

รหัสโครงการ: TRG5780002

ชื่อโครงการ: การเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาขับเหล็ก ยาขับยั้งช่องทางผ่านของ
แคลเซียมชนิดทีและชนิดแอล ต่อการยับยั้งการสะสมเหล็กในหัวใจ การทำงานของหัวใจและ
การทำงานของไมโทคอนเดรีย ในหนูปกติและหนูที่เป็นธาลัสซีเมียที่มีสภาวะเหล็กเกิน

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน:

อ. รต. ศิรินาฏ คำฟู

ศูนย์วิจัยและฝึกอบรมสาขาโรคทางไฟฟ้าของหัวใจ

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย เชียงใหม่

อีเมล: bc_nart@hotmail.com

ระยะเวลาโครงการ: 02-06-2014 ถึง 01-06-2016 (2 ปี)

บทคัดย่อ

การรักษาโดยการให้ยาขับเหล็กเป็นการรักษาหลักที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมีย แต่อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพของยาขับเหล็กต่อการป้องกันพยาธิสภาพที่หัวใจยังมีน้อยและประกอบกับการที่มีผลข้างเคียงของยาที่น่ากังวล การศึกษาในปัจจุบันแสดงให้เห็นว่าการรักษาด้วยยาขับยั้งช่องทางผ่านแคลเซียมชนิดแอลหรือชนิดที่ร่วมกับชนิดแอลมีผลช่วยในการลดระดับเหล็กสะสมในหัวใจและช่วยทำให้ภาวะการทำงานของหัวใจดีขึ้นในหนูที่มีสภาวะเหล็กเกิน อย่างไรก็ตามการศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิภาพระหว่างยาขับเหล็กที่ใช้ในปัจจุบัน ยาขับยั้งช่องทางผ่านแคลเซียมชนิดแอลหรือชนิดที่ร่วมกับชนิดแอล ต่อการทำงานของหัวใจ การทำงานของไมโทคอนเดรีย และการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกลไกการสะสมของเหล็กในหัวใจในหนูที่เป็นธาลัสซีเมียที่มีสภาวะเหล็กเกินยังไม่มีผู้ทำการศึกษา ในการศึกษาหนูปกติและหนูที่เป็นธาลัสซีเมียจะถูกเหนี่ยวนำให้มีสภาวะเหล็กเกินโดยการให้กินอาหารที่มีธาตุเหล็กสูงเป็นเวลาสี่เดือน หลังจากนั้นหนูจะได้รับยาขับยั้งช่องทางผ่านแคลเซียมชนิดแอล (แอมโลดิพรีน) หรือ ยาขับยั้งช่องทางผ่านแคลเซียมชนิดที่ร่วมกับชนิดแอล (อีโฟนิติพรีน) หรือ ยาขับเหล็ก (ดีเฟอรอกซามีน, ดีเฟอราซิรอก, ดีเฟอริพอรน) เป็นเวลาหนึ่งเดือนร่วมกับการให้อาหารที่มีธาตุเหล็กสูงอย่างต่อเนื่อง ผลการทดลองพบว่ายาทุกตัวที่ใช้สามารถช่วยลดระดับเหล็กสะสมในหัวใจและช่วยทำให้การทำงานของหัวใจและไมโทคอนเดรียดีขึ้นในหนูทั้งสองชนิดที่ได้รับสภาวะเหล็กเกิน เฉพาะยาอีโฟนิติพรีนและยาขับเหล็กทั้งสามตัวช่วยลดเหล็กสะสมในระดับ ลดระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ในตับและพลาสมาในหนูที่มีสภาวะเหล็กเกิน ถึงแม้ว่ายาทุกตัวจะช่วยลดระดับเหล็กสะสมในหัวใจ

แต่ยาทุกตัวไม่มีผลในการเปลี่ยนแปลงระดับการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกลไกการสะสมของ
เหล็กในหัวใจ การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่ายาลิโฟนิติพรีนมีประสิทธิภาพหรือมีผลดีในการรักษาเทียบเท่า
กับยาขับเหล็ก สรุปได้ว่ายายับยั้งช่องทางผ่านแคลเซียมชนิดที่ร่วมกับชนิดแอลน่าจะมีประโยชน์ในการ
ใช้รักษาสภาวะเหล็กเกินได้

คำสำคัญ: ธาลัสซีเมีย; ยายับยั้งช่องทางผ่านแคลเซียม; การทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติที่ถูกชัก
นำโดยสภาวะเหล็กเกิน

Project Code: TRG5780002

Project Title: Comparison beneficial effects between iron chelator, TTCC blocker and LTCC blocker on cardiac iron accumulation, cardiac functions and cardiac mitochondrial function in wild type and thalassemic mice under iron overload condition.

Investigator:

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: 02-06-2014 until 01-06-2016 (2 years)

Abstract

Iron chelation therapy is a standard treatment in thalassemia patients. However, its poor cardioprotective efficacy and serious side effects are a cause for concern. Previous studies have shown that treatment with L-type calcium channel (LTCC) or dual T-type calcium channel (TTCC) and LTCC blockers decreased cardiac iron and improved cardiac dysfunction in iron overloaded rodent model. Currently, the head to head comparison of therapeutic efficacy among commercial iron chelators, dual TTCC<CC blocker and LTCC blocker on cardiac function, mitochondrial function as well as cardiac iron transporters protein expression in thalassemic mice under iron overload condition has never been investigated. An iron overload condition was induced in β -thalassemic and wild-type mice. Cardiac iron overload was induced to a greater extent than a previous study by feeding them with iron diet for four months. Then, blockers for LTCC (amlodipine) and dual TTCC<CC (efonidipine), as well as commercial iron chelators deferoxamine, deferasirox and deferiprone were administered for one month with continuous iron feeding. All treatments reduced cardiac iron deposition, and improved mitochondrial and cardiac dysfunction in both types of mice. Only efonidipine and iron chelators reduced liver iron accumulation, liver malondialdehyde and plasma malondialdehyde in these mice. Although all pharmacological interventions reduced cardiac iron deposition, they did not alter the levels of cardiac iron transporter protein expressions.

These findings indicated that efonidipine provided all benefits to the same degree as three commercial iron chelators. These findings indicate that dual TTCC<CC could be beneficial for treatment of iron overload condition.

Keywords: thalassemia; calcium channel blocker; iron overload cardiomyopathy