

บทที่ 1



บทนำ

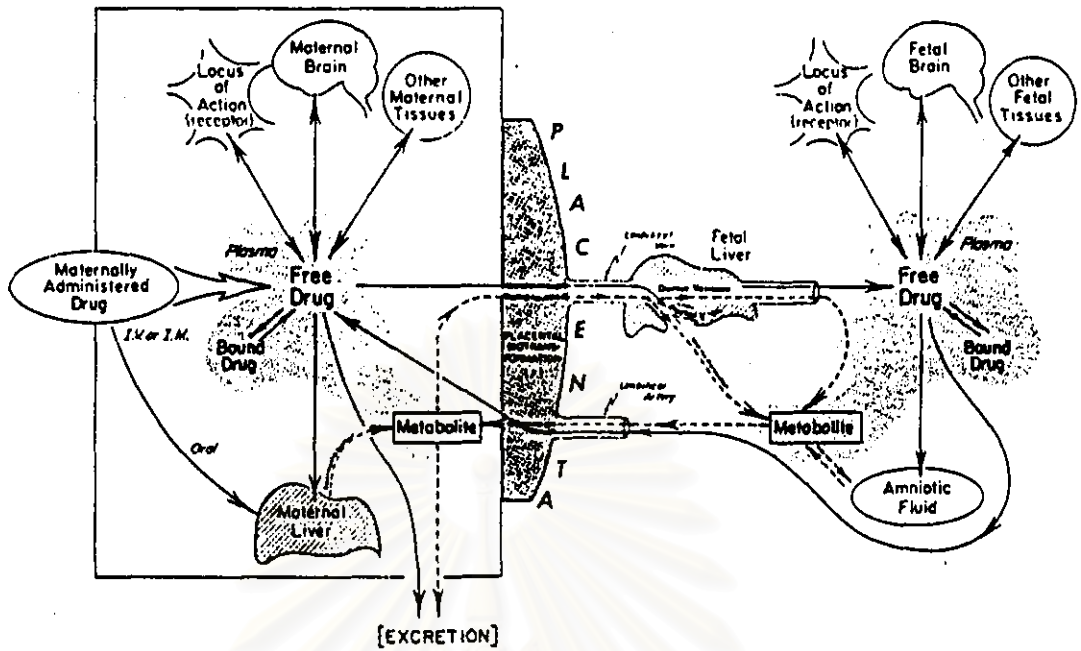
ในภาวะตั้งครรภ์ ร่างกายจะมีความสลับซับซ้อนผิดไปจากเดิม อีกทั้งยังมีทารกอาศัยอยู่ในครรภ์ด้วย ร่างกายของหญิงตั้งครรภ์และร่างกายของทารกในครรภ์ จึงมีความเป็นเอกเทศและเปรียบเสมือนเป็นห้อง (compartment) 2 ห้องที่แยกจากกันด้วย placenta membrane แต่ขณะเดียวกัน ห้องทั้งสองนี้เชื่อมต่อกันได้ด้วยรก (placenta) และ สายสะดือ (umbilical cord) ดังแสดงในรูปที่ 1 ดังนั้นการใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์จะมีผลต่อทั้งมารดาและทารก ฉะนั้น จึงต้องมีความระมัดระวังเป็นพิเศษในการใช้ยากับสตรีตั้งครรภ์ เพราะยาส่วนมากสามารถผ่านรกไปถึงทารกในครรภ์ได้มากขึ้นเรื่อยๆตามอายุครรภ์ที่แก่ขึ้น เนื่องจากพื้นที่ผิวของรกมีค่า 1.5, 2.5, 14 และ 15 ตารางเมตร เมื่ออายุครรภ์ 100, 120, 240 และ 270 วัน ตามลำดับ (บุษบาจินดาวิจักขณ์, 2538)

โครงสร้างและหน้าที่ของสายสะดือมนุษย์

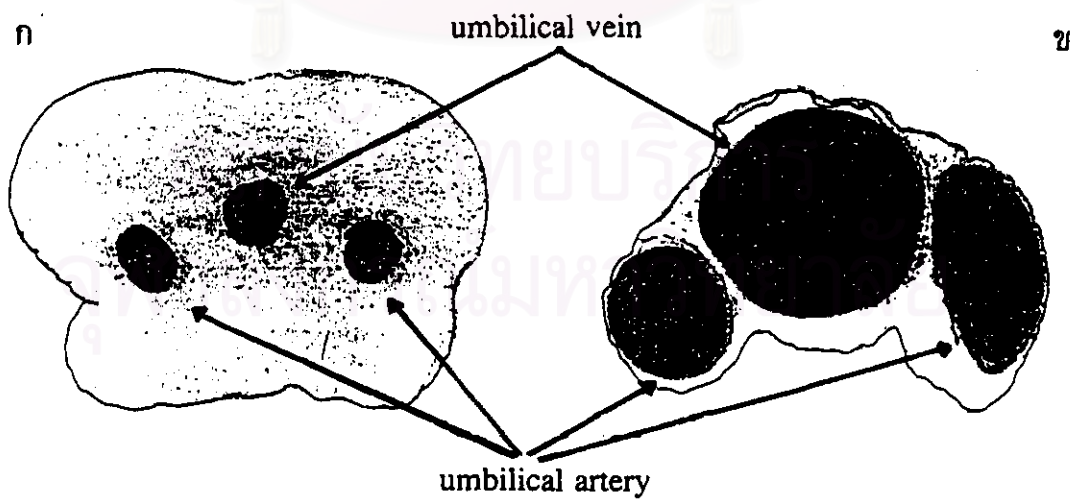
สายสะดือ (umbilical cord) ทำหน้าที่เชื่อมต่อระหว่างทารกกับผิวนอกของรก (chorionic plate) มีหน้าที่ในการนำสารอาหารและออกซิเจนจากมารดาไปยังทารก ผิวนอกจะมีลักษณะขุ่นขาว ประกอบด้วย connective tissue เรียกว่า Wharton's jelly มีลักษณะเป็กลูกโป่งและคลุมด้วย stratified squamous epithelium หรือเรียกว่า amion เพื่อป้องกันอันตรายต่อหลอดเลือดที่อยู่ภายใน ซึ่งประกอบด้วย หลอดเลือด 3 เส้น คือ หลอดเลือดดำ 1 เส้น มีเส้นผ่าศูนย์กลางขนาดใหญ่ ทำหน้าที่นำสารอาหารและออกซิเจนจากมารดาไปสู่ทารก รวมทั้งยาบางชนิดที่สามารถผ่าน placenta barrier ได้ และหลอดเลือดแดง 2 เส้น ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางขนาดเล็กกว่า ทำหน้าที่นำของเสียจากทารกกลับไปยังมารดาเพื่อแลกเปลี่ยนกัน (รูปที่ 2) อย่างไรก็ตาม บางครั้งอาจจะพบหลอดเลือดแดงเพียงเส้นเดียวก็ได้ ซึ่งถือเป็นความผิดปกติเกี่ยวกับสายสะดือที่พบได้บ่อยที่สุด

ปกติสายสะดือมีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.2-0.8 เซนติเมตร และมีความยาวประมาณ 30-100 เซนติเมตร โดยเฉลี่ยยาวประมาณ 55 เซนติเมตร มีลักษณะบิดเกลียวซึ่งมีประโยชน์ทำให้สายสะดือไม่หักพับงอ ถ้ามีการงอของสายสะดือเกิดขึ้น อันจะเป็นการทำให้เด็กขาดเลือดไปหล่อเลี้ยงและเป็นอันตรายต่อชีวิตได้ (สรวาฐ สุมาวงศ์, 2533)

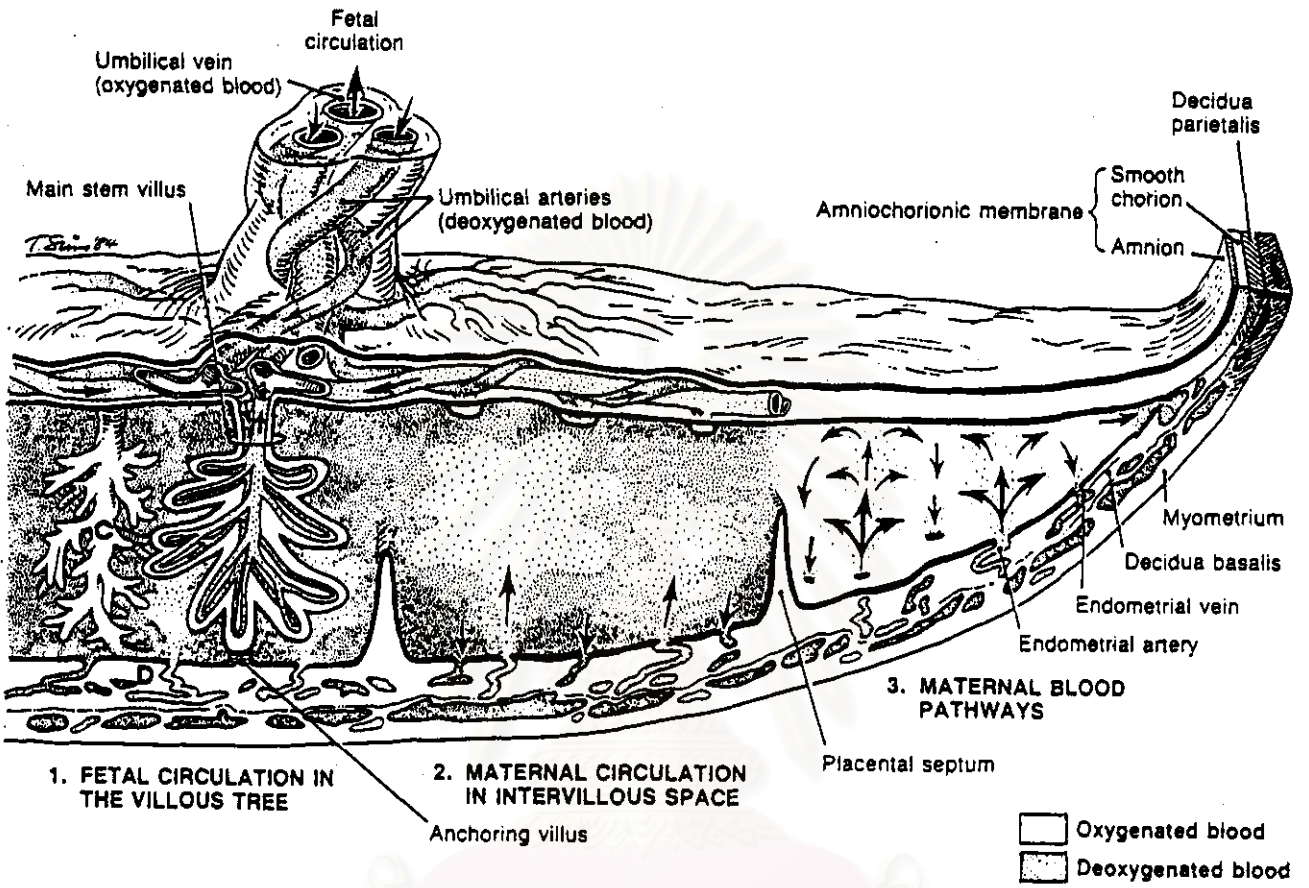
หลอดเลือดแดงของสายสะดือจะมีขนาดเล็กกว่าหลอดเลือดดำ แต่จะมีผนังหนากว่า ประกอบด้วย กล้ามเนื้อเรียบ 2 ชั้น ชั้นในเป็นกล้ามเนื้อชนิดตามยาว (longitudinal muscle)



รูปที่ 1 แสดงการเคลื่อนที่ของยาจากหญิงตั้งครรภ์สู่ทารกในครรภ์ (บุษบา จินดาวิจักษณ์, 2538)



รูปที่ 2 แสดงภาพตัดขวางของหลอดเลือดสายสะดือมนุษย์
 ก. ขณะที่ไม่มีเลือดไหลเวียน ข. ขณะที่มเลือดไหลเวียน
 (Cunningham et al., 1993)



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 3 แสดงภาพตัดขวางของรกและหลอดเลือดสายสะดือมนุษย์
(Cunningham et al., 1993)

ชั้นนอกเป็นกล้ามเนื้อชนิดวงกลม (circular muscle) ซึ่งการหดตัวและการคลายตัวของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำจะอาศัยกล้ามเนื้อวงกลมคือ Hoboken's valve (Crawford, 1962) มีความแตกต่างระหว่างหลอดเลือดโดยทั่วไปและหลอดเลือดสายสะดือที่สำคัญคือ หลอดเลือดสายสะดือจะเป็นบริเวณที่ไม่มีประสาทอัตโนมัติมาเลี้ยง (sympathetic innervation) (Spivack, 1946; Somlyo et al., 1965) และไม่มีท่อส่งอาหาร (vasa vasorum) (Reilly and Russel, 1977) ดังนั้นการไหลเวียนโลหิต และการหดตัวของหลอดเลือด ส่วนใหญ่เกิดขึ้นจาก สาร local factor ที่สามารถผลิตได้เองที่หลอดเลือดสายสะดือขณะมารดาตั้งครรภ์ เช่น สาร จำพวก autacoid, hormones เป็นต้น (Dawes, 1968; Altura et al., 1972; Boura and Walter, 1990)

โดยสรุป หลอดเลือดสายสะดือแตกต่างจากหลอดเลือดอื่น ๆ (Mary and Chicago, 1946) คือ

1. พบลักษณะเฉพาะที่เรียกว่า fold and nodule of Hoboken ที่หลอดเลือดแดง และ semilunar folds ที่หลอดเลือดดำ
2. ไม่มีลิ้น (valves)
3. มีการกระจายตัวทั่วไปของ elastic tissue
4. ไม่มีท่อส่งอาหาร (vasa vasorum) และเปลือกหุ้ม (adventitia)
5. ผนังประกอบด้วย connective tissue บาง ๆ
6. มีการพัฒนาให้มีการหดตัวอย่างแรง
7. ไม่มีระบบประสาทมาหล่อเลี้ยง (nerve innervation)

เภสัชจลนศาสตร์ในมารดาในภาวะตั้งครรภ์

ความเปลี่ยนแปลงทางร่างกาย และการทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นในภาวะตั้งครรภ์ล้วนแต่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ ความเปลี่ยนแปลงที่มีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์นั้น พบได้ ในขบวนการต่าง ๆ นับตั้งแต่ การดูดซึม (absorption) การกระจาย (distribution) การเปลี่ยนแปลงสภาพ (metabolism) และการขับออก (excretion) (ตารางที่ 1) ดังนี้

ตารางที่ 1 ความเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยาของหญิงตั้งครรภ์

ขบวนการ	ความเปลี่ยนแปลง
Absorbtion	
gastric emptying time	เพิ่ม
intestinal motility	ลด
pulmonary function	เพิ่ม
cardiac output	เพิ่ม
blood flow to the skin	เพิ่ม
Distrblution	
plasma volume	เพิ่ม
total body water	เพิ่ม
plasma protein	ลด
body fat	เพิ่ม
Metabolism	
hepatic metabolism	±
extrahepatic metabolism	±
plasma protein	ลด
Excretion	
renal blood flow	เพิ่ม
glumerular filtration rate	เพิ่ม
pulmonary function	เพิ่ม
plasma proteins	ลด

นอกจากนี้ การตั้งครรภ์ยังสามารถกระตุ้นให้เกิด ภาวะความดันโลหิตสูงในสตรีที่มีความดันโลหิตปกติอยู่เดิม หรือทำให้สูงยิ่งขึ้นในสตรีที่มีความดันโลหิตสูงอยู่ก่อนแล้ว ดังนั้น ภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยมากที่สุดใสตรีตั้งครรภ์ คือ ภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์

(severe preeclampsia) พบได้ถึง 10% (Aldo et al., 1991; Lindheimer, 1993; Patrick, Khalid and Neil, 1996) และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้เกิดอันตราย และอัตราการตายของมารดาขณะตั้งครรภ์ ขณะคลอด และหลังคลอด รวมทั้งอัตราการตายของทารก ในปัจจุบันภาวะความดันโลหิตสูงในขณะตั้งครรภ์ เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย ที่พบได้ทั้งในระดับโรงพยาบาล และระดับชุมชน การตายของมารดาจากสาเหตุภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ พบเป็นสาเหตุอันดับสามของประเทศไทย (สถิติสาธารณสุข, 2526) และการชักจากภาวะความดันโลหิตสูงระหว่างตั้งครรภ์ เป็นสาเหตุอันดับสองของการตายของมารดาทางสูติกรรม (Phupradit et al., 1993) ในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ (ปีพ.ศ. 2512-2531) มีมารดาเสียชีวิตด้วยภาวะความดันโลหิตสูงในขณะตั้งครรภ์ คิดเป็น 8.65 ต่อการเกิดมีชีพแสนราย ส่วนทารกเสียชีวิตร้อยละ 20-30 (กำธร พฤษานานนท์, 2538) ในประเทศอังกฤษ (ปี ค.ศ. 1988-1990) พบว่า สาเหตุการตายของมารดาที่เกิดจากภาวะความดันโลหิตสูงในขณะตั้งครรภ์ เป็นอันดับสองของสาเหตุการตายทั้งหมดในมารดาดังครรภ์ (Report on confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom 1988-1990, 1994) และในทุกๆปีจะมีมารดาเสียชีวิตประมาณ 50,000 คน ในจำนวนนี้ จะเสียชีวิตด้วยสาเหตุความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ 10-15% (Duley, 1992) ในประเทศสหรัฐอเมริกา พบภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ เป็นสาเหตุการตายของมารดาอันดับสองรองจากภาวะ embolism (Kaunitz et al., 1985)

สาเหตุและพยาธิสภาพของภาวะความดันโลหิตสูง

ในปัจจุบัน ยังไม่สามารถค้นหาสาเหตุที่แท้จริงของการเกิดภาวะนี้ได้ มีเพียงแต่พบการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญในผู้ป่วยที่มีภาวะนี้ ได้แก่

1. Increased vasoconstrictor tone หรือ vasospasm

มีการเปลี่ยนแปลงที่สำคัญคือ มีการหดตัวของหลอดเลือด arterioles ทั่วร่างกาย เชื่อว่าเกิดจากการเพิ่มการตอบสนองของหลอดเลือดต่อสารเพิ่มแรงดันโลหิต ได้แก่ angiotensin II และ catecholamine ซึ่งในปัจจุบัน เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับสาร prostaglandin มีผลทำให้แรงดันในหลอดเลือดสูงขึ้น ทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะที่สำคัญต่างๆลดลง

2. Abnormal prostaglandin action

ในภาวะการตั้งครรภ์ปกติ จะมีการเพิ่มขึ้นของสาร thromboxane A₂ และ prostacyclin อย่างสมดุลกัน แต่ในภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ จะมีการลดลงของสาร prostacyclin ทำให้ฤทธิ์ของสาร thromboxane A₂ เพิ่มขึ้น ซึ่งสาร thromboxane A₂ มีฤทธิ์เป็น potent vasoconstrictor ซึ่งส่งผลทำให้หลอดเลือดเกิดการหดตัว

การรักษาโรคภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ จำเป็นต้องได้รับการรักษาอย่างเร่งด่วน หากไม่ได้รับการรักษาที่ดีพอแล้ว อาจจะเป็นอันตรายต่อทั้งมารดาและทารก ดังนั้นมารดาจึงต้องเผชิญกับอันตรายจากการใช้ยาในขณะตั้งครรภ์ และควรระวังไว้ว่ายาที่ใช้ในระหว่างการตั้งครรภ์ ส่วนมากซึมผ่านรกได้ และอาจจะส่งผลที่ไม่พึงปรารถนาต่อมารดาและทารกในครรภ์ (Michael et al., 1995) สำหรับยาลดความดันโลหิตที่นิยมใช้คือ กลุ่ม hydralazine เช่น dihydralazine และยากลุ่ม calcium channel blocker เช่น nifedipine ซึ่งยาส่วนมากทำให้เกิด peripheral vasodilatation แต่ในมารดาที่มีความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ จะมีภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงคือ ภาวะชักขณะตั้งครรภ์ (eclampsia) ซึ่งแพทย์นิยมใช้ magnesium sulphate เพื่อป้องกันและระงับอาการชัก (Lucas et al., 1995) โดยใช้ควบคู่ไปกับยาลดความดันโลหิต (Young and Weinstein, 1977) ผลพบว่านอกจาก magnesium sulphate จะมีผลป้องกันการชักอย่างได้ผลแล้ว ยังทำให้ความดันโลหิตลดลงได้ จึงอาจจะเป็นไปได้ว่า magnesium sulphate มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้อีกด้วย

Magnesium sulphate ($MgSO_4 \cdot 7H_2O$)

Magnesium เป็นธาตุที่จำเป็นและสำคัญต่อร่างกาย ระดับของ magnesium ในร่างกายคนปกติ จะอยู่ในช่วง 0.76-1.00 mM (Jackson and Meier, 1968) หรือ 0.7-0.9 mM (Massry, 1977) โดยกระจายอยู่ตามกระดูก และ intercellular space magnesium จะมีความสำคัญต่อร่างกายโดยทำหน้าที่เป็น cofactor ของการทำปฏิกิริยาของเอนไซม์ต่าง ๆ

คุณสมบัติทางเภสัชวิทยา

Magnesium sulphate มีการดูดซึมเข้าสู่เซลล์โดยวิธี facilitated diffusion และ ถูกขับถ่ายออกทางไต โดยมีการกรองที่ glomerulus และส่วนใหญ่จะถูกดูดซึมกลับที่ renal tubule ขับออกในรูปของปัสสาวะ 3-5% ของปริมาณที่กรองได้ พบว่าในขณะตั้งครรภ์ ปริมาณของ magnesium sulphate จะลดลงจาก 1.85 mEq/L เป็น 1.39 mEq/L เมื่อเปรียบเทียบกับสตรีที่ไม่ได้ตั้งครรภ์ (Michael and Jay, 1995)

การใช้ magnesium sulphate นิยมให้ทางหลอดเลือดดำ โดยฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำอย่างช้า ๆ และมักจะมีอาการร้อนบริเวณที่ฉีดและทั่วร่างกาย รวมทั้งมีอาการกระสับกระส่าย

สำหรับระดับของ magnesium sulphate ในเลือดที่แตกต่างกัน จะมีผลต่อร่างกายแตกต่างกัน ดังต่อไปนี้ (วินิต พัวประดิษฐ์, 2528)

ค่าปกติระหว่าง	1.5-2.5	mEq/L
therapeutic	4.0-7.5	mEq/L
absence of reflex	10	mEq/L
respiratory arrest	15	mEq/L
cardiac arrest	25	mEq/L

การใช้ magnesium sulphate ในสตรีตั้งครรภ์ จะต้องมีความระมัดระวัง และป้องกัน ผลที่อาจจะเกิดขึ้นต่อทั้งมารดาและทารก

อันตรายต่อมารดา

ในมารดาที่มีภาวะดังต่อไปนี้ ต้องงดการให้ magnesium sulphate

ก. reflexes ของ ankle และ knee jerks ไม่มีหรือลดลงมาก

ข. อัตราการหายใจช้ากว่า 16 ครั้ง/นาที

ค. ปริมาณปัสสาวะต้องไม่ต่ำกว่า 30 มิลลิลิตร/ชั่วโมง (เนื่องจาก magnesium sulphate ถูกกำจัดออกทางร่างกายเพียงทางเดียว คือ ไต จึงจำเป็นต้องคอยดูว่าการขับถ่าย ปัสสาวะเพียงพอหรือไม่)

ง. มี antidote คือ calcium gluconate เตรียมพร้อมไว้

อันตรายต่อทารก

Magnesium sulphate อาจมีผลต่อการเต้นของหัวใจทารกในครรภ์ โดย fetal heart rate variability จะลดลง ทารกแรกคลอดอาจมีภาวะแทรกซ้อนจาก magnesium sulphate toxicity เช่น respiratory depression, hypotonia ได้ โดยเฉพาะในรายที่มารดาได้รับยานี้เป็น เวลานาน ๆ ก่อนคลอด

การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

เริ่มมีรายงานการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาครั้งแรกโดย Vulpain ในปี ค.ศ. 1896 (Micheal and Jay, 1995) พบว่ามีฤทธิ์ต่อระบบกล้ามเนื้อ ทำให้เกิด paralyzing action ได้ หลังจากนั้นได้มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางมากขึ้น (Micheal and Jay, 1995) ดังนี้

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบกล้ามเนื้อเรียบที่มดลูก

Magnesium sulphate มีฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบที่มดลูกทั้งแบบยับยั้งและกระตุ้น การหดตัว เมื่อใช้ในขนาดที่สูงหรือไม่มีเลย จะทำให้กล้ามเนื้อเรียบที่มดลูกเกิดการคลายตัว ถ้า

มีความเข้มข้นในขนาดที่พอเหมาะ จะทำให้กล้ามเนื้อเรียบที่มดลูกเกิดการหดตัวได้ (VanDyke and Hasting, 1928) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Hall (1959) ในกล้ามเนื้อเรียบมดลูกของหนูขาวที่ตั้งท้อง (in vitro) การให้ magnesium sulphate ในปริมาณความเข้มข้นที่สูงหรือสูงมาก จะยับยั้งการหดตัวของมดลูกได้ดีและเกือบสมบูรณ์ นอกจากนี้ ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่มดลูกอันเป็นผลมาจาก oxytocic drugs (Petrie, 1981) และได้รับการยอมรับว่าเป็น tocolytic agent นำมาใช้เพื่อป้องกันการคลอดก่อนกำหนดในคนไข้ preterm labour และใช้ป้องกันอาการชักจากภาวะความดันโลหิตสูงขณะตั้งครรภ์ (Lindheimer, 1993) แต่กระนั้นกลไกการออกฤทธิ์ของ magnesium sulphate ก็ยังไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน (Elliott, 1985)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือด

เมื่อนำ magnesium sulphate เข้าทางหลอดเลือดดำในสัตว์ตั้งครรภ์และมีความดันโลหิตสูง ทำให้ความดันโลหิตลดลง (Mroczek, Lee and Davidov, 1977) แต่กลไกการออกฤทธิ์ไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน นอกจากนี้ ยังได้มีการศึกษาในหนูขาวที่ตั้งท้องและมีความดันโลหิตสูง โดยใช้หลอดเลือด thoracic aorta ที่กระตุ้นการหดตัวด้วย phenylephrine และ KCl แล้วทดสอบฤทธิ์ของ magnesium sulphate พบว่า มีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดที่กระตุ้นด้วย phenylephrine ได้ดีกว่า KCl (Alomaka et al., 1993) และยังพบว่า การให้ magnesium sulphate แบบสะสม (cumulative dose) ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้ลดลงเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย phenylephrine ส่วนการกระตุ้นด้วย KCl ไม่พบการเปลี่ยนแปลง โดยเชื่อว่า magnesium sulphate น่าจะออกฤทธิ์ต่อการเคลื่อนที่ของแคลเซียมไอออนที่ผ่านทาง ROC มากกว่า VOC (Alomaka et al., 1995)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อระบบกล้ามเนื้อเรียบที่ระบบทางเดินหายใจ

จากการศึกษาในหมู (porcine) magnesium sulphate ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของ tracheal และ broncheal (in vitro) เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย KCl และ cabachol คาดว่า การออกฤทธิ์ของ magnesium sulphate ทำให้ระดับของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ลดลง และนอกจากนี้ยังมีผลต่อการเคลื่อนที่ผ่านเข้าเซลล์ของแคลเซียมไอออน (David et al., 1996)

กลไกการหดตัว-คลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

การหดตัว-คลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ เป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า มีความเกี่ยวข้องกับแคลเซียม โดยเฉพาะแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ (intracellular free calcium) ซึ่งแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ อาจจะมาจากแคลเซียมภายนอกเซลล์เคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) เข้าสู่ภายในเซลล์โดยตรง หรือมาจากแคลเซียมที่ปลดปล่อยออกจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ (sarcoplasmic reticulum: SR) โดย Karaki และ Wriss (1988) ได้สรุปถึงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ ได้ดังนี้คือ

1. Role of calcium release in smooth muscle contraction
2. Role of the SR in relation to release of calcium

1. Role of calcium release in smooth muscle contraction

แคลเซียมจากภายนอกเคลื่อนที่ผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์มีกลไกเกี่ยวข้อง ดังนี้

1.1 แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์โดยอาศัย leak mechanism หรือ resting influx ซึ่งแคลเซียมที่ผ่านเข้าเซลล์ด้วยกลไกนี้ จะถูกเก็บสะสมไว้ที่แหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ คือ SR และไม่ทำให้แคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้นโดยตรง

1.2 แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง potential-operated calcium channels (POC) หรือ voltage-gate calcium channels (VOC) โดยเกิดจากการเปลี่ยนแปลง action potential ของผนังเซลล์ เกิด membrane depolarization กระตุ้นให้ POC เปิดออก ทำให้แคลเซียมจากภายนอกเคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ได้

1.3 แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง receptor-operated calcium channels (ROC) เกิดจากการที่มีตัวกระตุ้นต่างๆ (agonist) เช่น 5-HT, histamine, cholinergic agents ไปจับกับตัวรับสัมผัส (receptor) ที่เฉพาะเจาะจงที่ตัวกระตุ้นนั้นๆ แล้วกระตุ้นให้ ROC เปิดออก ทำให้แคลเซียมจากภายนอกเคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ได้

2. Role of the SR in relation to release of calcium

การหลั่งของแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ เกิดได้จาก

2.1 calcium induced calcium release (CICR)

เกิดจากแคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่ผ่าน ROC แล้วไปกระตุ้นให้มีการหลั่งของแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ออกมา

2.2 caffeine-induced calcium release

caffeine สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่งของแคลเซียม จากแหล่งเก็บสะสม แคลเซียมภายในเซลล์ ซึ่งสามารถพบได้ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ และในเซลล์กล้ามเนื้อลายทุก ๆ ชนิด

2.3 receptor coupled to phospholipase C (PLC)

จากการที่ตัวรับสัมผัส (receptor) ถูกกระตุ้นแล้วเกิดการ hydrolysis ของ membrane phosphoinositides เปลี่ยนเป็น inositol 1,4,5-triphosphate (IP_3) และ IP_3 ที่เกิดขึ้นจะไปมีผลกระตุ้นแคลเซียมหลั่งออกมาจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์

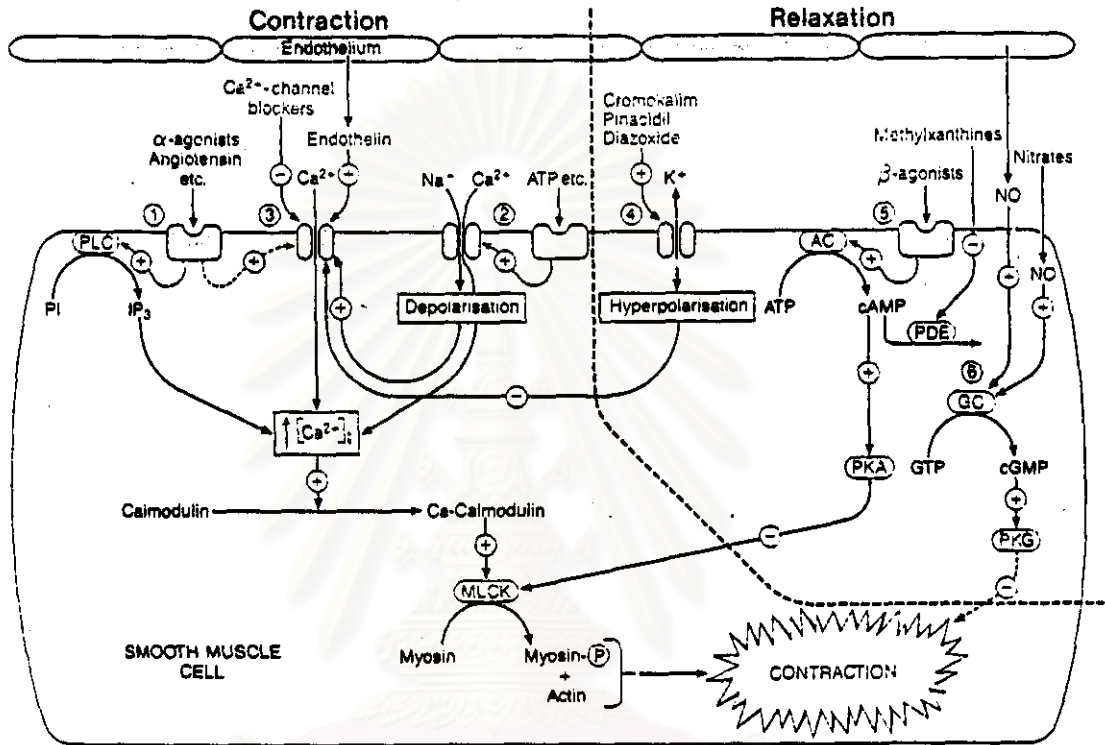
2.4 depolarizing-induced calcium release

การเกิด depolarizing ของ SR membrane สามารถทำให้เกิดการหลั่งแคลเซียม จาก SR ได้

เมื่อระดับความเข้มข้นของแคลเซียมภายในเซลล์สูงขึ้น แคลเซียมจะจับกับ calmodulin กลายเป็น calcium-calmodulin complex ซึ่งจะจับและกระตุ้นให้เอนไซม์ myosin light chain kinase (MLCK) ก่อให้เกิดการ phosphorylate ของ myosin light chain สามารถทำปฏิกิริยากับ actin ได้ มีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวได้

ส่วนการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบนั้นเกิดจาก ความเข้มข้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ลดลง หรือจากการที่ potassium ภายในเซลล์ออกไปนอกเซลล์ ทำให้เกิดภาวะ hyperpolarization และไปมีผลยับยั้งการเปิดของ voltage-gate calcium channels ทำให้แคลเซียมเข้าสู่เซลล์ได้น้อยลง เมื่อระดับของแคลเซียมภายในเซลล์ลดน้อยลง ทำให้แคลเซียมไม่จับกับ calmodulin ซึ่งจะ inactivate MLCK หลังจากนั้น myosin phosphatase จะทำให้เกิด dephosphorylate myosin light chain ในสภาวะนี้ myosin light chain จะทำปฏิกิริยากับ actin ไม่ได้ เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ และการออกฤทธิ์ของ MLCK จะถูกควบคุมโดย cyclic adenosine monophosphate (cAMP) cAMP-dependent protein kinase ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งปฏิกิริยา (catalysis) phosphorylation ของ MLCK และการที่ MLCK ถูกยับยั้ง ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ (Andrew, 1992)

นอกจากนี้ ยังมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งสารที่ออกมาจาก endothelium สารดังกล่าวคือ endothelium derived-relaxing factor (EDRF) ต่อมาได้มีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง พบว่า EDRF คือ NO (nitric oxide) (Palmer, Ferrige and Moncada, 1987) ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวโดยไปกระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของ cGMP โดย NO จะเคลื่อนที่ผ่านเข้ากล้ามเนื้อเรียบไปอย่างรวดเร็ว และเข้าไปจับกับ heme group soluble guanylate cyclase (soluble GC) อยู่ในรูปของ active form หลังจากนั้น soluble GC ไปมีผลกระตุ้นการเปลี่ยน guanosine triphosphate (GTP) ให้เป็น cyclic guanosine monophosphate (cGMP) ใน



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 4 แสดงกลไกการหด-คลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบโดยอาศัยแคลเซียม (Rang and Dale, 1991)

cytosol ของกล้ามเนื้อเรียบ ผลจาก cGMP ที่เพิ่มขึ้น ทำให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์ลดลง ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบได้ (Wennmalm, 1994)

สารมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับงานวิจัยครั้งนี้

สารมาตรฐานที่ใช้คือ 5-HT และ histamine เป็น autacoids ที่สร้างขึ้นภายในร่างกาย อาจจะถูกเรียกว่าเป็น local hormone ก็ได้ จัดอยู่ในกลุ่ม endogenous amines

5-HT (serotonin, 5-hydroxytryptamine)

เป็น endogenous neurotransmitters ที่สามารถสร้างได้ในร่างกาย ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือด 90% จะพบใน enterochromaffin cell ที่กระเพาะอาหาร (Hardisty and Stacy, 1975) ที่เหลือจะอยู่ในเกล็ดเลือดและระบบประสาทส่วนกลาง

บทบาทของ 5-HT ต่อระบบไหลเวียนเลือด

ฤทธิ์ของ 5-HT ต่อระบบไหลเวียนเลือดค่อนข้างซับซ้อน 5-HT อาจจะทำให้หลอดเลือดหดตัวหรือขยายตัวได้ ขึ้นอยู่กับชนิดและบริเวณของหลอดเลือดที่นำมาทดลอง

ผลของ 5-HT ต่อกล้ามเนื้อเรียบ จะมีทั้งถูกกระตุ้นและยับยั้ง จึงทำให้เกิดการตอบสนองในลักษณะที่แตกต่างกันไป ปัจจุบันได้มีการจำแนก 5-HT receptor ออกเป็น 7 ชนิด (Alan, David and Oscar, 1995; Burkhalter, Julius and Frick, 1995) ดังนี้

5-HT₁ receptor จะมี high affinity ต่อ 5-HT สามารถแบ่งกลุ่มย่อยได้อีก 5 subtypes คือ 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, 5-HT_{1D}, และ 5-HT_{1E} ส่วนใหญ่จะพบใน blood vessels และระบบประสาทส่วนกลาง ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง adenylyate cyclase (AC) ส่วนใหญ่มีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว ทำให้มีการปล่อย EDRF และ prostaglandins ซึ่งผลจะเด่นชัดในหลอดเลือดเล็ก

การกระตุ้นที่ 5-HT_{1A} receptor ส่งผลเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ และทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว

การกระตุ้นที่ 5-HT_{1C} receptor ทำให้มีการปล่อย EDRF จากเซลล์เยื่อหลอดเลือด ซึ่งผลจะเด่นชัดในหลอดเลือดเส้นเล็ก ๆ

การกระตุ้นที่ 5-HT_{1B} receptor หรือ 5-HT_{1D} receptor จะยับยั้งการปล่อย NE จากปลายประสาทซิมพาเทติก ทำให้ความตึงตัวของหลอดเลือดลดลง

การกระตุ้นที่ 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, และ 5-HT_{1E} receptor จะยับยั้งเอนไซม์ adenylyatecyclase ปริมาณ cAMP ในเซลล์จะลดลง

5-HT₂ receptor จะมี low affinity ต่อ 5-HT แต่ในทางตรงกันข้ามจะมี high affinity ต่อ 5-HT antagonist เช่น ketanserin อยู่ที่ CNS และ peripheral site โดยเฉพาะ

blood vessels, platelets, autonomic neurons การกระตุ้นที่ 5-HT₂ receptor จะทำให้เอนไซม์ phospholipase C ถูกกระตุ้น ส่งผลให้ปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้น ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดหดตัว (Rang and Dale, 1991) นอกจากนี้ ยังเพิ่มผลของสารอื่นที่ทำให้กล้ามเนื้อหดตัว เช่น NE, histamine หรือ angiotensin II

5-HT₃ receptor พบใน peripheral neurons system และ CNS การกระตุ้นที่ 5-HT₃ receptor ทำให้เกิด depolarization ของประสาทรับความรู้สึก อาจเป็นผลจากการกระตุ้น channel ของ cation ตัวใดตัวหนึ่ง ทำให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวด คัน กระตุ้นการหายใจ และ reflex ของหัวใจและหลอดเลือด

5-HT₄ receptor พบที่ enteric neuron system มีผลกระตุ้นไปเพิ่ม gastrointestinal motility โดยออกฤทธิ์กระตุ้น adenylate cyclase ปริมาณ cAMP ในเซลล์จะเพิ่มขึ้น

5-HT₅ receptor พบได้ที่ brain

5-HT₆ receptor พบได้ที่ brain การจับกับ receptor นี้ ทำให้ระดับของ cAMP เพิ่มขึ้น

5-HT₇ receptor พบได้ที่ brain การจับกับ receptor นี้ ทำให้ระดับของ cAMP เพิ่มขึ้น หรือสามารถสรุปเป็นตาราง (Alan, David and Oscar, 1995) ดังนี้

ตารางที่ 2 แสดงชนิดของ 5-HT receptor และ subtypes

receptor subtypes	distribution	post receptor mechanism
5-HT _{1A}	raphe nuclei hippocampus	↓ cAMP, K ⁺ channels
5-HT _{1B}	substantia nigra glubus pallidus basal glanglia	↓ cAMP
5-HT _{1C}	choroid hippocampus substantia nigra	↑ IP ₃
5-HT _{1D}	brain, blood vessele	↓ cAMP
5-HT _{1E}	cortex, putamen	↓ cAMP
5-HT _{1F}	cortex, hippocampus	↓ cAMP
5-HT _{2A}	platelets smooth muscle cerebral cortex	↑ IP ₃ /DAG
5-HT _{2F}	stomach fundus	↑ IP ₃
5-HT ₃	area postrema sensory and enteric nerves	receptor is a Na ⁺ /K ⁺ ion channels
5-HT ₄	CNS and myenteric neurons smooth muscle	↑ cAMP
5-HT _{5A,B}	brain	unknown
5-HT _{6,7}	brain	↑ cAMP

histamine

พบในเนื้อเยื่อคน สัตว์ และพืช เนื้อเยื่อแต่ละชนิดจะพบปริมาณของ histamine แตกต่างกัน

histamine ออกฤทธิ์ผ่าน receptor ซึ่งปัจจุบันสามารถจำแนก histamine receptor ได้ 3 ชนิด (Rang and Dale, 1991; Alan, David and Oscar, 1995) ได้แก่

H_1 receptor มีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบของลำไส้, หลอดลม, หลอดเลือด, มดลูกหดตัว โดยมีกลไกคือ เป็น G-protein couple receptor จับกับ PLC และทำให้เกิด inositol phospholipid hydrolysis (Hall and Hill, 1988) มีผลไปกระตุ้นให้มีการหลั่งของแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ ทำให้ระดับของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้น และทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ vascular permeability ทำให้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ โดยผ่านทาง ROC ทำให้ระดับของแคลเซียมอิสระในเซลล์สูงขึ้นเช่นกัน (Mori et al., 1990) ส่วนใหญ่ histamine จะทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ แต่บางครั้งก็อาจจะทำให้เกิดการคลายตัวได้ การตอบสนองต่อ histamine ขึ้นกับชนิดของเนื้อเยื่อและชนิดของสัตว์ต่างๆ เช่น histamine ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมของหนูตะเภาหดตัว แต่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมของแมว แยกคลายตัว (Rang, Dale and Ritter, 1995)

H_2 receptor พบที่ parietal cell ของกระเพาะอาหาร กล้ามเนื้อหัวใจ มีบทบาทเกี่ยวกับการหลั่งกรด และน้ำย่อยของกระเพาะอาหาร กระตุ้นการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยจะไปเพิ่ม calcium influx และเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และยับยั้งการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่มดลูกของหนูขาว ส่วนผลต่อกล้ามเนื้อเรียบที่ระบบทางเดินหายใจ ทำให้เกิดการคลายตัวโดยไป activated adenylate cyclase ไปเพิ่ม cAMP

H_3 receptor พบในหลอดลม และ CNS มีบทบาทในการเป็น inhibitory neurotransmitters ที่ presynaptic site

โดยสามารถสรุปเป็นตาราง (Alan, David and Oscar, 1995) ได้ดังนี้

ตารางที่ 3 แสดงชนิดของ histamine receptor

receptor subtype	distribution	postreceptor mechanism
H ₁	smooth muscle, brain endothelium	↑ IP ₃ /DAG
H ₂	gastric mucosa, brain cardiac muscle, mast cell	↑ cAMP
H ₃	presynaptic: brain, myenteric plexus, other neuron	G-protein coupled

แนวเหตุผลและสมมุติฐานในการศึกษาวิจัย

การตั้งครรภ์จะมีการเปลี่ยนแปลงในระบบต่างๆของร่างกายให้เหมาะสมกับการทำงานของร่างกาย เพื่อให้มีประสิทธิภาพสูงสุดในการที่จะเสริมสร้างความเจริญเติบโตให้กับทารกในครรภ์ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวสามารถกระตุ้นให้เกิดความดันโลหิตสูงได้ นับเป็นภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง และพบได้บ่อยในสตรีตั้งครรภ์ แม้ว่าจะยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอนถึงสาเหตุที่แท้จริงของภาวะความดันโลหิตสูง แต่ภาวะดังกล่าวก่อให้เกิดอันตราย และอัตราการตายของทั้งมารดาและทารกได้ (กัธร พฤษพานานนท์, 2538) ดังนั้น มารดาจึงต้องเผชิญกับการใช้ยาลดความดันโลหิต ซึ่งอาจจะเป็นการใช้ยาเพียงตัวเดียว หรือการใช้ยาหลายอย่างร่วมกัน แต่การใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์ควรระวังตระหนักไว้ว่า ยาทุกตัวสามารถซึมผ่านทางสายสะดือ (umbilical cord) และรก (placenta) ได้ จึงควรระวังการใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์

ในช่วงระยะเวลาที่ผ่านมา ได้มีการนำยาลดความดันโลหิตมาใช้ควบคู่กับ magnesium sulphate พบว่า magnesium sulphate นอกจากจะป้องกันและระงับอาการชักได้แล้ว ยังมีผลทำให้ความดันโลหิตลดลงได้ แต่กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่แน่ชัด และไม่สามารถอธิบายได้อย่างชัดเจน รวมทั้งยังไม่มีการศึกษาฤทธิ์ของ magnesium sulphate กับหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงจากสายสะดือมนุษย์ที่แยกจากกายมาก่อน จึงควรที่จะทำการศึกษาวิจัยให้เข้าถึงการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และกลไกการออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือดต่อไป

วัตถุประสงค์ของการทำวิจัย

1. เพื่อศึกษาฤทธิ์ของ magnesium sulphate ต่อหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงของสายสะดือมนุษย์ที่แยกจากกาย
2. เพื่อหากลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action) ของ magnesium sulphate ต่อหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงของสายสะดือมนุษย์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการทำวิจัย

1. ทำให้ทราบถึงฤทธิ์ของ magnesium sulphate ต่อหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงของสายสะดือมนุษย์ที่แยกจากกาย
2. ทำให้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action) ของ magnesium sulphate ต่อกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงของสายสะดือมนุษย์