บทที่ 1

บทนำ

เยื่อบุผนังหลอดเลือด (vascular endothelium) มีบทบาทในการควบคุมความดันเลือดภายในร่างกาย เพื่อให้อวัยวะต่าง ๆ สามารถทำงานได้เป็นปกติจึงจำเป็นที่จะต้องมีเลือดไหลเวียนไปยังอวัยวะเหล่านั้นได้อย่างเพียงพอ หลอดเลือดต่าง ๆ จึงทำหน้าที่เหมือนท่อนำเลือดไปสู่ส่วนต่าง ๆ ของร่างกาย ในสภาวะปกติปริมาณเลือดที่ไปสู่อวัยวะต่าง ๆ มีไม่เท่ากันขึ้นอยู่กับความสำคัญและระดับการทำงานของอวัยวะนั้น ๆ หัวใจและไต เป็นอวัยวะที่ต้องมีเลือดไปเลี้ยงในปริมาณที่พอเพียงเสมอ หลอดเลือดที่เลี้ยงหัวใจ (coronary artery) และหลอดเลือดที่เลี้ยงไต (renal artery) จึงมีความสำคัญต่อการควบคุมปริมาณเลือดที่ไปสู่อวัยวะดังกล่าว กลไกสำคัญประการหนึ่งที่ทำให้หลอดเลือดสามารถควบคุมระบบการไหลเวียนของเลือดได้อย่างเป็นปกตินั้นเกี่ยวข้องกับเยื่อบุหลอดเลือดอย่างใกล้ชิด

เยื่อบุผนังหลอดเลือด เป็นเยื่อบางชั้นเดียวของ Squamous cell ที่ห่อหุ้มพื้นผิวด้านในของผนังหลอดเลือดแดง หลอดเลือดดำและหลอดเลือดฝอย ถึงแม้เยื่อบุผนังหลอดเลือดนี้จะเป็นเพียงผนังบาง ๆ แต่พบว่าปริมาณทั้งหมดที่มีอยู่ในระบบหัวใจและหลอดเลือดนั้นมีน้ำหนักรวมกันเท่ากับน้ำหนักของตับ ซึ่งเป็นอวัยวะที่ใหญ่ที่สุดในร่างกาย (Hüttner & Gabbiani, 1983)

เป็นเวลานานมาแล้วที่ไม่มีใครคิดถึงความสำคัญของเยื่อบุผนังหลอดเลือด จนกระทั่งไม่กี่ปีที่ผ่านมานี้ได้พบว่าเยื่อบุผนังหลอดเลือดมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการตอบสนองของกล้ามเนื้อเรียบภายในหลอดเลือด ระบบการห้ามเลือด (Hemostasis) รวมทั้งมีบทบาทสำคัญต่อความผิดปกติของโรคในระบบไหลเวียนโลหิต เช่น Atherosclerosis, Hypertension และโรคเบาหวาน เป็นต้น โดยพบว่าโรคเหล่านี้มีความผิดปกติในหน้าที่ของเยื่อบุผนังหลอดเลือดหรือมีการ

ทำลายเยื่อบุผนังหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดเกิดการตอบสนองที่ผิดปกติเมื่อได้การกระตุ้นด้วยสารสื่อประสาท (Moncada & Vane, 1979) เช่น Acetylcholine, Noradrenaline, Adrenaline, Serotonin เป็นต้น

<u>บทบาทหน้าที่ของ Vascular Endothelium</u> เท่าที่ทราบในปัจจุบันมีดังนี้คือ

a) การป้องกันการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด เม็ดเลือดขาว (leukocyte) และ monocytes

b) การสร้างปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (เช่น Von Willebrand factor plasminogen activators และ inhibitors)

c) การขนส่งภายในหลอดเลือดและการแลกเปลี่ยนสารระหว่างเลือดกับเนื้อเยื่อ

d) การกระตุ้นและการยับยั้งการหลั่งของฮอร์โมนในกระแสโลหิต และองค์ประกอบของ plasma ต่าง ๆ เช่น norepinephrine และ epinephrine เป็นต้น

e) การสังเคราะห์และการหลั่งของสารที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เช่น prostacycline, Endothelium-Derived Relaxing Factor (s) และสารที่ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว เช่น Endothelium - derived Constrictor factors, prostanoid, angiotensin, histamine สารเหล่านี้รวมเรียกว่า "Endothelium-Derived Vasoactive Substances"

<u>Endothelium-derived vasoactive substances</u>

คือสารต่าง ๆ หลายชนิดที่ถูกสร้างและถูกหลั่งจากเยื่อบุผนังหลอดเลือด แล้วสามารถออกฤทธิ์ต่อความตึงตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดได้ สารเหล่านี้ได้แก่

(a) prostacyclin และสารกลุ่ม prostanoid

(b) Angiotensin II และ สารที่มาจากกระแสโลหิต

(c) Endothelium derived relaxing factor (s)

(d) Endothelium derived Constricting factor (s) ซึ่งจะหลั่งเมื่ออยู่ในภาวะที่มีการขาดออกซิเจนและการถูกยืดขยาย

ในที่นี้จะขอกล่าวถึง Endothelium-Derived Relaxing Factor (s) เท่านั้น เนื่องจากเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือด

Endothelium-derived relaxing factor (EDRF)

ในปี 1980 Furchgott และคณะได้ค้นพบว่า เยื่อบุผนังหลอดเลือด สามารถที่จะถูกกระตุ้นให้หลั่งสารที่ออกฤทธิ์ต่อความตึงตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (tone of vascular smooth muscle) เมื่อได้รับสารสื่อประสาท เช่น เมื่อให้ acetylcholine (ACh) แก่หลอดเลือดของสัตว์ทดลองที่ปกติจะทำให้หลอดเลือดเกิดการคลายตัว (relaxation) แต่ในขณะเดียวกัน ถ้ามีการทำลายเยื่อบุผนังหลอดเลือด ไม่ว่าจะเป็นการกระทำโดยตรงหรือพยาธิสภาพของหลอดเลือด จะพบว่า การออกฤทธิ์ของ ACh ดังกล่าว จะเปลี่ยนเป็นการหดรัดตัวแทนที่ การค้นพบนี้ได้มีผู้อธิบายเพิ่มเติมภายหลังว่า กลไกการคลายตัวของหลอดเลือดที่ถูกกระตุ้นด้วย ACh นั้นต้องอาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือดทำให้มีการหลั่งปัจจัยที่ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดคลายตัวหรือที่เรียกว่า Endothelium-Derived Relaxing Factor (EDRF) ซึ่งมีคุณสมบัติคล้ายคลึงกับ Nitric Oxide (NO) จนน่าจะจัดได้ว่า EDRF ก็คือ NO ที่มีอยู่ในร่างกาย (Palmer & Moncado, 1987)

EDRF เป็นสารที่มีคุณสมบัติไม่คงตัว ค่าครึ่งชีวิตสั้นเพียง 3-50 วินาที (Moncada, S 1988) ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าไม่ใช่สารในกลุ่ม prostanoid จะหลั่งเมื่อมีการกระตุ้นจำเพาะการหลั่งของ EDRF จาก Endothelium สามารถลดความรุนแรงจากผลของสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว (Vasoconstrictors) ได้ ดังนั้นการทำลายหรือการขูดเอาเยื่อบุผนังหลอดเลือดออก หรือการให้สารเข้าไปยับยั้ง EDRF จะทำให้หลอดเลือดตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่เป็น

Vasoconstrictors มากขึ้น

EDRF มีผลต่อการตอบสนองของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดต่อสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัวอื่น ๆ ด้วยการขูดเยื่อบุผนังหลอดเลือดออก จะเพิ่มความไวของหลอดเลือดต่อสารในกลุ่ม Nitrovasodilators เช่น Sodium nitroprusside,Nitroglycerine (Shirasaki, 1983) และต่อสารกลุ่ม beta-adrenergic agonist โดยมีกลไกที่ซับซ้อนและเกี่ยวข้องกันหลาย ๆ pathway

<u>สารและปัจจัยที่กระตุ้นการหลั่ง EDRF จาก Endothelial cells</u> เท่าที่ทราบในปัจจุบันคือ

1) Autonomic neurotransmitters & Biogenic Amine ได้แก่
   - Acetylcholine
   - Norepinephrine
   - Histamine
   - Serotonin
2) Peptides
   - Bradykinin
   - Calcitonin gene related peptide
   - Vasopressin
   - Supstance P
   - Thrombin
   - Vasoactive intestinal polypepide

   etc.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3) Purines and Pyrimidines

- ATP
- ADP

etc.

4) Others Substances

- Platelet activating factor
- Arachidonic acid
- Other saturated and unsatturated fatty acid
- Hydralazine
- A 23187

etc.

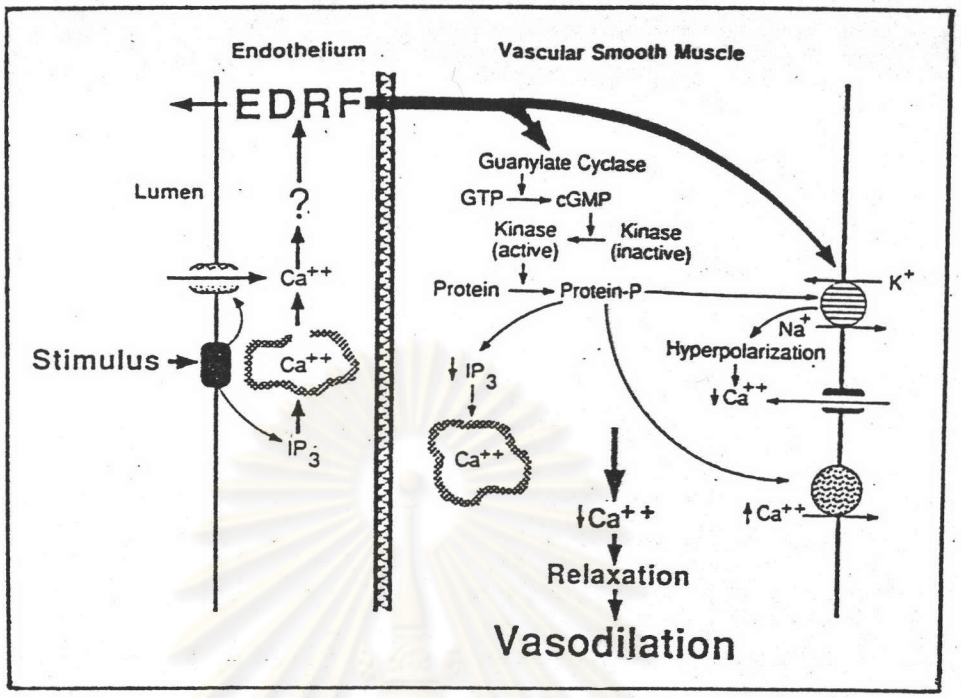
5) Physicochemical Factors

- Shear stress
- Hypoxia
- Electrical stimulation

<u>กลไกการสร้าง การหลั่ง การออกฤทธิ์และการยับยั้งการออกฤทธิ์ของ EDRF</u>

เมื่อ Endothelium-dependent agents หรือสารที่อาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือดในการออกฤทธิ์มากระตุ้นที่ endothelial cells จะทำให้มีระดับแคลเซี่ยมในเซลล์สูงขึ้น ซึ่งอาจจะถูกจับ (coupled) เพื่อที่จะไปสังเคราะห์ และ/หรือ เพื่อที่จะทำให้เกิดการหลั่งของ EDRF จาก endothelial cell (ตามภาพที่ 1.1) ระดับแคลเซี่ยมที่สูงขึ้นเกิดจากการมี calcium influx ผ่าน receptor-operated calcium channel เข้ามาหรืออาจจะมาจากการหลั่งจากแหล่งเก็บแคลเซี่ยมโดยผ่านขบวนการ phosphoinositide pathway และจากการกระตุ้นของ inositol 1,4,5 - trisphosphate (IP_3)

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 1.1 แสดงการกระตุ้นการหลั่งและกลไกการออกฤทธิ์ของ EDRF

(Jackson, 1989)

EDRF ที่เกิดขึ้นอาจจะอยู่ในหลอดเลือดหรืออาจจะออกไปอยู่นอกหลอดเลือดก็ได้แต่อย่างไรก็ตาม EDRF จะไปออกฤทธิ์ต่อ vascular smooth muscle และ platelets เท่านั้น การออกฤทธิ์ต่อ vascular smooth muscle นั้นอาจจะออกฤทธิ์ได้มากกว่า 1 ตำแหน่งในการทำให้หลอดเลือดคลายตัว

ตำแหน่งแรกที่ EDRF ไปออกฤทธิ์คือ soluble form ของ guanylate cyclase ซึ่งเป็น enzymes ที่ใช้ในการเปลี่ยน GTP ให้เป็น cGMP และ enzyme นี้ยังเป็นตำแหน่งที่ใช้ในการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม Nitrovasodilators เช่น Nitroglycerine และ Sodium nitroprusside อีกด้วย การกระตุ้น heme-Containing enzyme จะเป็นผลให้มีการสร้าง cGMP มากขึ้น

cGMP ที่เพิ่มมากขึ้นใน vascular smooth muscle จะทำให้หลอดเลือดคลายตัว จากการลดลงของระดับแคลเซี่ยมในขบวนการ phosphorylation ของโปรตีนใน Vascular smooth muscle

<u>ขบวนการ protein phosphorylation ที่เกิดขึ้นนี้สันนิษฐานว่าทำให้</u>

1) มีการลดลงของ phosphoinositol metabolism

2) มีการกระตุ้น calcium pump activity

3) มีการกระตุ้น sodium-potassium pump activity

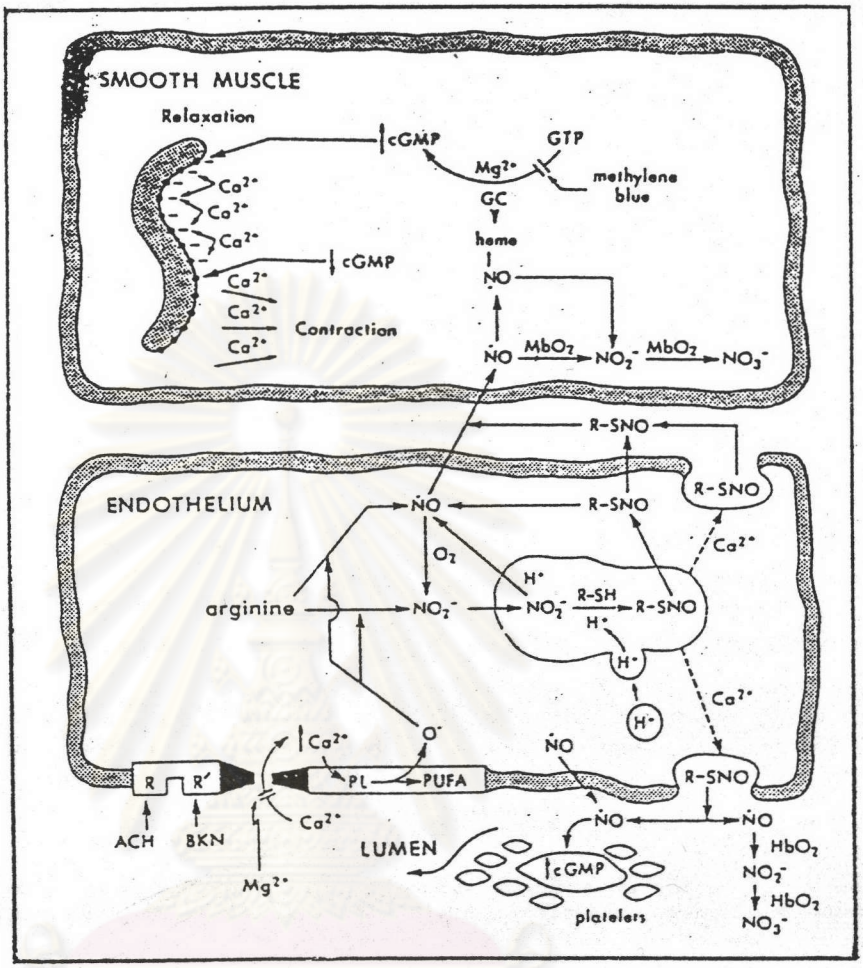
จากผลดังกล่าวทำให้ระดับแคลเซี่ยมในเซลล์ลดลง เป็นผลให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัวได้

EDRF จะมีคุณสมบัติทางเคมีที่เปลี่ยนแปลงได้และถูกทำให้หมดฤทธิ์ลงอย่างรวดเร็วและมีฤทธิ์อยู่เฉพาะที่เซลล์กล้ามเนื้อและภายในเยื่อบุหลอดเลือด

ภายในระยะเพียงไม่กี่ปีที่ผ่านมาพบว่า precursor ของ EDRF คือ L-Arginine (Ignarro, 1989) ซึ่งเป็น precursor เดียวกันกับ NO

NO สร้างจาก L-Arginine โดยการกระตุ้นด้วยอนุพันธ์ของออกซิเจนหรือผลิตภัณฑ์ที่ได้จากขบวนการ metabolism ของ calcium-dependent phospholipid ทำให้ได้ Calcium ion ออกมา (ตามภาพที่ 1.2)

L-Arginine จะเปลี่ยนไปเป็น NO หรือ Nitrite แล้วจะเปลี่ยนไปสู่ภาวะที่คงตัวมากขึ้นในรูปอนุพันธ์ของ NO การหลั่งของ NO จากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด เกิดขึ้นโดยขบวนการ diffusion และ secretion จากรูปที่มีความคงตัวกว่าของ NO ได้แก่ S-Nitrosothiol (R-SNO) ซึ่งสามารถให้ NO กลับมาได้อย่างต่อเนื่อง ที่ pH เป็นกลาง NO ถูกทำให้หมดฤทธิ์ลงอย่างรวดเร็วโดยปฏิกริยา Oxidation ไปเป็น Inorganic Nitrite และ Nitrate



ภาพที่ 1.2 แสดงกลไกการสังเคราะห์ การหลั่ง การออกฤทธิ์และการถูกทำลายของ Endothelium-Derived Nitric Oxide (EDNO) ซึ่งเข้าใจว่าเป็น EDRF (Ignarro, 1989)

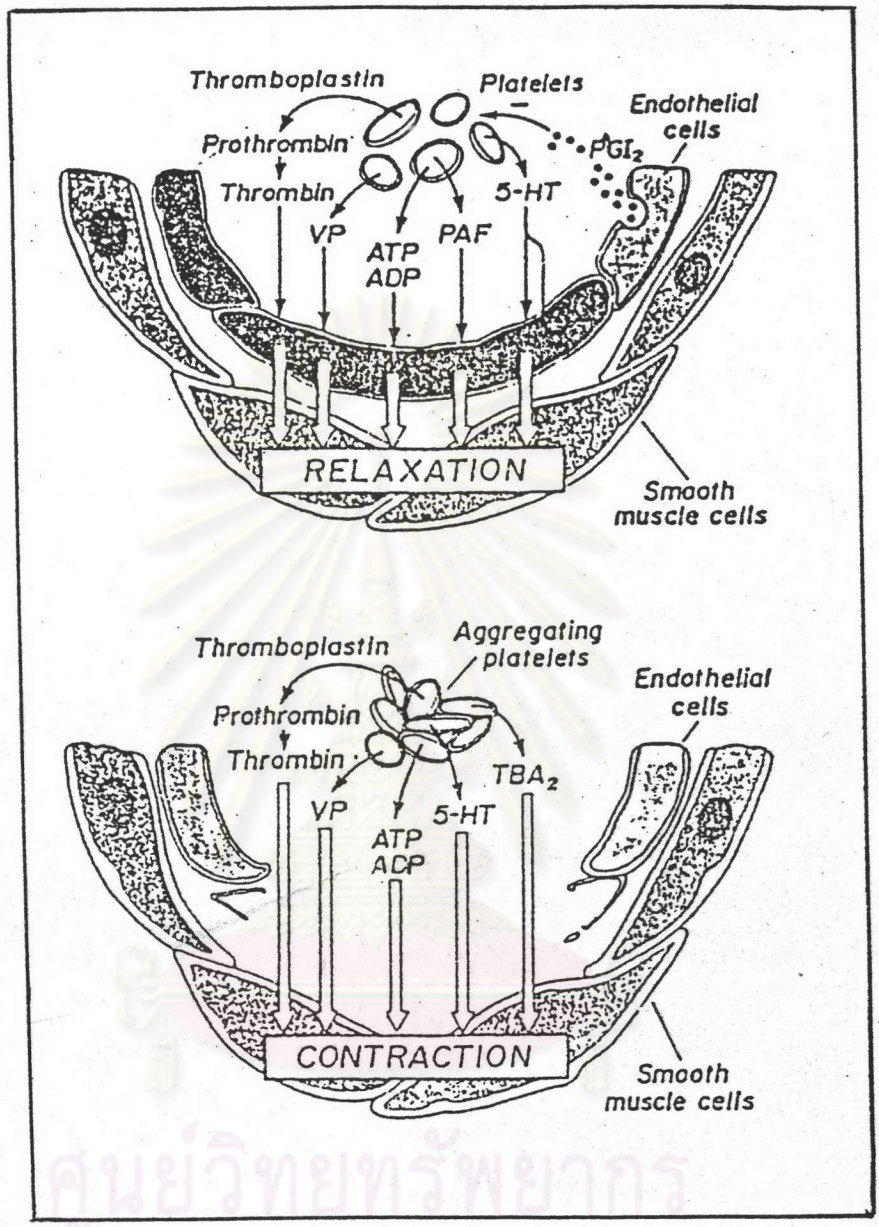
ในรูปของ Oxyhemoglobin และ Oxymyoglobin และทำให้มีฤทธิ์ยาวนานขึ้นโดยการใช้ Superoxide dismutase (Furchgott, 1987)

NO ที่เกิดขึ้นจะออกฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดคลายตัวและยับยั้งการเกาะติดของเกล็ดเลือดกับผนังหลอดเลือด (platelet Adhesion) โดยการกระตุ้น Soluble Guanylate Cyclase ด้วยกลไก Heme-dependent mechanism เป็นผลให้ระดับ cGMP เพิ่มขึ้น

<u>บทบาทของ EDRF ต่อการเกิดพยาธิสรีรภาพ</u>

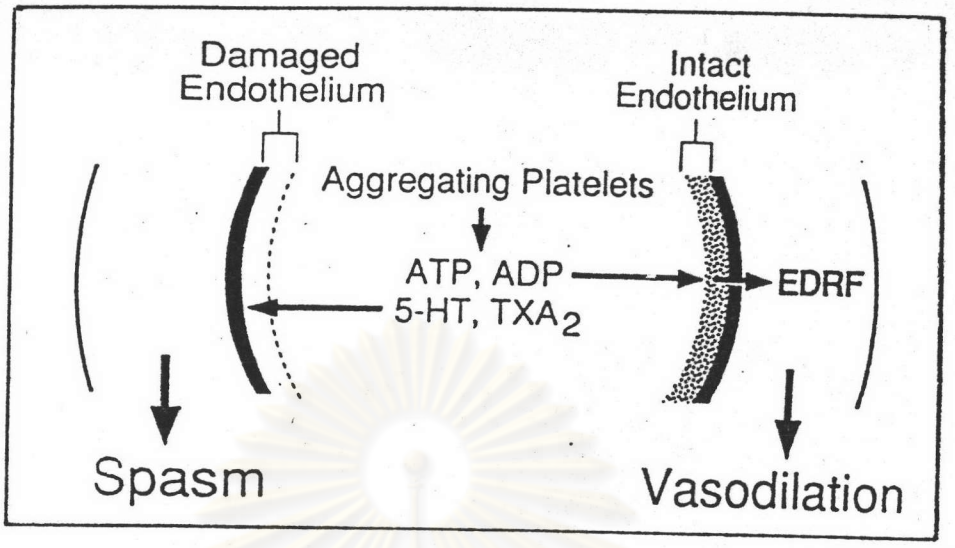
ถึงแม้ว่าบทบาทที่แท้จริงในการทำหน้าที่คลายตัวของ EDRF ยังอธิบายภาวะการเกิดโรคไม่ได้ทั้งหมด แต่จากการที่พบว่า การคลายตัวจะไม่เกิดขึ้น และกลับไวต่อสิ่งกระตุ้นทำให้หลอดเลือดหดเกร็งตัวมากขึ้น เมื่อขาด EDRF จากความรู้นี้ทำให้เกิดความคิดว่า การทำลายเยื่อบุผนังหลอดเลือดจะเป็นสาเหตุของการหดเกร็งตัวของหลอดเลือด (Vasospasm) ซึ่ง Vanhoutte และคณะ ได้นำความคิดนี้ไปอธิบายพยาธิสภาพของการเกิดโรคของหลอดเลือดโคโรนารีได้ (Vanhoutte, 1986) (ตามภาพที่ 1.3)

EDRF ป้องกันการหดเกร็งของหลอดเลือดโคโรนารีโดยอาศัย platelet aggregation หรือเกล็ดเลือดที่เกาะกลุ่มกันซึ่งจะหลั่ง ATP, ADP, Serotonin (5-HT) และ Thromboxane A_2 (TXA_2) (ตามภาพ 1.4) หลอดเลือดปกติที่มีเยื่อบุหลอดเลือดจะมี ATP, ADP ทำหน้าที่สร้างและหลั่ง EDRF เป็นบทบาทที่สำคัญและเด่นกว่าบทบาทการทำหน้าที่ของ 5-HT และ TXA_2 ผลรวมจะทำให้หลอดเลือดคลายตัว ในทางตรงกันข้าม หลอดเลือดที่ถูกทำลายเยื่อบุผนังหลอดเลือดจะขาดคุณสมบัติในการสร้าง EDRF และมีบทบาทของ 5-HT และ TXA_2 เด่นกว่า ATP และ ADP เป็นผลให้หลอดเลือดเกิดการหดเกร็งตัว



ภาพที่ 1.3 แสดงบทบาทของเยื่อบุหลอดเลือดในการป้องกันการหดรัดตัวของหลอดเลือด (Vasospasm)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ภาพที่ 1.4 แสดงการหลั่ง EDRF จากเยื่อบุหลอดเลือดที่ถูกกระตุ้นโดย ATP และ ADP ภายหลังจากการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดและแสดงบทบาทของ 5-HT และ TXA_2 ที่หลั่งจากการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือดต่อผนังหลอดเลือด (Jackson, 1986)

สารสื่อประสาทที่มีความสัมพันธ์กับ EDRF

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Acetylcholine

Acetylcholine (ACh) เป็น neurohumoral transmitter ที่ไม่ใช้ในการรักษา เนื่องจากฤทธิ์กระจายมากและออกฤทธิ์สั้น เพราะถูกทำลายอย่างรวดเร็วโดยเอ็นไซม์ Acetylcholinesterase (Specific or ture ChE, AchE) และ butyrylcholine-sterase (Cholinesterase, Serum esterase, pseudo-ChE, ChE)

กลไกการออกฤทธิ์

Ach ในร่างกายที่หลั่งออกมาจากปลายประสาทอัตโนมัติมีผลต่อ

1. Autonomic effector sites ซึ่งอยู่ในบริเวณที่มี postganglionic parasympathetic fibers มาสิ้นสุด

2. Sympathetic และ Parasympathetic ganglion cells รวมทั้ง Adrenal medulla ซึ่งมี preganglionic sympathetic fiber มาสิ้นสุด

3. Motor endplates ที่กล้ามเนื้อลาย ซึ่งเลี้ยงด้วย somatic motor nerves

4. Synapses บางแห่งในสมอง

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ฤทธิ์ของ ACh และ Cholinomimetic Agents แบ่งออกเป็น

1. Muscarinic effects เป็นฤทธิ์ที่มีต่อ Autonomic Effector Cells เหมือนกับฤทธิ์ของอัลคาลอยด์ muscarine

2. Nicotinic Effects เป็นฤทธิ์ที่เหมือนฤทธิ์ของอัลคาลอยด์ Nicotine คือ ขนาดต่ำกระตุ้น Autonomic Ganglia และ Neuromuscular Junction หรือที่เรียก motor endplates ของกล้ามเนื้อลาย แต่ขนาดสูงกลับ block และฤทธิ์ต่อสมองจะเป็นการกระตุ้น

สารที่ออกฤทธิ์แบบ muscarine อาจเรียก muscarinic agents และสารที่ออกฤทธิ์เหมือน nicotine อาจเรียก nicotinic agent ผลต่อระบบหมุนเวียนโลหิต ทำให้หัวใจบีบตัวช้าลง ซึ่งเรียก negative chronotropic effect และอ่อนแรงลงซึ่งเรียก negative inotropic effect โดย negative inotropic effect เกิดกับ atrial muscle มากกว่ากับ ventricle ในขนาดสูงทำให้มี A-V block หรือหัวใจหยุดเต้นได้

ACh ในร่างกายออกฤทธิ์ทั้งกับ muscarinic receptors และ nicotinic receptors

ฤทธิ์ของ ACh และในกลุ่มเดียวกันที่ออกฤทธิ์ต่อ Muscarinic Receptors สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งด้วย Atropine

Muscarinic Receptors : พบที่ autonomic ganglion cells, cortical และ Subcortical neurons. ซึ่งจะแตกต่างที่พบใน postganglionic effector sites ในกล้ามเนื้อเรียบของหัวใจและต่อมต่าง ๆ

คุณสมบัติของ Muscarinic Receptors

muscarinic receptors พบได้ที่บริเวณเนื้อเยื่อต่าง ๆ และพบได้ในระบบประสาทส่วนกลาง การกระตุ้นที่ muscarinic receptors ใน Tissue ต่าง ๆ ทำให้เกิดภาวะ hyperpolarization ได้ และการสนองตอบจะค่อย ๆ เกิดขึ้นเพียงพอที่จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์แล้วเป็นสื่อให้เกิดการเปลี่ยน membrane potential

การสะสมของ guanosine 3, 5 monophosphate (cyclic GMP) ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของการผ่านเข้า-ออก ของโมเลกุล monovalent cations การ hydrolysis (การดึงน้ำออก) ของ phosphoinositides การเคลื่อนที่หรือการเพิ่มขึ้นของความเข้มข้นของ Ca^{2+} ภายในเซลและการยับยั้งการทำงานของ adenylate cyclase ซึ่งสิ่งที่เกิดขึ้นทั้งหมดนี้เกิดจากการกระตุ้นที่ muscarinic receptors อย่างไรก็ตาม การสนองตอบในลักษณะต่าง ๆ ย่อมขึ้นอยู่กับเนื้อเยื่อ และชนิดของ muscarinic receptors ด้วย .

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ ACh ที่มีต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

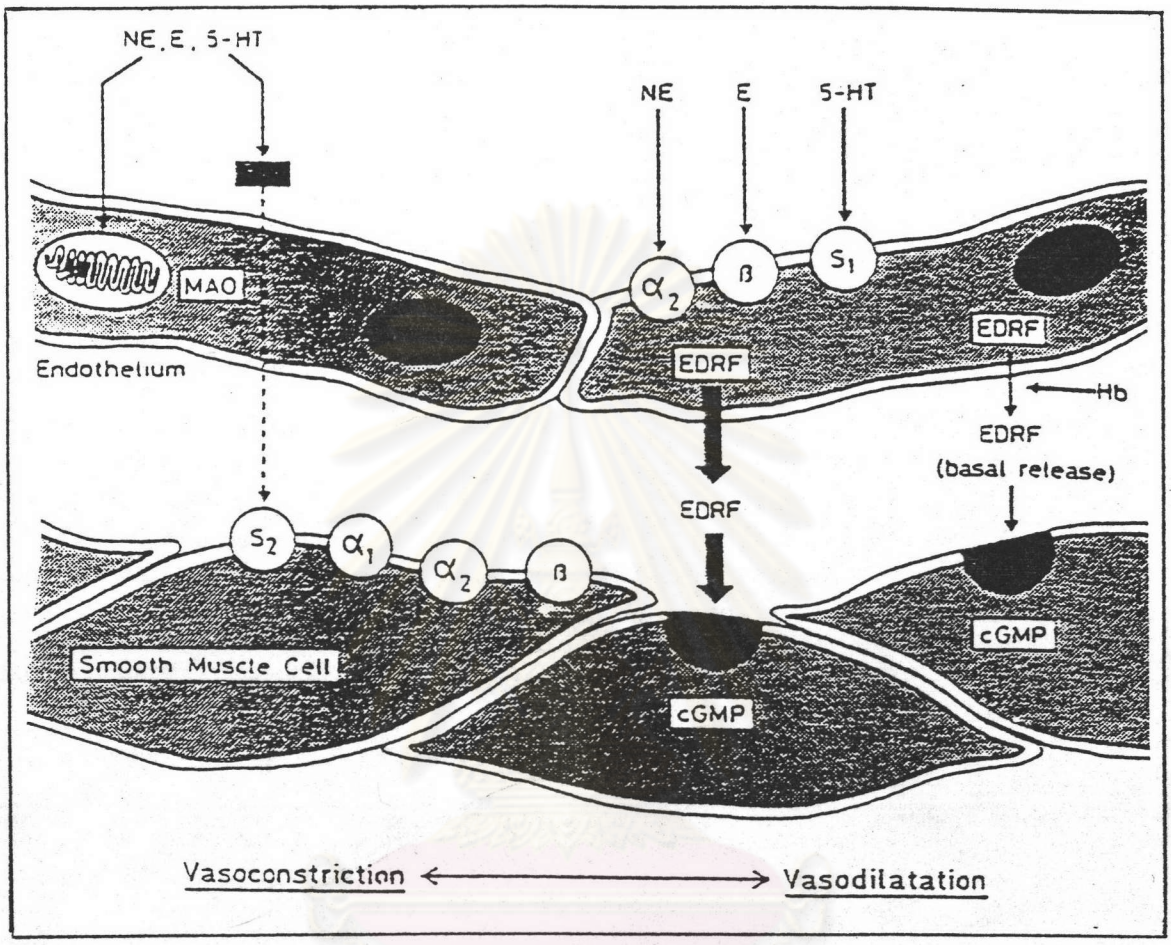
- หลอดเลือดขยายตัว (Vasodilatation)
- หัวใจเต้นช้าลง (Negative hronotropic effect
- ลดแรงบีบตัวของหัวใจ (Negative inotropic effect)

ถึงแม้จะไม่นิยมการให้ ACh เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตแต่ในบางครั้งใช้เป็นยาต้านการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้ (Antiarrhythmic Agents) เมื่อฉีด ACh เข้าสู่ร่างกายจะทำให้หลอดเลือดทั่วร่างกายคลายตัว รวมทั้ง pulmonary artery และ coronary artery ด้วยโดยที่การคลายตัวของหลอดเลือดโคโรนารีนี้ อาจจะเกิดจาก cardiovascular reflex หรืออาจเกิดจากการกระตุ้นโดยตรงต่อระบบประสาทเวกัส

การคลายตัวที่เกิดกับหลอดเลือดเมื่อถูกกระตุ้นด้วย ACh จำเป็นต้องอาศัย muscarinic receptors ที่มีอยู่ใน endothelials cell ของหลอดเลือดเมื่อเซลล์เหล่านี้ถูกกระตุ้น จะทำให้มีการหลั่งสารที่ก่อให้เกิดการคลายตัวเมื่อมีการแพร่ไปยังกล้ามเนื้อ สารนั้นเรียกว่า Endothelium derived relaxing Factor หรือ EDRF (Lüscher,1988) (ดูภาพ 1.5) ดังนั้นจะเห็นได้ว่า การออกฤทธิ์ของ ACh จำเป็นต้องอาศัยเยื่อบุหลอดเลือดในการทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้ เราจึงสามารถใช้ ACh เป็นตัวพิสูจน์ว่าในหลอดเลือดยังมีเยื่อบุผนังหลอดเลือดอยู่หรือไม่ โดยดูจากผลการตอบสนองของหลอดเลือดเมื่อได้รับ ACh

Noradrenaline

เป็น neurotransmitter ที่หลั่งออกมาจาก postganglionic nerves ของ sympathetic nervous system และจาก adrenal medulla ออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทซิมพาเธติก จึงจัดเป็น Sympathomimetic agents



ภาพที่ 1.5 แสดงการควบคุมการทำงานของเยื่อบุหลอดเลือด (Endothelium) ต่อการออกฤทธิ์ของสารสื่อประสาท (Lüscher, 1988)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

018672

กลไกการออกฤทธิ์

Noradrenaline ออกฤทธิ์กระตุ้น adrenoreceptors ส่วนใหญ่กระตุ้น alpha-receptor (ทั้ง alpha-1 และ alpha-2) และบางส่วนกระตุ้น beta-receptor เพียงเล็กน้อยยกเว้น beta-receptor ที่หัวใจ สำหรับฤทธิ์ที่มีต่อ alpha-receptor จะมีน้อยกว่า adrenaline

Noradrenaline มีการออกฤทธิ์คล้ายคลึงกับ adrenaline หรือ epinephrine แต่จะมีผลต่ออวัยวะต่าง ๆ มากน้อยต่างกันโดยที่ noradrenaline จะออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดมากกว่า adrenaline

เภสัชจลนศาสตร์

คล้าย epinephrine ให้ทางปากไม่ได้ผล และถูกดูดซึมได้น้อยถ้าฉีดเข้าใต้ผิวหนัง เพราะเส้นโลหิตบริเวณนั้นหดตัว ถูกเปลี่ยนแปลงอย่างรวดเร็วในร่างกายโดยเอ็นไซม์ Catechol-O-methyltransferase (COMT) และ monoamine oxidase (MAO) ขับถ่ายทางปัสสาวะ

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบไหลเวียนโลหิต

ทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นทั้ง systolic และ diastolic เมื่อฉีด noradrenaline เข้าหลอดเลือดดำในขนาด 10 ไมโครกรัม/นาที pulse pressure มักเพิ่มขึ้น cardiac output ไม่เปลี่ยน total peripheral resistance เพิ่มขึ้น เนื่องจากเส้นโลหิตหดตัว หัวใจเต้นช้าจากรีเฟล็กซ์ที่มีความดันโลหิตเพิ่มขึ้น

จำนวนเลือดที่เลี้ยงไต ตับ อวัยวะภายใน และที่กล้ามเนื้อลายมักลดลง แต่ไปเลี้ยงหัวใจเพิ่มขึ้น อาจเพราะ NA มีผลต่อเส้นเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจโดยตรงมีการขยายตัวและผลจากการที่ความดันโลหิตสูงขึ้น glomerular filtration rate จะลดลงก็ต่อเมื่อเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจลดลง

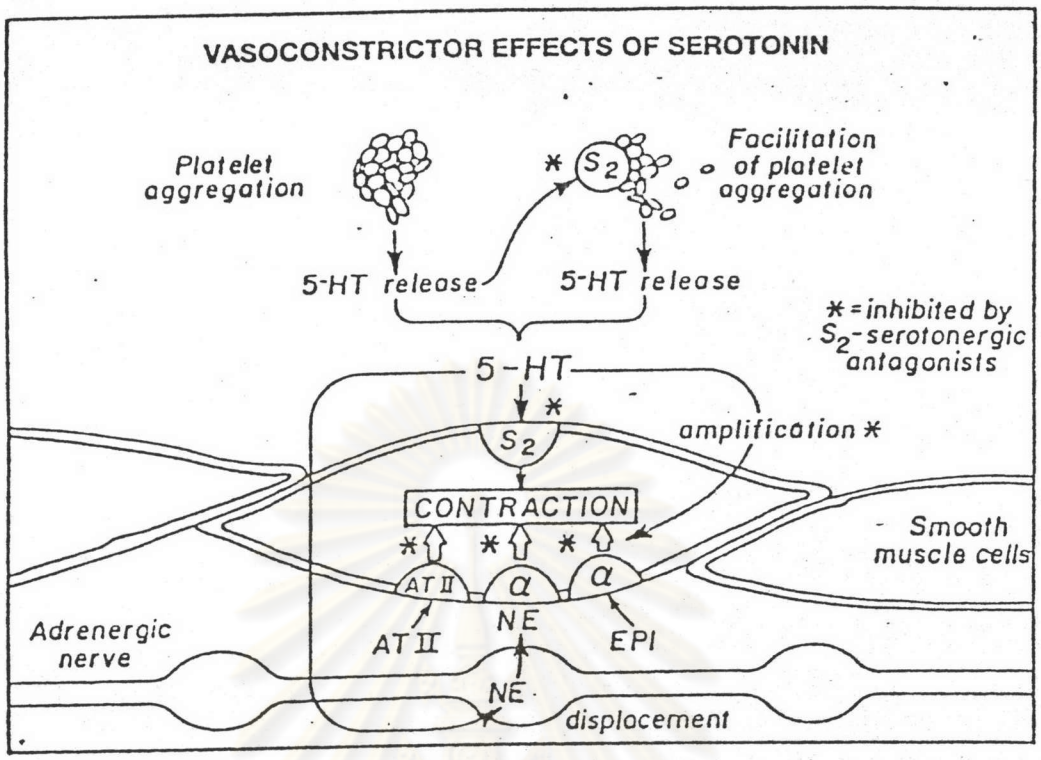
Serotonin

(5-Hydroxytryptamine, 5-HT)

เป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือด สามารถสร้างขึ้นได้ภายในร่างกาย ประมาณ 90% ของ serotonin จะพบในระบบทางเดินอาหาร ส่วนที่เหลือจะมีที่สมองส่วนกลางและเกล็ดเลือด

การสังเคราะห์และการเปลี่ยนแปลงสภาพ

ในการสังเคราะห์ serotonin เอ็นไซม์ที่สำคัญคือ Tryptophan-5-hydroxylase ซึ่งเป็น rate limiting enzyme หลังจากนั้นแล้วจะถูก decarboxylated ได้เป็น 5-HT ในการเปลี่ยนแปลงสภาพของ 5-HT พบว่าเอ็นไซม์ที่มีความสำคัญคือ Monoamine Oxidase ซึ่งจะเปลี่ยนสภาพ 5-HT เป็น 5-hydroxyindole ซึ่งจะถูกเปลี่ยนสภาพต่อโดยเอ็นไซม์ aldehyde dehydrogenase ได้ 5-hydroxyindole acetic acid (5-HIAA) สารนี้จะถูกขับออกจากร่างกายพร้อมปัสสาวะ 5-HIAA จะเป็น metabolite ที่สำคัญของ 5-HT metabolites ตัวอื่น ๆ



ภาพที่ 1.6 แสดงกลไกการควบคุมการหดรัดตัวของหลอดเลือดโดย 5-HT

(Vanhoutte & Lüscher, 1986)

บทบาทของ serotonin ในระบบไหลเวียนเลือด

ฤทธิ์ของ serotonin ต่อระบบไหลเวียนเลือดค่อนข้างซับซ้อน การนำหลอดเลือดมาศึกษาในหลอดทดลอง serotonin อาจจะทำให้หลอดเลือดหดตัวหรือขยายตัวได้ขึ้นอยู่กับชนิดของสัตว์ที่นำมาทดลอง วิธีให้ยาและขนาดของยาตลอดจนบริเวณของหลอดเลือดที่ทำการศึกษา

ฤทธิ์ในการทำให้หลอดเลือดหดตัวและขยายตัวของ serotonin มีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันออกไป ฤทธิ์ในการทำให้หลอดเลือดหดตัวอาจเนื่องมาจากการออกฤทธิ์กระตุ้น S2-serotonergic receptors ที่หลอดเลือดโดยตรงเป็นกลไกสำคัญ นอกจากนี้ serotonin ยังเพิ่มฤทธิ์สารเคมีตัวอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว เช่น norepinephrine, angiotensin II เป็นต้น หรือทำให้มีการหลั่ง norepinephine (NE) จากปลายประสาท

ซิมพาเธติกเพิ่มขึ้นโดยอาจเกิดจากการเข้าไปไล่ที่ NE หรือเกิดจากการกระตุ้น Serotonergic receptors ที่ปลายประสาทซิมพาเธติก ทำให้มีการหลั่ง NE เพิ่มขึ้น การออกฤทธิ์ของ serotonin นี้จะถูกยับยั้งได้ด้วย ketanserin (ตามภาพ 1.6)

ส่วนฤทธิ์ในการทำให้หลอดเลือดคลายตัว อาจเนื่องมาจากการกระตุ้น S1-Serotonergic receptor โดยตรง ซึ่งมีผลทำให้เกิดการหลั่งสารเคมีที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว และลดการหลั่ง NE จากปลายประสาทซิมพาเธติก มีการหลั่ง inhibitory neurolransmitter ชื่อ VIP จากปลายประสาท หรืออาจทำให้มีการเพิ่มการสังเคราะห์สารที่เป็น prostacycline product ซึ่งมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดคลายตัว และอาจกระตุ้นที่ beta-adrenoceptor ทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้ด้วย

การออกฤทธิ์ของสารสื่อประสาท อาจให้ผลการตอบสนองที่แตกต่างกันไป เมื่อให้ในหลอดเลือดต่างชนิดหรือให้ในหลอดเลือดที่มาจากต่างอวัยวะกัน หรือในหลอดเลือดที่ถูกเปลี่ยนสภาพไป ไม่ว่าจะเกิดจากการกระทำอย่างตั้งใจหรือเกิดจากพยาธิสภาพของหลอดเลือด

Cocks และ Angus (1983) ได้พบว่า เมื่อให้ NA, 5-HT แก่หลอดเลือดหัวใจของสุกร จะทำให้เกิดการคลายตัว

เมื่อให้ propranolol $1x10^{-4}$ M จะสามารถยับยั้งผลการคลายตัวได้มากกว่าการให้ Yohimbine เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดด้วย NA ภายหลังที่ทำให้การคลายตัวหมดไปพบว่า NA จะทำให้หลอดเลือดเกิดการหดรัดตัวและจะรุนแรงขึ้นเมื่อขูดเยื่อบุผนังหลอดเลือดออกไป ผลการทดลองดังกล่าวนี้ได้รับความสนใจและมีผู้ทำการทดลองเพื่อยืนยันผลการทดลองกันอย่างมาก ซึ่งพอจะสรุปได้ว่า ผลการตอบสนองของหลอดเลือดเมื่อได้รับสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดนั้นขึ้นอยู่กับชนิดและปริมาณของ receptors ที่มีอยู่ในหลอดเลือดของสัตว์ที่นำมาทดลอง ซึ่งมักจะมีความสัมพันธ์กับการหลั่ง EDRF จากเยื่อบุหลอดเลือดที่อยู่ภายในหลอดเลือดนั้น ๆ

Dopamine

(3,4- dihydroxyphenylethylamine)

Dopamine เป็น immediate metabolite precursor ของ norepinephrine และ epinephrine

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ Dopamine ที่มีต่อระบบไหลเวียนโลหิต

dopamine เป็น neurotransmitter สำคัญที่ควบคุมการทำงานภายในสมอง หัวใจ, ไต, หลอดเลือดและทางเดินอาหาร

สำหรับ cardiovascular effects ของ dopamine จะทำให้เพิ่ม cardiac output และมีผลต่อ vascular resistance ผลของ dopamine ต่อ cardiovascular จะมีผลต่อไตด้วยโดยจะมีผลโดยตรงต่อ diuretic ที่ nephron นอกจากนี้ dopamine ในขนาดที่แตกต่างกันจะให้ผลทาง pharmacological action ที่ต่างกันซึ่งเป็นผลจากการที่ dopamine สามารถกระตุ้นได้ทั้ง α, β และ dopamine receptors

ผลของ dopamine ต่อหัวใจทำให้เกิด positive inotropic ต่อ myocardium โดยจะทำหน้าที่เป็น agonist ที่ beta - 1 receptor นอกจากนี้ยังทำให้เกิดการหลั่ง norepinephrine จาก nerve terminal ซึ่งจะมีผลต่อหัวใจ

DOPAMINE RECEPTORS

Kebabian และ Calne ได้พบว่า receptor สำหรับ dopamine จะแบ่งออกเป็นอย่างน้อย 2 กลุ่มใหญ่คือ dopamine-1 และ dopamine-2 receptor (dopamine-1 และ dopamine-2 ที่ periphery) ซึ่งแบ่งจากการที่ dopamine-1 จะมีส่วนสัมพันธ์กับการกระตุ้น adenylate cyclase ในขณะที่ dopamine-2 receptor จะไม่มีผลต่อการกระตุ้น

adenylate cyclase และจะพบ dopamine receptors ได้ทั่งร่างกาย ทั้งในสมอง, ปลายประสาทต่าง ๆ

dopamine-1 receptor

ตำแหน่ง	หน้าที่
CNS : post synaptic to dopamine neuron terminals and dendrites (striatum, nucleus accumbus, olfactory tubercle substantia nigra etc.)	function unclear
vertebrate retina : in teleost localized specifically to horizontal cells	function unknown
bovine parathyroid gland	increase parathyroid hormone release
vascular smooth muscle : (canine renal and mesentery bed most used model system)	vascular relaxation

ตาราง 1.1 แสดง dopamine-1 receptor

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

dopamine-2 receptor

ตำแหน่ง	หน้าที่
pituitary gland : anterior lobe mammotrophs	inhibit c-AMP and prolactin release. may also regulate calcium channel.
: intermediate lobe melanotrophs	inhibit c-AMP and α MSH release
striatum : cholinergic interneurons	autoreceptor inhibit dopamine release and modulate dopamine turnover.
substantia nigra : dopamine neuron soma	inhibit dopamine neuron firing
chemosensitive trigger zone	emesis
carotid body	depresses spontaneous chemosensory discharge
sympathetic nerve terminals (many tissue)	inhibit norepinephrine release

ตาราง 1.2 แสดง dopamine-2 receptor

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทบาทของ dopamine ต่อ renal haemodynamics

dopamine เป็นสารที่มีผลต่อ physiological และ pharmacological action ที่ค่อนข้างสลับซับซ้อนในหลาย ๆ ระบบของร่างกาย ทั้งนี้เนื่องจาก dopamine จะกระตุ้นได้ทั้งที่ α, β และที่ specific dopamine receptor ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับขนาดที่ให้ (dose dependent) สำหรับผลต่อไตที่สำคัญคือจะทำให้เพิ่ม renal blood flow และ glomerular filtration rate, เพิ่ม solute excretion และเพิ่ม urine flow rate ซึ่งเป็นผลโดยตรงต่อไต

เมื่อฉีด dopamine เข้าทาง renal artery ในสุนัขที่ได้รับการวางยาสลบจะพบว่า renal blood flow เพิ่มขึ้น renal vascular resistance ลดลง การออกฤทธิ์ของ dopamine ต่อการทำงานของไตยังเป็นเรื่องที่ค่อนข้างสลับซับซ้อน เพราะเหตุว่าจะมี variation ต่อ systemic response และยังขึ้นอยู่กับสัตว์ทดลองที่นำมาศึกษาอีกด้วย

Macedo และคณะ (1988) ได้ทำการทดลองใน Uterine artery ที่ได้จากมนุษย์ พบว่า เยื่อบุผนังหลอดเลือดมีบทบาทต่อการคลายตัวของหลอดเลือดเมื่อได้รับ Dopamine ซึ่งผลการทดลองที่เปลี่ยงแปลงไปของหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุหลอดเลือด เกิดการขาด receptor ที่จะให้ dopamine ไปออกฤทธิ์ โดยที่ได้รายงานผลการออกฤทธิ์ของ dopamine ว่าสามารถกระตุ้นให้หลั่ง EDRF จากเยื่อบุหลอดเลือดแล้วทำให้หลอดเลือดปกติคลายตัว

จากความสำคัญของเยื่อบุหลอดเลือด ที่มีต่อการตอบสนองของหลอดเลือดที่มีเยื่อบุหลอดเลือด ซึ่งเป็นกระบวนการเกิดโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือด (Harasawa, 1989, Nakajawa, 1981) ทำให้มีผู้ที่สนใจและทำการศึกษากันอย่างกว้างขวางมากขึ้น โดยพยายามที่จะศึกษาถึงกระบวนการเกิดโรคและกลไกการออกฤทธิ์ของยา ที่มีผลต่อการขยายหลอดเลือดในการรักษาโรคต่อไป จึงได้มีการทดลองใช้หลอดเลือดจากสัตว์ชนิดต่าง ๆ ตั้งแต่ หนูขาว, หนูตะเภา, กระต่าง, สุนัข, แมว, ลิง, สุกร, โค จนกระทั่งหลอดเลือดจากศพและหลอดเลือด

ที่ได้จากการทำผ่าตัดหัวใจของมนุษย์ที่ป่วยด้วยโรคของระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้พบว่าผลการตอบสนองต่อสารสื่อประสาทนั้นมีความแตกต่างกันในแต่ละสายพันธุ์ของสัตว์ หรือในแต่ละอวัยวะที่มีหลอดเลือดแดงไปหล่อเลี้ยง ถึงแม้ว่าจะเป็นหลอดเลือดแดงจากร่างกายของสัตว์ตัวเดียวกัน (Angus et al., 1986)

ดังนั้น การเลือกหลอดเลือดแดงจากสัตว์ทดลองจึงมีความสำคัญต่อการนำผลการทดลองมาอธิบายการตอบสนองที่เกิดขึ้นในมนุษย์ สัตว์ทดลองที่มีความใกล้เคียงกับมนุษย์ หรือมีการตอบสนองต่อสารสื่อประสาทใกล้เคียงกับมนุษย์มากที่สุดชนิดหนึ่งก็คือ สุกร (Ngai et al., 1990) ซึ่งนอกจากจะเป็นตัวแทนที่ดีในการศึกษาและพัฒนาตัวยาแล้วยังช่วยลดปัญหาด้านจริยธรรมอีกด้วย

สุกร มีขนาดของหัวใจและหลอดเลือดแดงที่เลี้ยงหัวใจใกล้เคียงกับมนุษย์ มีผลการตอบสนองต่อสารต่าง ๆ และการเผาผลาญสารเคมีที่คล้ายคลึงกับมนุษย์ (Mersmann, 1989 Nakayama, et al., 1988) จึงน่าที่จะนำมาเป็นตัวแทนในการศึกษาทดลองการออกฤทธิ์ของยาที่ใช้ในระบบไหลเวียนโลหิตได้

การศึกษาในครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์ ที่จะเปรียบเทียบผลการตอบสนองต่อ Neurotransmitter ที่เกี่ยวข้องกับระบบไหลเวียนโลหิตซึ่งได้แก่ ACh, Noradrenaline, 5-Hydroxytryptamine และ Dopamine ของหลอดเลือดแดงที่แยกจากหัวใจและไตของสุกร ซึ่งพบว่ามีการศึกษาทดลองโดยใช้สัตว์ทดลองซึ่งเป็นสุกรนี้ยังมีค่อนข้างน้อย และยังมีการศึกษาทดลองผลการตอบสนองของหลอดเลือดนี้กับ Dopamine น้อยมาก ผลการศึกษาที่ได้จะเป็นประโยชน์ต่อการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่จะนำมาใช้กับมนุษย์โดยการเลือกใช้หลอดเลือดจากสุกร อันจะนำไปสู่การพัฒนายาเพื่อใช้ในการรักษาโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดต่อไป

วัตถุประสงค์ของการศึกษา

1. เพื่อเปรียบเทียบผลของเยื่อบุหลอดเลือดในหลอดเลือดแดงที่แยกจากหัวใจและไตสุกรที่มีต่อสารสื่อประสาทบางชนิด

2. เพื่อศึกษากลไกของยาที่มีผลต่อหลอดเลือด

3. เพื่อหารูปแบบที่เหมาะสมในการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลต่อการขยายหลอดเลือด

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการศึกษา

1. ได้ทราบถึงผลการตอบสนองต่อ Neurotransmitter ของเยื่อบุผนังหลอดเลือดแดงที่แยกจากหัวใจและไตของสุกร และทราบระดับความเข้มข้นที่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ของ vasoactive neurotransmitters ต่อหลอดเลือดในหลอดทดลอง

2. ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของ Vasoactive neurotransmitter ที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัว

3. สามารถพัฒนาการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของยาที่มีผลการคลายตัวของหลอดเลือดอันจะเป็นแนวทางในการพัฒนายาเพื่อใช้รักษาโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย