นิพนธ์ต้นฉบับ

ฤทธิ์ของคลอโพรมาซินต่อเส้นประสาทไซอาติคของหนู

นพมาศ ว่องวิทย์เดชา *

Wongwitdecha N. The effects of chlorpromazine on isolated rat sciatic nerves. Chula Med J 1984 Apr; 28 (4) : 359–362

The effects of chlorpromazine were studied on the isolated rat sciatic nerves at concentrations ranging from 0.3 to 3 mM. The drug significantly reduced the amplitude of the evoked action potential and decreased the conduction velocity in these nerves. The depressant action of chlorpromazine on the amplitude of the action potential was reversible and dose-dependent.

These effects of chlorpromazine were antagonized by increasing the external calcium concentration from 1 mM to 3 mM, but were enhanced in the presence of 5 mM EDTA. The slopes of the dose-response regression lines obtained in EDTA-Tyrode solution and in high Ca-Tyrode solution were parallel to those obtained in normal Tyrode solution. These results indicate that chlorpromazine may exert its local anesthetic effect by an interaction with calcium.

Supported in part by the National Research Council of Thailand.

* ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บทนำ

ยาสงบประสาท (neuroleptics) ที่นิยมใช้รักษาโรคจิตเภทมากที่สุดประเภทหนึ่งได้แก่ ยาพวกอนุพันธ์ของ Phenothiazines โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Chlorpromazine [1-4] ยานี้มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง ฤทธิ์ที่ทราบกันดีอย่างหนึ่งได้แก่ฤทธิ์ที่ทำให้เกิดการชาเฉพาะแห่ง [5-7] ซึ่งฤทธิ์แบบนี้ได้มีนักวิทยาศาสตร์บางคนนำไปอธิบายผลของยาในการบำบัดโรคจิตเภทโดยตั้งสมมติฐานขึ้นว่าการที่ยาสงบประสาทมีฤทธิ์บำบัดโรคจิตเภทนั้นเนื่องจากมันมีฤทธิ์กดการนำสัญญาณประสาทในระบบประสาทส่วนกลาง [7,8] สมมติฐานนี้กำลังได้รับความสนใจอย่างกว้างขวาง เพราะขนาดของยา Chlorpromazine ที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะแห่งมีความสัมพันธ์ใกล้เคียงกับขนาดของยาที่ใช้ในการบำบัดโรคจิตเภท [7] การศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของยาสงบประสาทต่อเส้นประสาท ส่วนใหญ่มักศึกษาใน squid giant axon [5,9] และเส้นประสาทของกบ [10] การศึกษาเกี่ยวกับตำแหน่งการออกฤทธิ์และกลไกการออกฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะแห่งตลอดจนผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาทของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมยังนับว่ามีน้อย ดังนั้นการวิจัยนี้จึงกระทำขึ้นเพื่อศึกษาผลทางเภสัชวิทยาของ Chlorpromazine ที่มีต่อเส้นประสาท sciatic ของหนูขาว และศึกษาปฏิกิริยาต่อกันระหว่าง Chlorpromazine และแคลเซียมที่มีต่อการทำงานของเส้นประสาทหนู

วัสดุและวิธีการทดลอง

สัตว์ทดลอง หนูขาว (albino rat) ตัวผู้ น้ำหนักประมาณ 200-250 กรัม ซึ่งเพาะพันธุ์และเลี้ยงในสิ่งแวดล้อมเดียวกันที่ศูนย์เลี้ยงสัตว์ทดลอง คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

สารละลายและยาที่ใช้ ยาและสารเคมีที่ใช้ในการทดลองทั้งหมดนี้เป็น analytic chemical grade

สารละลายที่ใช้ในการทดลองทุกครั้งได้แก่ Tyrode solution ซึ่งประกอบด้วยสารเคมีต่อไปนี้ 137 mM NaCl, 0.5 mM $MgCl_2$, 3 mM KCl, 1 mM $CaCl_2$, 0.4 mM NaH_2PO_4, 20 mM NaHCO และ 6 mM glucose สารเหล่านี้ละลายในน้ำกลั่น และรักษาให้มี pH 7.4 อยู่เสมอ โดยการเติม 10 % HCl

ยาที่ใช้ในการทดลอง ได้แก่ Chlorpromazine hydrochloride, Ethylenediamine tetraacetic acid (EDTA) ยาเหล่านี้เมื่อจะใช้ในการทดลองจะถูกทำให้ละลายใน Tyrode solution

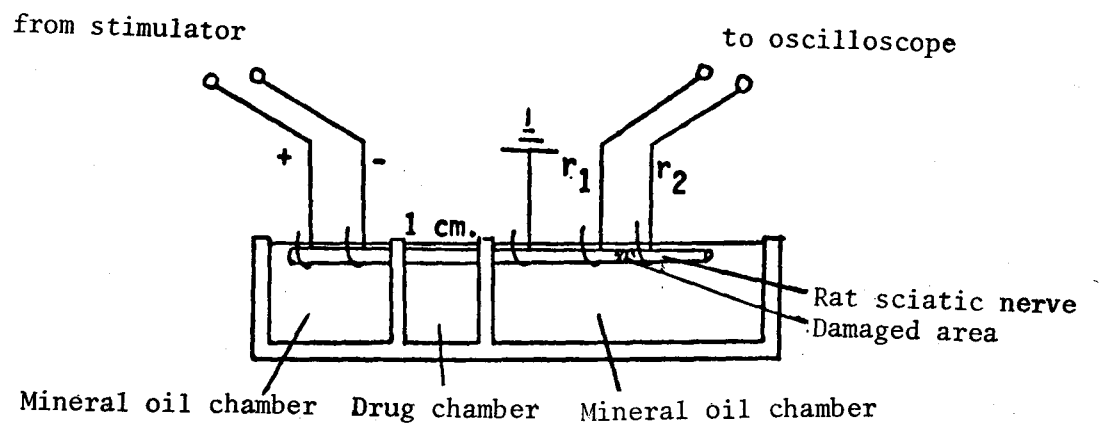
การเตรียมผ่าตัดแยกเส้นประสาท sciatic ของหนู

วิธีการผ่าตัดและทดลองศึกษาการทำงานของเส้นประสาทหนู ได้ดัดแปลงวิธีการมาจาก Kuperman และ Okamoto ที่ได้รายงานไว้เมื่อปี ค.ศ. 1966 [11] ซึ่งมีวิธีการพอสรุปย่อ ๆ ดังต่อไปนี้

หนูขาว (albino rat) ตัวผู้น้ำหนักประมาณ 200–250 กรัม ถูกทำให้สลบโดยฉีด sodium pentobarbital 50 mg/kg เข้าที่ช่องท้อง พอหนูสลบก็ผ่าตัดแยกเส้นประสาท sciatic ออกมาแช่ไว้ใน Tyrode solution ซึ่งควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ 37 ± 1°C และปรับ pH ประมาณ 7.4

การสังเกตและบันทึกขนาดของ compound action potential, conduction velocity และ spontaneous activity

หลังจากแช่ใน Tyrode solution ประมาณ 10 นาที เส้นประสาท sciatic จะถูกนำไปวางบน electrodes ที่แช่อยู่ใน three-compartment chamber ซึ่งมีการควบคุมอุณหภูมิไว้ที่ 37 ± 1°C ด้วยเครื่อง B. Braun Melsungen เมื่อต้องการบันทึกผลจากการทดลองในขณะที่ยังไม่ใส่ยา (control) compartment กลางของ chamber ซึ่งมีความกว้างประมาณ 1 ซ.ม. จะบรรจุด้วย Tyrode solution แต่ถ้าต้องการศึกษาฤทธิ์ของยา compartment กลางจะบรรจุยาที่ละลายใน Tyrode solution ส่วน compartment สองข้างที่เหลือนั้นบรรจุ mineral oil ดูรูปที่ 1 compound action



รูปที่ 1 แสดงภาพของ Three-compartment chamber และการจัด electrodes ที่ใช้ในการทดลองเส้นประสาท sciatic ของหนูขาว

potential จะเกิดขึ้นโดยการกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ด้วยกระแสไฟฟ้าซึ่งมาจากเครื่อง square wave stimulator ความต่างศักย์ (voltage) ที่ใช้กระตุ้นมีค่า supra maximal สำหรับ A. fibers อนึ่งในการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของยาที่มีต่อขนาดของ action potential จำเป็นต้องบันทึก action potential แบบ monophasic actoin potential ซึ่งสามารถทำได้โดยการทำลายเส้นประสาทส่วนที่อยู่ระหว่าง bipolar distal recording electrodes

สำหรับการศึกษาเกี่ยวกับฤทธิ์ของยาที่มีต่อเส้นประสาทโดยไม่ต้องกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าเพื่อดูว่ายานั้นมีฤทธิ์ทำให้เกิด spontaneous activity หรือไม่ก็สามารถทำได้โดยวิธีการเดียวกันคือวางเส้นประสาท sciatic ที่ผ่าตัดมาแล้วไว้บน electrodes บันทึกขนาดของ base line (noise) ก่อนใส่ยาและหลังจากใส่ยา ถ้า amplitude ของ base line มีค่ามากขึ้นก็แสดงว่ายานั้นทำให้เกิด spontaneous activity ขนาดของ spontaneous activity และ monophasic action potential จะถูกขยายด้วยเครื่อง preamplifier แล้วส่งไปยัง cathode–ray oscilloscope ปรากฏเป็นภาพบนจอซึ่งสามารถวัดและบันทึกภาพได้

ก่อนการทดสอบฤทธิ์ของยาทุกครั้งจะต้องบันทึก amplitude ของ base line (μV) และ monophasic action potential (mV) สังเกตรูปร่างของ action potential และวัด latent period เพื่อคำนวณหา conduction velocity ทุก ๆ 5 นาทีเป็นเวลาประมาณ 15–20 นาที ระยะเวลานี้เรียกว่า control period อนึ่งในการทดลองฤทธิ์ของยาหรือของสารเคมีใด ๆ ที่ขนาดยาหนึ่ง ๆ หรือความเข้มข้นหนึ่ง ๆ จะใช้เส้นประสาท sciatic ประมาณ 10 เส้น และเส้นประสาท sciatic เส้นหนึ่งใช้ทดสอบฤทธิ์ของยาหรือสารเคมีเพียงขนาดหรือความเข้มข้นเดียวเท่านั้น

การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยทั้งหมด (amplitude ของ compound action potential และ amplitude ของ spontaneous activity) จะบันทึกเป็น% control โดยมีสูตรในการคำนวณดังนี้

$$\% \text{ control} = \frac{\text{response}}{\text{control}} \times 100$$

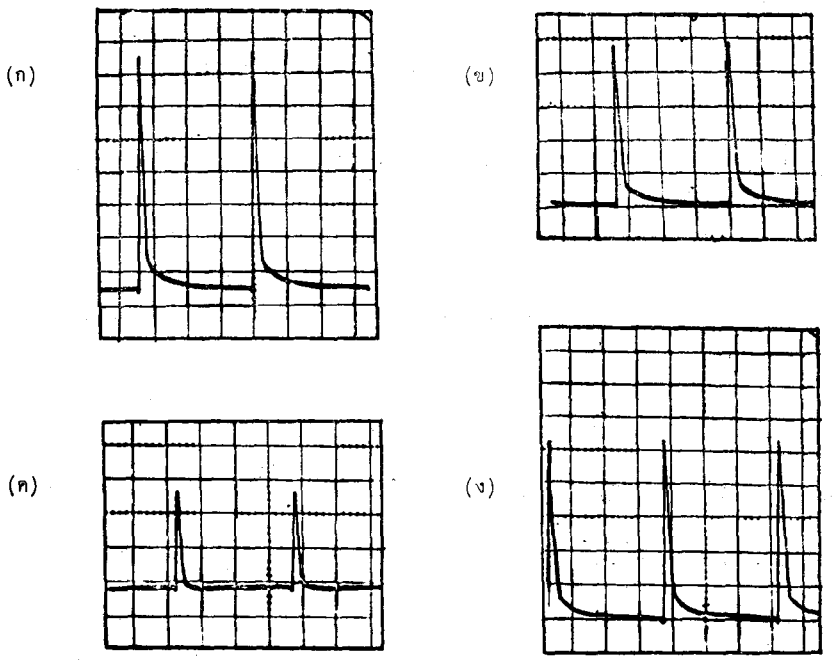
ข้อมูลที่ได้จากการวิจัยบางทีแสดงในรูปของ dose–response curve หรือ time action curve และตาราง ซึ่งแต่ละจุดหรือแต่ละค่าที่แสดงเป็นค่าของ means $\pm$ S.E. ส่วน regression lines สำหรับ dose–response curves จะหาโดยวิธีของ "least square" ค่า

แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ (significance of differences) คำนวณโดยใช้ Student's t–test

ผลการทดลอง

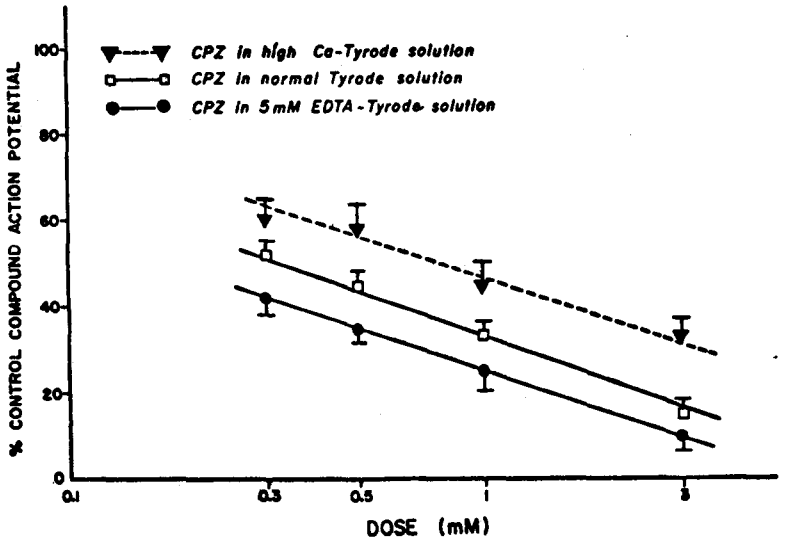
1. ผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาท sciatic ของหนู

หลังจาก control period ซึ่งได้สังเกตและบันทึกรูปร่าง amplitude ของ compound action potential และค่า latent period แล้ว ต่อจากนั้นได้ศึกษาฤทธิ์ของยา Chlorpromazine ในขนาดของยาต่าง ๆ ได้แก่ 0.3, 0.5, 1 และ 3 mM โดยแทนที่ Tyrode solution ใน compartment กลางของ chamber ด้วย Tyrode solution ที่มี Chlorpromazine ขนาดยาหนึ่ง ๆ ละลายอยู่ ผลการวิจัยพบว่าทุก ๆ ขนาดหรือ



รูปที่ 2 แสดงผลของ 0.5 mM Chlorpromazine ในการลด amplitude ของ compound action potential ในเส้นประสาท sciatic ของหนู (ก) ก่อนให้ยา (ข) 15 นาทีหลังจากให้ยา (ค) 30 นาทีหลังจากให้ยา (ง) 15 นาทีหลังจากเอายาออก

ความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลองนี้ (0.3, 0.5, 1 และ 3 mM) มีฤทธิ์ลด amplitude ของ action potential อย่างมีนัยสำคัญ ($p<0.05$) ดูรูปที่ 2 และรูปที่ 3 ซึ่งการ



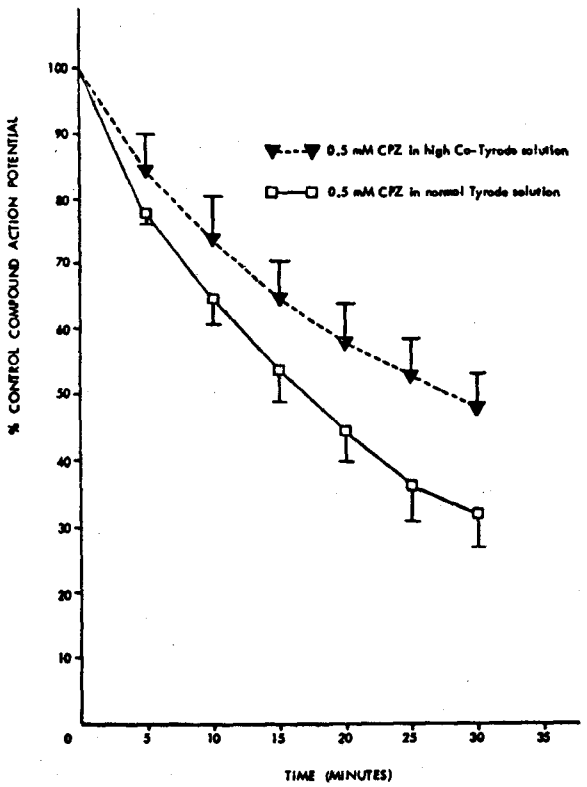
รูปที่ 3 แสดง semilogarithmic plots ของ Chlorpromazine (CPZ) ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ กับฤทธิ์ของยาในการลด amplitude ของ compound action potential ในเส้นประสาท sciatic ของหนูหลังจากให้ยา 30 นาที โดยยาละลายอยู่ใน (ก) high Ca–Tyrode solution (ข) Tyrode solution และ (ค) 5 mM EDTA–Tyrode solution.

ออกฤทธิ์เป็นแบบ dose dependent นั่นคือ Chlorpromazine ในขนาดต่ำจะลด amplitude ของ action potential เพียงเล็กน้อย แต่ถ้าให้ยาในขนาดสูงก็จะมีฤทธิ์ลด amplitude ของ action potential ได้มาก นอกจากนี้ทุก ๆ ขนาดของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลองนี้ยังสามารถลดความเร็วในการส่งสัญญาณประสาท (conduction velocity) แต่ไม่ทำให้เกิด spontaneous activity

2. การศึกษาผลการเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมซึ่งอยู่ล้อมรอบเส้นประสาท sciatic ของหนู ต่อการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine

2.1 ศึกษาผลการเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมที่ล้อมรอบเส้นประสาท sciatic ของหนู โดยเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมใน Tyrode solution จาก 1mM เป็น 2mM และ 3mM ตามลำดับ ผลปรากฏว่าเกิด stabilizing effects.

2.2 ศึกษาผลการเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมซึ่งอยู่ล้อมรอบเส้นประสาท sciatic ต่อการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine โดยเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมใน Tyrode solution จาก 1mM เป็น 3mM ซึ่งต่อไปจะเรียกสารละลายนี้ว่า high calcium Tyrode solution หลังจาก control period แทนที่ Tyrode solution ใน compartment กลางของ chamber ด้วย high calcium Tyrode solution ที่มี Chlorpromazine ขนาดต่างๆ ได้แก่ 0.3, 0.5, 1 และ 3mM ละลายอยู่ผลการวิจัยพบว่าเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ด้วยกระแสไฟฟ้า (supramaximally) ปรากฏว่า amplitude ของ action potential ของเส้นประสาทหนูที่แช่ใน Chlorpromazine ขนาดต่างๆ (0.3, 0.5, 1 และ 3mM) ที่ละลายอยู่ใน high calcium Tyrode solution จะมีค่าสูงกว่า amplitude ของ action potential ของเส้นประสาท sciatic nerves ที่แช่ใน Chlorpromazine ขนาดเดียวกันแต่ละลายอยู่ใน Tyrode solution ธรรมดา อย่างมี



รูปที่ 4 ผลการเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมใน Tyrode solution ต่อการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine (CPZ) ในการลด amplitude ของ compound action potential

นัยสำคัญ ($p<0.05$) ดูรูปที่ 3 และ 4 แสดงว่าการเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมจะลดการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine ที่มีต่อเส้นประสาท sciatic นอกจากนี้ผลการวิจัยยังพบว่าการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine ที่ละลายใน high calcium Tyrode solution เป็นแบบ dose–dependent เช่นเดียวกับการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine ที่ละลายใน Tyrode solution ธรรมดา ดูรูปที่ 3 ความชันของเส้น dose–response regression ของ CPZ ใน high Ca–Tyrode solution มีค่าไม่ต่างไปจากของ CPZ ใน Tyrode solution ธรรมดาอย่างมีนัยสำคัญ ($p>0.5$)

3. การศึกษาผลการลดความเข้มข้นของแคลเซี่ยมที่อยู่ล้อมรอบเส้นประสาท sciatic ของหนูต่อการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine

3.1 ศึกษาผลการลดความเข้มข้นที่อยู่ล้อมรอบเส้นประสาทของหนู

โดยการใส่ EDTA ที่มีความเข้มข้นต่างๆ กัน (1, 3, 5 และ 7 mM) ให้ละลายใน Tyrode solution ซึ่งสารละลายนี้ต่อไปจะเรียกว่า EDTA–Tyrode solution สังเกตรูปร่างและบันทึกขนาด (amplitude) ของ monophasic action potential และ spontaneous activity วัด latent period พร้อมทั้งคำนวณหา conduction velocity เทียบกับ control (เส้นประสาท sciatic ที่แช่ใน normal Tyrode solution) ผลการทดลองพบว่า 5 mM EDTA สามารถลด amplitude และ action potential และลดความเร็วในการนำสัญญาณประสาท และทำให้เกิด spontaneous activity ได้มากที่สุด ดูตารางที่ 1 และรูปที่ 5 ดังนั้นในการทดลองศึกษาผลการลดความเข้มข้นของแคลเซี่ยมซึ่ง

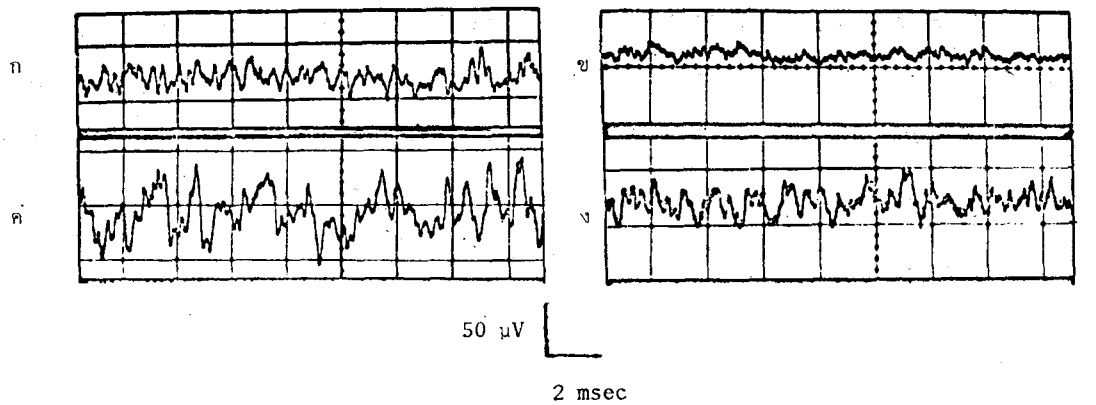
ตารางที่ 1 แสดงผลของ EDTA ที่ความเข้มข้นต่าง ๆ ในการทำให้เกิด spontaneous activity

EDTA (mM)	No. of nerves	Peak amplitude of spontaneous activity (% control ± S.E.)
1	9	176.30 ± 11.81*
3	10	179.52 ± 23.73
5	12	231.46 ± 14.69*
7	8	158.78 ± 9.26

* Significanly different from controls ($p< 0.05$)

อยู่รอบ ๆ เส้นประสาทต่อฤทธิ์ของ Chlorpromazine ก็จะศึกษาโดยใส่ 5 mM EDTA ลงใน Tyrode solution ที่มี Chlorpromazine ขนาดต่าง ๆ กันละลายอยู่

อนึ่งในการทดลองยังได้พบว่าถึงแม้ว่า 5 mM EDTA จะมีฤทธิ์ลด amplitude ของ action potential ได้มากที่สุดแต่ก็ยังมีฤทธิ์น้อยกว่าทุก ๆ ขนาดของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลองที่ได้รายงานในข้อ 1



รูปที่ 5 แสดงผลของ 1 mM Chlorpromazine (CPZ) ในการยับยั้ง spontaneous activity ที่เกิดขึ้นเนื่องจาก 5 mM EDTA

ก. 30 นาที หลังจากแช่เส้นประสาทใน Tyrode solution
ข. 30 ,, ,, ,, Tyrode solution ที่มี 1 mM CPZ
ค. 30 ,, ,, ,, 5 mM EDTA–Tyrode solution
ง. 30 ,, ,, ,, 1 mM CPZ +5 mM EDTA–Tyrode solution

3.2 ศึกษาผลการลดความเข้มข้นของแคลเซียมที่อยู่ล้อมรอบเส้นประสาท sciatic ของหนูต่อฤทธิ์ของ Chlorpromazine

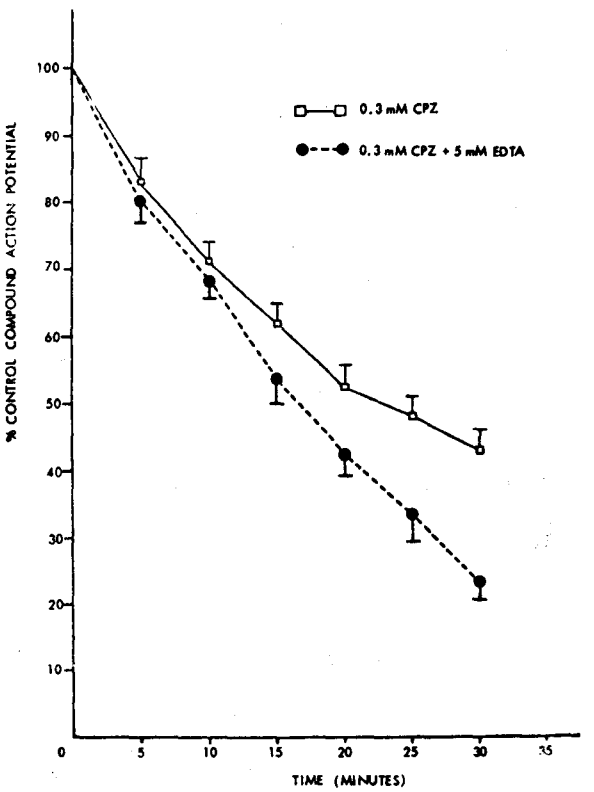
ก. ศึกษาฤทธิ์ของ Chlorpromazine ขนาดต่าง ๆ ได้แก่ 0.3, 0.5, 1 และ 3 mM โดยให้ยาละลายใน 5 mM EDTA–Tyrode solution ผลของการวิจัยพบว่าเมื่อกระตุ้นเส้นประสาท sciatic ด้วยกระแสไฟฟ้า (supramaximally) ปรากฏว่า amplitude ของ action potential ของเส้นประสาทหนูที่แช่ใน Chlorpromazine ขนาดต่าง ๆ (0.3, 0.5, 1 และ 3 mM) ซึ่งละลายใน 5 mM EDTA–Tyrode solution จะมีค่าต่ำกว่า amplitude ของ action potential ของเส้นประสาท sciatic ที่แช่ใน Chlorpromazine ขนาดเดียวกัน แต่ละลายอยู่ Tyrode solution ธรรมดาอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) ดูรูปที่ 3 และ 6 แสดงว่า EDTA เพิ่มการออกฤทธิ์ของ Chlorpro-

mazine ในการลด amplitude ของ action potential อนึ่ง การทดลองนี้ยังพบว่าการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine ที่ละลายใน EDTA–Tyrode solution ก็เป็นแบบ dose–dependent เช่นเดียวกับการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine ที่ละลายใน Tyrode solution ธรรมดา ดูรูปที่ 3 ความชัน (slopes) ของเส้น dose–response regression ของ CPZ + 5 mM EDTA มีค่าไม่ต่างไปจากของ CPZ ($P<0.5$) นอกจากนี้ CPZ ยังสามารถยับยั้ง spontaneous activity ที่เกิดเนื่องจาก 5 mM EDTA ดูรูปที่ 5

วิจารณ์

1. ผลของ Chlorpromazine ต่อเส้นประสาท sciatic ของหนู

ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า Chlorpromazine (CPZ) เป็นยาที่มีฤทธิ์แรงในการลดการนำสัญญาณประสาทในเส้นประสาท sciatic



รูปที่ 6 แสดงผลของ 5 mM EDTA ในการเสริมฤทธิ์ 0.3 mM Chlorpromazine (CPZ) ที่ลด amplitude ของ compound action potential ในเส้นประสาท sciatic ของหนู

ของหนู ทุก ๆ ความเข้มข้นของ Chlorpromazine ที่ใช้ในการทดลอง ได้แก่ 0.3, 0.5, 1 และ 3 mM มีฤทธิ์ลด amplitude ของ action potential และลดความเร็วในการนำสัญญาณประสาทอย่างมีนัยสำคัญ ($P<0.05$) และการออกฤทธิ์ขึ้นกับขนาดของยา (dose dependent) ยาน้อยออกฤทธิ์นาน แต่ระยะเวลาในการเริ่มออกฤทธิ์ของ (onsets) ค่อนข้างช้า

อนึ่ง เมื่อนำเส้นประสาทที่กำลังทดสอบฤทธิ์ของ Chlorpromazine ไปแช่ใน Tyrode solution ที่ไม่มียาละลายอยู่ปรากฏว่า amplitude ของ action potential จะสูงขึ้นเท่ากับปกติก่อนให้ยา แสดงว่าการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine เป็นแบบกลับไปมา (ดูรูปที่ 2) ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับการทดลองก่อน ๆ ที่กระทำในเส้นประสาท phrenic ของหนู[7] แต่ความเข้มข้นของยาที่ใช้ในการทดลองนี้สูงกว่าที่ใช้กับเส้นประสาท phrenic ประมาณ 10 เท่า ทั้งนี้เนื่องจากเส้นประสาท phrenic ของหนูมีขนาดเล็ก คือ มีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 10 μ และมี myelinated บาง ส่วนเส้นประสาท sciatic มีขนาดใหญ่กว่า มีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 16 μ และ myelinated หนากว่าจึงมีความไวต่อฤทธิ์ของยาชาเฉพาะแห่งน้อยกว่าเส้นประสาท phrenic ประมาณ 10–20 เท่า[7,12]

2. การศึกษาปฏิกิริยาต่อกันระหว่าง Chlorpromazine และแคลเซี่ยมที่มีต่อการทำงานของเส้นประสาท sciatic ของหนู

เป็นที่ทราบกันดีว่าแคลเซี่ยมมีบทบาทสำคัญในการควบคุมการซึมผ่าน (permeability) ของเยื่อหุ้มเซลล์[6,13-15] ตัวอย่างเช่น แคลเซี่ยมที่จับกับผิวส่วนนอกของเยื่อหุ้มเซลล์สามารถควบคุมการซึมของโซเดียม (Na^+) ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท เป็นต้น การออกฤทธิ์ของยาชาเฉพาะแห่งส่วนใหญ่จะอธิบายว่ายาชาออกฤทธิ์ โดยไปแย่งที่แคลเซี่ยมซึ่งจับอยู่กับผิวส่วนนอกของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท[6,16] เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมในสารละลายที่อยู่ล้อมรอบเส้นประสาทจะสามารถต้านหรือแก้ฤทธิ์ของยาชา เช่น Procaine และ Lidocaine ฯลฯ ที่กดการนำสัญญาณประสาท สำหรับผลของ Chlorpromazine ต่อเยื่อหุ้มเซลล์ได้มีรายงานว่า Chlorpromazine สามารถแย่งที่ของแคลเซี่ยมที่จับอยู่บนผิวของเยื่อหุ้มเซลล์เม็ดเลือดแดง[17] ฤทธิ์ของ Chlorpromazine ที่กดการนำสัญญาณประสาทในเส้นประสาท phrenic ของหนูจะถูกขัดขวางหรือทำให้ลดน้อยลงโดยการเพิ่มระดับของแคลเซี่ยมให้สูงกว่าปกติ[7] แต่การศึกษาผลการเพิ่มหรือลดความเข้มข้นของแคลเซี่ยม

ต่อการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine ในเส้นประสาท sciatic ของหนูยังไม่มีผู้ใดรายงานมาก่อน ดังนั้นการทดลองนี้จึงนับเป็นการทดลองครั้งแรก

2.1 ผลการเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมที่อยู่ล้อมรอบเส้นประสาท sciatic ของหนูต่อฤทธิ์ของ Chlorpromazine

ผลจากการทดลองพบว่า เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมใน Tyrode solution จาก 1 mM เป็น 3 mM ทำให้เกิด stabilizing effects ต่อเส้นประสาท sciatic ของหนูผลนี้สอดคล้องกับผลการทดลองของคนอื่น ๆ ซึ่งได้รายงานว่า การเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมจะมีผลทำให้ threshold และความต้านทานของเยื่อหุ้มเซลล์เพิ่มขึ้น stabilizing effects ที่เกิดจากการเพิ่มแคลเซี่ยมจะให้ผลคล้ายการเพิ่ม membrane potential[6,12] การวิจัยนี้ยังได้พบว่าการเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมสามารถต้านหรือลดฤทธิ์ของ Chlorpromazine ที่กดการทำงานของเส้นประสาท ความชันของเส้น dose–response regression ซึ่งแสดงฤทธิ์ของ Chlorpromazine ในการลด amplitude ของ action potential เมื่ออยู่ใน Tyrode solution ธรรมดา มีค่าไม่แตกต่างไปจากฤทธิ์ของ Chlorpromazine ใน high Ca–Tyrode solution (ดูรูปที่ 3) แสดงว่าแคลเซี่ยมและ Chlorpromazine อาจมีกลไกการออกฤทธิ์ต่อเส้นประสาทคล้าย ๆ กัน โดยอาจแย่งที่ซึ่งกันและกันในการจับเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท ผลการทดลองนี้จึงช่วยเสริมผลการทดลองคนอื่น ๆ[17–19]

2.2 ผลการลดความเข้มข้นของแคลเซี่ยมที่อยู่ล้อมรอบเส้นประสาท sciatic ของหนูต่อการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine

ผลการวิจัยนี้พบว่าเมื่อลดความเข้มข้นของแคลเซี่ยมโดยการใส่ chelators เช่น EDTA ที่ขนาดต่าง ๆ กัน (1, 3, 5 และ 7 mM) ลงใน Tyrode solution ปรากฏว่า amplitude ของ action potential และความเร็วในการนำสัญญาณประสาทลดลงแต่มี spontaneous activity และ repetitive after–discharge เกิดขึ้น ผลการวิจัยนี้จึงสอดคล้องกับการทดลองของคนอื่น ๆ ที่ทำใน squid giant axon[18] ในเส้นประสาทของกบ[11,12] และ Nitella flexilis[20] ซึ่งต่างก็อธิบายว่า EDTA ไป chelate กับสาร โดยเฉพาะอย่างยิ่งแคลเซี่ยมที่จับอยู่กับเยื่อหุ้มเซลล์จึงทำให้ปริมาณของแคลเซี่ยมที่จับกับเยื่อหุ้มเซลล์ลดน้อยลง เกิดการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์ เป็นผลให้การซึมผ่านของสารและการทำงานของเส้นประสาทผิดปกติ

ผลการวิจัยยังได้พบว่า 5 mM EDTA สามารถเพิ่มฤทธิ์ของ Chlorpromazine ในการลด amplitude ของ action potential และลดความเร็วในการนำสัญญาณประสาทของเส้นประสาท sciatic ของหนูลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) ความชันของเส้น dose–response regression ที่ได้จากการศึกษาฤทธิ์ของ Chlorpromazine ใน Tyrode solution ธรรมดากับใน Tyrode solutionที่มี 5 mM EDTA ละลายอยู่ มีค่าไม่แตกต่างกัน ($p > 0.5$) การที่ EDTA สามารถเพิ่มฤทธิ์ของ Chlorpromazine ในการกดการทำงานของเส้นประสาท sciatic อาจเนื่องจากว่า EDTA ไป chelate กับแคลเซี่ยม[18–20] ทำให้ Chlopromazine สามารถแทนที่แคลเซี่ยมที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ได้มากขึ้น

ผลจากการวิจัยทั้งหมดนี้แสดงว่าแคลเซี่ยมอาจเป็นสารที่มีบทบาทสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของ Chlorpromazine ในการกดการทำงานของเส้นประสาท หรือการที่ Chlorpromazine ทำให้เกิดการชาเฉพาะแห่งอาจเนื่องจากยานี้มีปฏิกิริยาต่อกันกับแคลเซี่ยมที่อยู่บนเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท

สรุป

1. Chlopromazine ในความเข้มข้น 0.3 ถึง 3 mM สามารถกดการทำงานของเส้นประสาท sciatic ของหนู ผลของ Chlorpromazine นี้เป็นแบบ reversible และขึ้นกับขนาดของยา

2. เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของแคลเซี่ยมใน Tyroed solution (จาก 1 mM เป็น 3 mM) จะลดฤทธิ์ของ Chlorpromazine ในการกดการทำงานของเส้นประสาท sciattic

3. เมื่อลดความเข้มข้นของแคลเซี่ยมโดยใส่ EDTA (5 mM) ลงใน Tyrode solution จะเพิ่มฤทธิ์ของ Chlorpromazine

4. ความชันของเส้น dose–response regression ที่ได้จากการศึกษาฤทธิ์ของ Chlorpromazine ในข้อ 1,2 และ 3 มีค่าไม่แตกต่างกัน ($p > 0.5$)

5. ผลการวิจัยทั้งหมดนี้อาจชี้แนะให้เห็นว่า Chlorpromazine มีฤทธิ์กดการทำงานของเส้นประสาทโดย การแทนที่แคลเซี่ยมบนเยื่อหุ้มเซลล์หรือปฏิกิริยาต่อกันของ Chlorpromazine กับแคลเซี่ยมอาจมีบทบาทต่อการออกฤทธิ์ในการทำให้เกิดการชาเฉพาะแห่งของ Chlorpromazine

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติที่ให้ทุนอุดหนุนการวิจัยและภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ที่อำนวยความสะดวกให้งานวิจัยดำเนินไปด้วยดี และคุณสุภา แสงอุบล ที่ได้กรุณาพิมพ์ต้นฉบับของผลงานวิจัยนี้

อ้างอิง

1. Kessler KA, Waletzky JP. Clinical use of the antipsychotics. Am J Psychiatry 1981 ; 138 :202-299
2. Davis JM, Casper R. Antipsychotic drugs : Clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1977 ; 14 : 260-282
3. Hollister LE. Human pharmacology of antipsychotic and antidepresant drugs. Ann Rev Pharmacol 1968 ; 8 : 491-516
4. Goodman LS, Gilman A. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 6 ed. New York : macmillan, 1980.
5. Gruener R, Narahashi T. The mechanism of excitability blockade. J Pharmacol Exp Ther 1972 ; 181 : 161-170
6. Seeman P. The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. Pharmacol Rev 1972 ; 24 : 583-655
7. Seeman P, Chau-Wong M, Lee T. Dopamine receptor-block and nigral fiber impulse-blockade by major tranquilizers. Fed Proc 1974 ; 33 : 246
8. Kwant WO, Seeman P. Chlorpromazine adsorption to brain regions. Biochem Pharmacol 1971 ; 20 : 2089-22091
9. Rosenberg P, Bartels E. Drug effects on the spontaneous electrical activity of the squid giant axon. J Pharmrcol Ther 1967 ; 155 : 532-244
10. Hille B. Common mode of action of three agents that decrease the transient change in sodium permeability in nerves. Nature 1966 ; 210 : 1220-1222
11. Kuperman AS, Okamoto M. A comparison between the effects of tetraethylammonium and triethylammonium on frog neuromuscular transmission Br J Pharmacol 1966 ; 26 : 218-228
12. Staiman A, Seeman P. The impulse-blocking concentrations of anesthetics, alcohols anticonvulsants, barbiturates, and narcotics on phrenic and sciatic nerves. Can J Physiol Pharmacol 1974 ; 52 : 535-550
13. Shanes AM. Electrochemical aspects of physiolocal and pharmacological action in excitable cells : Part II. The action potential and excitation Pharmacol Rev 1958 ; 10 : 165-273
14. Shanes AM. Drugs and nerve conduction. Ann Rev Pharmacol 1963 ; 3, 185-204
15. Rahwan RG, Piascik MF, Witiak DT. The role of calcium antagonism in the therapeutic action of drugs. Can J Physiol Pharmacol 1979 ; 57 : 443-460
16. Aceves J Machine X. The action of calcium and local anesthetics on nerve cells and their interaction during excitation. J Phamacol Exp Ther 1963 ; 140 : 138-148
17. Kwant WO, Seeman P. The displacement of membrane calcium by local anesthetic (chlorpromazine). Biochem Biophys Acta 1969 ; 193 : 338-349

18. Frankenhaeser B, Hodgkin AL. The action of calcium on the electrical properties of squid axons. J Physiol 1957; 137 : 218-244
19. Kuperman AS, Okamoto M, Gallin E. Nucleotide action on spontaneous electrical activity of calcium deficient nerve. J Cell Physiol 1967; 70 : 257-264
20. Netten CV, Belton P. The effectsof calcium deficiency on the electrtcal activity of Nitella flexilis. Can J physiol pharmacol 1977; 55 : 1023-1027

จุฬาลงกรณ์เวชสารได้รับต้นฉบับเมื่อวันที่ 18 เดือนเมษายน พ.ศ. 2526