

1-1-1978

ผลของยาแก้ปวดลดไข้ต่อหนูที่ตั้งครรภ์คลอด

ยุทธนา สมิตะสิริ

พระนวล วิรุฒมเสน

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

สมิตะสิริ, ยุทธนา and วิรุฒมเสน, พระนวล (1978) "ผลของยาแก้ปวดลดไข้ต่อหนูที่ตั้งครรภ์คลอด," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 22: Iss. 1, Article 2.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol22/iss1/2>

This Article is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ผลของยาแก้ปวดลดไข้ต่อหนูที่ตั้งครรภ์คลอด*

ยุพธนา 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 แล้วบดให้หนูกินวันละครั้ง 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 มีผลต่อช่วงโตของการตั้งครรภ์ โดยแบ่งการตั้งครรภ์ออกเป็น 3 ช่วง คือช่วงแรก วันที่ 1-7 ของการตั้งครรภ์ ช่วงที่ 2 วันที่ 8-14 ของการตั้งครรภ์ และช่วงสุดท้าย วันที่ 15-25 ของการตั้งครรภ์ โดยบ้วนยาดังกล่าวแต่ละกลุ่มให้กินเฉพาะช่วงโตช่วงหนึ่งใน 3 ช่วงเท่านั้น ส่วนช่วงที่เหลือก็บ้วน 0.5 มล. 1% methyl cellulose ให้กินตามปกติ หนูทุกกลุ่มที่ให้กินยาไม่ว่าช่วงโตของการตั้งครรภ์ 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 ในช่วงโตของการตั้งครรภ์ล้วนมีผลต่อระยะเวลาการคลอดทั้งสิ้น (ตารางที่ 2) กล่าวคือถ้าให้ indocid ในช่วงต้นหรือช่วงกลางของอายุครรภ์ ทำให้หนูคลอดเร็วขึ้น และไม่มีผลต่อลูกหนูและแม่หนู แต่ถ้าให้ในช่วงหลังของการตั้งครรภ์จะมีผลทำให้ระยะเวลาการตั้งครรภ์ช้า ช่วงเวลาในการคลอดนาน (ตารางที่ 2) และทำให้ลูกหนูและแม่หนูตายมากเหมือนกับที่ให้ indocid ตลอดการตั้งครรภ์ โดยที่จำนวนลูกหนูของแต่ละกลุ่มใกล้เคียงกัน

วิจารณ์

จากการศึกษานี้พบว่า ยาแก้ปวดลดไข้ paracetamol ไม่มีผลต่อระยะเวลาการตั้งครรภ์ ช่วงระยะเวลาการคลอดในหนู ส่วน aspirin นั้นไม่ว่าจะให้กับหนูในช่วงระยะโตของการตั้งครรภ์ 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 แล้ว ได้รับขดเซย์โดยการให้ 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