

ศึกษาการออกฤทธิ์ของซีโร โตตินที่เพิ่มอัตราการเต้น
และแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้าย
ของหนูขาว



นางสาว วราพร สิริสรียาเวช

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เกสัชศาสตร์มหาบัณฑิต

ภาควิชา เกสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2531

ISBN 974-568-655-7

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

016116

i10301197

STUDY THE POSITIVE CHRONOTROPIC AND INOTROPIC EFFECTS
OF SEROTONIN ON THE ISOLATED RIGHT
AND LEFT RAT ATRIA



MISS WARAPORN JIRAJARIYAWIJ

ศูนย์วิทยุทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

1988

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ศึกษาการออกฤทธิ์ของซีโร โทตินที่เพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจดำบนหนูขาวและชายของหนูขาว

โดย

นางสาว วราพร จิรจรียา เวช

ภาควิชา

เภสัชวิทยา

อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์ ดร.ประส่าน ธรรมอุปกรณ



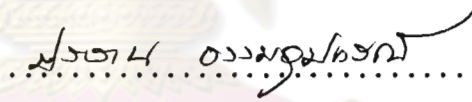
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

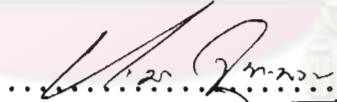
(ศาสตราจารย์ ดร.ถาวร เวชราชัย)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์



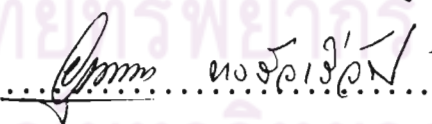
.....ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.ประส่าน ธรรมอุปกรณ)



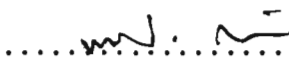
.....กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร.ประกร สุทะพงษ์)



.....กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ อุษณา หงษ์วารัวัน)



.....กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พงษ์ศักดิ์ กรรณล้วน)



วราพร ศิริจริยาเวช : ศึกษาการออกฤทธิ์ของซีโร โทนินที่เพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายของหนูขาว (STUDY THE POSITIVE CHRONOTROPIC AND INOTROPIC EFFECTS OF SEROTONIN ON THE ISOLATED RIGHT AND LEFT RAT ATRIA) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.ประส่าณ ธรรมอุปกฤษณ์, 78 หน้า.

ซีโร โทนิน 4 มคก/มล ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาวเพิ่มขึ้นสูงที่สุดในนาที่ที่ 10-15 หลังจากให้ยา และทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายเพิ่มขึ้นสูงที่สุดในนาที่ที่ 5-10 หลังจากให้ยา ไม่พบการเต้นผิดจังหวะของหัวใจทั้งสองข้างในทุกการทดลอง โพรปรานอลอล และอะเทนอนอลอล (0.15 มคก/มล) ลดอัตราการเต้นของหัวใจที่เพิ่มโดยซีโร โทนินได้เกือบสมบูรณ์ในนาที่ที่ 10-15 หลังจากให้ยา และฤทธิ์ยับยั้งของอะเทนอนอลอล แตกต่างไปจากโพรปรานอลอลเพียงเล็กน้อย ยาทั้งสองไม่มีผลยับยั้งแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มโดยซีโร โทนิน แต่กลับทำให้แรงบีบตัวเพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

เมธีเชอฉาย (0.47 มคก/มล) ลดอัตราการเต้นในหัวใจด้านบนขวาได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติและยับยั้งการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจทั้งสองข้างได้อย่างสมบูรณ์ การให้โพรปรานอลอลหรืออะเทนอนอลอล ร่วมกับเมธีเชอฉายจะยับยั้งการเพิ่มของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายโดยซีโร โทนินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

โคเคน (0.5 มคก/มล) จะเสริมฤทธิ์ของซีโร โทนินในการเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มโดยซีโร โทนินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในสภาวะที่มีโคเคน โพรปรานอลอลหรือเมธีเชอฉายจะลดอัตราการเต้นที่เพิ่มโดยซีโร โทนินได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โพรปรานอลอลไม่ได้ทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มโดยซีโร โทนินลดลง แต่ทำให้แรงบีบตัวเพิ่มสูงขึ้นอีกในสภาวะที่มีโคเคน แต่เมธีเชอฉายจะยับยั้งการเพิ่มนี้ได้อย่างสมบูรณ์

ผลจากการศึกษานี้ สรุปได้ว่า กลไกการออกฤทธิ์ของซีโร โทนิน 4 มคก/มล ในการกระตุ้นให้มีอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาวเพิ่มขึ้นโดย 2 กลไกคือ การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวา เกิดจากฤทธิ์ทางอ้อมของซีโร โทนินที่ไปกระตุ้น adrenergic 5-HT receptor แล้วทำให้ NE หลั่งออกมาและฤทธิ์โดยตรงของซีโร โทนินที่ไปกระตุ้น 5-HT receptor บน effector cell ซึ่งฤทธิ์โดยตรงเกิดขึ้นก่อนฤทธิ์ทางอ้อม สำหรับการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายนั้นเกิดจากฤทธิ์โดยตรงของซีโร โทนินเป็นส่วนใหญ่ จากผลการทดลองนี้ พบว่านอกจากฤทธิ์ในการยับยั้ง NE uptake แล้วโคเคนยังสามารถยับยั้งการ uptake ของซีโร โทนินที่ pre-synaptic 5-HT receptor ได้ด้วย และโพรปรานอลอลมีฤทธิ์ยับยั้งซีโร โทนิน uptake ด้วยเช่นกัน นอกเหนือไปจากฤทธิ์ยับยั้งที่ β -adrenoceptor

ภาควิชา เภสัชวิทยา
 สาขาวิชา เภสัชวิทยา
 ปีการศึกษา 2530

ลายมือชื่อนิสิต
 ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ประส่าณ ธรรมอุปกฤษณ์



WARAPORN JIRAJARIYAJEJ :STUDY THE POSITIVE CHRONOTROPIC AND INOTROPIC EFFECTS OF SEROTONIN ON THE ISOLATED RIGHT AND LEFT RAT ATRIA.
THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. PRASAN DHUMMA-UPAKORN, Ph.D. 78 PP.

The effects of 4 $\mu\text{g/ml}$ Serotonin have been studied on the isolated right and left rat atria. It produced positive chronotropic effect on the right atria with the peak effect of 10-15 minutes and positive inotropic effect on both right and left atria with the peak effect of 5-10 minutes. No arrhythmias have been observed in each study throughout the experimental procedure. Propranolol or Atenolol at equal dose of 0.15 $\mu\text{g/ml}$ significantly reduced the positive chronotropic effect of Serotonin. However the positive inotropic effect of Serotonin on right and left atria was not reduced but significantly increased by the addition of Propranolol or Atenolol.

Methysergide (0.47 $\mu\text{g/ml}$) significantly reduced the positive chronotropic effect of Serotonin on right atria and completely reduced the positive inotropic effect of such drug on both right and left atria. The combination of Propranolol or Atenolol and Methysergide significantly diminished the positive chronotropic and inotropic effects on right and left atria.

Cocaine (0.5 $\mu\text{g/ml}$) potentiated the positive chronotropic and inotropic effects of Serotonin on right and left atria. In the presence of Cocaine, Propranolol or Methysergide significantly reduced the positive chronotropic effect of Serotonin. Propranolol did not reduced but magnified the positive inotropic effect of Serotonin on right and left rat atria in the presence of Cocaine. However Methysergide absolutely reduced it.

From this study it might be concluded that there are two mechanisms of action of 4 $\mu\text{g/ml}$ Serotonin mediating the positive chronotropic and inotropic effects on right and left rat atria. The positive chronotropic effect on right atria is produced by the indirect action of Serotonin on adrenergic 5-HT receptor which triggers the release of endogenous NE release and the direct effect on 5-HT receptor on the effector cell. It revealed that the direct action is the preliminary event. The direct effect is the action of Serotonin that mainly mediated the positive inotropic effect on both atria. Besides NE uptake inhibition, Cocaine could inhibit Serotonin uptake at pre-synaptic 5-HT receptor. Serotonin uptake inhibition might also be the action of Propranolol other than β -adrenoceptor blocking effect.

ภาควิชา เกษษวิทยา
สาขาวิชา เกษษวิทยา
ปีการศึกษา 2530

ลายมือชื่อนิติกร

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ปรพพร อวตมอุปกกรม



กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ได้สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งจาก
รองศาสตราจารย์ ดร.ประส่าณ ธรรมอุปกรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์และอาจารย์
ทุก ๆ ท่านในภาควิชาเภสัชวิทยา ซึ่งได้ให้คำแนะนำและให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยตลอดมา จึงขอ
กราบขอบพระคุณอาจารย์ทุกท่าน และเนื่องจากทุนการวิจัยบางส่วนได้รับมาจากทุนอุดหนุนการ
วิจัยของบัณฑิตวิทยาลัย จึงขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัยมา ณ ที่นี้ด้วย.

นางสาว วราพร จิรฉริยาเวช

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญตาราง	ช
สารบัญภาพ	ซ
คำอธิบายสัญลักษณ์ และคำย่อ	ท
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. อุปกรณ์และวิธีการทำวิจัย	11
ก. อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย.....	11
1. สัตว์ทดลอง.....	11
2. สารเคมี	11
3. เครื่องมือวิจัย	13
ข. วิธีการการวิจัย	14
1. การแยกหัวใจต้นบนขวาและซ้ายออกจาก หนูขาวและวิธีเตรียมการทดลอง.....	14
2. การให้ยา	16
ค. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ.....	17
3. ผลการวิจัย.....	51
ก. ผลของซีโรโตนินขนาด 4 มคก/มล. ต่อหัวใจต้น บนขวาและซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	51
ข. ขนาดการเพิ่มการตอบสนองของหัวใจต้นบนซ้ายที่ แยกออกมาจากหนูขาวโดย dl-ไอโซโพรเทอรินอล ขนาด 0.125 มคก/มล, 0.00125มคก/มล. และ 0.000125 มคก/มล.....	52

ค.	ผลของ β -adrenoceptor blocker (โพรปรานอลอล, อะเทนอลอล) ขนาด 0.15 มคก/มล ต่อการตอบสนองที่เพิ่มขึ้นเนื่องจาก d1-ไอโซโพรเทอริโนล ขนาด 0.00125 มคก/มล ของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	52
ง.	ผลของ β -adrenoceptor blocker (โพรปรานอลอล, อะเทนอลอล) ขนาด 0.15 มคก/มล ต่อการตอบสนองของหัวใจด้านบนขวา และซ้ายที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากฮิโรโตนิน	54
จ.	ผลของ 5-HT receptor antagonist (เมธีเซอคลาย) ขนาด 0.47 มคก/มล ต่อการตอบสนองของหัวใจ ด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากฮิโรโตนิน	55
ฉ.	ผลรวมของ β -adrenoceptor blocker (โพรปรานอลอล, อะเทนอลอล) และ 5-HT receptor antagonist (เมธีเซอคลาย) ต่อการตอบสนองของ หัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นโดยฮิโรโตนิน	55
ช.	ผลของ NE uptake inhibitor (โคเคน) ขนาด 0.5 มคก/มล ต่อการตอบสนองของหัวใจ ด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากฮิโรโตนิน	56
ข.	ผลรวมของ โคเคน และโพรปรานอลอล ต่อการ ตอบสนองของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นโดย ฮิโรโตนิน	57
ฅ.	ผลรวมของ โคเคน และเมธีเซอคลาย ต่อการตอบ สนองของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นโดยฮิโรโตนิน..	58
4.	สรุปผลการวิจัย และข้อเสนอนะ	59
	เอกสารอ้างอิง	71
	ประวัติผู้เขียน	78



สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ส่วนประกอบของสารละลาย Locke.....	12
2	ขนาดยาของสารเคมีที่ใช้ศึกษาผลต่อหัวใจด้านบนขวา และซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	12



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



สารบัญภาพ

หน้า

รูปที่ 1	สูตร โครงสร้างทางเคมีของ Serotonin (5-Hydroxytryptamine).....	3
2	ขบวนการสังเคราะห์และเปลี่ยนแปลงสภาพ Serotonin (5-Hydroxytryptamine)	3
3	อุปกรณ์การวิจัยและวิธีเตรียมการทดลองกับหัวใจด้านบนขวาหรือ ซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว	15
4ก	ผลของ 5-HT ขนาด 4 มคก/มล. ต่ออัตราการเต้นของหัวใจ ด้านบนขวา ($\Delta n = 49$) , แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวา ($\Delta n = 30$) และแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้าย ($\Delta n = 48$)...	19
4ข	ผลของ 5-HT ขนาด 4 มคก/มล. ซึ่งให้ซ้ำครั้งที่สองหลังจากถ่าย เปลี่ยนสารละลาย Locke ที่มี 5-HT ในขนาดเดียวกัน ซึ่งให้ครั้งแรก แรกอยู่ ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวา ($\Delta n = 5$) แรงบีบ ตัวของหัวใจด้านบนขวา ($\Delta n = 4$) และแรงบีบตัวของหัวใจ ด้านบนซ้าย ($\Delta n = 4$).....	19
5	ผลของ dl-Isoproterenol ขนาด 0.000125 มคก/มล ($\Delta n = 2$) , 0.00125 มคก/มล. ($\Delta n = 8$) และ 0.125 มคก/มล ($\Delta n = 2$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยก ออกมาจากหนูขาว	20

รูปที่ 6	ผลของ dl-Isoproterenol 0.00125 มก/มล. ($\Delta n=3$), Propranolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n=4$) และ dl-Isoproterenol + Propranolol ($\Delta n=3$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวา ที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	21
7	ผลของ dl-Isoproterenol 0.00125 มก/มล. ($\Delta n=5$), Propranolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n=4$) และ dl-Isoproterenol + Propranolol ($\Delta n=5$) ต่อแรงบีบตัว ของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว	22
8	ผลของ dl-Isoproterenol 0.00125 มก/มล. ($\Delta n=3$), Atenolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n=4$) และ dl-Isoproterenol + Atenolol ($\Delta n=3$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่ แยกออกมาจากหนูขาว	23
9	ผลของ dl-Isoproterenol 0.00125 มก/มล. ($\Delta n=3$), Atenolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n=4$) และ dl-Isoproterenol + Atenolol ($\Delta n=3$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยก ออกมาจากหนูขาว.....	24
10	ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=8$), Propranolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Propranolol ($\Delta n=8$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว	25
11	ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=7$), Propranolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Propranolol ($\Delta n=5$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว..	26
12	ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=9$), Propranolol 0.15 ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Propranolol ($\Delta n=9$) ต่อแรงบีบตัว ของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	27

รูปที่ 13	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=5$), Atenolol 0.15 มคก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Atenolol ($\Delta n=5$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	28
14	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=4$), Atenolol 0.15 มคก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Atenolol ($\Delta n=4$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	29
15	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=9$), Atenolol 0.15 มคก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Atenolol ($\Delta n=9$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	30
16	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=6$), Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Methysergide ($\Delta n=6$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	31
17	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=6$), Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Methysergide ($\Delta n=6$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	32
18	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=6$), Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Methysergide ($\Delta n=6$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	33
19	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=14$), 5-HT + Propranolol 0.15 มคก/มล. ($\Delta n=8$) และ 5-HT + Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=6$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	34

รูปที่ 20	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=5$), Propranolol 0.15 มคก/มล. + Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Propranolol + Methysergide ($\Delta n=5$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	35
21	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=5$), Propranolol 0.15 มคก/มล. + Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Propranolol + Methysergide ($\Delta n=4$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	36
22	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=5$), Propranolol 0.15 มคก/มล. + Methysergide 0.47มคก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Propranolol + Methysergide ($\Delta n=4$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	37
23	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=5$), Atenolol 0.15 มคก/มล. + Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=3$) และ 5-HT + Atenolol + Methysergide ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	38
24	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=3$), Atenolol 0.15 มคก/มล. + Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=3$) และ 5-HT + Atenolol + Methysergide ($\Delta n=3$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	39
25	ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=3$), Atenolol 0.15 มคก/มล. + Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=3$) และ 5-HT + Atenolol + Methysergide ($\Delta n=4$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว.....	40



- รูปที่ 26 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=9$), Cocaine 0.5 มก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n=9$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว..... 41
- 27 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=4$), Cocaine 0.5 มก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Cocaine ($n=5$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว..... 42
- 28 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=12$), Cocaine 0.5 มก/มล. ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n=12$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว..... 43
- 29 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=10$), Cocaine 0.5 มก/มล. + Propranolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n=4$), 5-HT + Cocaine + Propranolol ($\Delta n=10$) และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n=9$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว..... 44
- 30 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=4$), Cocaine 0.5 มก/มล. + Propranolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n=4$), 5-HT + Cocaine + Propranolol ($\Delta n=3$) และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n=5$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว..... 45
- 31 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=9$), Cocaine 0.5 มก/มล. + Propranolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n=4$), 5-HT + Cocaine + Propranolol ($\Delta n=9$) และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n=12$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว 46

- รูปที่ 32 ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=3$), Cocaine 0.5มคก/มล.
+ Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=3$), 5-HT +
Cocaine + Methysergide ($\Delta n=3$) และ 5-HT+
Cocaine ($\Delta n=9$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่
แยกออกมาจากหนูขาว..... 47
- 33 ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=3$), Cocaine 0.5มคก/มล.
+ Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=3$), 5-HT +
Cocaine + Methysergide ($\Delta n=3$) และ 5-HT +
Cocaine ($\Delta n=5$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาที่แยก
ออกมาจากหนูขาว..... 48
- 34 ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=3$), Cocaine 0.5 มคก/มล.
+ Methysergide 0.47 มคก/มล. ($\Delta n=3$), 5-HT +
Cocaine + Methysergide ($\Delta n=4$) และ 5-HT +
Cocaine ($\Delta n=12$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยก
ออกมาจากหนูขาว..... 49
- 35 ผลของ 5-HT 4 มคก/มล. ($\Delta n=13$), 5-HT + Cocaine
0.5 มคก/มล. + Propranolol 0.15 มคก/มล. ($\Delta n=10$),
5-HT + Cocaine + Methysergide 0.47 มคก/มล. และ
5-HT + Cocaine ($\Delta n=9$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้าน
บนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว..... 50



คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

มกก/มล.	=	ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร
ครั้ง/นาที	=	ครั้งต่อนาที
มม	=	มิลลิเมตร
ซม	=	เซนติเมตร
°ซ	=	องศาเซลเซียส
%	=	ร้อยละ หรือเปอร์เซ็นต์
µg/ml	=	microgramme per millilitre
M	=	molar
mM	=	millimolar
mEq	=	milliequivalent
msec	=	millisecond
sec	=	second
pulse/sec	=	pulse per second
v	=	volt
L	=	litre
5-HT	=	5-Hydroxytryptamine
ATP	=	adenosine tri-phosphate
cAMP	=	cyclic adenosine mono- -phosphate
NaCl	=	Sodium chloride
KCl	=	Potassium chloride
CaCl ₂	=	Calcium chloride
NaHCO ₃	=	Sodium bicarbonate

d-Glucose	=	dextro - Glucose
dl -Isoproterenol	=	dextro, levo - Isoproterenol
LSD	=	lysergic acid diethylamide
Δn	=	ค่าเฉลี่ยของจำนวนอะตอม
C, H, N, O	=	ธาตุคาร์บอน, ไฮโดรเจน, ไนโตรเจน และออกซิเจน
	=	benzene ring
	=	nitrogen ring
β	=	beta
α	=	alpha
NE	=	norepinephrine

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



บทที่ 1

บทนำ

ประวัติความเป็นมาของซีโรโตนิน

เป็นเวลากว่าครึ่งศตวรรษมาแล้วที่ Page (1952) ค้นพบว่าในซีรัมของมนุษย์ที่ไต หลังจากปล่อยเลือดทิ้งไว้ให้เป็นลิ่ม มีสารชนิดหนึ่งซึ่งมีคุณสมบัติในการทำให้หลอดเลือดหดตัวได้ ในปี 1942 Erspamer (Page, 1952) ได้ทดลองนำสิ่งสกัดจากระบบทางเดินอาหารมาทดสอบการหดคลายของกล้ามเนื้อเรียบมดลูก และพบว่าสารในสิ่งสกัดทำให้มีการหดเกร็งตัวอย่างแรงของมดลูก จึงให้ชื่อสารประกอบ phenolic ที่อยู่ในสิ่งสกัดนี้ว่า "เอ็นเทอรามิน" (Enteramine) ต่อมา Rapport, Green และ Page (1948) ได้ทดลองแยกสารที่มีคุณสมบัติทำให้หลอดเลือดหดตัวออกจากเลือดของคนในรูปของผลึก และทดสอบโครงสร้างทางเคมีพบว่า มีโครงสร้างของ 5-Hydroxytryptamine หรือเรียกโดยย่อว่า 5-HT ซึ่งตั้งชื่อตามแหล่งที่พบโดยธรรมชาติ (ในซีรัม) และฤทธิ์ในการทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือด (tonus) ว่า "ซีโรโตนิน" (Serotonin) สารชนิดนี้จัดเป็นสารประกอบอินอล เช่นเดียวกับเอ็นเทอรามินและมีฤทธิ์ในการเพิ่มการหดเกร็งตัวของกล้ามเนื้อเรียบเช่นกัน และต่อมาจากการวิจัยของ Erspamer และ Asero (1952) ก็พบว่าสารประกอบทั้งสองนี้เป็นสารชนิดเดียวกัน

Hamlin และ Fischer (1951) สังเคราะห์ซีโรโตนินขึ้นได้ในห้องปฏิบัติการ และทดสอบเปรียบเทียบกับซีโรโตนินที่ได้จากธรรมชาติ พบว่าซีโรโตนินที่ได้จากแหล่งทั้งสองมีคุณสมบัติทางสรีรวิทยาเหมือนกันทุกประการ

นอกจากการค้นพบซีโรโตนินในระบบประสาทส่วนปลาย (peripheral nervous system) และ Boullin (1978) ยังพบซีโรโตนินในสมองอีกด้วย จากนั้นจนกระทั่งปัจจุบันจึงเกิดการค้นคว้าวิจัยมากมายเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์และผลของซีโรโตนินทั้งในระบบประสาทส่วนปลายและในระบบประสาทส่วนกลาง (central nervous system)

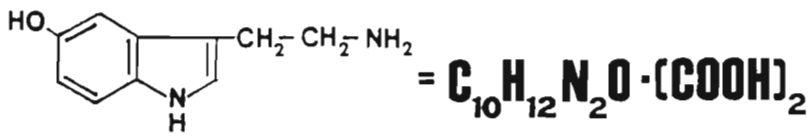
ชีวเคมีของซีโรโตนิน

ซีโรโตนิน เป็นสารที่พบได้ทั้งในพืชและสัตว์ ซึ่งสัตว์หรือพืชบางชนิดเป็นอาหารของมนุษย์ด้วย แต่ซีโรโตนินจากแหล่งธรรมชาติเหล่านี้เมื่อได้รับเข้าสู่ร่างกาย ก็อาจจะถูกทำลายในลำไส้ ตับและปอด จนปริมาณที่เหลือไม่มีผลอย่างใดต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย (Goth 1981, จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์ , 2524)

ซีโรโตนิน ที่พบในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนมก็มีแหล่งสะสมแหล่งใหญ่ (ประมาณ 90%) อยู่ใน enterochromaffin cell ของระบบทางเดินอาหาร (gastro intestinal tract) ส่วนที่เหลืออยู่ในเกร็ดเลือด (platelet) (8 %) และในระบบประสาทส่วนกลาง (2 %) โดยเฉพาะอย่างยิ่งในส่วนของต่อมใต้สมองและ Hypothalamus นอกจากนี้ยังมีพบอยู่ใน mast cell ของสัตว์ประเภท rat และ mice อีกด้วย (Goth, 1981)

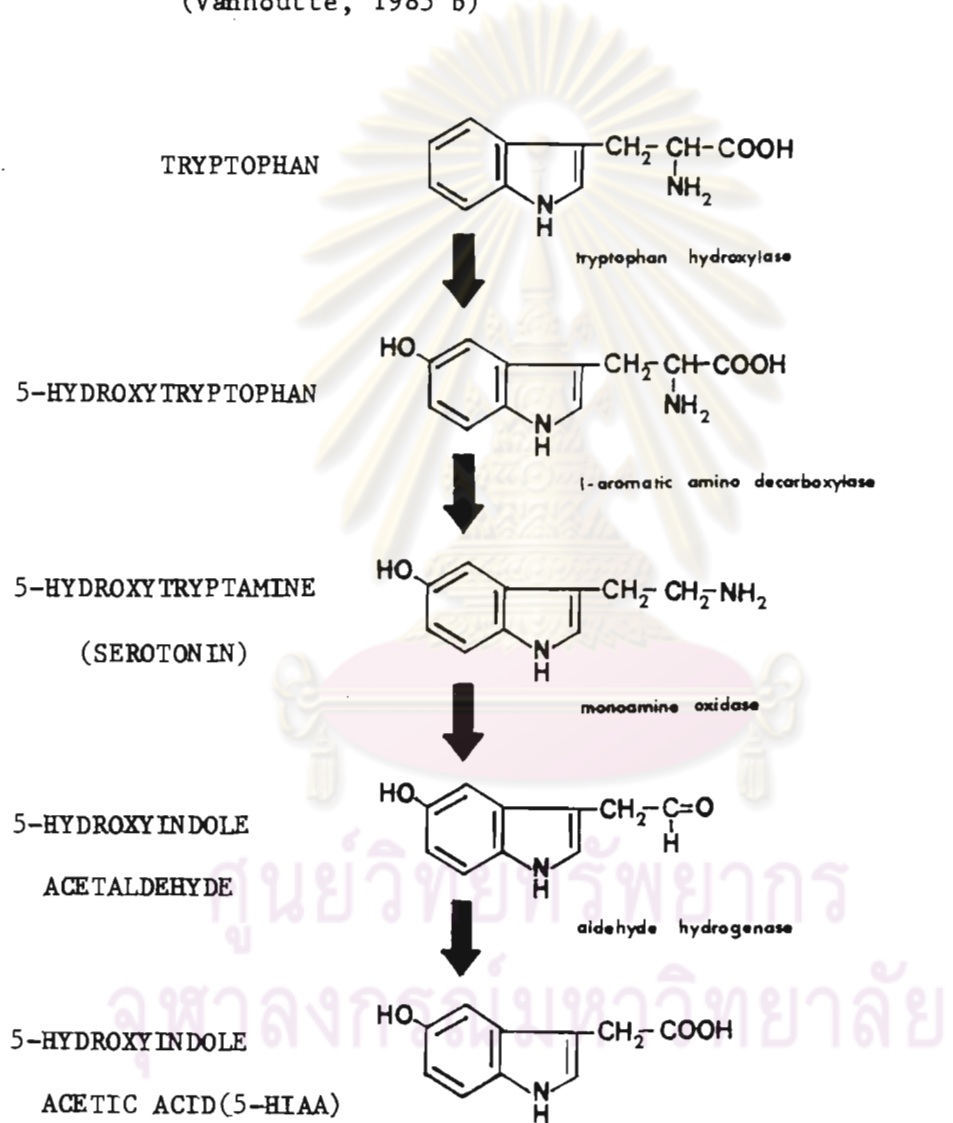
ในแหล่งสะสมทุกแห่งที่กล่าวมานั้นมีการสังเคราะห์ซีโรโตนินได้จากกรดอะมิโนที่ร่างกายไม่สามารถสร้างเองได้โดยธรรมชาติ ชื่อ tryptophan ยกเว้นในเกร็ดเลือด เพราะในแหล่งนี้ไม่มีเอ็นไซม์ที่ใช้ในการสังเคราะห์ซีโรโตนิน แต่การที่พบว่าซีโรโตนินสะสมอยู่ในเกร็ดเลือดก็เนื่องมาจากว่าได้รับซีโรโตนินเข้าสู่เซลล์โดยกระบวนการพิเศษ "high affinity uptake" ของเยื่อผิวเซลล์ของเกร็ดเลือดทำให้สามารถนำเอาซีโรโตนินเข้ามาอยู่ในเกร็ดเลือดได้ทั้ง ๆ ที่เป็นแหล่งที่ไม่สามารถสังเคราะห์ซีโรโตนินได้เอง (จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์ , 2524)

การสังเคราะห์ซีโรโตนินจาก tryptophan ดังแสดงในรูป 2 ต้องอาศัยเอ็นไซม์สำคัญ 2 ชนิด คือ เอ็นไซม์ tryptophan hydroxylase ซึ่งเป็นเอ็นไซม์ที่เป็นตัวจำกัดปริมาณการสังเคราะห์ซีโรโตนิน (rate limiting enzyme) เอ็นไซม์อีกชนิดคือเอ็นไซม์ L-aromatic amino acid decarboxylase เป็นเอ็นไซม์ที่มีความสำคัญในการสังเคราะห์ Catecholamine อื่นๆ ด้วยเช่นกัน (Vanhoutte, 1985 b) ซีโรโตนินที่สังเคราะห์ได้และที่ได้รับจากภายนอกจะถูกกักเก็บไว้ใน secretory granule โดยจับกับ ATP ซีโรโตนินที่ถูกปลดปล่อยสู่ portal circulation ส่วนใหญ่จะมีจุดเริ่มต้นจาก enterochromaffin cell และเมื่อถูกปลดปล่อยออกมา ตับหรือ pulmonary endothelial cell (ส่วนใหญ่)



3-(β-aminoethyl) 5-hydroxyindole

รูปที่ 1 สูตรโครงสร้างทางเคมีของ Serotonin (5-Hydroxytryptamine) (Vanhoutte, 1985 b)



รูปที่ 2 กระบวนการสังเคราะห์ และเปลี่ยนแปลงสภาพ Serotonin (5-Hydroxytryptamine) (จุฬามาต สัตยวิวัฒน์ , 2524)

ก็จะทำหน้าที่ inactivate ส่วนที่เหลือรอดเป็นอิสระจากการถูก inactivate (ประมาณ 20 นาโนกรัม/มิลลิลิตร) ก็จะถูกดึงกลับเข้าไปเก็บไว้ในเกร็ดเลือด ฉะนั้นซีโรโตนินที่พบอยู่ในซีรัมจึงน้อยมาก (Tyce, 1985; Gillis, 1985) ดังนั้นในลภาวะของซีโรโตนินที่มีปริมาณมากจนกระทั่งสามารถ activate กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดได้ นั้น จะเกิดขึ้นก็ต่อเมื่อมีความเสียหายของ endothelial cell ของปอดและมีการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด (platelet aggregation) ซึ่งในปรากฏการณ์ทั้งสองนี้จะทำให้ซีโรโตนินในรูปอิสระเพิ่มมากขึ้นจนทำให้มีผลต่อการปิดหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดได้

ในการเปลี่ยนแปลงสภาพ (metabolism) ของซีโรโตนิน เอ็นไซม์ Monoamine oxidase (MAO) เป็นเอ็นไซม์ที่มีความสำคัญที่สุดในกระบวนการนี้ ซีโรโตนินหรืออีกนัยหนึ่ง 5-Hydroxytryptamine จะถูกเปลี่ยนแปลงสภาพโดย MAO ไปเป็น "5-Hydroxyindole acetaldehyde" ซึ่งถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็น metabolite ที่ถูกขับออกทางไต ชื่อว่า "5-Hydroxyindole acetic acid" (5-HIAA) โดยเอ็นไซม์ Aldehyde hydrogenase (สมการการเปลี่ยนแปลงแสดงในรูป 2) (Vanhoutte, 1985 b)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของซีโรโตนิน

1. ฤทธิ์ต่อระบบทางเดินอาหาร (กระเพาะอาหารและลำไส้) และกล้ามเนื้อเรียบอื่น ๆ

ในระบบทางเดินอาหาร ซีโรโตนินออกฤทธิ์เพิ่มการหดเกร็งตัวของกล้ามเนื้อเรียบของกระเพาะอาหารและลำไส้, กระตุ้นการหลั่งเยื่อเมือก, ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ mesenteric blood flow, ทำหน้าที่เป็นสารสื่อกระแสประสาทในระบบทางเดินอาหารหรือที่เรียกว่า "enterogastrone" (Ormsbee, 1985) ออกฤทธิ์เพิ่มการขับเคลื่อนของอาหารในลำไส้ (facilitating peristalsis) (Katzung, 1982) ออกฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นการหลั่งย้อนหลัง (negative feedback) ของ gastric acid ใน

perfused canine duodenum (Kellum & Jaffe, 1976) นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มการหดเกร็งตัวผ่าน α -adrenoceptor ของกล้ามเนื้อเรียบ Vas deferens ที่แยกออกจากหนูขาว (rat) ได้อีกด้วย (Cohen และคณะ, 1984)

ในกล้ามเนื้อเรียบมดลูกของหนูขาว (rat) และกล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมของ guinea pig ซีโรโทนินออกฤทธิ์เพิ่มการหดเกร็งตัวของกล้ามเนื้อผ่าน 5-HT₂-binding site (S₂-serotonergic receptor) ในกล้ามเนื้อเรียบของระบบทางเดินอาหาร ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่าซีโรโทนินออกฤทธิ์ผ่าน receptor ใด แต่จากการศึกษาที่ผ่านมา มีข้อมูลที่อาจยืนยันได้ว่าซีโรโทนินออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบดังกล่าวผ่าน 5-HT₁-binding site (S₁-serotonergic receptor) ในขณะที่อาจกล่าวสรุปได้ว่าในกล้ามเนื้อเรียบโดยทั่วไปมี 5-HT receptor มากกว่า 1 ชนิด (multiple receptor) และอาจมีอยู่ถึง 3 ชนิด ซึ่งการมีอยู่ของ receptor ชนิดใดก็ขึ้นอยู่กับเนื้อเยื่อของอวัยวะนั้น ๆ ด้วย (Cohen และคณะ, 1984)

2. ฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง (สมองและไขสันหลัง)

ซีโรโทนินส่วนใหญ่จะพบอยู่ในเซลล์ประสาทบริเวณ raphe nuclei ของสมองซึ่งส่ง axon ไปยังบริเวณก้านสมองส่วนอื่น ๆ และไขสันหลัง เนื่องจากซีโรโทนินไม่มีคุณสมบัติเหมือน acetylcholine ซึ่งเป็นสารสื่อกระแสประสาทในระบบประสาทพาราซิมพาเทติกของระบบประสาทส่วนปลาย ดังนั้น Boullin (1978) จึงจัดให้ซีโรโทนินในสมองเป็น neuromodulator แทนที่จะเป็น neurotransmitter ซีโรโทนินมีบทบาทในการควบคุมการรับรสหวานของอาหาร (Cooper และ Neill, 1987) นอกจากนี้ยังเชื่อกันว่าซีโรโทนินมีบทบาทสำคัญในเรื่องเกี่ยวกับความเจ็บปวด การนอนหลับ อารมณ์ จิตใจ การควบคุมอุณหภูมิของร่างกาย การควบคุมความดันโลหิต และระบบฮอร์โมน เช่น adrenocorticotrophic hormone (ACTH), thyroid stimulating hormone (TSH), prolactin, luteinizing hormone, follicle stimulating hormone (อุทกมาค้ สัตยวิวัฒน์, 2524; Boullin, 1978)

ความผิดปกติทางอารมณ์ และโรคทางจิตและประสาท อาจมีสาเหตุมาจากการเกิด ความผิดปกติของระบบประสาทที่ใช้ซีโรโตนินเป็นสารส่งสัญญาณประสาท หรือเกิดความไม่ สมดุลย์ของระบบประสาทที่ใช้ซีโรโตนินเป็นสารส่งสัญญาณประสาทกับระบบประสาทที่ใช้สาร ส่งสัญญาณประสาทอื่น ๆ เช่น dopamine, NE เนื่องจากมีการ uptake ของซีโรโตนิน เข้าสู่ระบบประสาทที่ไม่ได้ใช้ซีโรโตนินเป็นสารส่งสัญญาณประสาทหรือสารสื่อกระแสประสาท (Boullin, 1978)

Peroutka และ Snyder (1979) พบว่ามี 5-HT receptor อยู่มากกว่าหนึ่งชนิด (multiple receptor) ในสมองของหนูขาว (rat) จากการศึกษาโดยใช้ 5-HT receptor antagonist

3. ฤทธิ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

ซีโรโตนินมีฤทธิ์กระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดในสัตว์ทดลองประเภท ต่าง ๆ เช่น สัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ และสัตว์เลื้อยคลาน (Page, 1958; Erspamer และ Ghiretti, 1951) ฤทธิ์ต่อหลอดเลือดของซีโรโตนินนั้นขึ้นอยู่กับชนิด ของหลอดเลือด ซีโรโตนินทำให้หลอดเลือดแดงขนาดใหญ่หดตัวโดยออกฤทธิ์ที่ S_2 -Serotonergic receptor รุนแรงกว่าฤทธิ์คลายตัวของ S_1 -Serotonergic receptor จึงเห็นผลของการหดตัวของหลอดเลือดแดงขนาดใหญ่ แต่เมื่อให้ S_2 -Serotonergic receptor antagonist จะเห็นผลของซีโรโตนินในการทำให้หลอดเลือดใหญ่คลายตัว (Vanhoutte, 1985 a)

ในหลอดเลือดแดงขนาดเล็กหรือหลอดเลือดฝอย ซีโรโตนินออกฤทธิ์ที่ S_1 -Serotonergic Receptor ทำให้หลอดเลือดคลายหรือขยายตัว ส่วนใน capillary และ venule ซึ่งเป็นหลอดเลือดขนาดเล็กเช่นเดียวกัน ซีโรโตนินจะกระตุ้น S_2 -Serotonergic receptor ทำให้หลอดเลือดทั้งสองชนิดหดตัว (Vanhoutte, 1985a)

ฮิโรโดมินที่ให้อำนาจร่างกายโดยการฉีด จะทำให้เกิดการตอบสนองของความดันโลหิตแบบ "triphasic" phase แรกจะทำให้มีความดันโลหิตลดลงและอัตราการเต้นของหัวใจช้าลง (เกิดจากผลสะท้อนที่ chemoreceptor) phase ที่ 2 ฮิโรโดมินทำให้ความดันโลหิตเพิ่มขึ้น (เนื่องจากมีการหดตัวของหลอดเลือด) ใน phase ที่ 3 ความดันโลหิตจะลดลงไปอีก (เกิดจากมีการขยายตัวของหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อลาย) (Goth, 1985; Kalkman และคณะ, 1984)

ผลของฮิโรโดมินต่อหัวใจของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมแตกต่างกันในสัตว์แต่ละ species ในหัวใจที่แยกออกมาจากกระต่าย ฮิโรโดมินออกฤทธิ์กระตุ้นให้มีการปลดปล่อย NE จากปลายประสาท Sympathetic ส่งผลให้มีการเพิ่มของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ (Jacob และ Poite-Bevierre, 1960; Trendelenburg, 1960; Fozard และ Mwauluko, 1976; Fozard และคณะ, 1979) ซึ่งสามารถยับยั้งได้ด้วยโปรปรานอลอลและรีเซอปีน (Trendelenburg, 1960)

ในสุนัขฮิโรโดมินทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นโดยทำให้มีการปลดปล่อย NE จากปลายประสาทเช่นเดียวกับในกระต่าย นอกจากนี้ฮิโรโดมินยังทำให้อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจด้านข้างซ้ายที่แยกออกจากตัวสุนัขทดลองเพิ่มขึ้นได้ด้วย (Jacob และ Fillion, 1965; Buccino และคณะ, 1967; Fillion และคณะ, 1971; Chiba, 1977) ในหัวใจสุนัขมีแหล่งของ NE อยู่ใน post-ganglionic fiber ของเส้นประสาท sympathetic (Cooper, 1966)

แรงบีบตัวของหัวใจด้านบน (atria) ที่แยกจากแนวมีการเปลี่ยนแปลงที่ไม่แน่นอน แต่มีแนวโน้มที่จะเพิ่มขึ้นเมื่อให้ฮิโรโดมิน (Trendelenburg, 1960) ส่วนอัตราการเต้นเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนโดยกลไกกระตุ้นโดยตรงที่ D-receptor (5-HT receptor ซึ่งยับยั้งได้โดยโดเบนซิลิน หรือพิน็อกซิเบนซามีน และ LSD) (Gaddum และ Picarelli, 1957) ฤทธิ์ของฮิโรโดมินต่อหัวใจด้านบนนี้ไม่สามารถยับยั้งได้โดย โปรปรานอลอลและรีเซอปีน (Leusen และ Lacroix, 1959; Trendelenburg, 1960) มีข้อสันนิษฐานว่า 5-HT-receptor ที่อยู่ในหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากแวนนั้นไม่ใช่ทั้ง 5-HT₁ หรือ 5-HT₂ receptor (Cooper, 1966)

ในหัวใจด้านบนที่แยกออกมาจาก guinea pig ซีโรโตนินทำให้อัตราการเต้น และแรงบีบตัวเพิ่มขึ้นโดยกระตุ้นที่ 5-HT receptor รีเซปเตอร์และ β -adrenoceptor blocker ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ในการเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของซีโรโตนินได้ (Trendelenburg, 1960) Fozard และ Mwaluko (1976) พบว่าในหัวใจที่แยกออกมาจากกระต่ายนั้น ความแรง (potency) ของซีโรโตนินที่ทำให้มีการปลดปล่อยหรือหลั่ง NE คล้ายกันกับ ความแรงของซีโรโตนินในหัวใจของ guinea pig ที่กระตุ้นให้มีการหลั่ง Acetylcholine (Ach) จากปลายประสาท cholinergic และสรุปว่า 5-HT-receptor นั้น mediate การตอบสนองทั้งสองแบบ

จากการทดลองในหัวใจของหนูขาว (rat) in vivo โดยวิธี blood perfusion (Sakai และ Akima, 1979) พบว่าแรงบีบตัวของหัวใจเพิ่มขึ้นได้โดยซีโรโตนิน และเป็นการเพิ่มแบบ dose-dependent ฤทธิ์ของซีโรโตนินนี้ยับยั้งไม่ได้โดยโปรปรานอลอล แต่ยับยั้งได้อย่างสมบูรณ์โดยเมธิลเซอเจบ กล่าวได้ว่า การเพิ่มแรงบีบตัวของซีโรโตนินนั้น ไม่ได้เกิดจากการหลั่ง Catecholamine แต่เกิดจากการกระตุ้นโดยตรงที่ 5-HT receptor ในหัวใจข้างซ้ายของหนูขาว กลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโตนินต่อ "แรงบีบตัว" ของหัวใจ หนูขาวมีแนวโน้มที่จะเหมือนกับกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโตนินในหัวใจของแมวและ guinea pig มากกว่าในหัวใจของกระต่ายและสุนัข

Higgins และคณะ (1981a) ทำการทดลองในหัวใจที่แยกออกมาจาก หนูขาวเพศผู้โดยศึกษาผลของ 5-HT ต่อแรงบีบตัวของหัวใจ พบว่าแรงบีบตัวของหัวใจที่เพิ่ม ได้โดยซีโรโตนินขนาด $10^{-5}M$ นั้นเกิดจากการกระตุ้นโดยตรงที่ 5-HT receptor แต่ไม่ได้เพิ่มขึ้นเนื่องจาก cAMP ที่เพิ่มขึ้นแต่อย่างใด การทดลองในเซลล์ของหัวใจที่ได้จาก หนูขาว (Higgins และคณะ, 1981b) chronotropic activity (ฤทธิ์เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ) ของซีโรโตนินให้ผลเช่นเดียวกับการศึกษาแรงบีบตัวของหัวใจ คือการที่ ซีโรโตนินทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นจากปกตินั้นไม่ได้มีสาเหตุมาจาก cAMP ที่เพิ่มขึ้น แต่เกิดจากการกระตุ้น specific receptor ที่ post-synaptic site อีกทั้งเกิดจากการหลั่ง Catecholamine จาก pre-synaptic site ด้วย มิใช่

ออกฤทธิ์โดยตรงต่อ receptor เพียงอย่างเดียว นอกจากนี้จากการทดลองโดยใช้หัวใจด้านบนซ้ายของหนูขาว พบว่าฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของซีโรโตนินเกิดจากการกระตุ้นที่ specific receptor โดยตรง และไม่เกี่ยวข้องอย่างใดกับปริมาณ cAMP ที่เพิ่มขึ้น (cAMP เพิ่มขึ้นเมื่อมีการปลดปล่อย Catecholamine) จากการให้รีเซอปีนพบว่าไม่ช่วยให้แรงบีบตัวที่เพิ่มโดยซีโรโตนินลดลงได้แต่อย่างใด แต่ทำให้ปริมาณ cAMP ลดน้อยลง ในทางตรงกันข้าม α -adrenoceptor blocker "พิน็อกซิเบนซามีน" จะช่วยให้แรงบีบตัวลดลงได้แต่ไม่ทำให้ปริมาณ cAMP ลดลง กล่าวได้ว่าแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาวอาจเพิ่มขึ้นได้โดยที่ไม่มีการเพิ่มของ cAMP และปริมาณ cAMP อาจเพิ่มขึ้นในขณะที่เดียวกับที่ไม่มีการเพิ่มของแรงบีบตัวของหัวใจ ดังนั้นไม่มีความสัมพันธ์กันระหว่างฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของซีโรโตนินกับการเพิ่ม cAMP (Benfey และคณะ, 1974)

จากการศึกษาในหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่แยกออกจากกันของหนูขาวในสารละลาย Locke พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายเพิ่มขึ้นโดยซีโรโตนินและเป็นการเพิ่มแบบ dose-dependent โพรปรานอลอลและซัยโปรเฮปตาดีน หรือเมธิเซอฉาย เมื่อให้ร่วมกับซีโรโตนินขนาด 2 มก/มล จะไม่ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นจากอัตราการเต้นปกติ แต่สำหรับแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายซึ่งเพิ่มขึ้นได้โดยซีโรโตนิน ในขนาดเดียวกันนั้นไม่ลดลงโดยโพรปรานอลอล แต่ลดลงอย่างสมบูรณ์จนมีแรงบีบตัวเท่าแรงบีบตัวก่อนให้ยา นอกจากนี้ซีโรโตนินขนาด 2 มก/มลนี้ยังทำให้อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่มีการให้รีเซอปีน ก่อนให้ซีโรโตนินนั้นเพิ่มขึ้นได้น้อยลงกว่าเมื่อให้ซีโรโตนินเพียงอย่างเดียว และเมื่อให้ซัยโปรเฮปตาดีนหรือเมธิเซอฉายร่วมด้วย อัตราการเต้นที่ยังคงเพิ่มขึ้นนั้น ลดลงได้จนหมดจนเท่าอัตราการเต้นปกติ สำหรับในหัวใจด้านบนซ้าย แรงบีบตัวซึ่งเพิ่มโดยซีโรโตนินลดลงเพียงเล็กน้อยโดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อให้รีเซอปีนก่อนให้ซีโรโตนิน แต่เมื่อให้ซัยโปรเฮปตาดีนหรือเมธิเซอฉายร่วมด้วย แรงบีบตัวที่เพิ่มโดยซีโรโตนินจะลดลงได้อย่างสมบูรณ์และมีนัยสำคัญทางสถิติ (ปริมงคล วงษ์เชื้องาม, 2527) การกระตุ้นให้มีการหลั่งหรือปลดปล่อย NE โดยซีโรโตนินมากขึ้นหรือน้อยลงขึ้นอยู่กับปริมาณซีโรโตนินที่ให้แก่หัวใจ (Furchgott, 1970)

จุดมุ่งหมายของการศึกษานี้ ก็เพื่อศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของซีโร โตตินในขนาด 4 มคก/มล ในการทำให้อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาวเพิ่มขึ้น โดยทดลองให้ร่วมกับยาร่วมประเภท β -adrenoceptor blocker (โพรปรานอลอล, อะเทนอลอล) , 5-HT receptor antagonist (เมรีเซอฉาย) และ NE uptake inhibitor (โคเคน) ซึ่งยาร่วมแต่ละประเภทมีกลไกการออกฤทธิ์แตกต่างกัน เพื่อที่จะได้ทราบว่ายาร่วมชนิดใดที่ช่วยลดฤทธิ์ของซีโร โตตินต่อการทำงานของหัวใจลงได้ อีกทั้งยังศึกษาเพิ่มขึ้นอีกว่ากลไกการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนโดยซีโร โตตินนั้น เหมือนกันในหัวใจทั้งสองข้างหรือไม่หรือแตกต่างกันอย่างไร



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



บทที่ 2

อุปกรณ์และวิธีการการวิจัย

ก. อุปกรณ์ที่ใช้ในการวิจัย

1. สัตว์ทดลอง

หนูขาว (rat) พันธุ์ Wistar เพศผู้ ขนาดน้ำหนัก 200-300 กรัม จากโครงการศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล ตำบลศาลายา จังหวัดนครปฐม ประเทศไทย เลี้ยงด้วยอาหารสำเร็จรูปของ Gold Coin Mills ประเทศสิงคโปร์ และน้ำประปากรุงเทพฯ

2. สารเคมี

ก) สารละลายเลี้ยงเนื้อเยื่อหัวใจ (Perfusion medium)

สารละลาย Locke (Perry, 1968) ซึ่งใช้เลี้ยงหัวใจด้านบนขวา และซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว เตรียมจากส่วนผสมของ NaCl, KCl, NaHCO₃ (จาก Merck) ; CaCl₂ และ d-Glucose (จาก BHD chemical Ltd.) ในน้ำกลั่นสามครั้ง (จากองค์การเภสัชกรรม) ซึ่งใช้เป็นตัวทำละลาย ให้ 100% Oxygen Gas (จาก TIG Trading) แก่สารละลาย Locke ตลอดระยะเวลาที่ทำการทดลอง

ข) สารเคมีที่ใช้ศึกษากลต่อหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว

1. ซีโรโทนิน (5-Hydroxytryptamine [Serotonin] Creatinine Sulphate Complex) (5-HT) จาก Sigma chemical company ประเทศสหรัฐอเมริกา

2. โพรปรานอลอล (Propranolol hydrochloride injection) ภายใต้ชื่อการค้า Inderal จาก ICI ประเทศอังกฤษ

ตาราง 1 ส่วนประกอบของสารละลาย Locke (Perry, 1968)

สารเคมี	ปริมาณ (กรัม/ลิตร)	ความเข้มข้น (mM/L)	ความเข้มข้น mEq/L)
NaCl	9.105	155.8	155.8
KCl	0.418	5.6	5.6
CaCl ₂	0.24	2.15	4.3
NaHCO ₃	0.15	1.8	1.8
d-Glucose	0.90	5.0	5.0

ตาราง 2 ขนาดยาของสารเคมีที่ใช้ศึกษาผลต่อหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว

สารเคมี	µg/ml	M
Serotonin	4	10.3×10^{-6}
d1-Isoproterenol	0.000125	0.51×10^{-9}
	0.00125	5.1×10^{-9}
	0.125	0.51×10^{-6}
Propranolol	0.15	0.51×10^{-6}
Atenolol	0.15	0.56×10^{-6}
Methysergide	0.47	1.00×10^{-6}
Cocaine	0.5	1.47×10^{-6}

- 3) เมธิเซอจาย (Methysergide hemi-maleate) จาก
Sandoz
- 4) โคเคน (Cocaine hydrochloride) จาก May & Baker Ltd.
ประเทศอังกฤษ
- 5) อะเทโนลอล (Atenolol) จาก Sigma chemical company
ประเทศสหรัฐอเมริกา
- 6) dl-ไอโซโปรเทอเรนอล (dl-Isoproterenol) จาก
Sigma chemical company ประเทศสหรัฐอเมริกา

สารเคมีที่ใช้ในการวิจัย เตรียมให้อยู่ในรูปของสารละลาย โดยใช้น้ำหนักส่วนสี่มกรัม
(จากองค์การเภสัชกรรม) เป็นตัวทำละลาย

3. เครื่องมือวิจัย

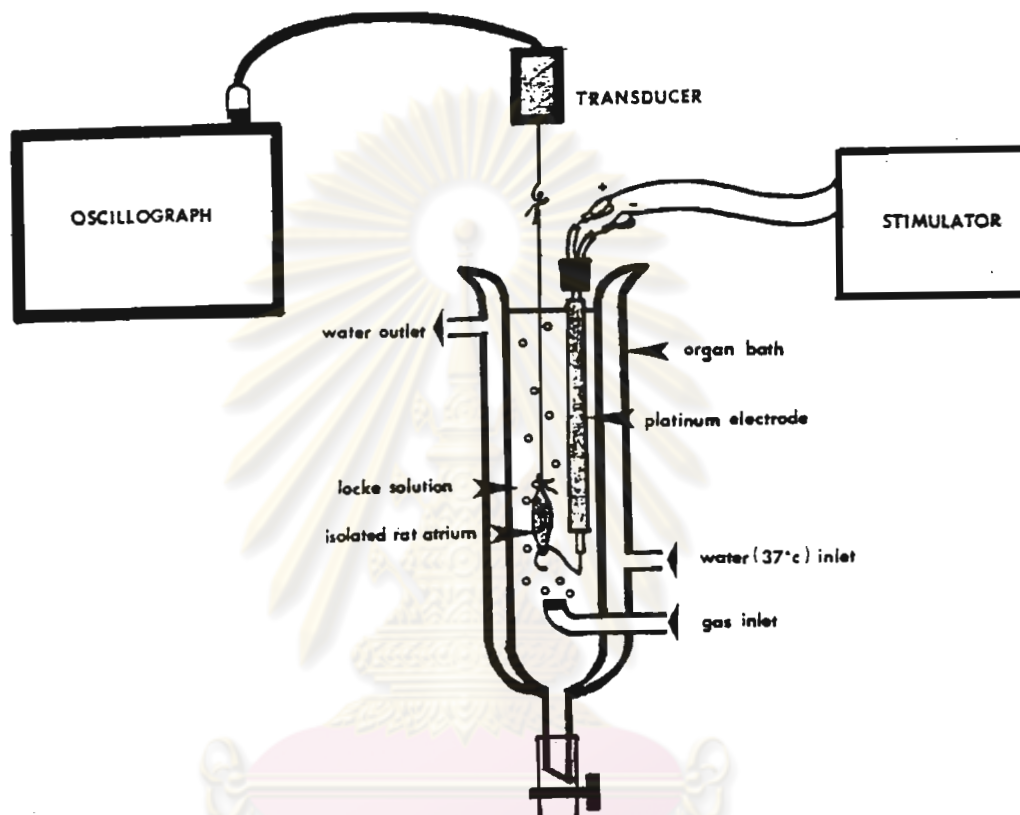
- ก) Washington 400 MD 2C Oscillograph จาก Bioscience
ประเทศอังกฤษ
- ข) Washington transducer type D
- ค) Stimulator S101 A และ platinum electrode
- ง) Thermo Bath model SCBI
- จ) Isolated Organ Bath double-walled type ประกอบด้วย
2 ส่วน ส่วนชั้นในมีขนาดความจุ 25 มล. เป็นส่วนที่ใช้บรรจุ perfusion medium
และอวัยวะที่แยกออกมาจากสัตว์ทดลอง ส่วนชั้นนอกจะเป็นส่วนที่มีการหมุนเวียนของน้ำอุ่น
37⁰ ซ จาก Thermo Bath ซึ่งจะทำให้ perfusion medium ใน ส่วนชั้นในมีอุณหภูมิ
37⁰ ซ ตลอดการทดลอง

ข. วิธีการทำวิจัย

1. การแยกหัวใจด้านบนขวาและซ้ายออกจากหนูขาว และวิธีเตรียมการทดลอง (รูป 3)

ฆ่าหนูทดลองโดยการตีบริเวณคอ ฆ่าตัดเปิดช่องท้องอย่างรวดเร็วและตัดผ่านกระบังลมสู่ช่องอก จากนั้นรีบตัดแยกหัวใจออกจากตัวหนูทดลอง โดยตัดหลอดเลือด Aorta ส่วนที่ใกล้หัวใจด้านบน (auricle) หนีหัวใจที่แยกได้แล้วลงเลี้ยงในสารละลาย Locke ซึ่งมีอุณหภูมิ 37° C และให้ oxygen gas ตลอดเวลาในการทดลอง ตัดผ่านหัวใจด้านล่าง (ventricle) เพื่อชำระล้างเลือดที่คั่งค้างออกจากหัวใจด้านบนและล่าง ค่อย ๆ เลาะแยกกล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือด Aorta ออกให้เหลือเพียงหัวใจด้านบนทั้งสองข้าง เมื่อได้หัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่ปราศจากเนื้อเยื่อส่วนอื่น ๆ แล้ว ตัดแยกหัวใจด้านบนขวาและซ้ายออกจากกัน ส่วนที่ยังคงมีการเต้นได้เองตามธรรมชาติ (spontaneous beat) คือหัวใจด้านบนขวา (right atrium) หัวใจด้านที่ไม่มีการเต้นคือหัวใจด้านบนซ้าย left atrium)

ผูกปลายสองข้างของหัวใจด้านบนขวาด้วยด้ายขาว (โดยผูกที่งกลางเส้นด้ายแต่ละเส้นเข้ากับปลายหัวใจแต่ละข้าง) ที่ด้านหนึ่งของหัวใจ เกี่ยวปลายด้ายข้างหนึ่งเข้ากับปลายเส้นข้างหนึ่งของแผ่นพลาสติกกรุปัสเซลล์มีขนาด $0.8 \text{ ซม.} \times 7 \text{ ซม.}$ ซึ่งงอเป็นรูปตัวแอล (L) ตัดด้ายส่วนที่เหลือทิ้ง จากนั้นย้ายขึ้นหัวใจและแผ่นพลาสติกลงใน Organ Bath ที่มีสารละลาย Locke อุณหภูมิ 37° C และให้ oxygen gas อยู่พร้อมในปริมาณ 20 มล. ยึดแผ่นพลาสติกทางปลายด้านยาวกว่าติดกับ Organ bath ผูกด้ายจากอีกข้างหนึ่งของขึ้นหัวใจเข้ากับ transducer ปรับให้หัวใจมีความตึงตัว (tension) ประมาณ 1 กรัม หัวใจด้านบนขวานี้ใช้ศึกษาอัตราการเต้นของหัวใจ โดยมีหน่วยของการนับการเต้นเป็นครั้งต่อนาที



รูปที่ 3 อุปกรณ์การวิจัย และวิธีเตรียมการทดลองกับหัวใจค้ำบนขวา หรือซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว

ศูนย์วิจัยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สำหรับการศึกษาแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวานั้น ใช้หัวใจด้านบนขวาจากสัตว์ทดลองตัวใหม่ โดยกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้าซึ่งมี Electrical Stimulator เป็นเครื่องกำเนิดไฟฟ้า ในขนาดศักดาไฟฟ้า 5 v. มีช่วงระยะเวลาการกระตุ้นทุก ๆ 5 msec และมีขนาดความถี่ซึ่งมีหน่วยเป็น pulse/sec. ที่ทำให้หัวใจด้านบนขวามีอัตราการเต้นเพิ่มขึ้นจากอัตราการเต้นปกติประมาณ 10-15% การกระตุ้นหัวใจด้วยกระแสไฟฟ้าต้องกระตุ้นผ่านแท่ง platinum electrode ซึ่งเกี่ยวเข้ากับปลายด้านหนึ่งของขั้วหัวใจ ปลายอีกด้านหนึ่งมัดด้วยด้ายและผูกด้ายด้านที่เหลือเข้ากับ transducer ปรับให้หัวใจมีความตึงตัวประมาณ 1 กรัม แรงบีบตัวของหัวใจวัดจากความแรง (amplitude) ของการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ มีหน่วยเป็นมิลลิเมตร (มม.)

การศึกษาแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้าย เตรียมการทดลองเช่นเดียวกับการทดลองศึกษาแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวา ต่างกันเพียงความถี่ของกระแสไฟฟ้าที่ใช้กระตุ้นขั้วหัวใจ ซึ่งในหัวใจข้างซ้ายนี้ต้องกระตุ้นด้วยความถี่ประมาณ 6.5 pulses/sec ซึ่งความถี่ในขนาดนี้จะทำให้หัวใจด้านบนซ้ายนี้มีอัตราการเต้นคงที่คือ 260 ครั้ง/นาที

การทดลองให้ยาแก่หัวใจด้านบนขวาและซ้าย จะเริ่มทำหลังจากพักขั้วหัวใจไว้ใน Organ bath ที่มีสารละลาย Locke ที่อุณหภูมิ 37⁰ซี และให้ gas ประมาณ 10-15 นาที เพื่อให้หัวใจได้ปรับสภาพการทำงานให้เข้ากับสภาวะแวดล้อมใหม่ก่อนตัวสัตว์ทดลอง หลังจากนั้นเมื่ออัตราการเต้นหรือแรงบีบตัวคงที่ไม่เปลี่ยนแปลงแล้ว จึงเริ่มให้ยาและบันทึกผลของยาที่มีต่อการทำงานของหัวใจ

2. การให้ยา

ใช้ microsyringe ในการทดลองให้ยาในรูปสารละลายแก่หัวใจ

ก) ศึกษาผลของซีโร โทนิคต่ออัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้าย

บันทึกผลของซีโร โทนิคต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวา และแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายจากหัวใจของหนูทดลองตัวเดียวกัน และทำการทดลองในคราวเดียวกัน โดยบันทึกผลก่อนให้ซีโร โทนิคและผลในนาทีที่ 1, 3, 5, 10 และ 15 หลังจากให้ซีโร โทนิค

ต่อจากนั้น ล้างหัวใจและถ่ายเปลี่ยนสารละลาย Locke ทุก ๆ 15 นาที เป็นเวลาประมาณ 45 นาที เริ่มให้ซีโรโตนินอีกครั้งหนึ่ง เมื่อต้องการศึกษาผลของซีโรโตนินซ้ำ

บันทึกผลของซีโรโตนินต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวา โดยทำการทดลองและบันทึกผลเหมือนในหัวใจด้านบนซ้าย

ข) ศึกษาผลของซีโรโตนินเมื่อให้ร่วมกับยาร่วมชนิดเดียว หรือ 2 ชนิด ต่อหัวใจด้านบนขวาและซ้าย

บันทึกผลของซีโรโตนินก่อนและ 1, 3, 5, 10 และ 15 นาที หลังให้ซีโรโตนินจากนั้นถ่ายเปลี่ยน perfusion medium (สารละลาย Locke) ทุก ๆ 15 นาที เป็นเวลา 45 นาที แล้วจึงเริ่มให้ยาร่วมชนิดเดียวหรือ 2 ชนิด บันทึกผลก่อนและ 5 นาที หลังจากให้ยาร่วม จากนั้นให้ซีโรโตนิน ซ้ำทันทีในนาทีที่ 5 บันทึกผลหลังจากให้ซีโรโตนินใน นาทีที่ 1, 3, 5, 10 และ 15 เปรียบเทียบผลการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นกับอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนทั้งสองข้างเมื่อได้รับซีโรโตนินกับเมื่อได้รับยาร่วมชนิดเดียวหรือ 2 ชนิดร่วมกับซีโรโตนิน

ค) การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ร้อยละของการเปลี่ยนแปลง ($\% \Delta$) ของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายก่อนได้รับยาใด ๆ กำหนดให้เป็น 100 % อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจที่มีการเปลี่ยนแปลงไปหลังจากได้รับยาคิดเป็นร้อยละของการเปลี่ยนแปลงที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงจากอัตราการเต้นหรือการบีบตัวก่อนให้ยาหรือ 100 %

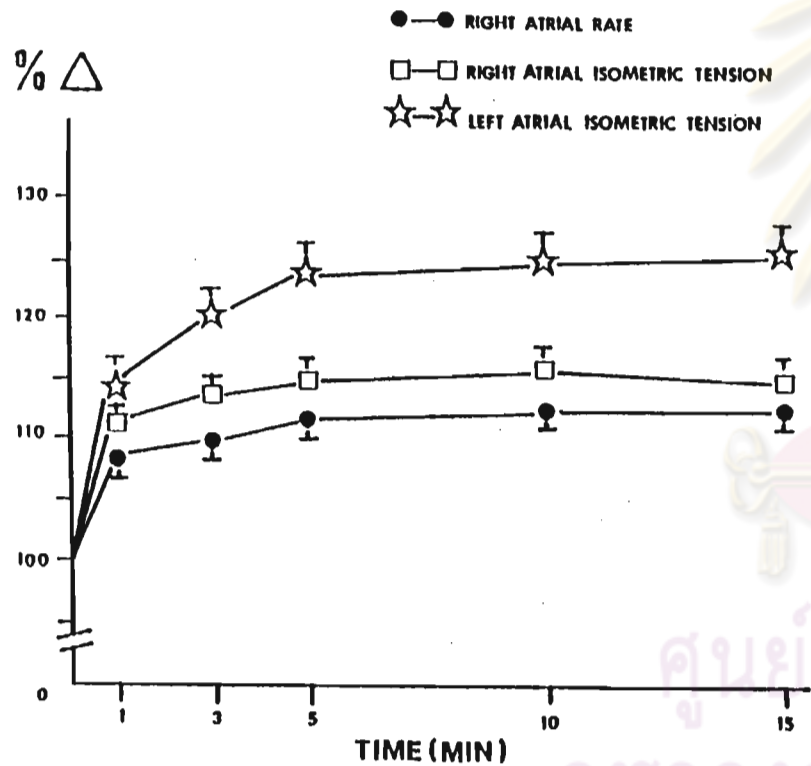
เขียนกราฟระหว่างค่าเฉลี่ยเลขคณิตของข้อมูลหรือ $\% \Delta$ (mean value, \bar{x}) กับเวลา 1, 3, 5, 10 และ 15 นาที ค่าแตกต่างระหว่าง \bar{x} กับข้อมูลคือค่า SEM (standard error of mean) ใช้วิธี Student's t-test เพื่อคำนวณหาระดับความแตกต่างระหว่างค่าเฉลี่ยของข้อมูลคู่ต่อไปนี้ :-

- 1) ข้อมูลในกลุ่มที่ได้รับซีโรโตดิมกับข้อมูลในกลุ่มที่ได้รับซีโรโตดิม
และยาร่วม
- 2) ข้อมูลในกลุ่มที่ได้รับ d1-ไอโซโพรเทอริโนลกับข้อมูลในกลุ่มที่ได้รับ
d1-ไอโซโพรเทอริโนลและยาร่วม
- 3) ข้อมูลในกลุ่มที่ได้รับซีโรโตดิมและโคเคนกับข้อมูลในกลุ่มที่ได้รับ
ซีโรโตดิมและโคเคนและยาร่วมอื่น ๆ

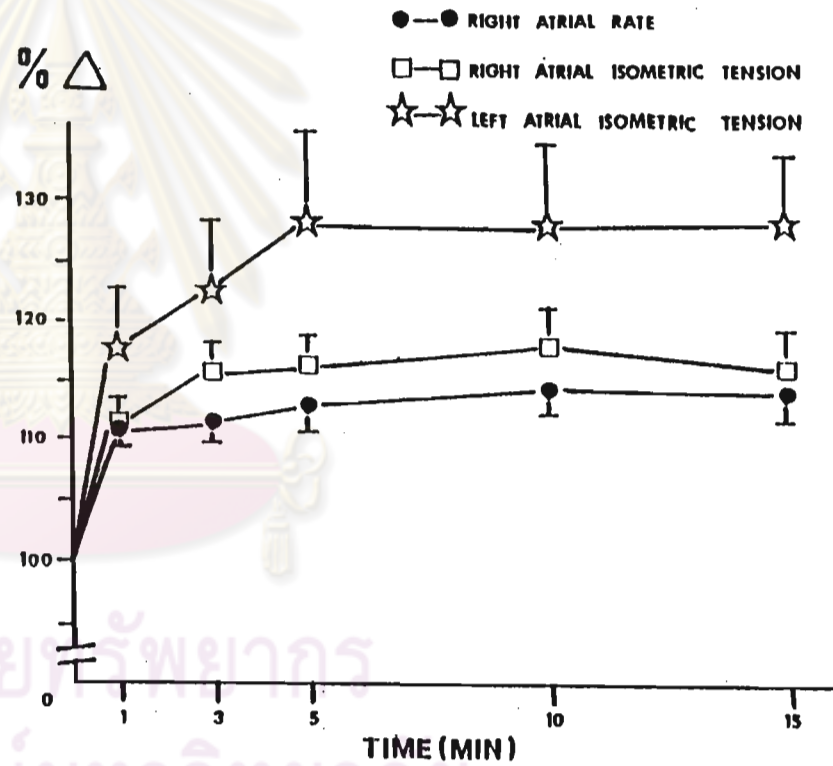
ความแตกต่างระหว่างข้อมูลคู่ใดที่ค่า p (ค่าความเชื่อมั่น) น้อยกว่า
0.05 ถือว่าข้อมูลในกลุ่มที่ได้รับยาร่วมเป็นข้อมูลที่มีระดับนัยสำคัญทางสถิติ (Statistical
significance)



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

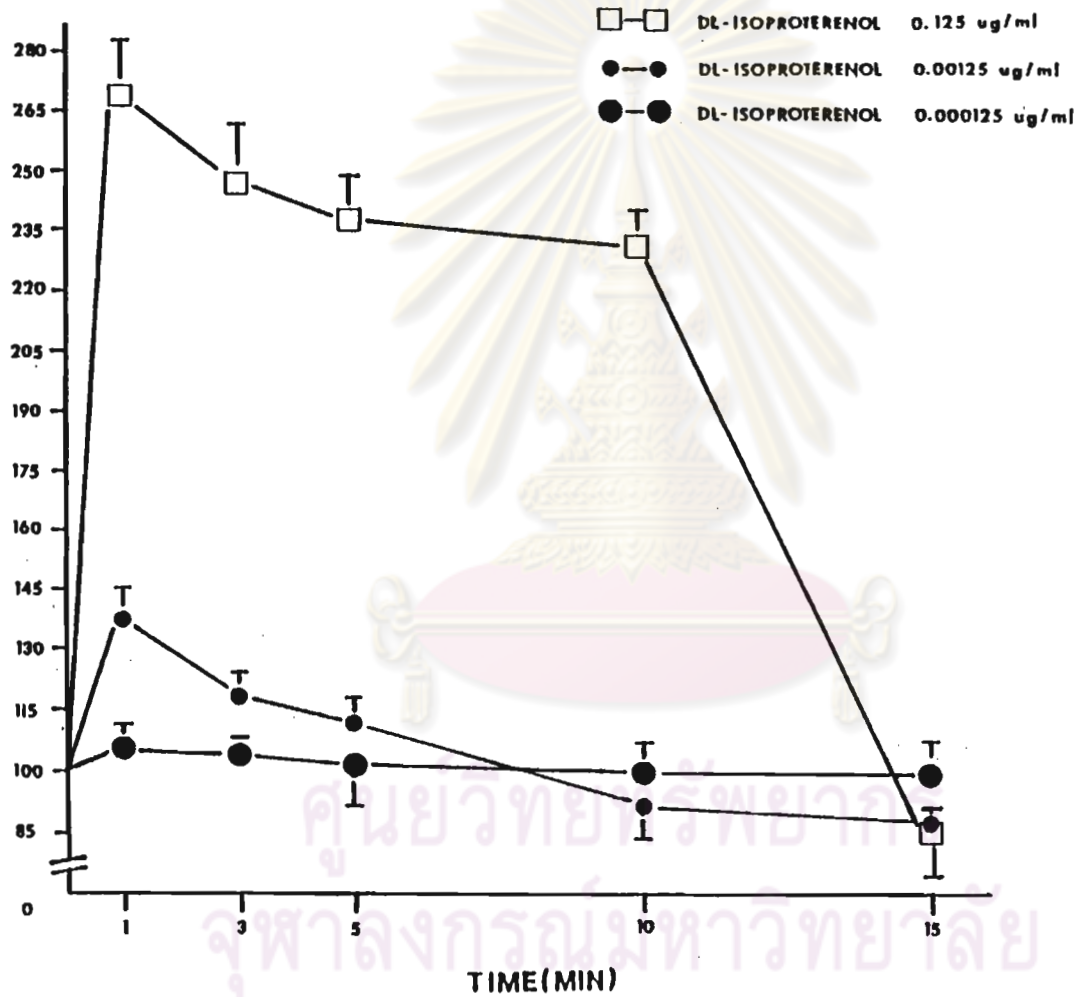


รูปที่ 4 ก. ผลของ 5-HT ขนาด 4 มก/มล. ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวา ($\Delta n = 49$) แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวา ($\Delta n = 30$) และแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้าย ($\Delta n = 48$) แต่ละจุดบน curve แทนค่าเฉลี่ยเลขคณิต (\bar{x}) \pm S.E.M. ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %



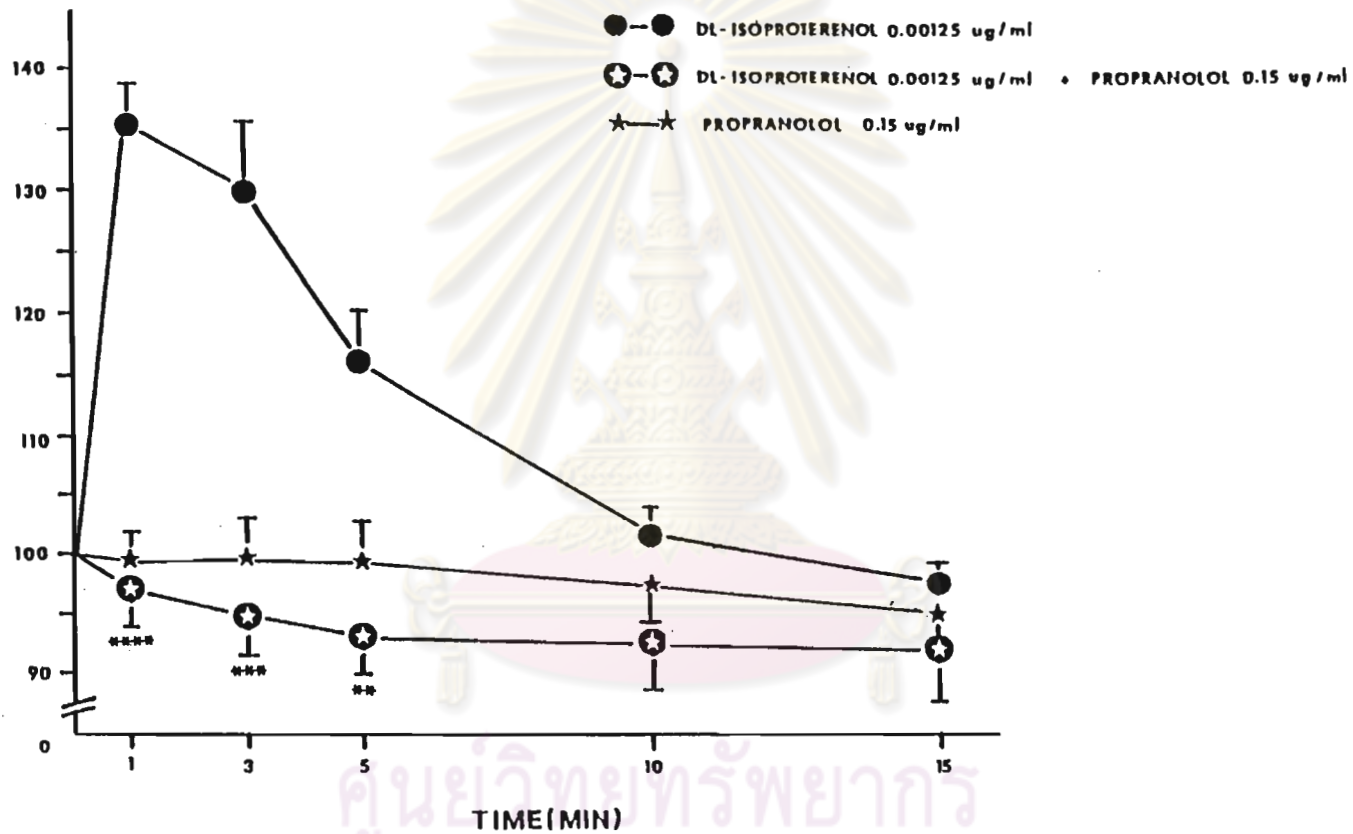
รูปที่ 4 ข. ผลของ 5-HT ขนาด 4 มก/มล. ซึ่งให้ซ้ำครั้งที่สองหลังจากถ่ายเปลี่ยนสารละลาย Locke ที่มี 5-HT ในขนาดเดียวกัน ซึ่งให้ครั้งแรกอยู่ ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวา ($\Delta n = 5$) แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวา ($\Delta n = 4$) และแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้าย ($\Delta n = 4$) แต่ละจุดบน curve แทนค่าเฉลี่ยเลขคณิต (\bar{x}) \pm S.E.M. ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

LEFT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



รูปที่ 5 ผลของ dl-Isoproterenol ขนาด 0.000125 มก/มล. ($\Delta n = 2$), 0.00125 มก/มล. ($\Delta n = 8$) และ 0.125 มก/มล. ($\Delta n = 2$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านหน้าซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

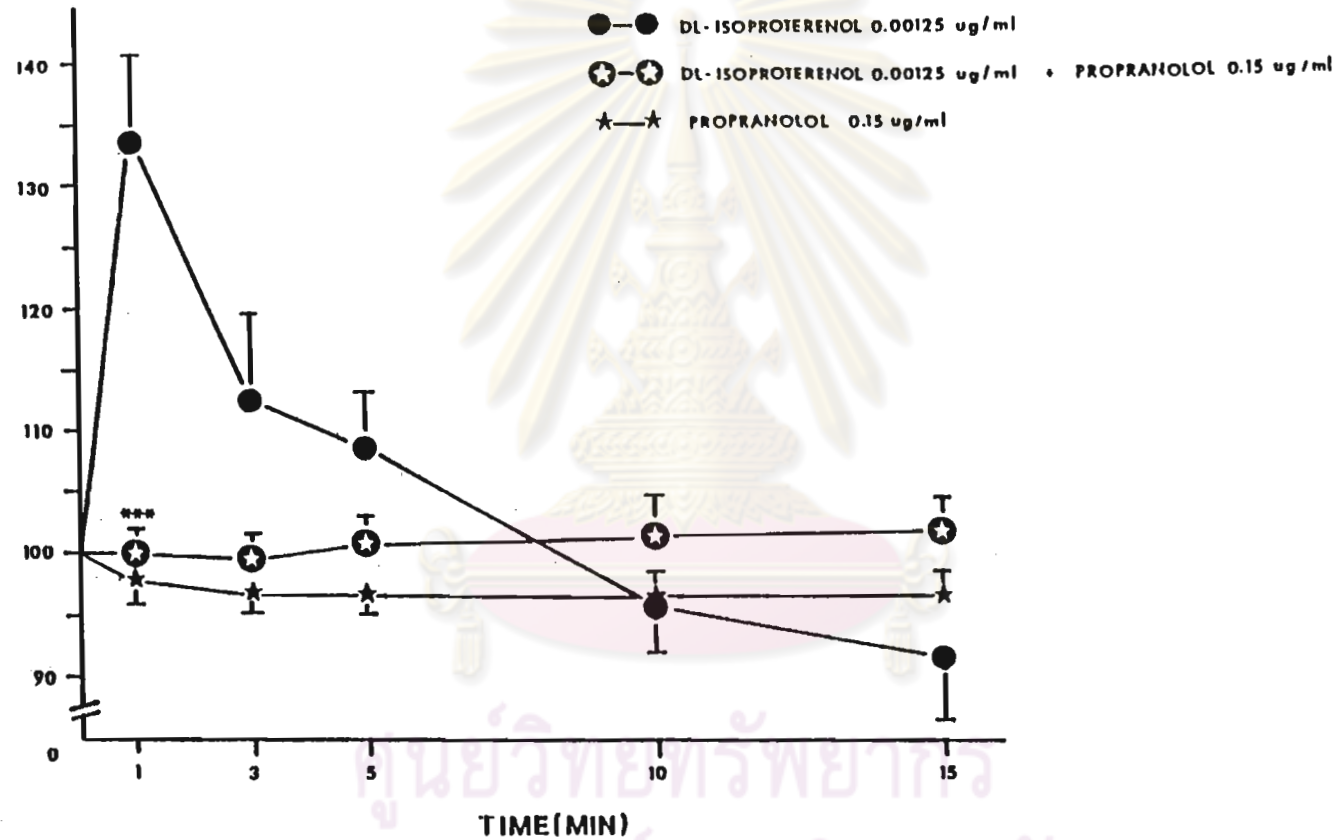
RIGHT ATRIAL RATE [% Δ]



รูปที่ 6 ผลของ dl - Isoproterenol 0.00125 มก/มล. (Δn = 3), Propranolol 0.15 มก/มล (Δn = 4) และ dl-Isoproterenol + Propranolol (Δn = 3) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve และ $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของอัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

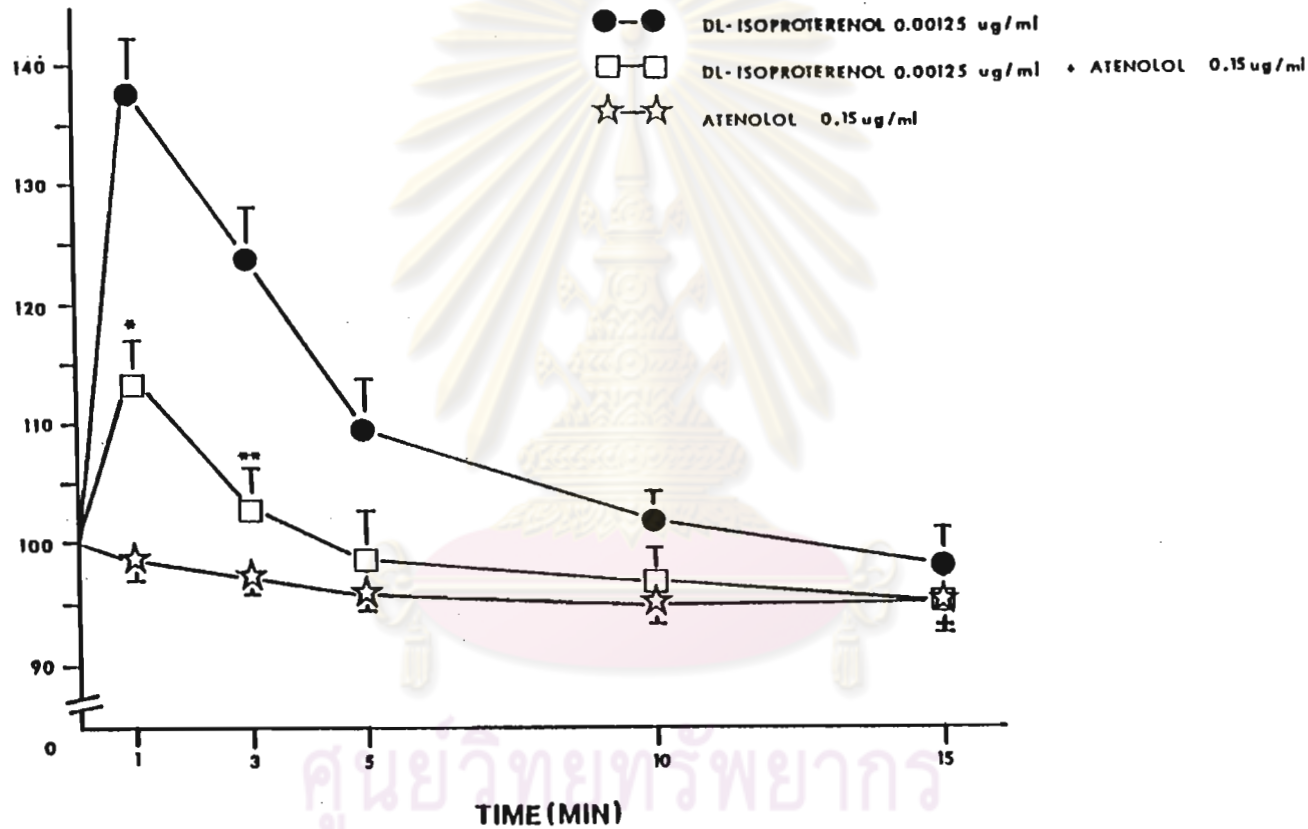
** p < 0.02 *** p < 0.01 **** p < 0.001 คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

LEFT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



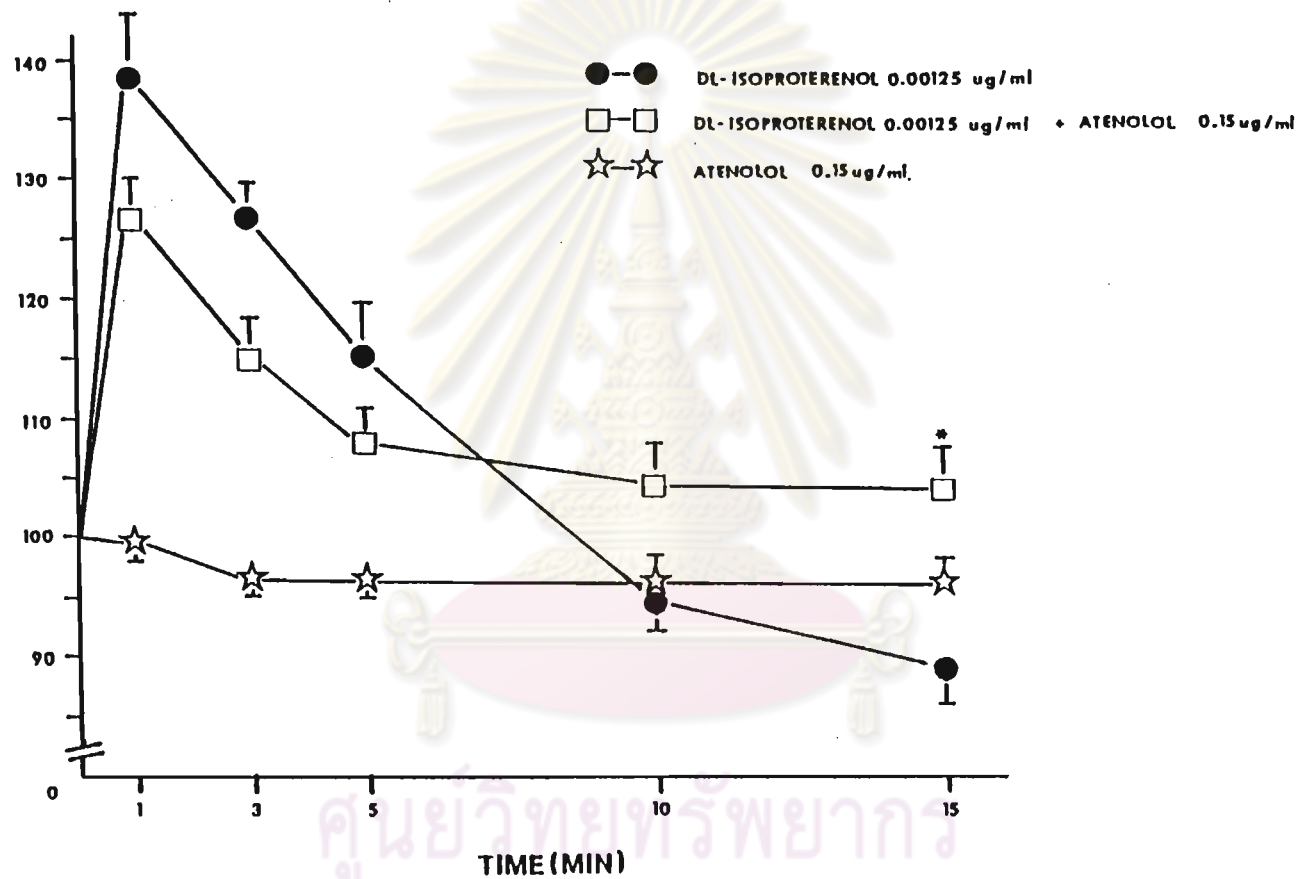
รูปที่ 7 ผลของ dl-Isoproterenol 0.00125 มก/มล. (Δn = 5), Propranolol 0.15 มก/มล. (Δn = 4) และ dl-Isoproterenol + Propranolol (Δn = 5) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %
 *** p < 0.01 คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL RATE [% Δ]



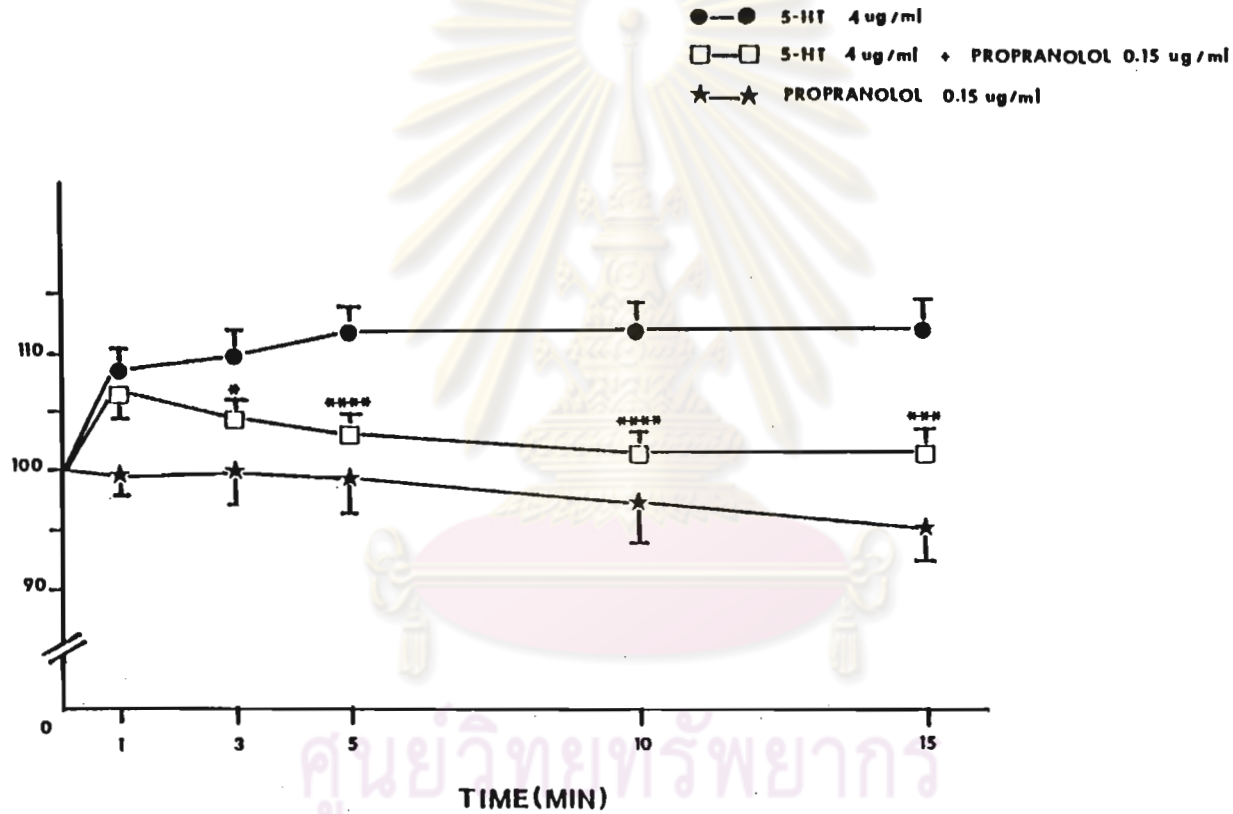
รูปที่ 8 ผลของ dl-Isoproterenol 0.00125 มก/มล. ($\Delta n = 3$), Atenolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n = 4$) และ dl-Isoproterenol + Atenolol ($\Delta n = 3$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดค่าให้ % Δ ของอัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %
* $p < 0.05$ ** $p < 0.02$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

LEFT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



รูปที่ 9 ผลของ dl-Isoproterenol 0.00125 มก/มล. ($\Delta n = 3$) , Atenolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n = 4$) และ dl-Isoproterenol+ Atenolol ($\Delta n = 3$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %
* $p < 0.05$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL RATE [% Δ]



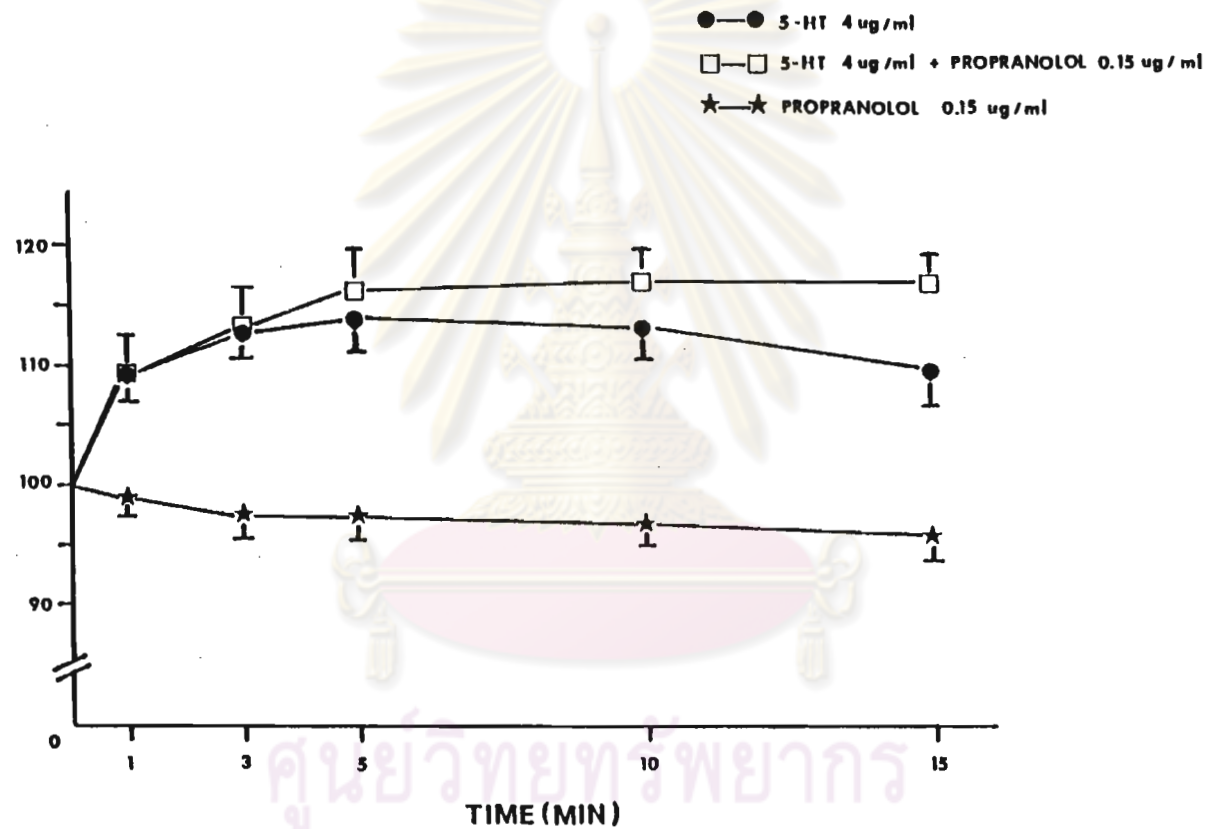
รูปที่ 10 ผลของ 5-HT 4 มกต/มล. (Δn = 8), Propranolol 0.15 มกต/มล. (Δn = 4) และ 5-HT + Propranolol (Δn = 8) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจค่านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} + S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของอัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

* p < 0.05 *** p < 0.01 **** p < 0.001 คือระดับนัยสำคัญทางสถิติ

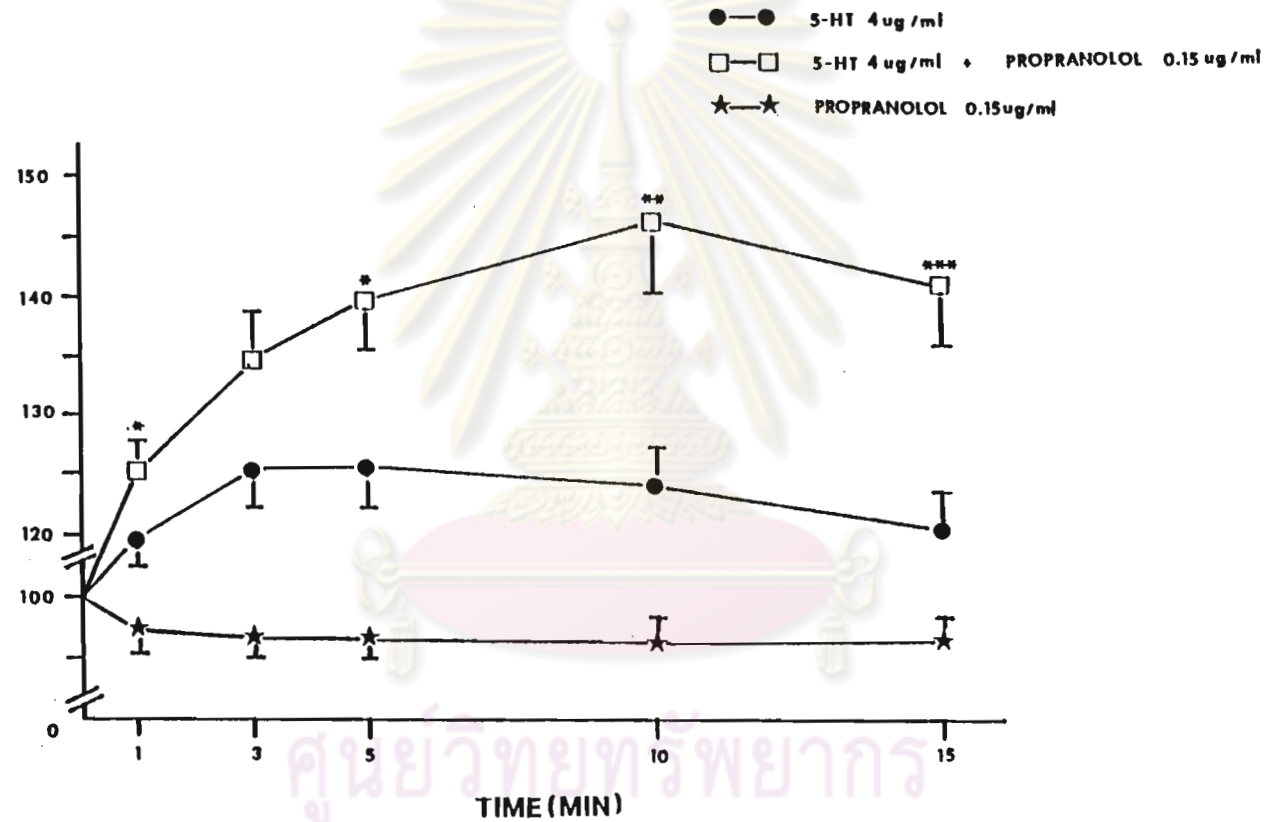
ข้อมูล .

RIGHT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



รูปที่ 11 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n = 7$) , Propranolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Propranolol ($\Delta n = 5$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจ
 ด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว
 แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

LEFT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



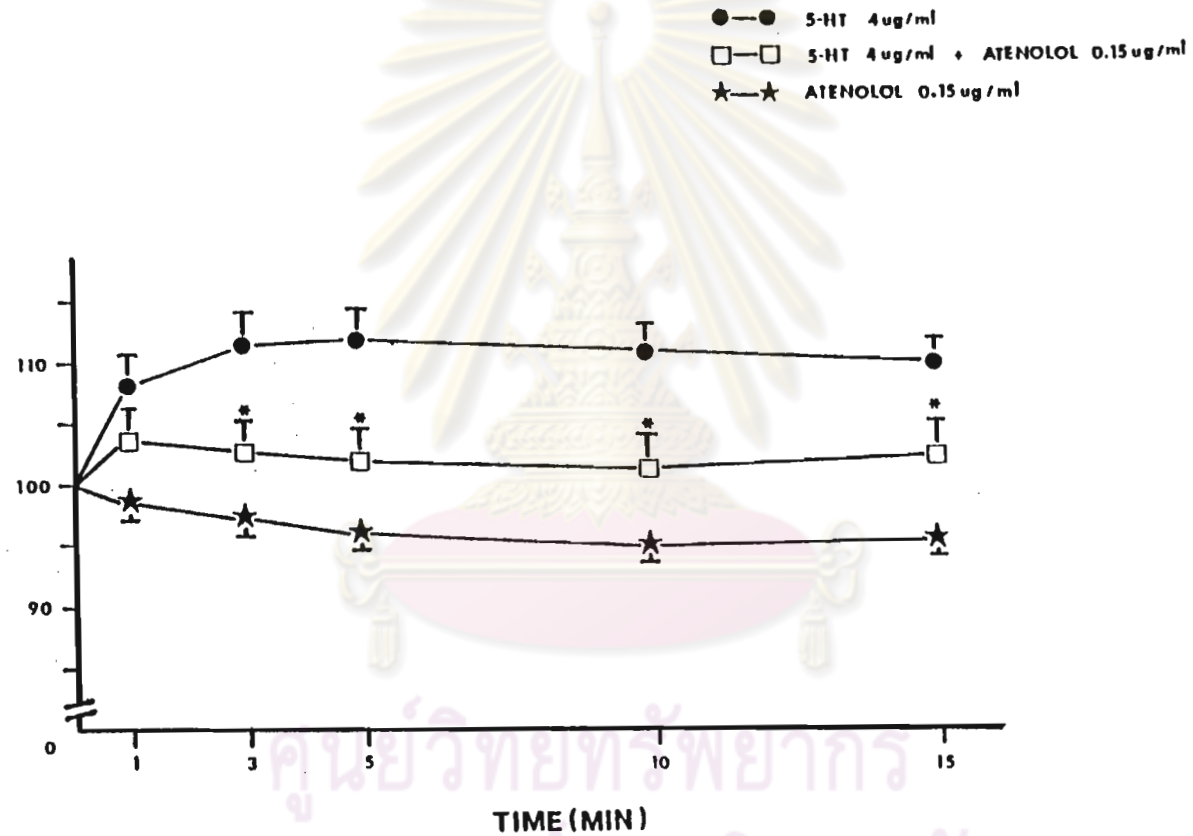
รูปที่ 12 ผลของ 5-HT 4 มกท/มล. ($\Delta n = 9$) , Propranolol 0.15 มกท/มล ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Propranolol ($\Delta n = 9$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจค้ำบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

* $p < 0.05$ ** $p < 0.02$ *** $p < 0.01$ ที่ระดับนัยสำคัญทางสถิติของ

ข้อมูล

RIGHT ATRIAL RATE [% Δ]

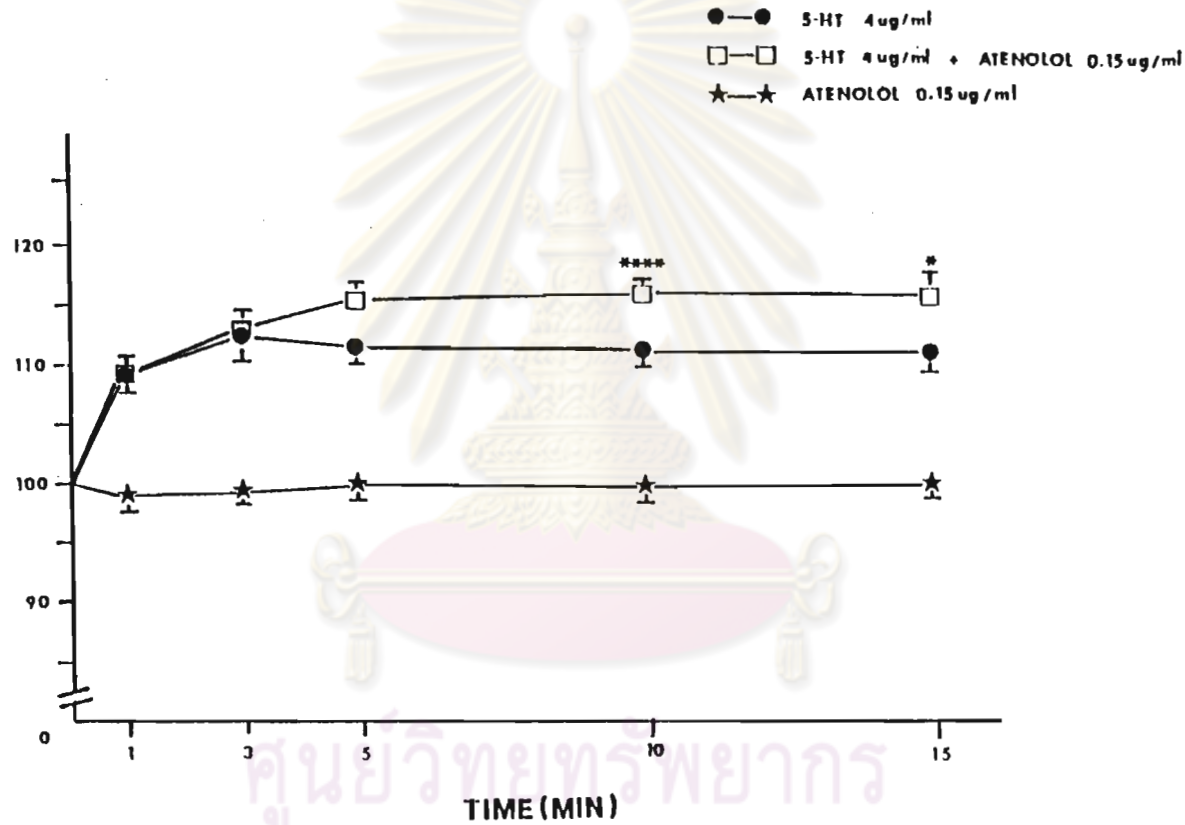


รูปที่ 13 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n = 5$), Atenolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Atenolol ($\Delta n = 5$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจดำบนขวาที่แยกออกจากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของอัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

* $p < 0.05$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



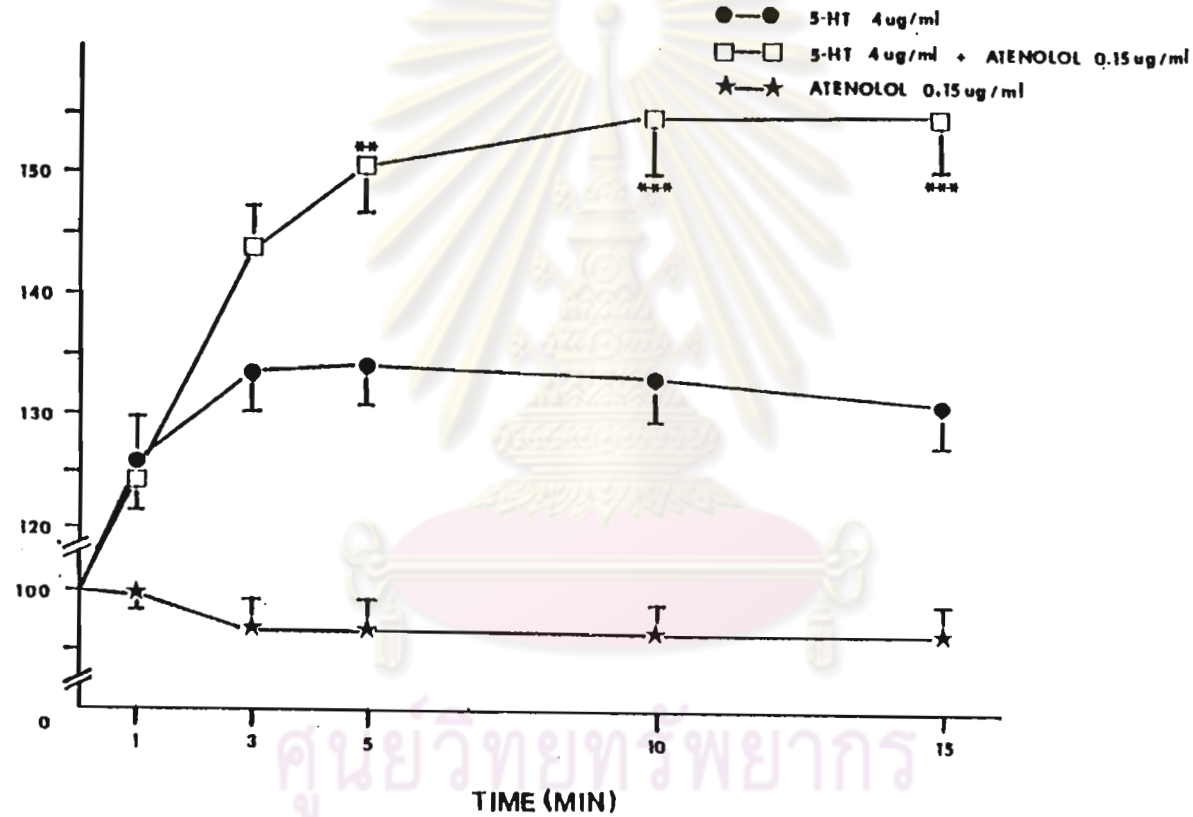
รูปที่ 14 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n = 4$) , Atenolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Atenolol ($\Delta n = 4$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจดำบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบ

ตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

* $p < 0.05$ **** $p < 0.001$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

LEFT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]

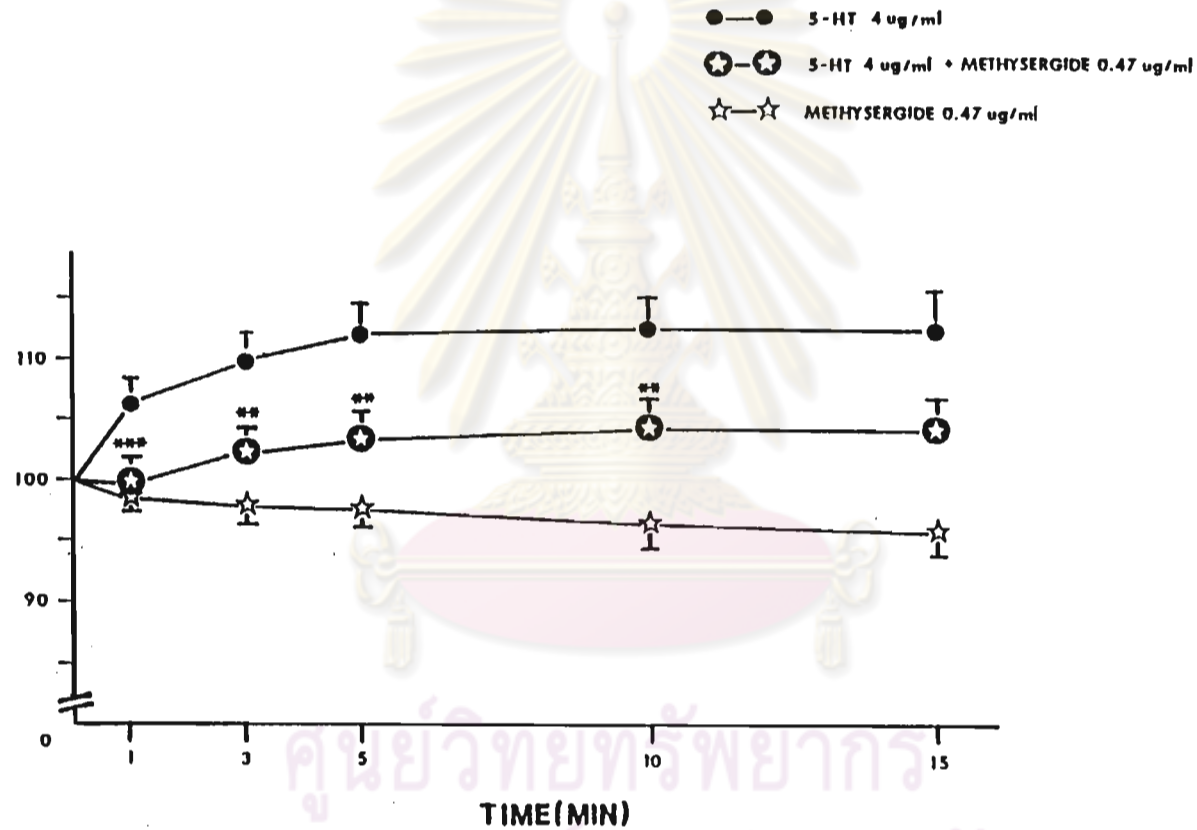


รูปที่ 15 ผลของ 5-HT 4 มกทก/มล. ($\Delta n = 9$) , Atenolol 0.15 มกทก/มล. ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Atenolol ($\Delta n = 9$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

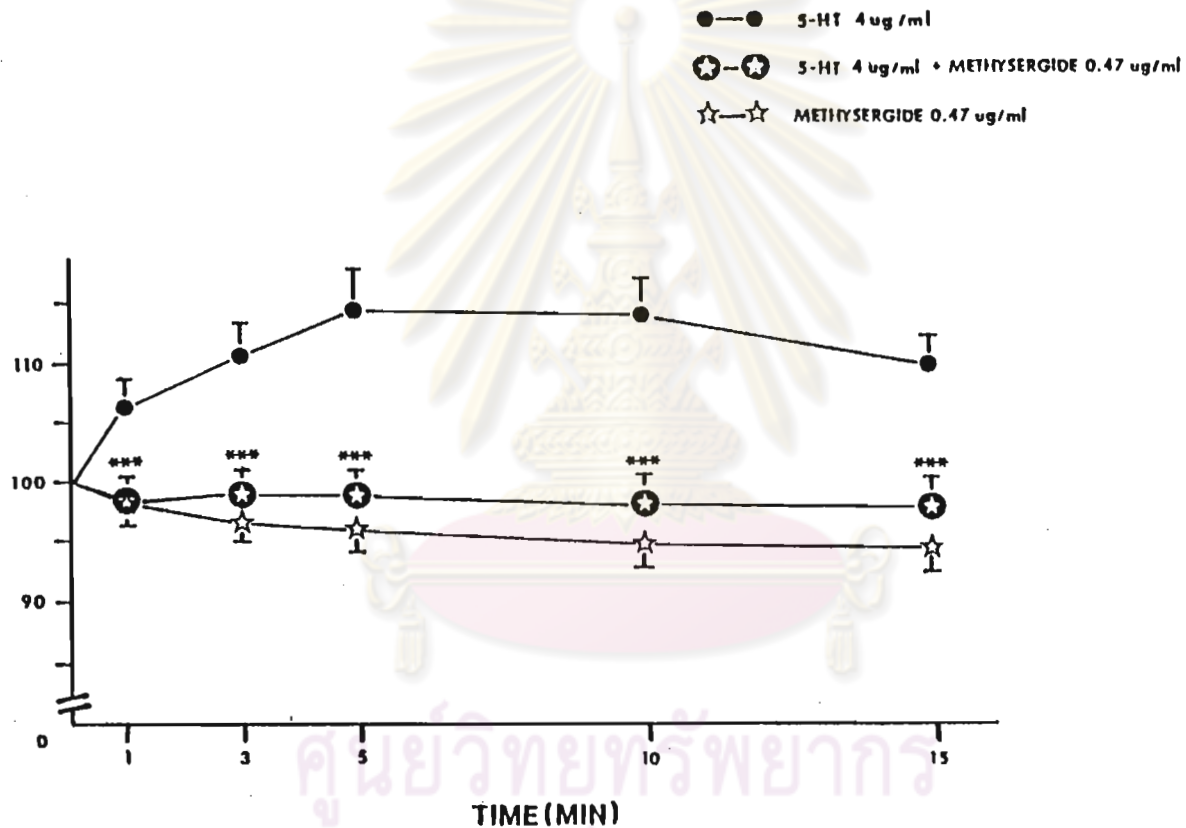
** $p < 0.02$ *** $p < 0.01$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL RATE [% Δ]



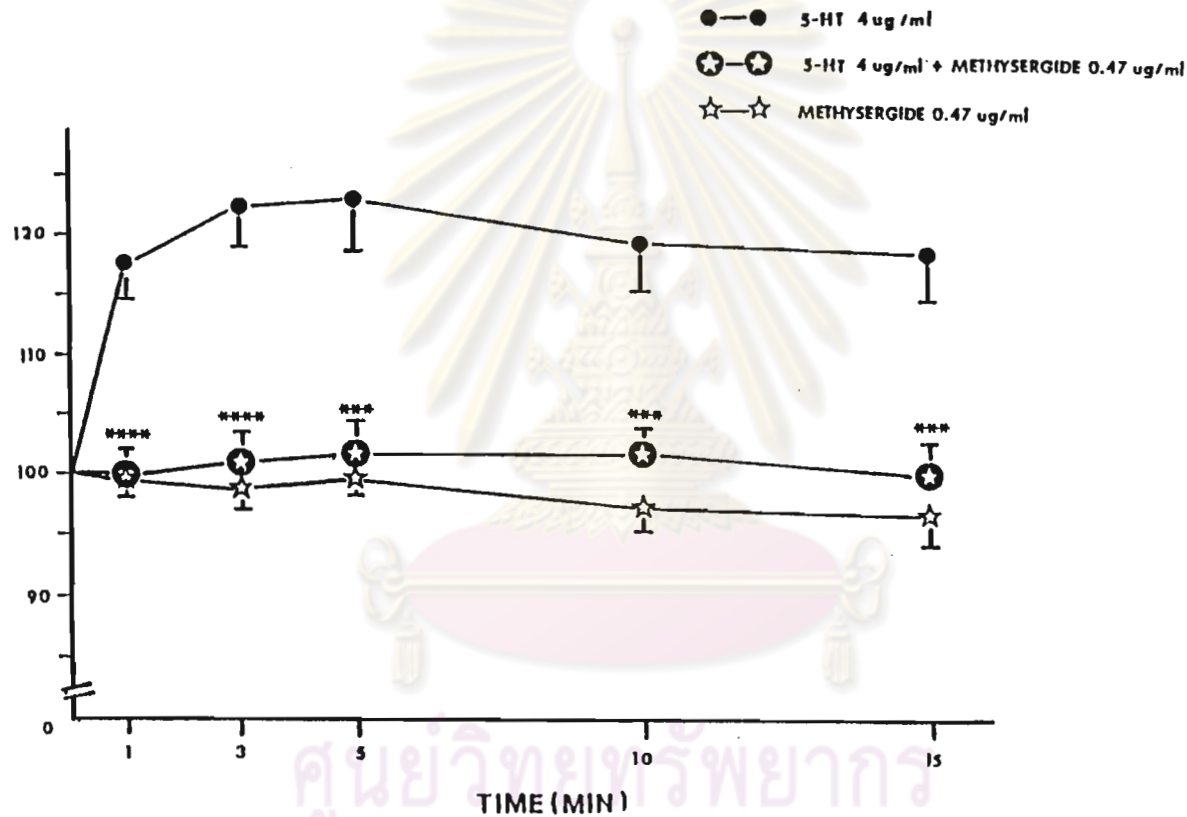
รูปที่ 16 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n = 6$), Methysergide 0.47 มก/มล. ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Methysergide ($\Delta n = 6$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจ คำนวณชวาทันแยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของอัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %
 ** $p < 0.02$ *** $p < 0.01$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



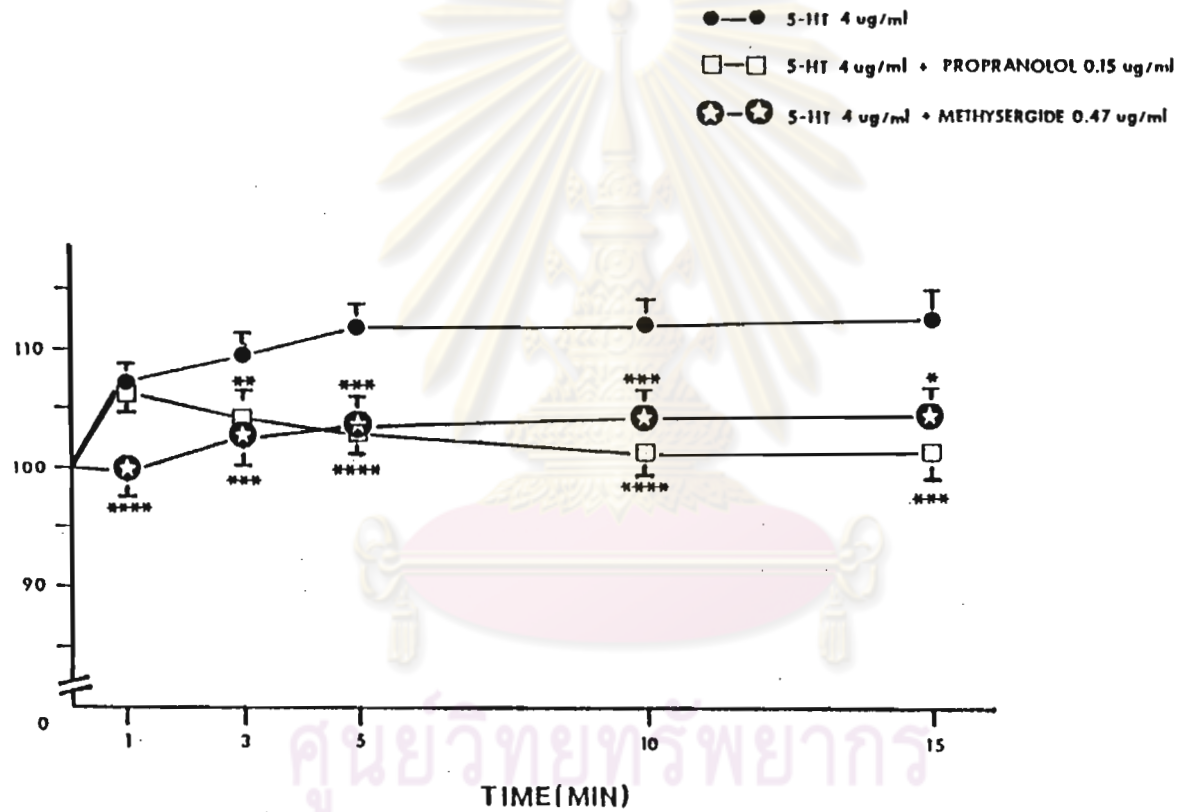
รูปที่ 17 ผลของ 5-HT 4 มก/มล ($\Delta n = 6$), Methysergide 0.47 มก/มล ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Methysergide ($\Delta n = 6$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %
 *** $p < 0.01$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

LEFT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



รูปที่ 18 ผลของ 5-HT 4 มก/มล ($\Delta n = 6$) , Methysergide 0.47 มก/มล ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Methysergide ($\Delta n = 6$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจค่านบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %
 *** $p < 0.01$ **** $p < 0.001$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL RATE [% Δ]



รูปที่ 19 ผลของ 5-HT 4 มกก/มล. ($\Delta n = 14$), 5-HT + Propranolol 0.15 มกก/มล. ($\Delta n = 8$) และ 5-HT + Methysergide 0.47 มกก/มล. ($\Delta n = 6$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว

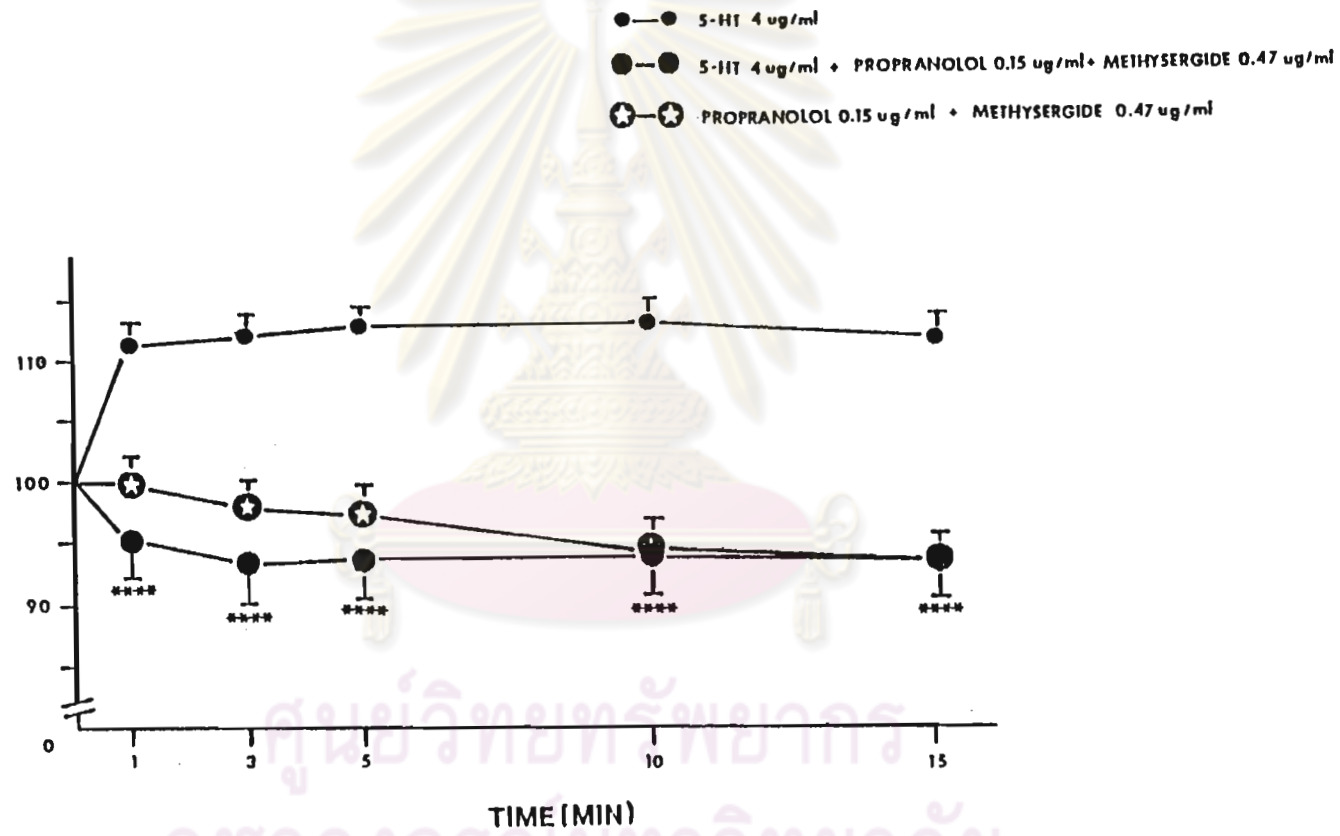
แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของอัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

* $p < 0.05$ ** $p < 0.02$ *** $p < 0.01$ **** $p < 0.001$ คือระดับนัยสำคัญ

ทางสถิติของข้อมูล

110301197

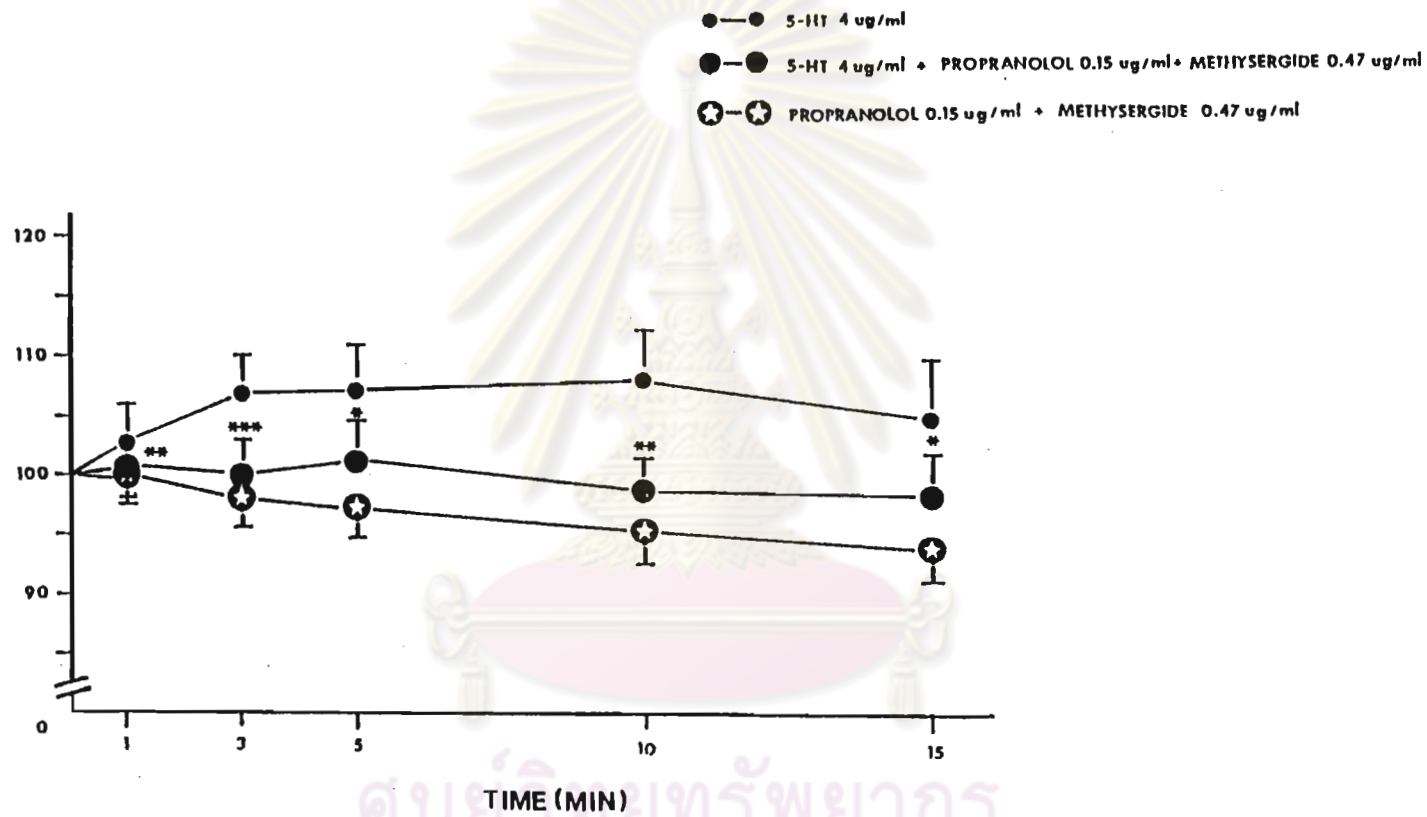
RIGHT ATRIAL RATE [% Δ]



รูปที่ 20 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n = 5$), Propranolol 0.15 มก/มล. + Methysergide 0.47 มก/มล ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Propranolol + Methysergide ($\Delta n = 5$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของอัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

**** $p < 0.001$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

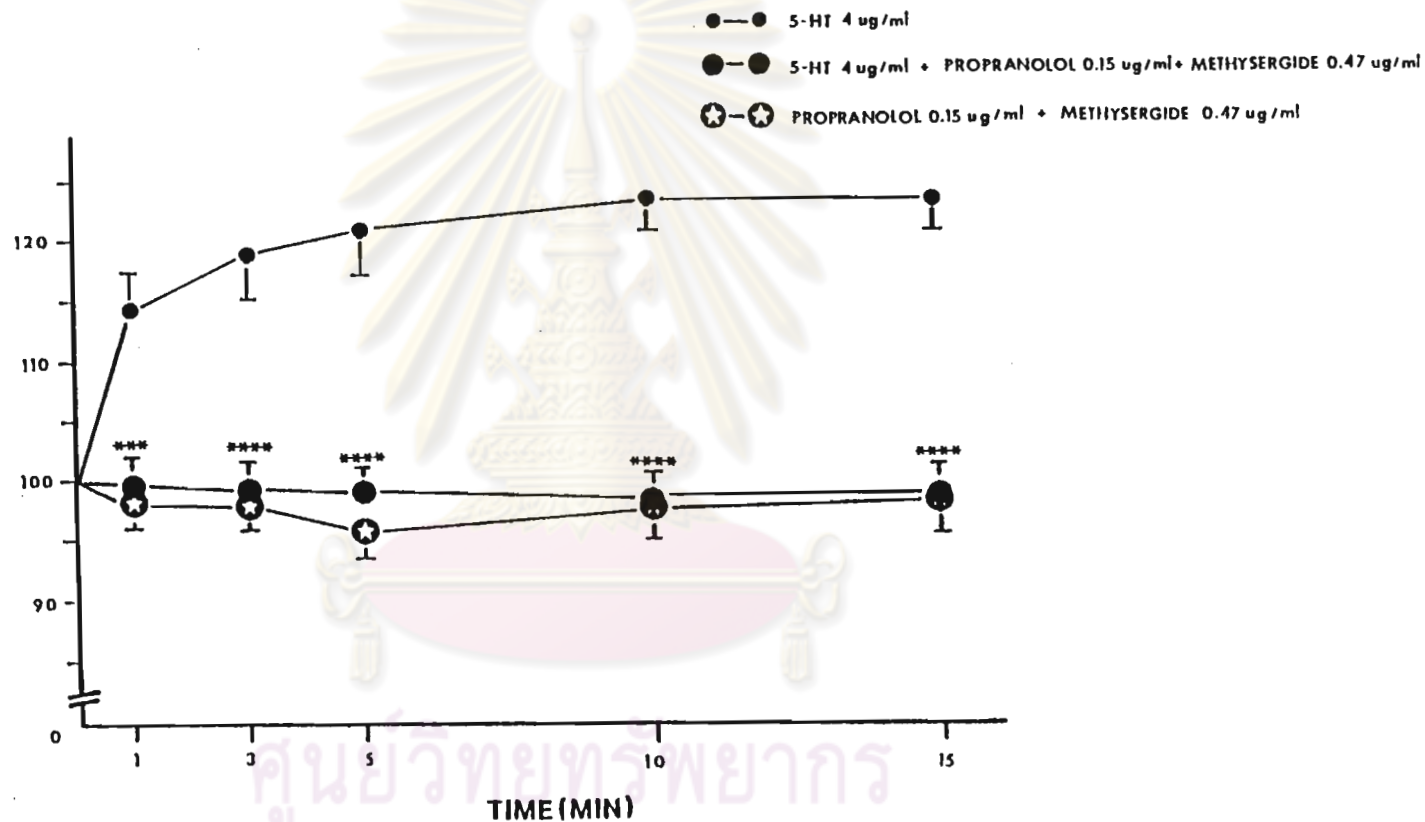
RIGHT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



รูปที่ 21 ผลของ 5-HT 4 มก/มล ($\Delta n = 5$) , Propranolol 0.15 มก/มล + Methysergide 0.47 มก/มล ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Propranolol + Methysergide ($\Delta n = 4$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจค้ำบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

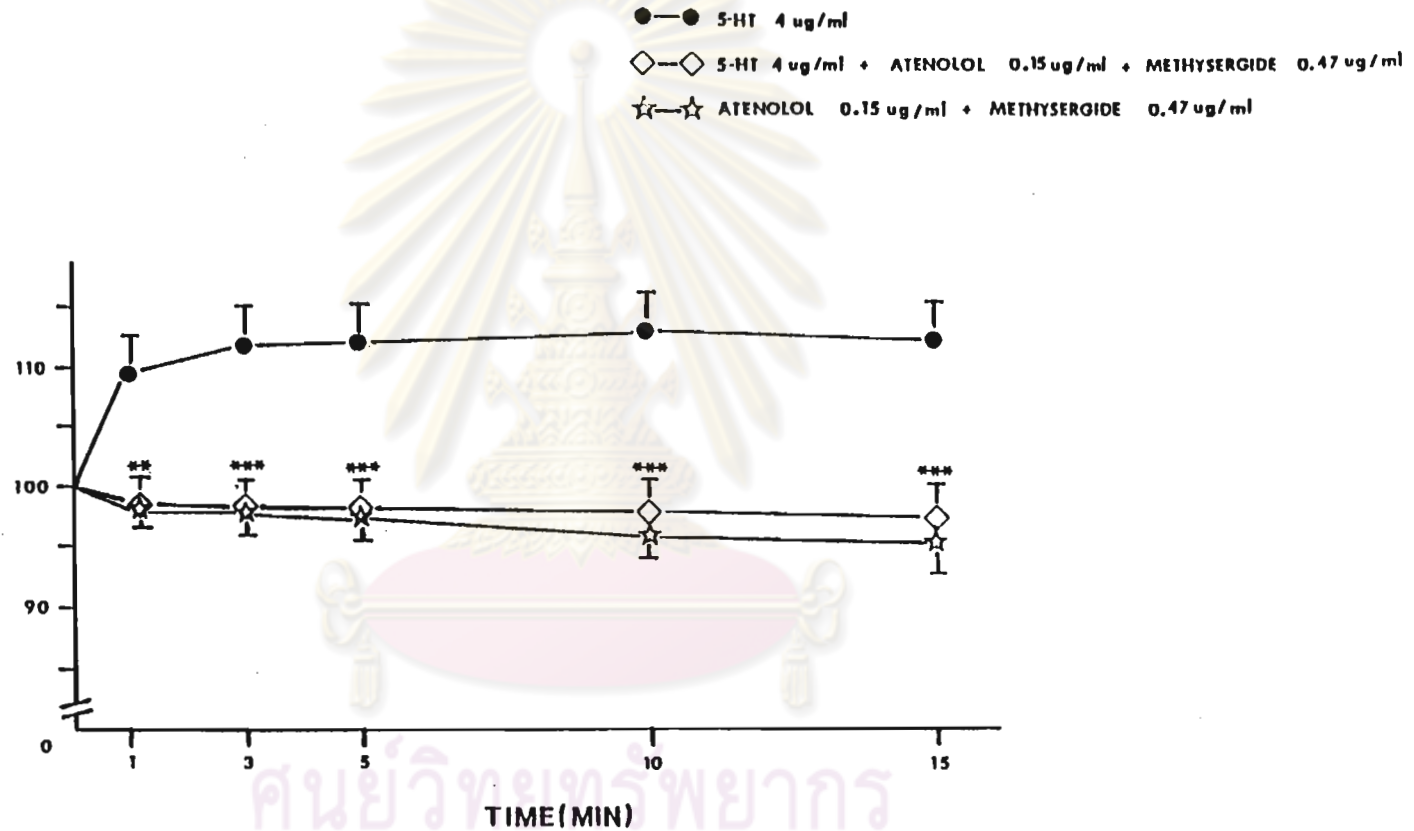
* $p < 0.05$ ** $p < 0.02$ *** $p < 0.01$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

LEFT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



รูปที่ 22 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n = 5$) , Propranolol 0.15 มก/มล + Methysergide 0.47 มก/มล ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Propranolol + Methysergide ($\Delta n = 4$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจค้ำบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %
 *** $p < 0.01$ **** $p < 0.001$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL RATE [% Δ]



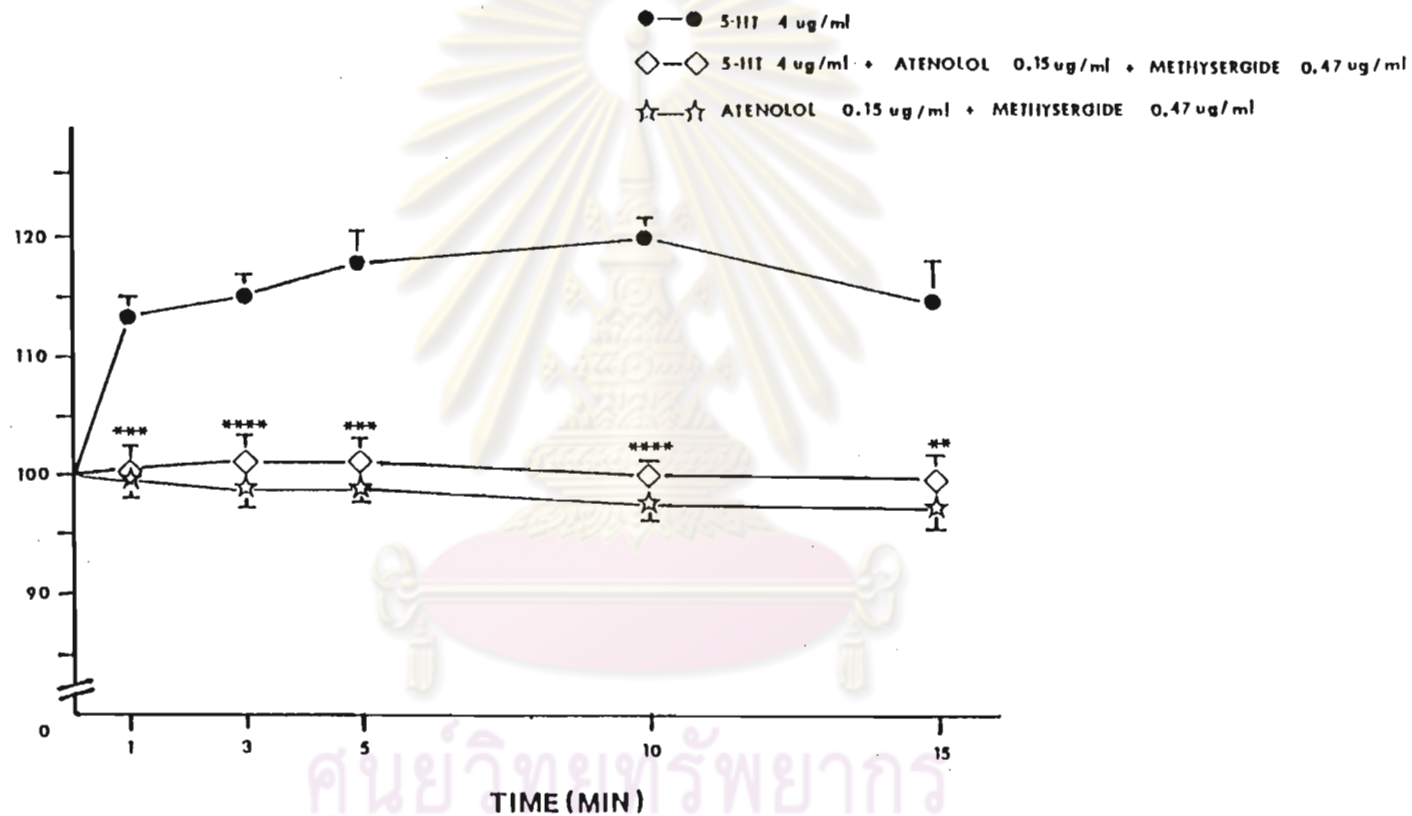
รูปที่ 23 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. (Δn = 5), Atenolol 0.15 มก/มล. + Methysergide 0.47 มก/มล. (Δn = 3) และ 5-HT + Atenolol + Methysergide (Δn = 5) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจค้ำบนขวาที่แยกออกมา

จากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ %Δ โดยกำหนดให้ %Δ ของอัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

** p < 0.02 *** p < 0.01 คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

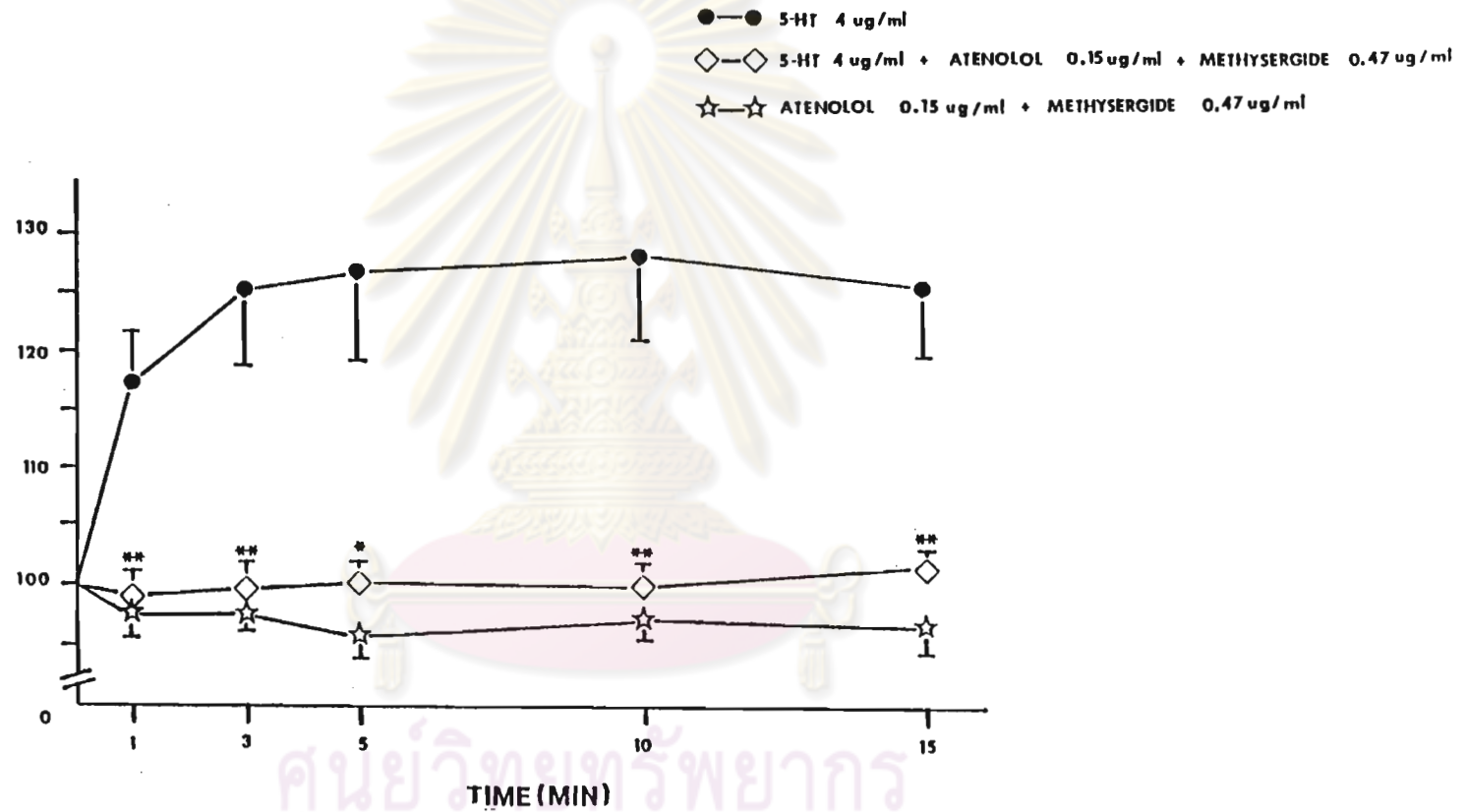
RIGHT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



รูปที่ 24 ผลของ 5-HT 4 มกท/มล. ($\Delta n = 3$), Atenolol 0.15 มกท/มล. + Methysergide 0.47 มกท/มล. ($\Delta n = 3$) และ 5-HT + Atenolol + Methysergide ($\Delta n = 3$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจค้ำบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

** p < 0.02 *** p < 0.01 **** p < 0.001 คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

LEFT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



รูปที่ 25 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n = 3$), Atenolol 0.15 มก/มล. + Methysergide 0.47 มก/มล. ($\Delta n = 3$) และ 5-HT + Atenolol + Methysergide ($\Delta n = 4$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจค้ำบนขั้วที่แยกออกมาจาก

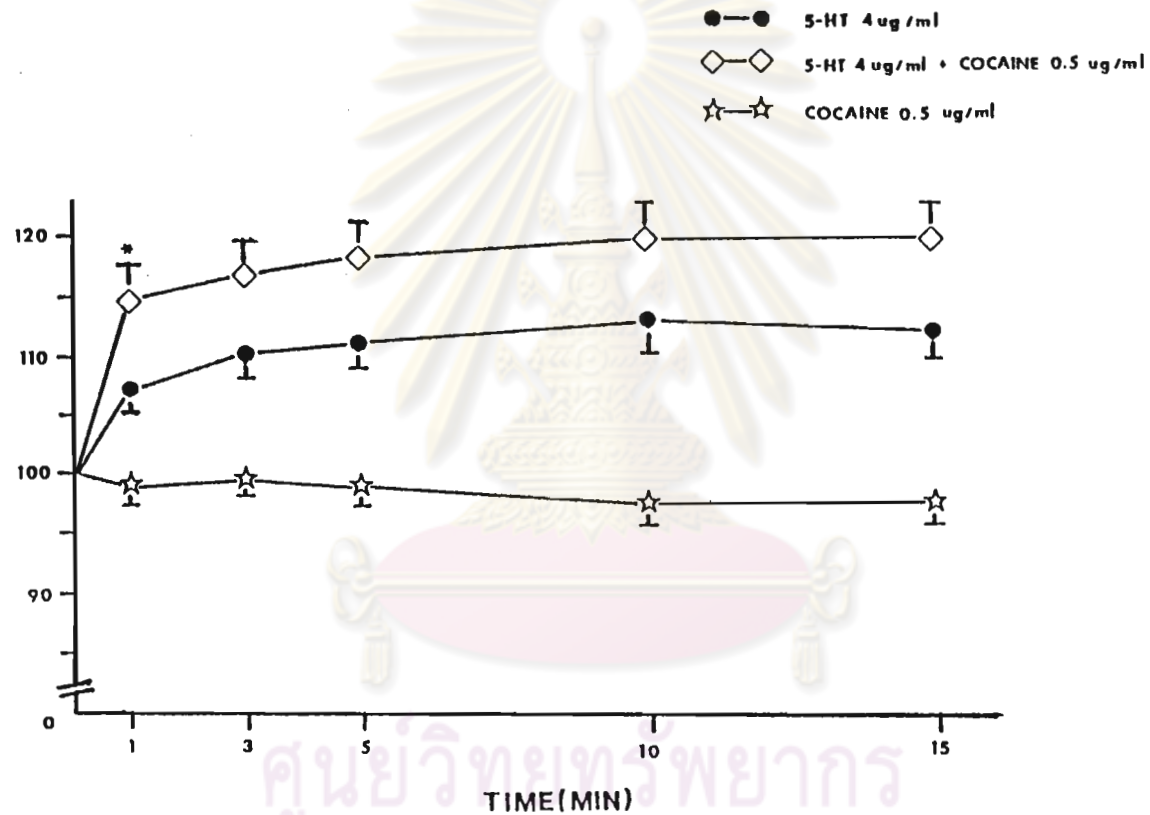
หนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัว

ก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

* $p < 0.05$ ** $p < 0.02$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL RATE [%△]

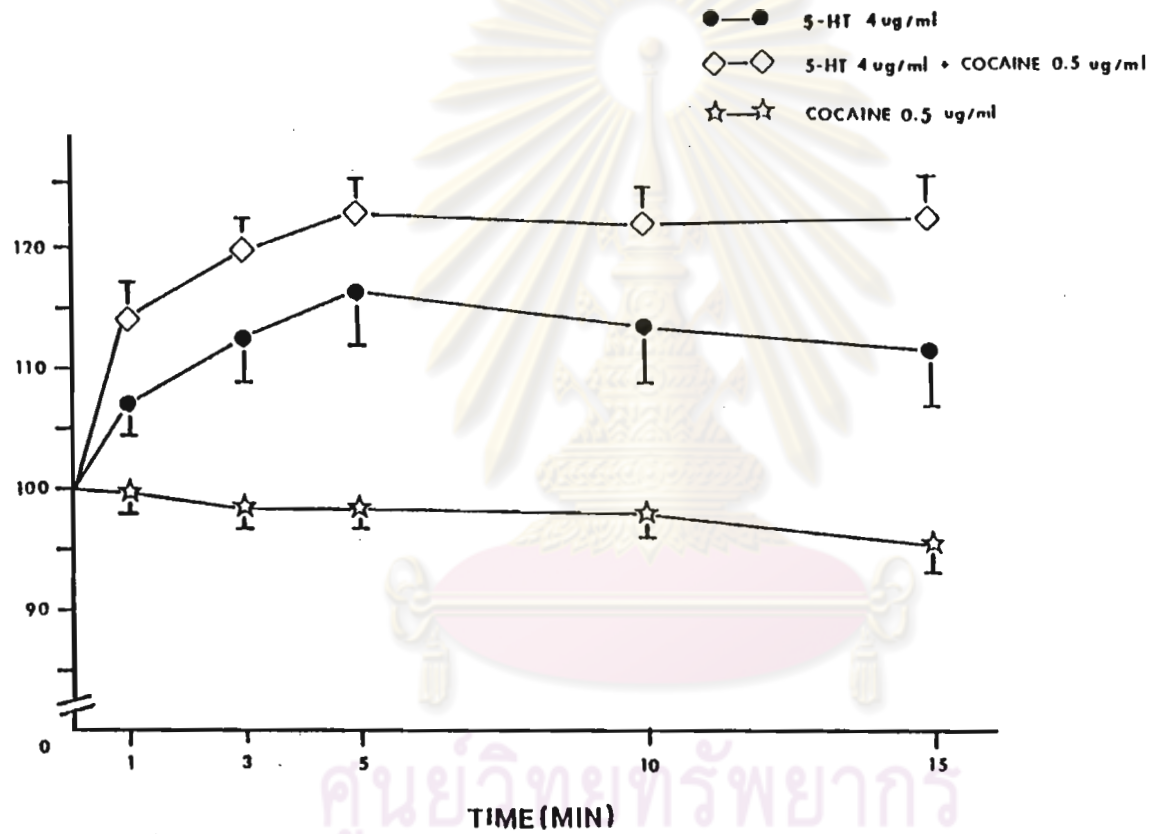


รูปที่ 26 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n = 9$), Cocaine 0.5 มก/มล. ($n = 4$) และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n = 9$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของอัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

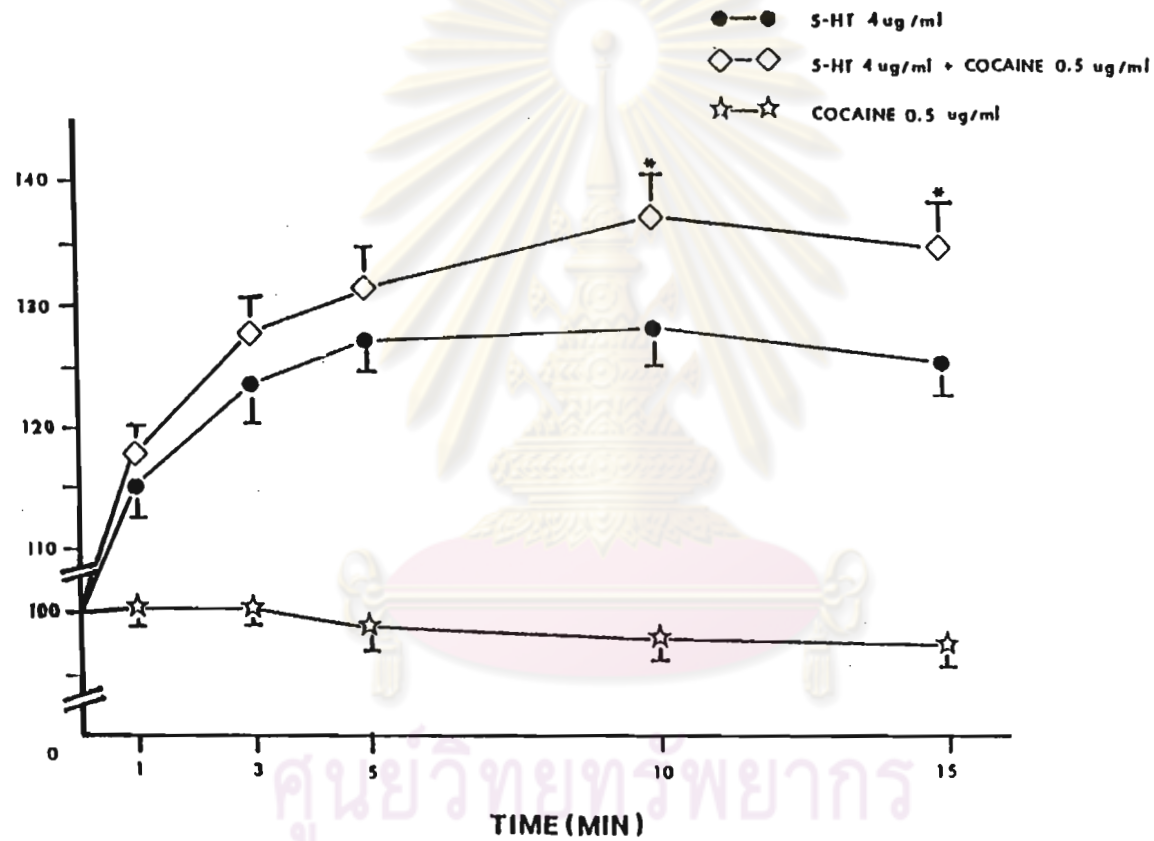
* $p < 0.05$.คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



รูปที่ 27 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n = 4$), Cocaine 0.5 มก/มล ($\Delta n = 4$) และ 5-HT+Cocaine ($\Delta n = 5$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจค้ำบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

LEFT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



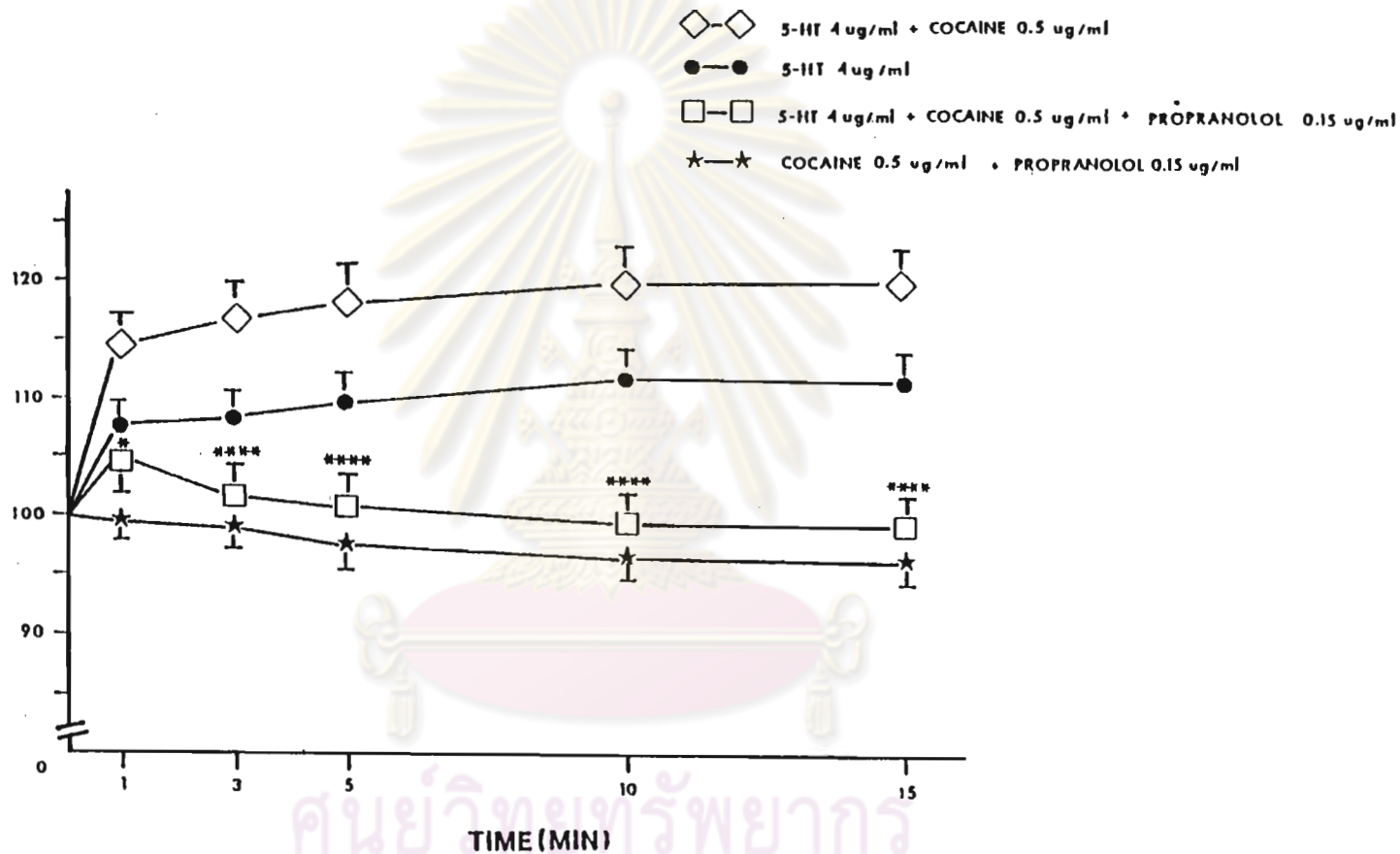
รูปที่ 28 ผลของ 5-HT 4 มก/มล ($\Delta n = 12$), Cocaine 0.5 มก/มล ($\Delta n = 4$) และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n = 12$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจดำบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบ

ตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

* $p < 0.05$ คือระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL RATE [% Δ]

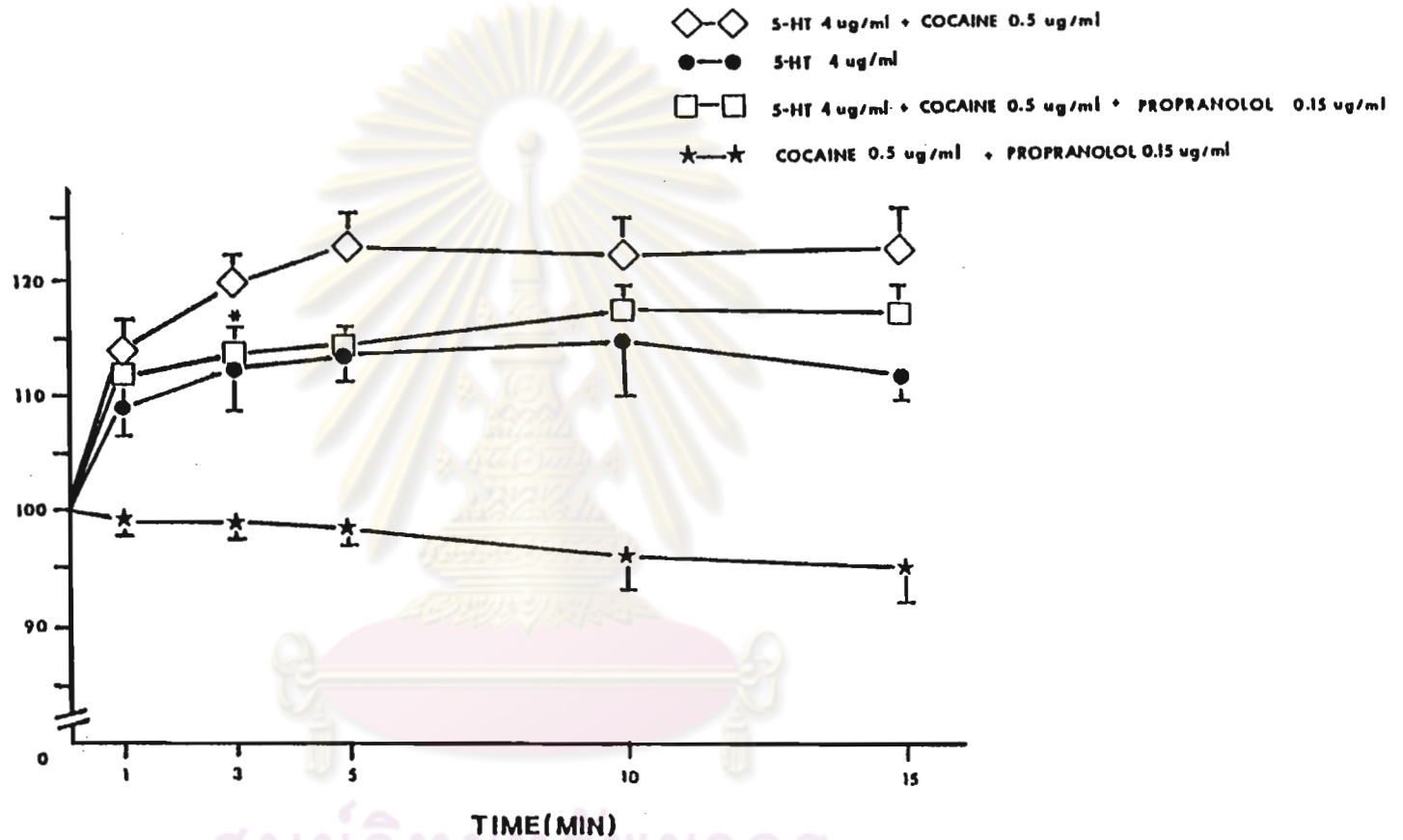


รูปที่ 29 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n = 10$), Cocaine 0.5 มก/มล. + Propranolol 0.15 มก/มล ($\Delta n = 4$), 5-HT + Cocaine + Propranolol ($\Delta n = 10$) และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n = 9$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจค้ำบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของอัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

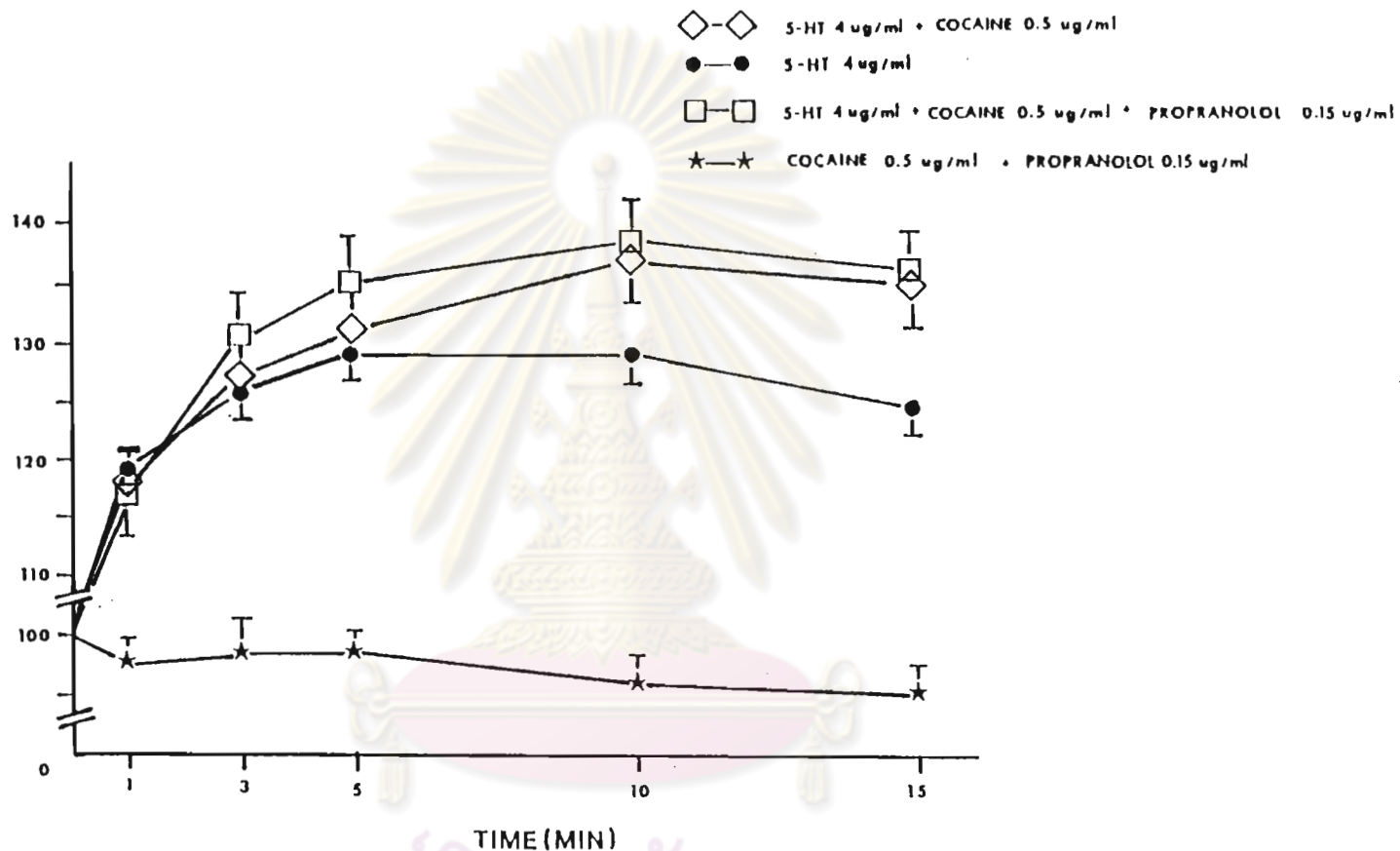
p<0.02 *p<0.01 ****p<0.001 คือ ระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



รูปที่ 30 ผลของ 5-HT มกก-มค. ($\Delta n=4$), Cocaine 0.5 มกก/มค. + Propranolol 0.15 มกก/มค. ($\Delta n=4$), 5-HT + Cocaine + Propranolol ($\Delta n=3$) และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n=5$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจค้ำบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

LEFT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]

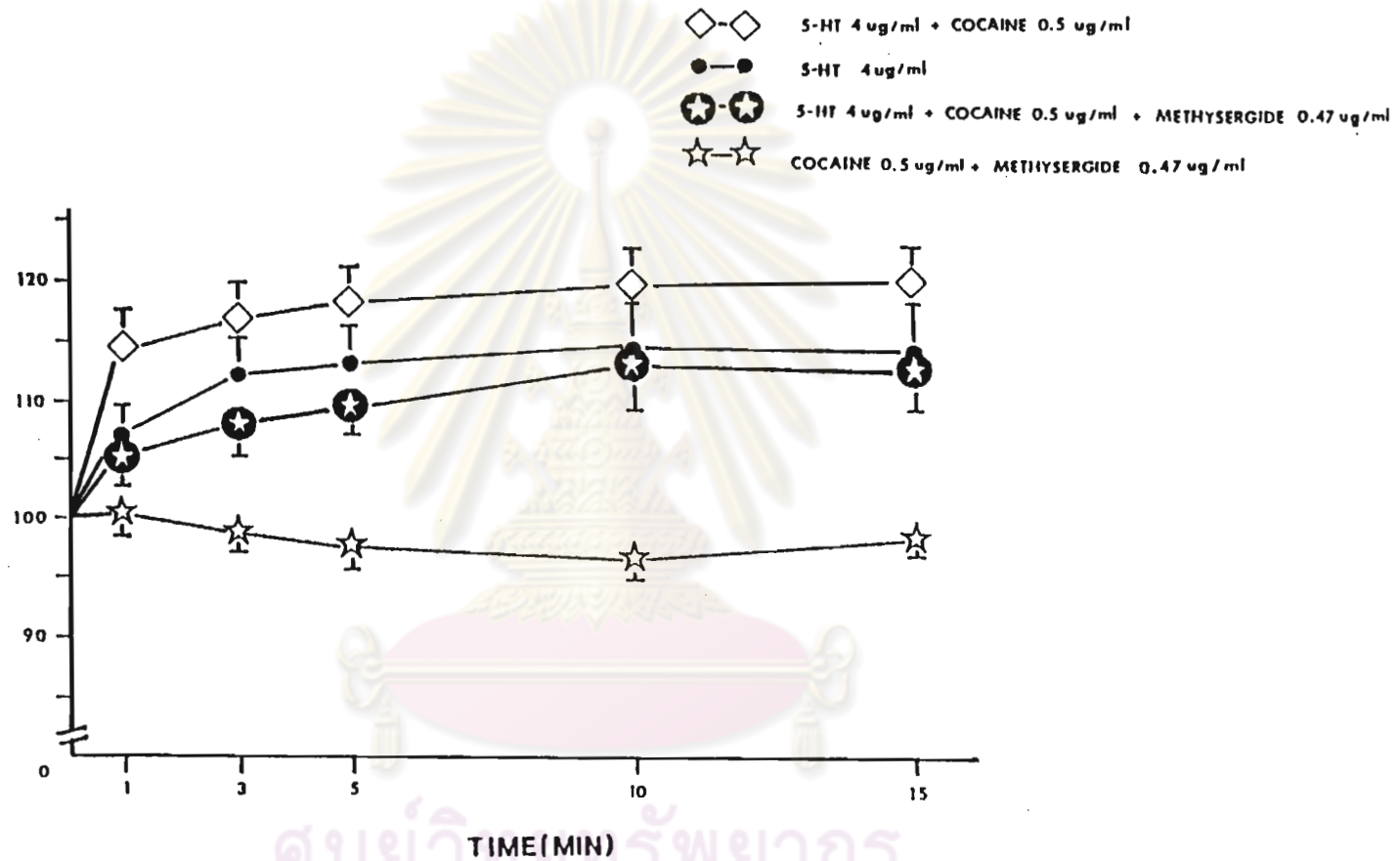


รูปที่ 31 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=9$), Cocaine 0.5มก/มล. + Propranolol 0.15 มก/มล. ($\Delta n=4$), 5-HT + Cocaine + Propranolol ($\Delta n=9$)และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n=12$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านหน้าซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

* $p < 0.05$ ** $p < 0.02$ *** $p < 0.01$ คือ ระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL RATE [% Δ]



รูปที่ 32 ผลของ 5-HT 4 มกคก/มล. ($\Delta n=3$), Cocaine 0.5 มกคก/มล. + Methysergide

0.47 มกคก/มล. ($\Delta n=3$), 5-HT + Cocaine + Methysergide ($\Delta n=3$)

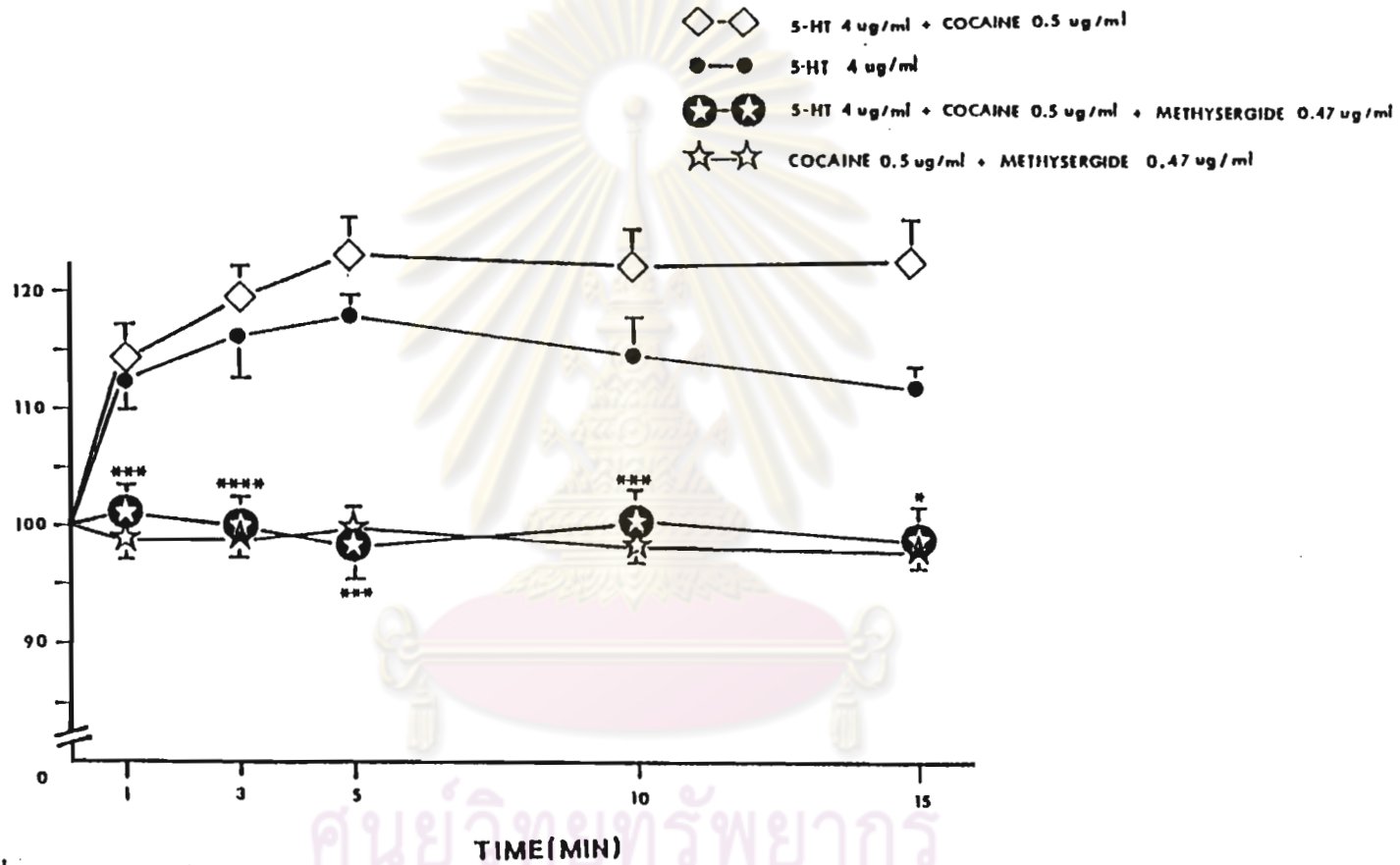
และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n=9$) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจค่านิยมชายที่แยก

ออกมาจากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของ

อัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

RIGHT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]



รูปที่ 33 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=3$), Cocaine 0.5 มก/มล. + Methysergide

0.47 มก/มล. ($\Delta n=3$), 5-HT + Cocaine + Methysergide ($\Delta n=3$)

และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n=5$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมา

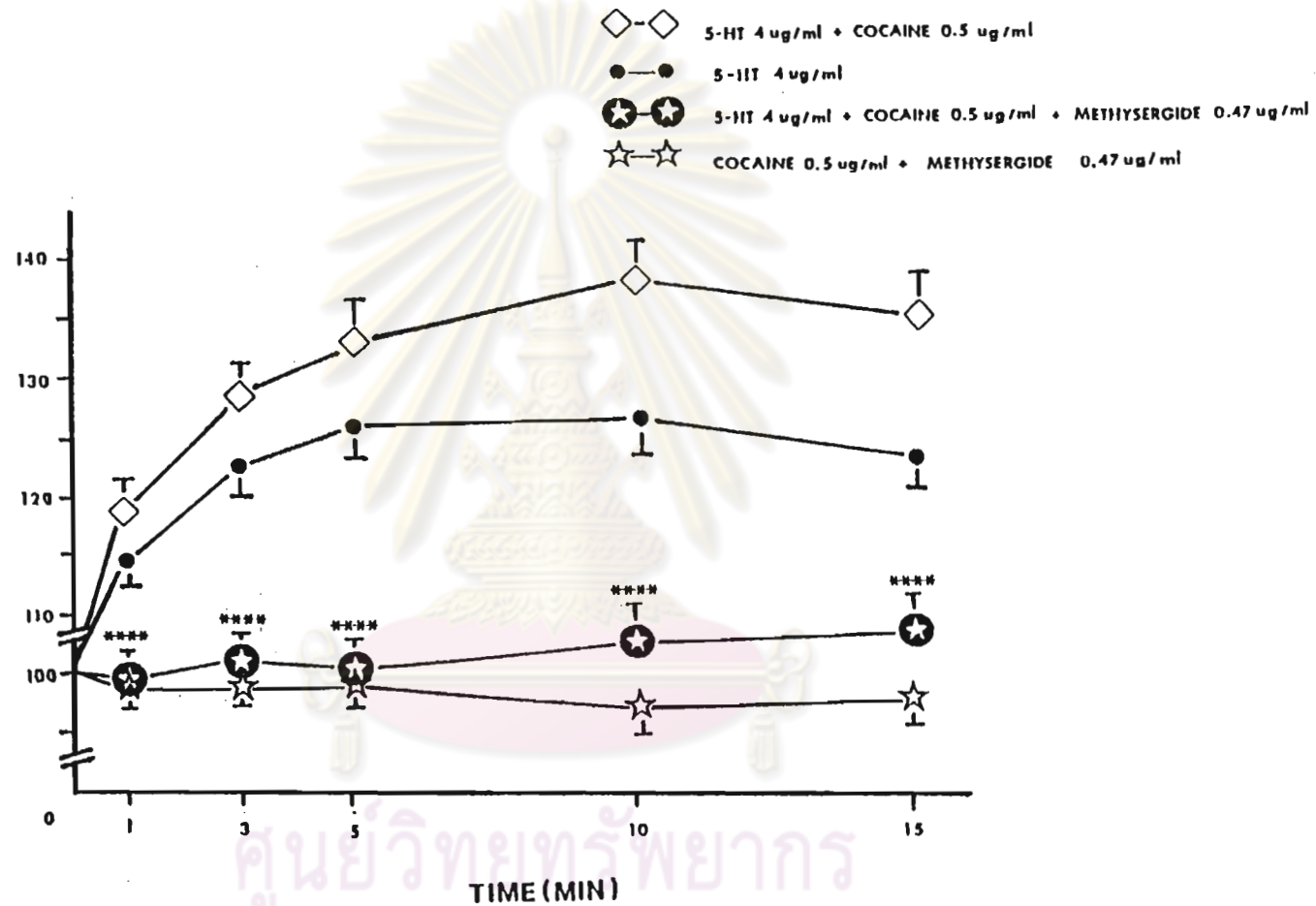
จากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรง

บีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

* $p < 0.05$ ** $p < 0.02$ *** $p < 0.01$ **** $p < 0.001$ คือ ระดับนัยสำคัญทาง

LEFT ATRIAL ISOMETRIC TENSION [% Δ]

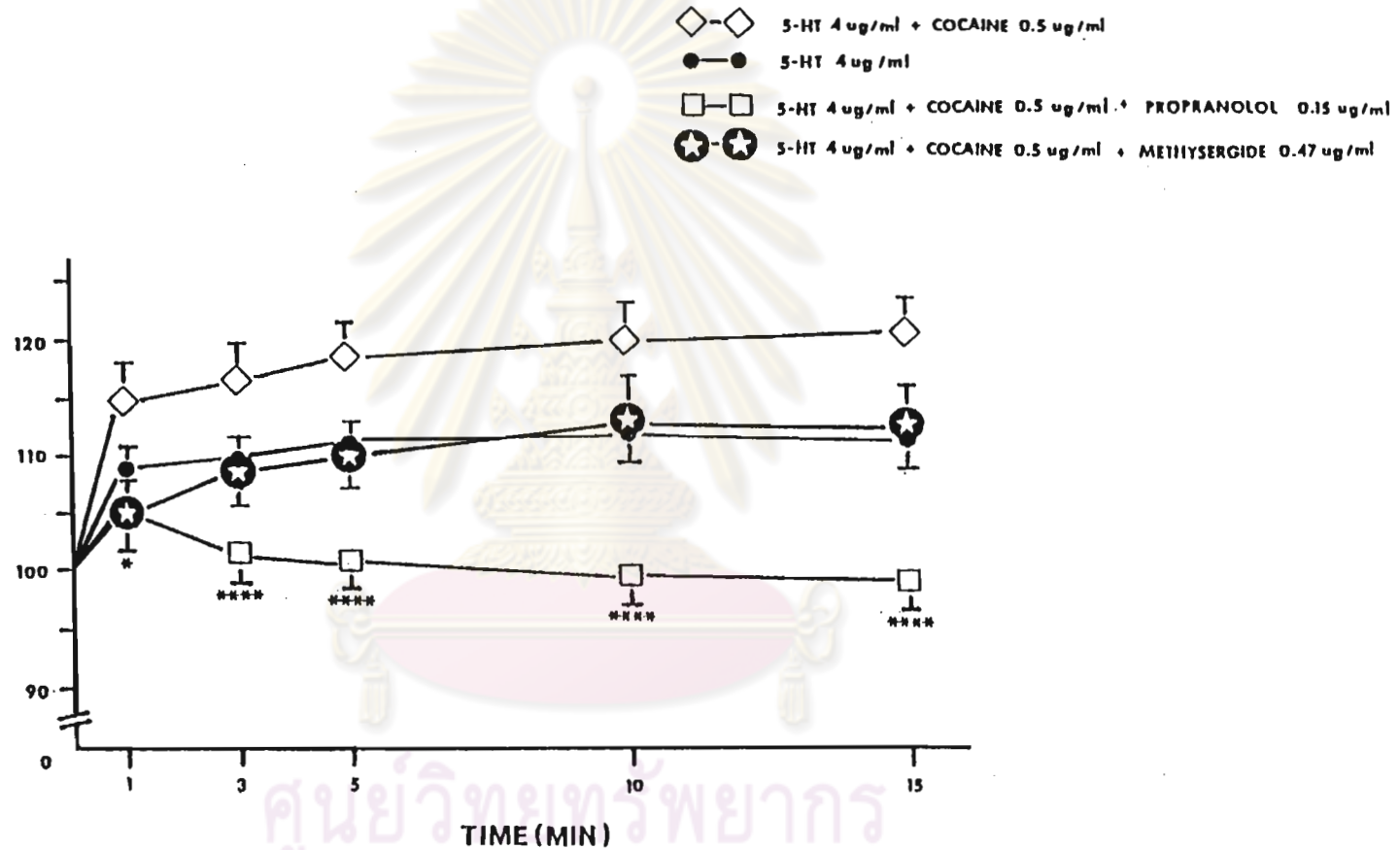


รูปที่ 34 ผลของ 5-HT 4 มก/มล. ($\Delta n=3$), Cocaine 0.5มก/มล. + Methysergide 0.47 มก/มล. ($\Delta n=3$), 5-HT + Cocaine + Methysergide ($\Delta n=4$) และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n=12$) ต่อแรงบีบตัวของหัวใจดำบนซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว

แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของแรงบีบตัวก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %

** $p < 0.02$ *** $p < 0.01$ **** $p < 0.001$ คือ ระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล

RIGHT ATRIAL RATE [% Δ]



รูปที่ 35 ผลของ 5-HT 4 มกท/มล. ($\Delta n=13$), 5-HT + Cocaine 0.5 มกท/มล. + Propranolol 0.15 มกท/มล. ($\Delta n=10$), 5-HT + Cocaine + Methysergide 0.47 มกท/มล. และ 5-HT + Cocaine ($\Delta n=9$) ต่อ อัตราการเต้นของหัวใจตัวนอนขวาทที่แยกออกมาจากหนูขาว แต่ละจุดบน curve แทน $\bar{x} \pm S.E.M.$ ของ % Δ โดยกำหนดให้ % Δ ของ อัตราการเต้นก่อนให้ยาใด ๆ เป็น 100 %
* $p < 0.05$ *** $p < 0.001$ **** $p < 0.0001$ คือ ระดับนัยสำคัญทางสถิติของข้อมูล



บทที่ 3

ผลการวิจัย

ก. ผลของฮิโร โดนินขนาด 4 มก/มก ต่อหัวใจดำบนขวาและซ้ายที่แยกออกจากหนูขาว

1. ผลของฮิโร โดนินต่อหัวใจดำบนขวา

ฮิโร โดนินขนาด 4 มก/มล ใน 20 มล. ของสารละลาย Locke ที่มีหัวใจดำบนขวาอยู่ ทำให้อัตราการเต้นซึ่งเต้นได้เองตามธรรมชาติ (260-300 ครั้งต่อนาที) เพิ่มขึ้นได้สูงสุดโดยเฉลี่ย 12 % จากอัตราการเต้นปกติ (ก่อนให้ยา) ในนาทีที่ 10-15 หลังจากให้ฮิโร โดนิน ดังแสดงในรูป 4 ก. ไม่มีการเต้นผิดปกติหวัะเกิดขึ้นตลอดระยะเวลาในทุกการทดลอง

ในรูป 4 ก. แสดงผลของฮิโร โดนินขนาด 4 มก/มล. ต่อแรงบีบตัวของหัวใจดำบนขวา ซึ่งถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าให้มีอัตราการเต้นสูงกว่าอัตราการเต้นปกติ 10-15 % ฮิโร โดนินทำให้แรงบีบตัวเพิ่มขึ้นและเพิ่มขึ้นได้สูงสุดโดยเฉลี่ย 16% จากแรงบีบตัวก่อนได้รับฮิโร โดนินในนาทีที่ 5-10 และเริ่มลดลงในนาทีที่ 15 หลังจากให้ยา ไม่พบการเต้นผิดปกติหวัะในทุกการทดลอง

2. ผลของฮิโร โดนินต่อหัวใจดำบนซ้าย

ในรูป 4 ก. แสดงผลของฮิโร โดนินขนาด 4 มก/มล ต่อแรงบีบตัวของหัวใจดำบนซ้ายซึ่งกระตุ้นด้วยไฟฟ้าให้มีอัตราการเต้น 260 ครั้งต่อนาที ฮิโร โดนินทำให้แรงบีบตัวเพิ่มขึ้นในทุกการทดลอง และเพิ่มขึ้นสูงสุดโดยเฉลี่ยถึง 25 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา และเริ่มทดลองในนาทีที่ 15 เช่นเดียวกับในหัวใจดำบนขวา ไม่พบการเต้นผิดปกติหวัะในแต่ละการทดลองของหัวใจดำบนซ้าย

3. การตอบสนองของหัวใจด้านบ่นขวาและซ้าย เมื่อให้ซีโรโตนินขนาด 4 มคก/มล
ซ้ำครั้งที่สอง

จากรูป 4 ก. ซีโรโตนิน 4 มคก/มล. ทำให้อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบ่นขวาและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบ่นซ้ายเพิ่มขึ้นและเพิ่มได้สูงสุด 12 %, 16%, 25 % ของอัตราการเต้นและแรงบีบตัวก่อนให้ยา ตามลำดับ เมื่อมีการถ่ายเปลี่ยนสารละลาย Locke ซึ่งใช้เป็น perfusion medium ที่ใช้เลี้ยงหัวใจ ทุก ๆ 15 นาที เป็นเวลารวม 45 นาทีแล้ว และเริ่มให้ซีโรโตนินในขนาด 4 มคก/มล. เช่นเดียวกับที่ให้ครั้งแรกซ้ำอีกครั้งหนึ่ง จากรูป 4 ข แสดงให้เห็นว่า อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบ่นขวาและซ้ายยังคงเพิ่มขึ้นได้ และเพิ่มได้สูงสุด 14 %, 18 % และ 28 % จากอัตราการเต้นและแรงบีบตัวก่อนให้ยา ตามลำดับ ในการทดลองให้ซีโรโตนินทั้งสองครั้ง ไม่พบการเต้นผิดจังหวะของหัวใจด้านบ่นขวาและซ้าย

ข. ขนาดการเพิ่มการตอบสนองของหัวใจด้านบ่นซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาวโดย d1-
ไอโซโพรเทอรินอล ขนาด 0.125 มคก/มล, 0.00125 มคก/มล. และ 0.000125 มคก/มล

ในรูป 5 d1-ไอโซโพรเทอรินอล ขนาด 0.125 มคก/มล. , 0.00125 มคก/มล และ 0.000125 มคก/มล ทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบ่นซ้ายที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้าให้มีอัตราการเต้นคงที่ (260 ครั้ง/นาที) นั้นเพิ่มขึ้นได้สูงสุด 170 %, 36% และ 5 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา ตามลำดับในนาทีที่ 1 หลังจากให้ยา การเพิ่มของแรงบีบตัวโดย d1-ไอโซโพรเทอรินอลทั้งสามขนาดยานั้นจะเริ่มลดลงอย่างรวดเร็วในนาทีที่ 3-15 หลังจากให้ยา และในนาทีที่ 15 แรงบีบตัวของหัวใจลดลงต่ำกว่าแรงบีบตัวก่อนให้ยาโดย d1-ไอโซโพรเทอรินอลขนาด 0.00125 มคก/มล. และ 0.125 มคก/มล. ถึง 9 % และ 13 % ตามลำดับ

ค. ผลของ β -adrenoceptor blocker (โพรปรานอลอล, อะเทนอลอล) ขนาด 0.15
มคก/มล. ต่อการตอบสนองที่เพิ่มขึ้น เนื่องจาก d1-ไอโซโพรเทอรินอลขนาด 0.00125
มคก/มล. ของหัวใจด้านบ่นขวาและซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาว

1. ผลของโพรปรานอลอล ขนาด 0.15 มคก/มล.

โปรปรานอลอล ขนาด 0.15 มก/มล. ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจ
 ด้านบนขวาที่เพิ่มได้โดย d1-ไอโซโพรเทอรินอล 0.00125 มก/มล ลดลงได้อย่างสมบูรณ์
 และมีนัยสำคัญโดยเฉพาะอย่างยิ่งในนาฬิกาที่ 1 หลังจากให้ยา ($p < 0.01$) ซึ่งเป็นช่วง
 เวลาที่มีฤทธิ์เพิ่มอัตราการเต้นสูงสุดของ d1-ไอโซโพรเทอรินอล ดังแสดงในรูป 6

จากรูป 7 โปรปรานอลอล ในขนาดเดียวกันนี้ สามารถลดแรงบีบตัวของ
 หัวใจด้านบนซ้ายที่เพิ่มโดย d1-ไอโซโพรเทอรินอลได้อย่างสมบูรณ์ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ
 ในนาฬิกาที่ 1 หลังให้ยา ($p < 0.01$) และลดลงได้เกือบสมบูรณ์ในนาฬิกาที่ 3, 5, 10 และ
 15 หลังจากให้ยา (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) โปรปรานอลอล ขนาด 0.15 มก/มล. ทำให้
 อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาลดลง 0-5% จากอัตราการเต้นปกติ และทำให้แรงบีบตัว
 ของหัวใจด้านบนซ้ายลดลงเพียง 2-3 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยาในสภาวะที่ไม่มีการให้ยาร่วม

2. ผลของอะเทนอลอล ขนาด 0.15 มก/มล

ในรูป 8 แสดงการลดอัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาซึ่งเพิ่มขึ้นเนื่องจาก
 d1-ไอโซโพรเทอรินอล ขนาด 0.00125 มก/มล. โดยอะเทนอลอล ขนาด 0.15 มก/มล
 อัตราการเต้นลดลงได้ 66% ของอัตราการเต้นที่เพิ่มโดย d1- ไอโซโพรเทอรินอล ในนาฬิกาที่
 1 หลังจากให้ยา ($p < 0.05$) ซึ่งเป็นช่วงที่มีฤทธิ์เพิ่มอัตราการเต้นสูงสุดของ d1-
 ไอโซโพรเทอรินอล ในนาฬิกาที่ 3 อัตราการเต้นจะลดลงได้ถึง 88% ของอัตราการเต้นที่เพิ่ม
 โดย d1-ไอโซโพรเทอรินอล ($p < 0.02$) หลังจากนาฬิกาที่ 3 อะเทนอลอล ลดอัตราการเต้น
 ที่เพิ่มโดย d1-ไอโซโพรเทอรินอล ได้แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในหัวใจด้านบนขวานี้อะเทนอลอล
 เพียงอย่างเดียว ทำให้อัตราการเต้นลดลง 1-5 % จากอัตราการเต้นปกติในสภาวะที่ไม่มี
 ยาร่วม

จากรูป 9 แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายซึ่งเพิ่มโดย d1-ไอโซโพรเทอรินอล
 ลดลงได้ด้วยอะเทนอลอล ในนาฬิกาที่ 1 ซึ่งมีฤทธิ์สูงสุดของ d1-ไอโซโพรเทอรินอล เพียง 31 %
 และลดลง 42-47 % ของแรงบีบตัวที่เพิ่มโดย d1-ไอโซโพรเทอรินอล ในนาฬิกาที่ 3 และ 5
 หลังให้ยา (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) นาฬิกาที่ 10 และ 15 หลังให้ยาแรงบีบตัวเริ่มคงที่คือมี
 ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงโดยเฉลี่ย $104.10 \% \pm 3.74$ ในสภาวะที่ให้เพียงอะเทนอลอล

แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายนี้ลดลงเพียง 0-4 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา

ง. ผลของ β -adrenoceptor blocker (โพรปรานอลอล, อะเทเนอลอล ขนาด 0.15 มก/มล ต่อการตอบสนองของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นเนื่องมาจากซีโรโตนิน

1. ผลของโพรปรานอลอล ขนาด 0.15 มก/มล

ในรูป 10 โพรปรานอลอล ขนาด 0.15 มก/มล ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาลดลง 0-5 % จากอัตราการเต้นปกติ เมื่อให้โพรปรานอลอลร่วมกับซีโรโตนิน ขนาด 4 มก/มล. ร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นโดยเฉลี่ยเป็น 106.53 ± 1.41 ในนาทีแรกหลังจากให้ยา และอัตราการเต้นเพิ่มขึ้นเพียง 1.5 - 3 % จากอัตราการเต้นปกติในนาทีที่ 5-15 หลังให้ยา

จากรูป 11 และรูป 12 แสดงให้เห็นว่าโพรปรานอลอล ไม่สามารถลดแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้าย (ตามลำดับ) ที่เพิ่มโดยซีโรโตนิน ในทางตรงกันข้ามกลับทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนทั้งสองข้างเพิ่มมากขึ้นอย่างเห็นได้ชัด โดยในหัวใจข้างขวาแรงบีบตัวจะเพิ่มมากขึ้นกว่าเมื่อให้ซีโรโตนินเพียงอย่างเดียวและเพิ่มได้สูงสุด 17 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา ในหัวใจข้างซ้าย แรงบีบตัวเพิ่มขึ้นสูงสุด 46.6% จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา ($p < 0.02$) เมื่อให้โพรปรานอลอลเพียงอย่างเดียวแก่หัวใจด้านบนทั้งสองข้าง แรงบีบตัวลดลง 1-4 % และ 2-3 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยาของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายตามลำดับ

2. ผลของอะเทเนอลอล ขนาด 0.15 มก/มล

อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่เพิ่มโดยซีโรโตนินลดลงได้โดยอะเทเนอลอล ขนาด 0.15 มก/มล และลดลงได้สูงสุด 80-89 % ของอัตราการเต้นที่เพิ่มได้โดยซีโรโตนิน ($p < 0.05$) ในนาทีที่ 5-15 หลังให้ยา เมื่อให้อะเทเนอลอลแก่หัวใจด้านบนขวาเพียงอย่างเดียว จะทำให้อัตราการเต้นลดลงได้ 1.5-5 % จากอัตราการเต้นปกติ ดังแสดงในรูป 13

จากรูป 14 และ รูป 15 อะเทนอลอลทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวา และซ้ายลดลงเพียง 0.1 % และ 0-3 % ของแรงบีบตัวก่อนให้ยา ตามลำดับ เมื่อให้ร่วมกับ ซีโรโตนินจะทำให้แรงบีบตัวที่เพิ่มได้โดยซีโรโตนินเพิ่มขึ้นได้อีก คือเพิ่มขึ้นสูงสุด 16 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา ($p < 0.001$) ในหัวใจข้างขวา และ 55 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา ($p < 0.001$) ในหัวใจข้างซ้าย

จ. ผลของ 5-HT receptor antagonist (เมรีเซอจาย) ขนาด 0.47 มก/มล.

ต่อการตอบสนองของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากซีโรโตนิน

อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวา ซึ่งเพิ่มได้โดยซีโรโตนินลดลงได้อย่างสมบูรณ์ และมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) โดยเมรีเซอจาย ขนาด 0.47 มก/มล. ในนาทีที่ 1 หลังให้ยาดังแสดงในรูป 16 และลดลง 64-72 % ของอัตราการเต้นปกติ ($p < 0.02$) ในนาทีที่ 3-15 หลังจากให้ยาในสภาวะที่ให้เพียงเมรีเซอจายแก่หัวใจด้านบนขวา อัตราการเต้นลดลงเพียง 1-4 % จากอัตราการเต้นปกติ

จากรูป 17 เมรีเซอจาย ทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาลดลง 2-5 % จากแรงบีบตัวปกติ เมื่อให้ร่วมกับซีโรโตนินแรงบีบตัวที่เพิ่มโดยซีโรโตนินลดลงได้อย่างสมบูรณ์ และมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ในนาทีที่ 1-15 หลังให้ยา

แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายที่เพิ่มโดยซีโรโตนินลดลงได้อย่างสมบูรณ์ ($p < 0.01$) ด้วยเมรีเซอจาย ตั้งแต่นาทีที่ 1-15 หลังให้ยา โดยที่เมื่อให้เมรีเซอจายเพียงอย่างเดียวนั้น แรงบีบตัวลดลงได้เพียง 0-3 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา (รูป 18)

ฉ. ผลรวมของ β -adrenoceptor blocker (โพรปรานอลอล, อะเทนอลอล) และ 5-HT receptor antagonist (เมรีเซอจาย) ต่อการตอบสนองของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นโดยซีโรโตนิน

1. ผลของ โพรปรานอลอลและเมรีเซอจาย

ในรูป 20 อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่เพิ่มโดยซีโรโตนินจะลดลงได้อย่างสมบูรณ์และมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ด้วย โพรปรานอลอลและเมรีเซอจาย

ในนาที่ 1-15 หลังจากให้ยา อัตราการเต้นลดลง 0-6% จากอัตราการเต้นปกติโดย
โพรปรานอลอลและเมธีเซอฉาย ในสภาวะที่ไม่มีสารให้ร่วมกับซิโรโตดิน

จากรูป 21 และรูป 22 โพรปรานอลอลและเมธีเซอฉาย ทำให้แรงบีบตัว
ของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายลดลง 0-6 % และ 2-4 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา ตามลำดับ
เมื่อให้ร่วมกับซิโรโตดินแรงบีบตัวของหัวใจทั้งสองข้างลดลงอย่างสมบูรณ์และมีนัยสำคัญทางสถิติ

2. ผลของอะเทนอลอลและเมธีเซอฉาย

อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากซิโรโตดินนั้นลดลงได้
อย่างสมบูรณ์โดยอะเทนอลอลและเมธีเซอฉายเมื่อให้ร่วมกัน ตั้งแต่ นาที่ 1-15 หลังให้ยา
ในสภาวะที่ไม่มีซิโรโตดิน อะเทนอลอลและเมธีเซอฉายเมื่อให้ร่วมกัน ทำให้อัตราการเต้น
ลดลง 2-4 % จากอัตราการเต้นปกติ (รูป 23)

จากรูป 24 อะเทนอลอลและเมธีเซอฉาย ทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวา
ลดลง 1-3 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา เมื่อให้ยาทั้งสองร่วมกับซิโรโตดินแรงบีบตัวมีร้อยละของ
การเปลี่ยนแปลงโดยเฉลี่ยเป็น 99.24 % - 101.05 % คือไม่มีการเพิ่มหรือเพิ่มสูงสุดเพียง
1.05 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา ตั้งแต่ นาที่ 1-15 หลังให้ยา

อะเทนอลอลและเมธีเซอฉาย ทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายลดลงเพียง
2-4 % ของแรงบีบตัวก่อนให้ยา แต่ทำให้แรงบีบตัวซึ่งเพิ่มโดยซิโรโตดินลดลงได้อย่างสมบูรณ์
คือมีร้อยละของการเปลี่ยนแปลง 98.91 % - 101.30 % ในนาที่ 1-15 หลังจากให้ยา
(รูป 25)

ข. ผลของ NE uptake inhibitor (โคเคน) ขนาด 0.5 มก/มล ต่อการตอบสนอง
ของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นเนื่องจากซิโรโตดิน

โคเคน ขนาด 0.5 มก/มล ทำให้อัตราการเต้นเปลี่ยนแปลงโดยลดลง
0-3 % จากอัตราการเต้นปกติ เมื่อให้ร่วมกับซิโรโตดินจะทำให้อัตราการเต้นที่เพิ่มโดย
ซิโรโตดินนั้นเพิ่มสูงขึ้นอีกและเพิ่มได้สูงสุด 93 % ของอัตราการเต้นที่เพิ่มได้ด้วยซิโรโตดิน

ในนาฬิกาที่ 10 และ 15 หลังให้ยา (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) และการเพิ่มมากขึ้นของอัตราการเต้นเมื่อมีโคเคน นั้นเป็นการเพิ่มขึ้นในลักษณะเดียวกันกับการเพิ่มเมื่อให้ซีโรโตนินเพียงอย่างเดียว ในทุกช่วงเวลา ตั้งแต่หน้าที่ 1-15 หลังจากให้ยา ดังรูป 26

สำหรับแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวานั้น โคเคนทำให้แรงบีบตัวลดลงจากแรงบีบตัวก่อนให้ยา 0-4 % แต่เมื่อให้ร่วมกับซีโรโตนิน โคเคนทำให้แรงบีบตัวเพิ่มสูงขึ้นกว่าแรงบีบตัวเมื่อให้ซีโรโตนินเพียงอย่างเดียว และเพิ่มได้ถึงสูงสุดถึง 100 % แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ การเพิ่มเมื่อให้โคเคนร่วมด้วย มีลักษณะเดียวกันกับการเพิ่มโดยซีโรโตนินเพียงอย่างเดียว ในทุกช่วงเวลาของ 15 นาทีหลังจากให้ยา (รูป 27)

จากรูป 28 โคเคนทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายเปลี่ยนแปลงไป $97.35 \% \pm 1.36$ ถึง $100.67 \% \pm 0.40$ เมื่อให้ร่วมกับซีโรโตนิน แรงบีบตัวซึ่งเพิ่มได้โดยซีโรโตนินจะเพิ่มมากขึ้นและเพิ่มได้ถึงสูงสุด 34 % ของแรงบีบตัวที่เพิ่มโดยซีโรโตนิน ($p < 0.05$) ยาร่วมโคเคน ทำให้การเพิ่มของแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้าย ในช่วงเวลา 15 นาทีหลังจากให้ยา มีลักษณะการเพิ่มเช่นเดียวกับเมื่อให้ซีโรโตนินเพียงอย่างเดียว

ข. ผลรวมของโคเคน และโปรปรานอลอล ต่อการตอบสนองของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มโดยซีโรโตนิน

ในรูป 29 โคเคนและโปรปรานอลอล ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาตกลงจากอัตราการเต้นปกติ 0-4 % และเมื่อให้ยาทั้งสองร่วมกับซีโรโตนิน อัตราการเต้นที่เพิ่มโดยซีโรโตนินและโคเคนลดลงได้ 67%-94 % ของอัตราการเต้นที่เพิ่มโดยซีโรโตนินและโคเคนในนาฬิกาที่ 1-5 และลดลงได้อย่างสมบูรณ์ในนาฬิกาที่ 10-15 หลังจากให้ยา

โคเคนและโปรปรานอลอล ทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาตกลงจากแรงบีบตัวก่อนให้ยา 0-5 % เมื่อให้ร่วมกับซีโรโตนิน โคเคนและโปรปรานอลอลทำให้แรงบีบตัวลดลงจากแรงบีบตัวที่เพิ่มโดยซีโรโตนินและโคเคน 23% - 37 % (รูป 30)

จากรูป 31 แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายลดลงจากแรงบีบตัวก่อนให้ยา 2-5% โดยโคเคนและโพรปรานอลอล เมื่อให้ยาทั้งสองร่วมกับ ฮีโร โดนินแรงบีบตัวเพิ่มขึ้นมากกว่าแรงบีบตัวที่เพิ่มโดยฮีโร โดนินและโคเคน 1 %- 3.5 % ในนาที 1-15 หลังจากให้ยา

ฉ. ผลรวมของโคเคนและเมรีเชอฉาย ต่อการตอบสนองของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มโดยฮีโร โดนิน

รูป 32 อัตราการเต้นที่เพิ่มโดยฮีโร โดนินและโคเคนลดลงได้โดยเมรีเชอฉายเพียง 31 %- 66 % (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) .ในช่วงเวลา 1-15 นาทีหลังให้ยา โคเคนและเมรีเชอฉายทำให้อัตราการเต้นลดลง 1-3 %

โคเคนและเมรีเชอฉายทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาลดลง 0.2 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา เมื่อให้ร่วมกับฮีโร โดนินแรงบีบตัวที่เพิ่มโดยฮีโร โดนินและโคเคนลดลงได้อย่างสมบูรณ์และมีนัยสำคัญทางสถิติ ตั้งแต่นาทีที่ 1-15 หลังให้ยา (รูป 33)

จากรูป 34 แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายลดลง 0-4 % จากแรงบีบตัวก่อนให้ยา โดยโคเคนและเมรีเชอฉาย เมื่อให้ร่วมกับฮีโร โดนิน แรงบีบตัวที่เพิ่มโดยฮีโร โดนินและโคเคนจะลดลงได้โดยสมบูรณ์และมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



บทที่ 4

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

กลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโตนินในหัวใจของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม มีความแตกต่างกันในสัตว์แต่ละชนิด (Trendelenburg, 1960) จากผลการวิจัยที่ผ่านมาในอดีตจนถึงปัจจุบัน เริ่มตั้งแต่มีการค้นพบซีโรโตนินจนกระทั่งมีการนำเอาซีโรโตนินที่สังเคราะห์ได้และมีคุณสมบัติทางสรีรวิทยาเหมือนซีโรโตนินที่ได้จากซีรัมของมนุษย์ทุกประการ (Hamlin และ Fischer, 1951) มาทดลองศึกษาผลของยาต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจของสัตว์ทดลอง เช่น คน ลู่นัข กระจ่าง เมว guinea pig หนูขาว mice และแมงตืดในสัตว์เลื้อยคลาน และสัตว์ครึ่งบกครึ่งน้ำ ทั้งในการทดลอง *in vivo* และ *in vitro* การทดลอง *in vitro* นั้น ซีโรโตนินทำให้อัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจที่แยกออกมาจากตัวสัตว์ทดลองเพิ่มขึ้น และเป็นการเพิ่มขึ้นแบบ dose-dependent อย่างไรก็ตามก็ตีพิมพ์ผลการวิจัยว่ากลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโตนินในการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจที่แยกออกมาจากลู่นัขและกระจ่าง แตกต่างไปจากในหัวใจของแมว และ guinea pig โดยที่ในลู่นัขและกระจ่าง ซีโรโตนินออกฤทธิ์ทางอ้อม (indirect effect) โดยการกระตุ้นที่ pre-synaptic receptor ให้มีการหลั่งหรือปลดปล่อย NE ไปกระตุ้นให้มีการเพิ่มการตอบสนองที่ post-synaptic receptor ของ effector cell ในรูปแบบของอัตราการเต้นที่เพิ่มขึ้นจากปกติ ส่วนในแมวและ guinea pig นั้น 5-HT ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นโดยออกฤทธิ์กระตุ้นโดยตรง (direct effect) ที่ effector cell (Sakai และ Akima, 1979 ; Higgins และคณะ 1981a)

สำหรับฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจของซีโรโตนินนั้น การทดลองใน *in vitro* ในลู่นัขและกระจ่างเกิดจากมีการหลั่ง NE จากปลายประสาท sympathetic (Trendelenburg, 1960 ; Buccino และคณะ, 1967 ; Reid, 1970) นอกจากนี้การทดลองใน *in vitro* ในหนูขาวนั้น ยังมีข้อมูลน้อยมากเมื่อเปรียบเทียบกับในสัตว์ทดลองประเภทอื่น ๆ Sakai และ

Akima (1979) ให้ข้อเสนอแนะว่า ฤทธิ์เพิ่มแรงบีบตัวของฮิโรโตนิในหัวใจที่แยกออกมาจากหนูขาวนั้น มีแนวโน้มที่จะเหมือนฤทธิ์ของฮิโรโตนิในแมวและ guinea pig มากกว่าในกระต่าย และสุนัข Higgins และคณะ (1981 a, b) ทำการทดลองทั้งในหัวใจที่แยกออกจากหนูขาว และในเซลล์ของหัวใจ พบว่า การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจโดยฮิโรโตนิ เกิดจากกลไกร่วมระหว่างการออกฤทธิ์โดยตรงที่ receptor ของ effector cell กับการกระตุ้นให้มีการหลั่ง NE สำหรับแรงบีบตัวที่เพิ่มโดยฮิโรโตนิ นั้น เกิดจากฤทธิ์กระตุ้นที่ specific receptor ที่ post-synaptic site โดยไม่มีการหลั่งหรือปลดปล่อย NE แต่อย่างใด อย่างไรก็ตามก็ตีผลการทดลองในหัวใจของหนูขาวส่วนใหญ่เป็นการทดลองในหัวใจด้านบนทั้งขวาและซ้ายที่ไม่ได้ตัดแยกออกจากกัน ในการศึกษาวิจัยนี้ได้ทำการทดลองในหัวใจที่แยกออกจากหนูขาว โดยตัดแปลงแยกด้านขวา และซ้ายออกจากกันโดยสิ้นเชิง ทั้งนี้ก็เพื่อจุดประสงค์ในการป้องกันผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นระหว่างอัตราการเต้น และแรงบีบตัว ซึ่งจากการทำงานโดยปกติของหัวใจนั้น เมื่อแรงบีบตัวเพิ่มขึ้น จะมีการทดแทนโดยอัตราการเต้นของหัวใจจะลดลง เพื่อรักษาสัมดุลย์ของการทำงานของหัวใจ และในการศึกษาแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนทั้งสองข้างนั้นก็เพื่อศึกษาดูว่า กลไกการออกฤทธิ์ของฮิโรโตนิต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนทั้งสองนั้นเหมือนกันหรือต่างกันอย่างไ

จากรูป 4 ก. ฮิโรโตนิในขนาด 4 มกคก/มล. ทำให้อัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวา และแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้ายเพิ่มขึ้นจากอัตราการเต้นปกติ และแรงบีบตัวก่อนให้ยา ผลการทดลองนี้สนับสนุนการทดลองของ Sakai และ Akima (1979), Higgins และคณะ (1981 a, b), Benfey และคณะ (1974) และเมื่อทดลองให้ฮิโรโตนิในขนาดเดียวกันนี้ แก่หัวใจด้านบนขวาและซ้าย ข้าครั้งที่ล่องหลังจากถ่ายเปลี่ยน perfusion medium (สารละลาย Locke) ที่มีฮิโรโตนิซึ่งให้ครั้งแรกอยู่ อัตราการเต้นและแรงบีบตัวยังคงเพิ่มขึ้นโดยมีร้อยละของการเปลี่ยนแปลง ใกล้เคียงกับร้อยละของการเปลี่ยนแปลงของฮิโรโตนิที่ให้ครั้งแรก (รูป 4 ข) การทดลองนี้เป็นการศึกษาฤทธิ์ของฮิโรโตนิต่อหัวใจเพื่อยืนยันให้แน่ชัดว่า เมื่อมีการให้ฮิโรโตนิร่วมกับยาร่วมอื่น ๆ โดยใช้หัวใจอันเดียวกันนี้ที่มีการให้ฮิโรโตนิครั้งหนึ่งแล้ว (ใช้เป็นกลุ่ม control) การเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้น และแรงบีบตัวที่เปลี่ยนแปลงไปจากค่าในกลุ่ม control ที่เกิดขึ้นไม่ได้เกิดจากฮิโรโตนิเอง แต่เกิดจากฤทธิ์ของยาที่ให้ร่วม

เนื่องจากเป็นที่ทราบกันแล้วว่าในหัวใจ β -adrenoceptor อยู่เป็นจำนวนมากกว่า receptor ชนิดอื่น โดยเฉพาะอย่างยิ่ง β_1 subtype (ในหัวใจด้านบนขวาของคน $\beta_1 : \beta_2 = 74:26$; ในหัวใจหนูขาว $\beta_1 : \beta_2 = 83:17$; ในหัวใจด้านบนขวาของกระต่าย $\beta_1 : \beta_2 = 72:28$; ในหัวใจด้านบนขวาของแมว $\beta_1 : \beta_2 = 78:22$; ในหัวใจด้านบนขวาของ guinea pig $\beta_1 : \beta_2 = 77:23$) และในสัตว์หรือคนปกติฤทธิ์ของ Catecholamine ; NE และ epinephrine ต่อหัวใจนั้นเป็นผลจากการกระตุ้นที่ β -adrenoceptor (Stiles และคณะ, 1984) ดังนั้นการศึกษาผลของฮิโรโตดินต่อการเพิ่มอัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจหนูขาว จึงเลือกใช้ β -adrenoceptor blocker เป็นยาที่ทดลองให้ร่วมเพื่อต้านผลของฮิโรโตดินต่อหัวใจ ขนาดของโพรปรานอลอล (non-selective β -adrenoceptor blocker) และอะเทเนอลอล (β_1 -adrenoceptor blocker) ที่เลือกใช้ (0.15 มก/มล.) เป็นขนาดยาที่ทำให้อัตราการเต้น หรือแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายเปลี่ยนแปลงจากปกติไม่เกินกว่า 5 - 6% ตลอดการทดลองและ เพื่อให้แน่ใจว่าขนาดของยาร่วมประเภท β -adrenoceptor blocker ที่เลือกใช้นั้นไม่ต่ำเกินกว่าที่จะทำให้ยาไม่มีฤทธิ์ในการยับยั้งที่ β -adrenoceptor จึงทดลองให้ยาดังกล่าวแก่หัวใจโดยให้ร่วมกับ dl-ไอโซโพรเทอรินอล ซึ่งเป็นยาประเภท β -adrenoceptor agonist ในขนาด 0.00125 มก/มล. ที่ทำให้การตอบสนองของหัวใจ (แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนซ้าย) เพิ่มขึ้นได้ใกล้เคียงกับฮิโรโตดิน 4 มก/มล. มากที่สุด (รูป 5)

เนื่องจากโพรปรานอลอลและอะเทเนอลอลขนาด 0.15 มก/มล. สามารถยับยั้งฤทธิ์เพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายของ dl-ไอโซโพรเทอรินอลได้อย่างมีประสิทธิภาพ (รูป 6, 7, 8 และ 9) ดังนั้นจึงเลือกใช้นขนาด 0.15 มก/มล. ของยา β -adrenoceptor blocker ทั้งสองตลอดการวิจัยนี้ และสาเหตุที่เลือกใช้ในขนาดยาเท่ากัน ถึงแม้ว่ายาทั้งสองจะมีความเฉพาะเจาะจงในด้านการยับยั้งที่ β -adrenoceptor แตกต่างกัน ทั้งนี้เนื่องจากว่าได้พิจารณาในด้านความแรงของยา (potency) ซึ่งเท่ากันระหว่างยาทั้งสอง (อรพรรณ มาตังคสมบัติ, 2526) ดังนั้น การที่ยาดังกล่าวต้านฤทธิ์ของยาประเภท β -adrenoceptor agonist ในหัวใจได้มากน้อยต่างกัน จึงไม่ควรเกิดจากความแตกต่างในด้านขนาดยา แต่อาจมีสาเหตุมาจากคุณสมบัติของยาซึ่งต่างกันบางประการ จากการ

ทดลองของ Higgins (1981 a) ให้ผลคล้ายกันกับการวิจัยนี้ โดยพบว่าโปรปรานอลอล ขนาด $10^{-6}M$ ยับยั้งฤทธิ์ของซีโรโตนินในขนาด $10^{-5}M$ ในการทำให้อัตราการเต้นเพิ่มขึ้นได้มากกว่า อะเทเนอลอล ในขนาดยาเท่ากัน และในการเพิ่มขนาดยาของ อะเทเนอลอลจะทำให้ฤทธิ์ในการ ยับยั้งการเพิ่มอัตราการเต้นของซีโรโตนินลดน้อยลง ในทางตรงกันข้าม การเพิ่มขนาดยาของ โปรปรานอลอล ทำให้ฤทธิ์การยับยั้งของยาดังกล่าวเพิ่มขึ้นด้วย

จากรูป 10 เมื่อให้โปรปรานอลอลร่วมกับซีโรโตนิน อัตราการเต้นจะลดลงได้ต่ำสุดในช่วงเวลา 10-15 นาที หลังจากให้ยา เช่นเดียวกับ อะเทเนอลอล ซึ่งทำให้อัตราการเต้นลดลงได้ต่ำสุดในช่วงเวลาเดียวกัน (รูป 13) หลังจากให้โปรปรานอลหรือ อะเทเนอลอล แก่หัวใจด้านบนขวาแล้ว อัตราการเต้นลดลงแต่ก็ยังคงเพิ่มได้สูงกว่าอัตราการเต้นปกติก่อนให้ ยาใด ๆ ซึ่งแสดงให้เห็นว่ากลไกการออกฤทธิ์ส่วนหนึ่งของซีโรโตนิน คือ การไปกระตุ้นให้มีการ หลั่งหรือปลดปล่อย Catecholamine โดยเฉพาะอย่างยิ่ง NE ซึ่งทำให้มีการเพิ่มอัตราการเต้น ของหัวใจเมื่อไปกระตุ้นการตอบสนองที่ post-synaptic β -adrenoceptor และโปรปรานอลอล หรืออะเทเนอลอล ซึ่งเป็น β -adrenoceptor blocker ยับยั้งการออกฤทธิ์ของซีโรโตนินต่อ หัวใจในส่วนนี้ได้ และยับยั้งได้เกือบสมบูรณ์ในช่วงนาทีที่ 10-15 หลังจากให้ยา ฤทธิ์การยับยั้งของยาดังกล่าวทั้งสองต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่เพิ่มโดยซีโรโตนินไม่แตกต่างกันมากนัก

เมธีเชอฉาย ในขนาด 0.47 มก/มล. ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งซีโรโตนินได้ที่ 5-HT receptor ของ effector cell นั้น มีผลยับยั้งการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวา โดยซีโรโตนินได้ถึง 100% ในช่วงนาทีแรกหลังจากให้ยา และการยับยั้งค่อย ๆ ลดน้อยลงตามลำดับ ในนาทีที่ 3-15 หลังจากให้ยาโดยในช่วงเวลาที่ 10-15 นาทีนั้น เมธีเชอฉายสามารถ ยับยั้งการเพิ่มอัตราการเต้นได้เพียง 60-70% (รูป 16) จากผลการทดลองนี้ แสดงให้เห็น ชัดว่านอกจากฤทธิ์ส่วนหนึ่งในการกระตุ้นการหลั่ง NE ที่ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวา เพิ่มขึ้นแล้ว ซีโรโตนินยังทำให้อัตราการเต้นเพิ่มได้โดยตรงที่ 5-HT receptor ซึ่ง 5-HT receptor antagonist ยับยั้งได้

เมื่อให้โปรปรานอลอล ร่วมกับ เมรีเซอฉาย (รูป 20) และอะเทนอลอลร่วมกับ เมรีเซอฉาย (รูป 23) อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่เพิ่มได้โดยซีโรโตดินลดลงโดยสมบูรณ์ และมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$ และ $p < 0.01$ ตามลำดับ) จากผลการทดลองข้างต้นจะเห็นว่า โปรปรานอลอล หรืออะเทนอลอล และเมรีเซอฉาย ต่างก็มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาโดยซีโรโตดิน แต่ฤทธิ์การยับยั้งได้สูงสุดจะอยู่ในช่วงเวลาที่ต่างกัน คือ ในช่วงเวลา 10-15 นาที และช่วงนาทีที่ 1 ตามลำดับ และเมื่อให้ยาทั้งสองประเภทร่วมกันกับซีโรโตดิน จะไม่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นจากระดับปกติตลอดช่วงเวลา 15 นาที ที่ทำการทดลองให้ยา ทั้งนี้อาจกล่าวได้ว่า ซีโรโตดินในขนาด 4 มกคก/มล. นี้ ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาเพิ่มขึ้นได้โดยกลไกการออกฤทธิ์อย่างน้อย 2 กลไกด้วยกัน คือ กลไกหนึ่งโดยการกระตุ้นให้มีการหลั่ง หรือปลดปล่อย NE ไปกระตุ้นการตอบสนองที่ β -adrenoceptor ของ effector cell ซึ่ง โปรปรานอลอล และ อะเทนอลอล ยับยั้งฤทธิ์ส่วนนี้ของซีโรโตดินได้ อีกกลไกหนึ่งโดยการกระตุ้นโดยตรงที่ 5-HT receptor ของ effector cell ซึ่งเมรีเซอฉายยับยั้งฤทธิ์ของซีโรโตดินส่วนนี้ได้ อนึ่ง กลไกการออกฤทธิ์ทั้งสองของซีโรโตดินในการทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นนี้มีช่วงเวลาที่ต่างกัน โดยที่กลไกออกฤทธิ์โดยตรงที่ 5-HT receptor เกิดขึ้นก่อนกลไกการออกฤทธิ์ทางอ้อมในการหลั่งหรือปลดปล่อย NE

โปรปรานอลอล (รูป 11 และ 12) หรืออะเทนอลอล (รูป 14 และ 15) ทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นโดยซีโรโตดินเพิ่มสูงขึ้นอีก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในหัวใจด้านบนซ้าย ซึ่งเพิ่มขึ้นอย่างมากและมีนัยสำคัญทางสถิติ ในรูป 17 และ 18 เมรีเซอฉายยับยั้งแรงบีบตัวของหัวใจทั้งสองข้างที่เพิ่มโดยซีโรโตดินได้อย่างสมบูรณ์ โดยเฉพาะในช่วงนาทีที่ 1 หลังจากให้ยา และยับยั้งได้เกือบสมบูรณ์ในนาทีที่ 3 และ 5 (มีนัยสำคัญทางสถิติ) และการให้เมรีเซอฉายร่วมกับโปรปรานอล (รูป 21 และ 22) หรืออะเทนอลอล (รูป 24 และ 25) จะยับยั้งแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายได้โดยสมบูรณ์ (มีนัยสำคัญทางสถิติ) ตั้งแต่นาทีที่ 1-15 หลังจากให้ยา จากผลการทดลองนี้เห็นได้ชัดว่า แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนทั้งขวาและซ้ายที่เพิ่มสูงขึ้นกว่าเมื่อมีซีโรโตดินเพียงอย่างเดียว หลังจากให้ β -adrenoceptor blocker ร่วมด้วยนั้น เกิดจากฤทธิ์โดยตรงต่อ 5-HT receptor

เนื่องจากเมรีเซอฉายสามารถยับยั้งแรงบีบตัวของหัวใจทั้งสองข้างทั้งในส่วนที่เพิ่มโดยฮิโรโดมิน และในส่วนที่เพิ่มโดยโพรปรานอลอล หรืออะเทนอลอลได้โดยสมบูรณ์ แม้ว่าจากการทดลองของ ผลของฮิโรโดมินต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวา จะทำให้ทราบว่ามีการหลั่งหรือปลดปล่อย NE โดยฮิโรโดมินด้วย แต่ผลการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวานี้ จากการให้เมรีเซอฉาย ร่วมกับ พบว่าฮิโรโดมินมีฤทธิ์เด่นชัดในการกระตุ้นที่ 5-HT receptor นอกจากนี้ β -adrenoceptor blocker ยังทำให้ฤทธิ์การกระตุ้นโดยตรงที่ 5-HT receptor ยิ่งเพิ่ม สูงขึ้นอีก ดังนั้นจึงไม่อาจเห็นผลมากนักของ β -adrenoceptor blocker ในการยับยั้งการตอบสนองต่อ NE ที่ post-synaptic β -adrenoceptor

การที่ β -adrenoceptor blocker กลับช่วยเสริมฤทธิ์กระตุ้นโดยตรงของ ฮิโรโดมิน เสมือนหนึ่งเป็นการเพิ่มขนาดยาหรือปริมาณของฮิโรโดมินที่ให้แก่หัวใจนั้น อาจนำ ผลการทดลองเกี่ยวกับผลของโพรปรานอลอล และอะเทนอลอล ต่อการขนส่งฮิโรโดมินของเกร็ดเลือดมาอธิบายการเพิ่มขึ้นของแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้าย โดยยาทั้งสองได้กล่าวคือ โพรปรานอลอล และอะเทนอลอล ทำให้มีการปลดปล่อย C^{14} 5-HT จากเกร็ดเลือดที่แยกได้จากหนูขาว โดยกลไกการออกฤทธิ์อื่นนอกเหนือไปจากการปลดปล่อย Catecholamine ตามปกติ (Thandroyen และคณะ, 1985) นอกจากนี้ โพรปรานอลอล (1 μ M) ยังสามารถยับยั้งการขนส่งหรือการ uptake ฮิโรโดมินที่ plasma membrane ของเกร็ดเลือด โดยไม่ได้ไปยับยั้งการ uptake ฮิโรโดมินที่ membrane vesicle ซึ่งเป็นแหล่งเก็บสะสมภายใน เกร็ดเลือดแต่อย่างใด (Rudnick และคณะ, 1981) ซึ่งฤทธิ์ของ β -adrenoceptor blocker ดังกล่าวจะทำให้ฮิโรโดมิน ที่ไม่ได้ถูก uptake เข้าสู่เกร็ดเลือด เพิ่มขึ้นกว่าปกติ จากการทดลองนี้ จึงอาจนำมาอธิบายฤทธิ์ของโพรปรานอลอล และอะเทนอลอล ต่อแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายได้ว่า ยาทั้งสองอาจมีฤทธิ์ยับยั้งการ uptake ของฮิโรโดมินใน ส่วนที่เข้าไปกระตุ้นการหลั่ง NE จากปลายประสาท sympathetic ทำให้มีปริมาณฮิโรโดมิน เพิ่มขึ้นใน synaptic gap ซึ่งก็จะไปเพิ่มการกระตุ้นโดยตรงที่ 5-HT receptor ของ effector cell และเมรีเซอฉายยับยั้งฤทธิ์ส่วนนี้ได้ ฮิโรโดมินที่เพิ่มขึ้นนี้ อาจไปกระตุ้น การหลั่ง NE เพิ่มขึ้นโดยกลไกการออกฤทธิ์แบบอื่น ๆ นอกเหนือจากการถูก uptake เข้าไป ซึ่งการเพิ่มปริมาณ NE โดยฮิโรโดมินในส่วนนี้อาจจะไม่ได้ทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนทั้ง

ขวาและซ้ายเพิ่มขึ้น หรือมีปริมาณ NE เพิ่มขึ้นน้อยมากจนทำให้ฤทธิ์การยับยั้งการตอบสนองของ NE ที่ β -adrenoceptor ของ β -adrenoceptor blocker ให้ผลไม่ชัดเจน อีกทั้งยังถูกบดบังโดยคุณสมบัติของยาในการยับยั้งการ uptake ของซีโรโตนิน ซึ่งเล็ดลอดการเสริมฤทธิ์กระตุ้นโดยตรงที่ 5-HT receptor ให้แรงบีบตัวเพิ่มสูงขึ้น จากรูป 17 และ 18 แสดงให้เห็นว่า เมธีเซอฉายเพียงอย่างเดียวสามารถยับยั้งการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจทั้งสองข้างที่เพิ่มโดยซีโรโตนินได้อย่างสมบูรณ์ ซึ่งไม่ต่างไปจาก เมื่อให้เมธีเซอฉายร่วมกับ β -adrenoceptor blocker (รูป 21, 22, 24 และ 25)

มีรายงานว่า ซีโรโตนินกระตุ้นการหลั่ง NE โดยการถูก uptake เข้าสู่ปลายประสาท (Jacob และ Poite - Bevierre, 1960; Trendelenburg, 1960; Fillion และคณะ, 1971) และจากกลไกการออกฤทธิ์ของโคเคน (neuronal membrane inhibitor) ในการยับยั้งการ re-uptake ของ NE (Eisenfeld, 1967) ดังนั้นการวิจัยนี้จึงทดลองให้โคเคนร่วมกับซีโรโตนิน เพื่อศึกษาการออกฤทธิ์ของซีโรโตนินในด้านการถูก uptake ผ่าน neuronal membrane เข้าไปกระตุ้นการหลั่ง NE ในหัวใจที่แยกออกมาจากหนูขาว

ในหัวใจด้านบนขวา เมื่อให้โคเคนร่วมกับซีโรโตนินจะทำให้อัตราการเต้นเพิ่มสูงขึ้นกว่าเมื่อให้ซีโรโตนินเพียงอย่างเดียว และเป็นการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูป 26) เมื่อให้โปรปรานอลอลร่วมด้วย (รูป 29) อัตราการเต้นที่เพิ่มขึ้นโดยโคเคน และซีโรโตนินจะลดลงได้ และลดลงได้มากกว่าเมื่อไม่มีโคเคน (รูป 10) โดยที่อัตราการเต้นที่ลดลงโดยโปรปรานอลอลเมื่อมีโคเคนนั้น ลดลงโดยสมบูรณ์ในนาทีที่ 10-15 และลดลงเกือบสมบูรณ์ในนาทีที่ 3-5 หลังให้ยา ในนาทีที่ 1 หลังให้ยานั้นอัตราการเต้นลดลงได้ถึงเกือบ 70% จากอัตราการเต้นที่เพิ่มขึ้นโดยซีโรโตนินและโคเคน ในขณะที่ในช่วงเวลาเดียวกันนี้ อัตราการเต้นลดลงเพียง 18% จากอัตราการเต้นที่เพิ่มโดยซีโรโตนินเมื่อไม่มีโคเคน

การที่โคเคนทำให้มีการเพิ่มของอัตราการเต้นสูงขึ้นกว่าอัตราการเต้นที่เพิ่มโดยซีโรโตนินตั้งแต่นาทีที่ 1-15 หลังจากให้ยา และโปรปรานอลอลยับยั้งการเพิ่มได้มากกว่ามาก เมื่อไม่มีโคเคน แสดงว่า ช่วงนาทีแรกซึ่งเป็นช่วงที่ซีโรโตนินเองออกฤทธิ์กระตุ้นที่ 5-HT receptor ได้สูงกว่าช่วงเวลาอื่น และเด่นชัดกว่าการกระตุ้นการหลั่ง NE มากนั้น จะต้องมีการกระตุ้น

ให้มีการหลั่ง NE เพิ่มขึ้น ซึ่งตัวที่กระตุ้นการหลั่งนั้นน่าจะเป็นส่วนของซีโรโตนินที่เพิ่มขึ้นจากปกติใน synaptic gap โดยการยับยั้งการ uptake ด้วยโคเคน เพราะฉะนั้นจึงเป็นไปได้ว่าทั้งโคเคนและโพรปรานอลอล ซึ่งต่างก็อาจมีฤทธิ์ยับยั้งการ uptake ของซีโรโตนินในการเข้าไปกระตุ้นการหลั่ง Catecholamine จากปลายประสาท sympathetic และการที่ยังคงมีการหลั่ง NE ได้มากขึ้น ซึ่งโพรปรานอลอลก็ยับยั้งได้ดีขึ้นนั้น อาจเกิดจากปริมาณซีโรโตนินที่เพิ่มขึ้นได้โดยโคเคนและโพรปรานอลอลเองไปเพิ่มการกระตุ้นการหลั่ง NE โดยกลไกการออกฤทธิ์อื่น นอกเหนือจากการถูก uptake เข้าไปกระตุ้นการหลั่ง ที่โคเคนสามารถยับยั้งได้ หรือเนื่องมาจากฤทธิ์ในการยับยั้งการ re-uptake NE (ที่ถูกปลดปล่อยโดยซีโรโตนิน) ของโคเคน ก็อาจจะทำให้มีการตอบสนองของ NE ที่ β -adrenoceptor เพิ่มขึ้น จึงเห็นผลยับยั้งของโพรปรานอลอลเพิ่มขึ้นมากกว่าเมื่อไม่มีโคเคนโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงเวลา 10-15 นาที ซึ่งซีโรโตนิน มีฤทธิ์สูงสุดในการกระตุ้นการหลั่ง NE ผลจากการเพิ่มขึ้นของปริมาณซีโรโตนินโดยโคเคน ยังทำให้มีซีโรโตนินเพิ่มขึ้นในการออกฤทธิ์กระตุ้นโดยตรงที่ 5-HT receptor ด้วย ซึ่งเมธิเซอฉายก็ยับยั้งได้เพิ่มขึ้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในช่วงนาทีที่ 1 หลังจากให้ยา ซึ่งอัตราการเต้นลดลงได้ประมาณ 10% จากอัตราการเต้นที่เพิ่มขึ้นโดยซีโรโตนินและโคเคน (รูป 32) ในขณะที่อัตราการเต้นลดลงเพียง 7% จากอัตราการเต้นที่เพิ่มโดยซีโรโตนินเป็นอย่างเดียวเมื่อไม่มีโคเคน (รูป 16)

สำหรับแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายนั้น เมื่อให้โคเคนร่วมกับซีโรโตนิน จะทำให้แรงบีบตัวเพิ่มขึ้นมากกว่าเมื่อให้ซีโรโตนินเพียงอย่างเดียว และมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูป 27 และ 28) ในหัวใจด้านบนขวา แรงบีบตัวที่เพิ่มขึ้นโดยซีโรโตนิน และโคเคน ลดลงได้ไม่ถึง 10% และไม่มีนัยสำคัญทางสถิติโดยโพรปรานอลอล (รูป 30) ซึ่งอาจเป็นการลดลงโดยฤทธิ์ยับยั้งของโพรปรานอลอลต่อ NE ที่ถูกปลดปล่อยโดยซีโรโตนินที่เพิ่มขึ้น และที่ถูกยับยั้งการ re-uptake โดยโคเคน อย่างไรก็ตามผลของโพรปรานอลอลต่อการเพิ่มแรงบีบตัวในหัวใจด้านบนขวาโดยซีโรโตนินและโคเคน (รูป 30) และโดยซีโรโตนินเพียงอย่างเดียว (รูป 11) นั้นไม่แตกต่างกัน เมธิเซอฉายทำให้แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาที่เพิ่มโดยซีโรโตนิน และโคเคนลดลงอย่างสมบูรณ์ และมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูป 33) เช่นเดียวกับในกรณีที่ไม่มีโคเคน (รูป 17)

ในหัวใจด้านบนซ้าย แรงบีบตัวที่เพิ่มขึ้นได้โดยซีโรโตนินและโคเคนนั้นเพิ่มขึ้นได้อีกเล็กน้อย (ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ) โดยโปรปรานอลอล (รูป 31) แต่ลดลงได้โดยลัมบูร์นเมื่อให้เมธิเซอลาบ (รูป 34) ในหัวใจด้านบนซ้ายนี้ให้ผลคล้ายกับในหัวใจด้านบนขวา แต่ต่างกันที่ในข้างซ้ายมี NE อยู่น้อยกว่ามาก ดังนั้นฤทธิ์ยับยั้งของโปรปรานอลอลต่อการตอบสนองของ NE ที่ β -adrenoceptor จึงไม่ปรากฏให้เห็นในผลการทดลอง ในขณะที่ฤทธิ์การกระตุ้นโดยตรงของซีโรโตนินปรากฏอย่างชัดเจน

ในกล้ามเนื้อหัวใจมีเซลล์และเส้นใยประสาท adrenergic หรือ sympathetic และ parasympathetic เสียอยู่มากมาย และ Catecholamine ก็เป็นสารที่พบอยู่ในโครงสร้างของเซลล์และเส้นใยประสาทดังกล่าวด้วย เนื่องจากในหัวใจด้านบนขวามีเส้นใยประสาทอยู่มากกว่าในหัวใจด้านบนซ้าย ดังนั้นหัวใจด้านบนขวา จึงมี NE ซึ่งเป็น Catecholamine ที่สำคัญต่อการทำงานของหัวใจอยู่มากกว่าหัวใจด้านบนซ้ายด้วย (Ehinger และคณะ, 1968) เพราะฉะนั้นอัตราการเต้นหรือความเร็วในการเต้นของหัวใจ ซึ่งมี automatic cell ของ SA node ในหัวใจด้านบนขวาเป็นตัวกำหนด (pace maker) (ดูจากภาค สัตยวิวัฒน์ และก้าพล ศรีวิวัฒน์กุล, 2518) จึงมีความสัมพันธ์เกี่ยวข้องโดยตรงกับ NE ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้อย่างมากที่การปลดปล่อยหรือสิ่ง NE จะเป็นกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญกลไกหนึ่งของซีโรโตนิน ในการทำให้อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น นอกไปจากการออกฤทธิ์กระตุ้นโดยตรงที่ post-synaptic 5-HT receptor

ผลจากการศึกษารายนี้ อาจสรุปได้ว่า กลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโตนินในการเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัว ของหัวใจด้านบนขวาและซ้ายที่แยกออกมาจากหนูขาวมีด้วยกัน 2 กลไก คือ

ก. ฤทธิ์กระตุ้นทางอ้อมให้มีการหลั่งหรือปลดปล่อย Catecholamine (NE) จากปลายประสาท sympathetic ที่เลี้ยงหัวใจซึ่งทำให้มี NE เพิ่มขึ้นโดยกลไกที่เป็นไปได้ คือ

1) โดยการกระตุ้น pre-synaptic receptor ซึ่งอาจเป็น serotonergic receptor ที่อยู่บนปลายประสาท ให้เกิดการหลั่งสารสื่อประสาท sympathetic (Fozard และ Mobarok, 1978)

2) โดยการยับยั้งการ re-uptake ของ NE ที่ส่งออกมาจากปลายประสาท (Burgen และ Iversen, 1965 ; Horst และ Jester, 1972)

3) โดยการเข้าไปแทนที่หรือไล่ออก NE จากแหล่งเก็บสะสมในปลายประสาท (tyramine - like indirect sympathomimetic action) (Fillion และคณะ 1971)

ข. ฤทธิ์กระตุ้นโดยตรงที่ 5-HT receptor บน effector cell ของหัวใจ จากกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโตนินข้างต้น การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาของซีโรโตนินนั้น กล่าวได้ว่าเกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ทั้ง 2 กลไก ซึ่งยับยั้งได้แต่ไม่สมบูรณ์โดย β -adrenoceptor blocker หรือ 5-HT receptor antagonist และการใช้ยาทั้งสองร่วมกัน จะยับยั้งอัตราการเต้นที่เพิ่มโดยซีโรโตนินได้อย่างสมบูรณ์ ในการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาโดยซีโรโตนินนั้น ฤทธิ์การกระตุ้นโดยตรงที่ 5-HT receptor นั้น เกิดขึ้นก่อนฤทธิ์ในการหลั่ง NE ในปริมาณใกล้เคียงกัน โดยพิจารณาจาก peak ของอัตราการเต้นเมื่อให้ซีโรโตนินร่วมกับ β -adrenoceptor blocker หรือ 5-HT receptor antagonist (รูป 19)

ผลของซีโรโตนินในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้าย เกิดจากกลไกการออกฤทธิ์ที่เห็นได้เด่นชัด โดยการกระตุ้นที่ 5-HT receptor ส่วนกลไกในการกระตุ้นการหลั่ง NE นั้น เห็นผลไม่ชัดเจน หรือแทบจะไม่เห็นผลเลยจนอาจสรุปได้ว่า การกระตุ้นการหลั่ง NE ไม่ใช่กลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญของซีโรโตนินในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้าย อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การให้ β -adrenoceptor blocker ทำให้ฤทธิ์กระตุ้นของซีโรโตนินที่ 5-HT receptor เพิ่มมากขึ้นและเมรีเออฉายยับยั้งแรงบีบตัวที่เพิ่มโดยซีโรโตนินและ β -adrenoceptor blocker ได้อย่างสมบูรณ์ แสดงให้เห็นว่านอกจากฤทธิ์ในการยับยั้งที่ β -adrenoceptor บน effector cell ของหัวใจแล้ว β -adrenoceptor blocker (โพรปรานอลอล และอะเทนอลอล) ยังมีผลให้ซีโรโตนินใน synaptic gap มีปริมาณเพิ่มมากขึ้น โดยยับยั้งการ uptake เข้าสู่ปลายประสาทได้ด้วย ซึ่งฤทธิ์ยับยั้งนี้ส่งผลให้ฤทธิ์ในการกระตุ้นที่ 5-HT receptor เพิ่มมากขึ้น เห็นผลของการเพิ่มของแรงบีบตัวมากขึ้นกว่าเมื่อมีซีโรโตนินเพียงอย่างเดียว

จากการศึกษาโดยให้โคเคนร่วมกับซีโรโตนิน พบว่านอกจากฤทธิ์ในการยับยั้งการ re-uptake ของ NE โดยคุณสมบัติของยาในการทำให้เกิด Supersensitivity ของ NE โดยการป้องกันการ uptake NE กลับเข้าสู่ปลายประสาททำให้มี NE ในปริมาณสูงไปเพิ่ม การตอบสนองที่ receptor site คือที่ β -adrenoceptor (Trendelenburg, 1966) แล้ว โคเคนยังอาจมีฤทธิ์ยับยั้งการ uptake ของซีโรโตนินที่ neuronal membrane ได้ด้วยในการเข้าไปกระตุ้นการหลั่ง NE โดยกลไกการออกฤทธิ์บางอย่าง ซึ่งยังไม่สามารถ บอกได้ว่าเป็นกลไกอย่างไรในการวิจัยนี้ แต่สำหรับการยับยั้งการ uptake ของซีโรโตนินนั้น มีความเป็นไปได้ว่าโคเคนอาจยับยั้งฤทธิ์กระตุ้นของซีโรโตนินที่ "pre-synaptic 5-HT receptor" เนื่องจากมีรายงานในการศึกษาในหัวใจกระต่าย ซึ่งซีโรโตนินออกฤทธิ์เพิ่มอัตราการเต้นโดยกระตุ้นการหลั่ง NE เพียงอย่างเดียวว่าโคเคน ในขนาดยาต่ำ (1.7-6.6 μ M) มีฤทธิ์เป็น competitive 5-HT receptor antagonist ที่ pre-synaptic receptor site โดยไม่เกี่ยวข้องกับคุณสมบัติในการเป็นยาชาเฉพาะที่ของโคเคนแต่อย่างใดและโคเคน ในขนาดยาสูง (26.4 μ M) เท่านั้นที่ออกฤทธิ์ยับยั้งผลของซีโรโตนินที่ non-specific receptor โดยทำให้เกิด anesthesia ต่อเซลล์ประสาทรับและส่งความรู้สึก (sensory และ motor neurons) ซึ่งเป็นคุณสมบัติเฉพาะของยาชาเฉพาะที่ (Fozard และคณะ, 1979) การวิจัยในหนูขาวนี้เป็นผลของโคเคนขนาด 1.47 μ M ซึ่งจัดเป็นขนาดยาที่ต่ำ ดังนั้นจึงสนับสนุนงานวิจัยในกระต่ายในกรณีของโคเคนขนาดยาต่ำ ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งฤทธิ์กระตุ้นการ หลั่ง NE ของซีโรโตนินที่ pre-synaptic 5-HT receptor

โดยคุณสมบัติทางกายวิภาคศาสตร์ของหัวใจดำบนขวา และซ้ายที่มีจำนวนปลายประสาท sympathetic แตกต่างกันอย่างมากระหว่าง และเนื่องจากซีโรโตนินมีผลต่อหัวใจหนูขาวในการกระตุ้น ที่ 5-HT receptor และกระตุ้นให้มีการหลั่ง NE จากปลายประสาท sympathetic ดังนั้นจาก คุณสมบัติของโคเคนในการเป็นตัวยับยั้งการ uptake ทั้ง NE และซีโรโตนิน ทำให้การให้โคเคน ร่วมกับซีโรโตนิน จึงเสมือนการเสริมฤทธิ์หรือเพิ่มขนาดยาของซีโรโตนินในการออกฤทธิ์โดยตรง ที่ post-synaptic 5-HT receptor และฤทธิ์ในการหลั่ง NE รวมทั้งผลของโคเคนในการ ยับยั้งการ re-uptake ของ NE กลับสู่ปลายประสาท ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวยับยั้งได้อย่างสมบูรณ์ โดยการให้ β -adrenoceptor blocker ร่วมกับเมธิลเอโซลในกรณีของอัตราการเต้นของหัวใจ

ด้านบนขวา และยับยั้งได้เกือบสมบูรณ์จนถึงสมบูรณ์ ด้วยเมธีเขอลายเพียงอย่างเดียวสำหรับใน แรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวาและซ้าย

ผลการศึกษานี้ให้ข้อเสนอนี้ว่า กลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโตนินต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านบนขวาที่แยกออกมาจากหนูขาวมีแนวโน้มที่จะเหมือนกับ กลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโตนินในสุนัข และกระต่าย ร่วมกับฤทธิ์ของซีโรโตนินในแมวและ guinea pig คือมีกลไกการออกฤทธิ์ร่วมกันระหว่างฤทธิ์กระตุ้นการหลั่ง NE และฤทธิ์กระตุ้นโดยตรงที่ 5-HT receptor สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ต่อการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจด้านบนขวา และซ้ายของหนูขาวนั้น มีแนวโน้มที่จะคล้ายกันบางส่วนกับกลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโตนินในแมว และ guinea pig ในส่วนของฤทธิ์โดยตรงที่ 5-HT receptor ซึ่งในการศึกษานี้ให้ผลส่วนหนึ่งสนับสนุนสมมติฐานของ Sakai และ Akima (1979) แม้ว่าสภาวะและรูปแบบการทดลองในการศึกษาฤทธิ์ของซีโรโตนินในหัวใจที่แยกออกมาจากหนูขาว จะแตกต่างกัน แต่การศึกษานี้ก็สนับสนุนการทดลองวิจัยที่ผ่านมาซึ่งยังให้ข้อมูลน้อยมาก และยังคงต้องการการศึกษาพิสูจน์อย่างลึกซึ้งต่อไปอีกถึงกลไกการออกฤทธิ์อย่างแท้จริงของซีโรโตนิน และผลของยาร่วมที่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ เพื่อลดผลของซีโรโตนินต่อหัวใจ อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่า การเพิ่มอัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจโดยซีโรโตนินไม่ได้เกิดจาก reflex stimulation (Jacob และ Fillion, 1967) และไม่ได้เกิดจากปริมาณ cAMP ที่เพิ่มขึ้นแต่อย่างใด (Higgins และคณะ, 1981a; 1981b) และซีโรโตนินนั้นมีผลต่อหัวใจแตกต่างกันมากมายในสัตว์แต่ละชนิดและในขนาดยาต่าง ๆ กัน

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอกสารอ้างอิง

ภาษาไทย

จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์, "S₂-Serotonergic Receptor Antagonists ยาลดความดันโลหิตกลุ่มใหม่." สารัณยา ปีที่ 3 ฉบับที่ 4 : 131-147, 2524.

จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์ และกัญพล ศรัวัฒน์กุล, เภสัชวิทยา เล่ม 2 พิมพ์ครั้งที่ 1 ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล, 2518.

ประมณฑล วงษ์เชื่องาม, "ฤทธิ์ของ 5-ไฮดรอกซีทริปตามีน ที่มีต่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว." วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต สหสาขาสรีรวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย, 2527.

อรพรรณ มาตังคสมบัติ, "β-Adrenergic Blocking Drugs" ใน การฟื้นฟูวิชาการด้านเภสัชกรรมคลินิก ครั้งที่ 8 เรื่องยาที่ใช้ในโรคหัวใจและหลอดเลือด, หน้า 6-35 คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพมหานคร : สำนักพิมพ์กรุงเทพเวชสาร, 2526.

ภาษาอังกฤษ

Benfey, B.G., Cohen, J., Kumos, G., Vermes-Kumos, I., "Dissociation of 5-Hydroxytryptamine Effect on Myocardial Contractility and Cyclic AMP Accumulation." Br.J.Pharmac. 50 (1974) : 581-585.

Boullin, D.J., Serotonin in Mental Abnormalities, London : Spottis Woode Ballantyne Press, 1978.

Buccino, R.A., Covell, J.W., Sonnenblick, E.H., Braunwald, E. "Effects of Serotonin on the Contractile State of the Myocardium " Am.J.Physiol. 213 (1967) : 483-486.

- Burgen, A.S.V., Iversen. LL., "The Inhibition of noradrenaline uptake by sympathomimetic amines in the rat isolated heart." Br. J. Pharmacol. 25 (1965) : 34-49.
- Burkhalter, A., Frick, O.L., "Histamine, Serotonin, & The Ergot Alkaloids." In Basic & Clinical Pharmacology. pp. 169-180. Katzung, B.G. Singapore : Lange Medical Publications, Maruzen, Asia, 1982.
- Chiba, S., "Pharmacologic Analysis of Chronotropic and Inotropic responses to 5-Hydroxytryptamine in the dog heart." Jap. J. Pharmacol. 27 (1977) : 727 p.
- Cohen, M.L., Schenck, K.W., Colbert, W., Wittenauer, L., "Role of 5-HT₂ receptors in Serotonin-induced Contractions of Non Vascular Smooth muscle." J. Pharmacol. Exp. Ther. 232 (1984) : 770-774.
- Cooper, S.J., Neill, A.C., "5-HT receptors and the sweet tooth" TIPS 8 (1987) : 199-200.
- Cooper, T., "Surgical Sympathectomy and Adrenergic function." Pharmacol. Rev. 18 (1966) : 611-618.
- Ehinger, B., Falck, B., Persson, H., Sporrang, B. "Adrenergic and Cholinesterase-Containing Neurons of the Heart." Histochemie 16 (1968) : 197-205.

- Eisenfeld, A.J., Axelrod, J., Krakoff, L., "Inhibition of the extraneuronal accumulation and metabolism of norepinephrine by adrenergic blocking agent." J. Pharmacol. Exptl. Therap. 156 (1957) : 107-113.
- Erspamer, V., Asero, B., "Identification of enteramine the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine." Nature (Lond.) 169 (1952) : 800-801.
- Erspamer, V., Ghiretti, F., "The Action of Enteramine on the Heart of Molluses." J. Physiol., London. 155 (1951) : 470-481.
- Fillion, G.M.B., Lluch, S., Uvna, B., "Release of Noradrenaline from the Dog Heart In Situ after Intravenous and Intracoronary Administration of 5-Hydroxytryptamine." Acta Physiol. Scand. 83 (1971) : 115-123.
- Fozard, J.R., Mobarok Ali, A.T.M., "Receptors for 5-Hydroxytryptamine on the sympathetic nerves of the rabbit heart." Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 301 (1978) : 223.
- Fozard, J.R., Mobarok Ali, A.T.M., Newgrosh, G., "Blockade of Serotonin receptors on autonomic neurones by (-) Cocaine and some related compounds." Eur. J. Pharmac. 59 (1979) : 195-210.
- Fozard, J.R., Mwaluko, G.M.P., "Mechanism of the indirect sympathomimetic effect of 5-Hydroxytryptamine on the isolated heart of the rabbit." Brit.J.Pharmacol. 57 (1976) :115-126.

- Furchgott, R.F., "The classification of adrenoceptor (adrenergic receptors). An evaluation from the standpoint of receptor theory. In Handb. Exptl. Pharmacol. Catecholamines, edited by H. Blasko and E. Muscholl. Berlin : Springer-Verlag, 23 (1970) : 283-335.
- Gaddum, J.H., Picarelli, Z.P., "Two Kinds of Tryptamine Receptor." Brit. J. Pharmacol. 12 (1957) : 323-329.
- Gillis, C.N., "Peripheral metabolism of serotonin." In Serotonin and the Cardiovascular System pp. 27-36. Vanhoutte P.M., New York : Raven Press, 1985.
- Goth, A., Medical Pharmacology. 10th ed. Philippines : JMC Press, INC., 1981.
- Gyermek, L., Bindler, E., "Blockade of the ganglionic stimulant action of 5-Hydroxytryptamine." J. Pharmacol. Exptl. Therap. 135 (1962) : 344.
- Hamlin, E., Fischer, F.E., "The Synthesis of 5-Hydroxytryptamine." J. Am. Chem. Soc. 73 (1951) : 5007 p.
- Higgins, T.J.C., Allsopp, D., Bailey, P.J.a, "Mechanism of Stimulation of Rat Cardiac Muscle by 5-Hydroxytryptamine." Biochem. Pharmac. 30 (1981) : 2703-2707.
- _____. b, "Mechanism of Stimulation of Cardiac Myocyte Beating Rat by 5-Hydroxytryptamine." Life. Sci. 28 (1981) : 999-1005.

- Horst, W.D., Jester, T., "Influence of Serotonin of adrenergic mechanisms." Biochem. Pharmacol. 21 (1972) : 333-338.
- Jacob, J., Fillion, G., "Liberation par la sérotonine de noradrénaline dans le sang veineux coronarien chez le chien." CR Acad. Sci. (Paris) 261 (1965) : 1439 p.
- Jacob, J., Poite-Bevierre, M., "Action de la serotonine et de la benzyl-1 dimethyl 2,5 serotonine sur le cocur isole de lapin." Arch. Intern. Pharmacodyn. 127 (1960) : 11-26.
- Kalkman, H.O., Engel, G., Hoyer, D., "Three distinct subtypes of serotonergic receptor mediate the triphasic blood pressure response to serotonin in rats." J. Hypertension 2 (Suppl 3) (1984) : 143-145.
- Kellum, J.M., Jaffe, B.M., "Release of immunoreactive serotonin following acid perfusion of the duodenum." Ann. Surg. 184 (1976) : 633-636.
- Leusen, I., Lacroix, E., "Influence of 5-Hydroxytryptamine on the cat papillary muscle." Arch. Intern. Physiol. Biochim. 67 (1959) : 93-96.
- Ormsbee, H.S., Fondacaro, J.D., "Action of Serotonin on the Gastrointestinal Tract." Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 178 (1985) : 333 - 338.

- Page, I.H., "The Vascular Action of Natural Serotonin, 5-And 7-hydroxytryptamine and Tryptamine." J. Pharmac. Exp. Ther. 105 (1952) : 58-73.
- _____, "Serotonin : The Last Four Years." Physiol. Rev. 38 (1958) : 277-335.
- Peroutka, S.J., Snyder, S.H., "Multiple Serotonin Receptors : Differential binding of ^3H -5-Hydroxytryptamine, ^3H -lysergic acid diethylamide and ^3H -spiroperidol." Mol. Pharmacol. 16 (1979) : 687-699.
- Perry, W.L.M., Pharmacological Experiments on Isolated Preparations, Edinburgh and London : E. & S. Livingstone Ltd., 1968.
- Rapport, M.M, Green, A.A., Page, I.H., "Serum Vasoconstrictor (Serotonin) IV. Isolation and Characterization." J. Biol. Chem. 176 (1948) : 1243.
- Reid, J.V.O., "Triad of tryptophan prophylaxis in patients liable to "African cardiomyopathy." S. Afr. Med. J. 44 (1970) : 732-735.
- Rocha e Silva, M., Valle, J.R., Picarelli, Z.P., "A Pharmacological analysis of the mode of Serotonin (5-Hydroxytryptamine) upon the guinea pig ileum." Br. J. Pharmacol. 8 (1953) : 378
- Rudnick, G., Bencuya, R., Nelson, P.J., Zito, R.A., "Inhibition of Platelet Serotonin Transport by Propranolol." Mol. Pharmacol. 20 (1981) : 118-123.

- Sakai, K., Akima, M., "An Analysis of the Stimulant Effects of 5-Hydroxytryptamine on Isolated, Blood-Perfused Rat Heart." Eur. J. Pharmac. 55 (1979) : 421-424.
- Stiles, G.L., Caron, M.G., Lefkowitz, R.J., " β -Adrenergic Receptors : Biochemical Mechanisms of Physiological Regulation." Physiol. Rev. 64 (1984) : 661-743.
- Thandroyen, F.T., Saman, S., Opie, L.H., "Serotonin and the Heart : Pharmacological Evaluation with the S_2 -Serotonergic Antagonist Ketanserin." In Serotonin and the Cardiovascular System, pp. 87-93. Vanhoutte, P.M. New York : Raven Press, 1985.
- Trendelenburg, U., "I Mechanism of Supersensitivity and Subsensitivity to sympathomimetic amines." Pharmac. Rev. 18 (1966) : 629-640.
- _____, "The Action of Histamine and 5-Hydroxytryptamine on Isolated Mammalian Atria." J.Pharmacol. Exptl. Therap. 130 (1960) : 450-460.
- Tyce, G.M., "Biochemistry of Serotonin." In Serotonin And the Cardiovascular System. pp. 1-13. Vanhoutte, P.M. New York : Raven Press, 1985.
- Vanhoutte, P.M.a, "Peripheral Serotonergic Receptor and Hypertension." In Serotonin And the Cardiovascular System. pp. 123-133. Vanhoutte, P.M. New York : Raven Press, 1985.
- _____.b, Serotonin And the Cardiovascular System. New York, Raven Press, 1985.



ประวัติผู้เขียน

นางสาว วราพร สิริสรियाเวช เกิดวันที่ 15 พฤศจิกายน 2504 กรุงเทพมหานคร
จบการศึกษาระดับปริญญาตรีจาก SOUTHWESTERN UNIVERSITY, CEBUCITY ประเทศ-
ฟิลิปปินส์ ปี พ.ศ. 2527 สาขาเกสท์คัลเจอร์ สถานที่ทำงานปัจจุบัน : ห้างหุ้นส่วนจำกัด
เค เอส์ ที เมดิคอล ตำแหน่ง เกสท์กร



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย