

บทที่ 4

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

จากการศึกษาที่ผ่านมาแคปไซซินมีฤทธิ์ต่อระบบต่างๆของร่างกายได้แตกต่างกัน โดยมีผลขึ้นอยู่กับขนาดของสารที่ใช้ ตำแหน่งที่ให้ และวิธีการบริหาร (Jessell et al., 1978 ; Virus and Gebhart , 1979 ; Buck and Burks , 1983 ; ผลของแคปไซซินต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดมีความแตกต่างกัน นอกจากจะขึ้นกับปัจจัยดังกล่าวแล้ว ยังมีความเกี่ยวข้องกับชนิดของอวัยวะและชนิดของสิ่งมีชีวิตที่ได้รับสารนั้น (Toda et al., 1972) ฤทธิ์โดยทั่วไปของแคปไซซินต่อระบบหัวใจนั้น พบว่ามีผลเพิ่มอัตรา การเต้นและแรงบีบตัว (positive chronotropic and inotropic effect) ในช่วงแรก แล้วตามด้วยการกดในช่วงท้าย (Crayton, 1981 ; Naiwatanakul, 1984) ซึ่งแคปไซซินจะออกฤทธิ์ได้เร็วและเด่นมากในช่วงนาทีแรก จึงอาจจะแบ่งกราฟการออกฤทธิ์ของแคปไซซินออกเป็น 2 phase พบว่าแคปไซซินในขนาดสูงๆจะกดอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ ซึ่งจะออกฤทธิ์เด่นในอัตราการเต้นของหัวใจ (Tantipongse, 1983 ; Naiwatanakul, 1984) และพบว่าการให้แคปไซซินติดต่อกันหรือให้ซ้ำ (repeat) ไม่พบฤทธิ์การเพิ่มทั้งในอัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจ แต่กลับมีผลกดและทำให้ลดลงกว่าปกติ (Franco and Lundberg, 1985 ; Miyauchi et al., 1989) เชื่อว่ากลไกการออกฤทธิ์ของแคปไซซินอาจเกี่ยวข้องกับการหลั่งสารบางอย่าง เช่น Substance P และ Calcitonin gene-related peptide (CGRP) และอาจเกี่ยวข้อง โดยไปกระตุ้นโดยตรงที่ sensory nerves (Jessell et al., 1978 ; Virus and Gebhart, 1979)

แคปไซซินถือว่าเป็นสารที่มีความเกี่ยวข้องต่อระบบร่างกายของมนุษย์อย่างมาก จากผลการศึกษาต่างๆชี้ให้เห็นว่าแคปไซซินเป็นสารที่น่าสนใจ และได้มีการนำมาศึกษาในแง่ต่างๆ ซึ่งมีรายงานการศึกษาผลของแคปไซซินร่วมกับยารักษาโรคหัวใจ 3 ชนิด ได้แก่ propranolol verapamil และ procainamide พบว่าการให้ verapamil ร่วมกับแคปไซซินมีปฏิกิริยาต่อกันอย่างเด่นชัด โดยที่แคปไซซินขนาดต่ำมาก คือ 0.2 มก./มล. สามารถต้านฤทธิ์การกดอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของ verapamil (0.05 มก./มล.) ได้ (Naiwatanakul, 1984) ซึ่งในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ ได้ทำการทดลองให้แคปไซซินร่วมกับอ๊วเบนในหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกมาจากหนูขาวและหนูตะเภา เพื่อดูปฏิกิริยาต่อกัน โดยในขณะแคปไซซินเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวสูงสุดในช่วงเวลาแรกจะมีผลอย่างไรต่ออ๊วเบน และในขณะแคปไซซินออกฤทธิ์กดอัตรา

การเต้นและแรงบีบตัวนั้นอ้วเบนจะมีผลอย่างไร

ผลการทดลอง ในหนูขาว

1. การให้แคปไซซิน 2 มก./มล.

จากรูป 1 ให้แคปไซซินครั้งแรก พบว่ามีผลเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกมาจากหนูขาวเพียงเล็กน้อยใน 5 นาทีแรก และตามด้วยการลดลงกว่าปกติ เมื่อทำการล้างน้ำยาออกแล้วให้ซ้ำอีกในขนาดเดิม ไม่พบการเพิ่มขึ้นใน 3 นาทีแรก พบการลดลงตลอดการทดลองแต่ไม่มาก แสดงว่าการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นในกรณีที่ให้ครั้งแรก เป็นผลทางอ้อมของแคปไซซิน โดยการไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก *sympathomimetics* ซึ่งเมื่อให้ซ้ำอีกครั้ง จึงไม่พบการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นอีก (Naiwatanakul, 1984)

จากรูป 2 แคปไซซินขนาด 2 มก./มล. มีผลเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกมาจากหนูขาวได้อย่างเด่นชัดใน 1-3 นาทีแรก (17%) แล้วตามด้วยการลดลงและลดต่ำกว่าปกติภายหลัง 10 นาที จนตลอดการทดลอง เมื่อล้างน้ำยาออกแล้วให้ซ้ำอีก ไม่พบการเพิ่มขึ้นแต่กลับค่อยๆลดลงต่ำกว่าปกติเล็กน้อย โดยที่ลดลงน้อยกว่าการให้ครั้งแรกจากผลการทดลองแสดงว่าแคปไซซินสามารถกระตุ้นให้มีการหลั่งสารบางอย่างออกมา ซึ่งมีผลกระตุ้นแรงบีบตัวของหัวใจ และเมื่อให้ซ้ำอีกครั้ง ไม่พบการเพิ่มขึ้นแต่กลับลดลง เป็นการยืนยันว่าการเพิ่มขึ้นครั้งแรกของแคปไซซินเป็นผลโดยทางอ้อม (Naiwatanakul, 1984)

2. การให้อ้วเบน 0.32 มก./มล.

จากรูป 3 อ้วเบนมีผลเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกมาจากหนูขาวเพียงเล็กน้อยทั้ง 2 ครั้ง ซึ่งคล้ายกับผลที่เคยรายงานไว้ว่าอ้วเบนมีผลน้อยมากต่อหัวใจห้องบนของหนูขาว (Finet et al., 1983) และผลของอ้วเบนต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย พบว่ามีผลเพิ่มแรงบีบตัวเพียง 5% โดยที่การให้ซ้ำครั้งที่สอง มีแนวโน้มว่าแรงบีบตัวจะเพิ่มขึ้นมากกว่าเดิมเล็กน้อย (รูป 4) ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

3. การให้ร่วมกัน โดยที่ให้แคปไซซินก่อนแล้วตามด้วยอ้วเบน (แคปไซซิน+อ้วเบน)

การให้แคปไซซินไปก่อนในหนูขาว เพื่อดูว่าถ้าแคปไซซินมีผลกระตุ้นการหลั่งสารบางอย่างออกมาในช่วงเวลานั้น อ้วเบนจะมีผลเสริมหรือลดการเปลี่ยนแปลงหรือไม่ จากผลการทดลองในรูป 5 แสดงว่าแคปไซซินมีผลไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก *Sympathomimetic* ออกมา โดยทำให้อัตราการเต้นเพิ่มขึ้น ในนาทีที่ 1-3 จากนั้นจะพบการกดอัตราการเต้นภายหลังนาทีที่ 3 และลดต่ำกว่าระดับปกติประมาณ 5-10% เมื่อให้แคปไซซินร่วมกับอ้วเบนซ้ำอีกครั้ง ไม่พบการเพิ่ม

ขึ้นอย่างเด่นชัดเหมือนการให้ครั้งแรก แต่จะค่อยๆเพิ่มขึ้นและเพิ่มขึ้นมากกว่าระดับปกติเล็กน้อย ภายหลัง 10 นาที อาจเป็นไปได้ว่าแคปไซซินที่ให้ไปก่อนทำให้มีการหลั่งสารsympathomimetic เช่น Norepinephrine (NE) , Serotonin หรือ Catecholamine อื่นๆ (Jessell et al., 1978) ซึ่งการมีสารเหล่านี้ในขณะที่ให้อ้วเบน มีผลทำให้การออกฤทธิ์ของแคปไซซินหรืออ้วเบนดีขึ้น เชื่อว่าการออกฤทธิ์ของแคปไซซินต้องขึ้นอยู่กับการหลั่งสารพวก sympathomimetic เพราะว่าการให้ซ้ำครั้งที่สองไม่เพิ่มขึ้นเลย แต่จะค่อยๆเพิ่มในภายหลังซึ่งเป็นผลของอ้วเบน แม้ว่าจะเพิ่มขึ้นมากกว่าระดับปกติเพียงเล็กน้อย แสดงว่าอ้วเบนมีส่วนช่วยป้องกันการ depression ในอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกมาจากหนูขาวที่เกิดจากแคปไซซินได้บ้าง

จากรูป 6 พบการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกมาจากหนูขาว เนื่องจากแคปไซซินร่วมกับอ้วเบนเช่นกัน แต่เพิ่มขึ้นน้อยกว่าของอัตราการเต้น (รูป 5) แล้วตามด้วยการลดลงในช่วงท้ายเช่นเดียวกับในอัตราการเต้น เมื่อให้แคปไซซินร่วมกับอ้วเบนซ้ำในครั้งที่สอง พบการลดของแรงบีบตัวในหนูกลุ่มนี้ค่อนข้างชัด แม้ว่าจะมีอ้วเบนร่วมอาจเป็นเพราะฤทธิ์การกดของแคปไซซินมีมาก อย่างไรก็ตามการฟื้นกลับของแรงบีบตัวค่อนข้างชัดเจน แต่ไม่ได้เพิ่มสูงกว่าระดับปกติ

จากผลการทดลอง อาจกล่าวได้ว่าการให้แคปไซซินไปก่อนมีผลไปกระตุ้นการหลั่งของ Catecholamines ออกมา ซึ่งจะมากขึ้นแตกต่างกันในหนูขาวแต่ละตัว อย่างไรก็ตามอ้วเบนเองก็มีผลกระตุ้นน้อยมากในหนูขาว (Finet et al., 1983)

4. การให้ร่วมกัน โดยที่ให้อ้วเบนก่อนแล้วตามด้วยแคปไซซิน (อ้วเบน+แคปไซซิน)

จากรูป 7 ให้อ้วเบนร่วมกับแคปไซซินมีผลเพิ่มอัตราการเต้นได้น้อยกว่าผลของการให้แคปไซซินก่อนแล้วตามด้วยอ้วเบน (รูป 5) และพบว่ามีการออกฤทธิ์ได้นานขึ้น(maintain) ในช่วงนาที่ที่ 1-5 แล้วจึงลดลงกว่าระดับปกติเล็กน้อยภายหลังนาที่ที่ 5 เมื่อให้อ้วเบนร่วมกับแคปไซซินซ้ำอีกครั้งไม่พบการเพิ่มขึ้นเหมือนในครั้งแรกแต่จะค่อยๆเพิ่มขึ้นเพียงเล็กน้อย จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่าการให้อ้วเบนไปก่อนแล้วตามแคปไซซิน อาจจะมีผลต่อการออกฤทธิ์ของแคปไซซินคือ มีการยืดเวลาในการออกฤทธิ์นานขึ้นอาจเนื่องมาจากฤทธิ์ของอ้วเบน ที่ทำให้การออกฤทธิ์ของแคปไซซินแตกต่างไป

ส่วนผลของอ้วเบนร่วมกับแคปไซซินในแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกมาจากหนูขาว (รูป 8) พบว่า เพิ่มแรงบีบตัวได้พอๆกับผลการให้แคปไซซินก่อนแล้วตามด้วยอ้วเบน (แคปไซซิน+อ้วเบน) แต่มีผลเพิ่มได้น้อยกว่าการให้แคปไซซินเดี่ยวๆ (รูป 2) และการเพิ่มสูงสุดจะช้ากว่าการให้แคปไซซินก่อนแล้วตามด้วยอ้วเบน (แคปไซซิน+อ้วเบน) หรือการให้แคปไซซิน

เดี่ยวๆ จากนั้นตามด้วยการลดลงต่ำกว่าระดับปกติมากถึง 18% เมื่อให้อ้วเบนกับแคปไซซินซ้ำอีกในครั้งที่สอง มีผลเพิ่มแรงบีบตัวแต่น้อยกว่าการให้ในครั้งแรก แต่สามารถยืดเวลาในการออกฤทธิ์นานจนถึงนาทีที่ 15 และค่อยๆลดลงต่ำกว่าระดับปกติเล็กน้อย จากผลการทดลองการให้อ้วเบนก่อนแล้วตามด้วยแคปไซซิน ไม่มีผลเด่นชัดทั้งในอัตราการเต้นและแรงบีบตัว

5. การให้แคปไซซินอย่างเดียวก่อน และให้ซ้ำด้วยแคปไซซินร่วมกับอ้วเบน

จากรูป 9 ผลของแคปไซซินเดี่ยวๆต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกมาจากหนูขาว พบว่าคล้ายกับรูป 1 อัตราการเต้นเพิ่มมากขึ้นใน 3 นาทีแรก แล้วเริ่มลดลงต่ำกว่าระดับปกติถึง 18% ในช่วงท้าย อย่างไรก็ตาม การให้ร่วมกันของแคปไซซินกับอ้วเบนซ้ำในครั้งที่สอง ไม่พบการเพิ่มในช่วงแรก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะว่าไม่มีการหลั่งสารออกมา แต่อ้วเบนยังสามารถควบคุมอัตราการเต้นให้สูงกว่าระดับปกติเล็กน้อยภายหลัง 10 นาที โดยมีแนวโน้มสูงตลอด 30 นาที แสดงว่าอ้วเบนสามารถป้องกันการลดลงของอัตราการเต้นในครั้งที่สองได้แม้ว่าจะไม่สูงเด่นชัด ส่วนผลของการให้แคปไซซินครั้งแรกและให้แคปไซซินร่วมกับอ้วเบนซ้ำในครั้งที่สองต่อแรงบีบตัว พบว่าคล้ายกับผลที่พบในอัตราการเต้น แต่การให้ครั้งที่สองมีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม (รูป 10) จากการทดลองผลที่ได้จะเป็นในทำนองเดียวกับการให้แคปไซซินเดี่ยวๆและการให้อ้วเบนเดี่ยวๆ ทั้งในอัตราการเต้นและแรงบีบตัว แต่การให้ซ้ำครั้งที่สองจะพบการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวเป็นไปอย่างช้าๆ ซึ่งเป็นผลมาจากฤทธิ์ของอ้วเบน จะเห็นได้ว่าให้ผลคล้ายกับการให้แคปไซซินร่วมกับอ้วเบนซ้ำครั้งที่สอง (รูป 5) และอีกหลายการทดลอง

6. การให้อ้วเบนอย่างเดียวก่อน และให้ซ้ำด้วยอ้วเบนร่วมกับแคปไซซิน

การให้อ้วเบนครั้งแรกในอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว มีผลคล้ายกับการให้อ้วเบนเดี่ยวๆ (รูป 3) และเมื่อให้อ้วเบนร่วมกับแคปไซซินซ้ำในครั้งที่สอง พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงน้อยมาก (รูป 11) ส่วนผลของการให้อ้วเบนครั้งแรกและการให้อ้วเบนร่วมกับแคปไซซินซ้ำในครั้งที่สองต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว ให้ผลคล้ายกับในอัตราการเต้น (รูป 12) จากผลการทดลองพบว่าการให้อ้วเบนไปก่อนแล้วให้อ้วเบนร่วมกับแคปไซซินในครั้งที่สอง ผลต่ออัตราการเต้นไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่เด่นชัด และผลต่อแรงบีบตัวพบว่าเพิ่มขึ้นเล็กน้อย เมื่อให้อ้วเบนในครั้งแรกและลดลงเล็กน้อย เมื่อให้อ้วเบนร่วมกับแคปไซซินในครั้งที่สอง

โดยเหตุที่การตอบสนองของอ้วเบนในหนูขาวทั้งต่ออัตราการเต้น และแรงบีบตัวมีผลน้อยมาก ดังที่ได้กล่าวมาแล้ว การเพิ่มของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวที่เกิดจากการให้แคปไซซิน เป็นผลการทดลองที่สนับสนุนผลการทดลองที่เคยทำและรายงานไว้แล้ว (Molnar et al., 1969 ; Toda et al., 1972 ; Naiwatanakul, 1984) ว่าแคปไซซินมีผลไป

กระตุ้นให้เกิดการหลั่งของ *sympathomimetic amines* การเพิ่มขึ้นในช่วงแรกจึงขึ้นอยู่กับปริมาณการหลั่งของสารว่ามีมากหรือน้อย อย่างไรก็ตาม การเพิ่มขึ้นนี้อาจกล่าวได้ว่าอ้วเบนไม่มีผลเด่นชัดในการที่จะไปเพิ่มให้มากขึ้น แต่มีผลช่วยในการป้องกันหรือลดการกดในอัตราการเต้นและแรงบีบตัวที่เกิดจากฤทธิ์กดของแคปไซซินในช่วงท้ายได้ แม้ว่าผลที่ได้ในหนูขาวจะไม่เด่นชัดนักจากการทดลองนี้พอสรุปได้ว่า

- 1.) แคปไซซินที่ให้ครั้งแรก มีผลไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก *sympathomimetic amines* ซึ่งจะตามด้วยฤทธิ์โดยตรงของแคปไซซินที่กดหรือลดอัตราเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ
- 2.) อ้วเบนมีผลต่ออัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจในหนูขาวน้อยมาก
- 3.) การให้อ้วเบนและซ้ำด้วยอ้วเบนร่วมกับแคปไซซินหรือแคปไซซินและซ้ำด้วยแคปไซซินร่วมกับอ้วเบนไม่มีผลแตกต่างกัน
- 4.) อ้วเบนมีผลเล็กน้อยในการช่วยลดการกดในอัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจเนื่องจากแคปไซซิน
- 5.) อ้วเบนอาจมีผลบ้างเล็กน้อยต่อการออกฤทธิ์ของแคปไซซิน ในการให้ครั้งแรก

ผลการทดลองในหนูตะเภา

1. การให้แคปไซซิน 2 มก./มล.

แคปไซซินที่ให้ครั้งแรกมีผลเพิ่มอัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกมาจากหนูตะเภาอย่างมาก พบว่าการเพิ่มสูงสุดจะเกิดขึ้นเร็วในช่วงนาทีแรก (24% และ 32% ตามลำดับ) และตามด้วยการลดลงอย่างรวดเร็วและลดต่ำกว่าระดับปกติ โดยที่ในแรงบีบตัวจะเพิ่มมากกว่าในอัตราการเต้น และพบการกดในแรงบีบตัวมากกว่าในอัตราการเต้นด้วย (รูป 13 และ 14) เมื่อให้แคปไซซินซ้ำในครั้งที่สองไม่พบการเพิ่มขึ้นทั้งในอัตราการเต้นและแรงบีบตัว จากผลการทดลองจะเห็นว่ารูปแบบการออกฤทธิ์ของแคปไซซินคล้ายกับในหนูขาว แต่มีผลเพิ่มได้มากกว่า (Papka et al., 1981; Franco and Lundberg, 1985) อาจกล่าวได้ว่าแคปไซซินมีผลกระตุ้นให้มีการหลั่งสารบางอย่าง (Jessell et al., 1978; Virus and Gebhart, 1972) ซึ่งเมื่อให้ซ้ำก็ไม่พบฤทธิ์ดังกล่าวอีก ในแรงบีบตัวมีการกดมากอาจเนื่องมาจากการกระตุ้นมากในช่วงแรกก็จะส่งผลให้มีการกด มากด้วย

2. การให้อั้วเบน 0.32 มก./มล.

พบว่าอ้วเบนมีผลเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา และซ้ายที่แยกมาจากหลอดเลือดได้อย่างชัดเจน (รูป 15 และ 16) โดยการเพิ่มขึ้นจะค่อยๆเพิ่มมากขึ้นเป็นลำดับภายหลังจากให้ยา และเพิ่มสูงสุดในช่วงนาทีที่ 15-30 หลังให้ยา (26% และ 40% ตามลำดับ) ซึ่งแตกต่างจากผลในหนูขาว โดยเฉพาะผลต่อแรงบีบตัวยังพบว่าทำให้ซ้ำในครั้งที่สอง ทำให้มีการเพิ่มขึ้นในช่วงนาทีที่ 5-10 เพิ่มได้อย่างรวดเร็วและมากกว่าในครั้งแรก ส่วนในอัตราการเต้นดูเหมือนว่าจะเพิ่มมากขึ้น แต่ไม่แตกต่างกัน ซึ่งผลการทดลองนี้สนับสนุนผลการทดลองต่างๆที่เคยรายงานไว้ (Temma and Akera, 1982; Arletti et al., 1983) แม้ว่าจะถ่ายเปลี่ยนน้ำยาในครั้งแรกออก และพักเนื้อเยื่อหัวใจ 20-30 นาทีแล้วให้อั้วเบนซ้ำใหม่ ก็พบว่ายังมีการเพิ่มของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจได้มากกว่าครั้งแรกและระยะเวลาการออกฤทธิ์ (onset) เร็วขึ้นด้วย

3. การให้ร่วมกัน โดยที่ให้การแคปไซซินก่อนแล้วตามด้วยอ้วเบน (แคปไซซิน+อ้วเบน)

การให้แคปไซซินไปก่อนแล้วตามด้วยอ้วเบนในครั้งแรก จะมีความแตกต่างกับการให้ในครั้งที่สอง โดยที่การให้ร่วมกันของสองสารนี้ในครั้งแรก มีการเพิ่มขึ้นอย่างมากและรวดเร็วในช่วงนาทีแรกซึ่งพบได้ทั้งในอัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกมาจาก หลอดเลือด (รูป 17 และ 18) ซึ่งเชื่อว่าเป็นผลมาจากฤทธิ์ของแคปไซซินที่ไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก *sympathomimetic amines* ออกมา จากนั้นตามด้วยการลดลงทั้งในอัตราการเต้นและแรงบีบตัวโดยเป็นไปอย่างช้าๆ แต่เป็นการลดไม่มากนักคือไม่ต่ำกว่าระดับปกติ พบแรงบีบตัวที่ลดต่ำกว่าระดับปกติในช่วงนาทีที่ 25-30 ซึ่งแตกต่างจากผลของแคปไซซินอย่างเดียวในครั้งแรก (รูป 13 และ 14) และเมื่อให้ซ้ำอีกในครั้งที่สอง ไม่พบการเพิ่มขึ้นอย่างเด่นชัดและรวดเร็ว เหมือนในครั้งแรกทั้งในอัตราการเต้นและแรงบีบตัว (ซึ่งให้ผลในทำนองเดียวกับหนูขาว) แต่ผลในหลอดเลือดเด่นชัดกว่า กล่าวคือ แคปไซซินจะไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก *sympathomimetics* ออกมา ซึ่งการให้อั้วเบนร่วมด้วย อ้วเบนอาจจะไปป้องกันหรือไปลดฤทธิ์การกดเนื่องจากแคปไซซินได้ ดังผลการทดลองที่ได้กล่าวมาแล้ว เพราะทำให้ฤทธิ์การกดของแคปไซซินน้อยกว่าใน แคปไซซินอย่างเดียวที่ให้ครั้งแรก (รูป 13 และ 14)

และการที่อัตราการเต้นเพิ่มสูงในทันที แล้วตามด้วยลดลงแต่ไม่ต่ำกว่าระดับปกติในการให้ครั้งแรก แสดงว่าแคปไซซินไปทำให้มีการหลั่งสาร *sympathomimetic amine* การที่ไม่พบการลดลงต่ำกว่าระดับปกติในอัตราการเต้นอาจเป็นเพราะฤทธิ์ของอ้วเบน ทั้งนี้เพราะอ้วเบนจะออกฤทธิ์เพิ่มขึ้นได้เด่นชัดในช่วงท้าย และการที่ไม่พบการเพิ่มขึ้นในการให้ครั้งที่สอง แสดงผลยืนยันผลที่กล่าวมาแล้วว่าแคปไซซินมีผลไปทำให้มีการหลั่งสาร *sympathomimetic*

amines แต่การที่อัตราการเต้นไม่ลดลง กลับค่อยๆเพิ่มขึ้นเป็นผล compensate หรือฤทธิ์ของ อ้าวเบนที่กระตุ้นไว้ (อ้าวเบนมีผลช่วยป้องกัน cardiac failure ในกรณีที่มีสาเหตุเกิดจาก overdose ของ sympathetic เช่น Isoproterenole จากรายงานของ Lorell et al., 1988) ส่วนผลในแรงบีบตัวก็เช่นเดียวกัน พบการเพิ่มขึ้นสูงในนาทีแรกซึ่งเป็นผลของ แคปไซซิน ต่อจากนั้นค่อยๆลดลงแต่ลดลงต่ำกว่าระดับปกติเล็กน้อย

4. การให้ร่วมกัน โดยให้อ้าวเบนก่อนแล้วตามด้วยแคปไซซิน

จากรูป 19 พบว่าการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นสูงสุด (23%) ประมาณนาทีที่ 3 ซึ่งแตกต่างจากการให้แคปไซซินร่วมกับอ้าวเบน (ให้แคปไซซินก่อนแล้วตามด้วยอ้าวเบนทันที) จากนั้น จะค่อยๆลดลงสู่ระดับปกติ และมีแนวโน้มจะสูงขึ้นอีกเล็กน้อยในช่วงท้ายเช่นเดียวกันการให้ซ้ำ ครั้งที่สอง อัตราการเต้นจะค่อยๆเพิ่มขึ้นตามลำดับและเพิ่มขึ้นสูงสุดใน 30 นาที ซึ่งเป็นการ สนับสนุนผลที่กล่าวมาแล้วว่า แคปไซซินไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก sympathomimetics การให้ครั้งที่สองอาจจะ ไม่มีหรือมีสารดังกล่าวน้อยมาก จึงไม่พบผลการกระตุ้นเหมือนในครั้งแรก

ผลของอ้าวเบนร่วมกับแคปไซซินในหัวใจห้องบนซ้าย พบว่า การเพิ่มของแรงบีบตัว จะค่อยๆเพิ่มขึ้นเป็นลำดับ แล้วจะเพิ่มสูงสุดภายหลัง 20 นาที มีรูปแบบคล้ายกับผลของการให้อ้าวเบนเดี่ยวๆ (รูป 20) การให้ครั้งที่สองพบว่าแรงบีบตัวเพิ่มมากขึ้นกว่าการให้ครั้งแรก ซึ่งแตกต่างจากผลการให้แคปไซซินไปก่อน (รูป 18) แต่คล้ายกับการให้อ้าวเบนเดี่ยวๆซ้ำครั้งที่สอง (รูป 16)

จากผลการทดลองนี้จะเห็นว่า การให้อ้าวเบนก่อนดูเหมือนจะไม่มีผลต่อการแสดง ฤทธิ์ของแคปไซซิน โดยทำให้ onset ในการเพิ่มอัตราการเต้นสูงสุดช้ากว่าการให้แคปไซซิน เดี่ยวๆ (รูป 13) หรือการให้แคปไซซินร่วมกับอ้าวเบน (ให้แคปไซซินก่อน ในรูป 17) และมีผล ทำให้รูปแบบการออกฤทธิ์ของแคปไซซินในแรงบีบตัวเปลี่ยนไป มีลักษณะคล้ายการให้อ้าวเบนเดี่ยวๆ (รูป 16) นอกจากนี้ยังมีผลต่อแรงบีบตัวในการให้ซ้ำครั้งที่สองด้วยเช่นกัน ซึ่งเป็นการสนับสนุน ผลการทดลองในหนูขาว (รูป 7 และ 8) ว่าอ้าวเบนคงต้องมีกลไกบางอย่างที่มีผลต่อการออกฤทธิ์ ของแคปไซซินเมื่อมีการให้อ้าวเบนก่อน ผลนี้จะเด่นชัดมากในหนูตะเภา

5. การให้แคปไซซินอย่างเดียวก่อน และให้ซ้ำด้วยแคปไซซินร่วมกับอ้าวเบน

ผลการให้แคปไซซินเดี่ยวๆครั้งแรก พบว่าทำให้อัตราการเต้นและแรงบีบตัวเพิ่ม สูงสุดในนาทีแรก (23% และ 33% ตามลำดับ) แล้วค่อยๆลดลงจนต่ำกว่าระดับปกติ ภายใน 30 นาที เช่นเดียวกัน (รูป 21,22) และการให้ซ้ำในครั้งที่สอง ด้วยแคปไซซินร่วมกับอ้าวเบน ใน อัตราการเต้นจะค่อยๆเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆและมากขึ้นในช่วงนาทีที่ 20-30 อย่างเด่นชัด จากผลการ ทดลองนี้ แสดงว่าอ้าวเบนสามารถ antagonize ฤทธิ์การกดของอัตราการเต้นเนื่องจาก

แคปไซซินได้ ส่วนในแรงบีบตัวมีลักษณะการเพิ่มคล้ายกับการให้อ้วเบนเดี่ยวๆ ในครั้งที่สองแต่เพิ่มรวดเร็วกว่า แสดงว่าอ้วเบน antagonize ฤทธิ์ของแคปไซซินได้ อาจกล่าวได้ว่าอ้วเบนมีฤทธิ์ในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจต้องบนซ้ายที่แยกมาจากหลอดเลือดได้เด่นชัดมาก แม้ว่าจะให้แคปไซซินไปก่อนแล้วจึงให้ซ้ำด้วยแคปไซซินร่วมกับอ้วเบนเข้าไปใหม่ (รูป 22) และการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นเนื่องจากแคปไซซินร่วมกับอ้วเบนที่ให้ซ้ำในครั้งที่สอง จะเพิ่มสูงสุดในช่วงท้าย อาจเนื่องจากฤทธิ์ของอ้วเบนในการ antagonize ฤทธิ์การ กดของแคปไซซินได้ ซึ่งผลในหนูขาวไม่เด่นชัด

6. การให้อ้วเบนอย่างเดี่ยวครั้งแรก และให้ซ้ำด้วยอ้วเบนร่วมกับแคปไซซิน

จากรูป 23 การให้อ้วเบนในครั้งแรก มีผลเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกมาจากหลอดเลือด เป็นไปอย่างช้าๆ แต่ไม่มากนัก แต่เมื่อให้อ้วเบนร่วมกับแคปไซซินในครั้งที่สอง อัตราการเต้นกลับเพิ่มมากขึ้นอย่างรวดเร็ว (37%) ภายใน 1-2 นาที แล้วค่อยๆ ลดลงสู่ระดับปกติ แสดงว่าอ้วเบนไม่ได้ไปกระตุ้นการหลั่งสาร sympathomimetics เหมือนอย่างแคปไซซิน ส่วนผลต่อแรงบีบตัวก็เช่นเดียวกัน การให้อ้วเบนในครั้งแรกมีผลเพิ่มอย่างช้าๆ และมากขึ้นในช่วงท้าย (รูป 24) แต่เมื่อให้อ้วเบนร่วมกับแคปไซซินในครั้งที่สอง พบการเพิ่มแรงบีบตัวมากขึ้นและรวดเร็ว และพบว่าเพิ่มมากขึ้นสูงสุดในช่วงท้ายประมาณ 51% ซึ่งจะพบว่าการให้ซ้ำในครั้งที่สองพบการเพิ่มขึ้นในแรงบีบตัวของหัวใจได้ชัด

จากผลการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองทั้งสองชนิด คือ หนูขาวและหนูตะเภา พบว่าการออกฤทธิ์ของแคปไซซิน และอ้วเบนต่ออัตราเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกมาจากหลอดเลือดให้ผลในทำนองเดียวกันแต่จะเห็นเด่นชัดมากในหนูตะเภา คือแคปไซซินขนาด 2 มก./มล. มีผลเพิ่มทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวอย่างมากในนาทีแรก และตามด้วยการลดลงจนต่ำกว่าระดับปกติ การให้ซ้ำในครั้งที่สองไม่พบการเพิ่มขึ้นตลอดการทดลอง (รูป 13 และ 14) และอ้วเบนขนาด 0.32 มก./มล. ทำให้มีการเพิ่มของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวได้อย่างเด่นชัดเช่นกัน แต่การออกฤทธิ์ของอ้วเบนจะเป็นอย่างช้าๆ โดยจะค่อยๆ เพิ่มขึ้นและเพิ่มมากที่สุดในช่วงท้าย จะเห็นได้ว่าการออกฤทธิ์ของอ้วเบนจะช้า ส่วนการออกฤทธิ์ของแคปไซซินจะเร็วกว่ามาก

การให้สารสองตัวร่วมกันใน 2 กรณีคือ การให้แคปไซซินก่อนแล้วตามด้วยอ้วเบน (แคปไซซิน+อ้วเบน) และการให้อ้วเบนก่อนแล้วตามด้วยแคปไซซิน (อ้วเบน+แคปไซซิน) พบว่าการให้ในครั้งแรกมีผลเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวได้ดี และการให้ซ้ำในครั้งที่สองก็มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นได้แต่มีรูปแบบต่างกันไปบ้าง โดยในกรณีที่ให้แคปไซซินก่อนแล้วตามด้วยอ้วเบน (แคปไซซิน+อ้วเบน) การให้ร่วมกันครั้งแรกสามารถเพิ่มทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวอย่างมาก (รูป 17

และ 18) ซึ่งมีรูปแบบคล้ายกับการออกฤทธิ์ของแคปไซซินอย่างเดียว (รูป 13 และ 14) แต่พบการกดในช่วงท้ายน้อยกว่า อาจเนื่องมาจากฤทธิ์ของอัวเบนที่มีผลไปลดฤทธิ์การกดของแคปไซซิน และการให้ร่วมกันซ้ำในครั้งที่สอง ไม่พบการเพิ่มขึ้นทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวเหมือนในครั้งแรก แต่มีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้น โดยจะค่อยๆเพิ่มขึ้นในช่วงท้ายแต่ไม่มากนัก ซึ่งการเพิ่มขึ้นในช่วงท้ายของแรงบีบตัวจะมากกว่าเมื่อเทียบกับอัตราการเต้น อาจกล่าวได้ว่าการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวในครั้งที่สองนี้ เป็นผลมาจากฤทธิ์ของอัวเบนที่ antagonize ฤทธิ์การกดของแคปไซซิน

ผลจากการให้ร่วมกันซ้ำในครั้งที่สอง จะเห็นได้ชัดว่าไม่สามารถเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวได้อย่างในการให้ร่วมกันในครั้งแรก (รูป 17 และ 18) แสดงว่าการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวในครั้งแรกเป็นฤทธิ์ทางอ้อมของแคปไซซิน เชื่อว่าแคปไซซินมีผลไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก *sympathomimetic amines* และเมื่อให้ซ้ำอีกครั้งจึงไม่พบการเพิ่มขึ้นอย่างในครั้งแรก ซึ่งเป็นการสนับสนุนผลการศึกษาก่อนๆและรายงานที่เคยทำไว้ (Szolesanyi et al., 1971 ; Tantipongse , 1983 ; Naiwatanakul, 1984) และการทดลองใน หนูขาว ก็ให้ผลในการทำงานเดียวกับในหนูตะเภาดังกล่าวข้างต้น แต่ไม่เด่นชัด

และในกรณีที่ให้อัวเบนก่อนแล้วตามด้วยแคปไซซิน (อัวเบน+แคปไซซิน) การเพิ่มของอัตราการเต้นในการให้ร่วมกันในครั้งแรกและในครั้งที่สอง (รูป 19) มีรูปแบบคล้ายกับในกรณีในกรณีแรก(แคปไซซิน+อัวเบน) ดังกล่าวข้างต้น แต่การเพิ่มในครั้งแรกจะมี onset ช้ากว่าคือ จะเพิ่มมากสุดในนาทีที่ 3 และการศึกษาในหนูขาวก็ให้ผลคล้ายกันแต่ไม่เด่นชัด ส่วนผลการให้ร่วมกันครั้งแรกต่อแรงบีบตัว พบการเพิ่มขึ้นอย่างช้าๆและไม่มากนักตลอดการทดลอง (รูป 20) โดยมีลักษณะคล้ายกับการออกฤทธิ์ของอัวเบนอย่างเดียว (รูป 15) และการให้ร่วมกันในครั้งที่สองมีผลเพิ่มแรงบีบตัวได้อย่างเด่นชัด และค่อยๆเพิ่มมากขึ้นในช่วงท้ายโดยเพิ่มแรงบีบตัวได้มากกว่าในครั้งแรก

ผลจากการทดลองให้แคปไซซินอย่างเดียวก่อนและทำซ้ำในครั้งที่สอง โดยการให้แคปไซซินก่อนแล้วตามด้วยอัวเบน (รูป 21 และ 22) หรือการให้อัวเบนอย่างเดียวก่อนและทำซ้ำในครั้งที่สอง โดยการให้อัวเบนก่อนแล้วตามด้วยแคปไซซิน (รูป 23 และ 24) ชี้ให้เห็นว่าแคปไซซินออกฤทธิ์โดยทางอ้อม ซึ่งแคปไซซินมีผลไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก *sympathomimetic amine* เนื่องจากการให้แคปไซซินซ้ำจะไม่พบการเพิ่มทั้งในอัตราการเต้นและแรงบีบตัวเหมือนในครั้งแรก (รูป 21 และ 22) (Szolesanyi et al., 1971 ; Naiwatanakul, 1984) แต่จะมีแนวโน้มค่อยๆเพิ่มขึ้นคล้ายกับการออกฤทธิ์ของอัวเบน และเด่นชัดมากในแรงบีบตัวโดยแคปไซซินอาจจะมีกลไกอะไรบางอย่าง ซึ่งยังไม่ทราบแน่ชัดหรือเป็นปฏิกิริยาซึ่งและกันของ

สองสารนี้ ที่ทำให้การให้ซ้ำด้วยแคปไซซินร่วมกับอ้วเบนในครั้งที่สองนี้ มีผลเพิ่มแรงบีบตัวได้มาก และเด่นชัดกว่าในครั้งแรก

จากรูป 23 และ 24 การให้ซ้ำด้วยอ้วเบนและแคปไซซินในครั้งที่สอง จะพบการเพิ่มขึ้นอย่างมากและออกฤทธิ์เร็วและนานทั้งในอัตราการเต้นและแรงบีบตัว ซึ่งให้เห็นว่าเป็นฤทธิ์ของแคปไซซินที่ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นในช่วงนาทีแรก และอ้วเบนเป็นตัวทำให้การออกฤทธิ์นานขึ้น ในอัตราการเต้นพบการกดไม่มากนัก อาจเนื่องจากฤทธิ์การกดของแคปไซซินมากจึงทำให้อ้วเบนไม่สามารถออกฤทธิ์เพิ่มได้แต่กดน้อยกว่าการให้แคปไซซินอย่างเดียว (รูป 13) ส่วนในแรงบีบตัว พบว่าเพิ่มขึ้นได้อย่างมากและเพิ่มมากในตอนท้าย อาจเนื่องจากฤทธิ์ของอ้วเบนที่สามารถ antagonize ฤทธิ์การกดของแคปไซซินได้ ซึ่งอาจเป็นการสนับสนุนว่าฤทธิ์ของอ้วเบนเด่นในแรงบีบตัว (รูป 20 และ 24)

ผลจากการศึกษาวิจัยนี้เป็นการสนับสนุนรายงานที่เคยเสนอแล้วว่า แคปไซซินออกฤทธิ์ทางอ้อม โดยการไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพวก sympathomimetics ซึ่งมีผลกระตุ้นการทำงานของหัวใจ และการให้ร่วมกันของสองสารคือ แคปไซซิน และอ้วเบน พบว่าอ้วเบนน่าจะไม่มีผลเกี่ยวข้องในการเสริมฤทธิ์ของแคปไซซินแต่อาจจะมีผลป้องกันหรือลดฤทธิ์การกดของแคปไซซินได้ค่อนข้างเด่นชัด นอกจากนี้ แคปไซซินและอ้วเบนพบว่ามีผลในหนูตะเภาเด่นชัดกว่าในหนูขาว แม้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของแคปไซซินจะยังไม่ทราบแน่ชัด แต่จากผลการศึกษาที่ผ่านมาชี้ให้เห็นถึงฤทธิ์ของสารนี้ ซึ่งเป็นที่สนใจในการนำมาศึกษา ผลจากการวิจัยนี้อาจเป็นข้อมูลที่สามารถนำไปประกอบกับข้อมูลจากรายงานก่อนๆ เพื่อเป็นประโยชน์ในการศึกษาต่อไป