



บทที่ 4

อภิปรายผลการวิจัย

Capsaicin เป็นสารสำคัญที่มีอยู่ในพืชตระกูลพริก ซึ่งคนไทยนิยมบริโภคโดยใช้ในการปรุงอาหาร และ capsaicin นี้มีผลมากมายต่อร่างกายแม้แต่การรับประทานในขนาดน้อยๆก็อาจทำให้มีอาการต่างๆได้ โดยเฉพาะอาการแสบร้อน (เผ็ด) และอื่นๆอีกมากมาย นอกจากนี้ในการศึกษาทดลองที่ผ่านมาก็พบว่า capsaicin มีฤทธิ์ต่อร่างกายทั้งมนุษย์และสัตว์ทดลองมากมาย ซึ่งผลของ capsaicin ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดก็มีผู้ศึกษาไว้มากพอสมควร แต่การทดลองผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อหัวใจนั้นมีการศึกษากันไม่มากนัก และเป็นฤทธิ์ที่น่าสนใจ ซึ่งในการศึกษาที่ผ่านมานั้น capsaicin ในขนาดสูงๆ (10, 20 mcg / ml) พบว่ามีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาว รวมทั้งพบการเต้นเสียจังหวะและหัวใจหยุดเต้นในหลายการทดลอง (Chackree Tantipongse, 1983) ส่วน capsaicin ในขนาดต่ำๆนั้น (2 mcg / ml) จะเพิ่มทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนที่แยกจากหนูขาวและหนูตะเภาในช่วงแรก แล้วจึงลดลงต่ำกว่าปกติในช่วงหลัง เมื่อเปลี่ยนถ่ายสารละลาย KHS แล้วทำการให้ capsaicin ซ้ำเป็นครั้งที่สอง จะไม่พบการเพิ่มขึ้นในช่วงแรกแต่จะลดลงต่ำกว่าปกติทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ ซึ่งการทดลองนี้ชี้ให้เห็นว่า capsaicin มีฤทธิ์โดยตรงในการลดการทำงานของหัวใจ แต่มีฤทธิ์โดยอ้อมในการกระตุ้นให้มีการหลั่งสารที่มีผลกระตุ้นการทำงานของหัวใจได้ (Jariyaporn Pluekphai boon, 1993) แต่การทดลองดังกล่าวยังไม่สามารถระบุได้ว่า สารที่กระตุ้นการทำงานของหัวใจซึ่งหลั่งออกมาเนื่องจากฤทธิ์ของ capsaicin คืออะไร ด้วยเหตุนี้จึงเป็นที่น่าสนใจที่จะศึกษาให้ทราบในรายละเอียดมากขึ้น ในการศึกษาทดลองครั้งนี้จึงมุ่งความสนใจในประเด็นนี้ ด้วยการศึกษาร่วมกับยาที่มีผลต่อหัวใจ และมีผลต่อการหลั่งสารที่มีฤทธิ์ต่อการทำงานของหัวใจ โดยการใช้ amitriptyline ซึ่งมีผลต่อ

หัวใจโดยตรงและโดยอ้อมด้วยการปิดกั้น sodium channels (Barber et al., 1991 ; Katzung, ed., 1995) และยับยั้งการเก็บกลับของ neurotransmitters ต่างๆ โดยเฉพาะ NE ที่ nerve ending ในหัวใจ (Cooper et al., 1986 ; Katzung, ed., 1995 ; Panee Atthamethakul, 1987) และใช้ fluoxetine ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT ที่ nerve ending (Benfield et al., 1986 ; Fuller et al., 1975 ; Katzung, ed., 1995 ; Lemberger et al., 1978 ; Wong et al., 1975) ทั้ง capsaicin , amitriptyline และ fluoxetine นี้มีผลต่อการทำงานของหัวใจต่างกันไป การศึกษาครั้งนี้จึงเป็นการศึกษาเพื่อให้ทราบถึงปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาที่มีผลต่อหัวใจทั้ง 3 ชนิดดังกล่าว และเพื่อให้ทราบถึงการออกฤทธิ์ต่อหัวใจของ capsaicin ที่ชัดเจนขึ้นด้วย นอกจากนี้ยังมีการใช้ propranolol ร่วมในการทดลองนี้เพื่อเปรียบเทียบให้เห็นถึงความแตกต่างของผลที่เกิดขึ้นเนื่องจากยาทั้ง 3 ชนิดนี้

1. การให้ capsaicin ขนาด 5×10^{-6} M

จากรูปที่ 6 การให้ capsaicin ในครั้งแรกมีผลเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาวในช่วงแรก แล้วตามด้วยการลดอัตราการเต้นลงเล็กน้อยในระดับที่ใกล้เคียงกับอัตราการเต้นปกติ แสดงว่า capsaicin สามารถกระตุ้นการทำงานของหัวใจได้ เมื่อเปลี่ยนถ่ายสารละลาย KHS แล้วพักเนื้อเยื่อไว้ จากนั้นจึงให้ capsaicin ในขนาดเดิม ไม่พบว่ามีการเพิ่มอัตราการเต้นในช่วงแรกอีก แต่กลับมีอัตราการเต้นลดลงแล้วจึงเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในตอนท้ายของการทดลอง จากการทดลองนี้จะเห็นได้ว่า capsaicin สามารถเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาได้เนื่องจากการกระตุ้นให้มีการหลั่งสารอื่นที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของหัวใจ ทำให้เมื่อเปลี่ยนถ่ายสารละลาย KHS แล้วให้ capsaicin ซ้ำอีกจึงไม่มีการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจเพราะเมื่อเปลี่ยนถ่ายสารละลาย KHS ออกไปจะทำให้สารที่หลั่งออกมากระตุ้นหัวใจถูกล้างออกไปด้วย ดังนั้นเมื่อให้ capsaicin ซ้ำอีกครั้งจึงไม่พบการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ จากนั้นจึงพบการเพิ่มอัตราการเต้นเล็กน้อยในตอนท้ายอาจเพราะยังพอมีสสารที่กระตุ้นการทำงานของหัวใจเก็บสะสมอยู่หรือมีการสร้างเพิ่มขึ้น ซึ่งต้องใช้เวลาในการสร้างแล้วจึงหลั่งออกมาเนื่องจากการกระตุ้นโดย capsaicin อีกครั้ง

ส่วนผลของ capsaicin ต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาวนั้นพบว่ามีการตอบสนองในทำนองเดียวกันกับผลที่เกิดขึ้นต่ออัตราการเต้นคือ การให้ capsaicin ครั้งแรกจะมีการเพิ่มแรงบีบตัวในช่วงแรก แล้วตามด้วยการลดลงในช่วงท้าย ซึ่งจะลดลงต่ำกว่าแรงบีบตัวปกติค่อนข้างมาก เมื่อเปลี่ยนถ่ายสารละลาย KHS แล้วจึงทำการให้ capsaicin ซ้ำอีกครั้งพบว่า แรงบีบตัวเพิ่มขึ้นเล็กน้อยและลดลงในคอนท้ายของการทดลอง (รูปที่ 7) จากการทดลองนี้จะเห็นได้ว่า capsaicin มีผลเพิ่มการทำงานของหัวใจได้น่าจะเป็นเพราะ capsaicin กระตุ้นให้มีการหลั่งสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นหัวใจออกมา จึงพบการเพิ่มแรงบีบตัวอย่างมากในช่วงแรก และที่เกิดการลดแรงบีบตัวในช่วงท้ายการทดลองนั้นอาจเนื่องจาก capsaicin เองมีฤทธิ์กดการทำงานของหัวใจโดยตรง (Chackree Tantipongse, 1983 ; Jariyaporn Pluekphaiboon, 1993) รวมทั้งการเพิ่มการทำงานอย่างมากในช่วงแรกจะทำให้มีการสูญเสียพลังงานค่อนข้างมาก ดังนั้นแรงบีบตัวในช่วงท้ายที่ลดลงมากจึงเกิดจากทั้งฤทธิ์ของ capsaicin และการลดลงของพลังงาน หรือเกิดการล้าของกล้ามเนื้อหัวใจด้วย (Chackree Tantipongse, 1983)

จากการทดลองการให้ capsaicin เคี้ยวนี้เป็นการยืนยันการศึกษาที่ผ่านมาได้ว่า capsaicin มีฤทธิ์โดยอ้อมในการกระตุ้นการทำงานของหัวใจด้วยการกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก sympathomimetic amine ออกมา (Holzer, 1991 ; Jariyaporn Pluekphaiboon, 1993) และมีฤทธิ์โดยตรงในการกดการทำงานของหัวใจ (Chackree Tantipongse, 1983 ; Crayton, 1981 ; Jariyaporn Pluekphaiboon, 1993)

2. การให้ amitriptyline ขนาด 1×10^{-6} M

ผลของ amitriptyline ต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาวนั้น พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจเริ่มลดลงทันทีหลังจากให้ยาจนตลอดการทดลอง (รูปที่ 8) แสดงให้เห็นว่า amitriptyline มีฤทธิ์ในการลดการทำงานของหัวใจห้องบนขวา ซึ่ง SA node เป็นจุดสำคัญในการเกิดอัตราการเต้นของหัวใจ ดังนั้นจะเป็นข้อบ่งชี้ถึงการรบกวนการกำเนิดหรือการนำไฟฟ้าในหัวใจโดย amitriptyline

ส่วนการให้ amitriptyline แก่หัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาวพบว่า amitriptyline ทำให้แรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นเล็กน้อยแล้วตามด้วยการลดแรงบีบตัวลง (รูปที่ 9) และยังพบว่าทำให้เกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะในสัตว์ทดลองบางตัว (รูปที่ 10 ก.) ในกรณีนี้จะเห็นว่า amitriptyline มีผลทั้งเพิ่มและลดการทำงานของหัวใจ รวมทั้งสามารถทำให้เกิดผลเสียต่อหัวใจได้ ซึ่งการเพิ่มแรงบีบตัวนี้คาดว่าเป็นผลทางอ้อมของ amitriptyline ซึ่งเกี่ยวข้องกับ NE และ 5-HT รวมทั้งยังมีผลโดยตรงในการลดแรงบีบตัวเนื่องจากรบกวนการนำไฟฟ้าในกล้ามเนื้อหัวใจด้วย

โดยปกติแล้ว amitriptyline จะออกฤทธิ์ด้วยการยับยั้งการเก็บกลับของ NE และ 5-HT ที่ nerve ending (แต่จะจำเพาะต่อ NE สูงกว่า 5-HT) (Cooper et al., 1986 ; Katzung, ed., 1995 ; Panee Atthamethakul, 1987) และออกฤทธิ์คล้ายยาเฉพาะที่ หรือเป็น sodium channel blocker (Barber et al., 1991 ; Katzung, ed., 1995) ซึ่งทำให้มีผลทั้งโดยตรงและโดยอ้อมต่อหัวใจ จากการทดลองนี้สามารถยืนยันการศึกษาที่ผ่านมาถึงฤทธิ์ของ amitriptyline ได้ และสามารถอธิบายผลที่เกิดขึ้นในการทดลองนี้ได้คือ amitriptyline จะมีฤทธิ์โดยตรงต่ออัตราการเต้นของหัวใจโดยทำให้การนำไฟฟ้าในหัวใจลดลง ซึ่งในข้อนี้ amitriptyline จะอาศัยกลไกในการปิดกั้น sodium channels ที่ membrane ของเนื้อเยื่อหัวใจ (Barber et al., 1991 ; Katzung, ed., 1995 ; Nattel, 1985 ; Vohra, 1975) ส่วนผลต่อแรงบีบตัวนั้น amitriptyline เพิ่มแรงบีบตัวได้เนื่องจากการยับยั้งการเก็บกลับของ NE ที่ nerve ending ทำให้มีปริมาณของ NE เพิ่มขึ้นใน synapse และจับกับ receptors ได้มากขึ้น และการเกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะได้นั้นเนื่องจากรบกวนการนำไฟฟ้าในหัวใจดังกล่าวมาแล้ว ร่วมกับการเพิ่มของ NE ใน synapse ในขณะที่หัวใจห้องบนซ้ายนี้ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าในอัตราที่คงที่ ทั้งหมดนี้ทำให้หัวใจห้องบนซ้ายเสียสมดุลย์ในการทำงานจึงเกิดการเต้นเสียจังหวะขึ้น ซึ่งการเต้นเสียจังหวะนี้ยืนยันได้ด้วยการเพิ่มแรงดันไฟฟ้าหรือเพิ่มศักดาไฟฟ้าจากเดิมเป็น 10 และ 20 V เพื่อเอาชนะการยับยั้งการนำไฟฟ้าของ amitriptyline สามารถแก้ไขหัวใจเต้นเสียจังหวะได้ (รูปที่ 10 ข.) หรือการลดอัตราการเต้นของหัวใจด้วยการลดอัตราการกระตุ้นไฟฟ้าลง เมื่อเกิดความสมดุลย์ของการกระตุ้นและการนำไฟฟ้าของหัวใจก็จะทำให้ไม่เกิดการเต้นเสียจังหวะ (Panee Atthamethakul, 1987)

3. การให้ fluoxetine ขนาด 1×10^{-6} M

จากรูปที่ 12 จะพบว่า fluoxetine สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาวได้ค่อนข้างมาก โดยเริ่มลดลงเล็กน้อยหลังจากให้ยาจนตลอดการทดลอง ซึ่งเป็นข้อบ่งชี้ว่า fluoxetine มีฤทธิ์กดการทำงานของหัวใจโดยตรงในส่วนของ การนำและหรือกำเนิดไฟฟ้าในหัวใจ

จากรูปที่ 13 การทดลองให้ fluoxetine แก่หัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาวนั้น พบว่าใน 2 นาทีแรกหลังให้ยา มีการเพิ่มแรงบีบตัวเล็กน้อย หลังจากนั้นจะลดลงจนตลอดการทดลอง และลดลงมากกว่าการลดของอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา ซึ่งแสดงถึงว่า fluoxetine มีฤทธิ์กดการทำงานของหัวใจโดยตรง และน่าจะมีฤทธิ์โดยอ้อมในการกระตุ้นแรงบีบตัวของหัวใจ

จากการทดลองนี้เพื่อแสดงให้เห็นว่า fluoxetine มีฤทธิ์โดยตรงในการลดการทำงานของหัวใจได้มาก และจากการทดลองนี้จะเห็นว่า fluoxetine ไม่ทำให้เกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะแม้ว่าจะลดการทำงานของหัวใจได้มากกว่าก็ตาม ซึ่งกลไกในการลดการทำงานของหัวใจนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด

จากการทดลองให้ capsaicin amitriptyline และ fluoxetine เดี่ยวๆ ดังกล่าวแล้วนั้น เพื่อเป็นการยืนยันและศึกษาผลของยาทั้ง 3 ชนิดที่เกิดขึ้นในการศึกษาครั้งนี้และเปรียบเทียบกับการศึกษาที่ผ่านมา และเพื่อเป็นพื้นฐานในการศึกษาทดลองหัวข้อต่างๆ ในการทดลองนี้ ดังจะกล่าวต่อไป

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4. การให้ capsaicin ขนาด 5×10^{-6} M ร่วมกับ amitriptyline ขนาด 1×10^{-6} M

จากรูปที่ 14 การทดลองให้ capsaicin หลังจากให้ amitriptyline แล้ว 5 นาที แก่หัวใจห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาว พบว่าการตอบสนองของอัตราการเต้นของหัวใจคล้ายกับผลของการให้ capsaicin เดี่ยวๆ แต่อัตราการเต้นที่เพิ่มขึ้นในช่วงแรกนั้นสูงกว่าและคงอยู่นานกว่าการให้ capsaicin เดี่ยวๆ ส่วนการลดลงของอัตราการเต้นในช่วงท้ายการทดลองนั้นต่ำกว่าผลของ capsaicin เดี่ยวๆมาก และต่ำกว่าผลของ amitriptyline เดี่ยวๆเล็กน้อย การเพิ่มและลดของอัตราการเต้นของหัวใจนี้แสดงให้เห็นถึงการออกฤทธิ์ร่วมกันของ capsaicin และ amitriptyline โดยที่การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจอย่างมากนี้เป็นผลโดยอ้อมของ capsaicin ที่กระตุ้นการหลั่งสารพวก sympathomimetic ออกมา และ amitriptyline เองจะยับยั้งการเก็บกลับของ NE ที่หลั่งออกมา ทำให้มี NE มากกว่ากรณีที่ไม่มี amitriptyline และอัตราการเต้นที่เพิ่มขึ้นนี้คงระดับได้นานกว่าการให้ capsaicin เดี่ยวๆ เป็นเพราะมีการหลั่งของ NE ออกมาอย่างต่อเนื่องโดยไม่มี การเก็บกลับเข้าสู่ nerve ending ได้จึงมีการกระตุ้นได้นานขึ้น เมื่อมีการเต้นของหัวใจมากก็ย่อมมีการใช้พลังงานมากจึงเกิดการลดอัตราการเต้นลง รวมทั้งฤทธิ์โดยตรงของ capsaicin ร่วมกับ amitriptyline ในการกวดการทำงานของหัวใจดังกล่าวมาแล้ว จึงทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงได้มาก

จากรูปที่ 15 ทดลองให้ capsaicin หลังจากให้ amitriptyline แล้ว 5 นาที แก่หัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาว พบว่าแรงบีบตัวของหัวใจหลังจากให้ capsaicin เพิ่มขึ้นทันทีและค่อนข้างมาก จากนั้นตามด้วยการลดแรงบีบตัวลงจนตลอดการทดลอง ซึ่งการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวนี้ใกล้เคียงกับแรงบีบตัวเนื่องจาก capsaicin เดี่ยวๆ แต่การลดแรงบีบตัวในช่วงท้ายนั้นมากกว่าผลของ capsaicin เดี่ยวๆ การเพิ่มแรงบีบตัวที่ต่ำกว่าผลเนื่องจาก capsaicin เดี่ยวๆนั้นอาจเป็นเพราะผลการกวดการทำงานของหัวใจโดย amitriptyline ร่วมกับ capsaicin ซึ่งจากการทดลองในคอนตันจะเห็นว่ายาทั้ง 2 ชนิดจะมีผลต่อแรงบีบตัวมาก และการที่ capsaicin เสริมฤทธิ์ของ amitriptyline ในการทำให้เกิดหัวใจเต้นเสียดังหว่าเร็วขึ้นและมากขึ้น จึงไม่สามารถเห็นการเปลี่ยนแปลงของแรงบีบตัวเนื่องจาก capsaicin ร่วมกับ amitriptyline ได้ตลอดการทดลอง ค่าเฉลี่ยที่ได้จึงมีความแปรปรวนสูง

จากการทดลองนี้จะยืนยันได้ชัดเจนขึ้นว่า capsaicin สามารถกระตุ้นการทำงานของหัวใจได้ ทางหนึ่งคือ การกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก sympathomimetic ออกมาซึ่งมี NE รวมอยู่ด้วย และ capsaicin มีฤทธิ์ทางตรงในการกวดการทำงานของหัวใจได้น่าจะเป็นไปในลักษณะของการขัดขวางการนำไฟฟ้าของหัวใจจึงทำให้เกิดการเต้นเสียดังหวะของหัวใจได้เร็วขึ้น ซึ่งจากการศึกษาที่ผ่านมาของ Chackree Tantipongse (1983) นั้น การให้ capsaicin ขนาดสูงๆสามารถทำให้เกิดหัวใจเต้นเสียดังหวะ รวมทั้งทำให้หัวใจหยุดเต้นได้ ร่วมกับฤทธิ์ในการขัดขวางการนำไฟฟ้าในหัวใจของ amitriptyline ในการทำให้เกิดหัวใจเต้นเสียดังหวะ จึงทำให้ capsaicin สามารถเพิ่มฤทธิ์ของ amitriptyline ในการทำให้เกิดหัวใจเต้นเสียดังหวะ หรืออาจเป็นเพราะการเพิ่มแรงบีบตัวอย่างมากในช่วงแรกทำให้กล้ามเนื้อหัวใจมี oxygen consumption สูงมากขึ้นและเกิดการขาดออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจจึงทำให้เกิดการเต้นเสียดังหวะขึ้น (Ichihara and Abiko, 1983 ; Panee Atthamethakul, 1987) ดังนั้นจึงเห็นได้ว่าหัวใจของหนูตัวใดมีการตอบสนองโดยเพิ่มแรงบีบตัวมากก็จะยิ่งเกิดการเต้นเสียดังหวะได้เร็วกว่าตัวที่มีการตอบสนองน้อยนั่นเอง

5. การให้ capsaicin ขนาด 5×10^{-6} M ร่วมกับ fluoxetine ขนาด 1×10^{-6} M

จากการทดลองให้ capsaicin แก่หัวใจห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาวหลังจากให้ fluoxetine แล้ว 5 นาที พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนเพิ่มขึ้นในช่วงแรก ซึ่งเพิ่มมากกว่าอัตราการเต้นเนื่องจากการให้ capsaicin เดี่ยวๆแต่ไม่แตกต่างจากผลของ capsaicin ร่วมกับ amitriptyline แต่การเพิ่มอัตราการเต้นเนื่องจาก capsaicin ร่วมกับ fluoxetine นี้จะคงระดับการเพิ่มอยู่ค่อนข้างนานกว่าผลเนื่องจากการให้ capsaicin เดี่ยวๆและ capsaicin ร่วมกับ amitriptyline หลังจากมีการเพิ่มอัตราการเต้นแล้วก็ตามด้วยการลดลงของอัตราการเต้น ซึ่งในช่วงท้ายของการทดลองนั้นอัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงมากกว่าผลของ fluoxetine เดี่ยวๆ และผลของ capsaicin เดี่ยวๆเล็กน้อย (รูปที่ 19)

จากการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่า การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจเนื่องจาก capsaicin นั้น เกี่ยวข้องกับการหลั่งสารพวก sympathomimetic ซึ่งในกรณีนี้ 5-HT มีส่วนเกี่ยวข้องด้วยอย่างมาก เนื่องจากการยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT โดย fluoxetine ทำให้ปริมาณของ 5-HT ที่ synapse เพิ่มขึ้นจึงมี

ผลกระทบโดยตรงต่ออัตราการเต้นของหัวใจ และ 5-HT ยังไปกระตุ้นให้มีสารหลัง NE ออกมาอีกด้วย (Fozard and Mwaluko, 1976 ; Higgins et al., 1981 ; Katzung, ed., 1995 ; Waraporn Jirajariyawej, 1988) ด้วยเหตุนี้รวมทั้งอาจมีสารหลัง NE เนื่องจาก capsaicin จึงทำให้เกิดการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจดังกล่าว ส่วนการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจในตอนท้ายนั้นเนื่องจากการกดการทำงานของหัวใจร่วมกันระหว่าง capsaicin และ fluoxetine รวมทั้งอาจเนื่องมาจากการทำงานที่เพิ่มขึ้นของหัวใจทำให้มีการใช้พลังงานมาก ดังนั้นในช่วงท้ายของการทดลองจึงเกิดการล้างของกล้ามเนื้อหัวใจเนื่องจากการสูญเสียพลังงาน

จากรูปที่ 20 การทดลองให้ capsaicin หลังจากให้ fluoxetine แล้ว 5 นาที แก่หัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาว พบว่าแรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นในช่วงแรก และลดลงในช่วงท้ายทำนองเดียวกับอัตราการเต้นของหัวใจดังกล่าวมาแล้ว ซึ่งการเพิ่มแรงบีบตัวในช่วงแรกนั้นน้อยกว่าการเพิ่มแรงบีบตัวเนื่องจากการให้ capsaicin เดี่ยวๆ แต่การเพิ่มแรงบีบตัวเนื่องจาก capsaicin ร่วมกับ fluoxetine นี้จะคงระดับอยู่ได้ค่อนข้างนานกว่ากรณีของ capsaicin เดี่ยวๆ น่าจะเป็นผลจากการยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT เนื่องจาก fluoxetine ทำให้มีการปลดปล่อย 5-HT ออกมาสะสมมากกว่าปกติ แต่แรงบีบตัวที่เพิ่มขึ้นต่ำกว่าผลเนื่องจาก capsaicin เดี่ยวๆ นั้น อาจเป็นเพราะฤทธิ์ในการกดการทำงานของหัวใจโดยตรงจาก fluoxetine ซึ่งจากการทดลองผลของ fluoxetine เดี่ยวๆ จะเห็นว่า มีผลกดแรงบีบตัวมากกว่าอัตราการเต้นของหัวใจ

จากการทดลองนี้สามารถยืนยันถึงการเพิ่มการทำงานของหัวใจเนื่องจาก capsaicin มีความเกี่ยวข้องกับสารพวก sympathomimetic (Jariyaporn Pluekphaiboon, 1993) รวมทั้ง 5-HT ด้วย (Chackree Tantipongse, 1983 ; Holzer, 1991 ; Yuvadee Wongkrajang, 1984 ; Virus and Gebhart, 1979)

6. ผลของ propranolol ขนาด 2×10^{-6} M ต่อการออกฤทธิ์ของ capsaicin ขนาด 5×10^{-6} M ร่วมกับ amitriptyline ขนาด 1×10^{-6} M หรือ fluoxetine ขนาด 1×10^{-6} M

6.1 ผลของ propranolol ต่อการออกฤทธิ์ของ capsaicin ร่วมกับ amitriptyline

จากรูปที่ 21 ในการทดลองให้ amitriptyline พร้อมกับ propranolol แล้วเป็นเวลา 5 นาที จากนั้นตามด้วยการให้ capsaicin แก่หัวใจห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาว พบว่าหลังจากให้ capsaicin แล้วอัตราการเต้นของหัวใจเริ่มลดลงเล็กน้อยเกือบจะไม่แตกต่างกับอัตราการเต้นปกติในช่วง 4 นาทีแรก หลังจากนั้นจะลดลงค่อนข้างมากจนตลอดการทดลอง ซึ่งในช่วงแรกของการทดลองนี้ ผลที่ได้จะต่างกับในกรณีที่ไม่มี propranolol คือ ในกรณีที่ไม่มี propranolol นั้นอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นมากในช่วงแรก ส่วนในช่วงตั้งแต่นาทีที่ 5 จนตลอดการทดลองนั้นจะมีการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจค่อนข้างมากคล้ายกับผลในกรณีที่มี propranolol ซึ่งในนาทีที่ 30 จะพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจในการให้ propranolol ร่วมด้วยนั้นจะต่ำกว่ากรณีที่ไม่มีการให้ propranolol แสดงให้เห็นว่า propranolol สามารถลดหรือยับยั้งการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเนื่องจาก capsaicin ร่วมกับ amitriptyline ได้ และ propranolol ยังเพิ่มหรือช่วยเสริมการกดอัตราการเต้นของหัวใจร่วมกับ amitriptyline และ capsaicin ด้วย

จากรูปที่ 22 การทดลองให้ amitriptyline พร้อมกับ propranolol เป็นเวลา 5 นาที แล้วตามด้วยการให้ capsaicin แก่หัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาว พบว่าหลังจากให้ capsaicin แล้วแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายลดลงทันทีและจะลดลงอย่างมากตั้งแต่นาทีที่ 5 ไปจนตลอดการทดลอง ในขณะที่ผลของ capsaicin ร่วมกับ amitriptyline เมื่อไม่มี propranolol นั้นจะมีการเพิ่มแรงบีบตัวในช่วงแรกแล้วจึงลดลงหลังจากนาทีที่ 4 นอกจากนี้การให้ propranolol ร่วมด้วยยังไม่พบว่าหัวใจเต้นเสียจังหวะเกิดขึ้นด้วย (รูปที่ 23) แสดงว่า propranolol สามารถลดหรือยับยั้งการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจเนื่องจาก capsaicin ร่วมกับ amitriptyline รวมทั้งแก้ไขหรือป้องกันการเกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะได้ในขณะที่มีการลดแรงบีบตัวลงอย่างมากเมื่อเทียบกับกรณีที่ไม่มี propranolol ซึ่งในการศึกษาของ

Panee Atthamethakul (1987) ก็พบว่า propranolol สามารถแก้ไขหัวใจเต้นเสียจังหวะเนื่องจาก amitriptyline ได้

ปกติแล้ว propranolol ซึ่งเป็น β - receptor antagonist นี้จะลดการทำงานของหัวใจ ทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวเนื่องจากการกระตุ้นด้วย NE (Katzung , ed. , 1995 ; Panee Atthamethakul , 1987) รวมทั้งตัว propranolol เองยังมีฤทธิ์ปิดกั้น sodium channels (Barber et al. , 1991 ; Katzung , ed. , 1995 ; Wit , 1975) และยังเป็น membrane stabilizer ด้วย (Katzung , ed. , 1995) ดังนั้นจากการทดลองนี้จะบ่งชี้ถึงว่า capsaicin ออกฤทธิ์เพิ่มการทำงานของหัวใจด้วยการกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก sympathomimetic โดยเฉพาะ NE ด้วย เนื่องจากสามารถยับยั้งได้ด้วย propranolol ส่วนในกรณีของการเกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะซึ่งแก้ไขได้ด้วย propranolol นี้ แสดงว่า propranolol น่าจะมีฤทธิ์ด้านการเกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะจากการให้ amitriptyline ร่วมกับ capsaicin ได้ ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดและน่าสนใจที่จะศึกษาค้นต่อไป แต่คาดว่าน่าจะเกี่ยวข้องกับการที่ propranolol ลดแรงบีบตัวที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากการให้ capsaicin ร่วมกับ amitriptyline เพราะจากการทดลองข้างต้นจะเห็นว่าหัวใจห้องบนของสัตว์ทดลองตัวใดที่มีการเพิ่มแรงบีบตัวสูงจะเกิดการเต้นเสียจังหวะของหัวใจได้เร็ว เป็นไปได้ว่าการเกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะนี้เกี่ยวข้องกับการเพิ่มแรงบีบตัวและ oxygen consumption ของหัวใจ ซึ่ง propranolol สามารถลดแรงบีบตัวและลด oxygen consumption ได้ (Ichihara and Abiko , 1983 ; Panee Atthamethakul , 1987) และอาจเกี่ยวข้องกับ NE ในการกระตุ้นการทำงานของหัวใจผ่านทาง β - receptors และเมื่อกระตุ้นมากขึ้นในขณะที่มีการลดการนำไฟฟ้าของหัวใจและเพิ่มฤทธิ์ของ NE เนื่องจาก amitriptyline จึงเกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะจาก NE ได้ ซึ่ง propranolol เองยับยั้งการออกฤทธิ์ของ NE ผ่านทาง β - receptors จึงยับยั้งการเกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะได้ หรืออาจกล่าวโดยสรุปว่า capsaicin และ amitriptyline เพิ่มการทำงานของหัวใจอย่างมากและมีผลให้เกิดการขาดออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจทำให้เกิดการเต้นเสียจังหวะขึ้น ซึ่ง propranolol สามารถป้องกันการขาดออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจของหนูขาวได้ (Ichihara and Abiko , 1983) ดังนั้นการที่ propranolol สามารถป้องกันการเกิดหัวใจเต้นเสียจังหวะในกรณีนี้ น่าจะเกิดจากการที่ propranolol ไปลดแรงบีบตัวของหัวใจให้สัมพันธ์กับการนำไฟฟ้า และอาจร่วมกับคุณสมบัติของ propranolol ในการป้องกันการขาดออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจด้วย

6.2 ผลของ propranolol ต่อการออกฤทธิ์ของ capsaicin ร่วมกับ fluoxetine

จากรูปที่ 24 และ 25 เมื่อให้ fluoxetine พร้อมกับ propranolol เป็นเวลา 5 นาที แล้วตามด้วยการให้ capsaicin แก่หัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว พบว่ามีการตอบสนองของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจคล้ายกับกรณีที่ไม่ได้มี propranolol คือ มีการเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจในช่วงแรกของการทดลอง จากนั้นจึงเริ่มลดลงตั้งแต่วันที่ 4 จนตลอดการทดลอง แต่อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจที่เพิ่มขึ้นนั้นน้อยกว่ากรณีที่ไม่ได้มี propranolol และยังพบว่าการให้ propranolol ร่วมด้วยนี้มีผลลดอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจได้มากกว่าเมื่อไม่ได้มี propranolol แสดงให้เห็นว่า propranolol สามารถลดการเพิ่มการทำงานของหัวใจเนื่องจาก capsaicin ร่วมกับ fluoxetine ได้ และ propranolol ยังเพิ่มการลดการทำงานของหัวใจเนื่องจาก capsaicin ร่วมกับ fluoxetine ได้โดยไม่ทำให้เกิดความผิดปกติต่อการทำงานของหัวใจ

โดยปกติแล้ว propranolol จะไม่สามารถยับยั้งการกระตุ้นการทำงานของหัวใจเนื่องจาก 5-HT ได้ (Waraporn Jirajariyawej, 1988) เว้นแต่ในกรณีของหัวใจห้องบนขวาซึ่ง 5-HT เพิ่มอัตราการเต้นด้วยการออกฤทธิ์โดยตรงเมื่อไปจับกับ 5-HT receptors และออกฤทธิ์ทางอ้อมด้วยการกระตุ้นให้มีการหลั่ง NE ซึ่ง propranolol จะลดผลตรงนี้ได้แต่ไม่สมบูรณ์เพราะมีการออกฤทธิ์โดยตรงของ 5-HT อยู่ ส่วนหัวใจห้องบนซ้ายนั้น 5-HT จะออกฤทธิ์โดยตรงผ่าน 5-HT receptors (Buccino et al., 1967; Higgins et al., 1981; Sakai and Akima, 1979; Trendelenburg, 1960; Waraporn Jirajariyawej, 1988) ดังนั้นจากการทดลองในข้อนี้จะเห็นได้ว่า capsaicin อาจกระตุ้นให้มีการหลั่ง 5-HT ออกมากระตุ้นการทำงานของหัวใจ (Yuvadee Wongkrajang, 1984) ซึ่ง fluoxetine จะช่วยเพิ่มให้มี 5-HT มากขึ้นด้วยการยับยั้งการเก็บกลับของ 5-HT แต่ที่มียังมีความแรงของการตอบสนองของการทำงานของหัวใจน้อยนั้น เนื่องจากปกติแล้วการทำงานของหัวใจขึ้นกับ NE เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งในหัวใจมี β - receptors อยู่เป็นจำนวนมากกว่า receptors ชนิดอื่น ดังนั้น 5-HT ที่หัวใจจึงมีความเด่นชัดในการกระตุ้นน้อยกว่า NE (Stiles et al., 1984) แสดงว่า capsaicin สามารถกระตุ้นการทำงานของหัวใจในช่วงแรกด้วยการกระตุ้นให้มีการหลั่ง NE และ 5-HT นอกจากนี้อาจมีการหลั่งสารอื่นอีก ซึ่งการทดลองนี้ไม่สามารถพิสูจน์ได้ทั้งหมด