

การใช้ยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียม เสริมการรักษาภาวะหัวใจเกิน ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ที่ต้องรับเลือดสม่ำเสมอ

นิสา แซ่ลิ้ม¹ และ สมิต์ กังวานเกียรติชัย²

¹ฝ่ายเภสัชกรรม โรงพยาบาลศิริราช คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

²สาขาโลหิตวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ภาวะหัวใจเกินเป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ซึ่งเหล็กที่สะสมที่อวัยวะต่างๆ จะส่งผลให้เกิดอนุมูลอิสระทำลายเซลล์ โดยกล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรงเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญ จึงควรได้รับการรักษาอย่างเหมาะสม ผู้ป่วยส่วนหนึ่งมีระดับเหล็กสะสมลดลงไม่ถึงระดับเป้าหมายแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็กมาตรฐานแล้ว รวมถึงอาจประสบกับอาการไม่พึงประสงค์ของยาขับเหล็ก ทำให้ไม่สามารถใช้ยาขับเหล็กในขนาดที่เหมาะสมได้ จึงมีการนำยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมมาใช้เสริมยาขับเหล็กเนื่องจากมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สามารถลดการสะสมเหล็กในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้ จากหลายการศึกษาทางคลินิก พบว่า การใช้ยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมในรูปแบบรับประทานเพิ่มเติมจากการใช้ยาขับเหล็กมาตรฐานในการรักษาภาวะหัวใจเกิน ของผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ ที่ต้องรับเลือดสม่ำเสมอ มีประโยชน์ในการลดเหล็กในกล้ามเนื้อหัวใจ รวมทั้งมีอาการไม่พึงประสงค์ที่ยอมรับได้ อย่างไรก็ตาม ผลการวิเคราะห์ห่าภิมาณ พบว่า การใช้ยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมเสริมการใช้ยาขับเหล็ก ลดปริมาณเหล็กในหัวใจได้อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ เนื่องจากข้อมูลการศึกษาคุณภาพดียังคงมีไม่มากพอที่จะสรุปประโยชน์ที่แท้จริงของการรักษาด้วยยากลุ่มนี้ จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมในอนาคต ดังนั้นการนำยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมไปใช้กับผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ควรเลือกใช้เฉพาะรายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ และเหล็กสะสมลดลงไม่ถึงเป้าหมาย เมื่อให้การรักษาด้วยยาขับเหล็กทุกชนิดตามแนวทางการรักษาแล้ว

คำสำคัญ: ภาวะหัวใจเกิน ยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียม โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย

Calcium channel blockers use in iron overload for thalassemias with regular blood transfusions

Nisa Sae-lim¹ and Smith Kungwankiattichai²

¹ Department of Pharmacy, Siriraj Hospital, Mahidol University

²Division of hematology, Internal medicine department, Siriraj Hospital, Mahidol University

Abstract

Iron overload is a common complication of thalassemia. The iron accumulation in any organs causes free radicals that damage cells and then lead to cardiomyopathy which serves as the major cause of death so this complication should be treated appropriately with iron chelators as the mainstay of therapy. Some patients could not achieve target iron level even with maximum dosage of iron chelators. Moreover, a number of them suffer from adverse effects, leading to intolerance to use standard dosage. Therefore, the use of calcium channel blockers, as an adjunctive therapy with iron chelators for iron overload treatment, is an appealing option due to their pharmacological activity that can reduce iron accumulation in myocytes. Several clinical studies have shown that oral calcium channel blockers in addition to standard iron chelators for iron overload in beta thalassemia major with regular blood transfusion have had beneficial effects for reduction in myocardial iron as well as having tolerable adverse effects. Nevertheless, the meta analysis showed that the use of calcium channel blockers as an adjunctive therapy with iron chelators had no significant reduction of iron amount in the heart because there is not enough good quality study thus the true benefits of this therapy can not be concluded. Therefore, further studies are needed in the future and the application of calcium channel blockers to patients with thalassemia should be selected in specific cases with adverse effects and failure of target iron level after treatment with all types of iron chelators according to therapeutic guidelines.

Key word: Calcium channel blockers, Iron overload, Thalassemia

บทนำ

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมียเป็นกลุ่มของโรคเลือดที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรมผ่านยีนด้อย แบ่งเป็นกลุ่มโรคโลหิตจางอัลฟาและเบต้าธาลัสซีเมีย ซึ่งเกิดจากการกลายพันธุ์ของยีนอัลฟา และเบต้าโกลบินตามลำดับ ทำให้การสังเคราะห์สายโกลบินลดลง ร่างกายจึงสร้างฮีโมโกลบินได้ลดลง¹ ประเทศไทยมีความชุกของโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียสูง ประมาณร้อยละ 1 ของประชากรไทย การรักษาให้ผู้ป่วยหายขาดในปัจจุบัน คือ การปลูกถ่ายเซลล์ต้นกำเนิดเม็ดเลือดแดง (stem cell transplantation) ซึ่งมีข้อจำกัด ที่ไม่สามารถทำได้ในผู้ป่วยทุกราย และมีค่าใช้จ่ายในการรักษาที่สูง ดังนั้นการรักษาด้วยการให้เลือดยังคงมีความจำเป็นในผู้ป่วยส่วนใหญ่ ที่มีอาการปานกลางจนถึงรุนแรงเพื่อรักษาภาวะซีดเรื้อรัง² ซึ่งในผู้ป่วยที่ต้องรับเลือดสม่ำเสมอจะเกิดภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือภาวะเหล็กเกินตามมา เหล็กคือแร่ธาตุที่สำคัญต่อการดำรงชีวิต ของสิ่งมีชีวิต โดยปกติเหล็กเป็นโลหะทรานซิชัน (transition) ที่พร้อมให้ และรับอิเล็กตรอนในการเข้าร่วมปฏิกิริยา ออกซิเดชัน-รีดักชัน (oxidation-reduction reaction) ซึ่งมีความจำเป็นต่อกระบวนการหลักทางชีววิทยา³ ในขณะเดียวกันปฏิกิริยาเหล่านี้ ทำให้เหล็กเป็นอันตรายต่อร่างกายมากขึ้น เมื่อมีตัวเร่งปฏิกิริยา คือ oxygen และ hydrogen peroxide เกิดเป็นอนุมูลอิสระ ซึ่งสามารถทำลาย ดีเอ็นเอ โปรตีน และไขมันได้⁴ โดยที่ร่างกายมีสมดุลเหล็กที่คอยควบคุมอย่างแน่นหนา ให้ร่างกายเป็นปกติ และไม่ได้รับอันตรายจากเหล็ก แต่ในสภาวะเหล็กเกิน ร่างกายกลับไม่มีกลไกกำจัดเหล็กที่เกินออก⁵ ปัจจุบันไม่มีวิธีการรักษามาตรฐาน ในลักษณะการป้องกันไม่ให้เกิดการสะสมเหล็ก ทำให้อวัยวะที่สำคัญ เช่น หัวใจ และ ตับ ได้รับความเสียหายจากเหล็กเกิน และมีผลรบกวนการทำงานของอวัยวะ ส่งผลให้เกิดภาวะแทรกซ้อนซึ่งเป็นอันตรายถึงชีวิตตามมา โดยหัวใจวาย เป็นภาวะแทรกซ้อน ที่เป็นสาเหตุการตายที่สำคัญในปัจจุบันของผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมีย เมเจอร์ ได้ถึงร้อยละ 60 สูงกว่าสาเหตุการตายจากภาวะอื่น เช่น ภาวะซีด หรือการติดเชื้อ⁶ การรักษามาตรฐานในปัจจุบัน คือ การใช้ยาขับเหล็ก (iron chelator) ซึ่งเป็นการแก้ไขที่ปลายเหตุ ยาขับเหล็กที่มีใช้ตามแนวทางการรักษา ได้แก่ desferoxamine (DFO) deferiprone (DFP, L1) และ deferasirox (DFX) จากข้อมูลพบว่าหากผู้ป่วยได้รับ desferoxamine อย่างเหมาะสม จะต้องใช้เวลาประมาณ 17 เดือนในการกำจัดเหล็กจากหัวใจออกไปครึ่งหนึ่ง⁷ ผู้ป่วยส่วนหนึ่งแม้ว่าจะได้รับการรักษาด้วยยาขับเหล็กในขนาดมาตรฐานเพื่อรักษาภาวะเหล็กเกินแล้วแต่ยังไม่สามารถลดระดับเหล็กในเลือดได้ถึงระดับที่เหมาะสม อีกทั้งบางส่วน ต้องประสบกับปัญหาของอาการไม่พึงประสงค์ของยาขับเหล็กทุกชนิดที่มีใช้ในปัจจุบัน จึงมีการนำยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมมาใช้เสริม ร่วมกับการให้ยาขับเหล็กในขนาดต่ำ เนื่องจากมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สามารถลดการสะสมเหล็กในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจได้ นอกจากนี้ยายังมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่มีอาการแทรกซ้อนที่หัวใจจากภาวะเหล็กเกิน ด้วยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ทราบเป็นอย่างดี อย่างไรก็ตามการใช้ยาลักษณะดังกล่าว ยังคงเป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ และการศึกษาทางคลินิกยังคงอยู่ในระยะเริ่มต้น บทความนี้จึงได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง เริ่มจากการค้นหาบทความงานวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์เผยแพร่ในวารสารด้านการแพทย์ ซึ่งปรากฏในฐานข้อมูลของ PubMed ไม่จำกัดปีที่ทำการศึกษ เลือกเฉพาะงานวิจัยชนิดการทดลองแบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม ที่ศึกษาผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ซึ่งพบสภาวะเหล็กเกินจากการรับเลือดสม่ำเสมอ ได้รับการรักษามาตรฐานด้วยยาขับเหล็ก โดยกลุ่มทดลองต้องมีการให้ยาในกลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมร่วมกับยา

ข้อหลักมาตรฐาน ทั้งนี้เพื่อรวบรวมข้อมูลที่มีประโยชน์ต่อบุคลากรทางการแพทย์ ใช้เป็นแนวทางเบื้องต้น ในการดูแลผู้ป่วย หากจำเป็นต้องพิจารณายากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมมาใช้เสริมในการรักษาภาวะหัวใจเกิน เพื่อให้ได้รับประสิทธิภาพที่ดีและความปลอดภัยจากการใช้ยา

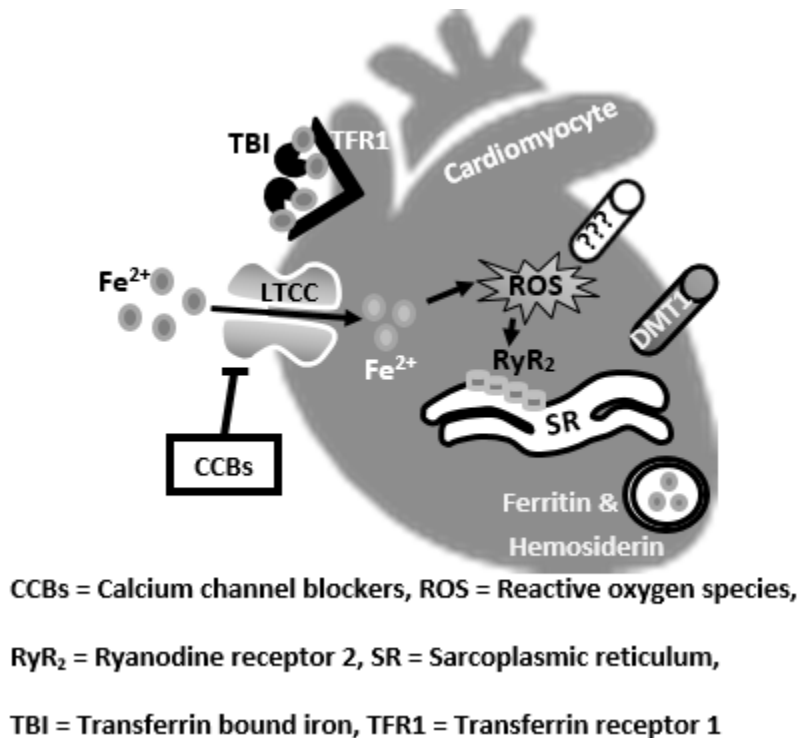
คุณสมบัติของยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมที่เกี่ยวข้องกับการรักษาภาวะหัวใจเกิน

ยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียม คือยาที่มีผลต่อการนำไอออนแคลเซียมจากภายนอกเซลล์ เข้าสู่เซลล์⁸ มีการใช้อย่างแพร่หลายทั่วโลก เพื่อรักษาภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะหัวใจขาดเลือด⁹ และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ¹⁰ แบ่งเป็น 2 กลุ่มใหญ่ ได้แก่ dihydropyridine เช่น amlodipine felodipine lercanidipine manidipine เป็นต้น และ nondihydropyridine ได้แก่ verapamil และ diltiazem เป็นต้น โดยยาในกลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียม ที่มีการนำมาศึกษาเพื่อใช้เสริมยาขับหลักในการรักษาภาวะหัวใจเกินในผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียที่ต้องรับเลือดสม่ำเสมอ คือ amlodipine ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม dihydropyridine

กลไกการออกฤทธิ์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ยาทุกตัวในกลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียม ออกฤทธิ์ที่ L-type calcium channel (LTCC) ซึ่งพบมากในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและกล้ามเนื้อหัวใจ มีผลให้ไอออนแคลเซียมไม่สามารถแพร่ผ่าน L-type calcium channel เข้าไปภายในเซลล์ได้¹¹ ในสภาวะหัวใจเกิน L-type calcium channel (LTCC) เป็นช่องทางหลักที่สำคัญของการนำเหล็กเก็บเข้าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เบต้าเซลล์ของตับอ่อน และต่อมใต้สมอง เนื่องจากอวัยวะเหล่านี้ มีปริมาณ LTCC มาก ซึ่งจำเป็นในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจและการหลั่งฮอร์โมนจากตับอ่อนและ ต่อมใต้สมอง^{12,13} จากการศึกษาในหลอดทดลองพบว่าเมื่อให้เฟอร์รัสกับเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ เฟอร์รัสจะถูกเก็บเข้าสู่เซลล์ แต่เมื่อให้ nifedipine พบว่าเฟอร์รัสถูกยับยั้งการนำเข้าสู่เซลล์ร้อยละ 50¹² ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาในสัตว์ทดลอง ที่มีการฉีดเหล็กเข้าสู่ร่างกายสัตว์ทดลองอย่างต่อเนื่อง 4 ถึง 12 สัปดาห์ จนทำให้มีความผิดปกติของการทำงานของหัวใจ เมื่อให้การรักษาด้วย amlodipine หรือ verapamil พบว่าลดปริมาณเหล็กที่สะสมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจลงร้อยละ 45 ถึง 60 ลดตัวชี้วัดการทำลายกล้ามเนื้อหัวใจ และลดสารซึ่งเป็นผลผลิตที่ได้จากภาวะเครียดออกซิเดชัน ที่เกิดขึ้นจากการทำลายหัวใจ รวมทั้งช่วยป้องกันไม่ให้งานการทำงานของหัวใจทรุดลง¹³ นอกจากนี้ เมื่อให้เฟอร์รัสที่ความเข้มข้นสูงจะเหนี่ยวนำให้เกิดสภาวะปิดการทำงานที่ช้าลงของกระแสไฟฟ้า L-type calcium ทำให้แคลเซียมไอออนเข้าสู่เซลล์มากขึ้น ในทางกลับกัน การนำเฟอร์รัสเก็บเข้าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะสูงขึ้นเช่นกัน¹² และการนำเหล็กเก็บเข้าเซลล์ผ่านทาง L-type calcium channel เป็นกลไกที่ไม่ถูกควบคุมแบบ downregulation จึงคาดการณ์ได้ว่า ทั้ง 2 เงื่อนไข จะเป็นปัจจัยให้การนำเหล็กเก็บเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้นอย่างไม่มีขีดจำกัดภายใต้สภาวะหัวใจเกิน¹³ นอกจากนี้ L-type calcium channel มีการศึกษาฤทธิ์ของยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมต่อ divalent metal transporter 1 (DMT1) ซึ่งพบบริเวณเซลล์ลำไส้เล็กส่วนดูโอดินัม โดยทำหน้าที่ขนส่งเหล็กที่ย่อยแล้วเข้าสู่เซลล์ทางเดินอาหาร และมีความเกี่ยวข้องกับการขับเหล็ก และการดูดกลับเหล็กบริเวณไต จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง ค้นพบว่ายา nifedipine ทำให้ DMT1 ทำงานได้ยาวนานขึ้น โดยการลด initial peak ward

current มีผลให้เกิดการยับยั้งการลดการกระตุ้นการทำงานของ DMT1 ตามมา จึงทำให้เพิ่มความสามารถในการขนส่งเหล็กของเซลล์เป็น 10-100 เท่า ลดเหล็กในตับได้อย่างชัดเจน และช่วยเพิ่มการขับเหล็กทางปัสสาวะ¹⁴ กลไกของการนำเหล็กเก็บเข้าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมต่อ L-type calcium channel แสดงดังรูปที่ 1



รูปที่ 1 กลไกของการนำเหล็กเก็บเข้าเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมต่อ L-type calcium channel

เภสัชจลนศาสตร์

ยาถูกดูดซึมได้อย่างสมบูรณ์ภายหลังการรับประทาน แต่ค่าชีวประสิทธิผลลดลง เนื่องจาก first-pass hepatic metabolism ยา amlodipine มีค่าชีวประสิทธิผลร้อยละ 64 ถึง 90¹⁵ ถูกดูดซึมอย่างช้าๆ และมีฤทธิ์อยู่ได้นาน⁸ amlodipine จับกับโปรตีนในเลือดได้ร้อยละ 93 ระยะเวลาที่ความเข้มข้นยาถึงจุดสูงสุด คือ 6 ถึง 12 ชั่วโมง¹⁵ การกำจัด amlodipine มีค่าครึ่งชีวิตยาวนาน 35 ถึง 50 ชั่วโมง จึงช่วยลดจำนวนครั้งระหว่างช่วงการให้ยา และลดความแตกต่างของช่วงความเข้มข้นยาในเลือดที่จุดสูงสุดและต่ำสุดได้ในระยะเวลายาวนาน¹⁶ เมื่อให้ยาดูดต่อกันจะทำให้ค่าชีวประสิทธิผล และค่าครึ่งชีวิตเพิ่มขึ้นเนื่องจากการเกิดเมแทบอลิซึมมีการอิ่มตัว⁸ เมแทบอลิซึมของ dihydropyridine จะไม่มีฤทธิ์หรือมีฤทธิ์อ่อนมาก⁸ amlodipine เมแทบอลิซึมผ่านตับร้อยละ 90 เป็นซับสเตรตของ CYP3A4 และมีฤทธิ์ยับยั้ง CYP3A4 อย่างอ่อน¹⁵

อาการไม่พึงประสงค์

ฤทธิ์การขยายหลอดเลือดมากเกินไป ทำให้มีอาการมึนงง ปวดศีรษะ ความดันโลหิตต่ำ ร้อนวูบวาบ คลื่นไส้¹¹ การบวมของส่วนปลายแขน ขา ข้อเท้า เกิดขึ้นจากการเพิ่มขึ้นของ capillary hydrostatic pressure ซึ่งมีผลให้หลอดเลือดขยายตัว¹⁷ มากกว่าร้อยละ 80 ของอาการบวมที่ข้อเท้าเกิดจากการใช้ยาในกลุ่ม dihydropyridine ในขนาดสูงต่อเนื่องยาวนาน และยาในกลุ่ม dihydropyridine มีผลกระทบต่อนรีเฟล็กซ์ของระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้หัวใจเต้นเร็วและใจสั่น¹⁰ ยกเว้นยา amlodipine ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิตยาวนานทำให้หลอดเลือดขยายตัวโดยไม่ทำให้หัวใจเต้นเร็ว¹⁸ amlodipine มีความปลอดภัยกับผู้ป่วยที่มีภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรงจากภาวะหัวใจล้มเหลว เนื่องจากไม่มีฤทธิ์ปิดกั้น SA และ AV node ที่รุนแรง จนทำให้เกิดหัวใจเต้นช้าผิดปกติ (bradyarrhythmia) จึงสามารถใช้ amlodipine ในผู้ป่วยที่หัวใจห้องล่างซ้ายทำงานผิดปกติ (left ventricular dysfunction) ซึ่งเป็นภาวะที่พบได้บ่อยในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ เบต้าบล็อกรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวที่สาเหตุสำคัญมาจากภาวะหัวใจล้มเหลว¹⁹

การศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยากดปอดของแคลเซียม เสริมในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจที่ต้องรับเลือดสม่ำเสมอ

การศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่เป็นการใช้ยากดปอดของแคลเซียมที่มุ่งประเด็นไปที่การป้องกันความผิดปกติของหัวใจในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเบต้าบล็อกรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวและเลือกใช้ amlodipine ทุกการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุม สำหรับการวัดผลลัพธ์หลักของการศึกษาส่วนใหญ่ ใช้ค่า cardiac T₂* ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานในการวินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลวที่ดีที่สุดในปัจจุบัน เนื่องจากให้ผลการตรวจซ้ำได้อย่างแม่นยำรวดเร็ว ใช้ประเมินค่าการทำงานของหัวใจ (Left ventricular ejection fraction, LVEF) ที่สัมพันธ์กับปริมาณเลือดในหัวใจ และประเมินความเสี่ยงในการเกิดหัวใจวายได้¹ โดยหัวใจที่สะสมในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ มีผลเปลี่ยนแปลงความเข้ม และความไวของ magnetic resonance ทำให้ relaxation time สั้นลง ซึ่ง relaxation time ที่สั้นลงมีความสัมพันธ์กับระดับเลือดในหัวใจที่เพิ่มขึ้น²⁰ โดยมีหน่วยเป็นมิลลิวินาที (millisecond, ms) รายละเอียดแต่ละการศึกษาแสดงในตารางที่ 1 จากผลการศึกษาทางคลินิกส่วนใหญ่ที่แสดงในตารางที่ 1 พบว่าการให้ amlodipine ในรูปแบบรับประทานเพิ่มเติมจากการใช้ยาขับเกลือมาตรฐานในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเบต้าบล็อกรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวที่ต้องรับเลือดสม่ำเสมอ มี cardiac T₂* เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ 3 6 และ 12 เดือน และมีข้อมูลความปลอดภัยที่ยอมรับได้จากการให้ amlodipine เสริม ทั้งนี้ผลการศึกษา แต่ละการศึกษามีความแตกต่างกันไป อาจเนื่องด้วยปัจจัยที่แตกต่างกันของชาติพันธุ์ประชากรที่ศึกษา จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษา ค่าพื้นฐานเริ่มต้นของการวัดผลลัพธ์มีความแปรผันไปตามผู้เข้าร่วมการศึกษาที่ทำได้ ณ ขณะนั้น ค่าการวัดผลลัพธ์ที่ใช้วินิจฉัยภาวะหัวใจล้มเหลว และระยะเวลาติดตามผลลัพธ์ อย่างไรก็ตาม ผลการวิเคราะห์ห่อภิมาณของ 2 การศึกษา คือ การศึกษาในปี ค.ศ. 2013 Fernades และคณะ²¹ และ การศึกษาในปี ค.ศ. 2016 Fernades และคณะ²² พบว่า การใช้ยากดปอดของแคลเซียม ลดปริมาณเลือดในหัวใจได้อย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ และให้บทสรุปว่าปัจจุบันยังมีหลักฐานไม่เพียงพอที่จะสรุปว่า amlodipine มีประสิทธิภาพในการป้องกันโรคกล้ามเนื้อหัวใจอ่อนแรง จาก

ภาวะหลักเกินในผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ ที่ต้องรับเลือดอย่างสม่ำเสมอ การวิเคราะห์ และสรุปดังกล่าว อาจเนื่องมาจากข้อจำกัดต่างๆของแต่ละการศึกษา จึงมีการเสนอลักษณะที่ควรมีสำหรับการศึกษาต่อไปในอนาคต ได้แก่ จำนวนผู้เข้าร่วมการศึกษาที่มากขึ้น ความร่วมมือในการทำการศึกษจากหลากหลายศูนย์การศึกษาทั่วทุกภูมิภาคของโลกที่มีความชุกของโรคนี้สูง การศึกษาเพื่อประเมินประสิทธิภาพและความปลอดภัยในกลุ่มประชากรเด็ก การขยายเวลาติดตามผู้ป่วยยาวนานกว่า 12 เดือน การเปรียบเทียบประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมที่ให้ร่วมกับยาขับเหล็กในสูตรที่แตกต่างกัน เพิ่มการวัดผลลัพธ์ทางคลินิกที่เกี่ยวข้อง เช่น การลดขนาดยาขับเหล็กกับค่าการวัดคุณภาพชีวิต ค่าพื้นฐานที่ใช้วัดปริมาณเหล็กในหัวใจซึ่งตอบสนองการรักษาด้วยยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมควรได้รับการศึกษาเพิ่มเติม และให้มีการคำนวณต้นทุนของกระบวนการรักษาผู้ป่วยแต่ละรายด้วยนโยบายของแพทย์ผู้ทำการรักษา²³

สำหรับการใช้ยาตามข้อมูลการศึกษาทางคลินิก ควรให้ในผู้ป่วยที่มีอายุตั้งแต่ 6 ปี ขึ้นไป โดยใช้ยา amlodipine ขนาด 2.5 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักไม่เกิน 30 กิโลกรัม และขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน ในผู้ป่วยที่มีน้ำหนักมากกว่า 30 กิโลกรัม รับประทานวันละ 1 ครั้ง ให้ในลักษณะเสริมควบคู่ไปกับการให้ยาขับเหล็กมาตรฐานในขนาดต่ำก่อน แล้วจึงค่อยปรับเพิ่มขนาดยาขับเหล็ก เมื่อผู้ป่วยทนต่อยาได้ และมีอาการข้างเคียงจากการใช้ยา คือ เวียนศีรษะ และข้อเท้าบวม ที่ควรแจ้งให้ผู้ป่วยทราบ

บทสรุป

การนำยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียมไปใช้กับผู้ป่วยโรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย ควรเลือกใช้เฉพาะรายที่เกิดอาการไม่พึงประสงค์ และหลักสะสมลดลงไม่ถึงเป้าหมาย เมื่อให้การรักษาด้วยยาขับเหล็กทุกชนิดตามแนวทางการรักษาแล้ว อย่างไรก็ตามการใช้ยาลักษณะดังกล่าวยังคงเป็นการใช้ยานอกข้อบ่งใช้ ข้อมูลการศึกษายังคงอยู่ในระยะเริ่มต้นของกระบวนการขึ้นทะเบียนยา จำเป็นต้องมีการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติมในอนาคต เพื่อให้ยากลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียม ถูกเพิ่มในการรักษามาตรฐาน เป็นทางเลือกในการรักษาภาวะหลักเกินต่อไป

ตารางที่ 1 การศึกษาการใช้ยากลับปิดกั้นช่องแคลเซียม เสริมในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ ที่ต้องรับเลือดสม่ำเสมอ

การศึกษา	รูปแบบ	เวลา	n (คน)	เกณฑ์คัดเข้า	เกณฑ์คัดออก	ขนาดยา	การวัดผลลัพธ์	ผลการศึกษา
Fernades et al. 2013 ²¹	An open-label, randomized controlled trial	12 เดือน	15	1. ≥ 7 ปี 2. ได้รับเลือดสม่ำเสมอ 3. มีภาวะหัวใจล้มเหลวที่ไม่มีการปรับสูตรยาขับเหล็ก ในช่วง 6 เดือน ก่อนการศึกษา	1. ผู้ที่มี EF** <35% 2. มีภาวะไตวาย 3. ไม่อยู่ในระยะ advanced atrioventricular conduction disturbances 4. มีข้อห้ามในการตรวจ MRI**	กลุ่มทดลอง ให้ amlodipine 5 mg ต่อวัน + ยาขับเหล็ก, กลุ่มควบคุม ให้ ยาขับเหล็กอย่างเดียว	หลัก: เปรียบเทียบค่า cardiac T_2^* ระหว่างค่าพื้นฐาน กับที่ 12 เดือน รอง: เปรียบเทียบค่า cardiac T_2^* , ค่า serum ferritin, และค่า LIC** ระหว่างค่าพื้นฐาน กับที่ 6 เดือน	- การเปรียบเทียบในกลุ่มทดลองของ cardiac T_2^* จากเริ่มต้น คือ 21.7 ± 7.2 ms, ที่ 6 เดือน คือ 28.2 ± 7.9 ms ($p = 0.007$), และ ที่ 12 เดือน คือ 28.3 ± 8 ms ($p = 0.03$) และพบว่าที่ 6 เดือนกลุ่มทดลองมี cardiac T_2^* 28.2 ± 7.9 ms มากกว่ากลุ่มควบคุม 24.7 ± 7.8 ms ($p = 0.03$) - การเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มของ serum ferritin พบการลดลงของกลุ่มทดลองมากกว่ากลุ่มควบคุมใน 12 เดือน ($p = 0.017$) - มีผู้ป่วย 1 รายที่ต้องปรับลดขนาดยา amlodipine เป็น 2.5 mg
Fernades et al. 2016 ²²	A multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind trial with an allocation rate of 1:1	12 เดือน	62	≥ 6 ปี ที่ได้รับเลือดสม่ำเสมอ (total RBC >20 units)	1. มีแผนต้องปรับสูตรยาขับเหล็กในช่วง 12 เดือนข้างหน้า 2. advanced clinical heart failure หรือ EF** <35% 3. มีข้อห้ามในการตรวจ MRI**	กลุ่มทดลอง ถ้ามีน้ำหนัก ≤ 30 kg ให้ amlodipine 2.5 mg ต่อวัน และถ้ามีน้ำหนัก >30 kg ให้ amlodipine 5 mg ต่อวัน + ยาขับเหล็ก, กลุ่มควบคุม ให้ ยาหลอก + ยาขับเหล็ก	หลัก: เปรียบเทียบ ค่า MIC** ระหว่างค่าพื้นฐาน กับที่ 12 เดือน รอง: เปรียบเทียบ ค่า MIC** ระหว่างค่าพื้นฐาน กับที่ 6 เดือน และ ค่า LIC** ที่ 1 ปี, ค่า serum ferritin, ค่า LVEF**, และ อุบัติการณ์การเกิดอาการไม่พึงประสงค์ ที่ 6 และ 12 เดือน	- ที่ 12 เดือน กลุ่มทดลองที่มีค่า MIC** พื้นฐาน >0.59 mg/g** พบค่า MIC** ลดลงจาก 1.31 เป็น 1.05 mg/g** เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก คือ 0.77 เป็น 0.75 mg/g** ($p = 0.02$) และค่ามัธยฐานการลดลงของค่า MIC** กลุ่มทดลอง คือ -0.26 mg/g** เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก คือ +0.01 mg/g** ($p = 0.02$) - ที่ 12 เดือน กลุ่มทดลองที่มีค่า MIC** พื้นฐาน >1.16 mg/g** พบว่าค่ามัธยฐานการลดลงของค่า MIC** กลุ่มทดลอง คือ -0.92 mg/g** เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก คือ +0.28 mg/g** ($p = 0.02$) และมีร้อยละค่ามัธยฐานการลดลงของค่า MIC** กลุ่มทดลอง คือ -26.8 % เมื่อเทียบกับกลุ่มยาหลอก คือ +7.5 % ($p = 0.04$) - ที่ 6 เดือนกลุ่มทดลองที่มีค่า MIC** พื้นฐาน >1.16 mg/g** พบว่ามีค่ามัธยฐานการลดลงของค่า MIC** คือ -0.76 mg/g** เมื่อเทียบกับค่าพื้นฐาน ($p = 0.047$) - พบอาการไม่พึงประสงค์ในกลุ่มที่ใช้ amlodipine ได้แก่ ข้อเท้าบวม 2 คน เวียนศีรษะ 1 คน ผื่นที่ผิวหนังเล็กน้อย 1 คน กลุ่มยาหลอกไม่พบอาการไม่พึงประสงค์

**EF = ejection fraction, LIC = liver iron concentration, LVEF = left ventricular ejection fraction, MIC = myocardial iron concentration, mg/g = milligram by gram of heart weight, MRI = magnetic resonance imaging

ตารางที่ 1 การศึกษาการใช้ยาในกลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียม เสริมในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลว ในผู้ป่วยโรคโลหิตจางเบต้าธาลัสซีเมียเมเจอร์ ที่ต้องรับเลือดสม่ำเสมอ (ต่อ)

การศึกษา	รูปแบบ	เวลา	n (คน)	เกณฑ์คัดเข้า	เกณฑ์คัดออก	ขนาดยา	การวัดผลลัพธ์	ผลการศึกษา
Eghbali A et al. 2016 ¹⁸	A randomized, controlled, and single center trial	12 เดือน	56	ไม่ระบุ	ระดับผิดปกติ, ไวรัสตับอักเสบบี, ซี, เอชไอวี, เปลี่ยนสูตรยาขับเหล็กในช่วง 6 เดือนก่อนการศึกษา, หัวใจหรือไตวาย, AV block**, ภาวะการอักเสบต่างๆ	กลุ่มทดลอง ให้ amlodipine 2.5-5mg /วัน + DFO: 25-50 หรือ DFX: 10-40 หรือ L1: 75 mg/kg/day, กลุ่มควบคุม ให้เฉพาะยาขับเหล็ก	หลัก: เปรียบเทียบค่า cardiac T ₂ * ระหว่างค่าพื้นฐาน กับที่ 12 เดือน รอง: เปรียบเทียบค่า liver T ₂ * ระหว่างค่าพื้นฐาน กับที่ 12 เดือน, ค่า serum ferritin, ความร่วมมือการใช้ยาขับเหล็ก, และผลไม่พึงประสงค์จากยา	- กลุ่มทดลอง มีค่า cardiac T ₂ * ที่ 12 เดือน คือ 24.5 ms เพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐาน คือ 21.9 ms (p < 0.05) - กลุ่มทดลอง มีค่า serum ferritin ที่ 12 เดือน คือ 1215±610 µg/mL ลดลงจากค่าพื้นฐาน คือ 1544±715 µg/mL (p < 0.01) และกลุ่มควบคุม มีค่า serum ferritin ที่ 12 เดือน คือ 990±510 µg/mL ลดลงจากค่าพื้นฐาน คือ 1169±672 µg/mL (p < 0.05) แต่ไม่แตกต่างกัน เมื่อเปรียบเทียบระหว่าง 2 กลุ่ม ที่ 12 เดือน - กลุ่มทดลอง พบอาการข้างเคียงของทางเดินอาหารเล็กน้อย 8 ราย (30 %) และบวมเล็กน้อย 2 ราย (7 %) และในกลุ่มควบคุม พบอาการข้างเคียงของทางเดินอาหารเล็กน้อย 11 ราย (42 %) และข้อเท้าบวม 5 ราย (19 %) - ไม่พบผู้ป่วยที่มีอาการความดันต่ำ หรือใจสั่นที่รุนแรงในกลุ่มทดลอง
El-Haggar et al. 2018 ¹⁹	A comparative randomized clinical trial	3 เดือน	40	>8 ปี (ที่ให้ความร่วมมือในการ MRI), ได้รับเลือดสม่ำเสมอ, มีภาวะหัวใจล้มเหลว ซึ่งไม่มีการปรับยาขับเหล็ก ในช่วง 3 เดือน ก่อนการศึกษา	LVEF** <35%, advanced atrioventricular conduction disturbances, other types of hemolytic anemias, และมีข้อห้ามในการตรวจ MRI**	กลุ่มที่ 1 ให้ amlodipine 5 mg ต่อวัน + ยาขับเหล็ก, กลุ่มที่ 2 ให้ spirulina 250 mg/kg/day + ยาขับเหล็ก	เปรียบเทียบค่า cardiac T ₂ *, ค่า serum ferritin, ค่า NT-pro BNP (ตัวชี้วัดความเครียดของการไหลเวียนเลือดของหัวใจ) และค่า Troponin I หรือ cTn I (ตัวชี้วัดปริมาณการบาดเจ็บของกล้ามเนื้อหัวใจ) ระหว่างค่าพื้นฐาน กับที่ 3 เดือน	- กลุ่มที่ 1 มีค่า cardiac T ₂ * ที่ 3 เดือน คือ 24.6±9.4 ms เพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐาน คือ 21.9±8.7 ms (p = 0.007) หรือมีร้อยละของค่า cardiac T ₂ * ที่เพิ่มขึ้น 12.4 % และ กลุ่มที่ 2 มีค่า cardiac T ₂ * ที่ 3 เดือน คือ 22.94±7.1 ms เพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐาน คือ 21.8±7.7 ms (p = 0.03) หรือมีร้อยละของค่า cardiac T ₂ * ที่เพิ่มขึ้น 5 % - เฉพาะกลุ่มที่ 2 มี ค่า serum ferritin ที่ 3 เดือน คือ 3696.2±1044.7 ng/mL ลดลงจากค่าพื้นฐาน คือ 4089.8±1029.9 ng/mL (p = 0.007) - กลุ่มที่ 1 มี ค่า NT-pro BNP ที่ 3 เดือน คือ 131.2±47.1 pg/mL ลดลงจากค่าพื้นฐาน คือ 156.1±60.2 pg/mL (p = 0.0009) และ กลุ่มที่ 2 มี ค่า NT-pro BNP ที่ 3 เดือน คือ 151.2±53.7 pg/mL ลดลงจากค่าพื้นฐาน คือ 167.2±61.7 pg/mL (p = 0.017)

** AV block = atrioventricular block, LVEF = left ventricular ejection fraction, MRI = magnetic resonance imaging

ตารางที่ 1 การศึกษาการใช้ยาในกลุ่มปิดกั้นช่องแคลเซียม เสริมในการรักษาภาวะหัวใจล้มเหลวในผู้ป่วยโรคโลหิตจางแบบธาตุเหล็กขาดที่รุนแรงที่ต้องรับเลือดสม่ำเสมอ (ต่อ)

การศึกษา	รูปแบบ	เวลา	n (คน)	เกณฑ์คัดเข้า	เกณฑ์คัดออก	ขนาดยา	การวัดผลลัพธ์	ผลการศึกษา
Khaled et al. 2019 ¹⁶	A single center, prospective randomized, placebo-controlled trial with allocation of a 1:1 ratio	6 เดือน	40	1. 6-20 ปี 2. รับเลือดมา 2 ปี 3. serum ferritin >1000 ng/mL	อายุ >20 ปี, ค่า serum ferritin <1000 ng/mL, ต้องปรับยาขับเหล็กในช่วง 6 เดือนข้างหน้า, หัวใจวาย (EF** <30%), และ มีข้อห้ามในการตรวจ MRI**	กลุ่มทดลอง ถ้ามีน้ำหนัก ≤30 kg ให้ amlodipine 2.5 mg ต่อวัน และถ้ามีน้ำหนัก >30 kg ให้ amlodipine 5 mg ต่อวัน + DFX: 20-40 mg/kg/day , กลุ่มควบคุม ให้ยาหลอก + DFX: 20-40 mg/kg/day	หลัก: เปรียบเทียบค่า MIC** และค่า cardiac T ₂ * ระหว่างค่าพื้นฐาน กับที่ 6 เดือน รอง: เปรียบเทียบค่า LIC**, ค่า serum ferritin, ค่า LVEF**, และค่า liver T ₂ * ระหว่างค่าพื้นฐาน กับที่ 6 เดือน	- กลุ่มทดลองมีค่าเฉลี่ย MIC** ที่ 6 เดือน คือ 0.51±0.07 mg/g ลดลงจากค่าพื้นฐาน คือ 0.76±0.11 (p < 0.001) และ cardiac T ₂ * ที่ 6 เดือน คือ 43.25±5.35 ms เพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐาน คือ 40.63±5.45 (p < 0.001) - กลุ่มควบคุมมีค่าเฉลี่ย MIC** ที่ 6 เดือน คือ 0.8±0.11 mg/g เพิ่มขึ้นจากค่าพื้นฐาน คือ 0.74±0.11 (p < 0.001) และ cardiac T ₂ * ที่ 6 เดือน คือ 52.99±6.6 ms ลดลงจากค่าพื้นฐาน คือ 53.23±6.61 (p = 0.009) - กลุ่มควบคุมมีค่ามัธยฐานของ liver T ₂ * ที่ 6 เดือน คือ 20.00±2.23 ลดลงจากค่าพื้นฐาน คือ 20.19±2.21 ms (p = 0.004) - อาการข้างเคียงที่พบ ได้แก่ อาการไม่สบายทางเดินอาหาร กลุ่มควบคุม 70% กลุ่มทดลอง 30% และกลุ่มทดลองพบอาการเวียนศีรษะ 20% และข้อเท้าบวม 15% - ในกลุ่มทดลอง ไม่พบผู้ป่วยรายใดที่มีอาการความดันต่ำ หรือใจสั่น

** EF = ejection fraction, LIC = liver iron concentration, LVEF = left ventricular ejection fraction, MIC = myocardial iron concentration, mg/g = milligram by gram of heart weight, MRI = magnetic resonance imaging

เอกสารอ้างอิง

1. Cappellini MD, Cohen A, Taher A, Porter J, Viprakasit V. Guidelines for the management of Transfusion Dependent Thalassemia (TDT). 3rd ed. Nicosia (CY): Thalassemia International Federation; 2014.
2. วิพร วิประกษิต. “ธาลัสซีเมีย”: การดูแลรักษาโรคโลหิตจางธาลัสซีเมียแบบบูรณาการ. วารสารโลหิตวิทยาและเวชศาสตร์บริการโลหิต; 2556;23:303-20.
3. Dev S, Babitt JL. Overview of Iron Metabolism in Health and Disease. Hemodial Int; 2017;21(1):s6-20.
4. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. Toxicology; 2011;283(2-3):65-87.
5. Porter JB. Pathophysiology of transfusional iron overload: contrasting patterns in thalassemia major and sickle cell disease. Hemoglobin; 2009;33 Suppl 1:S37-45.
6. Borgna-Pignatti C, Cappellini MD, De Stefano P, Del Vecchio GC, Forni GL, Gamberini MR, et al. Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. Blood; 2006;107(9):3733-7.
7. Vichinsky E, Levine L, Bhatia S, Bojanowski J, Coates T, Foote D, et al. Standard of care guidelines for thalassemia 2012 [Internet]. 2012 [cited 2020 Oct 10]. Available from: URL: <http://www.thalassemia.com/treatment-guidelines-0.aspx#gsc.tab=0>
8. Michel T, Hoffman BB. Ca²⁺ channel antagonists. In: Bruton LL, editor. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. New York: McGraw-Hill; 2011. p. 755-60.
9. Striessnig J, Ortner NJ, Pinggera A. Pharmacology of L-type calcium channels: novel drugs for old targets? Curr Mol Pharmacol; 2015;8:110-22.
10. Godfraind T. Calcium channel blockers in cardiovascular pharmacotherapy. J Cardiovasc Pharmacol Ther; 2014;19:501-15.
11. Katzung BG. Calcium channel-blocking drugs. In: Katzung BG, editor. Basic & clinical pharmacology. 14th ed. McGraw Hill and Lange; 2018. p. 202-6.
12. Tsushima RG, Wickenden AD, Bouchard RA, Oudit GY, Liu PP, Backx PH. Modulation of iron uptake in heart by L-type Ca²⁺ channel modifiers possible implications in iron overload. Circ Res; 1999;84:1302-9.
13. Oudit GY, Sun H, Trivieri MG, Koch SE, Dawood F, Ackerley C, 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.

14. Ludwiczek S, Theurl I, Muckenthaler MU, Jakab M, Mair SM, Theurl M, et al. Ca^{2+} channel blockers reverse iron overload by a new mechanism via divalent metal transporter-1. *Nat Med*; 2007;13:448-54.
15. Corbett AH, Golembiewski JA, Gonzales JP, Johnson S, Lowe JF, Rybarczyk A, et al. editors. *Drug information handbook with international trade names index*. 27th ed. Ohio: Lexi-Comp; 2018.
16. Khaled A, Salem HA, Ezzat DA, Seif HM, Rabee H. A randomized controlled trial evaluating the effects of amlodipine on myocardial iron deposition in pediatric patients with thalassemia major. *Drug Des Devel Ther*; 2019;13:2427-36.
17. Sangam K, Devireddy P, Konuru V. Calcium channel blockers induced peripheral edema. *IJPSR*; 2016;7(6):290-3.
18. Eghbali A, Kazemi H, Taherahmadi H, Ghandi Y, Rafiei M, Bagheri B. A randomized, controlled study evaluating effects of amlodipine addition to chelators to reduce iron loading in patients with thalassemia major. *Eur J Haematol*; 2017;99:577-81.
19. El-Haggar SM, El-Shanshory MR, El-Shafey RA, Dabour MS. Decreasing cardiac iron overload with amlodipine and spirulina in children with β -thalassemia. *Pediatric hematology oncology journal*; 2018;3:64-9.
20. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol*; 2010;56(13):1001-12.
21. Fernades JL, Sampaio EF, Fertrin K, Coelho OR, Loggetto S, Piga A, et al. Amlodipine reduces cardiac iron overload in patients with thalassemia major: a pilot trial. *Am J Med*; 2013;126:834-7.
22. Fernades JL, Loggetto SR, Verissimo MA, Fertrin KY, Baldanzi GR, Fioravante LAB, et al. A randomized trial of amlodipine in addition to standard chelation therapy in patients with thalassemia major. *Blood*; 2016;128:1555-61.
23. Sadaf A, Hason B, Das JK, Colan S, Alvi N. Calcium channel blockers for preventing cardiomyopathy due to iron overload in people with transfusion-dependent beta thalassemia. *Cochrane Database Syst Rev*; 2018;7:CD011626.