

อภิปรายและสรุปผลการทดลอง

จากการทดลองพบว่า ผลของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ขนาด 3×10^{-5} M สามารถกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา และเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย แต่เมื่อเพิ่มขนาดเป็น 5×10^{-5} M ผลต่อหัวใจจะเพิ่มขึ้น และจะเห็นผลของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ในการเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายได้ชัดเจน เมื่อใช้ในขนาด 1×10^{-4} M ในการทดลองครั้งนี้ต้องการศึกษาหากลไกการออกฤทธิ์ของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ดังนั้นจึงเลือกใช้ขนาด 1×10^{-4} M ในการศึกษา (แสดงผลในกราฟที่ 1 และ 2)

ในการทดลองครั้งนี้ เป็นการทดลองที่ตัดหัวใจห้องบนขวาและซ้ายแยกออกจากกัน และกระตุ้นหัวใจห้องบนซ้ายด้วยไฟฟ้า โดยให้มีอัตราการเต้นที่คงที่ประมาณ 250 ครั้งต่อนาที ทั้งนี้เพื่อจุดประสงค์ในการป้องกันผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นระหว่างอัตราการเต้น และแรงบีบตัว ซึ่งการทำงานโดยปกติของหัวใจนั้น เมื่ออัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นจะมีการทดแทนโดยแรงบีบตัวของหัวใจจะลดลง เพื่อรักษาสมดุลของการทำงาน (Craig and Stitzel, 1994)

เนื่องจากเป็นที่ทราบกันแล้วว่าในหัวใจมี β -adrenoceptor อยู่เป็นจำนวนมากกว่า receptor ชนิดอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง β_1 subtype ในหัวใจของหนูขาวมี $\beta_1 : \beta_2 = 83 : 17$ (Stiles, Caron and Lefkowitz, 1984) ในหนูขาว ฤทธิ์ของ Catecholamine ; Noradrenaline (NA) ต่อหัวใจนั้นเป็นผลจากการกระตุ้นที่ β -adrenoceptor (Furchgott, 1967 ; Collins, Caron and Lefkowitz, 1991) ดังนั้นการศึกษามูลของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ต่อการเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจของหนูขาวจึงเลือกใช้ β -adrenoceptor blocker (Propranolol) เป็นยาทดลองให้ร่วมเพื่อดูด้านผลของ CU763-14-08 และ CU763-14-11

Propranolol ออกฤทธิ์เป็น nonselective - β antagonist คือสามารถยับยั้งได้ทั้ง β_1 และ β_2 receptor (Furchgott, 1967 ; Gary, 1984) การที่น่า Propranolol มาร่วมทดสอบกับ CU763-14-08 และ CU763-14-11 วัตถุประสงค์เพื่อพิสูจน์ว่า การออกฤทธิ์ในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 นั้นออกฤทธิ์กระตุ้นระบบ sympathetic โดยผ่านทาง β - adrenoceptor หรือไม่ ถ้าสารทั้ง 2 ชนิดออกฤทธิ์ผ่าน β - adrenoceptor การให้ Propranolol ร่วมกับ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ผลของแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจหลังได้รับสารไม่ควรเพิ่มขึ้น

จากกราฟที่ 6 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลงได้รับ Propranolol ซึ่งพบว่าเมื่อให้ Propranolol ร่วมกับ CU763-14-08 จะทำให้อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงทันทีประมาณ 4.34 % ในนาทีแรกหลังได้รับสาร และอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะถูกกดลงอย่างมากในช่วง 5 นาทีแรก ($p < 0.05$) ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (จากกราฟที่ 7) จะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยประมาณ 6.27 % แต่เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่ม CU763-14-08 พบว่า แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) จะเห็นได้ว่าในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาถูกยับยั้ง แต่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวากลับเพิ่มขึ้น ทั้งนี้อาจเนื่องมาจากกระบวนการ compensate ของหัวใจ กล่าวคือเมื่อมีการลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลงมาก ทำให้มีการทดแทนโดยการ เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา เพื่อรักษาสมดุลของหัวใจ (Craig, 1994) เมื่อมาดูการเปลี่ยนแปลงของแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ Propranolol ร่วมกับ CU763-14-08 (จากกราฟที่ 8) พบว่า แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะลดลงทันทีประมาณ 8.8 % ในนาทีแรก และจะลดลงเรื่อยๆ จนถึงสิ้นสุดการทดลอง ในนาทีที่ 15 แรงบีบตัวลดลงประมาณ 6 % จากผลดังกล่าว แสดงให้เห็นว่า การเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาถูกกดได้ด้วย Propranolol ดังนั้นอาจจะกล่าวได้ว่า การเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา เกิดจาก CU763-14-08 กระตุ้นผ่าน β -adrenoceptor จากการทดลองนี้จะเห็นได้ว่า เมื่อให้ Propranolol ร่วมกับ CU763-14-08 ผลต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะลดลง แต่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวากลับเพิ่มขึ้น เนื่องจากหัวใจห้องบนขวาจะมีกระบวนการ compensate เข้ามาเกี่ยวข้อง ดังนั้นจึงเป็นเหตุผลว่า ในการทดลองครั้งนี้ต้องแยกหัวใจห้องบนขวาและซ้ายออกจากกัน เพื่อจะได้แปลความหมายของการทดลองได้ไม่ผิดพลาด

จากกราฟที่ 24 ซึ่งแสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาหลังได้รับ Propranolol ร่วมกับ CU763-14-11 พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะถูกกดลงทันทีในนาทีที่ 1 (ลดลงประมาณ 10.12 %) จากกราฟจะเห็นได้ว่า อัตราการเต้นของหัวใจจะถูกกดเรื่อยๆ จนถึงนาทีที่ 15 อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงประมาณ 15.97 % ซึ่งมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่ม CU763-14-11 ($p < 0.05$) ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาหลังได้รับ Propranolol ร่วมกับ CU763-14-11 ซึ่งแสดงผลในกราฟที่ 25 แรงบีบตัวจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีแรก (เพิ่มขึ้นประมาณ 0.86 %) หลังจากนั้นแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะมีการปรับตัวลดลงเล็กน้อยจนถึงนาทีที่ 15 จะสังเกตได้ว่า แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาหลังได้รับสาร จะถูกกดลงมาเล็กน้อยในช่วงนาทีที่ 1-2 แต่แตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม CU763-14-11 เมื่อดูกราฟที่ 26 ซึ่งแสดงผลของแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับสาร จะเห็นได้ว่า แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะถูกกดทันทีเช่นกันในนาทีที่ 1 (แรงบีบตัวลดลงประมาณ 13.6 %) และยิ่งเวลาผ่านไป แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะถูกกดมากขึ้นจนถึงนาทีที่ 15 (แรงบีบตัวลดลงประมาณ 29.65 %) จากผลการทดลอง จะเห็นได้ว่า Propranolol สามารถป้องกันฤทธิ์ของ CU763-14-11 ในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) แต่ Propranolol ป้องกันฤทธิ์ของ CU763-14-11 ในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาได้เล็กน้อย ซึ่งไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่าการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย ที่เกิดจาก CU763-14-11 สามารถถูกกดได้ด้วย Propranolol ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่า ฤทธิ์ของ CU763-14-11 ที่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย และอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา เกิดจากการกระตุ้นผ่าน β -adrenoceptor

จากผลการทดลองข้างต้น จะเห็นได้ว่าทั้ง CU763-14-08 และ CU763-14-11 เมื่อให้ร่วมกับ Propranolol จะมีฤทธิ์ในการกดทั้งอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนซ้าย และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา มากกว่าเมื่อเทียบกับกรให้ Propranolol เพียงอย่างเดียว (เมื่อเปรียบเทียบ ในนาทีที่ 1 หลังได้รับสาร เมื่อได้รับ Propranolol อย่างเดียว อัตราการเต้นของหัวใจจะถูกกดประมาณ 2.95 % ซึ่งแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่เมื่อให้ CU763-14-08 ร่วมกับ Propranolol จะกดอัตราการเต้นของหัวใจประมาณ 5.53 % ส่วน CU763-14-11 เมื่อให้ร่วมกับ Propranolol อัตราการเต้นของหัวใจจะถูกกดประมาณ 10.68 % เมื่อมาดูการเปลี่ยนแปลงในแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับสาร พบว่า เมื่อได้รับ Propranolol จะทำให้แรงบีบตัวของหัวใจ

ห้องบนซ้ายถูกกดลงประมาณ 2.32 % และเมื่อได้รับ CU763-14-08 ร่วมกับ Propranolol แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะถูกกดลงประมาณ 4.81 % ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ CU763-14-11 ร่วมกับ Propranolol จะถูกกดลงประมาณ 7.27 % : โดยแสดงค่าแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายหลังได้รับ Propranolol ในตารางที่ 13 , 14 และ 15) ซึ่งการที่ CU763-14-08 และ CU763-14-11 เมื่อให้ร่วมกับ Propranolol แล้วทำให้มีการกดการทำงานของหัวใจได้มากกว่าการให้ Propranolol เดียว ๆ ซึ่งยังไม่ทราบแน่ชัดว่าเป็นเพราะสาเหตุใด แต่อาจเป็นไปได้ว่า CU763-14-08 และ CU763-14-11 นอกจากมีฤทธิ์ในการกระตุ้นหัวใจแล้ว อาจมีฤทธิ์ในการกดการทำงานของหัวใจด้วย เพราะเมื่อให้ Propranolol ไปยับยั้งฤทธิ์ของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ในการเพิ่มการทำงานของหัวใจ ผลที่ได้ก็นับพบว่าทำให้มีการกดการทำงานของหัวใจมากกว่าเดิม

จากการทดลองนี้มีจุดที่น่าสังเกตอีกประการคือ ความแตกต่างระหว่าง CU763-14-08 และ CU763-14-11 เมื่อให้ร่วมกับ Propranolol ในการออกฤทธิ์ต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา จากกราฟที่ 7 และกราฟที่ 25 จะเห็นได้ว่า เมื่อให้ CU763-14-08 ร่วมกับ Propranolol แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะมีการเพิ่มขึ้นมากกว่า แรงบีบตัวที่เกิดจากการให้ CU763-14-08 เพียงอย่างเดียว ซึ่งเชื่อว่าการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวนี้เกิดจากกระบวนการ compensate ของหัวใจห้องบนขวา แต่เมื่อให้ CU763-14-11 ร่วมกับ Propranolol กลับทำให้แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาลดลงเล็กน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่ม CU763-14-11 ซึ่งอาจเป็นไปได้ว่า หัวใจมีการ compensate น้อยกว่า หรืออาจเกิดจากว่า CU763-14-11 มีฤทธิ์ส่วนหนึ่งในการกดหัวใจได้มากกว่า เลยทำให้ผลของแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาที่ได้มีการลดลงเล็กน้อย

การทดลองต่อไปจะเป็นการทดสอบว่า การออกฤทธิ์ของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ขึ้นอยู่กับ storage ของ NA หรือไม่ โดยการให้ ซึ่ง Reserpine ขนาด 5 mg / kg / day ทาง IP แก่หนูทดลองเป็นเวลา 2 วัน ก่อนจะนำหัวใจมาทดสอบ Reserpine ออกฤทธิ์ป้องกันการเก็บสะสมของ NA ในระบบประสาท sympathetic (Burn and Rand, 1958 ; Lundburg and Stitzel, 1968) ซึ่งจากการศึกษาของ Sedvall ในปี 1964 พบว่าการให้ Reserpine ขนาดดังกล่าวจะทำให้ storage ของ NA ใน pre-synaptic เหลือน้อยมาก ในการศึกษาครั้งนี้ได้มีการพิสูจน์ด้วยว่า หัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาวที่ถูก pretreated ด้วย Reserpine มีปริมาณของ NA เหลืออยู่ใน presynaptic หรือไม่ โดยการนำหัวใจหนูกลุ่มที่ถูก pretreated ด้วย Reserpine มาทดสอบร่วมกับ

Tyramine ซึ่งการออกฤทธิ์ของ Tyramine คือ การไปออกฤทธิ์ไปไล่ที่หรือปลดปล่อย NA ที่ถูกสะสมใน pre-synaptic (Gutman and Malherbe, 1966 ; Hedquist, Oliverio and Stjarne, 1968) ถ้าให้ Tyramine แล้วไม่มีการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ หรือถ้ามีก็น้อยมาก นั้นแสดงว่า storage ของ NA ในหนูกลุ่มที่ pretreated ด้วย Reserpine นหมดไปจริง จากรูปที่ 12 ซึ่งแสดงผลของ Tyramine ในหัวใจหนูปกติ และรูปที่ 14 แสดงผลของ Tyramine ในหนูกลุ่มที่ได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine จะเห็นได้ว่า เมื่อเปรียบเทียบระหว่างรูปที่ 12 และ 14 จะเห็นความต่างกันชัดเจน กล่าวคือ ผลของ Tyramine ในหนูปกติ จะทำให้มีการเพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจอย่างมาก แต่ผลของ Tyramine ในหนูกลุ่มที่ได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine กลับไม่มีการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ นั้นอาจกล่าวได้ว่าการ pretreated หนูด้วย Reserpine ขนาด 5 mg / kg / day ทาง IP เป็นเวลา 2 วัน จะทำให้ storage ของ NA เหลือจำนวนอยู่น้อยมาก

จากนั้นนำหนูที่ pretreated ด้วย Reserpine มาทำการทดสอบร่วมกับ CU763-14-08 และ CU763-14-11 เพื่อพิสูจน์ว่า การออกฤทธิ์ของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ขึ้นอยู่กับ storage ของ NA หรือไม่ ถ้าสารทั้ง 2 ชนิด มีการออกฤทธิ์ที่ขึ้นกับ storage ของ NA จริง การให้สารทั้ง 2 ชนิดในหนูที่ถูก pretreated ด้วย Reserpine ผลที่ได้ไม่ควรจะมีการเปลี่ยนแปลงของแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ ผลควรจะเหมือนผลของ Tyramine ที่ให้ในหนูกลุ่มที่ pretreated ด้วย Reserpine จากกราฟที่ 18, 19 และ 20 แสดงผลของ CU763-14-08 ต่อแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจในหนูที่ถูก pretreated ด้วย Reserpine ซึ่งผลการทดสอบจะเห็นว่า ทั้งแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลงหลังได้รับสาร นั้นแสดงว่าการออกฤทธิ์ของ CU763-14-08 ขึ้นกับ storage ของ NA

จากกราฟที่ 36, 37 และ 38 แสดงผลของ CU763-14-11 ต่อแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจในหนูที่ได้รับ pretreated ด้วย Reserpine จากกราฟจะเห็นได้ว่า หลังได้รับสาร แรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจไม่ค่อยมีการเปลี่ยนแปลง เมื่อเทียบผลการทดลองกับหนูกลุ่ม CU763-14-11 พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) นั้นแสดงให้เห็นว่าการออกฤทธิ์ของ CU763-14-11 ในการเพิ่มแรงบีบตัว และอัตราการเต้นของหัวใจต้องอาศัย storage ของ NA ที่ pre-synaptic

จากผลการทดลองข้างต้น พบว่า CU763-14-08 และ CU763-14-11 ไม่สามารถเพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจหนูที่ pretreated ด้วย Reserpine แสดงให้เห็นว่า การออกฤทธิ์ของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ขึ้นอยู่กับจำนวน storage ของ NA เพราะฉะนั้น การที่ CU763-14-18 และ CU763-14-11 เพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย ไม่น่าที่จะเกิดจากการออกฤทธิ์โดยตรงของสารทั้ง 2 ชนิดที่ β -adrenoceptor (CU763-14-08 และ CU763-14-11 ไม่ได้ออกฤทธิ์เป็น direct effect) เพราะถ้าสารออกฤทธิ์เป็น direct effect เมื่อให้สารในหัวใจหนูที่ได้รับการ pretreated ด้วย Reserpine น่าจะเพิ่มการทำงานของหัวใจได้นั้นแสดงว่า การออกฤทธิ์ของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 น่าจะออกฤทธิ์โดยอ้อม (indirect effect) ซึ่งสารทั้ง 2 ชนิด จะออกฤทธิ์กระตุ้นให้มีการหลั่งหรือปลดปล่อย NA ออกมา

Amitriptyline เป็นยาที่อยู่ในกลุ่ม tricyclic antidepressant ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญต่อหัวใจคือ ยับยั้งการ reuptake ของ NA ที่บริเวณ pre-synaptic (Marshall, 1982 ; Nattle, 1985) จากการทดลองสารร่วมกับ Propranolol และ Reserpine ทำให้เชื่อว่าการออกฤทธิ์ของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นให้มีการหลั่งของ NA ดังนั้นการให้ Amitriptyline ร่วมกับ CU763-14-08 และ CU763-14-11 น่าจะเพิ่มฤทธิ์ของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ในการเพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ ทั้งนี้เนื่องจากว่า ในระบบประสาท sympathetic ปริมาณ NA ที่ถูกหลั่งออกมาที่บริเวณ synaptic จะถูกกระบวนการ reuptake ทำให้ปริมาณของ NA ลดลงประมาณ 80 % ซึ่งเป็นผลให้ฤทธิ์ต่อหัวใจลดน้อยลง (Starke, 1989 ; Valtorta, 1990) ดังนั้น ถ้าให้ Amitriptyline ซึ่งยับยั้งการ reuptake ของ NA จะทำให้ปริมาณ NA อยู่ที่ synaptic มากขึ้น

กราฟที่ 9 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ CU763-14-08 ร่วมกับ Amitriptyline อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงจากกลุ่ม CU763-14-08 แต่เมื่อดูกราฟที่ 10 ซึ่งแสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา หลังได้รับ CU763-14-08 และ Amitriptyline พบว่า แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะถูกกดลงเล็กน้อย ประมาณ 2.34 % ในนาทีที่ 2 แต่การลดลงของแรงบีบตัว ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่ม CU763-14-08 ($p > 0.05$) ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ CU763-14-08 ร่วมกับ Amitriptyline ดังแสดงในกราฟที่ 11 พบว่า แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายถูกกดลงเล็กน้อยประมาณ 7.07 % ในนาทีที่ 2 หลังได้รับสาร หลังจากนั้นแรงบีบตัวและลดลงเรื่อย ๆ จนถึงนาทีที่ 15 ซึ่งแรงบีบตัวจะถูก

กตกลงประมาณ 12.01 % จากการทดลองนี้ เมื่อให้ Amitriptyline ร่วมกับ CU763-14-08 กลับทำให้ฤทธิ์ของ CU763-14-08 ในการเพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจลดลงเล็กน้อย

เมื่อให้ Amitriptyline ร่วมกับ CU763-14-11 พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา (จากกราฟที่ 27) จะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยประมาณ 3.41 % ในนาทีที่ 1 และจะเพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ จนถึงนาทีที่ 10 แต่การเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาไม่มีความแตกต่างทางสถิติ ($p > 0.05$) ในกราฟที่ 28 แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาหลังได้รับ Amitriptyline ร่วมกับ CU763-14-11 พบว่า แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงประมาณ 9.25 % ในนาทีที่ 1 หลังจากนั้นแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงเรื่อย ๆ จนถึงนาทีที่ 15 นอกจากนั้นการลดลงของแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวามีความแตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม CU763-14-11 ($p < 0.05$) ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ Amitriptyline ร่วมกับ CU763-14-11 (แสดงผลในกราฟที่ 29) พบว่า แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีแรก เพิ่มขึ้นประมาณ 4 % หลังจากนั้นในนาทีที่ 2 แรงบีบตัวจะลดลงประมาณ 11.4 % และจะลดลงเรื่อย ๆ จนถึงนาทีที่ 15 และการลดลงของแรงบีบตัว มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่ม CU763-14-11 ($p < 0.01$) จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า Amitriptyline สามารถป้องกันฤทธิ์ของ CU763-14-11 ในการเพิ่มการทำงานของหัวใจได้

จากการทดลองในการให้ Amitriptyline ร่วมกับ CU763-14-08 และ CU763-14-11 มีจุดที่น่าสนใจคือ เมื่อให้ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ร่วมกับ Amitriptyline จะทำให้อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นเล็กน้อยแต่ไม่มีความสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังทำให้แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย แทนที่จะเพิ่มขึ้นตามที่สันนิษฐานไว้ กลับปรับตัวลดลงเล็กน้อย แต่สูงกว่าแรงบีบตัวในกลุ่มควบคุม ทั้งนี้ Amitriptyline อาจสามารถป้องกันฤทธิ์ของ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ได้แต่ไม่สมบูรณ์ (ถ้ายับยั้งได้สมบูรณ์ แรงบีบตัวไม่ควรเพิ่มขึ้นหรือไม่ควรแตกต่างจากกลุ่มควบคุม) เป็นไปได้ว่า Amitriptyline ไปยับยั้งไม่ให้ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ถูก reuptake เข้าไปไลที่ NA ซึ่งเมื่อสังเกตผลของแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย หลังได้รับ Amitriptyline ร่วมกับ CU763-14-11 พบว่า แรงบีบตัวยังสามารถเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีแรก หลังจากนั้นจึงค่อย ๆ ปรับตัวลดลงเรื่อย ๆ นั้นแสดงว่า ในนาทีแรก Amitriptyline ยังไม่สามารถป้องกันฤทธิ์ของ CU763-14-11 ได้อย่างสมบูรณ์ แต่ยิ่งเวลาผ่านไปนานขึ้น Amitriptyline จะสามารถป้องกันฤทธิ์ของ CU763-14-11 ในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจได้มากขึ้น ซึ่งเราเชื่อว่า

Amitriptyline อาจเข้าไปป้องกันการ reuptake ของสารเข้าไปได้ที่ NA ซึ่งสนับสนุนการทดลองแรก ที่ให้ CU763-14-11 ร่วมกับ Propranolol ซึ่งผลการทดลองเชื่อว่าออกฤทธิ์เป็น indirect effect ซึ่งสารที่ออกฤทธิ์เป็น indirect effect ต้องถูก reuptake เข้า presynaptic ก่อน (Starke, 1989 ; Vaitola, 1990) จากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า CU763-14-08 และ CU763-14-11 อาจจะไปออกฤทธิ์ใน pre-synaptic ในการกระตุ้นการหลั่ง NA

การให้ Amitriptyline กับหัวใจอาจมีผลทำให้มีการเพิ่มการทำงานของหัวใจ และอาจทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะได้ (Tobis and Aronow, 1981 ; Nattel, 1985 ; Barber, Starmer and Grant, 1991) เนื่องจาก Amitriptyline มีฤทธิ์ป้องกันการ reuptake ของ NA จากการทดลอง Freeman and Loughhead ในปี 1973 พบว่า Propranolol สามารถป้องกันการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะจาก Amitriptyline ได้ ดังนั้นในการทดลองนี้ จึงทำการทดสอบสาร CU763-14-08 และ CU763-14-11 โดยให้ร่วมกับ Propranolol และ Amitriptyline

จากกราฟที่ 12 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ CU763-14-08 ร่วมกับ Propranolol และ Amitriptyline พบว่า มีการกดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาอย่างมากในนาทีแรก (ลดลงประมาณ 14.95 %) และมีความแตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่ม CU763-14-08 ($p < 0.01$) และจะลดลงเรื่อย ๆ จนถึงนาทีที่ 15 (ลดลงประมาณ 21.01 %) แต่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาหลังได้รับสาร (จากกราฟที่ 13) จะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีที่ 1 ประมาณ 5.7 % และจะเพิ่มขึ้นไปเรื่อย ๆ จนถึงนาทีที่ 15 ทั้งนี้อาจเกิดเนื่องมาจากกระบวนการ compensate (Craig, 1994) ของหัวใจ ในกราฟที่ 14 แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับสาร ผลการทดลองจะเหมือนกับอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา กล่าวคือ แรงบีบตัวถูกกดทันทีในนาทีแรก ประมาณ 23.48 % และจะลดลงเรื่อย ๆ จนถึงนาทีที่ 15 จะลดลงประมาณ 31.04 % จากการทดลองนี้จะเห็นว่า การให้ Propranolol ร่วมกับ Amitriptyline สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ CU763-14-08

จากกราฟที่ 30 แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ CU763-14-11 ร่วมกับ Propranolol และ Amitriptyline ผลปรากฏว่ามีการยับยั้งอัตราของหัวใจอย่างมากในนาทีที่ 1 หลังได้รับสาร (ลดลงประมาณ 13.09 %) และอัตราการเต้นของหัวใจจะถูกยับยั้งตลอด 15 นาที หลังได้รับสาร ในนาทีที่ 15 อัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงประมาณ 21.28 % นอกจากนี้แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาหลังได้รับสาร (จากกราฟที่ 30) ก็ถูกยับยั้งเช่นเดียวกัน โดยแรงบีบตัวจะลดลง

ประมาณ 9.53 % ในกราฟที่ 31 แสดงผลของแรงบีบตัวในหัวใจห้องบนซ้าย หลังได้รับสาร พบว่าแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะถูกกดลงทันทีในนาทีที่ 1 (ลดลงประมาณ 18.3 %) และจะถูกกดลงเรื่อย ๆ จนถึงนาทีที่ 15 ซึ่งแรงบีบตัวจะลดลงประมาณ 29.54 % จากผลการทดลองนี้จะเห็นว่า Propranolol และ Amitriptyline สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ CU763-14-11 ได้

เมื่อให้ CU763-14-08 และ CU763-14-11 ร่วมกับ Propranolol และ Amitriptyline พบว่า มีการลดลงของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ มากกว่าเมื่อให้ Propranolol หรือ Amitriptyline เพียงอย่างเดียว จากผลการทดลองเมื่อให้ Amitriptyline ร่วมกับ CU763-14-08 และ CU763-14-11 พบว่ายังมีการเพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจขึ้นเล็กน้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม แต่เมื่อให้ Propranolol เข้าไปร่วมด้วย พบว่าจะทำให้อัตราการเต้นและแรงบีบตัวที่เคยเพิ่มขึ้นนั้นหายไป นอกจากนี้ยังกวดการทำงานของหัวใจมากกว่าเดิม นั้นแสดงว่า การเพิ่มของแรงบีบตัวและอัตราการเต้นในการทดลองที่ให้สารทั้ง 2 ชนิด ร่วมกับ Amitriptyline เกิดจากการกระตุ้นระบบ sympathetic (สามารถ block ได้ด้วย Propranolol) และเมื่อให้ Propranolol + Amitriptyline ร่วมกับสารทั้ง 2 ชนิด ทำให้เกิดการกวดการทำงานของหัวใจมากขึ้น อาจเป็นไปได้ว่า Propranolol + Amitriptyline สามารถป้องกันการออกฤทธิ์ของสารทั้ง 2 ชนิดในการเพิ่มการทำงานของหัวใจได้ แต่สารทั้ง 2 ชนิดนอกจากจะมีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของหัวใจแล้ว ยังมีฤทธิ์กวดการทำงานของหัวใจด้วย ทำให้ผลที่ได้มีการกวดการทำงานของหัวใจมากกว่าปกติ

จากการทดลองของ Freeman และ Loughhead ในปี 1976 ที่พบว่า การให้ Propranolol จะช่วยยับยั้งการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดจาก Amitriptyline ได้ ซึ่งจากการทดลองนี้พบว่า Propranolol ช่วยยับยั้งฤทธิ์ของ Amitriptyline ที่เพิ่มการทำงานของหัวใจได้ แต่ไม่ควรนำไปใช้ในทางคลินิก เนื่องจาก ถ้าผู้ป่วยได้รับยา Amitriptyline แล้วเกิดการเต้นของหัวใจเต้นผิดจังหวะ ถ้าให้ Propranolol เข้าไปจะสามารถรักษาอาการเต้นผิดจังหวะได้ แต่มีผลเสียก็คือ Propranolol และ Amitriptyline จะช่วยกันออกฤทธิ์กดหัวใจ (จากกราฟที่ 30) ซึ่งอาจทำให้เป็นอันตรายแก่ชีวิตได้ ดังนั้นการให้ Propranolol ร่วมกับ Amitriptyline ควรมีการพิจารณาอย่างรอบคอบ

การให้ CU763-14-08 หรือ CU763-14-11 ร่วมกับ Tyramine เป็นการช่วยพิสูจน์ว่า ถ้าสารออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส (MAOI) จริง เมื่อให้ร่วมกับ Tyramine จะทำให้ออกฤทธิ์ของ Tyramine ต่อหัวใจเพิ่มขึ้น เนื่องจาก เอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส มีฤทธิ์ทำลาย NA

ที่ถูกหลั่งออกมาจากปลายประสาท sympathetic ดังนั้นจึงทำให้ NA ที่ถูกหลั่งออกมาบางส่วนถูกทำลาย (Gutman and Malherbe, 1966 ; Hedquist, 1968) ปริมาณ NA ไปออกฤทธิ์ที่ β -adrenoceptor จึงน้อยลง แต่ถ้าสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ตัวนี้ได้ ก็จะเป็นผลให้มีปริมาณของ NA ที่จะไปออกฤทธิ์ที่ receptor มากขึ้น นั่นจึงเป็นผลให้การเพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจจะมากขึ้น และออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น

จากกราฟที่ 15 , 16 และ 17 แสดงผลของแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายหลังได้รับ CU763-14-08 ร่วมกับ Tyramine โดยให้ CU763-14-08 ก่อนเป็นเวลา 5 นาที แล้วจึงให้ Tyramine พบว่า การให้ CU763-14-08 ร่วมกับ Tyramine นั้นทำให้ออกฤทธิ์ของ Tyramine ลดลง ทั้งแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ ทั้งนี้อาจเนื่องมาจาก CU763-14-08 ออกฤทธิ์ไล่ที่ NA บางส่วนออกมาที่ปลายประสาท ดังนั้นจึงมีจำนวน NA เหลืออยู่ในถุงเก็บน้อยลง เมื่อให้ Tyramine เข้าไปก็จะไล่ NA ที่เหลือออกมาทำให้ออกฤทธิ์ของ Tyramine ในการเพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจน้อยลงเมื่อเทียบกับการให้ Tyramine ตัวเดียว หรืออาจเนื่องมาจาก CU763-14-08 ออกฤทธิ์ที่ receptor เดียวกับ Tyramine ดังนั้น การให้ CU763-14-08 เข้าไปก่อน จะทำให้ขัดขวางการทำงานของ Tyramine ได้ ผลก็คือ เมื่อให้ Tyramine ร่วมกับ CU763-14-08 จะทำให้ออกฤทธิ์ของ Tyramine ลดลง

จากกราฟที่ 33 , 34 และ 35 ซึ่งแสดงผลของแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย พบว่า สามารถเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายและขวาได้เล็กน้อย เมื่อเทียบกับกลุ่ม Tyramine แต่ไม่มีความแตกต่างทางสถิติ แต่จากกราฟที่ 35 ซึ่งแสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ CU763-14-11 ร่วมกับ Tyramine ในนาทีที่ 10 - 15 ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ Tyramine อย่างเดียว มีการลดแรงบีบตัวอย่างรวดเร็ว แต่ขณะที่กลุ่มที่ได้รับ CU763-14-11 + Tyramine กลับลดลงเพียงเล็กน้อย ($p < 0.05$) เมื่อดูภาพโดยรวมจะพบว่า CU763-14-11 จะทำให้ออกฤทธิ์ได้มากขึ้นและออกฤทธิ์ได้ยาวนานขึ้น จากเหตุการณ์นี้ อาจสันนิษฐานได้ว่าการออกฤทธิ์ของ CU763-14-11 นอกจากจะออกฤทธิ์ในการไล่ที่ NA แล้วบางส่วนอาจไปยับยั้ง MAO ด้วย เนื่องจาก CU763-14-11 ช่วยเสริมฤทธิ์ของ Tyramine การให้ CU763-14-11 เข้าไปก่อน 5 นาที แล้วจึงให้ Tyramine ตาม ถ้า CU763-14-11 ออกฤทธิ์เป็น MAOI นั่นคือ เอนไซม์ตัวนี้ถูกยับยั้งไว้ การทำลาย NA ลดน้อยลง (Kopin, 1964 ; Cusson, 1991) ดังนั้นการให้ Tyramine เข้าไป จะทำให้ปริมาณ NA ที่จะไปออกฤทธิ์ที่ receptor จะมากขึ้น ผลก็คือ การออก

ฤทธิ์ต่อหัวใจจะเพิ่มขึ้น และการออกฤทธิ์จะยาวนานขึ้น แต่การสรุปว่า CU763-14-11 ออกฤทธิ์เป็น MAOI ด้วยนั้นยังสรุปไม่ได้แน่ชัดจากการทดลองนี้ ต้องมีการศึกษาในระดับลึกต่อไป

ผลจากการศึกษาวิจัยครั้งนี้ อาจสรุปได้ว่า CU763-14-08 และ CU763-14-11 ออกฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจทั้งชายและขวา โดยออกฤทธิ์ผ่านกระตุ้น β -adrenoceptor และเชื่อว่าการออกฤทธิ์ของสารทั้ง 2 ขึ้นอยู่กับ storage ของ catecholamine เพราะสามารถยับยั้งได้ด้วย Propranolol และการ pretreated ด้วย Reserpine นอกจากนี้ CU763-14-11 ยังน่าจะมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดสด้วย เนื่องจาก CU763-14-11 มีแนวโน้มเพิ่มฤทธิ์ของ Tyramine



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย