

Διαταραχές καρδιακού ρυθμού στη θαλασσαιμία

Βασίλειος Καμπερίδης¹, Βασίλειος Αναστασίου²

¹MD, MSc, PhD, FESC, FEACVI, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας και Καρδιαγγειακής Απεικόνισης ΑΠΘ

²MD, MSc, Καρδιολόγος, Υποψήφιος Διδάκτωρ ΑΠΘ

1η Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η θαλασσαιμία οδηγεί σε επιβάρυνση της καρδιακής λειτουργίας λόγω της αναιμίας και των πολλαπλών μεταγγίσεων. Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές επηρεάζουν δυσμενώς την πρόγνωση, παρά τη σημαντική βελτίωση της επιβίωσης των Θαλασσαιμικών ασθενών με τη βοήθεια της θεραπείας αποσιδήρωσης.¹ Η αναιμία λόγω της αύξησης του όγκου παλμού και των πιέσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας, προκαλεί αναδιαμόρφωση και δυσλειτουργία των καρδιακών κοιλοτήτων. Οι συστηματικές μεταγγίσεις προκαλούν την μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση σιδήρου ως απότοκο της σιδήρωσης του μυοκαρδίου,² που οδηγεί αρχικά σε διαταραχές της διαστολικής και της ενδομυοκαρδιακής λειτουργίας της αριστερής κοιλίας, ακολουθούμενες από μείωση της συσταλτικότητας και διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, οδηγώντας σε ανάστροφη αναδιαμόρφωση που προσομοιάζει με διατατική μυοκαρδιοπάθεια.²

Ο επιπολασμός των καρδιακών αρρυθμιών σε θαλασσαιμικούς ασθενείς που εξαρτώνται από μετάγγιση ποικίλει από 3% έως και 14% και εξαρτάται, μεταξύ άλλων από την βαρύτητα της αναιμίας, τον βαθμό υπερφόρτωσης του μυοκαρδίου με σίδηρο καθώς και την συμμόρφωση με την θεραπεία αποσιδήρωσης.^{3,4} Ο αυξημένος όγκος παλμού και η μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση σιδήρου, σε συνδυασμό με τις συχνές μεταβολές του προφόρτιου από τις μεταγγίσεις, αποτελούν ένα υπόστρωμα που δυνητικά ευνοεί την εμφάνιση τόσο υπερκοιλιακών όσο και κοιλιακών αρρυθμιών στους θαλασσαιμικούς ασθενείς. Παράλληλα, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, ως

αποτέλεσμα των μεταγγίσεων και των νεότερων θεραπειών αποσιδήρωσης, οδηγεί στην εμφάνιση παθήσεων που παρατηρούμε στην καρδιά των μη-θαλασσαιμικών ασθενών, όπως στεφανιαία νόσος και κολπική μαρμαρυγή.

2. ΥΠΕΡΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

2.1. Κολπική Μαρμαρυγή

Παρά την σημαντική αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης με τις μεταγγίσεις και την θεραπεία αποσιδήρωσης σε θαλασσαιμικούς ασθενείς, οι ανωτέρω παρεμβάσεις πυροδοτούν σε βάθος χρόνου την εμφάνιση αρρυθμιών όπως η κολπική μαρμαρυγή (ΚΜ). Ο θρομβοεμβολικός κίνδυνος, καθώς και ο επιπολασμός της ΚΜ είναι πολλαπλάσιος στους θαλασσαιμικούς ασθενείς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Συγκεκριμένα, ενώ ο επιπολασμός της ΚΜ υπολογίζεται στο 2-4% στον γενικό πληθυσμό, αυτός έχει περιγραφή έως και 33% σε σειρές θαλασσαιμικών ασθενών.⁵ Όσον αφορά το θρομβοεμβολικό κίνδυνο των ασθενών αυτών, θεωρείται αυξημένος και σχετίζεται τόσο με την χρόνια κατάσταση υπερπηκτικότητας όσο και με καρδιογενή αίτια, ενώ ο επιπολασμός των θρομβοεμβολικών επεισοδίων ανέρχεται στο 1.65%.⁵

Η παθοφυσιολογία της εμφάνισης ΚΜ σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς είναι πολυποίκιλη και σχετίζεται αφενός με την διαταραχή της διαστολικής δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας λόγω εναπόθεσης σιδήρου και σε δεύτερο χρόνο με την αύξηση των τελοδιαστολικών πιέσεων σε συνδυασμό με υπερφόρτωση όγκου, λόγω αναιμίας, και την μεταφορά των αυξημένων πιέσεων στον αριστερό κόλπο με αποτέλεσμα διαταραχή της κολπικής δραστηριότητας. Επιπλέον, η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να διαταράξει απευθείας την μηχανική του αριστερού κόλπου μειώνοντας την ευενδοτότητα των κολπικών τοιχωμάτων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ΚΜ. Σε μετέπειτα στάδια μυοκαρδιοπάθειας από υπερφόρτωση σιδήρου η

Αλληλογραφία:

Βασίλειος Καμπερίδης MD, MSc, PhD, FESC, FEACVI

Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας και Καρδιαγγειακής Απεικόνισης ΑΠΘ, 1η Καρδιολογική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ

E-mail: vkamperidis@outlook.com

αύξηση των διαστάσεων τόσο των κοιλιακών όσο και των κολπικών κοιλοτήτων θα οδηγήσει σε λειτουργικές βαλβιδοπάθειες οι οποίες δημιουργούν ένα κατάλληλο υπόστρωμα επανεμφάνισης ΚΜ.

Η θεραπεία της ΚΜ σε θαλασσαιμικούς ασθενείς στηρίζεται σε τρεις κατηγορίες που αφορούν τη θρομβοπροφύλαξη με αντιπηκτική αγωγή, τη στρατηγική ελέγχου ρυθμού, και τη στρατηγική ελέγχου συχνότητας. Σχετικά με την έναρξη αντιπηκτικής αγωγής μετά από ένα πρώτο επεισόδιο ΚΜ, το CHA2DS2- VASc score που προτείνεται από τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες Οδηγίες δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με θαλασσαιμία και ίσως υποεκτιμά το θρομβοεμβολικό τους κίνδυνο, δεδομένου πως είναι αυξημένος σε σχέση με αυτόν του γενικού πληθυσμού⁶. Συνεπώς η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής σε πολυμεταγυζόμενους θαλασσαιμικούς ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο με βάση το CHA2DS2- VASc score (0 ή 1 για άντρες) ίσως χρειαστεί. Σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση σιδήρου, με επηρεασμένη συσταλτικότητα και ΚΜ, μάλλον απαιτείται χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής ακόμα και χωρίς συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας. Το HAS-BLED score θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν για τον υπολογισμό του αιμορραγικού κινδύνου καθώς και την τροποποίηση αναστρέψιμων παραγόντων κινδύνου αιμορραγίας (π.χ. αρτηριακή υπέρταση, κατάχρηση αλκοόλ). Όσον αφορά την επιλογή της αντιπηκτικής αγωγής, αυτή συμπεριλαμβάνει τη χορήγηση ανταγωνιστών βιταμίνης-Κ (ασενοκουμαρόλη, βαρφαρίνη) καθώς και τη χρήση νεότερων από του στόματος αντιπηκτικών (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη, δαβιγατράνη). Μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών δεν έχουν διεξαχθεί σε ασθενείς με θαλασσαιμία, ενώ τα δεδομένα περιορίζονται σε μικρές σειρές παρατήρησης.⁷ Συνιστάται η υιοθέτηση των αλγορίθμων της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας για τον γενικό πληθυσμό όσον αφορά την επιλογή φαρμάκου και την δοσολογία.⁶ Συγκεκριμένα τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά συστήνονται έναντι των ανταγωνιστών βιταμίνης-Κ με εξαίρεση τους ασθενείς με μηχανική προσθετική βαλβίδα ή μέτρια-προς-σοβαρή στένωση μιτροειδούς.⁶

Στην παροξυσμική ΚΜ η αντιαρρυθμική αγωγή θα πρέπει να περιλαμβάνει καταρχάς εντατική θεραπεία αποσιδήρωσης σε ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου, καθώς αποτελεί το βασικό μηχανισμό για την εμφάνιση αυτής. Όσον αφορά τα κλασσικά αντιαρρυθμικά φάρμακα οι ενδείξεις δεν θα πρέπει να διαφέρουν από αυτές του γενικού πληθυσμού.⁶ Αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας Ic (φλεκαϊνίδη, προπαφαινόνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν, γιατί έχουν καλό προφίλ ανοχής με λιγότερες μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες, αλλά συστήνεται να αποφεύγονται σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση σιδήρου ή άλλη δομική καρδιοπάθεια λόγω κινδύνου προαρρυθμικής δράσης. Αντίστοιχα, αντιαρρυθ-

μικά φάρμακα κατηγορίας III (πχ. αμιοδαρόνη) μπορούν να χρησιμοποιηθούν με μεγαλύτερη ασφάλεια σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση σιδήρου. Προσοχή όμως γιατί η μακροχρόνια χορήγησή της ενοχοποιείται για εμφάνιση μακροπρόθεσμων επιπλοκών (π.χ. θυρεοειδοπάθεια, ηπατοτοξικότητα, δερματοτοξικότητα, πνευμονική ίνωση). Ιδιαίτερα σε ασθενείς με ηπατοπάθεια λόγω σιδήρωσης η χορήγησή της θα πρέπει να είναι προσεκτική.

Σχετικά με την θεραπεία κατάλυσης δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της σε ασθενείς με θαλασσαιμία. Τα ποσοστά επιτυχίας ανέρχονται στο 70- 80% στον γενικό πληθυσμό,⁸ όπου όμως η παθοφυσιολογία της κολπικής μυοπάθειας διαφέρει σημαντικά. Σε θαλασσαιμικούς ασθενείς παρατηρείται συχνά εκτεταμένη ίνωση και μεγάλες διαστάσεις του αριστερού κόλπου ήδη από νεαρή ηλικία,⁵ κάτι που σε συνδυασμό με την επιδεινούμενη σιδήρωση του μυοκαρδίου ίσως οδηγεί σε αυξημένα ποσοστά επανεμφάνισης ΚΜ.

Συνεπώς μια προσπάθεια κατάλυσης θα πρέπει να γίνεται σε αρχικά στάδια της νόσου σε συνδυασμό με εντατική θεραπεία αποσιδήρωσης όπου κρίνεται αναγκαίο.

Η στρατηγική ελέγχου συχνότητας θα πρέπει να υιοθετείται σε περιπτώσεις αποτυχίας της στρατηγικής ελέγχου ρυθμού ή σε περιπτώσεις μόνιμης ΚΜ σε έδαφος προχωρημένης μυοκαρδιοπάθειας από υπερφόρτωση σιδήρου όπου η πιθανότητα επιτυχίας αναμένεται να είναι μικρή. Σε ασθενείς χωρίς μυοκαρδιοπάθεια τόσο οι β-αναστολείς όσο και οι μη-διυδροπυριδινικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως βραδυαρρυθμικά φάρμακα. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια σε έδαφος μυοκαρδιοπάθειας από υπερφόρτωση σιδήρου οι μη- διυδροπυριδινικοί αναστολείς διαύλων ασβεστίου θα πρέπει να αποφεύγονται, με τη διγοξίνη να αποτελεί επιλογή δεύτερης γραμμής μετά από τους β-αποκλειστές. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια όπου ένας παροξυσμός ΚΜ μπορεί να επιδεινώσει σημαντικά τα συμπτώματα, θα είχε θέση η ηλεκτρική ανάταξη, εφόσον αποκλεισθεί ο ενδοκαρδιακός θρόμβος με Διοισοφάγειο υπερηχογράφημα. Η επιτυχία και η διάρκειας της εξαρτώνται από το μέγεθος και την δυσλειτουργία του αριστερού κόλπου.

2.2. Έκτακτες κολπικές συστολές

Οι μεταγγιζόμενοι ασθενείς με θαλασσαιμία εμφανίζουν με μεγαλύτερη συχνότητα έκτακτες κολπικές συστολές, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, και αυτό σχετίζεται με το φορτίο των μεταγγίσεων.⁹ Παρά το γεγονός πως μπορεί να είναι πρόδρομος εμφάνισης ΚΜ, η διαχείριση τους θα πρέπει να είναι συμπτωματική με την χορήγηση β-αναστολέα ως φάρμακο εκλογής. Δεν συστήνεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής εφόσον δεν συνυπάρχει άλλη ένδειξη.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ

Θρομβοπροφύλαξη	Αντιπηκτική θεραπεία μετά από πρώτο επεισόδιο, ακόμη και σε χαμηλό κίνδυνο βάσει CHA2DS2-VASc.
Ελέγχος Ρυθμού	Κλασικά αντιαρρυθμικά φάρμακα, με συνοδό εντατική αποσιδήρωση.
Ελέγχος Συχνότητας	Κλασικά αντιαρρυθμικά φάρμακα. Αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας Ic (φλεκαϊνίδη, προπαφενόνη) με καλό προφίλ ανοχής.
Αντιπηκτική Θεραπεία	Αναγκαία σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου, ακόμη και χωρίς συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας.
Αξιολόγηση Κινδύνου Αιμορραγίας	Χρήση του σκορ HAS-BLED για υπολογισμό του κινδύνου αιμορραγίας και τροποποίηση παραγόντων κινδύνου.
Επιλογή Αντιπηκτικής Θεραπείας	Ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ακενοκουμαρόλη, warfarin) ή νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά.
Ανταρρυθμική Θεραπεία	Κλασικά αντιαρρυθμικά φάρμακα, αντιαρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας Ic (φλεκαϊνίδη, προπαφενόνη) με προφίλ ανοχής. Αποφυγή σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια λόγω υπερφόρτωσης με σίδηρο. Ανταρρυθμικά φάρμακα κατηγορίας III (π.χ. αμιοδαρόνη) με μεγαλύτερη ασφάλεια σε ασθενείς με μυοκαρδιοπάθεια λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου.

3. ΚΟΙΛΙΑΚΕΣ ΑΡΡΥΘΜΙΕΣ

Κοιλιακές αρρυθμίες μπορούν να συμβούν στα πλαίσια μυοκαρδιοπάθειας από υπερφόρτωση σιδήρου σε πολυμεταγγιζόμενους θαλασσαιμικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς που παρουσιάζουν έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας και δεν λαμβάνουν σωστά θεραπεία αποσιδήρωσης καθώς και αγωγή καρδιακής ανεπάρκειας. Παρόλα αυτά, η εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών είναι σπάνια και συνήθως προλαμβάνεται με την χρήση των νεότερων θεραπειών αποσιδήρωσης.²

3.1 Μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία

Η εμφάνιση επεισοδίων μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας θα πρέπει να αντιμετωπίζεται, καταρχάς με εντατικοποίηση της θεραπείας αποσιδήρωσης ως απαιτείται. Συστήνεται η χορήγηση β-αναστολέων και η τακτική παρακολούθηση με 24ωρη καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Σε ασθενείς με έκπτωση της συσταλτικότητας της ΑΚ (Κλάσμα Εξώθησης <50%) συστήνεται η χορήγηση πλήρους φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα με τις Ευρωπαϊκές Κατευθυντήριες οδηγίες για την διάγνωση και θεραπεία της Καρδιακής Ανεπάρκειας.¹⁰ Ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεγάλο φορτίο επεισοδίων μη εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας και με καλή ρύθμιση των παραγόντων σιδήρωσης που δεν έχουν διαγνωσμένη μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση σιδήρου συστήνεται να γίνει περαιτέρω διερεύνηση των επεισοδίων. Προτείνε-

ται καταρχάς να αποκλειστεί η σοβαρή στεφανιαία νόσος με αξονική στεφανιογραφία, ενώ προτείνεται περαιτέρω διερεύνηση με μαγνητική τομογραφία καρδιάς με T2* και χορήγηση γαδολινίου για καθυστερημένο εμπλουτισμό (LGE), εφόσον δεν έχει γίνει πρόσφατα στα πλαίσια παρακολούθησης, μετά από συζήτηση με Καρδιολόγο.

3.2. Εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία

Σε περίπτωση εμφάνισης εμμένουσας κοιλιακής ταχυκαρδίας η οξεία αντιμετώπιση θα πρέπει να γίνεται σε Καρδιολογική Κλινική με ενδοφλέβια αντιαρρυθμική αγωγή και ηλεκτρική καρδιοανάταξη επί ενδείξεων. Η όλη διερεύνηση ως ανωτέρω πρέπει να γίνεται από ειδικό καρδιολόγο όπως και η απόφαση για δευτερογενή πρόληψη με εμφυτεύσιμο απινιδωτή (με εξαίρεση τους ασθενείς με αναστρέψιμα αίτια π.χ. οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, πνευμονική εμβολή κτλ.) και η χορήγηση αντιαρρυθμικής αγωγής σύμφωνα με τις αντίστοιχες οδηγίες.¹⁰

3.3. Έκτακτες κοιλιακές συστολές

Οι μεμονωμένες έκτακτες κοιλιακές συστολές είναι συχνές ιδιαίτερα σε πολυμεταγγιζόμενους θαλασσαιμικούς ασθενείς και σε μικρές σειρές ασθενών έχουν βρεθεί σε ποσοστά έως και 27%.¹¹ Το φάρμακο εκλογής είναι οι β-αναστολείς και θα πρέπει να χορηγούνται ιδιαίτερα σε συμπτωματικούς ασθενείς με υψηλό φορτίο έκτακτων

κοιλιακών συστολών. Προτείνεται η παρακολούθηση του φορτίου και η τιτλοποίηση της αντιαρρυθμικής αγωγής με τουλάχιστον 24ωρη καταγραφή ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεγάλο φορτίο έκτακτων κοιλιακών συστολών θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμφάνιση διαταραχών ρυθμού είναι συχνή σε πολυμεταγγιζόμενους θαλασσαιμικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε αυτούς με μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση σιδήρου και έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας. Καθώς τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι ελάχιστα η διαχείριση αυτών θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη και πάντοτε να γίνεται στα πλαίσια συνεργασίας Αιματολόγου και Καρδιολόγου. Η τακτική παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας των ασθενών αυτών σε ειδικές Κάρδιο-αιματολογικές κλινικές με απεικονιστικές μεθόδους (ιδιαίτερα προηγμένη Ηχωκαρδιογραφία και Μαγνητική Τομογραφία Καρδιάς) μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη και πρώιμη αντιμετώπιση της μυοκαρδιοπάθειας από υπερφόρτωση σιδήρου και κατά συνέπεια να μειώσει την εμφάνιση σοβαρών αρρυθμιών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Farmakis D, Porter J, Taher A, Domenica Cappellini M, Angastiniotis M, et al. 2021 Thalassaemia International Federation Guidelines for the Management of Transfusion-dependent Thalassemia. *Hemasphere*. 2022 Jul;6(8):e732.
2. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathy in clinical practice. *Circulation*. 2011 Nov;124(20):2253-63.
3. Kirk P, Roughton M, Porter JB, Walker JM, Tanner MA, Patel J, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction

- of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation*. 2009 Nov;120(20):1961-8.
4. Marsella M, Borgna-Pignatti C, Meloni A, Caldarelli V, Dell'Amico MC, Spasiano 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 Jan;96(4):515-20.
5. Malagù M, Marchini F, Fiorio A, Sirugo P, Clò S, Mari E, et al. Atrial Fibrillation in β -Thalassemia: Overview of mechanism, significance and clinical management. *Biology (Basel)*. 2022 Jan;11(1):148.
6. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb;42(5):373-498.
7. Apostolou C, Klonizakis P, Mainou M, Kapsali E, Kafantari K, Kotsiafti A, et al. Rivaroxaban use in patients with hemoglobinopathies. *Hemoglobin*. 2017 May;41(3):223-4.
8. Nault I, Miyazaki S, Forclaz A, Wright M, Jadidi A, Jaïs P, et al. Drugs vs. ablation for the treatment of atrial fibrillation: the evidence supporting catheter ablation. *Eur Heart J*. 2010 May;31(9):1046-54.
9. Vlachou M, Kamperidis V, Vlachaki E, Tziatzios G, Pantelidou D, Boutou A, et al. Left Atrial Strain Identifies Increased Atrial Ectopy in Patients with Beta-Thalassemia Major. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020 Dec;11(1).
10. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep;42(36):3599-726.
11. Amoozgar H, Zeighami S, Haghpanah S, Karimi M. A comparison of heart function and arrhythmia in clinically asymptomatic patients with beta thalassemia intermedia and beta thalassemia major. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2017 Jan;22(1):25-9.