บทที่ 3

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

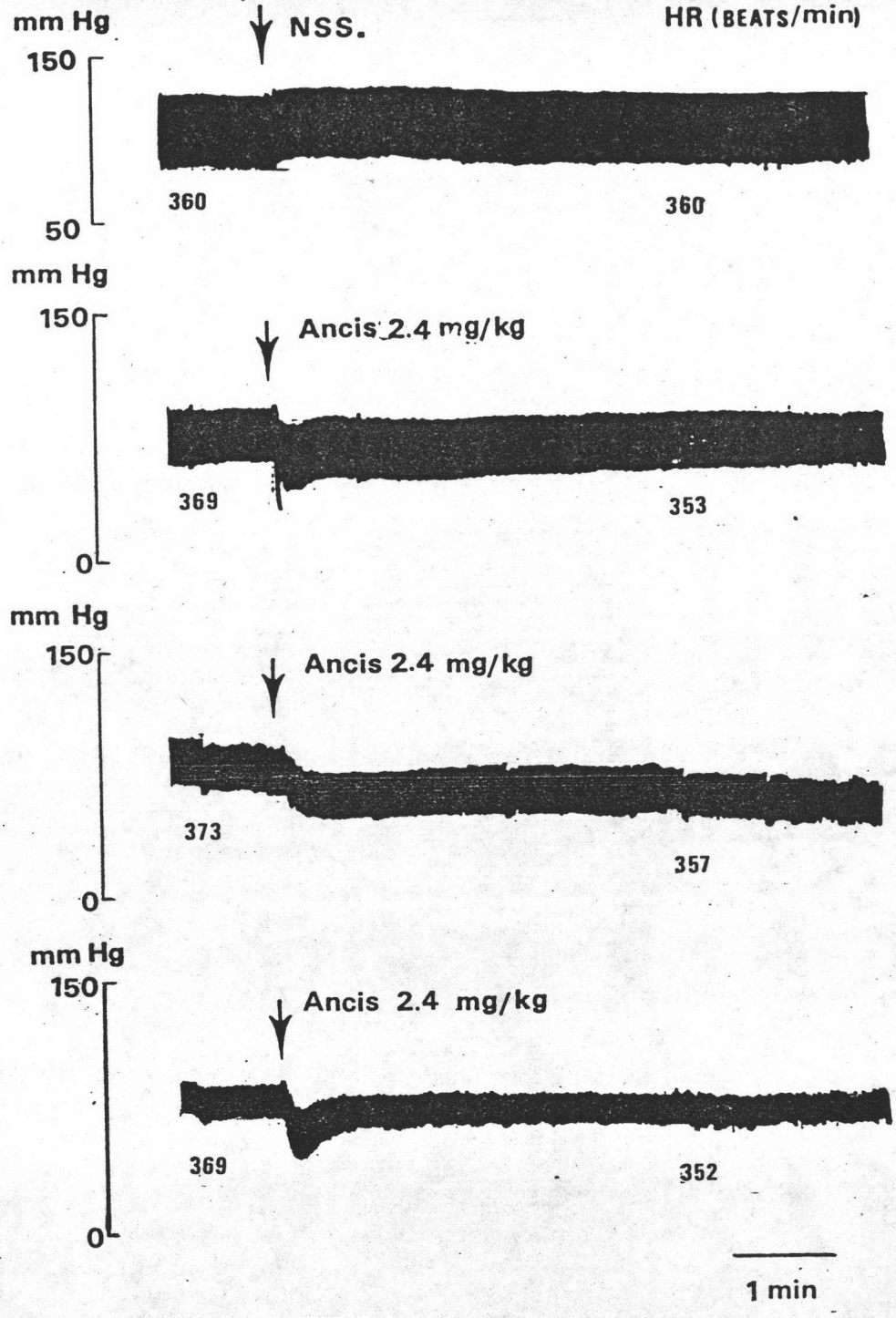
ผลการทดลอง

1. ฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อความดันเลือด

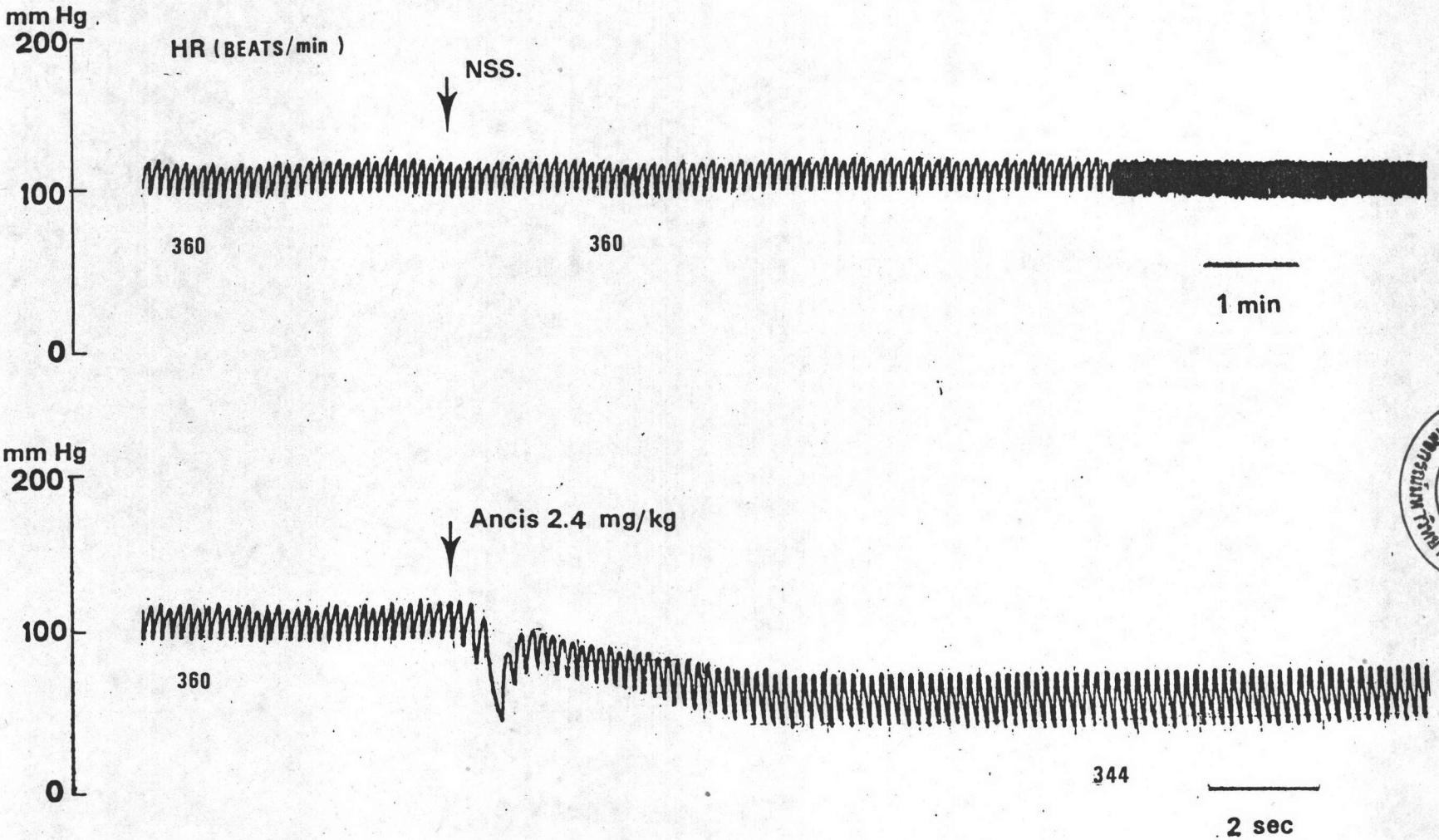
1.1 ผลต่อความดันเลือดในหนูขาว

ในการทดลองนี้จะบันทึกดูการเปลี่ยนแปลงความดันซิสโตลิค (systolic blood pressure), ความดันไดแอสโตลิค (diastolic blood pressure) และอัตราการเต้นของหัวใจ จากผลการทดลองในกลุ่มที่ 1 ซึ่งให้แอนซิสโตรเทคโตรีนเรียงกัน 4 ขนาด คือ 0.3, 0.6, 1.2 และ 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมตามลำดับในทุก 30 นาที พบว่าแอนซิสโตร-เทคโตรีนทำให้ความดันซิสโตลิคและความดันไดแอสโตลิคลดลงตามเวลาและขนาดของสารที่ให้ (dose-related) (รูปที่ 4 และ 5) โดยลดความดันไดแอสโตลิคมากกว่าความดันซิสโตลิค ได้รวบรวมผลการทดลองทั้งหมดในหนูขาว 10 ตัว แสดงเป็นกราฟรูป 6 เปรียบเทียบผลการทดลองในกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุม ซึ่งอยู่ในเงื่อนไขของเวลาและสภาวะของการทดลองเหมือนกันโดยให้น้ำเกลือ (pH 5.5) แทนแอนซิสโตรเทคโตรีนที่ช่วงเวลาต่าง ๆ ในปริมาณที่เท่ากัน พบว่าหนูในกลุ่มทดลองจะมีความดันซิสโตลิคลดลง 4.9 $\pm$ 2.8, 9.7 $\pm$ 3.9, 11.9 $\pm$ 6.9 และ 17.3 $\pm$ 7.4% ตามลำดับของขนาดของสารที่ให้ในนาทีที่ 30, 60, 90 และ 120 ตามลำดับ และความดันไดแอสโตลิคลดลง 9.3 $\pm$ 3.4, 13.7 $\pm$ 5.1, 16.2 $\pm$ 9.1 และ 21.1 $\pm$ 8.3% ตามลำดับของขนาดของสารทดลองที่ให้เช่นกัน ในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจลดลง 1.22 $\pm$ 1.9, 2.21 $\pm$ 2.5, 1.5 $\pm$ 1.06 และ 2.06 $\pm$ 1.9% ตามลำดับของขนาดของสารในช่วงเวลาเดียวกัน เมื่อพิจารณาผลการเปลี่ยนแปลงในช่วงเวลา 5 นาทีภายหลังจากการให้แอนซิสโตรเทคโตรีนขนาดสูง ๆ คือ 1.2 และ 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่ามีผลลดความดันเลือดอย่างชัดเจนทันทีหลังจากฉีดสารเข้าทางหลอดเลือดดำ ผลการทดลองบันทึกในนาทีที่ 5 พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีน 1.2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมทำให้ความดันซิสโตลิคและความดันไดแอส-โตลิคลดลง 11.54 $\pm$ 4.7 และ 15 $\pm$ 5.8% ตามลำดับ หลังจากให้แอนซิสโตรเทคโตรีน 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่าความดันซิสโตลิคลดลง 14.39 $\pm$ 6.89% ในขณะที่ความดัน

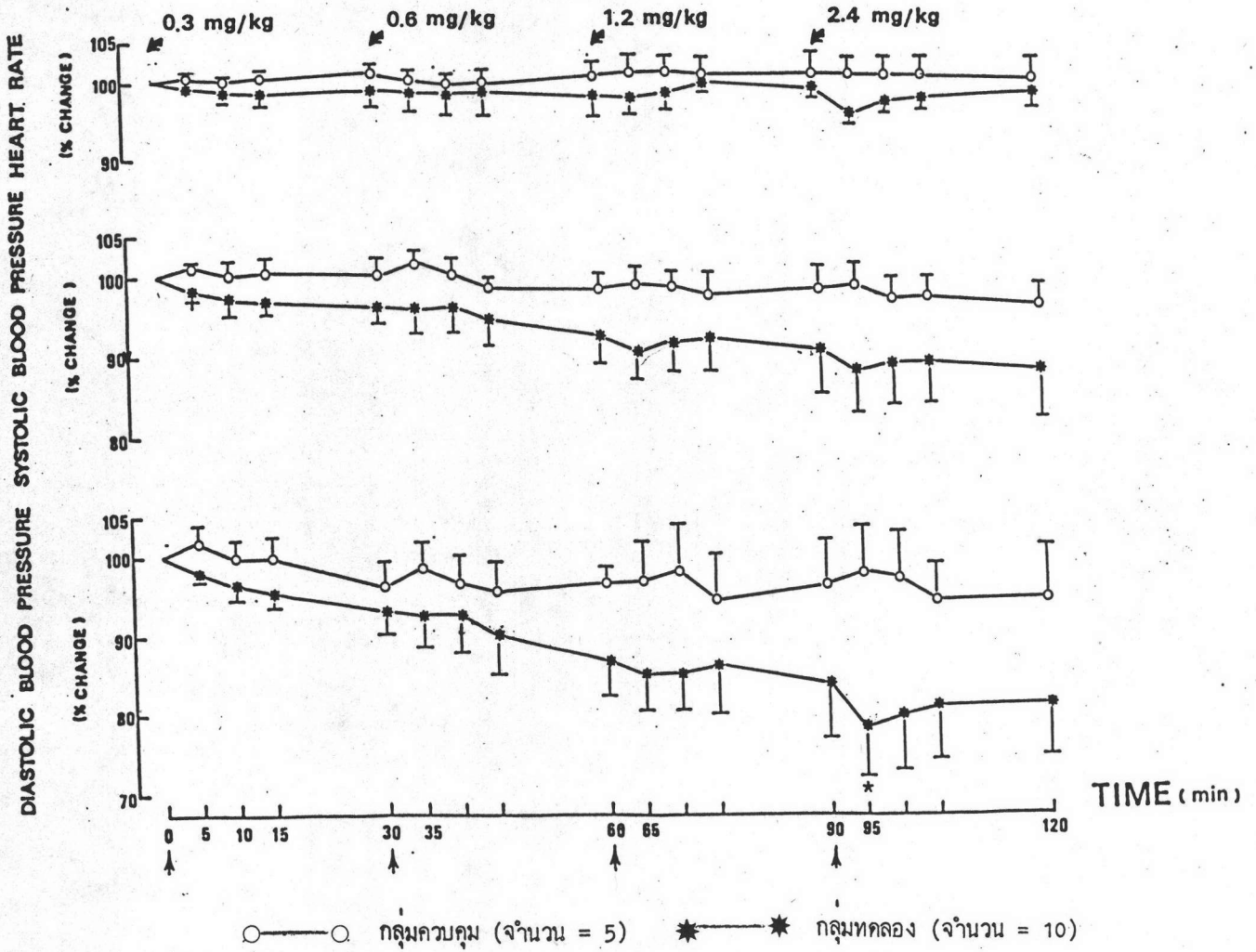
011892



รูปที่ 4 บันทึกผลการทดลองที่แสดงการลดลงของความดันเลือดหนูขาวด้วยแอนซิสโตรเทคโตรีน 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ที่ให้เข้าทางหลอดเลือดดำเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (รูปบนสุด) ซึ่งให้น้ำเกลือ (normal saline, NSS.) ในปริมาณและเวลาที่เท่ากัน ตัวเลขที่อยู่ใต้ tracing หมายถึงอัตราการเต้นของหัวใจต่อนาที



รูปที่ 5 บันทึกการทดลองที่แสดงฤทธิ์ในการลดความดันเลือด และอัตราการเต้นของหัวใจในเงื่อนไขเดียวกับการทดลองในรูป 4



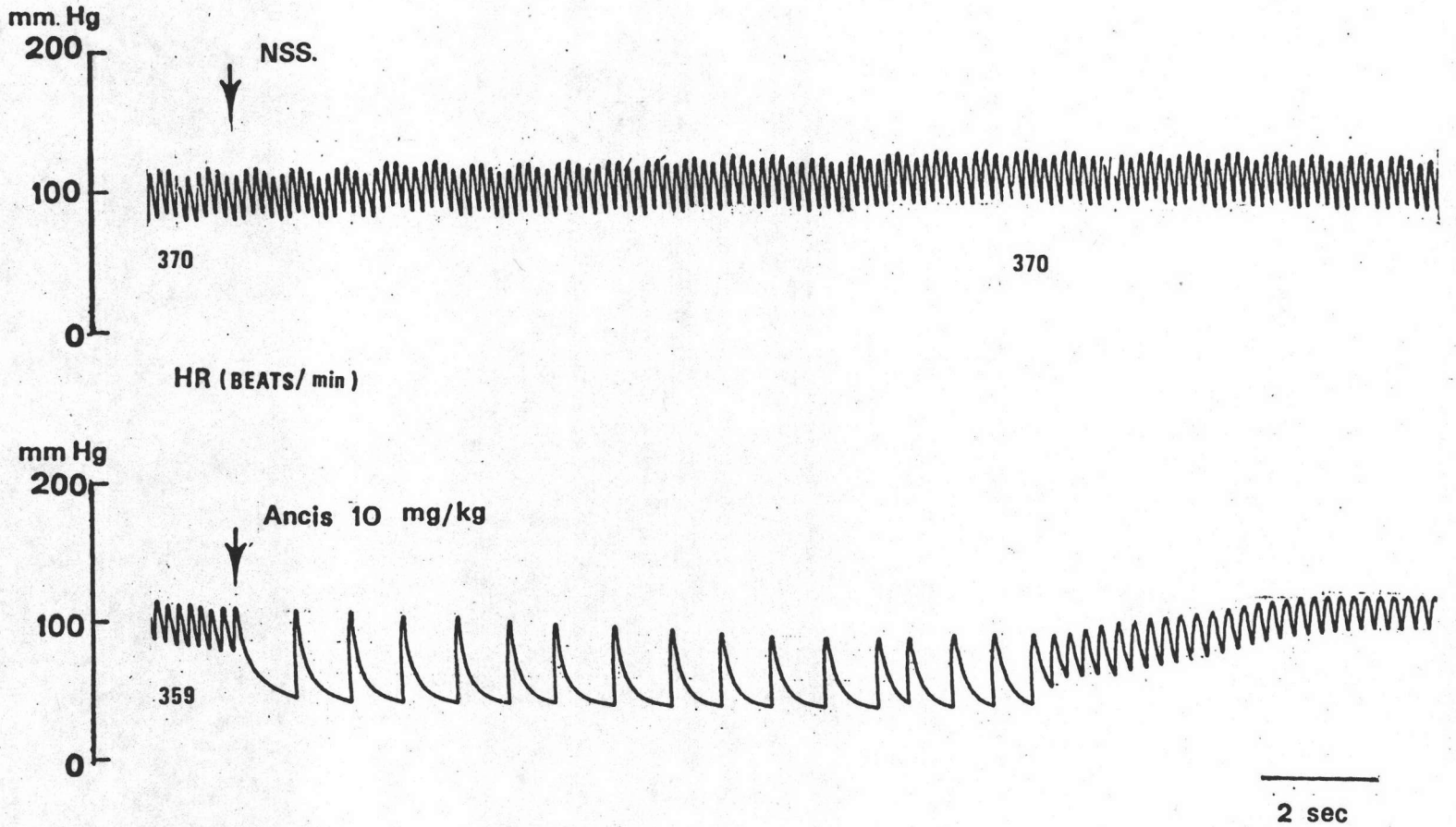
รูปที่ 6 กราฟแสดงผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันซิสโตลิค, ความดันไดแอสโตลิคของหนูขาวตามขนาดของสารทดลองและเวลา บันทึกผลการทดลองหลังจากการให้แอนซิสโตรเทคโตรีน 0.3, 0.6, 1.2 และ 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเป็นเวลา 30 นาทีตามลำดับ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ในลักษณะร้อยละของการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้น แต่ละจุดในกราฟแสดง $\bar{x} \pm$ S.E.M.

* แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

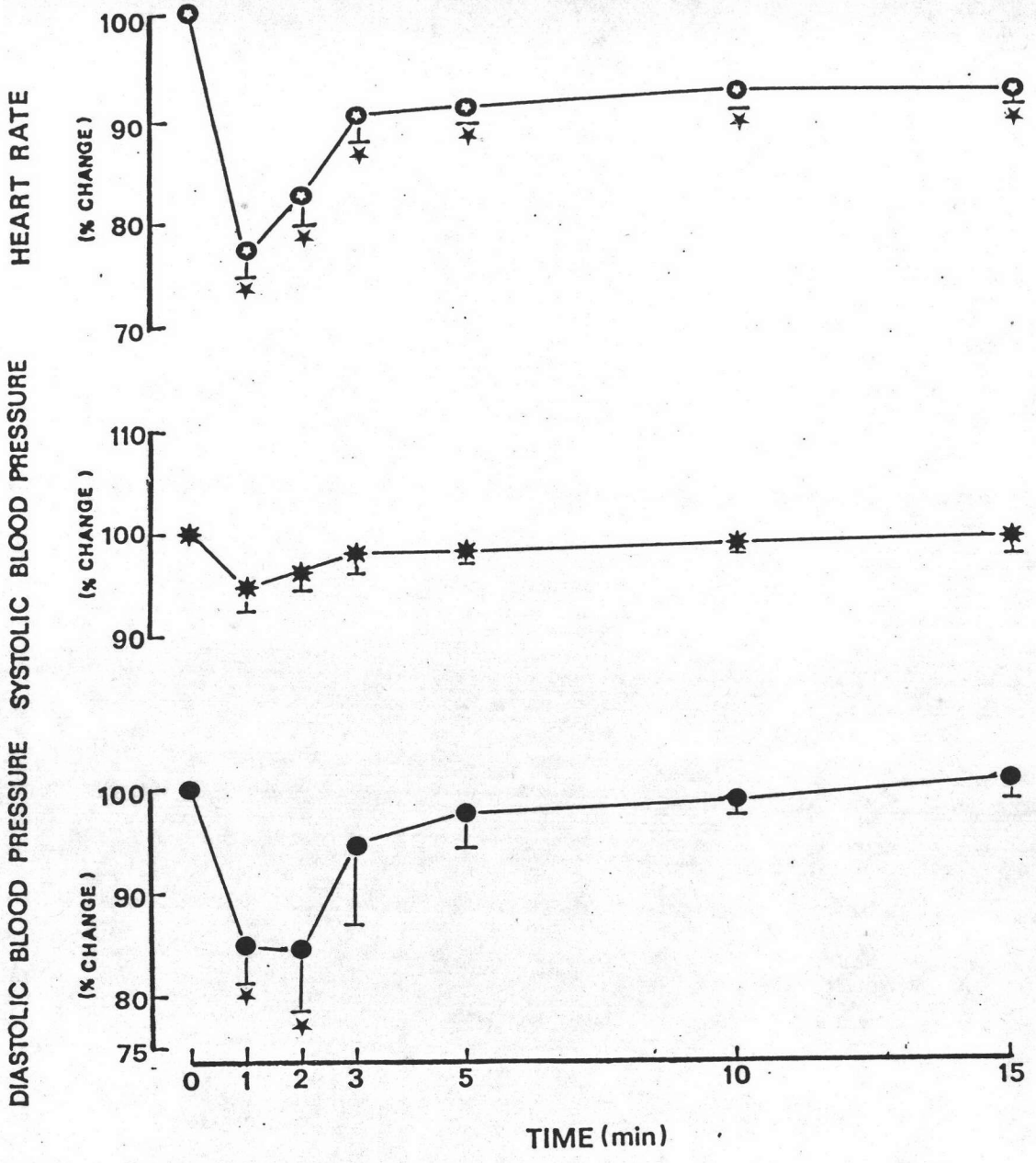
ไดแอสโตลิคและอัตราการเต้นหัวใจลดลงต่ำสุด 22.6 ± 7.04% และ 4.43 ± 1.5% ตามลำดับ ซึ่งการเปลี่ยนแปลงที่เด่นชัดของความดันไดแอสโตลิคเฉพาะนาทีที่ 5 เป็นการลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) หลังจากนั้นสัตว์ทดลองจะมีการปรับตัวให้ค่าความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจสูงขึ้น (รูป 4, 5, 6)

เพื่อที่จะศึกษาถึงฤทธิ์รุนแรงของแอนชิสโตรเทคโตรีนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งทำการทดลองในสัตว์ทดลองกลุ่มที่ 2 ซึ่งให้สารขนาด 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม แล้วบันทึกดูการเปลี่ยนแปลงต่าง ๆ เป็นระยะเวลา 15 นาที (รูป 7, 8) พบว่าความดันชิสโตลิค, ความดันไดแอสโตลิค และอัตราการเต้นของหัวใจลดลงทันทีหลังจากให้สารในระยะเวลา 3 นาที ความดันไดแอสโตลิค และอัตราการเต้นของหัวใจลดลงต่ำสุดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ความดันไดแอสโตลิคลดลง 64.6 ± 4.8% อัตราการเต้นของหัวใจลดลง 74.2 ± 2.86% ในขณะที่ความดันชิสโตลิคลดลงเพียง 13.0 ± 8.8% และ pulse pressure กว้างขึ้น 15.9 ± 6.5% หลังจากนั้นสัตว์ทดลองจะเริ่มปรับค่าความดันเลือด และอัตราการเต้นของหัวใจค่อย ๆ สูงขึ้นโดยที่ในนาทีที่ 15 พบว่าค่าความดันเลือดปรับตัวใกล้เคียงค่าปกติ แต่อัตราการเต้นของหัวใจมีค่าต่ำกว่าอัตราการเต้นของหัวใจก่อนการทดลองอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูป 8)

ในการศึกษาผลต่อความดันเลือดเมื่อให้แอนชิสโตรเทคโตรีนร่วมกับโปรปรานอรัล 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ก่อนการทดลอง 10 นาที พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในขณะที่ความดันชิสโตลิคและความดันไดแอสโตลิคช่วงหลังจากการให้โปรปรานอรัลไม่แตกต่างกับช่วงก่อนให้สารอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากรูป 9 และ 10 แสดงผลการทดลองของกลุ่มทดลองเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในเวลา 30 นาที ได้พบการเปลี่ยนแปลงในความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจหลังจากให้แอนชิสโตรเทคโตรีน 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในลักษณะเช่นเดียวกับผลการทดลอง 2 กลุ่มข้างต้นคือ พบการเปลี่ยนแปลงในความดันไดแอสโตลิคมากกว่าความดันชิสโตลิค ผลการทดลองบันทึกในนาทีที่ 3 พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจลดลง 7.06 ± 2.2% ซึ่งเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้โปรปรานอรัลร่วมกับน้ำเกลือ (pH 5.5) จะแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ความดันชิสโตลิคและไดแอสโตลิคลดลง 2.84 ± 1 และ 7.22 ± 1.1% ตามลำดับ การลดลงของความดันไดแอสโตลิคในนาทีที่ 3 และ 5 (ลดลง 5.52 ± 1.7%) แตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่

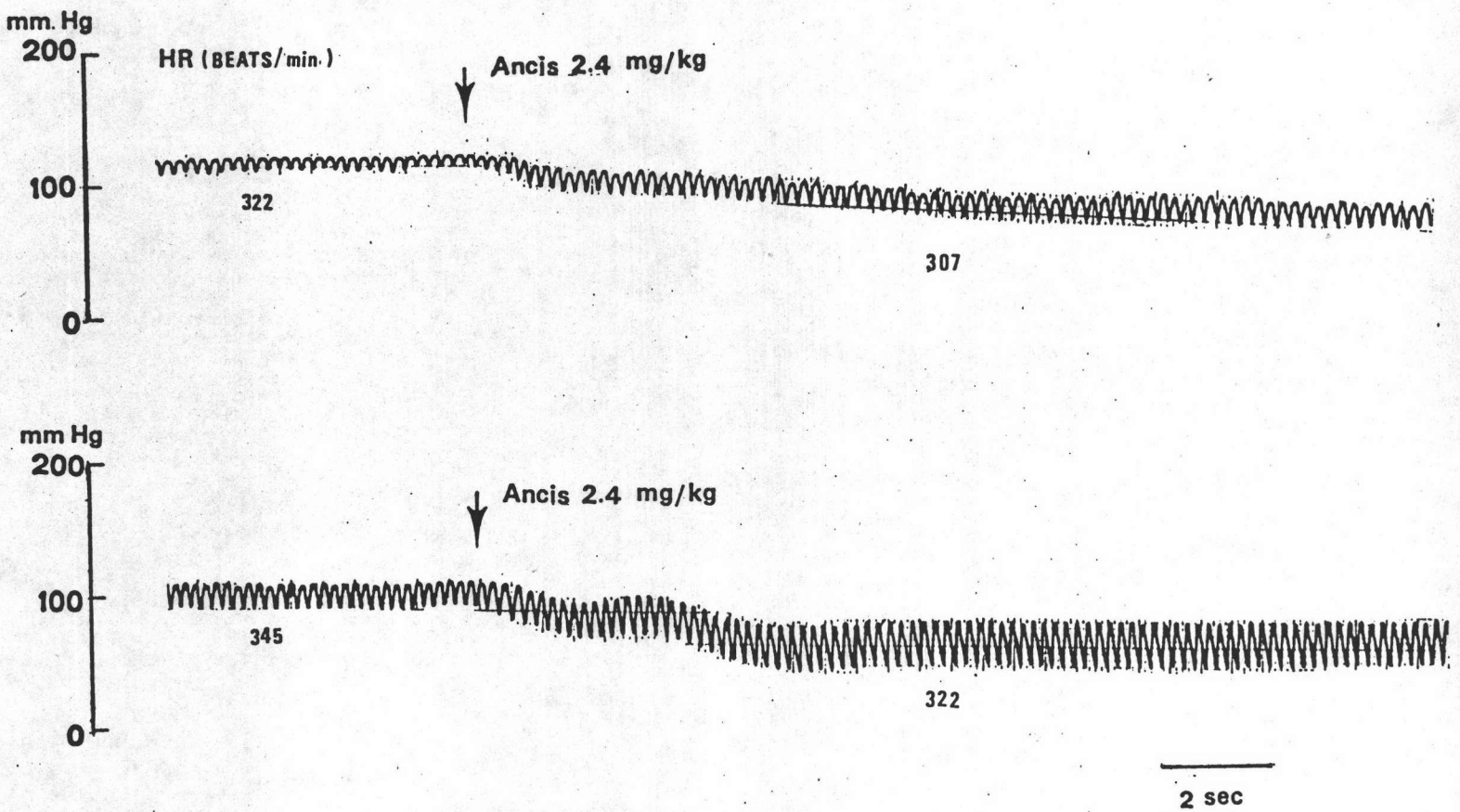


รูปที่ 7 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อการลดความดันเลือด และอัตราการเต้นของหัวใจภายหลังจากการให้สาร 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของหนูขาว เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้น้ำเกลือ (NSS.) ตัวเลขล่างต่อ tracing แสดงถึงอัตราการเต้นของหัวใจ

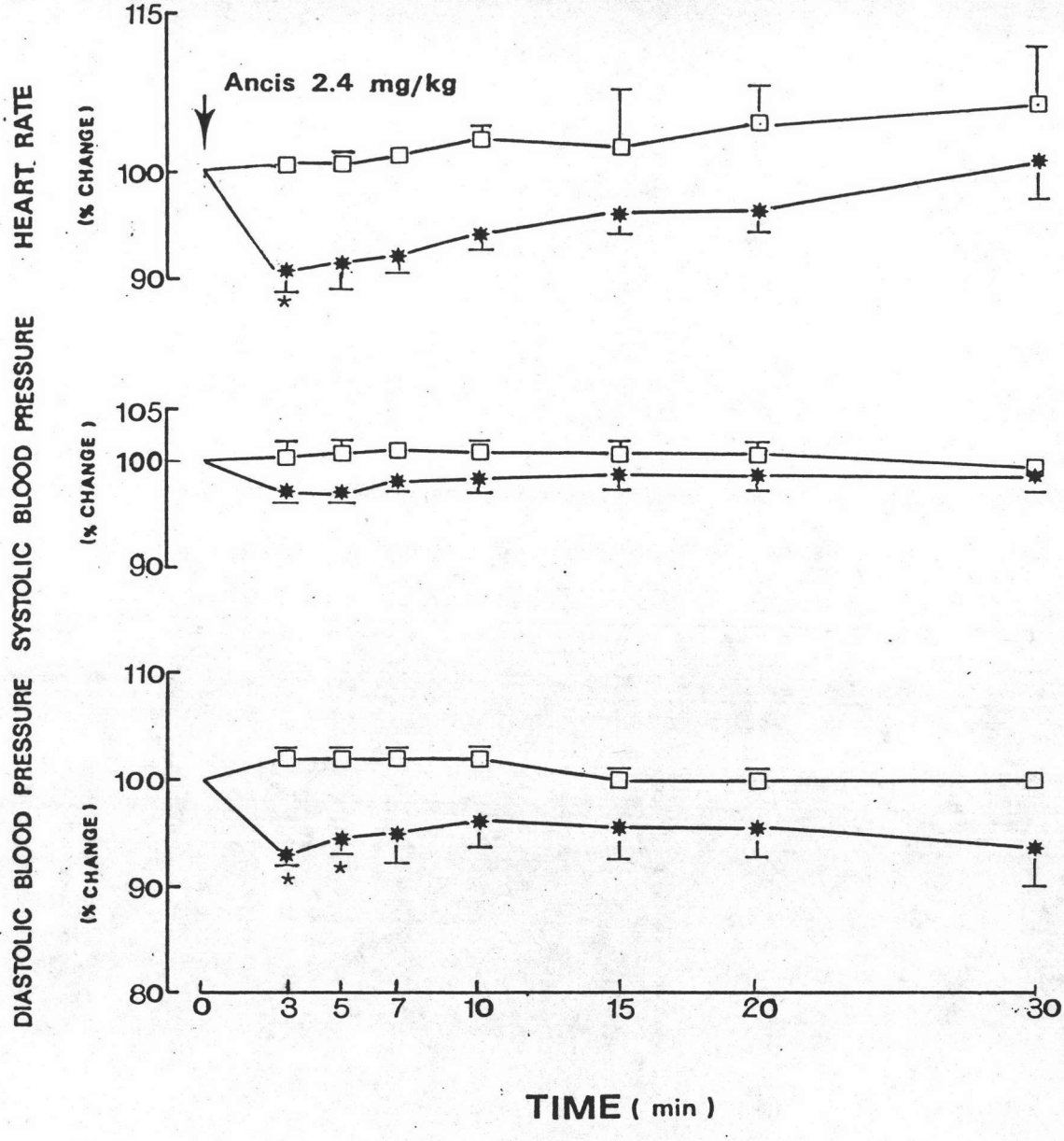


รูปที่ 8 แสดงผลร้อยละของความแตกต่างของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่ออัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันซิสโตลิค และความดันไดแอสโตลิคของหนูขาว ภายหลังจากการให้สาร 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำ บันทึกการเปลี่ยนแปลงใน 15 นาที แต่ละจุดในกราฟหมายถึง $\bar{x} \pm$ S.E.M. (จำนวน = 6)

* แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)



รูปที่ 9 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัลต่อความดันเลือดของหนูขาว บันทึกขณะให้แอนซิสโตรเทคโตรีน 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ภายหลังจากการให้โปรปรานอรัลนาน 10 นาที ตัวเลขใต้ tracing แสดงถึงอัตราการเต้นของหัวใจ



□——□ กลุ่มควบคุม (จำนวน = 4) ✱——✱ กลุ่มทดลอง (จำนวน = 7)

รูปที่ 10 กราฟแสดงถึงร้อยละของความเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันซิสโตลิค และความดันไดแอสโตลิคที่เกิดขึ้นหลังจากการให้แอนซิสโตรเทคโตรีน 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมร่วมกับโปรปรานอรัล (0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้น้ำเกลือร่วมกับโปรปรานอรัลในขนาดและเวลาที่เท่ากัน แต่ละจุดในกราฟหมายถึง $\bar{x} \pm$ S.E.M.

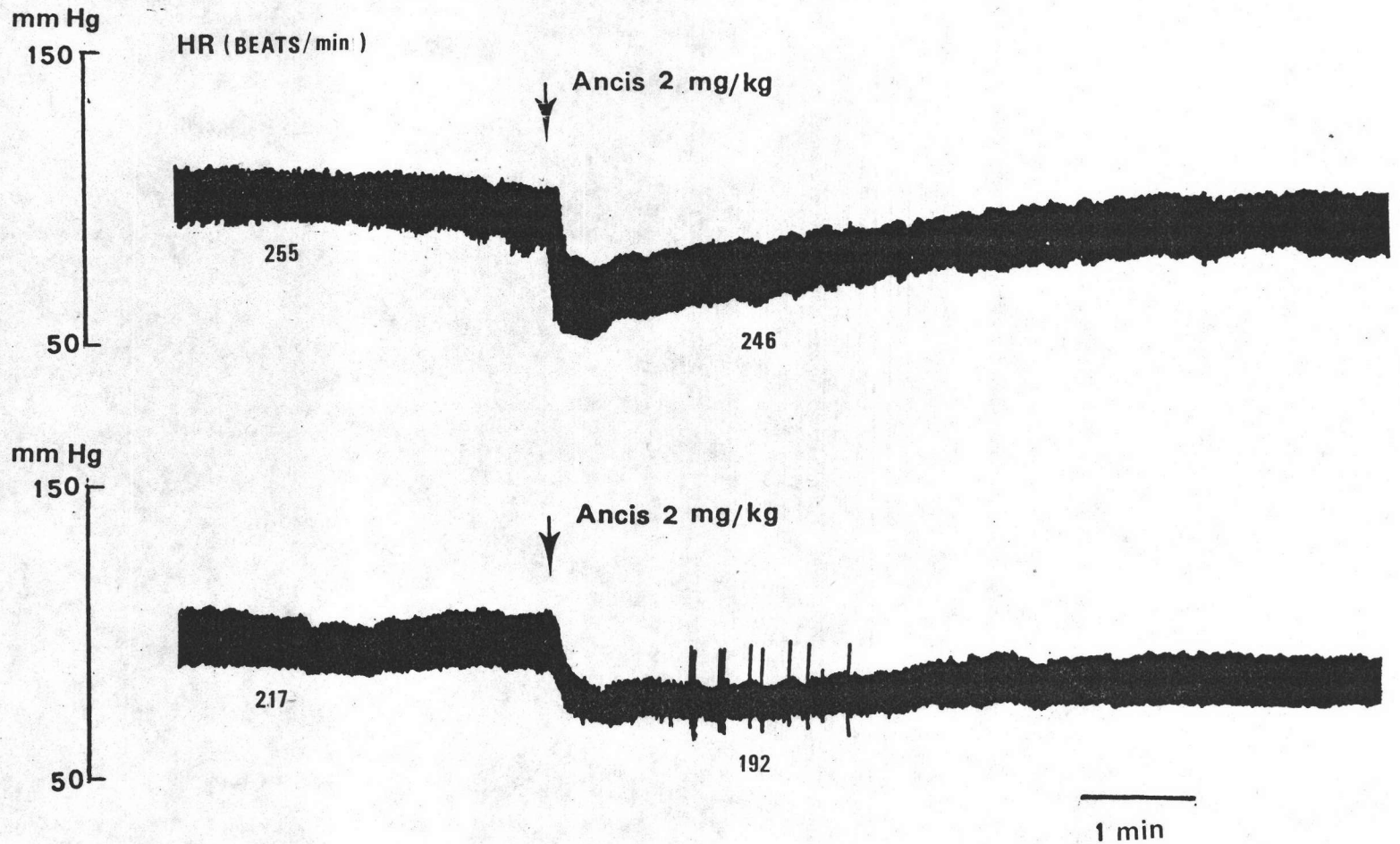
* แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) .

ความดันซิสโตลิคที่ลดลงต่ำสุดในนาทีที่ 3 และ 5 ไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุม อัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่มทดลองจะเริ่มเพิ่มขึ้นในนาทีที่ 5 และปรับเพิ่มขึ้นในลักษณะคล้ายกับการเพิ่มของอัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่มควบคุม แต่อัตราการเต้นของหัวใจในกลุ่มทดลองก็ไม่สูงกว่ากลุ่มควบคุม

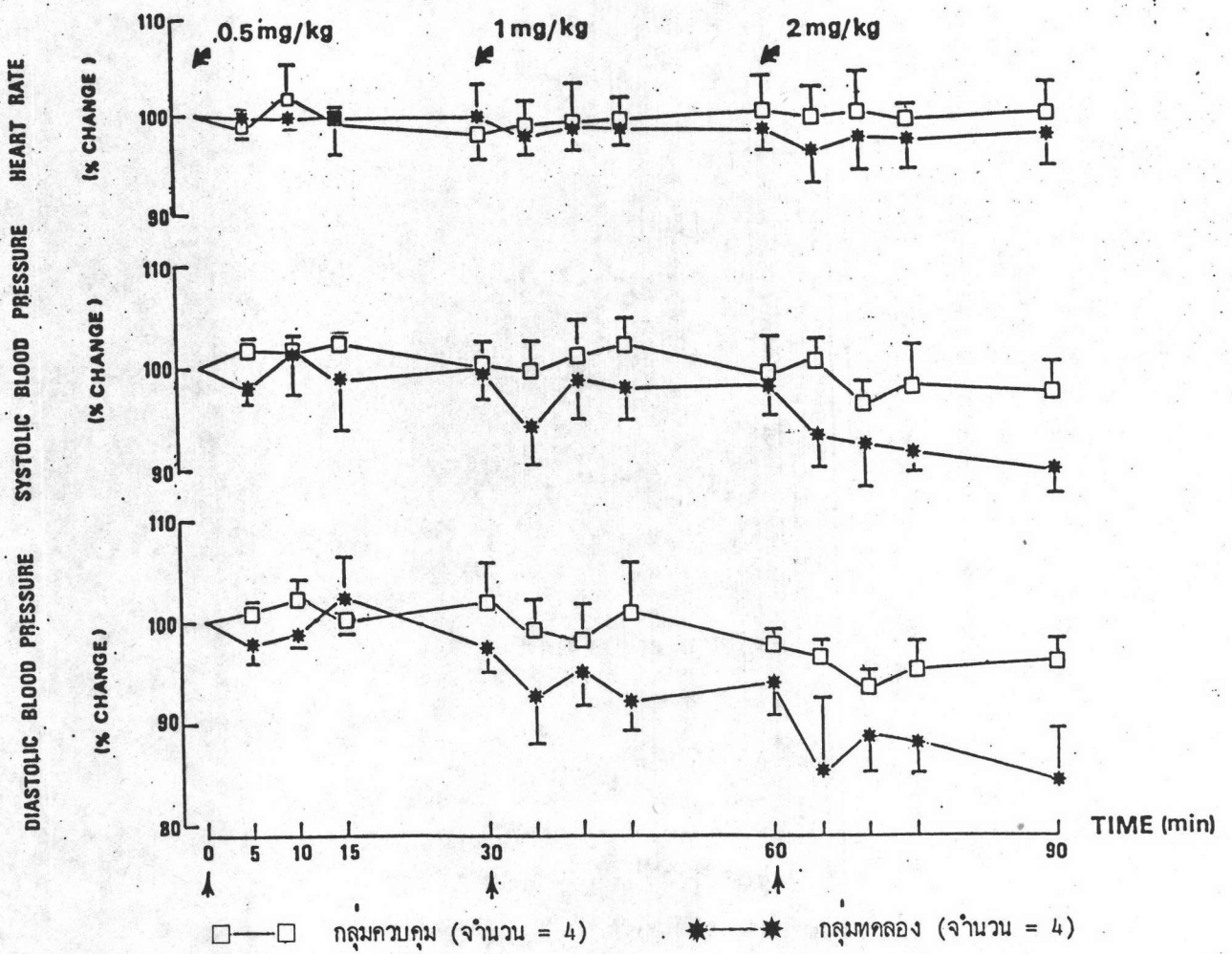
1.2 ผลต่อความดันเลือดในกระต่าย

จากกราฟรูป 12 ที่รวบรวมผลการทดลองของค่าความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจภายหลังจากการให้แอนซิสโตรเทคโตรีน ซึ่งเรียงกัน 3 ขนาดคือ 0.5, 1 และ 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมตามลำดับในทุก 30 นาที พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนทำให้ความดันเลือดลดลงทันทีอย่างชัดเจนภายหลังจากการให้สาร (รูป 11) คือ ความดันซิสโตลิค และความดันไดแอสโตลิคลดลง 26.75 ± 3.5 และ 35.08 ± 9.4% ตามลำดับ และอัตราการเต้นของหัวใจลดลง 5.31 ± 1.8% ในนาทีแรกหลังจากให้สาร 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ผลการทดลองบันทึกในนาทีที่ 5 หลังจากฉีดสารแต่ละขนาด พบว่าความดันซิสโตลิคลดลง 1.9 ± 0.6, 5.7 ± 3 และ 6.62 ± 3% ตามลำดับ ในขณะที่แอนซิสโตรเทคโตรีนแต่ละขนาด (บันทึกในนาทีที่ 5 ของการให้สารเช่นกัน) ลดความดันไดแอสโตลิคลง 2.07 ± 0.6, 7.1 ± 4 และ 14.7 ± 7% ตามลำดับ ส่วนอัตราการเต้นของหัวใจลดลง 0.26 ± 0.6, 2.14 ± 2.2 และ 3.67 ± 0.4% ตามลำดับของสารที่ให้ หลังจากนั้นสัตว์ทดลองจะเริ่มปรับความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น ผลการทดลองบันทึกในนาทีที่ 30 พบว่าความดันซิสโตลิคลดลง 0.15 ± 2.92, 1.57 ± 3 และ 9.5 ± 2.64% ตามลำดับปริมาณสารที่ให้ ความดันไดแอสโตลิคลดลง 2.23 ± 2.9, 6 ± 3.1 และ 15.26 ± 5.1% ตามลำดับปริมาณสารเช่นกัน ขณะที่ในแต่ละขนาดของแอนซิสโตรเทคโตรีนสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ 0.07 ± 3.18, 1.47 ± 2.08 และ 1.88 ± 2.95% ตามลำดับ

ในการทดลองนี้พบว่ากระต่าย 1 ใน 4 ตัวเกิดภาวะความผิดปกติของความดันเลือด ซึ่งเกิดขึ้นในนาทีที่ 2 หลังจากให้แอนซิสโตรเทคโตรีน 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และปรากฏอยู่นาน 2 นาทีจึงหายไป (รูป 11) ภาวะเช่นนี้ไม่พบในการทดลองของหนูขาว



รูปที่ 11 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อความดันเลือดของกระต่าย ภายหลังจากการให้สารทดลอง 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ตัวเลขล่างต่อ tracing แสดงถึงอัตราการเต้นของหัวใจ กระต่าย 1 ใน 4 ตัวเกิดภาวะผิดปกติของ-ความดันเลือด



รูปที่ 12 แสดงร้อยละของการเปลี่ยนแปลงในอัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันซิสโตลิค และความดันไดแอสโตลิคของกระต่าย ภายหลังให้แอนซิสโตรเทคโตรีน 0.5, 1 และ 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในแต่ละช่วงเวลาของการทดลอง (0, 30 และ 60 นาที) โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่อยู่ในเงื่อนไขของเวลาและสภาวะของการทดลองเหมือนกัน (ให้น้ำเกลือแทนสารทดลองที่ช่วงเวลาต่าง ๆ ในปริมาณที่เท่ากัน) แต่ละจุดในกราฟแสดงถึงค่า $\bar{x} \pm$ S.E.M.

2. ผลต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยสารเคมีชนิดต่าง ๆ

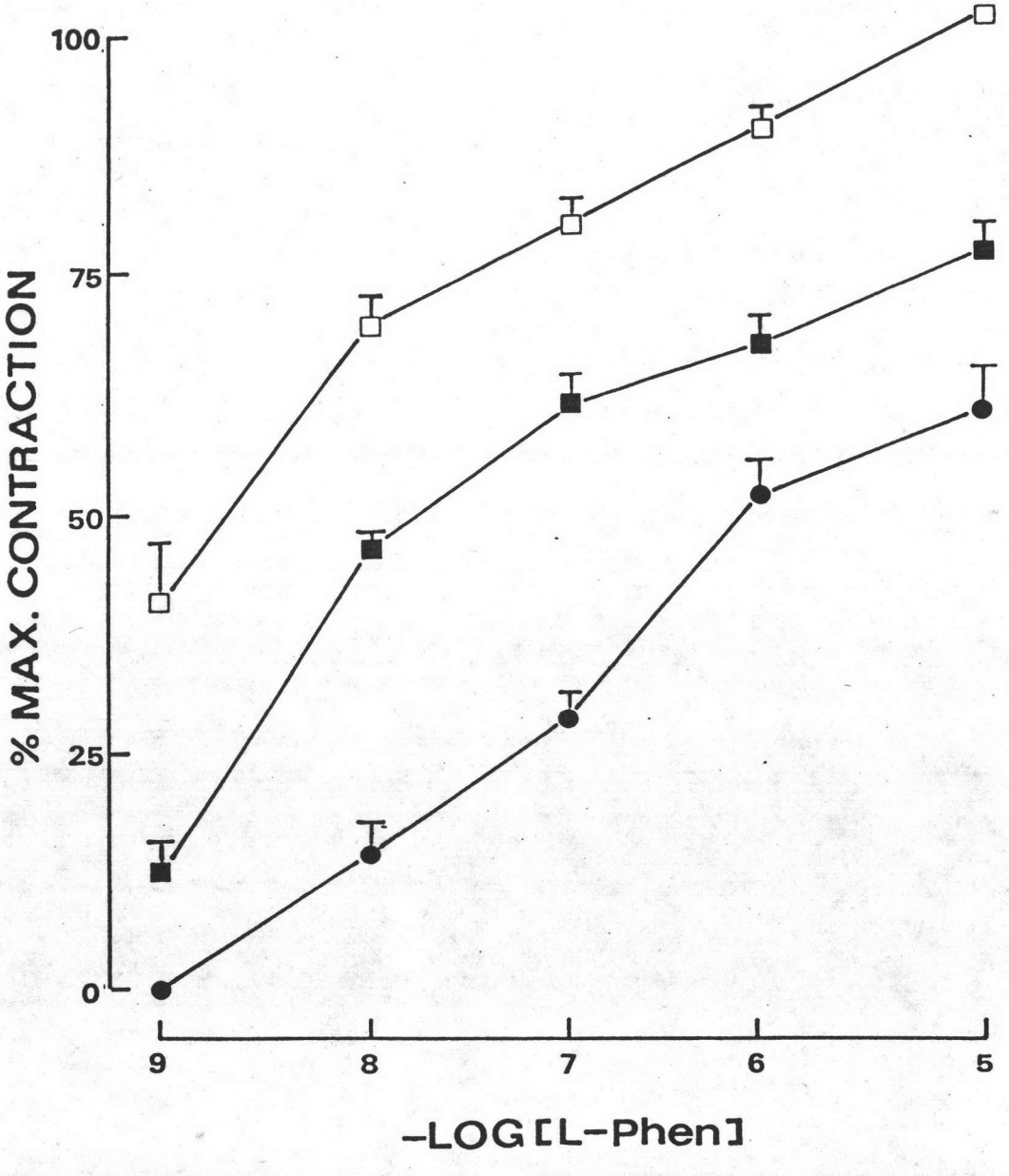
2.1 ผลต่อการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงในหนูขาว

กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดจะถูกกระตุ้นให้หดเกร็งด้วยฟีนิลเลปฟริน (L-phenylephrine) ในลักษณะ cumulative dose (Van Rossum, 1963) โดยให้ฟีนิลเลปฟริน 10^{-9} - 7×10^{-6} โมล ซึ่งจะทำให้หลอดเลือดเกิดการหดเกร็งสูงสุด แอนซิสโตรเทคโตรีนสามารถลดการหดเกร็งที่เกิดขึ้นได้ตามขนาดของสารที่ให้ โดยแอนซิสโตร-เทคโตรีน 9.48×10^{-6} และ 2.84×10^{-5} โมล สามารถลดการหดเกร็งสูงสุดของหลอด-เลือดได้ 21.23 ± 2.96% และ 38.42 ± 4.4% ตามลำดับ นำผลการทดลองที่ได้แสดงเป็นกราฟเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งกระตุ้นการหดเกร็งของหลอดเลือดด้วยฟีนิลเลปฟรินในปริมาณเท่ากัน พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนลดการหดเกร็งที่เกิดขึ้นทั้งหมดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูป 13)

2.2 ผลต่อการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงในกระต่าย

หลังจากเตรียมหลอดเลือดเพื่อการทดลองในสารละลายซึ่งถูกดีโปลาไรด์ด้วยโปแตสเซียมที่ปราศจากแคลเซียม แล้วกระตุ้นให้หลอดเลือดหดเกร็งด้วยแคลเซียมคลอไรด์ (6.3×10^{-6} -3.7×10^{-4} โมล) ในลักษณะ cumulative dose แอนซิสโตร-เทคโตรีน 1.9×10^{-5}, 3.8×10^{-5} และ 7.6×10^{-5} โมล สามารถลดการหดเกร็งที่เกิดขึ้นได้ตามขนาดของสารที่ให้ จากการรวบรวมผลการทดลองแสดงเป็นกราฟรูป 14 แสดงให้เห็นถึงความสามารถของแอนซิสโตรเทคโตรีน 3.8×10^{-5} และ 7.6×10^{-5} โมล ในการลดการหดเกร็งทั้งหมดที่เกิดขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยแอนซิสโตรเทคโตรีน 3.8×10^{-5} และ 7.6×10^{-5} โมลสามารถลดการหดเกร็งสูงสุดได้ 44.85 ± 12.84 และ 75.78 ± 11.55% ตามลำดับ ในขณะที่แอนซิสโตรเทคโตรีน 1.9×10^{-5} โมล ไม่สามารถยับยั้งการหดเกร็งของหลอดเลือดที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยแคลเซียมคลอไรด์ 1.3×10^{-4} และ 3.6×10^{-4} โมล

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

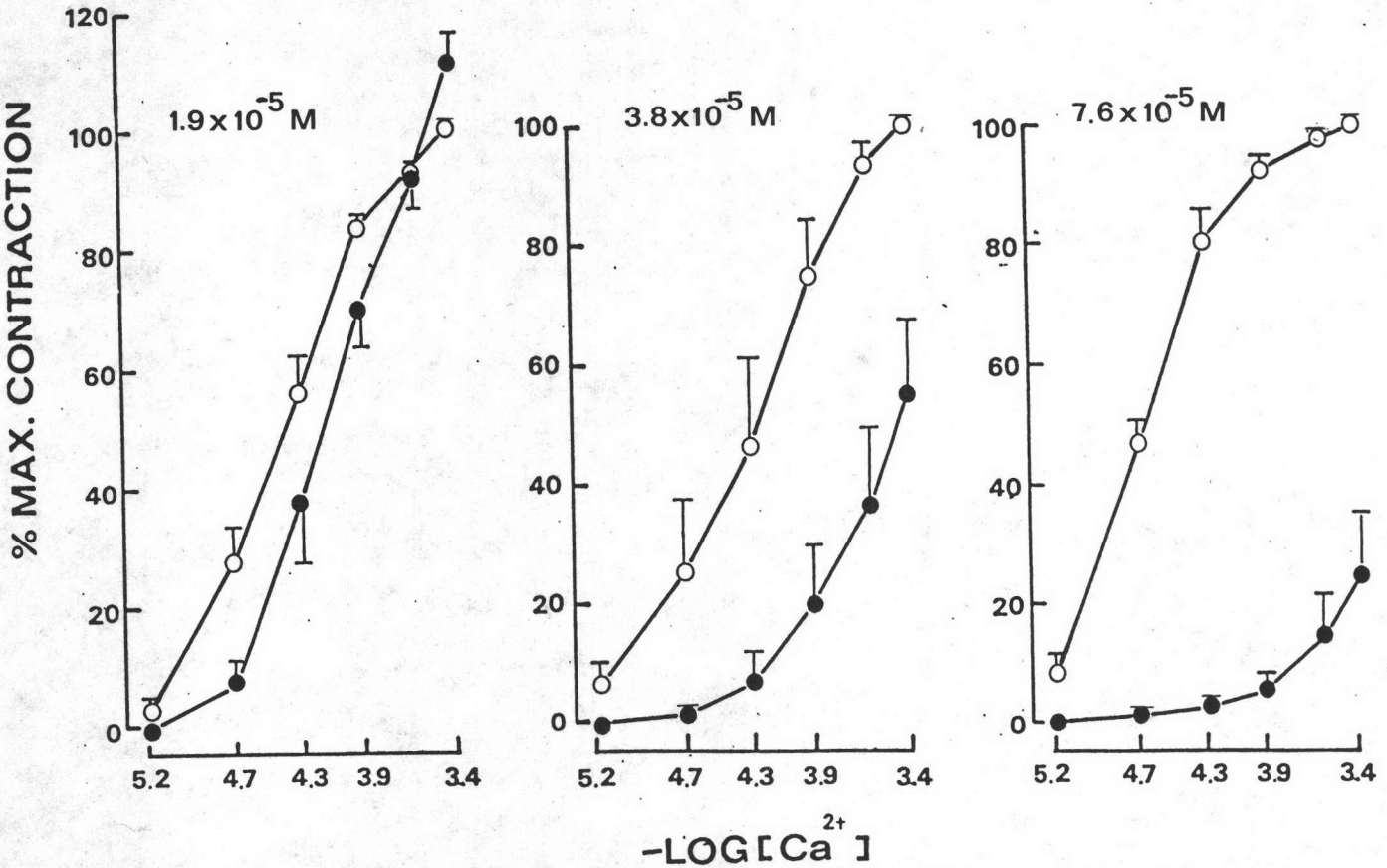


□—□ กลุ่มควบคุม (จำนวน = 10)

■—■ แอนซิสโตรเทคโตรีน 9.5×10^{-6} โมล (จำนวน = 10)

●—● แอนซิสโตรเทคโตรีน 2.8×10^{-5} โมล (จำนวน = 10)

รูปที่ 13 แสดงผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อ cumulative log dose-response curve ของฟีนิลเลฟรีน (L-phenylephrine L-Phen) ที่กระตุ้นการหดเกร็งหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว แต่ละจุดในกราฟแสดงถึง $\bar{x} \pm$ S.E.M. แอนซิสโตรเทคโตรีนสามารถยับยั้งการหดเกร็งทั้งหมดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)



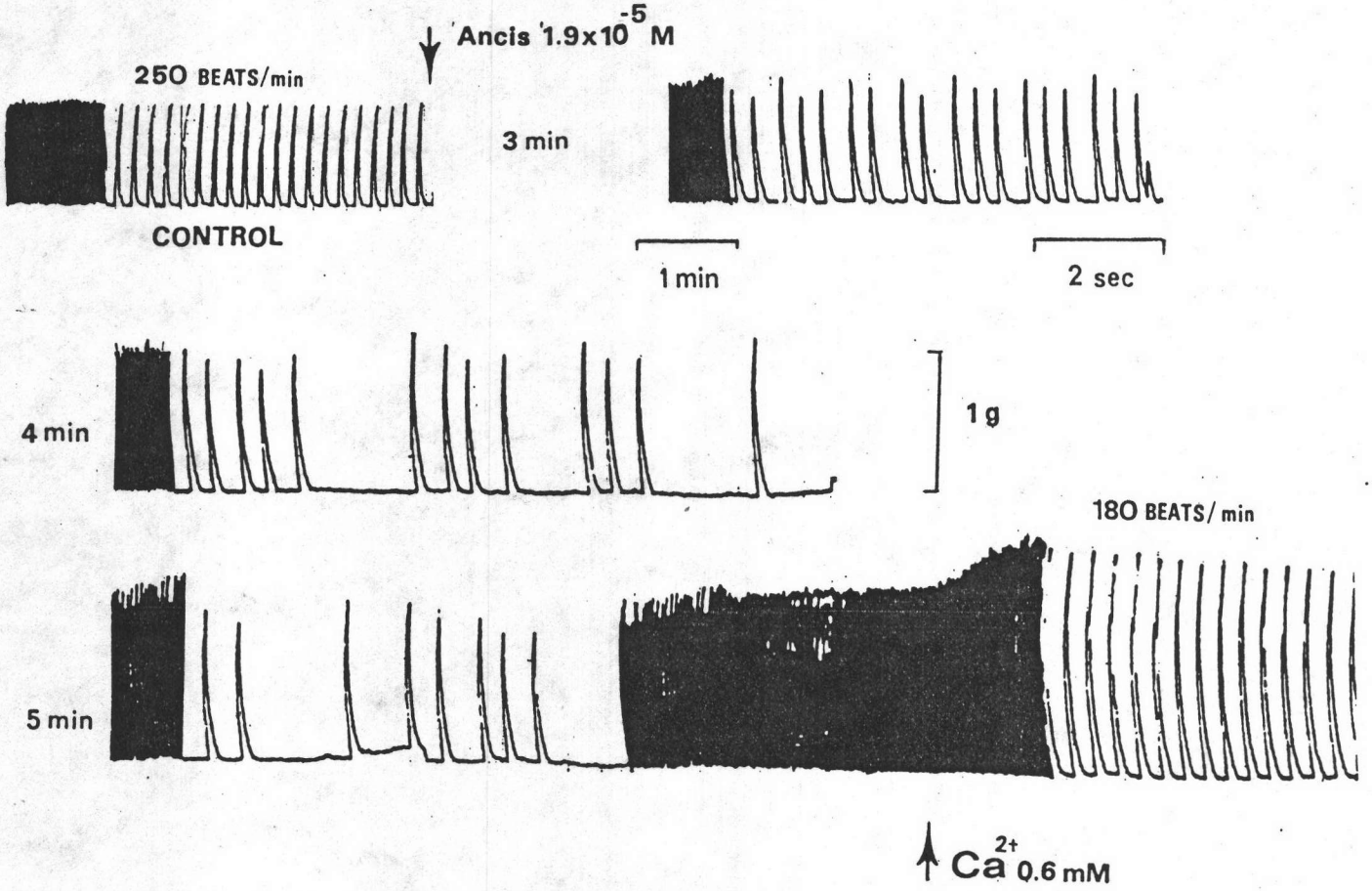
○—○ กลุ่มควบคุม (จำนวน = 6) ●—● แอนซิสโตรเทคโตรีน (จำนวน = 6)

รูปที่ 14 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อ cumulative log dose-response curve ของแคลเซียมในสารละลายดีโปลาไรด์ ด้วยโปแตสเซียมที่กระตุ้นการหดเกร็งในหลอดเลือดแดงใหญ่ของกระต่าย ตัวเลขเหนือกราฟ แสดงถึงความเข้มข้นของแอนซิสโตรเทคโตรีน พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนทุกขนาดสามารถลดการหดเกร็งทั้งหมดแตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ยกเว้นแอนซิสโตรเทคโตริน 1.9×10^{-5} โมลที่ไม่สามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยแคลเซียม 2 ขนาดสุดท้าย แต่ละจุดในกราฟแสดงถึงค่า $\bar{X} \pm$ S.E.M.

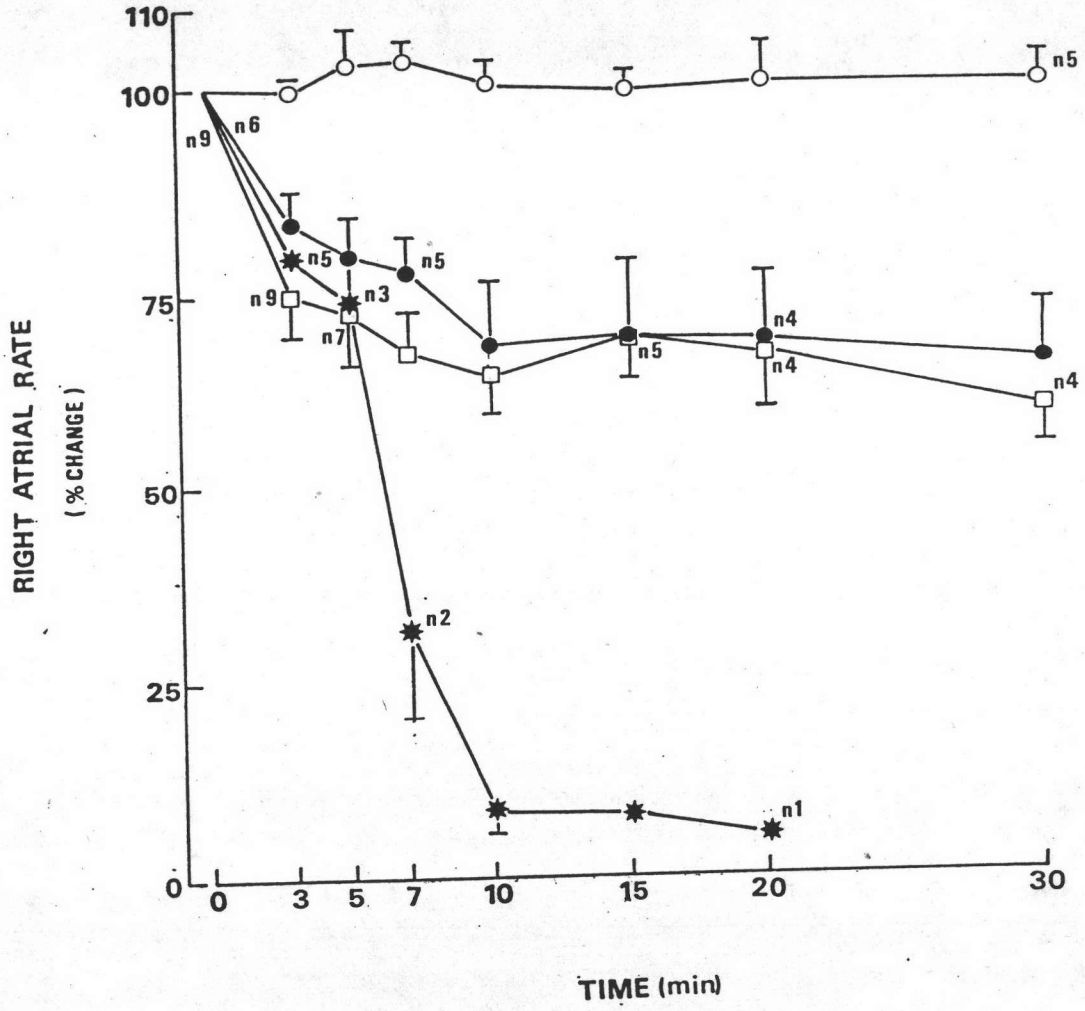
3. ผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจหนูขาวที่แยกออกมา

3.1 ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา

ศึกษาฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีน 4.7×10^{-6}, 9.5×10^{-6} และ 1.9×10^{-5} โมลต่ออัตราการเต้นของหัวใจภายในเวลา 30 นาที พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนแต่ละขนาดสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจที่เกิดขึ้นเองในหัวใจห้องบนขวาได้ตามขนาดของสาร และเวลาที่ทำการทดลอง นอกจากนี้แอนซิสโตรเทคโตรีนยังทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ (arrhythmia) โดยพบว่าการเต้นผิดปกตินี้จะมีมากขึ้นตามขนาดของสารและระยะเวลาที่ทำการทดลองเช่นกัน (รูป 15, 16) ได้รวบรวมผลการทดลองทั้งหมดแสดงเป็นกราฟเปรียบเทียบกลุ่มทดลองกับกลุ่มควบคุมที่อยู่ในเงื่อนไขของเวลาและสภาวะการทดลองเดียวกัน แต่ให้ตัวทำละลายแทนสารทดลองในปริมาณเท่ากัน พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีน 4.7×10^{-6} โมลสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจ (จำนวน = 6) ได้ $16.8 \pm 4.6\%$ และ $35.36 \pm 7.75\%$ ในนาทีที่ 3 และนาทีที่ 30 ตามลำดับ โดยทำให้หัวใจหนู 1 ตัวเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในนาทีที่ 7 และเพิ่มเป็น 2 ตัวในนาทีที่ 20 แอนซิสโตรเทคโตรีน 9.5×10^{-6} โมล (จำนวน = 9) ลดอัตราการเต้นของหัวใจ $25.82 \pm 5.24\%$ ในนาทีที่ 3 และ 38.76% ในนาทีที่ 30 และยังทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในหัวใจหนู 2 ตัวในนาทีที่ 5 และเพิ่มเป็น 5 ตัวในนาทีที่ 30 ในขณะที่แอนซิสโตรเทคโตรีน 1.9×10^{-5} โมล (จำนวน = 6) ทำให้หัวใจหนู 1 ตัวหยุดเต้นในนาทีที่ 2 ลดอัตราการเต้นของหัวใจ $20.54 \pm 4.24\%$ ในนาทีที่ 3 และเริ่มเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะจำนวน 2 ตัวในนาทีที่ 5 แล้วเพิ่มเป็น 5 ตัวในนาทีที่ 20 พร้อมทั้งอัตราการเต้นของหัวใจลดลงถึง $94.68 \pm 1.54\%$, ในนาทีที่ 30 พบว่าเกิดความผิดปกติของอัตราการเต้นของหัวใจในหนูทั้งหมด แอนซิสโตรเทคโตรีน 1.9×10^{-5} โมลสามารถหยุดการเต้นของหัวใจ 1 ใน 6 ตัวทันทีหลังจากให้สาร และอีก 2 ใน 6 ตัวหัวใจหยุดเต้นหลังจากให้สาร 27 นาที ภาวะการเต้นผิดปกติของหัวใจที่เกิดขึ้นสามารถแก้ไขได้ด้วยแคลเซียมคลอไรด์ 0.6 มิลลิโมล (รูป 15) โดยพบว่าสามารถปรับอัตราการเต้นของหัวใจให้สม่ำเสมอและเพิ่มความแรงของการบีบตัวมากขึ้น แต่ภาวะนี้จะปรากฏในระยะเวลาหนึ่ง ทั้งนี้ขึ้นกับปริมาณของแคลเซียมและความรุนแรงของภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดขึ้น



รูปที่ 15 แสดงผลของแอนซิสโตรเทคโตรีน 1.9×10^{-5} โมล ในการลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาวที่แยกออกมา ในการทดลองนี้พบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในนาทีที่ 3 ซึ่งสามารถแก้ไขด้วยการให้แคลเซียม-คลอไรด์ 0.6 มิลลิโมล



○—○ กลุ่มควบคุม (จำนวน = 5)

●—● แอนซิสโตรเทคโตรีน 4.7×10^{-6} โมล (จำนวน = 6)

□—□ แอนซิสโตรเทคโตรีน 9.5×10^{-6} โมล (จำนวน = 9)

✸—✸ แอนซิสโตรเทคโตรีน 1.9×10^{-5} โมล (จำนวน = 6)

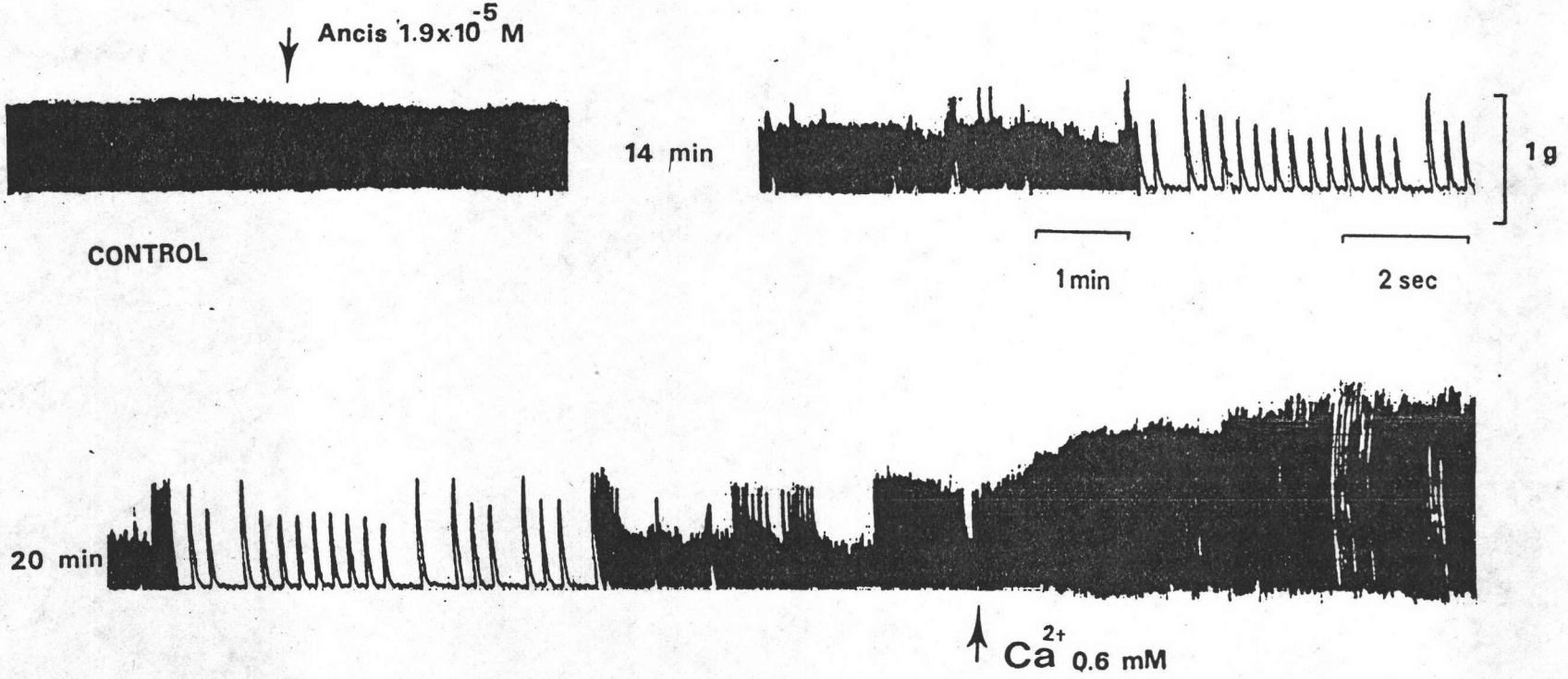
รูปที่ 16 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนในการลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว บันทึกในช่วงเวลา 30 นาที แสดงผลการทดลองเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้สารทำละลายในปริมาณเท่ากัน แอนซิสโตรเทคโตรีนสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกจุด ($p<0.05$) พบการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะมากขึ้นตามปริมาณสารและเวลาที่ให้ ทำให้จำนวนผลการทดลองที่บันทึกได้น้อยลงตามตัวเลขที่แสดงในแต่ละจุด ($x \pm S.E.M.$)

3.2 ผลต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย

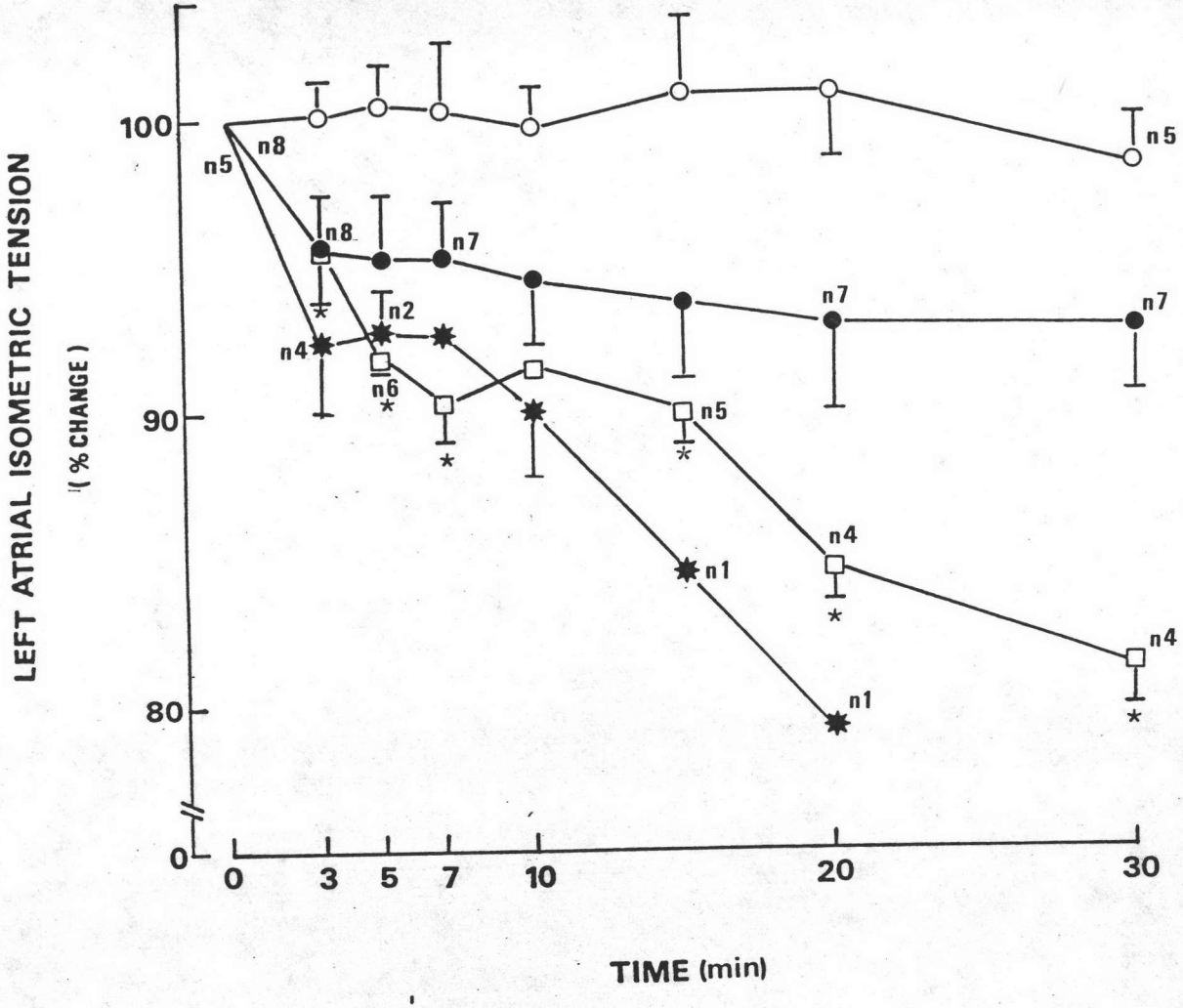
ศึกษาฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีน (4.7×10^{-6}, 9.5×10^{-6}, 1.9×10^{-5} โมล) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายซึ่งถูกกระตุ้นด้วย duration, ความถี่ และความแรงของไฟฟ้าคงที่ด้วยเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 30 นาที พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีนแต่ละขนาดมีผลลดแรงบีบตัวของหัวใจและทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะตามขนาดของสาร และเวลาที่ทำการทดลอง (รูป 17) ได้รวบรวมผลการทดลองทั้งหมด แสดงเป็นกราฟเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้ตัวทำละลายและใช้ระยะเวลาในการทดลองเท่ากัน ไม่พบการลดลงของแรงบีบตัวของหัวใจ และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะในกลุ่มควบคุม (รูป 18) ในกลุ่มทดลองพบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีน 4.7×10^{-6} โมลลดแรงบีบตัวของหัวใจลง 4.36 ± 1.93 และ $7.15 \pm 2.21\%$ ในนาทีที่ 3 และ 30 ตามลำดับ และยังทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะของหนู 1 ตัวในนาทีที่ 7 แอนซิสโตรเทคโตรีน 9.5×10^{-6} โมล สามารถลดแรงบีบตัวของหัวใจ 4.67 ± 1.58 และ $28.09 \pm 8.27\%$ ในนาทีที่ 3 และ 30 ตามลำดับ พบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะของหนู 2 ตัวในนาทีที่ 5 และเพิ่มเป็น 4 ตัวในนาทีที่ 20 ในขณะที่แอนซิสโตรเทคโตรีนขนาดสุดท้ายสามารถลดแรงบีบตัวของหัวใจ $7.63 \pm 5.12\%$ และทำให้หัวใจเต้นผิดจังหวะ 1 ตัวในนาทีที่ 3 แล้วเพิ่มเป็น 4 ตัวในนาทีที่ 20 พร้อมกับลดแรงบีบตัวของหัวใจลง 20.88% จนกระทั่งเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะในหนูทั้งหมด 5 ตัวในนาทีที่ 30 ภาวะดังกล่าวสามารถแก้ไขได้โดยการลดความถี่หรือเพิ่มความแรงของการกระตุ้นไฟฟ้า หรือให้แคลเซียมคลอไรด์ 0.6 มิลลิโมลลงใน organ bath โดยทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเป็นจังหวะสม่ำเสมอ และแรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นด้วย (รูป 17)

3.3 ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัล

เมื่อให้โปรปรานอรัล 0.15 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรลงใน organ bath เป็นเวลา 15 นาที ไม่พบการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจแตกต่างกับช่วงก่อนให้โปรปรานอรัลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการทดลองทั้งหมดหลังจากให้แอนซิสโตรเทคโตรีน (4.7×10^{-6}, 9.5×10^{-6} และ 1.9×10^{-5} โมล) ได้รวบรวมแสดงเป็นกราฟเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้ตัวทำละลายร่วมกับโปรปรานอรัลในรูป 19 พบว่ามีการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจพร้อมทั้งเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะตามขนาดของสารและเวลาที่ทำการทดลองในลักษณะเช่นเดียวกันกับผลการทดลองของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อหัวใจห้องบนขวาเพียงลำพัง



รูปที่ 17 แสดงถึงผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อการลดแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวที่แยกออกมาซึ่งถูกกระตุ้นให้บีบตัวสม่ำเสมอด้วยเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าที่ควบคุมความแรง, ความถี่, ช่วง duration คงที่ตลอดการทดลอง ผลการทดลองบันทึกในนาทีที่ 14 ภายหลังจากการให้แอนซิสโตรเทคโตรีน 1.9×10^{-5} โมล แสดงถึงภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะซึ่งเมื่อให้แคลเซียม 0.6 มิลลิโมลจะสามารถแก้ไขภาวะนี้ได้พร้อมกับเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ



○——○ กลุ่มควบคุม (จำนวน = 5)

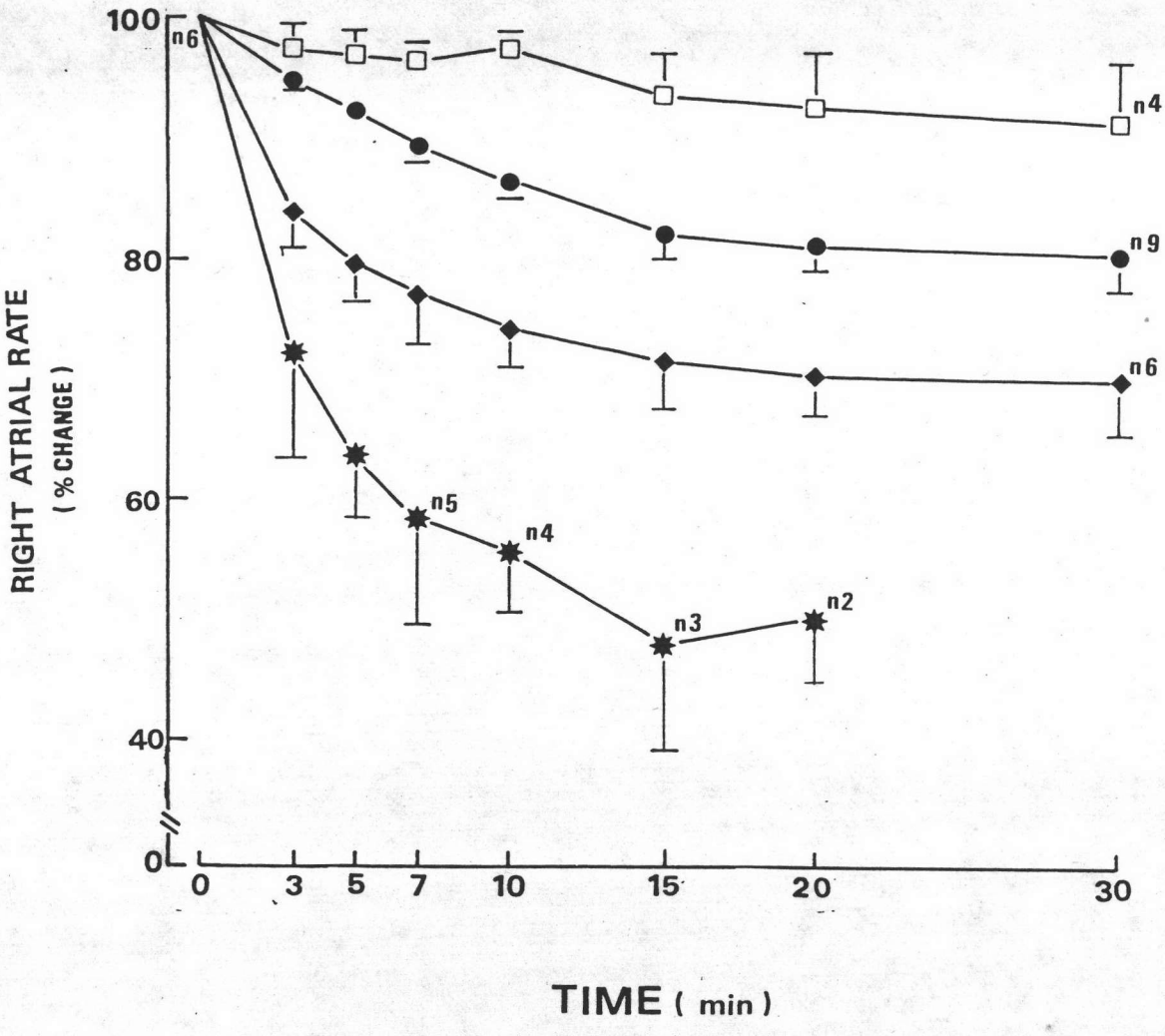
●——● แอนซิสโตรเทคโตรีน 4.7×10^{-6} โมล (จำนวน = 8)

□——□ แอนซิสโตรเทคโตรีน 9.5×10^{-6} โมล (จำนวน = 8)

✸——✸ แอนซิสโตรเทคโตรีน 1.9×10^{-5} โมล (จำนวน = 5)

รูปที่ 18 แสดงร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของแอนซิสโตรเทคโตรีนขนาดต่าง ๆ ที่มีต่อแรงบีบตัวของหัวใจตามปริมาณของสารและเวลา พบการเกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะมากขึ้นตามปริมาณของสาร และเวลาเช่นกัน ซึ่งจะทำให้จำนวนผลการทดลองที่บันทึกได้น้อยลงตามตัวเลขที่แสดงในแต่ละจุด ($\bar{x} \pm$ S.E.M.)

* แสดงถึงความแตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p < 0.05$



□——□ กลุ่มควบคุม (จำนวน = 4)

●——● แอนซิสโตรเทคโตรีน 4.7×10^{-6} โมล (จำนวน = 9)

◆——◆ แอนซิสโตรเทคโตรีน 9.5×10^{-6} โมล (จำนวน = 6)

✸——✸ แอนซิสโตรเทคโตรีน 1.9×10^{-5} โมล (จำนวน = 6)

รูปที่ 19 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนร่วมกับโปรปรานอรัลในการลดอัตราการเต้นของหัวใจ บันทึกในช่วงเวลา 30 นาที แสดงผลการทดลองเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ให้ตัวทำละลายร่วมกับโปรปรานอรัลในปริมาณที่เท่ากัน แอนซิสโตรเทคโตรีนที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัล สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกจุด ($p < 0.05$) และยังพบภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ ซึ่งทำให้ผลการทดลองที่บันทึกได้ลดลงตามตัวเลขที่แสดงในแต่ละจุด ($\bar{x} \pm$ S.E.M.)

ในการทดลองนี้พบว่ากลุ่มที่ให้แอนซิสโตรเทคโตรีนร่วมกับโปรปรานอรัล สามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้มากกว่ากลุ่มที่ให้แอนซิสโตรเทคโตรีนอย่างเดียว 0.55 ± 5.43% ในขณะที่ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดขึ้นในกลุ่มทดลองไม่เพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มที่ให้แอนซิสโตรเทคโตรีนเพียงลำพัง

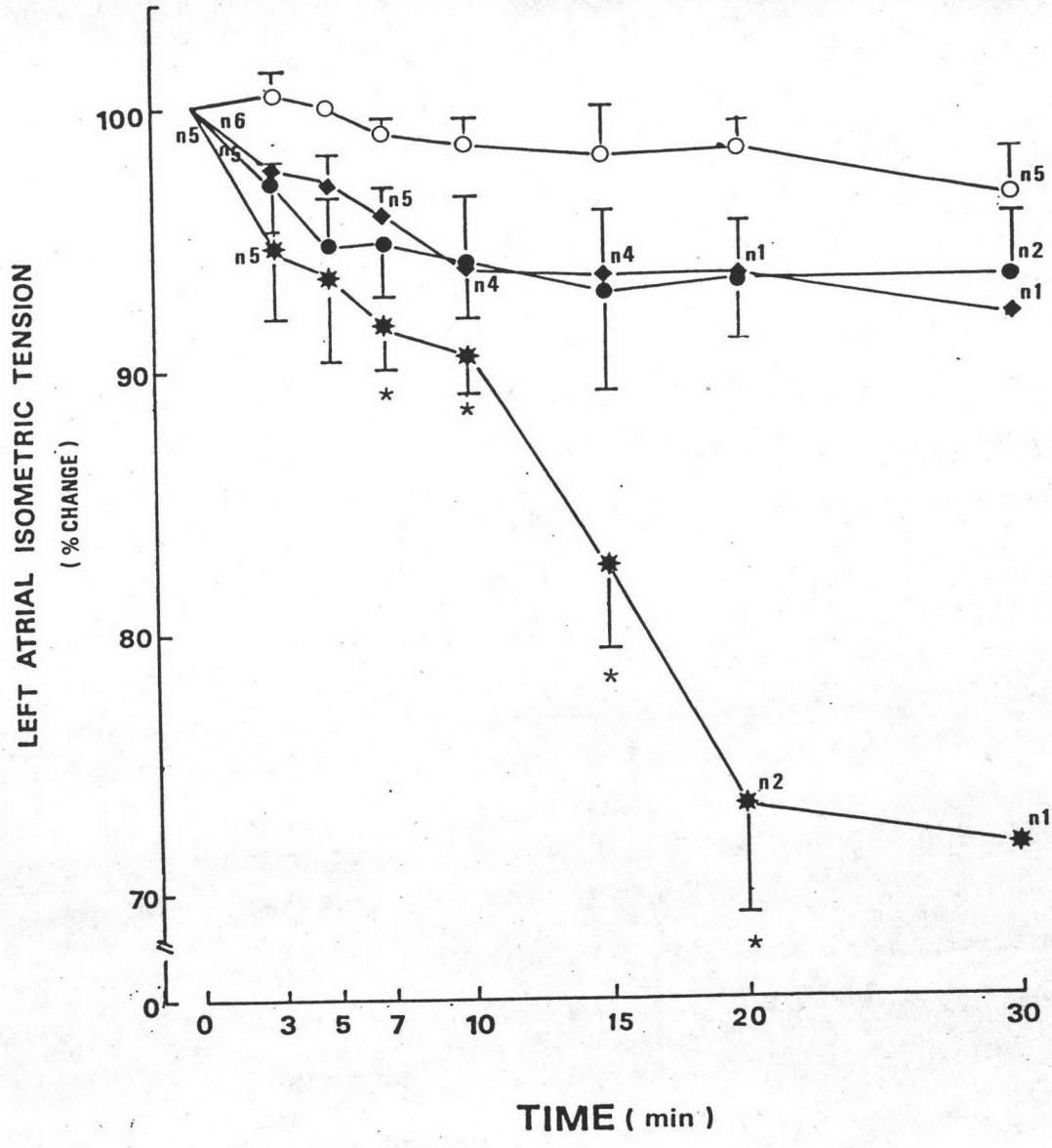
3.4 ผลต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัล

หลังจากให้โปรปรานอรัล 0.15 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งสามารถลบล้างฤทธิ์ของนอร์อะดรีนาลีน 0.4 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรได้ทั้งหมด พบว่าไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของแรงบีบตัวในหัวใจห้องบนซ้าย ซึ่งถูกกระตุ้นในสภาวะคงที่ด้วยเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าแตกต่างกับช่วงก่อนให้โปรปรานอรัลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในการทดสอบผลต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของแอนซิสโตรเทคโตรีน (4.7×10^{-6}, 9.5×10^{-6} และ 1.9×10^{-5} โมล) ที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัลได้รวบรวมข้อมูลแสดงผลเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในช่วงเวลาต่าง ๆ ในรูป 20 พบว่าการลดแรงบีบตัวของหัวใจ และการเกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดขึ้นในกลุ่มทดลองมีลักษณะเช่นเดียวกับผลการทดลองของแอนซิสโตรเทคโตรีนอย่างเดียวต่อการทำงานของหัวใจห้องบนซ้าย โดยแอนซิสโตรเทคโตรีนที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัลสามารถลดแรงบีบตัวได้มากกว่ากลุ่มที่ให้แอนซิสโตรเทคโตรีนอย่างเดียว 5.01 ± 2.10% ในขณะที่กลุ่มทดลองทำให้เกิดหัวใจเต้นผิดจังหวะเพิ่มมากขึ้น 16.76 ± 6.67%

3.5 ผลต่อความสามารถในการนำกระแสประสาทของกล้ามเนื้อหัวใจในหนูขาว

ในการศึกษาฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อความสามารถในการนำกระแสประสาทของกล้ามเนื้อหัวใจได้กระทำการทดลองในหัวใจห้องบนซ้ายที่กระตุ้นให้บีบตัวเป็นจังหวะสม่ำเสมอด้วยเครื่องกระตุ้นไฟฟ้า โดยความแรง (ประมาณ 4-5 โวลต์) และ duration (1 millisecond) คงที่ ในขณะที่มีการเพิ่มความถี่ของการกระตุ้น (จาก 250-650 ครั้งต่อนาที) เป็นช่วง ๆ โดยแต่ละช่วงความถี่จะกระตุ้นนานประมาณ 3 นาที ในกลุ่มควบคุมไม่พบการเปลี่ยนแปลงของความถี่สูงสุดที่ไม่ทำให้เกิดภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะของการทดลองทั้ง 2 ครั้ง แอนซิสโตรเทคโตรีนทำให้หัวใจเกิดภาวะดังกล่าวได้เร็วขึ้นตามขนาดของสารที่ให้ โดยขนาดของสารทดลอง 4.7×10^{-6} และ 1.9×10^{-5} โมล สามารถลดความถี่สูงสุดที่

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



○——○ กลุ่มควบคุม (จำนวน = 5)

●——● แอนซิสโตรเทคโตรีน 4.7×10^{-6} โมล (จำนวน = 6)

◆——◆ แอนซิสโตรเทคโตรีน 9.5×10^{-6} โมล (จำนวน = 5)

✸——✸ แอนซิสโตรเทคโตรีน 1.9×10^{-5} โมล (จำนวน = 5)

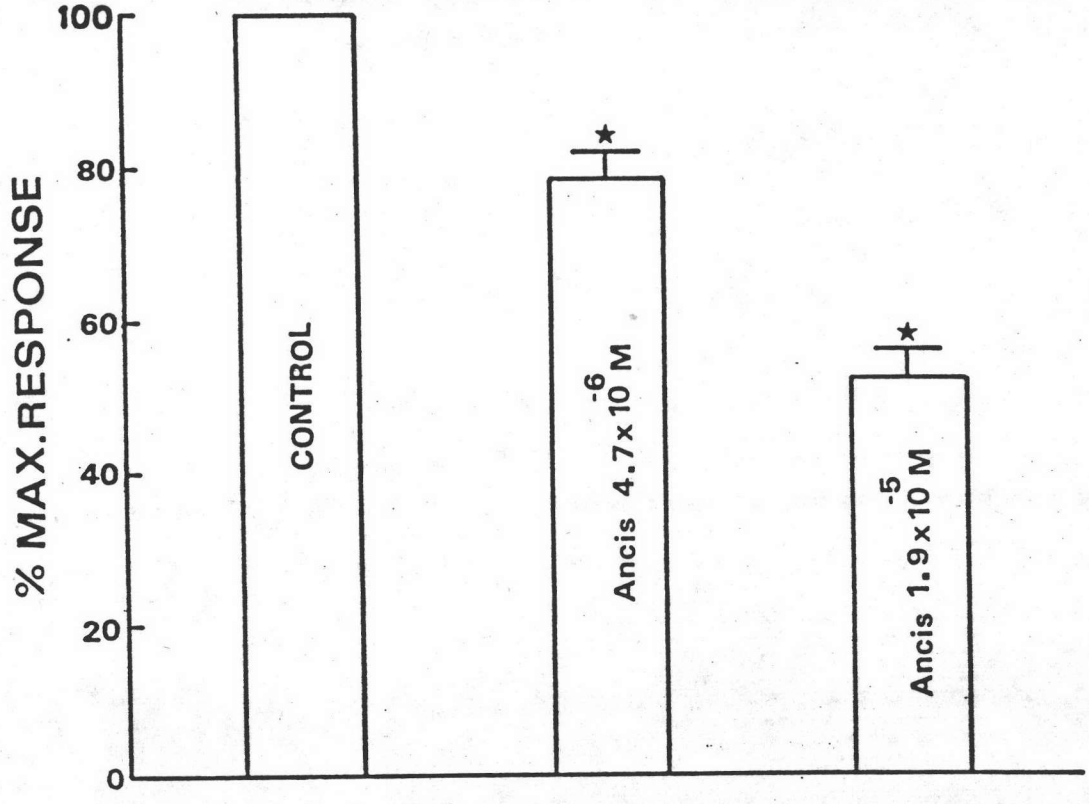
รูปที่ 20 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนร่วมกับโปรปรานอรัลในการลดแรงบีบตัวของหัวใจ ภายในเวลา 30 นาที แสดงผลเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะที่เกิดจากฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีน ทำให้ผลการทดลองที่บันทึกได้ลดลงตามตัวเลขที่แสดงในแต่ละจุด ($\bar{X} \pm$ S.E.M.)

* แสดงถึงความแตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$

ไม่ทำให้เกิดภาวะการเต้นผิดปกติของหัวใจได้ 21.02 ± 3.64 และ 47.36 ± 3.72% ตามลำดับ ได้รวบรวมผลการทดลองแสดงเป็นกราฟเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (รูป 21) ซึ่งพบว่ากลุ่มทดลองมีความแตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

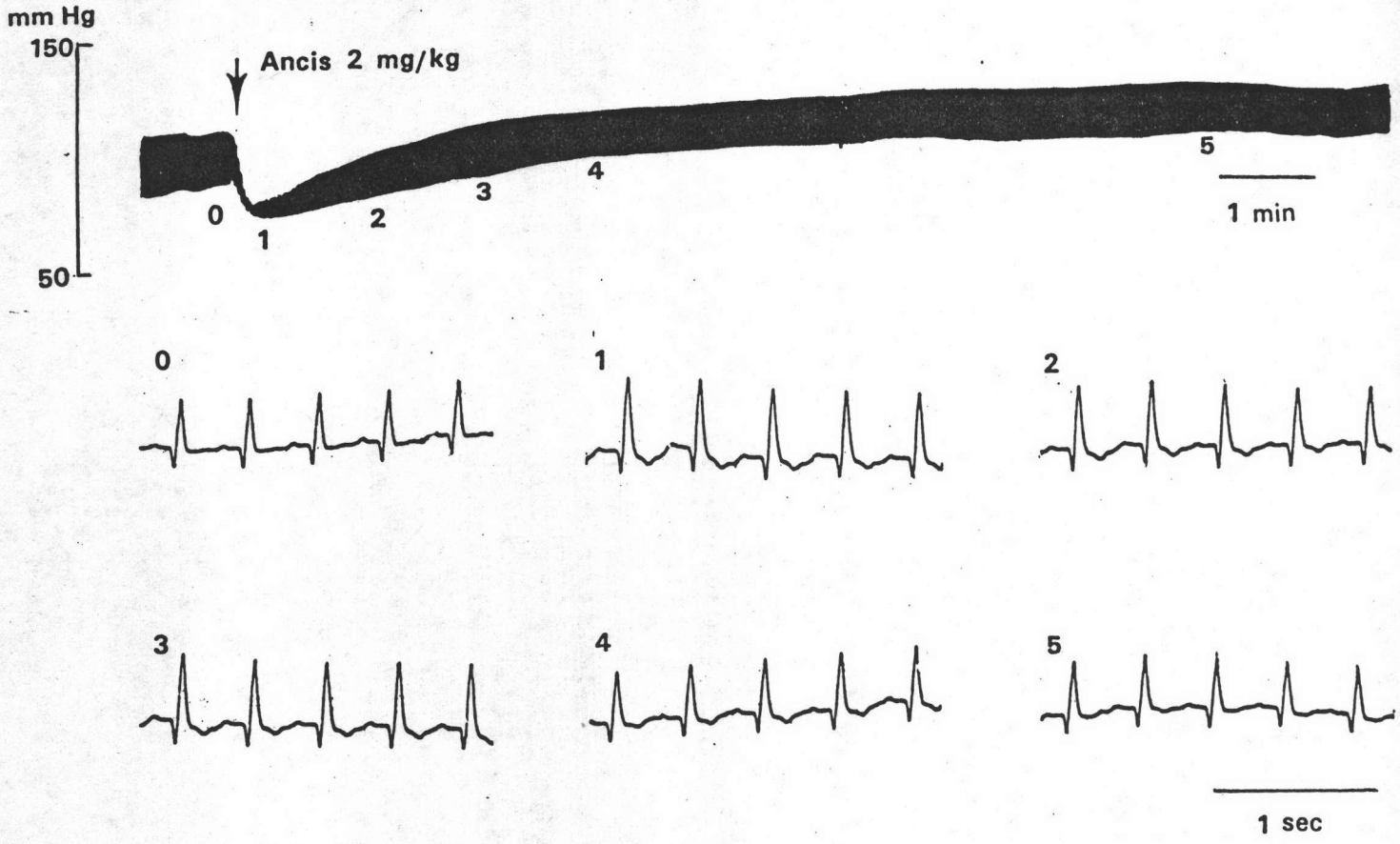
4. ผลต่อการนำคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกระต่าย

ในการศึกษาฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนที่มีต่อคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ซึ่งได้บันทึกการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจพร้อมกับความดันเลือดเป็นเวลา 10 นาที จากรูป 22 พบว่าหลังจากให้แอนซิสโตรเทคโตรีน 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมเข้าทางหลอดเลือดดำ ทำให้ความดันเลือดลดลงต่ำสุดทันที โดยที่ความดันซิสโตลิคลดลง 46.67 ± 9.1%, ความดันไดแอสโตลิคลดลง 37.33 ± 4.4% และอัตราการเต้นของหัวใจลดลง 15 ± 2.3% ในขณะที่คลื่นไฟฟ้าหัวใจเปลี่ยนแปลงน้อยมาก พบว่ารูปแบบของคลื่นไฟฟ้าหัวใจไม่แสดงถึงความผิดปกติในหัวใจห้องบนและล่างคือ P wave และ QRS complex ดำเนินไปอย่างสม่ำเสมอ ความยาวของ PR interval ที่บันทึกในเวลาต่าง ๆ หลังจากฉีดสารเปลี่ยนแปลงเล็กน้อย พบว่าในนาทีที่ 1 ขณะที่ความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจลดลงต่ำสุด PR interval ยาวขึ้น 5.33 ± 0.9% PR interval จะยาวขึ้น 4 ± 1% ในนาทีที่ 2 พร้อมกับการลดลงของความดันซิสโตลิคและความดันไดแอสโตลิค 14.28 ± 1.4 และ 13.33 ± 1.3% ตามลำดับ อัตราการเต้นของหัวใจลดลง 3.57 ± 0.8% ในนาทีที่ 3 สัตว์ทดลองได้ปรับความดันเลือดที่ลดลงให้ขึ้นมาใกล้เคียงกับก่อนการทดลอง อัตราการเต้นของหัวใจยังคงลดลง 5.36 ± 1% ความยาวของ PR interval เพิ่มขึ้นเพียง 1.33 ± 0.4% และในนาทีที่ 10 ไม่พบการเปลี่ยนแปลงความยาวของ PR interval ตลอดการทดลองไม่พบความผิดปกติของรูปแบบของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ และภาวะหัวใจเต้นผิดจังหวะ



รูปที่ 21 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อการลดการนำกระแสประสาทของกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวที่แยกออกมา ซึ่งถูกกระตุ้นด้วยเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าด้วยความแรง, ความถี่ และ duration คงที่นาน 30 นาที แล้วจึงเพิ่มความถี่ขึ้นเรื่อย ๆ เป็นช่วง ๆ บันทึกผลการทดลองหลังจากแช่หัวใจในแอนซิสโตรเทคโตรีนนาน 10 นาที (จำนวน = 5)

★ แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p < 0.05$



รูปที่ 22 รูปบนแสดงถึงผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อความดันเลือดในกระต่าย หลังจากฉีดสาร 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ พร้อมกับแสดงการเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจที่เกิดขึ้นในช่วงเวลาต่าง ๆ (รูปล่าง)