หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 4

อภิปรายและสรุปผลการทดลอง

ในการวิจัยครั้งนี้ได้ศึกษาฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อสรีรวิทยาของระบบหัวใจและหลอดเลือดในหนูขาวและกระต่าย ได้ศึกษาถึงผลของสารต่อการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของความดันเลือด โดยการเปลี่ยนแปลงความดันเลือด จะขึ้นกับปัจจัย 2 ประการ คือ ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ (cardiac output) และค่าความต้านทานรวมของระบบไหลเวียนในหลอดเลือด ซึ่งสารที่ทำให้ค่าความดันเลือดเปลี่ยนแปลง อาจออกฤทธิ์โดยมีผลทางตรง หรือทางอ้อมต่อปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ หรือความต้านทานรวมของระบบไหลเวียนอย่างใดอย่างหนึ่งหรือทั้ง 2 อย่าง (Guyton, 1980 a)

ในการทดลองครั้งนี้พบว่า แอนซิสโตรเทคโตรีนสามารถลดความดันเลือดทั้งในหนูและกระต่าย โดยพบว่าผลการทดลองในหนูขาวที่บันทึกในนาทีที่ 30 หลังจากการให้สารแต่ละขนาดคือ 0.3, 0.6, 1.2 และ 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (ความดันซิสโตลิคลดลง 4.9 $\pm$ 2.7, 9.7 $\pm$ 3.9, 11.9 $\pm$ 6.9 และ 17.3 $\pm$ 7.4%; ความดันไดแอสโตลิคลดลง 9.3 $\pm$ 3.4, 13.7 $\pm$ 5.1, 16.2 $\pm$ 9.1 และ 21.1 $\pm$ 8.3%; อัตราการเต้นของหัวใจลดลง 1.22 $\pm$ 1.9, 2 $\pm$ 2.5, 1.5 $\pm$ 1.06 และ 2.06 $\pm$ 1.9% ตามลำดับ) แสดงถึงฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนในการลดความดันเลือด ทั้งความดันซิสโตลิคและไดแอสโตลิคได้ตามขนาดของสาร โดยมีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจน้อยมาก (รูป 6) เช่นเดียวกับผลการทดลองในกระต่าย หลังจากให้แอนซิสโตรเทคโตรีน 0.5, 1 และ 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำ (ผลการทดลองบันทึกในนาทีที่ 30 หลังจากการให้สารแต่ละขนาด พบว่าความดันซิสโตลิคลดลง 0.15 $\pm$ 2.92, 1.57 $\pm$ 3 และ 9.5 $\pm$ 2.4%; ความดันไดแอสโตลิคลดลง 2.23 $\pm$ 2.9, 6 $\pm$ 3.06 และ 15.26 $\pm$ 5.09%; อัตราการเต้นของหัวใจลดลง 0.07 $\pm$ 3.18, 1.47 $\pm$ 2.08 และ 1.88 $\pm$ 2.95% ตามลำดับ) พบว่าความดันเลือดทั้งความดันซิสโตลิค และความดันไดแอสโตลิคลดลงได้ตามขนาดของสารที่ให้ในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจลดลงน้อยมาก (รูป 12) ในการทดลองนี้ การสลบของกระต่าย

ยากที่จะควบคุมด้วยยูรีเทน ดังนั้นความดันเลือดในกลุ่มควบคุมจึงไม่คอยคงที่ เป็นที่น่าสังเกตว่า ฤทธิ์ในการลดความดันเลือดในหนูขาวของแอนซิสโตรเทคโตรีนขนาดสูง ๆ (2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) จะมีผลเห็นการลดลงของความดันเลือดอย่างชัดเจนทันที ภายหลังจากการให้สารเข้าทางหลอดเลือดดำ (รูป 4, 5) เช่นเดียวกับฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีน 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ต่อความดันเลือดในกระต่าย ซึ่งจะพบการลดลงของความดันเลือดอย่างชัดเจนพร้อมกับการเกิดความผิดปกติของความดันเลือด (รูป 11) ที่แสดงถึงผลอันอาจมีต่อการทำงานของหัวใจในกระต่าย ในการให้แอนซิสโตรเทคโตรีนในหนูและกระต่าย ซึ่งจะพบการลดความดันเลือดทั้งความดันซิสโตลิคและความดันไดแอสโตลิคได้ตามปริมาณของสารที่ให้ โดยสามารถลดความดันไดแอสโตลิคได้มากกว่าความดันซิสโตลิค ภาวะเช่นนี้อาจเกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือด (Little, 1981) และอาจมีบางส่วนที่ลดปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ เนื่องจากการลดแรงบีบตัวของหัวใจ (Little, 1981; Greenway, 1982) แต่ในการทดลองนี้ไม่ได้วัดปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ อย่างไรก็ตามอัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่มทดลองก็ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมตลอดการทดลอง เมื่อศึกษาฤทธิ์ของสารนี้ในปริมาณที่สูงขึ้น คือ 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อความดันเลือด พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนมีผลลดความดันเลือด และอัตราการเต้นของหัวใจอย่างเด่นชัดทันทีหลังจากให้สาร โดยพบว่าความดันไดแอสโตลิคลดลงมากกว่าความดันซิสโตลิค pulse pressure กว้างขึ้น อัตราการเต้นของหัวใจในช่วงนี้ลดต่ำอย่างมากดังรูป 11 หรือจากกราฟรูป 12 หลังจากนั้นภายใน 5 นาที ความดันเลือดจะกลับสู่ปกติ แต่อัตราการเต้นของหัวใจยังลดอยู่ตลอดการทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การลดของความดันเลือดเมื่อให้สารขนาดสูงในหนูขาว เชื่อว่าเกิดขึ้นเนื่องจากการขยายหลอดเลือด พร้อมกับการลดของอัตราการเต้นของหัวใจที่อาจทำให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจลดลงในช่วงนี้ อย่างไรก็ตามลักษณะการลดนี้ pulse pressure กว้างขึ้นจากการลดความดันซิสโตลิคที่น้อยกว่าการลดความดันไดแอสโตลิค เพราะฉะนั้นในช่วงนี้เชื่อว่าแรงบีบตัวของหัวใจคงไม่ลดลง ซึ่งอาจเป็นเพราะสารนี้ไม่กดแรงบีบตัวของหัวใจทันที หรืออาจเนื่องจากการลดอัตราการเต้นของหัวใจ เป็นการเพิ่มปริมาณเลือดที่กลับสู่หัวใจ ทำให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจสูงขึ้น (Selkurt, 1971; Little, 1971) เพราะฉะนั้นจากการทดลองนี้ชี้ให้เห็นถึงการลดความดันเลือดช่วงนี้ไม่ได้เกิดจากการลดแรงบีบตัวของหัวใจ อย่างไรก็ตามสารนี้ได้แสดงฤทธิ์ในการลดอัตราการเต้นของ

หัวใจ ซึ่งควรจะเพิ่มขึ้นจากรีเฟลกซ์ (reflex) ในขณะที่มีการลดลงของความดันเลือด (Guyton, 1980 b) ดังนั้นฤทธิ์ของแอนชิสโตรเทคโตรีนในการลดความดันชิสโตลิค และความดันไดแอสโตลิคในหนูขาว และกระต่ายที่สลบอาจเกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือด และการลดปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจเนื่องจากการลดอัตราการเต้นของหัวใจ อย่างไรก็ตาม การลดความดันเลือดในช่วงต่าง ๆ จะพบอัตราการเต้นของหัวใจลดลงเช่นเดียวกับฤทธิ์ในการลดอัตราการเต้นของหัวใจลงอย่างทันที หลังจากให้สารขนาดสูง ๆ

เพื่อที่จะศึกษาถึงผลของแอนชิสโตรเทคโตรีน ในการลดความดันไดแอสโตลิคโดยการขยายตัวของหลอดเลือด ได้ทำการศึกษาในหลอดเลือดแดงที่แยกออกมาเพื่อตัดปัจจัยภายนอก อันได้แก่ การควบคุมโดยระบบประสาท และฮอร์โมน และเพื่อที่จะศึกษาเกี่ยวกับ drug receptor ของเนื้อเยื่อนั้น ๆ (Kenakin, 1984) หลังจากให้แอนชิสโตรเทคโตรีนลงใน organ bath ซึ่งมีหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาวและกระต่าย (aortic strip) ที่ถูกดึงภายใต้แรงตึงที่เหมาะสม พบว่าแอนชิสโตรเทคโตรีนไม่สามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในแรงตึงของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดง ดังนั้นจึงต้องให้ตัวกระตุ้นซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการหดเกร็งของหลอดเลือดก่อน แล้วจึงให้สารเพื่อศึกษาการออกฤทธิ์ของสารนี้ที่มีต่อการหดตัวของหลอดเลือดดังกล่าว การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเกิดจากการเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านผนังเซลของโซเดียมและแคลเซียม ซึ่งมีความสำคัญอย่างมากต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบทั้งที่สามารถสร้าง action potential ได้เอง หรือไม่สามารถสร้าง action potential ได้ (Bolton, 1979) โดยที่ภาวะพักของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดจะมีแคลเซียมอิสระในไซโตปลาสซึม (cytoplasm) ประมาณ 10^{-7} โมล (Peters, 1984) เมื่อหลอดเลือดถูกกระตุ้นด้วยตัวกระตุ้นต่าง ๆ จะทำให้แคลเซียมภายนอกเซลผ่านผนังเซลเข้าสู่ภายในเซลโดยผ่าน Receptor-operated calcium channel หรืออาจจะเกิดจากการดีโปลาไรซ์ที่ผนังเซลแล้วกระตุ้นให้ Potential-operated calcium channel เปิด แคลเซียมจะทำหน้าที่เป็นตัวกลาง (mediator) ที่สำคัญในการเกิดการหดตัว (Excitation-contraction coupling; EC-coupling) (Hester & Carrier, 1977; Bolton, 1979; Somlyo, 1985) Malagodi (1974) ได้กล่าวถึงการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบว่าอาจเกิดได้เนื่องจาก 1) ยับยั้งการหลั่งของสารสื่อประสาท (neurotransmitter)

จากปลายประสาท ซึ่งสารสื่อประสาทสำคัญในหลอดเลือดแดง ได้แก่ นอร์อะดรีนาลีน 2) การยับยั้งที่บริเวณรีเซบเตอร์เฉพาะของผนังเซล โดยที่ผนังเซลของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวและกระต่ายมีรีเซบเตอร์เฉพาะหลายชนิด ได้แก่ อะดรีเนอจิค (adrenergic), ซีโรโตนิน, ฮีสตามีน (Fleisch, 1977 ; Kenakin, 1984) 3) การเกิด stabilization ของผนังเซลโดยลดการนำกระแสประสาทที่ผนังเซลของโซเดียม 4) เกี่ยวข้องกับแคลเซียมอิสระในช่วงของการเข้าสู่เซล หรือช่วงต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดการหดตัว 5) เกี่ยวข้องกับการควบคุมการทำงานของโปรทีนที่มีส่วนในการเกิดการหดตัว และคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ เช่น troponin, tropomyosin 6) ยับยั้งการทำงานของ actomyosin ATPase หรือ/และ กระบวนการที่เกี่ยวข้องกับ chemomechanical transduction ผลการศึกษาการออกฤทธิ์เบื้องต้นของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อกล้ามเนื้อเรียบหลายชนิดที่แยกออกมา เช่น ลำไส้เล็กกระต่ายซึ่งสามารถบีบตัวได้เอง ลำไส้หนูตะเภาที่กระตุ้นให้หดตัวด้วยตัวกระตุ้นต่าง ๆ เช่น อะเซททิลโคลีน, ฮีสตามีน, ซีโรโตนิน, แบเรียมคลอไรด์, โปแตสเซียมคลอไรด์ และแคลเซียมคลอไรด์ มดลูกหนูขาวและหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วยออกซิโตซิน และซีโรโตนิน (สุวรรณ ภาสุภัทร, 2528) รวมทั้งท่อนำอสุจิของหนูขาวที่ถูกกระตุ้นด้วย นอร์อะดรีนาลิน, ซีโรโตนิน, แบเรียมคลอไรด์, โปแตสเซียมคลอไรด์, แคลเซียมคลอไรด์ (Ketkosol, 1986) โดยที่ตัวกระตุ้นต่าง ๆ เหล่านี้บางส่วนจะทำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นเฉพาะต่อรีเซบเตอร์ของเนื้อเยื่อนั้น ๆ เช่น อะเซททิลโคลีน, ฮิสตามีน, ซีโรโตนิน เป็นตัวกระตุ้นเฉพาะของลำไส้หนูตะเภา และนอร์อะดรีนาลีน, ซีโรโตนิน เป็นตัวกระตุ้นเฉพาะของท่อนำอสุจิของหนูขาว (Kenakin, 1984) แอนซิสโตรเทคโตรีนสามารถยับยั้งการหดตัวที่เกิดขึ้นได้ทั้งหมด แบบ non-specific และ non-competitive ลักษณะเช่นนี้พบได้ในการทดลองในหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาวที่แยกออกมา ซึ่งกระตุ้นให้หดตัวด้วย cumulative dose ของฟีนิลเลฟรีน ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นเฉพาะของ α_1-adrenergic receptor (Weiner, 1985 a) พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีน (9.5×10^{-6} และ 2.5×10^{-5} โมล) สามารถทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดแบบ non-competitive และยับยั้งการหดตัวที่เกิดขึ้นได้ตามขนาดของสารที่ให้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูป 13) ได้มีรายงานเพิ่มเติมเกี่ยวกับฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนที่มีต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงของหนูขาวที่ถูกกระตุ้นด้วย นอร์อะดรีนาลิน, ซีโรโตนิน และแคลเซียมคลอไรด์ (นิตยวรรณ ภูศิระพันธุ์, กำลังศึกษา) พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีน

สามารถยับยั้งการหดตัวทั้งหมดที่เกิดขึ้นได้แบบ non-competitive เช่นกัน สารที่ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ถูกกระตุ้นให้หดตัวด้วยตัวกระตุ้นต่าง ๆ แบบ non-competitive spasmolytics (non-specific spasmolytics, musculotropic spasmolytics หรือ antispasmodics) จะไม่ออกฤทธิ์โดยตรงต่อรีเซบเตอร์ของตัวกระตุ้นนั้น ๆ (แตกต่างกับการยับยั้งการหดตัวแบบ competitive) แต่จะเกี่ยวข้องกับกระบวนการร่วมกันที่จะทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อ การที่เรียกสารยับยั้งการหดตัวแบบนี้ได้อีกชื่อว่า musculotropic spasmolytics แสดงให้เห็นว่าสารเหล่านี้ไม่มีส่วนเกี่ยวข้องกับสารสื่อประสาท แต่จะเกี่ยวข้องกับกระบวนการหดตัวของเซลกล้ามเนื้อ (Simonis, 1971) จากการศึกษาเปรียบเทียบลักษณะการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่เกิดขึ้นของแอนซิสโตรเทคโตรีนกับเวอราปามิล (Calcium antagonist) ในท่อนำอสุจิของหนูขาว ได้พบความคล้ายกันในรูปแบบของการทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อที่เกิดขึ้น โดยที่เวอราปามิลมีฤทธิ์ในการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบได้แรงกว่าแอนซิสโตรเทคโตรีน (Ketkosol, 1986) ในการศึกษาฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนในการยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ของกระต่ายที่กระตุ้นการหดตัวด้วยแคลเซียมคลอไรด์ในสารละลายดีโปลาไรด์ด้วยโปแตสเซียม (100 มิลลิโมล) ที่ปราศจากแคลเซียม พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีน (1.9×10^{-5}, 3.8×10^{-5} และ 7.6×10^{-5} โมล ตามลำดับ) สามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นการหดเกร็งสูงสุดของหลอดเลือดแดง ซึ่งแอนซิสโตรเทคโตรีน 1.9×10^{-5} โมลไม่สามารถยับยั้งการหดเกร็งได้ (รูป 14) ภาวะโปตัสเซียมสูงจะมีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบ คือ จะเพิ่มความสามารถของแคลเซียมในการซึมผ่านผนังเซลที่ถูกดีโปลาไรด์ ทำให้แคลเซียมภายนอกเซลเข้าสู่ภายในเซลมากขึ้น ซึ่งแคลเซียมจำนวนนี้จะกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากผนังเซล หรือจากแหล่งสะสมแคลเซียมภายในเซล (Briggs, 1962; Schümann, Görlitz & Wagner, 1975; Weiss, 1975; Mangel, Nelson, Robovsky, Prosser & John, 1982) การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในภาวะนี้จะขึ้นกับระดับแคลเซียมภายนอกเซล โดยการหดตัวจะลดลงถ้ามีการลดระดับแคลเซียมภายนอกเซล และจะไม่มีการหดตัวเกิดขึ้นเลยถ้าปราศจากแคลเซียม Durbin & Jenkinson, 1961; Lüll mann, 1970; Wiess, 1975) ดังนั้นในการทดลองนี้การหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดขึ้นหลังจากให้แคลเซียมคลอไรด์ จึงเป็นผลจากการเพิ่มแคลเซียมภายนอกเซลนั่นเอง และการที่แอนซิสโตรเทคโตรีนสามารถลดการหดเกร็งของ

หลอดเลือดได้ตามขนาดของสารที่ให้ อาจแสดงถึงฤทธิ์ในการยับยั้งการผ่านของแคลเซียมภายนอกเซลเข้าสู่เซล โดยที่ Hof (1982) ได้กล่าวว่าวิธีที่ใช้ในการทดลองนี้เป็นวิธีเฉพาะที่ใช้ทดสอบฤทธิ์ในการยับยั้งการผ่านผนังเซลของแคลเซียม ของหลอดเลือดแดงกระต่ายในภาวะดีโปลาไรด์ ในการทดลองนี้พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดได้ 2 ลักษณะ คือ แอนซิสโตรเทคโตรีนปริมาณต่ำ (1.9×10^{-5} โมล) ไม่สามารถยับยั้งการหดเกร็งสูงสุดของหลอดเลือดได้ (competitive) ในขณะที่แอนซิสโตรเทคโตรีนปริมาณสูงขึ้น (3.8 และ 7.6×10^{-5} โมลตามลำดับ) สามารถยับยั้งการหดเกร็งได้อย่าง non-competitive ซึ่งลักษณะนี้จะคล้ายกับภาวะที่พบในการทดลองของท่อนำอสุจิหนูขาวที่แอนซิสโตรเทคโตรีนยับยั้งการหดตัวที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นด้วยแคลเซียมคลอไรด์ ในสารละลายดีโปลาไรด์ด้วยโปแตสเซียมที่ปราศจากแคลเซียม (Ketkosol, 1986)

ในการศึกษาการออกฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนในส่วนที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของหัวใจ ซึ่งจะทำการทดลองในหัวใจห้องบนของหนูขาวที่แยกออกมา จะใช้หัวใจห้องบนขวาที่สามารถเต้นได้เองจาก SA node เพื่อศึกษาดูถึงฤทธิ์ของสารที่มีต่ออัตราการเต้นของหัวใจ ส่วนผลการทดลองของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อแรงบีบตัวของหัวใจนั้น จะใช้หัวใจห้องบนซ้ายซึ่งจะบีบตัวได้โดยการกระตุ้นด้วยเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าที่ปรับสภาพการทำงานของหัวใจให้ใกล้เคียงกับภาวะปกติ การทดลองครั้งนี้พบว่า แอนซิสโตรเทคโตรีน 3 ขนาด คือ 4.7×10^{-6}, 9.5×10^{-6} และ 1.9×10^{-5} โมล มีฤทธิ์ลดอัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจได้ตามขนาดของสารที่ให้ (รูป 16, 18) คุณสมบัติในการสร้างกระแสประสาทได้เอง ของ SA node ความสามารถในการนำกระแสประสาท ของ AV node และการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ จำเป็นต้องใช้แคลเซียมที่ผ่านผนังเซลเข้าสู่เซลโดยทาง "Slow membrane channel" สารที่ยับยั้งการผ่านของแคลเซียมเข้าสู่เซลโดยช่องทางนี้ เช่น organic calcium antagonists หรือ divalent ion [โคบอล (cobalt); นิเกิล (nickel); แมงกานิส (manganese)] จะทำให้เกิดภาวะการลดลงของอัตราการเต้น, แรงบีบหัวใจ และคุณสมบัติในการนำกระแสประสาทภายในหัวใจ โดยฤทธิ์ที่มีต่อการลดอัตราการเต้นของหัวใจเกิดจากผลของสารโดยตรงต่อ SA node ที่ทำให้เกิดการลดอัตราการเกิดกระแสประสาท (impulse) หรือ/และ เกิดจากการลดการนำกระแสประสาท (conduction of impulse) ภายใน SA node ภาวะเช่นนี้อาจทำให้หัวใจหยุดเต้นได้ถ้าการเกิดกระแสประสาท หรือ/และ การส่งผ่าน

กระแสประสาทที่เกิดขึ้นถูกยับยั้งโดยสิ้นเชิง (Fleckenstein, 1983) ส่วนการลดแรงบีบตัวของหัวใจอาจเกิดขึ้น เนื่องจากผลของสารที่มีต่อกระบวนการ EC-coupling ของกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งแคลเซียมเป็นตัวกลางสำคัญในกระบวนการนี้ กล้ามเนื้อหัวใจจะไม่มีการบีบตัวถ้าไม่มีแคลเซียม (Katz, 1983; Noble, 1983) จากรายงานการศึกษาฤทธิ์ของแอนซิสโตร-เทคโตรีนต่อการทำงานของไมโตคอนเดรีย (mitochondria) ในตับของหนูขาว (ประกร จูฑะพงษ์, กำลังศึกษา) พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนสามารถยับยั้งการเกิดกระบวนการ oxidative-phosphorylation ในไมโตคอนเดรีย ซึ่งจะมีผลยับยั้งการสร้าง ATP (Williams, 1983) โดยที่แหล่งพลังงานสำคัญที่ใช้ในการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจคือ ATP ที่ได้จากกระบวนการนี้ (Fleckenstein, Lossnitzer, Pfennigsdof & Bräuer, 1984) ดังนั้นเมื่อแอนซิสโตรเทคโตรีนมีผลต่อขบวนการที่สร้าง ATP ทำให้เกิดการลดลงของระดับ ATP ในกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งอาจจะคาดได้ว่าการลดลงของพลังงานที่เกิดขึ้นจะทำให้เกิดการลดความแรงของการบีบตัวลง แอนซิสโตรเทคโตรีนทุกขนาดสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (รูป 16) ในขณะที่การลดแรงบีบตัวของหัวใจที่เกิดขึ้นจากแอนซิสโตรเทคโตรีนขนาดสูง ๆ เท่านั้นที่แตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูป 18) ดังนั้นการทดลองนี้ได้แสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ของแอนซิสโตร-เทคโตรีนที่มีต่ออัตราการเต้นของหัวใจมากกว่าแรงบีบตัวของหัวใจ สารนี้ยังทำให้เกิดภาวะการเต้นผิดจังหวะของหัวใจที่เกิดขึ้นในหัวใจห้องบนหนูขาวทั้งซ้ายและขวา โดยพบว่าภาวะนี้จะมีมากขึ้นตามขนาดของสาร และระยะเวลาที่ทำการทดลอง (รูป 15, 17) นอกจากนี้แอนซิสโตร-เทคโตรีน 1.9×10^{-5} โมล สามารถทำให้หัวใจห้องบนขวา 1 ใน 6 ตัวหยุดเต้นทันทีหลังจากให้สาร และอีก 2 ใน 6 ตัวหยุดเต้นหลังจากให้สารทดลองนาน 27 นาที อย่างไรก็ตามภาวะการเต้นผิดจังหวะที่เกิดขึ้นสามารถแก้ไขได้โดยการให้แคลเซียม และการแก้ภาวะดังกล่าวในหัวใจห้องบนซ้ายอาจใช้วิธีการเพิ่มความแรง หรือลดความถี่ของการกระตุ้นไฟฟ้าร่วมด้วย เพราะฉะนั้นสารนี้อาจมีผลต่อการนำกระแสประสาทของหัวใจเช่นเดียวกับยาประเภท tricyclic ซึ่งมีผลต่อการเกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้ตามขนาดของสารที่ให้ (Langslet, Johansen & Ryg, 1971; Jefferson, 1975) แต่การแก้ไขภาวะการเต้นผิดจังหวะของหัวใจด้วยแคลเซียม ซึ่งนอกจากจะช่วยแก้ไขภาวะดังกล่าวแล้วยังเพิ่มความแรงในการบีบตัวของหัวใจด้วย (รูป 15, 17) แสดงว่าความผิดปกติที่เกิดขึ้นอาจเกี่ยวข้องกับแคลเซียม การเต้น

ของหัวใจที่เป็นจังหวะสม่ำเสมอ นอกจากจะขึ้นกับการสร้างกระแสประสาทอย่างสม่ำเสมอของ pacemaker แล้วยังขึ้นกับการนำกระแสประสาทของหัวใจ และความยาวของ Relatively refractory period (RRP) ของหัวใจ (Szekeres, 1975) หากมีการเปลี่ยนแปลงของปัจจัยเหล่านี้ จะทำให้เกิดภาวะการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ การเกิดภาวะเช่นนี้ในหัวใจห้องบนขวา อาจเกิดจากผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อ SA node หรือต่อ การนำกระแสประสาทของหัวใจ ในหัวใจห้องบนซ้ายซึ่งถูกกระตุ้นให้บีบตัวเป็นจังหวะสม่ำเสมอจากเครื่องกระตุ้นไฟฟ้า แอนซิสโตรเทคโตรีนทำให้เกิดภาวะนี้ได้โดยอาจเกิดจากความผิดปกติของกระแสนำประสาท ดังนั้นเพื่อจะทดสอบฤทธิ์ของสารนี้ที่มีต่อการนำกระแสประสาท จึงได้ทำการทดลองในหัวใจห้องบนซ้าย ซึ่งจะกระตุ้นให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจด้วยไฟฟ้า (Szekeres, 1975) อันเป็นแบบอย่างที่เหมาะสมในการทดลองนี้โดยมีข้อดีคือ 1) สามารถกลับสู่สภาพเดิมอย่างสมบูรณ์หลังจากทดลองทุกครั้ง 2) ไม่ทำให้เกิดอันตรายต่อกล้ามเนื้อหัวใจ 3) ลักษณะการกระตุ้นใกล้เคียงกับธรรมชาติที่สุด ด้วยวิธีนี้จะเริ่มการทดลองโดยใช้ความแรง และ duration ของการกระตุ้นคงที่ แล้วจะค่อย ๆ เพิ่มความถี่ของการกระตุ้นขึ้นเรื่อย ๆ การเพิ่มความถี่จะเป็นการลด RRP อันจะนำไปสู่การเกิดภาวะการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ ในการทดลองนี้จะเปรียบเทียบความมากน้อยของความถี่ที่ทำให้เกิดภาวะนี้ในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม ผลการทดลองแสดงในกราฟ (รูป 21) พบว่าความถี่สูงสุดที่ไม่ทำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจในกลุ่มควบคุมเท่ากับ 100% เปรียบเทียบกับความถี่สูงสุดที่ไม่ทำให้เกิดภาวะเดียวกันหลังจากให้แอนซิสโตรเทคโตรีนแต่ละขนาด จากกราฟพบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนลดความถี่สูงสุดได้ตามขนาดของสารที่ให้ และแตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นภาวะการเต้นผิดจังหวะของหัวใจที่เกิดขึ้นในหัวใจห้องบนที่แยกออกมา อาจเกิดจากผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนที่มีต่อการนำกระแสประสาทของหัวใจ ในการทดลองที่ศึกษาการออกฤทธิ์ของสารนี้ต่อหัวใจห้องบนของหนูขาวที่แยกออกมา อาจสรุปได้ว่าสารนี้มีฤทธิ์ลดอัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจ (โดยลดอัตราการเต้นได้มากกว่าแรงบีบตัวของหัวใจ) พร้อมทั้งมีผลต่อการนำกระแสประสาทของหัวใจ ซึ่งพบน้อยมากในการทดลองที่บันทึกผลในสัตว์สลบ โดยพบภาวะดังกล่าวหลังจากการให้แอนซิสโตรเทคโตรีนปริมาณสูง ๆ และปรากฏให้เห็นในช่วงสั้น ๆ เช่น ที่พบในกระต่ายเพียง 1 ตัว

จากการพบการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ อันเนื่องมาจากฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีน ในการลดการนำกระแสประสาทของหัวใจหนูขาวที่แยกออกมา และการพบความผิดปกติของความดันเลือดในกระต่ายที่สลบเป็นเวลาสั้น ๆ (รูป 11) จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะศึกษาฤทธิ์ของสารนี้ที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าของหัวใจ โดยจะบันทึกคลื่นไฟฟ้าหัวใจพร้อมกับค่าความดันเลือดหลังจากที่ให้สารทดลอง 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในกระต่าย 4 ตัว (รูป 22) คลื่นไฟฟ้าหัวใจที่วัดได้สามารถบอกให้ทราบถึงกระบวนการทางไฟฟ้าทั้งหมดในหัวใจ ซึ่งจะเริ่มจากการสร้างกระแสประสาทโดย SA node (P wave) และแผ่กระจายไปตามกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนทั้งซ้ายและขวา จนถึง AV node (PR interval) แล้วไปตาม bundle of His., Purkinje fiber ทำให้กระแสไฟฟ้ากระจายทั่วเซลกล้ามเนื้อหัวใจห้องล่าง (QRS wave) หลังจากนั้นจะมีการรีโปลาไรด์ (repolarized) ของหัวใจห้องล่าง ทำให้เห็นเป็น T wave (Scheidt, 1983) ผลการทดลองพบว่าในนาทีที่ 1 - 3 หลังจากให้แอนซิสโตรเทคโตรีน ความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจลดลงพร้อมกับ PR interval ยาวขึ้นเล็กน้อย (ยาวขึ้น 5.33 $\pm$ 1.3, 4 $\pm$ 0.9 และ 1.33 $\pm$ 0.4% ในนาทีที่ 1, 2 และ 3 ตามลำดับ) ในขณะที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงในจังหวะการเต้นของหัวใจห้องบนและห้องล่าง, ลักษณะ P wave และ QRS complex ของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ การที่ PR interval ยาวขึ้น แสดงถึงฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนที่มีผลในการลดการนำกระแสประสาทจาก SA node ไปยัง AV node (Scheidt, 1983) ดังนั้นในการทดลองนี้อาจกล่าวได้ว่า แอนซิสโตรเทคโตรีนมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทางไฟฟ้าของหัวใจในสัตว์ทดลองที่สลบน้อยมาก และความผิดปกติของความดันเลือดที่พบในกระต่าย 1 ตัวนั้นอาจเป็นผลจากความผิดปกติของการทำงานของหัวใจเองในช่วงเวลาสั้น ๆ

เนื่องจากแอนซิสโตรเทคโตรีนมีผลต่อการทำงานของหัวใจ และเพื่อที่จะเป็นการเพิ่มข้อมูลทางเภสัชวิทยาเกี่ยวกับ drug interaction ของสารนี้ร่วมกับโปรปรานอรัล ซึ่งเป็น β-adrenergic antagonist ที่นิยมใช้อย่างกว้างขวางในการรักษาอาการผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด (Weiner, 1985 b) จึงได้ทำการทดลองในหนูขาวที่สลบ โดยให้โปรปรานอรัล 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำ โปรปรานอรัลจะออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ β_2-adrenergic receptor ของหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดหดตัว การหดตัวของหลอดเลือดทำให้ความดันซิสโตลิคและไดแอสโตลิคสูงขึ้น และผลจากการยับยั้งการทำงานของหัวใจของ

โปรปรานอรัล ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ภายหลังจากการให้แอนชิสโตรเทคโตรีน 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมพบว่าความดันเลือดลดลงทันที (รูป 9, 10) ความดันไดแอสโตลิคลดลงมากกว่าความดันชิสโตลิค อัตราการเต้นของหัวใจลดลง pulse pressure กว้างขึ้นเล็กน้อยและไม่พบการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวคล้ายกับผลของแอนชิสโตรเทคโตรีนอย่างเดียวที่มีต่อความดันเลือด แตกต่างกันเล็กน้อยที่อัตราการเต้นของหัวใจในการทดลองนี้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในช่วงสั้น ๆ ประมาณ 3 นาที หลังจากให้สาร จากผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าการลดความดันไดแอสโตลิค เนื่องจากการคลายตัวของหลอดเลือดคงไม่ได้เกิดจากการกระตุ้น β_2-adrenergic receptor ของหลอดเลือดเช่นเดียวกับไอโซโปรเทอรีนอล (Isoproterenol) (Weiner, 1985 a) ซึ่งสนับสนุนผลการทดลองในหลอดเลือดแดงของหนูขาวและกระต่ายที่แยกออกมา ที่พบว่าการออกฤทธิ์ของแอนชิสโตรเทคโตรีนไม่มีความเฉพาะต่อรีเซบเตอร์ใดรีเซบเตอร์หนึ่ง และบางส่วนอาจเกี่ยวข้องกับกระบวนการของแคลเซียม และเมื่อศึกษาการออกฤทธิ์ของแอนชิสโตรเทคโตรีนร่วมกับโปรปรานอรัลในหัวใจของหนูขาวที่แยกออกมา โดยในการทดลองจะให้โปรปรานอรัล 0.15 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ร่วมกับแอนชิสโตรเทคโตรีน 3 ขนาด คือ 4.7×10^{-6}, และ 9.5×10^{-6} และ 1.9×10^{-5} โมล โปรปรานอรัลขนาดนี้ (มีฤทธิ์ยับยั้งการตอบสนองของหัวใจต่อนอร์อะดรีนาลิน 0.4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรได้) ไม่ทำให้อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แอนชิสโตรเทคโตรีนที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัลสามารถลดอัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจได้ตามขนาดของสาร และเวลาที่ทำการทดลองเช่นเดียวกับผลของแอนชิสโตรเทคโตรีนอย่างเดียวต่อหัวใจ อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจในกลุ่มนี้จะลดลงมากกว่ากลุ่มที่ให้สารทดลองเพียงลำพัง 0.55 ± 5.43 และ 5.01 ± 2.10 % ตามลำดับ การเต้นผิดจังหวะของหัวใจในหัวใจห้องบนซ้ายในกรณีที่ให้แอนชิสโตรเทคโตรีนร่วมกับโปรปรานอรัลจะเกิดได้มากกว่าในกรณีที่ให้แอนชิสโตรเทคโตรีนอย่างเดียว ในขณะที่การเกิดภาวะนี้ในหัวใจห้องบนขวา ซึ่งเป็นผลจากการให้สารเพียงลำพังจะไม่เกิดมากกว่าในกรณีที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัล ทั้งนี้อาจเนื่องจากผลในการลดการนำกระแสประสาทหัวใจของโปรปรานอรัลจะเสริมฤทธิ์กับแอนชิสโตรเทคโตรีนในหัวใจห้องบนซ้าย ซึ่งอัตราการเต้นที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ายังคงที่ จึงชักนำให้เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ ซึ่งจะคล้ายกับ

การเกิดภาวะการเต้นผิดจังหวะของหัวใจในยา tricyclic (Langslet, *et al*, 1971; Jefferson, 1975)

ผลการทดลองที่ได้จากงานวิจัยนี้ ทำให้ทราบถึงฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือดคือ แอนซิสโตรเทคโตรีนมีผลลดความดันเลือดได้ตามขนาดของสารที่ให้ การลดความดันเลือดเชื่อว่าเป็นผลจาก 1) แอนซิสโตรเทคโตรีน ทำให้หลอดเลือดแดงทั่วไปขยายเป็นสำคัญ เพราะผลจากการทดลองในหลอดเลือด (*in vitro*) แสดงชัดเจนว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนสามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาวและกระต่าย ซึ่งออกฤทธิ์โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบ และบางส่วนอาจมีผลยับยั้งการผ่านของแคลเซียม 2) แอนซิสโตรเทคโตรีนมีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ ซึ่งจะพบผลเด่นชัดในหัวใจหนูขาวที่แยกออกมา การที่ความดันเลือดลดลงพร้อมกับการลดลงเล็กน้อยของการเต้นหัวใจ เป็นการแสดงถึงฤทธิ์ในการลดอัตราการเต้น และยับยั้งริเฟลกซ์การเพิ่มของอัตราการเต้นของหัวใจ การที่ความดันเลือดลดลงแต่ pulse pressure กว้างขึ้น ขณะที่อัตราการเต้นลดลง แสดงว่าการลดความดันเลือดไม่ใช่ผลจากการลดแรงบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจเป็นเหตุสำคัญ อย่างไรก็ตามจากผลการทดลองในหัวใจหนูขาว แสดงว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนมีผลลดแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายแต่ต้องใช้ปริมาณสูง จากผลการทดลอง *in vitro* ซึ่งพบการเต้นผิดจังหวะของหัวใจในหัวใจห้องบนหนูขาวที่แยกออกมาเมื่อให้แอนซิสโตเทคโตรีนในขนาดสูง และการที่เกิดการเต้นผิดจังหวะของหัวใจได้เร็วขึ้น เมื่อเพิ่มอัตราการเต้นในหัวใจด้านซ้าย อาจกล่าวได้ว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนมีผลลด หรือขัดขวางการนำกระแสประสาทในกล้ามเนื้อหัวใจ ในขณะที่แอนซิสโตรเทคโตรีนมีผลต่อการนำกระแสประสาทของหัวใจในสัตว์ทดลองที่สลบ (*in vivo*) น้อยมาก นอกจากนี้ข้อมูลที่ได้จากการศึกษาเกี่ยวกับ drug interaction ระหว่างสารนี้กับโปรปรานอรัล ทั้ง *in vivo* และ *in vitro* ยังทำให้ทราบว่าการออกฤทธิ์ของสารทั้ง 2 นี้ร่วมกัน ไม่ทำให้ผลต่อการทำงานของหัวใจ และหลอดเลือดแตกต่างจากการให้สารนี้เพียงลำพัง

ข้อมูลต่าง ๆ ที่ได้จากงานวิจัยนี้ ทำให้ทราบถึงฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรินที่มีต่อระบบหัวใจ และหลอดเลือดในหนูขาวและกระต่าย ซึ่งคงจะเป็นข้อมูลสำคัญเพียงบางส่วนในการนำไปพิจารณาถึงความเป็นไปได้ที่จะนำสารสกัดจากใบของต้นค้อนหมาแดง ซึ่งเป็นพืชที่พบทั่วไปในประเทศมาใช้ประโยชน์ในทางการแพทย์ในอนาคต ดังนั้นการศึกษาฤทธิ์ของสารนี้ต่อสรีรวิทยาระบบอื่น ๆ จึงยังเป็นสิ่งจำเป็น เพื่อนำข้อมูลที่ได้มาประกอบการพิจารณาร่วมกันต่อไป