

อะโทซิบาน: ยาระงับการหดตัวของมดลูกตัวใหม่

วรพงศ์ ภูพงษ์ *

Phupong V. Atosiban: a new tocolytic drug. Chula Med J 2001 Jul; 45(7): 625 - 33

Atosiban is a new tocolytic drug. It has an oxytocin antagonistic activity. This drug can use as tocolysis comparable to ritonine, but has lesser side effects. Thus atosiban is a drug of choice for using as tocolysis in management of preterm labor. Before using atosiban in preterm labor in Thailand, further studies in Thai preterm pregnant women should be conducted to find out the clinical efficacy and side effects.

Key words: Atosiban, Oxytocin antagonist, Tocolysis, Preterm labor.

Reprint request : Phupong V. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. April 18, 2001.

วัตถุประสงค์ : เพื่อรวบรวมการศึกษาต่างๆ ของยา Atosiban ซึ่งเป็นยาระงับการหดตัวของมดลูกตัวใหม่ ถึงในแง่โครงสร้าง กลไกการออกฤทธิ์ การนำมาใช้ในทางคลินิกในการดูแลรักษาภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด และผลข้างเคียงต่อมารดาและทารก

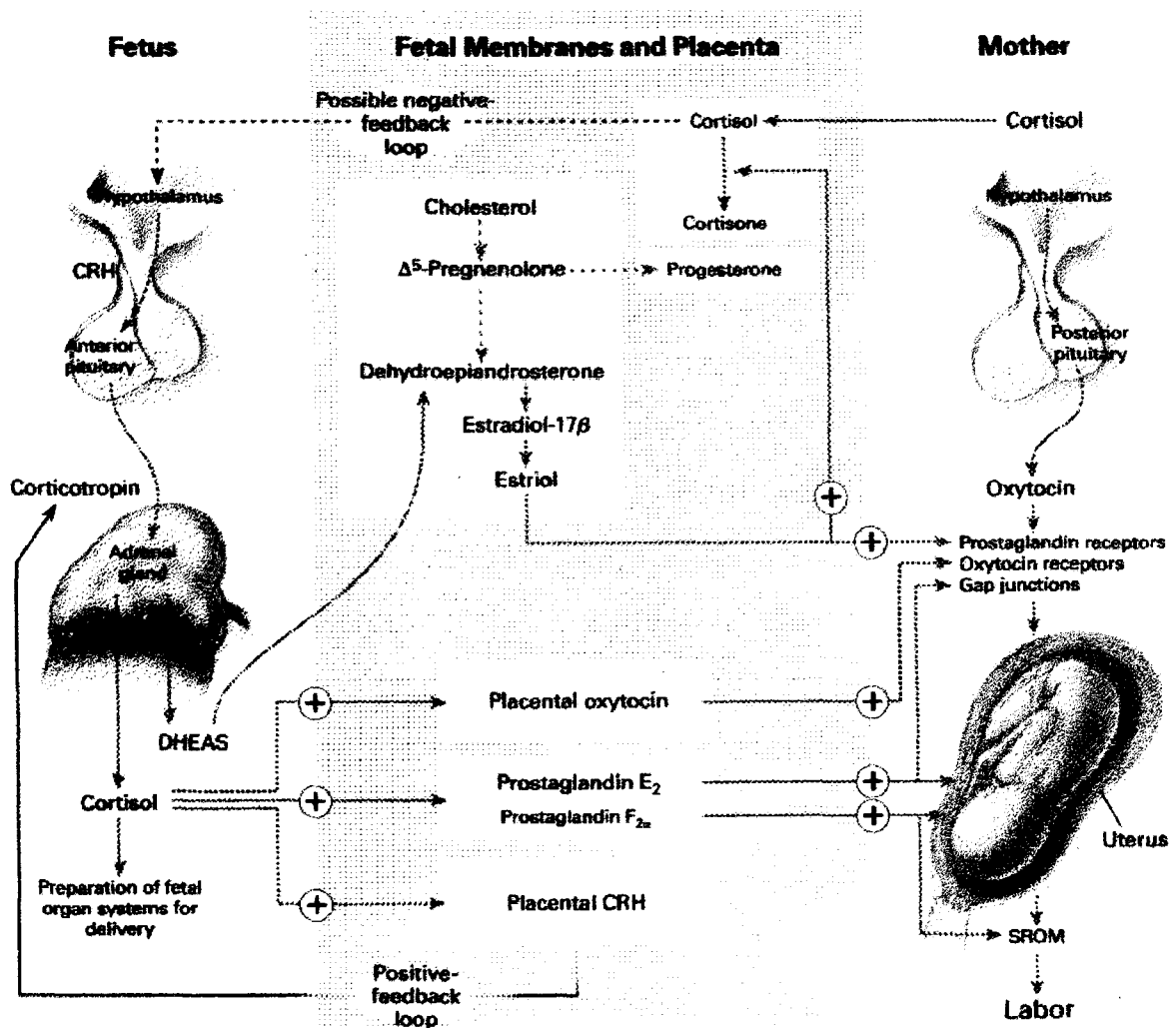
วรรณคดี ภู่งศ์. อะโทะซิบาน: ยาระงับการหดตัวของมดลูกตัวใหม่. จุฬาลงกรณ์เวชสาร 2544
ก.ค; 45(7): 625 - 33

ยา Atosiban เป็นยาระงับการหดตัวของมดลูกตัวใหม่ อยู่ในกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ตรงข้ามกับ Oxytocin ยาดังกล่าวสามารถใช้ระงับการหดตัวของมดลูกได้ดีเทียบเท่ากับยา Ritodrine แต่มีผลข้างเคียงน้อยกว่า ดังนั้นยา Atosiban น่าจะถือเป็นยาที่ดีเหมาะสมในการนำมาใช้ระงับการหดตัวของมดลูกในภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ก่อนที่จะนำยานี้มาใช้ในประเทศไทย ควรที่จะมีการศึกษาในหญิงไทยที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด เพื่อดูว่าได้ประโยชน์ในทางคลินิกและมีผลข้างเคียงหรือไม่

คำสำคัญ: ยาอะโทะซิบาน, ยาที่ออกฤทธิ์ตรงข้ามกับออกซิโทซิน, ยาระงับการหดตัวของมดลูก, ภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด

ภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด (Preterm labor) คือ ภาวะการเจ็บครรภ์คลอดก่อนอายุครรภ์ 37 สัปดาห์ เป็นภาวะที่พบได้ 7-12 % ของการตั้งครรภ์^(1,2) ภาวะดังกล่าว หากเกิดการคลอดก่อนกำหนดตามมา จะก่อให้เกิดทารกคลอดก่อนกำหนด ซึ่งในทารกคลอดก่อนกำหนดนั้น พบว่ามีอัตราตายและอัตราทุพพลภาพสูงกว่าทารกคลอดครบกำหนด⁽²⁾ ภาวะแทรกซ้อนที่พบในทารกคลอดก่อนกำหนด ได้แก่ ภาวะการหายใจล้มเหลว (Respiratory distress syndrome) ภาวะเลือดออกในสมอง (Intraventricular hemorrhage) ภาวะการติดเชื้อในทางเดินอาหาร (Necrotizing enterocolitis) ภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือด (Sepsis) ซึ่งภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวจะแปรผกผันกับ

อายุครรภ์ที่คลอดก่อนกำหนด หากอายุครรภ์ที่คลอดน้อย ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวยิ่งมากขึ้น⁽³⁾ สาเหตุของการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดนั้น พบว่าเกิดได้จากหลายสาเหตุ (Multifactorial) โดยสามารถหาสาเหตุได้ 50 % ของการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด โดยที่อีก 50 % ไม่สามารถหาสาเหตุได้ ในกลุ่มที่พบสาเหตุนั้น สาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ได้แก่ การติดเชื้อ^(4,5) ส่วนในกลุ่มที่ไม่สามารถหาสาเหตุได้ เชื่อว่า Oxytocin มีส่วนเกี่ยวข้องกับกลไกในการเกิดการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด⁽⁶⁻¹²⁾ และกลไกของการเกิดการเจ็บครรภ์คลอดแสดงในรูปที่ 1⁽²⁾ ด้วยเหตุผลดังกล่าว จึงมีความพยายามที่จะใช้ยาระงับการหดตัวของมดลูกร่วมในการดูแลรักษาภาวะ

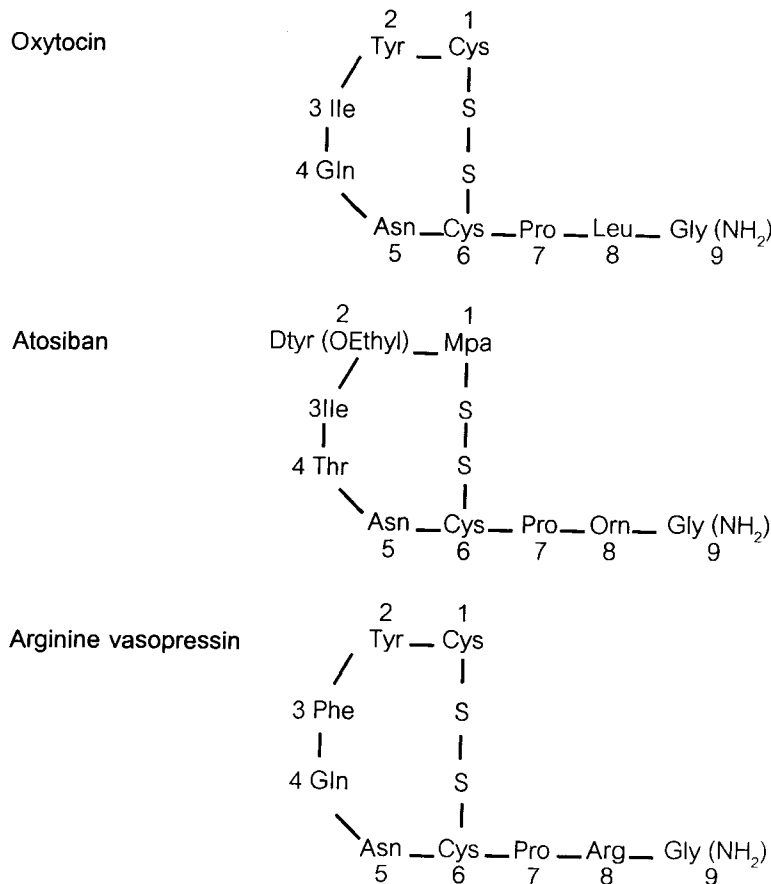


รูปที่ 1. กลไกแสดงการเกิดการเจ็บครรภ์คลอด⁽²⁾

เจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดดังกล่าว ยาระงับการหดตัวของมดลูกแบ่งออกเป็นกลุ่มต่าง ๆ ได้แก่ ยา Magnesium sulfate ยากลุ่ม β -agonists ยากลุ่ม Prostaglandin synthetase inhibitor ยากลุ่ม Calcium antagonists และยา Nitroglycerine⁽¹³⁾ เนื่องจากยากลุ่มต่าง ๆ นั้น แม้ว่าจะสามารถใช้ระงับการหดตัวของมดลูกได้ดี แต่มีผลข้างเคียงต่อมารดาและทารกมากน้อยแตกต่างกัน จึงมีการค้นคว้าหายาตัวใหม่ ๆ ที่มีประสิทธิภาพดีและมีผลข้างเคียงน้อย ในปัจจุบันจึงมีการศึกษาและนำเอายา Atosiban มาใช้เป็นยาระงับการหดตัวของมดลูก ซึ่งจะได้กล่าวในรายละเอียดต่อไป

ยา Atosiban

เริ่มมีการค้นคว้าวิจัยยา Atosiban โดย Melin และคณะ⁽¹⁴⁾ และเริ่มกล่าวถึงยานี้ในกลางทศวรรษที่ 1980 โครงสร้างของ Atosiban แสดงดังรูปที่ 2^(12,14-16) โดยโครงสร้างของ Oxytocin ประกอบด้วย เปปไทด์ที่มีกรดอะมิโน 9 ตัว ซึ่งกรดอะมิโน 6 ตัวเรียงตัวเป็นวง และ 3 ตัวต่อเป็นหาง ซึ่งวงยึดกันด้วยพันธะ Disulfide ตรงพันธะ Disulfide นี้เป็นตำแหน่งที่ถูกแยกสลายด้วย Oxytocinase ส่วนโครงสร้างโมเลกุลของ Arginine vasopressin ต่างจาก Oxytocin ตรงตำแหน่งที่ 3 และ 8 (รูปที่ 2) ส่วน Atosiban นั้นเป็น Oxytocin antagonist ชนิดหนึ่งที่มีการเปลี่ยนแปลง



รูปที่ 2. โครงสร้างของ Atosiban เปรียบเทียบกับ Oxytocin และ Arginine vasopressin^(12,14-16)

ที่ตำแหน่ง 1,2,4 และ 8 (รูปที่ 2) มีชื่อโครงสร้างทางเคมี เป็น $[Mpa^1 D-Tyr(Et)^2 Thr^4 Orn^8]OT^{(12,14-16)}$ Atosiban มีชื่อเรียกอีกหลายอย่างได้แก่ dE-TV_T, 1-deamino-2-D-Tyr(OEt)-4-Thr-8-orn-vasotocin, $[Mpa^1 Tyr(Et)_2]OT$, ORF 22164, RWJ 22164, Mpa1-OT, CAP และ CAP440⁽¹⁵⁾

กลไกการออกฤทธิ์

Atosiban ออกฤทธิ์โดยการแย่งกับ Oxytocin ในการจับกับ Receptor ที่เยื่อเซลล์ของกล้ามเนื้อมดลูก⁽¹⁷⁻²⁰⁾ และยังจับกับ Receptor ที่ Decidua และ Fetal membranes⁽¹⁷⁻¹⁹⁾ ซึ่งจะลดการหลั่งของสาร Prostaglandins จากเนื้อเยื่อเหล่านี้^(12,21) และลดปริมาณของแคลเซียมที่เข้าสู่เซลล์⁽¹²⁾ ส่งผลให้ระงับการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูก และ Atosiban ยังยับยั้งผลของ Oxytocin ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกด้วย⁽¹⁶⁾ นอกจากนี้ยา Atosiban ยังแย่งกับ Vasopressin ในการจับกับ V_{1a} receptors ที่กล้ามเนื้อมดลูกด้วย^(18,22) ส่งผลให้ระงับการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกเช่นกัน

เภสัชขงลศาสตร์

มีการศึกษาเกี่ยวกับเภสัชขงลศาสตร์ของ Atosiban ในหญิงตั้งครรภ์ที่มีการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดจำนวน 8 ราย ซึ่งได้รับยาหยุดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 300 ไมโครกรัมต่อนาที พบค่าครึ่งชีวิตที่จุดเริ่มต้นและจุดสุดท้ายเท่ากับ 13 ± 3 และ 102 ± 18 นาทีตามลำดับ โดยที่ค่าครึ่งชีวิตที่มีประสิทธิภาพเท่ากับ 18 ± 3 นาที⁽²³⁾

ส่วนการศึกษาถึงการผ่านรกของยานั้น ศึกษาในหญิงตั้งครรภ์ครบกำหนด 8 ราย ที่ได้รับการผ่าตัดคลอดบุตรทางหน้าท้อง ซึ่งได้รับยา Atosiban หยุดเข้าหลอดเลือดดำขนาด 300 ไมโครกรัมต่อนาทีเป็นเวลา 208 ถึง 443 นาที พบว่า ระดับยาเฉลี่ยในหลอดเลือดดำ Uterine ของมารดาเท่ากับ 331.9 ± 42.9 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และในหลอดเลือดดำ Umbilical ของทารกเท่ากับ 42 ± 13 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยอัตราส่วนของระดับยาในมารดาต่อทารกเท่ากับ 12 ± 0.03 เท่า⁽²⁴⁾

ขนาดและวิธีบริหารยา

วิธีบริหารยา Atosiban ที่มีประสิทธิภาพสูงคือการหยุดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 300 ไมโครกรัมต่อนาที ควรให้จนกระทั่งมดลูกหยุดหดตัว 6 ชั่วโมง ระยะเวลาที่ให้ยาวนานที่สุดคือ 12 ชั่วโมง ระดับยาถึงระดับคงที่หลังจากให้ยา 1 ชั่วโมง⁽¹³⁾

แต่มีการศึกษาพบว่า การให้ Atosiban ขนาด 6.5 มิลลิกรัม เข้าหลอดเลือดดำก่อน (Bolus) แล้วตามด้วยการหยุดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 300 ไมโครกรัมต่อนาทีนั้น ช่วยให้มดลูกหยุดหดตัวภายใน 2 ชั่วโมงหลังการให้ยา ได้มากกว่ากรณีที่ไม่ได้ให้ยา Atosiban ขนาด 6.5 มิลลิกรัม เข้าหลอดเลือดดำก่อน อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁵⁾

การนำมาใช้ในทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกเริ่มแรกในยุโรป โดยการศึกษาของ Akerlund และคณะ⁽²⁶⁾ กับ Anderson และคณะ⁽⁶⁾ ในหญิงตั้งครรภ์ 21 ราย ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด พบว่าส่วนใหญ่ของผู้ป่วยรู้สึกว่าการหดตัวของมดลูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญในขณะที่ได้ยา Atosiban หยุดเข้าหลอดเลือดดำ

ต่อมาเริ่มมีการศึกษาในสหรัฐอเมริกา โดยการศึกษาแรกที่มีการสุ่มตัวอย่างและปิดบัง 2 ทาง ใช้จำนวนหญิงตั้งครรภ์ที่มีภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด 120 ราย ได้รับยา Atosiban หยุดเข้าหลอดเลือดดำในอัตรา 300 ไมโครกรัมต่อนาที เทียบกับยาหลอก⁽²⁷⁾ พบว่าในกลุ่มที่ได้รับยา Atosiban นั้น ความถี่ของการหดตัวของมดลูกลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเทียบกับยาหลอก (55.3 % vs 26.7 %) การหดตัวของมดลูกหายไป 25 % (14/56) ในกลุ่มที่ได้รับยา Atosiban เทียบกับ 5 % (3/56) ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก

หลังจากนั้นมีการศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา Atosiban กับยาหลอกออกมาอย่างต่อเนื่องดังสรุปในตารางที่ 1 ซึ่งทุกการศึกษาพบว่ายา Atosiban มีผลต่อการลดการหดตัวของมดลูกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁸⁾

ตารางที่ 1. การศึกษาเปรียบเทียบระหว่างยา Atosiban กับยาหลอกหรือยาตัวอื่น ๆ⁽²⁷⁻³⁰⁾

ผู้วิจัย (ปี)	วิธีการวิจัย	ผลลัพธ์ที่ศึกษา (ระยะเวลาที่สามารถยุติการคลอดออกไป)	ยา Atosiban		ยา ตัวอื่น			ระดับความสำคัญทางสถิติ
			จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา	ผลลัพธ์ N (%)	ชนิดยา	จำนวนผู้ป่วยที่ศึกษา	ผลลัพธ์ N (%)	
Goodwin 1994 ⁽²⁷⁾	RCT		56		placebo	56		
		48 ชั่วโมง		51 (91.1%)			54 (96.4%)	-
Romero 2000 ⁽²⁸⁾	RCT		246		placebo	255		
		24 ชั่วโมง		179 (73%)			148 (58%)	P < 0.01
		48 ชั่วโมง		165 (67%)			142 (56%)	P = 0.008
		7 วัน		153 (62%)			125 (49%)	P = 0.003
Mountquin 2000 ⁽²⁹⁾	RCT		126		Ritodrine	121		
		48 ชั่วโมง		107 (84.9%)			105 (86.8%)	P = 0.99
		7 วัน		92 (73%)			92 (76%)	P = 0.85
Atosiban group 2001 ⁽³⁰⁾	RCT		361		β -agonists	372		
		48 ชั่วโมง		317 (88.1%)			330 (88.9%)	P = 0.99
		7 วัน		287 (79.7%)			288 (77.6%)	P = 0.28

RCT: Randomized controlled trial

และการศึกษาในระยะหลังได้เปรียบเทียบระหว่างยา Atosiban กับยา Ritodrine ซึ่งเป็นยาที่ได้รับการยอมรับจาก FDA ของสหรัฐอเมริกาในการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ดังสรุปในตารางที่ 1 พบว่ายา Atosiban มีประสิทธิภาพดีพอ ๆ กับยา Ritodrine ในการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด แต่มีข้อดีกว่าที่ พบภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของมารดาน้อยกว่ายา Ritodrine และพบภาวะแทรกซ้อนต่อทารกไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ⁽²⁹⁾

และการศึกษาล่าสุด รายงานในปี ค.ศ. 2001⁽³⁰⁾ เป็นการศึกษาเปรียบเทียบของยา Atosiban กับยากลุ่ม β -agonists ในการรักษาภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด ซึ่งทำในหลายสถาบันจากประเทศออสเตรเลีย แคนาดา สาธารณรัฐเชค เดนมาร์ก ฝรั่งเศส อิสราเอล สวีเดน และอังกฤษ พบว่าประสิทธิภาพของยา Atosiban ในการเลื่อนการคลอดออกไป 48 ชั่วโมงและ 7 วันนั้น ไม่แตกต่างจาก

ยากลุ่ม β -agonists แต่ผลข้างเคียงต่อมารดาในแง่ของระบบหัวใจและหลอดเลือดจากยา Atosiban พบน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนผลต่อทารกนั้นไม่มีความแตกต่างกัน

ผลข้างเคียงต่อมารดา

ผลข้างเคียงของยา Atosiban ที่พบในปัจจุบัน ได้แก่ คลื่นไส้ อาเจียน ปวดศีรษะ เจ็บหน้าอก และปวดข้อ^(27,31,32) ยังไม่พบมีรายงานว่ายา Atosiban มีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง ระบบหัวใจและหลอดเลือด และระบบทางเดินปัสสาวะ⁽¹⁶⁾ แม้ว่า ยา Atosiban จะมีผลระงับการหลั่งน้ำนมในสัตว์ แต่ผลดังกล่าวไม่พบในช่วงหลังคลอด เนื่องจากยา Atosiban มีค่าครึ่งชีวิตสั้น (16.4 ± 2.2 นาที) และผลการระงับการหลั่งน้ำมนั้นสามารถกลับคืนได้ (Reversible)⁽³³⁾

ผลข้างเคียงต่อทารก

แม้ว่ายา Atosiban สามารถผ่านรกได้ แต่ยังไม่พบว่ามีรายงานถึงความผิดปกติของทารก⁽²⁴⁾ และยังไม่มียารายงานถึงการทำให้เกิดเป็นมะเร็งในทารกที่มารดาได้รับยา Atosiban ระหว่างการตั้งครรภ์⁽¹⁶⁾ และจากการศึกษาต่าง ๆ พบว่าผลข้างเคียงของยา Atosiban ต่อทารกนั้นไม่ได้แตกต่างจากยาหลอกหรือยา β -agonists⁽²⁷⁻³⁰⁾

แม้ว่าการศึกษาส่วนใหญ่พบว่าทารกเสียชีวิตในครรภ์และหลังคลอดในกลุ่ม Atosiban ไม่แตกต่างจากยาหลอกหรือกลุ่ม β -agonists^(24,29,30) แต่มีการศึกษาหนึ่งพบว่าทารกเสียชีวิตในครรภ์และหลังคลอดในกลุ่ม Atosiban มากกว่ายาหลอก⁽²⁸⁾ ทำให้ยานี้ยังไม่ได้รับการรับรองจาก FDA ของสหรัฐอเมริกาในการใช้ระงับการเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนด การจะนำยานี้ไปใช้ควรจะต้องระมัดระวังข้อด้อยนี้ด้วย

สรุป

ยา Atosiban เป็นยาระงับการหดตัวของมดลูกตัวใหม่ อยู่ในกลุ่มที่ออกฤทธิ์ตรงข้ามกับ Oxytocin (Oxytocin antagonist) จากทฤษฎีและที่ใช้ในทางคลินิกของ Atosiban ที่มีประสิทธิภาพในการระงับการหดตัวของมดลูกได้ดีและมีผลข้างเคียงต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดน้อย ทำให้ยาตัวนี้เป็นยาที่เหมาะสมในการใช้ระงับการหดตัวของมดลูก คงจะต้องมีการศึกษาถึงการให้ยา Atosiban ในการระงับการหดตัวของมดลูกในภาวะเจ็บครรภ์คลอดก่อนกำหนดในประเทศไทยก่อนที่จะนำมาใช้ในการดูแลรักษา นอกจากนี้ก่อนที่จะนำยานี้มาใช้ คงต้องพิจารณาถึงราคาขาย ซึ่งคงต้องประเมินถึงประสิทธิภาพเทียบกับค่าใช้จ่าย (Cost-effectiveness) ของยาตัวนี้ร่วมด้วย

อ้างอิง

1. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, Iams JD, Cliver SP. A multicenter study of preterm birth weight

and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993 Jan;168(1 Pt 1): 78-84

2. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med* 1999 Aug 26;341(9): 660-6

3. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, Cowan R, Heilbron D, Goldenberg RL, Iams JD, Creasy RK. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States, 1983 through 1986. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Jun; 166(6 Pt 1): 1629-41

4. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992 May; 166(5): 1515-28

5. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG, 2nd, Rao AV. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med* 1995 Dec 28; 333(26): 1737-42

6. Andersen LF, Lyndrup J, Akerlund M, Melin P. Oxytocin receptor blockade: a new principle in the treatment of preterm labor? *Am J Perinatol* 1989 Apr; 6(2): 196-9

7. Castracane VD. Endocrinology of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 2000 Dec; 43(4): 717-26

8. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS, Fernstrom MJ. Oxytocin receptors and human parturition: a dual role for oxytocin in the initiation of labor. *Science* 1982 Mar12; 215(4538): 1396-8

9. Zeeman GG, Khan-Dawood FS, Dawood MY.

- Oxytocin and its receptor in pregnancy and parturition: current concepts and clinical implications. *Obstet Gynecol* 1997 May; 89 (5 Pt 2): 873 - 83
10. Takahashi K, Diamond F, Bieniarz J, Yen H, Burd L. Uterine contractility and oxytocin sensitivity in preterm, term, and postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1980 Jun; 136(6): 774-9
 11. Fuchs AR, Fuchs F, Husslein P, Soloff MS. Oxytocin receptors in the human uterus during pregnancy and parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1984 Jun; 150(6): 734 - 41
 12. Melin P. Oxytocin antagonists in preterm labour and delivery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993 Sep; 7(3): 577 - 600
 13. Hearne AE, Nagey DA. Therapeutic agents in preterm labor: tocolytic agents. *Clin Obstet Gynecol* 2000 Dec; 43(4): 787 - 801
 14. Melin P, Trojnar J, Johansson B, Vilhardt H, Akerlund M. Synthetic antagonists of the myometrial response to vasopressin and oxytocin. *J Endocrinol* 1986 Oct; 111(1): 125-31
 15. Goodwin TM, Zograbyan A. Oxytocin receptor antagonists. Update. *Clin Perinatol* 1998 Dec; 25(4): 859 - 71
 16. Shubert PJ. Atosiban. *Clin Obstet Gynecol* 1995 Dec; 38(4): 722 - 4
 17. Benedetto MT, De Cicco F, Rossiello F, Nicosia AL, Lupi G, Dell'Acqua S. Oxytocin receptor in human fetal membranes at term and during labor. *J Steroid Biochem* 1990 Feb; 35(2): 205-8
 18. Bossmar T. Treatment of preterm labor with the oxytocin and vasopressin antagonist Atosiban. *J Perinat Med* 1998; 26(6): 458 - 65
 19. Fukai H, Den K, Sakamoto H, Kodaira H, Uchida F, Takagi S. Study of oxytocin receptor: II. Oxytocin and prostaglandin F2 alpha receptors in human myometria and amnion-decidua complex during pregnancy and labor. *Endocrinol Jpn* 1984 Oct; 31(5): 565 - 70
 20. Lopez Bernal A, Phipps SL, Rosevear SK, Turnbull AC. Mechanism of action of the oxytocin antagonist 1-deamino-2-D-Tyr-(OEt)-4-Thr-8-Orn-oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol* 1989 Sep; 96(9): 1108 - 10
 21. Moore JJ, Dubyak GR, Moore RM, Vander Kooy D. Oxytocin activates the inositol-phospholipid-protein kinase-C system and stimulates prostaglandin production in human amnion cells. *Endocrinology* 1988 Oct; 123(4): 1771-7
 22. Akerlund M, Hauksson A, Lundin S, Melin P, Trojnar J. Vasotocin analogues which competitively inhibit vasopressin stimulated uterine activity in healthy women. *Br J Obstet Gynaecol* 1986 Jan; 93(1): 22 - 7
 23. Goodwin TM, Millar L, North L, Abrams LS, Weglein RC, Holland ML. The pharmacokinetics of the oxytocin antagonist atosiban in pregnant women with preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Mar; 173(3 Pt 1): 913-7
 24. Valenzuela GJ, Craig J, Bernhardt MD, Holland ML. Placental passage of the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Apr; 172(4 Pt 1): 1304 - 6
 25. Goodwin TM, Valenzuela GJ, Silver H, Creasy G. Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. Atosiban Study Group. *Obstet Gynecol* 1996 Mar; 88(3): 331 - 6

26. Akerlund M, Stromberg P, Hauksson A, Andersen LF, Lyndrup J, Trojnar J, Melin P. Inhibition of uterine contractions of premature labour with an oxytocin analogue. Results from a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 Nov; 94 (11):1040-4
27. Goodwin TM, Paul R, Silver H, Spellacy W, Parsons M, Chez R, Hayashi R, Valenzuela G, Creasy GW, Merriman R. The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol* 1994 Feb; 170(2): 474 - 8
28. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, Perry KG, Varner M, Goodwin TM, Lane R, Smith J, Shangold G, Greasy GW. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000 May; 182(5): 1173 - 83
29. Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, Liston RM, Dansereau J, Mazor M, Shalev E, Boucher M, Glezeman M, Zimmer EZ. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor: a multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000 May; 182(5): 1191 - 9
30. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. *Br J Obstet Gynaecol* 2001 Feb; 108(2): 133 - 42
31. Goodwin TM, Valenzuela G, Silver H, Hayashi R, Creasy GW, Lane R. Treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban. *Am J Perinatol* 1996 Apr; 13(3): 143 - 6
32. Silver H, Valenzuela G, Sanchez-Ramos L, Romero R, Sibai B, Goodwin T, Veille JC, Smith J, Shangold G. Maternal side effects and safety of the oxytocin receptor antagonist atosiban. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (1 pt 2) :s45
33. Soloff MS, Fernstrom MA, Fernstrom MJ. Vasopressin and oxytocin receptors on plasma membranes from rat mammary gland. Demonstration of vasopressin receptors by stimulation of inositol phosphate formation, and oxytocin receptors by binding of a specific ¹²⁵I-labeled oxytocin antagonist, d(CH₂)₅(1)[Tyr(Me)₂, Thr₄, Tyr-NH₂(9)] OVT. *Biochem Cell Biol* 1989 Feb-Mar; 67(2-3): 152-62

กิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์

ท่านสามารถได้รับการรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่องสำหรับแพทย์ประเภทที่ 3 (ศึกษาด้วยตนเอง) ได้ จากการอ่านบทความเรื่อง “อะโทซิบาน: ยาระงับการหดตัวของมดลูกตัวใหม่” โดยตอบคำถามข้างล่างนี้ พร้อมกับส่งคำตอบที่ท่านคิดว่าถูกต้องโดยใช้แบบฟอร์มคำตอบท้ายคำถามแล้วใส่ซองพร้อมของเปล่าติดแสตมป์จำหน่ายของถึงตัวท่าน ส่งถึง

ศ. นพ. สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ

บรรณาธิการจุฬาลงกรณ์เวชสาร

และประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร

ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง

เขตปทุมวัน กทม. 10330

ท่านจะได้รับเฉลยคำตอบพร้อมหนังสือรับรองกิจกรรมการศึกษาต่อเนื่อง

คำถาม - คำตอบ

- โครงสร้างของ Atosiban ประกอบด้วย
 - เปปไทด์ที่มีกรดอะมิโน 9 ตัว
 - มีกรดอะมิโน 6 ตัวเรียงตัวเป็นวง และ 3 ตัวต่อเป็นหาง
 - วงยึดกันด้วยพันธะ Disulfide
 - ต่างจาก oxytocin ที่ตำแหน่ง 1,2,4 และ 8
 - ถูกทุกข้อ
- กลไกการออกฤทธิ์ของ Atosiban ข้อใดถูก
 - แย่งจับกับ Oxytocin receptors ที่เยื่อเซลล์ของกล้ามเนื้อมดลูก
 - แย่งจับกับ Oxytocin receptors ที่ Decidua และ Fetal membranes
 - ลดการหลั่งของสาร Prostaglandins จากเนื้อเยื่อเซลล์ของกล้ามเนื้อมดลูก
 - แย่งจับกับ V_{1a} receptors ที่กล้ามเนื้อมดลูก
 - ถูกทุกข้อ



คำตอบ สำหรับบทความเรื่อง “อะโทซิบาน: ยาระงับการหดตัวของมดลูกตัวใหม่”

จุฬาลงกรณ์เวชสาร ปีที่ 45 ฉบับที่ 7 เดือน กรกฎาคม พ.ศ. 2544

- ก ข ค ง จ
- ก ข ค ง จ
- ก ข ค ง จ

- ก ข ค ง จ
- ก ข ค ง จ
- ก ข ค ง จ

3. คุณสมบัติของ Atosiban ข้อใดถูก
 - ก. ไม่สามารถผ่านรก
 - ข. มีผลระงับการหลั่งน้ำนมที่สามารถกลับคืนได้
 - ค. มีค่าครึ่งชีวิตยาว 24 ชั่วโมง
 - ง. สามารถทำให้เกิดมะเร็งในทารก
 - จ. ทำให้ทารกพิการได้
4. การศึกษาเปรียบเทียบของยา Atosiban กับยากลุ่ม b-agonists พบว่า
 - ก. ประสิทธิภาพของยา Atosiban ไม่แตกต่างจากยากลุ่ม b-agonists
 - ข. ยา Atosiban มีผลข้างเคียงต่อมารดามากกว่า
 - ค. ยา Atosiban มีผลข้างเคียงต่อทารกน้อยกว่า
 - ง. ยา Atosiban มีผลข้างเคียงต่อมารดา ในแง่ของระบบหัวใจและหลอดเลือดมากกว่า
 - จ. ถูกทุกข้อ
5. ผลข้างเคียงของยา Atosiban ที่พบได้แก่
 - ก. คลื่นไส้ อาเจียน
 - ข. ปวดศีรษะ
 - ค. เจ็บหน้าอก
 - ง. ปวดข้อ
 - จ. ถูกทุกข้อ

ท่านที่ประสงค์จะได้รับเครดิตการศึกษาต่อเนื่อง (CME credit) กรุณาส่งคำตอบ

ศาสตราจารย์นายแพทย์สุทธิพร จิตต์มิตรภาพ
ประธานคณะกรรมการการศึกษาต่อเนื่อง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
หน่วยจุฬาลงกรณ์เวชสาร
ตึกอบรมวิชาการ ชั้นล่าง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
เขตปทุมวัน กทม. 10330