение. Най-често срещаните нежелани реакции са: стомашно-чревни (гадене, повръщане, болки в корема) и преходно покачване на чернодробните ензими. При малък процент от пациентите се описва артропатия (от леки болки в една или повече стави, обикновено в коленете, до тежък артрит) и ниски плазмени нива на цинка. Най-тежката нежелана реакция е развитието на агранулоцитоза и се описва при около 1% от пациентите. При около 5% от пациентите на лечение с деферипрон се наблюдава по-леко спадане на неутрофилите – по-често при неспленектомирани и на фона на вирусни инфекции. Необходим е ежеседмичен контрол на неутрофилите с цел ранно доказване на агранулоцитоза.

Деферазирокс (Deferasirox, DFX, Exjade) [24, 47, 56, 110] е орален триидентатен хелатор, който се свързва с железните йони в съотношение 2:1. След еднократен орален прием се резорбира бързо в стомашно-чревния тракт и достига пикови плазмени нива в рамките на 1-3 h. Средният му полуживот е 8-16 h, плазмените нива остават в терапевтичен интервал в рамките на 24 h след приема, поради което може да се приема един път на ден. Екскретира се предимно с фекаса. Деферазирокс се предлага под формата на орални дисперсни таблетки, които могат

да се разтварят във вода или плодов сок и да се приемат поне 30 min преди хранене. При адекватно мониториране на пациента деферазирокс има клинично овладяем профил на безопасност. Най-честите нежелани реакции към медикамента са свързани с леки до умерено тежки и преходни стомашно-чревни нарушения (гадене, повръщане, диария, болки в корема), дифузен макулопапулозен кожен обрив, покачване на серумния АЛАТ и на креатинина. Лекостепенно покачване на серумния креатинин се наблюдава при около 33% от лекуваните, като много рядко се отчита покачване над горната граница на нормата. Деферазирокс е противопоказан при пациенти с креатининов клирънс < 40 ml/min и/или серумен креатинин повече от два пъти над нормата за съответната възраст. Описани са и няколко случая на развитие на синдром на Fanconi на фона на лечение с деферазирокс. При около 1% от пациентите се наблюдава слухова и очна токсичност. При лечение с деферазирокс се препоръчва изследване на бъбречната и чернодробната функция.

ДИАГНОЗА НА СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ ПРИ ТМ [50, 145]

Голяма част от симптомите, характерни за СН, се наблюдават и при анемия, което затруднява диагнозата на СН само на базата на клиничната находка. По-сигурен белег на СН е промяната в симптоматиката при пациента, вкл. задълбочаване на задуха при физически усилия. Наблюдава се и чернодробен застой (проявява се с болки в корема или гърба и гадене), замайване, пресинкоп (аритмии). Друг характерен симптом е непонасянето на стандартните трансфузии. По-късно се явяват ортопнея и периферни отоци. Липсата на типичните клинични прояви на СН (хепатомегалия, периферни отоци, повишено налягане в югуларните вени и застойни хрипове) не изключва наличието на тежко сърдечно увреждане. Класическата клинична картина на СН може да се развие късно, поради което диагнозата да се забави и да се отложи навременното интензифициране на хелаторната терапия. Чернодробните ензими и феритинът могат да бъдат повишени във връзка със застоя. Покачването на BNP е късен белег.

ПРЕДИКТОРИ ЗА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ ПРИ ТМ

Феритин

Промените в нивата на феритина във времето са удобен метод за оценка на обременяването на организма с желязо, но не могат да дадат информация за отлагането на желязо в миокарда. Трайното покачване на феритина е предиктор за сърдечно-съдова смърт. Проучванията показват, че при нива на феритина > 2500 µg/l рискът е повишен [15, 115, 148], но на този етап не е доказан прагов ефект – рискът е повишен дори и при нива от 1000 µg/l. Ниските феритинови нива не са белег за липса на СН. Еднократното срезово измерване на феритина може да бъде подвеждащо, да не отразява дългосрочните нива на показателя и да не корелира с количествата желязо, натрупано в миокарда [7]. Нивата на феритина могат да се повишат и при възпаление или инфекция (особено при хепатит С, чиято честота е особено висока при болните с ТМ в световен мащаб) и могат да се понижат при недоимък на витамин С. При конкретния пациент феритиновите нива могат да не отразяват общите желязни депа в организма и сърдечния риск [7, 63, 148].

Желязо в черния дроб [7, 20, 54, 73, 96, 148]

Връзката между отложеното в черния дроб и в миокарда желязо е комплексна. Еднократното срезово измерване на желязото в черния дроб при пациентите на хелаторна терапия може да бъде подвеждащо, тъй като съществува риск да не отразява желязните нива в черния дроб в дългосрочен план и да не корелира с натрупването в сърцето. Невъзможността за контрол на чернодробното обременяване вероятно е свързана и с повишен риск от миокардно обременяване с желязо в дългосрочен план. Чернодробни нива желязо > 15-20 mg/g в сухия остатък се свързват с повишен риск от чернодробно увреждане, фиброза и нарастващи нива свободно лабилно и нелабилно желязо в плазмата. Липсата на сътрудничество към хелаторната терапия е основен предиктор за миокардно обременяване с желязо при високи феритинови нива, насочващи към отлагане на големи количества и в черния дроб. От друга страна, високите плазмени нива на свободно лабилно

желязо могат да са източник на желязо, което да се отлага в миокарда.

Отлагане на желязо в сърцето (T2*) [7, 26, 62, 124, 143, 164]

Сърдечният T2* е калибриран за желязото в миокарда при хора и животни. Долната граница на нормата е 20 ms – праг, под който не се наблюдава натрупване на желязо в миокарда при здравите хора. Тази прагова стойност обаче се смята за консервативна, тъй като данните за калибрирането на T2* сочат, че 20 ms съответстват на желязо 1,1 mg/g суха тъкан, което е около 2 пъти по-високо от описваната в миналото средна нормална стойност. Вероятността за намаляване на ФИ нараства с увеличаване на количествата желязо в миокарда (респективно с намаляване на сърдечния T2*). Лонгитудиналното проследяване на пациенти с T2* < 10 ms показва, че този резултат е предиктор за СН. Общо 98% от развилите СН имат нива на сърдечния T2* < 10 ms. При нива под 6 ms вероятността за СН в рамките на следващите 12 месеца при непроменена хелаторната терапия е 50%. Създаден е терциерен модел на риска, основаващ се именно на тези данни: нисък риск при T2* > 20 ms, висок риск при T2* < 10 ms. Нормалните стойности на сърдечния T2* имат висока предиктивна стойност за изключване на СН в рамките на следващите 12 месеца.

Фракция на изтласкване на лявата камера [37, 60, 61, 63]

При понижени или ниски абсолютни стойности на ФИ на ЛК се наблюдава повишен риск от СН, но ФИ на ЛК не винаги може да се използва като достоверен показател. СМР превъзхожда ЕхоКГ по отношение възпроизводимостта на измерванията на ФИ на ЛК. Промените във ФИ на ЛК настъпват относително късно, в сравнение със значително по-ранните изменения в T2* (20-10 ms). С натрупването на желязото в миокарда първите промени във ФИ на ЛК могат да бъдат малки и показателят да остане в границите на нормата, преди да бъде използван целият желязосвързващ капацитет. До достигане на определено прагово ниво връзката между T2* и ФИ на ЛК е доста слаба. След достигане на критичното ниво на обременяване

с желязо настъпва бързо влошаване в състоянието на пациента. С миокардния T2* могат да се определят пациентите, които биха имали полза от интензивна хелаторна терапия преди развитие на клинично изявена СН. T2* измерва отложеното под формата на хемосидерин желязо, а острата токсичност на последното е свързана със свободната му форма. ФИ на ЛК може да покаже по-бързо подобрене от T2* при интензифицирано хелаторно лечение, водещо до спадане на свободното желязо до нула въпреки големите хемосидеринови депа в тъканите.

Релативна предикторна мощ

Директното сравняване на сърдечния T2* със срезово измерване на количествата желязо в черния дроб и серумния феритин показва, че T2* е най-точният предиктор за развитие на СН [78]. Ниските нива на T2* са показание за агресивна хелаторна терапия.

Физическият капацитет често е съизмерим с величината на анемията и не е удобен показател за доказване на предклинична болест [139].

ЛЕЧЕНИЕТО НА СЪРДЕЧНАТА НЕДОСТАТЪЧНОСТ ПРИ ТМ [127]

СН при ТМ показва някои различия:

- възрастта на пациентите е значително по-малка [81];
- развива се токсична КМП от натрупване на желязо, поради което от особено значение за възстановяване на камерната функция е почистването на миокарда от желязото, а не инотропната стимулация на миокарда;
- наблюдават се редица коморбидни състояния, които налагат допълнителна терапия.

Кардиомиопатията в резултат от натрупване на желязо е най-честото и застрашаващо усложнение при ТМ, но поради връзката му с отлагането на желязо е обратимо.

При пациентите с ТМ и отлагане на желязо в миокарда се наблюдава подобно обременяване и на други органи, вкл. ендокринните жлези [112, 162] – панкреас, хипофиза, щитовидна, парашитовидни и надбъбречни жлези. Ендокринните и метаболитните дефицити могат да имитират и да влошават СН. При хипопаратиреоидизъм [139, 150,

151] и хипотиреоидизъм [41, 49] е възможно първично увреждане на миокарда, което да допринесе за влошаване на КМП. Нерядко при ТМ адреналният резерв е намален [13, 43, 72, 130, 137, 140] и пациентите със СН трябва да бъдат лекувани като болни с хипокортицизъм до доказване на противното. Често ендокринно усложнение при ТМ е хипогонадотропният хипогонадизъм [16, 154], като ниските нива на половите хормони могат да влошат съществуващата СН [22, 70]. Недоимъкът на растежен хормон също води до влошаване на СН. Много от пациентите с ТМ са със захарен диабет. Инсулиновата резистентност и диабет тип 2 са свързани с отлагането на желязо в миокарда. Рискът от миокардна дисфункция корелира с хроничната хипергликемия и инсулиновата резистентност (метаболизмът в сърцето се измества от основан на глюкозата към оксидация на мастните киселини с развитие на липотоксичност, активиране на РААС, хипертрофия и промени в калциевата хомеостаза, фиброза и малкосъдова дисфункция). Фенотипните характеристики на свързаната с натрупването на желязо КМП до голяма степен се припокриват с тези при диабет тип 2. Трябва да се взема под внимание, че гликемичният контрол (по-възможност с инсулин и с избягване на хипо- и хипергликемии) е изключително важен за лечението на СН при ТМ. Хроничната анемия и неефективната еритропоеза при таласемия са свързани с хиперметаболично състояние с недоимък на някои кофактори, като тиамин, В6 и фолат [35], спадане нивата на мастноразтворимите витамини [33, 75, 97], на някои микроелементи (цинк, мед и селен) [14, 35, 75], недоимък на карнитин и витамин [D (25(OH)D < 10 ng/dl)] [111, 119, 163].

Втората по честота причина за смърт при ТМ е сепсисът, който може да ускори развитието на СН. Немалка част от по-възрастните пациенти с ТМ са спленектомирани, което ги прави по-податливи на инфекции от капсулирани микроорганизми [133]. Високите желязни депа могат да повишат риска от бактериални инфекции, вкл. *Yersinia enterocolitica* [1]. Въвеждането на интензивно хелаторно лечение води до значимо спадане на честотата на миокардита [3, 7, 74].

Клиничните характеристики на миокардита и декомпенсираната СН при обременяване с желязо до голяма степен се припокриват, но свързаната с натрупването на желязо КМП не дава гръдна болка, дифузни ST-T-промени или покачване на миокардните ензими.

Пациентите с ТМ имат **различни изходни хемодинамични характеристики и различен отговор към обременяването с желязо** – налице е повишен сърдечен индекс като резултат от подлежащата хронична анемия. Сърдечната честота и ударният обем (УО) могат да бъдат повишени в сравнение с контролните лица на съпоставима възраст и пополово разпределение. Леката тахикардия и кардиомегалията са по-скоро адаптивен механизъм при анемията, а не белег за обременяване на миокарда с желязо. Хипердинамичната циркулация отчасти обуславя повишените референтни стойности за ФИ при таласемия [158]. Въпреки повишения сърдечен индекс, тези пациенти са с по-ниско систолно налягане, намалена вариабилност на АН и значително понижено периферно съдово съпротивление (ПСС) [152, 155]. Обременяването с желязо влошава оксидативния стрес в съдовото русло и увеличава свързаната с възрастта ригидност на съдовете [142]. Повишеният системен съдов еластичитет при ТМ води до появата на камерносъдов дисбаланс с патологично ремоделиране на камерата и повишена кислородна консумация на сърцето [17, 32]. **Тези патофизиологични промени имат значение за успеха при лечението на СН при таласемия.**

Изходно преднатоварването е високо поради подлежащата анемия. По-добрата диуреза може да намали стреса върху съдовата стена и да подобри симптомите на обемно обременяване, но свръхвисоката диуреза може да доведе до развитие на остра бъбречна недостатъчност във връзка с драстично намаляване на преднатоварването, особено при промени в онкотичното налягане на фона на чернодробна патология (от обременяване с желязо или хроничен хепатит С) и хипоалбуминемия [4]. По-възрастните пациенти могат да не толерират нито повишаване, нито намаляване на циркулиращия обем. Въпреки липсата на убедителни данни в литературата,

поддържането на по-високи хемоглобинови нива при пациентите с ТМ и СН вероятно има благоприятен ефект. При остра СН основната цел на лечението обикновено е намаляване на следнатоварването, което при дилатативна ДКП води до подобряване на камерносъдовия баланс. За съжаление, при хронична анемия е налице хронично понижено следнатоварване с недобър съдов къмплайънс, което ограничава възможностите за редуция на следнатоварването и поносимостта от страна на пациента (дори и при по-младите пациенти съдовете са доста ригидни). Намаляването на следнатоварването трябва да се извършва внимателно, при следене на диурезата и клиничния отговор, а не толкова на стойностите на АН, поради особените хемодинамични характеристики на болните с таласемия.

Макар че за подобряване на миокардносъдовия баланс често се прилагат средства с положителен инотропен ефект, при КМП в резултат от свръхнатрупването на желязо има някои особености. Повечето кардиоинотропни средства повишават втретклетъчния калций и могат да влошат оксидативния стрес, да повишат електрическия автоматизъм, да действат синергично кардиотоксично с желязото и да влошат функцията на кардиомиоцитите. Поради това при ТМ кардиоинотропните средства трябва да се прилагат много внимателно, само при тежките случаи, като крайна мярка и в минимални ефективни дози

ЛЕЧЕНИЕ НА ОСТРАТА ДЕКОМПЕНСИРАНА СН С НИСКА ФРАКЦИЯ НА ИЗТЛАСКВАНЕ [127]

Острата СН при ТМ е спешно състояние и налага лечение в специализирано здравно заведение с опит в лечението на СН при таласемия [51, 131]. Отлагането на хелаторната терапия може да е животозастрашаващо. **Целта на лечението** е поддържане на живота на пациента с цел провеждане на детоксикираща хелаторна терапия. Препоръчва се следната **стратегия** [127]:

- Незабавно започване на 24-часова продължителна непрекъсната венозна инфузия с дефероксамин в дневна доза 50 mg/kg [8, 37, 38, 103] при мониториране на ЕКГ и хемодинамиката.

- Възможно най-бързо извършване на ЕхоКГ за потвърждаване на диагнозата и из-

ключване на други причини за състоянието, вкл. белодробна емболия.

- Максимално бързо включване на деферипрон в дневна доза 75 mg/kg (обща доза, разделена в три равни приема) [145].

- Поддържане на хемодинамиката с адекватна мозъчна и бъбречна перфузия, избягване на агресивно инотропно лечение, което би могло да има пагубни последствия. При пациентите с таласемия АН обикновено е ниско и не подлежи на корекция, когато се поддържа адекватна мозъчна и бъбречна перфузия.

- Прилагане на минимални дози диуретици поради необходимостта от поддържане на адекватно преднатоварване.

- Аритмиите са чести и обикновено отговарят на хелаторната терапия. Коригиране на всички електролитни нарушения и обсъждане включването на инфузия с магнезий за овладяване на камерните аритмии. Амiodаронът е средство на избор при хемодинамично значими аритмии. При стабилна хемодинамика може да се приложат и бета-блокери.

- Поддържане на стриктен гликемичен контрол с помощта на инфузии с инсулин/калий.

- Прилагане на хидрокортизон при предположение за неадекватен адреналинов отговор към стреса [72].

- Изследване функцията на щитовидната жлеза, черния дроб и бъбреците, както и нивата на калций, магнезий, витамин D, карнитин и други метаболитни показатели и при необходимост – съответни корекции.

- Хемоглобиновите нива да се поддържат между 10 и 12 g/dl, което може да наложи чести и малки по обем трансфузии.

- Да се търсят предразполагащи състояния като инфекции.

- Няма данни в полза на включването на ACE инхибитор или АРБ при остра декомпенсация – налице е ограничение и от ниското АН. Лечението с бета-блокери води до намаляване на риска от аритмии и се предпочита пред ACE инхибитори и АРБ. Последните две групи могат да се прилагат при хронична СН след стабилизиране на острата декомпенсация.

- Възможно най-скоро да се проведе измерване на T2* сърце. При стойност > 20 ms да се търси миокардит с помощта на стандартния СМР протокол за миокардити [53].

Допълнителни насоки

- Клинично стабилизиране на състоянието настъпва в рамките на 14 дни след започването на непрекъснатата хелаторна инфузия, но може да отнеме и месец.

- Деферазирокс не е изследван при остра СН и приложението му не се препоръчва при гранична бъбречна перфузия.

- Отложеното в миокарда желязо се извежда от организма много бавно, дори и с помощта на интензивна хелаторна терапия. Лечението трябва да продължи няколко години и да се проследява с регулярни изследвания на T2* и функционална оценка на сърцето. Може да се наложи корекция в дозата на хелаторите.

- След овладяване на острата декомпенсация на СН, хелаторното лечение може да продължи години за извличане на желязото от сърцето [8].

- Лечението трябва да бъде мониторирано клинично, с оценка на ФИ на ЛК (трайно подобрене след седмици), T2*сърце (подобрява се за месеци) и динамиката във феритиновите нива.

Късни последици от трансфузионното лечение [127]

Електрофизиологични промени

Още първите описания на сърдечно-съдовите усложнения при таласемия отбелязват високата честота на ритъмните и проводните нарушения [46]. Най-често срещаното нарушение е предсърдното мъждене (ПМ), особено при болни на хемотрансфузии без хелаторна терапия. По-редки са камерните аритмии. Аритмии могат да се появят и на фона на нормален сърдечен T2* [78], вероятно във връзка с изолирано отлагане на желязо в предсърдията (количествата желязо в предсърдията не могат да се измерят с помощта на T2* СМР, но рискът от предсърдни аритмии корелира с отлагането на желязо в камерите, оценено с камерен T2*), повишена склонност на предсърдията към аритмии, персистиране на отложеното в предсърдията желязо въпреки хелаторното лечение с адекватен камерен клирънс, миокардит, трайни проаритмогенни ефекти на обемното обременяване и високия сърдечен МО при хронична анемия.

Аритмиите при ТМ са комбинация от тригерираны и по re-entry механизми [91]. Хроничното обемно обременяване е анатомичен субстрат за повишен риск от надкамерни и камерни re-entry тахикардии и мъждене във връзка с удължено провеждане и повишена дисперсия на реполяризацията. Желязото се отлага най-често в контрактилния миокард и по-рядко в проводната система [21]. Електрофизиологичните ефекти на това депониране включват: инхибиране на бързия натриев поток към клетката, блокиране на рианодин-калциевите канали, медираны от оксидативния стрес промени в освобождаването и обратното поемане на калций в саркоплазмата [67, 77, 87, 135].

Надкамерните аритмии обикновено успешно се контролират с амиодарон с цел да се осигури време за ефекта от активното хелаторно лечение. Камерните аритмии са по-специфичны за желязна токсичност [76]. Внезапна смърт е причина за летален изход при около 5% от пациентите с ТМ. Свързана е с тежко обременяване на миокарда с желязо и увеличена QT или JT дисперсия – белег за предизвиканы от желязото промени в реполяризацията и torsade de pointes като непосредствена причина [83, 136]. Описват се и късны камерны потенциалы, корелиращы с нивата на феритина [71].

Лечение на хемодинамично значимите аритмии

При камерны аритмии е необходимо незабавно започване на интензивна и непрекъснатата хелаторна терапия (дефероксамин под формата на постоянна венозна инфузия в дози до 75 mg/kg/ден [8, 38, 58, 98]. Пациентите подлежат на антиаритмично лечение, най-често с инфузия на амиодарон през централен венозен път [49]. Наложителна е корекция на електролитните нарушения, (прицелны стойности на калия > 4,5 mmol/l и инфузия на магнезий) [68, 69], както и овладяване на ендокринната патология. Кръвната захар трябва да се поддържа в оптималны граници (4,0-6,0 mmol/l) с помощта на инсулинова инфузия. Необходимо е включване на антикоагулантно лечение поради повишения риск от системны емболичны усложнения на фона на аритмия, увеличен размер на предсърдията и прокагулантното състоя-

ние при хемоглобинопатии, което бива влошено от спленектомията [11, 45, 123].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватното хелаторно лечение при хемотрансфузираните пациенты води до значимо намаляване на сърдечната смъртност при ТМ. Поради възможността за генны вариации обмяната на желязо при всеки пациент обаче може да е различна, което би обяснило и различния ефект на отделните хелаторы. Налице са все още много въпросы относно оптималното лечение и профилактиката на сърдечното засягане при ТМ, чиито отговори изискват провеждането на висококачествены проучвания върху големи групи пациенты за оценка на новы терапевтичны възможности:

- Разработване и въвеждане в клиничната практика на новы хелаторы.
- Задълбочаване на изследванията и познанията за L-тип калциевите канали, което може да разкрие новы терапевтичны възможности за намаляване на втреклетъчното желязо, лечението на сърдечните аритмии и дисфункция.
- Относно ролята на хепсидина. Механизмът за повишената гастроинтестинална абсорбция на желязо се свързва с парадоксалната супресия на хепсидин от дисеритропоезата [120, 129]. При пациенты на регулярно трансфузионно лечение повишеното Fe е в резултат на трансфузиите, а нивата на хепсидин са нормалны или дори повишены, но недостатъчны, за да се справят с Fe обременяването. Измерването на хепсидина би могло да покаже доколко неефективната еритропоеза при β-таласемия е под контрол.

Библиография

1. Adamkiewicz TV, Berkovitch M, Krishnan C, et al. Infection due to *Yersinia enterocolitica* in a series of patients with beta-thalassemia: incidence and predisposing factors. – Clin Infect Dis. 1998; 27: 1362-6.
2. Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today: prediction, prevention and management. – Eur J Haematol. 2008; 80: 93-106.
3. Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, et al. Cardiac status in well-treated patients with thalassaemia major. – Eur J Haematol. 2004; 73: 359-66.
4. Aessopos A, Kati M, Tsironi M. Congestive heart failure and treatment in thalassaemia major. – Hemoglobin. 2008; 32: 63-73.
5. Aessopos A, Tsironi M, Andreopoulos A, Farmakis D. Heart disease in thalassaemia intermedia. – Hemoglobin. 2009; 33(suppl 1): S170-S176.
6. al-Refaie FN, Sheppard LN, Nortey P, et al. Pharmacokinetics of the oral iron chelator deferiprone (L1) in patients with iron overload. – Br J Haematol. 1995; 89: 403-8.
7. Anderson LJ, Holden S, Davis B, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. – Eur Heart J. 2001; 22: 2171-9.

8. 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.
9. Anderson LJ, Westwood MA, Prescott E, et al. Development of thalassaemic iron overload cardiomyopathy despite low liver iron levels and meticulous compliance to desferrioxamine. – *Acta Haematol.* 2006; 115: 106-8.
10. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. – *N Engl J Med* 1999; 341: 1986-95.
11. Ataga KI, Cappellini MD, Rachmilewitz EA. Beta-thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability. – *Br J Haematol.* 2007; 139: 3-13.
12. Au WY, Lee V, Lau CW, et al. A synopsis of current care of thalassaemia major patients in Hong Kong. – *Hong Kong Med J.* 2011; 17: 261-6.
13. Banani SA, Omrani GH. Cortisol and adrenocorticotropic hormone response to surgical stress (splenectomy) in thalassaemic patients. – *Pediatr Surg Int.* 2000; 16: 400-3.
14. Bartfay WJ, Bartfay E. Selenium and glutathione peroxidase with beta-thalassaemia major. – *Nurs Res.* 2001; 50: 178-83.
15. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and disease complications in thalassaemia major. – *Ann NY Acad Sci.* 1998; 850: 227-31.
16. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, et al. Survival and complications in patients with thalassaemia major treated with transfusion and deferoxamine. – *Haematologica.* 2004; 89: 1187-93.
17. Bosi G, Crepaz R, Gamberini MR, et al. Left ventricular remodelling and systolic and diastolic function in young adults with beta thalassaemia major: a Doppler echocardiographic assessment and correlation with haematological data. – *Heart.* 2003; 89: 762-6.
18. Bottomley SS. Iron overload in sideroblastic and other non-thalassaemic anemias. In: Barton JC, Edwards CQ (eds) *Hemochromatosis: genetics, pathophysiology, diagnosis, and treatment.* – Cambridge University Press, Cambridge, 2001; pp 442-67.
19. Bozdogan G, Erdem E, Demirel GY, Yildirmak Y. The role of Treg cells and FoxP3 expression in immunity of β -thalassaemia major and β -thalassaemia trait patients. – *Pediatr Hematol Oncol.* 2010; 27: 534-45.
20. Brittenham GM. Iron-chelating therapy for transfusional iron overload. – *N Engl J Med.* 2011; 364: 146-56.
21. Buja LM, Roberts WC. Iron in the heart: etiology and clinical significance. – *Am J Med.* 1971; 51: 209-21.
22. Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. – *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 919-27.
23. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia. 2nd ed rev. – Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2008.
24. Cappellini MD, Cohen A, Piga A, et al. A phase 3 study of deferasirox (ICL670), a once-daily oral iron chelator, in patients with beta-thalassaemia. – *Blood.* 2006; 107: 3455-62.
25. Carpenter JP, Alpendurada F, Deac M, et al. Right ventricular volumes and function in thalassaemia major patients in the absence of myocardial iron overload. – *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010; 12: 24.
26. Carpenter JP, He T, Kirk P, et al. On T2* magnetic resonance and cardiac iron. – *Circulation.* 2011; 123: 1519-28.
27. Carpenter JP, Roughton M, Pennell DJ. International survey of T2* cardiovascular magnetic resonance in thalassaemia. – *Haematologica.* 2012; 97(e-suppl 1): 248-9.
28. Chan GC, Chan S, Ho PL, Ha SY. Effects of chelators (deferoxamine, deferiprone and deferasirox) on the growth of *Klebsiella pneumoniae* and *Aeromonas hydrophila* isolated from transfusion-dependent thalassaemia patients. – *Hemoglobin.* 2009; 33: 352-60.
29. Charafeddine K, Isma'eel H, Charafeddine M, et al. Survival and complications of beta-thalassaemia in Lebanon: a decade's experience of centralized care. – *Acta Haematol.* 2008; 120: 112-6.
30. Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassaemia major. – *Circulation.* 2002; 106: 2561-6.
31. Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Effect of deferasirox (ICL670) on arterial function in patients with beta-thalassaemia major. – *Br J Haematol.* 2008; 141: 728-33.
32. Cheung YF, Ha SY, Chan GC. Ventriculo-vascular interactions in patients with beta thalassaemia major. – *Heart.* 2005; 91: 769-73.
33. Chiou SS, Chang TT, Tsai SP, et al. Lipid peroxidation and antioxidative status in beta-thalassaemia major patients with or without hepatitis C virus infection. – *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 1226-33.
34. Chouliaras G, Berdoukas V, Ladis V, et al. Impact of magnetic resonance imaging on cardiac mortality in thalassaemia major. – *J Magn Reson Imaging.* 2011; 34: 56-9.
35. Claster S, Wood JC, Noetzli L, et al. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. – *Am J Hematol.* 2009; 84: 344-8.
36. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Thalassaemia Clinical Research Network. – Complications of beta-thalassaemia major in North America. *Blood.* 2004; 104: 34-9.
37. Davis BA, O'Sullivan C, Jarritt PH, Porter JB. Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassaemia major. – *Blood* 2004; 104: 263-9.
38. Davis BA, Porter JB. Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta thalassaemia. – *Blood.* 2000; 95: 1229-36.
39. De Sanctis V, Borsari G, Brachi S, et al. A rare cause of heart failure in iron-overload thalassaemic patients: primary hypoparathyroidism. – *Georgian Med News* 2008; (156): 111-3.
40. De Sanctis V, Govoni MR, Sprocati M, et al. Cardiomyopathy and pericardial effusion in a 7 year-old boy with beta-thalassaemia major, severe primary hypothyroidism and hypoparathyroidism due to iron overload. – *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008; 6(suppl 1): 181-4.
41. De Sanctis V, De Sanctis E, Ricchieri P, et al. Mild subclinical hypothyroidism in thalassaemia major: prevalence, multigated radionuclide test, clinical and laboratory long-term follow-up study. – *Pediatr Endocrinol Rev.* 2008; 6(suppl 1): 174-80.
42. Deterich J, Noetzli L, Dorey F, et al. Electrocardiographic consequences of cardiac iron overload in thalassaemia major. – *Am J Hematol.* 2012; 87: 139-44.
43. Drakonaki E, Papakonstantinou O, Maris T, et al. Adrenal glands in beta-thalassaemia major: magnetic resonance (MR) imaging features and correlation with iron stores. – *Eur Radiol.* 2005; 15: 2462-8.
44. Eaton JW, Qian M. Molecular bases of cellular iron toxicity. – *Free Radic Biol Med.* 2002; 32: 833-40.
45. Eldor A, Durst R, Hy-Am E, et al. A chronic hypercoagulable state in patients with beta-thalassaemia major is already present in childhood. – *Br J Haematol.* 1999; 107: 739-46.
46. Engle MA, Erlandson M, Smith CH. Late cardiac complications of chronic, severe, refractory anemia with hemochromatosis. – *Circulation.* 1964; 30: 698-705.
47. Exjade (deferasirox) US Prescribing Information. T2013-04. January 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021882s.010lbl.pdf. Accessed May 23, 2013.
48. Flanagan JM, Steward S, Hankins JS, et al. Microarray analysis of liver gene expression in iron overloaded patients with sickle cell anemia and beta-thalassaemia. – *Am J Hematol.* 2009; 84: 328-34.
49. Fogel RI, Prystowsky EN. Management of malignant ventricular arrhythmias and cardiac arrest. – *Crit Care Med.* 2000; 28(suppl): N165-N169.
50. Forni GL, Derchi G. Typical manifestation of acute congestive heart failure in patients with Thalassaemia major causing diagnostic delay in the emergency room. – *Eur J Heart Fail.* 2003; 5: 607-8.
51. Forni GL, Puntoni M, Boeri E, et al. The influence of treatment in specialized centers on survival of patients with thalassaemia major. – *Am J Hematol.* 2009; 84: 317-8.
52. Freedman MH, Grisaru D, Olivier N, et al. Pulmonary syndrome in patients with thalassaemia major receiving intravenous deferoxamine infusions. – *Am J Dis Child.* 1990; 144: 565-569.
53. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. International Consensus Group on Cardiovascular Magnetic Resonance in Myocarditis. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper. – *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1475-87.
54. Gabutti V, Piga A. Results of long-term iron-chelating therapy. – *Acta Haematol.* 1996; 95: 26-36.
55. Galanello R, Campus S. Deferiprone chelation therapy for thalassaemia major. – *Acta Haematol.* 2009; 122: 155-64.
56. Galanello R, Campus S, Origa R. Deferasirox: pharmacokinetics and clinical experience. – *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2012; 8: 123-34.

57. Gardenghi S, Marongiu MF, Ramos P, et al. Ineffective erythropoiesis in beta-thalassemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. – *Blood* 2007; 109: 5027-35.
58. Ghader FR, Kousarian M, Farzin D. High-dose deferoxamine treatment (intravenous) for thalassaemia patients with cardiac complications. – *East Mediterr Health J.* 2007; 13: 1053-9.
59. Giakoumis A, Berdoukas V, Gotsis E, Aessopos A. Comparison of echocardiographic (US) volumetry with cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in transfusion dependent thalassemia major (TM). – *Cardiovasc Ultrasound.* 2007; 5: 24.
60. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. – *Am Heart J.* 2004; 147: 218-23.
61. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. – *Am J Cardiol.* 2002; 90: 29-34.
62. Ghugre NR, Enriquez CM, Coates TD, et al. Improved R2* measurements in myocardial iron overload. – *J Magn Reson Imaging.* 2006; 23: 9-16.
63. Hahalis G, Kourakli A, Gerasimidou I, et al. Cardiac mortality in (beta)-thalassemia major: resting but not dobutamine stress echocardiography predicts mortality among initially cardiac disease-free patients in a prospective 12-year study. – *Eur J Heart Fail.* 2009; 11: 1178-81.
64. Hamdy AM, Zein El-Abdin MY, Abdel-Hafez MA. Right ventricular function in patients with beta thalassemia: relation to serum ferritin level. – *Echocardiography.* 2007; 24: 795-801.
65. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts; molecular control of mammalian iron metabolism. – *Cell* 2004; 117: 285-97.
66. Hershko C. Pathogenesis and management of iron toxicity in thalassemia. – *Ann N Y Acad Sci.* 2010; 1202: 1-9.
67. Hidalgo C, Aracena P, Sanchez G, Donoso P. Redox regulation of calcium release in skeletal and cardiac muscle. – *Biol Res.* 2002; 35: 183-93.
68. Ho KM. Intravenous magnesium for cardiac arrhythmias: jack of all trades. – *Magn Res.* 2008; 21: 65-8.
69. Ho KM, Sheridan DJ, Paterson T. Use of intravenous magnesium to treat acute onset atrial fibrillation: a meta-analysis. – *Heart.* 2007; 93: 1433-40.
70. Iellamo F, Rosano G, Volterrani M. Testosterone deficiency and exercise intolerance in heart failure: treatment implications. – *Curr Heart Fail Rep.* 2010; 7: 59-65.
71. Isma'eel H, Shamseddeen W, Taher A, et al. Ventricular late potentials among thalassemia patients. – *Int J Cardiol.* 2009; 132: 453-5.
72. Jaruratanasirikul S, Tanchotikul S, Wongchamchailert M, et al. A low dose adrenocorticotropin test (1 microg ACTH) for the evaluation of adrenal function in children with beta-thalassemia receiving hypertransfusion with suboptimal iron-chelating therapy. – *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20: 1183-8.
73. Jensen PD, Jensen FT, Christensen T, et al. Evaluation of myocardial iron by magnetic resonance imaging during iron chelation therapy with deferoxamine: indication of close relation between myocardial iron content and chelatable iron pool. – *Blood.* 2003; 101: 4632-9.
74. Jessup M, Manno CS. Diagnosis and management of iron-induced heart disease in Cooley's anemia. *Ann N Y – Acad Sci.* 1998; 850: 242-50.
75. Kassab-Chekir A, Laradi S, Ferchichi S, et al. Oxidant, antioxidant status and metabolic data in patients with beta-thalassemia – *Clin Chim Acta.* 2003; 338: 79-86.
76. Kaye SB, Owen M. Cardiac arrhythmias in thalassaemia major: evaluation of chelation treatment using ambulatory monitoring. – *Br Med J.* 1978; 1: 342.
77. Kim E, Giri SN, Pessah IN. Iron(II) is a modulator of ryanodine-sensitive calcium channels of cardiac muscle sarcoplasmic reticulum. – *Toxicol Appl Pharmacol.* 1995; 130: 57-66.
78. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. – *Circulation.* 2009; 120: 1961-8.
79. Kirk P, Sheppard M, Carpenter J, et al. Fibrosis in cardiac siderosis: update on historical perspectives. – *Haematologica.* 2012; 97(e-Suppl 1): 382.
80. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance: Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. – *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008; 10: 35.
81. Kremastinos DT. Heart failure in beta-thalassaemia: a local or universal health problem? – *Hellenic J Cardiol.* 2007; 48: 189-90.
82. Kremastinos DT, Hamodraka E, Parissis J, et al. Predictive value of B-type natriuretic peptides in detecting latent left ventricular diastolic dysfunction in beta-thalassemia major. – *Am Heart J.* 2010; 159: 68-74.
83. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, et al. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. – *Am J Med.* 2001; 111: 349-54.
84. Kukongviriyapan V, Somporn N, Senggunprai L, et al. Endothelial dysfunction and oxidant status in pediatric patients with hemoglobin E-beta thalassemia. – *Pediatr Cardiol.* 2008; 29: 130-5.
85. Kumfu S, Chattipakorn S, Chinda K, et al. T-type calcium channel blockade improves survival and cardiovascular function in thalassaemic mice – *Eur J Haematol.* 2012; 88: 535-48.
86. Kumfu S, Chattipakorn S, Fucharoen S, Chattipakorn N. Ferric iron uptake into cardiomyocytes of beta-thalassaemic mice is not through calcium channels. – *Drug Chem Toxicol.* 2013; 36: 329-34.
87. Kuryshv YA, Brittenham GM, Fujioka H, et al. Decreased sodium and increased transient outward potassium currents in iron-loaded cardiac myocytes: implications for the arrhythmogenesis of human siderotic heart disease. – *Circulation.* 1999; 100: 675-83.
88. Kwiatkowski JL. Management of transfusional iron overload: differential properties and efficacy of iron chelating agents. – *J Blood Med.* 2011; 2: 135-49.
89. Ladis V, Chouliaras G, Berdousi H, et al. Longitudinal study of survival and causes of death in patients with thalassemia major in Greece. – *Ann N Y Acad Sci.* 2005; 1054: 445-50.
90. Lee P, Mohammed N, Marshall L, et al. Intravenous infusion pharmacokinetics of desferrioxamine in thalassaemic patients. – *Drug Metab Dispos.* 1993; 21: 640-44.
91. Lekawanvijit S, Chattipakorn N. Iron overload thalassaemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. – *Can J Cardiol.* 2009; 25: 213-8.
92. Li W, Coates T, Wood JC. Atrial dysfunction as a marker of iron cardiotoxicity in thalassemia major. – *Haematologica.* 2008; 93: 311-2.
93. Link G, Konijn AM, Breuer W, et al. 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; 138: 130-8.
94. Link G, Pinson A, Hershko C. Heart cells in culture: a model of myocardial iron overload and chelation. – *J Lab Clin Med.* 1985; 106: 147-53.
95. Link G, Pinson A, Hershko C. Ability of the orally effective iron chelators dimethyl- and diethyl-hydroxypyrid-4-one and of deferoxamine to restore sarcolemmal thiolic enzyme activity in iron-loaded heart cells. – *Blood.* 1994; 83: 2692-7.
96. Liu Y, Parkes JG, Templeton DM. Differential accumulation of nontransferrin-bound iron by cardiac myocytes and fibroblasts. – *J Mol Cell Cardiol.* 2003; 35: 505-14.
97. Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, et al. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. – *Blood.* 1996; 88: 3608-14.
98. Lombardo T, Ferro G, Frontini V, Percolla S. High-dose intravenous desferrioxamine (DFO) delivery in four thalassaemic patients allergic to subcutaneous DFO administration. – *Am J Hematol.* 1996; 51: 90-2.
99. Ludwiczek S, Theurl I, Muckenthaler MU, et al. Ca2+ channel blockers reverse iron overload by a new mechanism via divalent metal transporter-1. – *Nat Med.* 2007; 13: 448-54.
100. Mancuso L, Mancuso A, Bevacqua E, Rigano P. Electrocardiographic abnormalities in thalassemia patients with heart failure. – *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2009; 9: 29-35.
101. Marci M, Pitrolo L, Lo Pinto C, et al. Detection of early cardiac dysfunction in patients with beta thalassemia by tissue Doppler echocardiography. – *Echocardiography.* 2011; 28: 175-80.
102. Marsella M, Borgna-Pignatti C, Meloni A, et al. Cardiac iron and cardiac disease in males and females with transfusion-dependent thalassemia major: a T2* magnetic resonance imaging study. – *Haematologica.* 2011; 96: 515-20.

103. Miskin H, Yaniv I, Berant M, et al. Reversal of cardiac complications in thalassemia major by long-term intermittent daily intensive iron chelation. – *Eur J Haematol*. 2003; 70: 398-403.
104. Modell B, Khan M, Darlison M. Survival in beta-thalassaemia major in the UK: data from the UK Thalassaemia Register. – *Lancet*. 2000; 355: 2051-2.
105. Modell B, Khan M, Darlison M, et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. – *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008; 10: 42.
106. Murphy CJ, Oudit GY. Iron-overload cardiomyopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. – *J Card Fail*. 2010; 16: 888-900.
107. Musallam KM, Cappellini MD, Wood JC, Taher AT. Iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a clinical perspective. – *Blood Rev*. 2012; 26(suppl 1): S16-S19.
108. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. – *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22: 107-33.
109. Nemeth E. Hepcidin and β -thalassemia major. – *Blood*. 2013; 122(1): 124-33.
110. Nick H. Deferasirox (Exjade, ICL670) preclinical overview. – *Semin Hematol* 2007; 44 (suppl 3): S12-S15.
111. Noetzli LJ, Carson S, Coates TD, Wood JC. Revisiting the relationship between vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassemia major. – *Eur J Haematol* 2011; 86: 176-7.
112. Noetzli LJ, Papudesi J, Coates TD, Wood JC. Pancreatic iron loading predicts cardiac iron loading in thalassemia major. – *Blood*. 2009; 114: 4021-6.
113. Olivieri NF. The beta-thalassaemias. – *N Engl J Med* 1999; 341: 99-109.
114. Olivieri NF, Buncic JR, Chew E, et al. Visual and auditory neurotoxicity in patients receiving subcutaneous deferoxamine infusions. – *N Engl J Med*. 1986; 314: 869-73.
115. Olivieri NF, Nathan DG, MacMillan JH, et al. Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. – *N Engl J Med*. 1994; 331: 574-8.
116. Origa R, Bina P, Agus A, et al. Combined therapy with deferoxamine and desferrioxamine in thalassemia major. – *Haematologica* 2005; 90: 1309-14.
117. Origa R, Galanello R, Ganz T, et al. Liver iron concentrations and urinary hepcidin in beta-thalassemia. – *Haematologica*. 2007; 92: 583-8.
118. Origa R, Satta S, Matta G, Galanello R. Glutathione S-transferase gene polymorphism and cardiac iron overload in thalassaemia major. – *Br J Haematol*. 2008; 142: 143-5.
119. Otto-Duessel M, Brewer C, Wood JC. Interdependence of cardiac iron and calcium in a murine model of iron overload. – *Transl Res*. 2011; 157: 92-9.
120. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, et al. L-type Ca²⁺ channels provide a major pathway for iron entry into cardiomyocytes in iron-overload cardiomyopathy. – *Nat Med*. 2003; 9: 1187-94.
121. Oudit GY, Trivieri MG, Khaper N, et al. Role of L-type Ca²⁺ channels in iron transport and iron-overload cardiomyopathy. – *J Mol Med* 2006; 84: 349-64.
122. Papanicolaou G, Tzilianos M, Christakis J et al. Hepcidin in iron overload disorders. *Blood* 2005; 105: 4103-5.
123. Pattanapanyasat K, Gonwong S, Chaichompo P, et al. Activated platelet-derived microparticles in thalassaemia. – *Br J Haematol*. 2007; 136: 462-71.
124. Patton N, Brown G, Leung M, et al. Observational study of iron overload as assessed by magnetic resonance imaging in an adult population of transfusion-dependent patients with beta thalassaemia: significant association between low cardiac T2* < 10 ms and cardiac events. – *Intern Med J*. 2010; 40: 419-26.
125. Pennell DJ, Berdoukas V, Karagiorga M, et al. Randomized controlled trial of deferoxamine or deferasirox in beta-thalassaemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. – *Blood*. 2006; 107: 3738-44.
126. Pennell DJ, Porter JB, Cappellini MD, et al. Efficacy of deferasirox in reducing and preventing cardiac iron overload in beta-thalassaemia. – *Blood*. 2010; 115: 2364-71.
127. Pennell DJ, Udelson JE, Arai AE, et al. on behalf of the AHA Committee on Heart Failure and Transplantation of the Council on Clinical Cardiology and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging. Cardiovascular function and treatment in B-thalassaemia major: a consensus statement from the AHA. – *Circulation* 2013; 128: 281-308.
128. Pietrangelo A. Hereditary hemochromatosis – a new look at an old disease. – *N Engl J Med* 2004; 350: 2383-97.
129. Plein S, Schulz-Menger J, Almeida A, et al. Training and accreditation in cardiovascular magnetic resonance in Europe: a position statement of the working group on cardiovascular magnetic resonance of the European Society of Cardiology. – *Eur Heart J*. 2011; 32: 793-8.
130. Poomthavorn P, Isaradisaikul B, Chuansumrit A, et al. High prevalence of "biochemical" adrenal insufficiency in thalassaemics: is it a matter of different testings or decreased cortisol binding globulin? – *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 4609-15.
131. Porter JB, Davis BA. Monitoring chelation therapy to achieve optimal outcome in the treatment of thalassaemia. – *Best Pract Res Clin Haematol*. 2002; 15: 329-68.
132. Quinn CT, Rogers ZR, Buchanan GR. Survival of children with sickle cell disease. – *Blood* 2004; 103: 4023-7.
133. Rahav G, Volach V, Shapiro M, et al. Severe infections in thalassaemic patients: prevalence and predisposing factors. – *Br J Haematol*. 2006; 133: 667-74.
134. Ramazzotti A, Pepe A, Positano V, et al. Standardized T2* map of a normal human heart to correct T2* segmental artefacts: myocardial iron overload and fibrosis in thalassaemia intermedia versus thalassaemia major patients and electrocardiogram changes in thalassaemia major patients. – *Hemoglobin*. 2008; 32: 97-107.
135. Rose RA, Sellan M, Simpson JA, et al. Iron overload decreases CaV1.3-dependent L-type Ca²⁺ currents leading to bradycardia, altered electrical conduction, and atrial fibrillation. *Circ – Arrhythm Electrophysiol*. 2011; 4: 733-42.
136. Russo V, Rago A, Pannone B, et al. Dispersion of repolarization and beta-thalassaemia major: the prognostic role of QT and JT dispersion for identifying the high-risk patients for sudden death. – *Eur J Haematol*. 2011; 86: 324-31.
137. Scacchi M, Danesi L, Cattaneo A, et al. The pituitary-adrenal axis in adult thalassaemic patients. – *Eur J Endocrinol*. 2010; 162: 43-8.
138. Scoote M, Williams AJ. The cardiac ryanodine receptor calcium release channel: emerging role in heart failure and arrhythmia pathogenesis. – *Cardiovasc Res* 2002; 56: 359-72.
139. Sohn EY, Kato R, Noetzli LJ, et al. Exercise performance in thalassaemia major: correlation with cardiac iron burden. – *Am J Hematol*. 2013; 88: 193-7.
140. Srivatsa A, Marwaha RK, Muraldharan R, Trehan A. Assessment of adrenal endocrine function in Asian thalassaemics. – *Indian Pediatr*. 2005; 42: 31-5.
141. Stakos DA, Margaritis D, Tziakas DN, et al. Cardiovascular involvement in patients with beta-thalassaemia major without cardiac iron overload. – *Int J Cardiol*. 2009; 134: 207-11.
142. Stakos DA, Tavridou A, Margaritis D, et al. Oxidised low-density lipoprotein and arterial function in beta-thalassaemia major. – *Eur J Haematol*. 2009; 82: 477-83.
143. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Myocardial iron loading in patients with thalassaemia major on deferoxamine chelation. – *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006; 8: 543-7.
144. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferasirox on myocardial iron in thalassaemia major using cardiovascular magnetic resonance. – *Circulation*. 2007; 115: 1876-84.
145. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, et al. Combined chelation therapy in thalassaemia major for the treatment of severe myocardial siderosis with left ventricular dysfunction. – *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008; 10: 12.
146. Telfer P. Update on survival in thalassaemia major. – *Hemoglobin*. 2009; 33(suppl 1): S76-S80.
147. Telfer P, Coen PG, Christou S, et al. Survival of medically treated thalassaemia patients in Cyprus: trends and risk factors over the period 1980-2004. – *Haematologica*. 2006; 91: 1187-92.
148. Telfer PT, Prestcott E, Holden S, et al. Hepatic iron concentration combined with long-term monitoring of serum ferritin to predict complications of iron overload in thalassaemia major. – *Br J Haematol*. 2000; 110: 971-7.
149. Trikas A, Tentolouris K, Katsimakis G, et al. Exercise capacity in patients with beta-thalassaemia major: relation to left ventricular and atrial size and function. – *Am Heart J*. 1998; 136: 988-90.
150. Tsironi M, Korovesis K, Farmakis D, et al. Hypocalcaemic heart failure in thalassaemic patients. – *Int J Hematol*. 2006; 83: 314-7.
151. Tsironi M, Korovesis K, Farmakis D, et al. Hypoparathyroidism and heart failure in thalassaemic patients: a case report. – *Pediatr Endocrinol Rev*. 2004; 2 (suppl 2): 310-2.
152. Veglio F, Melchio R, Rabbia F, Molino P, Genova GC, Martini G, Schiavone D, Piga A, Chiandussi L. Blood pressure and

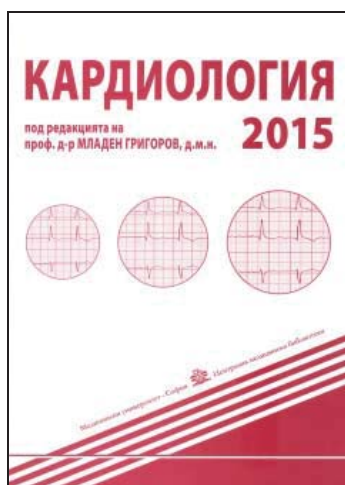
- heart rate in young thalassemia major patients. – Am J Hypertens. 1998; 11: 539-47.
153. Vogel M, Anderson LJ, Holden S, et al. Tissue Doppler echocardiography in patients with thalassaemia detects early myocardial dysfunction related to myocardial iron overload. – Eur Heart J. 2003; 24: 113-9.
 154. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, et al. Thalassemia Clinical Research Network. Bone disease in thalassemia: a frequent and still unresolved problem. – J Bone Miner Res. 2009; 24: 543-57.
 155. Vyssoulis G, Karpanou E, Kyvelou SM, et al. Ambulatory blood pressure profile in anemic hypertensive patients. – Int J Cardiol. 2010; 145: 301-2.
 156. Weatherall DJ, Clegg JB. Thalassemia – a global public health problem. – Nat Med 1996; 2: 847-9.
 157. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. – Bull World Health Organ 2001; 79: 704-12.
 158. Westwood MA, Anderson LJ, Maceira AM, et al. Normalized left ventricular volumes and function in thalassemia major patients with normal myocardial iron. – J Magn Reson Imaging. 2007; 25: 1147-51.
 159. Westwood MA, Wonke B, Maceira AM, et al. Left ventricular diastolic function compared with T2* cardiovascular magnetic resonance for early detection of myocardial iron overload in thalassemia major. – J Magn Reson Imaging. 2005; 22: 229-33.
 160. Wood JC, Claster S, Carson S, et al. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. – Br J Haematol. 2008; 141: 891-4.
 161. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. – Ann N Y Acad Sci. 2005; 1054: 386-95.
 162. Wood JC, Noetzel L, Hyderi A, et al. Predicting pituitary iron and endocrine dysfunction. – Ann N Y Acad Sci. 2010; 1202: 123-8.
 163. Wood JC, Origa R, Agus A, et al. Onset of cardiac iron loading in pediatric patients with thalassemia major. – Haematologica. 2008; 93: 917-20.
 164. Wood JC, Otto-Duessel M, Aguilar M, et al. Cardiac iron determines cardiac T2*, T2, and T1 in the gerbil model of iron cardiomyopathy. – Circulation. 2005; 12: 535-43.
 165. Wu KH, Chang JG, Ho YJ, Wu SF, Peng CT. Glutathione S-transferase M1 gene polymorphisms are associated with cardiac iron deposition in patients with beta-thalassemia major. – Hemoglobin. 2006; 30: 251-6.

☐ Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Румяна Търновска-Къдрева
Клиника по кардиология
УМБАЛ „Александровска“
Ул. „Св. Г. Софийски“ № 1
1431 София
e-mail: r_tarnovska@yahoo.de

☐ Address for correspondence:

prof. d-r Rumiana Tarnovska-Kadreva
Cardiology Clinic
UMHAT “Alexandrovskа”
1 Sv. G. Sofiiskiy st.
1431 Sofia
e-mail: r_tarnovska@yahoo.de



CARDIOLOGIA 2015

Под ред. на
проф. д-р Мл. Григоров, дмн

Първо издание
ЦМБ, МУ – София, 516 с.

Написана от голям авторски колектив (близо 30 автори) и посветена на покойните създатели на българската кардиологична школа, книгата е предназначена за кардиолози, интернисти и други медицински специалисти, за специализанти и студенти.

НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ ПОНЯТИЯ В КАРДИОЛОГИЯТА
СТРУКТУРА И ФУНКЦИЯ НА ОСНОВНИТЕ АНАТОМИЧНИ ЕЛЕМЕНТИ
НА МИОКАРДА
КРАТКА ФИЗИОЛОГИЯ НА КРЪВООБРАЩЕНИЕТО
ПАТОФИЗИОЛОГИЯ НА ОСНОВНИТЕ СИМПТОМИ В
КАРДИОЛОГИЯТА
ДИФЕРЕНЦИАЛНА ДИАГНОЗА НА ГРЪДНАТА БОЛКА
ПРИНЦИПИ НА СЪРДЕЧНАТА МОЛЕКУЛЯРНА БИОЛОГИЯ И
ГЕНЕТИКА
МЕТАБОЛИЗЪМ И ИСХЕМИЯ
ЕПИДЕМИОЛОГИЯ И РИСКОВИ ФАКТОРИ ЗА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ
ЗАБОЛЯВАНИЯ
АНАМНЕЗА И ФИЗИКАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ НА СЪРДЕЧНО БОЛНИ
ОБРАЗНИ МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ
НУКЛЕАРНА КАРДИОЛОГИЯ
ИНВАЗИВНИ МЕТОДИ В КАРДИОЛОГИЯТА
МОНИТОРИРАНЕ НА ОСНОВНИ ХЕМОДИНАМИЧНИ ПАРАМЕТРИ
СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ
АРТЕРИАЛНА ХИПЕРТОНИЯ
ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО (КОРОНАРНА БОЛЕСТ)
РИТЪМНИ И ПРОВОДНИ НАРУШЕНИЯ
СЪРДЕЧНА СТИМУЛАЦИЯ И ДИВАЙС ТЕРАПИЯ
СИНКОП
СЪРДЕЧЕН АРЕСТ. КАРДИО-ПУЛМОНАЛНА РЕСУСИТАЦИЯ
ВЪЗПАЛИТЕЛНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА СЪРЦЕТО
КАРДИОМИОПАТИИ
ВРОДЕНИ СЪРДЕЧНИ МАЛФОРМАЦИИ
ПРИДОБИТИ КЛАПНИ СЪРДЕЧНИ ПОРОЦИ
БОЛЕСТИ НА КРЪВОНОСНИТЕ СЪДОВЕ
ТУМОРИ НА СЪРЦЕТО
ОЦЕНКА НА СЪРДЕЧНИЯ РИСК ПРИ НЕСЪРДЕЧНА ХИРУРГИЯ.
БРЕМЕННОСТ И СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ
РЕХАБИЛИТАЦИЯ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВАТА
СИСТЕМА
СЪРЦЕ И СПОРТ
ОЦЕНКА НА ЗДРАВНИТЕ ТЕХНОЛОГИИ В КАРДИОЛОГИЯТА