

รหัสโครงการ: MRG5980222

ชื่อโครงการ: ผลของการให้ยาขับเหล็กร่วมกับยายับยั้งช่องทางผ่านของแคลเซียมชนิดที่ หรือสารต้านอนุมูลอิสระต่อหัวใจเมื่อมีภาวะเหล็กเกินในหนูที่เป็นธาลัสซีเมีย

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน:

ผศ. ดร. ศิรินาฏ คำฟู

ศูนย์วิจัยและฝึกอบรมสาขาโรคทางไฟฟ้าของหัวใจ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

อีเมล: bc_nart@hotmail.com

ระยะเวลาโครงการ: 02-05-2016 ถึง 01-05-2018 (2 ปี)

บทคัดย่อ

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าทั้งการรักษาโดยการให้ยาขับเหล็กหรือการให้ยายับยั้งช่องทางผ่านของแคลเซียมชนิดที่มีผลต่อการป้องกันการเกิดพยาธิสภาพที่หัวใจโดยมีผลผ่านทางการลดระดับของปริมาณเหล็กสะสมในหัวใจและช่วยลดการเกิดการทำงานของหัวใจผิดปกติของหัวใจห้องล่างซ้ายในสัตว์ทดลองที่มีสภาวะเหล็กเกิน แต่อย่างไรก็ตามผลของการให้ยาขับเหล็กร่วมกับยายับยั้งช่องทางผ่านของแคลเซียมชนิดที่ต่อการป้องกันการเกิดพยาธิสภาพที่หัวใจเมื่อมีภาวะเหล็กเกินในหนูที่เป็นธาลัสซีเมียยังไม่เคยมีการศึกษามาก่อน นอกจากนั้นจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการใช้สารต้านอนุมูลอิสระก็สามารถลดการเกิดภาวะเครียดออกซิเดชันในหัวใจ ลดระดับของเหล็กสะสมในหัวใจและช่วยลดการเกิดความผิดปกติของการทำงานของหัวใจในสัตว์ทดลองที่มีการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติที่ถูกชักนำโดยสภาวะเหล็กเกิน นอกเหนือจากนี้การให้การรักษาโดยการให้ยาขับเหล็กดีเฟอริโพน (DFP) ร่วมกับสารต้านอนุมูลอิสระ (N-acetylcysteine; NAC) แสดงให้เห็นว่าสามารถช่วยลดระดับภาวะเครียดออกซิเดชันและทำให้การทำงานของหัวใจและสมองกลับมาสู่ภาวะปกติในหนูขาวที่ถูกชักนำให้มีสภาวะเหล็กเกิน แต่อย่างไรก็ตามผลของการให้ยาขับเหล็ก (DFP) ร่วมกับสารต้านอนุมูลอิสระ (NAC) ต่อหัวใจเมื่อมีภาวะเหล็กเกินในหนูที่เป็นธาลัสซีเมียยังไม่มีผู้ทำการศึกษา ดังนั้นในการศึกษานี้มีสมมุติฐานที่ว่า การให้ยาขับเหล็กร่วมกับยายับยั้งช่องทางผ่านของแคลเซียมชนิดที่ หรือสารต้านอนุมูลอิสระจะ

ให้ผลในการป้องกันพยาธิสภาพที่หัวใจได้ดีกว่าการให้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงอย่างเดียวโดยจะมีผลในการปลดระดับของเกล็ดที่สะสมในหัวใจ ภาวะเครียดออกซิเดชัน และการตายของเซลล์แบบอพอพโทซิสในหนูที่เป็นธาลัสซีเมียที่มีสภาวะเหล็กเกิน โดยการศึกษาในหนูปกติ (WT) และหนูที่เป็นธาลัสซีเมีย (HT) จะถูกเหนี่ยวนำให้มีสภาวะเหล็กเกินโดยการให้อาหารที่มีธาตุเหล็กสูงเป็นเวลาสามเดือน หลังจากนั้นหนูจะได้รับยาขับเหล็กดีเฟอริโพน หรือยายับยั้งช่องทางผ่านแคลเซียมชนิดที่ (อีโพนิดิพรีน; Efo) หรือสารต้านอนุมูลอิสระ (NAC) หรือการให้ยาควบคุมกันระหว่าง DFP และ Efo หรือ DFP และ NAC เป็นเวลาหนึ่งเดือนร่วมกับการให้อาหารที่มีธาตุเหล็กสูงอย่างต่อเนื่อง หลังจากนั้นจะมีการวัดการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้าย อัตราการผันแปรของการเต้นของหัวใจ การตายของเซลล์แบบอพอพโทซิส และปริมาณเกล็ดสะสมในหัวใจ ผลการทดลองพบว่าการมีสภาวะเหล็กเกินในหนูทดลองเป็นระยะเวลานานจะทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของระดับเกล็ดสะสมในหัวใจ เพิ่มภาวะเครียดออกซิเดชัน การตายของเซลล์แบบอพอพโทซิสและการทำงานของหัวใจห้องล่างซ้ายและอัตราการผันแปรของการเต้นของหัวใจนั้นแย่ง การให้การรักษาโดย DFP หรือ Efo หรือ NAC เพียงอย่างเดียวมีประสิทธิภาพในการช่วยป้องกันหัวใจเมื่อมีสภาวะเหล็กเกินได้ใกล้เคียงกัน แต่อย่างไรก็ตามการให้การรักษาโดยใช้ DFP ร่วมกับ Efo หรือการให้ DFP ร่วมกับ NAC พบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกันหัวใจได้ดีกว่าโดยมีการปลดระดับของเกล็ดสะสมในหัวใจและการตายของเซลล์แบบอพอพโทซิสได้ดีกว่าการให้ยาชนิดใดชนิดหนึ่งเพียงอย่างเดียว

คำสำคัญ: ธาลัสซีเมีย; ยายับยั้งช่องทางผ่านแคลเซียม; ยาขับเหล็ก; สารต้านอนุมูลอิสระ; การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติที่ถูกชักนำโดยสภาวะเหล็กเกิน; การตายของเซลล์แบบอพอพโทซิส

Project Code: MRG5980222

Project Title: The effects of combined iron chelator with TTCC blocker or antioxidant therapy on the heart of iron-overloaded thalassemic mice

Investigator:

Asst. Prof. Dr. Sirinart Kumfu, PhD.

Cardiac Electrophysiology Research and Training Center

Faculty of Medicine, Chiang Mai University

E-mail Address: bc_nart@hotmail.com

Project Period: 02-05-2016 until 01-05-2018 (2 years)

Abstract

Although both iron chelators and T-type calcium channel (TTCC) blockers have been shown to exert cardioprotection by decreasing cardiac iron deposition and reducing left ventricular (LV) dysfunction via different channels in iron-overloaded rodent models, the cardioprotective effects of combined iron chelator and TTCC blocker treatment in thalassemic mice has not been investigated. Many recent studies have shown that antioxidant compounds decrease cardiac oxidative stress, decrease cardiac iron deposition and improve cardiac dysfunction in iron-overload induced cardiomyopathy in animal models. Interestingly, a therapy including the combination of the iron chelator deferiprone (DFP) plus the antioxidant N-acetylcysteine (NAC) has been shown to significantly decrease oxidative stress and restore heart and brain function in iron-overloaded rats. However, the cardioprotective effects of this combined DFP and NAC treatment in thalassemic mice has not been investigated. We hypothesized that the combination of DFP and NAC or combined DFP and TTCC blocker exerts better cardioprotection than monotherapy via decreasing cardiac iron accumulation, oxidative stress and apoptosis in thalassemic mice. The iron-overload condition was induced in

heterozygous β^{KO} thalassemic (HT) mice and wild-type (WT) mice by instigating high iron diet consumption (FE) for 3 months. Then, iron chelator DFP (75 mg/kg/day, twice a day), the TTCC blocker efonidipine (Efo), antioxidant NAC (100 mg/kg/day, once a day), combined DFP plus Efo, and combined DFP plus NAC were fed via oral gavage for 1 month with continuous iron feeding. Left ventricular (LV) function, heart rate variability (HRV), apoptosis and cardiac iron accumulation were determined. Chronic iron-overload in mice led to increased cardiac iron deposition, oxidative stress, apoptosis, and impaired LV function and HRV. Although DFP, Efo and NAC showed similar cardioprotective efficacy, combined DFP plus Efo and DFP plus NAC greater efficacy in reducing cardiac iron deposition and cellular apoptosis than either of the monotherapies in iron-overload thalassemic mice.

Keywords: thalassemia; calcium channel blocker; iron chelator; antioxidant; iron overload cardiomyopathy; apoptosis