หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

Amitriptyline เป็นอนุพันธ์ dibenzocycloheptene (รูปที่ 1) มีคุณสมบัติเป็น tricyclic antidepressants เช่นเดียวกับ imipramine และ doxepin ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ dibenzazepine และ dibenzoxepin ตามลำดับ (1)

ปัจจุบัน amitriptyline ยังจัดเป็นยาที่มีการนำมาใช้กันมากชนิดหนึ่งในการรักษาอาการซึมเศร้า นอกจากนี้ยังนำมาใช้ในการป้องกันโรคปวดศีรษะข้างเดียว (migraine) และในคนไข้ที่มีอาการปวดศีรษะเรื้อรังจากการหดเกร็งตัวของกล้ามเนื้อ (chronic muscle contraction headache) (2) แม้จะพบฤทธิ์ข้างเคียง และอันตรายที่เกิดจากการใช้ยาชนิดนี้เกินขนาด หรือในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจร่วมอยู่ด้วย ฤทธิ์และอาการพิษที่เด่นชัดคือ ทำให้ ECG เปลี่ยนแปลง พร้อมกับเกิด cardiac arrhythmias (3, 4, 5) ซึ่งเป็นผลจากการที่ amitriptyline ไปออกฤทธิ์คล้ายยาชาเฉพาะที่โดยตรงต่อหัวใจ เช่นเดียวกับ quinidine และผลทางอ้อมจากการที่ไปยับยั้งการ reuptake ของ neurotransmitters ที่ neuronal membrane (6) ทำให้มีการเพิ่มฤทธิ์ของ norepinephrine ร่วมกับคุณสมบัติในการเป็น anticholinergic อย่างแรง คล้าย atropine (1)

เป็นที่ทราบกันแล้วว่า การเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ (cardiac arrhythmias) อาจเกิดได้จากความผิดปกติของการสร้างประจุไฟฟ้าที่ SA node ซึ่งในคนปกติจะสร้าง impulse ด้วยความถี่ 60-100 ครั้งต่อนาที หรือมีการสร้าง impulse มาจากที่อื่น ทำให้เกิด impulse ผิดที่ หรือมีความผิดปกติของการแผ่กระจายของ impulse ที่ส่วนใดส่วนหนึ่งของหัวใจ (7) จากผลการทดลองทั้งในสัตว์ทดลอง (8) และในผู้ป่วย (9) แสดงว่า amitriptyline จะทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ ในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มสูงขึ้น ทั้ง ๆ ที่การนำไฟฟ้าในหัวใจลดช้าลงแล้ว ดังนั้นในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจ เช่น เป็นโรคความดันโลหิตสูง angina pectoris หรือมีความผิดปกติเกี่ยวกับการนำไฟฟ้าในหัวใจอยู่ด้วย การใช้ยารักษาความผิดปกติเหล่านี้ เช่น propranolol verapamil หรือ isoproterenol อาจมีผลต่อการออกฤทธิ์ของยา amitriptyline ได้

Propranolol เป็น prototype ของยาในกลุ่ม beta-adrenergic blocking agents ซึ่งไม่มี intrinsic sympathomimetic activity มีประโยชน์ในการรักษาโรคเกี่ยวกับระบบหัวใจและหลอดเลือด การเต้นผิดจังหวะของหัวใจ และโรคปวดศีรษะข้างเดียว (migraine) (1) มีสูตรเคมีดังรูปที่ 2 ออกฤทธิ์โดยแข่งกับ beta-agonists ในการจับกับ beta-adrenoceptors ชนิดต่าง ๆ ทำให้ beta-agonists รวมทั้ง endogenous catecholamines ไม่สามารถแสดงฤทธิ์ได้ตามปกติ ซึ่งผลจากการยับยั้งระบบประสาท sympathetic ที่หัวใจนี้ อาจป้องกันอาการใจสั่น เจ็บหน้าอก (chest pain) และการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ จากการกระตุ้นระบบประสาท sympathetic ของหัวใจ จากฤทธิ์ของ amitriptyline ได้ Freeman และ Loughhead (10) ได้ทดลองโดยใช้ practolol ซึ่งเป็น beta-adrenergic blockade ตัวหนึ่ง ในการแก้พิษที่เกิดจากการที่คนไข้ได้รับ tricyclic antidepressant เกินขนาด พบว่า practolol สามารถแก้พิษจาก tricyclic ได้ แต่ได้ผลไม่สมบูรณ์ และยังพบว่า การใช้ propranolol ร่วมกับ nortriptyline จะทำให้เกิดอาการซึมเศร้าได้ (11)

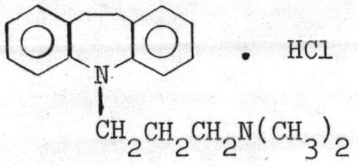
Verapamil เป็นอนุพันธ์ของ papaverine ที่สังเคราะห์ขึ้นมา มีชื่อทางเคมีว่า α-isopropyl-2-(N-methyl-N-homoveratryl)-γ-aminopropyl-3,4-dimethoxy-phenyl-acetonitril (รูปที่ 2) เป็นยาในกลุ่ม calcium channel blocker ยับยั้งการนำ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์ ที่ cell membrane ของ excitable tissue (12) โดยไม่มีผลต่อ calcium uptake หรือการแลกเปลี่ยน Ca^{2+} ที่ cardiac microsome หรือต่อ Ca^{2+}-ATP ase (13, 14) มีประโยชน์ในการรักษา supraventricular arrhythmia และ angina pectoris โดยที่ในขนาดปกติแล้ว verapamil จะไม่มีฤทธิ์ชัดเจนต่อ fast response ทั้งใน atrial ventricular และ purkinje fibers แต่จะมีผลต่อ plateau phase ของ action potential ได้แม้ในขนาดต่ำ ๆ ผลในการเป็น antiarrhythmic actions ของ verapamil นั้น ส่วนใหญ่เกิดที่ nodal tissue โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่ AV node โดย verapamil จะไปลดการนำไฟฟ้าในหัวใจ ทำให้ phase 4 depolarization เกิดขึ้นได้ช้าลง และเพิ่ม effective refractory period (1) ซึ่งจากการทดลอง in vivo ในกระต่ายของ Antoine และคณะ (15) พบว่า verapamil สามารถป้องกันการตายของสัตว์ทดลองจากการได้รับ amitriptyline ในขนาด lethal dose ได้

Isoproterenol เป็นพวก sympathomimetic drug ที่สังเคราะห์ขึ้น มีสูตรโครงสร้างคล้าย adrenaline (รูปที่ 2) แต่ออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่างไปคือ ในขนาดที่ใช้รักษาจะมีผลโดยตรงต่อ beta-adrenergic receptors โดยที่ไม่มีผล หรือมีผลแต่น้อยมากต่อ alpha-adrenergic receptors ผลต่อหัวใจของ isoproterenol จะกระตุ้นทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ เพิ่ม automaticity และ conduction velocity (2) นำมาใช้เป็นยาขยายหลอดลม ในคนไข้ shock และรักษาอาการ brady-arrhythmias แต่พบว่า ถ้าใช้ในขนาดสูง ๆ หรือในคนไข้ที่มีภาวะ acidosis, hypoxia, hypokalemia หรือ hyperkalémia จะทำให้เกิด arrhythmias ได้ (16)

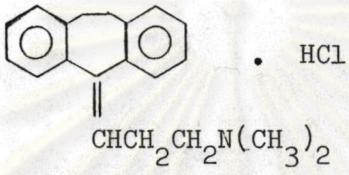
ดังนั้น การศึกษาผลของการใช้ยา amitriptyline ร่วมกับยาที่มีผลกระตุ้นการทำงานของหัวใจ คือ isoproterenol หรือผลของ amitriptyline ร่วมกับยาที่มีผลลดการทำงานของหัวใจ คือ propranolol และ verapamil จึงน่าสนใจ ซึ่งในการทดลองนี้จะเป็นการทดลอง in vitro โดยการทดลองกับหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ผลการทดลองที่ได้จะช่วยให้ทราบถึงปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา amitriptyline กับยาเหล่านี้ และเป็นข้อมูลสำหรับการพิจารณาเลือกใช้ยาดังกล่าวในคนไข้ เพื่อช่วยลดอันตรายจากการใช้ยาลงไปได้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

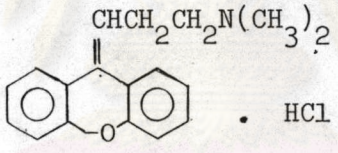
Dibenzazepine derivatives (imipramine hydrochloride)



Dibenzocycloheptene derivatives (amitriptyline hydrochloride)

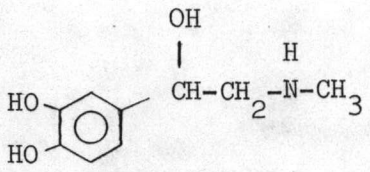


Dibenzoxepin derivatives (doxepin hydrochloride)

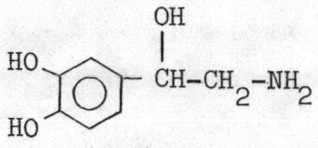


รูปที่ 1 สูตรทางเคมีของ tricyclic antidepressants

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

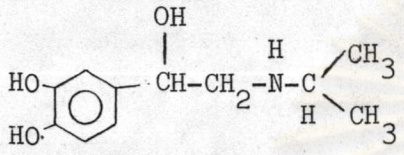


epinephrine (adrenaline)



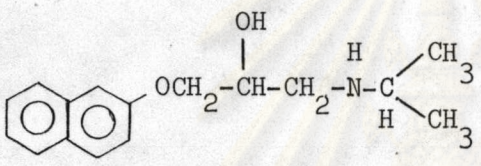
nor-epinephrine

(α & β adrenergic agonist)



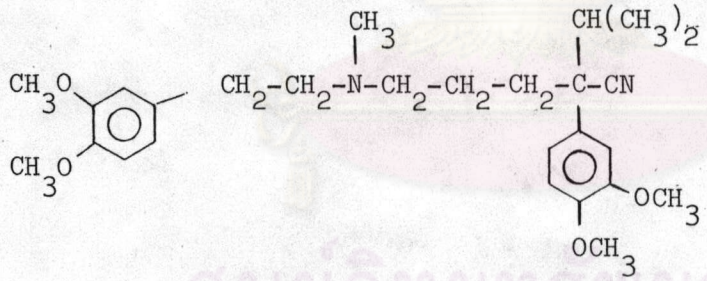
isoproterenol

(β-adrenergic agonist)



propranolol

(β-adrenergic blocker)



verapamil

(calcium channel blocker)

รูปที่ 2 สูตรทางเคมีของ epinephrine, norepinephrine, isoproterenol, propranolol และ verapamil