

พื้นฐานระดับโมเลกุลของการเกิดพิษต่อหัวใจเนื่องจากภาวะเหล็กเกิน และบทบาทยาขับเหล็กในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย

สุรศักดิ์ วิชัยโย

กลุ่มงานคุ้มครองผู้บริโภคและเภสัชสาธารณสุข สำนักงานสาธารณสุขจังหวัดชัยภูมิ

Corresponding author: surasak_w@live.com

บทคัดย่อ

ธาตุเหล็กสำคัญต่อการทำงานของร่างกาย แต่หากมีมากเกินไป เช่น ในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ (β-thalassemia major) ซึ่งต้องได้รับเลือดอย่างต่อเนื่อง และพบว่าในทางเดินอาหารผู้ป่วยเหล่านี้ดูดซึมธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดอนุมูลอิสระที่ร่างกายกำจัดไม่หมด ทำให้เกิดความเสียหายต่อโปรตีนต่าง ๆ ในร่างกาย แล้วส่งผลเสียต่อการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะอาการผิดปกติต่อหัวใจ ซึ่งเป็นสาเหตุการตายของผู้ป่วยเหล่านี้มากที่สุด ปัจจุบันพบว่าอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) เกิดจากการที่อนุมูลอิสระทำให้ ion channel ที่ควบคุมจังหวะการเต้นของหัวใจทำงานผิดปกติ ส่วนการบีบตัวของหัวใจที่ผิดปกติ นั้นพบว่าเป็นผลจากอนุมูลอิสระที่ทำให้ Ryanodine receptor ทำงานไม่ดี นอกจากนี้ พบการเกิด cardiac fibrosis เป็นต้น ซึ่งสาเหตุเหล่านี้นำไปสู่ภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) ในที่สุด ดังนั้นยาขับเหล็กจึงมีบทบาทสำคัญ ที่ช่วยให้ผู้ป่วยปลอดภัยจากอาการแทรกซ้อนที่รุนแรงเหล่านี้

คำสำคัญ: ภาวะเหล็กเกิน, พิษต่อหัวใจ, ธาลัสซีเมีย, ยาขับเหล็ก

ไทยเภสัชศาสตร์และวิทยาการสุขภาพ 2553;5(4):363-371[§]

บทนำ

ธาตุเหล็ก (Iron) เป็นธาตุที่จำเป็นต่อการดำรงชีวิต เนื่องจากเกี่ยวข้องกับกระบวนการสำคัญในเซลล์ เช่น การสร้างพลังงาน การขนส่งออกซิเจน (oxygen transport) และการสังเคราะห์ดีเอ็นเอ เป็นต้น โดยธาตุเหล็กเป็นปัจจัยร่วม (cofactor) ของเอนไซม์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการทางชีวเคมีในร่างกาย โดยปกติพบธาตุเหล็กภายในร่างกายประมาณ 3 - 5 กรัม ซึ่งส่วนใหญ่ประมาณร้อยละ 60 - 70 อยู่ที่ฮีโมโกลบิน อีกประมาณร้อยละ 20 - 30 ถูกสะสมที่ตับ และ reticuloendothelial macrophages ส่วนที่เหลือสะสมอยู่ตามกล้ามเนื้อ (myoglobin) cytochrome และ เอนไซม์ต่าง ๆ นอกจากนี้ ในคนปกติยังได้รับธาตุเหล็กจากอาหารและขับออกในปริมาณที่เท่ากัน (ประมาณ 1 - 2 มิลลิกรัมต่อวัน)^{1,2}

การดูดซึมธาตุเหล็กจากทางเดินอาหาร

ธาตุเหล็กที่พบในอาหารมี 2 รูป คือ รูปอิสระ (free iron หรือ inorganic iron) และ รูปของฮีมี (heme iron) ซึ่งถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วน duodenum เป็นส่วนใหญ่ โดยธาตุเหล็กจากอาหารจะอยู่ในรูปเฟอร์ริก (Ferric หรือ Fe³⁺ หรือ oxidized iron) ที่ละลายได้น้อยมากในสารละลายที่เป็นกลาง (pH = 7.4) ทำให้ไม่ถูกดูดซึม

จากทางเดินอาหาร จำเป็นต้องถูกรีดิวซ์ (reduced) ให้อยู่ในรูปเฟอร์รัส (ferrous หรือ Fe²⁺) ด้วยเอนไซม์ duodenal cytochrome b (Dcytb) หรือ Ferrireductase และความเป็นกรด เช่น วิตามินซี (ascorbic acid) ก็สามารถเปลี่ยนจาก Fe³⁺ เป็น Fe²⁺ เช่นกัน หลังจากที่เปลี่ยนเป็น Fe²⁺ แล้ว Fe²⁺ จะถูกขนส่งโดยตัวพา (transporter) ที่อยู่บริเวณ brush border membrane ของเยื่อบุทางเดินอาหารเรียกว่า divalent metal transporter 1 (DMT1) หรือ divalent cation transporter 1 (DCT1) โดยทำหน้าที่ขนส่งเฉพาะไอออนที่มีประจุ 2+ (ตารางที่ 1) ส่วนธาตุเหล็กที่อยู่ในรูปของฮีมี จะถูกดูดซึมผ่าน heme carrier protein 1 (HCP1) แล้วถูกเมแทบอลิซึม (metabolize) ด้วยเอนไซม์ heme oxygenase 1 เพื่อปลดปล่อยธาตุเหล็กออกจากโปรตีน protoporphyrin¹⁻⁵

หลังจากที่ Fe²⁺ ผ่านเข้าเซลล์ทางเดินอาหาร (enterocyte) ส่วนหนึ่งจะจับกับโปรตีนเฟอร์ริติน (ferritin) แล้วสะสมอยู่ในเซลล์ อีกส่วนหนึ่งจะถูกส่งเข้าสู่กระแสเลือดผ่านตัวพาที่อยู่บริเวณ basolateral membrane ของเยื่อบุทางเดินอาหารเรียกว่า ferroportin-1 และเมื่อเคลื่อนออกจาก ferroportin-1 แล้ว Fe²⁺ จะถูกออกซิไดซ์ (oxidize) กลับไปเป็น Fe³⁺ ด้วยเอนไซม์ hephaestin (หรือ Ferrooxidase) หลังจากนั้น Fe³⁺ จะจับกับโปรตีนทรานส์เฟอร์ริน (transferrin) แล้วไหลเวียนไปตามกระแสเลือด¹⁻⁵

[§] 15th year of Srinakharinwirot Journal of Pharmaceutical Science

ตารางที่ 1 Metal ion transporter ที่เกี่ยวข้องกับการขนส่งธาตุเหล็กในเนื้อเยื่อชนิดต่าง ๆ ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม

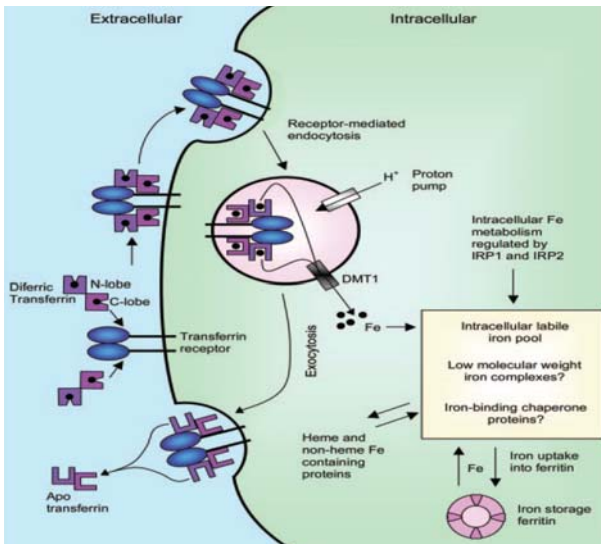
Name	Metal transported	Function	TM	Tissue distribution	Disease
DCT1/Nramp2	Fe ²⁺ , Zn ²⁺ , Mn ²⁺ , Cu ²⁺ , Co ²⁺ , Cd ²⁺ , Pb ²⁺	Uptake/ endosomal exit	12	Widespread (intestine, kidney, liver, neurons, ect.)	Haemochromatosis Microcytic anaemia
Nramp1	Fe ²⁺ , Mn ²⁺	Phagosomal/ lysosomal exit	12	Macrophages	Infectious susceptibility
SFT	Fe ²⁺ / Fe ³⁺	Uptake	6	Ubiquitous	-
Fratxin/FRDA	Fe ²⁺ /Fe ³⁺	Mitochondrial export	n.d.	Neuronal	Friedreich's ataxia

หมายเหตุ: TM = Transmembrane domain, FRDA= Friedreich's ataxia, n.d = not determined; Nramp = Natural resistance-associated macrophage protein

ที่มา: Rolfs A, Hediger MA. *J Physiol* 1999;518(1):1-12.⁵

การนำธาตุเหล็กจากกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์

ธาตุเหล็กในกระแสเลือด (Fe³⁺) จะจับอยู่กับโปรตีนนำส่ง (iron transport protein) คือ transferrin (Tf) โดย Tf สามารถจับกับ Fe³⁺ ได้ 2 อะตอม เรียกว่า diferric Tf การส่งผ่านธาตุเหล็กจากกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์เกิดขึ้นโดย diferric Tf จำนวน 2 โมเลกุล จับกับตัวรับที่เรียกว่า transferrin receptor 1 (TfR1) ซึ่งอยู่ที่ผิวเซลล์ เกิดเป็น Tf-TfR1 complex หลังจากนั้น Tf-TfR1 complex จะเกิดกระบวนการ endocytosis เข้าไปภายในเซลล์เป็น endosome ซึ่งธาตุเหล็กภายใน endosome จะหลุดออกจาก Tf เนื่องจาก pH ที่ลดลงโดยการทำงานของ proton (H⁺) pump ที่จับอยู่กับผนังเซลล์ของ endosome หลังจากนั้น Fe³⁺ จะถูกเปลี่ยนเป็น Fe²⁺ เพื่อจับกับ DMT1 แล้วถูกขนส่งจาก endosome ออกมาสู่ cytosol (รูปที่ 1)¹⁻⁵



รูปที่ 1 การนำธาตุเหล็กจากกระแสเลือดเข้าสู่เซลล์

ที่มา: Kalinowski DS, Richardson DR. *Pharmacol Rev* 2005;57:547-583.¹

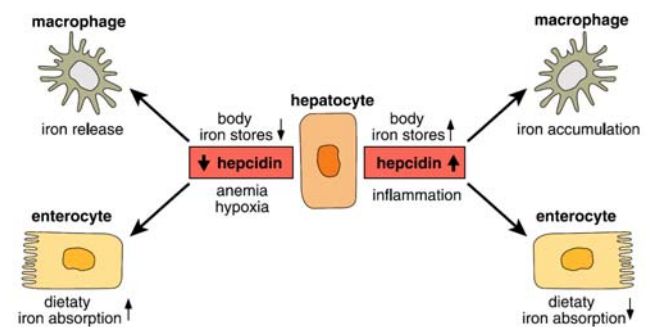
หลังจากที่ถูกปล่อยออกจาก endosome แล้ว Fe²⁺ จะเข้าไปอยู่ใน labile iron pool (LIP) ซึ่งทำหน้าที่นำธาตุเหล็กไปยังโปรตีนที่สำคัญของเซลล์ เช่น mitochondria ในเซลล์เม็ดเลือดแดง (erythroid cells) เพื่อสร้าง heme หรือนำไปสะสมที่ ferritin ซึ่ง

สามารถสะสมธาตุเหล็กได้มากกว่า 4,500 อะตอม (รูปที่ 1) โดยหากมีธาตุเหล็กมากเกินไปจะมีการสร้างโปรตีน ferritin เพิ่มขึ้น (up-regulation) และหากมีธาตุเหล็กน้อยเกินไปจะส่งผลการสร้างโปรตีนชนิดนี้เพื่อส่งเสริมให้เกิดสมดุลของธาตุเหล็ก (iron homeostasis) ทั้งนี้ การสะสมธาตุเหล็กไว้ใน ferritin เป็นกระบวนการสำคัญที่ช่วยป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species; ROS) ซึ่งมีผลทำลายเซลล์^{1,2}

บทบาทหน้าที่ของ hepcidin

ปัจจุบันพบว่า hepcidin ซึ่งเป็นโปรตีนที่สร้างจากเซลล์ตับแล้วปลดปล่อยสู่กระแสเลือดเพื่อทำหน้าที่สำคัญในการรักษาสมดุลของธาตุเหล็ก โดย hepcidin จะจับกับ ferroportin ที่ผิวเซลล์แล้วทำให้ ferroportin เคลื่อนกลับเข้าไปในเซลล์ (internalization) และถูกทำลาย (degradation) ดังนั้น ที่บริเวณทางเดินอาหาร hepcidin จึงมีผลการดูดซึมธาตุเหล็ก แต่สำหรับที่ macrophage และที่เซลล์ตับซึ่งเป็นบริเวณสะสมธาตุเหล็ก hepcidin จะช่วยลดการปลดปล่อยธาตุเหล็กออกจากเซลล์เหล่านี้^{2,3}

ปัจจัยที่กระตุ้นการสร้างและหลั่ง hepcidin เช่น ภาวะเหล็กเกิน (iron overload) และการอักเสบ (inflammation) ซึ่งเหนี่ยวนำโดย IL-6 และ hepcidin gene (HAMP) เป็นต้น ขณะที่ปัจจัยยับยั้งการสร้างและหลั่ง hepcidin เช่น การขาดออกซิเจน (hypoxia) และโลหิตจาง (anemia) เป็นต้น (รูปที่ 2)^{2,3}



รูปที่ 2 ปัจจัยกระตุ้นยับยั้งการหลั่ง hepcidin

ที่มา: Papanikolaou G, Pantopoulos K. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;202:199-211.²

ภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย (Iron overload in β -Thalassemia patients)

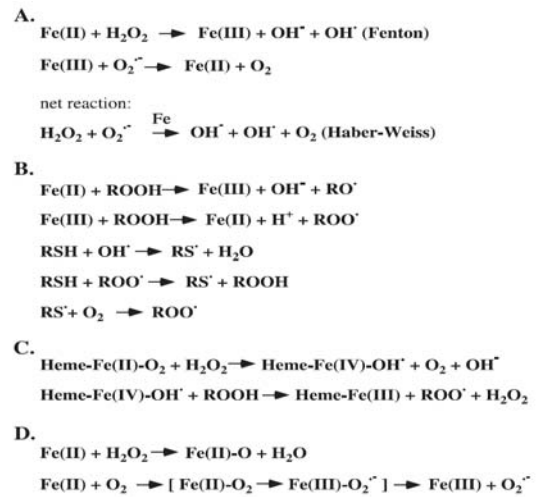
ธาลัสซีเมียเป็นโรคโลหิตจางที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม ซึ่งส่งผลให้เกิดการสร้างฮีโมโกลบิน (hemoglobin) ที่ผิดปกติ โดยโรคเบต้าธาลัสซีเมียมีสาเหตุจากการสร้าง β -globin chain ลดลง แล้วส่งผลให้เกิดความเสียหายต่ออวัยวะเกือบทุกส่วนในร่างกาย ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดการเจ็บป่วยจนอาจถึงแก่ชีวิต โดยเฉพาะในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ซึ่งมีภาวะโลหิตจางและภาวะเหล็กเกินชนิดรุนแรง⁶

ภาวะเหล็กเกิน ถือเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการตายและการเจ็บป่วยจากเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์มากที่สุด เนื่องจากผู้ป่วยจำเป็นต้องได้รับเลือดอย่างต่อเนื่องและพบว่าที่ทางเดินอาหารของผู้ป่วยเหล่านี้มีการดูดซึมธาตุเหล็กเพิ่มขึ้น ซึ่งธาตุเหล็กที่มากเกินไปทั้งจากเลือดที่ได้รับและจากทางเดินอาหารจะไปสะสมที่อวัยวะต่าง ๆ โดยเฉพาะหัวใจ reticuloendothelial macrophage ที่ม้ามที่ไขกระดูก (bone marrow) ตับ และต่อมไร้ท่อ โดยส่งผลทำลายเซลล์ ทำให้อวัยวะเหล่านี้ไม่สามารถทำงานได้ตามปกติจนถึงหยุดทำงาน (organ failure) ซึ่งอาการที่เป็นสาเหตุการตายมากที่สุดได้แก่ ความผิดปกติเกี่ยวกับหัวใจ⁶

ปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษจากเหล็ก

ในสภาวะที่มีออกซิเจน (aerobic condition) ธาตุเหล็กจะถูกกระตุ้น (catalyze) ด้วยปฏิกิริยา Fenton reaction และ Haber-Weiss reaction โดย Fe^{2+} ทำหน้าที่เป็นตัวให้อิเล็กตรอน (electron donor) ขณะที่ Fe^{3+} เป็นตัวรับอิเล็กตรอน (electron acceptor) (รูปที่ 3) แล้วส่งผลให้เกิดอนุมูลอิสระ เช่น การเกิด hydroxyl radicals (OH^\cdot) จาก superoxide ($O_2^{\cdot-}$) และ hydrogen peroxide (H_2O_2) เป็นต้น ซึ่งอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจะกระตุ้นให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันของโปรตีน เกิด peroxidation ของไขมันที่ผนังเซลล์ (membrane lipid) รวมทั้งทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของกรดนิวคลีอิก ซึ่งหากอนุมูลอิสระเหล่านี้มีปริมาณมากเกินไป สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ภายในร่างกายสามารถกำจัดได้ ก็จะส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพต่าง ๆ เช่น กระบวนการอักเสบและการเสื่อมสภาพของเนื้อเยื่อ^{1,2}

ในสภาวะปกติ ธาตุเหล็กในกระแสเลือดจะจับกับ transferrin แต่ในสภาวะที่ทำให้มีธาตุเหล็กมากเกินไป เช่น ในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมียที่มีปริมาณ transferrin ไม่เพียงพอ ส่งผลให้ธาตุเหล็กไปจับกับโปรตีนชนิดอื่น (non-transferrin bound iron; NTBI) ซึ่งไวต่อปฏิกิริยารีดอกซ์ โดยหลังจากที่โมเลกุลนี้เคลื่อนเข้าสู่เซลล์จะทำให้เกิดการทำลายเซลล์และเกิดการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ (tissue injury) ด้วยปฏิกิริยาดังกล่าวข้างต้น²



รูปที่ 3 การเกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ของธาตุเหล็ก

- A) การเกิด hydroxyl radical เนื่องจากธาตุเหล็กถูก catalyze ในปฏิกิริยา Fenton reaction และ Haber-Weiss reaction
 - B) การเกิด organic radical จากการที่ธาตุเหล็กถูก catalyze
 - C) การเกิด oxygen radical จากการที่ heme ถูก catalyze
 - D) การเกิดปฏิกิริยาระหว่างธาตุเหล็กกับออกซิเจนโดยตรง
- ที่มา: Papanikolaou G, Pantopoulos K. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;202:199-211.²

อาการแสดงทางคลินิกจากภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย

ในช่วงอายุ 10 ปีแรก ภาวะเหล็กเกินจะทำให้ผู้ป่วยหยุดการเจริญเติบโต เนื่องจากตับไม่สามารถสร้าง insulin-like growth factor 1 (IGF1) ได้ และร่างกายไม่ตอบสนองต่อ growth hormone อีกทั้งต่อมไทรอยด์ทำงานผิดปกติด้วย²

ในช่วงอายุ 10 - 20 ปี มักพบการควบคุมระดับน้ำตาลผิดปกติ เนื่องจากการสะสมของธาตุเหล็กใน interstitial cell ภายในตับอ่อน ส่งผลให้เกิดการสะสมของ collagen มากเกินไปและเลือดไหลเวียนไม่ดี ทำให้สร้าง insulin ได้น้อยลง และอาจพบภาวะ hypoparathyroidism เนื่องจากการสะสมของธาตุเหล็กในต่อมพาราไทรอยด์ นอกจากนี้ ยังพบการเจริญเติบโตช้ากว่าปกติ เพราะการสะสมของธาตุเหล็กที่ต่อมใต้สมอง (pituitary gland) ทำให้สร้างฮอร์โมน gonadotropin น้อยลง ส่งผลให้อวัยวะเจริญเติบโตไม่เต็มที่ (hypogonadism)²

ในช่วงอายุ 30 - 40 ปี มักพบความผิดปกติของกระดูกและหัวใจ ซึ่งภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) พบบ่อยในผู้ป่วยที่มีอวัยวะเจริญเติบโตไม่เต็มที่ และผู้ป่วยที่มีธาตุเหล็กในกระดูกสูง²

นอกจากนี้ ภาวะเม็ดเลือดแดงแตกในผู้ป่วยธาลัสซีเมียจะกระตุ้น coagulation cascade ทำให้เกิดการแข็งตัวของเลือด จนส่งผลให้เกิดภาวะลิ่มเลือดอุดตันหลอดเลือดดำ (venous thrombo-

embolism) ได้แก่ pulmonary embolism และ venous thrombosis⁶

ผลเสียต่อหัวใจเนื่องจากภาวะเหล็กเกิน

เช่นเดียวกับกับเซลล์ชนิดอื่น ธาตุเหล็กที่มีมากเกินไปซึ่งอยู่ในรูปของ NTBI จะถูกเก็บเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ แล้วทำให้เกิดอนุมูลอิสระที่มีผลทำลายเซลล์ ส่งผลให้เกิด cardiac fibrosis, heart failure และ cardiac arrhythmia เป็นต้น⁷

กลไกการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (Cardiac arrhythmia)

จังหวะการเต้นของหัวใจอยู่ภายใต้การควบคุมของ ion channels หลายชนิด ซึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิด action potential ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ โดยการเกิด action potential ของ atrium และ ventricle เป็นดังนี้ (รูปที่ 4)⁸

Phase 0

เป็นการเกิด depolarization อย่างรวดเร็ว โดย sodium ion เคลื่อนเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง fast sodium channel (I_{Na})

Phase 1

เป็นการเกิด repolarization ในช่วงสั้น ๆ โดย potassium ion (K^+) เคลื่อนออกจากเซลล์ผ่านทาง potassium channel (I_{Kur} , I_{to})

Phase 2

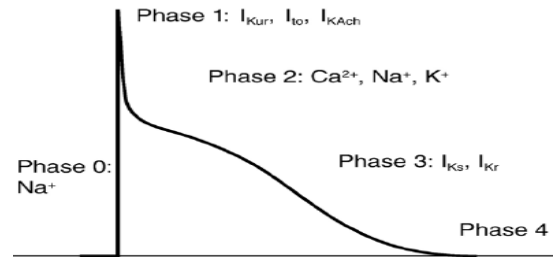
เรียกว่า plateau phase depolarization โดย calcium ion เคลื่อนเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง L-type Ca^{2+} channel ร่วมกับการที่ K^+ เคลื่อนออกจากเซลล์

Phase 3

เป็นการเกิด repolarization โดย K^+ เคลื่อนออกจากเซลล์ผ่านทาง Delayed-rectifier potassium channel (I_{Kr} , I_{Ks})

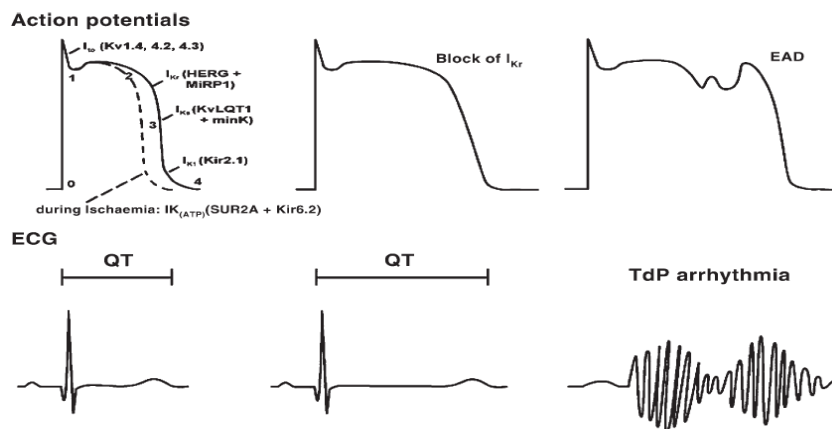
Phase 4

เรียกว่า resting membrane potential ซึ่งเป็นการปรับระดับของ Na^+ และ K^+ โดยที่ Na^+ จะค่อย ๆ เคลื่อนออกจากเซลล์ พร้อมกับการขับ K^+ ออกจากเซลล์ค่อย ๆ ลดลง



รูปที่ 4 การเกิด action potential ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ที่มา: Morrow JP, et al. *Am Heart J* 2007;154:824-829.⁸

อาการหัวใจเต้นผิดจังหวะจากธาตุเหล็กที่มีมากเกินไป เกิดขึ้นโดยธาตุเหล็กซึ่งอยู่ในรูป NTBI ถูกเก็บ (uptake) เข้าไปในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจแล้วทำให้เกิดอนุมูลอิสระไปเปลี่ยนแปลงให้ fast-sodium channel (I_{Na}) และ delayed-rectifier potassium channel (I_{Kr} , I_{Ks}) เสียสภาพ ซึ่งหาก I_{Na} current ทำงานได้ไม่ดี จะทำให้การนำสัญญาณของกล้ามเนื้อหัวใจเกิดขึ้นช้า (slow cardiac conduction) ขณะที่หาก I_{Kr} ซึ่งเกี่ยวข้องกับการขึ้นตอนการเกิด repolarization ทำงานไม่ดี จะส่งผลให้กระบวนการ repolarization เกิดได้ช้ากว่าปกติ จนทำให้เกิด QTc prolongation และ Torsade de pointes (รูปที่ 5) ซึ่งเป็น ventricular arrhythmia ชนิดที่รุนแรงถึงแก่ชีวิต^{7,9}

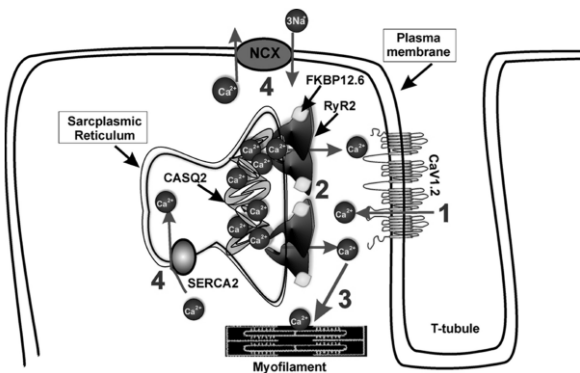


รูปที่ 5 การเกิด QT prolongation และ Torsade de pointes (TdP); หมายถึง: EAD = Early after depolarization ที่มา: Zünkler BJ. *Pharmacol Ther* 2006;112:12-37.⁹

กลไกการบีบตัวของหัวใจผิดปกติ

ที่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ calcium ion (Ca^{2+}) ที่เคลื่อนเข้าสู่เซลล์ผ่านทาง voltage-dependent calcium channel ในช่วง phase 2 ของ action potential จะกระตุ้นให้เกิดการปลดปล่อย calcium ปริมาณมากออกจาก sarcoplasmic reticulum ผ่านทาง Ryanodine receptor (RyR2) ซึ่ง Ca^{2+} ที่ถูกปล่อยออกมา จะส่งผลกระตุ้นให้ actin จับกับ myosin แล้วทำให้เกิดการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (contraction) (รูปที่ 6)¹⁰

ธาตุเหล็กซึ่งมีขนาดและประจุคล้ายกับแคลเซียม จึงสามารถทำปฏิกิริยากับ Ryanodine-sensitive calcium channel ที่ sarcoplasmic reticulum ทำให้ Ryanodine channel ทำงานผิดปกติ ส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวได้ไม่ดี (myocardial dysfunction) จนอาจทำให้หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ (left ventricular dysfunction) และเกิดภาวะหัวใจล้มเหลวตามมา⁷



รูปที่ 6 กลไกระดับโมเลกุลของการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ
ที่มา: Mohamed U, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(7):791-797.¹⁰

การรักษาภาวะเหล็กเกินด้วยยาขับเหล็ก (Iron chelation therapy)

เป้าหมายการให้ยาขับเหล็ก คือ เพื่อไปจับกับ NTBI ในกระแสเลือด และขับเหล็กออกจากร่างกาย ซึ่งปัจจุบันพบว่า หลังจากที่ได้รับยาขับเหล็ก อาการที่เกี่ยวข้องกับภาวะเหล็กเกิน เช่น หัวใจเต้นผิดจังหวะ และภาวะหัวใจล้มเหลว (heart failure) มักมีอาการดีขึ้น ก่อนที่ระดับเหล็กในเนื้อเยื่อจะลดลง ซึ่งอาจแสดงความสัมพันธ์ของการเกิดพิษจากเหล็กได้ดังนี้¹¹

$$\text{การเกิดพิษ} = \text{ระดับเหล็กในเนื้อเยื่อ} \times \text{ปัจจัยของผู้ป่วยแต่ละรายและเนื้อเยื่อแต่ละชนิด} \times \text{เวลา}$$

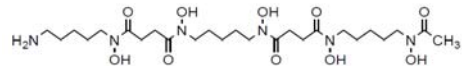
เครื่องมือตรวจระดับเหล็กในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้แก่ การตรวจเอ็กซเรย์ด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า (magnetic resonance imaging;

MRI) และ เครื่อง ferritometer (superconducting quantum interference device; SQUID) ซึ่งช่วยให้ทราบถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดพิษจากเหล็กตามสมการข้างต้น เช่น ความแตกต่างของการกระจายธาตุเหล็กไปยังอวัยวะต่าง ๆ ความแตกต่างทางพันธุกรรมของแต่ละคนที่สามารถสร้างสารต้านอนุมูลอิสระภายในร่างกายได้ไม่เท่ากัน เป็นต้น ซึ่งปัจจัยเหล่านี้จะส่งผลให้ผู้ป่วยแต่ละรายเกิดอาการผิดปกติจากภาวะเหล็กเกินได้แตกต่างกัน

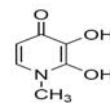
โดยทั่วไปปริมาณเหล็กเกินในตับสามารถตรวจพบได้หลังจากการให้เลือด (ทุกเดือน) ผ่านไปประมาณ 6 เดือน ซึ่งจะพบว่าเซลล์ตับถูกทำลายหลังจากได้รับเลือดแล้วประมาณ 4 ปี และเมื่อได้รับยา deferoxamine อย่างเหมาะสม พบว่าสามารถกำจัดเหล็กออกจากตับได้ภายใน 4 - 6 เดือน ขณะที่ปริมาณเหล็กเกินในเนื้อเยื่อหัวใจจะใช้เวลาประมาณ 8 - 10 ปีจึงจะตรวจพบ ซึ่งเมื่อเริ่มเกิดขึ้นแล้วจะดำเนินไปอย่างรวดเร็ว และเมื่อได้รับยา deferoxamine อย่างเหมาะสม พบว่าใช้เวลาประมาณ 17 เดือนในการกำจัดเหล็กออกจากเนื้อเยื่อหัวใจ¹¹

ยาขับเหล็ก (iron chelators)

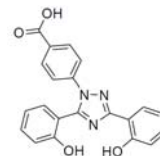
ปัจจุบันยาขับเหล็กในท้องตลาดมี 3 ชนิด คือ deferoxamine, deferiprone (L1) และ deferasirox (รูปที่ 7) ซึ่งมีคุณสมบัติแตกต่างกันดังแสดงในตารางที่ 2



Deferoxamine (Hexadentate (1:1) High MW)



Deferiprone (Bidentate (3:1) Low MW)



Deferasirox (Tridentate (2:1) Low MW)

รูปที่ 7 โครงสร้างทางเคมีของ Iron chelators

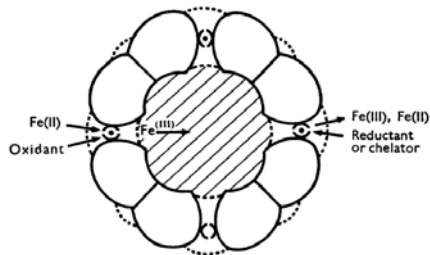
หมายเหตุ: MW = molecular weight

ที่มา: Sharma RN, Pancholi SS. *J Curr Pharm Res* 2010;1:1-7.¹⁴

กลไกการทำงานของยาขับเหล็กต่อโปรตีน ferritin ภายในเซลล์

ภายในเซลล์ โปรตีน ferritin จะกระจายอยู่ตาม cytoplasm และ mitochondria และอยู่ใน lysosome ร่วมกับ hemosiderin ซึ่งประกอบด้วย ferritin, ferritin ที่ถูกทำลายแล้ว (denatured ferritin) และองค์ประกอบอื่น ๆ โดย hemosiderin ไม่ค่อยมีบทบาทในการขจัดธาตุเหล็กในกรณีที่ร่างกายต้องการ¹⁷

ธาตุเหล็กที่อยู่ใน ferritin จะอยู่ในรูปเฟอร์ริก (ferric-ferritin) โดยรวมเข้าอยู่ในลักษณะสารประกอบแร่ธาตุ (mineral) เรียกว่า hydrous ferric oxide phosphate ซึ่งหากร่างกายต้องการธาตุเหล็ก Fe^{3+} ภายใน ferritin จะต้องเปลี่ยนเป็น Fe^{2+} แล้วถูกปล่อยออกมาผ่านช่อง (pore) ของ ferritin (รูปที่ 8) ในขณะที่เกิดภาวะเหล็กเกิน โปรตีน ferritin ซึ่งเป็นแหล่งสะสมของธาตุเหล็กภายในเซลล์ ก็ถูกทำลายด้วยอนุมูลอิสระเช่นกัน ซึ่งยิ่งทำให้ปริมาณธาตุเหล็กภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้น^{16,17}



รูปที่ 8 โครงสร้างของ ferritin และการสะสมและปลดปล่อยธาตุเหล็กของ ferritin

ที่มา: Harrison PM, et al. *Biochem J* 1974;143:445-451.¹⁶

เมื่อพิจารณาตำแหน่งการจับกับธาตุเหล็กใน ferritin ของยาขับเหล็กทั้ง 3 ชนิด พบว่า ยา deferoxamine mesylate จะจับกับธาตุเหล็กใน ferritin ที่อยู่ภายใน lysosome โดยยาจะเกิดกระบวนการ endocytosis เข้าสู่ lysosome แล้วกระตุ้นให้ ferritin เคลื่อนเข้าสู่ lysosome มากขึ้น และเกิดการทำลายตัวเอง (autophagy) เพื่อปล่อยธาตุเหล็กออกมา หลังจากนั้นยาจะเข้าจับกับธาตุเหล็ก ขณะที่ยา deferiprone (L1) และยา deferasirox จะจับกับธาตุเหล็กใน ferritin ที่บริเวณ cytosol โดยปกติยาขับเหล็กจะจับกับ Fe^{3+} เกิดเป็นสารประกอบที่เสถียร นอกจากนี้ ยายังสามารถแย่งกับ ferritin active site, labile iron pool และ carrier protein ต่าง ๆ เพื่อไม่ให้ปลดปล่อย Fe^{2+} ออกมา¹⁷

Deferoxamine (Desferrioxamine)

เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดีในการขับเหล็ก (ในรูปแบบของ NTBI) แล้วส่งผลให้อาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ (cardiac arrhythmia) และ left-ventricular dysfunction กลับมาเป็นปกติได้ การฉีดเข้าใต้

ผิวหนังควรให้ยาในขนาด 30 - 60 mg/kg แบบ infusion นาน 8 - 15 ชั่วโมง ให้ 5 - 7 วันต่อสัปดาห์ ซึ่งอัตราเร็วสูงสุดในการให้ยา คือ 15 mg/kg/hr (ควรใช้เวลาให้ยามากกว่า 6 ชั่วโมง)^{11,14,15}

Deferiprone (L1)

เป็นยานิรภัยรับประทาน ซึ่งมีการศึกษาพบว่ามีประสิทธิภาพในการขับเหล็กที่สะสมในเนื้อเยื่อหัวใจได้ดีกว่ายา deferoxamine และเมื่อใช้ร่วมกับยา deferoxamine พบว่าสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและทำให้หัวใจทำงานได้ดีขึ้น ขนาดยาปกติคือ 75 mg/kg/day โดยแบ่งให้วันละ 3 ครั้ง และอาจเพิ่มขนาดยาได้ถึง 100 mg/kg/day^{11,14,15}

Deferasirox

เป็นยาเม็ดที่สามารถละลายก่อนรับประทาน (dispersible tablet) โดยสามารถละลายในน้ำเปล่า น้ำแอปเปิล หรือน้ำส้ม และควรดื่มขณะท้องว่าง ก่อนหรือหลังอาหารประมาณ 30 นาที เป็นยาที่มีค่าครึ่งชีวิตยาว จึงรับประทานเพียงวันละครั้ง โดยขนาดยาเริ่มต้นคือ 20 mg/kg/day หลังจากนั้นสามารถเพิ่มขนาดยาครั้งละ 5 - 10 mg/kg/day ทุก 3 - 6 เดือน จนถึงขนาดยา 30 mg/kg/day และในบางกรณีอาจให้ได้ถึงขนาด 40 mg/kg/day^{11,14,15}

แนวทางการใช้ยาขับเหล็ก (Iron chelators) สำหรับภาวะแทรกซ้อนต่อหัวใจในผู้ป่วยธาลัสซีเมียเมเจอร์

เมื่อปี ค.ศ. 2008 The Society for the Study of Thalassemia and Hemoglobinopathies (SoSTE) ได้แนะนำวิธีการใช้ยาขับเหล็กสำหรับภาวะแทรกซ้อนต่อหัวใจในผู้ป่วยธาลัสซีเมียเมเจอร์ ดังนี้¹²

สำหรับการป้องกันการเกิดผลเสียต่อหัวใจเนื่องจากภาวะเหล็กเกิน¹² มีหลักการและขั้นตอนดังนี้ 1) เพื่อลดการเกิดผลเสียจากการใช้ยาขับเหล็ก ควรให้ยาขับเหล็กแก่ผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ได้รับ การให้เลือดมาแล้วอย่างน้อย 20 ครั้ง และระดับ ferritin ของผู้ป่วยก่อนให้ยาควรจะมีประมาณ 1,000 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (โดยการตรวจซ้ำ 2 - 3 ครั้ง) หรือมีระดับธาตุเหล็กในตับระหว่าง 3.2 - 7 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตับแห้ง 1 กรัม (mg Fe per g dry weight) 2) การเลือกใช้ยาขับเหล็ก ขึ้นกับผู้ป่วยแต่ละราย โดยพิจารณาจากการที่ผู้ป่วยทนต่อยาได้ (tolerance), สามารถใช้ยาตามแพทย์สั่ง (compliance) และอาการข้างเคียง (side effect) ประกอบการเลือกใช้ยาแต่ละชนิด 3) การใช้ยา deferoxamine ร่วมกับยา deferiprone จะทำให้ขับเหล็กได้ดีขึ้น แต่มีความเสี่ยงที่จะเกิดอาการข้างเคียงได้มากขึ้นเช่นกัน และ 4) ขนาดยาที่เลือกใช้ต้องเหมาะสมที่จะทำให้เกิดผลตามเป้าหมายการรักษา

ตารางที่ 2 เปรียบเทียบคุณสมบัติของยาขับเหล็ก (Iron chelators)

Properties	Ideal chelator	Deferoxamine	Deferiprone	Deferasirox
วิธีการให้ยา	รับประทาน	ฉีดเข้าใต้ผิวหนังหรือหลอดเลือดดำ	รับประทาน	รับประทาน
ค่าครึ่งชีวิตในกระแสเลือด	ต้องมีค่าครึ่งชีวิตนานพอที่จะป้องกันการกระจายตัวของเหล็กในเลือด	ค่าครึ่งชีวิตสั้น (ประมาณ 20 นาที) จึงต้องให้ยาอย่างต่อเนื่อง	ค่าครึ่งชีวิตปานกลาง (ประมาณ 2 ชั่วโมง) ต้องให้ยาอย่างน้อยวันละ 3 ครั้ง	ค่าครึ่งชีวิตยาว (ประมาณ 8 - 16 ชั่วโมง) และยังคงอยู่ในกระแสเลือดตลอด 24 ชั่วโมง
การขับยาออก	-	ปัสสาวะและอุจจาระ	ปัสสาวะ	อุจจาระ
ขนาดยา	-	20 - 60 mg/kg/day	50 - 100 mg/kg/day แบ่งให้วันละ 3 ครั้ง	20 - 30 mg/kg/day ให้วันละครั้ง
ความสามารถในการจับกับเหล็ก (molar iron chelating efficiency) และประจุสารประกอบเหล็กที่เกิดขึ้น	สูง, สารประกอบเชิงซ้อนไม่มีประจุ	สูง (hexadentate); สารประกอบเชิงซ้อนมีประจุ	ต่ำ (bidentate); สารประกอบเชิงซ้อนไม่มีประจุ	ปานกลาง (tridentate); สารประกอบเชิงซ้อนไม่มีประจุ
อาการข้างเคียงที่สำคัญ	ไม่มีหรืออาจพบเฉพาะในผู้ที่มีภาวะเหล็กน้อยกว่าปกติ	การได้ยินผิดปกติ อาการทางไต ผลต่อกระดูกและการเจริญเติบโต ผลเสียต่อปอดในขนาดยาที่สูง อาการทางผิวหนังบริเวณที่ให้ยา	Agranulocytosis (พบน้อยแต่อาการรุนแรง) Mild neutropenia ผลต่อระบบทางเดินอาหาร (พบบ่อย) เช่น รู้สึกไม่สบายท้อง อาการข้ออักเสบ	ผลต่อระบบทางเดินอาหาร เช่น รู้สึกไม่สบายท้อง เกิดผื่น หรือมีอาการท้องเสียเล็กน้อยในช่วงแรกของการรักษา ระดับ creatinine เพิ่มขึ้นเล็กน้อย
ความสามารถในการจับกับเหล็กในเนื้อเยื่อหัวใจและเนื้อเยื่ออื่นๆ	สูง	ค่อนข้างต่ำกว่ายา deferiprone และ deferasirox	สูง (ผลจากการศึกษาทางคลินิกและในหลอดทดลอง)	ข้อมูลทางคลินิกยังไม่เพียงพอ (มีเฉพาะการศึกษาในห้องทดลอง)
การติดตามผลการรักษาและอาการข้างเคียงจากยา	-	ตรวจการได้ยินและตรวจตาทุกปี ตรวจระดับ serum ferritin ทุก 3 เดือน ประเมินระดับเหล็กในตับทุกปี ประเมินระดับเหล็กในหัวใจทุกปี หลังจากอายุเกิน 10 ปี	ตรวจ CBC สัปดาห์เว้นสัปดาห์ ตรวจระดับ ALT ทุกเดือนในช่วง 3 - 6 เดือนแรก จากนั้นตรวจทุก 6 เดือน ตรวจระดับ serum ferritin ทุก 3 เดือน ประเมินระดับเหล็กในตับทุกปี ประเมินระดับเหล็กในหัวใจทุกปี หลังอายุเกิน 10 ปี	ตรวจระดับ serum creatinine ทุกเดือน ตรวจระดับ ALT ทุกเดือน ตรวจระดับ serum ferritin ทุกเดือน ประเมินระดับเหล็กในตับทุกปี ประเมินระดับเหล็กในหัวใจทุกปี หลังจากอายุเกิน 10 ปี

ที่มา: Neufeld EJ. Blood 2006;107:3436-3441.¹³; Sharma RN & Pancholi SS. J Curr Pharm Res 2010;1:1-7.¹⁴

ส่วนการให้ยาขับเหล็กกรณีผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนต่อหัวใจ (ตารางที่ 3)^{11,12} มีหลักการและขั้นตอนดังนี้ 1) ให้ยา deferoxamine ขนาด 40 - 60 mg/kg แบบ continuous subcutaneous infusion ทุกวัน 2) ในกรณีที่ต้องให้ยา deferoxamine ทางหลอดเลือดดำ (peripheral vein หรือ central catheter) อาจให้ยาในขนาด 50 - 100 mg/kg/day อย่างไรก็ตาม ในขนาดยาที่สูงกว่า 60 mg/kg มีโอกาสทำให้ผู้ป่วยได้รับพิษจากยา เช่น ผลต่อไต เป็นต้น นอกจากนี้จะต้องประเมินและระมัดระวังความเสี่ยงต่อการติดเชื้อจากการให้ยาทาง central catheter และ 3) ในบางกรณีอาจพิจารณาให้ยา deferoxamine (ขนาด 40 - 50 mg/kg) ร่วมกับยา deferiprone (ขนาด 70 - 80 mg/kg)

บทสรุป

การเกิดผลแทรกซ้อนต่อหัวใจจากภาวะเหล็กเกิน ถือเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในผู้ป่วยเบต้าธาลัสซีเมีย ซึ่งการศึกษาถึงพยาธิสภาพในระดับโมเลกุล ทำให้ทราบว่าอนุมูลอิสระที่เกิดจาก Non-transferrin bound iron หรือ NTBI เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้โปรตีนชนิดต่าง ๆ ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ เช่น fast

ตารางที่ 3 แนวทางการใช้ยาขับเหล็กในกรณีผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนต่อหัวใจ

Cardiac conditions	Recommended chelation	Monitoring
มีระดับเหล็กในเนื้อเยื่อหัวใจมากเกินไป โดยที่ไม่มีอาการแสดงของ cardiac dysfunction; T2* < 20 ms	<u>Intensive chelation</u> ให้ deferoxamine อย่างน้อย 12 ชั่วโมงต่อวัน และให้ยา 7 วัน ต่อสัปดาห์ หรือ ให้ยา deferasirox ในขนาดสูงสุดที่ผู้ป่วยทนได้	ติดตามระดับ ferritin ทุก 2-3 เดือน ตรวจระดับเหล็กในตับทุก 6 เดือน ติดตามการทำงานของหัวใจภายในเวลา 6 เดือน
เกิดความผิดปกติของหัวใจเนื่องจากภาวะเหล็กเกิน, T2* < 20 ms	<u>Maximum chelation</u> ด้วยการให้ยา deferoxamine 24 ชั่วโมง และอาจพิจารณาให้ยา deferiprone ร่วมด้วย	มีการติดตามอาการอย่างใกล้ชิดโดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านโรคหัวใจและการใช้ยาขับเหล็ก
T2* < 10 ms แต่ไม่มีอาการผิดปกติ		

หมายเหตุ: T2* เป็นผลตรวจเหล็กในเนื้อเยื่อหัวใจด้วยคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า หาก T2* > 20 ms แสดงว่าไม่มีความเสี่ยงต่อ cardiac dysfunction, ถ้า T2* = 10 - 20 ms แสดงว่ามีภาวะเหล็กเกิน เสี่ยงต่อ cardiac dysfunction และถ้า T2* < 10 ms แสดงว่ามีความเสี่ยงอย่างมากต่อ cardiac dysfunction ต้องรับรักษาเร่งด่วน

ที่มา: Bhatia S, et al. Standard of care guidelines for thalassemi-2009. (<http://www.thalassemia.com/documents/thalhandbook2009.pdf>)¹¹

sodium channel (I_{Na}) และ delayed-rectifier potassium channel (I_{Kr}) ทำงานผิดปกติ ส่งผลให้เกิดอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ ขณะที่ Ryanodine receptor ทำงานผิดปกติ ส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจบีบตัวได้ไม่ดี เป็นต้น นอกจากนี้ยังสะท้อนให้เห็นถึงบทบาทที่สำคัญของยาขับเหล็กต่อการลดผลเสียข้างต้น ซึ่งอาจเป็นความก้าวหน้าที่สำคัญในการนำความรู้ดังกล่าวมาประยุกต์ใช้ เพื่อให้เกิดการดูแลรักษาผู้ป่วยอย่างเหมาะสมยิ่งขึ้น

เอกสารอ้างอิง

1. Kalinowski DS, Richardson DR. The evolution of iron chelators for the treatment of iron overload disease and cancer. *Pharmacol Rev* 2005;57:547-583.
2. Papanikolaou G, Pantopoulos K. Iron metabolism and toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;202:199-211.
3. Donovan A, Roy CN, Andrews NC. The ins and outs of iron homeostasis. *Physiology* 2006;21:115-123.
4. Ezquer F, NÚÑEZ MT, Rojas A, et al. Hereditary hemochromatosis: An opportunity for gene therapy. *Biol Res* 2006;39:113-124.
5. Rolfs A, Hediger MA. Metal ion transporters in mammals: structure, function and pathological implications. *J Physiol* 1999;518(1):1-12.
6. Rund D, Rachmilewitz E. β -Thalassemia. *N Engl J Med* 2005;353:1135-1146.
7. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, et al. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1054:386-395.
8. Morrow JP, Cannon CP, Reiffel JA, et al. New antiarrhythmic drugs for establishing sinus rhythm in atrial fibrillation: What are our therapies likely to be by 2010 and beyond? *Am Heart J* 2007;154:824-829.
9. Zünkler BJ. Human ether-a-go-go-related (HERG) gene and ATP-sensitive potassium channels as targets for adverse drug effects. *Pharmacol Ther* 2006;112:12-37.
10. Mohamed U, Napolitano C, Priori SG. Molecular and electrophysiological bases of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18(7):791-797.
11. Bhatia S, Bojanowski J, Coates T, et al. Standard of care guidelines for thalassemi-2009. (Accessed on Sep. 25, 2010, at <http://www.thalassemia.com/documents/thalhandbook2009.pdf>).
12. Cogliandro T, Derchi G, Mancuso L, et al. Guideline recommendations for heart complications in thalassemia major: the Society for the Study of Thalassemia and Hemoglobinopathies (SoSTE). *J Cardiovasc Med* 2008;9:515-525.
13. Neufeld EJ. Oral chelators deferasirox and deferiprone for transfusional iron overload in thalassemia major: new data, new questions. *Blood* 2006;107:3436-3441.
14. Sharma RN, Pancholi SS. Oral iron chelators: a new avenue for the management of thalassemia major. *J Curr Pharm Res* 2010;1:1-7.
15. Cochen AR. New advances in iron chelation therapy. *Hematol Am Soc Hematol Educ Prog* 2006:42-7.
16. Harrison PM, Hoy TG, Macara IG. Ferritin iron uptake and release: structure-function relationships. *Biochem J* 1974;143:445-451.
17. Theil EC. Mining ferritin iron: 2 pathways. *Blood* 2009;114(20):4325-4326.

Molecular Basis of Cardiotoxicity from Iron Overload and Role of Iron Chelators in β -Thalassemia Patients

Surasak Wichaiyo

Department of Consumer Protection and Public Health Pharmacy, Chaiyaphum Provincial Public Health Office

Corresponding author: surasak_w@live.com

ABSTRACT

Iron is a mineral critical for physiological function. Iron overload is a condition in patients with β -Thalassemia major which requires constant blood transfusion. In these patients, absorption of iron from gastrointestinal tract is increased and more free radicals are generated. Such excessive free radicals cause more damages to proteins, and subsequently various organ functions especially cardiac function. Cardiotoxicity is the major cause of death in these patients. Regarding cardiac arrhythmia, free radicals interfere with functions of ion channels regulating cardiac rhythm. In terms of cardiac abnormal contractions, free radicals cause malfunction of Ryanodine receptor. In addition, free radicals also cause cardiotoxicity by means of cardiac fibrosis. These cardiac abnormalities lead to heart failure. Iron chelators play a major role in eliminating excessive iron both by preventing and resolving cardiotoxicity in patients with β -Thalassemia major.

Keywords: iron overload, cardiotoxicity, thalassemia, iron chelator

Thai Pharm Health Sci J 2010;5(4):363-371