

## CURRENT STATUS OF PLATELETS IN ATHEROSCLEROSIS

กาญจนา เกษสาธิต

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

มหาวิทยาลัยมหิดล

KANCHANA KETSA-ARD

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine Siriraj Hospital,  
Mahidol University, Bangkok 10700

### SUMMARY

Platelet function in atherosclerosis is briefly reviewed. Although there was controversy whether atherosclerosis is activated by changing of blood platelet function accompanied by an increasing of hyperlipidemia.

Mustard and his co-worker had suggested since 1969 & 1972 that platelets play an important part in development of some forms of atherosclerosis and occlusive thrombi. However the response to injury hypothesis of atherogenesis have provided an approach to exploring the interactions between blood platelets with both overlying and underlying endothelial cells. This in turn would release substances from each of these cells, which play a role in the induction of the proliferative response. The proliferated vascular smooth muscle cells and lipids accumulation would, a period of months or years, lead to the development of fibrous plaque, the advanced lesion of atherosclerosis. Meanwhile it may be superimposed by some vasoactive molecules, prostanoids, such as activation of thromboxane A<sub>2</sub> synthesized by blood platelets and inhibition of prostacyclin by vascular endothelium.

The studies of current status of platelets in atherosclerosis and the potential role of some vasoactive prostanoids in generating occlusive lesions have begun to throw light on the approaching to the new trends in the effective treatment and prevention of atherosclerosis and thromboembolic conditions.

ในระยะ 30-40 ปีมาี้ การตรวจรักษาโรคในระบบหัวใจและการไหลเวียนของเลือด (cardiovascular system) ได้วิวัฒนาการไปมาก โดยเฉพาะโรคหัวใจที่เป็นมาแต่กำเนิด (congenital heart disease) มีอัตราตายลดลงอย่างน่าอัศจรรย์ ทั้งนี้เพราะความก้าวหน้าในเทคนิคของการวินิจฉัย เช่น angiography, computerize, ultrasound echocardiography ฯลฯ

รวมทั้งการรักษาที่ทันสมัย เช่นการผ่าตัดด้วยเทคนิคต่างๆ แต่ก็ยังพบว่าภาวะหลอดเลือดแข็ง (atherosclerosis) ยังคงมีอัตราเท่าเดิมในการก่อให้เกิดโรคในระบบนี้ ภาวะหลอดเลือดแข็งนี้ไม่ค่อยมีอาการ จนกว่าจะถึงขั้นหลอดเลือดตันหรือแตกในอวัยวะสำคัญๆ ก็อาจรุนแรงถึงแก่ความตายได้ทันที เช่น หลอดเลือดตันหรือแตกในสมองหรือกล้ามเนื้อหัวใจ

องค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ให้คำจำกัดความ atherosclerosis ไว้ตั้งแต่ปี ค.ศ.1958 ว่าเป็น "variable combination of changes of the intima of the arteries". ซึ่งมีลักษณะที่สำคัญคือ lipid infiltration or accumulation of lipids, complex carbohydrates, blood & blood products (ซึ่งพบในภายหลังว่าเกล็ดเลือด และสารที่หลั่งออกมาจากเกล็ดเลือดเป็นสาเหตุสำคัญ) ; ลักษณะสำคัญอันดับต่อไปคือ fibrosis, necrosis, thrombosis และ Ca deposit. พยาธิสภาพที่เกิดตามมาจาก thrombosis & necrosis ทำให้เกิดจุดอ่อนบนผนังหลอดเลือดจึงโป่งพองออกเป็น aneurysm แล้วแตกได้ในที่สุด หรือมี Ca มาจับบริเวณนั้น

ขบวนการตามขั้นตอนต่างๆ ที่ทำให้เกิดภาวะหลอดเลือดแข็งนี้ ปรากฏขึ้นและดำเนินอยู่ในวัยใดของชีวิตบ้าง จากการชันสูตรศพ 2000 ราย<sup>(1),(2)</sup> รายงานว่า

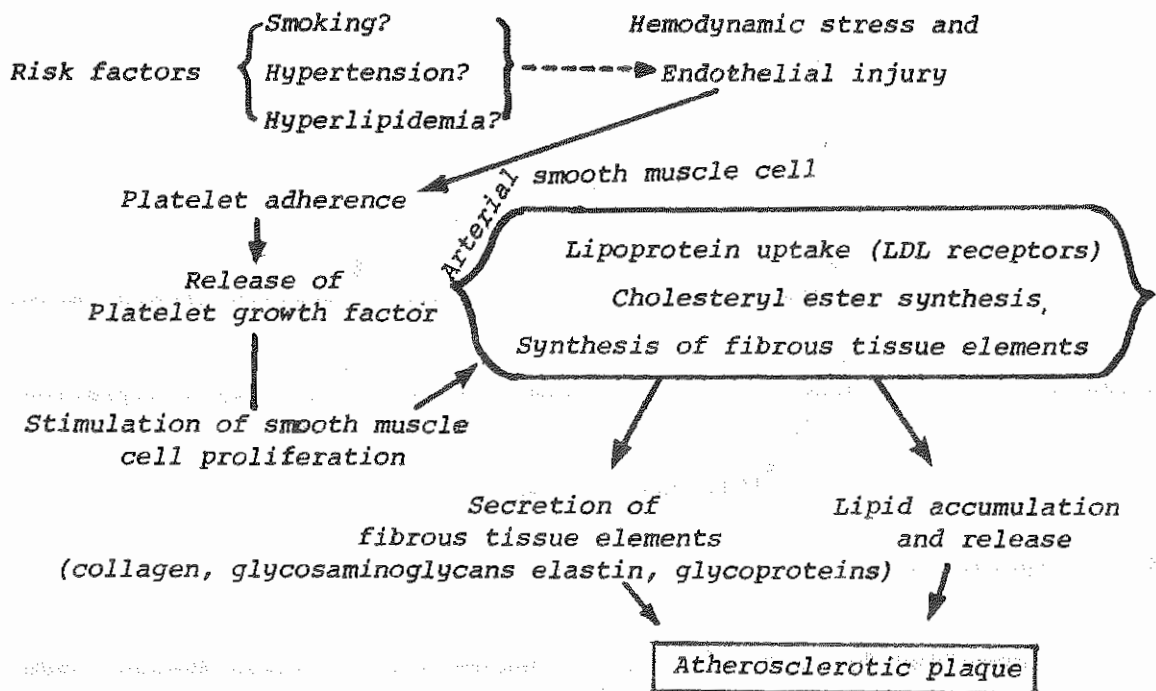
พบ aortic fatty streak ในเด็กอายุต่ำกว่า 3 ปี หลายราย ในเด็กอายุเกิน 3 ปี ทุกราย พบ coronary fatty streak ในคนอายุต่ำกว่า 10 ปี น้อยราย ในคนอายุ 10-20 ปี มากราย ในคนอายุ 20-30 ปี เกือบทุกราย พบ fibrous plaque และ advanced lesions ในคนอายุ 30-40 ปี พบ complicated lesion พร้อมกับมีอาการปรากฏด้วยในคนอายุ 40-50 ปี

จากรายงานของ International Atherosclerosis Project<sup>(3)</sup> ทำการวิเคราะห์หลอดเลือด coronary และ aorta จำนวน 23000 ซัด จากคนใน 14 ประเทศ 19 เชื้อชาติ พบ fatty streaks ทั่วๆ ไปตั้งแต่คนอายุน้อยๆ คล้ายๆ กันหมด สำหรับ fibrous plaque และ complicated lesions มีความแตกต่างกันตามภูมิประเทศ และเชื้อชาติ

#### MECHANISM OF ATHEROSCLEROTIC PLAQUE FORMATION

กลไกการเกิด atherosclerosis ค่อนข้างซับซ้อนและยังจะต้องศึกษากันต่อไปอีกมาก มีผู้ตั้งสมมุติฐานการเกิดภาวะนี้ตั้งแต่ ปี 1957<sup>(4)</sup> และ 1971<sup>(5)</sup> สมมุติฐานในปัจจุบันก็มีรากฐานมากจากความเชื่อเดิมนี้ คือเป็นสิ่งที่เกิดจากปฏิกิริยาของเม็ดเลือด และไขมันต่อผนังหลอดเลือดโดยมี risk factors เป็นสิ่งที่กระตุ้นให้ขบวนการนี้ดำเนินไป (รูปที่ 1)

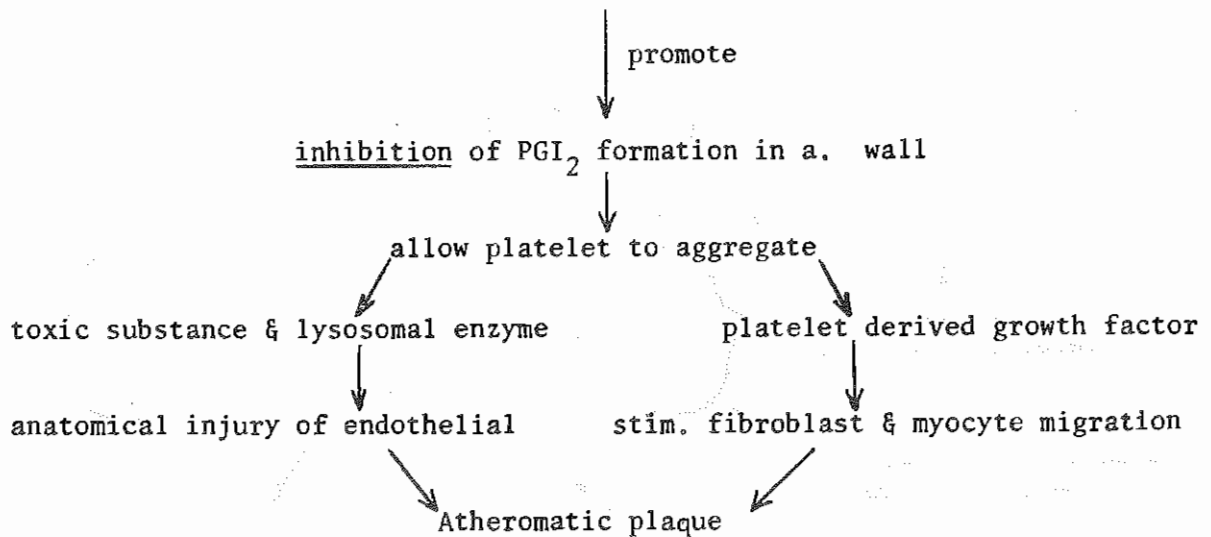
# PATHOGENESIS OF ATHEROSCLEROSIS



รูปที่ 1 Summary of the biophysical and biochemical events in the evolution of coronary atherosclerosis. From. V. Fuster 1982

เริ่มจากความแรงของการไหลเวียนเลือด (hemodynamic stress) เช่นในภาวะความดันโลหิตสูง ทำให้เกิดการลอกหลุดของเซลล์ผนังหลอดเลือด (endothelial injury) ตรงตำแหน่งที่เลือดไหลผ่านมากกระทบแรงๆ เช่นตรงตำแหน่งทางแยกหรือทางคดโค้งมากๆ เป็นต้น ต่อไปเกิดปฏิกิริยาระหว่างผนังหลอดเลือดและเกล็ดเลือดซึ่งมีผู้รายงานมานานและยอมรับกันแล้วว่าเกล็ดเลือดเป็นส่วนสำคัญในการทำให้เกิด atherosclerosis หรือ arterial thrombosis โดยเกล็ดเลือดมาจับกลุ่ม (aggregation) แล้วหลั่งสารต่างๆ ออกมาจากภายใน ได้แก่ platelet derived growth factor ทำให้เซลล์ของผนังหลอดเลือดเพิ่มจำนวนหนาแน่นขึ้นมา, หลั่ง thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) ออกมากระตุ้นการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดต่อไปอีก ในขณะที่เดียวกันที่ผนังของหลอดเลือดก็จะสร้าง prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) ออกมารักษาสมดุลกับ TXA<sub>2</sub> คือออกฤทธิ์ตรงข้ามกับ TXA<sub>2</sub> เช่นขัดขวางการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด และขยายหลอดเลือด คนที่มี PGI<sub>2</sub> ต่ำและ TXA<sub>2</sub> สูง แสดงว่ามีแนวโน้มที่จะเกิด atherosclerosis ได้รวดเร็วกว่าคนที่มีการ 2 ชนิดนี้สลับกัน<sup>(6)</sup> ฤทธิ์ของ PGI<sub>2</sub> คือการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งนับวันก็พบว่ามีความสำคัญยิ่งขึ้น<sup>(7)-(8)</sup> จึงได้มีการตั้งสมมุติฐานเพื่อแสดงความสัมพันธ์ของ PGI<sub>2</sub> และการเกิดภาวะหลอดเลือดแข็ง (รูปที่ 2)

increase lipid peroxidation in human body or in dietary fat



## รูปที่ 2 Hypothesis of Atherosclerosis and Prostacyclin.

ในขณะที่ไขมันซึ่งถูกเปลี่ยนเป็น  $PGI_2$  ทำหน้าที่ต่อต้านการเกิดหลอดเลือดแข็ง ไขมันชนิดอื่นๆ ในเลือดก็จะทำหน้าที่ตรงกันข้ามคือ เข้าไปสะสมในผนังหลอดเลือดด้วยกระบวนการที่สลับซับซ้อนต่อไปจึงเกิด fibrosis, thrombosis, ulceration, aneurysm และ calcification ตามลำดับ ซึ่งจะไม่ขอกล่าวรายละเอียดในที่นี้

ปรากฏการณ์หรือข้อมูลสนับสนุนสมมุติฐานนี้ คือ

1. พบปริมาณ lipid peroxide ใน atherosclerosis สูงกว่าในคนปกติ<sup>(9)</sup> และพบได้ในเลือดหนู น้อยมากเพราะไม่มี atherosclerosis
2. การให้  $O_2$  กับทารกคลอดก่อนกำหนด ทำให้ lipid peroxide ในเลือดเพิ่มขึ้น<sup>(10)</sup> เป็นเหตุให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดในลูกตา (retinal blood vessel) มีการเปลี่ยนแปลงคล้าย atherosclerosis ทำให้ตาบอดได้ ซึ่งป้องกันภาวะนี้ได้โดยให้ potent antioxidant
3. พบ  $PGI_2$  หลั่งออกมาใน atheromatic artery น้อยกว่าในหลอดเลือดปกติ<sup>(11)</sup>
4. พบ  $PGI_2$  ถูกสร้างในหลอดเลือดดำมากกว่าในหลอดเลือดแดงถึง 8 เท่า<sup>(12)</sup> ดังนั้นจึงพบว่า atherosclerosis เกิดขึ้นในหลอดเลือดแดงมากกว่าหลอดเลือดดำ
5. พบว่าในผู้ป่วย coronary heart disease มีเกล็ดเลือดสร้าง  $TXA_2$  มากกว่าของคนปกติ<sup>(13)</sup> แสดงว่า endoperoxides จากเกล็ดเลือดถูกใช้สร้าง  $TXA_2$  มากกว่าใช้สร้าง  $PGI_2$  ที่ผนังหลอดเลือด

6. ในกระด้ายที่มี atherosclerosis พบว่า การทำลายฤทธิ์ของ  $\text{PGI}_2$  synthetase เกิดขึ้นก่อนจะมีการกระตุ้นการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด<sup>(14)</sup> เป็นการสนับสนุนข้อ 5

7. Imidazole ยับยั้งการทำงานของ TX-synthetase ดังนั้นจึงไม่มีการสร้าง  $\text{TXA}_2$  แต่จะมี  $\text{PGE}_2$ ,  $\text{PGD}_2$  &  $\text{PGI}_2$  เพิ่มขึ้นแทน<sup>(43)</sup> ในภาวะหลอดเลือดแข็งก็เช่นเดียวกัน มีการทำลาย  $\text{PGI}_2$  synthetase โดยมี lipid peroxides (endogenous substance ที่ขัดขวางเอ็นไซม์นี้ได้) atherosclerotic artery จึงพยายามสร้างสิ่งทดแทน  $\text{PGI}_2$  คือสร้าง  $\text{PGE}_2$  มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด และ  $\text{PGD}_2$  ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการจับกลุ่มของเกล็ดเลือด

8. ในปัจจุบันนี้ได้ใช้  $\text{PGI}_2$  ในการบรรเทาภาวะหลอดเลือดแข็ง<sup>(15)</sup> เป็นการยืนยันว่า  $\text{PGI}_2$  เป็น antiatherosclerotic hormone

### RISK FACTORS AND POSSIBLE MECHANISMS OF ACTION

งานวิจัยเกี่ยวกับ atherosclerosis ได้ขยายออกไปมากมายในระยะเวลา 20-30 ปี มาแล้ว นักวิจัยทั้งหลายต่างมีความเห็นพ้องต้องกันว่า risk factors ทั้ง 5 ข้อที่จะกล่าวต่อไปนี้เป็นปัจจัยสำคัญที่จะผลักดันหรือชะลอการเกิด atherosclerosis ได้ การรักษาจะประสบความสำเร็จ หรือล้มเหลวก็ขึ้นอยู่กับ การควบคุม risk factors เหล่านี้ด้วย คือ

1. การสูบบุหรี่ ทำให้เกิดผลได้ 3 อย่าง

1.1 เกล็ดเลือดมีความไวในการจับกลุ่มมากขึ้น การสร้าง PGs หนักไปทางสร้าง  $\text{TXA}_2$  มากกว่า<sup>(16)</sup> PGs ตัวอื่นๆ

1.2 nicotine ในบุหรี่มีสารที่ออกฤทธิ์ต่อผนังหลอดเลือดโดยตรง ทำให้มีการหลั่ง catecholamine<sup>(17)</sup> มีผลทำให้เกล็ดเลือดมีความไวต่อสารนี้มากขึ้น และมีการทำลายผนังหลอดเลือดได้ นอกจากนี้ carbon monoxide ยังทำให้เกิดภาวะ hypoxia อีกด้วย

1.3 ลดการสร้าง high density lipoproteins เป็นการเร่งภาวะ atherosclerosis

2. กรณพันธุ์ มีหลักฐานยืนยันแล้วว่า กรณพันธุ์มีส่วนเกี่ยวข้องกับ atherosclerosis<sup>(18)</sup> แต่ยังอธิบายกลไกไม่ได้ มีผู้ตั้งสมมุติฐานว่า ผนังหลอดเลือดมีความไวต่อการกระตุ้นที่ผิดปกติในโดย

2.1 มีการเพิ่มจำนวนของกล้ามเนื้อเรียบหรือ fibroblast แบบ hyperplastic และ neoplastic

2.2 มีการสร้าง collagen เพิ่มขึ้น

คนในกลุ่มที่มีกรณพันธุ์แบบนี้จะพบว่าผนังหลอดเลือดชั้น intima หนาขึ้น ตั้งแต่อายุน้อยๆ ผู้ป่วย coronary heart disease ที่มีอายุต่ำกว่า 50 ปี น้อยรายจริงๆ ที่จะไม่มีความเสี่ยง factor ในข้อนี้

3. ไชมันในเลือดผิดปกติ (Dislipoproteinemia) ถ้ามีภาวะ cholesterol สูง ตั้งแต่อายุน้อยๆ จะเกิดภาวะหลอดเลือดแข็งได้เร็ว<sup>(19)</sup> เพราะผนังหลอดเลือดจับ cholesterol ได้อย่างผิดปกติ ซึ่งจะไม่กล่าวรายละเอียดในที่นี้

4. ความดันโลหิตสูง<sup>(20)</sup> ผลที่จะเกิดตามมาคือ

4.1 mechanical (pulsatile & distension) ทำให้ผนังหลอดเลือดหนาขึ้น เนื่องจากการเพิ่มจำนวนของ smooth muscle cells

4.2 สารจากผนังหลอดเลือดที่หนาขึ้น คือ elastin, collagen และ glycosaminoglycans ทำให้ atherosclerotic plaque หนาขึ้นอีก

4.3 เมื่อเกิดการอักเสบของ endothelium เป็นผลให้การซึมผ่านเพิ่มตามทำให้มีการดูดซึมของ cholesterol และ growth factor จากเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้น มีผลต่อไปทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนของกล้ามเนื้อเรียบในผนังหลอดเลือด

5. เบาหวาน ผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้ตั้งแต่อายุน้อยๆ จะพบภาวะแทรกซ้อนที่สำคัญคือ atherosclerosis<sup>(21)</sup> สาเหตุจากเรื่องนี้ก็คือ มีการเปลี่ยนแปลงของไขมันในเลือดเนื่องจากโรคเบาหวานเข้ามาส่งเสริม atherosclerosis ด้วย

### NEW TRENDS IN THE PREVENTION OF ATHEROSCLEROSIS

การป้องกันไม่ให้เกิดภาวะ atherosclerosis เป็นความฉลาดมากกว่าการรักษาเมื่อเกิดภาวะนี้แล้ว เมื่อเกิดภาวะนี้แล้วจึงรักษาเป็นสิ่งที่ทำได้ยาก หรืออาจเรียกได้ว่าทำไม่ได้เลยทางที่สมควรป้องกันโดยการสกัดกันขั้นตอนต่างๆ ที่เป็นสาเหตุดังนี้

#### Inhibition of TXA<sub>2</sub> formation

##### Pharmacological Intervention

ยาหลายชนิดที่ขัดขวางการสร้าง TXA<sub>2</sub> เช่นยาในกลุ่ม nonsteroidal anti-inflammatory drugs โดยกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ cyclo-oxygenase<sup>(22)</sup> มีแอสไพริน (ASA) เท่านั้นที่ได้รับความนิยมมากที่สุด และดูเหมือนจะใช้ป้องกัน transient ischemic attack ได้ แต่การใช้สำหรับบำบัดการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจยังได้ผลไม่แน่นอน การทดลองใช้ ในหลายๆ โครงการล้วนแต่ประกาศว่าได้ผล แต่ก็ไม่สามารถแสดงให้เห็นนัยสำคัญทางสถิติได้ สาเหตุที่ไม่ได้ผลในการรักษาจริงๆ จังๆ อาจจะเป็นเพราะการใช้ ASA ด้วยขนาดมากเกินไปและไม่ได้จังหวะกับโรค เนื่องจาก ASA ไม่ได้มีฤทธิ์เฉพาะขัดขวางการทำงานของ cyclo-oxygenase ในเกล็ดเลือดที่สร้าง TXA<sub>2</sub> เท่านั้น แต่ยังมีฤทธิ์คือเอนไซม์นี้ในเนื้อเยื่ออื่นๆ ด้วย ที่สำคัญคือในผนังหลอดเลือดซึ่งใช้สร้าง PGI<sub>2</sub> ด้วยเหตุว่าเกล็ดเลือดไม่มี nucleus ที่จะสร้างเอนไซม์นี้ขึ้นมาเองได้ใหม่ ฉะนั้นฤทธิ์ ASA ที่ทำลายเอนไซม์นี้ในเกล็ดเลือดจึงคงอยู่ตลอดอายุของเกล็ดเลือดคือ 7-10 วัน ตรงข้ามกับเซลล์ที่ผิวในของหลอดเลือดซึ่งมีความไวตอบสนองฤทธิ์ของ ASA เช่น

เดียวกัน (23) - (25) แต่มี nucleus ที่จะสร้างเอนไซม์นี้ขึ้นมาแทนได้ภายใน 24-48 ชม. ดังนั้น การให้ ASA ขนาดมาก ๆ และทุกๆ วันก็อาจจะทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือด (thrombogenic และ atherogenic) ได้ (26) ฉะนั้นเราควรสนใจแสวงหาสิ่งที่จะยับยั้งเฉพาะ TXA<sub>2</sub> แต่ส่งเสริม PGI<sub>2</sub> ไว้

ได้มีการวิเคราะห์วิจัย เพื่อจะหาขนาดของ ASA ที่ขัดขวางการสร้าง TXA<sub>2</sub> ในเกล็ดเลือดได้ แต่ไม่มีผลต่อ PGI<sub>2</sub> จากผนังหลอดเลือด กลุ่มนักวิจัยนี้ (27) ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วยที่จะต้องรับการผ่าตัดหลอดเลือด coronary เพื่อทำ bypass surgery grafting เขาให้ ASA แก่ผู้ป่วยก่อนผ่าตัดในขนาดต่างๆ กันเมื่อผ่าตัดแล้วตรวจหาปริมาณ TXA<sub>2</sub> ในเกล็ดเลือด และ PGI<sub>2</sub> ในผนังหลอดเลือดว่าจะลดลงอย่างไรบ้าง (ตารางที่ 1)

ตารางที่ 1 ผลของ ASA ต่อปริมาณ TXA<sub>2</sub> ในเกล็ดเลือด และ PGI<sub>2</sub> ในผนังหลอดเลือด

| dose-ASA       | % inhibition                  |                                           |
|----------------|-------------------------------|-------------------------------------------|
|                | TXA <sub>2</sub> in platelets | PGI <sub>2</sub> in vascular wall         |
| 40 mg          | 75                            | aortic: PGI <sub>2</sub> partial inhibit  |
| 80 mg          | 95                            | saphenous: PGI <sub>2</sub> not inhibited |
| 325 mg         | 99                            | 80 (Weksler et al. 1983)                  |
| 20 mg/d/1 week | 95                            | 50 (Szczeklik 1979)                       |

จะเห็นได้ว่าการใช้ ASA โดยไม่ให้เกิดผลกระทบต่อ PGI<sub>2</sub> เป็นความยาก ถึงแม้จะใช้เพียง 20 มก./วัน ดังนั้นระยะเวลา (duration) ของการให้ ASA จึงเป็นสิ่งสำคัญที่ต้องพิจารณาจากการทดลองในนักศึกษาแพทย์ (28) และผู้ป่วย (29) พบว่า ASA ขนาด 300-600 มก. ครั้งเดียวก็สามารถลดการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดไปได้ นานอย่างน้อยที่สุด 1 สัปดาห์ ถึงแม้จะเคยมีรายงาน (30) ว่า ASA ขนาด 3 มก./กก. ลดการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดได้โดยมีผลต่อ PGI<sub>2</sub> น้อยที่สุดหรือไม่มีเลย แต่เป็นผลจากการใช้ ASA เพียงครั้งเดียว ถ้าใช้ซ้ำๆ ทุกๆ วันก็ไม่แน่ว่าผลจะเป็นอย่างไร ในปี 1979 Szczeklik (31) และพวก ได้รายงานว่า ASA 600 มก. ทุก 3-4 วัน ก็เพียงพอสำหรับการขัดขวางการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดได้โดยยับยั้งการสร้าง TXA<sub>2</sub> เป็นผลให้ป้องกัน myocardial infarction ได้ มีรายงานการใช้ ASA ป้องกันและบรรเทาภาวะแทรกซ้อนทางหลอดเลือดที่จอภาพของตา (32) (diabetic retinopathy) ขนาดของ ASA ที่ได้ผลดีก็คือ 300-600 มก. สัปดาห์ละ 2 ครั้ง เท่านั้น

### Dietary Intervention

น้ำมันพืชเช่นน้ำมันดอกทานตะวัน ถูกแนะนำและชักชวนให้ใช้อย่างแพร่หลายในยุโรป และอเมริกา ถึงแม้ว่ายังไม่มีผลการทดลองออกมายืนยันว่ามีประโยชน์ก็ตาม เพราะเขาเชื่อว่า linoleic acid ถูกเปลี่ยนไปเป็น dihomo- $\gamma$ -linolenic acid และต่อไปเป็น  $\text{PGE}_1$  ซึ่งมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด และขัดขวางการจับกลุ่มของเกล็ดเลือดเป็นการต้านฤทธิ์ของ  $\text{TXA}_2$  ได้

มีสิ่งที่น่าสนใจในเร็วๆ นี้เอง คือการสังเกตพบว่า Greenland Eskimos ไม่ค่อยเป็นโรคเกี่ยวกับหลอดเลือดอุดตัน แต่เป็นตรงข้ามคือเลือดออกง่าย (bleeding disorder) มากกว่า เพราะเขาบริโภคปลาทะเลลึกมากกว่าอาหารประเภทอื่น จึงได้รับน้ำมันตับปลาที่มี eicosapentaenoic acid มาก ซึ่งจะถูกเปลี่ยนภายในร่างกายไปเป็น  $\text{PGI}_3$  ซึ่งมีฤทธิ์และความแรงใกล้เคียงกับ  $\text{PGI}_2$  และยังให้  $\text{TXA}_3$  ซึ่งมีฤทธิ์อ่อนกว่า  $\text{TXA}_2$  มาก

Siess<sup>(33)</sup> ได้รายงานในปี 1980 ว่าผลการทดลองให้คนผิวขาว 7 คน กินปลา mackerel อยู่าน 7 วัน ตรวจพบว่า  $\text{TXA}_2$  ลดลง fatty acid ในเลือดและเกล็ดเลือดมีลักษณะคล้ายชาว Eskimos แต่ในปี 1982 Hoar ได้รายงานว่าการให้น้ำมันตับปลาในหนูไม่ทำให้  $\text{PGI}_3$  &  $\text{TXA}_3$  เพิ่มขึ้น แต่กลับมี  $\text{PGI}_2$  &  $\text{TXA}_2$  ลดลงอย่างชัดเจน แนวโน้มการเกิด arterial thrombosis ลดลงเมื่อเทียบกับหนูในกลุ่มที่ให้อาหารปกติ แต่ไม่ต่างกับกลุ่มที่ให้น้ำมันดอกทานตะวัน

### Stimulation of the release of endogenous $\text{PGI}_2$

ตามที่ทราบกันแล้วว่า  $\text{PGI}_2$  ช่วยกวาดล้างเอา cholesterol ออกมาจากผนังหลอดเลือดได้และยังช่วยเร่งการทำลาย cholesterol ester ด้วย<sup>(34)</sup> จึงมีผู้สังเคราะห์อนุพันธ์ของ  $\text{PGI}_2$  (stable analogue) เพื่อใช้บำบัดและบรรเทา atherosclerotic tissue.<sup>(35)</sup>

มีผู้พบว่า angiotensin II สามารถเร่งการหลั่ง  $\text{PGI}_2$  จากปอดคนได้<sup>(36)</sup>

การกระตุ้นระบบ Renin-Angiotensin ก็อาจเป็นการควบคุมการหลั่ง  $\text{PGI}_2$  ได้ ซึ่งเราอาจใช้เป็นแนวทางในการเพิ่มการหลั่ง  $\text{PGI}_2$  เพื่อประโยชน์ในการรักษาต่อไป

มียาอีกหลายชนิดที่มีฤทธิ์ต่อ  $\text{TXA}_2$  &  $\text{PGI}_2$  เช่น Nitroglycerine ยับยั้งการสร้าง  $\text{TXA}_2$  แต่กระตุ้นการสร้าง  $\text{PGI}_2$ <sup>(37)</sup> Dipyridamole เสริมฤทธิ์  $\text{PGI}_2$  คือเกล็ดเลือด<sup>(38)</sup> และขนาดสูงๆ ลดการสร้าง  $\text{TXA}_2$  ทดลองฉีดยาเข้าหลอดเลือดคนทำให้เพิ่ม  $\text{PGI}_2$  ในเลือดได้ถึง 137% Nitroprusside อาจจะมีเสริมฤทธิ์  $\text{PGI}_2$  ได้<sup>(39)</sup> Nafazatrom ลดการสร้าง  $\text{PGI}_2$ <sup>(40)</sup>

### Inhibition of lipid peroxide formation

มนุษย์มีความแตกต่างจากสัตว์อื่นอีกอย่างหนึ่งคือ มี lipid peroxides ในเลือดคนที่ไขมันในเลือดสูงก็มี lipid peroxides มาก ถึงแม้ในคนปกติก็มีไขมันชนิดนี้แต่เป็นจำนวนน้อย

Polyunsaturated fatty acid เปลี่ยนไปเป็น atherogenic lipid peroxides ได้ง่าย ๆ โดยวิธี auto-oxidation ดังนั้นจึงไม่ควรบริโภคไขมันพวกนี้เกิน 20 ไมโครกรัม ต่อน้ำหนักร่างกาย 1 กก.<sup>(41)</sup> lipid peroxides ส่วนใหญ่อยู่ใน LDL ซึ่งเป็น proatherogenic factor ส่วนน้อยอยู่ใน HDL ซึ่งจะมีระดับต่ำในภาวะ coronary heart disease แสดงว่าเป็น antiatherogenic factor มีผู้แนะนำว่าควรใช้วิตามินอี (vit.E) เป็น antioxidants ป้องกันการมี lipid peroxides มากเกินไป vit.E ถูกทดลองใช้มานานกว่า 30 ปี แล้ว แต่ผลการรักษา myocardial infarct, angina และ intermittent claudication ยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ เพราะส่วนมากมักจะมุ่งผลคือเกล็ดเลือดเป็นส่วนใหญ่ อย่างไรก็ตาม vit.E อาจจะมีผลต่อ lipid peroxides โดยไม่มีฤทธิ์ผ่านเกล็ดเลือดก็ได้ การให้ vit.E ขนาด 300 มก./วัน สามารถลด lipid peroxides และ lipoprotein fraction (LDL) ได้ นอกจากนี้ยังทำให้มีการกระจายของไขมันไปอยู่ใน HDL fraction มากขึ้น<sup>(42)</sup> ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ต่อการป้องกันหรือรักษา atherosclerosis ได้

เป็นเวลา 2-3 ทศวรรษมาแล้ว ที่เราถูกชักจูงให้ใช้ polyunsaturated fatty acid เพื่อลดอันตรายจากไขมันในเลือดสูง และได้มีการวิเคราะห้วิจัยกันมากมายตลอดมาที่ยังไม่มีใครรายงานออกมาให้เห็นอย่างชัดเจนว่ามีผลดีจริง ๆ จนถึงปี 1980 Robert E Olson ก็ประกาศออกมาอย่างกล้าหาญว่า "Lipid hypothesis is not proved and strategy for reduction of ischemic heart disease has failed" และต่อมาปี 1982 The Food & Nutrition Board ของอเมริกา ก็ประกาศว่า อัตราส่วนของ polyunsaturated : saturated fats ที่เหมาะสมนั้นยังไม่ได้กำหนด แต่ในช่วงเวลานี้เองก็มีสมมุติฐานใหม่เกี่ยวกับ platelet hypothesis ขึ้นมาแทนคือ platelet fatty acid ถูกใช้สร้าง TXA<sub>2</sub> ไปเสริม platelet aggregation ดังนั้นคนจึงหันมาสนใจใช้ ASA + marine oil ทั้งๆ ที่ยังไม่มีใครทราบหรือพิสูจน์ได้แน่ๆ ว่า eicosapentanoic acid จาก marine oil จะมีประโยชน์จริงๆ หรือไม่ ซึ่งเป็นเรื่องที่จะต้องวิเคราะห้วิจัยกันต่อไป

อย่างไรก็ตามจากการประชุมผู้เชี่ยวชาญในงานวิจัยเรื่องนี้ในแง่มุมต่างๆ ณ กรุงลอนดอน ประเทศอังกฤษ เมื่อปี ค.ศ. 1984 ก็พอจะสรุปได้ว่าถึงแม้มนุษย์จะได้ค้นพบสาเหตุปัจจัย และกลไกการเกิดความคิดปกติในเรื่องนี้แล้วมากมาย ก็ยังเอาชนะภาวะที่ถูกควบคุมชีวิตไม่ได้ แสดงว่า จะต้องมียาปัจจัยและกลไกอื่นๆ อีกที่มนุษย์ค้นไม่พบ ซึ่งจะต้องเสาะแสวงหากันต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Holman, R.L., McGill, H.C., Jr., Strong, J.P., et al. The natural history of atherosclerosis : The early aortic lesions as seen in New Orleans in the middle of the 20<sup>th</sup> century. *Am. J. Pathol.*, 34 : 209-235, 1958.
2. Strong, J.P., and McGill, H.C., Jr. : The natural history of aortic atherosclerosis : Relationship to race, sex and coronary lesions in New Orleans. *Exp. Mol. Pathol.* (2 suppl.), 1:15-27, 1963.
3. McGill, H.C., Jr. *The Geographic Pathology of Atherosclerosis*. Williams & Wilkins Comp. Baltimore, 1968.
4. Duguid, J.B., and Robertson, W.B. Mechanical factors in atherosclerosis. *Lancet* 1:1205-1209, 1957.
5. Virchow, R. *Cellular Pathology : As Based Upon Physiology & Pathological Histology*, translated from the second German edition by F. Chance, Dover Publications, New York, 1971.
6. Sinzinger, H., Silberbauer, K., Wagner, O., et al. Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) generation by different types of human atherosclerotic lesions. *Lancet* 2:469-470, 1978.
7. Gryglewski, R.J., Bunting, S., Moncada, S., et al. Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance which they make from prostaglandin endoperoxides. *Prostaglandins* 12:683-713, 1976.
8. Moncada, S., Gryglewski, R.J., Bunting, S. et al. A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance which prevents platelet aggregation. *Prostaglandins* 12:715-735, 1976.
9. Filipovic, J., and Rutemoller, M. Comparative studies on fatty acid synthesis in atherosclerotic and hypoxic human aorta. *Atherosclerosis* 24:457-462, 1976.
10. Hiramitsu, T., Majima, Y., Hasegawa, Y., Hirata, K., and Yaki, K. Lipid peroxide formation in the retina in ocular siderosis. *Experientia* 32:1324-1327, 1976.
11. Sinzinger, H., Feigh, W., and Silberbauer, K. Prostacyclin generation in atherosclerotic arteries. *Lancet* 2:469, 1979.

12. Moncada, S., Higgs, E.A., and Vane, J.R. Human arterial and venous tissues generate prostacyclin (Prostaglandin X), a potent inhibitor of platelet aggregation. *Lancet* 1:18-24, 1977.
13. Szczeklik, A., Gryglewski, R.J., Musial, J., et al. Thromboxane generation and platelet aggregation in survivors of myocardial infarction. *Thromb. Haemostasis* 40:66-74, 1978.
14. Zmuda, A., Dembinska-Kiec, A., and Gryglewski, R.J. Experimental arteriosclerosis in rabbits : Platelet aggregation, thromboxane A<sub>2</sub> generation and antiaggregatory potency of prostacyclin. *Prostaglandins* 14:1035-1045, 1977.
15. Szczeklik, A., Szczeklik, J., Nizankowski, R., and Gtusko, P. Prostacyclin for unstable angina. *N. Engl. J. Med.* 303:881, 1980.
16. Wennmalm, A. Effects of nicotine on cardiac prostaglandins and platelet thromboxane synthesis. *Br. J. Pharmacol.* 64:559-563, 1978.
17. Cryer, P.E., Haymond, M.W., Santiago, J.V., et al. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N. Engl. J. Med.* 295:573-577, 1976.
18. Slack, J., and Evans, K.A. The increased risk of death from ischemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischemic heart disease. *J. Med. Genet.* 3:239-257, 1966.
19. Gotto, A.M., Jr. Plasma lipids, lipoproteins, and coronary artery disease. *Atheroscler. Rev.* 4:17-28, 1979.
20. Wilhelmsen, L., Wedel, H., and Tibblin, G. Multivariate analysis of risk factors for coronary heart disease. *Circulation* 48:950-958, 1973.
21. Paz-Guevara, A.T., Hsu, T.-H., and White, P. Juvenile diabetes mellitus after forty years. *Diabetes* 24:559-565, 1976.
22. Vane, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action of aspirin-like drugs. *Nature (New Biol.)* 231:232-235, 1971.
23. Preston, F.E., Greaves, M., Jackson, C.A., Stoddard, D.J. Low dose aspirin inhibits platelets and venous cyclooxygenase in man. *Thromb Res* 27:447, 1982.
24. FitzGerald, G.A., Brash, A.R., Oates, J.A., Pederson, A.K. Endogenous

- prostacyclin biosynthesis and platelet function during selective inhibition of thromboxane synthase in man. *J. Clin. Invest.* 72:1336, 1983.
25. Jaffe, E.A., Weksler, B.B. Recovery of endothelial cell prostacyclin after inhibition by low doses of aspirin. *J. Clin. Invest.* 63:532, 1979.
26. Kelton, J.G., Hirsh, J., Carter, C.J., Buchanan, M. Thrombogenic effect of high-dose aspirin in rabbit. Relationship to inhibition of vessel wall synthesis of prostaglandin  $I_2$ -like activity. *J. Clin. Invest.* 62:892, 1978.
27. Weksler, B.B., Pett. S.B., Alonso, D., et al. Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N. Engl. J. Med.* 308:800, 1983.
28. Ketsa-ard, K. and Dejatiwongse, Q.: Acetylsalicylic acid as an antithrombotic agent. *Siriraj Hospital Gazette* 32:667-664, 1980.
29. Ketsa-ard, K. and Dejatiwongse, Q.: Acetylsalicylic acid as a preventive agent for thrombo-embolic complication of Thalassemia post splenectomy. Abstract of Third Annual Meeting of Pharmacological and Therapeutic Society of Thailand 1981, Mahidol Univ. An. Res. Abs. 1982.
30. Masotti, G., Galanti, G., Poggesi, L., Abbate, R., and Serner, G.H.N. Differential inhibition of prostacyclin production and platelet aggregation by aspirin. *Lancet* 2:1213-1216, 1979.
31. Szczeklik, A., Gryglewski, R.J., Grodzinska, L., et al. Platelet aggregability, thromboxane  $A_2$  and malonaldehyde formation following administration of aspirin to man. *Thromb. Res.* 15:405-413, 1979.
32. Ketsa-ard, K., Bedavanija, A. and Nitiyanant, W. New Approach to Medical Treatment and Prevention of Diabetic Retinopathy. Abstract of Second World Conference on Clin. Pharm. U.S.A. 1983.
33. Siess, W., Roth, P., Scherer, B., Kurzmann, I., Bohlig, B., and Weber, P.C. Platelet membrane fatty acids, platelet aggregation and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* : 441-444, 1980.
34. Hajjar, D., Weksler B., Falcone, D. et al. Prostacyclin modulates cholesteryl ester hydrolytic activity by its effect on cyclic adenosine monophosphate in rabbit aortic smooth muscle cell. *J. Clin. Invest.* 70 : 479, 1982.

35. Orekhov, A.N., Tertov, V.V., Smirnov, V.N. Prostacyclin analogues as antiatherosclerotic drugs. *Lancet* 2:521, 1983.
36. Hensby, C.N., Barnes, P.J., Dollery, C.T., and Dargie, H. Production of 6-oxo-PGF<sub>1α</sub> by human lung in vivo. *Lancet* 2:1162-1163, 1979.
37. Mehta, J., Nehta, P., Roberts, A., et al. Comparative effects of nitroglycerin and nitroprusside on prostacyclin generation in adult human vessel wall. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2:625, 1983.
38. Blass, K-E., Block, H-U., Forster, W., Ponicke, K. Dipyridamole : a potent stimulator of prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) biosynthesis. *Br. J. Pharmacol.* 68:71, 1980.
39. Levin, R.I., Weksler, B.B., Jaffe, E.A. The interaction of sodium nitroprusside with human endothelial cells and platelets : nitroprusside and prostacyclin synergistically inhibit platelet function. *Circulation* 66:1299, 1982.
40. Vermylen, J., Chamone, D.A.F. Verstraete M : Stimulation of prostacyclin release from vessel wall by Bay g 6575, an antithrombotic compound. *Lancet* 1:518, 1979.
41. West, C.E., and Redgrave, T.G. The hazards of polyunsaturated fats. *Int. Lab.* March/April, 45-49, 1975.
42. Hermann, W.J., Ward, K., and Fawcett, J. The effect of tocopherol on high-density lipoprotein cholesterol, *Am. J. Clin. Pathol.* 72:848-852, 1979.
43. Nijkamp F.P. et al Diversion of prostaglandin endoperoxide metabolism by selective inhibition of thromboxane A<sub>2</sub> biosynthesis in lung, spleen and platelets. *Eur. J. Pharmacol.* 44:179-185, 1977.