



บทที่ 1

บทนำ

Amiodarone เป็นยาที่ได้รับความสนใจมาก และใช้อย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เนื่องจากประสิทธิภาพของยาในการรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะหลายประเภท ทั้ง *supraventricular* และ *ventricular arrhythmias* ที่ไม่ตอบสนองต่อยารักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ (*antiarrhythmic agents*) กลุ่มอื่น ๆ

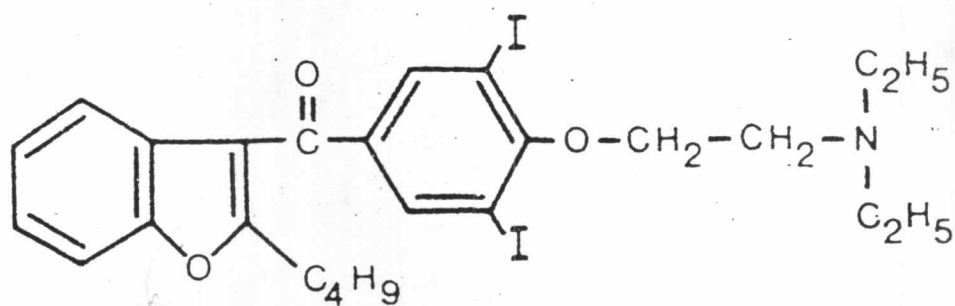
ในบทนี้เนื้อหาที่สำคัญแบ่งเป็น 2 ส่วน คือ ในส่วนแรกเป็นข้อมูลทางด้านเภสัชวิทยา และพิษวิทยาที่น่าสนใจของ *amiodarone* ซึ่งเป็นแนวเหตุผลที่นำไปสู่การวิจัยนี้ ส่วนตอนที่สอง เป็นเรื่องเกี่ยวกับทฤษฎี หรือ สมมุติฐานที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของไมโทคอนเดรีย ที่จำเป็นต้องใช้อ้างอิงและอธิบายผลการวิจัย

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและพิษวิทยาของ *amiodarone*

1. คุณสมบัติทั่วไปทางเภสัชวิทยาของ *amiodarone*

Amiodarone จัดอยู่ใน class III *antiarrhythmic agents* (1) เริ่มมีการศึกษาค้นคว้าครั้งแรกในเบลเยียม วัตถุประสงค์เพื่อนำมาใช้เป็น *coronary vasodilator* และ *antianginal drug* (2) ต่อมาพบว่า ใช้ได้ผลดีในการรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะหลายประเภท และได้รับการยอมรับในอเมริกาเร็ว ๆ นี้ เพื่อใช้รักษา *life-threatening ventricular arrhythmias* (3)

Amiodarone มีสูตรโครงสร้างเป็น *benzofuran derivative* (รูปที่ 1) ที่ประกอบด้วย *iodine 2* โมเลกุล เป็นด่างอ่อน ค่า $pK_a = 5.6$ และละลายในไขมันได้สูง



รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างทางเคมีของเอมิโอดาโรน (amiodarone) มีน้ำหนักโมเลกุล = 645.3

ถึงแม้ว่า amiodarone จะใช้มานานในทางคลินิก แต่ข้อมูลทางด้าน pharmacokinetics ของยายังมีน้อยและค่อนข้างซับซ้อน เมื่อให้ยาโดยวิธีรับประทานยาจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดอย่างช้า ๆ ต้องใช้เวลาประมาณ 4 - 7 วัน กว่าที่จะเห็นผลของยา มีค่า oral bioavailability ต่ำ อยู่ในช่วง 20 - 55% (2) และจะมีความแตกต่างกัน (variation) ในผู้ป่วยแต่ละคน (4) สามารถจับกับเนื้อเยื่อในร่างกายได้สูง คือมีค่า volume of distribution สูง พบว่า ความเข้มข้นของยาในหัวใจ จะมีค่ามากกว่าในพลาสมาถึง 10 - 50 เท่า (3) นอกจากนี้ ยังสะสมอยู่ในอวัยวะอื่น ๆ เช่น ตับ ปอด ตา ผิวหนัง ไชมัน เป็นต้น ปัจจุบันเป็นที่แน่ชัดว่า พบ amiodarone ในปริมาณมากที่สุดที่ตับ คือมีค่าประมาณ 100 - 500 เท่าของพลาสมา (5) มีค่าครึ่งชีวิต (elimination half-life) ในร่างกายนาน ประมาณ 25 - 60 วัน (1) ถูกเปลี่ยนแปลง (metabolized) เป็นส่วนใหญ่ที่ตับ ได้เป็น active metabolite คือ desethylamiodarone สำหรับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ desethylamiodarone ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่ก็มีรายงานว่า มี electrophysiologic effects คล้าย amiodarone สามารถตรวจพบ metabolite ชนิดนี้ในพลาสมาภายใน 1 ชั่วโมง หลังจากรับยาเข้าสู่ร่างกาย และเมื่อใช้ในระยะยาว ปริมาณของ desethylamiodarone ในพลาสมาจะมีค่า 1/2 - 2 เท่าของ amiodarone ทั้ง amiodarone และ desethylamiodarone จะสะสมอยู่ในอวัยวะต่าง ๆ ได้นาน ซึ่งอาจใช้เป็นเหตุผลในการอธิบายถึงการมีค่าครึ่งชีวิตในร่างกายนานของยาชนิดนี้

ยังไม่มีกำหนดถึง therapeutic plasma level ที่แน่นอนของ amiodarone แต่ส่วนใหญ่แล้ว ผู้ป่วยจะมีปริมาณยาในพลาสมาอยู่ในช่วง 1.5 - 3.0 มก./มล. (6) ค่า total clearance ของยา ประมาณ 8.6 ลิตร/ชม. (2) สามารถตรวจพบยาในพลาสมา และเนื้อเยื่อของร่างกาย แม้ว่าหลังจากหยุดยานานถึง 10 เดือน และยาสามารถออกฤทธิ์ได้นานหลายสัปดาห์หลังหยุดยา (7)

สำหรับ electrophysiologic effects ของยา พบว่า amiodarone มีฤทธิ์ที่เด่น คือ เพิ่ม action potential duration และทำให้ effective refractory period ยาวนานขึ้น atrioventricular nodal conduction และ His-Purkinje conduction ช้าลง (1,6) จาก electrocardiogram จะมีผลต่อ QT interval โดยทำให้ T-wave duration นานขึ้น

ส่วน coronary และ systemic hemodynamic effects ของยา ได้รับ ความสนใจเป็นพิเศษ และเนื่องจากผลเหล่านี้ ทำให้ amiodarone ถูกเสนอใช้ครั้งแรกใน การรักษาโรค angina pectoris พบว่ายาชนิดนี้ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว จึงสามารถ ลด systemic และ coronary resistance รวมทั้งเพิ่ม coronary blood flow ได้ นอกจากนี้พบ negative inotropic effect จากการให้ยา (3)

ขนาดยา (dosage) ที่ใช้ ยังไม่มีการกำหนดแน่นอน ส่วนใหญ่จะแนะนำให้ใช้ high initial dose เพื่อให้แน่ใจว่าได้ระดับยาในเนื้อเยื่อ (therapeutic tissue levels) ตามต้องการ เพราะการสะสมของยาในเนื้อเยื่อมีความจำเป็นต่อการออกฤทธิ์ของ amiodarone และพบว่า ระดับยาในเลือดจะมีความสัมพันธ์กับขนาดยาที่ใช้

สำหรับขนาดยาที่ใช้กันโดยทั่วไป คือ (8)

loading dose : I.V. 150 - 600 มก. (10 min interval) จนได้ผลตาม
ต้องการ
: oral เริ่มด้วย 1200 มก. ตามด้วย 600 มก. ทุก 8 ชั่วโมง
จนได้ผลตามต้องการ
maintainance dose : 100 - 1,200 มก./วัน อาจจะให้ครั้งเดียวหรือแบ่งให้หลายครั้ง
ต่อวัน

2. อาการไม่พึงประสงค์ (adverse effects) และความเป็นพิษ (toxicity) ของ amiodarone

ถึงแม้ว่า amiodarone จะเป็นยาที่ใช้ได้ผลดีในการรักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะ คือ ได้ผล 60 - 80% ใน ventricular arrhythmias และ 80 - 100% ใน supraventricular arrhythmias (8) แต่ก็มีข้อจำกัดของการใช้ยาชนิดนี้ เนื่องจากมี รายงานการเกิด adverse effects ที่ค่อนข้างรุนแรง ดังนั้น จะเลือกให้ยาชนิดนี้เป็นตัว สุดท้ายเมื่อใช้ยาอื่นไม่ได้ผล หรือมีข้อห้ามใช้ของยารักษาโรคหัวใจเต้นผิดจังหวะชนิดอื่น

amiodarone เคยจัดเป็น ideal antiarrhythmic agent เมื่อเริ่มนำ มาใช้ในทางคลินิก เนื่องจากสามารถออกฤทธิ์ได้นาน และพบ adverse effects น้อย โดยเฉพาะมีความเป็นพิษต่อหัวใจน้อยกว่ายาชนิดอื่น ๆ ที่ใช้รักษาโรคเดียวกัน (9-11) แต่ใน ปัจจุบัน มีรายงานมากขึ้นเกี่ยวกับการเกิด adverse effects ของยา โดยเฉพาะเมื่อให้ยา

ในระยะยาว และใช้ยาในขนาดสูงและมีรายงานว่า การเกิดพิษของยาจะสัมพันธ์กับ cumulative dose มากกว่าขนาดยาที่ใช้ต่อวัน และระยะเวลาการใช้ยา (3)

Adverse effects ที่พบจากการใช้ amiodarone ที่สำคัญ เช่น

- pulmonary fibrosis
- corneal microdeposits
- peripheral neuropathy
- thyroid dysfunction
- photosensitivity
- congestive heart failure
- sinus bradycardia
- เพิ่ม serum transaminase
- hepatitis
- renal dysfunction

3. ผลต่อตับของ amiodarone

Amiodarone เป็นยาที่สะสมอยู่ในตับในปริมาณสูง โดย 1% ของน้ำหนักตับ (wet weight) จะประกอบด้วย amiodarone และ desethylamiodarone (5,12) การใช้ยาชนิดนี้ ทำให้เพิ่มระดับของ serum liver enzymes เช่น aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, lactate dehydrogenase ในประมาณ 15 - 55% ของผู้ป่วยที่ใช้ยา โดยไม่มีอาการทางคลินิก (5,13) และโดยทั่วไป จะมีค่าเพิ่มขึ้นประมาณ 2 - 4 เท่าของระดับปกติ (11,14) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้จะไม่คงที่ และสามารถกลับสู่ระดับปกติได้แม้ว่ายังคงใช้ยาต่อไป มีผู้เสนอว่าการเพิ่มขึ้นของระดับเอนไซม์จะสัมพันธ์กับระดับยาในเลือด

ในระยะแรก ๆ ไม่ค่อยปรากฏอาการของโรคตับ ถึงแม้ว่าจะตรวจพบการเปลี่ยนแปลงของระดับเอนไซม์ก็ตาม แต่ในระยะหลัง มีรายงานเพิ่มขึ้นถึงการเกิดพิษต่อตับ (amiodarone-induced hepatotoxicity) เนื่องจากการใช้ amiodarone (7, 14-28) อาการที่เกิดขึ้น เช่น hepatomegaly, jaundice, cirrhosis และ chronic hepatitis อาการจะค่อย ๆ ลดลงเมื่อหยุดใช้ยา และระดับของ hepatic enzyme ในเลือดจะกลับสู่ปกติ แต่ในผู้ป่วยบางราย จะมีค่า transaminases สูงเป็นเวลาประมาณ 4 ปีหลังจากหยุดใช้ยา (19)

ถึงแม้ว่า adverse effects ส่วนใหญ่ที่เกิดขึ้น จะสามารถกลับสู่สภาวะปกติได้ก็ตาม แต่ก็เคยมีรายงานถึงการเสียชีวิตเนื่องจากพิษของ amiodarone ต่อตับ (12, 15, 21-24, 27-28)

เมื่อศึกษาทาง histology ถึงพิษต่อตับของ amiodarone จะพบลักษณะของการเปลี่ยนแปลงที่คล้าย alcoholic hepatitis (7, 13, 20, 22) เช่น พบ hepatic steatosis, Mallory's bodies ส่วนกรณีของการเกิดพิษที่รุนแรง อาจพบลักษณะของ fibrosis และ cirrhosis ได้ (7, 13) นอกจากนี้ยังพบ multilamellar inclusion bodies ใน lysosome ของเซลล์ตับ ซึ่งไม่ใช่ลักษณะของอาการพิษต่อตับที่เกิดจากแอลกอฮอล์ แต่จะมีลักษณะคล้ายกับที่พบในเนื้อเยื่อปอด ผิวหนัง ตา และระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nerve) ของผู้ป่วยที่ใช้ amiodarone (7, 12, 20) การเกิด multilamellar inclusion bodies จากการให้ยาชนิดนี้ ไม่สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ถึงการเกิดพิษต่อตับได้ เพียงแต่บ่งถึงการได้รับยาของผู้ป่วยเท่านั้นเอง (5)

จาก liver biopsy ของผู้ป่วย 1 คน แสดงถึงการเกิด hepatitis ที่รุนแรง และมีการเกิด cirrhosis ตามมาจากการใช้ amiodarone ผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยความล้มเหลวของตับ (liver failure) หลังจากหยุดให้ยา 5 เดือน (23) กลไกของความเป็นพิษยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่จากการที่มีการสะสมของ lamellated inclusion bodies จึงอาจเป็นไปได้ที่ยาจะรบกวนการเปลี่ยนแปลงของไขมัน (lipid metabolism) และหน้าที่ของ lysosome คือทำให้เกิด phospholipidosis ในเซลล์ตับ และเนื่องจากยามีค่า volume of distribution สูง และค่าครึ่งชีวิตของยาในร่างกายยาว ดังนั้นจึงสามารถใช้อธิบายถึงความเป็นพิษที่คงอยู่นาน แม้ว่าหลังจากหยุดให้ยาแล้วเป็นเวลา 5 เดือน สำหรับกลไกการเกิด phospholipidosis เชื่อว่า เกิดจากความสามารถในการผ่านเข้าสู่ lysosome ของ amiodarone แล้วจับกับ phospholipids ได้เป็น drug-lipid complex ภายใน lysosomes ซึ่งไม่ถูกทำลายโดย phospholipase ทำให้มีการสะสมของ lysosomal inclusions ในเซลล์ตับ (29)

เนื่องจากสารทุกชนิดที่สามารถทำให้เกิด phospholipidosis ได้ จะต้องมีความสมบัติดังนี้คือ เป็น amphiphilic compounds สามารถสะสมในเนื้อเยื่อและเพิ่มปริมาณ phospholipids ในเนื้อเยื่อ รวมทั้งเกิด drug-lipid complexes ได้ ซึ่ง amiodarone เป็นสารที่มีความสมบัติเหล่านี้ทั้งหมด ดังนั้น จึงใช้อธิบายกลไกการเกิด phospholipidosis นี้ได้

จากการทดลองใน *in vitro* amiodarone สามารถยับยั้งการทำงานของ phospholipase A ซึ่งเอนไซม์ที่จำเป็นสำหรับการเปลี่ยนแปลง (breakdown) ของไขมัน (30) ทั้งหมดนี้สามารถเป็นเหตุผลช่วยสนับสนุนว่า drug-lipid complex อาจเป็นกลไกที่ทำให้เกิดการทำลายเซลล์ (cellular damage) ในอวัยวะอื่น ๆ เช่นเดียวกับตับ ในทางทฤษฎี เชื่อว่า การเกิด phospholipidosis สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้เมื่อหยุดยาจากการที่มีการแยกตัวของ drug-lipid complex และการแพร่ของยาออกจาก lysosomes ทำให้ phospholipid กลับสู่คุณสมบัติเดิม ซึ่งสามารถถูกเปลี่ยนแปลงโดย phospholipase ได้ แต่ในความเป็นจริง เซลล์ตับที่ผิดปกติจะกลับสู่สภาพปกติได้หรือไม่นั้นจะถูกกำหนดโดย secondary damage ซึ่งอาจก่อให้เกิดการตายของเซลล์ตับ และเกิด fibrosis หรือ cirrhosis ตามมาในผู้ป่วยบางคน (20)

การศึกษาโดยใช้ primary culture ของ human hepatocytes พบการเปลี่ยนแปลงของ lysosomes จากการให้ amiodarone ที่มีลักษณะคล้ายกับการเปลี่ยนแปลงที่พบจาก liver biopsies ของผู้ป่วยที่ใช้ยานี้ (31)

ยังเป็นที่โต้เถียงกันมากเกี่ยวกับความสัมพันธ์ระหว่างการเกิดพิษต่อตับเนื่องจากการใช้ amiodarone กับ ขนาดยาที่ใช้, ระยะเวลาที่ใช้ยา, cumulative dose และระดับยาในเลือดและเนื้อเยื่อ ความยุ่งยากในการสรุปถึงความสัมพันธ์เหล่านี้ เนื่องจากยังมีอัตราการเกิดพิษต่อตับที่ปรากฏอาการของโรคตับน้อยมาก เช่น เคยมีรายงานว่า เกิดเพียง 0.28% ของผู้ป่วยที่ใช้ยานาน 13 เดือนเท่านั้น (3) นักวิจัยบางท่านเสนอว่า การเกิด adverse effects เกี่ยวข้องกับขนาดยาที่ใช้ต่อวัน เพราะพบว่าอาการจะลดลงเมื่อลดขนาดยา หรือหยุดใช้ยา (14) ในขณะที่บางท่านพบว่า จะเกิด adverse effects ต่อเมื่อใช้ amiodarone ไปแล้วนานถึง 36 - 60 เดือน (13) แต่มีผู้คัดค้านถึงความสัมพันธ์ที่กล่าวมา เนื่องจากผู้ป่วยบางคนใช้ยาในขนาดต่ำเช่น 200 - 400 มก./วัน ก็สามารถเกิดอาการพิษของตับได้ภายใน 2 - 18 เดือน หลังจากใช้ยา (17,25) และ amiodarone ยังทำให้เกิด acute hepatitis ได้ภายใน 24 ชั่วโมง หลังจากฉีดยาเข้าหลอดเลือดดำ (32) นอกจากนี้มีรายงานถึงความไม่แตกต่างของ cumulative doses ที่ได้รับระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด adverse effects (25) ถึงแม้ว่าจะเคยมีการเสนอถึง log-linear relationship ระหว่าง cumulative doses และการเกิด adverse effects (33) อย่างไรก็ตามส่วนใหญ่ก็ยังคงเชื่อว่า cumulative doses เป็นปัจจัยที่สำคัญที่สุดของการเกิดพิษต่อตับของ amiodarone (22,24) ซึ่งผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เสียชีวิตจากการเกิดพิษต่อตับจะมี cumulative doses มากกว่า 160 กรัม (13) ดังนั้น จึงอาจเป็นไปได้ที่ high cumulative doses จะเพิ่มความเสี่ยงของการเกิด adverse effects

ส่วนความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดกับการเกิดพิษต่อตับ พบว่ามี overlap ของระดับยาในเลือด ระหว่างผู้ป่วยที่เกิดและไม่เกิด adverse effects และยังไม่มีหลักฐานยืนยันถึงความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในตับกับการเกิดความผิดปกติของตับ (13)

ด้วยเหตุที่สาเหตุของการเกิดพิษต่อตับเนื่องจากการใช้ amiodarone ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ดังนั้น จึงมีผู้เสนอถึง idiosyncratic reaction หรือปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกัน (immune reaction) ในการเป็นสาเหตุของการเกิดพิษต่อตับที่มีอาการในผู้ป่วยซึ่งจะเกิดเฉพาะในผู้ป่วยบางคนเท่านั้น และเกิดในขนาดยาที่ใช้กันโดยทั่วไป (16,25,34)

ความสำคัญของ desethylamiodarone ต่อการเกิด adverse effects จากการใช้ amiodarone โดยเฉพาะในตับและปอด ยังไม่เป็นที่ทราบแน่นอน และยังคงอยู่ในระหว่างศึกษา จาก liver biopsies ของผู้ป่วยที่มีการเพิ่มระดับของ serum liver enzymes จะพบ amiodarone และ desethylamiodarone ในปริมาณสูงคือ 1020 มก./กก. และ 5050 มก./กก. ตามลำดับ (14)

การศึกษาโดยใช้ isolated hepatocytes ที่เตรียมจากหนูขาว พบว่าทั้ง amiodarone และ desethylamiodarone มีความเป็นพิษต่อเซลล์ตับโดยตรง (35) และสามารถสรุปได้ดังนี้

1. desethylamiodarone มีความเป็นพิษมากกว่า amiodarone
2. acute toxicity ของสารทั้ง 2 ชนิด สามารถวัดจากปริมาณของ lactate dehydrogenase ที่หลั่งออกมา
3. สารทั้ง 2 ชนิด ทำให้เกิด myelinoid inclusion bodies
4. มีการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ ภายในเซลล์มากขึ้น (รวมทั้งไมโทคอนเดรีย) เมื่อเวลาผ่านไป จนทำให้เกิดการตายของเซลล์ (cell death)
5. ความเข้มข้นของสารที่ทำให้เกิด cell death มีค่ามากกว่าระดับปกติในเลือดของผู้ป่วย ประมาณ 5 - 10 เท่าเท่านั้น

4. การเกิด adverse effects ต่ออวัยวะอื่น ๆ เนื่องจากการใช้ amiodarone

4.1 Pulmonary toxicities ค่อนข้างรุนแรงและอันตราย พบประมาณ 6% ของผู้ป่วยที่ใช้ยา (2) และมีการเสียชีวิตเนื่องจากการเกิดพิษนี้ประมาณ 10 - 20% (3) จากการศึกษาด้วยกล้องจุลทรรศน์ พบ multilamellar inclusion bodies ใน lysosomes ของ alveolar cells เช่นเดียวกับที่พบในตับและอวัยวะอื่น ๆ มีการเสนอถึงสาเหตุของการเกิดพิษชนิดนี้ว่าเกิดจากปฏิกิริยาทางระบบภูมิคุ้มกัน (36) และผู้ป่วยสูงอายุ จะมีโอกาสเกิดพิษต่อปอดได้สูงจากการใช้ amiodarone

4.2 Photosensitivity อาจมีอาการน้อยหรือมาก พบได้บ่อย สามารถกลับสู่สภาพปกติได้ แม้ว่าจะใช้ยาต่อไป (14)

4.3 Corneal microdeposits เกิดในผู้ป่วยเกือบทุกคนที่ใช้ยานานกว่า 3 เดือน (2, 14) เป็นอาการข้างเคียงของยาที่รุนแรงน้อยที่สุดที่เกิดจากการใช้ amiodarone และไม่ค่อยปรากฏอาการ ส่วนในรายที่เกิดอาการจะมีลักษณะดังนี้ เช่น photophobia และ blurred vision (14)

4.4 Thyroid dysfunction เนื่องจาก amiodarone มีปริมาณ iodine ในโมเลกุลสูง (75 มก. ของ iodine ต่อ 200 มก. ของ amiodarone) (2) และมีสูตรโครงสร้างคล้าย thyroxine จึงไม่เป็นที่แปลกใจว่า amiodarone จะรบกวน thyroid metabolism และระดับของ thyroid hormone ในร่างกาย ยาชนิดนี้สามารถยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของ thyroxine (T_4) เป็น triiodothyronine (T_3) ดังนั้น จึงเพิ่มระดับของ T_4 และลดระดับของ T_3 ในร่างกาย ส่วนอาการทางคลินิกแล้วจะพบทั้ง hyperthyroidism และ hypothyroidism

4.5 ผลต่อหัวใจ จากที่กล่าวไว้ในตอนต้นถึง hemodynamic effects และยามีคุณสมบัติลดการหดตัวของหัวใจ (negative inotropic effect) จึงมีรายงานถึง 4% ของผู้ป่วยที่ต้องหยุดใช้ amiodarone เนื่องจากเกิดอาการหัวใจล้มเหลว

4.6 Peripheral neuropathy อาการที่เกิดขึ้น เช่น tremor กล้ามเนื้อเปื่อย แต่อาการจะดีขึ้นเมื่อลดขนาดยา (8) แต่ในผู้ป่วยบางรายเกิด irreversible neuropathy (23)

4.7 การเกิด adverse effects ในเด็ก ยังมีรายงานน้อย และอาการที่เกิดขึ้นไม่ค่อยรุนแรง (3) อาจเนื่องมาจากมีการสะสมของยาในเด็กน้อยกว่าในผู้ใหญ่ อย่างไรก็ตาม พบการเกิด encephalopathy และอาการตับล้มเหลวอย่างรุนแรงในเด็กอายุ 8 ขวบ (27) นอกจากนี้ ไม่ควรใช้ยาในสตรีตั้งครรภ์และให้นมบุตร เพราะยาสามารถผ่านรกและขับถ่ายทางน้ำนม พบ embryotoxicity ในหนูขาวและหนูถีบจักรบางสายพันธุ์ (3) และพบทารกที่เกิดอาการ hypothyroidism และ bradycardia จากมารดาที่ใช้ amiodarone ในระหว่างตั้งครรภ์ (2)

จากที่กล่าวมาทั้งหมดในตอนต้น สามารถสรุปปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดผลอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ amiodarone ได้ดังนี้

1. ผลบางอย่างขึ้นกับขนาดยาที่ใช้ (dose-related) เช่น การเพิ่มระดับของ aminotransferase ในเลือด ซึ่งจะพบในผู้ป่วยเกือบทุกคนที่ใช้ยามากกว่า 600 มก./วัน
2. ผลบางอย่างขึ้นอยู่กับขนาดยาและระยะเวลาที่ใช้ยา เช่น การเกิด corneal microdeposits
3. ความแตกต่างของ oxidative metabolism ในตับ ซึ่งถูกควบคุมโดยพันธุกรรม (genetically controlled) สามารถใช้อธิบายการเกิดอาการพิษของตับซึ่งจะเกิดเฉพาะในผู้ป่วยบางคนเท่านั้น

การหายใจและออกซิเดทีฟฟอสฟอริลเลชันของไมโทคอนเดรีย

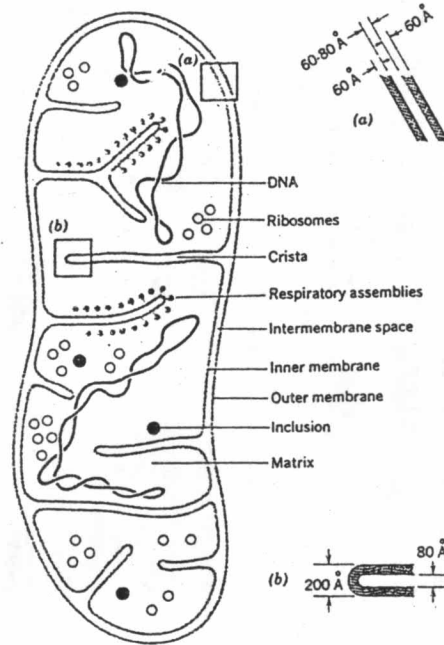
(mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation)

ไมโทคอนเดรียเป็น organelle สำคัญที่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนรูปของพลังงาน (energy transduction) ภายในเซลล์ และปฏิกิริยาส่วนใหญ่ภายในเซลล์ที่ต้องอาศัยพลังงานจะต้องใช้ ATP (adenosine triphosphate) ไม่ว่าจะโดยทางตรงหรือทางอ้อม ดังนั้นจึงถือว่า ไมโทคอนเดรียเป็นแหล่งกำเนิดพลังงานของเซลล์ (cell powerhouse) เพราะ ATP ส่วนใหญ่ภายในเซลล์ถูกสร้างขึ้นจากปฏิกิริยาทางชีวเคมีที่เกิดที่ไมโทคอนเดรีย (37) ปฏิกิริยาสำคัญที่เกิดขึ้นในไมโทคอนเดรีย คือ ปฏิกิริยาในวัฏจักรเครปส์ (Krebs cycle) การออกซิไดซ์ของกรดไขมัน (fatty acid oxidation) และออกซิเดทีฟฟอสฟอริลเลชัน (oxidative phosphorylation) สารอาหารต่าง ๆ ที่ร่างกายได้รับ เช่น คาร์โบไฮเดรต ไขมัน และโปรตีน จะถูก metabolized แล้วถูกออกซิไดซ์ไปเป็นคาร์บอนไดออกไซด์ (CO_2) และน้ำในที่สุด โดยพลังงานที่ปลดปล่อยออกมา จะถูกนำไปใช้ในการสังเคราะห์ ATP

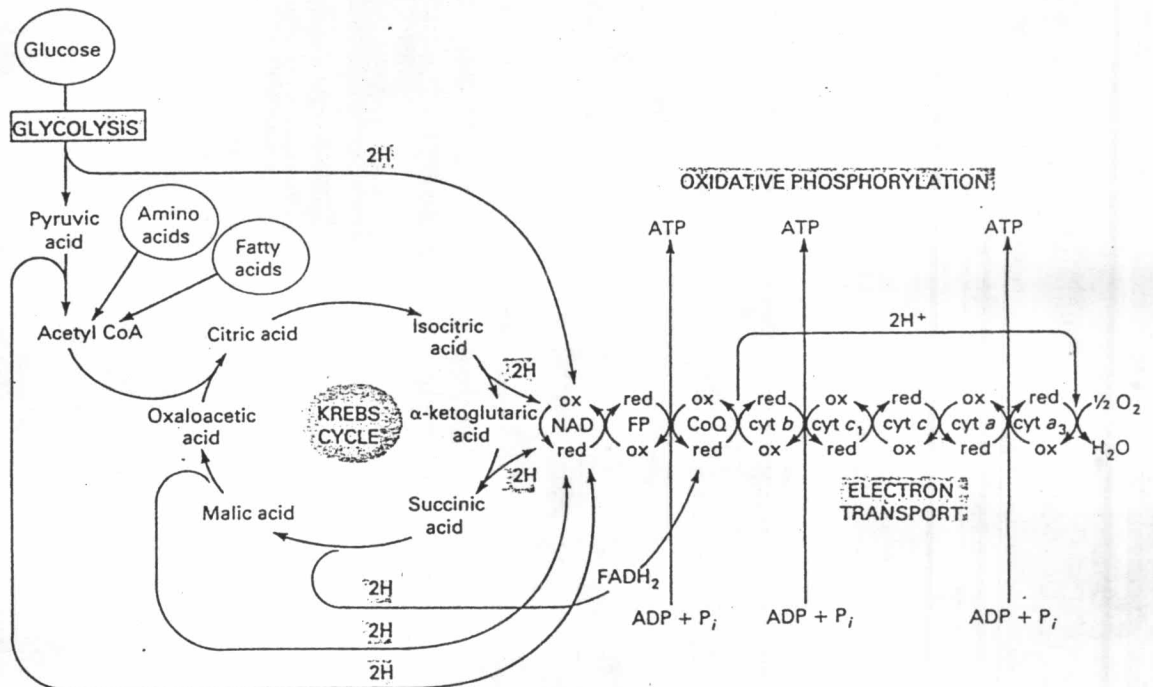
ลักษณะรูปร่าง ขนาด และจำนวนของไมโทคอนเดรียต่อเซลล์ จะแตกต่างกันในเนื้อเยื่อแต่ละชนิด แต่โดยลักษณะรวมแล้ว จะมีโครงสร้างที่คล้ายกันดังนี้ ประกอบด้วยผนังสองชั้น คือ ผนังชั้นนอก (outer membrane) และผนังชั้นใน (inner membrane) (รูปที่ 2) ระหว่างผนังทั้งสองชั้นจะเป็นช่องว่าง (intermembrane space) ซึ่งมีของเหลวบรรจุอยู่ภายใน ผนังชั้นในจะหุ้มล้อมรอบของเหลวที่มีลักษณะคล้ายเจล (gel) เรียก matrix คุณสมบัติของผนังชั้นนอกและในจะต่างกัน โดยที่ผนังชั้นนอกจะ permeable ต่อสารโมเลกุลเล็กและออสโมตต่าง ๆ เป็นส่วนใหญ่ ในทางตรงข้าม ผนังชั้นในซึ่งมีพื้นที่ผิวมากกว่า เนื่องจากมีการพับ (fold) ของผนังเข้าไปใน matrix ลักษณะนี้เรียกว่า cristae จะไม่ permeable ต่อสารต่าง ๆ ดังนั้นการผ่านของสารจากไซโตซอล (cytosol) เข้าสู่ไมโทคอนเดรีย จะอาศัยโปรตีนที่เป็นตัวพาเฉพาะ (specific carrier proteins) ซึ่งอยู่ที่ผนังชั้นในของไมโทคอนเดรีย (38) ดังตัวอย่างในตารางที่ 1 หรืออาจเกิดขึ้นโดยอาศัย shuttle system (37) แต่ละส่วน (compartments) ของไมโทคอนเดรีย จะประกอบด้วยเอนไซม์ชนิดต่าง ๆ (ตารางที่ 2) แสดงถึงหน้าที่เฉพาะของแต่ละส่วน ส่วนใน matrix นอกจากจะประกอบด้วยเอนไซม์ต่าง ๆ ของปฏิกิริยาในวัฏจักรเครปส์แล้ว ยังมี DNA และ ribosome แขนงตัวอยู่ด้วย

สารต่าง ๆ ที่ได้จากเมตาบอลิซึม (metabolism) ของสารอาหารในไซโตซอล เช่น pyruvate ที่เกิดจากกระบวนการไกลโคไลซิส (glycolysis) จะถูกนำเข้าสู่ไมโทคอนเดรียและถูกออกซิไดซ์ต่อไปโดยผ่านปฏิกิริยาต่าง ๆ ในวัฏจักรเครปส์ (รูปที่ 3) จากการทำงานของเอนไซม์ต่าง ๆ ในวัฏจักรดังกล่าว จะได้คาร์บอนไดออกไซด์ ส่วนไฮโดรเจน (H) ที่ถูกปลดปล่อยออกมาจากสารตัวกลาง (intermediates) ในปฏิกิริยาเหล่านี้จะรีดิวซ์ (reduce) NAD^+ และ FAD ไปเป็น $\text{NADH} + \text{H}^+$ และ FADH_2 ตามลำดับ ทั้ง NADH และ FADH_2 ถือเป็น reducing equivalents ที่สำคัญ และจะถูกส่งผ่านเข้าสู่ลูกโซ่การหายใจ (respiratory chain หรือ electron transport chain) ซึ่งอยู่ที่ผนังชั้นในของไมโทคอนเดรีย การส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูกโซ่การหายใจจะเป็นการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันรีดักชัน (oxidation-reduction) หลายขั้นตอนตามลำดับของสารตัวกลางที่รับส่งอิเล็กตรอน (electron carriers) หลายชนิดที่เรียงตัวอยู่ในผนังชั้นในของไมโทไมเดรีย และมีออกซิเจนเป็นตัวรับอิเล็กตรอนตัวสุดท้าย (รูปที่ 3) ผลที่ได้จากปฏิกิริยาในลูกโซ่การหายใจ คือ การรีดิวซ์โมเลกุลของออกซิเจนพร้อมกับมีการรับ H^+ ไปเป็นโมเลกุลของน้ำ (37) สารตัวกลางที่ทำหน้าที่รับส่งอิเล็กตรอนในลูกโซ่การหายใจ แบ่งเป็น 5 กลุ่ม คือ

1. Pyridine-linked dehydrogenase มี NAD^+ หรือ NADP^+ เป็น coenzyme



รูปที่ 2 ลักษณะ โครงสร้าง โดยทั่วไปของ ไมโทคอนเดรีย



รูปที่ 3 แสดงความสัมพันธ์ระหว่าง Krebs cycle, respiratory chain และปฏิกิริยา oxidative phosphorylation

ตารางที่ 1 แสดงถึง mitochondrial membrane transport systems

System	Exchange
Dicarboxylate carrier	Exchange on mole-for-mole basis of malate, succinate, fumarate, and phosphate between matrix and cytosol
Tricarboxylate carrier	Exchange on mole-for-mole basis citrate and isocitrate between matrix and cytosol
Aspartate-glutamate carrier	Exchange citrate or isocitrate for dicarboxylate
α -Ketoglutarate-malate carrier	Exchange aspartate for glutamate across membrane
ADP-ATP carrier	Specifically exchange α -ketoglutarate for malate across membrane
	Exchange of ADP for ATP

ตารางที่ 2 แสดงถึง เอนไซม์ชนิดต่าง ๆ ในแต่ละส่วนของไมโทคอนเดรีย

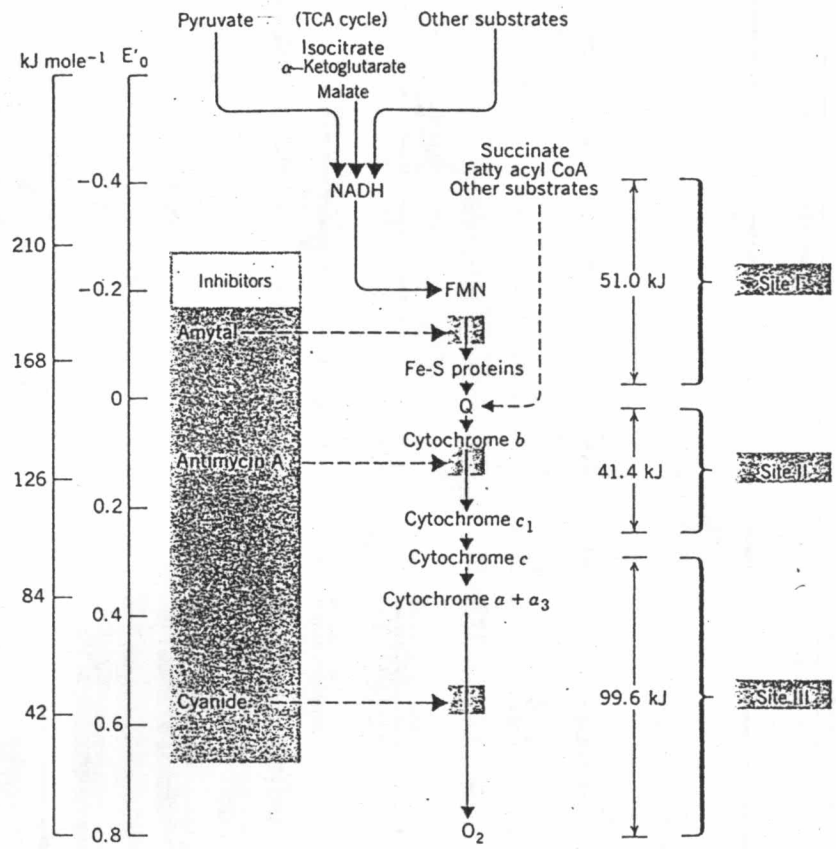
Outer membrane:
Monoamine oxidase
Fatty acid thiokinases
Kynurenine hydroxylase
Rotenone-insensitive cytochrome <i>c</i> reductase
Space between the membranes:
Adenylate kinase
Nucleoside diphosphokinase
Inner membrane:
Respiratory chain enzymes
ATP-synthesizing enzymes
α -Keto acid dehydrogenases
Succinate dehydrogenase
D- β -Hydroxybutyrate dehydrogenase
Carnitine fatty acyl transferase
Matrix:
Pyruvate dehydrogenase complex
Citrate synthase
Isocitrate dehydrogenase
Fumarase
Malate dehydrogenase
Aconitase
Glutamate dehydrogenase
Fatty acid oxidation enzymes

2. Flavin-linked dehydrogenase อาจเรียก flavoprotein จะอาศัย FAD หรือ FMN เป็น prosthetic groups ในการรับส่งอิเล็กตรอน
3. Coenzyme Q หรือ Ubiquinone
4. ระบบ cytochromes จะประกอบด้วย iron-porphyrin เป็น prosthetic groups
5. Iron-sulfur proteins

สับสเตรทจะสามารถส่งผ่านอิเล็กตรอนเข้าสู่ตำแหน่งต่าง ๆ ของลูกโซ่การหายใจได้ เช่น NAD^+ -linked substrates จะส่งอิเล็กตรอนโดยผ่าน NADH ตัวอย่างของสับสเตรทดังกล่าว เช่น glutamate, malate, pyruvate และ α -ketoglutarate เป็นต้น ส่วน succinate จะส่งอิเล็กตรอนผ่านจาก FAD ซึ่งเป็น coenzyme ของ succinate dehydrogenase ไปยัง coenzyme Q โดยตรง (รูปที่ 3)

นักวิจัยสามารถแยกลูกโซ่การหายใจออกเป็น 4 complexes คือ complex I หรือ NADH-ubiquinone oxidoreductase, complex II หรือ succinate-ubiquinone oxidoreductase, complex III หรือ ubiquinol-ferricyto C oxidoreductase และ complex IV หรือ ferrocyto C-oxygen oxidoreductase

การส่งผ่านของอิเล็กตรอนในลูกโซ่การหายใจ จะมีการปลดปล่อยพลังงานออกมา ซึ่งพลังงานเหล่านี้จะถูกนำไปใช้ในการสังเคราะห์ ATP โดยการ phosphorylated ของ ADP กระบวนการที่เกิดขึ้นนี้ เรียก ออกซิเดทีฟฟอสฟอริลเลชัน (oxidative phosphorylation) พบว่า จะมี 3 ตำแหน่ง (sites) ในลูกโซ่การหายใจที่มีการปลดปล่อยพลังงานอิสระ (free energy) มากเพียงพอที่จะนำไปใช้ในการสังเคราะห์ ATP ตำแหน่งเหล่านี้คือ site I, site II และ site III ดังรูปที่ 4 ในสภาวะปกติแล้วการสังเคราะห์ ATP และการส่งผ่านอิเล็กตรอนจะต้องเกิดควบคู่กันไป (tightly coupled) แต่ในบางกรณีทั้งสองกระบวนการอาจเกิดแยกกันได้ เช่น ไมโทคอนเดรียที่เตรียมได้มีคุณภาพไม่ดีหรือเก็บไว้นาน (aging mitochondria) หรือได้รับสารบางอย่าง เช่น uncouplers สารประเภทนี้สามารถกระตุ้นให้ไมโทคอนเดรียใช้ออกซิเจนในการออกซิไดซ์สับสเตรทในลูกโซ่การหายใจได้อย่างอิสระและรวดเร็ว โดยไม่เกิดการสังเคราะห์ ATP เรียกสภาวะนี้ว่า อัดคับปลิง (uncoupling)



รูปที่ 4 แสดงถึงการเปลี่ยนแปลงของพลังงานอิสระในขณะที่ยอิเล็กตรอนถูกส่งผ่านในลูกโซ่การหายใจ และตำแหน่งที่มีการยับยั้งการหายใจโดยสารยับยั้งการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูกโซ่การหายใจ

การเกิดฟอสฟอริลเลชันของ ADP ไปเป็น ATP จำเป็นต้องใช้พลังงานจากการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูโคไซท์การหายใจ แต่กลไกที่แท้จริงในการนำพลังงานดังกล่าวไปใช้ในการสังเคราะห์ ATP ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด ยังคงต้องมีการศึกษาเพื่อค้นหา coupling factor และเอนไซม์ต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเหล่านี้ แต่อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาหลายประการเกี่ยวกับกระบวนการออกซิเดทีฟฟอสฟอริลเลชัน เพื่อให้ทราบถึงกลไกของกระบวนการดังกล่าว เช่น (37)

1. กลไกการควบคุมอัตราการส่งผ่านอิเล็กตรอน และ ออกซิเดทีฟฟอสฟอริลเลชันพบว่า การส่งผ่านอิเล็กตรอนในไมโทคอนเดรีย จะเกิดขึ้นมากที่สุดเมื่อมี ADP และ inorganic phosphate (Pi) นั่นคือ อัตราการใช้ออกซิเจน (rate of oxygen consumption) ของไมโทคอนเดรียจะสูงเมื่อมีการเกิดฟอสฟอริลเลชันของ ADP เรียกระยะนี้ว่า state 3 respiration เมื่อ ADP ถูกเปลี่ยนไปเป็น ATPหมด อัตราการหายใจของไมโทคอนเดรียจะช้าลงและกลับสู่สภาวะปกติ เรียกระยะนี้ว่า state 4 respiration การที่ ADP มีอิทธิพลต่ออัตราการหายใจนี้ เรียกว่า มีการควบคุมการหายใจ (respiratory control)

2. พบว่ามีสารเคมีหลายชนิดที่สามารถยับยั้งการสร้าง ATP หรือมีผลทำให้เกิดสภาวะอันคัปปลิง (uncoupling) ระหว่างการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูโคไซท์การหายใจกับการเกิดปฏิกิริยาฟอสฟอริลเลชัน หรือแยกฟอสฟอริลเลชันออกจากการส่งผ่านอิเล็กตรอน หรือออกซิเดชันนั่นเอง ตัวอย่างของสารประเภทนี้ เช่น 2,4-dinitrophenol (DNP), dicumarol และ salicylanilides การเติมสารเหล่านี้จะทำให้เกิดผลสองอย่างที่สำคัญคือ ประการแรกจะมีการกระตุ้นการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูโคไซท์การหายใจ และมีการใช้ออกซิเจนเพิ่มมากขึ้น แม้ว่าในสภาวะที่ไม่มี ADP และไม่มีการสังเคราะห์ ATP คือ ฟอสฟอริลเลชันจะไม่เกิดควบคู่กับการส่งผ่านของอิเล็กตรอน ประการที่สองคือ จะมีการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ของ ATP เกิดขึ้น ซึ่งเป็นผลตรงข้ามกับหน้าที่ปกติของไมโทคอนเดรีย

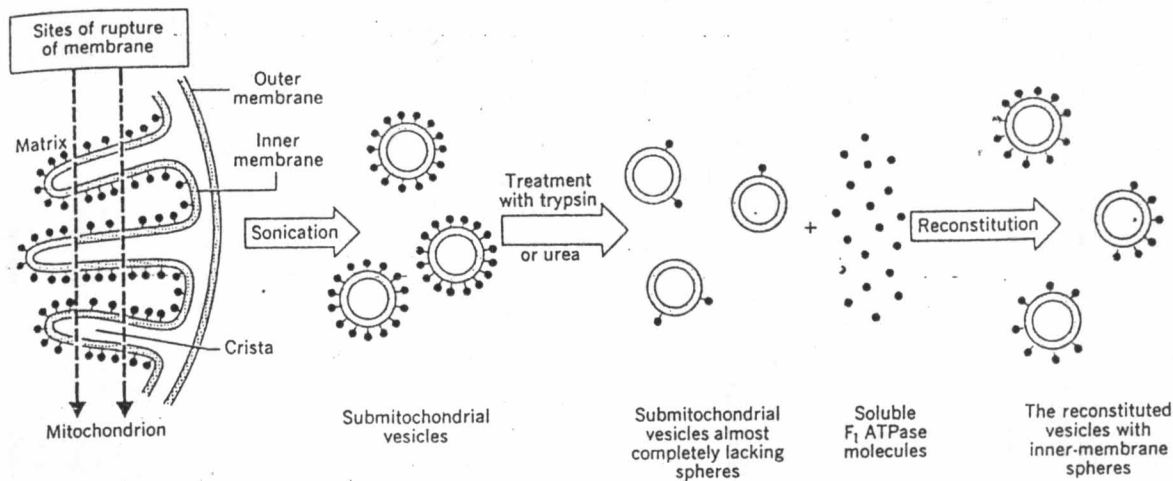
3. พบว่า oligomycin สามารถยับยั้งการเกิดออกซิเดทีฟฟอสฟอริลเลชัน และการใช้ออกซิเจนของไมโทคอนเดรีย แต่จะไม่มีผลต่อการส่งผ่านของอิเล็กตรอนและการใช้ออกซิเจน เมื่อไมโทคอนเดรียอยู่ในสภาวะอันคัปปลิง

4. การศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างและหน้าที่ของไมโทคอนเดรีย โดยใช้ inverted submitochondrial vesicles ที่เตรียมจากส่วนของผนังชั้นในของไมโทคอนเดรีย ดังรูปที่ 5 ซึ่งยังคงสภาพของการเกิดออกซิเดทีฟฟอสฟอริลเลชัน และการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูโกโซการหายใจได้ตามปกติ แต่เมื่อ submitochondrial vesicles เหล่านี้ ถูกทำให้เสียสภาพไป เช่น อยู่ในลักษณะของ nonvesicular fragments หรือแยกโครงสร้างที่เป็นเม็ดกลม ๆ ที่อยู่บนผนังชั้นใน (inner membrane spheres) ออกไปโดยใช้ urea หรือ trypsin พบว่า จะทำให้สูญเสียความสามารถในการเกิดออกซิเดทีฟฟอสฟอริลเลชัน แต่ยังสามารถส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูโกโซการหายใจได้ และเมื่อนำเม็ดกลม ๆ เหล่านี้ใส่กลับเข้าไปใน vesicles พบว่า vesicles นั้นจะสามารถเกิดกระบวนการออกซิเดทีฟฟอสฟอริลเลชันได้เหมือนเดิม

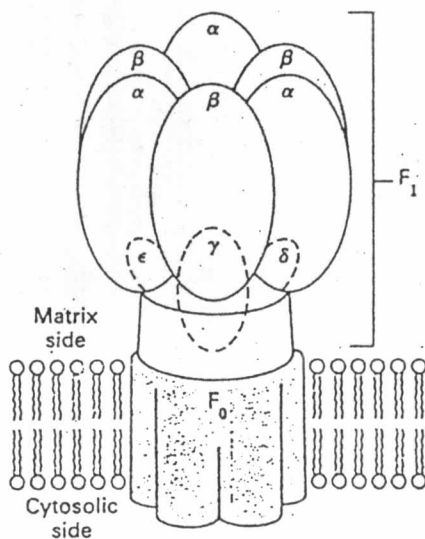
โครงสร้างทรงกลมดังกล่าว เป็นส่วนหนึ่งของเอนไซม์ ATPase เรียกว่า coupling factor one (F_1) (37) การทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้ยังต้องอาศัย Mg^{2+} ในสภาวะปกติ F_1 จะติดอยู่กับผนังชั้นในของไมโทคอนเดรีย และเร่งปฏิกิริยาการสังเคราะห์ ATP จาก ADP และ P_i จึงเรียกอีกชื่อหนึ่งว่า ATP synthetase หรือ ATP synthase ส่วนประกอบอื่น ๆ ของเอนไซม์ชนิดนี้ คือ F_0 (รูปที่ 6) ทำหน้าที่เป็น H^+ -channel สำหรับการผ่านเข้าออกของ H^+ ระหว่าง matrix กับ intermembrane space ถ้าแยก F_1 ออกจาก F_0 พบว่า การทำงานของ F_1 จะไม่ถูกยับยั้งโดย oligomycin ดังนั้น จึงเชื่อว่า F_0 เป็นส่วนที่ทำให้เอนไซม์ชนิดนี้ sensitive ต่อการยับยั้งโดย oligomycin บางครั้งอาจเรียก ATPase ว่า F_0F_1 - ATPase หรือ H^+ -ATPase

กลไกที่แท้จริงของการเชื่อมโยงระหว่างการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูโกโซการหายใจกับการเกิดฟอสฟอริลเลชันของ ADP ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด เคยมีการเสนอแนวความคิดไว้หลายด้านเพื่อใช้อธิบายความสัมพันธ์ดังกล่าว แต่ในปัจจุบัน แนวความคิดที่ได้รับการยอมรับและได้รับการสนับสนุนมากที่สุดคือ chemiosmotic theory ซึ่งเสนอโดย Peter Mitchell (37)

สาระสำคัญของ chemiosmotic theory มีดังนี้คือ (39) ในขณะที่มีการส่งผ่านของอิเล็กตรอนในลูโกโซการหายใจ จะมีการปลดปล่อยพลังงานออกมาเพื่อใช้ในการผลักดัน (pump) H^+ จาก matrix ผ่านผนังชั้นในของไมโทคอนเดรียออกไปสู่ intermembrane space และเนื่องจาก H^+ มีประจุบวก ดังนั้น จึงทำให้เกิด electrochemical gradients ขึ้นระหว่างผนังชั้นในของไมโทคอนเดรีย ซึ่งอยู่ในรูปของ H^+ gradient และ electrical gradient โดยมีความต่างศักย์ลบที่ด้านในของผนังชั้นในของไมโทคอนเดรีย



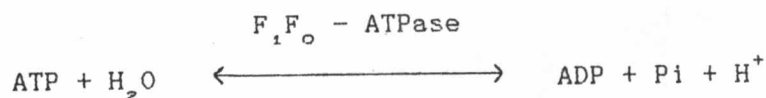
รูปที่ 5 แสดงการเตรียม inverted submitochondrial vesicle เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่าง โครงสร้างและหน้าที่ของไมโทคอนเดรีย



รูปที่ 6 แสดง โครงสร้างและองค์ประกอบของเอนไซม์ ATP synthase (F₁F₀ - ATPase)

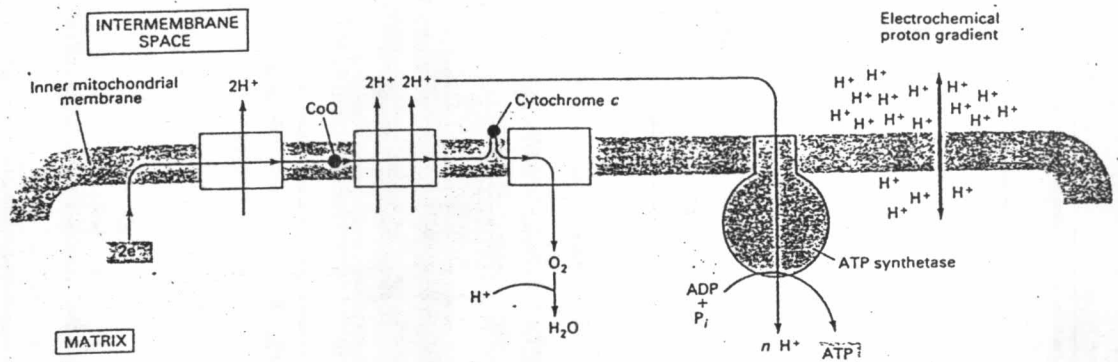
รวมเรียกว่า protonmotive force (P) เมื่อ H^+ จากภายนอกผ่านกลับเข้าสู่ matrix ทาง H^+ channel ของ F_0 พลังงานในรูปนี้จะถูกปลดปล่อยออกมาเพื่อนำไปสังเคราะห์ ATP จาก ADP และ P_i โดยอาศัยเอนไซม์ ATP synthase (รูปที่ 7)

Electrochemical gradients ดังกล่าว จะเกิดขึ้นได้ต้องเป็น intact mitochondria คือ สามารถควบคุมการเคลื่อนที่เข้าออกของ H^+ ได้ H^+ -gradient จะเป็นตัวเชื่อมโยงการเกิดออกซิเดชันฟอสฟอริลเลชันในขณะที่มีการส่งผ่านอิเล็กตรอนจาก สับสเตรทไปยังออกซิเจน ดังนั้น สารเคมีที่สามารถทำลาย H^+ -gradients ที่เกิดขึ้น (collapse H^+ -gradient) จะทำให้เกิดสภาวะอันคัปปลิง (uncoupling) ของไมโทคอนเดรีย เช่น DNP ซึ่งเป็น H^+ -ionophore สามารถที่จะนำ H^+ จากภายนอกเข้าสู่ matrix ได้โดยไม่ผ่าน F_1F_0 -complex หรือ ionophore อื่น ๆ เช่น valinomycin ซึ่งเป็น K^+ -ionophore สามารถนำ K^+ จากภายนอกเข้าสู่ matrix ได้เช่นกัน เหล่านี้ทั้งหมด จะทำให้มีการทำลาย electrochemical gradients หรือ protonmotive force ที่ เกิดจากการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูกโซ่การหายใจ ซึ่งจำเป็นสำหรับการเกิดฟอสฟอริลเลชัน ของ ADP มีผลทำให้ไมโทคอนเดรียพยายามที่จะสร้าง H^+ -gradient ขึ้นมาใหม่ โดยการ ออกซิไดซ์สับสเตรทโดยใช้ออกซิเจนไปเรื่อย ๆ นั่นคือ ยังมีการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูกโซ่ การหายใจ แต่ H^+ gradient ไม่เกิดขึ้นหรือเกิดเพียงเล็กน้อย และพบว่า ในสภาวะดังกล่าว ATP synthase จะกระตุ้นให้มีการสลายตัวของ ATP (ATP hydrolysis) แทน คือ เกิด ATPase activity เพื่อผลักดันให้เกิด H^+ gradient ขึ้นอีกทางหนึ่งด้วย ด้วยเหตุนี้ สาร uncoupler จึงกระตุ้น ATPase activity ของไมโทคอนเดรีย แต่ในสภาวะปกติ ไมโทคอนเดรียจะมี ATPase activity ต่ำมาก เนื่องจาก ATP synthase จะเร่ง ปฏิกิริยาในทิศทางของการสังเคราะห์ ATP เป็นสำคัญ (40) นักวิจัยสามารถวัด ATPase activity ของไมโทคอนเดรียได้ โดยวัดปริมาณของ P_i ที่เกิดจากการสลายตัวของ ATP

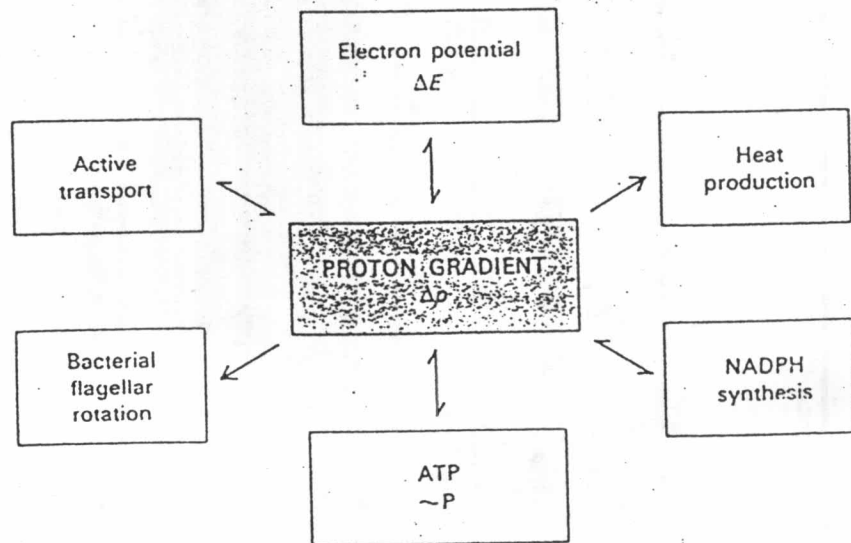


นอกจาก uncoupling agents แล้ว สารอื่น ๆ ที่สามารถยับยั้งการเกิด ฟอสฟอริลเลชัน หรือการสังเคราะห์ ATP ได้ คือ

- Oligomycin ซึ่งได้กล่าวไว้ในตอนต้น สารชนิดนี้จะมีผลยับยั้งที่ F_0 ของ เอนไซม์ ATP synthase



รูปที่ 7 แสดงถึงการควบคุมระหว่างการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูโกโซการหายใจกับการเกิดออกซิเดทีฟฟอสฟอริลเลชัน อธิบายโดย chemiosmotic theory



รูปที่ 8 แสดงถึงปฏิกิริยาต่าง ๆ ที่ใช้ electrochemical gradients ที่เกิดขึ้นจากการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูโกโซการหายใจ

- Atractyloside จะยับยั้ง adenine nucleotide translocator ซึ่งอยู่ในผนังชั้นในของไมโทคอนเดรีย ทำหน้าที่ขนส่ง ADP จากภายนอกเข้าสู่ไมโทคอนเดรีย สารชนิดนี้จะทำให้ขาด ADP สำหรับใช้ในการสังเคราะห์ ATP (41)

- N-ethylmaleimide (NEM), mersalyl จะยับยั้ง phosphate translocator ซึ่งทำหน้าที่ขนส่ง P_i เข้าสู่ไมโทคอนเดรีย ทำให้ขาด P_i สำหรับใช้สังเคราะห์ ATP

สารที่สามารถยับยั้งการส่งผ่านของอิเล็กตรอนในลูกโซ่การหายใจ แบ่งได้ 3 กลุ่ม (รูปที่ 4) คือ

1. สารที่ยับยั้งการส่งผ่านอิเล็กตรอนใน NADH-Q reductase complex เช่น rotenone, amytal ดังนั้น จึงยับยั้งการเกิด H⁺ gradient ที่ site I สารเหล่านี้จะไม่ยับยั้งการออกซิเดชันของ succinate เนื่องจากอิเล็กตรอนจากสับสเตรทชนิดนี้จะผ่านเข้าสู่ลูกโซ่การหายใจไปยัง coenzyme Q โดยตรง ซึ่งอยู่หลังจุดที่ถูกยับยั้งโดยสารชนิดนี้

2. สารที่ยับยั้งการส่งผ่านอิเล็กตรอนจาก cytochrome b ไปยัง cytochrome C₁ ดังนั้น จึงยับยั้งการผลักดัน H⁺ จาก matrix ออกสู่ภายนอกใน site II แต่การยับยั้งนี้สามารถหลีกเลี่ยง (bypass) โดยการให้ ascorbate + TMPD เป็นสับสเตรทซึ่งจะส่งอิเล็กตรอนเข้าสู่ cytochrome C โดยตรง ตัวอย่างของสารกลุ่มนี้คือ antimycin A

3. สารที่ยับยั้งการส่งผ่านอิเล็กตรอนจาก cytochrome C ไปยังออกซิเจน จึงยับยั้งการสร้าง protonmotive force ที่ site III โดยการยับยั้งที่ cytochrome oxidase เช่น cyanide, azide และ carbon monoxide เป็นต้น (40, 42-43)

Electrochemical gradients หรือ protonmotive force ที่เกิดขึ้นจากการส่งผ่านอิเล็กตรอน นอกจากจะถูกนำไปใช้ในการสังเคราะห์ ATP แล้ว ยังสามารถนำไปใช้ในกระบวนการอื่น ๆ ได้ เช่น active transport ของอิออนและ metabolites ต่าง ๆ ผ่านผนังชั้นในของไมโทคอนเดรีย และการสังเคราะห์ NADPH เป็นต้น ดังแสดงในรูปที่ 8

สำหรับผลของ amiodarone ต่อการทำงานของไมโทคอนเดรียในตับ มีผู้รายงาน
ว่า ยาชชนิดนี้มีผลสองอย่างต่อกระบวนการหายใจของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับของหนูถีบจักร
(44) คือ เริ่มแรกจะมีการกระตุ้น state 4 respiration หลังจากนั้น ตามด้วยการยับยั้ง
state 4 respiration โดยมีการยับยั้งที่ระดับของ complex I และ complex II ของ
ลูกโซ่การหายใจ (respiratory chain) เนื่องจากไมโทคอนเดรียเป็น organelle
ที่สำคัญที่สุดในการสร้างพลังงานของเซลล์ ดังนั้นในการวิจัยนี้ จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเพิ่ม
เติมถึงผลของ amiodarone ต่อการทำงานของไมโทคอนเดรียในด้านต่าง ๆ เพื่อให้ได้ข้อมูล
ทางพิษวิทยาเพิ่มมากขึ้น และเพื่อเป็นเหตุผลสนับสนุนการเกิดพิษต่อตับของสารชนิดนี้