

บทที่ 1

บทนำ



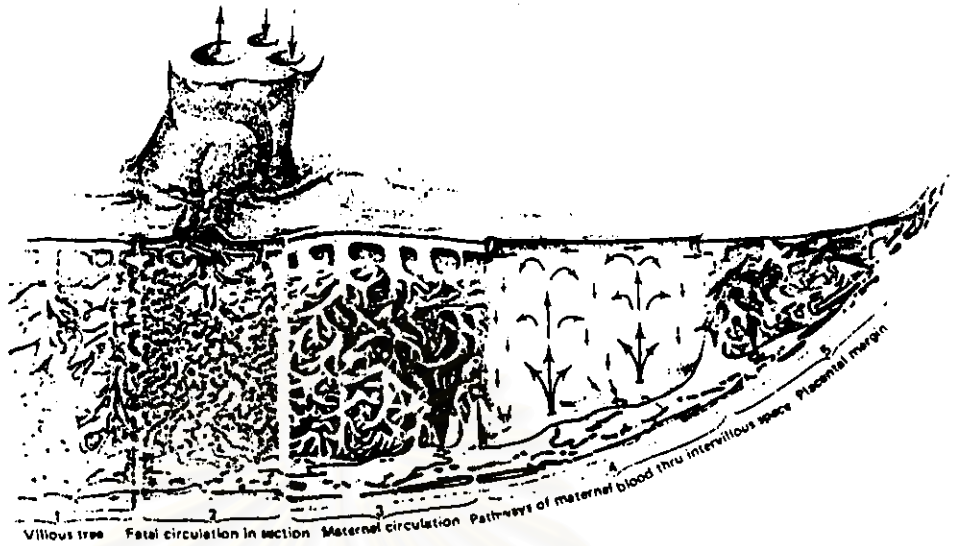
โครงสร้าง-หน้าที่ และความสำคัญของสายสะดือ

สายสะดือ (Umbilical cord) เป็นทางเชื่อมระหว่างทารกในครรภ์กับมารดา ผ่านทางรก (placenta) ที่มีหน้าที่สำคัญเป็นแหล่งสะสมพลังงาน รวมทั้งมีการ metabolize ยาและขับถ่ายเกิดขึ้นที่รก (กำแพง จตุรจินดา, 2534) สายสะดือเป็นส่วนที่เป็นทางผ่าน โดยจะออกจาก placenta ไปที่ fetus บริเวณ anterior abdominal wall ตรงไปที่ตับของ fetus มีหน้าที่ในการนำสารอาหารและออกซิเจนจากมารดาไปยังทารก ปกติมีความยาวประมาณ 50-60 เซนติเมตร เส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 1-2.5 เซนติเมตร คือมีความยาวประมาณความยาวของทารก ผิวนอกมีลักษณะขุ่นขาว ประกอบด้วย connective tissue เรียกว่า Wharton's jelly มีความชื้นสูง คลุมด้วย Stratified squamous epithelium หรือเรียกว่า amnion ไว้ป้องกันอันตรายต่อเส้นเลือด ปริมาณเลือดที่อยู่ในสายสะดือ ประมาณ 125 ml/kg body weight ประมาณว่า cardiac output ของ fetus จะอยู่ในระบบไหลเวียนของสายสะดือ systolic blood pressure ในหลอดเลือดแดงประมาณ 60 mmHg diastolic pressure ประมาณ 30 mmHg ส่วนในหลอดเลือดดำประมาณ 20 mmHg

การตรวจสายสะดือด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะเห็นเยื่อเป็นเซลล์ชั้นเดียว มีลักษณะแบน อาจพบ keratin พอกอยู่ชั้นนอกเป็นแผ่น ๆ ภายในสายสะดือพบเซลล์ fibroblast, mast และ macrophage ซึ่งจะไม่พบท่อน้ำเหลืองและเส้นประสาท ส่วน wharton's jelly จะมีอยู่ตลอดสายสะดือ ในปริมาณที่แตกต่างกันไป การตัดสายสะดือเพื่อการตรวจหรือการทดลอง จึงไม่ควรตัดบริเวณใกล้รก มักตัดส่วนกลาง ส่วนหนึ่งเป็นเพราะเพื่อหลีกเลี่ยงบริเวณเส้นประสาทมาหล่อเลี้ยง (nerve-free area) (Yuji et al., 1995) และมักพบว่า 90% เส้นเลือดแดงมารวมกันเป็นเส้นเดียวในสายสะดือในช่วงหนึ่งใกล้ ๆ รก และแยกเป็น 2 เส้นใหม่เมื่อเข้าสู่รกแล้ว หลอดเลือดที่อยู่ในสายสะดือมี 3 เส้น ประกอบด้วยหลอดเลือดดำ 1 เส้นมีขนาดใหญ่ มีหน้าที่นำสารอาหารและออกซิเจนจากมารดาสู่ทารก รวมทั้งยาบางชนิดที่สามารถผ่าน placenta barrier ได้ ส่วนอีก 2 เส้นเป็นหลอดเลือดแดงมีขนาดเล็กกว่า บางครั้งอาจพบหลอดเลือดแดงสายสะดือเพียงเส้นเดียวก็ได้ ซึ่งถือว่าเป็นความผิดปกติที่พบบ่อยที่สุด หลอดเลือดภายในสายสะดืออาจมีความยาวมากกว่า

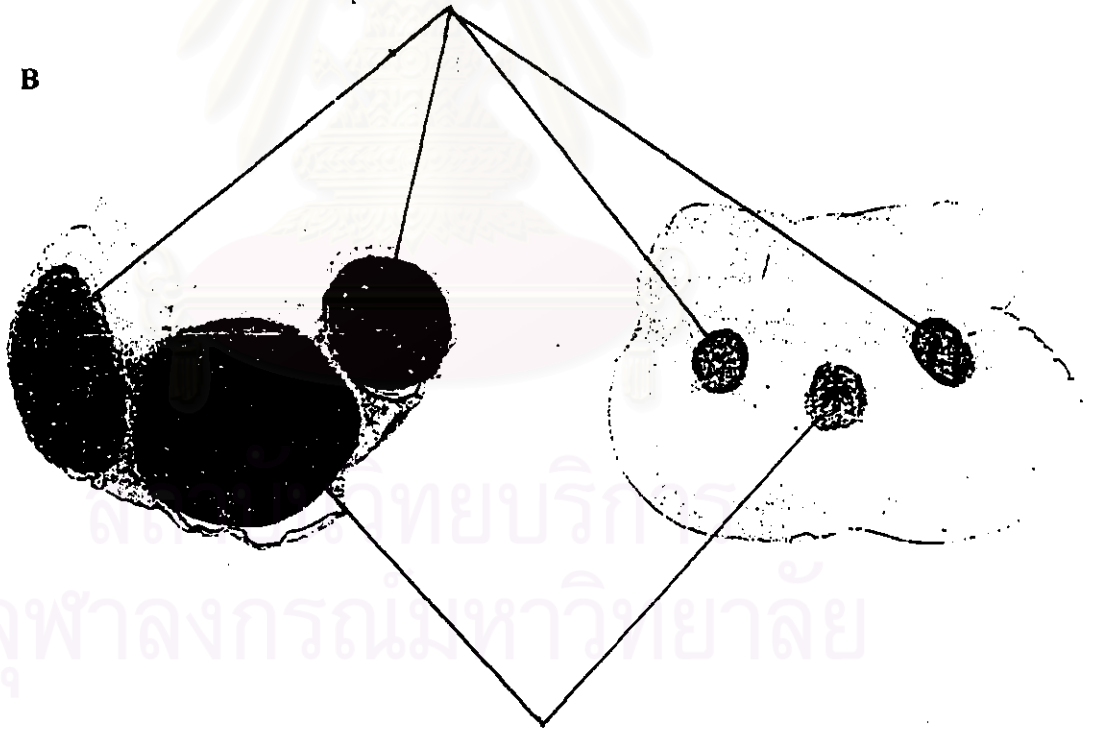
UMBILICAL VEIN UMBILICAL ARTERIES

A



UMBILICAL ARTERIES

B



UMBILICAL VEIN

รูปที่ 1 แสดงภาพตัดขวางของ A) รกปกติ B) สายสะดือปกติ

สายสะดือ พบว่าคงจะไปตลอดความยาวสายสะดือ ดังนั้นจึงอาจพบเห็นเส้นเลือดแดงโป่งออกมาเป็นปุ่มปม เรียกว่า ปมเทียม (false knot) หรือในกรณีที่สายสะดือยาวเกินไป จะพบสายสะดือผูกเป็นปม เรียกว่า true knot ถ้าผูกแน่นมากทำให้การไหลเวียนของเลือดหยุดไป ที่ตัวสายสะดือจะมีลักษณะบวมมีเลือดคั่งและมีก้อนเลือดจุดตันเกิดขึ้น เป็นอันตรายต่อทารกในครรภ์ อาจพบสายสะดือบิดเป็นเกลียว เรียกว่า torsion หรือ twisted ทำให้วุ้น Wharton's jelly ในสายสะดือส่วนนั้นหายไประยะหนึ่ง

นอกจาก เส้นเลือด 3 เส้นแล้ว ยังอาจพบสิ่งที่มีลักษณะคล้ายหลอดเลือด คือส่วนที่เหลื่อมจากท่อ allantois ซึ่งเป็นทางติดต่อระหว่างกระเพาะปัสสาวะกับ allantois ที่เรียกว่า urtrachus หลังคลอด เส้นเลือดสายสะดือส่วนที่อยู่ในตัวทารก จะกลายเป็น ligamentum teres เส้นเลือดแดงสายสะดือจะกลายเป็น umbilical ligament หรือ hypogastric ligaments

Mary and Chicago (1946) สรุปไว้ว่า หลอดเลือดสายสะดือแตกต่างจากหลอดเลือดอื่น ๆ คือ

- 1) พบลักษณะเฉพาะเรียกว่า fold and nodule of Hoboken ที่หลอดเลือดแดง และ semilunar folds ที่หลอดเลือดดำ
- 2) ไม่พบลิ้น(valves)
- 3) มีการกระจายทั่ว ๆ ไปของ elastic tissue
- 4) ขาดท่อส่งอาหาร(vasa vasorum) และเปลือกหุ้ม(adventitia)
- 5) ผนังประกอบด้วย connective tissue บาง ๆ
- 6) มีการพัฒนาให้มีการหดตัวอย่างแข็งแรง
- 7) มีระบบประสาทมาหล่อเลี้ยง แต่เมื่อนำมาทดลองมักไม่พบระบบประสาทมาเกี่ยวข้อง

ยาด่าง ๆ จะผ่านเข้าสายสะดือทาง placenta โดยจะไม่ถูกทำลายระหว่างกระบวนการผ่าน โดยทาง simple diffusion, facilitated diffusion หรือขนถ่ายโดยกระบวนการ active transport หรือโดย pinocytosis ผ่านช่องว่างใน placenta villi ซึ่งส่วนใหญ่จะผ่านโดย physiochemical rules ตามกฎ "Fick's law" อัตราการขนส่งส่วนใหญ่ขึ้นอยู่กับ lipid solubility และสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า 600 สามารถผ่าน placenta และพวก non-ionized สามารถผ่านได้รวดเร็วได้มากกว่าพวก ionized

ในระหว่างการตั้งครรภ์ยาจากมารดาจะผ่านเข้าสู่รกและไปสู่ระบบหมุนเวียนของทารก การดูดซึมยาไม่มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างการตั้งครรภ์ ระดับ plasma volume และ total body weight เพิ่มขึ้น ใน late pregnancy และเป็นสาเหตุให้มี drug protein binding เพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับ normal state (Grahame-Smith, Aronson; 1984) คาดว่าระบบ metabolism จะถูกยับยั้ง โดยการเกิด glucuronic conjugation ของยา และจะเกิดน้อยใน late pregnancy การเปลี่ยนแปลงของ metabolism activity เกิดจากมีระดับของ high tissue level ของ progesterone และ pregnanediol ซึ่งทั้ง 2 ตัวยับยั้ง glucuronyl transferase ใน *in vitro* (Crawford and Rudofsky, 1966) ในส่วนของ การขับถ่ายยาพบว่า glomerular filtration rate เพิ่มขึ้นประมาณ 50 % การเกิด adverse effect ที่สำคัญเมื่อให้ยากับมารดาที่ตั้งครรภ์คือ

1. Teratogenesis
2. Fetal toxicity and abnormalities of growth and development
3. Perinatal adverse effect (เมื่อให้ก่อนคลอดหรือระหว่างการคลอด)

Pentazocine

Pentazocine ถูกสังเคราะห์ขึ้นครั้งแรก ในปี 1962 เพื่อหวังผลในการลด Psychological effects ของ morphine ที่แยกได้จาก alkaloid ที่มีมากกว่า 20 ชนิด ในผลของพืชชนิดหนึ่งที่ชื่อ *Papaver somniferum* แต่เนื่องจากว่า morphine เป็นยาที่เป็น potent analgesics แต่กลับมีผลในด้านของ addiction จึงมีผู้พยายามสังเคราะห์ยาตัวใหม่ ๆ ที่ลดฤทธิ์ของการทำให้เสพติด ในราวปี 1967 Martin และผู้ร่วมงาน ได้ศึกษา morphine-like drugs และ antagonists และ mixed agonist-antagonist ซึ่งในเวลาต่อมาได้มีการผลิต pentazocine ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ที่มีสูตรโครงสร้าง ไม่สัมพันธ์กับ morphine มีความแรงในการระงับปวดได้น้อยกว่า morphine ประมาณ 3-4 เท่า และมี antagonistic activity น้อยกว่า nalorphine ถึง 50 เท่า ดังนั้นจึงใช้ในด้านของ agonist สำหรับระงับปวดขนาดปานกลาง-รุนแรง ได้ และพบว่าในขนาด 30 mg จะให้ผลระงับปวดเทียบกับ morphine 10 mg เมื่อให้โดยการฉีดเข้ากล้ามเนื้อ แต่เนื่องจากผลระงับปวดลดลงเร็วมาก จึงอาจต้องให้มากถึง 60 mg จึงจะให้ผลรวมเท่ากับ morphine (Beaver, 1966) ได้มีการศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยา pentazocine ต่อการเกิด respiratory depression โดย Doran ในปี 1970 พบว่าการเกิด respiratory depression มีความสัมพันธ์กับขนาดของยาที่ให้ และอาจเกิดภาวะความดันโลหิตสูง โดยคาดว่าเกิดจากการหดตัวของหลอดเลือดแดง (Burt, 1971) เมื่อให้ในขนาดที่สูง ในปัจจุบัน pentazocine ใช้

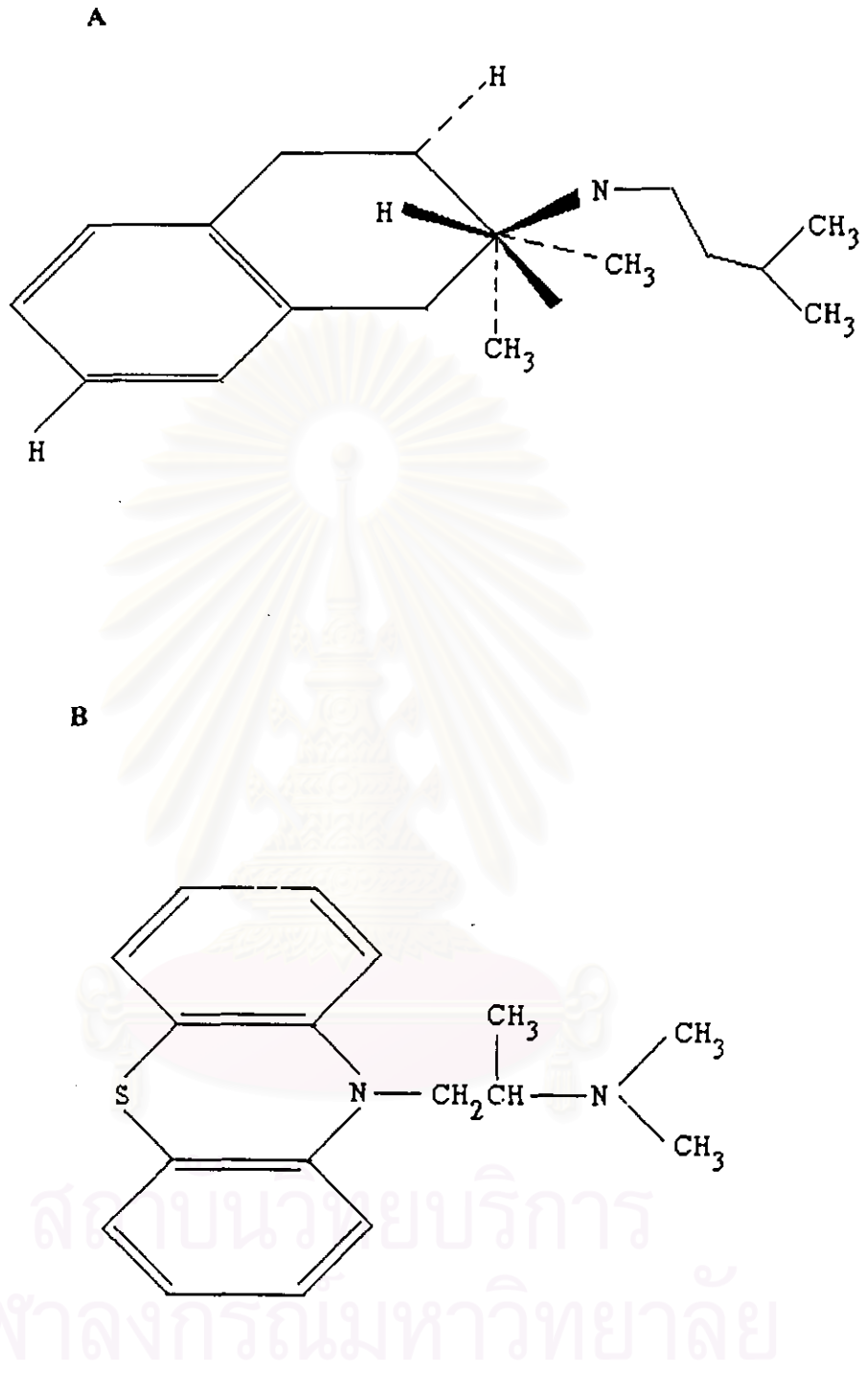
กันอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะในกรณีที่มีการติดต่อกับเข็มฉีดยา โดยมียุทธศาสตร์ในการพิจารณาให้ ในกรณีที่ประเมินแล้วว่า จะไม่ปลอดภัยภายใน 2-3 ชั่วโมง หรือปากมดลูกเปิดน้อยกว่า 5 เซนติเมตร และมักให้ร่วมกับยาในกลุ่ม H_1 - antagonist เพื่อหวังผลให้ลดผลข้างเคียงของ pentazocine ก็ภาวะคลื่นไส้ อาเจียน และยังให้ผลในด้าน sedative ด้วย ยาที่เลือกใช้คือ promethazine ทั้งนี้ pentazocine ยังให้ผลในด้าน respiratory depression และ euphoric effect น้อยกว่า morphine (Engineer and Jennett, 1972) ซึ่งเหมือนกับพวก agonist-antagonist opioid อื่น ๆ ที่มี ceiling effect ในการกดการหายใจ จึงไม่ถือว่าเป็นยาเสพติด ถูกเลือกใช้มากกว่า morphine หรือ derivative ตัวอื่น ๆ pentazocine ในชื่อการค้าว่า Tavin[®], Sosegon[®]

สูตรเคมีและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

Pentazocine มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 285.43 สูตรเคมี $C_{19}H_{27}NO$ มีสูตรโครงสร้างดังรูป 2A มีชื่อทางเคมีว่า 2,6-methano-3-benzazocin-8-ol, 1,2,3,4,5,6-hexahydro-6,11-dimethyl-3-(3-methyl-2-butyl)-, 2,6-methano-3-benzazocin-8-ol pentazocine มีลักษณะเป็นผงสีขาว นำมาละลายใน HCl ปรับ pH ได้ประมาณ 4-5 มีตัวยาในข้อกำหนดของ USP 1989 เท่ากับ 98.0-101.5 % wt/vol

Pentazocine เป็น derivative ของ morphine กลุ่ม benzomorphine series ต่างจาก morphine กรณี affinity กับ receptor ให้แตกต่างกันในด้านของ action และ side effect เนื่องจาก morphine มี high affinity ต่อ μ receptor ส่วน pentazocine มี affinity ต่อ K receptor ดังแสดงในตารางที่ 1 morphine ถือเป็นสารมาตรฐานของยาในกลุ่ม opioid ใช้เป็นยาระงับปวด ถือเป็นยาเสพติด เพราะเกิดการติดยา ทนยา และเมื่อขาดยาจะเกิดอาการ withdrawal ส่วน side effect จะรุนแรงในเรื่อง respiratory depression คลื่นไส้ อาเจียน ท้องผูก ส่วน pentazocine จะพบอาการเหล่านี้ได้น้อย

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 2 แสดงสูตรโครงสร้างของ A) Pentazocine B) Promethazine

ตารางที่ 1 Selectivity of opioid drug and peptides for different receptors

(Rang , Dale, and Ritter, 1995)

Compound	Receptor			
	μ	δ	κ	σ
Pre agonist				
Morphine	++++	+	++	-
Codeine	+	+	+	-
Pethidine	++	+	+	-
Fentanyl	+++	+	-	-
Partial / Mixed agonist				
Pentazocine	+	+	(++)	+
Antagonist				
Naloxone	+++	++	++	+

- Antagonist

+ Agonist

() Significant partial agonist

ตารางที่ 2 Pharmacological effects associated with opioid receptor subtypes

(Rang , Dale, and Ritter, 1995)

Receptor type	μ/δ	κ	σ
Analgesic	Supraspinal / Spinal	Spinal	-
Respiratory depression	++	-	-
Pupil	Constriction	-	-
GI motility	Reduce	-	-
Smooth muscle spasm	++	-	-
Behavior / affect	Euphoria ++	Dysphoria +	Dysphoria +
	Sedative ++	Sedative +	Psychotomimatic
Physical dependence	++	+	-

Pentazocine มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด แตกต่างจาก morphine ดังแสดงในตาราง ที่ 3 การฉีด pentazocine ในขนาดสูงจะทำให้ความดันเลือดสูงขึ้น อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นผลจากการเพิ่มระดับ catecholamine ในเลือด (Tammisto et al., 1971) นอกจากนี้ยังทำให้ความดันใน pulmonary artery เพิ่มขึ้น และกล้ามเนื้อหัวใจทำงานมากขึ้น ทำให้เกิดการเพิ่มของ cardiac work (Alderman et al., 1972; Lee et al., 1976)

ตารางที่ 3 ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของ agonist-antagonists เปรียบเทียบกับ morphine
(Cardiovascular Effects of Agonist-Antagonists Compared with Morphine)

(Zola and Mcload, 1983)

Drug	Cardiac workload	Blood pressure	Heart rate	Pulmonary artery pressure
Morphine	↓	↓	⇒↓	⇒↓
Buprenorphine	↓	↓	⇒↓	?
Butorphanol	↑	⇒↑	—	↑
Nalbuphine	↓	=	⇒↓	=
Pentazocine	↑	↑	↑	↑

เภสัชจลนศาสตร์

Pentazocine ถูกซึมได้ดีในระบบทางเดินอาหาร เมื่อให้ทางปาก จะให้ผลในด้านระงับความเจ็บปวดภายในเวลา 15-20 นาที ระยะเวลาการออกฤทธิ์อยู่ได้นานมากกว่า 3 ชั่วโมง แต่ถ้าให้โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ให้ผลระงับความเจ็บปวดภายในเวลา 2-3 นาที ระยะเวลาในการออกฤทธิ์ 2-4 ชั่วโมง สามารถจับกับโปรตีน 60% plasma half-life 4-5 ชั่วโมง

ยาถูก metabolize ที่ตับ โดยเกิด oxidation ที่ terminal methyl group และ glucuronide conjugates และถูกขับออกทางไตประมาณ 60% จะถูกขับออกภายใน 24 ชั่วโมง pentazocine ผ่าน placenta barrier ได้ พบว่าหลังจากฉีดเข้าไประยะ 24 mg มีระดับยาใน cord blood level 40-70%

การใช้ pentazocine ในระหว่างการตั้งครรภ์ : การปวดท้องคลอดเป็นปัญหาสำคัญ เนื่องจากยาอาจมีผลต่อ uterine tone ทำให้เกิดความก้าวหน้าของการคลอดและอาจมีผลต่อระบบการหายใจของทารก ในการทดลองนำหญิงตั้งครรภ์ 25 คน ให้รับประทาน pentazocine 45 mg พบว่ามี uterine activity เพิ่มมากขึ้น วัดโดย direct intra-amniotic pressure (Filler and Filler, 1966) และยังพบว่าทำให้การคลอดเร็วขึ้น ไม่พบระดับ apgar score ที่ต่ำ ยกเว้นในกรณีที่ยาในช่อง 2 ชั่วโมงก่อนการคลอด และมารดาที่ไม่ได้รับยาเลย ทารกที่เกิดจะมีระดับ apgar score ที่สูงกว่ามารดาที่ได้รับยา นอกจากนี้ยังมีผลต่อระดับความดันเลือด เพราะทำให้ ความดันโลหิตสูงขึ้น และเป็นแบบ dose-dependent มีการเพิ่มขึ้นของ heart rate และ cardiac output , stroke volume ลดลง มีการเพิ่มขึ้นของ uterine activity ในส่วนของ frequency และ tone

การศึกษาทางพิษวิทยา (Toxicology Study)

Acute toxicity

ค่า LD₅₀ ของ pentazocine ศึกษาในหนู mice เท่ากับ 125 mg/kg โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 24 mg/kg ให้ทางหลอดเลือดดำ และ 625 mg/kg เมื่อให้ทางปาก ส่วนในหนู rat ค่า LD₅₀ เท่ากับ 174 mg/kg โดยฉีดเข้าใต้ผิวหนัง 21.5 mg/kg ให้ทางหลอดเลือดดำ และ 1380 mg/kg เมื่อให้ทางปาก อาการที่พบคือ ataxia, respiratory depression, sedation, necrosis ถ้าเกิดการตายจะมาจาก respiratory depression

Sub-acute toxicity

เมื่อให้ pentazocine ในหนู rat ในขนาด 0.5, 2 และ 8 mg/kg/วัน เข้าใต้ผิวหนัง นาน 23 วัน ในสัปดาห์แรก พบว่าเกิด hyperactivity และจะเกิด respiratory depression , inactivity เมื่อให้ถึง 8 mg/kg/วัน ส่วนในสุนัขเมื่อให้ในขนาด 0.4 mg/kg/วัน จะทนต่อยาได้ดี เมื่อให้ในขนาด 6 mg/kg เกิด salivation, vomiting, ataxia, tremors

Chronic toxicity

Pentazocine ในหนู rat เมื่อใช้ ขนาด 1, 4 mg/kg/วัน เข้าได้ผิวหนัง นาน 63 วัน พบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ physical activity แต่ถ้าให้ถึง 16 mg/kg/วัน จะเกิด ataxia, respiratory depression, hyperactivity

Promethazine

เป็นยาในกลุ่ม antihistamine โดยออกฤทธิ์ยับยั้งที่ H_1 -receptor โดยเริ่มศึกษาครั้งแรกใน ปี ค.ศ. 1940 โดยมีฤทธิ์ทำให้ค่า LD_{50} ของ histamine ที่ศึกษาในหนูเพิ่มมากขึ้น และลดอัตราการตายเนื่องจากเกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ และเกิด anaphylactic shock ต่อมาเริ่มพัฒนา ศึกษาถึงสูตร โครงสร้างและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา พบว่า มีฤทธิ์มากมายและปัจจุบันนำมาใช้ทางคลินิกได้หลายด้าน เช่น ฤทธิ์ sedative, anti-emetic, antihistamine ส่วนในด้านของผู้ป่วยตั้งครรภ์ จะใช้เพื่อป้องกัน motion sickness และให้ผสมในยาแก้ปวดเพื่อหวังผลลดอาการข้างเคียงของยาแก้ปวดกลุ่ม opioid, และหวังผลในด้าน sedative ด้วย นิยมใช้ก่อนการคลอด promethazine ใน ชื่อการค้าว่า Phenergan[®]

สูตรเคมีและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

Promethazine มีมวลโมเลกุลเท่ากับ 284.4 สูตรเคมี $C_{17}H_{20}N_2S$ มีสูตรโครงสร้างดังแสดง ในรูป 2B ชื่อทางเคมีว่า 10H-phenothiazine-10-ethanamine,N,N, α -trimethyl-mono hydrochloride (+)-10-[2-dimethylaminopropyl]phenothiazide monohydrochloride

Promethazine เป็นยาในกลุ่ม phenothiazine derivative ที่มีผลในด้านต่าง ๆ คือ

- 1.) ต่อ smooth muscle สามารถยับยั้งการเกิดการหดตัวที่เกิดจาก histamine โดยเฉพาะในระบบ หลอดหัวใจ ทั้งใน *in vivo* และ *in vitro* และมีผลทำให้เกิด vasodilatation โดยคาดว่าจะไปยับยั้ง การจับของ histamine ที่ H_1 -receptor ไม่ให้ไปจับกับ transduction system ที่ทำให้เกิดการ

เพิ่มขึ้นของ intracellular calcium ทั้งยังมีฤทธิ์เป็น weak α_1 -receptor antagonist และยับยั้ง receptor บางชนิด เช่น serotonin receptor

- 2.) ต่อระบบประสาท (central nervous system) จะไปจับกับ receptor ที่ CNS มีทั้งฤทธิ์กระตุ้นและกดระบบประสาทส่วนกลาง ในด้านกระตุ้น อาจทำให้เกิดการกระตุบกระส่าย วิตกกังวลนอนไม่หลับ ส่วนในด้านการกดระบบประสาท ทำให้สงบลง จึงใช้เป็นยาสงบประสาท นอกจากนี้ มักนำมาใช้เป็นยานำ เพื่อต้องการผลทำให้สงบลง ระวังประสาท แก้กลิ้นไส้ อาเจียน(anti-emetic) และด้านการคั่งของน้ำคึกคั่ง (muscarinic receptor antagonist) ป้องกันการเกิด motion sickness

เภสัชจลนศาสตร์ (Pharmacokinetic)

Promethazine ถูกซึมได้ดีถึงจากรับประทานมี first pass metabolism สูง จึงมักฉีดเข้ากล้ามเนื้อหรือหลอดเลือด มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ 4-6 ชั่วโมง plasma half-life 12 ชั่วโมง ความเข้มข้นใน plasma สูงสุด 2-3 ชั่วโมง จับกับโปรตีนได้ 76-93 % จะถูกกำจัดจากร่างกายอย่างช้า ๆ ทางปัสสาวะและน้ำดี ยาจะแพร่กระจายไปทั่วร่างกาย ผ่าน placenta และ brain

ผลข้างเคียง (Side effect)

ทำให้เกิดอาการซึม เศร้า ง่วงนอน รู้สึกหิวไม่อิ่มเพียงพอ ผลในด้านของ anticholinergic ทำให้มองเห็นไม่ชัด ปากแห้ง ปัสสาวะคั่ง (urinary retention) สูญเสียความรู้สึกอยากอาหาร ระคายเคืองในกระเพาะอาหาร หัวใจเต้น ความดันโลหิตต่ำ

การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์ : มีหลักฐานทาง epidemiological evidence สำหรับความปลอดภัยในการใช้ promethazine กับ สตรีตั้งครรภ์ และในการทดลองกับสัตว์ทดลองไม่พบอันตรายใด ๆ มีรายงานว่า ไม่ควรใช้ promethazine ในช่วง 2 อาทิตย์ก่อนคลอด เนื่องจากเสี่ยงต่อการเกิดการระคายเคืองและทำให้ทารกในครรภ์มีอาการคันคัน

กลไกการหด-คลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ(smooth muscle)

เป็นที่ทราบกันว่าหลอดเลือด มีผนังที่เป็นกล้ามเนื้อเรียบ และมีความสำคัญในระบบไหลเวียนโลหิต กลไกการหด-คลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ จะขึ้นกับปริมาณของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์มีมาก-น้อยเพียงใด ซึ่งระดับแคลเซียมอาจมาจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์(sarcoplasmic reticulum) หรือมาจากภายนอกเซลล์ (Aksoy, Murphy and Kamm, 1982; Ganong, 1993)

Karaki, and Weiss (1988) ได้สรุปถึงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งแคลเซียมในกล้ามเนื้อเรียบไว้ดังนี้ คือ

- 1.) Role of calcium release in smooth muscle contraction
- 2.) Mechanism of calcium release from sarcoplasmic reticulum

Role of calcium release in smooth muscle contraction

ในการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ จะมีการเคลื่อนที่ผ่านเข้า-ออกของ calcium จากภายนอกเซลล์เข้าไปภายในเซลล์ ซึ่งสรุปได้คร่าว ๆ ดังนี้

1. Leak mechanism หรือ Resting influx

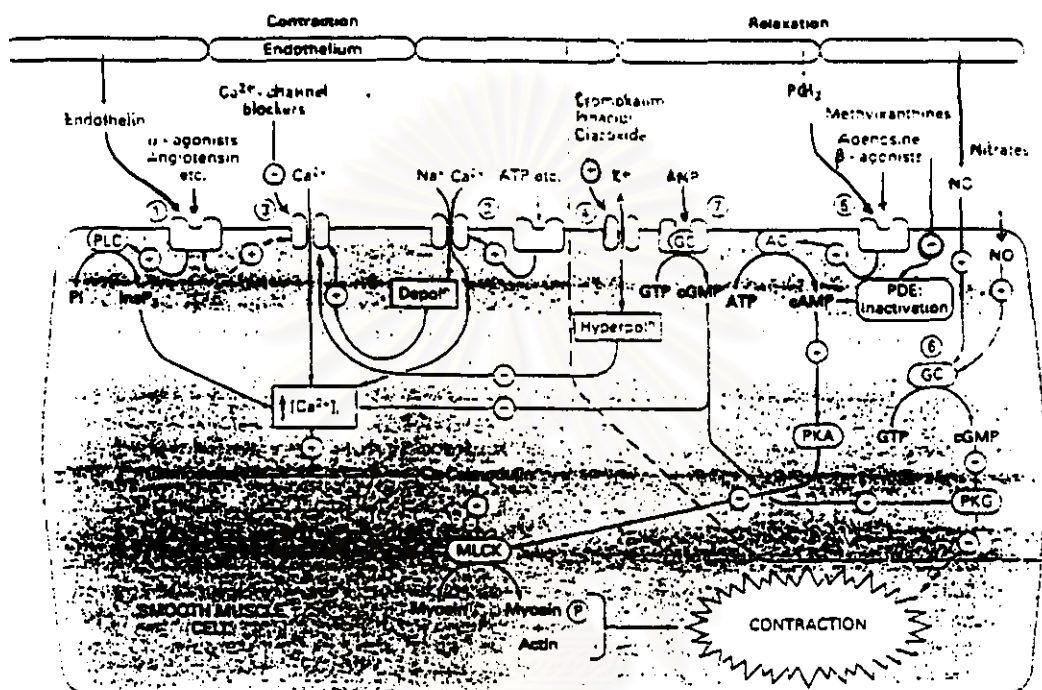
แคลเซียมที่ผ่านเข้าเซลล์โดยวิธี นี้ จะถูกเก็บสะสมไว้ที่แหล่งเก็บสะสมในเซลล์ (sarcoplasmic reticulum) และจะไม่ทำให้แคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้นโดยตรง

2. Voltage - gate calcium channel หรือ Potential operated channel(VOC หรือ POC)

มีการเปลี่ยนแปลงของ action potential ที่ผนังเซลล์แล้วเกิดการ depolarization ทำให้ calcium channel เปิดออก แคลเซียมจะสามารถผ่านเข้าเซลล์ได้

3. Receptor operated channels(ROC)

เกิดจากมีตัวกระตุ้นต่าง ๆ เช่น noradrenaline, acetylcholine, serotonin, histamine จับกับ receptor ที่เฉพาะเจาะจงกับตัวกระตุ้นนั้น ๆ ส่งผลให้ receptor operated channels เปิดออก ทำให้แคลเซียมจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ได้



รูปที่ 3 แสดงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการหด-คลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ โดยอาศัย Calcium (Rang, Dale, and Ritter, 1995)

Mechanism of calcium release from sarcoplasmic reticulum

การหลั่งของแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์เกิดขึ้นได้ดังนี้

1. calcium-induced calcium release (CICR)

เนื่องจากแคลเซียมมีการเพิ่มขึ้นภายนอกเซลล์ทำให้เคลื่อนที่ผ่าน voltage-dependent calcium channels เข้าสู่ภายในเซลล์ แล้วไปเหนี่ยวนำให้ sarcoplasmic reticulum หลั่งแคลเซียมออกมา

2. Caffeine-induced calcium release

Caffeine สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่งของแคลเซียมจาก sarcoplasmic reticulum ได้

3. Receptor coupled to phospholipase C (PLC)

ทำให้เกิดการ hydrolysis ของ membrane phosphoinositides เปลี่ยนเป็น inositol trisphosphate (IP₃) หลั่งแคลเซียมจากภายในเซลล์จาก sarcoplasmic reticulum

4. Depolarization-induced calcium release

เมื่อมีระดับความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์สูงขึ้น แคลเซียมจะจับกับ calmodulin เกิดเป็น calcium-calmodulin ไปกระตุ้นเอนไซม์ myosin light chain kinase (MLCK) ทำให้เกิดการ phosphorylation เกิดเป็น phosphorylated myosin ไปจับกับ actin มีผลทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อ

ในกรณีที่ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อ จากการที่สารกระตุ้นมี affinity ต่อ receptor หรือเกิด hyperpolarization จากภาวะที่ potassium ภายในเซลล์ออกไปภายนอกเซลล์ ทำให้เกิดการยับยั้งการเปิดของ voltage-gate calcium channel พบว่า เมื่อมีระดับของแคลเซียมภายในเซลล์ลดน้อยลง จะทำให้แคลเซียมไม่จับกับ calmodulin ไม่เกิดการกระตุ้น MLCK ทำให้เกิดการคลายตัว และการออกฤทธิ์ของ MLCK จะถูกควบคุมโดย cyclic adenosine monophosphate (cAMP)-dependent protein kinase มีส่วนยับยั้งปฏิกิริยา (catalysis) phosphorylation ของ MLCK และการที่ MLCK ถูกยับยั้งทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ (Andrew, 1992)

นอกจากนี้ ยังมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับการใช้สารที่หลั่งออกมาจาก endothelium จำพวก endothelium derived relaxing factor(EDRF) เช่น nitric oxide(NO) ที่มีผลในการไปกระตุ้น guanylate cyclase(GC) ไร้เปลี่ยน GTP ไปเป็น cGMPแล้วไปกระตุ้น cGMP-dependent protein kinase(PKG) ทำให้เกิดการคลายตัวได้

กลไกการหดตัวของสารมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยครั้งนี้

สารมาตรฐานที่ใช้ คือ 5-HT และ histamine

- 5-HT

ปัจจุบันพบว่า 5-HT มี receptor 4 ชนิด คือ 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄ ในส่วนของ 5-HT₁, 5-HT₂ ยังแบ่งเป็น subtype ได้อีกเป็น A, B และ C (Rang, Dale, and Ritter, 1995)

- 5-HT₁ ส่วนใหญ่ทุก ๆ subtype จะพบในระบบ CNS และใน blood vessel (5-HT_{1D} subtype) มีผลเป็น neural inhibition และ vasoconstriction ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง Adenylate cyclase (AC) ในปี 1993 Bax และคณะ พบว่า 5-HT ในความเข้มข้นต่ำ ๆ ทำให้เกิดการหดตัวได้ในหลอดเลือด coronary ของมนุษย์, canine basilar artery (Peroutka et al., 1983) และ Saphenous vein (Tuncer et al., 1985)

- 5-HT₂ อยู่ที่ CNS และ peripheral sites โดยเฉพาะ blood vessel, platelets, autonomic neurons โดยเฉพาะ 5-HT_{2A} พบมากใน smooth muscle เป็น G-protein couple receptors โดยจับกับ phospholipase C และไป catalyses phosphatidylinositol hydrolysis (Ptdins 4, 5 P₂) ให้เปลี่ยนเป็น Ins 1, 4, 5 P₃ pathwayแรกจะเพิ่มการหลั่ง Ca²⁺ ออกจาก intracellular stored Ca²⁺ (De Chaffoy et al., 1985) อีกส่วนหนึ่งเกิด phosphorylated ไปเป็น Ins 1, 4, 5 P₄ ไปเปิดประตูลูก Ca²⁺ เข้ามาในเซลล์ เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด (Charles, and Robert, 1994)

- 5-HT₃ พบใน peripheral neurons system nociceptive afferent neurons และ enteric neuron และใน CNS เกิดการกระตุ้นได้โดยไปเกี่ยวข้องกับ ion-channel โดยตรง

- 5-HT₄ พบที่ enteric neuron system มีผลกระตุ้นไปเพิ่ม Gastrointestinal motility โดยออกฤทธิ์กระตุ้น adenylate cyclase (AC)

5-HT receptor แต่ละชนิดจะกระจายอยู่ในเนื้อเยื่อต่าง ๆ ในหลอดเลือด พบได้ทั้ง 5-HT₁ และ 5-HT₂ ทั้งนี้ ขึ้นอยู่กับชนิดของหลอดเลือด บางชนิดเกิดการคลายตัว บางชนิดเกิดการหดตัว เช่น 5-HT₁ พบที่หลอดเลือดดำที่ขาของสุนัขและแมว เมื่อกระตุ้นจะเกิดการคลายตัว (Gorthert et al., 1994) ส่วน 5-HT₂ พบที่หลอดเลือดหัวใจตุกร หลอดเลือดไตตุกร (อรชร อิงคานุวัฒน์, 2535) หลอดเลือด aorta และ jugular vein ของหนู rat (Cohan et al., 1981) caodal artery ของหนู rat (Leysem et al., 1982) เมื่อให้แล้วเกิดการหดตัว

-Histamine

Histamine เป็นสารที่พบได้ในร่างกายมนุษย์ เป็นสาร amine หลั่งจาก mast cell และ basophil จะหลั่งออกมาเมื่อมีการอักเสบเกิดขึ้น หรือมีการแพ้ histamine ให้ผลต่อ receptor ที่แตกต่างกัน 3 ชนิด คือ H₁, H₂, H₃ (Rang and Dale, 1994; Goodman & Gilman, 1996)

H₁ receptor พบใน bronchial, ileum, blood vessel โดยจะไป couple กับ G-protein และ phospholipase C และไป catalyzes phosphatidylinositol hydrolysis (Ptdins 4, 5 P₂) ให้เปลี่ยนเป็น Ins 1, 4, 5 P₃ มีผลไปกระตุ้นให้มีการหลั่งของ Ca²⁺ ทำให้ระดับของ Ca²⁺ อีตระภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้น (Timmerman, 1990; Ganellin and Parsons, 1992) มีการเพิ่มขึ้นของ vascular permeability และทำให้ Ca²⁺ จากภายนอกเซลล์เคลื่อนสู่ภายในเซลล์ โดยผ่านทาง ROC ทำให้ระดับ Ca²⁺ อีตระในเซลล์สูงขึ้นเช่นกัน (Mori et al., 1990) histamine มีผลต่อหลอดเลือดแตกต่างกัน แล้วแต่ชนิดของหลอดเลือดนั้น ๆ

H₂ receptor พบใน acid-secreting cells ในกระเพาะอาหาร ในมดลูกและในหัวใจ โดย H₂ receptor จะไปจับกับ transduction system และไป activated adenylate cyclase ไปเพิ่ม cyclic AMP

H₃ receptor พบในหลอดลมของกระต่าย สมองหนูขาวและสมองมนุษย์ในส่วน of presynaptic sites

รองศาสตราจารย์ พญ. ทิมภรณ์ ไทยธรรมยานนท์ ได้อธิบายถึงการประเมินผลทารกแรกคลอดโดยใช้ Apgar score ไว้ดังนี้

ตารางที่ 4 แสดงระดับ Apgar score

Apgar score หมายถึง การประเมินภาวะทารกแรกคลอด

อาการตรวจพบ	Apgar score		
	0	1	2
1.) สีผิว(A)	เขียว ซีด	ตัวแดง มือเท้าเขียว	แดงทั้งหมด
2.) ชีพจร(P)	ไม่มี	ต่ำกว่า 100/นาที	มากกว่า 100/นาที
3.) การตอบสนอง(G)	ไม่มี	แสบะ ร้องครางเบาๆ	ไอ จามหรือร้องเสียงดัง
4.) กำลังก้ามเนื้อ(A)	นอนเฉยๆ	งอ แขน ขา บ้าง	งอ แขน ขา ได้เต็มที่
5.) การหายใจ(R)	ไม่หายใจ	หายใจช้า ร้องเบาๆ	ร้องเสียงดัง หายใจสม่ำเสมอ

การให้คะแนน Apgar score

A= Appearance ดูสีผิวของเด็กเมื่อแรกคลอด ริมฝีปากและตัวแดงดี แต่มือและเท้าจะยังเขียวอยู่ได้ 1 คะแนน ถ้าทั้งมือและเท้า แดงด้วยให้ 2 คะแนน ถ้าเขียวหรือซีดไปหมดก็ไม่ให้คะแนน

P= Pulse นับจำนวนครั้งของการเต้นของหัวใจต่อหน่วยนาที โดยการฟังด้วย Stethoscope ที่หน้าอกซ้ายหรือคลำชีพจรที่สายสะดือ

G= Grimace เป็นการดู reflex ของเด็กรู้ได้จากการดูดเมื่อกออกจากงมุกหรือคิดสั้นเท้าเด็ก ถ้าเด็กทำท่าแสบะหรือร้องครางเบาๆ ได้ 1 คะแนน ถ้าเด็กไอหรือจามหรือร้องทันทีให้ 2 คะแนน ถ้าไม่มีการตอบสนองเลยก็ไม่ให้คะแนน

A= Activity ดูกำลังก้ามเนื้อโดยการดึงหรือยืดแขนหรือขา เด็กออกถ้าสามารถงอกลับทันทีจะได้ 2 คะแนน ถ้าค่อยๆ งอหรือชักมือ เท้ากลับได้ให้ 1 คะแนน หรือถ้าเด็กนอนเฉยๆ ก็ไม่ให้คะแนน

R= Respiration นับการหายใจของเด็ก ถ้าหายใจเองสม่ำเสมอหรือร้องเสียงดังให้ 2 คะแนน ถ้าหายใจเร็วไม่สม่ำเสมอให้เพียง 1 คะแนน ไม่หายใจเลยไม่ได้คะแนน

วัตถุประสงค์

1. เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ของยา Pentazocine และ Promethazine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงของสายสะดือมนุษย์
2. เพื่อศึกษาการออกฤทธิ์ของยา Pentazocine และ Promethazine เมื่อให้ร่วมกันต่อการหดตัวของหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงของสายสะดือมนุษย์
3. เพื่อศึกษาแนวทางในการออกฤทธิ์(site of action) ของยา Pentazocine และ Promethazine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงของสายสะดือมนุษย์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

1. ทำให้ทราบถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยา Pentazocine และ Promethazine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงที่สายสะดือของมนุษย์ และเมื่อให้ยาทั้งคู่ร่วมกันการออกฤทธิ์ของยาตัวใดตัวหนึ่งต่อการหดตัวของหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงที่สายสะดือมนุษย์เปลี่ยนแปลงไปหรือไม่
2. ทราบว่ายา Pentazocine และ promethazine จะมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับการหดตัวของหลอดเลือดดำและแดงที่สายสะดือมนุษย์อย่างไร
3. เพื่อนำไปใช้ในการพิจารณาให้ยาผู้ป่วยที่ต้องการใช้ เนื่องจากว่ายาอาจมีผลดีหรือผลเสียต่อหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงที่สายสะดือมนุษย์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย