บทที่ 4

การอภิปรายผลการวิจัย

ในปัจจุบันเราสามารถแบ่งกลไกในการออกฤทธิ์ของยาที่ทำให้เกิดผลในทางลดความดันโลหิตได้หลายทาง เช่น

4.1 Drugs Affecting Afferent impulses into the CNS ได้แก่ Veratrum Alkaloid ซึ่งมีกลไกในการออกฤทธิ์ โดยไปมีผล direct central action อาจเป็นไปได้ที่ Vasomotor center

4.2 Drugs which act centrally ได้แก่พวก Sedative ซึ่งไม่ได้เป็น Specifically antihypertension กลไกในการออกฤทธิ์ที่แน่นอนของมัน ยังไม่เป็นที่เข้าใจกัน แต่เชื่อว่ามีผลโดยตรงกับการ Depression ของ Hypothalamus และของ Sympathetic Vasoconstrictor Center

4.3 Drugs action on Sympathetic Ganglia ได้แก่ Hexamethonium ซึ่งเป็น Ganglionic Blocking agent กลไกในการออกฤทธิ์ โดยไป Competitive Antagonism กับ acetylcholine ที่ Cholinergic Synapse ของ Automatic ganglia

4.4 Direct Vasodilators เช่น Hydralazine ซึ่งจะออกฤทธิ์โดยไปทำให้ Blood Vessel ขยายตัว ทำให้ความดันโลหิตลดลง

4.5 Alpha adrenergic blocking Drugs เช่น Phenoxybenzamine โดยไปมี Inhibit effect ของ norepinephrine ต่อ Blood Vessel จะทำให้ความดันโลหิตลดลงได้

4.6 Beta adrenergic blocking Drugs เช่น Propanolol มีฤทธิ์ในการลดความดันโลหิต ซึ่งมีกลไกในการออกฤทธิ์ โดยไปมีผลต่อ

- Cardiac output การที่ความดันโลหิตลดลง ส่วนใหญ่เนื่องมาจากการที่ Cardiac output ลดลง propanolol ซึ่งมีฤทธิ์ในการลดความดันโลหิต จะมีกลไกในการออกฤทธิ์ โดยไปทำให้ Cardiac output ลดลง
- Plasma Renin เนื่องจากการที่มีระดับ Renin สูงจะทำให้เกิดความดันโลหิตสูงขึ้นได้ Propanolol จะมีกลไกในการออกฤทธิ์ โดยไปลด Renin activity ทำให้ความดันโลหิตลดลง

4.7 Sympathetic nerve Termination

4.7.1 Catecholamine - depleting Agents ได้แก่ Rauwolfia alkaloids ซึ่งมีกลไกในการออกฤทธิ์ โดยเชื่อว่าไปออกฤทธิ์ที่ Hypothalamus และ Vasomotor center ทำให้เกิดการ Inhibit การ Secrete Adrenaline หรือ Noradrenaline หรืออาจจะออกฤทธิ์ที่ Adrenergic Nerve ending ซึ่งออกฤทธิ์โดยไปทำให้ผนังของถุงที่เก็บ Nor - epinephrine รั่ว ดังนั้น Nor – epinephrine จึงออกจากผนังเข้าไปอยู่ใน Cytoplasm ของ Nerve ending และ Nor – epinephrine ที่เป็นอิสระอยู่ใน Cytoplasm จะถูกทำลายด้วย Enzyme MAO ดังนั้นทำให้ปริมาณของ Nor - epinephrine ที่ถูกปล่อยออกจาก Nerve ending ลดลง

4.7.2 False Neurotransmitter ได้แก่ α – methyldopa ซึ่งทำให้เกิด False Transmitter substance เมื่อไปถึงปลาย Nerve มันจะถูกเปลี่ยนไปเป็น α –methyl – nor– adrenaline โดย enzyme เช่นเดียวกับการสร้าง Nor-epinephrine และจะนำไปเก็บไว้แทนที่

Nor-epinephrine แล้วจะ Secrete ออกมาเมื่อ Nerve ถูกกระตุ้น α -methyl-nor-adrenaline มีความแรงในการออกฤทธิ์น้อยกว่า Nor-epinephrine หรือ Secrete ออกมาได้ช้ากว่า Nor-epinephrine เพราะฉะนั้นจึงเชื่อว่า ลดความดันโลหิตสูงได้

4.7.3 Adrenergic Neurone Blocking drugs เช่น bretylium กลไกการออกฤทธิ์ โดยไปป้องกันการ Release ของ Nor-epinephrine จาก Sympathetic nerve ending

4.8 Drugs which affect Extracellular fluid ได้แก่ Oral diuretics เช่นพวก Chlorothiazide เชื่อว่ากลไกการออกฤทธิ์ โดยมีผลโดยตรงกับ Vascular Smooth Muscle หรืออาจจะมีผลโดยตรงกับ adrenergic nerve ending โดยไปลดจำนวนการหลั่ง Nor-epinephrine

นอกจากนี้ Renin - Angiotensin System ยังทำให้เกิดความดันโลหิตสูงขึ้น กล่าวคือในกรณีที่เนื้อเยื่อไต ได้รับเลือดไปเลี้ยงน้อยลง เนื่องจากการเสียเลือด กลุ่ม cell ที่ไตเรียก Juxtaglo--merular cells จะปล่อย enzyme renin สู่กระแสเลือด enzyme นี้จะเปลี่ยน angiotensinogen ซึ่งเป็น glyco--protein อยู่ใน Plasma ไปเป็น Angiotensin I ซึ่งจะถูกเปลี่ยนต่อไปโดย enzyme อีกตัวที่มีอยู่แล้วใน Plasma เป็น Angiotensin II ผลของ Angiotensin II จะทำให้เกิดผลตามมาดังต่อไปนี้ คือ

- ความดันโลหิตสูงขึ้น
- Isolated smooth muscle เกิดหดตัวได้
- มีการหลั่งของ aldosterone
- และมีการหลั่งของ Catecholamine จาก Adrenal medulla และ adrenergic nerve

นอกจาก Angiotensin จะทำให้เกิดการหลั่ง Catecholamine แล้วยังป้องกันการ reuptake โดย adrenergic nerve ได้อีกด้วย

Vasopressor effects ของ angiotensin มีผลต่อ peripheral resistance Vessel ที่บริเวณผิวหนัง, Splanchnic area, และที่ไต มีผลต่อ Cardiac stimulation เพียงเล็กน้อย นอกจากนี้ angiotensin ยังออกฤทธิ์ต่อส่วนกลางที่ Vasomotor centers ทำให้เกิดการเพิ่ม Sympathetic activity ซึ่งจะเสริมฤทธิ์กับ Catecholamine Angiotensinยังเป็นสาเหตุให้เกิด Sodium retention เนื่องจาก aldosterone ที่ถูกหลั่งออกมาจาก Adrenal Cortex.

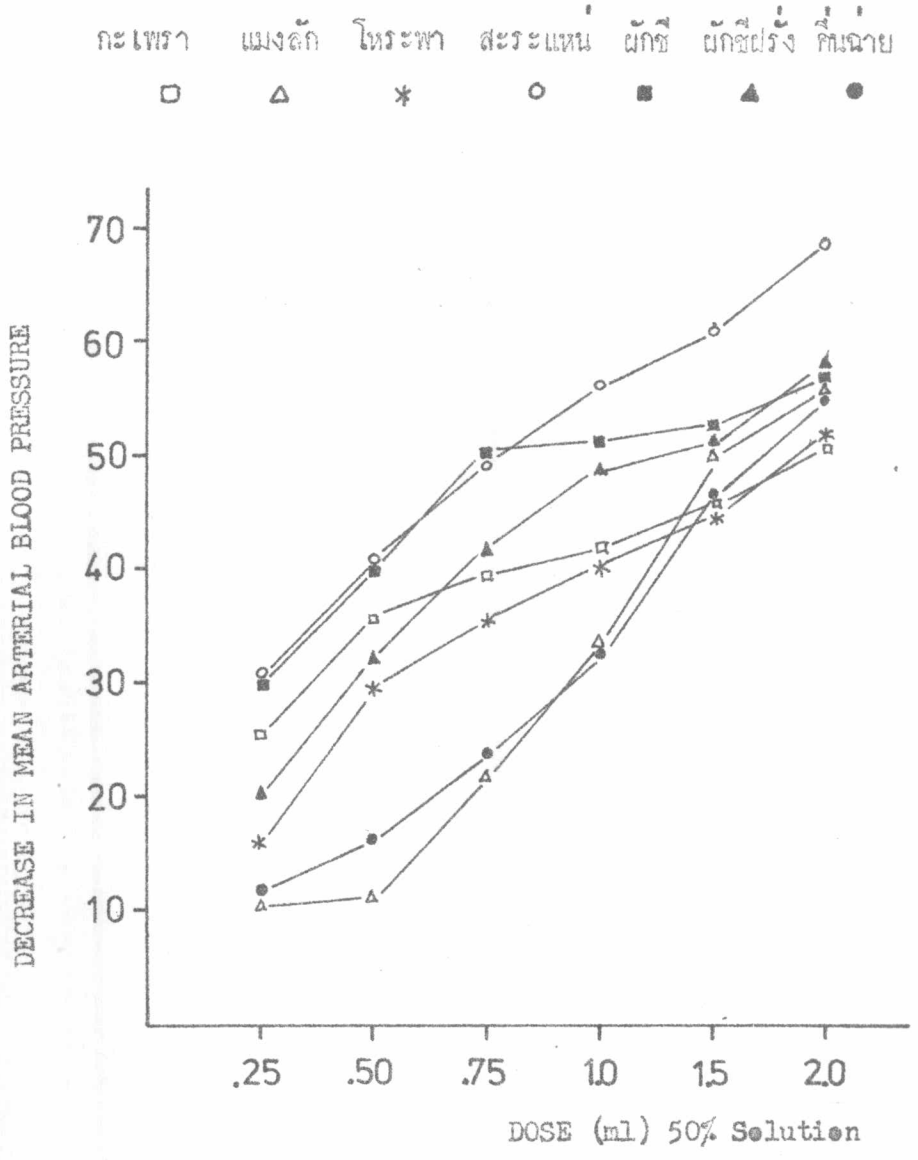
จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพืชผักสวนครัวบางชนิด เช่น กะเพรา, แมงลัก, โหระพา, สะระแหน่, ผักชี, ผักชีฝรั่ง, และคื่นฉ่าย ต่อระบบการหมุนเวียนของโลหิตในสัตว์ทดลอง (สุนัข) ผลปรากฏว่า สิ่งที่สกัดได้จากพืชผักสวนครัวทั้ง 7 ชนิด ดังกล่าว โดยวิธี decoction มีผลทำให้ความดันโลหิตของสัตว์ทดลอง (สุนัข) ลดลง

ในการทำการวิจัยดังได้กล่าวแล้วนี้ การสกัดสารออกจากพืชผักสวนครัวทั้ง 7 ชนิดนั้น ได้ใช้วิธีง่าย ๆ คือ การ decoction สำหรับการสกัดโดยวิธีนี้ ย่อมจะได้สารหลายอย่างปนกันออกมา เพราะฉะนั้นจึงไม่ทราบว่า สารอะไรใน decoction นั้น เป็นผลทำให้เกิดความดันโลหิตในสัตว์ทดลองลดลงได้ อย่างไรก็ตาม นอกจากจะทำให้ความดันโลหิตของสัตว์ทดลอง (สุนัข) ลดลงแล้ว โดยพืชผักสวนครัวดังกล่าว ยังมีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงอีกด้วย และเนื่องจากในพืชผักต่าง ๆ จะมีพวกไอออนอยู่เป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะพวกโปแตสเซียม ไอออน จึงทำให้คาดว่าอาจจะเป็นเพราะโปแตสเซียม ไอออน ที่มีอยู่ใน decoction นั้น ๆ จึงทำให้เกิดผลขึ้นดังกล่าว ดังนั้นเพื่อความกระจ่างชัดในเรื่องนี้ จึงได้นำเอา decoction ที่เตรียมได้ทั้ง 7 ชนิด หาปริมาณโปแตสเซียม ไอออน ซึ่งได้แสดงไว้แล้วในตารางที่ 3 เพื่อเป็นการยืนยันว่าการที่ความดันโลหิตในสัตว์ทดลองลดลงนั้นเกิดจากโปแตสเซียม ไอออน หรือไม่ ได้เตรียมสารละลายให้มีปริมาณของโปแตสเซียม ไอออน เท่ากับจำนวนโปแตสเซียมไอออนใน decoction ของพืชผักสวนครัวแต่ละชนิด ผลปรากฏว่า จำนวนโปแตสเซียม ไอออน ที่มีปริมาณเท่ากันไม่สามารถทำให้ความดันโลหิตในสัตว์ทดลอง (สุนัข) ลดลงได้ ดังนั้นจึงเป็นข้อยืนยันได้ว่า การที่ความดันโลหิตของสัตว์ทดลอง (สุนัข) ลดลง เมื่อให้ decoction ของพืชผักสวนครัวนั้น ๆ มิได้เป็นเพราะโปแตสเซียม ไอออน ที่มีอยู่ใน decoction เหล่านั้น

จากการที่ได้เลือกเอาพืชผักสวนครัวมาทำการวิจัยนี้ เป็นพวกที่อยู่ใน Family ใกล้เคียงกัน ได้แก่ Family Labiatae และ Family Umbelliferae และผลที่ได้ในการลดความดันโลหิตนั้น มีผลในลักษณะใกล้เคียงกันมากใน decoction ของพืชผักสวนครัวทั้ง 7 ชนิด กล่าวคือ เมื่อให้ในขนาด (dose) ที่เท่ากันใน decoction แต่ละชนิด ผลในการลดความดันโลหิตในสัตว์ทดลอง (สุนัข) จะลดลงในขนาดที่ใกล้เคียงกัน ดังจะเห็นได้จากรูปที่ 69

เนื่องจากการทำการวิจัยในครั้งนี้ ได้ทำในพืชผักสวนครัวถึง 7 ชนิดด้วยกัน จึงนับว่าเป็นการทำขึ้นสำรวจหาพืช ซึ่งอาจมีตัวยาที่มีผลต่อการลดความดันโลหิตในสัตว์ทดลอง ดังนั้นจึงได้ทำการวิจัยถึงกลไกในการออกฤทธิ์แต่เพียงกว้าง ๆ เพื่อเป็นแนวทางที่จะทำการศึกษาค้นคว้าในโอกาสต่อไป

ในกรณีที่ decoction ของพืชผักสวนครัวต่าง ๆ ทั้ง 7 ชนิดนั้น มีผลทำให้ความดันโลหิตในสุนัขลดลง อาจเนื่องมาจากการหลั่งของฮีสตามีน (Histamine) ภายหลังการให้ decoction นั้น ๆ เข้าไปในสัตว์ทดลอง ทั้งนี้เนื่องจากฮีสตามีน (Histamine) นั้นเมื่อเข้าไปในกระแสโลหิต จะทำให้เส้นโลหิตฝอย (Capillary) ขยายตัว ผลที่ตามมาคือ ความดันโลหิตจะลดลง ส่วนผลที่เกิดขึ้นกับหัวใจมีน้อยมาก เมื่อเปรียบเทียบกับผลทาง Vascular คือ จะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นเล็กน้อย เพื่อที่จะทดแทนในขณะที่ความดันโลหิตลดลง แต่จากผลการศึกษา พบว่าเมื่อให้ Antihistamine ช่วยในการทดสอบตามวิธีที่ได้กล่าวแล้วข้างต้น พบว่า decoction ของพืชผักสวนครัวต่าง ๆ เหล่านั้น มิได้มีผลทำให้เกิดการหลั่งของ Histamine ขึ้นในสัตว์ทดลอง (สุนัข) เพราะฉะนั้นการให้ decoction ของพืชผักสวนครัวทั้ง 7 ชนิดนั้น แล้วทำให้ความดันโลหิตในสัตว์ทดลอง (สุนัข) ลดลง สาเหตุไม่ได้เนื่องมาจากการหลั่งของฮีสตามีนในสัตว์ทดลอง



รูปที่ 69

แสดงDose Response Curve ของพืชผักสวนครัว ในขนาด (dose) ต่าง ๆ กัน

ในอีกกรณีหนึ่ง การลดความดันโลหิตของพืชผักสวนครัวทั้ง 7 ชนิด ดังได้กล่าวแล้วนั้น อาจจะเป็นผลเนื่องมาจากสารที่มีอยู่ใน Decoction ของพืชผักสวนครัวนั้นให้ผลเหมือนกับ Acetylcholine หรือเป็น Cholinergic Transmission เพราะว่าพวก Cholinergic Transmission เช่น Acetylcholine มีผลต่อระบบการหมุนเวียนของโลหิต โดยไปทำให้หัวใจเต้นช้าลง ซึ่งผลอันนี้จะทำให้มีผลต่อเนื่องไปอีก โดยไปทำให้ความดันโลหิตลดลงด้วย จึงได้ใช้สารที่เป็น Anticholinergic เช่น Atropine มาช่วยในการทดสอบ ตามวิธีที่กล่าวแล้วข้างต้น ทั้งนี้เพราะว่า Atropine ซึ่งเป็นสารพวก Anticholinergic นั้นเป็น Competitive antagonists ของ Acetylcholine ที่ receptor site ใน Cardiac muscle กล่าวคือเมื่อให้ Atropine เข้าไปจะไปแย่งที่ Acetylcholine ที่ receptor site ทำให้ผลของ Acetylcholine ไม่ปรากฏออกมา จากการที่ได้ทำการศึกษา พบว่า decoction ของพืชผักสวนครัวทั้ง 7 ชนิดนั้น ไม่มีชนิดใดเลยที่มีฤทธิ์เลียนสารพวก Cholinergic Transmission เพราะฉะนั้นในการลดความดันโลหิตในสัตว์ทดลอง (สุนัข) ของ decoction ต่าง ๆ เหล่านั้น มิได้มีกลไกในการออกฤทธิ์ โดยการเลียนสารพวก Cholinergic Transmission เลย

อีกในกรณีหนึ่ง การลดความดันโลหิตในสัตว์ทดลองที่เกิดขึ้นนี้ อาจเนื่องมาจากการที่สารใน decoction ของพืชผักสวนครัวนั้น ๆ มีฤทธิ์เลียน β - adrenergic blocking agent เช่น propanolol ซึ่งสารพวกนี้มีคุณสมบัติเป็น Competitive inhibitors ของ response ที่ไปยัง beta receptor Stimulation ซึ่งมีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลง, Myocardial Contractility ลดลง, Cardiac output ลดลง, และ Arterial Blood Pressure ลดลง ด้วยเหตุดังนี้จึงได้นำเอา Adrenaline เข้ามาช่วยในการทดสอบตามวิธีที่กล่าวแล้วข้างต้น พบว่า decoction ของพืชผักสวนครัวทั้ง 7 ชนิดนั้น ไม่ได้มีฤทธิ์เป็น β - adrenergic blocking agent เพราะว่า decoction เหล่านั้นไม่สามารถ block ผลของ adrenaline ได้

ในทำนองเดียวกัน ได้มีการศึกษาต่อไปด้วยว่า สารที่อยู่ใน decoction ของพืชผักสวนครัวนั้น อาจจะมีฤทธิ์เลียน α - adrenergic blocking agent เช่น Phentolamine เพราะสารพวกนี้มีคุณสมบัติทำให้เกิด Vasodilation ซึ่งทำให้ความดันโลหิต (Arterial Blood Pressure) ลดลง ด้วยเหตุดังกล่าว Noradrenaline จึงเป็นตัวช่วยทดสอบ ตามวิธีที่กล่าวแล้วข้างต้น พบว่า decoction ของพืชผักสวนครัวทั้ง 7 ชนิดนั้น ไม่ได้มีฤทธิ์เป็น α - adrenergic blocking agent เพราะว่า decoction ของพืชผักสวนครัวเหล่านั้น ไม่สามารถ block ผลของ Noradrenaline ได้

อีกในกรณีหนึ่ง การลดความดันโลหิตในสัตว์ทดลองที่เกิดขึ้นนั้น อาจเนื่องมาจากสารใน decoction ของพืชผักสวนครัวนั้น ๆ มีผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อหัวใจ สำหรับการศึกษาในเรื่องนี้ใช้หัวใจห้องบนทั้ง 2 ห้องของหนูตะเภา ผลที่ได้จากการศึกษาพบว่า decoction ของพืชผักสวนครัวทั้ง 7 ชนิดนั้น ทำให้ความแรงการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง และยังทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงอีกเล็กน้อยด้วย ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าความดันโลหิตในสัตว์ทดลองที่ลดลง เนื่องจากการให้ decoction ของพืชผักสวนครัว เนื่องมาจากการที่หัวใจเต้นช้าลง ในกรณีเช่นนี้อาจเข้าใจว่าการที่ความแรงของการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลงนั้น อาจจะเป็นเพราะว่าจำนวนโปแตสเซียม ไอออน ในปริมาณที่เท่ากันกับจำนวนโปแตสเซียม ไอออน ที่มีอยู่ใน decoction แต่ละชนิด พบว่าสารละลายโปแตสเซียม ไอออน ดังกล่าว ไม่มีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจของหนูตะเภา คือไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลง แสดงว่า โปแตสเซียม ไอออน ไม่ได้มีส่วนเกี่ยวข้องกับการที่ ความแรงของการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลงแต่อย่างใด

และในอีกกรณีหนึ่ง สารใน decoction ของพืชผักสวนครัวนั้น ๆ อาจจะทำให้ Vascular smooth muscle เกิดการเปลี่ยนแปลงจึงใช้เส้นเลือดแดงใหญ่ (Aorta) ของหนูตะเภามาทดลอง พบว่าไม่มี decoction ของพืชผักสวนครัวชนิดใดที่ให้ผลเปลี่ยนแปลงต่อ Aorta ของหนูตะเภาซึ่งใช้แทน Vascular smooth Muscle.