



บทที่ 2.

ทฤษฎี และ งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

บทบาทของแคลเซียมในโรคหอบหืด

เซลล์ทุกเซลล์ในร่างกายจะมี gradient ของ Ca^{++} concentration ระหว่าง extracellular กับ intracellular อย่างมาก กล่าวคือ extracellular Ca^{++} concentration เท่ากับ 10^{-3} M หรือ 1 mmol/l ซึ่งเป็น 10,000 เท่าของค่า Ca^{++} concentration ใน cytoplasm ซึ่งมีค่าระหว่าง 0.05-0.5 μ mol/l หรือประมาณ 10^{-7} M (Reuter 1983) กลไกที่จะรักษาระดับความแตกต่างนี้ประกอบไปด้วย การที่ cell membrane ไม่ยอมให้ Ca^{++} ผ่านเข้าได้ นอกจากทาง calcium channels และ ยังมีกลไกที่ขับ Ca^{++} ออกจาก cytoplasm อีกด้วย

เมื่อเซลล์ถูกกระตุ้นด้วย electrical หรือ chemical stimuli ระดับ Ca^{++} ใน cytoplasm จะเพิ่มขึ้นจาก 10^{-7} M เป็น 10^{-5} M (Barnes, 1983) และ Ca^{++} ที่เพิ่มขึ้นนี้มาจาก (Triggle 1984) (รูปที่ 1)

1. Ca^{++} influx จาก free extracellular Ca^{++} และ plasma membrane bound Ca^{++} ซึ่งผ่านเข้าทาง potential-dependent channels (PDC) และ receptor-operated channels (ROC) (Triggle and Swamy, 1980) PDC จะถูกกระตุ้นโดยการลดลงของ membrane potential ส่วน ROC จะถูกกระตุ้นโดยสารเคมีเฉพาะบางอย่างเช่น neurotransmitters, histamine, acetyl choline และ leukotrienes (Middleton 1983) (รูปที่ 2)

นอกจากนี้ Ca^{++} ยังสามารถผ่านเข้าเซลล์โดยอาศัย Ca^{++} ionophores ที่เกิดจาก phosphatidylinositol turnover (Putney 1981)

2. Intracellular organelles เช่น mitochondria, sarcoplasmic reticulum และจาก internal plasma membrane surface

เมื่อระดับ Ca^{++} ใน cytoplasm สูงจนถึงระดับวิกฤต คือ $10^{-6}M$ Ca^{++} จะจับกับ specific binding protein คือ calmodulin (Barnes 1983) จากนั้น calmodulin จะไปกระตุ้น specific enzyme ยังผลให้เซลล์นั้น ๆ ทำงานตามที่ถูกกระตุ้น ขณะเดียวกันเซลล์จะทำการลดระดับ Ca^{++} ให้กลับไปสู่ระดับปกติโดยการขับ Ca^{++} ออกนอกเซลล์ กลไกนี้อาศัย Ca^{++} ATPase extrusion pump, และ $Na^{+}-Ca^{++}$ exchange mechanism นอกจากนี้ยังมีการจับเก็บ Ca^{++} เข้าสู่ organelles อีกด้วย (Coburn, 1977; Middleton 1984) (รูปที่ 1)

โรคหอบหืดเป็นโรคที่มี abnormal airway reactivity เมื่อได้ stimuli จะเกิดการกระตุ้นและการตอบสนองของ smooth muscle cells, mast cells, mucous gland secreting cells, inflammatory cells และ vagus nerve cells จึงทำให้เกิด bronchospasm, mucosal edema และ excessive mucous gland secretion และแสดงอาการทางคลินิกเป็น episodic reversible airway obstruction (Tinkelman 1985)

จะเห็นว่าการทำงานของเซลล์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคหอบหืด มีความสัมพันธ์กับ Ca^{++} ทั้งสิ้น Ca^{++} จึงมีบทบาทในโรคหอบหืดดังต่อไปนี้ (Middleton 1983; Fanta 1984; Tinkelman 1985)

1. smooth muscle cells -> excitation-contraction coupling ทำให้หลอดลมหดตัว
 2. mast cells -> stimulus-secretion coupling มีการกระตุ้นให้ mast cells หลั่ง mediators
 3. mucous gland cell -> stimulus-secretion coupling ทำให้มีการหลั่ง secretion ของ mucous glands
 4. inflammatory cells -> chemotaxis ทำให้เกิดการเคลื่อนตัวของ inflammatory cells โดยเฉพาะอย่างยิ่ง eosinophils มาสะสมที่ผนังหลอดลม
 5. vagal nerve --> เพิ่ม vagal tone ของกล้ามเนื้อหลอดลม
- ใน smooth muscle cells Ca^{++} จะจับกับ calmodulin เป็น active complex ซึ่งจะไปเปลี่ยน myosin light chain kinase (MLCK) ให้เป็น active

form ที่จะไปทำให้เกิด phosphorylation ของ myosin แล้วไปทำ cross bridges กับ actin ---> contraction (รูปที่ 3 และ 4)

เมื่อเกิด antigen-antibody reaction ที่บริเวณผิวของ mast cells จะทำให้ Ca^{++} ใน cytoplasm สูงขึ้น ซึ่งจะทำให้เกิดการหลั่ง preformed mediators จาก mast cell granule ออกสู่ cytoplasm และออกนอกเซลล์ในที่สุด นอกจากนี้ยังกระตุ้นให้ mast cell สร้าง mediators เพิ่มขึ้นอีกด้วย mediators เหล่านี้ได้แก่ histamine, leukotrienes เป็นต้น (รูปที่ 5)

บทบาทของยานเพดิป็นกับการรักษาโรคหอบหืด

Ca^{++} entry blocking agents ที่ทำปฏิกิริยาที่ PDC ได้แก่ verapamil, nifedipine และ diltiazem ได้ใช้ในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจและหลอดเลือดมานานแล้ว และเมื่อพิจารณาถึงพยาธิกำเนิดของโรคหอบหืด ยานกลุ่มนี้น่าจะมีประโยชน์ และตัวยาที่มีการศึกษาอย่างมากคือ ยานเพดิป็น

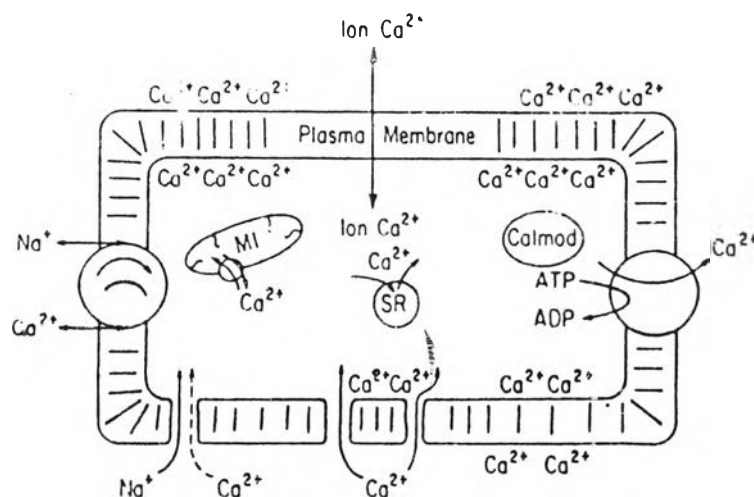
1. ลักษณะทั่วไปของยานเพดิป็น

Nifedipine เป็น dihydropyridine derivative ซึ่งมีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 6

Nifedipine ถูกดูดซึมได้ดีมากกว่า 90% เมื่อบริหารยาโดยการกิน แต่เมื่อผ่านตับจะมี bioavailability เหลือเพียง 65-70% นอกจากนี้ยาดังนี้ยังสามารถถูกบริหารโดยการอมใต้ลิ้น และ ทางหลอดเลือดดำได้ โดยจะมี onset of action 3 นาที แต่การบริหารทางปากจะมี onset of action ประมาณ 20 นาที Half-life ของยานี้เท่ากับ 2.5-3 ชั่วโมง ระดับยานี้ในเลือดที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา คือ 25-100 ng/ml หรือ $7 \times 10^{-8} - 2 \times 10^{-7} M$ Nifedipine จับกับ protein ประมาณ 90% และถูกเมตาบอลิซึมโดยวิธี oxidation เป็น inactive metabolite และขับออกทางปัสสาวะประมาณ 70% โดยที่เหลือออกทางอุจจาระ (Henry, 1980)

2. การศึกษา in vitro และในสัตว์ทดลอง

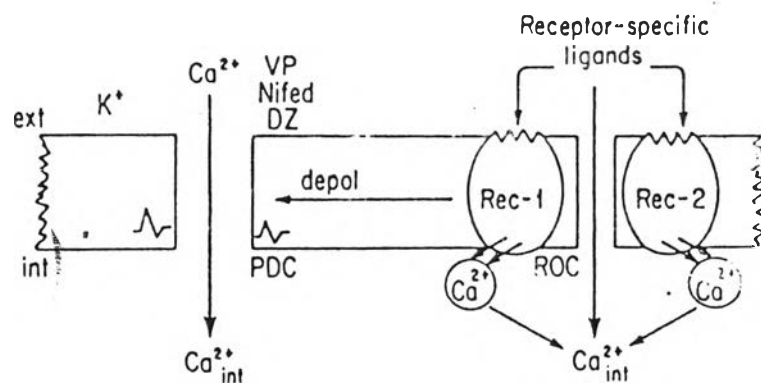
การศึกษานิน guinea pig พบว่า nifedipine สามารถลด resting tone ของ tracheal spiral และ parenchymal strip และป้องกัน bronchostriction



Generalized view of cellular Ca^{2+} regulation. Depicted are intracellular storage and release of Ca^{2+} from sarcoplasmic reticulum (SR) and mitochondria (MI), control of Ca^{2+} function by Ca^{2+} binding proteins (Calmod), efflux of Ca^{2+} via Ca^{2+} -ATPase, and $\text{Na}^+:\text{Ca}^{2+}$ exchange, influx of Ca^{2+} through ion channels and ionophore-mediated entry of Ca^{2+} (Ion. Ca^{2+}).

Fig. 1 Generalized view of Cellular Ca^{++} regulation

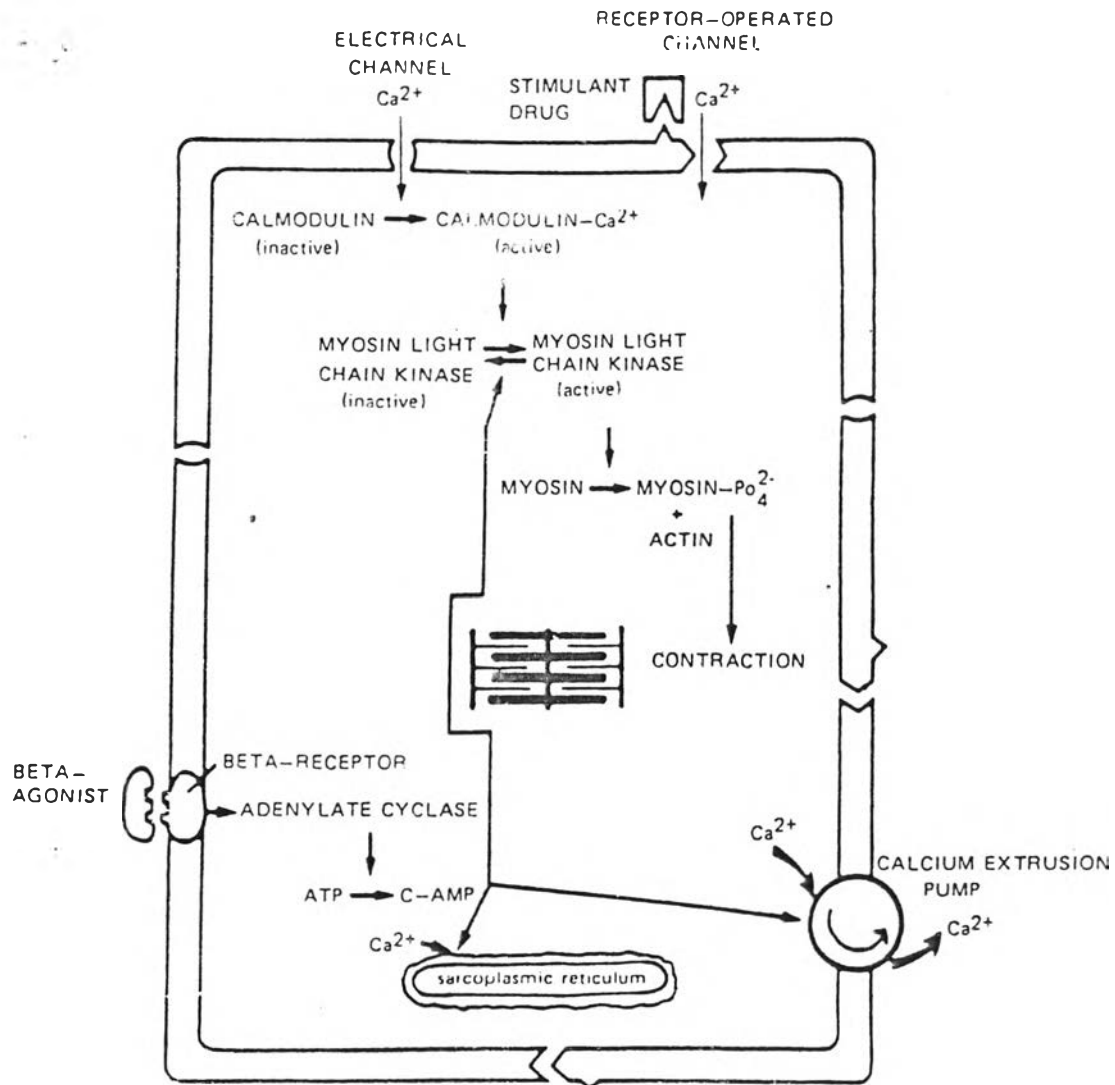
(from Triggle DJ. J Asthma 21 1984:376)



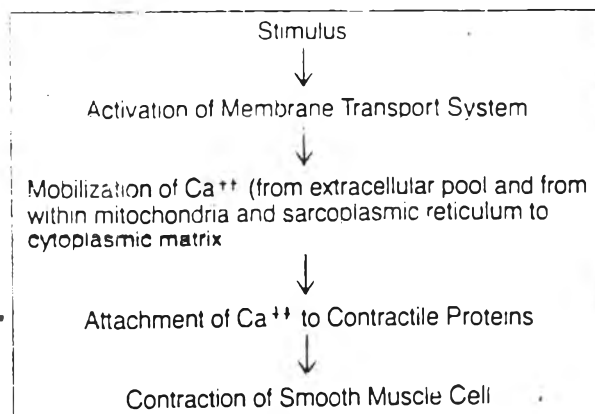
Ca²⁺ mobilization in response to membrane stimuli. Shown are potential-dependent channels (PDC) and receptor-operated channels (ROC) and intracellular Ca²⁺. See text for further discussion.

Figure 2 Calcium channels

(from Triggle DJ. *J Asthma* 21 1984:376)



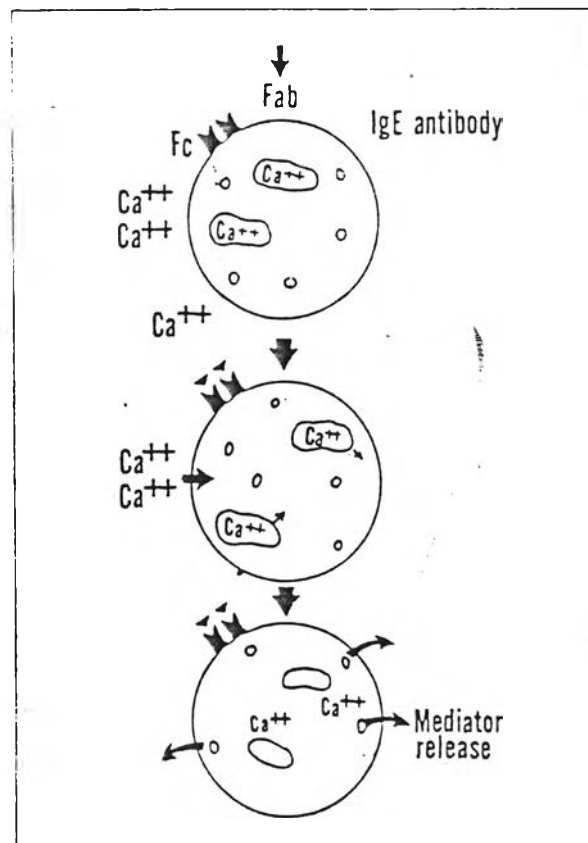
รูปที่ 3 Schematic representation of the role of calcium in the regulation of smooth muscle contraction (from Fanta CH. *J Asthma* 21 1984:389)



Calmodulin + Ca⁺⁺ + inactive kinase →
active kinase - Ca⁺⁺ - calmodulin;

Active kinase - Ca⁺⁺ - calmodulin
+ inactive myosin → myosin-P (active);
ATP → ADP

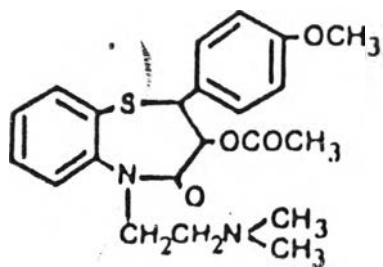
Myosin-P (active) → interaction with actin → contraction.



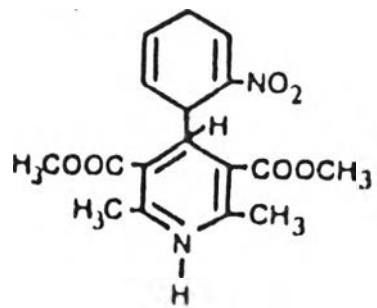
รูปที่ 5 Activation and mediator release in the mast cell

(from Tinkleman DG. *Am J Med* 78 1985:37)

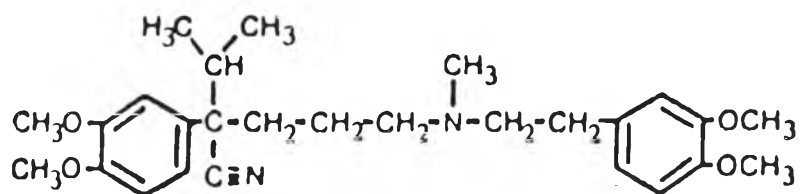
Diltiazem



Nifedipine



Verapamil

รูปที่ 6 Chemical structures of currently approved Ca⁺⁺ entry blockers

จาก histamine และ carbachol ได้ (Fanta et al., 1982) รวมทั้งจาก grass pollen antigen และ acetyl choline ได้ (Henderson, Heaton, Dunlop et al., 1983) โดยใช้ nifedipine ขนาด 100 และ 1 $\mu\text{mol/l}$ ซึ่งพบลักษณะการตอบสนองเป็นแบบ dose-dependent

การศึกษาโดยใช้ human trachealis muscle ที่เตรียมจากการ autopsy ก็พบว่า nifedipine สามารถป้องกัน bronchoconstriction จาก histamine

(Drazen, Fanta, and Lacouture, 1983) รวมทั้งจาก grass pollen antigen และ acetyl choline ได้ (Henderson, Heaton, Dunlop et al., 1983)

การศึกษาใน Basenji-Greyhound Dogs พบว่า nifedipine aerosol สามารถป้องกันการเพิ่มของ pulmonary resistance และการลดลงของ dynamic compliance จากการกระตุ้นด้วย citric acid, Ascaris antigen หรือ metacholine โดยเทียบกับ control ที่ไม่ได้รับยาอะไรก่อนการกระตุ้น (Brugman, Darnell, and Hirshman, 1983)

3. การศึกษาประสิทธิภาพเชิงคลินิก

ก. การป้องกันอาการหอบหืดจาก

1. Exercise-induced asthma (EIA) ได้มีการศึกษาการใช้ยา nifedipine ใน EIA อยู่มาก พบว่าการให้ยา nifedipine ขนาด 20 มก. 3 ครั้งต่อวัน สามารถป้องกันอาการ EIA ได้ คือ ป้องกันการลดของ forced expiratory volume at 1.0 second (FEV_1) (Barnes, Wilson, and Brown, 1981; Patel, 1981; Corris, Nariman, and Gibson, 1983; Crimi et al., 1984), forced vital capacity (FVC), peak expiratory flow rate (PEFR) และ maximal expiratory flow rate (MEFR) ได้ (Cerrina et al., 1981; Sharma, Pande, and Guleria, 1986) ต่อมาพบว่า nifedipine ขนาด 20 มก. 1 ครั้งทางปาก ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน (Rafferty et al., 1987) อย่างไรก็ตามยังมีการศึกษาที่พบว่า nifedipine ไม่ได้ผลในการป้องกัน EIA (Gordon, Wong, and Klaustermeyer, 1987)

2. Histamine ได้มีการศึกษาผลของ nifedipine ต่ออาการหอบหืดที่ถูกกระตุ้นโดย histamine พบว่าการให้ nifedipine ขนาด 20 มก. อมาตีลีนสามารถป้องกันการลดลงของ FEV₁ (Malik, O'Reilly, and Sudlow, 1982) และเพิ่ม provocative dose ของ histamine ที่กระตุ้นให้ FEV₁ ลดลง 20 % (PC₂₀) (Corris et al., 1983) ซึ่งการให้ inhaled nifedipine ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน (Cuss, and Barnes, 1985) แต่มีรายงานการใช้นิเฟดิพีนแล้วไม่ได้ผลเช่นกัน (Patel, and Al-Shamma, 1982; Tomioka et al., 1986)

3. Metacholine การศึกษาโดยใช้ nifedipine ขนาด 20 มก. อมาตีลีน พบว่าสามารถป้องกันการลดลงของ FEV₁ (Malik et al., 1982) และเพิ่ม provocative dose of metacholine ที่กระตุ้นให้ FEV₁ ลดลง 15 % (PD₁₅) (Moscato et al., 1986) และ 20% (PD₂₀) (Perpina, Pellicer, and Marco 1987) แต่มีรายงานการใช้นิเฟดิพีนแล้วไม่ได้ผลเช่นกัน (Matthews et al., 1984)

4. Antigens พบว่า nifedipine ขนาด 20 มก. ให้รับประทานสามารถป้องกันการลดของ Specific air way conductance SG_{aw} จาก ragweed induced asthma ได้ (Russi, Danta, and Ahmed, 1985) ในทำนองเดียวกัน nifedipine ขนาด 20 มก. อมาตีลีน สามารถป้องกันการลดของ FEV₁ จาก grass pollen induced asthma (Henderson, Heaton, Dunlop et al., 1983) แต่ไม่ได้ผลใน allergens ที่เป็น Dermatophagoides pteronyssinus (So, Lam, and Yu, 1982)

5. อื่น ๆ พบว่า nifedipine ป้องกันการหดตัวของหลอดลมจากการกระตุ้นด้วย cold air (Henderson, Heaton, and Costello, 1983) และ acetyl choline ได้ (Burghuber et al., 1986; Tomioka et al., 1986) แต่ไม่ได้ผลใน adenosine-induced bronchoconstriction (Crimi et al., 1988)

ข. การขยายกล้ามเนื้อหลอดลม

จากการศึกษาที่กล่าวมาแล้วไม่พบฤทธิ์การขยายหลอดลมของ nifedipine แต่จากการศึกษาอื่น ๆ พบว่ายา nifedipine มีฤทธิ์ขยายหลอดลม กล่าวคือ สามารถเพิ่ม

FEV₁ ในผู้ป่วยโรคหอบหืดได้ โดยรักษาด้วยขนาด 10 มก.รับประทาน (Patakas et al., 1983) หรือขนาด 20 มก.ในผู้ป่วยโรคหอบหืดเรื้อรัง (Schwartzstein, and Fanta, 1986) และผลการขยายหลอดลมนี้ยังพบได้ในการใช้ยา nifedipine 20 มก. อดมาดีลีน (Nair et al., 1984) แต่ไม่พบในขนาด 10 มก. (Molho et al., 1987)

ผลสรุปที่ได้ คือ nifedipine มีฤทธิ์ขยายหลอดลมได้อย่างอ่อนๆ น้อยกว่า salbutamol (Schwartzstein, and Fanta, 1986; Molho et al., 1987) คือ เพิ่ม FEV₁ ได้ไม่เกิน 10 % จะเริ่มออกฤทธิ์หลังได้รับยานาน 15-20 นาที ออกฤทธิ์สูงสุดที่ 30-40 นาที และมีฤทธิ์อยู่นาน 120 นาที

กลไกการออกฤทธิ์ของ nifedipine ในการป้องกันอาการหอบหืด รวมทั้งการขยายหลอดลมยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่คงประกอบไปด้วย 2 ส่วน คือ ฤทธิ์โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม โดยไปขัดขวาง transmembranous Ca⁺⁺ influx เพราะสามารถป้องกันการกระตุ้นจาก histamine ซึ่งเป็น mediator ได้ และยังคงมีฤทธิ์อีกประการ คือ ป้องกัน mast cells ไม่ให้หลั่ง mediators เพราะการใช้ nifedipine ในผู้ป่วยบางรายสามารถป้องกัน EIA ได้ แต่ป้องกันการกระตุ้นจาก histamine ไม่ได้ และพบว่าหลังการใช้ nifedipine พบระดับ plasma histamine ลดต่ำลง (Barnes et al., 1981)

ได้สรุปการศึกษาของ nifedipine กับอาการหอบหืด ไว้ในตารางที่ 1.

ค. อันตรภาคกริยากับยาอื่น

เนื่องจาก theophylline และ nifedipine ต่างก็ใช้ cytochrome P-450 system ในการเมตาบอลิซึม จึงอาจเกิดอันตรภาคกริยาได้ แต่ยังไม่มียาข้อสรุป เพราะพบว่า nifedipine ทำให้ระดับ serum theophylline ไม่เปลี่ยนแปลง (Garty et al., 1986; Christopher, Harman, and Hendeles, 1989) หรือลดลงกว่าปกติ แต่ไม่มีผลต่อการรักษาโรคหอบหืด (Smith et al., 1987)

ง. ประสิทธิภาพการรักษาโรคหอบหืดเมื่อใช้ร่วมกับยาขยายหลอดลมอื่น

การศึกษาในเรื่องนี้ยังมีน้อย และไม่มีข้อสรุป พบว่ายา nifedipine สามารถเปลี่ยน dose-response curve ของการรักษาโรคหอบหืด ด้วย terbutaline ไปในทางที่ดีขึ้น (Lofdahl et al., 1984) ส่วนการใช้ยานี้ร่วมกับ salbutamol นั้น

ตารางที่ 1 สรุปการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา Nifedipine ในโรคหอบหืด

<u>Year</u>	<u>Author</u>	<u>Subject</u>	<u>No.</u>	<u>Challenge</u>	<u>Dose/ Route</u>	<u>Measured parameters</u>	<u>Effect on base challenge</u>
1982	Fanta et al	Guinea pig trachealis Guinea pig	8 5	Carbachol Histamine	3.0uM 30 ug/ kg. IV	Resting tone, EC ₅₀	Yes Yes No
1983	Henderson et al	Hunan bronchial muscle Grass pollen sensitive	8 8	ACh, Histamine Grass pollen	10 ⁻⁴ - 10 ⁻⁸ M 20 mg. SL.	Resting tone FEV ₁	No Yes No
1983	Drazen et al	Hunan trachealis	9	Histamine	2.9 uM	EC ₄₀	No Yes
1983	Brugman et al	Basenji- Greyhound	11	Citric acid Ascaris Metacholine	12.5 mg aerosol	Pulmonary resistance Dynamic compliance	No Yes
1981	Barnes et al	EIA	8	Exercise	20 mg. SL	PEFR, PC ₂₀	No Partially
1981	Cerrina et al	EIA	10	Exercise	20 mg. SL	FVC, PEFR, MMEFR	No Yes
1981	Patel	EIA	15	Exercise	20 mg.SL	FEV ₁	No Yes
1983	Corris et al	EIA	8	Exercise Histamine	20 mg. SL	FEV ₁ , PC ₂₀	No Yes
1984	Crimi et al	EIA	8	Exercise	20 mg. SL	FEV ₁	No Yes
1986	Sharma et al	EIA	19	Exercise	20 mg. SL	FVC, MEF _R , FEV ₁ /FVC	No Yes
1987	Rafferty et al	EIA	11	Exercise	10,20,30 ng. oral	FEV ₁	No Yes
1982	Patel et al	Allergics	8	Histamine	20 mg. SL	FEV ₁ , PC ₂₀	No Yes
1982	Malik et al	Atopics	10	Histamine Metacholine	20 mg. SL	FEV ₁ , V _{max40}	No Yes
1985	Cuss et al	Mild asthma	6	Histamine	10 mg. aerosol	PC ₃₅	No Yes

ตารางที่ 1 (ต่อ) สรุปการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับการใช้ยา Nifedipine ในโรคหอบหืด 16

<u>Year</u>	<u>Author</u>	<u>Subject</u>	<u>No.</u>	<u>Challenge</u>	<u>Dose/ Route</u>	<u>Measured parameters</u>	<u>Effect on base</u>	<u>challenge</u>
1984	Mattheys et al	Metacholine sensitive	8	Metacholine	20 mg. SL	FEV ₁ , FVC, HMEFR, PEFr	No	No
1986	Moscato et al	Occupation asthma	9	Metacholine	20 mg. SL.	FEV ₁ , PD ₁₅	No	Yes
1987	Perpina et al	Mild asthma	14	Metacholine	20 mg. SL	FEV ₁ , PD ₂₀	No	Yes
1986	Burghuber et al	Asthma	8	ACh	20 mg. SL	FEV ₁ , FVC	No	Yes
1986	Tomicika et al	Asthma	8	ACh	10 mg.	cumulative dose of ACh	No	Yes
			8	Histamine	oral	dose-response curve		
1982	So et al	Allergens induced	8	Allergen	20 mg. SL	FEV ₁ , PD ₂₀	No	No
1985	Russi et al	Ragweed sensitive	12	Ragweed	20 mg. oral	SG ₅₀	2/12	Yes
1983	Henderson et al	Normal Asthmatics	8	Cold air	20 mg.	FEV ₁ , SG ₅₀	No	Yes
1983	Crimi et al	Adenosine induced	7	Adenosine	20 mg. SL	FEV ₁ , PD ₂₀	No	No
1983	Patakas et al	Chronic asthma	11	No	10 mg. oral	FEV ₁ , PEFr, SGav	Yes	Not done
1984	Nair et al	COPD Asthma	15	No	20 mg. SL	FEV ₁ , FVC, FEF 25-75%	Yes	Not done
1986	Schwarz- stein	Chronic asthma	10	No	20 mg. oral	FEV ₁	Yes	Not done
1987	Molho et al	Asthma	15	No	10 ng oral 20 ng oral	FEV ₁ , FVC	No Yes	Not done Not done

No. = Number of subjects; COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease

ACh = Acetyl choline; SL = Sublingual; IV = Intravenous

EC₅₀ = Dose of histamine causes 50% of maxinal constriction

PC₂₀ = Dose of challenge causes 20% fall of FEV₁

PD₂₀ = Cumulative dose of challenge causes 20% fall of FEV₁

Other abbreviations see text

ไม่มีผลช่วยขยายหลอดลม (Molho et al., 1987) และไม่สามารถลดปริมาณการใช้ salbutamol (Patakas et al., 1987) ซึ่งขัดแย้งกับการศึกษาที่พบว่า nifedipine สามารถเพิ่มเวลาการออกฤทธิ์ของ salbutamol ให้นานขึ้น (Lever et al., 1984)

4. ผลข้างเคียง

Nifedipine เป็นยาที่มีประสิทธิภาพดี และมีผลข้างเคียงที่น้อย สามารถใช้ได้ดีในผู้ป่วยโรคระบบหลอดเลือดและหัวใจมานานแล้ว (Bursztyn, Grossman, and Rosenthal, 1985) การใช้ยานี้ในโรคหอบหืดก็มีผลข้างเคียงที่น้อยเช่นเดียวกัน

ก. ผลต่อระบบปอดและทางเดินหายใจ

จากการศึกษา หลังได้ยา nifedipine 20 มก. อดัมได้ลีน พบผู้ป่วย 2 คน จาก 8 คน ที่มีการลดลงของ FEV₁ (Henderson, Heaton, and Dunlop et al., 1983), ผู้ป่วย 3 คน จาก 15 คน มีการลดลงของ PEF (Molho et al., 1987) และพบผู้ป่วย 2 คน จาก 12 คน ที่มีการลดลงของ specific airway conductance หลังจากรับประทานยา nifedipine 20 มก. (Russi et al., 1985) นอกจากนี้ในการศึกษาผลของ nifedipine ใน metacholine challenge พบว่า PaO₂ ลดลง 17.1±1.6 mm.Hg. (Ballester et al., 1986) ซึ่งเป็นระดับที่ไม่อันตรายถ้าผู้ป่วยนั้นไม่มีภาวะ hypoxemia อยู่ก่อน อย่างไรก็ตาม ในการศึกษาต่าง ๆ ไม่พบมีผู้ป่วยที่มีอาการหอบหืดเลวลงเฉียบพลันหลังได้รับยา nifedipine

ข. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

การใช้ยา nifedipine ในผู้ป่วยโรคหอบหืดเป็นเวลา 2 สัปดาห์ พบผลข้างเคียงได้ดังนี้ อาการปวดศีรษะพบได้บ่อยที่สุด คือ พบได้ 43%, อาการหน้าแดงพบรองลงมา คือ 23.3%, อาการมึนงงพบ 21.6% และพบว่ามีเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของชีพจรอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Nair et al., 1984) ส่วนในการศึกษาอื่น ๆ ที่ใช้ยา nifedipine ระยะเวลาสั้น ๆ พบผลข้างเคียงดังนี้ ปวดศีรษะเล็กน้อย 2 คนในจำนวน 12 คน (Russi et al., 1985), ปวดศีรษะ 3 คนในจำนวน 10 คน (Schwartzstein and Fanta, 1986), เวียนศีรษะ 1 คนจากจำนวน 11 คน (Patakas et al., 1983) อาการหน้าแดง (flushing) 2 คนจากจำนวน 8 คน และอัตราการเต้นของชีพจรเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Henderson, Heaton, Dunlop et al., 1983) และไม่มี

นัยสำคัญทางสถิติ (Sharma et al., 1986) และไม่พบอาการหน้ามืดหรือใจสั่น จะเห็นได้ว่าไม่พบมีอาการข้างเคียงที่รุนแรงจากรายงานใดเลย

บทบาทของยาอะดรีนาลีนในการรักษาโรคหอบหืด

ยาอะดรีนาลีน เป็นยาขยายหลอดลมที่มีประสิทธิภาพสูง และใช้มาเป็นเวลานานแล้ว ยาตัวนี้และยานในกลุ่ม beta adrenergic stimulating agents ออกฤทธิ์ โดยจับกับ receptor ที่ plasma membrane แล้วกระตุ้น adenylate cyclase ซึ่งจะไปเปลี่ยน ATP เป็น cyclic AMP

cyclic AMP มีบทบาทดังนี้ (Fanta 1984) (รูปที่ 3)

1. กระตุ้น specific protein kinase เพื่อไป phosphorylate MLCK ทำให้กลายเป็น inactive form ทำให้ลด phosphorylation ของ myosin จึง break down bridges ของ actin-myosin ผลที่ได้คือ smooth muscle relaxation

2. กระตุ้น Ca^{++} - Na^+ exchange ซึ่งอาจมีกลไกของ Na^+ - K^+ transport ร่วมด้วย (Scheid, Honeyman, and Fay, 1979)

3. กระตุ้น Ca^{++} ATPase extrusion pump ที่ plasma membrane

4. กระตุ้น Ca^{++} ATPase pump ของ sarcoplasmic reticulum และ mitochondria เพื่อเก็บ Ca^{++} เข้า intracellular organelles (Mueller and van Breeman, 1979)

กลไกข้อ 2 - 4 จะทำให้ Ca^{++} ใน cytoplasm ลดลง จึงลด active MLCK ด้วย

ยาอะดรีนาลีนใช้ในการรักษาโรคหอบหืด โดยการบริหารยาฉีดเข้าใต้ชั้นผิวหนังในความเข้มข้น 1:1,000 ขนาดที่ใช้คือ 0.3-0.5 มล. เริ่มออกฤทธิ์ประมาณ 5-15 นาที ออกฤทธิ์สูงสุดที่ประมาณ 30 นาที และอยู่ได้นาน 2-4 ชั่วโมงตามแต่ความรุนแรงของโรค (Tashkin and Jenne, 1985)

จะเห็นได้ว่า nifedipine และ adrenaline ลดระดับ intracellular Ca^{++} โดยมีตำแหน่งของการออกฤทธิ์แตกต่างกัน ดังนั้นเมื่อใช้ร่วมกันน่าจะเสริมฤทธิ์กัน อีกทั้งยาทั้ง 2 ตัวนี้มีระยะเวลาการออกฤทธิ์สูงสุดเท่ากัน คือ 30 นาที