

ผลของยาแก้ปวดลดไข้ต่อหนูที่ตั้งครรภ์คลอด*

ยุทธนา สมิตะสิริ**
ประมวล วิรุฒมเสน***

กระบวนการคลอดของคนและสัตว์ที่เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมยังไม่สามารถจะอธิบายได้ แม้ว่าระยะเวลาการตั้งครรภ์ของสัตว์แต่ละชนิดแตกต่างกัน แต่เชื่อว่ากลไกของการเริ่มต้นกระบวนการคลอดน่าจะคล้ายกัน² ได้มีผู้เสนอทฤษฎีเกี่ยวกับเรื่องนี้ไว้หลายประการ เช่น มดลูกได้รับการกระตุ้นโดย oxytocin จากต่อมใต้สมองส่วนหลัง¹⁸ ระดับ estrogens และ progesterone ไม่สมดุลย์กัน^{7,18} บางท่านเชื่อว่า cortisol จากทารกในครรภ์ มีความสำคัญต่อจุดเริ่มต้นการคลอด^{13,14} และเร็วๆ นี้เชื่อว่าสาร prostaglandins (PGs) ซึ่งสร้างที่ decidua อาจจะมีส่วนสำคัญในการเริ่มต้นให้กล้ามเนื้อมดลูกหดตัว^{6,8,9} การศึกษาและวิจัยต่อมาพบว่า กรด arachidonic เป็นทรัพยากรสำคัญในการสร้าง PGs^{15,19} และการสร้างสาร PGs นี้ สามารถยับยั้งได้โดยยาแก้ปวดลดไข้บางชนิด²¹

จุดประสงค์ในการศึกษานี้ เพื่อที่จะหาข้อมูลถึงผลของยาแก้ปวดลดไข้ 3 ชนิด ที่นิยมใช้รับประทานต่อระยะเวลาการตั้งครรภ์ ช่วงระยะ

เวลาการคลอดและ อัตราการตายของลูกหนูและแม่หนู

วัสดุและวิธีการ

ทำการศึกษาในหนูพันธุ์ Long Evans จำนวน 159 ตัว อายุประมาณ 4 เดือน น้ำหนักระหว่าง 180-230 กรัม เลี้ยงด้วยอาหารสำเร็จรูป (F.E. Zuelling) ในห้องที่มีอุณหภูมิ 26°C ใช้แสงสว่างตามธรรมชาติ หนูทุกตัวที่ทำการศึกษาจะทำการ vaginal smear ทุกวันเพื่อดูวันที่มีไข่ตกและจะผสมกับตัวผู้เวลา 15.00-16.00 น. ทั้งไข่ม้วนวันรุ่งขึ้นถ้าตรวจพบเชื้ออสุจิในช่องคลอดนับเป็นวันที่ 1 ของการตั้งครรภ์ จากนั้นจึงเริ่มต้นให้ยาแก้ปวดลดไข้ต่างๆ ตามขนาดยาที่ใช้ในคน ดังนี้คือ paracetamol 50 มก./กก./วัน aspirin 60 มก./กก./วัน Indocid (indomethacin)* 2.5 มก./กก./วัน ยาแต่ละชนิดผสมลงใน 1% methyl cellulose แล้วป้อนให้หนูกินวันละครั้ง ระหว่างเวลา 8.00-9.00 น.

ในการศึกษาแบ่งหนูออกเป็น 4 กลุ่ม โดย

* ได้รับเงินทุนอุดหนุนเพื่อการวิจัยจาก China Medical Board คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

** นักวิจัยสถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์การแพทย์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

*** แผนกสูติศาสตร์-นรีเวชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

* ได้รับความช่วยเหลือจากบริษัท Merck Sharp & Dohme ประเทศไทย

กลุ่มแรกเป็นกลุ่มควบคุม บ้วน 0.5 มล. 1% methyl cellulose โดยใช้กระบอกฉีดยา ขนาด 1 มล. ต่อกับเข็มเบอร์ 15 และต่อกับหลอดพลาสติกขนาด 240 (polyethylene tube 240) อีกต่อหนึ่งบ้วนให้กินทุกวันตลอดการตั้งครรภ์ (วันที่ 1-23 ของการตั้งครรภ์) ส่วนกลุ่มที่ 2,3,4 ทำเหมือนกับกลุ่มแรก แต่ผสม paracetamol, aspirin และ indocid ด้วยขนาดดังกล่าวตามลำดับ

บันทึกระยะเวลาการตั้งครรภ์ในหนูทั้ง 4 กลุ่มนี้ (ระยะเวลาตั้งแต่ตรวจพบเชื้ออสุจิในช่องคลอด จนกระทั่งคลอดลูกตัวที่ 1) ช่วงเวลาในการคลอด (ระยะเวลาตั้งแต่คลอดลูกตัวที่ 1 จนตัวสุดท้าย) และผลต่อลูกหนูโดยบันทึกจำนวนลูกหนูที่ตายต่อจำนวนลูกหนูทั้งหมด ลักษณะของลูกหนูที่ตาย

ในการศึกษาขั้นที่สอง ต้องการทราบว่า ยาที่มีผลต่อการตั้งครรภ์ที่ให้ตลอดการตั้งครรภ์นั้น มีผลต่อช่วงใดของการตั้งครรภ์ โดยแบ่งการตั้งครรภ์ออกเป็น 3 ช่วง คือช่วงแรก วันที่ 1-7 ของการตั้งครรภ์ ช่วงที่ 2 วันที่ 8-14 ของการตั้งครรภ์ และช่วงสุดท้าย วันที่ 15-25 ของการตั้งครรภ์ โดยบ้วนยาดังกล่าวแต่ละกลุ่มให้กินเฉพาะช่วงใดช่วงหนึ่งใน 3 ช่วงเท่านั้น ส่วนช่วงที่เหลือก็บ้วน 0.5 มล. 1% methyl cellulose ให้กินตามปกติ หนูทุกกลุ่มที่ให้กินยาไม่ว่าช่วงใดของการตั้งครรภ์ จะบันทึกผลต่อการตั้งครรภ์เหมือนในตอนแรก

ผล

paracetamol เป็นยาที่ไม่มีผลต่อระยะเวลาการตั้งครรภ์ และช่วงเวลาการคลอดแต่ aspirin และ indocid มีผลทำให้ระยะเวลาการตั้งครรภ์และการคลอดช้ากว่าปกติ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง indocid นั้น มีผลทำให้แม่หนูและลูกหนูตายมาก (ตารางที่ 1) แต่เมื่อให้ aspirin เป็นช่วงๆ ในระหว่างตั้งครรภ์ ปรากฏว่าไม่มีผลต่อระยะเวลาการคลอด ยกเว้นการให้ aspirin ในช่วงสุดท้ายของการตั้งครรภ์ที่มีผลทำให้ช่วงเวลาในการคลอดนานกว่ากลุ่มควบคุม ลูกหนูตายมากขึ้นแต่ยังน้อยกว่ากลุ่มที่ให้ indocid การให้ indocid ในช่วงใดของการตั้งครรภ์ล้วนมีผลต่อระยะเวลาการคลอดทั้งสิ้น (ตารางที่ 2) กล่าวคือถ้าให้ indocid ในช่วงต้นหรือช่วงกลางของอายุครรภ์ ทำให้หนูคลอดเร็วขึ้น และไม่มีผลต่อลูกหนูและแม่หนู แต่ถ้าให้ในช่วงหลังของการตั้งครรภ์จะมีผลทำให้ระยะเวลาการตั้งครรภ์ช้า ช่วงเวลาในการคลอดนาน (ตารางที่ 2) และทำให้ลูกหนูและแม่หนูตายมากเหมือนกับที่ให้ indocid ตลอดการตั้งครรภ์ โดยที่จำนวนลูกหนูของแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกัน

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่า ยาแก้ปวดลดไข้ paracetamol ไม่มีผลต่อระยะเวลาการตั้งครรภ์ ช่วงระยะเวลาการคลอดในหนู ส่วน aspirin นั้นไม่ว่าจะให้กับหนูในช่วงระยะใดของการตั้งครรภ์ จะทำให้อายุการตั้งครรภ์และกระบวนการคลอด

TABLE I Effects of Antipyretic-Analgesic Drugs on Parturition in Rats

Treatment (D1-23 of Pregnancy)	No. of Rats	Length of Gestation (Days) ^(a)	Duration of Fetal Expulsion (HRS.) ^(a)	No. of Fetal Deaths Per Total No. of Fetus	Average No. of Fetus Per Rat
Control (0.5 ml 1%MC)	21	23.29 ± 0.04	1.08 ± 0.05	0/127	8
Paracetamol (50 mg/kg/D)	15	23.23 ± 0.13	1.50 ± 0.31	4/117	8
Aspirin (60 mg/kg/D)	15	23.80 ± 0.14*	1.98 ± 0.47**	11/97	6
Indocid (2.5 mg/kg/D)	9(17)	24.11 ± 0.32*	2.68 ± 0.56*	81/123	7

^(a)= Mean ± S.E.

*= Significant Change at P < .001

**= Significant Change at P < .025

TABLE II Effects of Day of Treatment of Aspirin and Indocid on Parturition in Rats

Treatment (D = Day of Pregnancy)	No. of Rats	Length of Gestation (Days) ^(a)	Duration of Fetal Expulsion (HRS.) ^(a)	No. of Fetal Deaths Per Total No. of Fetus	Average No. of Fetus Per Rat
Control (0.5 ml 1%MC)	21	23.29 ± 0.04	1.08 ± 0.05	0/172	8
Aspirin (D 1-7)	15	23.20 ± 0.12	1.38 ± 0.14	5/123	8
(D 8-14)	15	23.11 ± 0.11	1.31 ± 0.15	8/118	8
(D15-23)	15	23.44 ± 0.09	2.11 ± 0.45***	14/110	7
Indocid (D 1-7)	15	22.86 ± 0.11*	1.17 ± 0.07	0/131	9
(D 8-14)	15	22.98 ± 0.14****	1.06 ± 0.09	0/131	9
(D15-23)	11(16)	23.69 ± 0.15**	1.94 ± 0.43**	88/145	9

^(a)= Mean ± S.E.

*= Significant Change at P < .001

**= Significant Change at P < .005

***= Significant Change at P < .01

****= Significant Change at P < .025

เข้าไปกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 1) ส่วนยา indocid ซึ่งเป็นยาแก้แอสไพริน ให้ผลต่อการคลอดเหมือนกับ aspirin ยิ่งกว่านั้น ทำให้ลูกหนูและแม่หนูตายเพิ่มขึ้น

ภายหลังจาก Karim พบว่า prostaglandins F_{2a} (PGF_{2a}) หรือ PGE₂ สามารถทำให้

กล้ามเนื้อคลายตัวได้ และต่อมาได้มีการศึกษาขั้นพื้นฐานพบว่า ผนังหลอดเลือดประกอบด้วย กรด phospholipid ซึ่งมีกรด arachidonic เป็นส่วนประกอบสำคัญ และกรดนี้เองเป็นแหล่งสำคัญในการที่ร่างกายจะสังเคราะห์สาร PGs¹⁵ จากการศึกษาต่อมายังพบว่า กล้ามเนื้อหลอดเลือด¹ รก³

ยังเป็นแหล่งที่สามารถสังเคราะห์สาร PGs ได้ในขณะตั้งครรภ์ ความสัมพันธ์ระหว่าง estrogens โดยเฉพาะ estriol และ progesterone ต่อการสะสมของกรด arachidonic และสุดท้ายเปลี่ยนโดยกระบวนการ enzymes ที่ซับซ้อนกลายเป็น PGs เชื่อว่าอาจจะมียับยั้งการสังเคราะห์ต่อจุดเริ่มต้นกระบวนการคลอด¹⁵

นับตั้งแต่ Vane พบว่ายาแก้ปวด ลดไข้ เช่น aspirin สามารถหยุดยั้งการเปลี่ยนแปลงของกรด arachidonic ไปเป็น PGs ได้ ต่อมาผู้สังเกตพบว่า aspirin ทำให้ระยะเวลาการคลอดในคนนานออกไป^{4,5,12} ซึ่งจากการศึกษานี้ได้ผลเช่นกัน จากการวิจัยเร็ว ๆ นี้แสดงให้เห็นว่า indocid ซึ่งเป็นยาแก้ปวดอีกชนิดหนึ่ง สามารถยับยั้งการสร้าง PGs ได้เป็นอย่างดี^{1,16} จึงเชื่อว่าทั้ง aspirin และ indocid ไปลดการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูก โดยการหยุดยั้งการสร้าง PGs^{11,22,23} นอกจากนี้ PGs มีผลโดยตรงต่อการที่ corpus luteum สังเคราะห์ progesterone การที่ indocid หยุดยั้งการสร้าง PGs ทำให้อายุของ corpus luteum นานออกไป ทำให้ระยะเวลาการตั้งครรภ์ช้าออกไป⁸

ความสำคัญของกระบวนการคลอดนั้นน่าจะขึ้นอยู่กับ การหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกในขณะคลอดเชื่อว่าสาร PGs มีบทบาทสำคัญ^{6,20}

จากการศึกษานี้ไม่ว่าจะให้ aspirin หรือ indocid ในช่วงระยะเวลาใดของการตั้งครรภ์ ทำให้ระยะเวลาการตั้งครรภ์และการคลอดช้าออกไป

ไป โดยเฉพาะการให้หลัง 7 วันแรก จากการพิสูจน์โดยทางเภสัชวิทยา ถ้าหนูที่ได้รับยา indocid แล้วได้รับชดเชยโดยการให้ PGF_{2α} การคลอดจะคงช้ากว่ากลุ่มควบคุม แต่ระยะเวลาการตั้งครรภ์เหมือนกลุ่มควบคุม²⁴

เป็นที่น่าสังเกตว่าเมื่อให้ aspirin ในช่วงต้นและช่วงกลางของการตั้งครรภ์ ทำให้ระยะเวลาการตั้งครรภ์สั้นลง จากการศึกษาบางท่าน^{10,17} พบว่าถ้าหนูได้รับ PGs ในระยะเวลาสัปดาห์แรกของการตั้งครรภ์จะยับยั้งการฝังตัวของ blastocyst ในทางตรงกันข้ามเมื่อ PGs ถูกหยุดยั้งการสร้างน่าจะทำให้การฝังตัวของ blastocyst เร็วขึ้นเป็นการย่นระยะเวลาการตั้งครรภ์

นอกจากนี้เป็นที่น่าสังเกตว่าการให้ indocid ในช่วงต้นและช่วงกลางของการตั้งครรภ์ ไม่ทำให้ลูกและแม่หนูตายเลย ซึ่งตรงข้ามกับการให้ในช่วงท้ายของการตั้งครรภ์ ลักษณะและขนาดของลูกหนูที่ตายทั้งในพวกที่ได้รับ aspirin หรือ indocid ก็ตามคล้ายกัน สิ่งหนึ่งที่พบได้บ่อยในหนูที่ให้ indocid และ aspirin ก็คือ มีเลือดออกมามีให้เห็นได้ที่ปากช่องคลอดในหนู โดยเฉพาะอย่างยิ่งพวกที่ให้ indocid ในช่วงท้ายหรือตลอดการตั้งครรภ์ซึ่งผลนี้สนับสนุนผลงานของ Aiken เมื่อตรวจแม่หนูที่ตายจะเห็นเลือดคั่งอยู่ในมดลูกทั้ง 2 ข้าง บางครั้งจะเห็นว่ารกหลุดจากที่เกาะ แต่บางตัวรกยังคงติดอยู่กับผนังมดลูกเพียงเล็กน้อยเข้าใจว่าอาจมีการแยกตัวของรกจากที่เกาะก่อนกำหนดซึ่งผลนี้อาจเนื่องจากยาโดยตรง

เอกสารอ้างอิง

1. Aiken, JW : Aspirin and Indomethacin Prolong Parturition in Rats: Evidence that Prostaglandins contribute to Expulsion of Foetus. *Nature* 240: 21-25, 72
2. Austin CR, Short RV : "Tuning of Gestation" Reproduction in mammals II. Embryonic and fetal development. p 22, 73
3. Carminati P, Luzzani F, Soffientini A, et al : Influence of Day of Pregnancy on Rat Placental, Uterine, and Ovarian Prostaglandin Synthesis and Metabolism. *Endocrin* 97: 1071-1079, 75
4. Chester R, Dukes M, Slater SR. et al : Delay of Parturition in the Rat by Anti-Inflammatory Agents which inhibit the Biosynthesis of Prostaglandins. *Nature* 240 : 37-38, 72
5. Collins E, Turner G : Maternal effects of regular salicylate in gestion inpregnancy. *Lancet* 2: 335-337, 75
6. Csapo AI : Prostaglandins and the initiation of labor. *Prostaglandins* 12:149-164, 76
7. Dukes M, Chester R, Atkinson P : Effects of oestradiol and prostaglandins F₂ alpha on the timing of parturition in the rat. *J Reprod Fertil* 38:325-334, 74
8. Fuch AR:Prostaglandins and the onset of parturition in rats. *Gynecol Invest* 5:30, 74.
9. Karim, SMM:The Prostaglandins. Wiley Interscience New York, 1972
10. Labhsetwar AP:Effects of prostaglandins E₁, E₂ and F₂ on zygote transport in rats:Induction of delayed implantation. *Prostaglandins* 4:115-125, 73
11. Lau IF, Saksena SK, Chang MC:Pregnancy blockade by indomethacin, an inhibitor of prostaglandin synthesis:its reversal by prostaglandins and progesterone in mice. *Prostaglandins* 4:795-803, 73
12. Lewis RB, Schulman TD:Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labour. *Lancet* 2:1159-1161, 73
13. Liggins GC, Fairclough RJ, Grieves SA, et al: The mechanism of initiation of parturition in ewe. *Recent Prog Horm Res* 29:111-159, 73
14. Liggins GC:Fetal influences on myometrial contractility. *Clin Obstet Gynecol* 16:148-165, 73
15. Mac Donald PC, Schultz FM, Duenhoelter JH, et al:I Mechanism of Action of Arachidonic Acid. *Obstet Gynecol* 44:629-635, 74
16. Novy MJ, Cook MJ, Manaugh L:Indomethacin block of normal onset of parturition in primates. *Am J Obstet Gynecol* 118:412-416, 74
17. Nutting EF, Cammarata PS:Effects of Prostaglandins on Fertility in Female Rats. *Nature* 222:287-288, 69
18. Pritchard JA, Mac Donald PC:Williams Obstetrics 15th Ed Appleton-Century-Crofts. New York p 294-197, 76
19. Schwarz BE, Schultz FM, Mac Donald PC, et al:Initiation of Human Parturition III Fetal Membrane Content of Prostaglandin E₂ and F₂α Precursor. *Obstet Nynecol* 46:564-568, 75
20. Strauss III JF, Sokoloski J, Caploe P, et al. On the Role of Prostaglandins in Parturition in the Rat. *Endocr.* 96:1040-1043, 75
21. Vane JR:Inhibition of prostaglandin spnthesis as a mechanism of action for Aspirin-like drugs. *Nature* 231:232-235, 71
22. Wiqvist N, Lundstrom V, and Green K:Premature labor and Indomethacin. *Prostaglandins* 10 : 515-526, 75
23. Zuckerman H, Reiss U, Robinstein J:Inhibition of human Premature Labor by Indomethacin. *Obstet Gynecol* 44:787-792, 74
24. ยุทธนา สมิตะศิริ ประมวล วิรุฒมเสน : ผลของ Prostaglandin F₂α และ Oxytocin ต่อการเจ็บครรภ์คลอดของหนู จุฬาลงกรณ์เวชสาร 21 : 31-40, 77