



บทที่ 1

บทนำ

Capsaicin เป็นสารประกอบสำคัญในพืชตระกูลพริก (capsicum) มีฤทธิ์ระคายเคือง กลิ่นฉุน และทำให้พริกมีรสเผ็ด capsaicin (รูปที่ 1) มีชื่อทางเคมีว่า 8 - methyl - N - vanillyl - 6 - nonenamide พบว่าในผลพริกสดหรือแห้งมี capsaicin ประมาณ 0.1 - 1 % (Buck and Burks , 1983 ; Nelson and Dawson , 1923) ในประเทศไทยนั้นนิยมใช้พริกในการปรุงแต่งรสชาติของอาหารจนอาจเรียกได้ว่า คนไทยมีการบริโภคพริกแทบจะทุกมื้ออาหาร ในการรับประทานพริกจะพบว่ามีอาการต่างๆ เช่น ร้อน (เผ็ด) เหงื่อออก หน้าแดง ปากแดง น้ำมูกไหล หรือบางคนอาจปวดศีรษะ เป็นต้น และได้มีผู้สนใจศึกษาการออกฤทธิ์ของ capsaicin ทั้งแบบ in vivo และ in vitro ในสัตว์ทดลองหลายชนิดรวมทั้งในคนด้วย ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า capsaicin มีฤทธิ์ต่อระบบต่างๆของร่างกายทั้งในคนและสัตว์ทดลองแตกต่างกันไป เช่น ระบบทางเดินอาหารและลำไส้ ระบบประสาทรับความรู้สึก ระบบการหายใจ ระบบหัวใจและหลอดเลือด การศึกษาในครั้งนี้เป็นแบบ in vitro ซึ่งให้ความสนใจในผลของ capsaicin ต่อการทำงานของหัวใจโดยตรง เนื่องจากผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดนั้นเป็นที่น่าสนใจและมีการศึกษาน้อยกว่าระบบอื่นๆ อีกทั้งการศึกษถึงผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดนี้ส่วนใหญ่แล้วที่ผ่านมามักเป็นแบบ in vivo การศึกษาแบบ in vitro มีน้อย โดยเฉพาะการทดลองโดยตรงต่อกล้ามเนื้อหัวใจนั้นมีน้อยมาก

Capsaicin ทำให้ระบบทางเดินอาหารเคลื่อนไหวมากขึ้น ซึ่งอาจเกิดจาก sensory nerves fiber ที่ทางเดินอาหารถูกกระตุ้น (Lille and Ramirez, 1935) โดยไม่เกี่ยวข้องกับ muscarinic serotonergic หรือ histaminergic receptor (Molnar et al., 1969) Lee (1954) พบว่า capsaicin มีผลเพิ่มการหลั่งน้ำย่อยของต่อมน้ำลายและกระเพาะอาหารของหนูได้ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า capsaicin อาจเป็นสาเหตุของการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจากหลายสมมติฐาน อาจเกิดจาก capsaicin ไปกระตุ้น histamine₂ receptors ที่กระเพาะอาหาร หรืออาจเกิดจาก capsaicin ไปเพิ่มอัตราการไหลเวียนของเลือดที่กระเพาะอาหารทำให้มีน้ำย่อยออกมามาก หรืออาจเกิดจาก capsaicin ไปเพิ่มการทำลายเยื่อผิวของกระเพาะอาหาร (Yuvadee Wongkrajang, 1984)

จากการศึกษามผลของ capsaicin ต่อระบบประสาทนั้น ปัจจุบันเชื่อว่า capsaicin ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทโดยไปกระตุ้นการหลั่งของ substance P เนื่องจากมีการปล่อย Ca⁺⁺ ออกมาในเซลล์ประสาท ซึ่งเป็นตัวทำให้ vesicles ในเซลล์ประสาทแตกออกแล้วปล่อย substance P ออกมา (Therriault et al., 1979) แต่ถ้าได้รับ capsaicin ติดต่อกันนานๆกลับทำให้ปริมาณ substance P ลดลง (Jessel et al., 1978) ส่วนกลไกที่แน่นอนยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่า capsaicin มีผลต่อการสร้าง การสะสม หรือการทำลายของ substance P (Holzer, 1991)

Jansco และคณะ (1970) เสนอว่า capsaicin ทำให้อุณหภูมิร่างกายลดลงได้ เนื่องจากไปกระตุ้น warmth receptor และเร่งการทำงานของ cooling center ในสมองส่วน hypothalamus และผลของการลดอุณหภูมิร่างกายของ capsaicin เกี่ยวข้องกับสารพวก serotonin (5-HT) ในร่างกายด้วย แต่การให้ capsaicin ติดต่อกันเป็นเวลานานกลับทำให้อุณหภูมิร่างกายสูงขึ้น เนื่องจากเกิด desensitization ของ warmth receptor (Holzer, 1991)

Lille และ Ramirez (1935) ได้ทดลองให้ capsaicin ทางหลอดเลือดดำในสุนัขที่สลบ ทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงผลของการให้ capsaicin ในสุนัขและแมวที่สลบ พบอาการความดันโลหิตต่ำ อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง และหายใจช้าลงจนอาจหยุดหายใจได้ (Toh et al., 1955) อาการทั้งสามนี้รวมกันเรียกว่า "triad effects" (Yuvadee Wongkrajang,

1984) สาเหตุของการที่ capsaicin ทำให้เกิด triad effects อาจเป็นเพราะ capsaicin มีผลกระตุ้น carotid sinus ซึ่งเป็น baroreceptor ทำให้ระบบประสาท sympathetic ทำงานลดลง (Toh et al, 1955) หรืออาจเป็นเพราะ capsaicin ทำให้หลอดเลือด pulmonary หดตัว เลือดจึงกลับเข้าสู่หัวใจข้างซ้ายลดลง ทำให้ cardiac output ลดลง (Molnar and Gyorgy, 1967) และเกิดการขยายตัวของหลอดเลือดของร่างกาย (Toda et al, 1972) ส่วนการหายใจที่ช้าลงจนอาจหยุดหายใจเกิดจาก capsaicin ไปมีผลโดยตรงที่ pulmonary stretch receptor ที่ปอดและที่สมองส่วนควบคุมการหายใจ (Lille and Ramirez, 1935) ส่วนการศึกษาของ Toda และคณะ (1972) ได้ทดลองผลของ capsaicin ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของสุนัขและกระต่ายที่ทำให้สลบ โดยใช้ capsaicin ขนาด 10 - 300 mcg / ml ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่าในสุนัขที่สลบทำให้ความดันโลหิตสูงขึ้นในช่วงแรกและลดลงในเวลาต่อมา ส่วนในกระต่ายที่สลบพบความดันโลหิตต่ำ และเมื่อให้ atropine ขนาด 2 mg / kg ในสุนัขและกระต่ายดังกล่าว พบว่าสามารถยับยั้งภาวะความดันโลหิตต่ำได้ ในการศึกษาผลของ capsaicin ขนาด 0.02 - 2 mcg / ml ต่อหัวใจห้องบนที่แยกจากสุนัขและกระต่าย พบว่าไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ ผลการทดลองของ Toda และคณะ (1972) นี้พบว่าการที่ capsaicin ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำในสุนัขและกระต่ายได้นั้นเกี่ยวข้องกับ cholinergic mechanism แต่ไม่สามารถอธิบายฤทธิ์ของ capsaicin ต่อหัวใจห้องบนที่แยกจากสุนัขและกระต่ายได้ นอกจากนี้ การศึกษาของ Chackree Tantipong (1983) โดยการให้ capsaicin ขนาด 10 และ 20 mcg / ml แก่หัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว พบว่ามีผลลดอัตราการเต้นและแรงบีบตัว และพบการเดินผิดปกติรวมถึงหัวใจหยุดเต้นด้วย อาการเหล่านี้สามารถลบทิ้งได้ด้วยการเปลี่ยนถ่ายสารละลายเลี้ยงเนื้อเยื่อ หรือให้ catecholamine หรือกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ซึ่ง atropine และ calcium chloride ไม่สามารถลบทิ้งฤทธิ์ของ capsaicin ต่อหัวใจได้ แสดงให้เห็นว่า capsaicin มีผลโดยตรงต่อหัวใจห้องบน โดยการรบกวนหรือขัดขวางการสร้างหรือการส่งผ่านสัญญาณไฟฟ้าใน SA node และรบกวนการสังเคราะห์ ATP ในไมโทคอนเดรียของกล้ามเนื้อหัวใจ นอกจากนี้ Jariyaporn Pluekphai boon (1993) ได้ศึกษาถึงผลของ capsaicin ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาวและหนูตะเภา พบว่า capsaicin ขนาด 2 mcg / ml จะเพิ่มทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจในช่วงแรกแล้วตามด้วยการลดลงต่ำกว่าปกติในช่วงหลัง และเมื่อทดลองให้ซ้ำเป็นครั้งที่สอง ไม่พบการเพิ่มขึ้นในช่วงแรกแต่จะลดลงต่ำกว่าปกติทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัว การทดลองนี้ชี้ให้

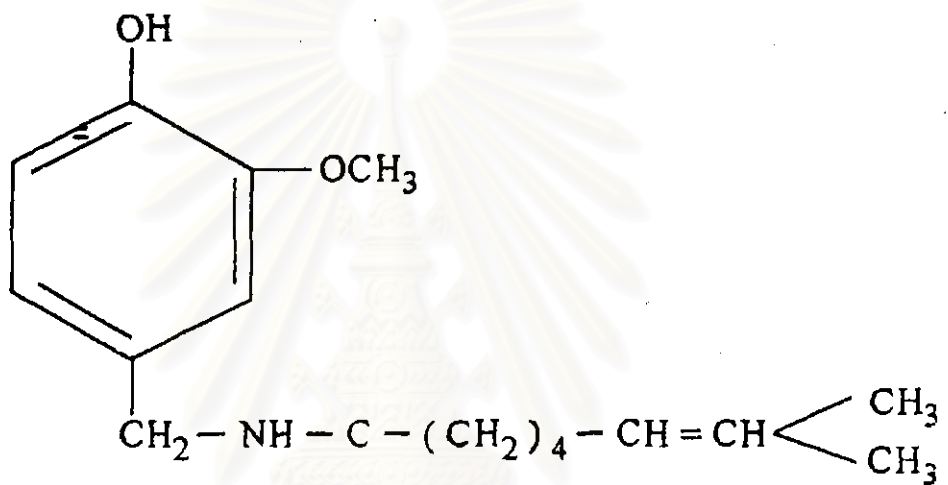
เห็นว่า capsaicin มีฤทธิ์โดยตรงในการลดการทำงานของหัวใจ แต่มีฤทธิ์โดยอ้อมในการกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก sympathomimetic amine ได้

จากการศึกษาดังกล่าวที่ผ่านมาทำให้ทราบว่า capsaicin มีผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ ซึ่งเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับสารที่ capsaicin ทำให้มีการหลั่งสารต่างๆที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจ หรืออาจเรียกว่า cardioactive mediators จาก chemosensitive และ cardiac nerves (Gamse et al., 1980) ในบางการทดลองพบว่าเกี่ยวข้องกับสารหลั่งสารจำพวก peptides เช่น substance P ซึ่งเป็น neurotransmitter ใน primary sensory neurons (Kulakowski et al., 1983) หรือ calcitonin gene-related peptide (CGRP) ซึ่งหลังจาก local sensory nerves ของหัวใจเนื่องจาก capsaicin (Holzer, 1991) เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีผู้ทดลองหลายกลุ่มพยายามศึกษาถึงสารในร่างกายนี้อาจเป็นตัวชักนำให้เกิด triad effects เนื่องจาก capsaicin พบว่าสารนี้น่าจะเป็น serotonin (5-HT) (Yuvadee Wongkrajang, 1984) แต่อย่างไรก็ตามยังไม่เป็นที่แน่ชัดว่ากลไกของ capsaicin ต่อการทำงานของหัวใจคือกลไกใด ซึ่งเป็นที่น่าสนใจที่จะศึกษาต่อไป

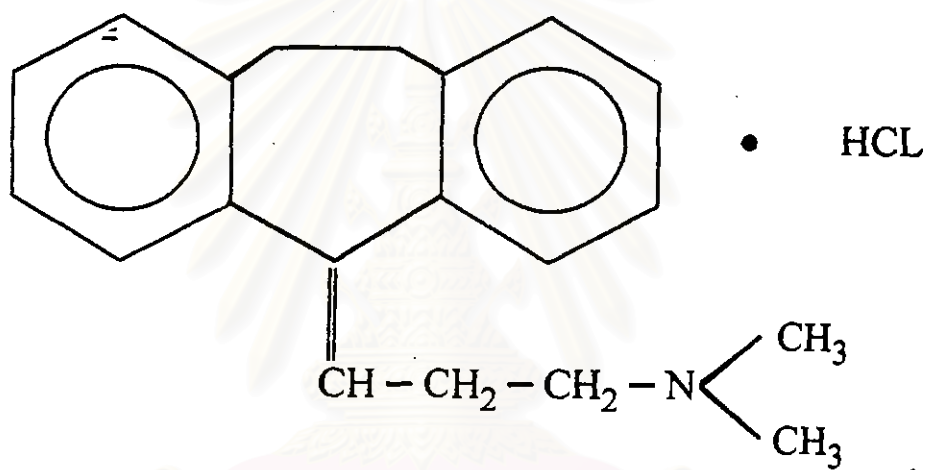
Amitriptyline (รูปที่ 2) เป็น tricyclic antidepressant ที่ใช้กันมากในการรักษาอาการซึมเศร้า (Katzung, ed., 1995) ซึ่งมีฤทธิ์ข้างเคียงและอันตรายจากการใช้ยานี้เกินขนาด หรือในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจร่วมอยู่ ซึ่งอาการพิษที่เด่นชัดคือ ทำให้ ECG เปลี่ยนแปลง พร้อมกับการเกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะ (cardiac arrhythmia) (Barber et al., 1991; Katzung, ed., 1995; Tobis and Aronow, 1981) ซึ่งเป็นผลจากการที่ amitriptyline ออกฤทธิ์คล้ายยาเฉพาะที่โดยตรงต่อหัวใจ ด้วยการปิดกั้น sodium channel (Barber et al., 1991) และออกฤทธิ์ทางอ้อมด้วยการยับยั้งการเก็บกลับ (reuptake) ของ neurotransmitters โดยเฉพาะ noradrenaline (NE) ที่ neuronal membrane ทำให้มีการเพิ่มฤทธิ์ของ NE ร่วมกับคุณสมบัติในการเป็น anticholinergic (Cooper et al., 1986; Katzung, ed., 1995) จากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและผู้ป่วย พบว่า amitriptyline จะทำให้เกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะจากการขัดขวางการนำไฟฟ้าในหัวใจ ในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น (Nattel, 1985; Vohra, 1975) ซึ่งผลของ amitriptyline นี้สามารถป้องกันหรือแก้ไขได้ด้วยยาเหล่านี้ เช่น propranolol, verapamil เป็นต้น (Freeman and Loughhead, 1973; Panee Atthamethakul, 1987)

Fluoxetine (รูปที่ 3) เป็นยาใหม่สำหรับรักษาอาการซึมเศร้า และเป็น prototype ของยาในกลุ่ม Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) ออกฤทธิ์ด้วยการยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT ที่ neuronal membrane (Benfield et al., 1986; Katzung, ed., 1995) ซึ่ง fluoxetine นี้จะมีความจำเพาะต่อการยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT สูงมากกว่า neurotransmitters ชนิดอื่นๆ จนถือได้ว่ามีผลต่อเฉพาะ 5-HT ทั้ง central และ peripheral nerve ending (Wong et al., 1975) จากการศึกษาต่างๆพบว่า fluoxetine ไม่มีผลเสียต่อการทำงานของหัวใจ แม้แต่การใช้ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหัวใจร่วมด้วย (Lemberger et al., 1978; Rickels et al., 1985) มีรายงานว่า fluoxetine ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจในผู้ป่วย 312 คน ลดลงเฉลี่ย 3.3 ครั้งต่อนาที และไม่มีผลต่อการนำไฟฟ้าของหัวใจห้องต่างแต่อย่างใด ซึ่งตรงกันข้ามกับ tricyclic antidepressants (Fisch, 1985)

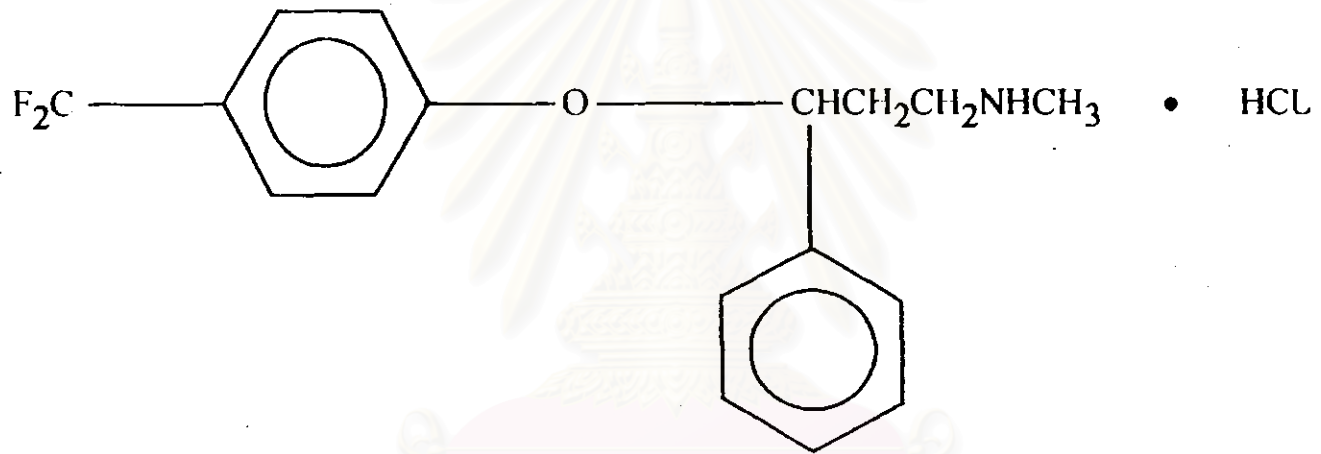
จากที่กล่าวมาข้างต้นนั้น คนไทยไม่ว่าจะเป็นคนปกติหรือผู้ป่วยด้วยโรคใดๆก็ตาม มีโอกาสบริโภคหรือได้รับ capsaicin ก่อนข้างสูง ซึ่งในผู้ป่วยอาการซึมเศร้าที่ได้รับ amitriptyline หรือยาอื่นนั้นมีโอกาสที่จะเกิดผลเสียจากยาได้ และถ้าหากได้รับ capsaicin ด้วยก็อาจจะเกิดผลกระทบต่อหัวใจได้เช่นกัน ในการใช้ยาของผู้ป่วยอาการซึมเศร้านี้อาจได้รับ amitriptyline ร่วมกับ fluoxetine เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดผลเสียจาก amitriptyline (El-Yazigi et al., 1995; Westermeyer, 1991) ซึ่งยังไม่พบว่ามีรายงานการศึกษาถึงผลของการใช้ยาสองชนิดนี้ร่วมกับการได้รับ capsaicin การศึกษาครั้งนี้จึงมุ่งความสนใจและมีวัตถุประสงค์ที่จะศึกษาถึงการออกฤทธิ์ของ capsaicin โดยอาศัยผลของ amitriptyline และ fluoxetine ที่เกี่ยวข้องกับ neurotransmitters บางชนิด รวมทั้งจะได้ศึกษาถึงผลต่อการทำงานของหัวใจเนื่องจากยาดังกล่าวร่วมกับ capsaicin ด้วย ซึ่งผลการวิจัยที่ได้จะมีประโยชน์ในการที่จะใช้เป็นข้อมูลและนำไปสู่การพิจารณาถึงการระมัดระวังการใช้ยาและอาหารที่ผู้ป่วยจะได้รับ เพื่อความปลอดภัยในการใช้ยา



รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Capsaicin (Yuvadee Wongkrajang, 1984)



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Amitriptyline (Katzung, ed., 1995)



รูปที่ 3 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Fluoxetine (Katzung, ed., 1995)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย