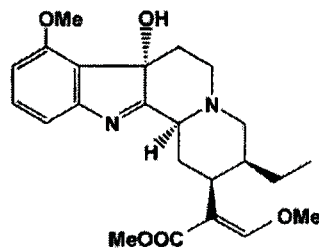


ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ Mitragynine

สารสำคัญในใบกระท่อม

สุจิตรา ทองประดิษฐ์โชติ

กระท่อม (*Mitragyna speciosa* Korth) เป็นพืชในวงศ์ Rubiaceae จากรายงานของ Shellard ระบุว่า ในปี ค.ศ. 1907 Hooper สกัดใบกระท่อมครั้งแรกพบสารแอลคาลอยด์ และในปี ค.ศ. 1921 Field ยืนยันพบสารแอลคาลอยด์จากใบกระท่อมเช่นกัน และเป็นผู้ตั้งชื่อสารนี้ว่า mitragynine (4) ต่อมามีการวิจัยทางเคมี (5, 6) พบว่า mitragynine เป็นสารอินโดแอลคาลอยด์ มีสูตรโมเลกุล $C_{23}H_{30}N_2O_4$ น้ำหนักโมเลกุลเท่ากับ 398.5 มีจุดหลอมเหลว 102-106 °C จุดเดือด 230-240 °C และมีรายงานโครงสร้างของ mitragynine ครั้งแรกในปี ค.ศ. 1965 โดยที่มวิจัยของ Zacharias (6) และโครงสร้างสมบูรณ์แบบมากขึ้นในปี ค.ศ. 1995 เมื่อ Takayama และคณะ (7) สามารถสังเคราะห์ mitragynine ด้วยกระบวนการทางเคมีได้ mitragynine เป็น 9-methoxycorynantheidine มีโครงสร้างดังรูปที่ 1 ซึ่งคล้ายกับโครงสร้างของ yohimbine alkaloids และ voacangine



รูปที่ 1 โครงสร้างของ mitragynine

นักวิจัยหลายกลุ่ม (8-28) รายงานพบสารแอลคาลอยด์หลายชนิดในใบกระท่อมจากประเทศไทยและมาเลเซีย Shellard สนใจศึกษาและพบสารแอลคาลอยด์หลายชนิดในพืชตระกูล *Mitragyna* ของเอเชีย ซึ่งพบว่ามีสารแอลคาลอยด์จำนวน 22 ชนิดในใบกระท่อมจากประเทศไทย และพบว่าปริมาณสารแอลคาลอยด์ต่างๆในใบกระท่อมที่นำมาสกัด 30 ตัวอย่างมีมากน้อยแตกต่างกันโดยขึ้นกับแหล่งที่มาและช่วงเวลาที่เก็บตัวอย่าง นอกจากนี้พบว่า mitragynine เป็นสารสำคัญ

ที่สกัดได้เฉพาะจากพืชกระท่อมเท่านั้น ไม่พบใน *Mitragyna* อื่นๆ (4) จึงใช้เป็นสารที่พิสูจน์เอกลักษณ์ของกระท่อมได้ และเมื่อเปรียบเทียบปริมาณ mitragynine ที่สกัดจากใบกระท่อมของประเทศไทยและประเทศมาเลเซีย พบว่า mitragynine ที่สกัดจากใบกระท่อมของประเทศไทย ปริมาณสูงถึงร้อยละ 66.2 ของแอลคาลอยด์ทั้งหมดที่สกัดได้ แต่ mitragynine ที่พบในใบกระท่อมจากประเทศมาเลเซียมีปริมาณน้อยกว่า คือพบเพียงประมาณร้อยละ 12 (28) เห็นได้ชัดเจนว่า ปริมาณของสารที่มีในพืชขึ้นกับแหล่งที่มาของวัตถุดิบด้วย

จากการรวบรวมรายงานวิจัยโดย Jansen และ Prast (29, 30) ตั้งแต่ ปี ค.ศ. 1907 ระบุว่า การใช้ใบกระท่อมทำให้เสพติดและสามารถใช้ทดแทนฝิ่นได้ และเมื่อพบว่า mitragynine เป็นสารสำคัญที่มีปริมาณมากและพบเฉพาะในกระท่อมเท่านั้น (4) เชื่อว่าน่าจะเป็นสารที่ออกฤทธิ์ที่มีคุณสมบัติคล้ายฝิ่น นักวิจัยจึงสนใจศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ mitragynine รวมทั้ง พิสูจน์หากลไกการออกฤทธิ์ของ mitragynine โดยเฉพาะความเกี่ยวข้องกับ opioid system

ฤทธิ์แก้ปวด

การเผยแพร่ผลงานวิจัยทางเภสัชวิทยาของ mitragynine อย่างเป็นทางการครั้งแรก เริ่มในปี ค.ศ. 1932 โดย Grewal ทดสอบฤทธิ์ยาชาเฉพาะที่ (local anaesthesia) ของ mitragynine ต่อกระจกตาของกระต่าย พบว่า เมื่อหยอดสารละลาย mitragynine ขนาดความเข้มข้น 0.01, 0.1 และ 1.0 % ทำให้เกิดอาการชาได้นาน 7, 30 และ 42 นาที ตามลำดับ แต่ mitragynine ทำให้เกิดการระคายเคืองมาก จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้กับตาของคน (31)

ในปี ค.ศ. 1972 Macro และคณะ พบว่า mitragynine มีฤทธิ์แก้ปวดเมื่อให้ทางปาก หรือโดยฉีดเข้าชั้นใต้ผิวหนังหรือฉีดเข้าทางช่องท้องของสัตว์ทดลอง (32) โดยพบความแตกต่างของรูปแบบทางเภสัชวิทยา ระหว่าง mitragynine และยาระงับปวด narcotic อื่นๆ เช่น พบว่า nalorpine ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง opioid receptor ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine ที่ให้ทางปากในหนูขาว เมื่อทดสอบใน tail flick test และพบว่า mitragynine มีฤทธิ์ระงับการไอในสุนัขได้เทียบเท่ากับ codeine แต่ไม่ทำให้อาเจียนและไม่พบคุณสมบัติด้านการเสพติดเหมือนฝิ่น นอกจากนี้ mitragynine ที่ให้โดยการป้อนทางปาก แสดงฤทธิ์แก้ปวดได้ดีกว่าโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง (32) ซึ่งผลนี้อาจเนื่องจากสารเมแทบอลิท์ และมีรายงานว่าเมแทบอลิท์ของ mitragynine มีฤทธิ์แรงกว่า mitragynine (33) ต่อมาปี ค.ศ. 1992 (34) และ ปี ค.ศ. 1995 (2) นักวิจัยกลุ่มอื่น พิสูจน์ฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine ในหนูถีบจักร พบว่าเมื่อฉีดสารสกัดจากใบกระท่อม ส่วนแอลคาลอยด์ และ mitragynine ขนาด 3-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เข้าใต้ผิวหนังของหนูถีบจักร

สามารถลดความปวดจากการทดสอบโดย phenylbenzoquinone writhing (PBQ writhing) และ hot plate test โดยมีความแรงแปรตามขนาดที่ให้ และในการทดสอบวิธี PBQ writhing พบว่าการให้ prazosin (ยับยั้ง alpha receptor), propranolol (ยับยั้ง beta receptor), ketanserin (ยับยั้ง serotonin receptor), theophylline (smooth muscle relaxation) และ naloxone (ยับยั้ง opioid receptor) ไม่มีอิทธิพลต่อฤทธิ์แก้ปวดของสารสกัดจากใบกระท่อมส่วนแอลคาลอยด์ และ mitragynine แต่พบว่า yohimbine (α_2 -blocker) สามารถยับยั้งฤทธิ์แก้ปวดของสารสกัดจากใบกระท่อมส่วนแอลคาลอยด์ แต่ไม่มีผลต่อฤทธิ์ของ mitragynine (34) ต่อมา มีรายงานพบว่า mitragynine ขนาดตั้งแต่ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม มีฤทธิ์ต้านการปวดในหนูถีบจักรเมื่อทดสอบโดยการกระตุ้นด้วยแผ่นร้อน การฉีดสารละลายของกรดน้ำส้ม 0.6% เข้าทางช่องท้อง และการฉีดฟอร์มาลินเข้าที่อุ้งเท้า และ naloxone ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine (2) จากข้อมูลเหล่านี้จึงเชื่อว่า กลไกการออกฤทธิ์ของ mitragynine ไม่เกี่ยวข้องกับ opioid system อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine ยังไม่ชัดเจน และผลการวิจัยดังกล่าว (2, 32-34) ไม่สามารถอธิบายฤทธิ์ของ mitragynine ต่อระบบประสาทส่วนกลางคือกระตุ้นคล้ายฤทธิ์ของโคเคน (29-31) และกดประสาทคล้ายฤทธิ์ของฝิ่น (29, 30) และสามารถใช้รักษาอาการถอนพิษจากการติดฝิ่นได้ (29, 30) รวมทั้งภาวะเสพติดจากการใช้ใบกระท่อม ซึ่งเมื่อหยุดเสพจะเกิดอาการถอนยา ได้แก่ น้ำตาไหล น้ำมูกไหล หงุดหงิด ปวดเมื่อยตามตัว เหงื่อออกมาก และกล้ามเนื้อแขนขากระตุก เป็นต้น (35) จึงมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหากกลไกการออกฤทธิ์ของ mitragynine ในสัตว์ทดลองและในหลอดทดลองต่อมา

จากการศึกษาของ Matsumoto และคณะ (36) โดยทดสอบฤทธิ์แก้ปวดในสัตว์ทดลองเมื่อฉีด mitragynine ขนาด 3-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เข้าทางช่องท้องหรือขนาด 1-10 ไมโครกรัม/หนู เข้าภายในโพรงสมองของหนูถีบจักร พบว่าสามารถลดระยะเวลาการตอบสนองต่อการปวดของสัตว์ทดลอง เมื่อทดสอบโดยวิธี tail pinch และ hot plate โดยมีความแรงแปรตามขนาดที่ให้ ซึ่งฤทธิ์แก้ปวดดังกล่าวของ mitragynine ขนาด 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัมที่ฉีดเข้าทางช่องท้องสามารถถูกยับยั้งด้วย naloxone ขนาด 2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ที่ฉีดเข้าใต้ผิวหนัง หรือขนาด 3-10 ไมโครกรัม/หนู ที่ฉีดเข้าภายในโพรงสมอง รวมทั้งเมื่อให้ naloxone 10 ไมโครกรัม/หนู ร่วมกับ mitragynine ขนาด 10 ไมโครกรัม/หนู ฉีดเข้าภายในโพรงสมอง พบว่าทำให้ฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine ลดลงด้วย ซึ่งแสดงว่าการออกฤทธิ์ของ mitragynine เกี่ยวข้องกับระบบ opioid ในสมอง (36) และพบว่าในการฉีดเข้าภายในโพรงของสมองของหนูถีบจักร mitragynine มีฤทธิ์แก้ปวดอ่อนกว่ามอร์ฟีนประมาณ 3 เท่า (37) ต่อมา Idid และคณะ (38) ศึกษาเปรียบเทียบ

เทียบฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine กับมอร์ฟีนและพาราเซตามอล โดยให้ mitragynine 200 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือมอร์ฟีน 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือพาราเซตามอล 100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทางปากแก่หนูถีบจักร และทดสอบโดยใช้ 3 วิธี คือ Writhings test, hot tail flick และ cold tail flick tests พบว่า mitragynine สามารถยับยั้งการปวดได้ทั้ง 3 วิธี เช่นเดียวกับมอร์ฟีน ในขณะที่พาราเซตามอล มีฤทธิ์แก้ปวดเฉพาะใน hot tail flick test เท่านั้น (38)

การศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหากลไกการออกฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine ในหลอดทดลอง (39) และในสัตว์ทดลอง (37, 40) พบว่า mitragynine ความเข้มข้น 10 และ 30 ไมโครโมล สามารถยับยั้งการเกิด cAMP ในเซลล์ NG108-15 ที่ถูกกระตุ้นด้วย forskolin ซึ่งฤทธิ์ของ mitragynine 30 ไมโครโมลนี้ ถูกยับยั้งด้วย naloxone ในความเข้มข้น 0.1-1 ไมโครโมล แต่ไม่ถูกยับยั้งด้วย idazoxan (ยับยั้ง α_2 receptor) แม้ให้ในความเข้มข้นสูงถึง 10 ไมโครโมล เนื่องจากเซลล์ NG108-15 มีตัวรับ δ -opioid และตัวรับ α_2 -adrenergic จึงแสดงว่า mitragynine ออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับ opioid โดยตรง (โดยเฉพาะจับตัวรับ δ -opioid) แต่ไม่สามารถจับกับตัวรับ α_2 -adrenergic โดยตรง (38) ส่วนการทดสอบในสัตว์ทดลอง เมื่อให้ mitragynine และ opioid antagonists ต่างๆ โดยฉีดเข้าภายในโพรงสมองของหนูถีบจักร พบว่า cyprodime (μ -opioid antagonist) ขนาด 5 ไมโครกรัม/หนู naloxonazine (μ_1 -opioid antagonist) ขนาด 3 ไมโครกรัม/หนู และ naltrindole (δ -opioid antagonist) ขนาด 5 นาโนกรัม/หนู สามารถยับยั้งฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine ขนาด 10 ไมโครกรัม/หนู ได้ทั้งในวิธี tail pinch และ hot plate ส่วน norbinaltorphimine (κ -opioid antagonist) 1 ไมโครกรัม/หนู ยับยั้งฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine ได้เฉพาะในวิธี tail pinch เท่านั้น แสดงว่า mitragynine ออกฤทธิ์แก้ปวดผ่าน opioid system โดยจับกับ μ - และ δ -opioid receptors โดยตรง (40) การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างฤทธิ์ของ mitragynine กับระดับ monoamine (dopamine, noradrenaline และ 5-HT) ในสมอง (cortical) และไขสันหลัง (spinal cord) โดยการทดสอบวิธี tail pinch พบว่าการลดระดับของ monoamine ในสมองและไขสันหลัง จะทำให้ไม่พบฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine เมื่อทดสอบโดยฉีด mitragynine ขนาด 10 ไมโครกรัม/หนู เข้าภายในโพรงสมองของหนูถีบจักรที่ถูกเหนี่ยวนำให้ขาด monoamine ในสมองและไขสันหลัง โดยการฉีด reserpine (ทำให้ขาดปริมาณของ dopamine, noradrenaline และ 5-HT ทั้งในสมองและไขสันหลัง) การฉีด nomifensine (selective dopamine uptake blocker) และ 6-hydroxydopamine (noradrenaline depletor) ทำให้มีระดับของ noradrenaline ในสมองและไขสันหลังลดลงประมาณ 91% และ 69% ตามลำดับ และในกลุ่มที่ได้รับการฉีด *p*-chlorophenylalanine (5-HT synthesis inhibitor) ทำให้ระดับของ 5-HT ในสมอง

และไขสันหลังลดลงประมาณ 62% และ 80% ตามลำดับ ส่วนวิธี hot plate test พบว่า mitragynine ไม่แสดงฤทธิ์แก้ปวดในกลุ่มที่ได้รับ reserpine (ระดับ dopamine, noradrenaline และ 5-HT ลดลง) และ กลุ่ม nomifensine ร่วมกับ 6-hydroxydopamine (ระดับ noradrenaline ลดลง) แต่สำหรับกลุ่มที่ฉีด *p*-chlorophenylalanine (ระดับ 5-HT ลดลง) ยังคงพบฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine เช่นเดียวกับกลุ่มควบคุม ผลการทดลองนี้แสดงว่า mitragynine ที่ฉีดเข้าภายในโพรงสมอง มีกลไกการออกฤทธิ์ในวิธี tail pinch เกี่ยวข้องกับทั้ง 2 ระบบคือ descending noradrenergic และ serotonergic systems ซึ่งแตกต่างกับในวิธี hot plate คือเฉพาะ descending noradrenergic system เท่านั้นที่มีบทบาทเด่นในการออกฤทธิ์ของ mitragynine นี้ เพื่อพิสูจน์ให้ชัดเจนมากขึ้น โดยการฉีด idazoxan (ยับยั้ง α_2 receptor) ขนาด 10 ไมโครกรัม/หนู หรือ cyproheptadine (ยับยั้ง 5-HT receptor) ขนาด 1 ไมโครกรัม/หนู เข้าภายในไขสันหลัง (intrathecal) พบว่าในวิธี tail pinch ฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine ขนาด 10 ไมโครกรัม/หนู ที่ฉีดเข้าภายในโพรงสมองถูกยับยั้งด้วย idazoxan หรือ cyproheptadine ส่วนในวิธี hot plate พบว่าฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine นี้ถูกยับยั้งด้วย idazoxan และไม่มีการพิสูจน์ผลของ cyproheptadine เนื่องจากผลการทดลองดังกล่าวข้างต้นที่แสดงให้เห็นว่า การเปลี่ยนแปลงระดับของ 5-HT ในสมองและไขสันหลังไม่มีผลต่อฤทธิ์ของ mitragynine ในวิธี hot plate คณะผู้วิจัยจึงสรุปผลการทดลองว่า การออกฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine นี้ในหนูถีบจักรที่ได้รับการกระตุ้นให้ปวดด้วยแรงกล (mechanical stimulation) เกี่ยวข้องกับทั้ง descending noradrenergic และ serotonergic systems ในขณะที่การกระตุ้นให้ปวดด้วยความร้อน (thermal stimulation) mitragynine ออกฤทธิ์ผ่านทาง descending noradrenergic system เป็นสำคัญ (37)

ผลการวิจัยดังกล่าวข้างต้น (36-40) สรุปว่า mitragynine มีฤทธิ์แก้ปวดในสัตว์ทดลองซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ opioid system ระบบ descending noradrenergic และ serotonergic systems โดย mitragynine จับกับ μ - และ δ -opioid receptors โดยตรง

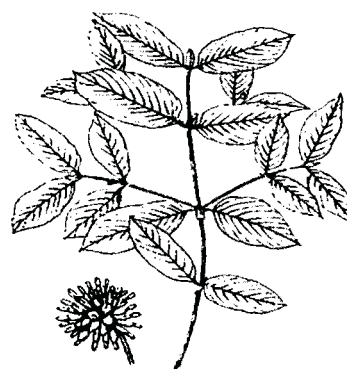
ฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

มีรายงานว่า mitragynine มีฤทธิ์ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ในปี ค.ศ. 1932 Grewal ศึกษาผลของ mitragynine ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กที่แยกจากตัวกระต่าย โดย Magnus method และต่อการศึกษาของลำไส้เล็กของแมว (intact intestine) โดย ballon method พบว่าเมื่อหยดสารละลาย mitragynine ความเข้มข้น 1:20,000-1:100,000 แก่ลำไส้เล็กที่แยกจากตัวกระต่าย ทำให้ลำไส้หดตัวลดลง และการฉีด mitragynine 10-15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เข้าทาง

หลอดเลือด สามารถลดการหดตัวของลำไส้เล็กของแมวที่ได้รับการกระตุ้นเส้นประสาทวากัส (vagus nerve) (31) นอกจากนี้ พบว่า mitragynine มีฤทธิ์ลดการหดตัวของมดลูกที่แยกจากตัวของหนูตะเภาที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการหดตัวด้วยยา oxytocin และพบผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อกระเพาะปัสสาวะที่แยกจากตัวของกระต่ายด้วย (31)

ต่อมาในปี ค.ศ. 1972 Macro และคณะ ทดสอบผลของ mitragynine ต่อระบบทางเดินอาหารในหนูขาวพบว่า mitragynine 36.8 มิลลิกรัม/กิโลกรัมที่ฉีดเข้าทางช่องท้อง ไม่มีผลยับยั้งการขับเคลื่อนอาหาร ในขณะที่การฉีดมอร์ฟีนและโคเคนเข้าทางช่องท้อง มีฤทธิ์ยับยั้งได้ดี ซึ่งมีค่า ED₅₀ เท่ากับ 3.53 และ 25.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ตามลำดับ และเมื่อทดสอบฤทธิ์ของ mitragynine ในหลอดทดลอง โดยใช้ลำไส้เล็กที่แยกจากตัวของกระต่ายและหนูตะเภา แม้พบว่า mitragynine มีฤทธิ์ anticholinergic แต่ฤทธิ์นี้ไม่รุนแรง ซึ่งอ่อนกว่าฤทธิ์ของ atropine มาก และอาจกล่าวได้ว่า mitragynine ในขนาดที่มีฤทธิ์ลดปวด ไม่มีฤทธิ์ anticholinergic (32) อย่างไรก็ตามการศึกษาเรื่องนี้ยังไม่ได้พิสูจน์กลไกการออกฤทธิ์ของ mitragynine

ต่อมาที่มวิจัยชาวญี่ปุ่นศึกษาฤทธิ์ของ mitragynine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบซึ่งทดสอบโดยใช้ชิ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว ลำไส้เล็กและกล้ามเนื้อเรียบของ vas deferens ที่แยกจากตัวของหนูตะเภา พร้อมทั้งหากลไกการออกฤทธิ์ร่วมด้วย (28, 34, 41-42) จากการศึกษาผลของสารสกัดจากใบกระท่อมส่วนแอลคาลอยด์ และ mitragynine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ พบว่าสารสกัดจากใบกระท่อมส่วนแอลคาลอยด์ และ mitragynine ความเข้มข้น 1-10 ไมโครโมล ยับยั้งการหดตัวของชิ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาวที่เหนี่ยวนำด้วย norepinephrine โดยมีความแรงแปรตามความเข้มข้นที่ให้ แสดงว่าการออกฤทธิ์ของ mitragynine อาจยับยั้งที่ α -receptor และทั้งสารสกัดจากใบกระท่อมส่วนแอลคาลอยด์ และ mitragynine สามารถยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กของหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วย serotonin อย่างชัดเจน (34) ต่อมามีการรวบรวมรายงานวิจัยทางเคมีและเภสัชวิทยาของสารที่มีฤทธิ์แก้ปวดในกลุ่มอินโดแอลคาลอยด์ที่แยกได้จากกระท่อมโดย Takayama (28) กล่าวถึงในปี ค.ศ. 1992 ว่าสารสกัดด้วย



เมทานอลจากใบกระท่อม ความเข้มข้น 1-300 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สามารถยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กที่แยกจากตัวของหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้า โดยมีความแรงแปรตามความเข้มข้น ซึ่งฤทธิ์ของสารสกัดสามารถถูกยับยั้งด้วย naloxone (28) และเมื่อทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ mitragynine ต่อกล้ามเนื้อเรียบของสัตว์ทดลองที่ถูกกระตุ้นให้เกิดการหดตัวด้วย acetylcholine, histamine หรือกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (electrical stimulation) พบว่า mitragynine ความเข้มข้น 3-10 ไมโครโมล ไม่มีผลต่อการหดตัวของลำไส้เล็กที่แยกจากตัวของหนูตะเภาที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย acetylcholine หรือ histamine แต่ mitragynine ความเข้มข้น 1 นาโนโมล - 3 ไมโครโมล และมอร์ฟีน ความเข้มข้น 1 นาโนโมล - 1 ไมโครโมล ยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กที่แยกจากตัวของหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าโดยมีความแรงแปรตามความเข้มข้นของสารฤทธิ์ของ mitragynine นี้มีความแรงอ่อนกว่ามอร์ฟีน 10 เท่า และเมื่อเติม naloxone 10-300 นาโนโมล มีผลยับยั้งฤทธิ์ของ mitragynine คือลำไส้กลับมาหดตัวได้อีก นอกจากนี้ naloxone ทำให้ concentration-response curve ของ mitragynine เปลี่ยนแปลงโดยเลื่อนไปทางขวา และพบว่าเมื่อเติมมอร์ฟีนความเข้มข้น 500 นาโนโมล ในหลอดทดลองที่ใส่ชิ้นลำไส้เล็กที่แยกจากตัวของหนูตะเภาทิ้งไว้เป็นเวลานาน 5 นาที หลังจากนั้นเติม naloxone 1 ไมโครโมล ทำให้เกิด withdrawal response พบว่า mitragynine ความเข้มข้น 3-10 ไมโครโมล สามารถยับยั้งผลของ naloxone ได้ (41) แสดงว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ mitragynine นี้เกี่ยวข้องกับ opioid system ซึ่งต่อมาจากการทำ binding assay โดยใช้เยื่อหุ้มสมองของหนูตะเภา พบว่า mitragynine มีความจำเพาะสูงกับ μ -opioid receptor (46)

เมื่อเร็วๆ นี้ มีการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ mitragynine ในหลอดทดลอง พบว่า mitragynine ความเข้มข้น 0.3-10 ไมโครโมล ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของ vas deferens ที่แยกจากตัวของหนูตะเภาและนำมากระตุ้นด้วยไฟฟ้า โดยมีความแรงแปรตามความเข้มข้น และเมื่อให้ mitragynine ในความเข้มข้นสูงถึง 30 ไมโครโมล สามารถยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของ vas deferens ที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าได้เกือบสมบูรณ์ แต่ไม่มีผลเมื่อกระตุ้นด้วย norepinephrine (NE) และ ATP รวมทั้งไม่สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของ vas deferens ที่เหนี่ยวนำด้วย KCl ซึ่งมี tetrodotoxin (ยับยั้ง Na channel), prazosin (ยับยั้ง α_1 receptor) และ α, β -methylene ATP (ลดความไวของ ATP receptor) ร่วมด้วย แสดงว่า mitragynine ลดการหดตัวของ vas deferens โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง neurogenic contraction แต่ไม่ออกฤทธิ์ยับยั้ง myogenic contraction (42)

แม้ว่ามี opioid receptor อยู่ที่ vas deferens แต่การทดลองนี้พบว่า มอร์ฟีนความเข้มข้น

1 ไมโครโมล ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของ vas deferens ที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น และพบว่า naloxone ไม่มีผลต่อฤทธิ์ของ mitragynine ในการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของ vas deferens ที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้านี้ แสดงว่า opioid receptor ใน vas deferens ไม่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของ mitragynine นี้ แต่ไม่ได้หมายความว่า mitragynine ไม่จับกับ opioid receptor ซึ่งไม่ได้ขัดแย้งกับการทดลองอื่นๆที่รายงานไว้ ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า ผลของ opioid ไม่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ของ mitragynine ที่ยับยั้ง neurogenic contraction (42)

เมื่อพิสูจน์เพิ่มเติมโดยกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของ vas deferens ด้วย nicotine (จับกับ nicotinic receptor ที่อยู่บนปลายประสาท) หรือ tyramine (เป็นสารที่กระตุ้นปลายประสาทให้หลั่ง NE) พบว่า mitragynine ความเข้มข้น 3.0-10 ไมโครโมล สามารถยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของ vas deferens ที่กระตุ้นด้วย nicotine หรือ tyramine ซึ่งสนับสนุนว่า mitragynine ออกฤทธิ์ต่อเส้นประสาท โดยยับยั้งการหลั่ง NE และ ATP จากปลายเส้นประสาท และจากการศึกษาโดยใช้เทคนิค patch clamp พบว่า mitragynine ความเข้มข้น 0.01-1.0 ไมโครโมล ยับยั้ง T- และ L- type calcium channel currents ใน N1E-115 neuroblastoma เซลล์ โดยลดความสูง (amplitude) ของทั้ง T- และ L- type calcium channel currents แต่ไม่มีผลต่อ channel kinetics และผลยับยั้งหมดไปเมื่อล้าง mitragynine ออก ซึ่งอธิบายได้ชัดเจนว่า mitragynine สามารถยับยั้ง calcium channel ในเซลล์ประสาท นอกจากนี้เมื่อวัดปริมาณแคลเซียมโดยวิธี fluorescent dye พบว่า mitragynine ลดปริมาณแคลเซียมที่เข้าเซลล์จากการเหนี่ยวนำด้วย KCl ใน neuroblastoma เซลล์ แสดงว่า mitragynine ลดการหดตัวของ vas deferens ของหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าโดยออกฤทธิ์ยับยั้ง calcium channel ของเส้นประสาท (42) จึงอาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่อธิบายการออกฤทธิ์แก้ปวดของ mitragynine ซึ่งพบว่ายาบางชนิดที่สามารถยับยั้ง calcium channel มีคุณสมบัติในการแก้ปวดได้ด้วย

ผลการวิจัยดังกล่าวข้างต้น (28, 34, 41-42) สรุปว่า mitragynine มีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ opioid system อาจเกี่ยวข้องกับสารสื่อ serotonin และอาจยับยั้งที่ α -receptor และ calcium channel

ฤทธิ์ยับยั้งตัวรับ 5-HT_{2A} (serotonin receptor ชนิด 2A)

ในปี ค.ศ.1995 มีรายงานว่า mitragynine ขนาด 15 และ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม สามารถยับยั้งการกระตุกศีรษะ (head-twitch response) แต่ไม่ให้เกิดผลยับยั้งการส่ายของศีรษะของหนู

ถึงจักรที่ได้รับการกระตุ้นการทำงานของ serotonin และ mitragynine ขนาดดังกล่าวไม่มีผลต่อการหลั่งสารสื่อ dopamine และ serotonin ในสมองส่วน striatum (2) ต่อมาปี ค.ศ.1997 พบว่า mitragynine ขนาด 5-30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ที่ฉีดเข้าทางช่องท้องสามารถยับยั้งการกระตุ้นของ serotonin ในหนูที่จักรที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยการฉีด 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine ขนาด 16 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เข้าทางช่องท้อง ซึ่งสอดคล้องกับผลการทดลองที่ผ่านมา (2) และฤทธิ์ของ mitragynine นี้ถูกยับยั้งด้วย α_2 -blockers ได้แก่ yohimbine ขนาด 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม หรือ idazoxan ขนาด 0.2 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ผลการทดลองนี้แสดงว่า mitragynine ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการทำงานของ 5-HT_{2A} receptor (43) จึงคาดว่า การออกฤทธิ์ของ mitragynine ที่ 5HT_{2A} receptor อาจช่วยยับยั้งการเกิดประสาทหลอน เนื่องจากสารที่ทำให้มีอาการประสาทหลอนออกฤทธิ์โดยกระตุ้นที่ 5-HT_{2A} receptor

ฤทธิ์ยับยั้งการหลังกรดของกระเพาะอาหาร

นอกจากฤทธิ์แก้ปวดและฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของ mitragynine ผ่าน opioid system แล้ว ยังพบว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ mitragynine ในการยับยั้งการหลังกรดของกระเพาะอาหารของหนูขาวที่ถูกกระตุ้นโดย 2-deoxy-D-glucose ผ่าน opioid receptor ด้วย (44) เมื่อฉีด mitragynine ขนาด 3-30 ไมโครกรัม หรือมอร์ฟีน ขนาด 1-10 ไมโครกรัม เข้าในโพรงสมองส่วน fourth ventricle ของหนูขาวที่ถูกกระตุ้นให้เกิดการหลังกรดของกระเพาะอาหารด้วย 2-deoxy-D-glucose พบว่าทั้งมอร์ฟีนและ mitragynine ยับยั้งการหลังกรดโดยมีความแรงแปรตามขนาดที่ให้ และฤทธิ์ของ mitragynine ขนาด 30 ไมโครกรัม ถูกยับยั้งด้วย naloxone 100 ไมโครกรัม นอกจากนี้พบว่า mitragynine ไม่จับกับ κ -opioid receptor เพราะ mitragynine ไม่กระตุ้น basal acid secretion แต่ κ -opioid กระตุ้น basal acid secretion เมื่อฉีดเข้าในโพรงสมองส่วน lateral ventricle (44) เชื่อว่าอาการข้างเคียงที่พบในผู้เสพใบกระท่อม เช่น เบื่ออาหาร น้ำหนักลด เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ลดการหลังกรดในกระเพาะอาหาร ทำให้ผู้เสพใบกระท่อมไม่รู้สึกหิว ไม่อยากอาหาร มีผลให้น้ำหนักตัวลดลงและร่างกายผอมได้

ฤทธิ์ต่อการเคลื่อนไหว

การทดสอบผลของสารสกัดส่วนต่างๆที่ได้จากใบกระท่อมต่อพฤติกรรมเคลื่อนไหวของสัตว์ทดลอง โดยฉีดสารสกัดดิบ (crude extract) สารแอลคาลอยด์รวม (crude alkaloids) สารที่ไม่ใช่แอลคาลอยด์ (non-alkaloids) และ mitragynine ขนาดต่างๆกัน เข้าทางช่องท้อง

ของหนูขาว และนับจำนวนการเคลื่อนไหวทุก 15 นาที เป็นเวลานาน 90 นาที โดยเครื่อง Locomotor animal activity monitor พบว่า สารต่าง ๆ ดังกล่าวในขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้การเคลื่อนไหวของหนูลดลง โดย mitragynine ทำให้การเคลื่อนไหวลดลงร้อยละ 50 สารแอลคาลอยด์รวมและสารที่ไม่ใช่แอลคาลอยด์มีฤทธิ์แรงกว่า คือทำให้การเคลื่อนไหวลดลงร้อยละ 60 และร้อยละ 85 ตามลำดับ ส่วนสารสกัดดิบทำให้หนูตายหลังจากได้รับสารเป็นเวลานาน 15-20 นาที (3) เช่นเดียวกับผลการทดลองของนักวิจัยอีกกลุ่มหนึ่งรายงานว่า การฉีดสารสกัดจากใบกระท่อม ส่วนแอลคาลอยด์ และ mitragynine ขนาด 50 มิลลิกรัม/กิโลกรัม เข้า ทางเข้าทางช่องท้องของสัตว์ทดลองทำให้ลดพฤติกรรมเคลื่อนไหว (34) การทดลองต่อมาได้ผลขัดแย้ง คือพบว่า mitragynine 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทำให้หนูถีบจักรมีการเคลื่อนไหวเพิ่มขึ้น และ haloperidol (dopamine antagonist) สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ mitragynine นี้ได้ แต่เมื่อศึกษาเพิ่มเติมโดยวัดพฤติกรรมหนูหมุนและการวัดการจับตัวรับของ dopamine พบว่า mitragynine ไม่ได้เป็นสารที่กระตุ้นหรือยับยั้งต่อตัวรับจำเพาะของ dopamine และเมื่อให้ mitragynine ขนาด 15 และ 30 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แก่หนูขาวและนำสมองส่วน striatum ไปวัดปริมาณการหลั่งสารประกอบเอมีน พบว่าไม่มีผลต่อการหลั่งสารสื่อ dopamine และ serotonin (2)

ผลการทดลองดังกล่าวข้างต้น (2, 3, 34) แสดงว่า mitragynine มีฤทธิ์ทั้งกระตุ้นและกดประสาท โดยขึ้นอยู่กับขนาดของสารที่ได้รับ เช่นเดียวกับที่เคยมีรายงานไว้ว่า mitragynine มีฤทธิ์กระตุ้นประสาทคล้ายฤทธิ์ของโคเคน (29-31) และกดประสาทคล้ายฤทธิ์ของฝิ่น (29, 30)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่น ๆ

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอื่น ๆ ของ mitragynine ได้แก่ ฤทธิ์ลดอุณหภูมิกาย (2, 34) ฤทธิ์ระงับการไอ (32) ฤทธิ์ขยายหลอดเลือด (31) และลดความดันโลหิต (31, 34) เป็นต้น อย่างไรก็ตาม ยังมีรายงานเพียงเล็กน้อย

นอกจากนี้ จากวิวัฒนาการทางวิทยาศาสตร์ ทำให้สามารถสังเคราะห์ mitragynine (7) และสารสังเคราะห์จาก mitragynine (25-28) โดยกระบวนการทางเคมี ได้สารที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สำคัญ ได้แก่ 7-hydroxymitragynine, mitragynine pseudoindoxyl และ 9-hydroxycorynantheidine เป็นต้น ซึ่งในอดีตเคยพบว่า มีการสังเคราะห์ได้สาร 7-hydroxymitragynine จาก mitragynine ด้วยกระบวนการทางชีวภาพโดยใช้เชื้อรา *Helminthosporium* sp. และมีฤทธิ์แก้ปวดได้ดีกว่ามอร์ฟีน และ mitragynine (28) การศึกษาในปี ค.ศ. 1999- 2005

มีการพิสูจน์ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสังเคราะห์จาก mitragynine และเปรียบเทียบฤทธิ์แก้ปวดและฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในสัตว์ทดลองสารสังเคราะห์จาก mitragynine กับ mitragynine ซึ่งพบว่า mitragynine pseudoindoxyl และ 7-hydroxymitragynine มีฤทธิ์แก้ปวดดีกว่า mitragynine และสารทั้ง 2 นี้ออกฤทธิ์ผ่าน opioid system (45-48) โดยเฉพาะ 7-hydroxymitragynine มีความจำเพาะกับ μ -opioid receptor (47) ซึ่งพบว่ามีฤทธิ์แก้ปวดได้ดีมากโดยมีความแรงมากกว่า mitragynine 30 เท่า และแรงมากกว่ามอร์ฟีน 17 เท่า ซึ่งน่าสนใจที่จะนำไปใช้ประโยชน์ทางคลินิกต่อไป (48) และจากรายงานล่าสุดพบว่า ฤทธิ์ของ 9-hydroxycorynantheidine สามารถยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กของหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้า โดยมีฤทธิ์อ่อนกว่า mitragynine และพบว่า 9-hydroxycorynantheidine ออกฤทธิ์ผ่าน opioid system โดยกระตุ้น μ -opioid receptor ได้บางส่วน (49)

สรุป

สาร mitragynine เป็นสารอินโดลแอลคาลอยด์สำคัญที่พบในใบกระท่อม คณะผู้วิจัยหลายกลุ่มรายงานว่า mitragynine มีฤทธิ์แก้ปวด จากหลักฐานทางวิทยาศาสตร์การพิสูจน์ฤทธิ์ของ mitragynine ในสัตว์ทดลองและในหลอดทดลอง แสดงให้เห็นว่า mitragynine มีฤทธิ์คล้ายกับมอร์ฟีนแต่มีความแรงน้อยกว่า พบว่า mitragynine สามารถออกฤทธิ์แก้ปวดในระบบประสาทส่วนกลางของหนูถีบจักรและหนูขาว ทำให้การหลั่งกรดในกระเพาะอาหารของหนูขาวที่กระตุ้นด้วย 2-deoxy-D-glucose ลดลง ยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กและ vas deferens ที่แยกจากตัวของหนูตะเภาและนำมากระตุ้นด้วยไฟฟ้า และยับยั้งการเกิด cAMP ในเซลล์ NG108-15 ที่ถูกกระตุ้นด้วย forskolin นอกจากนี้ ผลการทดลองต่าง ๆ ดังกล่าว แสดงให้เห็นว่า mitragynine มีกลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับ opioid system ระบบ descending noradrenergic และ serotonergic systems โดย mitragynine จับกับ μ - และ δ -opioid receptors โดยตรง และจากข้อมูลในปัจจุบันพบว่า mitragynine สามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง calcium channel ของเส้นประสาทได้

เอกสารอ้างอิง ติดต่อได้ที่สำนักงานข้อมูลสมุนไพร