

บทที่ 1

บทนำ



### ประวัติความเป็นมาของแคปไซซิน

ผลสดและแห้งของพืชตระกูล Capsicum sp. เป็นที่รู้จักกันดี คือ พริกไทย (hot pepper) หรือพริก (Chili) ส่วนใหญ่ใช้ในการปรุงแต่งเพิ่มรสชาติอาหาร โดยเฉพาะในแถบเอเชีย, อเมริกากลาง และลาตินอเมริกา รวมทั้งแถบอัฟริกา ซึ่งพืชในตระกูลนี้หลายชนิดรวมทั้ง Mexican chili pepper และ Hungarian red pepper (paprika) พบสารสำคัญที่เรียกว่า capsaicin (trans-8-methyl-N-vanillyl-6-nonenamide รูป ก.) เป็นส่วนประกอบที่มีฤทธิ์ระคายเคืองและมีกลิ่นฉุน ซึ่งทำให้พริกมีรสเผ็ด พบว่าในผลพริกสดหรือแห้งมีสารแคปไซซินราว 0.1-1% และเป็นสารที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ (Nelson and Dawson, 1923; Sirsat and Khanolkar, 1960; Buck and Burks 1983) ในประเทศไทย แถบภาคตะวันออกเฉียงเหนือมีการบริโภคพริกในปริมาณสูงถึง 5 กรัมหรือเทียบค่าเป็นสารแคปไซซินประมาณ 50 มก./ 60 กก. น้ำหนักตัวต่อคนต่อมือ (Limlomwongse et.al., 1979; Buck and Burks, 1983) สารแคปไซซินขนาด 10 ppm. สามารถตรวจสอบได้โดยการชิม (Nelson and Dawson, 1923; Buck and Burks, 1983) สารแคปไซซินละลายได้ดีในแอลกอฮอล์, อะซีโตน และคีโตนชนิดอื่น อีเธอร์, ปีโตรเลียมอีเทอร์ส และคลอโรฟอร์ม นอกจากนี้ยังละลายได้ในอัลคาลีย์ และในตัวทำละลายที่มีกรดไฮโดรคลอริกผสมอยู่ สารนี้ไม่ละลายในน้ำเย็นแต่สามารถละลายในน้ำร้อนได้ (Hodge F.D., 1941)

มีการศึกษาคูณสมบัติของแคปไซซินทั้งทางด้านเภสัชวิทยา และสรีรวิทยาในสัตว์ทดลองต่างๆ พบว่าสารนี้มีฤทธิ์แตกต่างกันต่อระบบต่างๆของร่างกาย เช่น ต่อระบบควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย (thermoregulatory system) ระบบทางเดินอาหารและลำไส้ (gastrointestinal tract), ระบบประสาทรับความรู้สึก (sensory nerve) และระบบการหายใจรวมทั้งหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular and respiratory system) ยิ่งไปกว่านั้นแคปไซซินยังเป็นสารพิษทำให้ส่วนประกอบของไมโทคอนเดรียเสียหาย (subcellular structure) (Virus and Gebhart, 1979) การศึกษาสารแคปไซซินมีทั้งแบบ in vivo และ in vitro ซึ่งทำในสัตว์ทดลองหลายชนิดเป็นส่วนใหญ่

ปัจจุบันพบว่าการออกฤทธิ์ของแคปไซซิน อาจเกี่ยวข้องกับสารพวก substance P (SP) ซีโรโทนิน (Serotonin) และ Calcitonin gene-related peptide (CGRP) ซึ่งสาร substance P เป็น peptide ชนิดหนึ่ง พบมากที่ส่วนไขสันหลัง และลำไส้ เชื่อว่าสารตัวนี้เป็น Neurotransmitter ของ primary sensory nerve มีส่วนเกี่ยวข้องกับความรู้สึกเจ็บปวด (Jessell et al., 1978 ; Chudapongse and Dhummaupakorn , 1983 ; Elliott et al., 1983) สำหรับสารซีโรโทนิน (5-hydroxytryptamine) เป็น neurotransmitter ตัวหนึ่งพบมากที่สมอง เลือด และลำไส้ ซึ่งสารนี้มีหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ควบคุมความเจ็บปวด การหดขยายตัวของหลอดเลือดในร่างกาย และอื่น ๆ อีกมาก (Chudapongse and Dhummaupakorn, 1983; Elliott et al., 1983; Naiwatanakul, 1984) ส่วนสาร CGRP ก็เป็น peptide ชนิดหนึ่ง เชื่อว่าเป็น Neurotransmitter พบได้ที่หัวใจ (heart) ท่อไต (ureter) มดลูก (uterus) และถุงน้ำดี (gall bladder) (Franco and Lundberg , 1985)

#### สารแคปไซซินกับอุณหภูมิร่างกาย (Thermoregulation)

ในสัตว์ทดลอง พบว่าแคปไซซินมีผลต่อระบบควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย จากการศึกษาของ Issekutz และคณะ (1950) โดยการฉีดแคปไซซิน ฮีสตามีน (Histamine) วิธี subcutaneous ในหนูถีบจักร (mice) ปรากฏว่าแคปไซซินและฮีสตามีนทำให้อุณหภูมิร่างกายลดลง (Hypothermic effect) แต่กลไกที่ทำให้อุณหภูมิร่างกายลดลงของสองสารนี้แตกต่างกัน โดยที่แคปไซซินไม่มีผลลด metabolic rate อย่างเช่นฮีสตามีน ซึ่งมีรายงานของ Jancso-Gabor และคณะ (1970 a,b) ศึกษากลไกของแคปไซซินที่ทำให้อุณหภูมิของร่างกายลดลง โดยฉีดแคปไซซิน วิธี subcutaneous ในหนูขาว พบว่าอุณหภูมิของร่างกายที่ลดลงนั้นขึ้นอยู่กับ skin vasodilation เนื่องจากการไปกระตุ้น warmth receptor และไปเร่งการทำงานของ cooling center ในฮัยโปธาลามัส และเมื่อให้แคปไซซินซ้ำอีก (repeat) จะพบอาการ Hypothermia ลดน้อยลง จนในที่สุดไม่พบอาการนี้เลย แสดงว่าการให้แคปไซซินติดต่อกันเป็นเวลานานกลับทำให้อุณหภูมิในร่างกายสูงขึ้น เนื่องมาจากเกิด desensitization ของ warmth receptor หรืออีกนัยหนึ่ง ก็คือการให้แคปไซซินแบบ Acute administration ทำให้เกิด Hypothermic effect เนื่องจากการไปกระตุ้น warmth receptor ในฮัยโปธาลามัส แล้วตามด้วยการเกิด desensitization หลังจากให้แบบ Chronic administration หรือในขนาดสูงๆ

การฉีดแคปไซซินที่ hypothalamic preoptic area ในหนูขาว ทำให้ไม่สามารถควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย ซึ่งให้ผลคล้ายๆกับการให้แคปไซซินทาง peripheral และการให้แคปไซซินซ้ำๆจะทำให้เกิด desensitization เมื่อทำการศึกษาสภาพเซลล์จาก preoptic area ในหนูขาวนั้น (capsaicin-desensitized rats) ไม่พบความเสียหายของเซลล์ แต่เมื่อใช้วิธีส่องดูด้วยกล้อง electron microscope พบว่าส่วนประกอบของเซลล์มีการเปลี่ยนแปลง โดยเฉพาะเกิดการบวมของไมโทคอนเดรีย ซึ่งเชื่อว่าเป็นส่วนของเส้นใยประสาทที่เกี่ยวข้องใน hypothalamic warmth detector (Szolesanyi et al., 1971) นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาผลของแคปไซซินต่อการควบคุมอุณหภูมิร่างกาย คาดว่า c-AMP มีส่วนเกี่ยวข้องกับ hypothalamic function และศูนย์กลางในการควบคุมอุณหภูมิร่างกาย (Laburn et al., 1974) Jancso-Gabor และคณะ (1977) ทำการศึกษาผลของแคปไซซินต่อ adenyl cyclase activity ในสมองส่วนต่างๆของหนูขาว โดยการฉีดแคปไซซิน วิธี subcutaneous เพื่อให้เกิดสภาพ capsaicin-desensitized rat พบว่า basal adenyl cyclase activity ของ preoptic area เพิ่มขึ้นเป็น 10 เท่าของกลุ่มควบคุม (control group)

#### แคปไซซินกับระบบทางเดินอาหาร (Gastrointestinal Functions)

แคปไซซินเป็นสารที่ให้ความร้อน และยังเกี่ยวข้องกับความรู้สึกเจ็บปวด มีการศึกษาผลของสารละลายพริกป่น (Capsicum solution) ต่อเยื่อผิวของ gastric mucosa ในอาสาสมัคร 20 คน แล้วตรวจสอบวัดผลโดยการส่องกล้อง ใช้สารละลายพริกป่น 3% ให้ทางกระเพาะอาหาร ซึ่งมีการดูดซึมผ่าน intra gastric tube (gastrofiberscope lumen) ผลการทดลองปรากฏว่า 3 รายพบอาการไม่รุนแรง คือ เกิดการบวม (mucosal edema) และ/หรืออาการโลหิตคั่ง (hyperemia) อีก 3 ราย มีอาการปานกลาง คือ เกิดแผล hemorrhagic spots และมีเพียง 1 รายพบแผลขนาดใหญ่ กับอาการอาเจียนเป็นโลหิต (hematemesis) (Viranuvatti et al., 1972) เชื่อว่าแคปไซซินเป็นตัวชักนำให้เกิดการหลั่งน้ำย่อยมากขึ้น (Lee, T.S., 1954 ; Ketusingh et al., 1966) แคปไซซินมีผลทำให้ระบบทางเดินอาหารเคลื่อนไหวมากขึ้น อาจเกิดจาก Sensory nerve fiber ที่บริเวณทางเดินอาหารถูกกระตุ้น โดยไม่เกี่ยวข้องกับ muscarinic, serotonergic หรือ histaminergic receptor (Molnar, J. et al., 1969) และยังมีผลเพิ่มการหลั่งน้ำย่อยของต่อมน้ำลายและกระเพาะอาหารของหนูได้ (Lee, T.S., 1954) นอกจากนี้ยังมีการศึกษา

ของ Limlomwongse และคณะ (1979) แคปไซซินมีผลต่อการหลั่งน้ำย่อยและการหมุนเวียนโลหิต บริเวณเยื่อบุกระเพาะอาหารในหนูขาว

Nopanitaya and Nye (1974) ศึกษาถึงความเป็นพิษของแคปไซซินต่อระบบทางเดินอาหาร โดยให้แคปไซซินทางลำไส้เล็กตอนต้นหรือกระเพาะอาหาร (intraduodenal or intragastric administration) ในหนูขาว พบการทำลายเซลล์ที่มีหน้าที่ดูดซึมสารอาหารของลำไส้เล็กตอนต้น ตรวจพบได้ภายใน 2 นาที และพบการทำลายเซลล์มากที่สุดภายใน 45 นาที เมื่อตรวจสอบด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน พบการบวมขึ้นของไมโทคอนเดรีย ซึ่งมี matrix เมฆบางและ cristae กระจัดกระจาย มีการหดตัวของนิวคลีไอ (nuclei) และโครมาติน (chromatin) รวมทั้งการเพิ่มขึ้นของไรโบโซม (ribosome) และไลโซโซม (lysosome)

Chudapongse and Janthasoot (1976,1981) ทำการศึกษาฤทธิ์ของแคปไซซินต่อไมโทคอนเดรียจากตับของหนูขาว พบการรบกวนในการส่งผ่านอิเล็กตรอนจาก NADH ไป Coenzyme Q ใน mitochondria respiratory chain แสดงว่าพิษของแคปไซซินต่อไมโทคอนเดรีย มีผลลดระดับ ATP ของสัตว์ทดลอง และมีรายงานว่าพบการยับยั้ง mitochondrial oxidative phosphorylation ซึ่งเป็นพยาธิสภาพของโรคตับแข็ง (hepatic cirrhosis) ในกระต่ายที่เลี้ยงด้วยอาหารที่มีไขมันและคาร์โบไฮเดรตสูง และเสริมด้วยพริก (Lee, 1963) จากรายงานของ Molnar และคณะ (1969) แคปไซซินขนาด 0.1 มก./มล. ทำให้เกิดการหดตัวของลำไส้เล็กตอนปลาย (ileum) ที่แยกออกมาจากหนูตะเภา

### แคปไซซินกับระบบประสาท

จากการศึกษาทางประสาทกายวิภาคและประสาทสรีรวิทยา พบว่า เมื่อให้แคปไซซินแก่ลูกหนูถีบจักรแรกเกิด พบการสูญเสียการรับรู้อาการระคายเคืองจากสารนั้น เนื่องจากเกิด axonal degeneration ที่ไซสันหลังระดับคอโดยเฉพาะที่ substantia gelatinosa (Jancso, G. and Wollemann, 1977) จากการศึกษาโดยวิธี electrophysiology พบว่าแคปไซซิน สามารถกระตุ้นเซลล์ประสาทรับความรู้สึกเจ็บปวดในธาลามัสได้ (Anao et al., 1979) ปัจจุบันเชื่อว่าแคปไซซินออกฤทธิ์ต่อระบบประสาท โดยการไปกระตุ้นการหลั่งสาร substance P (SP) เนื่องจากมีการปล่อย  $Ca^{++}$  ออกมาในเซลล์ประสาทซึ่งจะเป็นตัวทำให้ vesicles ในเซลล์ประสาทแตกออกแล้วหลั่ง SP ออกมา (Theriault et al., 1979) การได้รับแคปไซซิน ติดต่อกันเป็นเวลานานๆทำให้ปริมาณ SP ลดลง (Jessel, et al., 1978) ในสัตว์ทดลองพบ SP ในหนูตะเภามากกว่าหนูขาว (Papka and Urban, 1987)



## แคปไซซินกับระบบหัวใจและหลอดเลือดโลหิต

แคปไซซินมีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดแตกต่างกันไป โดยขึ้นอยู่กับขนาดที่ใช้ ตำแหน่งและวิธีการให้สารนั้นๆ ซึ่งได้มีผู้ให้ความสนใจศึกษาฤทธิ์ของแคปไซซิน ข้อมูลส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลองทั้งแบบ intact preparation, in vitro และ in vivo Lille และ Ramirze (1935) พบว่าเมื่อให้แคปไซซินวิธี intravenous ในสุนัขที่สลบทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ (hypotensive effect) ชั่วคราว นอกจากนี้ยังมีรายงานของ (Porszasz et.al., 1955) และ Toh และคณะ (1955) โดยให้แคปไซซินแบบ Acute intravenous administration ในแมวและสุนัขที่สลบพบอาการ Bezold-Jarish reflex (ความดันโลหิตต่ำ, อัตราการเต้นของหัวใจช้าลง และการหยุดหายใจ) และเมื่อตัดเส้นประสาทเวกัสทั้งสองข้าง มีผลทำให้อาการดังกล่าวหายไป ซึ่งแสดงว่าการตอบสนองนี้เป็นผลเนื่องมาจาก vagal reflexes โดยอาจเกี่ยวข้องกับ coronary chemoreflex และการไปกระตุ้น carotid sinus baroreceptors จากการทดลองในแมวพบว่า Atropine (1 มก./กก.) หรือ TEA (tetraethylammonium 5 มก./กก.) สามารถยับยั้งการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำ และอัตราการเต้นของหัวใจช้าลงได้ แต่ไม่มีผลยับยั้งอาการหยุดหายใจ ผลการฉีดแคปไซซิน 25 มก. ในหัวใจห้องบนขวา (right auricle) ของแมว ทำให้เกิดอาการหยุดหายใจ (apnea) แต่เมื่อฉีดสารนี้ในหัวใจห้องล่าง (left ventricle) กลับทำให้เกิดการหายใจลึกและถี่กว่าปกติ (hyperpnea) ซึ่งให้เห็นว่าตำแหน่งการออกฤทธิ์ของสารแคปไซซินที่ทำให้เกิดอาการ apnea อาจเนื่องมาจาก pulmonary circulation นอกจากนี้อาการ apnea ที่เกิดจากสารนี้สามารถลดหรือลบได้โดยการ cooling the vagi ที่อุณหภูมิประมาณ 9-10 °C ซึ่งเป็นจุดที่สามารถยับยั้งการส่งผ่านสัญญาณใน slowly adapting pulmonary stretch fibers

Porszasz และคณะ (1957) ศึกษาผลของแคปไซซินในสุนัขพบว่าแคปไซซินมีผลกระตุ้น baroreceptor มากกว่า chemoreceptor โดยทำการปิดกั้น chemoreceptor ที่ sinus ด้วยการให้ acetic acid ทำให้ pH ของโลหิตมีค่าลดลงถึงจุดที่ nicotine ไม่สามารถแสดงฤทธิ์ได้ แล้วจึงฉีดแคปไซซินที่ Carotid sinus ปรากฏว่ายังพบอาการ hypotension ได้ ซึ่งแสดงว่าแคปไซซินไปกระตุ้น baroreceptor จึงทำให้เกิดอาการดังกล่าว และการให้แคปไซซินวิธี intravenous ไม่พบอาการ tachyphylaxis ในช่วง 2-3 ชั่วโมง Coleridge และคณะ (1964) ทำการบันทึกค่า action potential จาก baroreceptor afferents ที่

vagus nerve พบว่าเมื่อฉีดแคปไซซินที่ carotid sinus มีผลไปกระตุ้น baroreceptor fibers โดยที่ผลการศึกษานี้สนับสนุนข้อสรุปของ Porszasz และคณะ (1957) ที่ว่า baroreceptor เกี่ยวข้องกับการเกิดอาการ 3 อย่างดังกล่าว นอกจากนี้การฉีดแคปไซซินที่ pulmonary artery ก็ให้ผลคล้ายกับการฉีดแคปไซซินทาง intravenous ซึ่งแสดงให้เห็นว่ามี ส่วนเกี่ยวข้องกับ receptor ที่ pulmonary vascular bed หรือ arterial baroreceptors ผลต่างๆที่เกิดขึ้นเป็น reflex cardiovascular changes เนื่องมาจาก แคปไซซิน

Toda และคณะ (1972) ได้เปรียบเทียบผลของแคปไซซินต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโลหิตในสุนัขและกระต่ายที่ทำให้สลบ โดยใช้แคปไซซินขนาด 10-300 มก./มล. ฉีดทาง intravenous พบว่าในสุนัขที่สลบทำให้ความดันโลหิต (systemic blood pressure) สูงขึ้น ในช่วงแรก แล้วตามด้วยการลดความดันโลหิต ส่วนในกระต่ายที่สลบพบอาการความดันโลหิตต่ำ (hypotension) และเมื่อให้ Atropine ขนาด 2 มก./กก. ในสุนัขและกระต่ายที่สลบ พบว่าสามารถยับยั้งการเกิดภาวะความดันโลหิตต่ำได้ ซึ่งฤทธิ์ของแคปไซซินต่อสุนัขที่ให้ Atropine ก่อน กลับทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตสูง (hypertension) เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับ Atropine และยังพบว่า hexamethonium, tolazoline และ phentolamine ไม่มีผลทำให้ความดันโลหิตสูงได้ ในการศึกษาผลของแคปไซซินขนาด 0.02 - 2 มก./มล. ในหัวใจห้องบนที่แยกมาจากสุนัขและกระต่าย พบว่าไม่มีผลเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ แต่แคปไซซินมีผลเพิ่ม tension ของ spinal strips จาก coronary arteries, proximal and distal renal arteries ที่แยกมาจากสุนัข ส่วน spinal strips จาก aorta, superior mesenteric และ large pulmonary arteries ไม่มีผลเปลี่ยนแปลง และ phentolamine ไม่สามารถขัดขวางฤทธิ์ของแคปไซซินต่อ mesenteric arteries ของสุนัข แต่การลดของ extracellular calcium ion มีผลลดฤทธิ์ของแคปไซซินได้ จากผลการทดลอง แคปไซซินทำให้เกิดภาวะความดันโลหิตต่ำในสุนัขและกระต่ายนั้นเกี่ยวข้องกับ cholinergic mechanism ส่วนการเกิดความดันโลหิตสูงในสุนัขเป็นผลมาจากการหดตัวของ peripheral vasculatures ซึ่งไม่เกี่ยวข้องกับ adrenergic mechanism แต่น่าจะเกี่ยวข้องกับ extracellular calcium ion ผลการทดลองของ Toda และคณะ (1972) ไม่สามารถอธิบายฤทธิ์ของแคปไซซินในหัวใจห้องบนที่แยกมาจากสุนัขและกระต่าย จากรายงานของ Molnar และคณะ (1969) ได้แสดงถึงผลของแคปไซซินขนาด 0.05 - 0.1 มก./มล. ในหัวใจห้องบนที่แยกมาจากหนูตะเภา ให้ผลเพิ่มอัตราการเต้น

(positive chronotropic effect) และแรงบีบตัว (positive inotropic effect) ในสัตว์ทดลองที่เคยได้รับแคปไซซินก่อน แล้วแยกเอาหัวใจห้องบนมาทดลองให้สารพวก catecholamines, tyramine และ nicotine นอกจากนี้ propranolol และ cocaine ไม่สามารถ antagonize ฤทธิ์ของแคปไซซินต่อหัวใจห้องบนของหนูตะเภา แสดงให้เห็นว่าผลที่เกิดขึ้นนี้เกี่ยวข้องกับผลของ catecholamines

จากการศึกษาของ Jancso และ Such (1983) เกี่ยวกับผลของแคปไซซินต่อ cervical vagus nerves ในแมวที่ทำให้สลบด้วย urethane ทำการบันทึกผลทางระบบหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular) และการหายใจ (respiratory) โดยทำเป็น 3 ขั้นตอน ขั้นตอนแรก คือ First excitatory phase พบว่า arterial blood pressure และ อัตราการเต้นของหัวใจ (heart rate) ลดลงในทันที 10-15 และผลการศึกษาทาง Electrophysiology มีการเพิ่มการกระตุ้น vagus nerve ในแมว ซึ่งปฏิกริยานี้อาจเป็นผลจากการกระตุ้นโดยตรงของแคปไซซินต่อ chemo-sensitive afferent fibers ใน vagus nerve ส่วนผลของอัตราการเต้นของหัวใจเกี่ยวข้องกับ initial cardiac frequency โดยที่ถ้าเป็น low initial heart rate จะพบอาการ tachycardia ในขณะที่ higher initial heart rate พบ bradycardia คล้ายกับ Brainbridge reflex ขั้นตอนที่สองเป็นการปิดกั้นการส่งผ่าน impulse ใน vagal afferent fibers และขั้นตอนที่สามให้แคปไซซินที่ cervical vagus nerves แก่สัตว์ทดลองก่อน (pretreatment) เป็นเวลา 3-5 วัน จากนั้นทดลองให้ phenyldiguanidine และ veratrine วิธี intravenous ปรากฏว่ายังพบอาการ bradycardia, hypotension และ apnea ส่วนผลการให้แคปไซซินวิธี intravenous พบอาการนั้นน้อยมากหรือแทบไม่พบเลย สรุปได้ว่า vagal afferent fibers เป็นสื่อกลางของ cardiovascular และ respiratory chemoreflexes ซึ่งแบ่งเป็น 2 แบบ คือ พวกหนึ่ง perineural capsaicin สามารถปิดกั้นได้ อีกพวกหนึ่งไม่มีปฏิกริยาต่อแคปไซซิน แต่อาจถูกกระตุ้นได้โดย phenyldiguanidine หรือ veratrine ซึ่งชี้ให้เห็นว่าการทดลองแบบ perineural application of capsaicin อาจใช้เป็นวิธีในการศึกษาความแตกต่างของ peptide-containing vagal afferent fibers ที่ควบคุม cardiovascular และ respiratory functions ได้มีการนำแคปไซซินมาศึกษาในอวัยวะส่วนต่างๆของสัตว์ทดลองหลายชนิด ซึ่งให้ผลเกี่ยวข้องกับระบบหัวใจและหลอดเลือด มีผลทั้งกระตุ้นและกดโดยขึ้นอยู่กับชนิดของอวัยวะและตำแหน่งที่ได้รับสารนั้นๆ

ในปี 1955 Toh และคณะ ทำการศึกษาแคปไซซินกับ splanchnic circulation โดยการฉีดแคปไซซิน 10 มก. ทาง superior mesenteric artery และศึกษาผลของ

แคปไซซินขนาด 10-20 มก. ฉีดทาง femoral artery ที่ขาของแมวที่ทำให้สลบ ปรากฏว่า ผลของแคปไซซินต่อ splanchnic circulation ทำให้ความดันโลหิตของร่างกายเพิ่มสูงขึ้น แม้จะตัด vagi ตำแหน่งที่คอ แต่สามารถบล้างฤทธิ์นี้ได้โดยการตัด superior และ inferior mesenteric plexuses ส่วนผลของแคปไซซินต่อ femoral artery ทำให้เกิดการหายใจลึกและถี่ผิดปกติ (hyperpnea) ยังมีการกระตุ้นของกล้ามเนื้อหัวใจและมีผลต่อความดันโลหิต ซึ่งสามารถบล้างฤทธิ์เหล่านี้ได้โดยการตัดเส้นประสาทที่ส่งมาเลี้ยงกล้ามเนื้อ ผลที่เกิดขึ้นเหล่านี้ อาจเกิดเนื่องจากการไปกระตุ้น receptor (ที่ยังไม่ทราบแน่ชัด) ใด receptor หนึ่ง ที่ลำไส้และที่กล้ามเนื้อโครงกระดูก (skelatal musculature) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Webb-Peploe และคณะ (1972) โดยทำการฉีดแคปไซซินทาง iliac artery ทำให้เกิดผลการตอบสนองทางระบบหัวใจและหลอดเลือด ได้แก่ ความดันของหลอดเลือดแดง (aortic blood pressure) เพิ่มขึ้น เกิดการหดตัวของหลอดเลือดที่เลี้ยงอวัยวะภายใน และการคลายตัวของหลอดเลือดที่ผิวหนัง และการศึกษาของ Crayton และคณะ (1981) ฉีดแคปไซซินขนาด 1-10 มก./กก. ในสุนัขที่ทำให้สลบทาง intact donor-perfused hindlimb ปรากฏว่าทำให้ความดันของหลอดเลือดแดง อัตราการเต้นของหัวใจ cardiac output และ respiratory minute volume เพิ่มขึ้น จากการศึกษาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าไม่ได้เกี่ยวข้องกับ cutaneous และ venous receptors

Longhurst และคณะ (1980) ฉีดแคปไซซินขนาด 25-500 มก. ทาง left gastroepiploic artery ที่ไปเลี้ยงกระเพาะอาหารในสุนัขที่ทำให้สลบ พบว่าทำให้ความดันโลหิตของร่างกาย อัตราการเต้นของหัวใจ myocardial contractility และความต้านทานของหลอดเลือด (Systemic vascular resistance) เพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลกับ left ventricular end-diastolic pressure และ aortic flow แสดงว่าแคปไซซินมีผลไปกระตุ้น gastric และ perigastric receptors ทำให้เกิดการชักนำในการกระตุ้นการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด การศึกษาของ Ashton และคณะ (1982) เกี่ยวกับ reflex cardiovascular changes โดยฉีดแคปไซซินขนาด 500 มก. ทาง canine liver ในสัตว์ทดลองที่ถูกตัด venous ที่ย้อนกลับจาก inferior vena cava ส่วน venous อื่นๆที่เลี้ยงหัวใจข้างขวายังอยู่ครบ เป็นการป้องกันการหมุนเวียนของสารแคปไซซินเมื่อเข้าสู่ portal circulation ของตับ พบว่าเกิดการลดลงอย่างรวดเร็วของ left ventricular systolic pressure ความดันของหลอดเลือดแดง (arterial pressure) อัตราการเต้นของหัวใจ renal vasclar resistance และ myocardial contractility ส่วน left ventricular end-diastolic pressure ไม่มีผลเปลี่ยนแปลง เชื่อว่าเนื้อเยื่อตับมี



capsaicin-sensitive afferent endings (type C fibers) และยังมีรายงานของ Ordway และคณะ (1983) พบว่าการให้แคปไซซินทางถุงน้ำดี (gallbladder) มีผลต่อ cardiovascular reflexes โดยให้แคปไซซินทาง serosal surface ของถุงน้ำดีในแมว ที่ทำให้สลบ พบว่า ความดันของหลอดเลือดแดง อัตราการเต้นของหัวใจ myocardial contractility และ systemic vascular resistance เพิ่มขึ้น ในขณะที่การให้แคปไซซินทาง surface ของตับไม่มีผลเปลี่ยนแปลงใดๆ และได้ทำการทำทดลองในทำนองเดียวกัน แต่ใช้สาร bradykinin (endogenous algescic polypeptide) พบว่าให้ผลคล้ายๆกับการให้แคปไซซิน แสดงว่าแคปไซซิน หรือ bradykinin มีผลกระตุ้น receptors ที่อยู่บริเวณถุงน้ำดีของแมวนั้น ซึ่งทำให้มีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดผ่านทาง spinal afferent pathway

จากรายงานการศึกษาข้างต้น ส่วนใหญ่จะเป็นการศึกษาแคปไซซินในสัตว์ทดลองทั้งตัว (intact preparation) จึงมีผู้สนใจทำการศึกษาค้นคว้าผลของแคปไซซินกับอวัยวะที่แยกมาจากสัตว์ทดลอง จากการศึกษาของ Lille และ Ramirze (1935) ใน isolated cardiac tissue preparation พบว่า แคปไซซินมีผลบ้างต่อ inotropic effect ของหัวใจกับ Molnar และผู้ร่วมงาน (1969) ศึกษาผลของแคปไซซินขนาด 0.05-0.1 มก./มล. ในหัวใจห้องบนขวาที่แยกมาจากหนูตะเภา พบว่าให้ผลเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัว ถ้าให้ติดต่อกันเป็นเวลานานหรือให้ในขนาดสูงๆ ทำให้เกิด tachyphylaxis นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาผลของแคปไซซิน ในหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกมาจากหนูขาวเป็นการทดลองของ Tantipongse (1983) โดยใช้แคปไซซินขนาด 10 และ 20 มก./มล. เพื่อดูผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบน พบว่า แคปไซซินทั้ง 2 ขนาด มีผลลดอัตราการเต้นและแรงบีบตัว โดยมีผลลดอัตราการเต้นมากกว่าแรงบีบตัว และพบการเต้นผิดปกติในหลายการทดลองรวมถึงการหยุดเต้นของหัวใจด้วย อาการเหล่านี้สามารถบรรเทาได้ โดยการถ่ายเปลี่ยนสารละลายเลี้ยงเนื้อ เยื่อหัวใจหลายๆครั้ง หรือให้ catecholamine หรือกระตุ้นด้วยไฟฟ้า Atropine และ Calcium chloride ไม่สามารถลดฤทธิ์ของแคปไซซินต่ออัตราการเต้นของหัวใจ ส่วน catecholamines สามารถบรรเทาฤทธิ์กดแรงบีบตัวของหัวใจได้ นอกจากนี้ สารพวก catecholamine มีฤทธิ์ antagonize การออกฤทธิ์ของแคปไซซินในการกดอัตราการเต้นและแรงบีบตัว โดยที่ isoproterenol มีฤทธิ์มากที่สุด รองลงมาคือ Epinephrine และฤทธิ์น้อยสุด คือ Norepinephrine ซึ่งยา Propranolol สามารถบรรเทาฤทธิ์เหล่านี้ได้ สรุปได้ว่าแคปไซซินทำปฏิกิริยาที่เยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ซึ่งมีผลโดยตรงต่อหัวใจห้องบนในการกดอัตราการเต้นและแรงบีบตัว โดยการไปรบกวนหรือขัดขวางการสร้างสัญญาณ (impulse

production) และ/หรือการส่งผ่านสัญญาณใน SA node เชื่อว่ามีกลไกแตกต่างกันในการออกฤทธิ์ของแคลเซียมต่ออัตราการเต้น โดยไปรบกวนการทำหน้าที่ใน nodal cell membrane ส่วนกลไกการออกฤทธิ์ต่อแรงบีบตัว โดยการยับยั้ง mitochondrial oxidative phosphorylation ซึ่งน่าจะมีการศึกษากันต่อไป

จากรายงานการศึกษาในปัจจุบันของ Naiwatanakul (1984) เกี่ยวกับผลของแคลเซียมขนาด 0.2 , 2 และ 10 มก./มล. ร่วมกับยารักษาโรคหัวใจ 3 ชนิด คือ Propranolol Verapamil และ Procainamide ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกมาจากหนูขาว พบว่าแคลเซียมทั้ง 3 ขนาด มีฤทธิ์กระตุ้นในช่วงสั้นต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัว โดยแคลเซียมในขนาดสูงจะมีฤทธิ์กดอัตราการเต้น และแรงบีบตัวตามหลังการกระตุ้นชั่วคราวในช่วงแรก การให้ Propranolol หรือ Propranolol ร่วมกับ methysergide หรือการให้ reserpine pretreatment ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์การเพิ่มอัตราการเต้น เนื่องจากแคลเซียมได้ ผลการทดลอง Verapamil กับแคลเซียมมีปฏิกิริยาต่อต้านอย่างเด่นชัด โดยที่แคลเซียมขนาด 0.2 มก./มล. สามารถต้านฤทธิ์การกดอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของ Verapamil ขนาด 0.05 มก./มล. แม้ว่าจะให้ Verapamil ก่อนแคลเซียม 5 นาที หรือให้หลังจากฤทธิ์การกระตุ้นหัวใจของแคลเซียมลดลงเกือบหมดแล้ว ซึ่งแสดงว่าแคลเซียมไม่ได้กระตุ้นหัวใจห้องบน โดยการไปปลดปล่อย catecholamines หรือ serotonin จากแหล่งเก็บในหัวใจ แคลเซียมและ Procainamide ลดฤทธิ์ของ Verapamil ได้โดยอาจไปขัดขวาง และ/หรือไปแข่งขันกับ Verapamil ในการจับกับ binding site

กลไกของแคลเซียมต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดที่ยังไม่ทราบแน่ชัด โดยมีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับ substance P ซึ่งเป็น neurotransmitter ใน primary sensory neurons ของ baroreceptor reflex (Nagy , 1982 ; Kulakowski et al., 1983) จากการศึกษาวิธี substance P-like immunoreactivity ปรากฏว่าสามารถพบได้ที่ carotid sinus ผิวของ aortic arch, petrosal และ nodose ganglia ใน cell bodies ของ baroreceptor และ chemoreceptor nerves และ nucleus tractus solitarius ของ medulla oblongata , baroreceptor และ chemoreceptor primary afferent nerves terminate (Cuello and Kanazawa , 1978 ; Ljungdahl et al., 1978 ; Lundberg et al., 1978 ; Gillis et al., 1980 ; Helge et al., 1980)

Jessell และคณะ (1978) ศึกษาผลของแคลเซียมในการกดการหลั่ง substance P จาก primary sensory neurons ซึ่ง substance P พบได้มากที่สุดที่ terminals of

small diameter primary neurones ที่อยู่ใน substantia gelatinosa ของ dorsal horn ของ spinal cord โดยศึกษาใน cervical spinal cord ที่แยกมาจากหนูขาวตัวผู้ ฉีดแคปไซซินวิธี subcutaneous ทุกวันเป็นเวลา 5 วัน พบว่า แคปไซซินมีผลลด substance P concentration ใน dorsal horn ถึง 48% เทียบกับกลุ่มควบคุม แต่ไม่มีผลเปลี่ยนแปลง density of opiate receptor binding sites แสดงว่าฤทธิ์ของแคปไซซินไม่ได้เกี่ยวกับการทำให้ primary afferent terminals เสื่อมสภาพไป แต่อาจมีกลไกบางอย่าง โดยไปรบกวนการสร้าง (synthesis) การเก็บสะสม (Storage) หรือขบวนการเผาผลาญ (metabolism) ของ substance P และมีการศึกษา substance P-like material ว่าสามารถตรวจพบในหนูตะเภา และเส้นใยประสาทของหัวใจมนุษย์ (Reinecke et al., 1980)

Papka และคณะ (1981) ศึกษาผลของแคปไซซินต่อ substance P-immunoreactive (SP-I) nerver fibers ในหัวใจหนูตะเภา พบว่ามีผลลด SP-I material ในเส้นใยประสาทของ parietal pericardium atria และ bicuspid and tricuspid valves และพบว่าแคปไซซินยังมีผลเฉพาะต่อ SP-I fibers และมีการศึกษาเพิ่มเติมของ Papka และ Urban (1987) ถึงความสัมพันธ์ของ SP-I primary afferent cardiac nerves ต่อแคปไซซินในหนูตะเภาและหนูขาวสามารถพบ SP-I fibers ในหัวใจหนูตะเภามากกว่าในหนูขาว และยังพบได้ที่ parietal pericardium valves coronary arteries และรอบๆ cardiac ganglion cells จากผลการทดลองในหัวใจหนูตะเภาพบว่า SP-I fibers เป็นแบบ unmyelinated (C-type) nerves หรือแบบ myelinated (Ad2-type) nerves มีการศึกษาของผล substance P และแคปไซซิน ที่ส่วนชั้นกลางของ nucleus tractus solitarius ในหนูขาวและแมวพบอาการ bradycardia และ hypotension ซึ่งผลคล้ายกับผลที่เกิดจากการกระตุ้น baroreceptor afferents (Haeusler et al., 1980 a, b) แสดงให้เห็นว่า substance P เป็น neurotransmitter ที่ central terminals ของ baroreceptor และ chemoreceptor afferent nerve endings ซึ่ง substance P มีกระจายทั่วไปในระบบหัวใจและหลอดเลือด (Furness et al., 1982 b) การให้แคปไซซินแบบ acute treatment ทำให้เกิดการหลั่งของ substance P ส่วนการให้แบบ prolonged treatment มีผลลดการหลั่งของ substance P (Jessell et al., 1978 ; Yaksh et al., 1979 ; Gamse et al., 1980)

พบว่า การให้แคปไซซินกับลูกหนูขาว ทำให้เกิดการเสื่อมของ unmyelinated primary afferent fibers (Jancso, G. et al., 1977 ; Nagy et al., 1980; Scadding 1980 ; Gamse et al., 1981) และการศึกษาของ Lorez และคณะ (1981) ให้แคปไซซินแก่ลูกหนูขาวอายุ 4 อาทิตย์ก่อน (pretreatment) พบว่า แคปไซซินไม่มีผลเปลี่ยนแปลง baroreceptor reflex function ในหนูขาวที่โตเต็มที่ แม้ว่าจะพบการลดของจำนวน primary afferent substance P-containing fibers ใน rootlets ของ cranial nerves IX และ X นอกจากนี้ ยังมีรายงานของ Bond และคณะ (1982) ว่าพบการกดการตอบสนองของ Baroreceptor reflex เมื่อทำการตัด carotid ทั้ง 2 ข้าง (bilateral carotid occlusion) ในหนูขาวที่โตเต็มที่ซึ่งเคยได้รับสารแคปไซซินเมื่อตอนอายุ 4 อาทิตย์

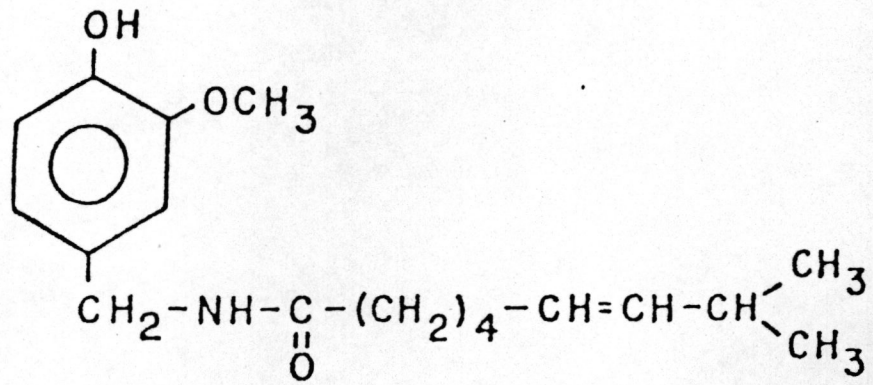
จากผลการศึกษาต่างๆ ยังไม่สามารถสรุปกลไกการออกฤทธิ์ของแคปไซซินได้อย่างแน่ชัด นอกจากสาร substance P ที่มีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับกลไกการออกฤทธิ์ของแคปไซซิน ปัจจุบันได้มีผู้ศึกษาพบว่า การออกฤทธิ์ของแคปไซซินอาจเกี่ยวข้องกับ calcitonin gene-related peptide (CGRP) ซึ่งเป็น neurotransmitter ตัวหนึ่ง สามารถพบได้ที่หัวใจ ท่อไต มดลูก และถุงน้ำดีของหนูตะเภาและมนุษย์ (Franco and Lundberg, 1985 ; Franco et al., 1987) และในหนูขาว (Sigrist et al., 1986 ; Miyauchi et al., 1989) จากการศึกษาความสัมพันธ์ของแคปไซซินกับ CGRP ต่อหัวใจของหนูตะเภา Franco and Lundberg (1985) พบว่า CGRP มีรูปแบบการตอบสนองคล้ายกับแคปไซซิน และสามารถยับยั้งการออกฤทธิ์ของ CGRP ได้ด้วย  $\beta$ -adrenoreceptor blocked ได้แก่ Metoprolol CGRPตอบสนองต่อแคปไซซินให้ผลเด่นในอัตราการเต้นมากกว่าแรงบีบตัว และเชื่อว่า CGRP ให้ผลคล้ายกับ non-adrenergic cardioexcitatory effect ของแคปไซซิน แคปไซซินไม่สามารถออกฤทธิ์ได้อีกหลังการเกิด CGRP tachyphylaxis อาจกล่าวได้ว่า CGRP หลังจาก local sensory nerves ของหัวใจเนื่องจากแคปไซซิน

เป็นที่ทราบกันดีแล้วว่าแคปไซซินมีผลเป็นเพิ่ม inotropic และ chronotropic effect (Molnar et al., 1969) และ พบว่าแคปไซซินไม่สามารถแสดงฤทธิ์ได้อีกในสัตว์ทดลองที่เคยได้รับสารนี้มาก่อน (pretreatment with capsaicin) (Miyauchi et al., 1989) ซึ่งเชื่อว่าเกิดจากการเสื่อมของ sensory nerve ในหัวใจ แคปไซซินมีผลทำให้เกิดการหลั่งสารพวก cardioactive mediators จาก chemosensitive และ cardiac nerves (Gamse et al., 1980) ในบางการทดลองพบว่าแคปไซซินเกี่ยวข้องกับการหลั่ง peptides เช่น substance P (SP) หรือ tachykinins (Gamse et al., 1981)

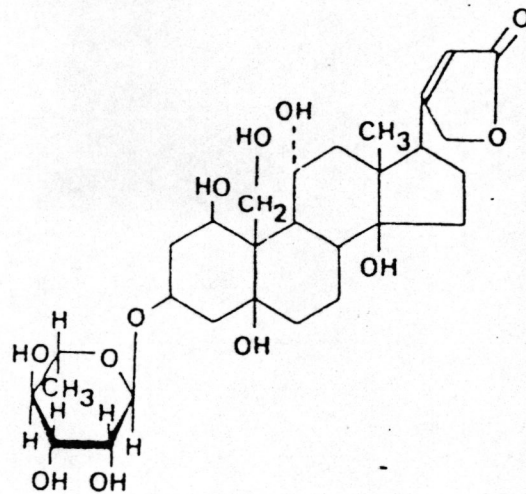
Papka และคณะ (1981) รายงานว่าพบ capsaicin-sensitive nerve และ SP-immunoreactive nerves ในหัวใจหนูตะเภา แต่รายงานของ Lundberg และคณะ (1978) กล่าวว่า substance P หรือ tachykinin ไม่มีต่อการกระตุ้นการบีบตัวของหัวใจ ซึ่งการศึกษาในปัจจุบันนี้ได้มีผู้ให้ความสนใจที่ CGRP ซึ่งสามารถพบได้ทั่วไปใน sensory nerves (Rosenfeld et al., 1983) จากการศึกษาทาง Immunohistochemical แสดงให้เห็นว่าสามารถพบ CGRP-like immunoreactivities และ SP-like immunoreactivities ที่ sensory nerves เดียวกันใน spinal ganglia และพบได้ในหัวใจหนูตะเภา

การศึกษาของ Franco และ Lundberg (1985, 1987) แสดงให้เห็นว่าแคปไซซิน ออกฤทธิ์ต่อการบีบตัวของหัวใจ โดยการกระตุ้นให้เกิดการหลั่งสาร CGRP จาก Sensory nerve และเกี่ยวข้องกับ Sensory nerve ด้วย แคปไซซินไม่สามารถออกฤทธิ์ได้นาน อาจเนื่องจากการเสื่อมของ postjunctional mechanism ทั้งแคปไซซิน และ CGRP ในหัวใจห้องล่าง ให้ผลเด่นทางอัตราการเต้นมากกว่าแรงบีบตัว และพบ CGRP-immunoreactivity nerves ใน myocardium ของหัวใจห้องบนขวา มากกว่าหัวใจห้องล่างซ้าย Saito และคณะ (1986) ศึกษาเกี่ยวกับ CGRP ในหัวใจห้องบนขวาของหนูตะเภา พบว่า CGRP เป็น neurotransmitter ของ cardioacceleratory nonadrenergic noncholinergic (NANC) nerves และจากการศึกษาของ Miyauchi และคณะ (1987) ถึงผลของแคปไซซินกับ NANC nerve ในหัวใจห้องบนขวาของหนูตะเภา พบว่า CGRP เป็น neurotransmitter ของ intracardiac NANC nerves และการที่แคปไซซินแสดงฤทธิ์เพิ่ม inotropic และ chronotropic โดยอาศัยการหลั่ง CGRP จาก NANC nerves ใน หัวใจ

จากรายงานข้างต้นเป็นการศึกษาแคปไซซินกับ CGRP ในหนูตะเภา ส่วนในหนูขาวก็มี การศึกษาหลายการทดลองซึ่งให้ผลคล้ายกับในหนูตะเภา แคปไซซินมีผลต่อหัวใจห้องบนขวาของ หนูขาว โดยการหลั่ง endogenous CGRP และเมื่อ endogenous CGRP ลดลงก็มีผลให้ เพิ่ม inotropic และ chronotropic ลดลงด้วย (Sigrist et al., 1986; Miyauchi et al., 1989) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาของ Schiebinger และ Santora (1989) เกี่ยวกับการกระตุ้นการหลั่ง Atrial Natriuretic Peptide (ANP) ในหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว โดย CGRP พบว่ามีผลกระตุ้นการหลั่ง ANP โดยทำปฏิกิริยากับ adenylyl cyclase ได้เป็น cAMP และมีผลให้ atrial content of cAMP เพิ่มขึ้น (Sigrist et al., 1986) มีผู้ให้ความสนใจศึกษาเกี่ยวกับแคปไซซินเพื่อที่จะได้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ พบว่า มีจุดที่น่าจะ เป็นไปได้ ซึ่งต้องอาศัยการศึกษาเพื่อพิสูจน์ต่อไป



चित्र १ CAPSAICIN



चित्र २ OUABAIN

ประวัติความเป็นมาของอ้วเบน

อ้วเบน (Ouabain) เป็นยาในกลุ่ม Cardiac Glycosides ซึ่งเป็นสารที่มีฤทธิ์ต่อหัวใจทำให้ทำงานดีขึ้น glycosides เป็นสารที่รู้จักกันมานานแล้ว (รูป ข) อ้วเบนเป็นสารที่ได้จากพืชพวก Strophanthus gratus ส่วนของเมล็ด สารนี้มีฤทธิ์เด่นในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ (positive inotropic) โดยมีผลเป็น  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase inhibitor เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของอิมออนภายในเซลล์ (Goth, 1972; Akera and Brody, 1978; Hayward and Hamer, 1979; Fozzard and Sheets, 1985; Rathore et al., 1986) ซึ่งเชื่อว่า  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase เป็น receptor ของ digitalis และ cardiotonic agents ในการแสดงฤทธิ์ inotropic action Godfraind (1973) ศึกษาการออกฤทธิ์ของ digitoxin ในชั้นเนื้อเยื่อมนุษย์ (Muller, 1965; Langer, 1972) ผลการศึกษาทางคลินิกพบว่า การตอบสนองต่อ digitoxin ขึ้นอยู่กับตำแหน่งการบริหารยา และชั้นของโรคในผู้ป่วยแต่ละคนด้วย ซึ่งการศึกษาในสัตว์ทดลอง การให้ผลของ Cardiac Glycosides ขึ้นอยู่กับสภาพในขณะทำการทดลอง อ้วเบนมีผลเพิ่มการหมุนเวียนของ โลหิต (blood flow) การศึกษา Cardiac Glycosides ในอวัยวะที่แยกมาจากสัตว์ทดลอง พบว่า อ้วเบน  $10^{-9}$  ก./มล. ให้ผลเพิ่ม inotropic effect เล็กน้อยในหัวใจห้องบนที่แยก มาจากหนูตะเภา และการให้ในปริมาณสูงๆ ทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) ที่แยกมาจากหนูตะเภา นอกจากนี้ พบว่าในหัวใจมนุษย์มีความไวต่อ digitoxin มากกว่าหัวใจหนูตะเภาเล็กน้อย โดยวัดจากค่า  $\text{ED}_{50}$  ของการยับยั้ง  $^{42}\text{K}$  uptake ในคนมีค่า  $4 \times 10^{-8}$  M ส่วนในหนูตะเภาเป็น  $2 \times 10^{-7}$  M (Godfraind et al., 1973)

การศึกษาในสัตว์ทดลองแบบ intact พบว่า Cardiac Glycosides มีผลเพิ่ม idioventricular pacemaker activity และในการศึกษาแบบ in vitro มีผลเพิ่ม diastolic depolarization ของ Purkinje fibers นอกจากนี้ Norepinephrine และ Epinephrine ให้ผลเพิ่ม automaticity ของ Purkinje fibers จากการศึกษาถึงผลของ Epinephrine (sympathomimetic amine) ร่วมกับ digitalis ในสุนัข พบว่าทำให้เกิด ectopic ventricular activity Moreland และคณะ (1963) รายงานว่า Reserpine มีผลลดความสามารถในการออกฤทธิ์ของ Cardiac Glycosides ในหัวใจสุนัข ซึ่งมีผู้ให้ความสนใจในจุดนี้ จากรายงานการศึกษาของ Tse และ Han (1974) เกี่ยวกับปฏิกิริยา

ซึ่งกันและกันระหว่างอ้วเบนกับ Epinephrine ต่อ diastolic depolarization ของ canine purkinje fibers วัดโดยวิธี microelectrode พบว่าเมื่อให้อ้วเบนเดี่ยวๆมีผลลด diastolic depolarization อย่างช้าๆ แต่เมื่อให้อ้วเบนร่วมกับ Epinephrine กลับมีผลเพิ่ม diastolic depolarization และ diastolic potential มากถึง 2-3 เท่า ของผลการให้อ้วเบนเดี่ยวๆ อาจเป็นผลการเร่ง spontaneous activity ใน Purkinje fiber ซึ่ง Epinephrine มีผลต่อ diastolic depolarization น้อยมาก และพบว่า Propranolol สามารถขัดขวางการออกฤทธิ์ของ Epinephrine แต่ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ อ้วเบน แสดงให้เห็นว่า Epinephrine มีผลเสริมฤทธิ์ของอ้วเบนในการชักนำต่อ automaticity ของ Purkinje fibers เพิ่มมากขึ้น โดยการไปกระตุ้น  $\beta$ -receptors

เป็นที่ทราบกันแล้วว่ายาพวก Cardiac Glycoside ในปริมาณสูง (สูงกว่า Therapeutic dose) จะทำให้เกิดพิษ (toxicity) ซึ่งเชื่อว่าเกี่ยวข้องกับอ็อนภายในเซลล์ จากการศึกษาของ Angkapindu (1974) เกี่ยวกับฤทธิ์ของอ้วเบน 1 มคก./มล. กับผลของ อ็อน 3 ชนิด คือ  $K^+$ ,  $Ca^{++}$  และ  $Mg^{++}$  ต่อหัวใจของตัวอ่อนไก่อายุ 48 ชั่วโมง พบว่า ปริมาณ  $K^+$  มากจะทำให้ความเป็นพิษของอ้วเบนลดน้อยลง (Bachmaier et al., 1985) ส่วน  $Ca^{++}$  จะเสริมฤทธิ์ของอ้วเบน โดยปริมาณ  $Ca^{++}$  มากจะทำให้ความเป็นพิษของอ้วเบนยิ่งมากขึ้น สำหรับ  $Mg^{++}$  ไม่มีผลต่อความเป็นพิษของอ้วเบน จากรายงานของ Bodemann (1981) เสนอว่า Cardiac Glycosides ออกฤทธิ์โดยการจับกับ binding site เชื่อว่า  $Na^+/K^+$  pump เป็น receptor ในการควบคุมการบีบตัวของหัวใจ แต่การศึกษาของ Arletti และคณะ (1983) เกี่ยวกับผล เพิ่ม inotropic effect ของอ้วเบนในหัวใจห้องบนและล่าง ของหนูขาว และหนูตะเภาที่เคยได้รับ Cycloheximide มาก่อน (20 มก./กก. ทาง intraperitoneal 3 ชั่วโมงก่อนทดลอง) รายงานว่าการออกฤทธิ์ของอ้วเบนเกี่ยวข้องกับการ กระตุ้นการสร้างโปรตีนบางชนิด นอกจากนี้ มีข้อมูลเสนอว่าอ้วเบนมีผลยับยั้ง Stimulation repolarization phase (SRP) เนื่องจาก Adrenaline (ซึ่งเป็นตัวกระตุ้น electrogenic sodium pump) ในหัวใจห้องบนหนูขาว จากการทดลองและรายงานของ Kennedy และ Seifen (1989) สันนิษฐานว่าการลดลงของ  $Na^+/K^+$  ATPase จะช่วยเสริมฤทธิ์ของ digoxin ในกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว และการศึกษาถึงผลของ อ้วเบนในหัวใจที่แยกมาจากหนูตะเภา ให้ผลในทำนองเดียวกัน อ้วเบนจะจับกับ binding site ต่อ  $Na^+/K^+$  ATPase แสดงฤทธิ์ เพิ่ม inotropic effect (Temma and Akera, 1982)



การศึกษาของ Finet และคณะ (1983) ในหัวใจหนูขาวรายงานว่าอ้วเบนมีฤทธิ์ต่อหัวใจห้องล่างมากกว่าหัวใจห้องบน โดยอ้วเบนเพิ่ม systolic tension ในหัวใจห้องล่างได้สูงสุดถึง 30% ส่วนในหัวใจห้องบนเพิ่มขึ้นสูงสุดเพียง 5% Gupta และคณะ (1986) ศึกษาถึงความสัมพันธ์ในการตอบสนองต่อ Cardiac Glycosides ในเซลล์สัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมหลายชนิด ได้แก่ มนุษย์ , ลิง , หนูถีบจักร , Syrian hamster และ Chinese hamster พบว่าความใกล้ชิดทางสายพันธุ์จะให้ผลตอบสนองต่อ Cardiac Glycosides คล้ายกัน เช่น มนุษย์ กับลิง หรือหนูถีบจักร, Syrian hamster และ Chinese hamster กล่าวได้ว่าการตอบสนองต่อ Cardiac Glycoside ในสัตว์แต่ละชนิดมีความแตกต่างกันได้ การให้อ้วเบนทาง intracarotid ในสุนัขต่อความต้านทานของหลอดเลือด โดยที่อ้วเบนในขนาดสูงจะทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) อาศัยกลไกทาง neurogenic mechanism ส่วนอ้วเบนขนาดต่ำ พบการคลายตัวของหลอดเลือด (dilatation) เป็นผลจาก carotid bifurcation (Lopez et al., 1988) จากการศึกษาของ Khatter และคณะ (1986) ใช้ยากลุ่ม Slow  $Ca^{++}$  Channel Blockers ได้แก่ verapamil และ nifedipine ป้องกันการเกิดความเป็นพิษจากยา Cardiac Glycosides ในหัวใจที่แยกมาจากหนูตะเภา ซึ่งเชื่อว่า  $Ca^{++}$  เป็นตัวการหนึ่งซึ่งทำให้เกิดความเป็นพิษของ Cardiac Glycoside พบว่า nifedipine มีฤทธิ์มากกว่า verapamil และมีการศึกษาการออกฤทธิ์ของอ้วเบนกับ isoproterenol ( $\beta$ -adrenergic agonist) ซึ่งสามารถ 2 ตัวนี้ให้ผล (+) inotropic effect แต่มีกลไกต่างกัน คือ อ้วเบนอาศัยกลไกการเพิ่มระดับ  $Ca^{++}$  โดยการยับยั้ง sarcolemmal sodium pump ส่วน isoproterenol มีกลไกเพิ่มระดับ cyclic AMP เป็นการเพิ่ม sarcolemmal  $Ca^{++}$  - channel แบบ slow inward flux (Lorell et al., 1988)

จากการศึกษาที่ผ่านรูปแบบการออกฤทธิ์ของแคปไซซินแบ่งออกได้เป็น 2 ระยะ คือ ในระยะแรกจะเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ และตามด้วยการกดทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจในเวลาต่อมา (แคปไซซินในขนาดสูงๆจะพบการกดทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัว) ซึ่งการออกฤทธิ์ของอ้วเบนจะเป็นไปในลักษณะค่อยๆเพิ่มขึ้นแล้วเพิ่มมากสุดในช่วงท้ายและสามารถงอกฤทธิ์การเพิ่มได้นาน จึงเป็นจุดที่น่าสนใจในการนำสาร 2 ตัวมาศึกษาร่วมกัน เพื่อดูว่าการออกฤทธิ์ของแคปไซซินในช่วงแรกที่เพิ่มอัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบน

ขวาและซ้ายนั้นมีผลต่อการออกฤทธิ์ของอ้วเบนหรือไม่ และในช่วงท้ายที่มีการกดอัตราการเดินทางและแรงบีบตัวของหัวใจนั้น อ้วเบนสามารถ antagonize ฤทธิ์การกดหรือมีผลเช่นไร