

ผลของ CU763- 16-04 ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว



นางสาว อังกาบ แสนยันต์

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาสรีรวิทยา สหสาขาวิชาสรีรวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-170-921-8

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECT OF CU763-16-04 ON RATE AND FORCE OF CONTRACTION OF ISOLATED
RIGHT AND LEFT RAT ATRIA



MISS ANGKAB SANYAN

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Physiology

Inter-Departmental Program in Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-170-921-8

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของ CU763-16-04 ต่ออัตราการเดินและแรงกดตัวของหัวใจห้องบนขวาและ ซ้ายที่แยกจากหนูขาว
โดย	นางสาว อังกาบ แสนยันต์
สาขาวิชา	สหสาขาวิชาสรีรวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร. ชลลดา บุรณกาล
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการ
ศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ ดร. สุชาดา กิระนันท์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นพ. ประสงค์ ศิริวิริยะกุล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร. ชลลดา บุรณกาล)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ น.สพ.ดร. กฤษ อังคนาพร)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สพ.ญ.ดร.ศิรินทร หยิบ ไชคอนันต์)

อังกฤษ แสนยัน : ผลของ CU763-16-04 ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว. (EFFECT OF CU763-16-04 ON RATE AND FORCE OF CONTRACTION OF ISOLATED RIGHT AND LEFT RAT ATRIA) อ. ที่ปรึกษา :
 รศ.สพ.ญ.ดร. ชลลดา บุรณกาล, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์ :135 หน้า.
 ISBN 974-170-921-8.

การศึกษากฤทธิ์ของ CU763-16-04 ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว พบว่า CU763-16-04 มีผลเพิ่มแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย แต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา และไม่พบภาวะการเต้นผิดปกติของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายตลอดทุกการทดลอง เมื่อให้ในขนาดความเข้มข้นเดียว การออกฤทธิ์ของ CU763-16-04 ไม่ผ่าน beta-adrenoceptor, ไม่ขึ้นกับการเก็บสะสมของ norepinephrine ที่ปลายประสาท การยับยั้งการเคลื่อนของ calcium influx จากภายนอกเซลล์ไม่สามารถลดการหดตัวของหัวใจอันเนื่องจากผลของ CU763-16-04 การศึกษาผลของ CU763-16-04 เปรียบเทียบกับ Caffeine ต่อ post-rest contraction (PRC) โดยกระตุ้นไฟฟ้าในสภาวะปกติด้วยความถี่ 60 ครั้งต่อนาที ภายหลังจากหยุดกระตุ้นเป็นเวลา 5 วินาที ถึง 10 นาที พบว่า CU763-16-04 สามารถยับยั้ง PRC แต่น้อยกว่า Caffeine จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า CU763-16-04 มีกลไกการออกฤทธิ์ที่อาจเป็นไปได้ คือ ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ โดยมีผลต่อการปลดปล่อยแคลเซียมจาก sarcoplasmic reticulum

สถาบันวิทยบริการ
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา..สหสาขาวิชาสรีรวิทยา... .. ลายมือชื่อผู้คิด.....
 สาขาวิชา..สรีรวิทยา ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
 ปีการศึกษา 2545 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4289716820 : MAJOR PHYSIOLOGY

KEY WORD: CU763-16-04 / ISOLATED RAT ATRIA / B-ADRENOCEPTOR / CALCIUM /

ANGKAB SANYAN : EFFECT OF CU763-16-04 ON RATE AND FORCE OF CONTRACTION OF ISOLATED RIGHT AND LEFT RAT ATRIA. () THESIS ADVISOR : ASSOC.PROF.DR. CHOLLADA BURANAKARL, THESIS COADVISOR:ASSO.PROF.DR. PRASAN DHUMMAUPHKORN, 135 pp. ISBN 974-170-921-8.

The effects of CU763-16-04 on rate and force of contraction of isolated right and left rat atria were investigated. The results showed that CU763-16-04 increased the force of contraction on both right and left atria ,but did not change right atrial rate. No cardiac arrhythmias were found after treatment by single dose. The effects of CU763-16-04 was not mediated through beta - adrenoceptor,changes in the storage of norepinephrine in nerve terminal. Blocking of extracellular calcium influx can not alleviate the contraction effect of CU763-16-04. The effects of CU763-16-04 compared with caffeine on post-rest contraction (PRC) were examined by stimulation after a rest interval of 5 sec to 10 min in left atrial muscle preparation stimulated by electricity at frequency of 60 Hz demonstrated that CU763-16-04 inhibited the PRC although the effects were less than caffeine. These results suggest that the mechanism of action of CU763-16-04 may involve the release of intracellular calcium from SR.

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department Physiology.. Student's signature.....

Field of study..Physiology..... Advisor's signature.....

Academic year 2545..... Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงด้วยดี ด้วยความกรุณาเป็นอย่างยิ่งของ รศ.สพ.ญ.ดร.ชลดา บุรณกาล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และรศ.ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์(ร่วม) ที่ได้ให้ความรู้และคำแนะนำต่างๆในระหว่างการทำวิทยานิพนธ์ รวมทั้งกรุณาตรวจสอบและแก้ไขวิทยานิพนธ์จนสำเร็จไปอย่างสมบูรณ์ ขอกราบขอบพระคุณ รศ.สพ.ญ.ดร.ดวงนฤมล ประชัญคดี และอาจารย์ภาควิชาสรีรวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ทุกท่าน ที่กรุณาช่วยเหลือทุกด้านมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณ ผศ.ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช และคณะ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ ที่กรุณาให้สารสังเคราะห์ CU763-16-04 ที่ใช้ในการวิจัยนี้

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านทั้งในภาคและนอกภาควิชาสรีรวิทยา ที่ได้ให้ความรู้ตลอดการศึกษาในระดับมหาบัณฑิต

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ อ.นสพ. อนุศักดิ์ กิจถาวรรัตน์ ที่ช่วยเหลือเบื้องต้นในเรื่องการผ่าตัด ขอขอบพระคุณ คุณศิริเพ็ญ โกมลวานิช ที่ช่วยแนะนำและสอนเทคนิคต่างๆเกี่ยวกับการเตรียมสารเคมีที่ใช้ในการทดลองครั้งนี้ และเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการภาควิชาสรีรวิทยาทุกท่านที่ได้ให้ความช่วยเหลือ ขอขอบพระคุณ คุณหทัยทิพย์ ภาคอินทรีย์ ที่ให้ความสะดวกด้านต่างๆและช่วยตรวจทานแก้ไขต้นฉบับจนเรียบร้อย

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่กรุณาให้ทุนอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้

ท้ายสุดนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ญาติพี่น้อง ที่ให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจ ขอขอบพระคุณพี่ๆเพื่อนๆ และผู้ที่มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่านที่ให้กำลังใจ ตลอดจนให้ความช่วยเหลือด้วยดีตลอดมา ในความสำเร็จของวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

อังกาบ แสนยันต์

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญรูปภาพ	ฎ
สารบัญกราฟ	ฐ
สารบัญตาราง	ณ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ท
บทที่ 1 บทนำ	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา	1
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	5
แนวคิด ทฤษฎี เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง	5
วัตถุประสงค์ของการวิจัย	13
สมมุติฐาน	14
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ	14
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย	15
1. สัตว์ทดลอง	15
2. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย	15
3. สารเคมี	15
4. วิธีดำเนินการวิจัย	16
4.1 การเตรียมหัวใจห้องบนขวาและซ้ายจากหนูขาว	16
4.2 การแขวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวา	17
4.3 การแขวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนซ้าย	17
5. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและ ซ้ายที่แยกจากหนูขาว	20

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

5.1 ศึกษา Cumulative dose ของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและ ซ้ายที่แยกจากหนูขาว	20
5.2 ศึกษาผลของ DMSO ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจาก หนูขาว	20
5.3 ศึกษาผลของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยก จากหนูขาว เมื่อเทียบกับหนูขาวกลุ่มที่ได้รับ DMSO	20
6. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ต่อการทำงานของหัวใจผ่าน β -adrenoceptor	21
6.1 ศึกษาผลของ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-6} M. หรือ propranolol ขนาด 10^{-5} M. ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ แยกจากหนูขาว เมื่อเทียบกับหนูขาวกลุ่มที่ได้รับ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M.เพียงอย่างเดียว	21
6.2 ศึกษาผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-6} M. หรือ propranolol ขนาด 10^{-5} M. ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ แยกจากหนูขาว เมื่อเทียบกับหนูขาวกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว	21
7. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการเก็บสะสมของ norepinephrine	22
7.1 ศึกษาผลของ tyramine ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนู ขาว	22
7.2 ศึกษาผลของ tyramine และ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวา และซ้ายที่แยกจากหนูขาวที่ pretreated ด้วย reserpine	22
8. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ Ca^{2+} influx จากภายนอกเซลล์	23
- ศึกษาผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ต่อการ ทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว เมื่อเทียบกับหนูขาวกลุ่มที่ ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.เพียงอย่างเดียว	23
9. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการหลั่งแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้าย ของหนูขาวที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า	23
9.1 ศึกษาผลของ caffeine ต่อการหลั่งแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้ายของ หนูขาว	23

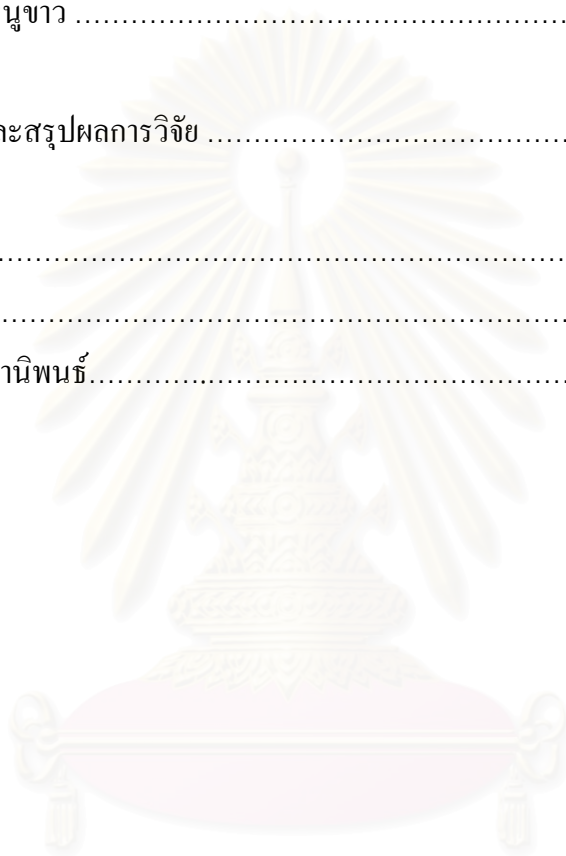
สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
9.2 ศึกษาผลของ CU763-16-04 ต่อการหลั่งแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้าย ของหนูขาว	24
10. การวิเคราะห์ข้อมูล	25
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล	26
ผลการทดลองและการวิเคราะห์ข้อมูล	26
1. ผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของ หนูขาว	26
1.1 ผลการศึกษา Cumulative dose ของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวา และซ้ายของหนูขาว เมื่อเปรียบเทียบกับหนูขาวกลุ่มที่ได้รับ Isoproterenol	26
1.2 ผลของ DMSO ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว	28
1.3 ผลของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว	28
2. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ต่อการทำงานของหัวใจผ่าน β -adrenoceptor	39
2.1 ผลของ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M.ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-6} M.หรือ ขนาด 10^{-5} M. ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว	39
2.2 ผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-6} M.หรือ ขนาด 10^{-5} M. ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว	43
3. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการเก็บสะสมของ norepinephrine	59
3.1 ผลของ tyramine ขนาด 10^{-5} M.เพียงอย่างเดียว ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและ ซ้ายของหนูขาว เมื่อเปรียบเทียบกับหนูขาวกลุ่มที่ pretreated ด้วย reserpine ขนาด 5 mg/kg ทาง IP 2 วัน	59
3.2 ผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของ หนูขาว ภายหลังทำการ pretreated ด้วย reserpine 5 mg/kg ทาง IP 2 วัน	65
4. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ calcium influx จากภายนอกเซลล์.....	69
- ผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับ nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ต่อการทำงานของ หัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว	69
5. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการหลั่งแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้ายของหนู ขาวที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า	75

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

5.1 ผลของ caffeine ขนาด 10^{-2} M.ต่อการหลั่งแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว	75
5.2 ผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ต่อการหลั่งแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว	79
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการวิจัย	84
รายการอ้างอิง	90
ภาคผนวก	94
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	135



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่	หน้า
1. แสดงสูตรโครงสร้างของ CU763-10-01 (สารต้นแบบ), CU763-15-13 และ CU763-16-04	2
2. แสดงตำแหน่งการส่งกระแส Impulse จาก Sinoatrial node ไปถึง Ventricle	5
3. แสดงระบบประสาท Sympathetic	7
4. แสดงการเคลื่อนของ Ca^{2+} ในกระบวนการ excitation-contraction coupling ของ กล้ามเนื้อหัวใจ.....	10
5. แสดงแรงหดตัวครั้งแรกของ papillary muscle ในหัวใจห้องล่างภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ซึ่ง T_1 คือแรงหดตัวครั้งแรกภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (Initial tension) และ T_{ss} คือแรงหด ใน สภาวะปกติ (The steady-stated tension) โดยใช้อัตราส่วน T_1 / T_{ss} บ่งบอกถึงปริมาณ Ca^{2+} ที่ release ออกมาจาก sarcoplasmic reticulum	11
6. แสดงตำแหน่งกลไกการออกฤทธิ์ที่อาจเป็นไปได้ของ CU763-16-04 ในกล้ามเนื้อหัวใจ	12
7. แสดงลักษณะ Organ bath สำหรับการทดลองแขวนหัวใจห้องบนขวา	18
8. แสดงลักษณะ Organ bath สำหรับการทดลองแขวนหัวใจห้องบนซ้าย	19
9. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ CU763-16-04 เป็น Cumulative dose (ขนาด 10^{-6} M. ถึง 10^{-4} M.)	27
10. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l	31
11. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	36
12. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.	37
13. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M.	47
14. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	48
15. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M.	53
16. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	54

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปภาพที่	หน้า
17. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.	62
18. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine และให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.	63
19. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine และให้ Tyramine ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	68
20. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.	73
21. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	74
22. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50 วินาที และ 1, 2, 5, 10 นาที ก่อนให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.	77
23. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M. และหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50 วินาที และ 1, 2, 5, 10 นาที	78
24. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50 วินาที และ 1, 2, 5, 10 นาที ก่อนให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	81
25. แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.และหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50 วินาที และ 1, 2, 5, 10 นาที	82

สารบัญญกราฟ

กราฟที่	หน้า
1. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.....	29
2. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	30
3. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	34
4. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	35
5.แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M.	40
6. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. เป็นเวลา 5 นาที และให้ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M.	41
7. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. เป็นเวลา 5 นาที และให้ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M.	42
8. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. เป็นเวลา 5 นาที และให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	44
9. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.เพียงอย่างเดียว	45
10. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.เพียงอย่างเดียว	46
11. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. เป็นเวลา 5 นาที และให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.....	50
12. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.เพียงอย่างเดียว	51

สารบัญญกราฟ (ต่อ)

กราฟที่	หน้า
13. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว	52
14. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine ก่อนให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว	60
15. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine ก่อนให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว	61
16. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine ร่วมกับให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว	66
17. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine ร่วมกับให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว	67
18. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. เป็นเวลา 5 นาที และให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	70
19. แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว	71
20. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว	72
21. แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50 วินาที และ 1, 2, 5, 10 นาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้า หลังจากได้รับ Caffeine ขนาด 10^{-2} M. เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ Caffeine	76

สารบัญญกราฟ (ต่อ)

กราฟที่

หน้า

22.แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50 วินาที และ 1, 2, 5, 10 นาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้า หลังจากได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ CU763-16-0480



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญญัตินี้

ตารางที่	หน้า
1. ผลการให้ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว	32
2. ผลการให้ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว	38
3. ผลการให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.; Propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; Propranolol ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.และการ pretreated ด้วย reserpine ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว	55
4. ผลการให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.; Propranolol ขนาด 10^{-6} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; Propranolol ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. และการ pretreated ด้วย reserpine ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว	56
5. ผลการให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.; Propranolol ขนาด 10^{-6} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; Propranolol ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.และการ pretreated ด้วย reserpine ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว	57
6. ผลการให้ Propranolol ขนาด 10^{-6} M.(A); Propranolol ขนาด 10^{-5} M.(B); Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.(C) เป็นเวลา 5 นาที ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว	58
7. ผลการให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.เปรียบเทียบกับ การ pretreated ด้วย Reserpine ก่อนให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว	64
8. ผลการให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.เปรียบเทียบกับ การให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ต่ออัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50 วินาที และ 1, 2, 5, 10 นาที	83

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
9. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l	95
10. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l	96
11. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l	97
12. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M..	98
13. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	99
14. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M....	100
15. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.....	101
16. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M....	102
17. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M....	103
18. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M.เป็นเวลา 5 นาที	104
19. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. เป็นเวลา 5 นาที	105
20. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. (ด้านซ้ายมือ) และเมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M.(ด้านขวามือ) เป็นเวลา 5 นาที	106
21. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	107
22. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	108
23. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	109
24. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.....	110
25. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	111
26. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	112

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
27. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.	113
28. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.	114
29. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.	115
30. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine และให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.	116
31. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine และให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.	117
32. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine และให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.	118
33. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine และให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	119
34. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine และให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	120
35. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine และให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	121
36. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. เป็นเวลา 5 นาที	122
37. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. เป็นเวลา 5 นาที	123
38. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	124
39. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	125
40. แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.	126
41. ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว ภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50วินาที (ก่อนให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.)	127

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
42. ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 1, 2, 5 และ 10 นาที (ก่อนให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.)	128
43. ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50วินาที (หลังให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.)	129
44. ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 1, 2, 5 และ 10 นาที (หลังให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.)	130
45. ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50วินาที (ก่อนให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.)	131
46. ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 1, 2, 5 และ 10 นาที (ก่อนให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.)	132
47. ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50วินาที (หลังให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.)	133
48. ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 1, 2, 5 และ 10 นาที (หลังให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.)	134

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

Ach	= acetyl choline
ATP	= adenosine 5'-triphosphate
ATPase	= adenosine triphosphatase
AV	= atrioventricular
BaCl ₂	= barium chloride
BPM	= beat per minute
cAMP	= cyclic adenosine monophosphate
cAMP-PK	= cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase
Ca	= calcium
Ca ²⁺	= calcium ion
CaCl ₂	= calcium chloride
CICR	= calcium-induced calcium release
CO ₂	= carbon dioxide
COMT	= catechol-o-methy transferase
°C	= degree celsius
DMSO	= dimethyl sulfoxide
ED ₅₀	= median effective dose
GABA	= gamma-aminobutyric acid
GAD	= glutamic acid decarboxylase
Gm	= gram
5-HT	= 5-hydroxytryptamine
IP ₃ ICR	= inositol triphosphate- induced calcium release
IP ₃	= inositol 1,4,5- triphosphate
K ⁺	= potassium ion
KCL	= potassium chloride
Kg	= kilogram
KHS	= krebs-henseleit solution
L	= litre
M	= molar
MAO	= monoamine oxidase

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

MES	= maximal electroshock seizure
Min.	= minute
MW	= molecular weight
μg	= microgram
μl	= microlitre
μM	= micromolar
mg	= milligram
ml	= millilitre
mM	= millimolar
msec	= millisecond
Na^+	= sodium ion
n atom	= nanoatom
NE	= norepinephrine
O_2	= oxygen
Pi	= inorganic phosphate
PRC	= post-rest contraction
SA	= sinoatrial
SD	= standard deviation
SEM	= standard error of mean
SR	= sarcoplasmic reticulum
V	= volt
/	= per
%	= percent

บทที่ 1

บทนำ

ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

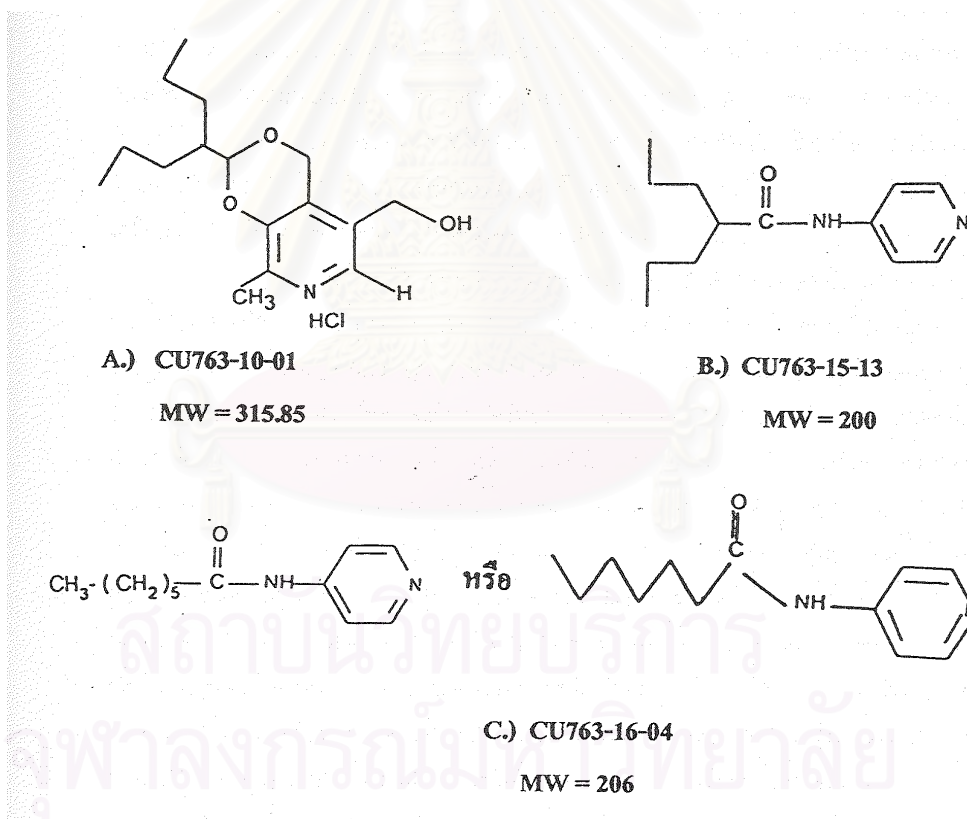
CU763-16-04 เป็นสารสังเคราะห์ขึ้นมาโดย ผศ.ดร.ชำนาญ ภัทรพานิช และคณะ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยดัดแปลงสูตรโครงสร้างทางเคมีมาจากอนุพันธ์ของสารในกลุ่ม N-acylaminopyridine

สารต้นแบบคือ CU763-10-01 โดยได้จากการรวมสูตรโครงสร้างของ 2-propylpentanal acetal ซึ่งเป็น prodrug ของ valproic acid เข้ากับ pyridoxine หรือ vitamin B₆ มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 1 A) วัตถุประสงค์เพื่อให้ออกฤทธิ์เป็นยาด้านชัก เนื่องจาก pyridoxal phosphate เป็น cofactor ของ glutamic acid decarboxylase (GAD) ซึ่งเป็นเอนไซม์หนึ่งที่ใช้ในขบวนการสร้าง GABA (inhibitory neurotransmitter) การรวมสูตรโครงสร้างของ 2-propylpentanal acetal เข้ากับ pyridoxine เพื่อให้ได้อนุพันธ์ตัวใหม่ ที่คาดว่าจะมีประสิทธิภาพในการต้านชักสูง จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้นในหนูถีบจักร พบว่า CU763-10-01 ออกฤทธิ์ต้านชักที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยไฟฟ้า (Maximal Electroshock Seizure, MES) โดยขนาดยาที่ป้องกันการชักได้ร้อยละ 50 (median effective dose : ED₅₀) เท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งมีประสิทธิภาพมากกว่า valproic acid (ED₅₀ = 320 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) การศึกษาด้านพิษวิทยาของสารต่อการทำงานของระบบประสาท พบว่าขนาดที่มีผลต่อการทำงานของระบบประสาทที่ทำให้กล้ามเนื้อเสียไป 50 เปอร์เซ็นต์ (median neurotoxic dose, TD₅₀) เท่ากับ 310 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งต่ำกว่า valproic acid (TD₅₀ = 430 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) แต่ขนาดที่ให้ผลในการต้านชักไม่มีผลต่อระบบประสาท (มยุรี และทิพย์สุชน, 2538) จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ CU763-10-01 โดยอรุรัตน์ (2539) พบว่า CU763-10-01 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบลำไส้เล็กกระต่ายเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach, 5-HT, KCL และ BaCl₂ และลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย KCL ต่อมาจากการศึกษาโดยสุนิสา (2540) พบว่า CU763-10-01 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อน้ำอสุจิและหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายได้ เมื่อกระตุ้นด้วย NE ผลการศึกษาด้านอื่นๆ โดยสุรชาติพ (2539) พบว่า CU763-10-01 มีผลต่อหน้าที่ทางชีวพลังงานของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว โดยมีฤทธิ์ยับยั้งการหายใจของไมโทคอนเดรีย และมีผลยับยั้งการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูกโซ่หายใจที่ complex I

จากการที่ CU763-10-01 มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายประการทำให้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของ valproic acid ขึ้นมา ในจำนวนนี้มี CU763-15-13 แสดงสูตร โครงสร้างดังรูปที่ 1 B.) การศึกษา

ผลของ CU763-15-13 เปรียบเทียบกับ papaverine โดยกฤษยา, 2541 พบว่า CU763-15-13 สามารถลดการหดตัวของลำไส้เล็กกระต่ายเมื่อเกิด spontaneous contraction และเมื่อกระตุ้นด้วย Ach, BaCl₂ และ KCL นอกจากนี้ยังลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE, 5-HT, BaCl₂ และ KCL ได้ผลเช่นเดียวกับ papaverine สำหรับผลต่อท่อนำสุจิหนูขาวและหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย CU763-15-13 สามารถลดการหดตัวได้เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT, BaCl₂ และ KCL นอกจากนี้ยังพบว่า CU763-15-13 มีผลต่อไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาวโดยออกฤทธิ์ยับยั้งการหายใจที่ complex I (อุ้นเรือน, 2541)

เนื่องจากมีรายงานว่า CU763-15-13 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของ valproic acid มีผลต่อก้ามเนื้อเรียบ จึงเป็นแนวทางในการสังเคราะห์สารใหม่ที่มีสูตรโครงสร้างใกล้เคียงกับ CU763-15-13 เพื่อนำไปศึกษาคุณสมบัติการคลายตัวของก้ามเนื้อเรียบต่อไป โดยใช้โครงสร้างหลักเป็น acylamino pyridine มีการเปลี่ยนแปลงที่ alkyl chain ทำให้ได้ CU763-16-04 เป็นสารใหม่ขึ้นมา ดังแสดงสูตรโครงสร้างในรูปที่ 1 C.) ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ synthetic K⁺-channel opener



รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของ A.) CU763-10-01 (สารต้นแบบ), B.) CU763-15-13 และ C.) CU763-16-04

จากการศึกษาโดยคณิตา (2542) ถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้นของ CU763-16-04 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารของหนูขาวและหลอดเลือดแดงใหญ่ของกระต่าย เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย calcium chloride แบบสะสมขนาดความเข้มข้น 3×10^{-5} ถึง 10^{-2} M. ในสารละลาย high K^+ depolarizing agent ที่ปราศจากแคลเซียมอ่อน พบว่า CU763-16-04 ขนาด 5×10^{-6} M. มีผลเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว ที่ maximum contraction จาก 100 % เป็น 147.58 ± 15.08 % แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ขนาด 10^{-6} M. พบว่า CU763-16-04 ขนาด 5×10^{-5} M. มีผลเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย โดยเพิ่ม maximum contraction เป็น 116.44 ± 4.59 % แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ สำหรับผลต่อกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT, Ach และ barium chloride ในสารละลาย high K^+ depolarizing agent พบว่า CU763-16-04 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อได้ อย่างไม่จำเพาะเจาะจงต่อตัวกระตุ้น นอกจากนี้ยังพบว่า เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ขนาด 10^{-6} M. ในสารละลาย Ca^{2+} -free Krebs buffer พบว่า CU763-16-04 ขนาด 5×10^{-5} M. มีผลเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย โดยเพิ่ม maximum contraction เป็น 105.42 ± 6.21 % ทำให้ได้ข้อเสนอนี้ถึงกลไกที่อาจเป็นไปได้คือ CU763-16-04 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ โดยอาจมีผลต่อการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ หรือ อาจรบกวนการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ ซึ่งคาดว่าผ่านการเปิดของ K^+ channel

จากการศึกษาโดยจันทร์ฉาย (2543) ถึงผลของ CU763-16-04 ต่อการหดตัวของหลอดเลือดดำ และหลอดเลือดแดงสายสะดือมนุษย์ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ขนาด 10^{-6} M. โดยวัดการหดตัวของกล้ามเนื้อสูงสุด ถือว่าเป็นการหดตัว 100 % เป็นกลุ่มควบคุม พบว่า CU763-16-04 ขนาด 5×10^{-5} M. มีผลเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดง 121.17 ± 6.14 % และหลอดเลือดดำ 112.57 ± 3.13 % แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย histamine ขนาด 10^{-5} M. พบว่า CU763-16-04 ขนาด 5×10^{-5} M. มีผลเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดง 119.54 ± 6.75 % และดำ 120.18 ± 5.76 % แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย potassium chloride ขนาด 0.1 M. ในสารละลาย Krebs-Henseleit Ca^{2+} free solution พบว่า CU763-16-04 ขนาด 5×10^{-5} M. มีผลเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดง 110.50 ± 3.84 % และหลอดเลือดดำ 121.12 ± 7.82 % แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย calcium chloride ในสารละลาย high K^+ depolarizing agent พบว่า CU763-16-04 มีผลเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดเลือด

หลังจากนั้น มีการศึกษาผลของ CU763-16-04 ต่อกระบวนการหายใจของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว จากการกระตุ้นการหายใจของไมโทคอนเดรียด้วย Ca^{2+} (calcium-stimulated respiration) เมื่อใช้ glutamate + malate เป็นสับสเตรท พบว่าผลของ CU763-16-04 ในขนาด 50 μ g

(0.24 μM) กับ 100 μg (0.49 μM) ต่อการกระตุ้นการหายใจของไมโทคอนเดรียด้วย Ca^{2+} มีอัตราการใช้ออกซิเจนลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (DMSO) คือ 26.53 ± 0.66 กับ 22.85 ± 2.34 n atoms O/min/mg/protein อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตามปกติพลังงานส่วนหนึ่งที่ได้จากการขนส่งอิเล็กตรอนในลูกโซ่การหายใจของไมโทคอนเดรีย หรือ proton gradient จะใช้ในการขนส่ง Ca^{2+} มาสะสมภายในไมโทคอนเดรีย ดังนั้นเมื่อเติม 0.42 mM CaCl_2 ลงไปในปฏิกิริยาที่มีสับสเตรทมากเพียงพอ และมี Pi (ในการวิจัยจะเลือกใช้วิธีวัดปริมาณ Pi ที่เกิดจากการสลาย ATP ในการวัด ATPase activity ของไมโทคอนเดรีย)อยู่ อัตราการใช้ออกซิเจนของไมโทคอนเดรียจะเพิ่มสูงขึ้น และอัตราการใช้ออกซิเจนจะลดลง เมื่อ Ca^{2+} ถูกสะสมเข้าไปในไมโทคอนเดรียแล้ว ดังนั้น CU763-16-04 สามารถยับยั้งอัตราการหายใจของไมโทคอนเดรียที่กระตุ้นโดยแคลเซียม ทำให้ได้ข้อเสนอกว่า เป็นผลจากการเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} อิสระภายในเซลล์ (อัญชัชฐา, 2543)

เป็นที่ทราบกันดีว่า Ca^{2+} มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดกระบวนการทางสรีรวิทยาหลายชนิดในเซลล์ รวมทั้งมีผลต่อ อัตราการเต้นและแรงหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ กระบวนการที่เกิดขึ้นเกี่ยวข้องกับการเพิ่มปริมาณของ Ca^{2+} ภายในเซลล์ โดยมีการเคลื่อนของ Ca^{2+} จากภายนอกผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์โดยผ่าน calcium channel หรือแลกเปลี่ยนกับไอออนชนิดอื่น และ Ca^{2+} ที่เพิ่มขึ้นจากการปลดปล่อยจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ (Robert, and Matthew, 1992)

สำหรับกลไกการออกฤทธิ์และกระบวนการทางเภสัชวิทยาของ CU763-16-04 ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจนั้น ยังไม่มีผู้ทำการศึกษา จากการทดลองทำ pilot study ในหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว พบว่า CU763-16-04 สามารถเพิ่มทั้งอัตราการเต้นและแรงหดตัว ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ที่แท้จริงในกล้ามเนื้อหัวใจยังไม่มีผู้ศึกษา โดยอาจมีผลต่อการกระตุ้นผ่าน receptor เช่น β -adrenoceptor หรืออาจมีผลทางอ้อม โดยไปมีผลต่อสารสื่อประสาท เช่น การเก็บสะสม หรือการหลั่งของสาร norepinephrine ที่ sympathetic nerve ending หรือผ่านกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} ภายในเซลล์ อย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายปัจจัยร่วมกัน

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

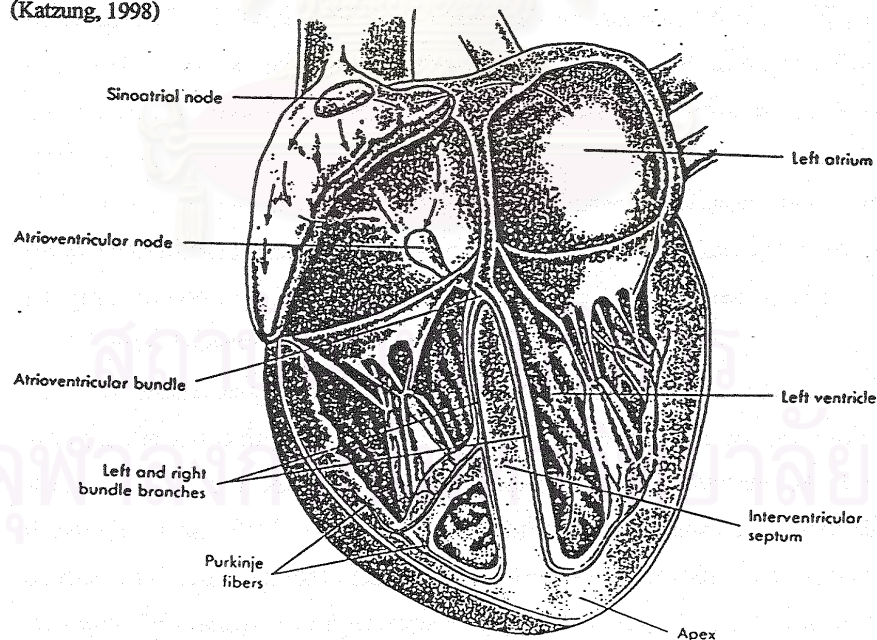
แนวคิด, ทฤษฎี, เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ

ผลกระตุ้นโดยตรง (Direct effect)

กล้ามเนื้อหัวใจ (cardiac muscle) เป็นกล้ามเนื้อที่อยู่นอกอำนาจจิตใจ (involuntary muscle) มีคุณสมบัติต่างไปจากกล้ามเนื้อลายคือ มี automaticity (self excitation) สามารถเกิด action potential ได้เองและหดตัวอย่างเป็นจังหวะ (rhythmic contraction) ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น หนู ขาวมีหัวใจ 4 ห้อง ส่วนที่คุมจังหวะการเต้นของหัวใจ (pacemaker) คือ sinoatrial node (SA node) อยู่ที่ผนังของ atrium ขวา ใกล้รอยต่อของ superior vena cava สัญญาณ (cardiac impulse) ที่เกิดขึ้นจะนำผ่านกล้ามเนื้อ atrium ทั้งขวาและซ้ายไปยัง atrioventricular node (AV node) บริเวณด้านล่างของ interatrial septum และผ่านไปตาม AV bundle (bundle of his), right and left bundle branches และแผ่กระจายไปทั่ว ventricles ทาง conducting myofibers (purkinje fibers) ดังแสดงในรูปที่ 2 (Katzung, 1998)

(Katzung, 1998)



รูปที่ 2 แสดงตำแหน่งการส่งกระแส Impulse จาก Sinoatrial node ไปถึง Ventricle

(Secley, 1989)

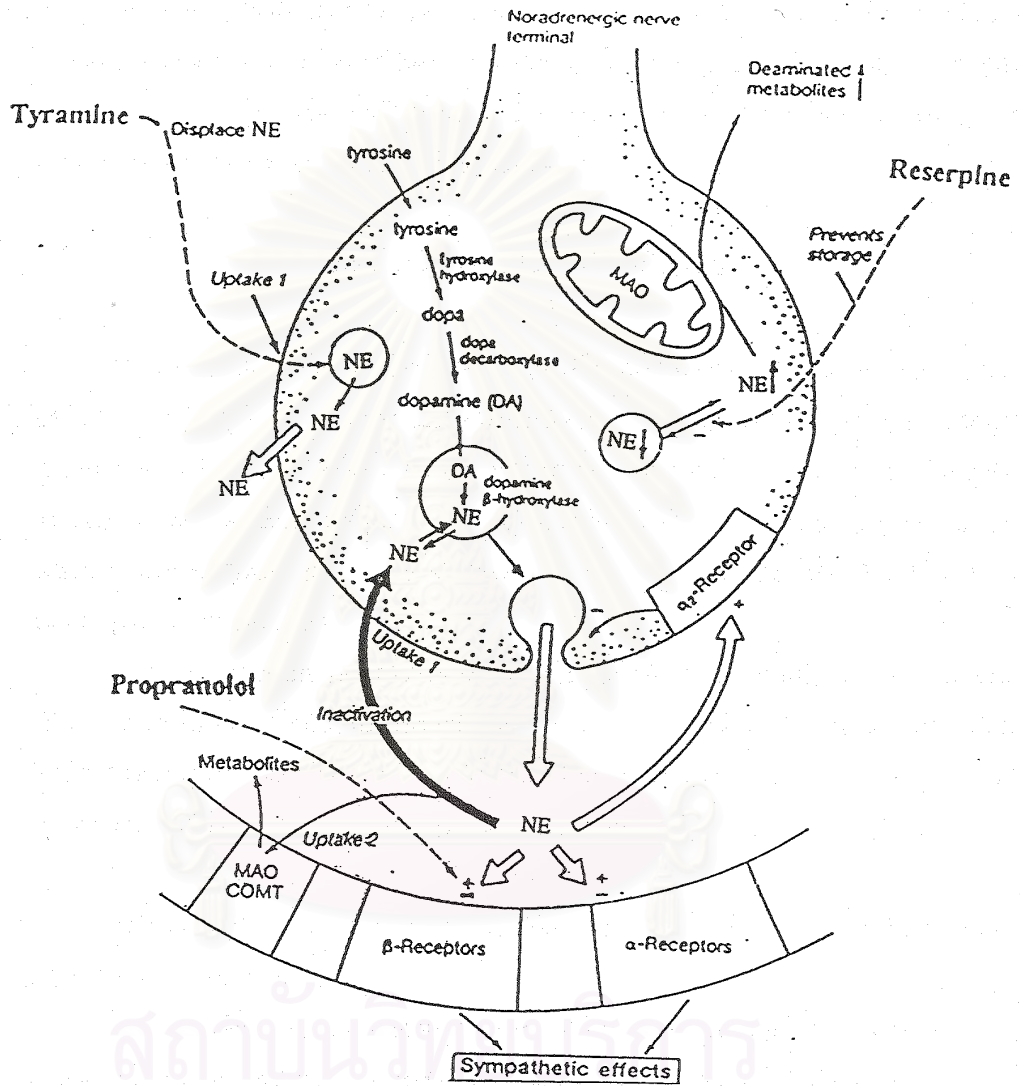
เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า หัวใจมีระบบประสาทอัตโนมัติ (autonomic nervous system) ที่ทำหน้าที่ควบคุมการทำงานที่ของกล้ามเนื้อหัวใจ จากการศึกษาพบว่า ถ้าระบบซิมพาเทติกถูกกระตุ้นจะเป็นผลทำให้มีการเพิ่มอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจ แต่ถ้ากระตุ้นระบบประสาทพาราซิมพาเทติก จะมีผลลดอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจ (Stiles et al, 1984; Neal, 1997) ในระบบประสาทซิมพาเทติก มีสารสื่อประสาทที่สำคัญคือ norepinephrine (NE) ซึ่งจะหลั่งออกมาจากปลายประสาท (ดังแสดงในรูปที่ 3) มีผลกระตุ้นที่อวัยวะต่างๆ โดยออกฤทธิ์ที่ receptor โดยมี receptor ที่สำคัญคือ α และ β adrenoceptors แต่เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า ในหัวใจมี β adrenoceptor อยู่เป็นจำนวนมากกว่า receptor ชนิดอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง β_1 subtype มีการศึกษาพบว่าในหัวใจห้องบนขวาของมนุษย์ อัตราส่วนระหว่าง $\beta_1:\beta_2$ adrenoceptor เท่ากับ 74:26, หนูขาวเท่ากับ 83:17, กระจ่างเท่ากับ 72:28 และหนูตะเภาเท่ากับ 77:23, การกระตุ้นผ่านตัวรับชนิด β_1 adrenoceptor จะมีผลเพิ่มทั้งอัตราการเต้นและแรงการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (Stiles et al, 1984) โดย β_1 adrenoceptors จะมีความชอบต่อ epinephrine และ norepinephrine ได้ดีพอๆกัน ส่วน β_2 adrenoceptors จะมีความชอบต่อ epinephrine ได้ดีกว่า norepinephrine (Furchgott, 1967 ; Ruffolo et al, 1991)

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ เพื่อศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ CU763-16-04 ว่าผ่าน β adrenoceptor หรือไม่ โดยใช้สารที่ยับยั้ง β adrenoceptor คือ Propranolol ซึ่งเป็นสารที่อยู่ในกลุ่ม nonselective β antagonist กล่าวคือสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งได้ทั้ง β_1 และ β_2 ได้ดีพอๆกัน ดังนั้น จะลดการทำงานของหัวใจทั้งอัตราการเต้นและแรงหดตัวที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นด้วย NE (Katzung, 1998)

Norepinephrine (NE) เป็นสารที่เพิ่มทั้งอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจ ออกฤทธิ์ไปกระตุ้นโดยตรงที่บริเวณ adrenergic receptor ที่หัวใจ (alpha and beta receptor) โดย NE จะถูกหลั่งหรือถูกปลดปล่อยออกมาจากปลายประสาทซิมพาเทติก (Neal, 1997) ดังแสดงในรูปที่ 3

ผลกระตุ้นโดยทางอ้อม

Norepinephrine ถูกสังเคราะห์ขึ้นและเก็บสะสมไว้ใน synaptic vesicle การวิจัยครั้งนี้ศึกษาโดยใช้สารที่ยับยั้งการเก็บสะสมของ NE ในปลายประสาทซิมพาเทติก คือ reserpine ซึ่งเป็นสาร alkaloid ที่สกัดจากราก *Rauwolfia serpentina* ออกฤทธิ์ป้องกันการเก็บสะสม NE ในระบบประสาทซิมพาเทติก ทำให้จำนวน NE ที่ถูกสะสมในปลายประสาทลดจำนวนลงหรือไม่มีการสะสมเลย (Burn and Rand, 1958 ; Lundburg and Stitzel, 1968) จากการศึกษาของ Sed Vall ในปี 1964 พบว่าเมื่อให้ reserpine ในหนูขาวขนาด 5mg/kg/day ทาง intraperitoneal (IP) โดยฉีด 2 ครั้ง ห่างกัน 24 ชั่วโมง พบว่าจำนวน NE ที่สะสมในปลายประสาทจะลดลง 50% หลังได้รับ reserpine เข็มที่ 1 เป็นเวลา 3 ชั่วโมง และจะเหลือจำนวน NE ในปลายประสาทน้อยมาก (ประมาณ 0.6 ng/g) หลังได้รับ reserpine ครบ 2 เข็ม เป็นเวลา 48 ชั่วโมง (Sjostrand and Swedin, 1968)



รูปที่ 3 แสดงระบบประสาท Sympathetic (Neal, 1997)

ส่วนสารที่กระตุ้นการหลั่ง NE จากปลายประสาทซิมพาเทติก คือ tyramine ซึ่งเป็นสารที่เพิ่มการทำงานของหัวใจด้วยกลไกทางอ้อม (indirect effect) ให้มีการหลั่งหรือปลดปล่อย NE จากปลายประสาทซิมพาเทติก โดยการเข้าไปไล่ที่ NE จากแหล่งสะสมในปลายประสาท (Foo et al, 1968 ; Black et al, 1980) ทำให้มีการหลั่ง NE จำนวนมากออกมา ส่งผลให้หัวใจเพิ่มอัตราการเต้นและแรงหดตัวอย่างมาก แต่ NE ที่หลั่งออกมาจะเก็บกลับคืน (reuptake) เข้าสู่ปลายประสาทอย่างเดิม บางส่วนจะถูกทำลายโดยเอ็นไซม์ monoamine oxidase (MAO) ที่อยู่ภายใน nerve ending และ catechol-o-methyl transferase (COMT) ที่ synaptic cleft (Katzung, 1998)

กลไกการเปลี่ยนแปลง Ca^{2+} ภายในเซลล์

กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ มีความสัมพันธ์กับการเกิด action potential พบว่า Ca^{2+} มีบทบาทสำคัญ ในกระบวนการ excitation-contraction coupling (แสดงในรูปที่ 4) การกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจต้องการ Ca^{2+} ทั้งจากภายนอกและภายในเซลล์ การเพิ่มความเข้มข้นของ Ca^{2+} ภายนอกเซลล์จะทำให้ Ca^{2+} เข้ามาภายในเซลล์เพิ่มขึ้นในระยะเวลาที่เกิด action potential โดยผ่านทาง calcium channel (Santana et al, 1996) กลไกการหดตัวเกิดขึ้นเมื่อมี Ca^{2+} เพิ่มขึ้นภายในเซลล์ (Wier and Balke, 1999)

สำหรับการศึกษาผลของ CU763-16-04 ยังไม่มีผู้ศึกษาในกล้ามเนื้อหัวใจ จากการทดลองทำ pilot study ในกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว พบว่า CU763-16-04 สามารถเพิ่มทั้งอัตราการเต้นและแรงหดตัว ซึ่งสรุปไม่ได้ว่ามีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไร ดังนั้นจึงคาดว่า การออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของปริมาณ Ca^{2+} อีสาระภายในเซลล์

ปริมาณแคลเซียมอีสาระภายในเซลล์ที่เพิ่มขึ้น ระหว่างการหดตัวนั้นอาจเพิ่มจาก 2 แหล่ง (Horowitz และคณะ, 1996) คือ

1.) แคลเซียมจากภายนอกเคลื่อนที่ผ่านผนังเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์โดยผ่านทาง calcium channel หรือ แลกเปลี่ยนกับไอออนอื่น (ion exchanger) กลไกที่เกี่ยวข้องมี ดังนี้ คือ

- แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง L-type calcium channel และ nonselective cation channel ซึ่ง L-type calcium channel จะถูกกระตุ้นโดยการเกิด membrane depolarization และ สามารถยับยั้งได้ด้วย calcium channel blocker เช่น Nifedipine, Nimodipine และ Verapamil (Neal, 1997 ; Cooke and Snyder, 1998) ซึ่งเป็นสารที่ยับยั้งการเปิดของ calcium channel ดังนั้น เมื่อ Ca^{2+} เข้ามาในเซลล์ลดลง ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจหดตัวลดลง (Cooke and Snyder, 1998) การให้สารไปกระตุ้นตัวรับ (agonist) โดยผ่านทาง β -adrenergic receptor สามารถเปิด channel นี้ได้ โดยมีผลกระตุ้น nonselective cation channel ทำให้เกิด membrane depolarization มีผลให้แคลเซียมเคลื่อนที่ผ่านเข้า

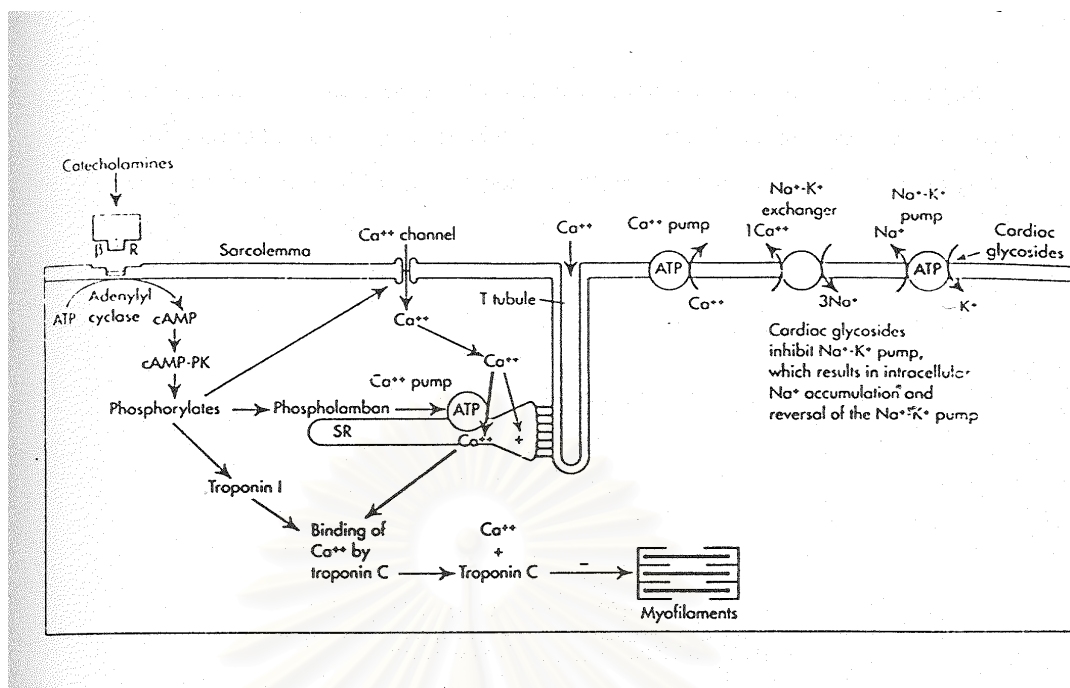
เซลล์ทาง L-type calcium channel (Katzung, 1998) นอกจากนี้ยังพบว่า สารกระตุ้นตัวรับ สามารถเปิด channel ได้ โดยออกฤทธิ์ couple กับ G-protein โดยตรง ซึ่งจะไป activate adenylate cyclase เมื่ออนาไซม์นี้ถูกกระตุ้นจะเปลี่ยน adenoside triphosphate (ATP) เป็น cAMP มากขึ้น cAMP จะไปกระตุ้น protein kinase A ส่งผลให้มีการเปิดของ L-type calcium channel แต่ไม่ทำให้เกิด membrane depolarization เมื่อมีการเพิ่มปริมาณ Ca^{2+} influx จากของเหลวภายนอกเซลล์ ทำให้ปริมาณ Ca^{2+} ซึ่งไปจับกับ troponin C มีจำนวนเพิ่มขึ้น ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการหดตัว (Stiles, Caron and Lefkowitz, 1984) นอกจากนี้การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีดังกล่าวยังเพิ่ม active transport ของ Ca^{2+} เข้าสู่ sarcoplasmic reticulum ซึ่ง Ca^{2+} pump จะถูกกระตุ้นโดย phospholamban และการ phosphorylation กับ troponin I ไปมีผลกระตุ้นการจับของ Ca^{2+} กับ troponin C ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจหดตัว (แสดงในรูปที่ 4) (Robert and Matthew, 1992)

- แคลเซียมผ่านออกเซลล์ทาง Na^+ / Ca^{2+} exchanger ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ใช้ Na electrochemical gradient ในการขนส่ง Ca^{2+} ออกจากเซลล์ ดังนั้นการขับ Ca^{2+} ออกได้น้อยลงถ้ามี Na^+ ในเซลล์มากขึ้น หรือ membrane potential มี depolarization มากขึ้น (electrochemical gradient ของ Na^+ ลดลง) ทำให้ Ca^{2+} ภายในเซลล์เพิ่มขึ้น (Robert and Matthew, 1992) การให้สารในกลุ่ม cardiac glycoside มีกลไกการทำงานโดยไปยับยั้งเอนไซม์ $Na^+ - K^+$ ATPase ที่เยื่อผนังเซลล์ ทำให้ปริมาณ Na^+ ภายในเซลล์เพิ่มขึ้น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะขับ Na^+ ออกจากเซลล์โดยแลกเปลี่ยนกับ Ca^{2+} ผ่าน Na^+ / Ca^{2+} exchanger (Akera, and Brody, 1978) ดังแสดงในรูปที่ 4

2.) แคลเซียมที่ปลดปล่อยออกจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ มีกลไกที่เกี่ยวข้อง คือ

- Calcium-induced calcium release (CICR) เกิดจากแคลเซียมจากภายนอกเคลื่อนที่ผ่านเข้ามาภายในเซลล์ แล้วกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ (Fabiato and Fabiato., 1977) ในระยะที่ Ca^{2+} ผ่าน Ca channel เข้ามาในเซลล์ตาม electrochemical gradient แคลเซียมจำนวนนี้ไม่มากพอที่จะทำให้เกิดกล้ามเนื้อหัวใจเกิดการหดตัว แต่จะไปกระตุ้น junctional sarcoplasmic reticulum (SR) ให้หลั่ง Ca^{2+} จำนวนมากออกมาใน intracellular space ทำให้ Ca^{2+} เพิ่มขึ้นภายในเซลล์ CICR นี้ สามารถกระตุ้นโดย caffeine (Fabiato and Fabiato, 1977 ; Allen and Westerblad., 1995) และยับยั้งได้ด้วย ryanodine (Ito et al, 1986 ; Zucchi and Ronca-Testoni, 1997)

- Inositol triphosphate-induced calcium release (IP_3 ICR) เกิดจากการกระตุ้นตัวรับ แล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ IP_3 และ IP_3 ที่เพิ่มขึ้น มีผลไปกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจาก sarcoplasmic reticulum (Mikoshiba, 1993) โดย IP_3 ICR จะถูกควบคุมจากแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ (Katzung., 1998)

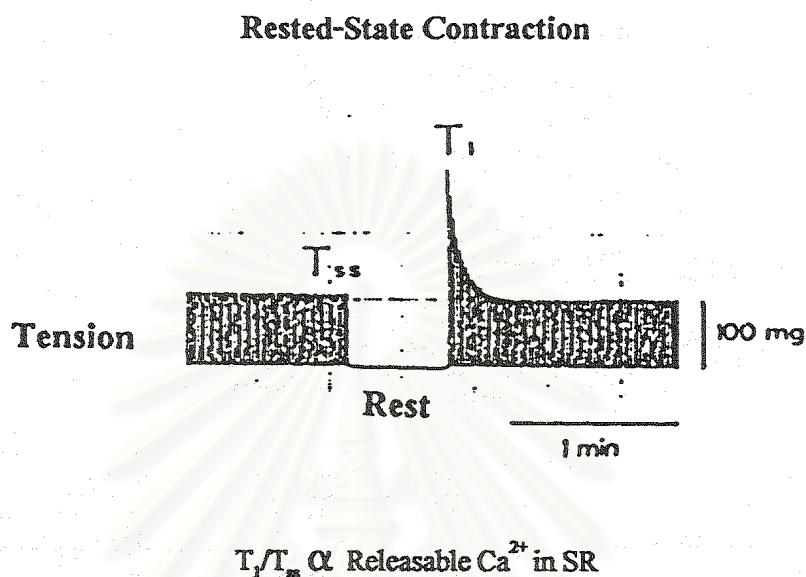


รูปที่ 4 แสดงการเคลื่อนของ Ca^{2+} ในกระบวนการ excitation-contraction coupling ของกล้ามเนื้อหัวใจ ($\beta\text{R} = \beta$ -Adrenergic receptor ; cAMP= cyclic adenosine monophosphate ; cAMP - PK= cyclic AMP – dependent protein kinase ; SR = sarcoplasmic reticulum) (Robert and Matthew , 1992)

Caffeine เป็นสารที่มีผลเพิ่มแรงหดตัวของหัวใจ จากการกระตุ้นโดยตรงที่บริเวณ SR ของกล้ามเนื้อหัวใจจึงส่งผลทำให้ไปเพิ่มทั้งความถี่และช่วงระยะเวลาในการเปิดประตูของ intracellular calcium channel ใน SR ให้ยาวนานขึ้น ผลที่ตามมาคือ ทำให้แคลเซียมเคลื่อนจากบริเวณภายใน SR เข้ามายัง cytosol ทำให้แคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้น กล้ามเนื้อหัวใจจึงหดตัวแรงขึ้น (Fabiato and Fabiato, 1977 ; Allen and Westerblad, 1995)

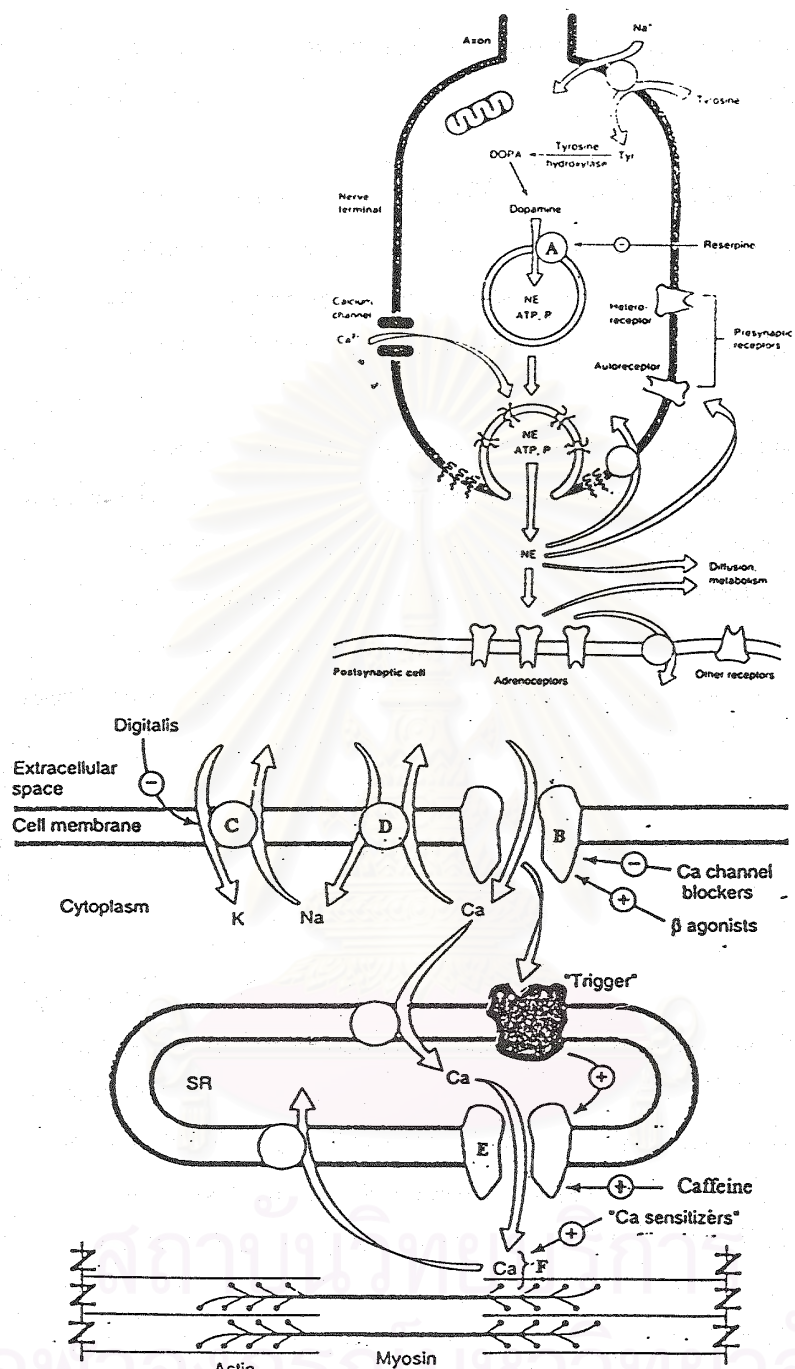
จากการศึกษาผลของ caffeine ต่อ intracellular calcium ใน SR ซึ่งใช้ papillary muscle ของหัวใจห้องล่างของหนูขาวที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า แล้วทำการหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลาระหว่าง 5 วินาที ถึง 10 นาที โดยใช้อัตราส่วนของ T_1/T_{ss} ซึ่ง T_1 คือแรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (Initial tension) และ T_{ss} คือแรงหดตัวในสภาวะปกติ (The steady-stated tension) อัตราส่วนของ T_1/T_{ss} จะแปรผันตามปริมาณของ Ca^{2+} ที่ปล่อยออกมาจาก SR (แสดงในรูปที่ 5) ถ้าหากอัตราส่วนของ T_1/T_{ss} มาก แสดงว่ามีแคลเซียมปล่อยออกมาจาก SR มาก แต่ถ้าอัตราส่วนน้อยลง แสดงว่าแคลเซียมจะปล่อยออกมาจาก SR น้อย จากผลการทดลองหลังให้ caffeine ไประยะหนึ่ง caffeine จะมีผลกระตุ้นการหลั่งแคลเซียมจาก SR ทำให้ปริมาณแคลเซียมใน SR ลดต่ำลง เมื่อกระตุ้นด้วยไฟฟ้าและภายหลังหยุด พบว่าแรงหดตัวครั้งแรกลดต่ำลง ทำให้ได้อัตราส่วนของ T_1/T_{ss} หลังให้

caffeine มีค่าต่ำ ซึ่งกล่าวได้ว่าปริมาณของแคลเซียมที่ปลดปล่อยออกมาจาก SR หลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้าครั้งแรกนั้นมีปริมาณน้อย (Yamato et al, 1996)



รูปที่ 5 แสดงแรงหดตัวครั้งแรกของ papillary muscle ในหัวใจห้องล่างภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ซึ่ง T_1 คือแรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (Initial tension) และ T_{ss} คือแรงหดตัวในสภาวะปกติ (The steady-stated tension) โดยใช้อัตราส่วน T_1/T_{ss} บ่งบอกถึงปริมาณ Ca^{2+} ที่ release ออกมาจาก sarcoplasmic reticulum (Yamato et al, 1996)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 6 แสดงตำแหน่งกลไกการออกฤทธิ์ที่อาจเป็นไปได้ของ CU763-16-04 ในกล้ามเนื้อหัวใจ

ผลของ CU763-16-04 ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจ อาจมีกลไกที่เกี่ยวข้อง ดังแสดงในรูปที่ 6 คือ

ตำแหน่ง **A** = Presynaptic การออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับ การเก็บสะสมของ Norepinephrine

ตำแหน่ง **B** = Voltage-gated calcium channel ยาที่ออกฤทธิ์ในตำแหน่งนี้เป็นกลุ่มของ β -agonist และ calcium channel blockers เช่น Nifedipine

ตำแหน่ง **C** = การออกฤทธิ์ผ่าน enzyme Na^+ / K^+ ATPase เช่นยาในกลุ่ม cardiac glycoside (digitalis)

ตำแหน่ง **D** = $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$ exchanger เป็นการแลกเปลี่ยนของโซเดียมและแคลเซียม เพื่อรักษาสมดุลของอออนภายในเซลล์ โดยอาศัยการทำงานผ่าน enzyme Na^+ / K^+ ATPase

ตำแหน่ง **E** = calcium channel ใน membrane ของ SR เป็นตำแหน่งที่มีการ released ของแคลเซียมใน SR ออกสู่ actin-myosin และ trigger เข้าสู่ขบวนการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ

ตำแหน่ง **F** = calcium sensitizers เป็นตำแหน่งของ ความไวของการตอบสนองต่อแคลเซียมที่ปลดปล่อยออกมาจาก SR เข้าสู่ actin-troponin-tropomyosin complex เพื่อให้ actin-myosin เกิดการหดตัวและคลายตัว

การวิจัยครั้งนี้จะทำการศึกษาผลของ CU763-16-04 ที่มีต่อตำแหน่ง A, B และ E

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ CU763-16-04 ต่อ β -adrenoceptor โดยใช้ Propranolol เป็นตัวยับยั้ง
2. เพื่อศึกษาว่า CU763-16-04 มีการออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับ การเก็บสะสมของ Norepinephrine โดยใช้ Tyramine เป็นตัวกระตุ้น และ pretreated ด้วย Reserpine
3. เพื่อศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ CU763-16-04 ต่อ Ca^{2+} influx จากภายนอกเซลล์โดยใช้ Nifedipine เป็นตัวยับยั้ง
4. เพื่อศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ CU763-16-04 ต่อการหลั่งแคลเซียมจาก SR เมื่อเปรียบเทียบกับ Caffeine

สมมุติฐาน

1. ถ้า CU763-16-04 มีการออกฤทธิ์กระตุ้นผ่าน β -adrenoceptor เมื่อทำการทดสอบด้วย Propranolol (nonselective β -antagonist) จะมีผลลดการทำงานของหัวใจทั้งอัตราการเต้นและแรงหดตัว
2. ถ้า CU763-16-04 มีกลไกการออกฤทธิ์ ขึ้นอยู่กับการเก็บสะสมของ Norepinephrine เมื่อทำการ pretreated ด้วย Reserpine จะทำให้อัตราการเต้นและแรงหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลงต่ำกว่ากลุ่มควบคุมที่ได้รับ CU763-16-04 แต่เพียงอย่างเดียว
3. ถ้า CU763-16-04 มีกลไกการออกฤทธิ์ เกี่ยวข้องกับการ influx ของแคลเซียมจากภายนอกเซลล์ เมื่อทำการทดสอบด้วย Nifedipine (calcium channel blocker) จะมีผลทำให้อัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจลดลง
4. ถ้า CU763-16-04 มีกลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการหลั่งแคลเซียมออกมาจาก SR การกระตุ้นด้วยไฟฟ้าครั้งแรกหลังจากหยุดกระตุ้น จะทำให้แรงหดตัวครั้งแรกลดลงกว่าเดิม

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ CU763-16-04 ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว
2. ทำให้ทราบถึงกระบวนการทางสรีรวิทยา ที่มีผลต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว
3. เป็นข้อมูลเบื้องต้นในการพิจารณาความเป็นไปได้ ในการพัฒนา CU763-16-04 มาใช้เป็นยาต่อไป

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

1. สัตว์ทดลอง

- หนูขาวสายพันธุ์ Wistar เพศผู้ น้ำหนักระหว่าง 250 – 300 กรัม จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล ตำบลศาลายา อำเภอนครชัยศรี จังหวัดนครปฐม
- ในแต่ละการศึกษาจะใช้สัตว์ทดลองจำนวน 8 ตัว ยกเว้นการทดลองเกี่ยวกับ NE 10^{-6} M. จะใช้หนู 3-6 ตัว และการทดลองเรื่องผลของ CU763-16-04 ต่อการหลั่งแคลเซียมจาก SR ที่กระตุ้นไฟฟ้าใช้หนู 9 ตัว

2. เครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย

- 2.1 Organ bath แบบ Double walled Harvard type ซึ่งประกอบด้วยหลอดแก้วสองชั้น ชั้นในบรรจุสารละลายหล่อเลี้ยง (physiological solution) ที่มีความจุ 20 ml และมีช่องเปิดให้แก๊ส carbogen (95% O₂ + CO₂) ผ่านเข้าได้ ชั้นนอกมีน้ำไหลเวียนซึ่งส่งมาจาก water bath โดยมี Thermoregulating water pump ทำหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิของหลอดแก้วชั้นในให้คงที่ที่ 37 ° C ตลอดเวลาการทดลอง
- 2.2 Water bath พร้อม Thermoregulating water pump
- 2.3 ตัวรับสัญญาณ isometric transducer (Grass Medical Instruments, Mass, USA) ส่งสัญญาณผ่าน preamplifiers และ amplifier บันทึกสัญญาณลงในเครื่อง physiograph และยังสามารถส่งสัญญาณผ่าน codar board ซึ่งจะปรับสัญญาณ analog เป็น digital สามารถบันทึกเก็บข้อมูลไว้ใน hard disk ของคอมพิวเตอร์ได้
- 2.4 เครื่องกระตุ้นไฟฟ้า Grass model และ platinum electrode
- 2.5 เครื่องชั่งละเอียด (Mettler basbal)
- 2.6 ชุดเครื่องมือผ่าตัดเล็ก (minor surgery instruments)
- 2.7 ลูกตุ้มน้ำหนัก 1 กรัม และ 3 กรัม

3. สารเคมี

3.1 สารทดลอง

- CU763-16-04 เป็นสารบริสุทธิ์ ที่สังเคราะห์โดย ผศ.ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช และคณะ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเตรียมในรูปสารละลาย ใช้ dimethylsulfoxide (DMSO) เป็นตัวทำละลาย

3.2 สารมาตรฐาน

- Propranolol	(Sigma chemical)
-Caffeine	(Sigma chemical)
- Tyramine	(Sigma chemical)
- Reserpine	(Sigma chemical)
-Nifedipine	(Sigma chemical)
- Norepinephrine	(Sigma chemical)

3.3 สารที่ใช้เป็นส่วนประกอบในสารละลาย Krebs-Henseleit Solution (KHS) ในอัตราส่วน มิลลิโมล (mmole) ต่อลิตร (Litre)

- Sodium chloride	118.00	mM
- Potassium chloride	4.70	mM
- Magnesium sulfate	1.20	mM
- Calcium chloride	2.52	mM
- Sodium bicarbonate	24.50	mM
- Potassium dihydrogen phosphate	1.18	mM
- Glucose	11.10	mM

3.4 Gas

- Carbogen gas (95% O₂ + 5% CO₂)

4. วิธีดำเนินการวิจัย

4.1 การเตรียมหัวใจห้องบนขวาและซ้ายจากหนูขาว (O'Neill et al,1990a ;Rubin et al ,1999 ; ประภาศรี, 2540)

ทำหนูให้สลบ โดยการตีบริเวณรอยต่อระหว่างต้นคอและศรีษะ แล้วดึงกระดูกคอให้หลุด (Cervical dislocation) หลังจากนั้นผ่าตัดโดยเปิดเข้าสู่ช่องท้อง เพื่อผ่านเข้าไปในช่องอก ทำการผ่าตัดเชื่อมหัวใจออกจนหมด จะเห็นหัวใจอย่างชัดเจน ใช้ปากคีบจับที่ Aorta แล้วใช้กรรไกรเลาะตัดแยกหัวใจออกมา โดยตัดบริเวณหลอดเลือดใหญ่ Aorta และ Vena cava นำหัวใจออกมาใส่ในภาชนะที่มีสารละลาย KHS และแก๊ส carbogen ใช้ปากคีบจับเบาๆ กระตุ้นให้หัวใจหดตัวเพื่อไล่เลือดภายในหัวใจห้องบนออกให้มากที่สุด แล้วจึงนำหัวใจมาใส่ใน petri dish ที่มีสารละลาย KHS และมีแก๊ส carbogen ผ่านตลอดเวลา ทำการผ่าตัดแยกหัวใจห้องบนออกจากหัวใจห้องล่าง รวมทั้งตัดเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ติดอยู่

จนหมด หลังจากนั้นจึงทำการตัดแยกหัวใจห้องบนขวาและซ้ายออกจากกัน โดยที่หัวใจห้องบนขวาต้องมีการเต้นอยู่ตลอดเวลา ก่อนทำการแขวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายจะ calibrate เครื่อง physiograph และถ่วงลูกตุ้มน้ำหนัก ที่ตะขอส่วนปลายของ force transducer โดยจะใช้น้ำหนัก 1 กรัม และ 3 กรัมตามลำดับ ปรับเพื่อให้ได้ความตึงตัวพอเหมาะประมาณ 1 กรัม หลังจากแขวนเนื้อเยื่อหัวใจเสร็จเรียบร้อยแล้ว

4.2 การแขวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวา (ดังแสดงในรูปที่ 7)

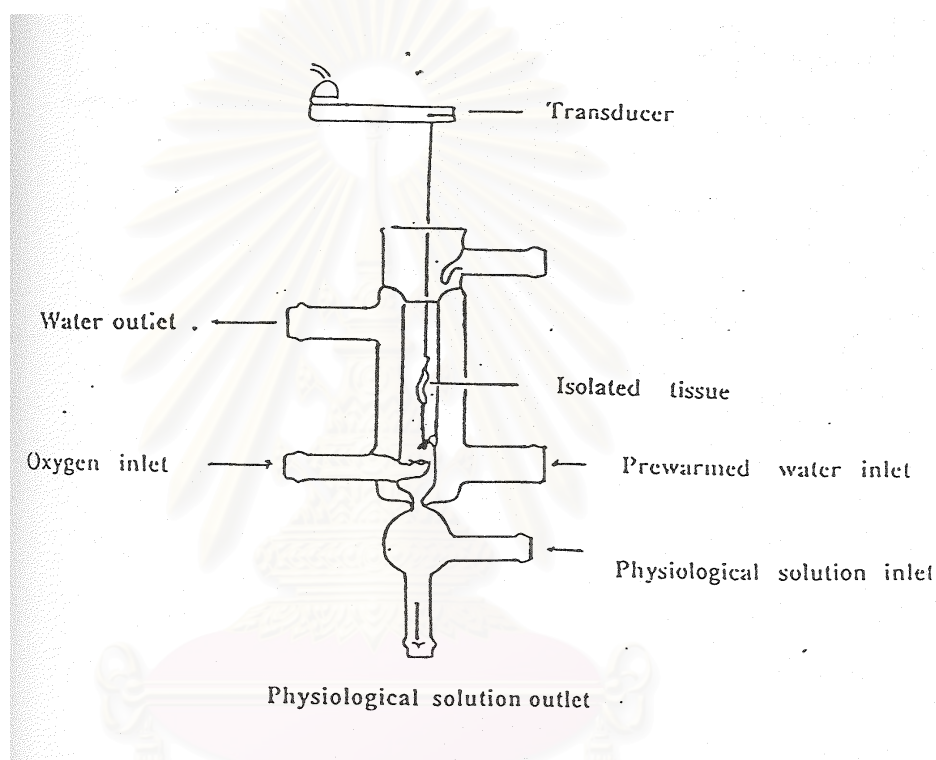
- ผูกปลายเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาทั้งสองด้านด้วยด้าย โดยให้มีทิศทางตามแนวแรงการหดตัวของเนื้อเยื่อหัวใจ
- ปลายข้างหนึ่งผูกเป็นห่วงขนาดพอควร นำลงไปเกี่ยวกับตะขอที่ด้านล่างของ organ bath ด้านใน ซึ่งภายใน organ bath จะบรรจุสารละลาย KHS ที่มีความจุ 20 ml และมีช่องเปิดให้แก๊ส carbogen ผ่านเข้าได้
- ปลายอีกด้านหนึ่งผูกกับ isometric transducer (Grass Medical Instruments, Mass, USA) โดยจะส่งสัญญาณผ่าน preamplifiers และ amplifier บันทึกสัญญาณลงในเครื่อง physiograph ซึ่งส่งสัญญาณผ่าน codar board จะปรับสัญญาณ analog เป็น digital สามารถบันทึกเก็บข้อมูลไว้ใน hard disk ของคอมพิวเตอร์ได้
- ปรับเนื้อเยื่อหัวใจให้มีความตึงตัว (tension) พอเหมาะประมาณ 1 กรัม เนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวานี้ ใช้ศึกษาอัตราการเต้นของหัวใจ โดยมีหน่วยวัดเป็นครั้งต่อนาที (beat per minute :BPM)

4.3 การแขวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนซ้าย (แสดงในรูปที่ 8)

- ผูกปลายของเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนซ้ายด้านหนึ่งด้วยด้าย ปลายอีกด้านหนึ่งของหัวใจห้องบนซ้าย เกี่ยวด้วยแท่ง platinum electrode ตามแนวแรงการหดตัวของเนื้อเยื่อหัวใจ แล้วนำลงไปใน organ bath อีกอันหนึ่ง ซึ่งบรรจุสารละลาย KHS ที่มีความจุ 20 ml และมีช่องเปิดให้แก๊ส carbogen ผ่านเข้าได้ จึงนำด้ายที่ผูกกับหัวใจไปผูกกับ isometric transducer (Grass Medical Instruments, Mass, USA) โดยจะส่งสัญญาณผ่าน preamplifiers และ amplifier บันทึกสัญญาณลงในเครื่อง physiograph ซึ่งส่งสัญญาณผ่าน codar board จะปรับสัญญาณ analog เป็น digital สามารถบันทึกเก็บข้อมูลไว้ใน hard disk ของคอมพิวเตอร์ได้
- ทำการต่อแท่ง platinum electrode กับเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าของ Grass model ใช้ศักย์ไฟฟ้าขนาด 5 โวลต์ (V) ช่วงระยะเวลาการกระตุ้นแต่ละครั้งเท่ากับ 5 มิลลิวินาที (msec) ความถี่ของการกระตุ้น 250 ครั้งต่อนาที (BPM) จะทำการกระตุ้นหัวใจห้องบนซ้ายด้วยไฟฟ้าตลอดการทดลอง ยกเว้นในการทดลองที่ 9 จะทำการกระตุ้นไฟฟ้าด้วยความถี่ 60 ครั้งต่อนาที และหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5 วินาที ถึง 10 นาที

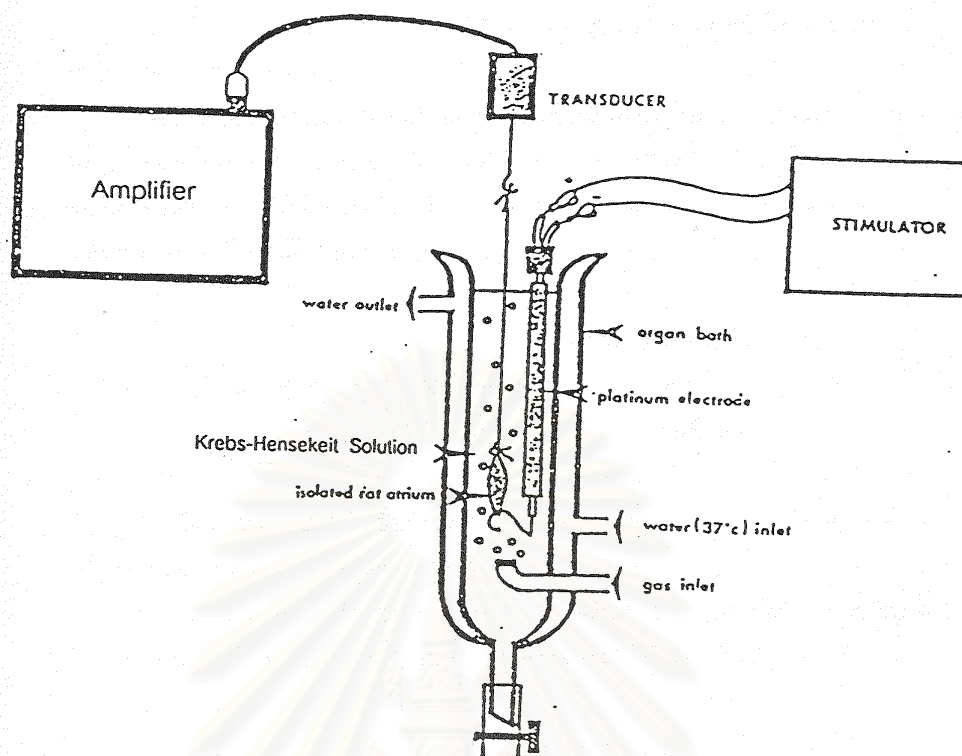
- ปรับให้เนื้อเยื่อหัวใจมีความตึงตัวพอเหมาะประมาณ 1 กรัม เนื้อเยื่อหัวใจห้องบนซ้ายนี้ ใช้ศึกษาแรงหดตัวของหัวใจ โดยมีหน่วยวัดเป็นกรัม (gram ; g)

เมื่อแขวนเนื้อเยื่อหัวใจเรียบร้อยแล้ว ก่อนทำการทดลองทุกครั้ง ต้องให้เนื้อเยื่อหัวใจ ปรับตัวอยู่ในภาวะการทำงานคงที่ก่อนประมาณ 30-45 นาที รอจนกระทั่งอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจคงที่ จึงเริ่มทำการทดลอง โดยบันทึกอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจทั้งก่อนและหลังให้สาร



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 7 แสดงลักษณะ Organ bath สำหรับการทดลองแขวนหัวใจห้องบนขวา



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 8 แสดงลักษณะ Organ bath สำหรับการทดลองแขวนหัวใจห้องบนซ้าย

5. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

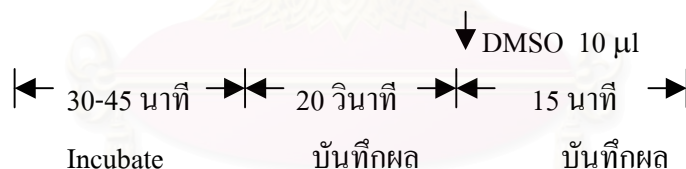
5.1 ศึกษา Cumulative dose ของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว (n = 3)

เมื่อ incubate จนกระทั่งหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่ บันทึกผล 20 วินาที เป็น control แล้วจึงให้ CU763-16-04 เป็น Cumulative dose (ขนาด 10^{-6} - 10^{-4} M.) โดยเริ่มให้ความเข้มข้นที่ต่ำก่อน ปล่อยให้หัวใจมีการหดตัวสูงสุด และจึงให้ขนาดความเข้มข้นสูงขึ้นเรื่อยๆ ที่หัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผลเป็นเวลา 15 นาที



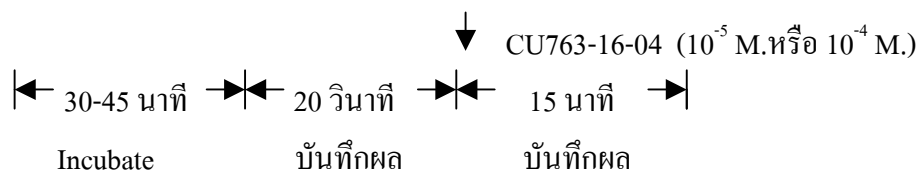
5.2 ศึกษาผลของ DMSO ซึ่งเป็นตัวทำละลายของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว (n = 8)

เมื่อ incubate จนกระทั่งหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่ บันทึกผล 20 วินาที เป็น control แล้วจึงให้ DMSO ขนาด $10 \mu\text{l}$ ที่หัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผลเป็นเวลา 15 นาที



5.3 ศึกษาผลของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาวเมื่อเทียบกับหนูขาวกลุ่มที่ได้รับ DMSO (n = 8)

เมื่อ incubate จนกระทั่งหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่ บันทึกผล 20 วินาที เป็น control แล้วจึงให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. ที่หัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผลเป็นเวลา 15 นาที (ส่วนการทดลองให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. ทำเช่นเดียวกัน เพียงแต่เปลี่ยนจากให้ขนาด 10^{-5} M. เป็น 10^{-4} M. ในแต่ละ organ bath)



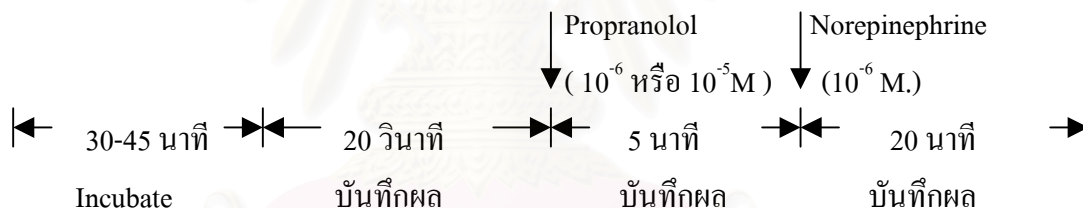
6. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ต่อการทำงานของหัวใจผ่าน β -adrenoceptor

6.1 ศึกษาผลของ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-6} M. (n = 5) หรือ propranolol ขนาด 10^{-5} M. (n = 6) ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. เพียงอย่างเดียว (n = 3)

- เมื่อ incubate จนกระทั่งหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่ บันทึกผล 20 วินาที เป็น control แล้วจึงให้ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. ที่หัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 20 นาที

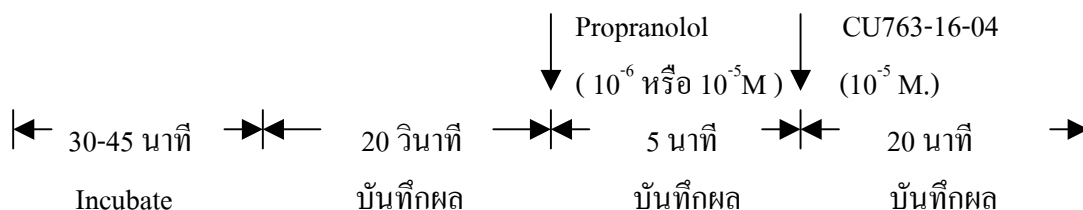


- ทำการ incubate จนกระทั่งหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่ บันทึกผลเป็น control 20 วินาที แล้วจึงให้ propranolol ขนาด 10^{-6} M. (Coleman and Somerville, 1977) ทิ้งให้ออกฤทธิ์ 5 นาที จึงเริ่มให้ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. บันทึกผลการทดลอง 20 นาที (ส่วนการให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M. จะทำการทดลองเช่นเดียวกัน โดยเปลี่ยนจาก propranolol ขนาด 10^{-6} M. เป็น 10^{-5} M. (Coleman and Somerville, 1977) ในแต่ละ organ bath)



6.2 ศึกษาผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-6} M. หรือ propranolol ขนาด 10^{-5} M. ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว (n = 8) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว

เมื่อทำการ incubate จนกระทั่งหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่ บันทึกผลเป็น control 20 วินาที แล้วจึงให้ propranolol ขนาด 10^{-6} M. ทิ้งให้ออกฤทธิ์ 5 นาที จึงเริ่มให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. บันทึกผลการทดลอง 20 นาที (ส่วนการให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M. จะทำการทดลองเช่นเดียวกัน โดยเปลี่ยนจาก propranolol ขนาด 10^{-6} M. เป็น 10^{-5} M. ในแต่ละ organ bath)



7. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการเก็บสะสมของ norepinephrine

7.1 ศึกษาผลของ tyramine ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว ($n = 8$)

เมื่อ incubate จนกระทั่งหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่ บันทึกผล 20 วินาที เป็น control แล้วจึงให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M. (Furchgott et al, 1963) เพียงอย่างเดียว บันทึกผลการทดลองเป็นเวลา 20 นาที

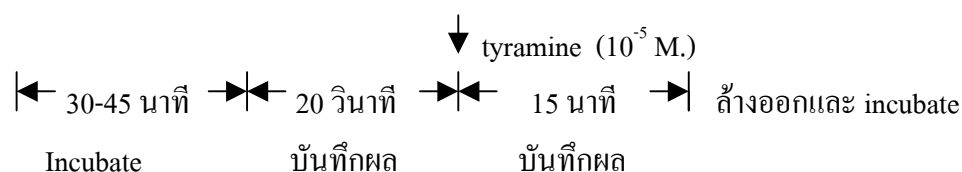


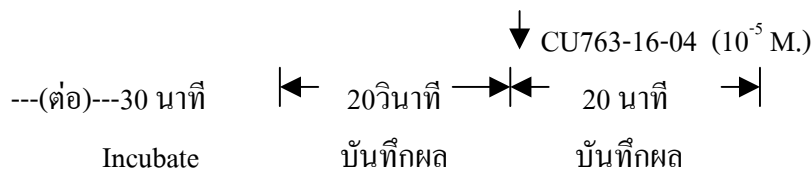
7.2 ศึกษาผลของ tyramine และ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ pretreated ด้วย reserpine ($n = 8$)

ฉีด reserpine ขนาด 5 mg/kg/day (Sjostrand and Swedin, 1968 ; ปรากฏศรี, 2540) ทาง IP วันละครั้ง เป็นเวลา 2 วัน เมื่อครบวันที่ 2 นำหนูมาแยกเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้าย ดังข้างต้น ที่กล่าวมาแล้วในหัวข้อที่ 4.1, 4.2 และ 4.3

- ศึกษาผลของ tyramine ขนาด 10^{-5} M. ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายในหนูขาวที่ pretreated ด้วย reserpine เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหนูขาวที่ได้รับ tyramine ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว (ในหัวข้อที่ 7.1) ต่อจากนั้นศึกษาผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายในหนูขาวที่ pretreated ด้วย reserpine และได้รับ tyramine ขนาด 10^{-5} M. มาแล้ว โดยใช้หนูขาวตัวเดียวกัน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มหนูขาวที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว

เมื่อ incubate จนกระทั่งหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่ แล้วบันทึกผล 20 วินาที เป็น control แล้วจึงให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M. บันทึกผลเป็นเวลา 15 นาที แล้วล้างออกด้วยสารละลาย KHS ทุก 15 นาที จำนวน 2 ครั้ง ทำการ incubate เป็นเวลา 30 นาที ต่อจากนั้นบันทึกผล 20 วินาทีเป็น control แล้วจึงให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. บันทึกผล 20 นาที

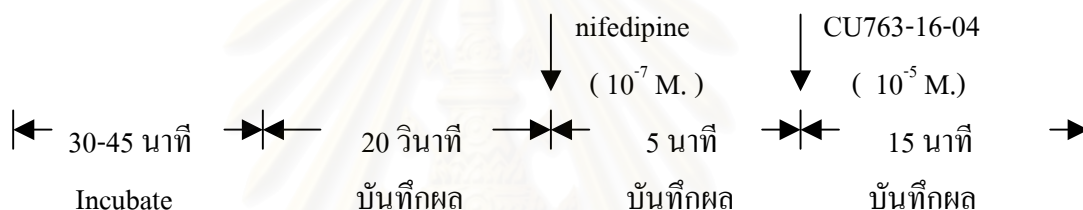




8. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ Ca^{2+} influx จากภายนอกเซลล์

- ศึกษาผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว (n = 8)

เมื่อทำการ incubate จนกระทั่งหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่ บันทึกผลเป็น control 20 วินาที แล้วจึงให้ nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ทิ้งให้ออกฤทธิ์ 5 นาที จึงเริ่มให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. บันทึกผลการทดลอง 15 นาที

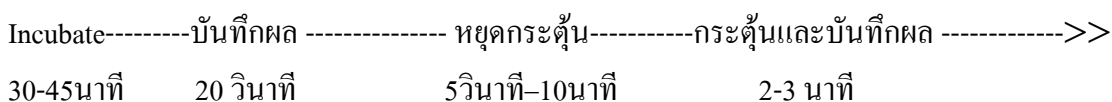


9. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการหลังแคลเซียมจาก Sarcoplasmic reticulum (SR) ของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า

9.1 ศึกษาผลของ Caffeine ต่อการหลังแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว (n = 9)

เมื่อทำการ incubate จนกระทั่งหัวใจห้องบนซ้ายมีการหดตัวคงที่ บันทึกผลเป็น control 20 วินาที จะกระตุ้นไฟฟ้าตลอดโดยใช้ศักย์ไฟฟ้าขนาด 5 โวลต์ ความถี่ของการกระตุ้น 60 ครั้งต่อ นาที จึงหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในช่วงระยะเวลา 5 วินาที ถึง 10 นาที แล้วกระตุ้นด้วยไฟฟ้าต่อบันทึกผลการทดลองเป็นเวลา 2-3 นาที หลังจากนั้นทำการ incubate จนกระทั่งหัวใจมีการทำงานคงที่ จึงให้ caffeine ขนาด 10^{-2} M. (Yamato et al, 1996) และบันทึกผลการทดลองเป็นเวลา 3-5 นาที ในขณะที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้าตลอด จะหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าระหว่างเวลา 5 วินาที ถึง 10 นาที แล้วกระตุ้นด้วยไฟฟ้าต่อบันทึกผลการทดลองเป็นเวลา 2-3 นาที

↓ กระตุ้นตลอด



↓ กระตุ้นตลอด

<<-----พัก-----caffeine + บัณฑิตกผล-----หยุดกระตุ้น-----กระตุ้นและบัณฑิตกผล
5 นาที (10⁻² M.) 3-5 นาที 5 วินาที-10 นาที 2-3 นาที

9.2 ศึกษาผลของ CU763-16-04 ต่อการหลังแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว (n = 9)

เมื่อทำการ incubate จนกระทั่งหัวใจห้องบนซ้ายมีการหดตัวครั้งที่ บัณฑิตกผลเป็น control 20 วินาที (ทำการทดลองเหมือนข้อ 9.1) จะหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในช่วงระหว่างเวลา 5 วินาที ถึง 10 นาที แล้วกระตุ้นด้วยไฟฟ้าต่อ บัณฑิตกผลการทดลองเป็นเวลา 2-3 นาที หลังจากนั้นทำการ incubate จนกระทั่งหัวใจมีการทำงานลงที่จึงให้ CU763-16-04 ขนาด 10⁻⁵ M. บัณฑิตกผลการทดลองเป็นเวลา 3 นาที ในขณะที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้าตลอด จะหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าระหว่างเวลา 5 วินาที ถึง 10 นาที และกระตุ้นด้วยไฟฟ้าต่อ บัณฑิตกผลการทดลองเป็นเวลา 2-3 นาที

↓ กระตุ้นตลอด

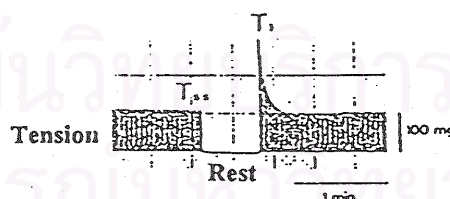
Incubate-----บัณฑิตกผล ----- หยุดกระตุ้น-----กระตุ้นและบัณฑิตกผล ----->>
30-45 นาที 20 วินาที 5 วินาที-10 นาที 2-3 นาที

↓ กระตุ้นตลอด

<<-----พัก----- CU763-16-04 + บัณฑิตกผล-----หยุดกระตุ้น-----กระตุ้นและบัณฑิตกผล
5 นาที (10⁻⁵ M.) 3 นาที 5 วินาที-10 นาที 2-3 นาที

- การศึกษาผลต่อการหลังแคลเซียมจาก SR ในหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า

Post-rest contraction (PRC)



$$T_1 / T_{ss} \propto \text{Releasable Ca}^{2+} \text{ in SR}$$

โดยใช้อัตราส่วนของ T_1 คือ แรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (Initial tension)

T_{ss} คือ แรงหดตัวในสภาวะปกติ (The steady-state tension)

นำค่าเฉลี่ยของอัตราส่วนที่ได้จากการวัด PRC มาเปรียบเทียบกับก่อนและหลังการให้ caffeine หรือ CU763-16-04 ในหนูกลุ่มเดียวกัน

10. การวิเคราะห์ข้อมูล

1. ผลการทดลองในตารางแสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา (BPM) และแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย (Gm) ของหนูขาวรายงานเป็นค่าเฉลี่ย (\bar{X}) \pm ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (SEM) ส่วนผลการทดลองในกราฟแสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา และแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย ของหนูขาว รายงานเป็นค่าเฉลี่ยร้อยละ \pm ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ยร้อยละ (% response \pm standard error of the means of % response)
2. เปรียบเทียบ % ความแตกต่างระหว่างก่อนและหลังให้สารเดียวกัน โดยใช้ parametric (student's paired-t-test) หรือ non-parametric (Wilcoxon rank sum test) ขึ้นอยู่กับค่า Normality test
3. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของ % ความแตกต่างเมื่อให้สารต่างกัน โดยใช้ parametric (student's unpaired-t-test) หรือ non-parametric (Mann-whitney rank sum test) ขึ้นอยู่กับค่า Normality test
4. ศึกษาการเปลี่ยนแปลง T_1 / T_{ss} ก่อนและหลังให้ caffeine หรือ CU763-16-04 โดยใช้ student's paired-t-test โดยแสดงค่าเฉลี่ย (\bar{X}) \pm ความคลาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (SEM)
5. พิจารณาค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95 % ($P < 0.05$) ขึ้นไป

บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

ผลการทดลองและการวิเคราะห์ข้อมูล

1.) ผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว

1.1 ผลการศึกษา Cumulative dose ของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว

ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา

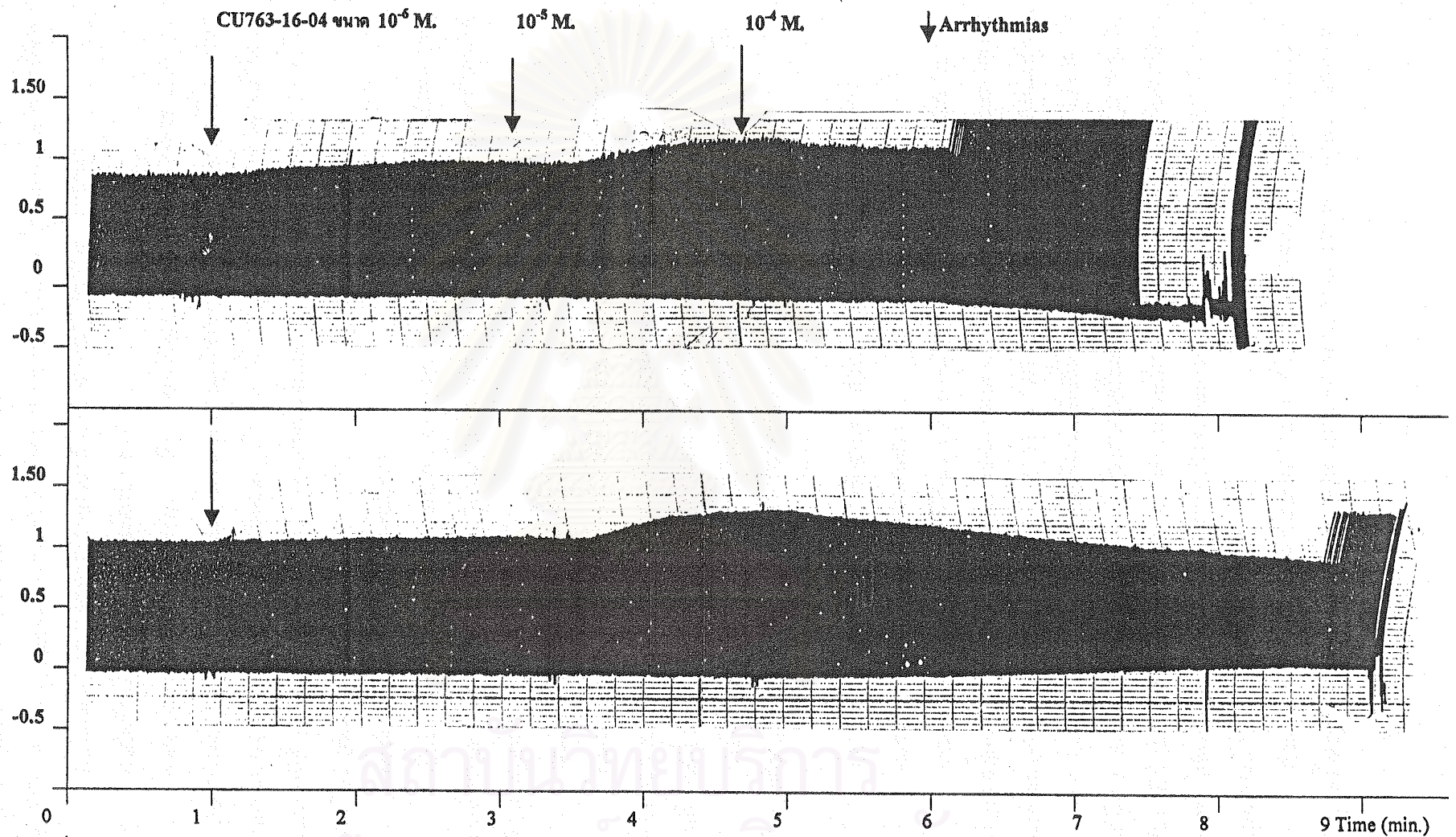
จากการทดลองให้ CU763-16-04 เป็น Cumulative dose จากขนาด 10^{-6} M. ถึง 10^{-4} M. ในหนูขาว 3 ตัว พบว่า เมื่อให้ขนาด 10^{-6} M. ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนจะขาลดลง (-2.78 6 2.78 %) จากนั้นเพิ่มขนาดเป็น 10^{-5} M. อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวายังลดลง (-8.466 2.30 %) และเพิ่มขนาดเป็น 10^{-4} M. อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวายังลดลงเรื่อยๆ (-12.756 2.19 %) ภายหลังให้สารแบบสะสมครบทั้ง 3 ขนาดจะพบ การเกิด cardiac arrhythmias ในหนูทั้ง 3 ตัวและหัวใจจะหยุดเต้น (ดังแสดงในรูปที่ 9) โดยหนูตัวที่ 1 จะเกิด arrhythmias ภายหลังให้สารครบ ประมาณ 1.30 นาที และหัวใจหยุดเต้นในนาทีที่ 8 หนูตัวที่ 2 จะเกิด arrhythmias ภายหลังให้สารครบ ประมาณ 1 นาที และหัวใจหยุดเต้นในนาทีที่ 3 หนูตัวที่ 3 จะเกิด arrhythmias ภายหลังให้สารครบ ประมาณ 5 นาที และหัวใจหยุดเต้นในนาทีที่ 6

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา

เมื่อให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-6} M. พบว่าค่าเฉลี่ยของแรงหดตัวจะเพิ่มขึ้น (5.5562.86 %) เมื่อเทียบกับ control จากนั้นเพิ่มขนาดสารเป็น 10^{-5} M. แรงหดตัวจะเพิ่มขึ้น (42.386 5.52 %) และเพิ่มขนาดสะสมเป็น 10^{-4} M. แรงหดตัวจะยังคงเพิ่มขึ้น (38.106 15.31 %) แต่แรงหดตัวจะลดลงจากขนาดความเข้มข้นเดิม เมื่อเปรียบเทียบกับอัตราการเต้นของหัวใจ แรงหดตัวที่เพิ่มสูงขึ้นจะเป็นไปพร้อมกันกับ อัตราการเต้นของหัวใจลดลงและเกิด arrhythmias แล้วหยุดเต้นในที่สุด (ดังแสดงในรูปที่ 9)

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย

เมื่อให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-6} M. พบว่าค่าเฉลี่ยของแรงหดตัวจะเพิ่มขึ้น (3.3061.69 %) เมื่อเทียบกับ control จากนั้นเพิ่มขนาดสารเป็น 10^{-5} M. แรงหดตัวจะเพิ่มขึ้น (28.226 4.22 %) และเพิ่มขนาดสะสมเป็น 10^{-4} M. แรงหดตัวจะยังคงเพิ่มขึ้น (3.676 7.48 %) แต่ลดลงจากขนาดความเข้มข้นเดิมและลดลงเรื่อยๆในเวลาต่อมา ภายหลังให้สารแบบสะสมครบทั้ง 3 ขนาดจะพบ การเกิด cardiac arrhythmias ในหนูทั้ง 3 ตัวและหัวใจจะหยุดเต้น (ดังแสดงในรูปที่ 9) โดยหนูตัวที่ 1 จะเกิด arrhythmias ภายหลังให้สารครบ ประมาณ 8 นาที และหัวใจหยุดเต้น ในนาทีที่ 10



รูปที่ 9 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากได้รับ CU763-16-04 10^{-5} M. เป็น Cumulative dose (ขนาด 10^{-6} M. ถึง 10^{-4} M)

หนูตัวที่ 2 จะเกิด arrhythmias ภายหลังให้สารครบ ประมาณ 6 นาที และหัวใจหยุดเต้น ในนาทีที่ 9 หนูตัวที่ 3 จะเกิด arrhythmias ภายหลังให้สารครบ ประมาณ 8 นาที และหัวใจหยุดเต้น ในนาทีที่ 9

1.2 ผลของ DMSO ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว

ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา

จากการทดลองในหนูขาวจำนวน 8 ตัว ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นปกติก่อนให้สาร (269 6 11.10) ครั้งต่อนาที ภายหลังได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l อัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ในนาทีแรก (1.116 0.73 %) จากนั้นจึงค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนถึงนาทีที่ 7 (2.98 6 1.30 %) แล้วจึงลดลง ในนาทีที่ 8 (1.76 6 1.25 %) และค่อยๆ กลับเพิ่มขึ้นอีกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (4.316 1.91 %) ในนาทีที่ 15 (ดังแสดงในกราฟที่ 1)

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา

เมื่อให้ DMSO ขนาด 10 μ l พบว่าแรงหดตัวของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลงในนาทีแรก หลังจากนั้นจะลดลงในนาทีที่ 2 (-0.396 0.39 %) จนถึงนาทีที่ 15 (-6.096 3.41 %) ดังแสดงในกราฟที่ 1 และรูปที่ 10

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย

แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l จะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีที่ 1 และ 2 (0.22 6 0.71 %) มีค่าเฉลี่ยเท่ากัน หลังจากนั้นจะลดลงในนาทีที่ 3 (-0.706 0.70 %) จนถึงนาทีที่ 15 (-2.986 2.15 %) ดังแสดงในกราฟที่ 2 และรูปที่ 10

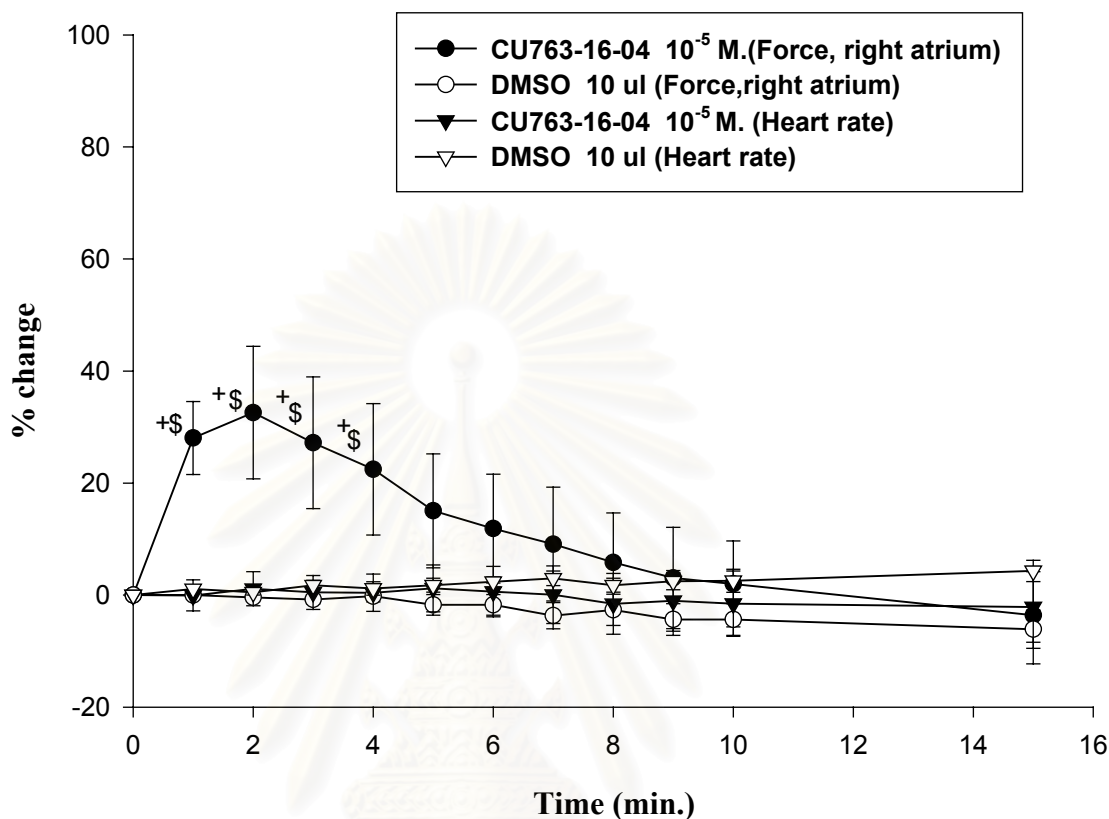
การให้ DMSO ขนาด 10 μ l พบว่าไม่มีผลทำให้แรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย มีการเปลี่ยนแปลงอย่างเด่นชัด (แสดงผลในกราฟที่ 1 และ 2)

1.3 ผลของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว

ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา

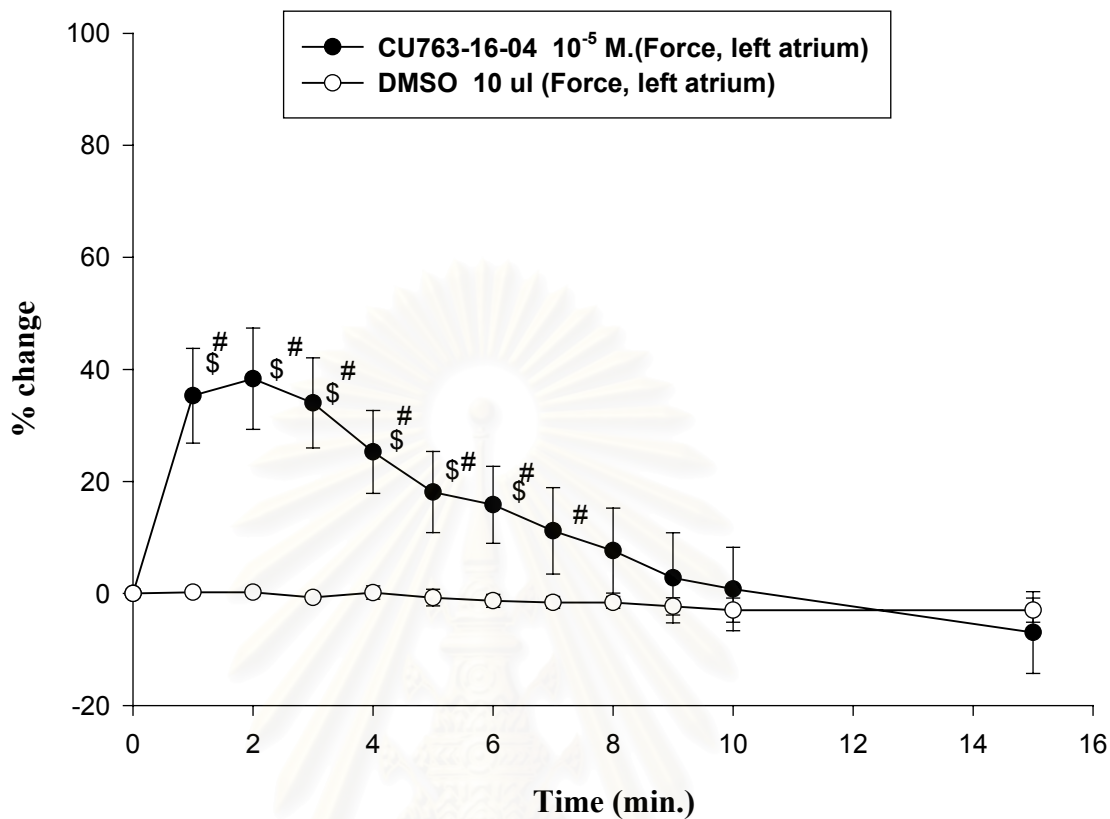
จากการทดลองในหนูขาวปกติจำนวน 8 ตัว ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นปกติก่อนให้สาร (267 6 10.33) ครั้งต่อนาที ภายหลังได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงใน นาทีแรก (-0.05 6 2.75 %) แล้วจึงเพิ่มขึ้น (1.13 6 3.06 %) ในนาทีที่ 2 แล้วลดลงอีกในนาทีที่ 3 (0.47 6 3.04 %) และ 4 (0.43 6 3.33 %) จึงกลับเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (1.21 6 4.18 %) ใน นาทีที่ 5 หลังจากนั้นอัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงเรื่อยๆ จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-2.12 6 6.31 %) ใน นาทีที่ 15 (ดังแสดงในกราฟที่ 3) พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาหลังได้รับสารมีการ เปลี่ยนแปลงเล็กน้อย โดยไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม DMSO ($P > 0.05$) ดังแสดง ในตารางที่ 1

ส่วนการให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นปกติก่อนให้สาร (276 6 5.07) ครั้งต่อนาที ภายหลังให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจมีการลด



กราฟที่ 1 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 ul. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10⁻⁵ M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

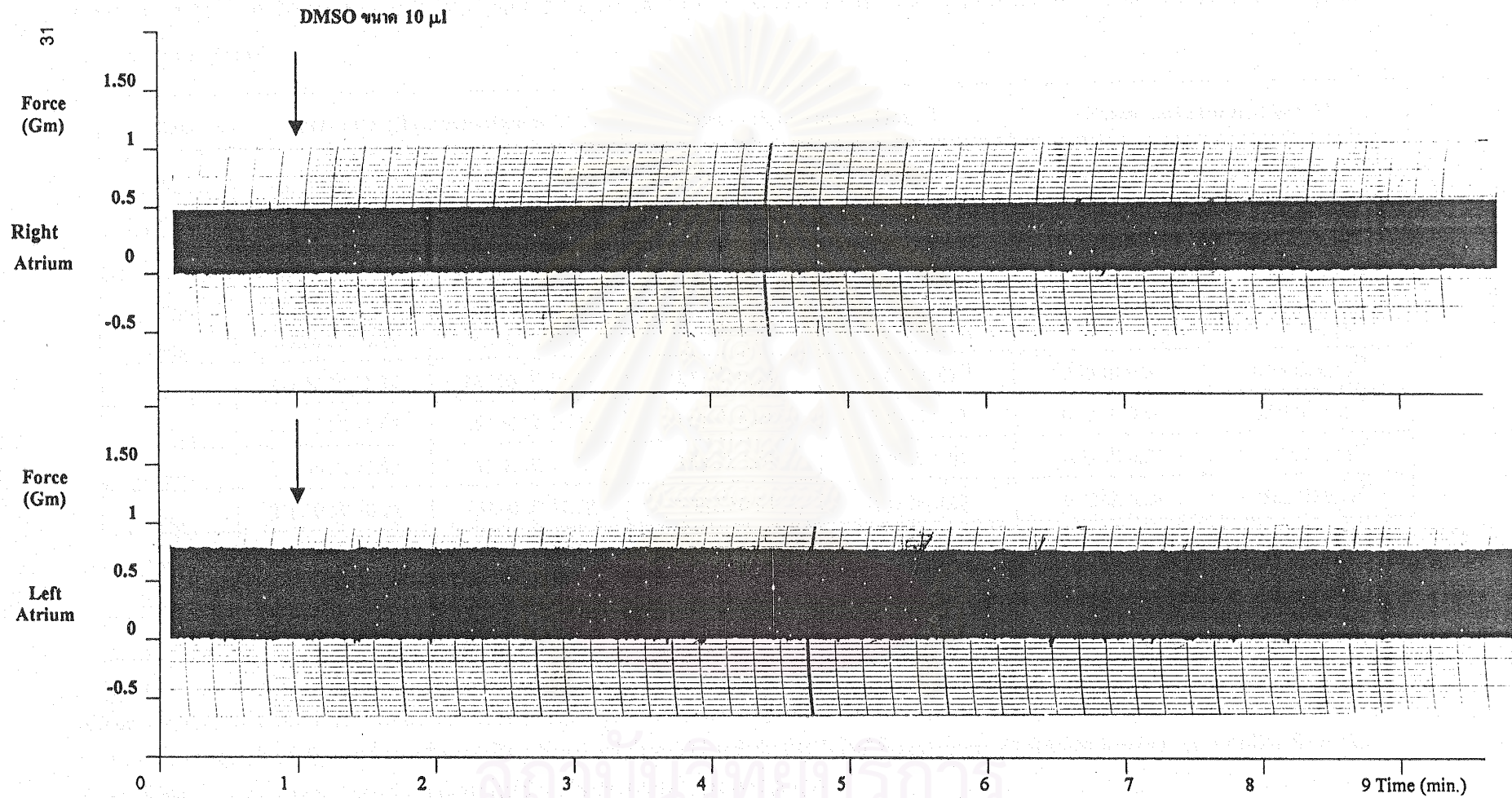
เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test จะใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = +
เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับ DMSO โดยใช้ unpaired- t-test จะใช้ Mann-Whitney rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = \$



กราฟที่ 2 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 ul. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10⁻⁵ M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T

เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับ DMSO โดยใช้ unpaired- t-test จะใช้ Mann-Whitney rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = \$



รูปที่ 10 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากได้รับ DMSO ขนาด 10 µl

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 ผลการให้ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว (n=8) (Means \pm SEM)

Time	Heart rate (Beat per minute) **		Force , right atrium (Gm) **		Force , left atrium (Gm) **	
	DMSO	CU763-16-04 10^{-5} M.	DMSO	CU763-16-04 10^{-5} M.	DMSO	CU763-16-04 10^{-5} M.
Control	268.50 \pm 11.10	267.00 \pm 10.33	0.58 \pm 0.04	0.55 \pm 0.08	0.73 \pm 0.07	0.60 \pm 0.10
1 min.	271.50 \pm 11.55	265.50 \pm 07.67	0.58 \pm 0.04	0.69 \pm 0.10 ^{\$}	0.73 \pm 0.08	0.79 \pm 0.14 ^{\$T}
2 min.	270.00 \pm 12.00	268.50 \pm 07.84	0.58 \pm 0.04	0.70 \pm 0.09 ^{\$}	0.73 \pm 0.08	0.81 \pm 0.14 ^{\$T}
3 min.	273.00 \pm 10.82	267.00 \pm 09.00	0.58 \pm 0.04	0.67 \pm 0.07 ^{\$}	0.73 \pm 0.07	0.78 \pm 0.13 ^{\$T}
4 min.	271.50 \pm 11.32	267.00 \pm 10.33	0.58 \pm 0.04	0.64 \pm 0.07 ^{\$}	0.73 \pm 0.08	0.75 \pm 0.13 ^{\$T}
5 min.	273.00 \pm 11.05	268.50 \pm 10.38	0.58 \pm 0.04	0.60 \pm 0.07	0.73 \pm 0.08	0.70 \pm 0.12 ^{\$T}
6 min.	274.50 \pm 10.50	267.00 \pm 11.73	0.58 \pm 0.04	0.59 \pm 0.07	0.72 \pm 0.07	0.68 \pm 0.11 ^{\$T}
7 min.	276.00 \pm 10.14	267.00 \pm 12.78	0.56 \pm 0.04	0.57 \pm 0.07	0.72 \pm 0.07	0.65 \pm 0.11 ^T
8 min.	273.00 \pm 11.05	262.50 \pm 13.11	0.57 \pm 0.04	0.56 \pm 0.07	0.72 \pm 0.07	0.63 \pm 0.11
9 min.	274.50 \pm 09.74	264.00 \pm 13.22	0.56 \pm 0.04	0.54 \pm 0.07	0.71 \pm 0.07	0.61 \pm 0.11
10 min.	274.50 \pm 09.74	262.50 \pm 14.06	0.56 \pm 0.04	0.54 \pm 0.06	0.71 \pm 0.07	0.60 \pm 0.10
15 min.	279.00 \pm 08.71	261.00 \pm 15.83	0.55 \pm 0.04	0.51 \pm 0.06	0.71 \pm 0.07	0.55 \pm 0.10

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = ตามลำดับ เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับ DMSO โดยใช้ unpaired-t-test ใช้ Mann-Whitney rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = \$ (** = ค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) เมื่อคิดจาก % change)

ลงตั้งแต่นาทีแรก (-8.00 ± 3.26 %) จนถึงนาทีที่ 15 (-7.69 ± 3.91 %) ดังแสดงในกราฟที่ 4 ภาย หลังได้รับสารพบว่า ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาอย่างชัดเจน แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1, 10 และ 15 ตามลำดับ (ดัง แสดงในตารางที่ 2)

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา

เมื่อให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. พบว่าแรงหดตัวของหัวใจจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (28.04 ± 6.51 %) และเพิ่มขึ้นอีกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (32.57 ± 11.82 %) ในนาทีที่ 2 หลังจากนั้นแรง หดตัวจะค่อยๆ ลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-3.58 ± 8.68 %) ในนาทีที่ 15 (ดังแสดงในกราฟที่ 3 และ รูปที่ 11) หลังจากให้สารแรงหดตัวห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้น โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง สถิติจากกลุ่ม DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1 ถึง 4 ดังแสดงในตารางที่ 1

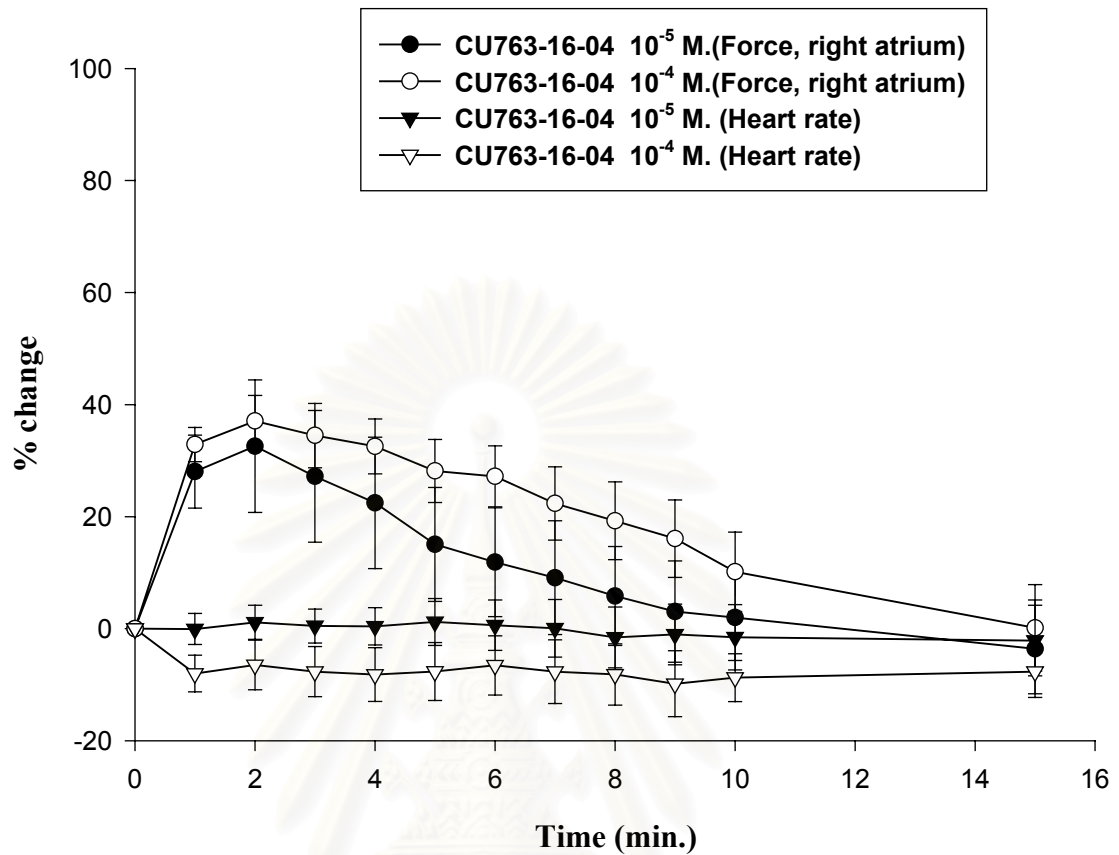
การให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. พบว่าแรงหดตัวของหัวใจจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (32.87 ± 3.06 %) และเพิ่มขึ้นอีกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (37.07 ± 4.56 %) ในนาทีที่ 2 หลังจากนั้นแรง หดตัวจะค่อยๆ ลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (0.14 ± 7.71 %) ในนาทีที่ 15 (ดังแสดงในกราฟที่ 3 และ รูปที่ 12) หลังจากให้สารแรงหดตัวห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้น แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจาก กลุ่ม DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1 ถึง 9 (ดังแสดงในตารางที่ 2)

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย

แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. จะเพิ่มขึ้นทันทีใน นาทีแรก (35.31 ± 8.45 %) และจะเพิ่มขึ้นอีกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (38.35 ± 9.05 %) ในนาทีที่ 2 หลัง จากนั้นแรงหดตัวจะลดลงเรื่อยๆ โดยมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-6.96 ± 7.28 %) ในนาทีที่ 15 (ดังแสดงใน กราฟที่ 4 และรูปที่ 11) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1 ถึง 6 (ดังแสดงในตารางที่ 1)

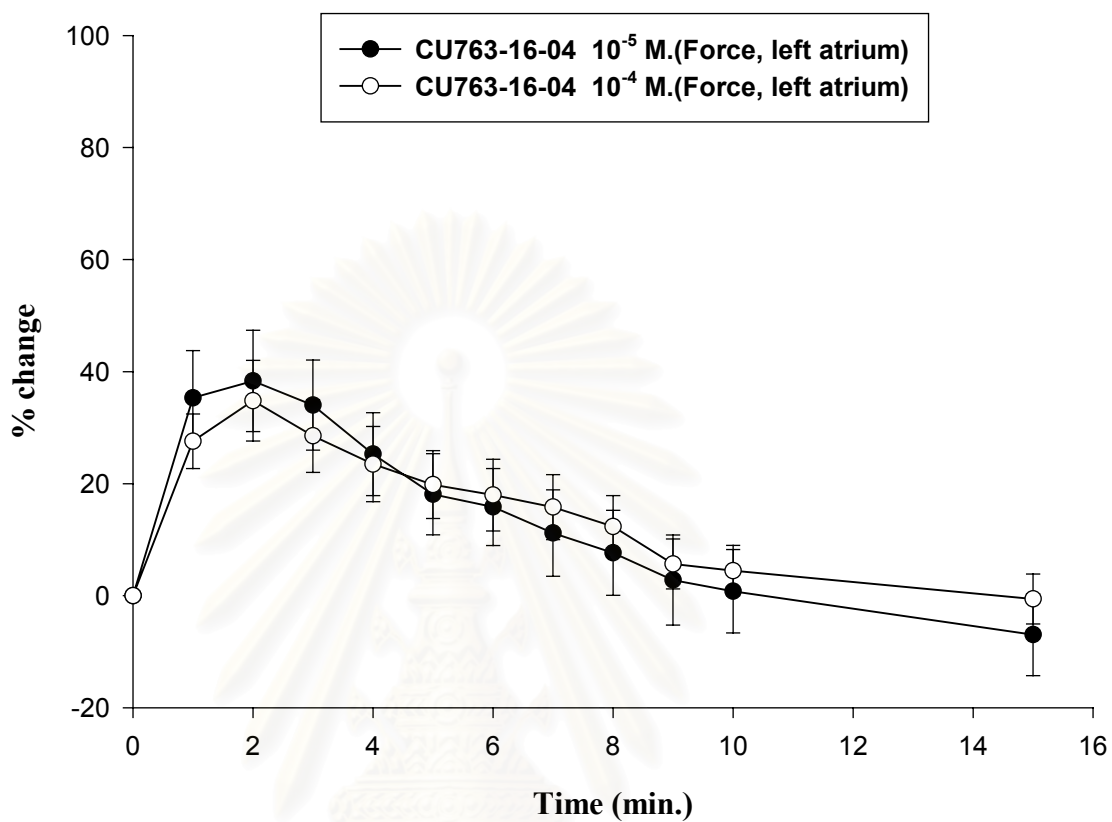
แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. จะเพิ่มขึ้นทันทีใน นาทีแรก (27.57 ± 4.86 %) และจะเพิ่มขึ้นอีกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (34.80 ± 7.21 %) ในนาทีที่ 2 หลัง จากนั้นแรงหดตัวจะลดลงเรื่อยๆ โดยมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-0.58 ± 4.46 %) ในนาทีที่ 15 (ดังแสดงใน กราฟที่ 4 และรูปที่ 12) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1 ถึง 8 (ดังแสดงในตารางที่ 2)

เมื่อนำผลของการให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. และ 10^{-4} M. มาเปรียบเทียบกัน (แสดงผล ดังกราฟที่ 3 และ 4) อาจกล่าวได้ว่า CU763-16-04 มีผลเพิ่มแรงหดตัวไม่เป็นไปตามปริมาณความ เข้มข้นของสารที่ได้รับ ซึ่งการที่ปริมาณความเข้มข้นสูงกว่าทำให้แรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เพิ่มมากกว่า อาจเป็นเพราะจุดที่เพิ่มสูงสุดของสารแต่ละขนาดนั้นไม่เหมือนกันผลที่ได้ของสารทั้ง สองขนาดไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา ลดลงภายหลังได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. และเพิ่มขึ้นจากระดับปกติเล็กน้อยเมื่อได้รับ



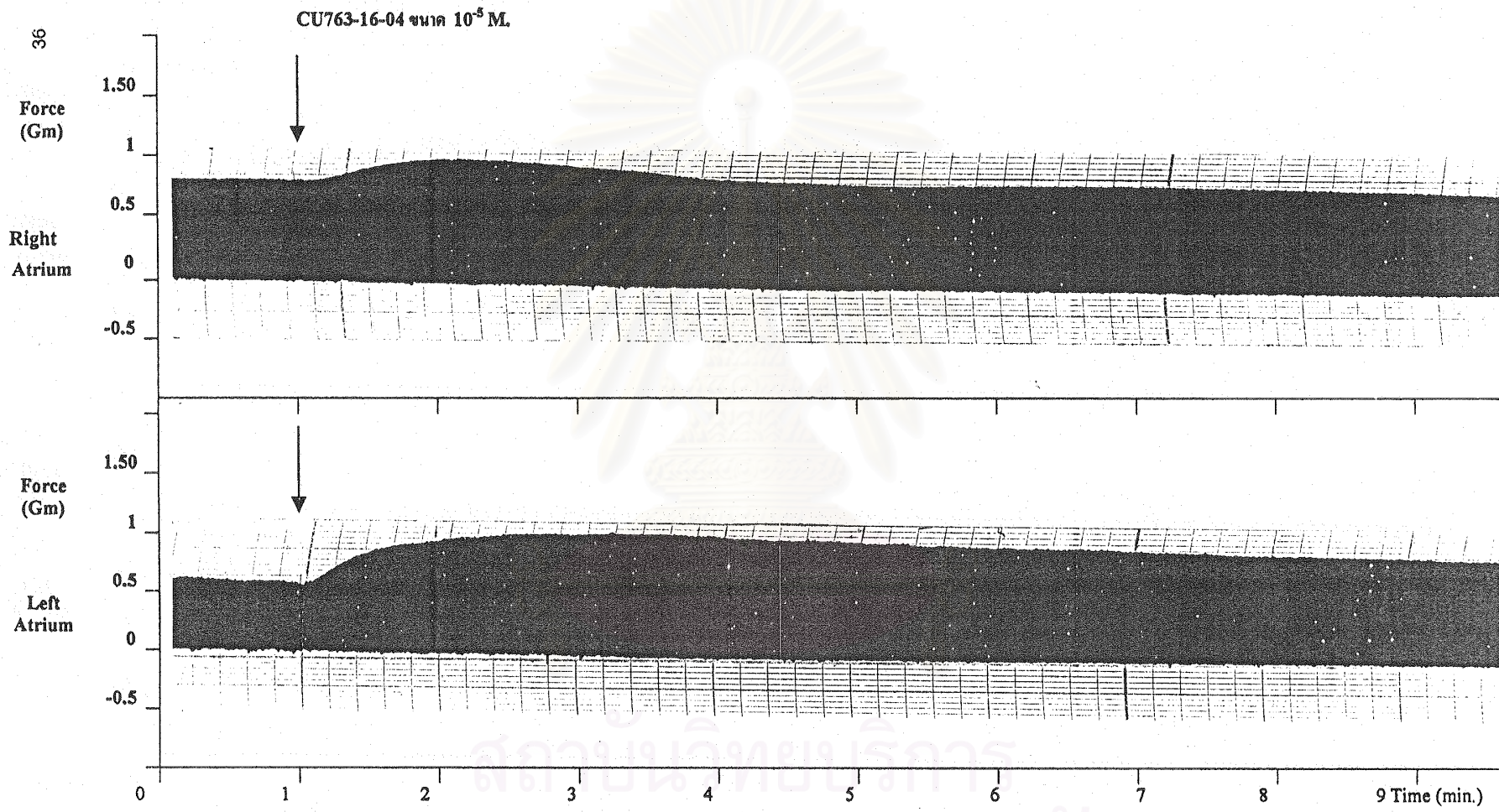
กราฟที่ 3 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

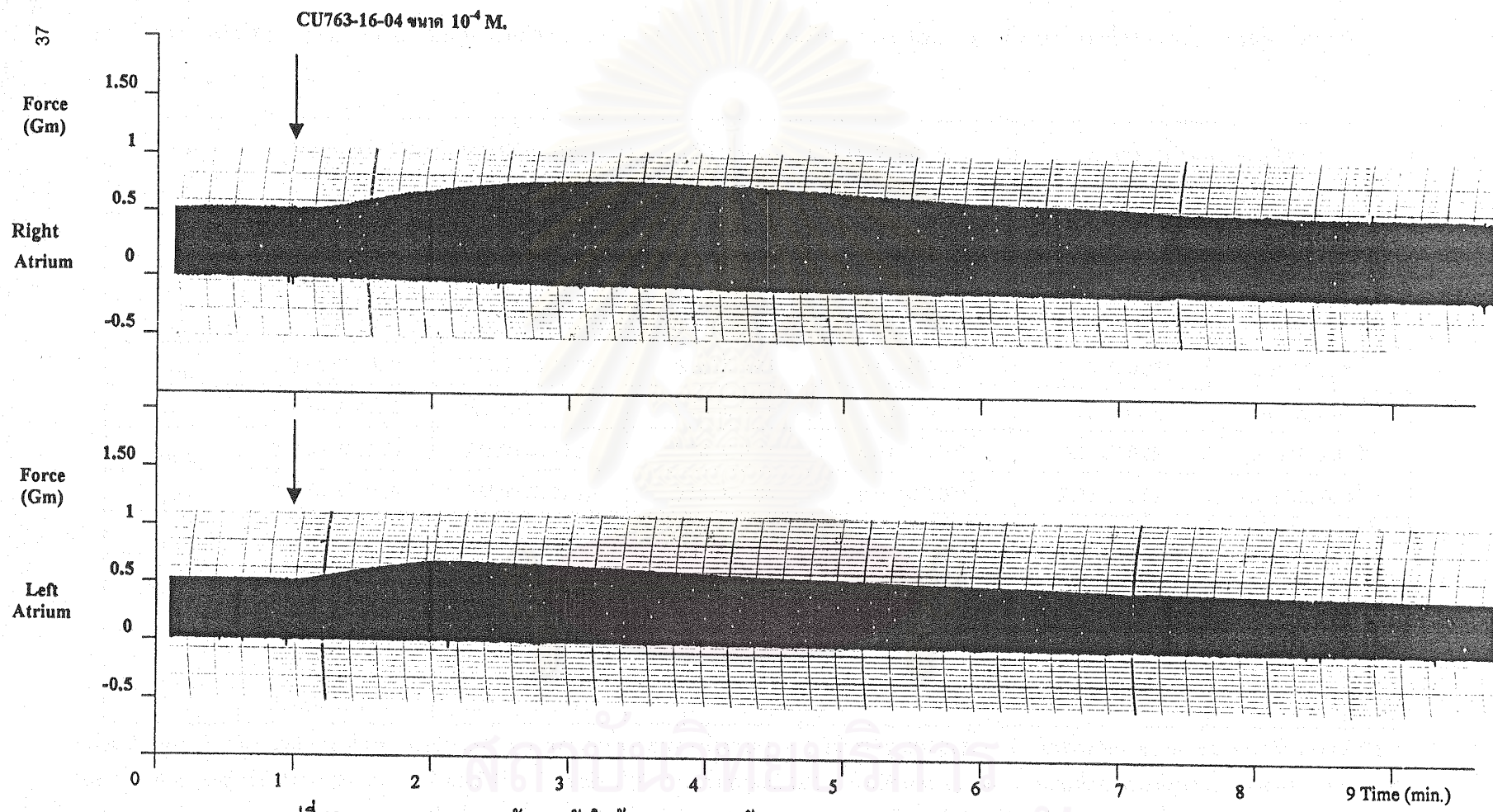


กราฟที่ 4 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

ศูนย์หน่วยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 11 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.



รูปที่ 12 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.

ตารางที่ 2 ผลการให้ DMSO ขนาด 10 μ M เปรียบเทียบกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว (n=8) (Means \pm SEM)

Time	Heart rate (Beat per minute) **		Force , right atrium (Gm) **		Force , left atrium (Gm) **	
	DMSO	CU763-16-04 10^{-4} M.	DMSO	CU763-16-04 10^{-4} M.	DMSO	CU763-16-04 10^{-4} M.
Control	268.50 \pm 11.10	276.00 \pm 05.07	0.58 \pm 0.04	0.46 \pm 0.06	0.73 \pm 0.07	0.56 \pm 0.07
1 min.	271.50 \pm 11.55	253.50 \pm 08.62 sT	0.58 \pm 0.04	0.61 \pm 0.09 sT	0.73 \pm 0.08	0.71 \pm 0.09 sT
2 min.	270.00 \pm 12.00	258.00 \pm 12.83	0.58 \pm 0.04	0.63 \pm 0.08 sT	0.73 \pm 0.08	0.73 \pm 0.08 sT
3 min.	273.00 \pm 10.82	255.00 \pm 13.75	0.58 \pm 0.04	0.63 \pm 0.09 sT	0.73 \pm 0.07	0.70 \pm 0.08 sT
4 min.	271.50 \pm 11.32	253.50 \pm 14.42	0.58 \pm 0.04	0.62 \pm 0.09 sT	0.73 \pm 0.08	0.68 \pm 0.08 sT
5 min.	273.00 \pm 11.05	255.00 \pm 15.34	0.58 \pm 0.04	0.60 \pm 0.09* ^T	0.73 \pm 0.08	0.66 \pm 0.09 ^s
6 min.	274.50 \pm 10.50	258.00 \pm 15.71	0.58 \pm 0.04	0.59 \pm 0.09* ^T	0.72 \pm 0.07	0.65 \pm 0.08 ^s
7 min.	276.00 \pm 10.14	255.00 \pm 16.93	0.56 \pm 0.04	0.57 \pm 0.09* ^T	0.72 \pm 0.07	0.64 \pm 0.08 ^s
8 min.	273.00 \pm 11.05	253.50 \pm 16.11	0.57 \pm 0.04	0.55 \pm 0.08* ^T	0.72 \pm 0.07	0.62 \pm 0.08*
9 min.	274.50 \pm 09.74	249.00 \pm 17.38	0.56 \pm 0.04	0.54 \pm 0.08 ^s	0.71 \pm 0.07	0.60 \pm 0.09
10 min.	274.50 \pm 09.74	252.00 \pm 13.22*	0.56 \pm 0.04	0.51 \pm 0.08	0.71 \pm 0.07	0.59 \pm 0.08
15 min.	279.00 \pm 08.71	255.00 \pm 12.37*	0.55 \pm 0.04	0.46 \pm 0.07	0.71 \pm 0.07	0.56 \pm 0.08

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = ตามลำดับ เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับ DMSO โดยใช้ unpaired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = *; และใช้ Mann-Whitney rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = \$ (** = ค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) เมื่อคิดจาก % change)

CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. แสดงว่าสารนี้ไม่มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจอย่างเด่นชัด ส่วนผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายพบว่า CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. มีผลเพิ่มแรงหดตัวน้อยกว่า CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นจากผลการทดลองให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. หรือ 10^{-4} M. ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงไม่แตกต่างกัน ในการทดลองต่อไปจึงเลือกใช้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M เป็นตัวเปรียบเทียบ (Control)

2) ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ต่อการทำงานของหัวใจผ่าน β -adrenoceptor

2.1 ผลของ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-6} M. หรือ 10^{-5} M. ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว

ทำการทดสอบโดยใช้ norepinephrine ซึ่งเป็นสารมาตรฐาน เพื่อช่วยในการยืนยันความถูกต้องว่า propranolol สามารถยับยั้งผลของ norepinephrine ได้อย่างสมบูรณ์หรือไม่ การทดลองในหนู 3 ตัว เมื่อให้ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. เพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (21.65 \pm 68.34 %) จนถึงนาทีที่ 10 (28.99 \pm 67.05 %) และลดลงเล็กน้อยในนาทีที่ 15 (27.76 \pm 66.67 %) แรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นสูงสุดทันทีในนาทีแรก (36.31 \pm 64.55 %) และลดลงเรื่อยๆจนต่ำสุดในนาทีที่ 15 (-6.67 \pm 66.67 %) ส่วนแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัดเจน โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุดทันทีในนาทีแรก (78.01 \pm 630.70 %) และลดลงเรื่อยๆจนต่ำสุดในนาทีที่ 15 (47.22 \pm 612.11 %) ดังแสดงในกราฟที่ 5

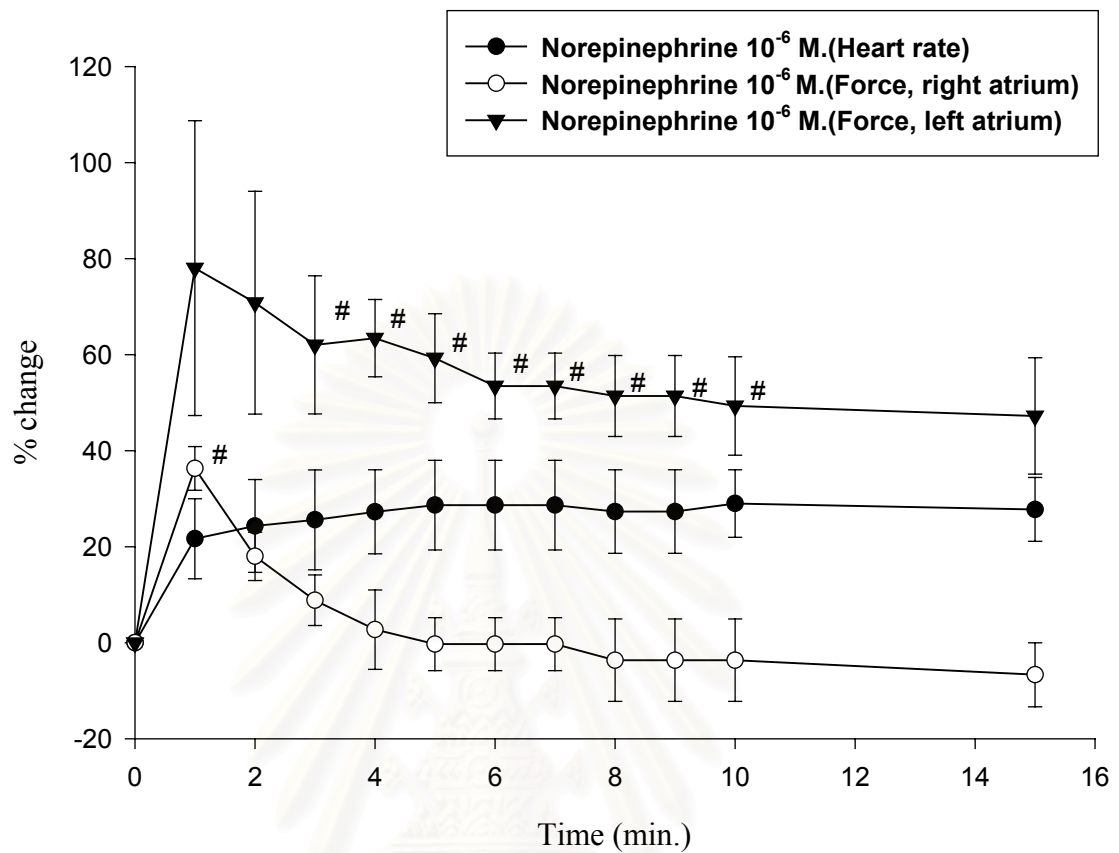
ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา

จากการทดลองในหนูขาวปกติจำนวน 5 ตัว ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจปกติก่อนให้สาร (295 \pm 68.14) ครั้งต่อนาที ภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-6} M ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเริ่มลดลงทันทีในนาทีแรก (-2.34 \pm 64.10 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-8.65 \pm 64.54 %) หลังจากนั้นให้ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. อัตราการเต้นของหัวใจยังคงลดลง (-7.85 \pm 64.81 %) ในนาทีแรก และลดลงเรื่อยๆในเวลาต่อมา โดยมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-11.02 \pm 69.85 %) ดังแสดงในกราฟที่ 6

ส่วนการทดลองในหนูขาว 6 ตัว ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นปกติก่อนให้สาร (294 \pm 614.45) ครั้งต่อนาที ภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M อัตราการเต้นของหัวใจจะเริ่มลดลงทันทีในนาทีแรก (-2.17 \pm 61.84 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-12.41 \pm 62.49 %) เมื่อให้ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. อัตราการเต้นของหัวใจยังคงลดลง (-12.98 \pm 62.62 %) ในนาทีแรก และค่อยๆลดลงเรื่อยๆ โดยมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-21.04 \pm 61.47 %) ในนาทีที่ 15 (ดังแสดงในกราฟที่ 7)

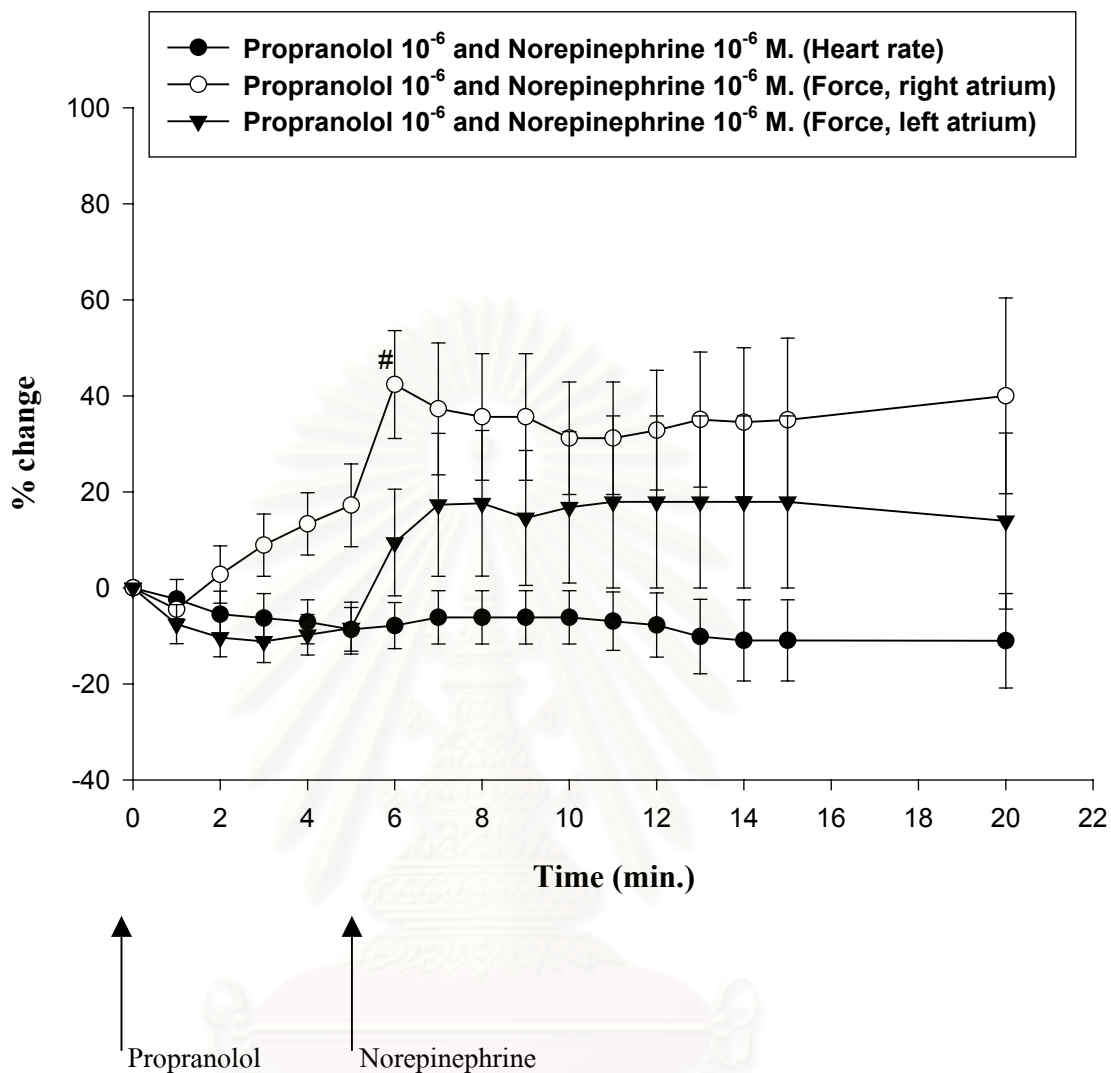
ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา

เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-6} M พบว่าแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาลดลงทันทีในนาทีแรก (-4.44 \pm 62.72 %) ถึงนาทีที่ 5 (-2.78 \pm 65.96 %) หลังจากนั้นให้ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M.



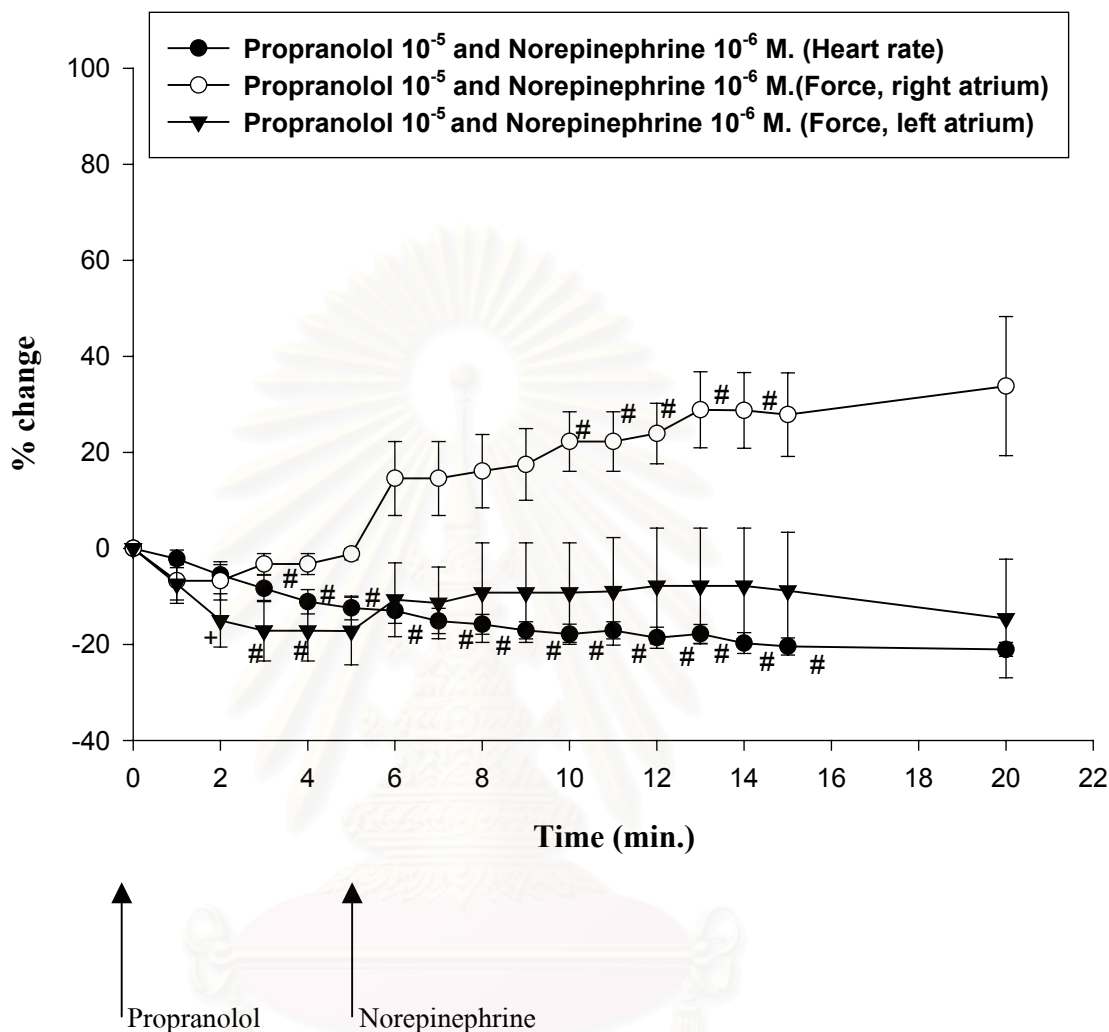
กราฟที่ 5 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 3)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่าง จากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = #



กราฟที่ 6 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 5)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T



กราฟที่ 7 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ Norepinephrine ขนาด 10^{-6} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 6)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = + ตามลำดับ

แรงหดตัวจะเพิ่มขึ้นทันทีโดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีแรก (42.35 \pm 11.24 %) และค่อยลดลงเรื่อยๆ จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดเท่ากันในนาทีที่ 5 และ 6 (31.18 \pm 11.70 %) หลังจากนั้นแรงหดตัวจะค่อยๆ กลับเพิ่มขึ้นอีกในเวลาต่อมาจากนาทีที่ 7 (32.84 \pm 12.46 %) จนถึงนาทีที่ 15 (40.00 \pm 20.37 %) ดังแสดงในกราฟที่ 6

เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M พบว่าแรงหดตัวของหัวใจเริ่มลดลงในนาทีแรก (-6.75 \pm 3.97 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-1.19 \pm 1.19 %) ภายหลังจากได้รับ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. แรงหดตัวของหัวใจจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (14.57 \pm 7.70 %) และเพิ่มขึ้นจนถึงนาทีที่ 15 โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (33.78 \pm 14.47 %) ในนาทีที่ 15 (ดังแสดงในกราฟที่ 7)

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย

แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-6} M เริ่มลดลงในนาทีแรก (-7.54 \pm 4.06 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-8.37 \pm 5.40 %) หลังจากให้ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. แรงหดตัวจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (9.43 \pm 11.10 %) จนถึงนาทีที่ 3 (17.62 \pm 15.17 %) หลังจากนั้นแรงหดตัวจะลดลงในนาทีที่ 4 (14.56 \pm 14.07 %) จึงค่อยๆ กลับเพิ่มขึ้นอีกเล็กน้อยในนาทีที่ 5 (16.79 \pm 15.77 %) และเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัดเจน โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (17.90 \pm 17.91 %) ในนาทีที่ 6 ถึง 10 โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากัน แล้วแรงหดตัวจึงลดลงอีกในนาทีที่ 15 (13.93 \pm 18.34 %) ดังแสดงในกราฟที่ 6

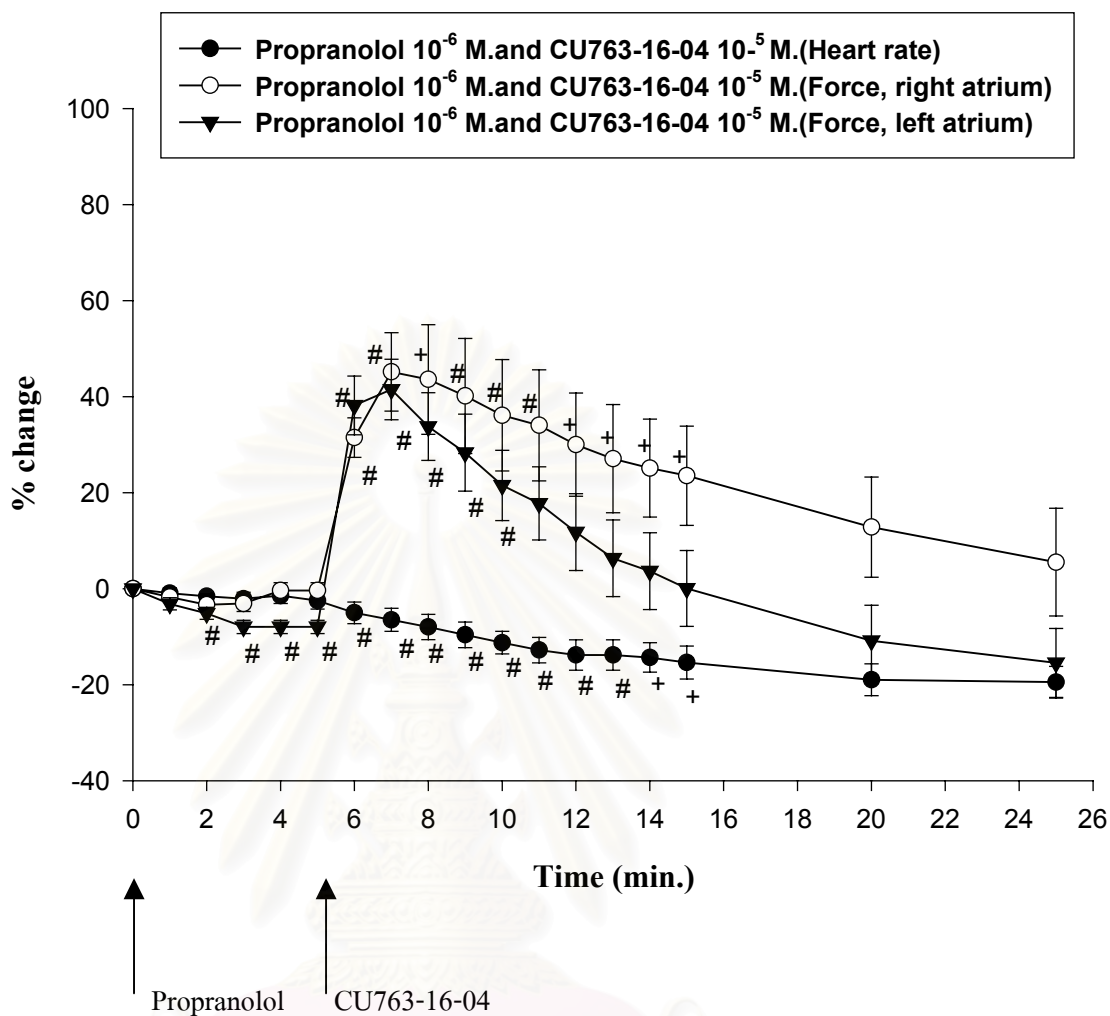
แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เริ่มลดลงในนาทีแรก (-7.41 \pm 4.05 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-17.22 \pm 7.04 %) หลังจากให้ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M. แรงหดตัวของหัวใจยังคงลดลงในนาทีที่ 1 (-10.70 \pm 5.27 %) จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-14.60 \pm 12.35 %) ในนาทีที่ 15 (ดังแสดงในกราฟที่ 7)

จากการทดลองพบว่า propranolol ขนาด 10^{-6} M. หรือ 10^{-5} M. สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย norepinephrine ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ norepinephrine เพียงอย่างเดียว (แสดงในกราฟที่ 5) ดังนั้นจึงเลือกใช้ propranolol ทั้งสองขนาดทำการทดสอบร่วมกับ CU763-16-04

2.2 ผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-6} M. หรือ 10^{-5} M. ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว

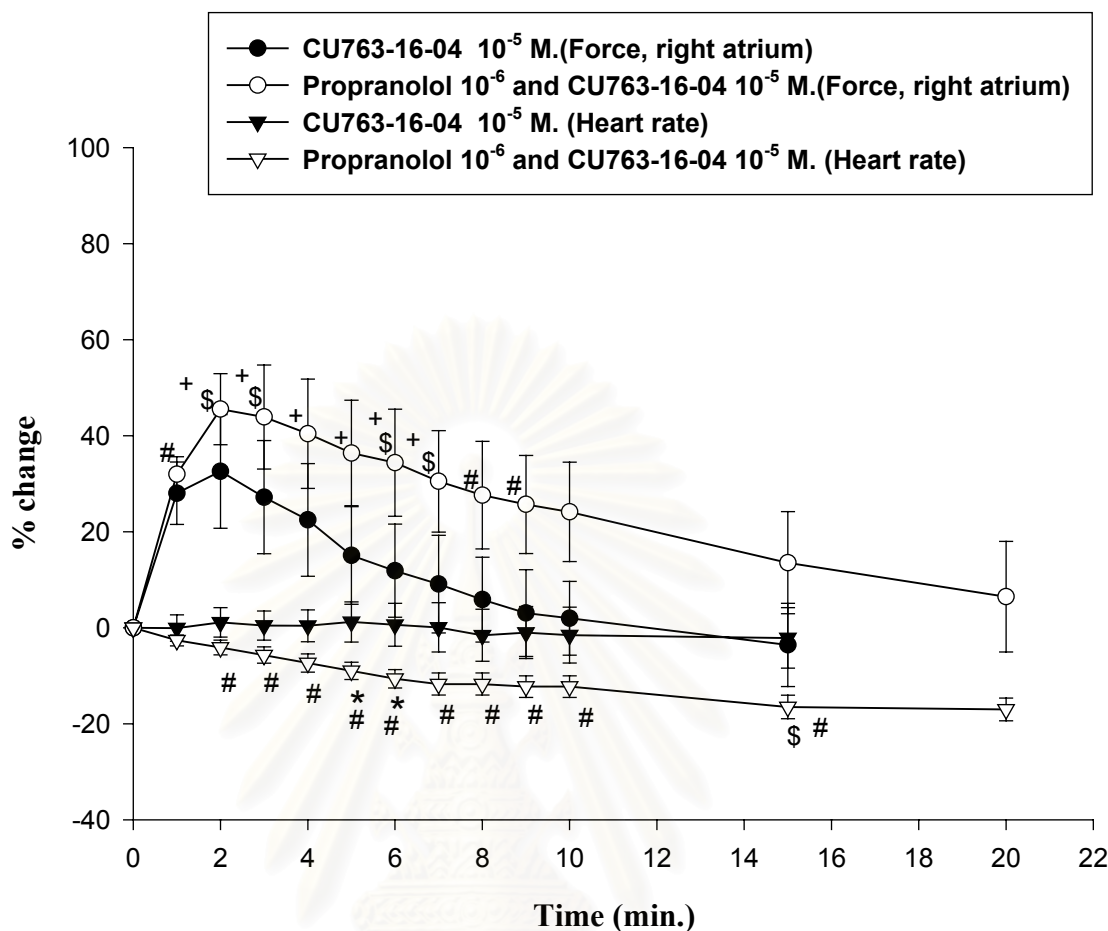
ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา

จากการทดลองในหนูขาวปกติจำนวน 8 ตัว ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจปกติก่อนให้สาร (288 \pm 8.18) ครั้งต่อนาที ภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-6} M ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเริ่มลดลงในนาทีแรก (-0.94 \pm 1.12 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-2.50 \pm 1.77 %) แสดงในตารางที่ 6 หลังจากนั้นให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M อัตราการเต้นของหัวใจยังคงลดลง (-2.63 \pm 1.13 %) ในนาทีแรก และลดลงเรื่อยๆ ในเวลาต่อมา โดยมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาทีที่ 20 (-17.01 \pm 2.36 %)



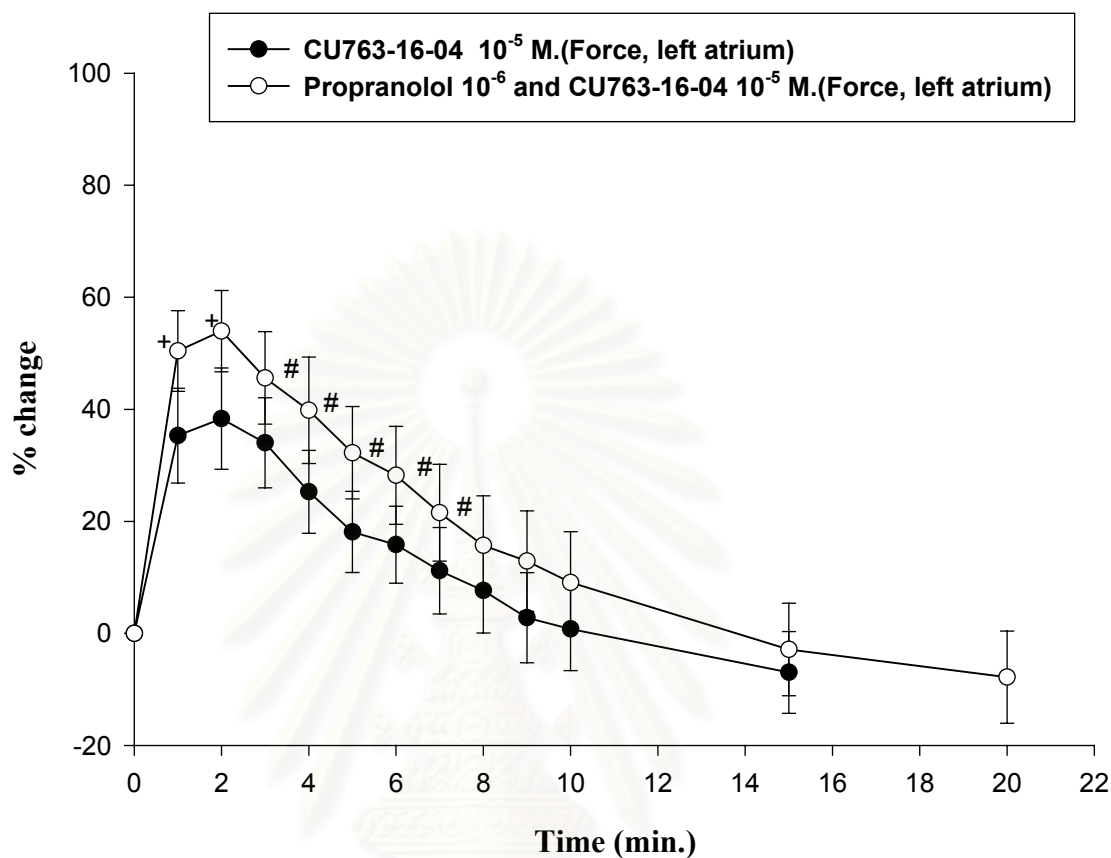
กราฟที่ 8 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. เป็นเวลา 5 นาที และให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired -t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมเวลาที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = # ; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = +



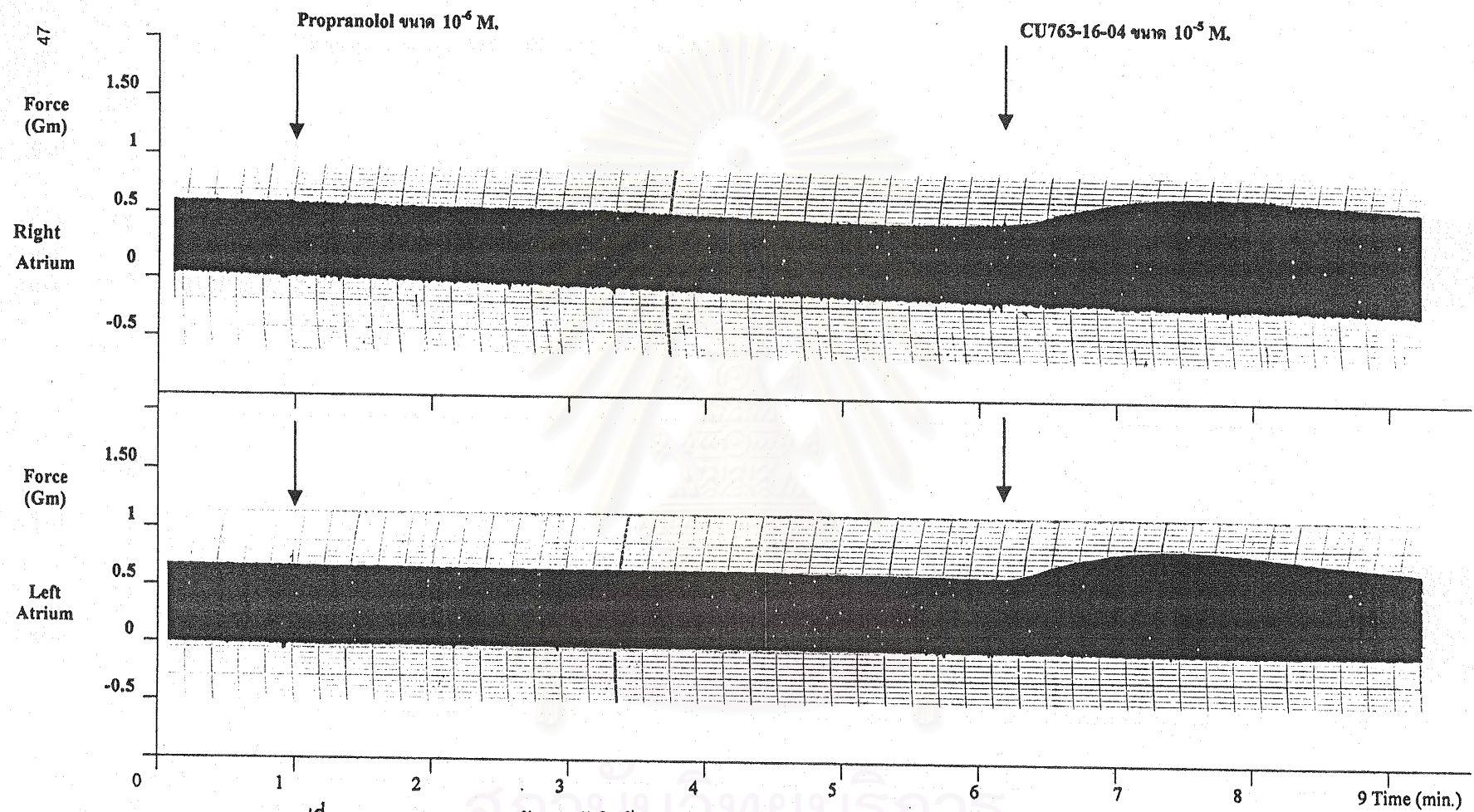
กราฟที่ 9 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M.ร่วมกับให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมก่อนให้สาร CU763-16-04 อย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = # ; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = + เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับ CU763-16-04 โดยใช้ unpaired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมก่อนให้สาร CU763-16-04 อย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = * ; และใช้ Mann - Whitney rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = \$



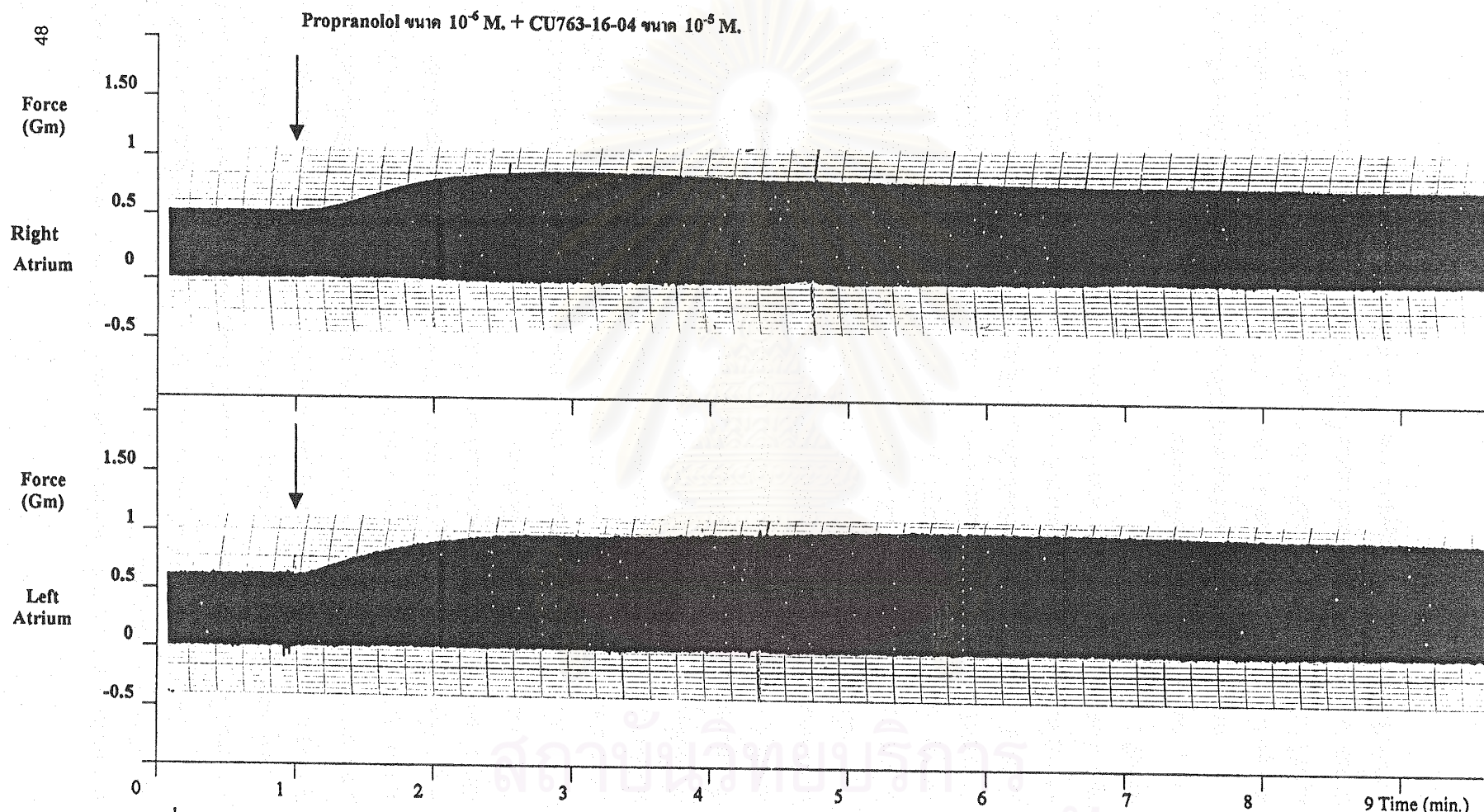
กราฟที่ 10 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M เพียงอย่างเดียว แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired $-t$ -test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมก่อนให้สาร CU763-16-04 อย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = # ; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = +



รูปที่ 13 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 14 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

ดังแสดงในกราฟที่ 8 และ 9 โดยมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 5, 6 และ 15 (แสดงในตารางที่ 3)

ส่วนการทดลองเมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M ในหนูขาว 8 ตัว ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นปกติก่อนให้สาร (296.6 ± 6.78) ครั้งต่อนาที ภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M อัตราการเต้นของหัวใจจะเริ่มลดลงในนาที่แรก (-5.06 ± 6.124 %) จนถึงนาที่ที่ 5 (-13.29 ± 6.243 %) แสดงในตารางที่ 6 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ไม่ได้รับ propranolol ในนาที่ที่ 1 ถึง 5 ดังแสดงในตารางที่ 6 เมื่อให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาที่แรก (1.88 ± 6.263 %) และค่อยๆลดลงเรื่อยๆ โดยมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-17.69 ± 6.283 %) ในนาที่ที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 11 และ 12) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 6 (แสดงในตารางที่ 3)

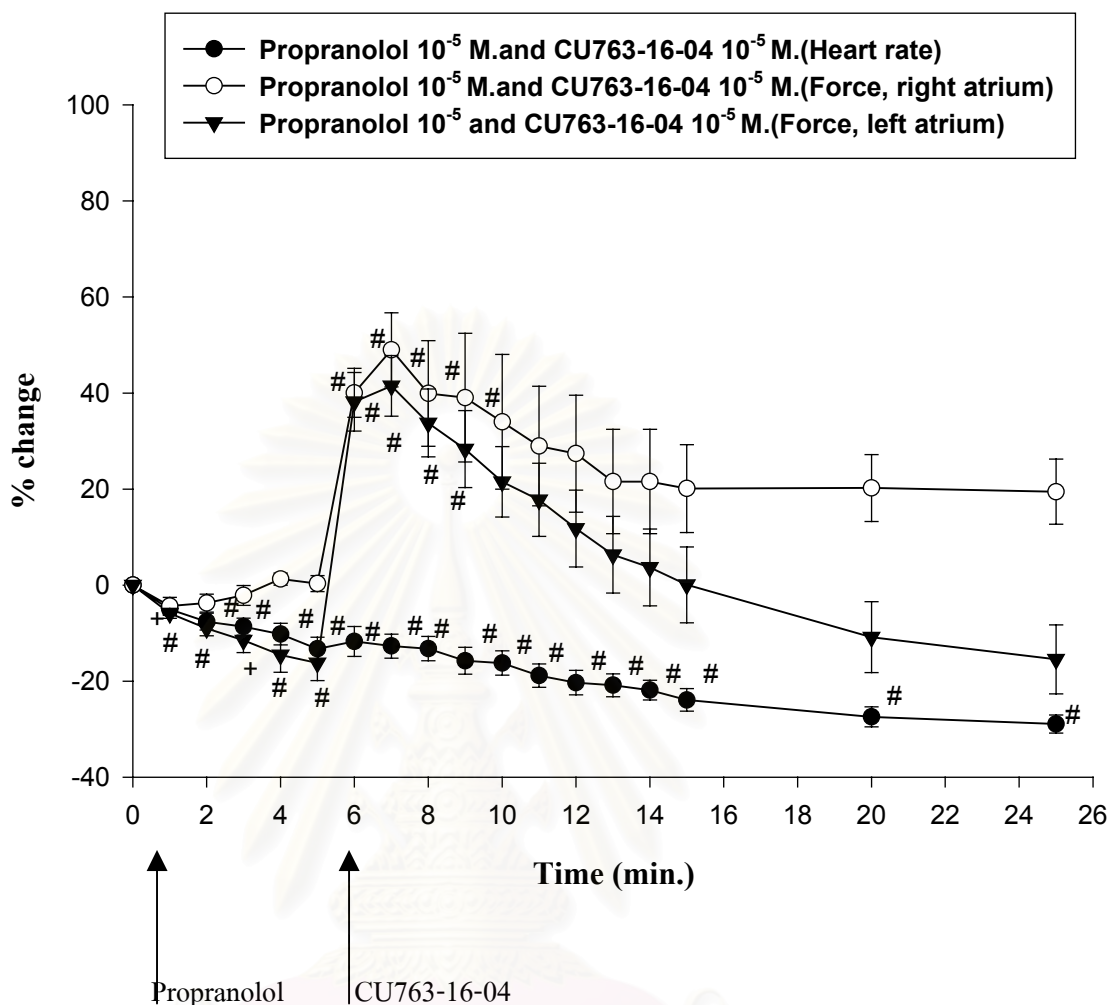
ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา

เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-6} M พบว่าแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาลดลงในนาที่แรก (-1.74 ± 6.117 %) ถึงนาที่ที่ 5 (-0.39 ± 6.167 %) ดังแสดงในตารางที่ 6 และ รูปที่ 13 หลังจากนั้นให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M แรงหดตัวจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก (32.00 ± 6.364 %) และเพิ่มขึ้นเรื่อยๆอย่างเห็นได้ชัด จนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (45.53 ± 6.740 %) ในนาที่ที่ 2 หลังจากนั้นแรงหดตัวจะค่อยๆลดลงในเวลาต่อมา โดยมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (6.46 ± 6.11.52 %) ในนาที่ที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 8, 9 และรูปที่ 14) แต่เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากกลุ่ม CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว พบว่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในนาที่ที่ 2, 3, 6 และ 7 ($P < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 4

เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M พบว่าแรงหดตัวของหัวใจเริ่มลดลงในนาที่แรก (-4.36 ± 6.1.79 %) จึงค่อยๆเพิ่มขึ้นในนาที่ที่ 4 (1.25 ± 6.1.25 %) แล้วกลับลดลงอีกในนาที่ที่ 5 (0.29 ± 6.1.68 %) ดังแสดงในตารางที่ 6 และรูปที่ 15 ภายหลังจากได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M แรงหดตัวของหัวใจจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก (39.90 ± 6.5.48 %) และเพิ่มขึ้นอีกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (48.93 ± 6.8.17 %) ในนาที่ที่ 2 หลังจากนั้นแรงหดตัวจะค่อยๆลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (19.07 ± 6.6.44 %) ในนาที่ที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 11, 12 และรูปที่ 16) เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากกลุ่ม CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) แสดงในตารางที่ 4

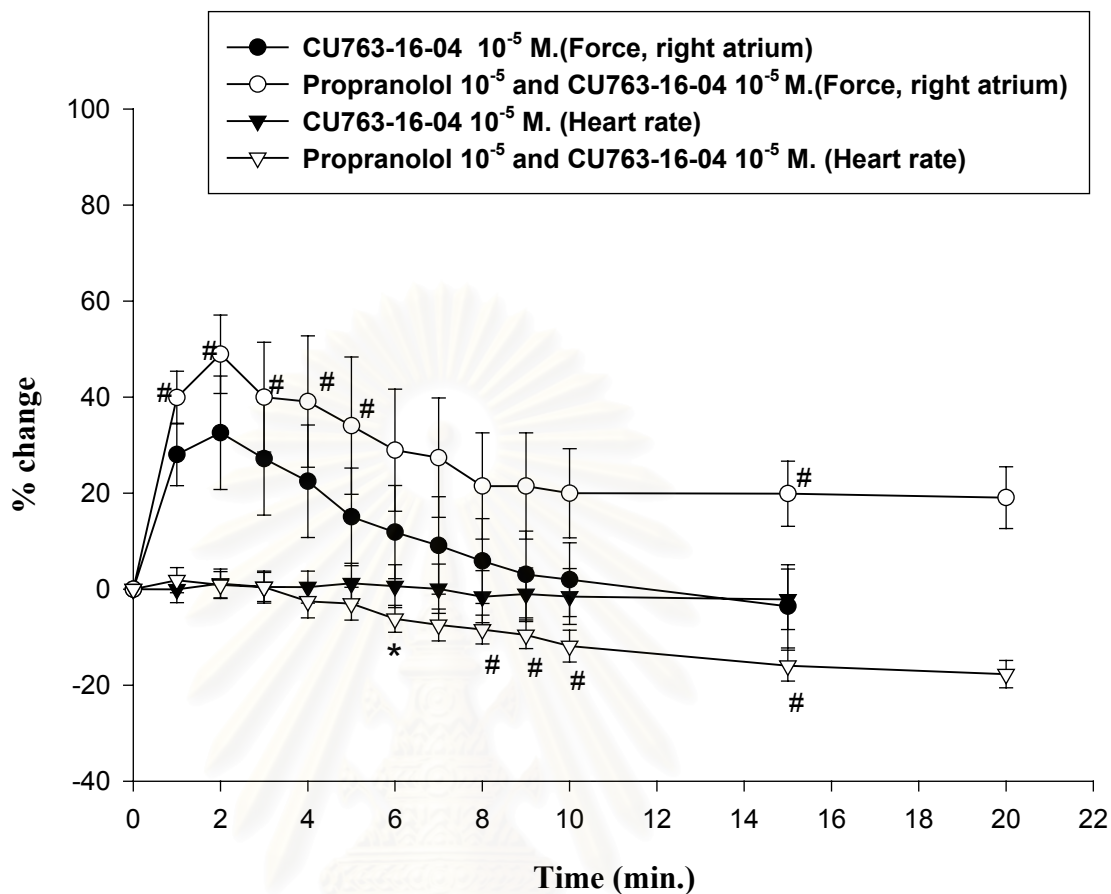
ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย

แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-6} M เริ่มลดลงในนาที่แรก (-3.16 ± 6.1.27 %) จนถึงนาที่ที่ 5 (-7.95 ± 6.1.37 %) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ไม่ได้รับ propranolol ในนาที่ที่ 2 ถึง 5 ดังแสดงในตารางที่ 6 และรูปที่ 13 หลังจากให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M แรงหดตัวจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก (50.41 ± 6.7.21 %) และเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัดจน โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (53.96 ± 6.7.25 %) ในนาที่ที่ 2



กราฟที่ 11 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. เป็นเวลา 5 นาที และให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

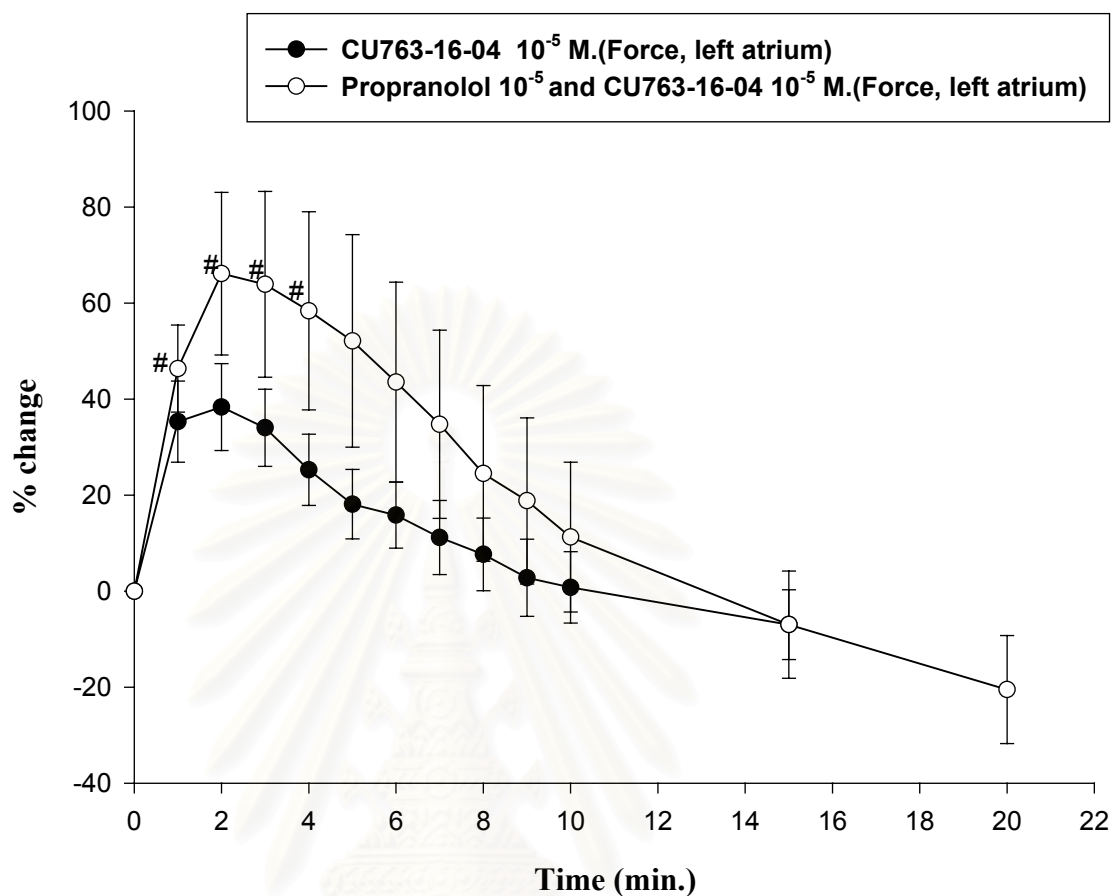
เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired $-t$ -test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมเวลาที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = # ; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = +



กราฟที่ 12 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

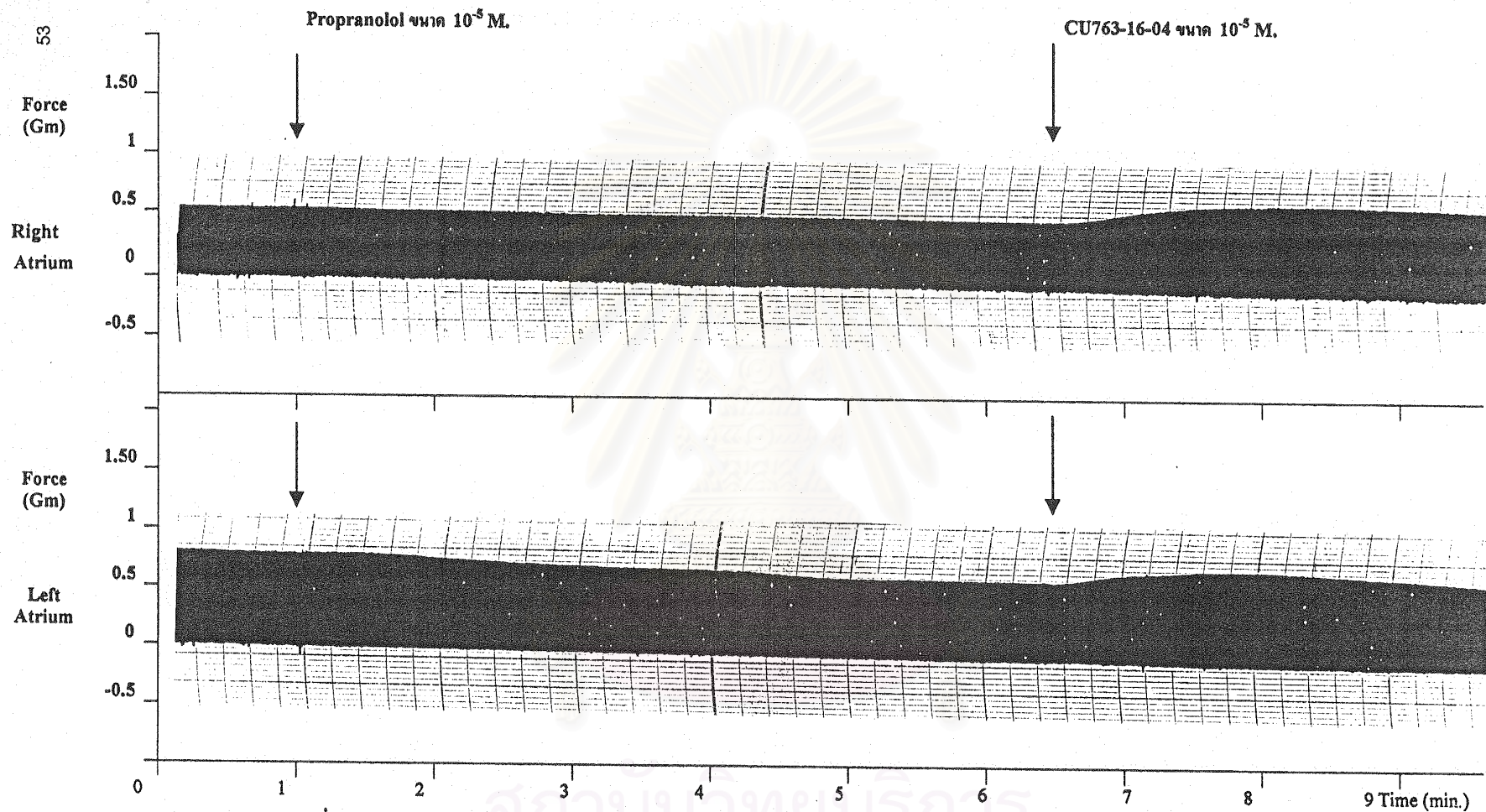
เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired -t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมก่อนให้สาร CU763-16-04 อย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = #

เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับ CU763-16-04 โดยใช้ unpaired- t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมก่อนให้สาร CU763-16-04 อย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = *



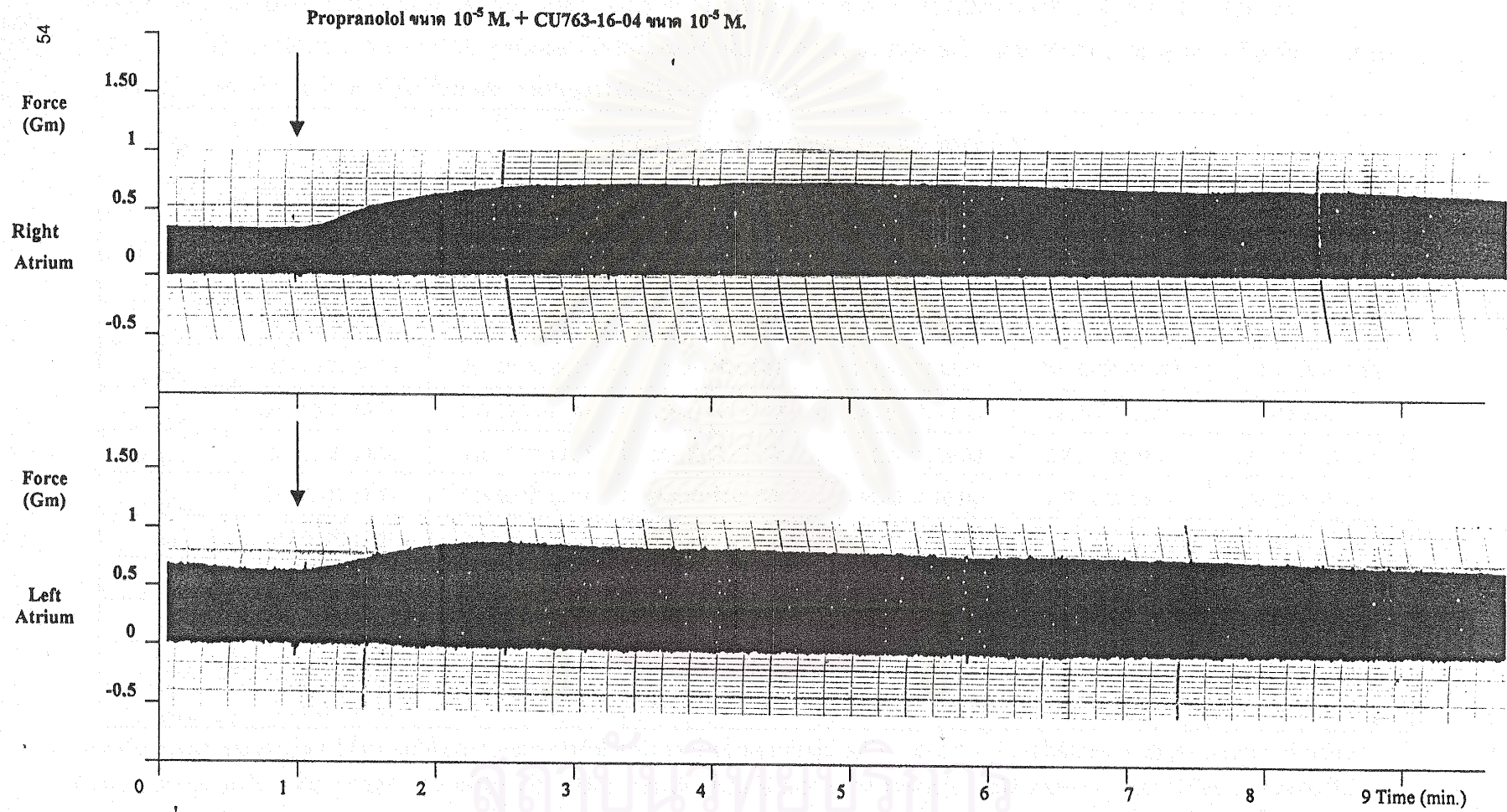
กราฟที่ 13 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M เพียงอย่างเดียว แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired $-t$ -test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมก่อนให้สาร CU763-16-04 อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = #



รูปที่ 15 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากได้รับ Propranolol ขนาด 10⁻⁵ M.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 16 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

ตารางที่ 3 ผลการให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.; Propranolol ขนาด 10^{-6} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; Propranolol ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. ; pretreated ด้วย Reserpine ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. และ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. ต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว (n=8) (Means \bar{x} SEM)

Time	Heart rate , right atrium (Beat per minute) **					
	CU763-16-04 10^{-5} M.	CU763-16-04 10^{-4} M.	Pro. 10^{-6} M. + CU	Pro. 10^{-5} M. + CU	pretreated + CU	Nifed. 10^{-7} M. + CU
Control	267.00 $\bar{6}$ 10.33	276.00 $\bar{6}$ 05.07	280.50 $\bar{6}$ 08.47	256.50 $\bar{6}$ 10.38	277.50 $\bar{6}$ 09.19	268.50 $\bar{6}$ 09.33
1 min.	265.50 $\bar{6}$ 07.67	253.50 $\bar{6}$ 08.62	273.00 $\bar{6}$ 08.10	261.00 $\bar{6}$ 11.95	285.00 $\bar{6}$ 08.10	258.00 $\bar{6}$ 12.63
2 min.	268.50 $\bar{6}$ 07.84	258.00 $\bar{6}$ 12.83	268.50 $\bar{6}$ 06.78 ^T	258.00 $\bar{6}$ 10.14	294.00 $\bar{6}$ 07.17	253.50 $\bar{6}$ 09.74
3 min.	267.00 $\bar{6}$ 09.00	255.00 $\bar{6}$ 13.75	264.00 $\bar{6}$ 06.41 ^T	256.50 $\bar{6}$ 10.38	295.50 $\bar{6}$ 05.97	249.00 $\bar{6}$ 09.00 ^s
4 min.	267.00 $\bar{6}$ 10.33	253.50 $\bar{6}$ 14.42	259.50 $\bar{6}$ 07.50 ^T	249.00 $\bar{6}$ 10.82	283.50 $\bar{6}$ 05.97	243.00 $\bar{6}$ 07.77 sT
5 min.	268.50 $\bar{6}$ 10.38	255.00 $\bar{6}$ 15.34	255.00 $\bar{6}$ 07.44* ^T	247.50 $\bar{6}$ 09.60	280.50 $\bar{6}$ 06.78	237.00 $\bar{6}$ 07.08* ^T
6 min.	267.00 $\bar{6}$ 11.73	258.00 $\bar{6}$ 15.71	250.50 $\bar{6}$ 08.00* ^T	240.00 $\bar{6}$ 10.14*	273.00 $\bar{6}$ 05.44	235.50 $\bar{6}$ 08.47* ^T
7 min.	267.00 $\bar{6}$ 12.78	255.00 $\bar{6}$ 16.93	247.50 $\bar{6}$ 09.05 ^T	235.50 $\bar{6}$ 095.60	267.00 $\bar{6}$ 05.89	232.50 $\bar{6}$ 08.16*
8 min.	262.50 $\bar{6}$ 13.11	253.50 $\bar{6}$ 16.11	247.50 $\bar{6}$ 09.05 ^T	234.00 $\bar{6}$ 09.62 ^T	262.50 $\bar{6}$ 06.97	232.50 $\bar{6}$ 08.16
9 min.	264.00 $\bar{6}$ 13.22	249.00 $\bar{6}$ 17.38	246.00 $\bar{6}$ 08.78 ^T	231.00 $\bar{6}$ 08.71 ^T	255.00 $\bar{6}$ 04.94	225.00 $\bar{6}$ 07.08* ^T
10 min.	262.50 $\bar{6}$ 14.06	252.00 $\bar{6}$ 13.22	243.00 $\bar{6}$ 10.08 ^T	225.00 $\bar{6}$ 09.55 ^T	253.50 $\bar{6}$ 04.20	222.00 $\bar{6}$ 06.80*
15 min.	261.00 $\bar{6}$ 15.83	255.00 $\bar{6}$ 12.37	232.50 $\bar{6}$ 08.76 sT	214.50 $\bar{6}$ 08.62 ^T	235.50 $\bar{6}$ 03.16 ^T	207.00 $\bar{6}$ 07.08* ^T

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = ตามลำดับ เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. โดยใช้ unpaired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = * ; และใช้ Mann-Whitney rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = \$ (** = ค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) เมื่อคิดจาก % change)

ตารางที่ 4 ผลการให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.; Propranolol ขนาด 10^{-6} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; Propranolol ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; pretreated ด้วย Reserpine ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. และ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว (n=8) (Means \pm SEM)

Time	Force , right atrium (Gm) **					
	CU763-16-04 10^{-5} M.	CU763-16-04 10^{-4} M.	Pro. 10^{-6} M. + CU	Pro. 10^{-5} M. + CU	pretreated + CU	Nifed. 10^{-7} M. + CU
Control	0.5560.08	0.4660.06	0.6060.06	0.5160.09	0.7460.15	0.5160.04
1 min.	0.6960.10	0.6160.09	0.7960.09 ^T	0.6860.09 ^T	0.9260.17 ^T	0.6860.05 ^T
2 min.	0.7060.09	0.6360.08	0.8760.09 ^S	0.7260.09 ^T	0.9460.17 ^T	0.7660.04 ^S ^T
3 min.	0.6760.07	0.6360.09	0.8660.11 ^S	0.6860.09 ^T	0.8860.16 ^T	0.7660.04 ^S ^T
4 min.	0.6460.07	0.6260.09	0.8460.10	0.6660.08 ^T	0.8560.16 ^T	0.7660.05 ^S ^T
5 min.	0.6060.07	0.6060.09	0.8260.10	0.6460.09 ^T	0.8360.15 ^T	0.7360.05* ^T
6 min.	0.5960.07	0.5960.09	0.8160.10 ^S	0.6260.08	0.8160.15 ^T	0.7160.05*
7 min.	0.5760.07	0.5760.09	0.7960.11 ^S	0.6160.08	0.8060.15 ^T	0.6860.06 ^T
8 min.	0.5660.07	0.5560.08	0.7760.11 ^T	0.5960.08	0.7960.15	0.6560.06 ^T
9 min.	0.5460.07	0.5460.08	0.7660.10 ^T	0.5960.08	0.7860.14	0.6160.06 ^T
10 min.	0.5460.06	0.5160.08	0.7560.10	0.5960.09	0.7760.14	0.6060.05 ^T
15 min.	0.5160.06	0.4660.07	0.6960.10	0.5960.09 ^T	0.7460.14	0.5860.06

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = ตามลำดับ เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. โดยใช้ unpaired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = * ;และใช้ Mann-Whitney rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = \$ (** = ค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) เมื่อคิดจาก % change)

ตารางที่ 5 ผลการให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.; Propranolol ขนาด 10^{-6} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; Propranolol ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.; pretreated ด้วย Reserpine ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. และ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว (n=8) (Means \pm SEM)

Time	Force , left atrium (Gm) **					
	CU763-16-04 10^{-5} M.	CU763-16-04 10^{-4} M.	Pro. 10^{-6} M. + CU	Pro. 10^{-5} M. + CU	pretreated + CU	Nifed. 10^{-7} M. + CU
Control	0.60 6 0.10	0.56 6 0.07	0.68 6 0.09	0.70 6 0.08	0.64 6 0.12	0.52 6 0.08
1 min.	0.79 6 0.14	0.71 6 0.09	1.01 6 0.13	0.99 6 0.10 ^T	0.81 6 0.13 ^T	0.73 6 0.13 ^T
2 min.	0.81 6 0.14	0.73 6 0.08	1.03 6 0.14	1.09 6 0.10 ^T	0.87 6 0.14 ^T	0.83 6 0.14 ^T
3 min.	0.78 6 0.13	0.70 6 0.08	0.98 6 0.13 ^T	1.07 6 0.11 ^T	0.86 6 0.14 ^T	0.84 6 0.14 ^{*T}
4 min.	0.75 6 0.13	0.68 6 0.08	0.93 6 0.13 ^T	1.03 6 0.12 ^T	0.84 6 0.14 ^T	0.83 6 0.14 ^{*T}
5 min.	0.70 6 0.12	0.66 6 0.09	0.89 6 0.13 ^T	0.99 6 0.13	0.83 6 0.13 ^T	0.81 6 0.14 ^{*T}
6 min.	0.68 6 0.11	0.65 6 0.08	0.86 6 0.12 ^T	0.94 6 0.13	0.80 6 0.13 ^T	0.78 6 0.14 ^{*T}
7 min.	0.65 6 0.11	0.64 6 0.08	0.82 6 0.12 ^T	0.89 6 0.13	0.79 6 0.12 ^T	0.75 6 0.14 ^{*T}
8 min.	0.63 6 0.11	0.62 6 0.08	0.78 6 0.12	0.83 6 0.13	0.75 6 0.11 ^T	0.71 6 0.14 ^T
9 min.	0.61 6 0.11	0.60 6 0.09	0.75 6 0.11	0.80 6 0.13	0.73 6 0.11 ^T	0.68 6 0.13 ^T
10 min.	0.60 6 0.10	0.59 6 0.08	0.72 6 0.10	0.76 6 0.13	0.71 6 0.10	0.63 6 0.12 ^T
15 min.	0.55 6 0.10	0.56 6 0.08	0.64 6 0.10	0.65 6 0.13	0.61 6 0.08	0.54 6 0.11

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = ^T; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = ตามลำดับ เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. โดยใช้ unpaired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = * (** = ค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) เมื่อคิดจาก % change)

ตารางที่ 6 ผลการให้ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. (A); Propranolol ขนาด 10^{-5} M. (B); Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. (C) เป็นเวลา 5 นาที ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว (n=8) (Means \pm SEM)

A.) Propranolol ขนาด 10^{-6} M.

HR** / FORCE **	Control	1 min.	2 min.	3 min.	4 min.	5 min.
Heart rate (BPM)	288.00 \pm 08.18	285.00 \pm 07.44	283.50 \pm 08.47	282.00 \pm 09.07	283.00 \pm 08.16	280.50 \pm 08.47
Force, right atrium (Gm)	0.61 \pm 0.07	0.59 \pm 0.06	0.58 \pm 0.06	0.59 \pm 0.07	0.60 \pm 0.06	0.60 \pm 0.06
Force, left atrium (Gm)	0.73 \pm 0.09	0.70 \pm 0.08	0.69 \pm 0.08 ^T	0.68 \pm 0.09 ^T	0.68 \pm 0.09 ^T	0.68 \pm 0.09 ^T

B.) Propranolol ขนาด 10^{-5} M.

HR** / FORCE**	Control	1 min.	2 min.	3 min.	4 min.	5 min.
Heart rate (BPM)	295.50 \pm 06.78	280.50 \pm 07.15	273.00 \pm 08.10 ^T	270.00 \pm 08.49 ^T	265.50 \pm 10.00 ^T	256.50 \pm 10.38 ^T
Force, right atrium (Gm)	0.50 \pm 0.08	0.48 \pm 0.08	0.48 \pm 0.08	0.49 \pm 0.09	0.51 \pm 0.09	0.51 \pm 0.09
Force, left atrium (Gm)	0.82 \pm 0.07	0.78 \pm 0.07 ^T	0.75 \pm 0.07 ^T	0.73 \pm 0.07	0.71 \pm 0.08 ^T	0.70 \pm 0.08 ^T

C.) Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.

HR** / FORCE**	Control	1 min.	2 min.	3 min.	4 min.	5 min.
Heart rate (BPM)	285.00 \pm 07.08	280.50 \pm 08.16	273.00 \pm 09.55	271.50 \pm 09.05	271.50 \pm 09.05	268.50 \pm 09.33 ^T
Force, right atrium (Gm)	0.62 \pm 0.05	0.56 \pm 0.03 ^T	0.53 \pm 0.04 ^T	0.53 \pm 0.04 ^T	0.52 \pm 0.05 ^T	0.51 \pm 0.04 ^T
Force, left atrium (Gm)	0.79 \pm 0.12	0.70 \pm 0.12 ^T	0.64 \pm 0.11 ^T	0.58 \pm 0.10 ^T	0.54 \pm 0.09 ^T	0.52 \pm 0.08 ^T

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = ^T; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = ตามลำดับ (** = ค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) เมื่อคิดจาก % change)

หลังจากนั้นแรงหดตัวของหัวใจจะค่อยๆลดลงในเวลาต่อมา จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-7.82 ± 8.23 %) ในนาทีที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 8, 10 และรูปที่ 14) โดยไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ให้ CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว (ดังแสดงในตารางที่ 5)

แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เริ่มลดลงในนาทีแรก (-5.89 ± 1.03 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-16.20 ± 3.68 %) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ไม่ได้รับ propranolol ในนาทีที่ 1 ถึง 5 ดังแสดงในตารางที่ 6 และในรูปที่ 15 หลังจากให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M แรงหดตัวของหัวใจกลับเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (46.35 ± 9.06 %) จนถึงนาทีที่ 4 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (66.13 ± 16.95 %) ในนาทีที่ 2 และจะค่อยๆลดลงโดยมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-20.50 ± 11.25 %) ในนาทีที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 11, 13 และรูปที่ 16) โดยไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม CU763-16-04 แสดงในตารางที่ 5

3.) ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการเก็บสะสมของ norepinephrine

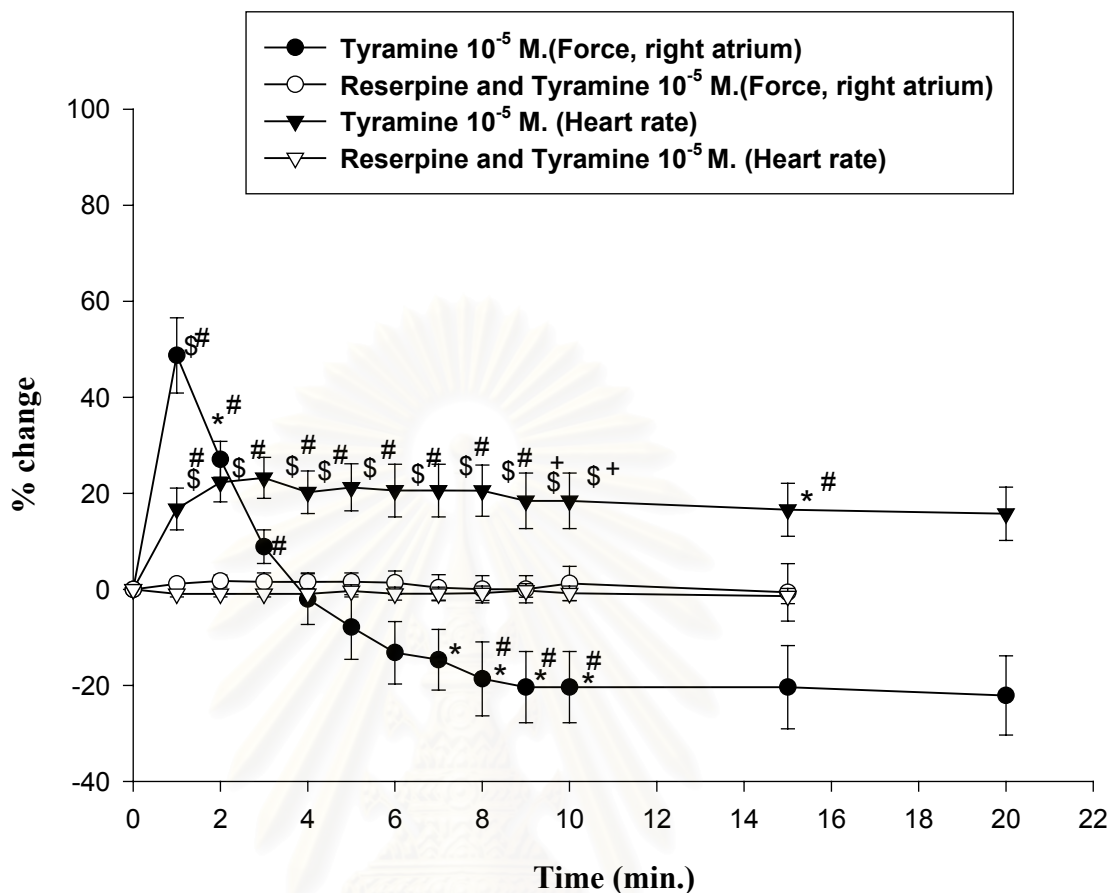
3.1 ผลของ tyramine ขนาด 10^{-5} M เพียงอย่างเดียว ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว เมื่อเปรียบเทียบกับหนูขาวกลุ่มที่ pretreated ด้วย reserpine ขนาด 5 mg/kg ทาง IP 2 วัน

หลังจากที่ฉีด reserpine ขนาด 5 mg/kg ทาง IP วันละหนึ่งครั้ง เป็นเวลา 2 วัน พบว่าหนูขาวมีลักษณะอ่อนแรง น้ำตาไหลตลอดจากตาทั้ง 2 ข้าง ท้องเสีย ถ่ายเหลว อุจจาระมีกลิ่นเหม็น หลังจากที่เปิดช่องท้อง พบว่าภายในลำไส้เคลื่อนไหวมากกว่าปกติ เมื่อแยกหัวใจห้องบนขวาและซ้ายออกมาแขวนใน organ bath พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับหนูปกติอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลง (-6.44 ± 4.69 %) ส่วนแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา (8.61 ± 4.48 %) และซ้าย (5.40 ± 16.37 %) จะเพิ่มขึ้น

ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา

จากการทดลองในหนูขาวปกติจำนวน 8 ตัว ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจปกติก่อนให้สาร (299 ± 10.98) ครั้งต่อนาที ภายหลังได้รับ tyramine ขนาด 10^{-5} M เพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (16.75 ± 4.35 %) และเพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัดในนาทีที่ 3 (23.22 ± 4.27 %) หลังจากนั้นอัตราการเต้นจะค่อยๆลดลงในนาทีที่ 4 (20.22 ± 4.44 %) แล้วกลับเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีที่ 5 (21.24 ± 4.90 %) อัตราการเต้นของหัวใจจึงลดลงเรื่อยๆ ซึ่งมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (15.75 ± 5.55 %) ในนาทีที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 14) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ pretreated ด้วย reserpine ก่อนให้ tyramine พบว่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในนาทีที่ 1 ถึง 15 ($P < 0.05$) ดังแสดงในตารางที่ 7

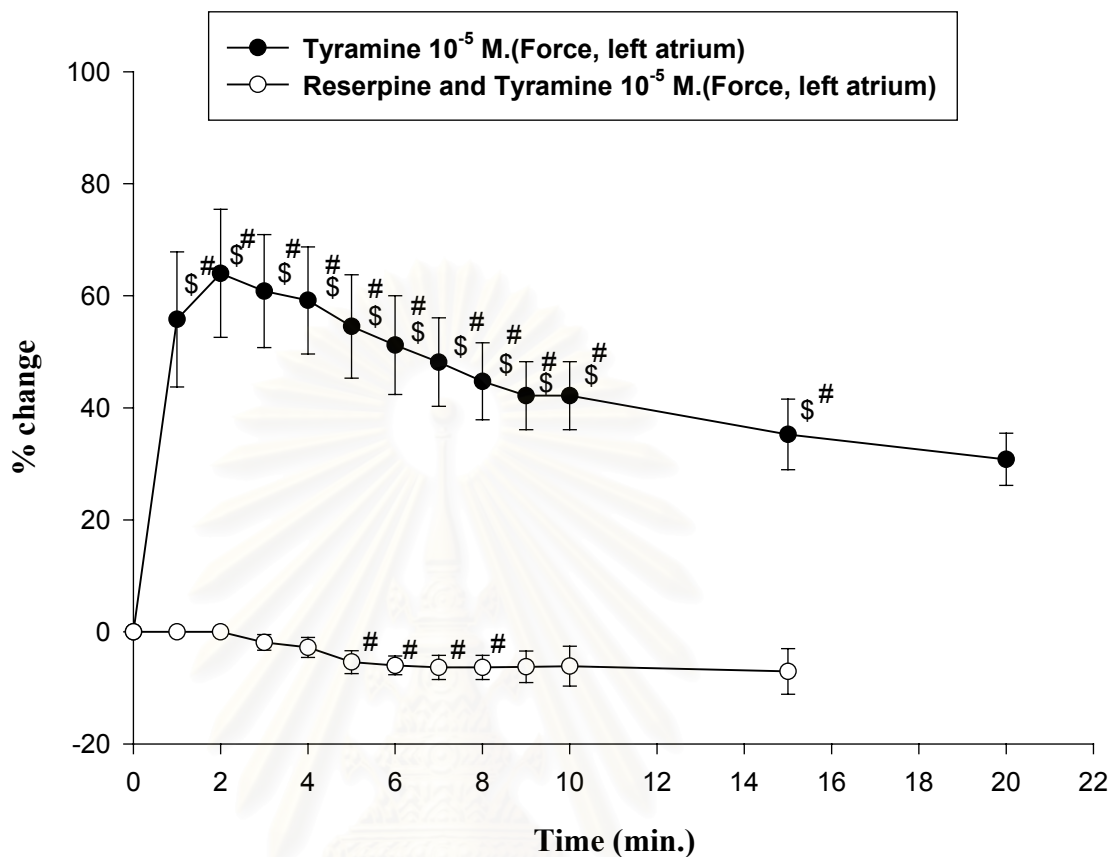
การ pretreated ด้วย reserpine ก่อนให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจปกติก่อนให้สาร (282 ± 9.35) ครั้งต่อนาที พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงทันทีในนาที



กราฟที่ 14 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ การ pretreated ด้วย reserpine ก่อนให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = # ; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = + ตามลำดับ

เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับกลุ่ม pretreated โดยใช้ unpaired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = * ; และใช้ Mann - Whitney rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = \$



กราฟที่ 15 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ การ pretreated ด้วย reserpine ก่อนให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

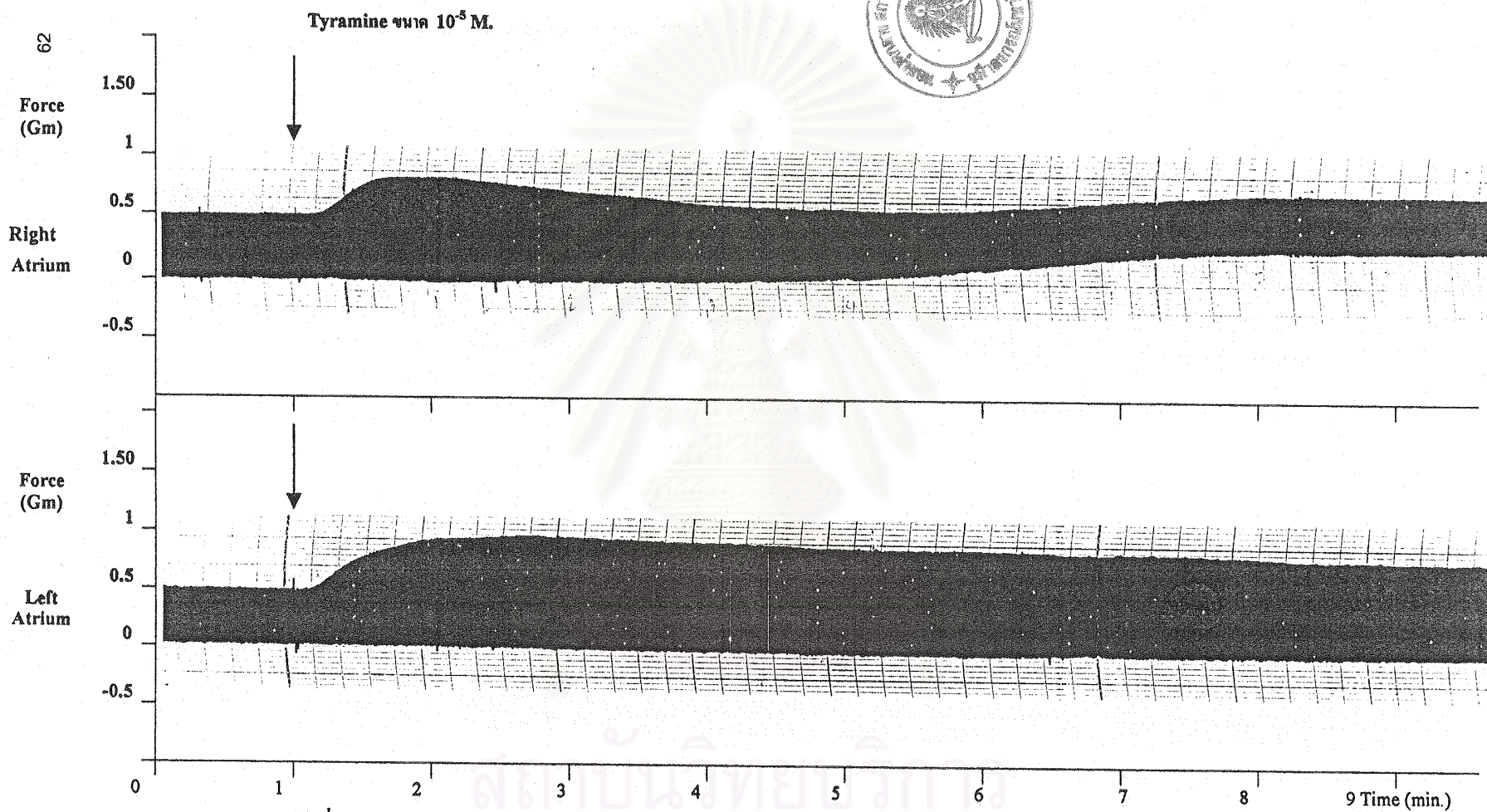
เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่าง

จากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T

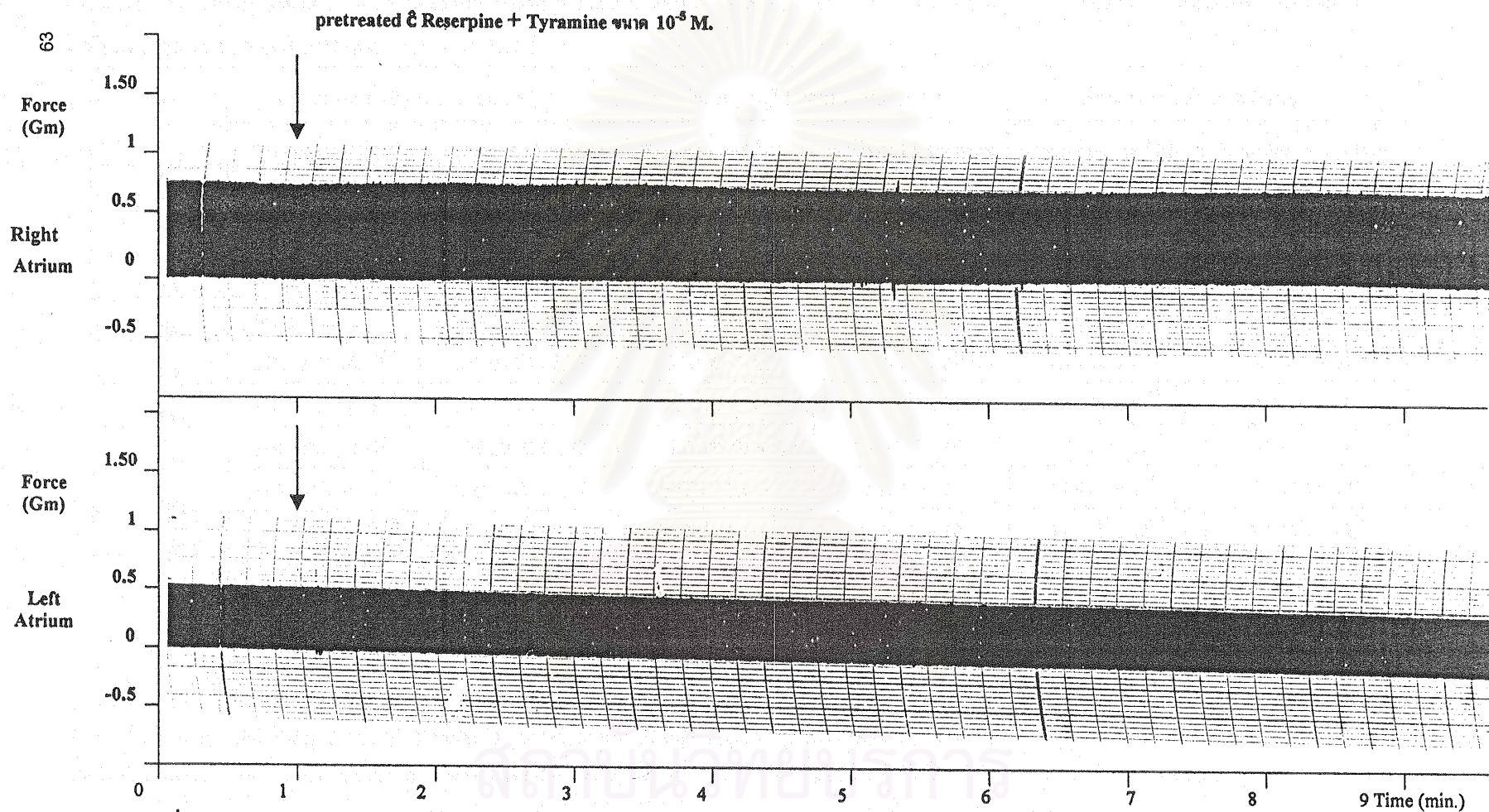
เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับกลุ่ม pretreated โดยใช้ unpaired-t-test จะใช้

Mann – Whitney rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ

($P < 0.05$) = \$



รูปที่ 17 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากได้รับ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.



รูปที่ 18 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine และให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.

ตารางที่ 7 ผลการให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M.เปรียบเทียบกับการ pretreated ด้วย Reserpine ก่อนให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว (n=8) (Means \pm SEM)

Time	Heart rate (Beat per minute) **		Force , right atrium (Gm) **		Force , left atrium (Gm) **	
	Tyramine 10^{-5} M.	pretreated +Tyramine	Tyramine 10^{-5} M.	pretreated + Tyramine	Tyramine 10^{-5} M.	Pretreated + Tyramine
Control	298.50 \pm 10.98	282.00 \pm 09.35	0.70 \pm 0.06	0.78 \pm 0.08	0.76 \pm 0.11	0.77 \pm 0.12
1 min.	348.00 \pm 15.87 sT	279.00 \pm 07.77	1.03 \pm 0.08 sT	0.79 \pm 0.08	1.14 \pm 0.12 sT	0.77 \pm 0.12
2 min.	364.50 \pm 15.37 sT	279.00 \pm 07.77	0.88 \pm 0.07* ^T	0.79 \pm 0.09	1.19 \pm 0.11 sT	0.77 \pm 0.12
3 min.	367.50 \pm 16.66 sT	279.00 \pm 07.77	0.77 \pm 0.08 ^T	0.79 \pm 0.09	1.18 \pm 0.11 sT	0.76 \pm 0.12
4 min.	358.50 \pm 16.89 sT	279.00 \pm 07.77	0.70 \pm 0.08	0.79 \pm 0.09	1.16 \pm 0.11 sT	0.75 \pm 0.12
5 min.	361.50 \pm 17.78* ^T	280.50 \pm 07.15	0.66 \pm 0.09	0.79 \pm 0.09	1.13 \pm 0.11 sT	0.74 \pm 0.13 ^T
6 min.	360.00 \pm 19.90 sT	279.00 \pm 07.77	0.63 \pm 0.09	0.79 \pm 0.10	1.11 \pm 0.12 sT	0.73 \pm 0.12 ^T
7 min.	360.00 \pm 19.90 sT	279.00 \pm 07.77	0.62 \pm 0.09*	0.79 \pm 0.10	1.09 \pm 0.12 sT	0.73 \pm 0.12 ^T
8 min.	360.00 \pm 19.90 sT	279.00 \pm 06.31	0.59 \pm 0.09* ^T	0.79 \pm 0.10	1.08 \pm 0.12 sT	0.73 \pm 0.12 ^T
9 min.	354.00 \pm 21.27 ^s	280.50 \pm 05.97	0.58 \pm 0.09* ^T	0.79 \pm 0.10	1.02 \pm 0.14 sT	0.73 \pm 0.12
10 min.	354.00 \pm 21.27 ^s	279.00 \pm 06.71	0.58 \pm 0.09* ^T	0.80 \pm 0.11	1.02 \pm 0.14 sT	0.73 \pm 0.12
15 min.	348.00 \pm 19.51* ^T	277.50 \pm 07.67	0.58 \pm 0.10	0.79 \pm 0.12	0.96 \pm 0.13 sT	0.71 \pm 0.11

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = ตามลำดับ เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับกลุ่ม pretreated โดยใช้ unpaired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = * ; และใช้ Mann-Whitney rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = \$ (** = ค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) เมื่อคิดจาก % change)

ที่ 1 ถึง 3 (-0.94 ถึง 0.62 %) โดยมีค่าเท่ากัน แล้วค่อยๆกลับเพิ่มขึ้นจากเดิมเล็กน้อยในนาที่ที่ 9 (-0.24 ถึง 1.42 %) จึงกลับลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-1.40 ถึง 1.58 %) ในนาที่ที่ 15 (ดังแสดงในกราฟที่ 14)

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา

เมื่อให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M เพียงอย่างเดียว พบว่าแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาคจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่แรก (48.73 ถึง 7.83 %) และเพิ่มขึ้นจนถึงนาที่ที่ 3 (8.88 ถึง 3.50 %) หลังจากนั้นแรงหดตัวจะค่อยๆลดลงจนต่ำสุด (-22.11 ถึง 8.24 %) ในนาที่ที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 14 และรูปที่ 17) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ pretreated ด้วย reserpine ก่อนให้ tyramine พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในนาที่ที่ 1, 2 และ 7 ถึง 10 ($P < 0.05$) แสดงในตารางที่ 7

เมื่อทำการ pretreated ด้วย reserpine ก่อน จึงให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M แรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาคจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาที่แรก (1.16 ถึง 0.76 %) แล้วจึงค่อยๆเพิ่มขึ้น จนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (1.76 ถึง 1.24 %) ในนาที่ที่ 2 หลังจากนั้นแรงหดตัวจะลดลงในนาที่ที่ 4 และ 3 (1.55 ถึง 1.86 %) โดยมีค่าเฉลี่ยเท่ากัน แล้วกลับเพิ่มขึ้นในนาที่ที่ 5 (1.59 ถึง 1.83 %) และค่อยๆลดลง จนถึงนาที่ที่ 8 และ 9 (0.03 %) มีค่าเฉลี่ยเท่ากัน จึงกลับเพิ่มขึ้นอีกในนาที่ที่ 10 (1.22 ถึง 3.57 %) จากนั้นจึงลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-0.63 ถึง 5.98 %) ในนาที่ที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 14 และรูปที่ 18)

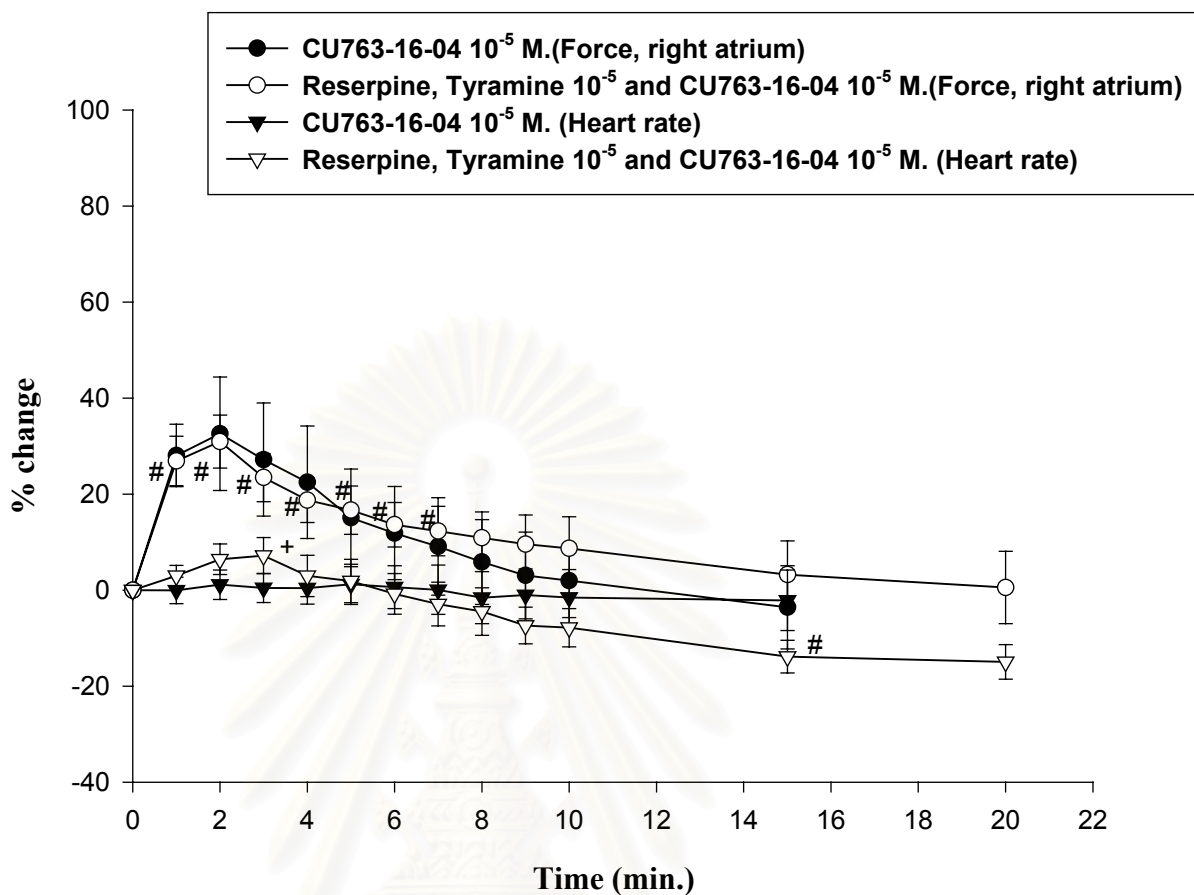
ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย

ภายหลังได้รับ tyramine ขนาด 10^{-5} M เพียงอย่างเดียว แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก (55.78 ถึง 12.05 %) จนถึงนาที่ที่ 15 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มควบคุมก่อนให้สาร โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (64.00 ถึง 11.45 %) ในนาที่ที่ 2 หลังจากนั้นแรงหดตัวจะค่อยๆลดลงเรื่อยๆในเวลาต่อมา จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (30.80 ถึง 4.65 %) ในนาที่ที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 15 และรูปที่ 17) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ pretreated ด้วย reserpine ก่อนให้ tyramine พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในนาที่ที่ 1 ถึง 15 ($P < 0.05$) แสดงในตารางที่ 7

เมื่อทำการ pretreated ด้วย reserpine ก่อนให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M พบว่าแรงหดตัวของหัวใจไม่เปลี่ยนแปลงในนาที่ที่ 1 และ 2 (0 %) แล้วจึงค่อยๆลดลงเรื่อยๆ จากนาที่ที่ 3 (-1.87 ถึง 1.40 %) จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-7.06 ถึง 4.08 %) ในนาที่ที่ 15 (ดังแสดงในกราฟที่ 15 และรูปที่ 18)

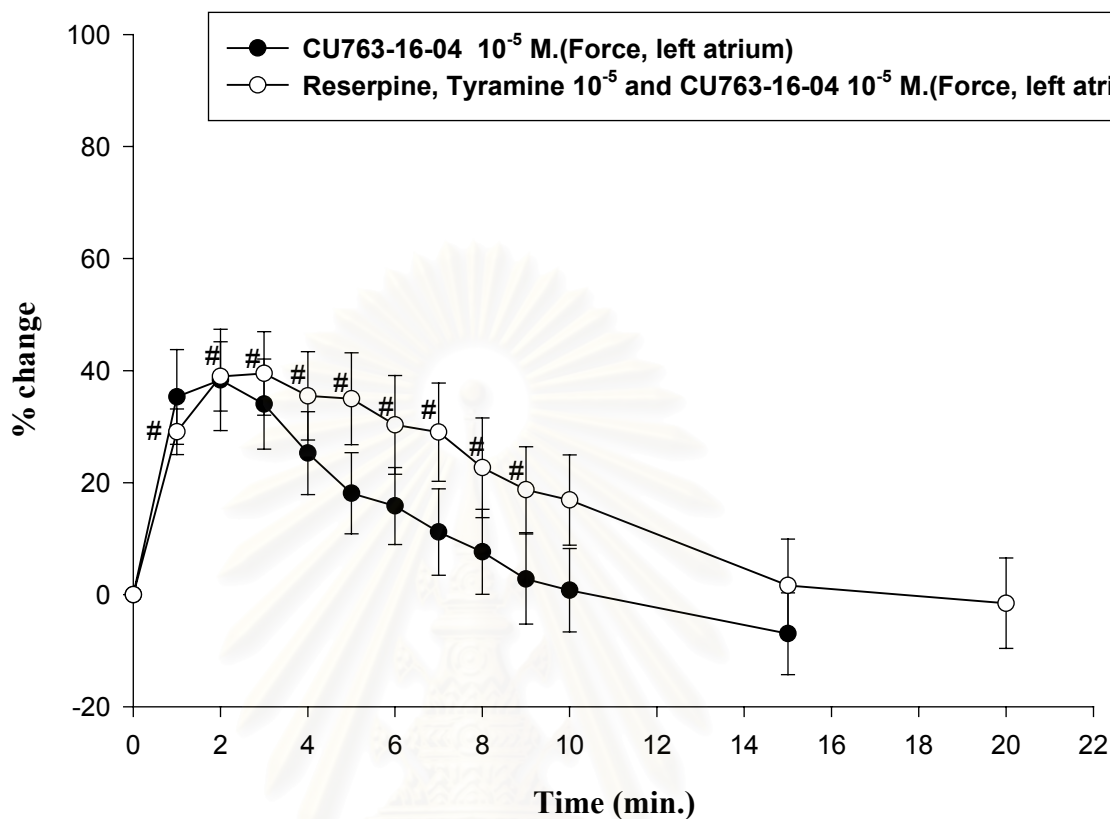
3.2. ผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังทำการ pretreated ด้วย reserpine 5 mg/kg ทาง IP 2 วัน

หลังจากทำการทดลองในข้อ 3.1 จึงล้างหัวใจห้องบนขวาและซ้ายด้วย KHS แล้วพัก 30 นาที จนกระทั่งหัวใจมีการทำงานลงที่ จึงเริ่มทำการทดลอง โดยให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M



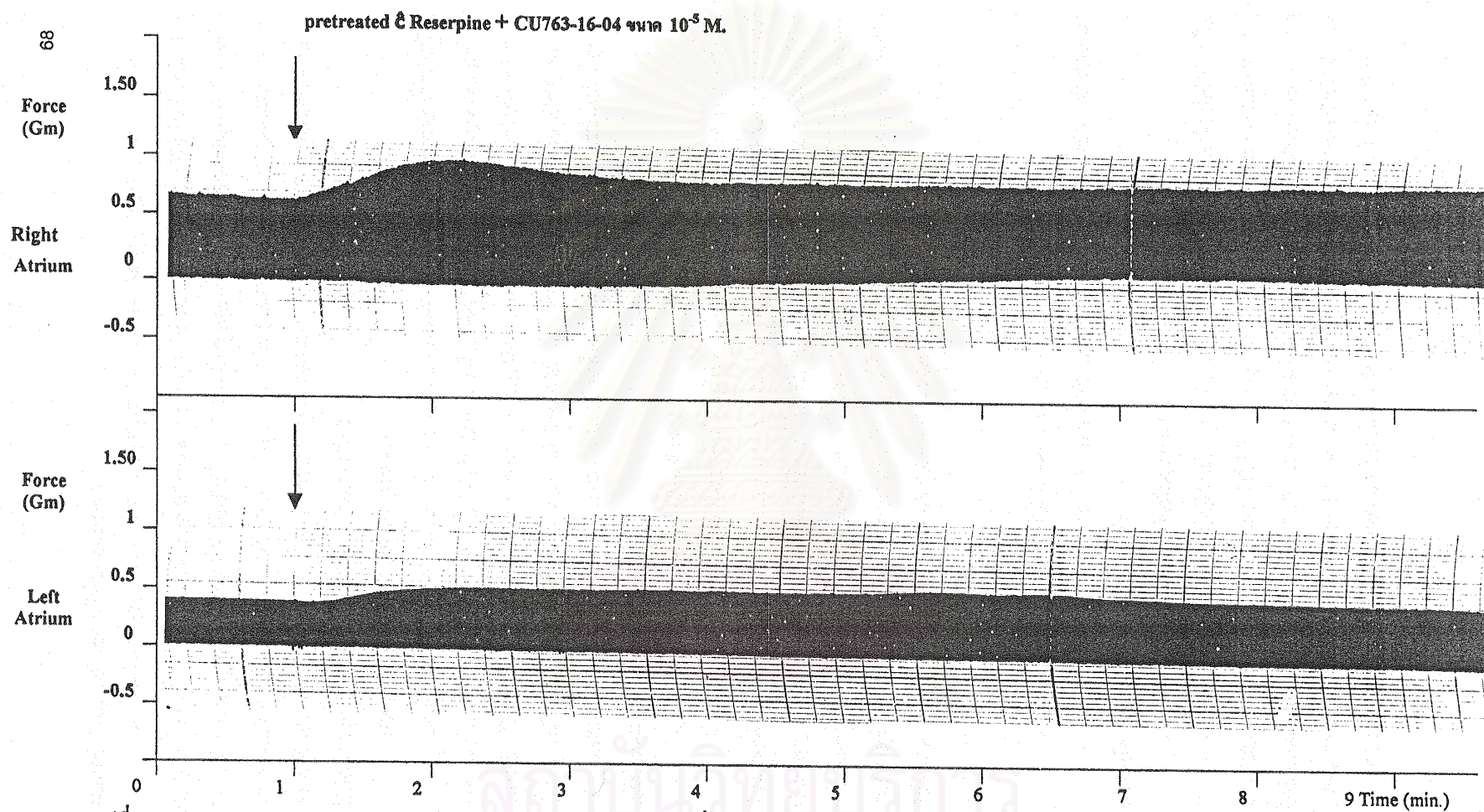
กราฟที่ 16 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับการ Pretreated ด้วย reserpine และให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M เพียงอย่างเดียว แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = + ตามลำดับ



กราฟที่ 17 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับการ Pretreated ด้วย reserpine และให้ Tyramine ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M เพียงอย่างเดียว แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T



รูปที่ 19 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine และให้ Tyramine ร่วมกับ CU763-16-04 10^{-5} M.

ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา

จากการทดลองในหนูขาว 8 ตัว ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจปกติก่อนให้สาร (278.6 ± 9.19) ครั้งต่อนาที เมื่อให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีแรก (2.97 ± 2.19 %) แล้วจึงเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (7.18 ± 3.76 %) ในนาทีที่ 3 หลังจากนั้นแรงหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-14.93 ± 3.60 %) ในนาทีที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 16) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) แสดงในตารางที่ 3

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา

เมื่อให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M พบว่าแรงหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (26.89 ± 5.16 %) จนถึงนาทีที่ 7 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มควบคุมก่อนให้สาร โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (30.95 ± 5.52 %) ในนาทีที่ 2 หลังจากนั้นแรงหดตัวจะค่อยๆ ลดลงเรื่อยๆ จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (0.56 ± 7.55 %) ในนาทีที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 16 และรูปที่ 19) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) แสดงในตารางที่ 4

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย

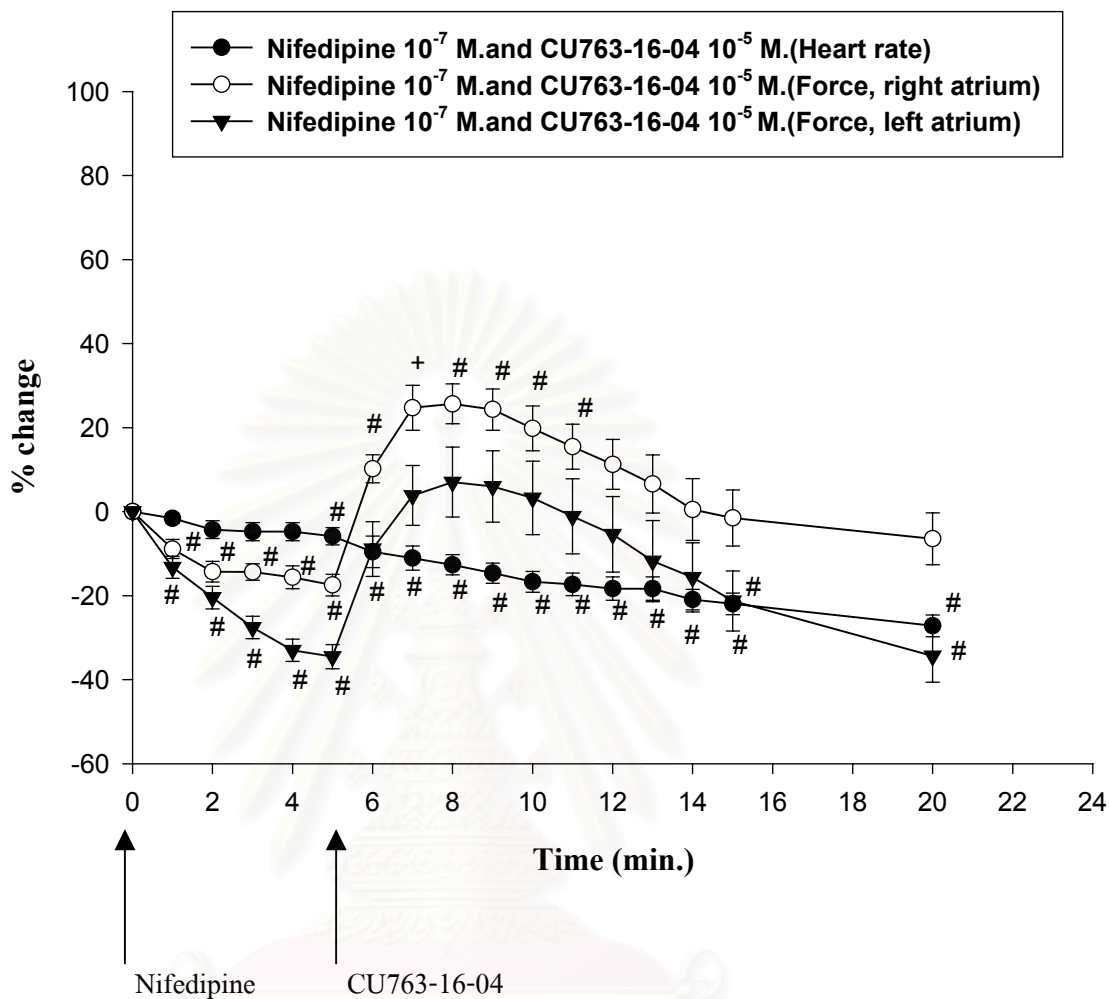
แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M พบว่าแรงหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (29.08 ± 4.09 %) จนถึงนาทีที่ 9 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มควบคุมก่อนให้สาร โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (39.49 ± 7.46 %) ในนาทีที่ 3 หลังจากนั้นแรงหดตัวจะค่อยๆ ลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-1.52 ± 8.08 %) ในนาทีที่ 20 (ดังแสดงในกราฟที่ 17 และรูปที่ 19) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว พบว่าไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) แสดงในตารางที่ 5

4.) ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ calcium influx จากภายนอกเซลล์

- ผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M ร่วมกับ nifedipine ขนาด 10^{-7} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว

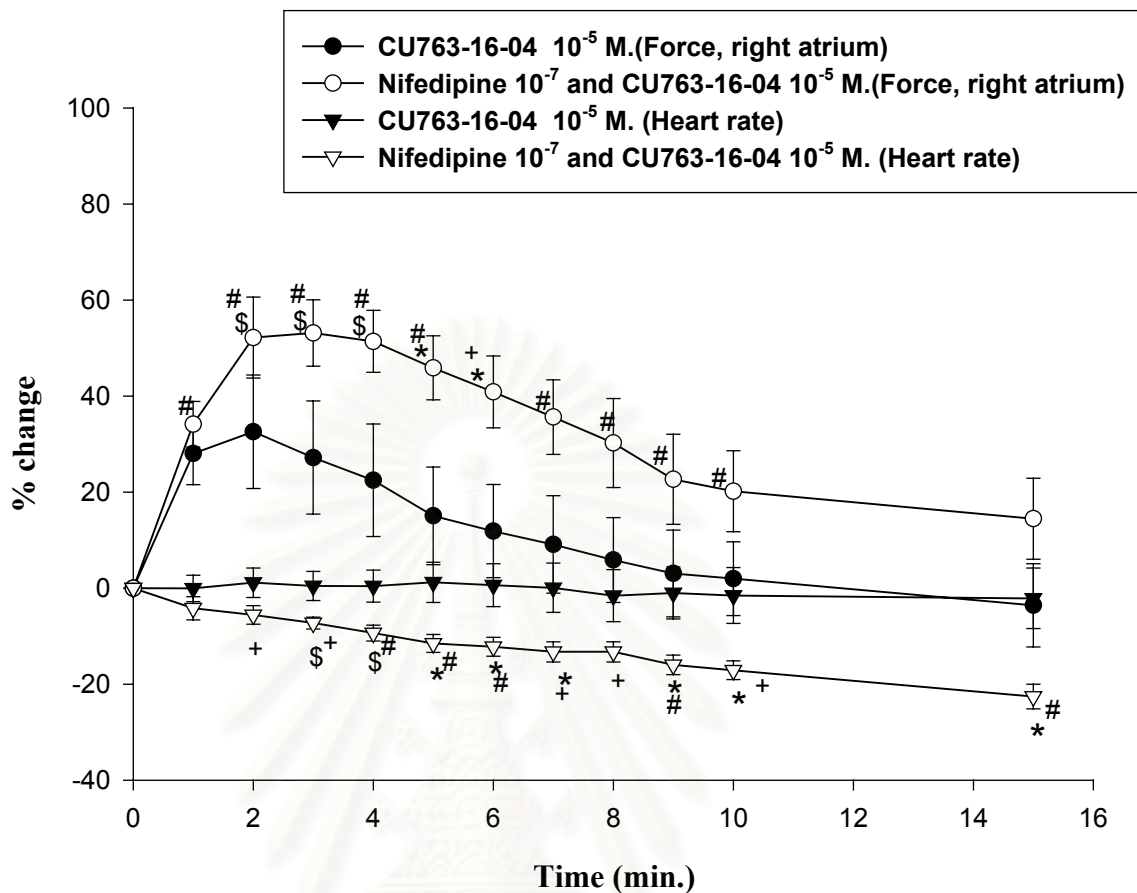
ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา

จากการทดลองในหนูขาวปกติจำนวน 8 ตัว ค่าเฉลี่ยอัตราการเต้นของหัวใจปกติก่อนให้สาร (285.6 ± 7.08) ครั้งต่อนาที ภายหลังได้รับ nifedipine ขนาด 10^{-7} M ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเริ่มลดลงในนาทีแรก (-1.62 ± 1.17 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-5.85 ± 2.06 %) แสดงในตารางที่ 6 หลังจากนั้นให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M อัตราการเต้นของหัวใจยังคงลดลงในนาทีแรก (-4.19 ± 2.41 %) และลดลงเรื่อยๆ ในเวลาต่อมา โดยมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-22.56 ± 2.56 %) ในนาทีที่ 15



กราฟที่ 18 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. เป็นเวลา 5 นาที และให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

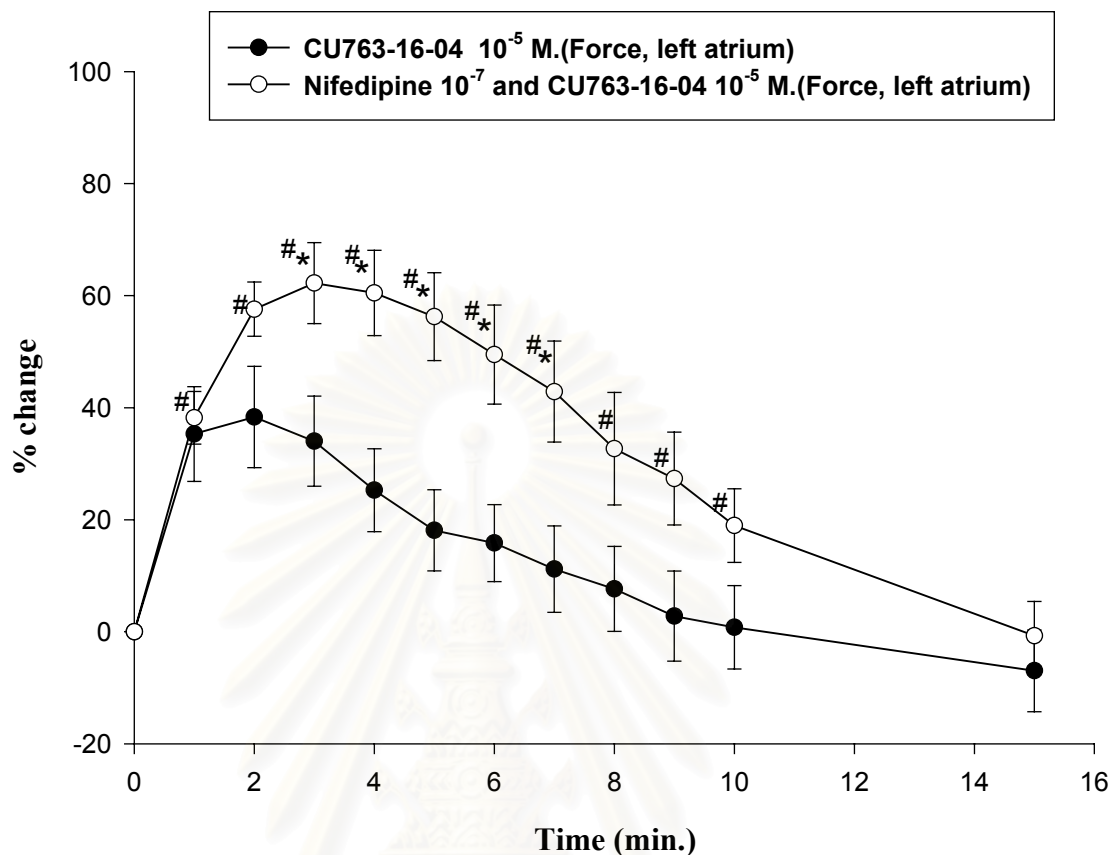
เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired -t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมนาทีที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = # ; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมนาทีที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = +



กราฟที่ 19 แสดงอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ร่วมกับให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เพียงอย่างเดียว แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

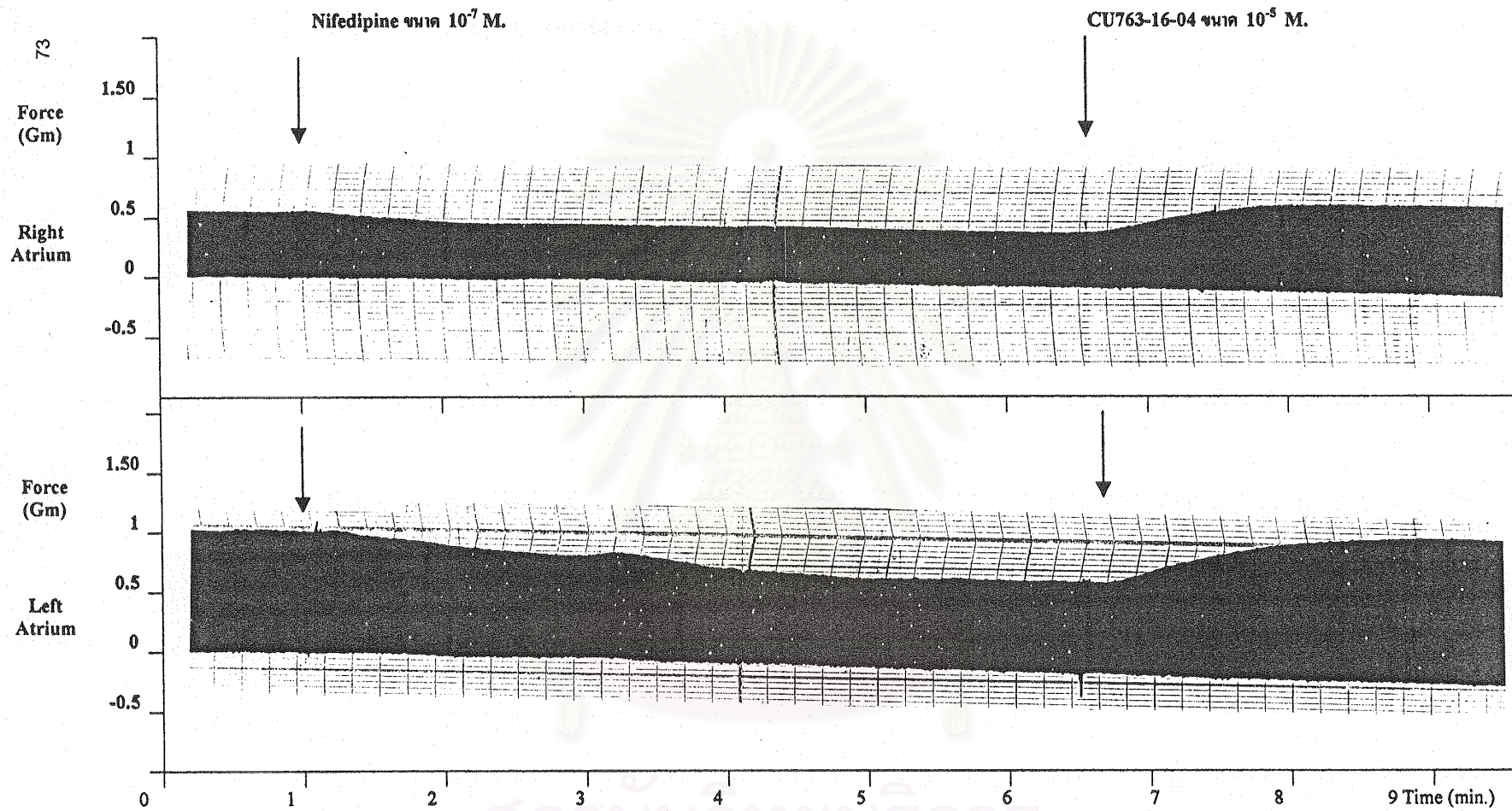
เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมก่อนให้สาร CU763-16-04 อย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = # ; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = +

เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับ CU763-16-04 โดยใช้ unpaired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมก่อนให้สาร CU763-16-04 อย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = * ; และใช้ Mann-Whitney rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = \$



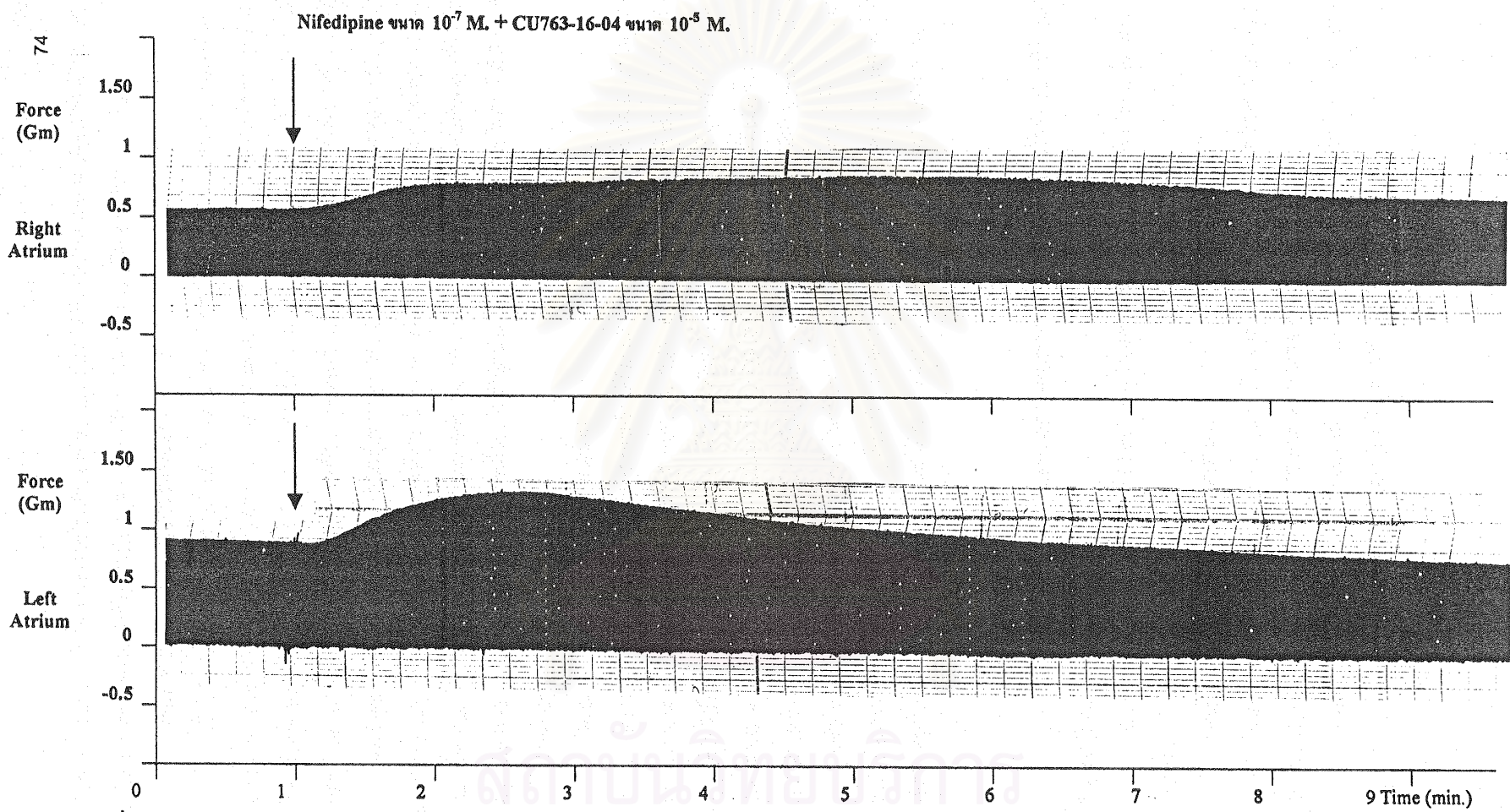
กราฟที่ 20 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.ร่วมกับให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M เพียงอย่างเดียว แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n = 8)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้สาร โดยใช้ paired -t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมก่อนให้สาร CU763-16-04 อย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = #
 เปรียบเทียบค่าต่างๆระหว่างกลุ่มกับ CU763-16-04 โดยใช้ unpaired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมก่อนให้สาร CU763-16-04 อย่างมีนัยสำคัญ ($P'0.05$) = *



รูปที่ 20 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากได้รับ Nifedipine ขนาด 10⁻⁷ M.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 21 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ภายหลังจากได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

(ดังแสดงในกราฟที่ 18 และ19)เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว พบว่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 3 ถึง 15 (ดังแสดงในตารางที่ 3)

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา

เมื่อให้ nifedipine ขนาด 10^{-7} M พบว่าแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาลดลงในนาที่แรก (-8.91 \pm 2.26 %) ถึงนาที่ที่ 5 (-17.47 \pm 2.58 %) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ไม่ได้ให้ nifedipine ในนาที่ที่ 1 ถึง 5 ดังแสดงในตารางที่ 6 และรูปที่ 20 หลังจากนั้นให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M แรงหดตัวจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก (34.15 \pm 4.77 %) และเพิ่มขึ้นจนถึงนาที่ที่ 10 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มควบคุมก่อนให้สาร โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (53.15 \pm 6.91 %) ในนาที่ที่ 3 หลังจากนั้นแรงหดตัวจะค่อยๆลดลงในเวลาต่อมา โดยมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (14.48 \pm 8.44 %) ในนาที่ที่ 15 (ดังแสดงในกราฟที่ 18, 19 และรูปที่ 21) เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว พบว่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 2 ถึง 6 (ดังแสดงในตารางที่ 4)

ผลต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย

แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ nifedipine ขนาด 10^{-7} M เริ่มลดลงในนาที่แรก (-13.24 \pm 2.64 %)จนถึงนาที่ที่ 5 (-34.53 \pm 2.88 %) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ไม่ได้ให้ nifedipine ในนาที่ที่ 1 ถึง 5 ดังแสดงในตารางที่ 6 และรูปที่ 20 หลังจากให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M แรงหดตัวจะเพิ่มขึ้นในนาที่แรก (38.19 \pm 4.70 %) และเพิ่มขึ้นจนถึงนาที่ที่ 10 แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (62.23 \pm 7.23 %) ในนาที่ที่ 3 หลังจากนั้นแรงหดตัวจะค่อยๆลดลงในเวลาต่อมา จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (-0.73 \pm 6.15 %) ในนาที่ที่ 15 (ดังแสดงในกราฟที่ 18, 20 และรูปที่ 21) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว พบว่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 3 ถึง 7 (ดังแสดงในตารางที่ 5)

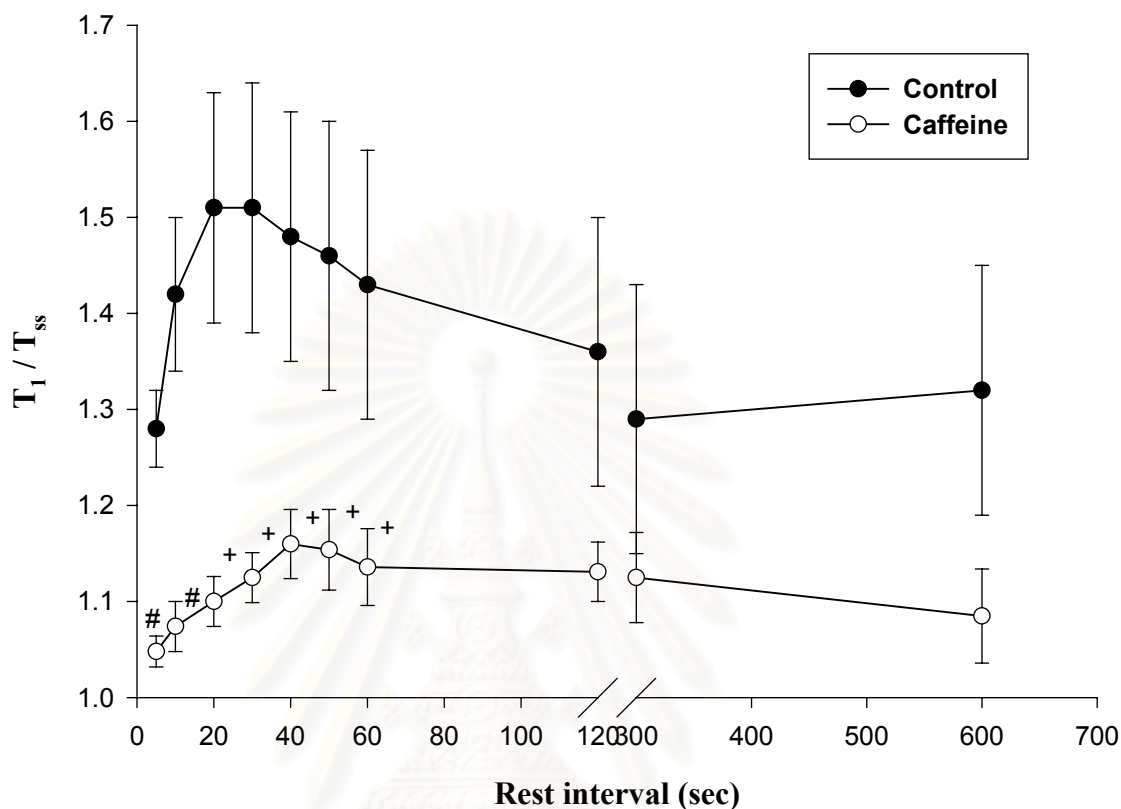
5.) ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการหลังแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า

5.1 ผลของ caffeine ขนาด 10^{-2} M ต่อการหลังแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว

ผลต่ออัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรก

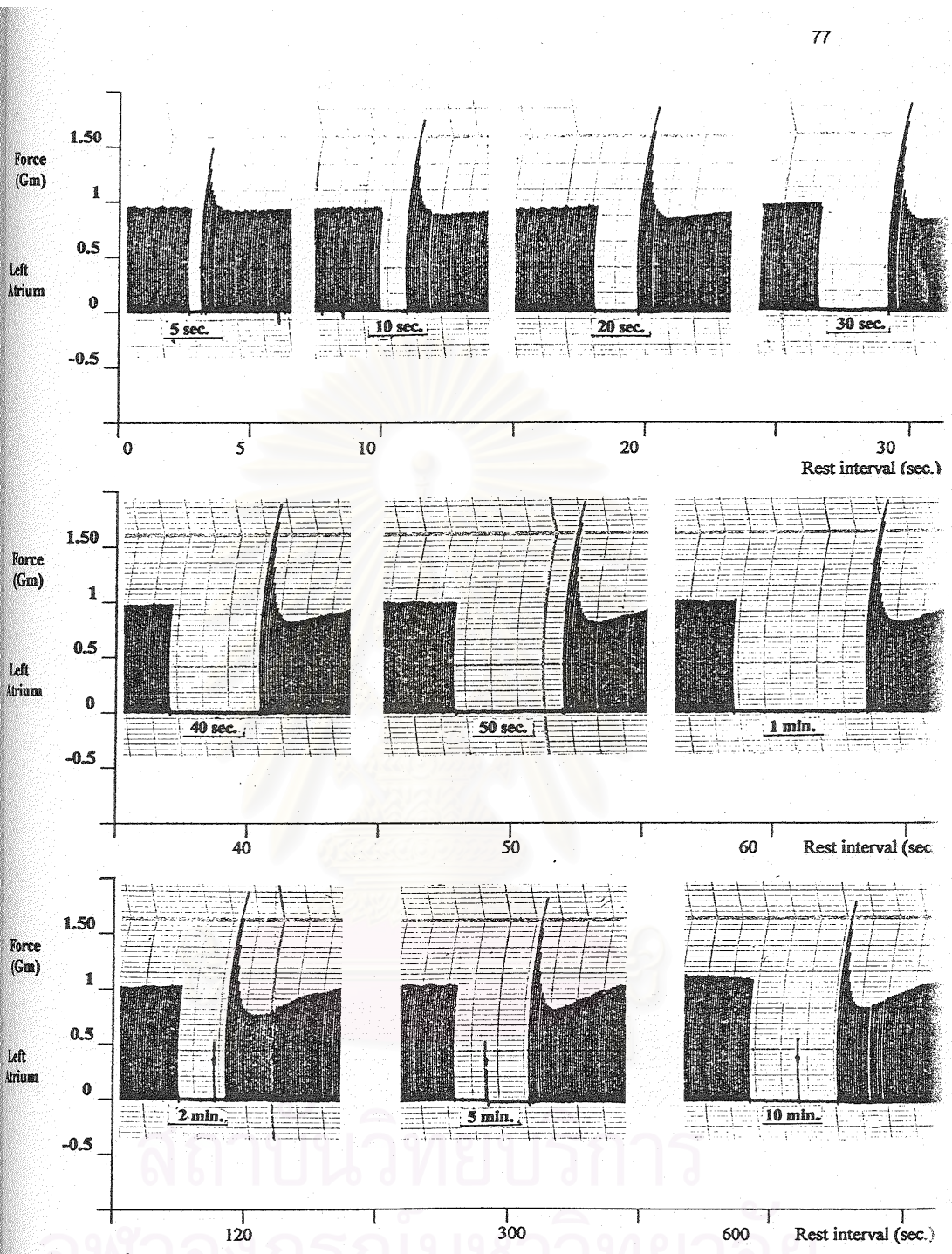
จากการทดลองในหนูขาวปกติ จำนวน 9 ตัว พบว่า เมื่อหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50 วินาที (จากรูปที่ 22 และ 23 นำมาหาอัตราส่วน PRC)

- อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ caffeine (T_1/T_{ss}) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.05, 1.08, 1.10, 1.13, 1.16 และ 1.15 ตามลำดับ (ดังแสดงในกราฟที่ 21)

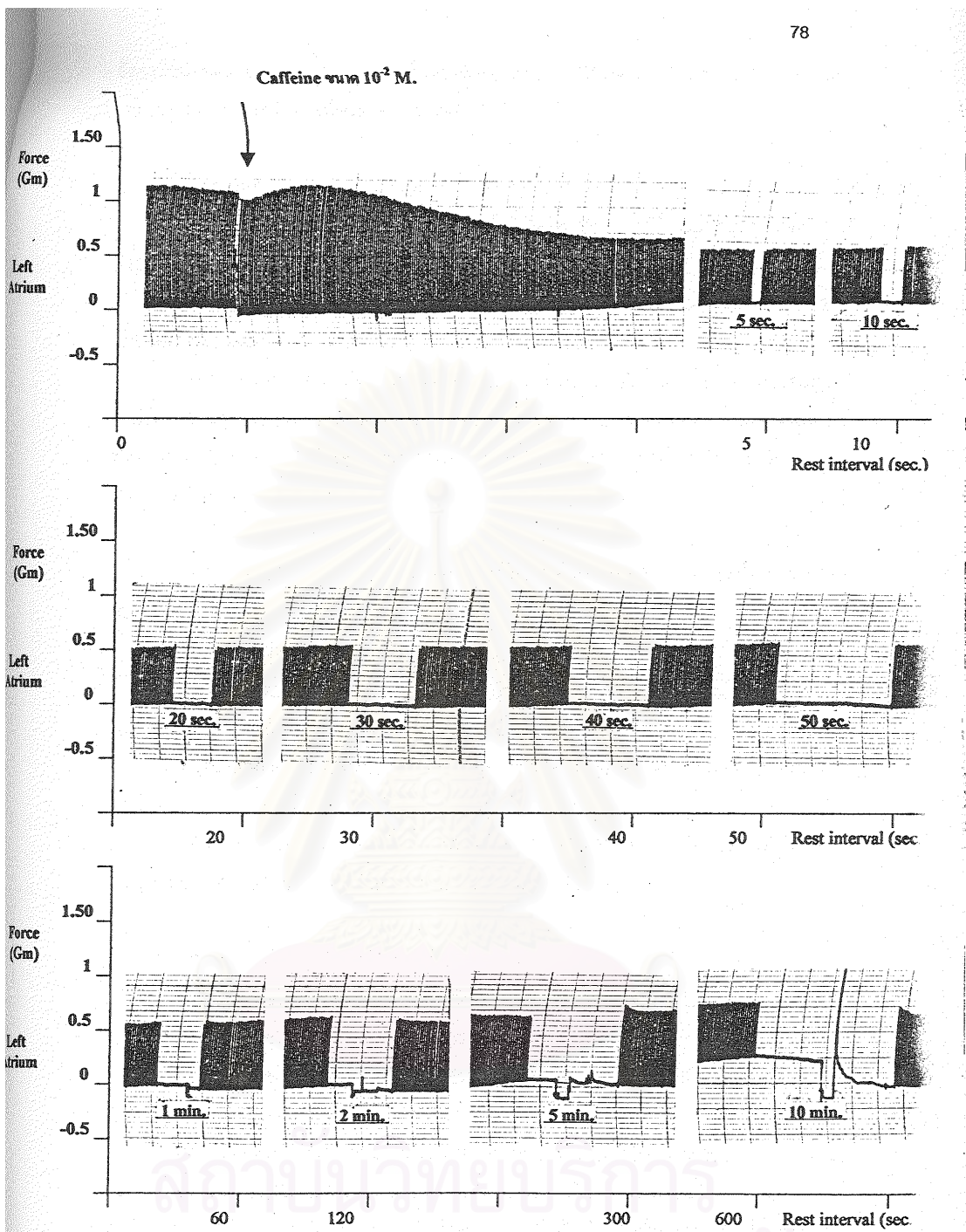


กราฟที่ 21 แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5,10,20,30,40,50 วินาที และ 1,2,5,10 นาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้าหลังจากได้รับ Caffeine ขนาด 10^{-2} M. เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ Caffeine ซึ่งแสดงค่า Means \pm SEM (n=9)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้ Caffeine โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = # ; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = 1



รูปที่ 22 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5,10,20,30,40,50 วินาที และ 1,2,5,10 นาที ก่อนให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.



รูปที่ 23 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M. และหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50 วินาที และ 1, 2, 5, 10 นาที

- อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ caffeine (T_1/T_{ss}) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.28, 1.42, 1.51, 1.51, 1.49 และ 1.46 ตามลำดับ (ดังแสดงในกราฟที่ 21)

● เมื่อหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 1, 2, 5 และ 10 นาที

- อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ caffeine (T_1/T_{ss}) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.14, 1.13, 1.12 และ 1.09 ตามลำดับ (ดังแสดงกราฟที่ 21)

- อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ caffeine (T_1/T_{ss}) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.43, 1.36, 1.29 และ 1.32 ตามลำดับ (ดังแสดงในกราฟที่ 21)

จากการทดลองพบว่า อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ caffeine (กลุ่มทดลอง) มีค่าน้อยกว่าอัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ caffeine (กลุ่มควบคุม) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในช่วงหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5 วินาที จนถึง 1 นาที (ดังแสดงในตารางที่ 8)

5.2 ผลของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M ต่อการหึ่งแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว

ผลต่ออัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรก

จากการทดลองในหนูขาวปกติ จำนวน 9 ตัว พบว่า เมื่อหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50 วินาที (จากรูปที่ 24 และ 25 นำมาหาอัตราส่วน PRC)

- อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ CU763-16-04 (T_1/T_{ss}) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.12, 1.16, 1.21, 1.24, 1.29 และ 1.34 ตามลำดับ (ดังแสดงในกราฟที่ 22)

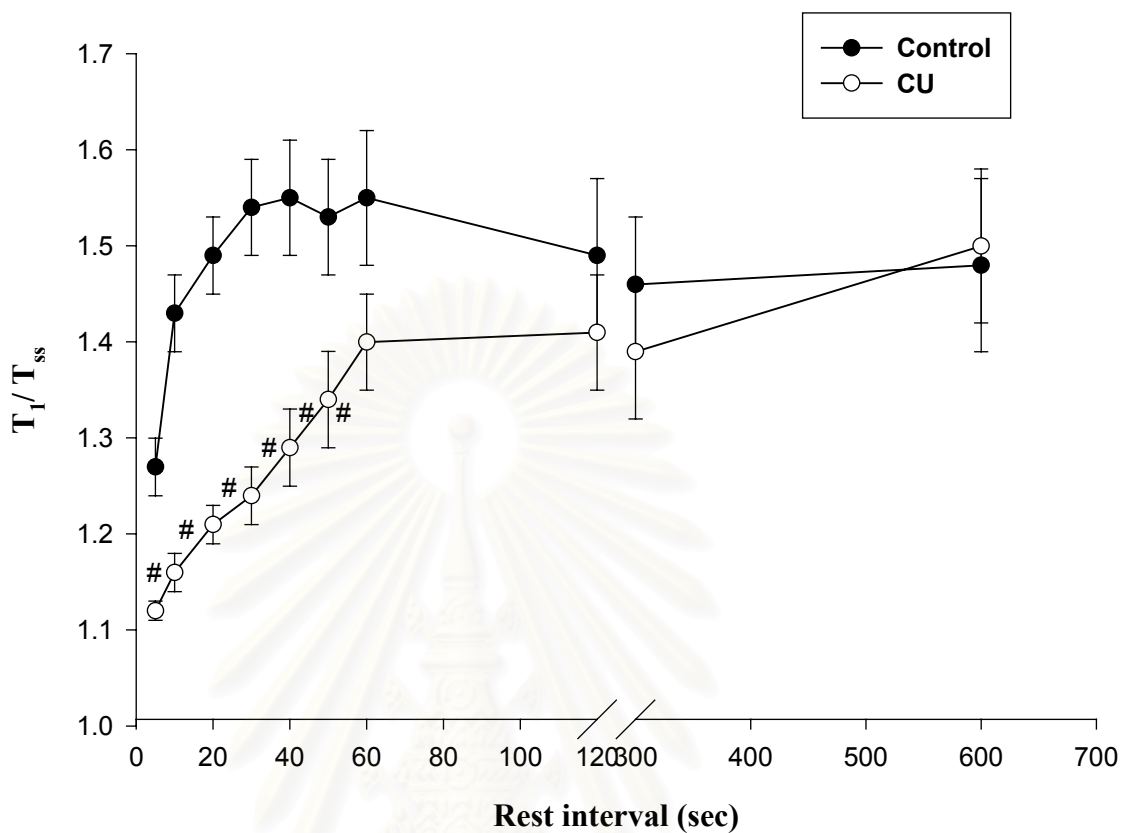
- อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ CU763-16-04 (T_1/T_{ss}) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.27, 1.43, 1.49, 1.54, 1.55 และ 1.53 ตามลำดับ (ดังแสดงในกราฟที่ 22)

● เมื่อหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 1, 2, 5 และ 10 นาที

- อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ CU763-16-04 (T_1/T_{ss}) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.40, 1.41, 1.39 และ 1.50 ตามลำดับ (ดังแสดงในกราฟที่ 22)

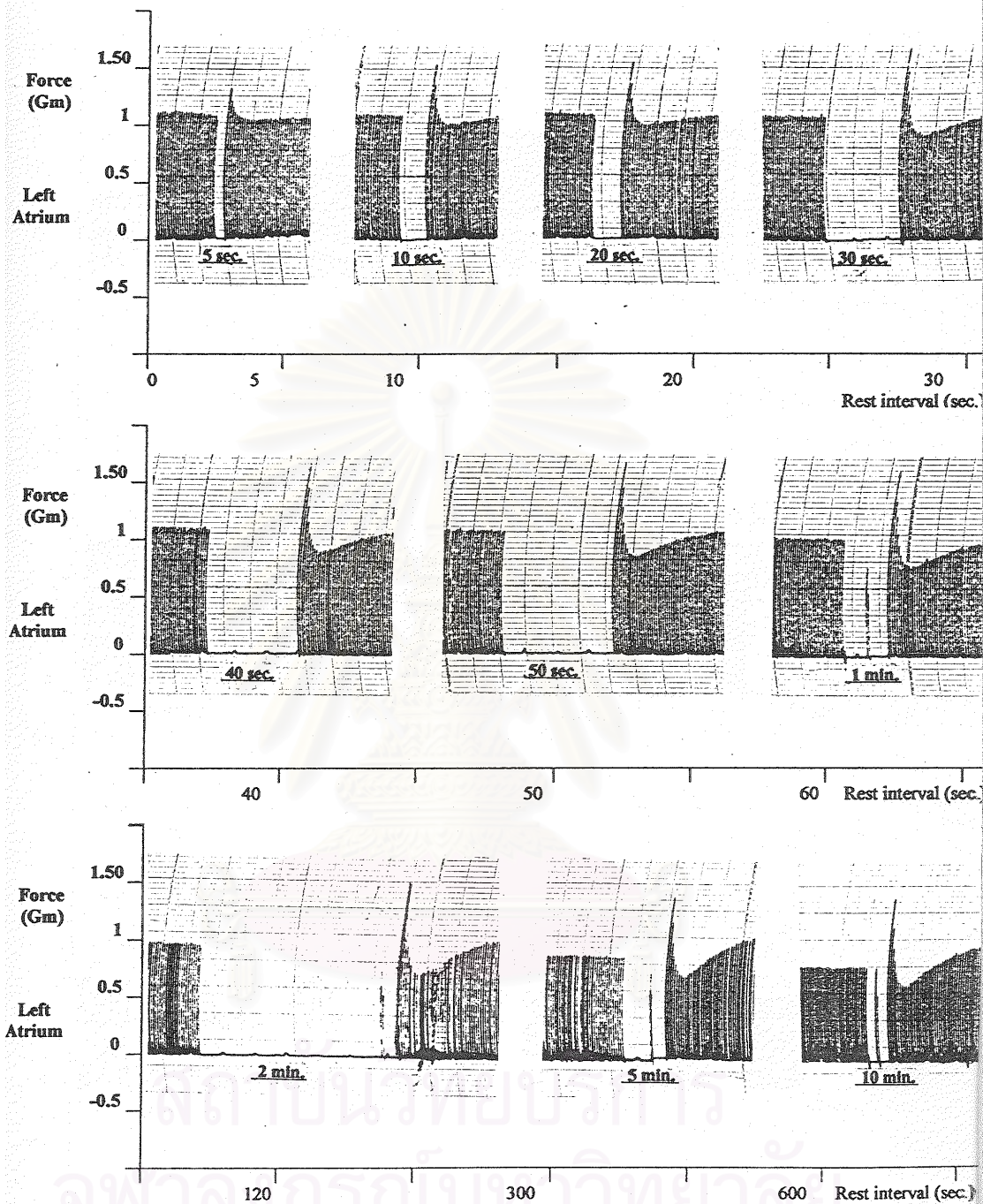
- อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ CU763-16-04 (T_1/T_{ss}) มีค่าเฉลี่ยเท่ากับ 1.55, 1.49, 1.46 และ 1.48 ตามลำดับ (ดังแสดงในกราฟที่ 22)

จากการทดลองพบว่า อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ CU763-16-04 (กลุ่มทดลอง) มีค่าน้อยกว่าอัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ CU763-16-04 (กลุ่มควบคุม) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในช่วงหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5 ถึง 50 วินาที (ดังแสดงในตารางที่ 8)

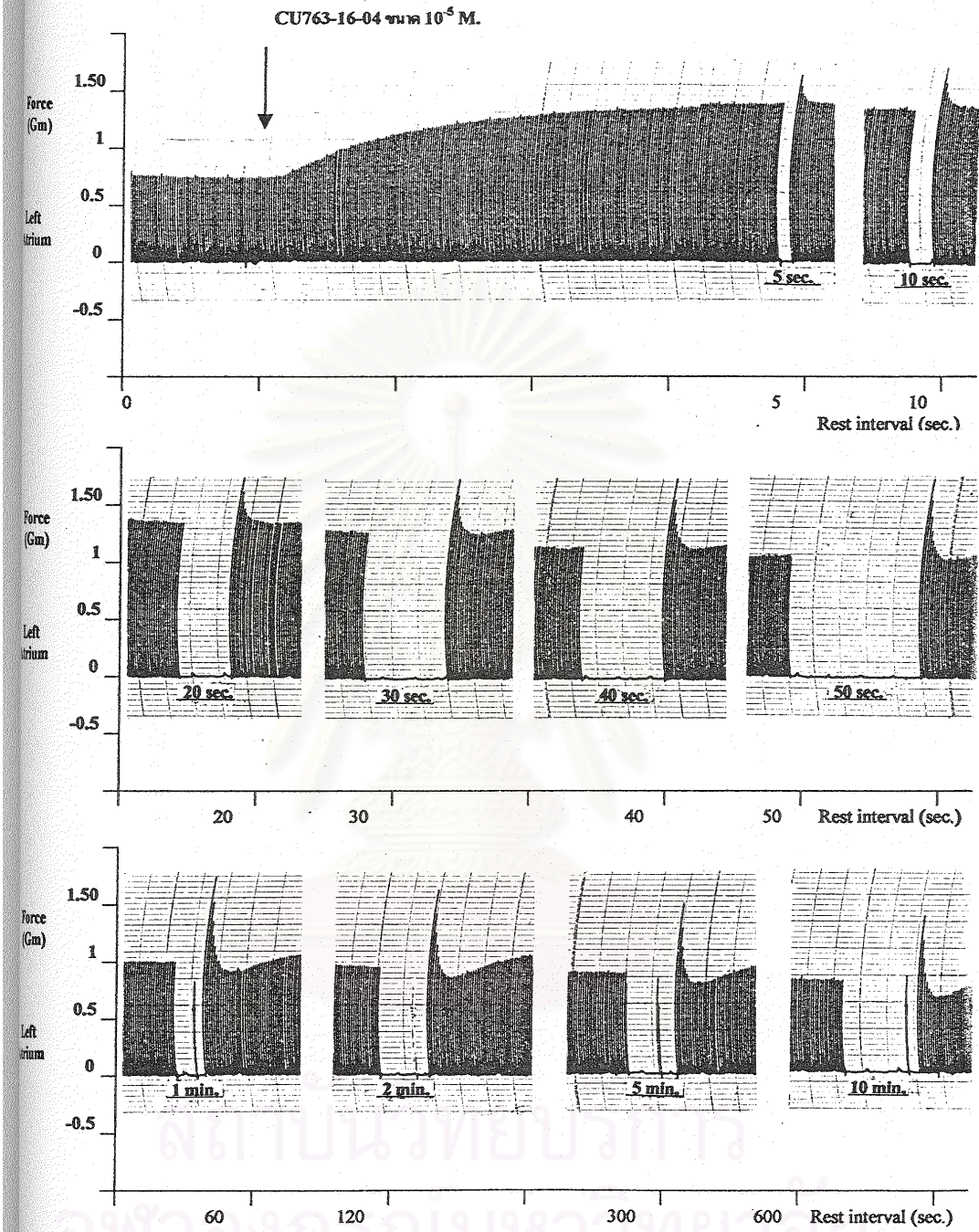


กราฟที่ 22 แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5,10,20,30,40,50 วินาที และ 1,2,5,10 นาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้าหลังจากได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ CU763-16-04 ซึ่งแสดงค่า Means \pm SEM (n = 9)

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังให้ CU763-16-04 โดยใช้ paired -t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = #



รูปที่ 24 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า เป็นเวลา 5,10,20,30,40,50 วินาที และ 1,2,5,10 นาที ก่อนให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-3} M.



รูปที่ 25 แสดงผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. และหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50 วินาที และ 1, 2, 5, 10 นาที

ตารางที่ 8 ผลการให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M. เปรียบเทียบกับการให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. ต่ออัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50 วินาที และ 1, 2, 5, 10 นาที (n=9) (Means \pm SEM)

Rest interval	Post – rest contraction (PRC)			
	Control	Caffeine 10^{-2} M.	Control	CU763-16-04 10^{-5} M.
5 sec.	1.28 \pm 0.04	1.05 \pm 0.02 ^T	1.27 \pm 0.03	1.12 \pm 0.01 ^T
10 sec.	1.42 \pm 0.08	1.08 \pm 0.03 ^T	1.43 \pm 0.04	1.16 \pm 0.02 ^T
20 sec.	1.51 \pm 0.12	1.10 \pm 0.03	1.49 \pm 0.04	1.21 \pm 0.02 ^T
30 sec.	1.51 \pm 0.13	1.13 \pm 0.03	1.54 \pm 0.05	1.24 \pm 0.03 ^T
40 sec.	1.49 \pm 0.13	1.16 \pm 0.04	1.55 \pm 0.06	1.29 \pm 0.04 ^T
50 sec.	1.46 \pm 0.14	1.15 \pm 0.04	1.53 \pm 0.06	1.34 \pm 0.05 ^T
1 min.	1.43 \pm 0.14	1.14 \pm 0.04	1.55 \pm 0.07	1.40 \pm 0.05
2 min.	1.36 \pm 0.14	1.13 \pm 0.03	1.49 \pm 0.08	1.41 \pm 0.06
5 min.	1.29 \pm 0.14	1.12 \pm 0.05	1.46 \pm 0.07	1.39 \pm 0.07
10 min.	1.32 \pm 0.13	1.09 \pm 0.05	1.48 \pm 0.09	1.50 \pm 0.08

เปรียบเทียบค่าต่างๆก่อนและหลังการให้ Caffeine หรือ CU763-16-04 โดยใช้ paired-t-test แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = T; และใช้ Wilcoxon rank sum test เปรียบเทียบค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ($P < 0.05$) = ตามลำดับ

บทที่ 5

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

การทดลองครั้งนี้ทำการศึกษาผลของ CU763-16-04 ต่อการทำงานของหัวใจผ่าน β - adrenoceptor, ขึ้นอยู่กับการเก็บสะสมของ norepinephrine หรือผลที่เกี่ยวข้องกับ calcium influx จากภายนอกเซลล์ ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว รวมทั้งศึกษาผลการเปลี่ยนแปลงต่อการหลั่งแคลเซียมจาก sarcoplasmic reticulum (SR) ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนซ้ายที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า

เนื่องจากการทำงานของหัวใจโดยปกติ เมื่ออัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น จะมีการปรับตัวโดยพบว่า แรงหดตัวของหัวใจจะลดลงตรงข้ามกัน เพื่อรักษาสภาวะการทำงานของหัวใจให้คงที่ (Craig and Stitzel, 1994) ดังนั้นเพื่อป้องกันผลแทรกซ้อนที่อาจจะเกิดขึ้นระหว่างอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจ ในการทดลองครั้งนี้จึงเป็นการทดลองที่ตัดหัวใจห้องบนขวาและซ้ายแยกออกจากกัน และกระตุ้นหัวใจห้องบนซ้ายด้วยไฟฟ้าตลอดเวลา โดยให้มีอัตราการเต้นคงที่ประมาณ 250 ครั้งต่อนาที เพื่อต้องการจะศึกษาทั้งอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจคู่กันไป

จากการทดลองพบว่า การให้ DMSO ปริมาณ 10 μ l ไม่มีผลทำให้แรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา และซ้ายเปลี่ยนแปลง ผลการให้ cumulative dose ของ CU763-16-04 ขนาด 10^{-6} M. ถึง 10^{-4} M. ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดลงเมื่อเพิ่มขนาดความเข้มข้นสูงขึ้นไป ส่วนแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการเพิ่มขึ้นแต่ในขณะที่เพิ่มขนาดเป็น 10^{-4} M.แรงหดตัวจะเริ่มลดลงและเกิด cardiac arrhythmias แล้วหัวใจหยุดเต้นภายหลังได้รับสารประมาณ 5 ถึง 10 นาที แสดงว่า CU763-16-04 ไม่สามารถเพิ่มปริมาณเป็นแบบ cumulative dose แต่ผลการทดลองเมื่อให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} และ 10^{-5} M. แบบ single dose พบว่า CU763-16-04 มีผลเพิ่มแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาโดยไม่เป็นไปตามปริมาณความเข้มข้นของสารที่ได้รับ ซึ่งการที่ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. ทำให้แรงหดตัวห้องบนขวาเพิ่มมากกว่า ผลที่ได้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากขนาด 10^{-5} M. ($P > 0.05$) ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ receptor หรือ second messenger ที่เกี่ยวข้องกับอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจมีจำนวนลดลง ในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. ลดลง และเมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. จะเพิ่มขึ้นจากระดับปกติเล็กน้อย แสดงว่าสารนี้ไม่มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจ ส่วนผลของ CU763-16-04 ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย พบว่า CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M. มีผลเพิ่มแรงหดตัวน้อยกว่า CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. โดยไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) อย่างไรก็ตามสาร

ทั้ง 2 ขนาดนี้ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา และเชื่อว่าสารนี้มีผลเพิ่มแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม DMSO ($P < 0.05$) การให้ CU763-16-04 ในขนาดความเข้มข้นเดียว ก็ไม่พบการเกิด cardiac arrhythmias ดังนั้น CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} และ 10^{-5} M. มีผลเพิ่มแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการทดลองต่อไปจึงเลือกใช้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M. เป็น control

เป็นที่ทราบกันแล้วว่าในหัวใจมี β - adrenoceptor อยู่เป็นจำนวนมากกว่า receptor ชนิดอื่นๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง β_1 subtype ในหนูขาว ฤทธิ์ของ Catecholamine คือ Noradrenaline ต่อหัวใจนั้นเป็นผลจากการกระตุ้นที่ β - adrenoceptor (Furchgot, 1967, Collins, Caron and Lefkowitz, 1991) ดังนั้นการศึกษาผลของ CU763-16-04 ต่อการเพิ่มอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจจึงเลือกใช้ β blocker (propranolol) จุดประสงค์เพื่อพิสูจน์ว่า การออกฤทธิ์ในการเพิ่มแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของ CU763-16-04 นั้นออกฤทธิ์กระตุ้นระบบ sympathetic โดยผ่านทาง β - adrenoceptor หรือไม่ ถ้า CU763-16-04 ออกฤทธิ์ผ่าน β - adrenoceptor การให้ propranolol ร่วมกับ CU763-16-04 ผลของอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจหลังได้รับสารควรลดลงเมื่อเทียบกับ CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว

การทดสอบโดยใช้ NE ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ในการเพิ่มทั้งอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายอย่างชัดเจน (Neal, 1997; Hoffman, 1998) และยังเป็นสารมาตรฐานที่สามารถนำมาใช้ในการศึกษาถึงขบวนการ Compensate ของหัวใจได้ดี ดังนั้นจึงใช้ NE เป็นตัวช่วยในการยืนยันความถูกต้องว่า propranolol สามารถยับยั้งผลของ NE ได้อย่างสมบูรณ์หรือไม่ เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-6} M. และ 10^{-5} M. เป็นเวลา 5 นาที จึงให้ NE ขนาด 10^{-6} M. พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดลงตลอด 15 นาที ส่วนแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวากลับเพิ่มขึ้นโดยที่เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-6} M. แรงหดตัวของหัวใจจะเพิ่มขึ้นมากกว่า ส่วนแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-6} M. ยังคงเพิ่มขึ้นโดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม NE เพียงอย่างเดียว ($P < 0.05$) ในขณะที่แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M. มีการลดลงตลอด 15 นาที กล่าวได้ว่า propranolol ขนาด 10^{-6} M. สามารถยับยั้งผลของ NE ได้ แต่ propranolol ขนาด 10^{-5} M. สามารถยับยั้งได้สมบูรณ์กว่า เนื่องจากอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการลดลง แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม NE เพียงอย่างเดียว ($P < 0.05$)

จากผลการให้ propranolol ร่วมกับ CU763-16-04 แสดงให้เห็นว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวากถูกกดได้ด้วย propranolol ทั้งขนาด 10^{-6} M. และ 10^{-5} M. การเพิ่มขึ้นของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาพบว่า แรงหดตัวจะเพิ่มขึ้น โดยที่เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ

CU763-16-04 แรงหดตัวของหัวใจจะเพิ่มขึ้นมากกว่า แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในนาที่ที่ 2,3 และ 6,7 ในขณะที่การให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 แรงหดตัวของหัวใจที่เพิ่มขึ้นไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) จะเห็นได้ว่าในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาตกลง แต่แรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวากลับเพิ่มขึ้น ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากกระบวนการ Compensate ของหัวใจ กล่าวคือ เมื่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้น ทำให้มีการทดแทนโดยอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาตกลง เพื่อรักษาสภาวะการทำงานของหัวใจให้คงที่ (Craig and Stitzel., 1994) เมื่อเปรียบเทียบการให้ propranolol เพียงอย่างเดียว (เปรียบเทียบในนาที่ที่ 1 ถึง 5) พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะถูกกด แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้ให้สาร ส่วนการเพิ่มขึ้นของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะสัมพันธ์กับปริมาณสารที่เพิ่มขึ้น แรงหดตัวของหัวใจที่เพิ่มขึ้นไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว ($P > 0.05$) และเมื่อให้สารในขนาดดังกล่าวต่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายไม่พบการเกิด cardiac arrhythmias ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าผลของแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นเชื่อว่า CU763-16-04 ไม่น่าจะกระตุ้นผ่าน β - adrenoceptor

การทดลองโดยการให้ Reserpine 5 mg/kg/day ทาง IP แก่หนูขาวเป็นเวลา 2 วัน ก่อนจะนำหัวใจมาแยกห้องบนขวาและซ้าย Reserpine ออกฤทธิ์ป้องกันการเก็บสะสมของ NE ในระบบประสาท Sympathetic (Burn and Rand, 1958; Lundburg and Stitzel, 1968) ซึ่งจากการศึกษาของ Sedvall ในปี 1964 พบว่าการให้ Reserpine ขนาดดังกล่าวจะทำให้ Storage ของ NE ใน pre-synaptic เหลือน้อยมาก ในการศึกษาครั้งนี้ได้พิสูจน์ด้วยว่าหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาวที่ถูก pretreated ด้วย Reserpine มีปริมาณ NE เหลืออยู่ใน pre-synaptic หรือไม่ โดยการนำหัวใจหนูกลุ่มที่ถูก pretreated ด้วย Reserpine มาทดสอบร่วมกับ Tyramine ซึ่งการออกฤทธิ์ของ Tyramine คือการไปออกฤทธิ์ไล่ที่หรือปลดปล่อย NE ที่ถูกสะสมใน pre-synaptic (Gutman and malherbe, 1966; Hedquist, Oliverio and Stjarme, 1968) ถ้าให้ Tyramine แล้ว ไม่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจ หรือถ้ามีก็น้อยมาก นั้นแสดงว่า Storage ของ NE ในกลุ่มหนูที่ pretreated ด้วย Reserpine หดไป

เมื่อให้ Tyramine ในหนูปกติจะทำให้อัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเพิ่มขึ้น โดยแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากหนูกลุ่มที่ได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine ก่อนให้ Tyramine ($P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับผลของ Tyramine ในหนูกลุ่มที่ได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine พบว่าไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทั้งอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายอาจกล่าวได้ว่า การ pretreated หนูด้วย Reserpine 5 mg/kg/day ทาง IP แก่หนูขาวเป็นเวลา 2 วัน จะทำให้ Storage ของ NE เหลืออยู่จำนวนน้อยมาก

หลังจากนำหนูขาวที่ pretreated ด้วย Reserpine มาทำการทดสอบร่วมกับ CU763-16-04 เพื่อทดสอบว่า การออกฤทธิ์ขึ้นอยู่กับ Storage ของ NE หรือไม่ ถ้า CU763-16-04 มีผลต่อการ Storage ของ NE ดังนั้นการให้ CU763-16-04 ในหนูที่ถูก pretreated ด้วย Reserpine ผลที่ได้คือการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจไม่ควรมีการเปลี่ยนแปลง ซึ่งผลจะเหมือนการให้ Tyramine ในหนูกลุ่มที่ pretreated ด้วย Reserpine ผลของ CU763-16-04 ในหนูที่ถูก pretreated ด้วย Reserpine ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวา พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อยและลดลง ส่วนแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายจะเพิ่มขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่มที่ได้รับ CU763-16-04 เพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจมีการเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย ส่วนแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายจะเพิ่มขึ้น แต่ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P > 0.05$) แสดงให้เห็นว่า การออกฤทธิ์ของ CU763-16-04 ไม่ขึ้นอยู่กับการเก็บสะสมของ NE ที่ปลายประสาท

กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ พบว่า Ca^{2+} มีบทบาทสำคัญในกระบวนการ excitation-contraction coupling (Cooke and Snyder, 1998; Wier and Balke, 1999) ซึ่งเมื่อเกิด action potential ขึ้น Ca^{2+} จะผ่าน Ca channel เข้ามาในเซลล์ตาม electrochemical gradient Ca^{2+} จำนวนนี้ไม่มากพอที่จะทำให้เกิดการหดตัวแต่จะไปกระตุ้น SR ให้หลัง Ca^{2+} จำนวนมากออกมาภายในเซลล์ Ca^{2+} ที่เพิ่มขึ้นจะจับกับ troponin C ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการหดตัว นอกจากนี้ Ca^{2+} ที่เข้ามาทาง Ca channel ยังช่วยเพิ่มจำนวน Ca^{2+} ที่เก็บใน SR อีกด้วย (Cooke and Snyder, 1998) ดังนั้นการศึกษาผลของ CU763-16-04 ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจ จึงได้นำยาในกลุ่ม Calcium channel blockers คือ Nifedipine ซึ่งจะออกฤทธิ์ปิดกั้น Ca channel ชัดขวางไม่ให้มีการเพิ่ม Ca^{2+} อิสระภายในเซลล์ และทำให้ Ca^{2+} ที่หลังออกมาจาก SR ลดลง มีผลให้กล้ามเนื้อหัวใจมีการหดตัวลดลง (Cooke and Snyder, 1998)

จากการให้ CU763-16-04 ร่วมกับ Nifedipine พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจลดลงแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม CU763-16-04 ($P < 0.05$) เพียงอย่างเดียว ส่วนแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายจะเพิ่มขึ้น โดยแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่ม CU763-16-04 เพียงอย่างเดียวในนาทีที่ 2 ถึง 6 ขณะที่แรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในนาทีที่ 3 ถึง 7 แสดงให้เห็นว่า CU763-16-04 ไม่น่าจะมีผลเกี่ยวข้องกับกลไกการผ่านของ Ca^{2+} influx จากภายนอกเข้ามาในเซลล์ผ่าน Ca channel แต่การเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้

จากการศึกษาของ Yamato และคณะ (1996) ได้ทำการศึกษาผลของ Caffeine ต่อ intracellular calcium ใน SR โดยใช้ Single fiber ของ papillary muscle ของหัวใจห้องล่างในหนูขาวที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า พบว่า อัตราส่วนของ T_1/T_{SS} จะแปรผันตาม calcium ที่ Released ออกมา

จาก SR ถ้าหากอัตราส่วนของ T_1 / T_{SS} มาก แสดงว่ามี calcium ปล่อยออกมาจาก SR หลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้าครั้งแรกนั้นมีปริมาณมาก แต่ถ้าอัตราส่วนของ T_1 / T_{SS} น้อย แสดงว่าปริมาณของ calcium ที่ปลดปล่อยออกมาจาก SR หลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้าครั้งแรกนั้นมีปริมาณน้อย ซึ่งจากการทดลองของ Yamato และคณะ (1996) พบว่า อัตราส่วนของ T_1 / T_{SS} หลังจากให้ Caffeine มีผลต่อการปลดปล่อยของ calcium ใน SR โดยไปเพิ่มปริมาณการหลั่ง calcium ออกมาจาก SR ซึ่งจะพบว่าแรงหดตัวครั้งแรกจะลดต่ำลง โดยแรงหดตัวครั้งแรกนี้จะบ่งบอกถึงปริมาณการเก็บสะสมของ calcium ใน SR

ในการศึกษาผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ Intracellular calcium ใน sarcoplasmic reticulum (SR) จึงได้นำรูปแบบการวิจัยดังกล่าวมาใช้ในการทดลองครั้งนี้ โดยใช้หัวใจห้องบนซ้าย ทำการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าตลอดการทดลองโดยใช้ศักย์ไฟฟ้าขนาด 5 โวลต์ ความถี่ของการกระตุ้น 60 ครั้งต่อนาที แล้วหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าระหว่างเวลา 5 วินาที ถึง 10 นาที ผลการทดลองโดยใช้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M T_1 / T_{SS} หลังให้ Caffeine มีค่าน้อยกว่าอัตราส่วน T_1 / T_{SS} ก่อนให้ Caffeine ตลอดการหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า 5 วินาที ถึง 10 นาที แสดงว่า Caffeine มีผลในการเพิ่มการหลั่งหรือปลดปล่อย calcium ออกมาจาก SR โดยสามารถดูได้จากแรงหดตัวครั้งแรกหลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ซึ่งจะเห็นได้ว่าแรงหดตัวจะลดต่ำลง โดยอัตราส่วนมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5 วินาที จนถึง 1 นาที ($P < 0.05$) เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งจากผลการทดลองดังกล่าวได้ผลคล้ายกับการทดลองของ Yamato และคณะ (1996) ส่วนผลของ CU763-16-04 พบว่า อัตราส่วนหลังให้ T_1 / T_{SS} หลังให้ CU763-16-04 มีค่าน้อยกว่า T_1 / T_{SS} ก่อนให้ CU763-16-04 ตลอดการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า 5 วินาที ถึง 5 นาที แต่การหยุดกระตุ้นเป็นเวลา 10 นาที อัตราส่วนหลังให้ CU763-16-04 จะมีค่ามากกว่า ซึ่งพบว่ามีค่าแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5 วินาที จนถึง 50 วินาที ($P < 0.05$) จากผลการทดลองดังกล่าวได้ว่า CU763-16-04 มีผลต่อการหลั่งหรือปลดปล่อย calcium ออกจาก SR เหมือนกับ Caffeine เนื่องจาก อัตราส่วน T_1 / T_{SS} หลังให้ CU763-16-04 มีค่าน้อยกว่า T_1 / T_{SS} ก่อนให้ CU763-16-04 นั้นแสดงว่าปริมาณของ calcium ที่ปลดปล่อยออกมาจาก SR หลังกระตุ้นด้วยไฟฟ้าครั้งแรกนั้นมีปริมาณน้อย เมื่อหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 1 ถึง 10 นาที จะพบว่าภายหลังหยุดกระตุ้นแรงหดตัวของหัวใจยังสามารถเพิ่มได้อีกจนกระทั่งใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุมก่อนให้ CU763-16-04 ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ CU763-16-04 มีการหมดฤทธิ์ไปแล้ว

การที่แรงหดตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นภายหลังได้รับ CU763-16-04 นั้น อาจเกี่ยวข้องกับปริมาณแคลเซียมที่เก็บสะสมอยู่ในเซลล์ ซึ่งมีกลไกที่ทำให้ปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้น กลไกการออกฤทธิ์อาจจะมีผลไปยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase หรือไม่นั้น ต้องมีการศึกษาในระดับต่อไป แต่ไม่น่าจะผ่านทาง Enzyme $Na^+ / K^+ ATPase$ เนื่องจากเป็นที่ทราบกันว่า สารพวก

cardiac glycoside จะไม่มีผลกระตุ้นแรงหดตัวของหัวใจหนูขาวมากเหมือนกับหัวใจของหนูตะเภา เพราะ Enzyme Na^+/K^+ ATPase จะไม่มีหรือมีอยู่น้อยมากในหัวใจหนูขาว (Akeria and Brody, 1978)

จากการทดลองนี้สรุปได้ว่า CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} และ 10^{-5} M. ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา แต่มีผลทำให้แรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเพิ่มขึ้น กลไกการออกฤทธิ์ของ CU763-16-04 ไม่ผ่าน β - adrenoceptor, ไม่ขึ้นอยู่กับการกระตุ้นการหลั่ง NE จาก Storage และการขัดขวาง Ca^{2+} influx ไม่มีผลลดความแรงของการหดตัวโดย CU763-16-04 ผลของ CU763-16-04 ต่อการหลั่งแคลเซียมจาก SR พบว่า CU763-16-04 มีผลเด่นชัดต่อการเปลี่ยนแปลง โดยอาจเพิ่มการหลั่ง calcium ออกมาจาก SR



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รายการอ้างอิง

ภาษาไทย

- กุลยา สายชุ่มอินทร์. ผลของ CU763-15-13 ต่อการหดตัวของลำไส้เล็ก หลอดเลือดแดงใหญ่ที่แยกจากกระต่ายและหลอดเลือดแดงใหญ่ และท่อน้ำอสุจิที่แยกจากหนูขาว. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2541.
- คณิตา ยิ้มศรีใส. การเปรียบเทียบผลของ CU763-16-04 และ CU763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวและผลของ CU763-16-04 ต่อหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2542.
- จันทร์ฉาย ประมุขกุล. ผลของ CU763-15-13 และ CU763-16-04 ต่อการหดตัวของหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดงสายสะดือมนุษย์. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2543.
- ประกาศรี ช่างชมแก้ว. ผลของแคปไซซิน,เรเซอปีน และอัวเบน ต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาวและหนูตะเภา. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2540.
- มยุรี ดันตีสระ และทิพย์สุชน ชุมงาม. การศึกษาฤทธิ์เบื้องต้นในการต้านชักของ CU763-10-01 (ม.ป.ท.เอกสารไม่ตีพิมพ์), 2538.
- สุรชาติพ เกษตรลักษณ์. ผลของ CU763-10-01 ต่อหน้าที่ทางชีวพลังงานของไมโทคอนเดรีย ที่แยกจากตับหนูขาว. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2539.
- สุนิสา ดันตีสฤกษ์. ผลของ CU763-10-01 ต่อความดันโลหิตและการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ ท่อน้ำอสุจิ และหลอดลม. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2540.
- อัญชัชฐา ทิพย์วงค์วิจิตร. ผลของอนุพันธ์ของ เอ็น-เอซิลอะมิโนไพริดีน ต่อสมรรถนะของเอ็นไอเอ็มโมโนเอมีนออกซิเดสและกระบวนการหายใจของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2543.
- อุ้นเรือน แก้วพินิช. ผลของ CU763-15-13 ต่อหน้าที่ทางชีวพลังงานของไมโทคอนเดรีย ที่แยกจากตับหนูขาว. วิทยานิพนธ์ปริญญาโท สาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2541.

อุรรัตน์ ศักดิ์สิทธิ์วัฒนา. ผลของ CU763-10-01 ต่อก้ามเนื้อเรียบที่แยกจากสัตว์ทดลอง.
 วิทยานิพนธ์ปริญญาโทบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์
 มหาวิทยาลัย, 2539.

ภาษาอังกฤษ

- Akera,T.and Brody,T.M.1978. The role of Na^+ / K^+ ATPase in the inotropic action of digitalis.Am. Soci. Pharmacol. Exp.Ther. 29:187-220.
- Allen,D.G.and Westerblad,M.1995. The effect of caffeine on intracellular calcium, force and the rate of mouse skeletal muscle. J. Physiol. 487:331-342.
- Baro, I., Neill,S.C. and Eisner,D.A.1993. Changes of intracellular Ca^{2+} during refilling of sarcoplasmic reticulum in rat ventricular and vascular smooth muscle. J. Physiol. 465:21-41.
- Black.,J.W.,Jenkinson,D.H.and Kenakin,T.P.1980. Antagonism of an indirectly acting agonist : Block by propranolol and sotalol of the action of tyramine on rat heart. Eur.J.of Pharmacol.65:1-10.
- Burn,J.H.and Rand,M.J.1958. The action of sympathomimetic amines in animals treated with reserpine. J. Physiol. 144:314-336.
- Coleman,A.J.and Somerville,A.R. 1977. The selective action of β -adrenoceptor blocking drugs and the nature of β_1 and β_2 adrenoceptors. Br.J.Pharmacol. 59:83-93.
- Cooke,K.L.and Snyder,P.S.1998.Calcium channel blockers in veterinary medicine. J.Vet.Intern.Med. 12:123-131.
- Craig,C.R.and Stitzel,R.E. Modern pharmacology. 1994,4th ed. Boston;Little,Brown.
- Dunlop,D.and Shanks,R.G. 1968. Selective blockade of adrenoceptive beta receptors in the heart. Br.J. Pharmacol.Chemother. 32:201-218.
- Fabiato,A.and Fabiato F. 1977. Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. Cir.Res. 40:119-129.
- Foo,J.W.,Jowett,A.and Stafford,A. 1968. The effects of some β -adrenoceptor blocking drugs on the uptake and release of noradrenaline by the heart. Br.J. Pharmacol. 34:141-147.
- Furchgott,R.F. 1967. The pharmacological differentiation of adrenergic receptors. Ann.N.Y.Acad.Sci. 139:553-570.

- Furchgott,R.F., Kirpeker,S.M. and Schwab,A.1963. Action and interaction of norepinephrine,tyramine and cocaine on aortic strips of rabbit and left atria of guinea pig and cat. J.Pharmacol.Exp.Ther 142 :39-58.
- Gutman,Y. and Malherbe,H.W. 1966. Kinetics of catecholamine release by tyramine in rat heart, spleen and uterus. Life sciences. 5 : 1293-1298.
- Hedqvist,P., Oliverio,A.and Stjarne,L. 1968. Inhibition by phenoxybenzamine of the noradrenaline releasing effect of tyramine. Acta. Physiol 72 (4) :898-906.
- Hoffman,B.B. Adrenoceptor-activating & other sympathomimetic drug. Basic & clinical pharmacology. 1998, 6th ed. pp:115-130. London:Appleton Lange.
- Horowitz,A. et al. 1996. Mechanism of smooth muscle contraction. Physiology Rev. 76:967-1003.
- Kapelko,V.I.,Williams,C.P.and Morgan,J.P. 1994. Intracellular calcium and mechanical function in isolated perfused hearts from rat and guinea pigs. Arc.Iner .De Physiol,de Bioet de Biophysi. 102:285-291.
- Katzung,B.G. Basic & clinicalpharmacology. 1998, 6th ed. pp:71-86. London:Appleton Lange.
- Lundburg,P.and Stitzer,R.E. 1968. A comparison of the subcellular sites of action of reserpine and benzquinamide. Acta. Physiol.Scana. 72:53-61.
- Mikoshiba. 1993. Inositol 1,4,5-triphosphate receptor. Treds.Pharmacol.Sci. 14:86-89
- Neal,M.L. Medical Pharmacology at a Glance. 1997,3rd ed. pp:20-21. Australia:Blackwell science Ltd.
- Negretti,N.,Varro,A.and Eisner,D.A. 1995. Estimate of net calcium fluxes and sarcoplasmic reticulum calcium content during systole in rat ventricular myocytes. J of Physiol. 486:581-591.
- O'Neill,S.C.,Donoso,P.and Eisner,D.A. 1990a. The role of $[Ca^{2+}]_i$ and $[Ca^{2+}]_i$ sensitization in the caffeine contracture of rat myocytes; measurement of $[Ca^{2+}]_i$ and [caffeine]_i. Journal of Physiology. 425 : 55-70.
- Robert, M.B.and Matthew,N.L. Cardiovascular physiology. 1992. pp: 202-204.London:Mosby.
- Rubin,M.J.,Hidalgo,A.,Boto,M. and Sanchez,M. 1999. Role of mechanisms on cAMP-dependent positive inotropism in isolated left atrium of rat. Life sciences. 65:565-572..
- Santana,L.F.,Cheng,H.,Gomez,A.M.,Cannell,M.B.and Lederer,W.J. 1996. Relation between the sarcolemmal Ca^{2+} current and Ca^{2+} sparks and local control theories for cardiac excitation-contraction coupling. Circ Res.78:166-171.

- Sedvall,G. 1964. Short term effect of reserpine on noradrenaline levels on skeleton muscle. Acta. Physiol.Scand. 62:101-108.
- Seeley,R. Anatomy and physiology. 1989. pp:590. London: Mosby.
- Sjostrand,N.O.and Swedin,G. 1968. Effect of reserpine on the noradrenaline content of the vas deferens and seminal vesicle compared with the submaxillary gland the heart of the rat. Acta. Physiol. Scand. 72:370-377.
- Starke,K.,Gothert,M.and Kibinger,H.1989. Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. Physiol Rev. 69:864-870.
- Stiles,G.L.,Caron,M.G.and Lefkowitz,R.J.1984. β -adrenergic receptor : biochemical mechanism of physiology regulation. Physiol. Rev. 64:661-703.
- Trafford,A.W.,Lipp,P.,Neill,S.C.,Niggli,E.and Eisner,D.A.1995. Propagating calcium waves initiated by local caffeine application in rat ventricular myocytes. J.of Physiol. 489:319-326.
- Vomanen,M.and Shepherd,N.1997. Restitution of contractility in single ventricular myocytes of guinea pig heart. Cardiovascular Res. 33:611-622.
- Wier,W.and Balke,C.1999. Ca^{2+} release mechanism, Ca^{2+} sparks, and local control of excitation-contraction coupling in normal heart muscle. Circulation Res. 85:770-776.
- Yamato,T.,Aomine,M.,Noto,H.,Ikeda,M.and Ohta,C.1996. Capsaicin does not inhibit the intracellular calcium handling process in rat ventricular papillary muscle. Gen.Pharmac. 27:105-108.
- Zucchi,R.and Ronca-Testoni,S.1997. The sarcoplasmic reticulum calcium channel ryanodine receptor: modulation by endogenous effectors, during and disease states. Pharmacol Rev. 49:1-41.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 9 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 ul

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	264	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	276	4.55
2	312	324	3.85	324	3.85	324	3.85	324	3.85	324	3.85	324	3.85	324	3.85	324	3.85	324	3.85	324	3.85	324	3.85
3	300	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0
4	300	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	288	-4	288	-4	288	-4
5	252	252	0	252	0	252	0	240	-4.76	240	-4.76	252	0	252	0	240	-4.76	252	0	240	-4.76	252	0
6	228	228	0	228	0	240	5.26	240	5.26	240	5.26	240	5.26	240	5.26	240	5.26	240	5.26	240	5.26	252	10.53
7	252	252	0	252	0	252	0	252	0	264	4.76	264	4.76	264	4.76	264	4.76	264	4.76	264	4.76	276	9.52
8	240	252	5	240	0	252	5	252	5	252	5	252	5	264	10	252	5	264	10	264	10	264	10
MEAN	268.5	271.5	1.11	270	0.48	273	1.76	271.5	1.17	273	1.76	274.5	2.36	276	2.98	273	1.76	274.5	2.48	274.5	2.55	279	4.31
SD	31.38	32.67	2.07	33.94	1.36	30.59	2.47	32.03	3.36	31.26	3.54	29.70	2.55	28.69	3.66	31.26	3.54	27.54	4.34	27.54	5.80	24.63	5.41
SEM	11.1	11.55	0.73	12	0.48	10.82	0.87	11.32	1.19	11.05	1.25	10.5	0.90	10.14	1.30	11.05	1.25	9.74	1.53	9.74	2.05	8.71	1.91

% ch = % change

ตารางที่ 10 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 ul

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	0.525	0.525	0	0.525	0	0.525	0	0.55	4.76	0.55	4.76	0.55	4.76	0.55	4.76	0.55	4.76	0.55	4.76	0.55	4.76	0.55	4.76
2	0.8	0.8	0	0.775	-3.13	0.75	-6.25	0.75	-6.25	0.75	-6.25	0.75	-6.25	0.7	-12.5	0.7	-12.5	0.7	-12.5	0.7	-12.5	0.7	-12.5
3	0.65	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.625	-3.85	0.625	-3.85	0.6	-7.69
4	0.65	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0
5	0.6	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.65	8.33	0.65	8.33	0.65	8.33	0.65	8.33
6	0.55	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.5	-9.09
7	0.5	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.45	-10	0.45	-10	0.4	-20
8	0.4	0.4	0	0.4	0	0.4	0	0.4	0	0.35	-12.5	0.35	-12.5	0.35	-12.5	0.35	-12.5	0.35	-12.5	0.35	-12.5	0.35	-12.5
MEAN	0.58	0.58	0	0.58	-0.39	0.58	-0.78	0.58	-0.19	0.58	-1.75	0.58	-1.75	0.56	-3.67	0.57	-2.63	0.56	-4.36	0.56	-4.36	0.55	-6.09
SD	0.12	0.12	0	0.11	1.11	0.11	2.21	0.11	2.96	0.12	5.26	0.12	5.26	0.11	6.66	0.12	7.86	0.12	8.02	0.12	8.02	0.13	9.64
SEM	0.04	0.04	0	0.04	0.39	0.04	0.78	0.04	1.05	0.04	1.86	0.04	1.86	0.04	2.35	0.04	2.78	0.04	2.84	0.04	2.84	0.04	3.41

% ch = % change

ตารางที่ 11 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 ul

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	0.9	0.875	-2.78	0.875	-2.78	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.8	-11.11	0.75	-16.67	0.75	-16.67
2	1.1	1.15	4.55	1.15	4.55	1.1	0	1.175	6.82	1.175	6.82	1.125	2.27	1.1	0	1.1	0	1.1	0	1.1	0	1.1	0
3	0.7	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0
4	0.5	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0
5	0.85	0.85	0	0.85	0	0.85	0	0.85	0	0.85	0	0.85	0	0.85	0	0.85	0	0.85	0	0.85	0	0.85	0
6	0.6	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0
7	0.5	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0
8	0.7	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.65	-7.14	0.65	-7.14	0.65	-7.14	0.65	-7.14	0.65	-7.14	0.65	-7.14	0.65	-7.14
MEAN	0.73	0.73	0.22	0.73	0.22	0.73	-0.70	0.73	0.16	0.73	-0.74	0.72	-1.30	0.72	-1.59	0.72	-1.59	0.71	-2.28	0.71	-2.98	0.71	-2.98
SD	0.21	0.22	2	0.22	2	0.2	1.97	0.22	3.32	0.23	4.21	0.21	3.24	0.21	2.97	0.21	2.97	0.20	4.36	0.20	6.07	0.20	6.07
SEM	0.07	0.08	0.71	0.08	0.71	0.07	0.70	0.08	1.17	0.08	1.49	0.07	1.15	0.07	1.05	0.07	1.05	0.07	1.54	0.07	2.15	0.07	2.15

% ch = % change

ตารางที่ 12 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	276	252	-8.7	252	-8.7	252	-8.7	252	-8.7	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35	276	0	276	0	276	0
2	264	276	4.55	276	4.55	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	252	-4.55	252	-4.55	252	-4.55	252	-4.55
3	312	288	-7.69	300	-3.85	312	0	324	3.85	324	3.85	336	7.69	336	7.69	336	7.69	336	7.69	336	7.69	348	11.54
4	216	240	11.11	252	16.67	252	16.67	252	16.67	264	22.22	264	22.22	264	22.22	264	22.22	264	22.22	264	22.22	264	22.22
5	264	264	0	264	0	252	-4.55	252	-4.55	240	-9.09	240	-9.09	228	-13.64	228	-13.64	228	-13.64	228	-13.64	228	-13.64
6	288	264	-8.33	264	-8.33	264	-8.33	252	-12.5	240	-16.67	228	20.83	228	-25	216	-29.17	216	-29.17	204	-33.33	192	-37.5
7	240	240	0	240	0	240	0	240	0	252	5	252	5	252	5	252	5	252	5	252	5	252	5
8	276	300	8.7	300	8.7	300	8.7	300	8.7	300	8.7	288	4.35	300	8.7	288	4.35	288	4.35	288	4.35	276	0
MEAN	267	265.5	-0.05	268.5	1.13	267	0.47	267	0.43	268.5	1.21	267	0.62	267	0.08	262.5	-1.56	264	-1.01	262.5	-1.53	261	-2.12
SD	29.22	21.69	7.78	22.16	8.65	25.46	8.60	29.22	9.41	29.35	11.81	33.17	12.70	36.14	14.56	37.09	15.37	37.4	15.34	39.77	16.46	44.79	17.84
SEM	10.33	7.67	2.75	7.84	3.06	9	3.04	10.33	3.33	10.38	4.18	11.73	4.49	12.78	5.15	13.11	5.43	13.22	5.42	14.06	5.82	15.83	6.31

% ch = % change

ตารางที่ 13 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	0.35	0.6	71.43	0.75	114.3	0.725	107.1	0.7	100	0.625	78.57	0.6	71.43	0.6	71.43	0.55	57.14	0.55	57.14	0.5	42.86	0.5	42.86
2	0.35	0.45	28.57	0.45	28.57	0.45	28.57	0.45	28.57	0.425	21.43	0.4	14.29	0.4	14.29	0.375	7.14	0.35	0	0.35	0	0.3	-14.29
3	0.55	0.65	18.18	0.675	22.73	0.6	9.09	0.55	0	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.45	-18.18	0.425	-22.73	0.4	-27.27	0.4	-27.27	0.35	-36.36
4	0.45	0.5	11.11	0.5	11.11	0.5	11.11	0.475	5.56	0.45	0	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.45	0	0.45	0
5	0.9	1.15	27.78	1.1	22.22	1	11.11	0.95	5.56	0.95	5.56	0.95	5.06	0.95	5.56	0.95	5.56	0.9	0	0.9	0	0.85	-5.56
6	0.4	0.5	25	0.5	25	0.5	25	0.5	25	0.5	25	0.5	25	0.45	12.5	0.45	12.5	0.45	12.5	0.45	12.5	0.45	12.5
7	0.5	0.6	20	0.6	20	0.6	20	0.575	15	0.55	10	0.55	10	0.575	15	0.575	15	0.55	10	0.55	10	0.5	0
8	0.9	1.1	22.22	1.05	16.67	0.95	5.56	0.9	0	0.8	-11.11	0.8	-11.11	0.75	-16.67	0.75	-16.67	0.75	-16.67	0.7	-22.22	0.65	-27.78
MEAN	0.55	0.69	28.04	0.70	32.57	0.67	27.20	0.64	22.46	0.60	15.05	0.59	11.87	0.57	9.10	0.56	5.85	0.54	3.07	0.54	1.98	0.51	-3.58
SD	0.23	0.27	18.42	0.25	33.44	0.21	33.30	0.19	33.15	0.18	28.74	0.19	27.42	0.19	28.75	0.20	24.99	0.19	25.61	0.18	21.71	0.17	24.55
SEM	0.08	0.10	6.51	0.09	11.82	0.07	11.77	0.07	11.72	0.07	10.16	0.07	9.70	0.07	10.17	0.07	8.84	0.07	9.05	0.06	7.68	0.06	8.68

% ch = % change

ตารางที่ 14 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.		
1	0.125	0.225	80	0.225	80	0.2	60	0.15	20	0.15	20	0.15	20	0.15	20	0.15	20	0.125	0	0.125	0	0.125	0		
2	0.6	0.75	25	0.75	25	0.725	20.83	0.7	16.67	0.65	8.33	0.65	8.33	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.55	-8.33	0.5	-16.67		
3	0.25	0.3	20	0.3	20	0.35	40	0.325	30	0.3	20	0.3	20	0.275	10	0.25	0	0.25	0	0.25	0	0.2	-20		
4	0.6	0.7	16.67	0.725	20.83	0.7	16.67	0.7	16.67	0.65	8.33	0.65	8.33	0.6	0	0.6	0	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.5	-16.67		
5	0.65	1.05	61.54	1.1	69.23	1.1	69.23	1.1	69.23	1.05	61.54	1	53.85	1	53.85	0.95	46.15	0.95	46.15	0.9	38.46	0.85	30.77		
6	0.95	1.1	15.79	1.05	10.53	0.95	0	0.9	-5.26	0.85	-10.53	0.8	-15.79	0.75	-21.05	0.7	-26.32	0.65	-31.58	0.65	-31.58	0.65	-31.58		
7	0.7	0.85	21.43	0.9	28.57	0.9	28.57	0.9	28.57	0.85	21.43	0.85	21.43	0.85	21.43	0.85	21.43	0.85	21.43	0.85	21.43	0.85	21.43	0.8	14.29
8	0.95	1.35	42.11	1.45	52.63	1.3	36.84	1.2	26.32	1.1	15.79	1.05	10.53	1	5.26	0.95	0	0.9	-5.26	0.9	-5.26	0.8	-15.79		
MEAN	0.60	0.79	35.31	0.81	38.35	0.78	34.02	0.75	25.28	0.70	18.11	0.68	15.84	0.65	11.19	0.63	7.66	0.61	2.80	0.60	0.80	0.55	-6.96		
SD	0.29	0.39	23.89	0.41	25.59	0.37	22.74	0.36	20.96	0.34	20.43	0.32	19.46	0.31	21.81	0.30	21.42	0.30	22.74	0.29	21.03	0.28	20.59		
SEM	0.10	0.14	8.45	0.14	9.05	0.13	8.04	0.13	7.41	0.12	7.22	0.11	6.88	0.11	7.71	0.11	7.57	0.11	8.04	0.10	7.44	0.10	7.28		

% ch = % change

ตารางที่ 15 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	288	264	-8.33	276	-4.17	288	0	288	0	288	0	288	0	288	0	276	-4.17	276	-4.17	276	-4.17	264	-8.33
2	300	288	-4	312	4	312	4	312	4	312	4	324	8	324	8	324	8	324	8	312	4	312	4
3	264	264	0	264	0	252	-4.55	252	-4.55	264	0	264	0	264	0	252	-4.55	252	-4.55	252	-4.55	252	-4.55
4	264	276	4.55	288	9.09	276	4.55	276	4.55	276	4.55	288	9.09	276	4.55	288	9.09	276	4.55	276	4.55	276	4.55
5	264	252	-4.55	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	252	-4.55	264	0
6	276	240	-13.04	240	-13.04	240	-13.04	240	-13.04	252	-8.7	240	-13.04	252	-8.7	240	-13.04	240	-13.04	240	-13.04	228	-17.39
7	288	216	-25	216	-25	216	-25	204	-29.17	204	-29.17	204	-29.17	192	-33.33	192	-33.33	180	-37.5	216	-25	252	-12.5
8	264	228	-13.64	204	-22.73	192	-27.27	192	-27.27	180	-31.82	192	-27.27	180	-31.82	192	-27.27	180	-31.82	192	-27.27	192	-27.27
MEAN	276	253.5	-8	258	-6.48	255	-7.66	253.5	-8.19	255	-7.64	258	-6.55	255	-7.66	253.5	-8.16	249	-9.82	252	-8.75	255	-7.69
SD	14.34	24.37	9.23	36.28	12.49	38.88	12.68	40.79	13.55	43.39	14.68	44.44	14.97	47.89	16.10	45.55	15.48	49.16	16.65	37.40	12.08	34.99	11.06
SEM	5.07	8.62	3.26	12.83	4.42	13.75	4.48	14.42	4.79	15.34	5.19	15.71	5.29	16.93	5.69	16.11	5.47	17.38	5.89	13.22	4.27	12.37	3.91

% ch = % change

ตารางที่ 16 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	0.45	0.6	33.33	0.7	55.56	0.725	61.11	0.7	55.56	0.7	55.56	0.7	55.56	0.7	55.56	0.7	55.56	0.65	44.44	0.65	44.44	0.6	33.33
2	0.25	0.35	40	0.35	40	0.3	20	0.3	20	0.3	20	0.275	10	0.25	0	0.25	0	0.25	0	0.25	0	0.25	0
3	0.4	0.55	37.5	0.525	31.25	0.5	25	0.5	25	0.45	12.5	0.45	12.5	0.425	6.25	0.425	6.25	0.425	6.25	0.425	6.25	0.4	0
4	0.35	0.4	14.29	0.425	21.43	0.4	14.29	0.4	14.29	0.375	7.14	0.375	7.14	0.35	0	0.35	0	0.3	-14.29	0.275	-21.43	0.25	-28.57
5	0.25	0.35	40	0.375	50	0.375	50	0.35	40	0.35	40	0.35	40	0.35	40	0.35	40	0.35	40	0.325	30	0.3	20
6	0.65	0.85	30.77	0.95	46.15	0.95	46.15	0.95	46.15	0.9	38.46	0.85	30.77	0.75	15.38	0.75	15.38	0.75	15.38	0.7	7.69	0.65	0
7	0.65	0.9	38.46	0.85	30.77	0.85	30.77	0.85	30.77	0.8	23.08	0.8	23.08	0.8	23.08	0.75	15.38	0.75	15.38	0.65	0	0.45	-30.77
8	0.7	0.9	28.57	0.85	21.43	0.9	28.57	0.9	28.57	0.9	28.57	0.9	28.57	0.9	28.57	0.85	21.43	0.85	21.43	0.8	14.29	0.75	7.14
MEAN	0.46	0.61	32.87	0.63	37.07	0.63	34.49	0.62	32.54	0.60	28.16	0.59	27.20	0.57	22.36	0.55	19.25	0.54	16.07	0.51	10.16	0.46	0.14
SD	0.18	0.24	8.64	0.24	12.89	0.26	16.22	0.26	13.82	0.26	15.93	0.25	15.45	0.25	18.57	0.23	19.62	0.24	19.58	0.22	20.04	0.19	21.79
SEM	0.06	0.09	3.06	0.08	4.56	0.09	5.74	0.09	4.89	0.09	5.63	0.09	5.46	0.09	6.56	0.08	6.94	0.08	6.92	0.08	7.09	0.07	7.71

% ch = % change

ตารางที่ 17 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-4} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	0.7	0.8	14.29	0.775	10.71	0.75	7.14	0.725	3.57	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.675	-3.57	0.65	-7.14	0.625	-10.71
2	0.45	0.65	44.44	0.7	55.56	0.7	55.56	0.675	50	0.65	44.44	0.65	44.44	0.625	38.89	0.6	33.33	0.55	22.22	0.55	22.22	0.5	11.11
3	0.35	0.45	28.57	0.55	57.14	0.525	50	0.5	42.86	0.5	42.86	0.5	42.86	0.475	35.71	0.45	28.57	0.4	14.29	0.4	14.29	0.4	14.29
4	0.55	0.6	9.09	0.625	13.64	0.6	9.09	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.525	-4.55	0.525	-4.55	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.475	-13.64
5	0.25	0.35	40	0.4	60	0.35	40	0.35	40	0.3	20	0.3	20	0.3	20	0.3	20	0.25	0	0.25	0	0.25	0
6	0.55	0.75	36.36	0.7	27.27	0.65	18.18	0.6	9.09	0.6	9.09	0.55	0	0.55	0	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.45	-18.18
7	0.8	0.9	12.5	0.95	18.75	0.95	18.75	0.95	18.75	0.95	18.75	0.95	18.75	0.95	18.75	0.95	18.75	0.95	18.75	0.95	18.75	0.9	12.5
8	0.85	1.15	35.29	1.15	35.29	1.1	29.41	1.05	23.53	1.05	23.53	1	17.65	1	17.65	0.95	11.76	0.95	11.76	0.9	5.88	0.85	0
MEAN	0.56	0.71	27.57	0.73	34.80	0.70	28.52	0.68	23.48	0.66	19.83	0.65	17.96	0.64	15.81	0.62	12.35	0.60	5.66	0.59	4.48	0.56	-0.58
SD	0.21	0.25	13.74	0.23	20.38	0.24	18.37	0.23	19.01	0.24	17.12	0.23	18.10	0.24	16.36	0.23	15.59	0.25	12.59	0.24	12.76	0.22	12.61
SEM	0.07	0.09	4.86	0.08	7.21	0.08	6.49	0.08	6.72	0.09	6.05	0.08	6.4	0.08	5.78	0.08	5.51	0.09	4.45	0.08	4.51	0.08	4.46

% ch = % change

ตารางที่ 18 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M.เป็นเวลา 5 นาที

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.
1	0.4	0.4	0	0.375	-6.25	0.35	-12.5	0.4	0	0.4	0	1	0.85	0.8	-5.88	0.8	-5.88	0.8	-5.88	0.8	-5.88	0.8	-5.88
2	0.75	0.75	0	0.7	-6.67	0.7	-6.67	0.7	-6.67	0.7	-6.67	2	1.05	1	-4.76	1	-4.76	1	-4.76	1	-4.76	1	-4.76
3	0.6	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.6	0	0.6	0	0.6	0	3	0.55	0.55	0	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.5	-9.09
4	0.3	0.3	0	0.3	0	0.3	0	0.3	0	0.3	0	4	0.3	0.3	0	0.3	0	0.25	-16.67	0.25	-16.67	0.25	-16.67
5	0.55	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.6	9.09	0.6	9.09	5	0.85	0.85	0	0.85	0	0.8	-5.88	0.8	-5.88	0.8	-5.88
6	0.65	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	6	0.55	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.5	-9.09	0.5	-9.09
7	0.9	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.85	-5.56	7	0.9	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.85	-5.56
8	0.7	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	8	0.75	0.75	0	0.7	-6.67	0.7	-6.67	0.7	-6.67	0.7	-6.67
MEAN	0.61	0.59	-1.74	0.58	-3.35	0.59	-3.09	0.60	-0.39	0.60	-0.39	MEAN	0.73	0.70	-3.16	0.69	-5.13	0.68	-7.95	0.68	-7.95	0.68	-7.95
SD	0.19	0.18	3.30	0.18	3.66	0.18	4.71	0.18	4.73	0.18	4.73	SD	0.24	0.23	3.60	0.23	3.53	0.24	3.87	0.24	3.87	0.24	3.87
SEM	0.07	0.06	1.17	0.06	1.30	0.07	1.66	0.06	1.67	0.06	1.67	SEM	0.09	0.08	1.27	0.08	1.25	0.09	1.37	0.09	1.37	0.09	1.37

(Right atrium)

(Left atrium)

% ch. = % change

ตารางที่ 19 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M.เป็นเวลา 5 นาที

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.
1	0.45	0.45	0	0.45	0	0.45	0	0.45	0	0.45	0	1	0.5	0.45	-10	0.45	-10	0.45	-10	0.4	-20	0.4	-20
2	0.45	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.45	0	0.45	0	2	0.6	0.55	-8.33	0.5	-16.67	0.45	-25	0.4	-33.33	0.4	-33.33
3	0.3	0.3	0	0.3	0	0.3	0	0.3	0	0.3	0	3	0.8	0.75	-6.25	0.75	-6.25	0.75	-6.25	0.75	-6.25	0.7	-12.5
4	0.4	0.4	0	0.4	0	0.4	0	0.4	0	0.4	0	4	1.05	1	-4.76	1	-4.76	0.95	-9.52	0.95	-9.52	0.95	-9.52
5	1	0.95	-5	1	0	1.05	5	1.1	10	1.1	10	5	1.05	1.05	0	1	-4.76	1	-4.76	1.05	0	1.05	0
6	0.65	0.6	-7.69	0.6	-7.69	0.65	0	0.65	0	0.6	-7.69	6	0.85	0.8	-5.88	0.8	-5.88	0.8	-5.88	0.75	-11.76	0.75	-11.76
7	0.45	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.45	0	0.45	0	7	0.95	0.9	-5.26	0.85	-10.53	0.85	-10.53	0.8	-15.79	0.8	-15.79
8	0.3	0.3	0	0.3	0	0.3	0	0.3	0	0.3	0	8	0.75	0.7	-6.67	0.65	-13.33	0.6	-20	0.6	-20	0.55	-26.67
MEAN	0.50	0.48	-4.36	0.48	-3.74	0.49	-2.15	0.51	1.25	0.51	0.29	MEAN	0.82	0.78	-5.89	0.75	-9.02	0.73	-11.49	0.71	-14.58	0.70	-16.20
SD	0.23	0.21	5.05	0.23	5.27	0.25	5.79	0.26	3.54	0.26	4.76	SD	0.20	0.21	2.93	0.21	4.38	0.21	7.23	0.24	10.19	0.24	10.41
SEM	0.08	0.08	1.79	0.08	1.86	0.09	2.05	0.09	1.25	0.09	1.68	SEM	0.07	0.07	1.03	0.07	1.55	0.07	2.56	0.08	3.60	0.08	3.68

(Right atrium)

(Left atrium)

% ch. = % change

ตารางที่ 20 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. (ด้านซ้ายมือ)
และ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. (ด้านขวามือ) เป็นเวลา 5 นาที

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.
1	276	264	-4.35	252	-8.70	252	-8.70	252	-8.70	252	-8.70	1	300	288	-4	288	-4	288	-4	288	-4	288	-4
2	312	300	-3.85	288	-7.69	288	-7.69	276	-11.54	264	-15.38	2	240	252	5	240	0	240	0	252	5	252	5
3	276	252	-8.70	240	-13.04	240	-13.04	228	-17.39	228	-17.39	3	312	312	0	312	0	312	0	312	0	312	0
4	300	288	-4	276	-8	264	-12	264	-12	252	-16	4	288	276	-4.17	276	-4.17	276	-4.17	276	-4.17	276	-4.17
5	312	276	-11.54	264	-15.38	264	-15.38	252	-19.23	252	-19.23	5	276	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35
6	288	288	0	288	0	288	0	276	-4.17	276	-4.17	6	288	288	0	288	0	300	4.17	300	4.17	288	0
7	324	312	-3.70	312	-3.70	312	-3.70	324	0	312	-3.70	7	312	312	0	312	0	312	0	312	0	312	0
8	276	264	-4.35	264	-4.35	252	-8.70	252	-8.70	216	-21.74	8	288	288	0	288	0	264	-8.33	264	-8.33	252	-12.5
MEAN	295.5	280.5	-5.06	273	-7.61	270	-8.65	265.5	-10.22	256.5	-13.29	MEAN	288	285	-0.94	283.5	-1.57	282	-2.09	283.5	-1.46	280.5	-2.50
SD	19.18	20.22	3.51	22.90	5	24	5.01	28.28	6.36	29.35	6.88	SD	23.13	21.03	3.17	23.95	2.16	25.66	3.86	23.07	4.58	23.95	5
SEM	6.78	7.15	1.24	8.10	1.77	8.49	1.77	10	2.25	10.38	2.43	SEM	8.18	7.44	1.12	8.47	0.76	9.07	1.36	8.16	1.62	8.47	1.77

(Propranolol ขนาด 10^{-5} M.)(Propranolol ขนาด 10^{-6} M.)

% ch. = % change

ตารางที่ 21 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.
1	288	276	-4.17	264	-8.33	264	-8.33	264	-8.33	264	-8.33	264	-8.33	252	-12.5	252	-12.5	252	-12.5	252	-12.5	252	-12.5	240	-16.67
2	252	252	0	252	0	252	0	240	-4.76	228	-9.52	228	-9.52	228	-9.52	228	-9.52	228	-9.52	228	-9.52	228	-9.52	228	-9.52
3	312	300	-3.85	288	-7.69	276	-11.54	276	-11.54	264	-15.38	264	-15.38	264	-15.38	264	-15.38	264	-15.38	264	-15.38	240	-23.08	240	-23.08
4	276	288	4.35	288	4.35	276	0	276	0	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35	252	-8.7	252	-8.7
5	264	252	-4.55	252	-4.55	264	0	264	0	264	0	252	-4.55	252	-4.55	252	-4.55	252	-4.55	240	-4.55	216	-13.64	216	-13.64
6	288	276	-4.17	276	-4.17	264	-8.33	264	-8.33	264	-8.33	264	-8.33	264	-8.33	264	-8.33	252	-12.5	252	-12.5	240	-16.67	240	-16.67
7	312	300	-3.85	288	-7.69	288	-7.69	276	-11.54	276	-11.54	264	-15.38	264	-15.38	264	-15.38	264	-15.38	264	-15.38	252	-19.23	252	-19.23
8	252	240	-4.76	240	-4.76	228	-9.52	216	-14.29	216	-14.29	204	-19.05	192	-23.81	192	-23.81	192	-23.81	180	-23.81	180	-28.57	180	-28.57
MEAN	280.5	273	-2.63	268.5	-4.11	264	-5.68	259.5	-7.35	255	-8.97	250.5	-10.61	247.5	-11.73	247.5	-11.73	246	-12.25	243	-12.25	232.5	-16.49	231	-17.01
SD	23.95	22.90	3.20	19.18	4.35	18.14	4.84	21.21	5.34	21.03	5.06	22.62	5.40	25.61	6.50	25.61	6.50	24.84	6.35	28.51	6.35	24.79	6.87	23.78	6.68
SEM	8.47	8.10	1.13	6.78	1.54	6.41	1.71	7.5	1.89	7.44	1.79	8	1.91	9.05	2.30	9.05	2.30	8.78	2.25	10.08	2.25	8.76	2.43	8.41	2.36

% ch. = % change

ตารางที่ 22 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.
1	0.4	0.5	25	0.55	37.5	0.55	37.5	0.55	37.5	0.55	37.5	0.55	37.5	0.5	25	0.5	25	0.5	25	0.45	12.5	0.425	6.25	0.4	0
2	0.7	0.85	21.43	0.85	21.43	0.8	14.29	0.8	14.29	0.8	14.29	0.8	14.29	0.8	14.29	0.75	7.14	0.75	7.14	0.75	7.14	0.725	3.57	0.7	0
3	0.6	0.9	50	1.15	91.67	1.3	116.67	1.3	116.67	1.25	108.33	1.25	108.33	1.2	100	1.2	100	1.15	91.67	1.15	91.67	1.1	83.33	1.05	75
4	0.3	0.4	33.33	0.45	50	0.4	33.33	0.4	33.33	0.35	16.67	0.35	16.67	0.35	16.67	0.35	16.67	0.35	16.67	0.35	16.67	0.3	0	0.3	0
5	0.6	0.75	25	0.85	41.67	0.85	41.67	0.85	41.67	0.85	41.67	0.8	33.33	0.75	25	0.7	16.67	0.65	8.33	0.65	8.33	0.5	-16.67	0.35	-41.67
6	0.65	0.8	23.08	0.85	30.77	0.85	30.77	0.8	23.08	0.8	23.08	0.75	15.38	0.7	7.69	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.6	-7.69
7	0.85	1.15	35.29	1.2	41.18	1.2	41.18	1.15	35.29	1.15	35.29	1.15	35.29	1.2	41.18	1.2	41.18	1.15	35.29	1.15	35.29	1	17.65	0.95	11.76
8	0.7	1	42.86	1.05	50	0.95	35.71	0.85	21.43	0.8	14.29	0.8	14.29	0.8	14.29	0.8	14.29	0.85	21.43	0.85	21.43	0.8	14.29	0.8	14.29
MEAN	0.60	0.79	32	0.87	45.53	0.86	43.89	0.84	40.41	0.82	36.39	0.81	34.39	0.79	30.52	0.77	27.62	0.76	25.69	0.75	24.13	0.69	13.55	0.64	6.46
SD	0.18	0.25	10.31	0.27	20.93	0.30	30.65	0.29	32.17	0.29	31.05	0.29	31.54	0.30	29.86	0.30	31.69	0.29	28.91	0.29	29.29	0.28	30.05	0.28	32.58
SEM	0.06	0.09	3.64	0.09	7.40	0.11	10.84	0.10	11.37	0.10	10.98	0.10	11.15	0.11	10.56	0.11	11.20	0.10	10.22	0.10	10.36	0.10	10.62	0.10	11.52

% ch. = % change

ตารางที่ 23 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-6} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.
1	0.8	1.45	81.25	1.5	87.5	1.35	68.75	1.3	62.5	1.2	50	1.15	43.75	1.1	37.5	1	25	0.95	18.75	0.9	12.5	0.7	-12.5	0.65	-18.75
2	1	1.4	40	1.4	40	1.3	30	1.2	20	1.15	15	1.05	5	0.95	-5	0.9	-10	0.8	-20	0.75	-25	0.7	-30	0.65	-35
3	0.5	0.65	30	0.7	40	0.6	20	0.55	10	0.55	10	0.5	0	0.5	0	0.45	-10	0.45	-10	0.45	-10	0.4	-20	0.35	-30
4	0.25	0.45	80	0.45	80	0.45	80	0.45	80	0.4	60	0.4	60	0.35	40	0.35	40	0.35	40	0.35	40	0.3	20	0.3	20
5	0.8	1.1	37.5	1.15	43.75	1.2	50	1.2	50	1.2	50	1.2	50	1.2	50	1.15	43.75	1.1	37.5	1.05	31.25	0.95	18.75	0.85	6.25
6	0.5	0.7	40	0.7	40	0.65	30	0.65	30	0.6	20	0.6	20	0.55	10	0.55	10	0.55	10	0.55	10	0.5	0	0.5	0
7	0.85	1.35	58.82	1.4	64.71	1.4	64.71	1.35	58.82	1.3	52.94	1.25	47.06	1.25	47.06	1.2	41.18	1.2	41.18	1.15	35.29	1.1	29.41	1.05	23.53
8	0.7	0.95	35.71	0.95	35.71	0.85	21.43	0.75	7.14	0.7	0	0.7	0	0.65	-7.14	0.6	-14.29	0.6	-14.29	0.55	-21.43	0.5	-28.57	0.5	-28.57
MEAN	0.68	1.01	50.41	1.03	53.96	0.98	45.61	0.93	39.81	0.89	32.24	0.86	28.23	0.82	21.55	0.78	15.71	0.75	12.89	0.72	9.08	0.64	-2.86	0.61	-7.82
SD	0.24	0.38	20.40	0.39	20.50	0.38	23.39	0.37	26.83	0.36	23.33	0.34	24.73	0.35	24.44	0.33	24.97	0.31	25.43	0.29	25.64	0.27	23.37	0.25	23.29
SEM	0.09	0.13	7.21	0.14	7.25	0.13	8.27	0.13	9.49	0.13	8.25	0.12	8.74	0.12	8.64	0.12	8.83	0.11	8.99	0.10	9.07	0.10	8.26	0.09	8.23

% ch. = % change

ตารางที่ 24 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.
1	252	276	9.52	264	4.76	252	0	252	0	252	0	240	-4.76	240	-4.76	240	-4.76	240	-4.76	228	-9.52	216	-14.29	216	-14.29
2	264	252	-4.55	252	-4.55	252	-4.55	240	-9.09	240	-9.09	240	-9.09	228	-13.64	228	-13.64	228	-13.64	216	-18.18	204	-22.73	204	-22.73
3	228	228	0	240	5.26	252	10.53	252	10.53	252	10.53	240	5.26	240	5.26	228	0	216	-5.26	216	-5.26	204	-10.53	204	-10.53
4	252	240	-4.76	240	-4.76	240	-4.76	240	-4.76	240	-4.76	228	-9.52	228	-9.52	228	-9.52	228	-9.52	216	-14.29	204	-19.05	204	-19.05
5	252	264	4.76	264	4.76	264	4.76	264	4.76	264	4.76	252	0	252	0	252	0	252	0	252	0	252	0	240	-4.76
6	276	252	-8.7	240	-13.04	228	-17.39	216	-21.74	216	-21.74	216	-21.74	204	-26.09	204	-26.09	204	-26.09	192	-30.43	192	-30.43	192	-30.43
7	312	336	7.69	324	3.85	324	3.85	312	0	300	-3.85	300	-3.85	288	-7.69	288	-7.69	276	-11.54	276	-11.54	252	-19.23	240	-23.08
8	216	240	11.11	240	11.11	240	11.11	216	0	216	0	204	-5.56	204	-5.56	204	-5.56	204	-5.56	204	-5.56	192	-11.11	180	-16.67
MEAN	256.5	261	1.88	258	0.92	256.5	0.44	249	-2.54	247.5	-3.02	240	-6.16	235.5	-7.45	234	-8.41	231	-9.55	225	-11.85	214.5	-15.92	210	-17.69
SD	29.35	33.79	7.43	28.69	7.73	29.35	9.38	30.59	9.71	27.17	9.66	28.69	7.92	27.17	9.39	27.21	8.49	24.63	7.95	27.02	9.41	24.37	9.15	21.27	8.01
SEM	10.38	11.95	2.63	10.14	2.73	10.38	3.32	10.82	3.43	9.60	3.42	10.14	2.80	9.60	3.32	9.62	3.00	8.71	2.81	9.55	3.33	8.62	3.23	7.52	2.83

% ch. = % change

ตารางที่ 25 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.		
1	0.45	0.65	44.44	0.7	55.56	0.65	44.44	0.65	44.44	0.65	44.44	0.6	33.33	0.6	33.33	0.6	33.33	0.6	33.33	0.6	33.33	0.6	33.33	0.55	22.22		
2	0.45	0.65	44.44	0.7	55.56	0.65	44.44	0.65	44.44	0.6	33.33	0.6	33.33	0.6	33.33	0.55	22.22	0.55	22.22	0.55	22.22	0.5	11.1	0.5	11.11		
3	0.3	0.5	66.67	0.55	83.33	0.6	100	0.65	116.67	0.65	116.67	0.6	100	0.6	100	0.55	83.33	0.55	83.33	0.5	66.67	0.45	50	0.45	50		
4	1.1	1.25	13.64	1.25	13.64	1.15	4.55	1.1	0	1.1	0	1.05	-4.55	1.05	-4.55	1.05	-4.55	1.05	-4.55	1.1	0	1.2	9.09	1.25	13.64		
5	0.3	0.4	33.33	0.4	33.33	0.3	0	0.3	0	0.25	-16.67	0.25	-16.67	0.25	-16.67	0.25	-16.67	0.25	-16.67	0.25	-16.67	0.25	-16.67	0.4	33.33	0.4	33.33
6	0.4	0.6	50	0.7	75	0.65	62.5	0.65	62.5	0.6	50	0.6	50	0.55	37.5	0.55	37.5	0.55	37.5	0.55	37.5	0.55	37.5	0.5	25	0.5	25
7	0.6	0.8	33.33	0.85	41.67	0.85	41.67	0.8	33.33	0.8	33.33	0.75	25	0.75	25	0.7	16.67	0.7	16.67	0.7	16.67	0.65	8.33	0.65	8.33		
8	0.45	0.6	33.33	0.6	33.33	0.55	22.22	0.5	11.11	0.5	11.11	0.5	11.11	0.5	11.11	0.45	0	0.45	0	0.45	0	0.4	-11.11	0.4	-11.11		
MEAN	0.51	0.68	39.90	0.72	48.93	0.68	39.98	0.66	39.06	0.64	34.03	0.62	28.94	0.61	27.38	0.59	21.48	0.59	21.48	0.59	19.97	0.59	19.89	0.59	19.07		
SD	0.26	0.26	15.49	0.25	23.10	0.24	32.34	0.23	38.72	0.24	40.44	0.23	35.99	0.23	35.21	0.23	31.26	0.23	31.26	0.24	26.25	0.26	19.21	0.28	18.22		
SEM	0.09	0.09	5.48	0.09	8.17	0.09	11.43	0.08	13.69	0.09	14.30	0.08	12.72	0.08	12.45	0.08	11.05	0.08	11.05	0.09	9.28	0.09	6.79	0.10	6.44		

% ch. = % change

ตารางที่ 26 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.
1	0.4	0.8	100	0.95	137.5	0.85	112.5	0.75	87.5	0.7	75	0.65	62.5	0.55	37.5	0.45	12.5	0.4	0	0.4	0	0.35	-12.5	0.35	-12.5
2	0.4	0.6	50	0.85	112.5	0.9	125	0.95	137.5	0.95	137.5	0.9	125	0.85	112.5	0.8	100	0.75	87.5	0.7	75	0.55	37.5	0.45	12.5
3	0.55	0.85	54.55	1.15	109.09	1.3	136.36	1.3	136.36	1.3	136.36	1.2	118.18	1.15	109.09	1.05	90.91	1	81.82	0.9	63.64	0.55	0	0.3	-45.45
4	1.05	1.4	33.33	1.45	38.10	1.45	38.10	1.45	38.10	1.4	33.33	1.4	33.33	1.35	28.57	1.35	28.57	1.35	28.57	1.35	28.57	1.35	28.57	1.35	28.57
5	0.7	0.95	35.71	1	42.86	0.95	35.71	0.9	28.57	0.85	21.43	0.8	14.29	0.75	7.14	0.65	-7.14	0.65	-7.14	0.6	-14.29	0.45	-35.71	0.35	-50
6	0.95	1.45	52.63	1.55	63.16	1.55	63.16	1.5	57.89	1.5	57.89	1.45	52.63	1.4	47.37	1.35	42.11	1.3	36.84	1.25	21.05	1.05	10.53	0.95	0
7	0.75	0.85	13.33	0.85	13.33	0.8	6.67	0.75	0	0.65	-13.33	0.6	-20	0.55	-26.67	0.5	-33.33	0.5	-33.33	0.45	-40	0.4	-46.67	0.35	-53.33
8	0.8	1.05	31.25	0.9	12.5	0.75	-6.25	0.65	-18.75	0.55	-31.25	0.5	-37.5	0.5	-37.5	0.5	-37.5	0.45	-43.75	0.45	-43.75	0.5	-37.5	0.45	-43.75
MEAN	0.70	0.99	46.35	1.09	66.13	1.07	63.91	1.03	58.40	0.99	52.12	0.94	43.55	0.89	34.75	0.83	24.52	0.80	18.81	0.76	11.28	0.65	-6.97	0.57	-20.50
SD	0.24	0.30	25.63	0.27	47.94	0.32	54.78	0.34	58.37	0.37	62.65	0.37	58.81	0.37	55.46	0.38	51.78	0.38	48.94	0.37	44.13	0.36	31.53	0.38	31.83
SEM	0.08	0.10	9.06	0.10	16.95	0.11	19.37	0.12	20.64	0.13	22.15	0.13	20.79	0.13	19.61	0.13	18.31	0.13	17.30	0.13	15.60	0.13	11.15	0.13	11.25

% ch. = % change

ตารางที่ 27 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ tyramine ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.
1	240	252	5	264	10	264	10	264	10	264	10	252	5	252	5	252	5	240	0	240	0	240	0	252	5
2	276	348	26.09	372	34.78	360	30.43	360	30.43	360	30.43	348	26.09	348	26.09	348	26.09	336	21.74	336	21.74	348	26.09	348	26.09
3	324	372	14.81	384	18.52	384	18.52	384	18.52	384	18.52	384	18.52	384	18.52	384	18.52	384	18.52	384	18.52	372	14.81	360	11.11
4	300	348	16	384	28	396	32	324	8	324	8	324	8	324	8	324	8	312	4	312	4	312	4	300	0
5	300	348	16	360	20	360	20	360	20	372	24	372	24	372	24	360	20	360	20	360	20	348	16	336	12
6	336	372	10.71	384	14.29	396	17.86	396	17.86	396	17.86	396	17.86	396	17.86	396	17.86	384	14.29	384	14.29	372	10.71	372	10.71
7	324	336	3.70	360	11.11	360	11.11	360	11.11	360	11.11	360	11.11	360	11.11	372	14.81	372	14.81	372	14.81	360	11.11	360	11.11
8	288	408	41.67	408	41.67	420	45.83	420	45.83	432	50	444	54.17	444	54.17	444	54.17	444	54.17	444	54.17	432	50	432	50
MEAN	298.5	348	16.75	364.5	22.30	367.5	23.22	358.5	20.22	361.5	21.24	360	20.59	360	20.59	360	20.56	354	18.44	354	18.44	348	16.59	345	15.75
SD	31.05	44.9	12.29	43.47	11.49	47.11	12.09	47.76	12.57	50.28	13.85	56.28	15.46	56.28	15.46	56.28	15.14	60.17	16.34	60.17	16.34	55.18	15.62	52.80	15.70
SEM	10.98	15.87	4.35	15.37	4.06	16.66	4.27	16.89	4.44	17.78	4.90	19.90	5.47	19.90	5.47	19.90	5.35	21.27	5.78	21.27	5.78	19.51	5.52	18.67	5.55

% ch. = % change

ตารางที่ 28 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ tyramine ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.
1	0.8	0.95	18.75	1	25	1	25	0.95	18.75	0.95	18.75	0.9	12.5	0.9	12.5	0.9	12.5	0.9	12.5	0.9	12.5	0.9	12.5	0.85	6.25
2	0.4	0.65	62.5	0.55	37.5	0.4	0	0.3	-25	0.25	-37.5	0.25	-37.5	0.25	-37.5	0.2	-50	0.2	-50	0.2	-50	0.175	-56.25	0.175	-56.25
3	0.65	0.9	38.46	0.85	30.77	0.7	7.69	0.65	0	0.6	-7.69	0.5	-23.08	0.475	-26.92	0.45	-30.77	0.45	-30.77	0.45	-30.77	0.45	-30.77	0.45	-30.77
4	0.65	1.25	92.31	0.85	30.77	0.7	7.69	0.7	7.69	0.7	7.69	0.65	0	0.6	-7.69	0.55	-15.38	0.55	-15.38	0.55	-15.38	0.55	-15.38	0.5	-23.08
5	0.95	1.35	42.11	1.15	21.05	1.05	10.53	0.95	0	0.85	-10.53	0.85	-10.53	0.9	-5.26	0.9	-5.26	0.9	-5.26	0.9	-5.26	0.9	-5.26	0.9	-5.26
6	0.6	0.95	58.33	0.85	41.67	0.7	16.67	0.6	0	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.5	-16.67	0.5	-16.67	0.55	-8.33	0.55	-8.33
7	0.9	1.25	38.89	1.1	22.22	1	11.11	0.95	5.56	0.95	5.56	0.9	0	0.85	-5.56	0.85	-5.56	0.8	-11.11	0.8	-11.11	0.85	-5.56	0.85	-5.56
8	0.65	0.9	38.46	0.7	7.69	0.6	-7.69	0.5	-23.08	0.45	-30.77	0.4	-38.46	0.4	-38.46	0.35	-46.15	0.35	-46.15	0.35	-46.15	0.3	-53.85	0.3	-53.85
MEAN	0.70	1.03	48.73	0.88	27.08	0.77	8.88	0.7	-2.01	0.66	-7.85	0.63	-13.18	0.62	-14.65	0.59	-18.62	0.58	-20.36	0.58	-20.36	0.58	-20.36	0.57	-22.11
SD	0.18	0.24	22.14	0.20	10.62	0.23	9.89	0.24	14.96	0.25	19.05	0.24	18.38	0.25	17.87	0.27	21.79	0.26	20.99	0.26	20.99	0.28	24.54	0.27	23.30
SEM	0.06	0.08	7.83	0.07	3.75	0.08	3.50	0.08	5.29	0.09	6.74	0.09	6.50	0.09	6.32	0.09	7.70	0.09	7.42	0.09	7.42	0.10	8.68	0.10	8.24

% ch. = % change

ตารางที่ 29 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ tyramine ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.
1	0.65	0.75	15.38	0.85	30.77	0.85	30.77	0.85	30.77	0.8	23.08	0.8	23.08	0.8	23.08	0.8	23.08	0.8	23.08	0.8	23.08	0.75	13.38	0.75	15.38
2	1.2	1.55	29.17	1.65	37.5	1.65	37.5	1.6	33.33	1.55	29.17	1.55	29.17	1.55	29.17	1.55	29.17	1.5	25	1.5	25	1.4	16.67	1.4	16.67
3	0.6	0.85	41.67	0.95	58.33	0.95	58.33	0.95	58.33	0.95	58.33	0.9	50	0.85	41.67	0.85	41.67	0.85	41.67	0.85	41.67	0.8	33.33	0.75	25
4	0.55	0.9	63.64	0.9	63.64	0.9	63.64	0.9	63.64	0.85	54.55	0.8	45.45	0.8	45.45	0.75	36.36	0.45	36.36	0.45	36.36	0.45	36.36	0.45	36.36
5	0.7	1.25	78.57	1.3	85.71	1.25	78.57	1.25	78.57	1.2	71.43	1.2	71.43	1.15	64.29	1.15	64.29	1.1	57.14	1.1	57.14	1	42.86	1	42.86
6	0.55	0.95	72.73	1.05	90.91	1	81.82	1	81.82	1	81.82	0.95	72.73	0.95	72.73	0.9	63.64	0.9	63.64	0.9	63.64	0.9	63.64	0.8	45.45
7	1.3	1.65	26.92	1.65	26.92	1.65	26.92	1.65	26.92	1.65	26.92	1.65	26.92	1.65	26.92	1.65	26.92	1.65	26.92	1.65	26.92	1.55	19.23	1.55	19.23
8	0.55	1.2	118.18	1.2	118.18	1.15	109.09	1.1	100	1.05	90.91	1.05	90.91	1	81.82	0.95	72.73	0.9	63.64	0.9	63.64	0.85	54.55	0.8	45.45
MEAN	0.76	1.14	55.78	1.19	64	1.18	60.83	1.16	59.17	1.13	54.53	1.11	51.21	1.09	48.15	1.08	44.73	1.02	42.18	1.02	42.18	0.96	35.25	0.94	30.80
SD	0.31	0.33	34.09	0.32	32.39	0.32	28.53	0.31	26.97	0.32	26.08	0.33	24.93	0.33	22.33	0.35	19.39	0.39	17.20	0.39	17.2	0.36	17.88	0.37	13.15
SEM	0.11	0.12	12.05	0.11	11.45	0.11	10.09	0.11	9.54	0.11	9.22	0.12	8.81	0.12	7.90	0.12	6.86	0.14	6.08	0.14	6.08	0.13	6.32	0.13	4.65

% ch. = % change

ตารางที่ 30 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย reserpine และให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	252	252	0	252	0	252	0	252	0	264	4.76	264	4.76	264	4.76	264	4.76	264	4.76	264	4.76	264	4.76
2	300	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	300	0	288	-4
3	276	276	0	276	0	276	0	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35	264	-4.35	276	0	276	0	276	0
4	264	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	252	-4.55	252	-4.55	264	0	264	0	252	-4.55	252	-4.55
5	264	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0	252	-4.55
6	264	264	0	264	0	264	0	276	4.55	276	4.55	276	4.55	276	4.55	276	4.55	276	4.55	276	4.55	276	4.55
7	324	312	-3.70	312	-3.70	312	-3.70	312	-3.70	312	-3.70	312	-3.70	312	-3.70	300	-7.41	300	-7.41	300	-7.41	300	-7.41
8	312	300	-3.85	300	-3.85	300	-3.85	300	-3.85	300	-3.85	300	-3.85	300	-3.85	300	-3.85	300	-3.85	300	-3.85	312	0
MEAN	282	279	-0.94	279	-0.94	279	-0.94	279	-0.92	280.5	-0.32	279	-0.89	279	-0.89	279	-0.79	280.5	-0.24	279	-0.81	277.5	-1.40
SD	26.45	21.99	1.75	21.99	1.75	21.99	1.75	21.99	2.96	20.22	3.58	21.99	3.88	21.99	3.88	17.86	4.26	16.89	4.01	18.97	4.28	21.69	4.47
SEM	9.35	7.77	0.62	7.77	0.62	7.77	0.62	7.77	1.05	7.15	1.27	7.77	1.37	7.77	1.37	6.31	1.51	5.97	1.42	6.71	1.51	7.67	1.58

% ch = % change

ตารางที่ 31 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย reserpine และให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	0.8	0.8	0	0.8	0	0.75	-6.25	0.75	-6.25	0.8	0	0.75	-6.25	0.75	-6.25	0.75	-6.25	0.75	-6.25	0.75	-6.25	0.7	-12.5
2	0.5	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0	0.5	0
3	0.6	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.5	-16.67
4	0.85	0.85	0	0.85	0	0.85	0	0.85	0	0.8	-5.88	0.8	-5.88	0.8	-5.88	0.85	0	0.85	0	0.85	0	0.85	0
5	1.05	1.1	4.76	1.15	9.52	1.15	9.52	1.15	9.52	1.15	9.52	1.15	9.52	1.15	9.52	1.15	9.52	1.15	9.52	1.25	19.05	1.3	23.81
6	0.7	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.75	7.14
7	1.1	1.15	4.55	1.15	4.55	1.2	9.09	1.2	9.09	1.2	9.09	1.25	13.64	1.25	13.64	1.25	13.64	1.25	13.64	1.25	13.64	1.3	18.18
8	0.6	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.45	-25
MEAN	0.78	0.79	1.16	0.79	1.76	0.79	1.55	0.79	1.55	0.79	1.59	0.79	1.38	0.79	0.34	0.79	0.03	0.79	0.03	0.80	1.22	0.79	-0.63
SD	0.22	0.24	2.16	0.25	3.52	0.26	5.25	0.26	5.25	0.26	5.18	0.27	6.92	0.27	7.73	0.28	8.06	0.28	8.06	0.30	10.11	0.34	16.92
SEM	0.08	0.08	0.76	0.09	1.24	0.09	1.86	0.09	1.86	0.09	1.83	0.10	2.45	0.10	2.73	0.10	2.85	0.10	2.85	0.11	3.57	0.12	5.98

% ch = % change

ตารางที่ 32 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับการ pretreated ด้วย reserpine และให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	0.4	0.4	0	0.4	0	0.4	0	0.4	0	0.35	-12.5	0.35	-12.5	0.35	-12.5	0.35	-12.5	0.35	-12.5	0.35	-12.5	0.35	-12.5
2	1.15	1.15	0	1.15	0	1.15	0	1.1	-4.35	1.1	-4.35	1.1	-4.35	1.1	-4.35	1.1	-4.35	1.1	-4.35	1.1	-4.35	1	-8.7
3	0.65	0.65	0	0.65	0	0.65	0	0.6	-7.69	0.6	-7.69	0.6	-7.69	0.6	-7.69	0.6	-7.69	0.6	-7.69	0.6	-7.69	0.55	-15.38
4	0.55	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.55	0	0.55	0
5	1.3	1.3	0	1.3	0	1.25	-3.85	1.25	-3.85	1.25	-3.85	1.25	-3.85	1.15	-11.54	1.15	-11.54	1.1	-15.38	1.05	-19.23	1	-23.08
6	0.45	0.45	0	0.45	0	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11
7	1.05	1.05	0	1.05	0	1.05	0	1.1	4.76	1.1	4.76	1.05	0	1.1	4.76	1.1	4.76	1.15	9.52	1.2	14.29	1.2	14.29
8	0.6	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.6	0	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.55	-8.33	0.55	-8.33
MEAN	0.77	0.77	0	0.77	0	0.76	-1.87	0.75	-2.78	0.74	-5.38	0.73	-5.98	0.73	-6.35	0.73	-6.35	0.73	-6.23	0.73	-6.12	0.71	-7.06
SD	0.35	0.35	0	0.35	0	0.34	3.97	0.34	5.03	0.35	5.77	0.35	4.72	0.33	6.10	0.33	6.10	0.33	7.96	0.34	10.01	0.32	11.53
SEM	0.12	0.12	0	0.12	0	0.12	1.40	0.12	1.78	0.13	2.04	0.12	1.67	0.12	2.16	0.12	2.16	0.12	2.82	0.12	3.54	0.11	4.08

% ch = % change

ตารางที่ 33 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับการpretreated ด้วย reserpine และให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.
1	264	252	-4.55	264	0	276	4.55	276	4.55	276	4.55	264	0	252	-4.55	252	-4.55	252	-4.55	252	-4.55	240	-9.09	240	-9.09
2	288	300	4.17	300	4.17	300	4.17	288	0	288	0	276	-4.17	276	-4.17	264	-8.33	252	-12.5	252	-12.5	240	-16.67	240	-16.67
3	288	276	-4.17	276	-4.17	276	-4.17	276	-4.17	276	-4.17	264	-8.33	252	-12.5	240	-16.67	240	-16.67	240	-16.67	228	-20.83	228	-20.83
4	240	276	15	300	25	312	30	312	30	312	30	300	25	300	25	300	25	276	15	276	15	252	5	252	5
5	252	264	4.76	276	9.52	276	9.52	264	4.76	264	4.76	264	4.76	264	4.76	264	4.76	252	0	252	0	228	-9.52	228	-9.52
6	276	288	4.35	300	8.7	300	8.7	288	4.35	276	0	276	0	264	-4.35	264	-4.35	252	-8.7	252	-8.7	228	-13.04	216	-17.39
7	288	300	4.17	312	8.33	312	8.33	264	-8.33	252	-12.5	252	-12.5	252	-12.5	240	-16.67	240	-16.67	240	-16.67	228	-20.83	216	-25
8	324	324	0	324	0	312	-3.70	300	-7.41	300	-7.41	288	-11.11	276	-14.81	276	-14.81	276	-14.81	264	-18.52	240	-25.93	240	-25.93
MEAN	277.5	285	2.97	294	6.44	295.5	7.18	283.5	2.97	280.5	1.90	273	-0.79	267	-2.89	262.5	-4.45	255	-7.36	253.5	-7.83	235.5	-13.86	232.5	-14.93
SD	26.01	22.90	6.20	20.28	8.97	16.89	10.64	16.89	12.15	19.18	12.78	15.38	12.01	16.67	12.93	19.70	14.01	13.98	10.82	11.89	11.52	8.93	9.63	12.73	10.19
SEM	9.19	8.10	2.19	7.17	3.17	5.97	3.76	5.97	4.30	6.78	4.52	5.44	4.24	5.89	4.57	6.97	4.95	4.94	3.82	4.20	3.98	3.16	3.40	4.50	3.60

% ch. = % change

ตารางที่ 34 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับการpretreated ด้วย reserpine และให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.
1	0.7	0.9	28.57	0.95	35.71	0.9	28.57	0.85	21.43	0.8	14.29	0.75	7.14	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0
2	0.35	0.5	42.86	0.55	57.14	0.5	42.86	0.5	42.86	0.5	42.86	0.45	28.57	0.45	28.57	0.45	28.57	0.45	28.57	0.45	28.57	0.4	14.29	0.4	14.29
3	0.35	0.45	28.57	0.5	42.86	0.5	42.86	0.45	28.57	0.45	28.57	0.45	28.57	0.45	28.57	0.45	28.57	0.45	28.57	0.45	28.57	0.4	14.29	0.4	14.29
4	0.75	1.15	53.33	1.05	40	0.95	26.67	0.9	20	0.85	13.33	0.85	13.33	0.85	13.33	0.85	13.33	0.85	13.33	0.85	13.33	0.9	20	0.9	20
5	0.7	0.8	14.29	0.85	21.43	0.75	7.14	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.7	0	0.65	-7.14	0.6	-14.29	0.55	-21.43	0.45	-35.71	0.4	-42.86
6	1.25	1.45	16	1.4	12	1.35	8	1.45	16	1.5	20	1.55	24	1.55	24	1.5	20	1.5	20	1.5	20	1.45	16	1.45	16
7	0.35	0.4	14.29	0.4	14.29	0.4	14.29	0.4	14.29	0.4	14.29	0.4	14.29	0.4	14.29	0.4	14.29	0.4	14.29	0.4	14.29	0.4	14.29	0.35	0
8	1.45	1.7	17.24	1.8	24.14	1.7	17.24	1.55	6.9	1.45	0	1.35	-6.9	1.3	-10.34	1.3	-10.34	1.25	-13.79	1.25	-13.79	1.2	-17.24	1.2	-17.24
MEAN	0.74	0.92	26.89	0.94	30.95	0.88	23.45	0.85	18.76	0.83	16.67	0.81	13.63	0.80	12.30	0.79	10.91	0.78	9.59	0.77	8.69	0.74	3.24	0.73	0.56
SD	0.42	0.48	14.58	0.48	15.61	0.45	14.23	0.44	13.13	0.43	14.23	0.43	13.11	0.42	14.57	0.41	15.21	0.40	17.21	0.41	18.74	0.41	19.85	0.42	21.37
SEM	0.15	0.17	5.16	0.17	5.52	0.16	5.03	0.16	4.64	0.15	5.03	0.15	4.64	0.15	5.15	0.15	5.38	0.14	6.09	0.14	6.63	0.14	7.02	0.15	7.55

% ch. = % change

ตารางที่ 35 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับการpretreated ด้วย reserpine และให้ tyramine ขนาด 10^{-5} M.ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.	20min.	% ch.
1	0.3	0.4	33.33	0.475	58.33	0.5	66.67	0.5	66.67	0.5	66.67	0.5	66.67	0.5	66.67	0.475	58.33	0.45	50	0.45	50	0.4	33.33	0.4	33.33
2	0.95	1.1	15.79	1.15	21.05	1.1	15.79	1.1	15.79	1.1	15.79	1.1	15.79	1.05	10.53	1.05	10.53	1	5.26	0.95	0	0.8	-15.79	0.8	-15.79
3	0.4	0.55	37.5	0.55	37.5	0.55	37.5	0.5	25	0.5	25	0.45	12.5	0.45	12.5	0.4	0	0.4	0	0.4	0	0.3	-25	0.3	-25
4	0.4	0.55	37.5	0.6	50	0.6	50	0.6	50	0.6	50	0.6	50	0.6	50	0.6	50	0.55	37.5	0.55	37.5	0.5	25	0.5	25
5	0.95	1.275	31.58	1.45	52.63	1.5	57.89	1.5	57.89	1.5	87.89	1.45	52.63	1.4	47.37	1.3	36.84	1.25	31.58	1.2	26.32	0.85	-10.53	0.85	-10.53
6	0.45	0.65	44.44	0.7	55.56	0.7	55.56	0.65	44.44	0.65	44.44	0.6	33.33	0.6	33.33	0.55	22.22	0.55	22.22	0.55	22.22	0.5	11.11	0.45	0
7	1.2	1.35	12.5	1.4	16.67	1.35	12.5	1.25	4.17	1.2	0	1.1	-8.33	1.1	-8.33	1	-16.67	1	-16.67	0.95	-20.83	0.9	-25	0.85	-29.17
8	0.5	0.6	20	0.6	20	0.6	20	0.6	20	0.6	20	0.6	20	0.6	20	0.6	20	0.6	20	0.6	20	0.6	20	0.55	10
MEAN	0.64	0.81	29.08	0.87	38.97	0.86	39.49	0.84	35.50	0.83	34.97	0.80	30.32	0.79	29.01	0.75	22.66	0.73	18.74	0.71	16.90	0.61	1.64	0.59	-1.52
SD	0.34	0.37	11.56	0.40	17.48	0.40	21.11	0.39	22.31	0.38	23.18	0.37	24.91	0.35	24.80	0.32	25.17	0.31	21.69	0.29	22.81	0.22	23.45	0.22	22.85
SEM	0.12	0.13	4.09	0.14	6.18	0.14	7.46	0.14	7.89	0.13	8.19	0.13	8.81	0.12	8.77	0.11	8.90	0.11	7.67	0.10	8.06	0.08	8.29	0.08	8.08

% ch. = % change

ตารางที่ 36 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.เป็นเวลา 5 นาที

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.
1	264	240	-9.09	216	-18.18	216	-18.18	216	-18.18	216	-18.18
2	312	312	0	300	-3.85	288	-7.69	288	-7.69	288	-7.69
3	264	264	0	264	0	264	0	264	0	252	-4.55
4	312	300	-3.85	300	-3.85	300	-3.85	300	-3.85	300	-3.85
5	288	288	0	276	-4.17	276	-4.17	276	-4.17	276	-4.17
6	264	264	0	264	0	264	0	264	0	264	0
7	288	288	0	276	-4.17	276	-4.17	276	-4.17	264	-8.33
8	288	288	0	288	0	288	0	288	0	288	0
MEAN	285	280.5	-1.62	273	-4.28	271.5	-4.76	271.5	-4.76	268.5	-5.85
SD	20.03	23.07	3.31	27.02	5.96	25.61	6.07	25.61	6.07	26.40	5.84
SEM	7.08	8.16	1.17	9.55	2.11	9.05	2.15	9.05	2.15	9.33	2.06

% ch. = % change

ตารางที่ 37 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M.เป็นเวลา 5 นาที

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.
1	0.7	0.6	-14.29	0.6	-14.29	0.65	-7.14	0.65	-7.14	0.6	-14.29	1	0.45	0.35	-22.22	0.3	-33.33	0.3	-33.33	0.25	-44.44	0.25	-44.44
2	0.75	0.65	-13.33	0.65	-13.33	0.675	-10	0.675	-10	0.675	-10	2	0.5	0.4	-20	0.4	-20	0.35	-30	0.35	-30	0.35	-30
3	0.85	0.7	-17.65	0.65	-23.53	0.65	-23.53	0.65	-23.53	0.65	-23.53	3	1.25	1.1	-12	1.05	-16	1	-20	0.95	-24	0.9	-28
4	0.65	0.6	-7.69	0.55	-15.38	0.55	-15.38	0.55	-15.38	0.5	-23.08	4	0.6	0.55	-8.33	0.5	-16.67	0.5	-16.67	0.45	-25	0.45	-25
5	0.45	0.45	0	0.45	0	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	5	1.2	1.2	0	1.05	-12.5	0.85	-29.17	0.75	-37.5	0.65	-45.83
6	0.5	0.45	-10	0.4	-20	0.4	-20	0.35	-30	0.35	-30	6	0.5	0.4	-20	0.35	-30	0.3	-40	0.3	-40	0.3	-40
7	0.6	0.55	-8.33	0.5	-16.67	0.5	-16.67	0.5	-16.67	0.5	-16.67	7	1.1	1	-9.09	0.95	-13.64	0.85	-22.73	0.8	-27.27	0.8	-27.27
8	0.45	0.45	0	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	8	0.7	0.6	-14.29	0.55	-21.43	0.5	-28.57	0.45	-35.71	0.45	-35.71
MEAN	0.62	0.56	-8.91	0.53	-14.29	0.53	-14.37	0.52	-15.62	0.51	-17.47	MEAN	0.79	0.70	-13.24	0.64	-20.45	0.58	-27.56	0.54	-32.99	0.52	-34.53
SD	0.15	0.10	6.4	0.10	6.97	0.12	5.54	0.13	7.70	0.12	7.30	SD	0.34	0.35	7.48	0.32	7.58	0.28	7.53	0.26	7.51	0.24	8.14
SEM	0.05	0.03	2.26	0.04	2.46	0.04	1.96	0.05	2.72	0.04	2.58	SEM	0.12	0.12	2.64	0.11	2.68	0.10	2.66	0.09	2.65	0.08	2.88

(Right atrium)

(Left atrium)

% ch. = % change

ตารางที่ 38 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	216	180	-16.67	192	-11.11	192	-11.11	192	-11.11	192	-11.11	180	-16.67	180	-16.67	180	-16.67	180	-16.67	180	-16.67	180	-16.67
2	288	264	-8.33	264	-8.33	264	-8.33	252	-12.5	252	-12.5	252	-12.5	252	-12.5	252	-12.5	240	-16.67	228	-20.83	180	-37.5
3	252	264	4.76	264	4.76	252	0	252	0	252	0	252	0	252	0	252	0	240	-4.76	240	-4.76	204	-19.05
4	300	300	0	276	-8	276	-8	264	-12	252	-16	252	-16	240	-20	240	-20	228	-24	228	-24	228	-24
5	276	252	-8.7	252	-8.7	252	-8.7	240	-13.04	240	-13.04	240	-13.04	240	-13.04	240	-13.04	240	-13.04	228	-17.39	204	-26.09
6	264	252	-4.55	240	-9.09	240	-9.09	240	-9.09	240	-9.09	228	-13.64	228	-13.64	228	-13.64	216	-18.18	216	-18.18	204	-22.73
7	264	264	0	264	0	252	-4.55	252	-4.55	228	-13.64	240	-9.09	228	-13.64	228	-13.64	228	-13.64	216	-18.18	228	-13.64
8	288	288	0	276	-4.17	264	-8.33	252	-12.5	240	-16.67	240	-16.67	240	-16.67	240	-16.67	228	-20.83	240	-16.67	228	-20.83
MEAN	268.5	258	-4.19	253.5	-5.58	249	-7.26	243	-9.35	237	-11.51	235.5	-12.20	232.5	-13.27	232.5	-13.27	225	-15.97	222	-17.09	207	-22.56
SD	26.40	35.71	6.83	27.54	5.43	25.46	3.45	21.99	4.69	20.03	5.25	23.95	5.55	23.07	5.92	23.07	5.92	20.03	5.78	19.24	5.56	20.03	7.24
SEM	9.33	12.63	2.41	9.74	1.92	9	1.22	7.77	1.66	7.08	1.86	8.47	1.96	8.16	2.09	8.16	2.09	7.08	2.04	6.80	1.97	7.08	2.56

% ch = % change

ตารางที่ 39 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	0.6	0.85	41.67	0.95	58.33	0.9	50	0.9	50	0.9	50	0.9	50	0.9	50	0.85	41.67	0.8	33.33	0.8	33.33	0.75	25
2	0.675	0.75	11.11	0.8	18.52	0.8	18.52	0.75	11.11	0.7	3.7	0.65	-3.7	0.6	-11.11	0.5	-25.93	0.45	-33.33	0.45	-33.33	0.45	-33.33
3	0.65	0.85	30.77	0.85	30.77	0.9	38.46	0.95	46.15	0.95	46.15	0.9	38.46	0.85	30.77	0.8	23.08	0.75	15.38	0.75	15.38	0.8	23.08
4	0.5	0.65	30	0.75	50	0.8	60	0.8	60	0.8	60	0.8	60	0.8	60	0.8	60	0.75	50	0.7	40	0.65	30
5	0.4	0.5	25	0.6	50	0.65	62.5	0.65	62.5	0.65	62.5	0.6	50	0.55	37.5	0.5	25	0.45	12.5	0.45	12.5	0.35	-12.5
6	0.35	0.55	57.14	0.7	100	0.65	85.71	0.6	71.43	0.55	57.14	0.55	57.14	0.5	42.86	0.5	42.86	0.45	28.57	0.45	28.57	0.45	28.57
7	0.5	0.7	40	0.8	60	0.8	60	0.8	60	0.75	50	0.75	50	0.75	50	0.75	50	0.75	50	0.7	40	0.65	30
8	0.4	0.55	37.5	0.6	50	0.6	50	0.6	50	0.55	37.5	0.5	25	0.5	25	0.5	25	0.5	25	0.5	25	0.5	25
MEAN	0.51	0.68	34.15	0.76	52.2	0.76	53.15	0.76	51.40	0.73	45.87	0.71	40.86	0.68	35.63	0.65	30.21	0.61	22.68	0.60	20.18	0.58	14.48
SD	0.12	0.14	13.49	0.12	23.88	0.12	19.55	0.13	18.23	0.15	18.84	0.15	21.13	0.16	21.99	0.16	26.26	0.16	26.57	0.15	23.90	0.16	23.87
SEM	0.04	0.05	4.77	0.04	8.44	0.04	6.91	0.05	6.45	0.05	6.66	0.05	7.47	0.06	7.77	0.06	9.28	0.06	9.39	0.05	8.45	0.06	8.44

% ch = % change

ตารางที่ 40 แสดงแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว เมื่อได้รับ Nifedipine ขนาด 10^{-7} M. ร่วมกับ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.

No	Control	1min.	% ch.	2min.	% ch.	3min.	% ch.	4min.	% ch.	5min.	% ch.	6min.	% ch.	7min.	% ch.	8min.	% ch.	9min.	% ch.	10min.	% ch.	15min.	% ch.
1	0.25	0.3	20	0.35	40	0.35	40	0.35	40	0.35	40	0.3	20	0.3	20	0.25	0	0.25	0	0.25	0	0.2	-20
2	0.35	0.5	42.86	0.55	57.14	0.6	71.43	0.6	71.43	0.6	71.43	0.6	71.43	0.6	71.43	0.55	57.14	0.5	42.86	0.45	28.57	0.3	-14.29
3	0.9	1.4	55.56	1.55	72.22	1.55	72.22	1.55	72.22	1.55	72.22	1.5	66.67	1.5	66.67	1.45	61.11	1.35	50	1.25	38.89	1.1	22.22
4	0.45	0.7	55.56	0.8	77.78	0.85	88.89	0.85	88.89	0.85	88.89	0.8	77.78	0.75	66.67	0.75	66.67	0.7	55.56	0.65	44.44	0.55	22.22
5	0.65	0.9	38.46	0.95	46.15	0.95	46.15	0.9	38.46	0.9	38.46	0.9	38.46	0.85	30.77	0.8	23.08	0.8	23.08	0.75	15.38	0.65	0
6	0.3	0.4	33.33	0.5	66.67	0.55	83.33	0.55	83.33	0.5	66.67	0.5	66.67	0.45	50	0.4	33.33	0.4	33.33	0.35	16.67	0.3	0
7	0.8	1.1	37.5	1.25	56.25	1.3	62.5	1.25	56.25	1.2	50	1.15	43.75	1.1	37.5	1.05	31.25	1	25	0.95	18.75	0.85	6.25
8	0.45	0.55	22.22	0.65	44.44	0.6	33.33	0.6	33.33	0.55	22.22	0.5	11.11	0.45	0	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.4	-11.11	0.35	-22.22
MEAN	0.52	0.73	38.19	0.83	57.58	0.84	62.23	0.83	60.49	0.81	56.24	0.78	49.48	0.75	42.88	0.71	32.68	0.68	27.34	0.63	18.95	0.54	-0.73
SD	0.24	0.38	13.28	0.41	13.73	0.41	20.45	0.40	21.54	0.40	22.16	0.39	24.98	0.40	25.45	0.40	28.39	0.37	23.41	0.34	18.60	0.31	17.40
SEM	0.08	0.13	4.70	0.14	4.85	0.14	7.23	0.14	7.61	0.14	7.83	0.14	8.83	0.14	9	0.14	10.04	0.13	8.28	0.12	6.57	0.11	6.15

% ch = % change

ตารางที่ 41 ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50 วินาที (ก่อนให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.)

ก่อนให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.																								
NO	หยุดกระตุ้น 5 วินาที				หยุดกระตุ้น 10 วินาที				หยุดกระตุ้น 20 วินาที				หยุดกระตุ้น 30 วินาที				หยุดกระตุ้น 40 วินาที				หยุดกระตุ้น 50 วินาที			
	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.
1	0.9	1.15	1.28	27.78	0.9	1.25	1.39	38.89	0.9	1.3	1.44	44.44	0.9	1.3	1.44	44.44	0.9	1.275	1.42	41.67	0.9	1.25	1.39	38.89
2	1.15	1.3	1.13	13.04	1.15	1.4	1.22	21.74	1.15	1.425	1.24	23.91	1.15	1.425	1.24	23.91	1.2	1.4	1.17	16.67	1.2	1.375	1.15	14.58
3	0.65	0.85	1.31	30.77	0.65	0.9	1.38	38.46	0.65	0.95	1.46	46.15	0.65	0.95	1.46	46.15	0.65	0.9	1.38	38.46	0.65	0.9	1.38	38.46
4	0.6	0.7	1.17	16.67	0.6	0.75	1.25	25	0.6	0.75	1.25	25	0.6	0.75	1.25	25	0.6	0.75	1.25	25	0.6	0.7	1.17	16.67
5	0.9	1.15	1.28	27.78	0.9	1.3	1.44	44.44	0.9	1.35	1.50	50	0.9	1.3	1.44	44.44	0.95	1.4	1.47	47.37	0.95	1.4	1.47	47.37
6	0.95	1.075	1.13	13.16	0.9	1.1	1.22	22.22	0.925	1.15	1.24	24.32	0.9	1.15	1.28	27.78	0.9	1.125	1.25	25	0.9	1.125	1.25	25
7	0.65	1	1.54	53.85	0.65	1.3	2.00	100	0.6	1.45	2.42	141.67	0.6	1.5	2.50	150	0.6	1.5	2.50	150	0.6	1.5	2.50	150
8	0.95	1.2	1.26	26.32	0.95	1.35	1.42	42.11	0.95	1.5	1.58	57.89	1	1.5	1.50	50	1.05	1.5	1.43	42.86	1.1	1.5	1.36	36.36
9	1	1.4	1.40	40	1	1.475	1.48	47.5	1	1.5	1.50	50	1	1.5	1.50	50	1	1.5	1.50	50	1	1.5	1.50	50
MEAN	0.86	1.09	1.28	27.71	0.86	1.20	1.42	42.26	0.85	1.26	1.51	51.49	0.86	1.26	1.51	51.30	0.87	1.26	1.49	48.56	0.88	1.25	1.46	46.37
SD	0.19	0.22	0.13	13.20	0.18	0.24	0.24	23.75	0.19	0.26	0.36	36.15	0.20	0.27	0.39	38.50	0.21	0.28	0.40	39.69	0.22	0.29	0.41	40.81
SEM	0.06	0.07	0.04	4.40	0.06	0.08	0.08	7.92	0.06	0.09	0.12	12.05	0.07	0.09	0.13	12.83	0.07	0.10	0.13	13.23	0.07	0.10	0.14	13.60

%ch. = % change

T₁ = แรงหดตัวก่อนหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

T_{ss} = แรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50 วินาที

ตารางที่ 42 ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 1, 2, 5, และ 10 นาที (ก่อนให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.)

ก่อนให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.																
NO	หยุดกระตุ้น 1 นาที				หยุดกระตุ้น 2 นาที				หยุดกระตุ้น 5 นาที				หยุดกระตุ้น 10 นาที			
	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.
1	0.9	1.25	1.39	38.89	0.9	1.1	1.22	22.22	0.9	1.05	1.17	16.67	0.85	1	1.18	17.65
2	1.2	1.35	1.13	12.5	1.2	1.3	1.08	8.35	1.2	1.275	1.06	6.25	1.25	1.3	1.04	4
3	0.65	0.875	1.35	34.62	0.65	0.85	1.31	30.77	0.65	0.75	1.15	15.38	0.6	0.7	1.17	16.67
4	0.65	0.7	1.08	7.69	0.65	0.7	1.08	7.69	0.65	0.65	1.00	0	0.65	0.65	1.00	0
5	0.95	1.4	1.47	47.37	0.95	1.3	1.37	36.84	0.9	1.25	1.39	38.89	0.9	1.25	1.39	38.89
6	0.85	1.1	1.29	29.41	0.85	1.025	1.21	20.59	0.85	1	1.18	17.65	0.85	1	1.18	17.65
7	0.6	1.5	2.50	150	0.6	1.45	2.42	141.67	0.6	1.4	2.33	133.33	0.6	1.35	2.25	125
8	1.15	1.45	1.26	26.09	1.2	1.5	1.25	25	1.25	1.45	1.16	16	1	1.5	1.50	50
9	1	1.4	1.40	40	1	1.3	1.30	30	1	1.15	1.15	15	1	1.125	1.13	12.5
MEAN	0.88	1.23	1.43	42.95	0.89	1.17	1.36	35.90	0.89	1.11	1.29	28.80	0.86	1.10	1.32	31.37
SD	0.22	0.28	0.42	42.15	0.23	0.27	0.41	40.84	0.23	0.28	0.41	40.58	0.22	0.29	0.38	38.49
SEM	0.07	0.09	0.14	14.05	0.08	0.09	0.14	13.61	0.08	0.09	0.14	13.53	0.07	0.10	0.13	12.83

%ch. = % change

T_1 = แรงหดตัวก่อนหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

T_{ss} = แรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นเป็นเวลา 1, 2, 5, และ 10 นาที

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 43 ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังจากหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50 วินาที (หลังให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.)

หลังให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.																								
NO	หยุดกระตุ้น 5 วินาที				หยุดกระตุ้น 10 วินาที				หยุดกระตุ้น 20 วินาที				หยุดกระตุ้น 30 วินาที				หยุดกระตุ้น 40 วินาที				หยุดกระตุ้น 50 วินาที			
	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.
1	0.55	0.6	1.09	9.09	0.5	0.575	1.15	15	0.5	0.575	1.15	15	0.5	0.575	1.15	15	0.45	0.575	1.28	27.78	0.45	0.575	1.28	27.78
2	0.45	0.5	1.11	11.11	0.4	0.45	1.13	12.5	0.4	0.45	1.13	12.5	0.4	0.45	1.13	12.5	0.4	0.5	1.25	25	0.4	0.5	1.25	25
3	0.35	0.375	1.07	7.14	0.3	0.35	1.17	16.67	0.275	0.325	1.18	18.18	0.25	0.3	1.20	20	0.25	0.275	1.10	10	0.25	0.25	1.00	0
4	0.3	0.3	1.00	0	0.3	0.3	1.00	0	0.275	0.275	1.00	0	0.25	0.25	1.00	0	0.25	0.25	1.00	0	0.275	0.275	1.00	0
5	0.5	0.525	1.05	5	0.5	0.575	1.15	15	0.5	0.575	1.15	15	0.5	0.6	1.20	20	0.525	0.65	1.24	23.81	0.525	0.675	1.29	28.57
6	0.4	0.4	1.00	0	0.35	0.4	1.14	14.29	0.3	0.35	1.17	16.67	0.25	0.3	1.20	20	0.25	0.3	1.20	20	0.25	0.3	1.20	20
7	0.4	0.4	1.00	0	0.4	0.4	1.00	0	0.35	0.35	1.00	0	0.3	0.3	1.00	0	0.3	0.3	1.00	0	0.3	0.3	1.00	0
8	0.45	0.5	1.11	11.11	0.45	0.45	1.00	0	0.4	0.45	1.13	12.5	0.4	0.45	1.13	12.5	0.4	0.5	1.25	25	0.4	0.5	1.25	25
9	0.4	0.4	1.00	0	0.4	0.4	1.00	0	0.4	0.4	1.00	0	0.4	0.45	1.13	12.5	0.4	0.45	1.13	12.5	0.4	0.45	1.13	12.5
MEAN	0.42	0.44	1.05	4.83	0.40	0.43	1.08	8.16	0.38	0.42	1.10	9.98	0.36	0.41	1.13	12.50	0.36	0.42	1.16	16.01	0.36	0.43	1.15	15.43
SD	0.08	0.09	0.05	4.95	0.08	0.09	0.08	7.82	0.09	0.11	0.08	7.70	0.10	0.13	0.08	7.81	0.10	0.15	0.11	10.83	0.10	0.15	0.13	12.51
SEM	0.03	0.03	0.02	1.65	0.03	0.03	0.03	2.61	0.03	0.04	0.03	2.57	0.03	0.04	0.03	2.60	0.03	0.05	0.04	3.61	0.03	0.05	0.04	4.17

%ch. = % change

T₁ = แรงหดตัวก่อนหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

T_{ss} = แรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50 วินาที

ตารางที่ 44 ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 1, 2, 5 และ 10 นาที (หลังให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.)

หลังให้ Caffeine ขนาด 10^{-2} M.																
NO	หยุดกระตุ้น 1 นาที				หยุดกระตุ้น 2 นาที				หยุดกระตุ้น 5 นาที				หยุดกระตุ้น 10 นาที			
	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.
1	0.45	0.575	1.28	27.78	0.45	0.575	1.28	27.78	0.45	0.55	1.22	22.22	0.45	0.55	1.22	22.22
2	0.45	0.5	1.11	11.11	0.45	0.5	1.11	11.11	0.45	0.45	1.00	0	0.45	0.45	1.00	0
3	0.25	0.25	1.00	0	0.2	0.225	1.13	12.5	0.2	0.2	1.00	0	0.2	0.2	1.00	0
4	0.25	0.25	1.00	0	0.25	0.25	1.00	0	0.25	0.25	1.00	0	0.25	0.2	0.80	-20
5	0.55	0.7	1.27	27.27	0.575	0.65	1.13	13.04	0.6	0.7	1.17	16.67	0.55	0.65	1.18	18.18
6	0.25	0.3	1.20	20	0.25	0.3	1.20	20	0.25	0.35	1.40	40	0.325	0.4	1.23	23.08
7	0.3	0.3	1.00	0	0.3	0.3	1.00	0	0.35	0.35	1.00	0	0.35	0.35	1.00	0
8	0.4	0.5	1.25	25	0.45	0.55	1.22	22.22	0.45	0.55	1.22	22.22	0.45	0.55	1.22	22.22
9	0.45	0.5	1.11	11.11	0.45	0.5	1.11	11.11	0.45	0.5	1.11	11.11	0.45	0.5	1.11	11.11
MEAN	0.37	0.43	1.14	13.59	0.38	0.43	1.13	13.08	0.38	0.43	1.12	12.47	0.39	0.43	1.09	8.53
SD	0.11	0.16	0.12	11.86	0.13	0.16	0.09	9.34	0.13	0.16	0.14	14.10	0.11	0.16	0.15	14.66
SEM	0.04	0.05	0.04	3.95	0.04	0.05	0.03	3.11	0.04	0.05	0.05	4.70	0.04	0.05	0.05	4.89

%ch. = % change

T_1 = แรงหดตัวก่อนหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

T_{ss} = แรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นเป็นเวลา 1, 2, 5 และ 10 นาที

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 45 ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50 วินาที
(ก่อนให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.)

ก่อนให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.																								
NO	หยุดกระตุ้น 5 วินาที				หยุดกระตุ้น 10 วินาที				หยุดกระตุ้น 20 วินาที				หยุดกระตุ้น 30 วินาที				หยุดกระตุ้น 40 วินาที				หยุดกระตุ้น 50 วินาที			
	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.
1	1.25	1.65	1.32	32	1.2	1.925	1.60	60.42	1.2	2.025	1.69	68.75	1.2	2.025	1.69	68.75	1.1	2.05	1.86	86.36	1.1	2.05	1.86	86.36
2	0.625	0.775	1.24	24	0.6	0.85	1.42	41.67	0.6	0.9	1.50	50	0.6	0.9	1.50	50	0.6	0.925	1.54	54.17	0.6	0.9	1.50	50
3	0.85	1.15	1.35	35.29	0.825	1.3	1.58	57.58	0.85	1.4	1.65	64.71	0.8	1.45	1.81	81.25	0.8	1.4	1.75	75	0.8	1.35	1.69	68.75
4	1.25	1.55	1.24	24	1.25	1.65	1.32	32	1.25	1.8	1.44	44	1.25	1.825	1.46	46	1.2	1.825	1.52	52.08	1.2	1.8	1.50	50
5	1.05	1.4	1.33	33.33	1.05	1.6	1.52	52.38	1.05	1.65	1.57	57.14	1.05	1.65	1.57	57.14	1.05	1.625	1.55	54.76	1.05	1.6	1.52	52.38
6	1.2	1.4	1.17	16.67	1.2	1.65	1.38	37.5	1.2	1.65	1.38	37.5	1.2	1.85	1.54	54.17	1.2	1.8	1.50	50	1.15	1.8	1.57	56.52
7	0.6	0.75	1.25	25	0.6	0.85	1.42	41.67	0.6	0.875	1.46	45.83	0.6	0.9	1.50	50	0.6	0.9	1.50	50	0.6	0.875	1.46	45.83
8	0.9	1.025	1.14	13.89	0.9	1.1	1.22	22.22	0.9	1.125	1.25	25	0.9	1.1	1.22	22.22	0.9	1.05	1.17	16.67	0.9	1.05	1.17	16.67
9	0.4	0.55	1.38	37.5	0.4	0.55	1.38	37.5	0.4	0.6	1.50	50	0.4	0.625	1.56	56.25	0.4	0.625	1.56	56.25	0.4	0.6	1.50	50
MEAN	0.90	1.14	1.27	26.85	0.89	1.28	1.43	42.55	0.89	1.34	1.49	49.21	0.89	1.37	1.54	53.98	0.87	1.36	1.55	55.03	0.87	1.34	1.53	52.95
SD	0.31	0.39	0.08	8.25	0.31	0.46	0.12	12.34	0.31	0.48	0.13	13.45	0.31	0.50	0.16	16.13	0.29	0.50	0.19	19.08	0.28	0.50	0.19	18.61
SEM	0.10	0.13	0.03	2.75	0.10	0.15	0.04	4.11	0.10	0.16	0.04	4.48	0.10	0.17	0.05	5.38	0.10	0.17	0.06	6.36	0.09	0.17	0.06	6.20

%ch. = % change

T_1 = แรงหดตัวก่อนหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

T_{ss} = แรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50 วินาที

ตารางที่ 46 ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 1, 2, 5 และ 10 นาที (ก่อนให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.)

ก่อนให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.																
NO	หยุดกระตุ้น 1 นาที				หยุดกระตุ้น 2 นาที				หยุดกระตุ้น 5 นาที				หยุดกระตุ้น 10 นาที			
	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.
1	1.05	2	1.90	90.48	1.05	1.9	1.81	80.95	1.05	1.8	1.71	71.43	1	1.75	1.75	75
2	0.6	0.875	1.46	45.83	0.55	0.8	1.45	45.45	0.5	0.75	1.50	50	0.5	0.7	1.40	40
3	0.75	1.375	1.83	83.33	0.7	1.3	1.86	85.71	0.725	1.25	1.72	72.41	0.65	1.25	1.92	92.31
4	1.15	1.8	1.57	56.52	1.15	1.75	1.52	52.17	1.1	1.65	1.50	50	1.05	1.6	1.52	52.38
5	1.05	1.6	1.52	52.38	1.05	1.4	1.33	33.33	1	1.4	1.40	40	0.95	1.35	1.42	42.11
6	1.15	1.8	1.57	56.52	1.1	1.75	1.59	59.09	1.05	1.65	1.57	57.14	0.9	1.525	1.69	69.44
7	0.6	0.85	1.42	41.67	0.6	0.85	1.42	41.67	0.6	0.8	1.33	33.33	0.6	0.75	1.25	25
8	0.9	1.05	1.17	16.67	0.9	0.95	1.06	5.56	0.85	0.85	1.00	0	0.8	0.8	1.00	0
9	0.4	0.6	1.50	50	0.4	0.55	1.38	37.5	0.4	0.55	1.38	37.5	0.4	0.55	1.38	37.5
MEAN	0.85	1.33	1.55	54.82	0.83	1.25	1.49	49.05	0.81	1.19	1.46	45.76	0.76	1.14	1.48	48.19
SD	0.27	0.50	0.22	21.88	0.28	0.49	0.25	24.52	0.26	0.46	0.22	22.04	0.23	0.44	0.28	27.87
SEM	0.09	0.17	0.07	7.29	0.09	0.16	0.08	8.17	0.09	0.15	0.07	7.35	0.08	0.15	0.09	9.29

%ch. = % change

T_1 = แรงหดตัวก่อนหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

T_{ss} = แรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นเป็นเวลา 1, 2, 5 และ 10 นาที

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 47 ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50 วินาที
(หลังให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.)

หลังให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.																								
NO	หยุดกระตุ้น 5 วินาที				หยุดกระตุ้น 10 วินาที				หยุดกระตุ้น 20 วินาที				หยุดกระตุ้น 30 วินาที				หยุดกระตุ้น 40 วินาที				หยุดกระตุ้น 50 วินาที			
	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.	T ₁	T _{ss}	T ₁ /T _{ss}	%ch.
1	2	2.175	1.09	8.75	2.05	2.2	1.07	7.32	2.05	2.25	1.10	9.76	1.95	2.25	1.15	15.38	1.875	2.2	1.17	17.33	1.75	2.15	1.23	22.86
2	0.9	1	1.11	11.11	0.9	1.05	1.17	16.67	0.9	1.05	1.17	16.67	0.9	1.025	1.14	13.89	0.85	1	1.18	17.65	0.85	0.95	1.12	11.76
3	1.2	1.375	1.15	14.58	1.175	1.4	1.19	19.15	1.15	1.45	1.26	26.09	1.075	1.45	1.35	34.88	0.975	1.4	1.44	43.59	0.925	1.4	1.51	51.35
4	1.6	1.825	1.14	14.06	1.6	1.875	1.17	17.19	1.6	1.9	1.19	18.75	1.55	1.875	1.21	20.97	1.5	1.85	1.23	23.33	1.45	1.85	1.28	27.59
5	1.4	1.65	1.18	17.86	1.45	1.7	1.17	17.24	1.475	1.775	1.20	20.34	1.4	1.75	1.25	25	1.3	1.7	1.31	30.77	1.2	1.65	1.38	37.5
6	1.5	1.75	1.17	16.67	1.5	1.85	1.23	23.33	1.45	1.9	1.31	31.03	1.4	1.9	1.36	35.71	1.25	1.875	1.50	50	1.15	1.85	1.61	60.87
7	0.75	0.85	1.13	13.33	0.75	0.9	1.20	20	0.75	0.9	1.20	20	0.7	0.9	1.29	28.57	0.65	0.875	1.35	34.62	0.6	0.85	1.42	41.67
8	1.05	1.15	1.10	9.52	1.05	1.2	1.14	14.29	1	1.2	1.20	20	0.95	1.15	1.21	21.05	0.9	1.1	1.22	22.22	0.85	1.075	1.26	26.47
9	0.55	0.575	1.05	4.55	0.55	0.6	1.09	9.03	0.55	0.675	1.23	22.73	0.55	0.65	1.18	18.18	0.5	0.625	1.25	25	0.5	0.625	1.25	25
MEAN	1.22	1.37	1.12	12.27	1.23	1.42	1.16	16.03	1.21	1.46	1.21	20.60	1.16	1.44	1.24	23.74	1.09	1.40	1.29	29.39	1.03	1.38	1.34	33.90
SD	0.46	0.52	0.04	4.20	0.47	0.53	0.05	5.11	0.47	0.53	0.06	5.92	0.45	0.54	0.08	7.95	0.43	0.53	0.11	11.44	0.40	0.53	0.15	15.38
SEM	0.15	0.17	0.01	1.40	0.16	0.18	0.02	1.70	0.16	0.18	0.02	1.97	0.15	0.18	0.03	2.65	0.14	0.18	0.04	3.81	0.13	0.18	0.05	5.13

%ch. = % change

T₁ = แรงหดตัวก่อนหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

T_{ss} = แรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40 และ 50 วินาที

ตารางที่ 48 ผลของแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 1, 2, 5, และ 10 วินาที (หลังให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.)

หลังให้ CU763-16-04 ขนาด 10^{-5} M.																
NO	หยุดกระตุ้น 1 นาที				หยุดกระตุ้น 2 นาที				หยุดกระตุ้น 5 นาที				หยุดกระตุ้น 10 นาที			
	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.	T_1	T_{ss}	T_1/T_{ss}	%ch.
1	1.6	2.1	1.31	31.25	1.45	1.975	1.36	36.21	1.35	1.7	1.26	25.93	1.2	1.5	1.25	25
2	0.75	0.9	1.20	20	0.7	0.85	1.21	21.43	0.6	0.75	1.25	25	0.5	0.7	1.40	40
3	0.9	1.4	1.56	55.56	0.825	1.325	1.61	60.61	0.725	1.25	1.72	72.41	0.65	1.25	1.92	92.31
4	1.35	1.825	1.35	35.19	1.3	1.8	1.38	38.46	1.25	1.6	1.28	28	1.2	1.6	1.33	33.33
5	1.1	1.65	1.50	50	1	1.575	1.58	57.5	0.9	1.4	1.56	55.56	0.8	1.3	1.63	62.5
6	1.1	1.85	1.68	68.18	1.05	1.75	1.67	66.67	0.95	1.6	1.68	68.42	0.85	1.5	1.76	76.47
7	0.6	0.85	1.42	41.67	0.6	0.8	1.33	33.33	0.55	0.75	1.36	36.36	0.45	0.7	1.56	55.56
8	0.8	1.075	1.34	34.38	0.8	1	1.25	25	0.75	0.85	1.13	13.33	0.75	0.85	1.13	13.33
9	0.5	0.6	1.20	20	0.45	0.575	1.28	27.78	0.4	0.5	1.25	25	0.35	0.525	1.50	50
MEAN	0.97	1.36	1.40	39.58	0.91	1.29	1.41	40.78	0.83	1.16	1.39	38.89	0.75	1.10	1.50	49.83
SD	0.36	0.53	0.16	16.08	0.32	0.51	0.17	16.65	0.32	0.45	0.21	21.23	0.30	0.41	0.25	25.06
SEM	0.12	0.18	0.05	5.36	0.11	0.17	0.06	5.55	0.11	0.15	0.07	7.08	0.10	0.14	0.08	8.35

%ch. = % change

T_1 = แรงหดตัวก่อนหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า

T_{ss} = แรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นเป็นเวลา 1, 2, 5 และ 10 นาที

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

นางสาวอังกาบ แสนยันต์ เกิดเมื่อวันที่ 4 มิถุนายน 2517 จังหวัดมหาสารคาม สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีพยาบาลศาสตรบัณฑิต จากมหาวิทยาลัยมหิดล เมื่อปีการศึกษา 2540 และได้ศึกษาต่อระดับปริญญาโทหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิตสาขาวิชาสหเวชศาสตร์บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เมื่อปีการศึกษา 2542 ปัจจุบันปฏิบัติงานในตำแหน่งพยาบาลประจำการ ที่หอผู้ป่วยผะอับ ๒ 6 สูงอายุและสามัญทั่วไป โรงพยาบาลศิริราช



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย