

ผลของชี่ยู 18-11, ชี่ยู 18-12 และชี่ยู 18-13 ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว



สิริรัตน์ สุขหาวิอินทร์

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยา สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-3020-9

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF CU 18-11, CU 18-12 AND CU 18-13 ON RATE AND FORCE OF CONTRACTION
OF ISOLATED RIGHT AND LEFT ATRIA



Miss Sirirat Suchaoin

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Inter-Departmental Program in Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-3020-9

สิริรัตน์ สุเขาวินทร์: ผลของซียู 18-11 , ซียู 18-12 และซียู 18-13 ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว. (EFFECTS OF CU 18-11 , CU 18-12 AND CU 18-13 ON RATE AND FORCE OF CONTRACTION OF ISOLATED RIGHT AND LEFT ATRIA) อ. ที่ปรึกษา : อ.ดร. สุรีย์ เจียรณมงคล, อ.ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์, 177 หน้า. ISBN 974-17-3020-9

การศึกษาผลของสารสังเคราะห์ CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13 ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว พบว่า CU 18-11 (100 μ M) มีผลเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายแต่ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาอย่างเด่นชัด CU 18-12 และ CU 18-13 (100 μ M) มีผลเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายและลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา propranolol (10 μ M) ซึ่งเป็น beta-adrenoceptor antagonist และ verapamil (1 μ M) ซึ่งเป็น L - type calcium channel blocker ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ที่มีต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจของสารสังเคราะห์ทั้ง 3 ดังกล่าวได้ ในขณะที่ pinacidil (100 μ M) ซึ่งเป็น potassium channel opener มีผลลดฤทธิ์ของสารสังเคราะห์ดังกล่าว นอกจากนี้สารสังเคราะห์ไม่มีผลเพิ่มฤทธิ์ของ potassium channel blockers 2 ชนิด ได้แก่ TEA (100 μ M) และ glibenclamide (10 μ M) ส่วนผลของสารสังเคราะห์ CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13 ในการปลดปล่อยแคลเซียมจาก sarcoplasmic reticulum (SR) นั้นพบว่าสารสังเคราะห์ทั้ง 3 สามารถยับยั้ง post - rest contraction (PRC) ได้แต่น้อยกว่าผลของ caffeine (10 mM) จากการศึกษาที่สรุปได้ว่าการออกฤทธิ์ของสารสังเคราะห์ CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13 ต่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาว ไม่ผ่าน beta - adrenoceptor และ L - type calcium channel แต่อาจเกี่ยวข้องกับ การปิดของ potassium channels และอาจมีผลเพิ่มการหลั่งแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ (SR)

สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา

ลายมือชื่อ.....

สาขาวิชา เภสัชวิทยา

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ปีการศึกษา 2545

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

4489111220 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEY WORD : CU 18-11, CU 18-12 , CU 18-13 / ACYL AMINOPYRIDINE DERIVATIVES /
ACYL ANILINE DERIVATIVES / ISOLATED ATRIA / HEART CONTRACTILITY

SIRIRAT SUCHAOIN : EFFECT OF CU 18-11 , CU 18-12 AND CU 18-13 ON RATE
AND FORCE OF CONTRACTION OF ISOLATED RIGHT AND LEFT ATRIA . THESIS
ADVISOR : DR. SUREE JIANMONAKOL. THESIS COADVISOR :ASSOC.PROF.DR.
PRASARN DHUMMA-UPAKORN, 177 pp. ISBN 974-17-3020-9.

The effects of CU 18-11 , CU 18-12 and CU 18-13 on rate and force of contraction of isolated right and left rat atria were investigated. The results showed that CU 18-11 (100 μM) caused positive inotropic effects on the right and left atria without the change in the rate of the right atria. In contrast, CU 18-12 and CU 18-13 (100 μM) had positive inotropic effects on right and left atria, with the negative chronotropic effects on the right atria. The positive inotropic effects of these compounds were not blocked by propranolol (10 μM), an beta-adrenoceptor antagonist, nor verapamil (1 μM), an L - type calcium channel blocker. However, these effects were antagonized by pinacidil (100 μM), which is a potassium channel opener. All of the CU compounds did not potentiate the effects of two potassium channel blockers including TEA (100 μM) and glibenclamide (10 μM). Similar to the effects of caffeine (10 mM) with a lesser degree of inhibition, each CU compound inhibited post - rest contraction (PRC) in isolated left atria, which was done by electrical stimulation of the left atria after the rest interval of 5 to 600 seconds. Taken together, the results suggested that the positive inotropic effects on the isolated right and left atria of these three compounds did not mediate through neither beta - adrenoceptor nor L - type calcium channel. It was possible that these compounds interfered an opening of potassium channel and also induced the release of intracellular calcium from sarcoplasmic reticulum (SR) in the heart muscle.

Inter-Department Pharmacology

Student's signature.....

Field of study Pharmacology

Advisor's signature.....

Academic year 2002

Co-advisor's signature.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดีด้วยความกรุณาของทุกฝ่าย ขอกราบ
ขอบพระคุณ อ.ดร. สุรีย์ เจียรณมงคล อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และ รศ.ดร. ประสาน ธรรม
อุปกรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่กรุณาให้คำปรึกษา ความรู้ และคำแนะนำต่างๆใน
ระหว่างการทำวิทยานิพนธ์ รวมทั้งการตรวจสอบและแก้ไขวิทยานิพนธ์จนสำเร็จอย่างสมบูรณ์
รวมทั้งกราบขอบพระคุณ ผศ.ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช และภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้สารสังเคราะห์มาใช้ในการทำวิจัย และ ขอขอบคุณ บัณฑิต
วิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้ทุนอุดหนุนในการทำวิจัย

ขอกราบขอบพระคุณ คณาจารย์ทุกท่าน ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ คณะสัตวแพทยศาสตร์ และคณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
รวมทั้งคณาจารย์ทุกท่านที่ประสิทธิ์ประสาทความรู้ ตลอดการศึกษาในระดับมหาบัณฑิต

และท้ายสุดนี้ขอกราบขอบพระคุณ บิดา มารดา ญาติพี่น้อง พี่ๆ เพื่อนๆ คนใกล้
ชิด และผู้มีส่วนเกี่ยวข้องทุกท่าน ที่ให้กำลังใจตลอดจนการช่วยเหลือด้วยดีตลอดมา

สิริรัตน์ สุชาวรินทร์

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญภาพ.....	ฌ
สารบัญกราฟ.....	ฐ
สารบัญตาราง.....	ท
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ป
บทที่ 1 บทนำ.....	1
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
แนวคิด,ทฤษฎี,เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	11
สมมติฐานการวิจัย.....	11
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย.....	11
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	12
1. สัตว์ทดลอง.....	12
2. วัสดุและอุปกรณ์.....	12
2.1 เครื่องมือที่ใช้ในการทำวิจัย.....	12
2.2 สารเคมี.....	12
2.3 carbogen gas.....	13
3. วิธีการดำเนินการวิจัย	13
3.1 การเตรียมเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายจากหนูขาว.....	13
3.2 การ calibrate เครื่อง MacLab™ และถ่วงตุ้มน้ำหนัก.....	13
3.3 การแขวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวา.....	14

สารบัญ (ต่อ)

หน้า

3.4 การแขวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนซ้าย.....	14
3.5 การทดลอง.....	17
1. ศึกษาผลทางเภสัชวิทยาของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 , CU 18-13) pinacidil , glibenclamide, TEA , caffeine และ verapamil ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ ห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	17
2. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ต่อการทำงานของหัวใจผ่าน β – adrenoceptor.....	19
3. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการ K^+ channels.....	20
4. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ extracellular calcium.....	21
5. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ Intracellular calcium ใน SR.....	22
การรวบรวมข้อมูลและวิเคราะห์ข้อมูล.....	23
บทที่ 4 ผลการวิเคราะห์ข้อมูล.....	24
1. ผลทางเภสัชวิทยาของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) , pinacidil , TEA , glibenclamide และ verapamil ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบน ขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	24
2. ผลการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ต่อการทำงานของหัวใจผ่าน β - adrenoceptor.....	52
3. ผลการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการ K^+ channels.....	75
4. ผลการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ extracellular calcium.....	126
5. ผลการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ Intracellular calcium ใน SR.....	140
บทที่ 5 สรุปผลการวิจัย และอภิปรายผล.....	151
รายการอ้างอิง.....	156
ภาคผนวก.....	159
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	177

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
1. แสดงสูตรโครงสร้างของ CU 763-10-01, CU 763-15-13, CU 18-11, CU 18-12, CU 18-13 และ pinacidil	2
2. แสดงการส่งสัญญาณ (cardiac impulse) จาก SA node ไปยัง ventricles.....	4
3. แสดงระบบประสาท sympathetic.....	5
4. แสดงการเคลื่อนที่ของแคลเซียมจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ผ่าน Ca^{2+} channel และการกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR.....	7
5. แสดงการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยการ couple ผ่าน G-protein.....	8
6. แสดง T_1 คือแรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า, T_{ss} คือแรงหดตัวในสภาวะปกติ.....	9
7. แสดงการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม sulfonyleureas.....	11
8. แสดงลักษณะ organ bath สำหรับการทดลองแวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวา.....	15
9. แสดงลักษณะ organ bath สำหรับการทดลองแวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนซ้าย.....	16
10. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l แบบ cumulative.....	25
11. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเมื่อได้รับDMSOขนาด10 μ l.....	26
12. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 แบบสะสม ขนาด 10^{-6} M – 2×10^{-4} M.....	27
13. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 แบบสะสม ขนาด 10^{-6} M – 2×10^{-4} M.....	28
14. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 แบบสะสม ขนาด 10^{-6} M – 2×10^{-4} M.....	29
15. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M.....	31
16. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M.....	33
17. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M.....	35

สารบัญญภาพ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
18. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil แบบสะสมขนาด 10^{-6} M – 10^{-3} M.....	38
19. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M.....	39
20. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA แบบสะสมขนาด 10^{-6} M – 10^{-3} M.....	42
21. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเมื่อได้รับTEAขนาด 10^{-4} M.43	
22. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide แบบสะสมขนาด 10^{-7} M – 10^{-4} M.....	46
23. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M.....	47
24. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ verapamil แบบสะสมขนาด 10^{-8} M – 10^{-5} M.....	49
25. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M.....	50
26. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M.....	53
27. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเมื่อได้รับNE ขนาด 10^{-6} M.....	55
28. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ NE ขนาด 10^{-6} M ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M.....	58
29. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-6} M ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M.....	63
30. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-6} M ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M.....	67
31. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-6} M ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M.....	71

สารบัญภาพ (ต่อ)

ภาพประกอบ	หน้า
32. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M.....	76
33. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M.....	81
34. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M.....	86
35. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M.....	90
36. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M.....	95
37. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M.....	100
38. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M.....	104
39. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M.....	108
40. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M.....	113
41. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M.....	118
42. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M.....	122
43. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ verapamil ขนาด 10^{-6} M.....	127
44. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ verapamil ขนาด 10^{-6} M.....	132

สารบัญญภาพ (ต่อ)

ภาพประกอบ

หน้า

45. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ verapamil ขนาด 10^{-6} M.....	136
46. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที ก่อนให้ caffeine หรือสารสังเคราะห์.....	142
47. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที หลังให้ caffeine ขนาด 10^{-2} M.....	143
48. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที หลังให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M.....	145
49. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที หลังให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M.....	147
50. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที หลังให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M.....	149

สารบัญกราฟ (ต่อ)

กราฟที่	หน้า
13. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M.....	64
14. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M.....	65
15. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M.....	66
16. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M.....	68
17. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M.....	69
18. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M.....	70
19. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M.....	72
20. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M.....	73
21. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M.....	74
22. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M.....	77

สารบัญกราฟ (ต่อ)

กราฟที่	หน้า
43. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M.....	109
44. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M.....	110
45. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M.....	111
46. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M.....	114
47. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M.....	115
48. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M.....	116
49. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M.....	119
50. แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M.....	120
51. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M.....	121
52. แสดงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M.....	123

สารบัญกราฟ (ต่อ)

กราฟที่

หน้า

63. แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M และกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M.....139
64. แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300 และ 600 วินาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้าหลังจากได้รับ caffeine ขนาด 10^{-2} M เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ caffeine.....144
65. แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300 และ 600 วินาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้าหลังจากได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ CU 18-11.....146
66. แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300 และ 600 วินาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้าหลังจากได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ CU 18-12.....148
67. แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300 และ 600 วินาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้าหลังจากได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ CU 18-13.....150

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. ผลการศึกษาวิจัยทางเภสัชวิทยาของสารสังเคราะห์ CU 763-10-01, CU 763-15-13, CU 18-11 และ CU 18-12	3
2. ผลของ DMSO ขนาด 10 ul เปรียบเทียบกับผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11, CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาว.....	159
3. ผลของ DMSO ขนาด 10 ul เปรียบเทียบกับผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11, CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	160
4. ผลของ DMSO ขนาด 10 ul เปรียบเทียบกับผลของ pinacidil ขนาด 10^{-4} M, TEA ขนาด 10^{-4} M และ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาว.....	161
5. ผลของ DMSO ขนาด 10 ul เปรียบเทียบกับผลของ pinacidil ขนาด 10^{-4} M, TEA ขนาด 10^{-4} M และ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	162
6. ผลของ DMSO ขนาด 10 ul เปรียบเทียบกับผลของ verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	163
7. ผลของ DMSO ขนาด 10 ul เปรียบเทียบกับผลของ verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาว.....	164
8. ผลของ DMSO ขนาด 10 ul เปรียบเทียบกับผลของ NE ขนาด 10^{-6} M และ propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	165
9. ผลของ NE ขนาด 10^{-6} M และ ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	166
10. ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-12 และ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	167
11. ผลของ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	168
12. ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	169

สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
13. ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	170
14. ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	171
15. ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-11 และ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	172
16. ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	173
17. ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-11 และ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว.....	174
18. ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย ที่แยกจากหนูขาว.....	175
19. แสดงอัตราส่วน T_1 / T_{SS} ก่อนและหลังการให้ caffeine หรือ CU 18-11 , CU 18-12 , CU 18-13 และหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 , 120, 300 และ 600 วินาที.....	176

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

Ach	=	acetylcholine
ATP	=	adenosine 5' - triphosphate
ATPase	=	adenosine triphosphate
AV	=	atrioventricular
BaCl ₂	=	barium chloride
BMP	=	beat per minute
cAMP	=	cyclic adenosine monophosphate
Ca ²⁺	=	calcium ion
CICR	=	calcium-induced calcium release
DAG	=	diacylglycerol
DMSO	=	dimethyl sulfoxide
5-HT	=	5-hydroxytryptamine
IP ₃ ICR	=	inositol triphosphate-induced calcium release
IP ₃	=	inositol 1,4,5 -triphosphate
K ⁺	=	potassium ion
KCl	=	potassium chloride
Kg	=	kilogram
KHS	=	Krebs-Henseleit solution
L	=	litre
M	=	molar
MAO	=	monoamine oxidase
Min.	=	minute
MW	=	molecular weight
mg	=	milligram
ml	=	milliliter
mM	=	millimolar
msec	=	millisecond
Na ⁺	=	sodium ion
NE	=	norepinephrine

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ (ต่อ)

n	=	number of experiments
Pi	=	inorganic phosphate
PKC	=	protien kinase C
PRC	=	post-rest contraction
ROC	=	receptor-operated calcium channel
SA	=	sinoatrial
SEM	=	standard error of mean
SR	=	sarcoplasmic reticulum
VOC	=	voltage-operated calcium channel
α	=	alpha
β	=	beta
μ	=	micro
$^{\circ}\text{C}$	=	degree of celsius
v/v	=	volume by volume
%	=	percent
p	=	probability

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

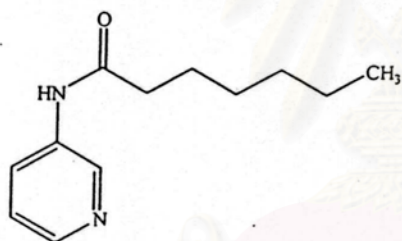
ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

สารต้นแบบ CU 763-10-01 เป็นสารสังเคราะห์ที่พัฒนาขึ้นโดย ผศ.ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช และนายเฉลิมเกียรติ สงคราม ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเป็นการรวมสูตรโครงสร้างของ 2-propylpentanol acetal ซึ่งเป็น prodrug ของ valproic acid เข้ากับ pyridoxine หรือ Vitamine B₆ (เฉลิมเกียรติ, 2539) จากการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้นของอนุพันธ์ aniline และ pyridine ของสารต้นแบบ CU 763-10-01 เช่น CU 763-15-13 พบว่ามีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบจึงเป็นแนวทางในการสังเคราะห์สารใหม่ที่มีสูตรโครงสร้างใกล้เคียงกับ CU 763-15-13 โดยคาดว่าจะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เป็นประโยชน์ เพื่อนำไปสู่การวิจัยและพัฒนาสารกลุ่มนี้ให้เป็นประโยชน์ทางการแพทย์และเภสัชต่อไป โดยใช้โครงสร้างหลักเป็น acyl aminopyridine มีการเปลี่ยนแปลงที่ alkyl chain ทำให้ได้สารสังเคราะห์ CU 18-11, CU 18-12 และ CU 18-13 ซึ่งมีการเปลี่ยนแปลงชนิดของ ring แสดงสูตรโครงสร้างของสารสังเคราะห์ดังรูปที่ 1 และผลการศึกษาวิจัยทางเภสัชวิทยาของสารสังเคราะห์แสดงในตารางที่ 1

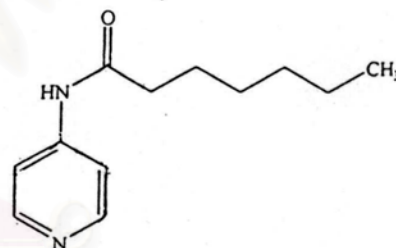
เนื่องจากสารสังเคราะห์ CU 18-11, CU 18-12 และ CU 18-13 มีสูตรโครงสร้างบางส่วนคล้ายกับ synthetic K⁺ channel opener เช่น Pinacidil (รูปที่ 1) ซึ่งเป็น K⁺ channel opener มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบได้ดี การศึกษาในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) พบฤทธิ์ขยายหลอดเลือดและลดความดันเลือด จากการศึกษาคผลของ pinacidil พบว่าสามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบลำไส้เล็กหนูขาวที่กระตุ้นด้วย potassium chloride (KCl) (Davies et al., 1990) ลดการบีบตัวของหัวใจและถูกยับยั้งฤทธิ์ได้ด้วย tetraethylammonium chloride (TEA) และ glibenclamide (Lau, 1992; Satoh et al., 1990; Steinberg et al., 1991) เนื่องจากความคล้ายคลึงของสูตรโครงสร้างทำให้สันนิษฐานได้ว่าสารสังเคราะห์ดังกล่าวน่าจะมีฤทธิ์เช่นเดียวกับ pinacidil แต่จากการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้นของ CU 18-11 และ CU 18-12 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบพบว่าทั้งฤทธิ์ที่คล้ายคลึงและแตกต่างจากฤทธิ์ของ pinacidil เช่นการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้นของ CU 18-12 ต่อการทำงานของหัวใจ พบว่าสามารถเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายได้ ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์สารสังเคราะห์นี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด สันนิษฐานว่าสารสังเคราะห์ดังกล่าวไม่น่าจะออกฤทธิ์ผ่านทาง β -adrenoceptor และไม่ขึ้นอยู่กับการปลดปล่อย norepinephrine (NE) จาก storage (อังกาบ, 2545) แต่คาดว่ามัน่าจะเกี่ยวข้องกับ

Ca²⁺ channel และ K⁺ channel ทั้งนี้เนื่องจากแคลเซียมเป็นตัวจักรสำคัญทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (Yamanoue et al.,1994) นอกจากนี้การหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจยังขึ้นอยู่กับปริมาณของ potassium ion (K⁺), sodium ion (Na⁺) และ chloride ion (Cl⁻) ด้วยเช่น ในภาวะที่มีการกระตุ้น K⁺ channel จะเกิดการเคลื่อนที่ออกของ K⁺ จากภายในเซลล์ออกสู่ภายนอกเซลล์ทำให้เกิดภาวะ hyperpolarization ส่งผลให้กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการคลายตัว (Nelson et al.,1990 ; Khan et al.,1998)และในทางกลับกันเมื่อมีการยับยั้งการเคลื่อนที่ออกของ K⁺ จากภายในเซลล์ออกสู่ภายนอกเซลล์ จากการปิดของ K⁺ channel จะมีผลเพิ่มปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (Akbarali and Giles,1993)

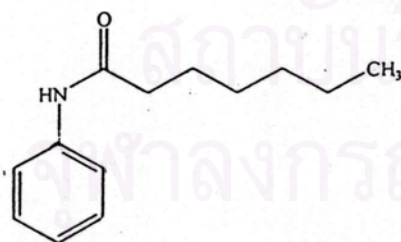
ในการศึกษาวิจัยนี้จึงทำการศึกษาฤทธิ์ของสารสังเคราะห์ CU 18-11, CU 18-12 และ CU 18-13 ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว และศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารสังเคราะห์ในกลุ่มนี้ว่าผ่าน β adrenoceptors หรือเกี่ยวข้องกับ การเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ผ่านทาง K⁺ channels , Ca²⁺ channel หรือการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์



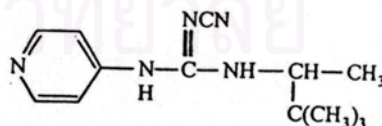
CU-18-11



CU-18-12



CU-18-13



PINACIDIL

รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของ CU 763-10-01, CU 763-15-13, CU 18-11, CU 18-12, CU 18-13 และ Pinacidil

ตารางที่ 1 ผลการศึกษาวิจัยทางเภสัชวิทยาของสารสังเคราะห์ CU 763-10-01, CU 763-15-13, CU 18-11 และ CU 18-12

สารสังเคราะห์	ผลทางเภสัชวิทยาเบื้องต้น	กลไกการออกฤทธิ์
CU 763-10-01	<p>~ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบลำไส้เล็กกระต่าย เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE, 5-HT, KCl, BaCl₂ (อุรารัตน์,2539)</p> <p>~ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่ของกระต่าย เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย KCl (อุรารัตน์,2539)</p> <p>~ผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำสุจิหนูขาว หลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายและหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว มีความแตกต่างกันเมื่อใช้ NE เป็นตัวกระตุ้น (สุนิสา,2540)</p>	<p>~ยับยั้งการเคลื่อนที่ของแคลเซียมจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ผ่านทาง ROC, VOC</p> <p>~มีความจำเพาะต่อชนิดของแอลฟา adrenoceptor แตกต่างกัน</p>
CU 763-15-13	<p>~ลดการหดตัวของลำไส้เล็กกระต่ายเมื่อเกิด spontaneous contraction และยับยั้งการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วย NE, KCl และ BaCl₂ (กุลยา,2541)</p> <p>~ลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE, 5-HT, KCl และ BaCl₂ (กุลยา,2541)</p> <p>~ลดการหดตัวของท่อนำสุจิหนูขาวและหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT, KCl และ BaCl₂ (กุลยา,2541)</p>	
CU 18-11	<p>~ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบลำไส้กระต่าย (วิจิตรและชัยพร,2543)</p> <p>~เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NE (ปทุมมาศ,2544)</p>	<p>~เพิ่มการเคลื่อนที่ของแคลเซียมจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ผ่านทาง VOC</p>
CU 18-12	<p>~ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบลำไส้กระต่าย (วิจิตรและชัยพร,2543)</p> <p>~เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหาร ท่อนำสุจิ และหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว (คณิดา,2542)</p> <p>~เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย (อังกาบ,2545)</p>	<p>~ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ อาจมีผลต่อการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR หรืออาจรบกวนการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์</p>

บทที่ 2

เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

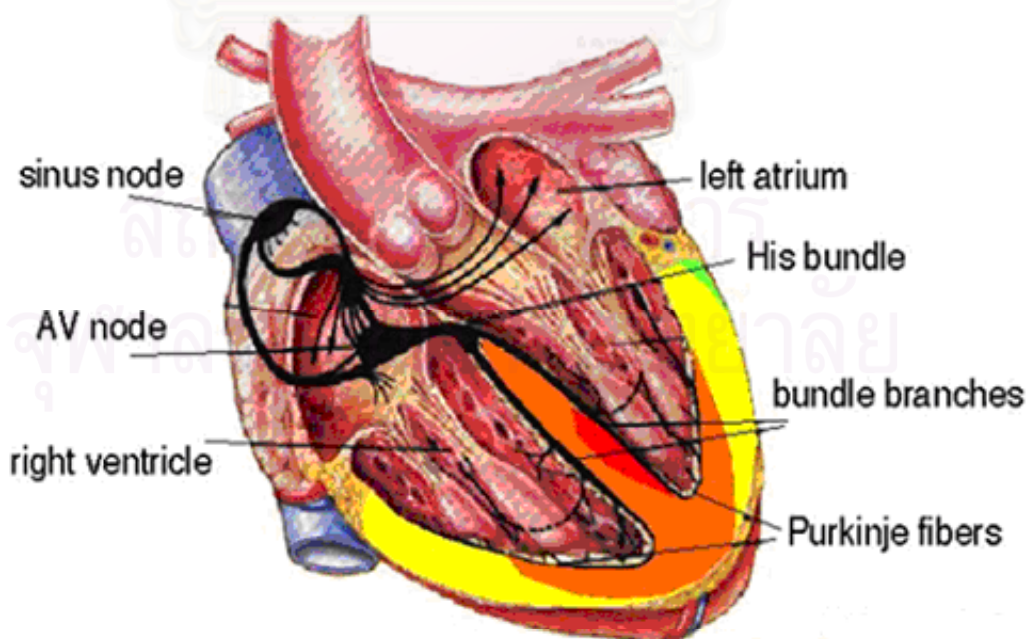
แนวคิด,ทฤษฎี,เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

หัวใจ ทำหน้าที่สูบฉีดโลหิตไปยังส่วนต่างๆของร่างกาย ประกอบด้วยเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ จัดตัวสานกันเป็น 4 ห้อง สองห้องบนเรียก auricles หรือ atria สองห้องล่างเรียก ventricles และระหว่าง auricle กับ ventricle มีลิ้นหัวใจ (cardiac valve) ทำหน้าที่ควบคุมทิศทางการไหลของเลือด ให้ไหลผ่านหัวใจไปในทิศทางเดียว

การทำหน้าที่ของหัวใจเกิดขึ้นได้จากคุณสมบัติทางสรีรวิทยาของหัวใจคือ

1. ความสามารถในการบีบตัว (contractility)
2. ความสามารถในการนำกระแสไฟฟ้าได้ (conductibility)
3. ความสามารถในการเต้นได้เองอย่างเป็นจังหวะ (autorhythmicity)

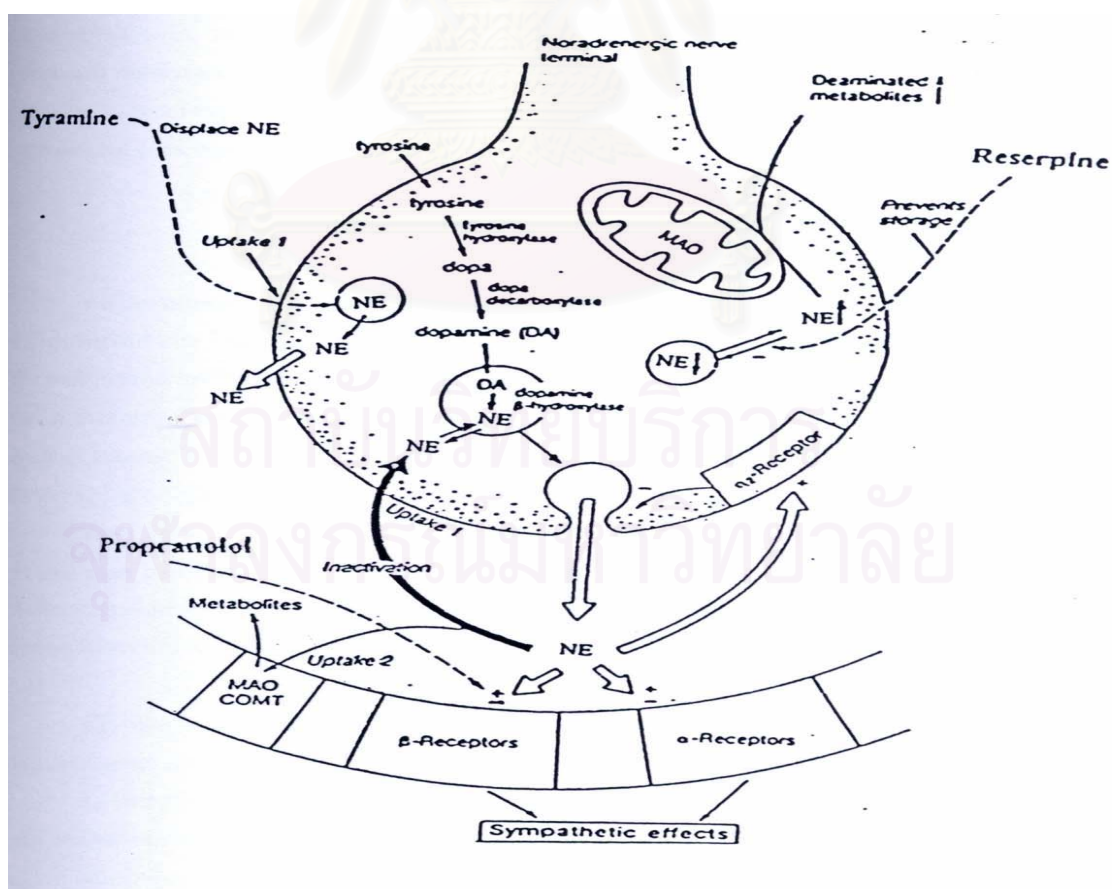
สัญญาณไฟฟ้าในหัวใจเริ่มต้นจากเซลล์ของ sinoatrial node (SA node) ในผนังของ atrium ขวา ไกล่รอยต่อของ superior vena cava สัญญาณที่เกิดขึ้น (cardiac impulse) จะผ่าน atrium ขวาและซ้ายไปยัง atrioventricular node (AV node) จากนั้นสัญญาณจะผ่านไปตาม AV bundle (bundle of his) , left and right bundle branches และแผ่กระจายไปทั่ว ventricles ทาง purkinje fibers ดังรูปที่ 2 (Katzung,1998)



รูปที่ 2 แสดงการส่งสัญญาณ (cardiac impulse) จาก SA node ไปถึง ventricles

การควบคุมการทำงานของหัวใจ (Regulation of cardiac function) มี 2 ปัจจัยหลักคือ

1. การควบคุมตัวเองของหัวใจ (Intrinsic autoregulation) ประกอบด้วย preload และ afterload stress
2. การควบคุมจากระบบประสาทอัตโนมัติ (Autonomic nervous system) ประกอบด้วย
 - Sympathetic nervous system (SNS) เมื่อถูกกระตุ้นจะหลั่งสารสื่อประสาทที่สำคัญคือ norepinephrine (NE) จากปลายประสาท ดังรูปที่ 3 มีผลกระตุ้นที่อวัยวะต่างๆโดยออกฤทธิ์ที่ α และ β adrenoceptors แต่ในหัวใจมี β adrenoceptors มากกว่า receptor ชนิดอื่นๆ โดยเฉพาะ β_1 subtype มีการศึกษาพบว่าในหัวใจห้องบนขวาของมนุษย์ อัตราส่วนระหว่าง $\beta_1 : \beta_2$ adrenoceptor เท่ากับ 74 : 23 , หนูขาวเท่ากับ 83 : 17 , หนูตะเภาเท่ากับ 77 : 23 ซึ่งการกระตุ้นผ่าน β_1 adrenoceptor จะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจมีการหดตัวเพิ่มขึ้นทั้งในด้านความแรงการหดตัวที่เรียกว่า positive inotropic effect และอัตราเร็วในการหดตัว positive chronotropic effect
 - Parasympathetic nervous system (PNS) เมื่อถูกกระตุ้นจะหลั่งสารสื่อประสาทที่สำคัญคือ acetylcholine (Ach) จากปลายประสาท กระตุ้น muscarinic receptors มีผลลดอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจ (Stiles et al., 1984)



รูปที่ 3 แสดงระบบประสาท Sympathetic (Neal, 1997)

กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ

กระบวนการ excitation – contraction coupling

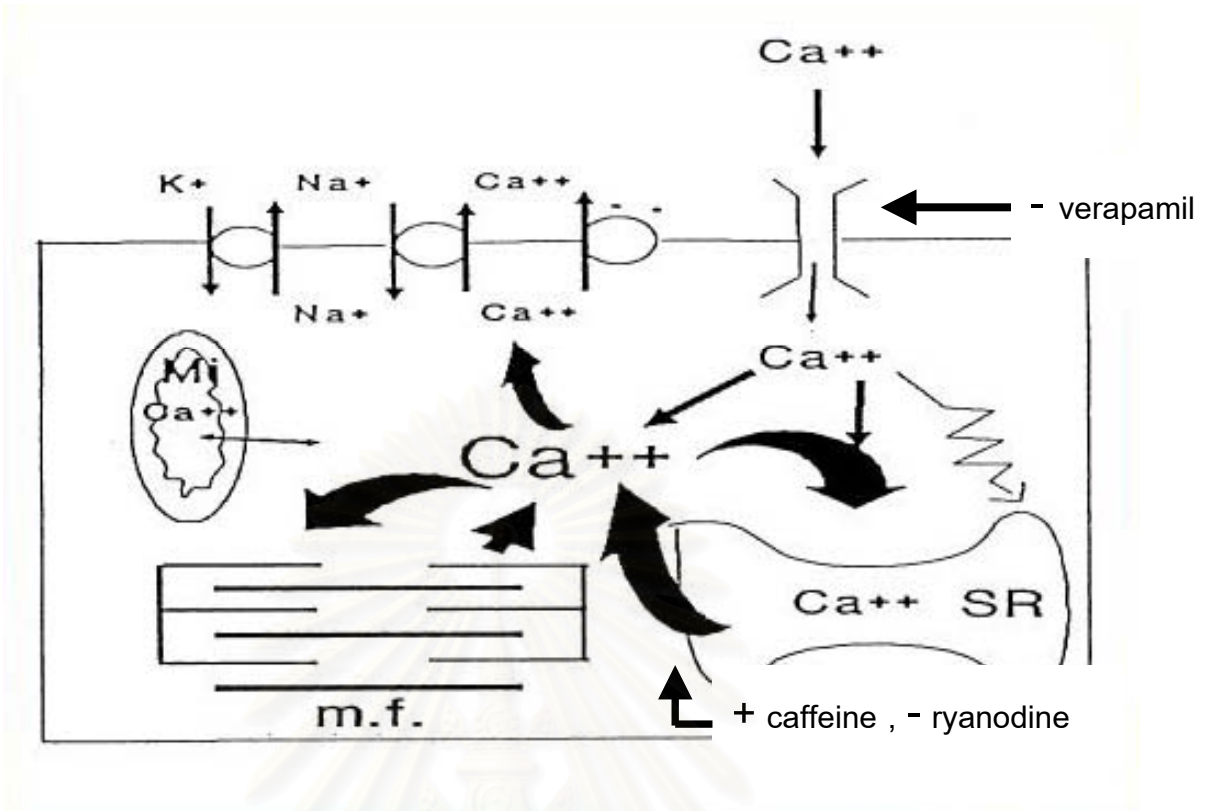
หมายถึงกระบวนการตั้งแต่เกิด action potentials ที่เยื่อผนังเซลล์จนเกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยแคลเซียมมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ myosin light chain kinase (MLCK) หรือ protein kinase อื่นๆ ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (Yamanoue et al., 1994) ดังรูปที่ 4 ซึ่งปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ที่เพิ่มขึ้นขณะเกิดการหดตัวนั้นมาจาก 2 แหล่ง (Horowitz et al., 1996) คือ

1. แคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ผ่าน Ca^{2+} channel หรือแลกเปลี่ยนกับอิออนอื่น (ion exchange) โดยมีกลไกดังนี้

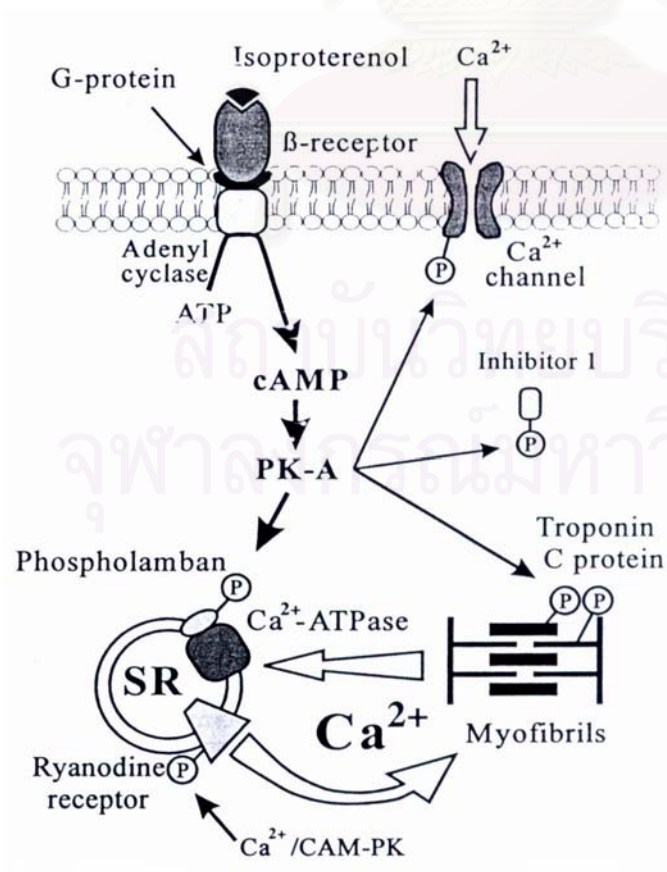
- แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง voltage – operated Ca^{2+} channel (VOC) และ nonselective cation channel ซึ่ง voltage – operated Ca^{2+} channel มี 6 subtypes คือ L , N , P , Q , R และ T types (Karaki, 1998) channel นี้สามารถกระตุ้นได้โดยการเกิด membrane depolarization และสามารถยับยั้งโดย Ca^{2+} channel blocker เช่น verapamil ที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น L – type Ca^{2+} channel ดังรูปที่ 4 ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจหดตัวลดลง นอกจากนี้การให้สารไปกระตุ้นตัวรับ (agonist) ผ่านทาง β -adrenoceptor สามารถเปิด channel นี้ได้โดยมีผลกระตุ้น nonselective cation channel ทำให้เกิด membrane depolarization มีผลให้แคลเซียมเคลื่อนที่เข้าสู่เซลล์ทาง VOC (Katzung, 1998)

นอกจากนี้สารกระตุ้นตัวรับสามารถเปิด VOC ได้โดย couple กับ G-protein โดยตรง ซึ่งจะไป activate adenylate cyclase enzyme เมื่อเอนไซม์นี้ถูกกระตุ้นจะเปลี่ยน adenoside triphosphate (ATP) เป็น cyclic AMP (cAMP) ซึ่ง cAMP จะไปกระตุ้น protein kinase เกิดการ phosphorylation ส่งผลให้มีการเปิดของ Ca^{2+} channel แต่ไม่ทำให้เกิด membrane depolarization นอกจากนี้ยังมีผลกระตุ้นการจับของแคลเซียมกับ troponin C และเพิ่มการ active transport ของแคลเซียมเข้าสู่ sarcoplasmic reticulum (SR) ทำให้ปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้น กระตุ้นให้กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการหดตัว (Robert and Matthew , 1992) ดังรูปที่ 5

- แคลเซียมผ่านออกจากเซลล์ทาง $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ใช้ Na^+ electrochemical gradient ในการขนส่งแคลเซียมออกนอกเซลล์ ดังนั้นการขับแคลเซียมออกจากเซลล์จะน้อยลงถ้ามีปริมาณโซเดียมในเซลล์มากขึ้นหรือเกิด membrane depolarization ทำให้แคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้น นอกจากนี้การให้สารในกลุ่ม cardiac glycoside ไปยับยั้งเอนไซม์ $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase ทำให้ปริมาณ Na^+ ในเซลล์มากขึ้น เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะขับ Na^+ ออกนอกเซลล์โดยแลกเปลี่ยนกับแคลเซียมผ่าน $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchanger (Robert and Matthew, 1992)



รูปที่ 4 แสดงการเคลื่อนที่ของแคลเซียมจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ผ่าน Ca^{2+} channel และการกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR



รูปที่ 5 แสดงการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยการ couple ผ่าน G-protein

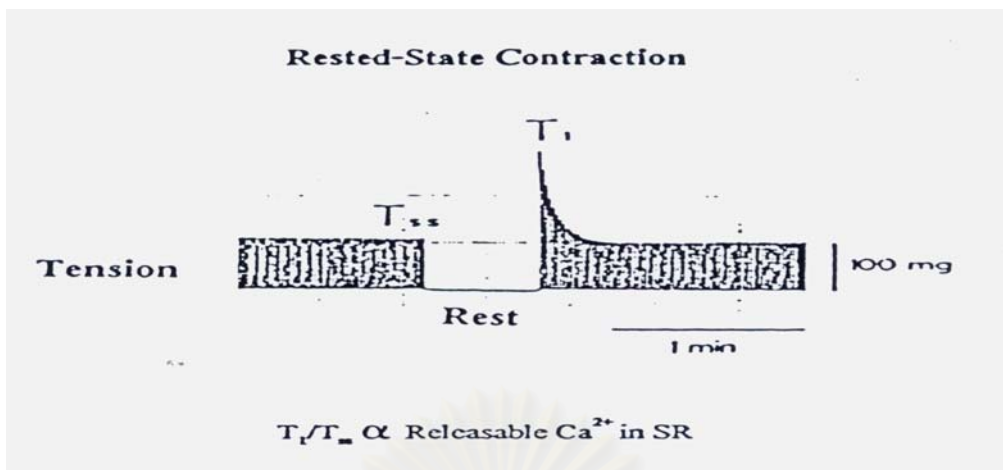
2. แคลเซียมที่ปลดปล่อยจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ โดยมีกลไกดังนี้

- Calcium-induced calcium release (CICR) เกิดจากแคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์แล้วกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ (SR) ทำให้มีปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้นซึ่งสามารถกระตุ้นด้วย caffeine (Fabiato and Fabiato,1977)และยับยั้งได้โดย ryanodine ดังรูปที่ 4 (Zucchi and Ronca-Testoni,1997)

- Inositol triphosphate-induced calcium release (IP₃ICR) เกิดจากการกระตุ้นตัวรับแล้วเกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีทำให้มีการเพิ่มขึ้นของระดับ IP₃ มีผลไปกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ (SR) โดย IP₃ICR ถูกควบคุมโดยปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ (Katzung,1998)

caffeine เป็นสารที่มีผลเพิ่มแรงหดตัวของหัวใจจากการกระตุ้นโดยตรงที่บริเวณ SR ของกล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลเพิ่มความถี่และช่วงเวลาในการเปิดของ intracellular Ca²⁺ channel ใน SR ให้ยาวนานขึ้น ทำให้แคลเซียมเคลื่อนจากบริเวณภายใน SR เข้าสู่ cytosol แคลเซียมอิสระภายในเซลล์จึงเพิ่มขึ้น กล้ามเนื้อหัวใจหดตัวแรงขึ้น (Fabiato and Fabiato,1977)

การศึกษาค้นคว้าของ caffeine ต่อแคลเซียมภายใน SR โดยใช้ papillary muscle ของหัวใจห้องล่างหนูขาวที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า แล้วหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5 วินาที - 10 นาที อัตราส่วนของ T_i/T_{ss} ดังรูปที่ 6 (T_i คือแรงหดตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ,T_{ss} คือแรงหดตัวในสภาวะปกติ) จะแปรผันตามปริมาณของแคลเซียมที่ปลดปล่อยจาก SR ถ้าอัตราส่วน T_i/T_{ss} มากแสดงว่ามีแคลเซียมปลดปล่อยจาก SR มาก แต่ถ้า อัตราส่วน T_i/T_{ss} น้อยแสดงว่ามีแคลเซียมปลดปล่อยจาก SR น้อยผลการทดลองพบว่า caffeine มีผลในการเพิ่มการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR (Yamato et al.,1996) นอกจากนี้ได้มีรายงานการศึกษาแสดงการทดสอบสารที่มีผลต่อแคลเซียมอิสระภายในเซลล์โดยใช้หัวใจห้องบนซ้ายแทน papillary muscle ของหัวใจห้องล่างได้ผลการศึกษาล้ำคลั่งกันจึงสามารถนำมาประยุกต์ในการทดสอบสารที่มีผลต่อแคลเซียมอิสระภายในเซลล์โดยใช้หัวใจห้องบนซ้ายแทน (ประภาศรี,2540)



รูปที่ 6 แสดง T_1 คือแรงบีบตัวครั้งแรกหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้า, T_{ss} คือแรงบีบตัวในสภาวะปกติ

นอกจากนี้การหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจยังขึ้นอยู่กับปริมาณของ potassium ion, sodium ion และ chloride ion ด้วย เนื่องจากเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจโดยทั่วไปจะประกอบด้วย ion channels ต่างๆมากมาย ได้แก่ K^+ channel, Na^+ channel, Cl^- channel (Tamita and Lino, 1994) ถ้ามีการเปลี่ยนแปลงที่ ion channels ต่างๆเหล่านี้ก็จะมีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจได้เช่น ในภาวะที่มีการกระตุ้น K^+ channel จะเกิดการเคลื่อนที่ออกของ K^+ จากภายในเซลล์ออกสู่ภายนอกเซลล์ทำให้เกิดภาวะ hyperpolarization ซึ่งสามารถไปยับยั้งที่ voltage-operated calcium channel (VOC) มีผลลดการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์และมีผลต่อการยับยั้งการกระตุ้นของ agonist ในการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR ภายในเซลล์ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (Nelson et al., 1990 ; Khan et al., 1998) และในทางกลับกันเมื่อมีการยับยั้งการเคลื่อนที่ออกของ K^+ จากภายในเซลล์ออกสู่ภายนอกเซลล์ จากการปิดของ K^+ channel จะมีผลเพิ่มปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ (Akbarali and Giles, 1993)

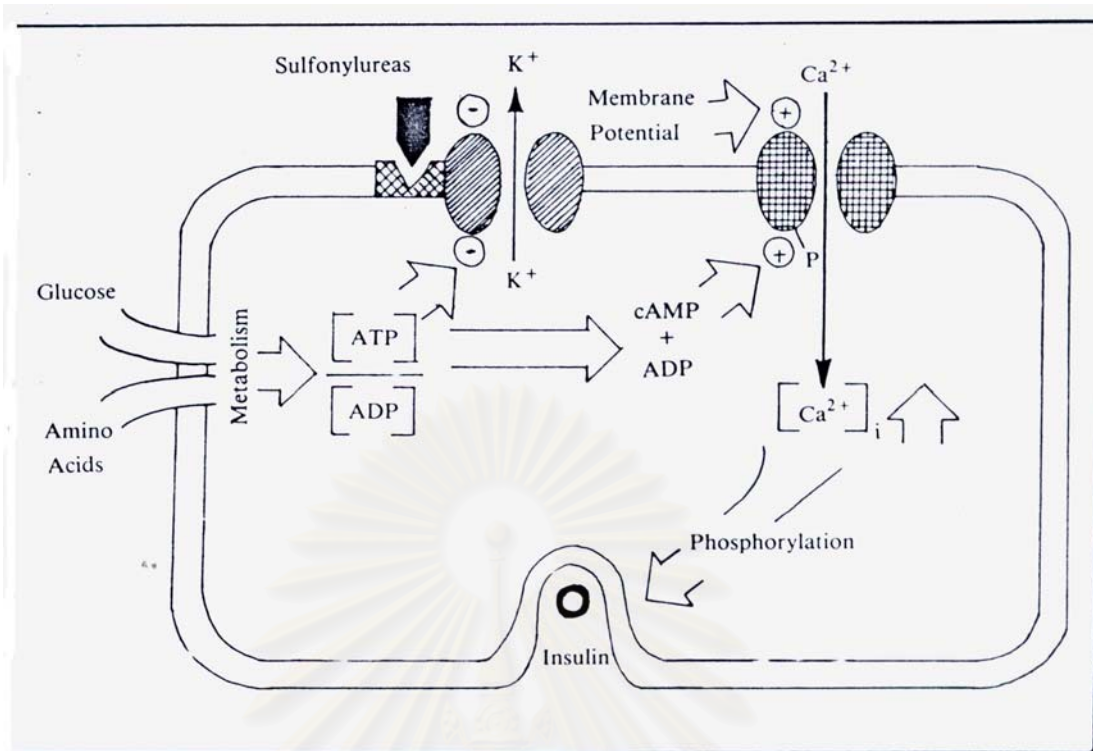
K^+ channels ที่พบในกล้ามเนื้อเรียบแบ่งได้เป็น 5 ชนิด คือ 1) voltage-dependent K^+ channel 2) Ca^{2+} -activated (K_{Ca}) K^+ channel 3) receptor-coupled K^+ channels 4) inward rectifier (K_{IR}) K^+ channels และ 5) ATP-sensitive (K_{ATP}) K^+ channels การศึกษาคุณสมบัติของ K^+ channels ปัจจุบันใช้ K^+ channel inhibitor ซึ่งแบ่งเป็น 2 ชนิดคือ specific K^+ channel inhibitor เช่น apamin ออกฤทธิ์เป็น K_{Ca} inhibitor, glibenclamide ออกฤทธิ์เป็น K_{ATP} inhibitor และ non-specific K^+ channel inhibitor เช่น Tetraethylammonium chloride (TEA), Ba^{2+} , aminopyridine เป็นต้น (Cook, 1988)

K_{ATP} channels ค้นพบโดย Noma ในปี 1983 ที่ cardiac muscle cells และต่อมาได้มีการค้นพบ K_{ATP} channels ใน tissue อื่นๆ เช่น pancreatic β cells , skeletal muscle และ neurons

K_{ATP} channels ประกอบด้วย 4 poreforming subunits (inward rectifying K^+ channels : Kir 6.x) และ 4 regulatory subunits (sulfonylurea receptor subunits : SUR) K_{ATP} channels แบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ sarcolemmal (sarc K_{ATP} channels) และ mitochondrial (mito K_{ATP} channels)

Endogenous vasodilators เช่น adenosine, prostacyclin , β agonists สามารถกระตุ้น K_{ATP} channels โดยผ่านทาง cyclic adenosine monophosphate(cAMP)-dependent protein kinase (PKA) และสามารถปิดกั้นโดย endogenous vasoconstrictors เช่น 5-HT, vasopressin , norepinephrine โดยควบคุมผ่าน protein kinase C (PKC) (Quayle et al.,1997)

การกระตุ้นหรือปิดกั้น K_{ATP} channels โดย activators และ inhibitors เป็นเป้าหมายในการนำมาใช้รักษาทางคลินิก เช่น การกระตุ้น K_{ATP} channels โดย nicorandil , cromakalim, pinacidil ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ออกของ K^+ จากภายในเซลล์ออกสู่ภายนอกเซลล์ ส่งผลให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ซึ่งคาดว่าจะนำมารักษาโรคความดันโลหิตสูง, หอบหืดและโรคหัวใจขาดเลือดได้ซึ่งยังอยู่ในการศึกษาทดลอง (Abuzeid et al.,2001) การปิดกั้น K_{ATP} channels โดย sulfonylureas เช่น glibenclamide ทำให้มีการหลั่งอินซูลินจาก pancreatic β cells จึงนำมาใช้ในการรักษาโรคเบาหวานได้ ดังรูปที่ 7 แต่เนื่องจาก sulfonylureas ยังปิดกั้น K_{ATP} channels ในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ, กล้ามเนื้อลายและกล้ามเนื้อเรียบด้วย ดังนั้นการใช้ sulfonylureas ในผู้ป่วยเบาหวานอาจเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติของหัวใจและหลอดเลือดได้(Huupponen,1987) โดยมีการศึกษาพบว่า glibenclamide สามารถยับยั้ง automaticity และ conduction velocity ของ purkinje fibers ในหัวใจกระต่าย ลด basal coronary blood flow ใน anesthetized , unanesthetized dogs และทำลาย coronary vasoregulatory mechanism ทำให้เกิด irreversible ischemic damage และเพิ่ม vascular resistance ใน isolated saline-perfused ของหัวใจหนูและกระต่ายโดยปิดกั้น ATP-sensitive K^+ channel ที่ cardiovascular smooth muscle cells (Quayle et al.,1997) และยับยั้งฤทธิ์ของ pinacidil ในการลดการหดตัวของหัวใจ (Lau ,1992 ; Satoh et al.,1990)



รูปที่ 7 แสดงการออกฤทธิ์ของยากลุ่ม sulfonylureas

วัตถุประสงค์ของการวิจัย (Objective)

ศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์ของสารสังเคราะห์ CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13 ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

สมมติฐานการวิจัย (Hypothesis)

สารสังเคราะห์ CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13 มีผลทางเภสัชวิทยาต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ โดยออกฤทธิ์ผ่านทาง K^+ channels หรือการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย

1. ทำให้ทราบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและกลไกการออกฤทธิ์ของสารสังเคราะห์ CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13 ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว
2. เป็นข้อมูลพื้นฐานทางเภสัชวิทยาของ CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13 ที่สามารถนำมาพัฒนาสูตรโครงสร้างทางเคมี เพื่อใช้ประโยชน์ทางการแพทย์และเภสัชวิทยาต่อไป

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

1. สัตว์ทดลอง

หนูขาวสายพันธุ์ Wistar เพศผู้ น้ำหนักระหว่าง 250-300 กรัม จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล ตำบล ศาลายา อำเภอ นครชัยศรี จังหวัด นครปฐม

2. วัสดุและอุปกรณ์

2.1 เครื่องมือที่ใช้ในการทำวิจัย

1. Organ Bath แบบ Double Walled Harvard Type ประกอบด้วยหลอดแก้ว 2 ชั้น ชั้นในบรรจุสารละลายหล่อเลี้ยงที่จำเป็นต่อการดำรงชีวิตของเนื้อเยื่อ (Physiological solution) ที่มีความจุ 20 ml และมีช่องเปิดให้ก๊าซ carbogen (95%O₂ + CO₂) ผ่านเข้าได้ ชั้นนอกมีน้ำอุ่นไหลเวียนจาก water Bath โดยมี Thermoregulating Water Pump ทำหน้าที่ควบคุมอุณหภูมิของหลอดแก้วชั้นในให้คงที่ที่ 37 ± 0.5 °C ตลอดเวลาทำการทดลอง

2. Water Bath ชนิด Thermo Bath Model SCBI โดยมี Thermoregulating Water Pump Model 2E-NY ของบริษัท Little Giant Pump

3. ตัวรับสัญญาณวัดการหดตัวของเนื้อเยื่อ Isometric Transducer สำหรับ MacLab™

4. เครื่องแปลงสัญญาณ MacLab/4e™

5. เครื่องปรับแต่งสัญญาณ MacLab™ Bridge Amp

6. เครื่องบันทึกสัญญาณและแสดงผลไมโครคอมพิวเตอร์ Macintosh^R รุ่น LC 475

7. เครื่องกระตุ้นไฟฟ้า (Stimulator) Model S 101 และ Platinum Electrode

8. เครื่องชั่งละเอียด Metter AJ 180

9. ชุดเครื่องมือผ่าตัดเล็ก (Minor Surgery Instruments)

2.2 สารเคมี

สารทดสอบ

CU 18-11 , CU 18-12 , CU 18-13 เป็นสารบริสุทธิ์ที่สังเคราะห์โดย ผศ.ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช และคณะ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เตรียมในรูปแบบสารละลายโดยใช้ dimethylsulfoxide (DMSO) เป็นตัวทำละลาย

Caffeine (Sigma Chemical , Missouri USA)

DMSO 99.5 % (v/v) (Sigma Chemical , Missouri USA)

Glibenclamide (Sigma Chemical , Missouri USA)

NE	(Sigma Chemical , Missouri USA)
Pinacidil	(Sigma Chemical , Missouri USA)
Propranolol	(Sigma Chemical , Missouri USA)
Tetraethylammonium chloride (TEA)	(Sigma Chemical , Missouri USA)
Verapamil	(Sigma Chemical , Missouri USA)

สารเคมีที่ใช้เตรียมสารละลาย Krebs-Henseleit Solution (KHS)

Calcium chloride	0.3675	g/ l
D-glucose	2.1997	g/ l
Magnesium sulfate	0.2465	g/ l
Potassium chloride	0.3504	g/ l
Potassium dihydrogen phosphate	0.1633	g/ l
Sodium bicarbonate	2.1002	g/ l
Sodium chloride	6.9544	g/ l

2.3 Carbogen gas (95%O₂ + CO₂) จากบริษัท TIG , Bangkok Thailand

3. วิธีการดำเนินการวิจัย

3.1 การเตรียมเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายจากหนูขาว

ทำหนูให้สลบด้วยการตีบริเวณรอยต่อระหว่างต้นคอและศีรษะ แล้วดึงกระดูกคอให้หลุดเพื่อทำ cervical dislocation จากนั้นผ่าตัดโดยเปิดเข้าสู่ช่องท้องเพื่อผ่านเข้าไปในช่องอก ใช้ปากคีบจับที่ aorta แล้วใช้กรรไกรเลาะตัดแยกหัวใจออกมา นำหัวใจใส่ในภาชนะที่มีสารละลาย Krebs Henseleit Solution (KHS) และก๊าซ carbogen ผ่านตลอดเวลา ใช้ปากคีบจับเบาๆ กระตุ้นให้กล้ามเนื้อหัวใจหดตัวเพื่อไล่เลือดภายในหัวใจห้องบนออกให้มากที่สุด แล้วจึงนำหัวใจมาใส่ใน petri dish ที่มีสารละลาย KHS และก๊าซ carbogen ผ่านตลอดเวลา ทำการผ่าตัดแยกหัวใจห้องบนออกจากหัวใจห้องล่างรวมทั้งตัดเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่ติดอยู่รอบนอกจนหมด ทำการตัดแยกหัวใจห้องบนขวาและซ้ายออกจากกันโดยหัวใจห้องบนขวาต้องมีการเต้นตลอดเวลา

3.2 การ calibrate เครื่อง MacLabTM และถ่วงตุ้มน้ำหนัก

ก่อนทำการแขวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายต้องทำการ calibrate เครื่อง MacLabTM และถ่วงตุ้มน้ำหนัก 1 กรัม เพื่อให้ได้ความตึงตัวพอเหมาะหลังจากแขวนเนื้อเยื่อหัวใจ

3.3 การแขวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวา (รูปที่ 8)

- ใช้ด้ายผูกปลายทั้งสองด้านของเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวา โดยให้มีทิศทางตามแนวแรงการหดตัวของเนื้อเยื่อหัวใจ
- ปลายด้านหนึ่งผูกติดกับแท่งพลาสติกแล้วนำไปใส่ใน organ Bath ที่บรรจุสารละลาย KHS และมีช่องเปิดให้ก๊าซ carbogen ผ่านตลอดเวลา
- ปลายอีกด้านหนึ่งผูกติดกับ Force Transducer ซึ่งต่อเข้ากับเครื่องบันทึกผลและขยาย

สัญญาณไฟฟ้า

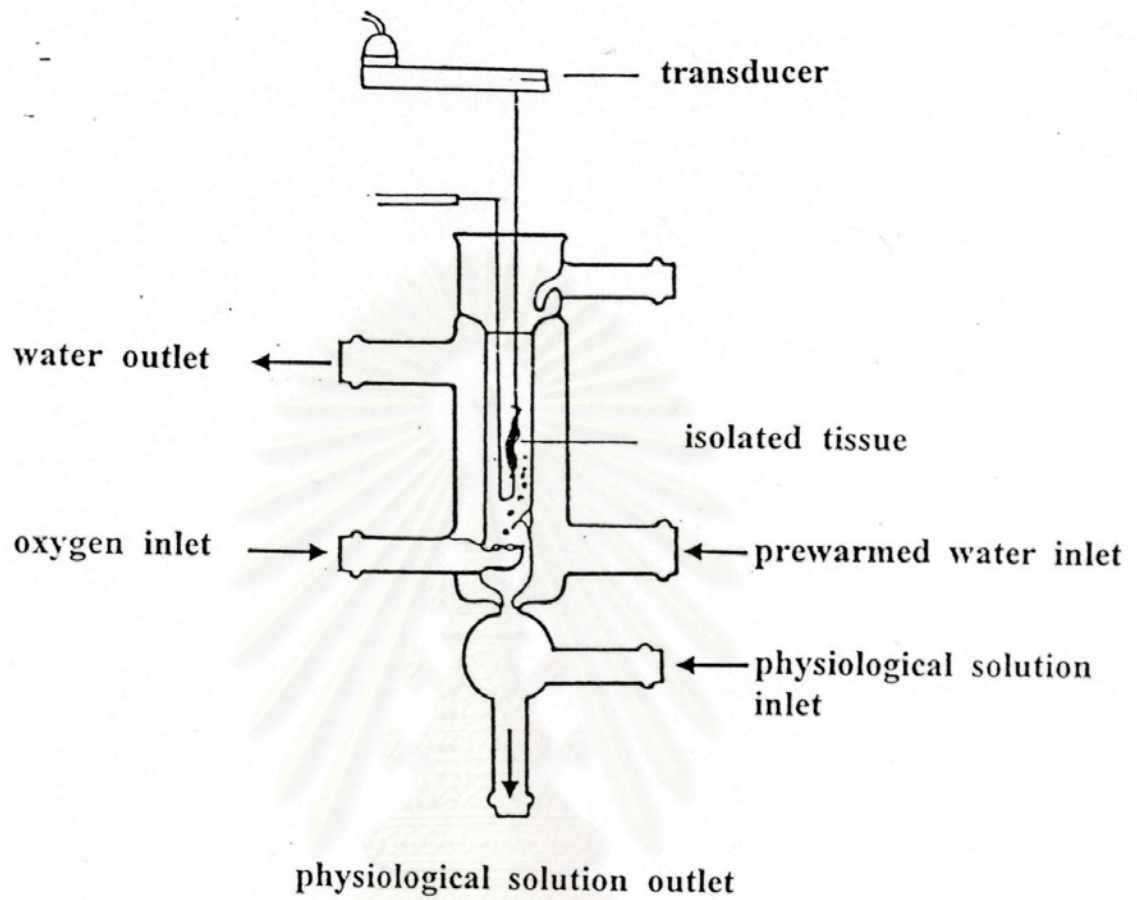
- ปรับเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาให้มีความตึงตัว (Tension) พอเหมาะประมาณ 1 กรัม
- เนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาใช้ศึกษาอัตราการเต้นของหัวใจ โดยมีหน่วยวัดเป็นครั้งต่อนาที (beat per minute : BPM)

3.4 การแขวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนซ้าย (รูปที่ 9)

- ปลายด้านหนึ่งของเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนซ้ายเกี่ยวข้องกับแท่ง Platinum Electrode และใช้ด้ายผูกปลายอีกด้านหนึ่ง โดยให้มีทิศทางตามแนวแรงการหดตัวของเนื้อเยื่อหัวใจ
- นำไปใส่ใน organ Bath ที่บรรจุสารละลาย KHS และมีช่องเปิดให้ก๊าซ carbogen ผ่านตลอดเวลา
- ปลายด้านที่ผูกด้วยด้ายนำไปผูกกับ Force Transducer ซึ่งต่อเข้ากับเครื่องบันทึกผลและขยายสัญญาณไฟฟ้า

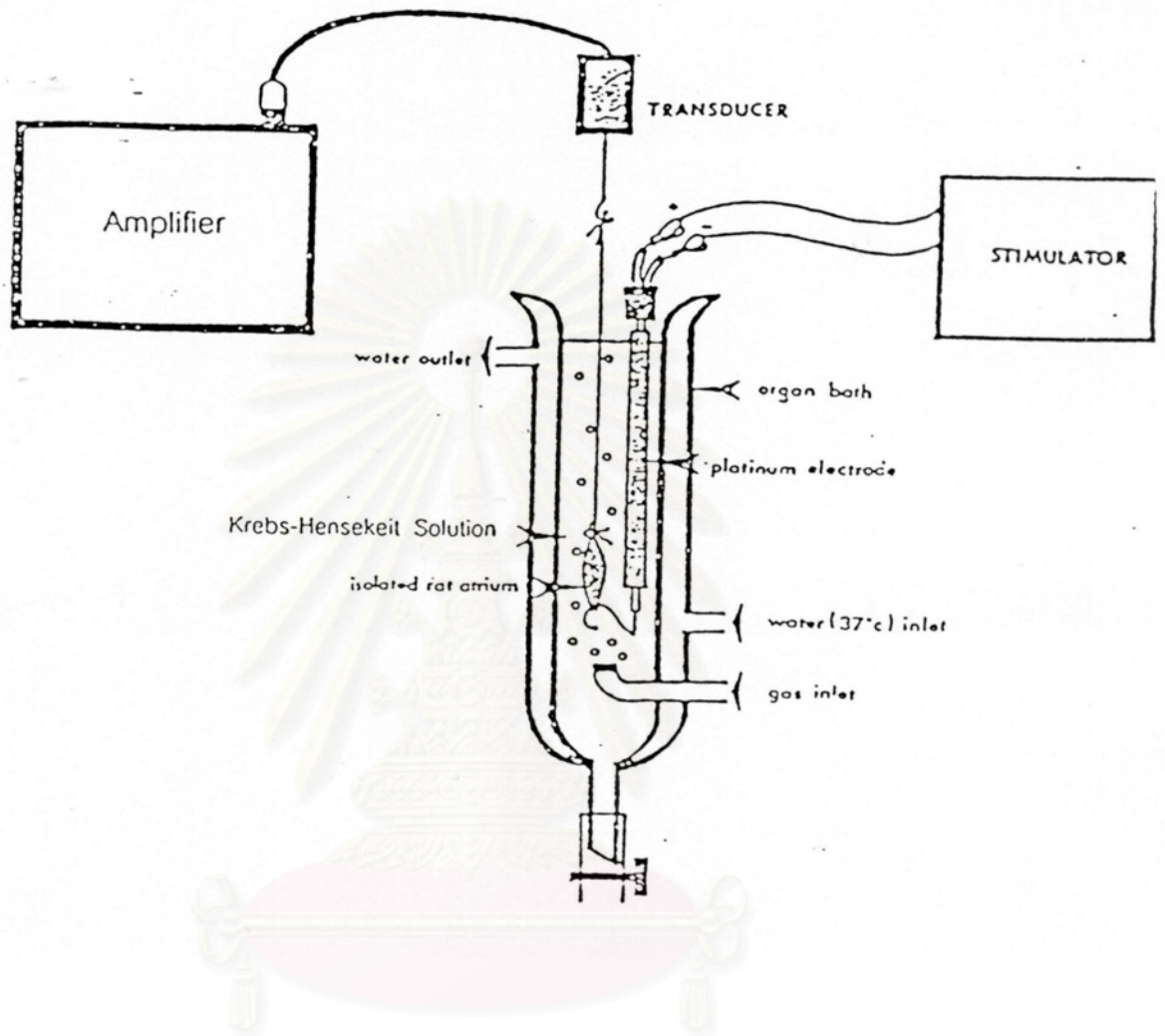
- ทำการต่อแท่ง Platinum Electrode เข้ากับเครื่องกระตุ้นไฟฟ้าโดยใช้ศักย์ไฟฟ้าขนาด 5 โวลต์ (V) ช่วงระยะเวลาการกระตุ้นแต่ละครั้งเท่ากับ 5 มิลลิวินาที (msec) ความถี่ของการกระตุ้น 250 ครั้งต่อนาที (BPM) โดยทำการกระตุ้นหัวใจห้องบนซ้ายด้วยไฟฟ้าตลอดการทดลอง ยกเว้นในการทดลองที่ 5 จะทำการกระตุ้นหัวใจห้องบนซ้ายด้วยไฟฟ้าด้วยความถี่ 60 ครั้งต่อนาที (BPM) และหยุดกระตุ้นไฟฟ้าในช่วงระยะเวลา 5 วินาที - 10 นาที

- ปรับเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนซ้ายความตึงตัว (Tension) พอเหมาะประมาณ 1 กรัม
 - เนื้อเยื่อหัวใจห้องบนซ้ายใช้ศึกษาแรงหดตัวของหัวใจโดยมีหน่วยวัดเป็นกรัม
- ก่อนทำการทดลองทุกครั้งต้องให้เนื้อเยื่อหัวใจปรับตัวอยู่ในสภาวะการทำงานคงที่ประมาณ 30-45 นาที ระหว่างนี้จะเปลี่ยนสารละลาย KHS ทุก 15 นาที จนกระทั่งอัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจคงที่ จึงเริ่มทำการทดลองโดยบันทึกการทำงานของหัวใจทั้งก่อนและหลังให้สาร



รูปที่ 8 แสดงลักษณะ Organ bath สำหรับการทดลองแวนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวา

สถาบันนวัตกรรมการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 9 แสดงลักษณะ organ bath สำหรับการทดลองแขนเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนซ้าย

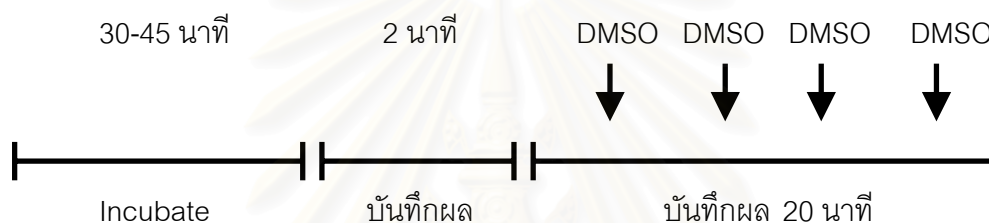
สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.5 การทดลอง

1. ศึกษาผลทางเภสัชวิทยาของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 , CU 18-13) pinacidil , glibenclamide, TEA , caffeine และ verapamil ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

1.1 ศึกษาผลของ DMSO เมื่อให้แบบสะสมต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ DMSO ขนาด 10 μ l ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผลและให้ DMSO ขนาด 10 μ l ซ้ำเช่นเดียวกับข้างต้นห่างกันครั้งละ 5 นาทีทั้งหมด 4 ครั้ง



1.2 ศึกษาผลของ DMSO ขนาด 10 μ l ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยก

จากหนูขาว

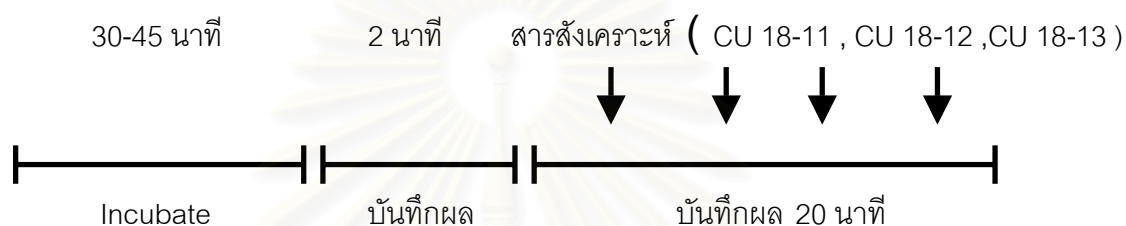
เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ DMSO ขนาด 10 μ l ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 15 นาที



1.3 ศึกษาผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

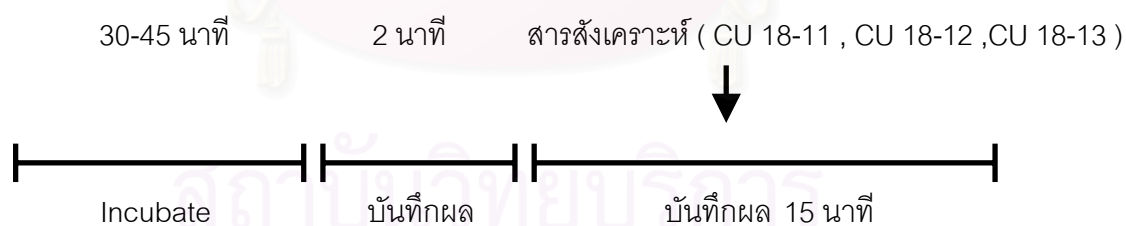
1.3.1 ศึกษา cumulative dose ของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 หรือ CU 18-13) แบบสะสมขนาด $10^{-6} - 2 \times 10^{-4}$ M ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 20 นาที



1.3.2 ศึกษาผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

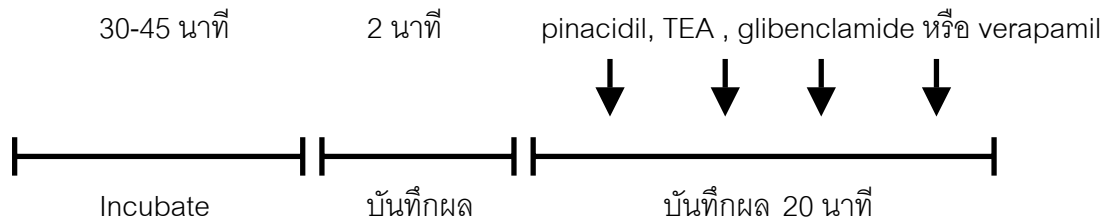
เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 หรือ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 15 นาที



1.4 ศึกษาผลของ pinacidil , TEA , glibenclamide และ verapamil ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

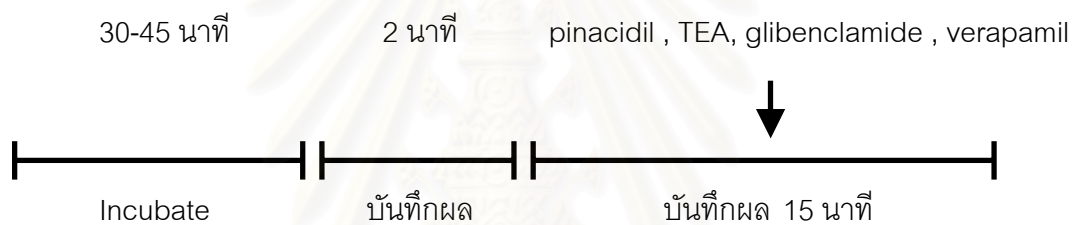
1.4.1 ศึกษา cumulative dose ของ pinacidil , TEA , glibenclamide และ verapamil ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ pinacidil , TEA , glibenclamide หรือ verapamil แบบสะสม ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 20 นาที



1.4.2 ศึกษาผลของ pinacidil , TEA , glibenclamide และ verapamil ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

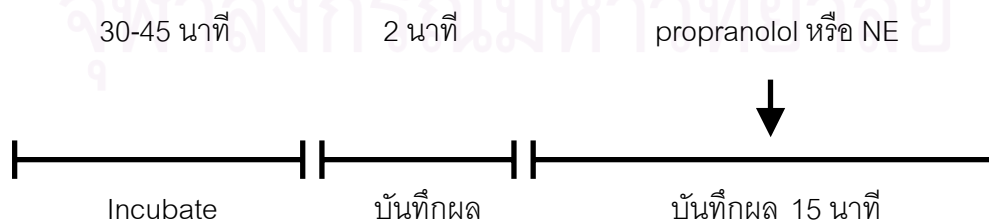
เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M (หรือ TEA ขนาด 10^{-4} M, glibenclamide ขนาด 10^{-5} M , verapamil ขนาด 10^{-6} M) ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 15 นาที



2. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ต่อการทำงานของหัวใจผ่าน α - adrenoceptor

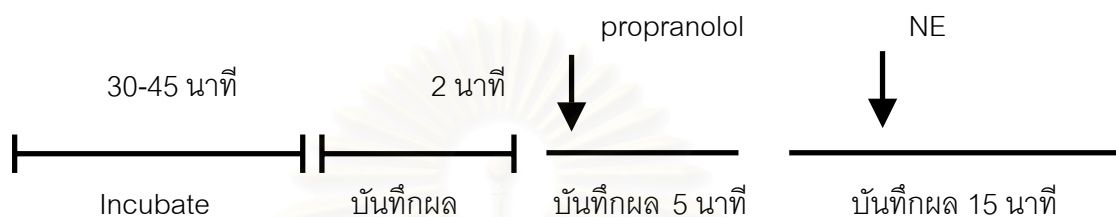
2.1 ศึกษาผลของ propranolol ขนาด 10^{-5} M และ NE ขนาด 10^{-6} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M หรือ NE ขนาด 10^{-6} M ขนาด 10^{-4} M ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 15 นาที



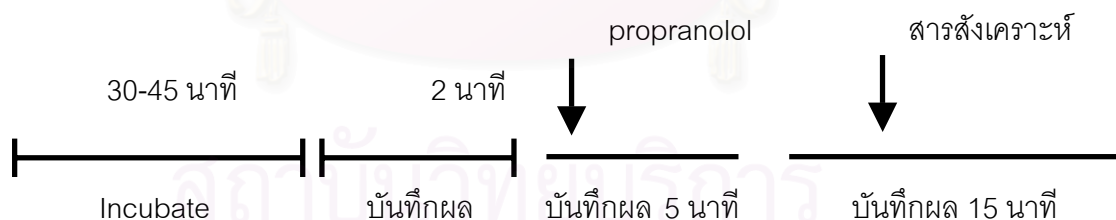
2.2 ศึกษาผลของ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 5 นาทีแล้วจึงให้ NE ขนาด 10^{-6} M บันทึกผล 15 นาที



2.3 ศึกษาผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

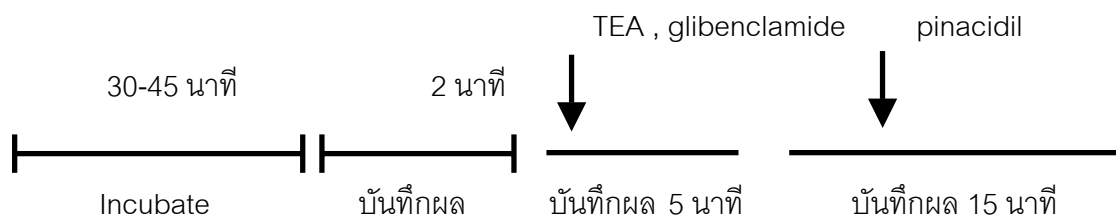
เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 5 นาทีแล้วจึงให้สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 หรือ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M บันทึกผล 15 นาที



3. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการ K^+ channels

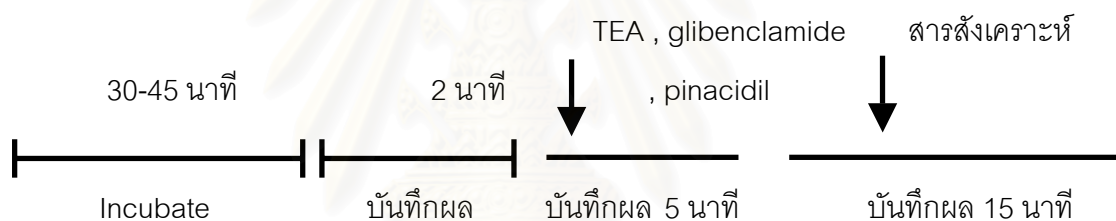
3.1 ศึกษาผลของ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 5 นาที แล้วจึงให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M บันทึกผล 15 นาที



3.2 ศึกษาผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M หรือ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

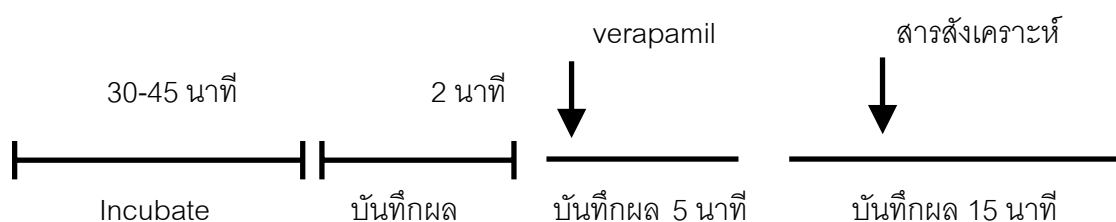
เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M หรือ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 5 นาที แล้วจึงให้ สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M บันทึกผล 15 นาที



4. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ extracellular calcium

4.1 ศึกษาผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อ incubate จนกระทั่งเนื้อเยื่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมีการทำงานคงที่แล้ว บันทึกผล 2 นาทีเป็น control แล้วจึงให้ verapamil ขนาด 10^{-6} M ที่เนื้อเยื่อหัวใจทั้งสองข้าง บันทึกผล 5 นาที แล้วจึงให้ สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M บันทึกผล 15 นาที



บทที่ 4

ผลการวิเคราะห์ข้อมูล

1. ผลทางเภสัชวิทยาของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) , pinacidil , TEA , glibenclamide และ verapamil ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

1.1 ผลของ DMSO ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

จากการทดลองให้ DMSO 99.5 % (v/v) เป็น cumulative และ single dose ขนาด 10 μ l พบว่า ไม่มีผลทำให้อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเปลี่ยนแปลง ดังแสดงในรูปที่ 10 ,11 และกราฟที่ 1

1.2 ผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

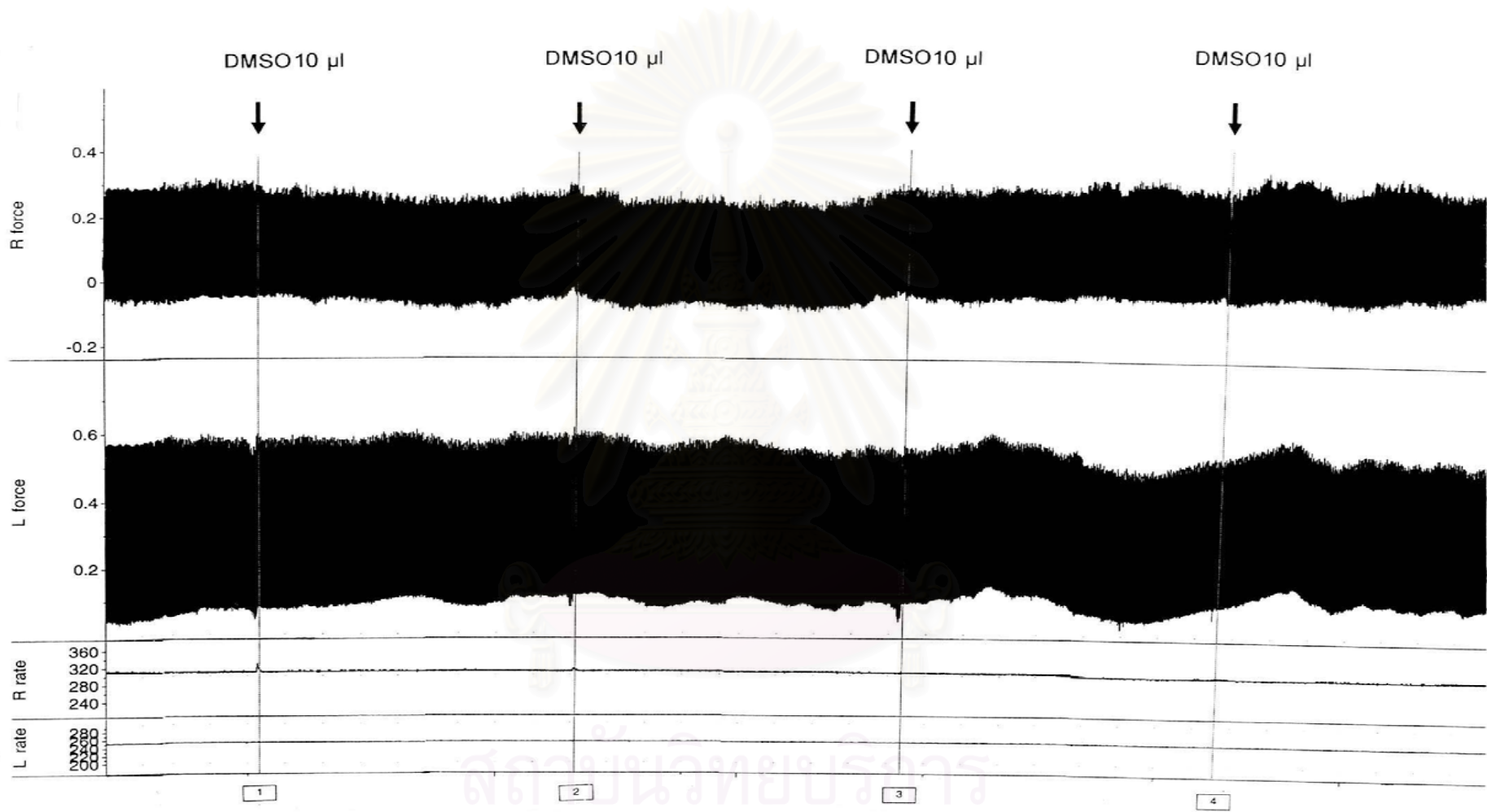
1.2.1 ผลการศึกษา cumulative dose ของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

จากการทดลองให้สารสังเคราะห์ CU 18-11 , CU 18-12 หรือ CU 18-13 แบบสะสมขนาด 10^{-6} M ถึง 2×10^{-4} M ในหนูขาว 8 ตัวพบว่า อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงเรื่อยๆ และเมื่อให้สารสังเคราะห์แบบสะสมครบ 4 ขนาดจะพบการเกิด cardiac arrhythmias และหัวใจหยุดเต้น ซึ่งสามารถกลับมาเต้นได้อีกเมื่อ wash out สารสังเคราะห์

สารสังเคราะห์ CU 18-11 เมื่อให้ครบทั้ง 4 ขนาด ทำให้เกิด cardiac arrhythmias และหัวใจหยุดเต้นในหนู 2 ตัว โดยหนูตัวที่ 1 จะเกิด cardiac arrhythmias ภายหลังให้สารครบประมาณ 1 นาที และหัวใจหยุดเต้นในนาทีที่ 2 หนูตัวที่ 2 จะเกิด cardiac arrhythmias ภายหลังให้สารครบประมาณ 2 นาที และหัวใจหยุดเต้นในนาทีที่ 3 ดังแสดงในรูปที่ 12

สารสังเคราะห์ CU 18-12 เมื่อให้ครบทั้ง 4 ขนาด ทำให้เกิด cardiac arrhythmias และหัวใจหยุดเต้นในหนู 2 ตัว โดยหนูตัวที่ 1 จะเกิด cardiac arrhythmias ภายหลังให้สารครบประมาณ 1.5 นาที และหัวใจหยุดเต้นในนาทีที่ 2 หนูตัวที่ 2 จะเกิด cardiac arrhythmias ภายหลังให้สารครบประมาณ 3 นาที และหัวใจหยุดเต้นในนาทีที่ 5 ดังแสดงในรูปที่ 13

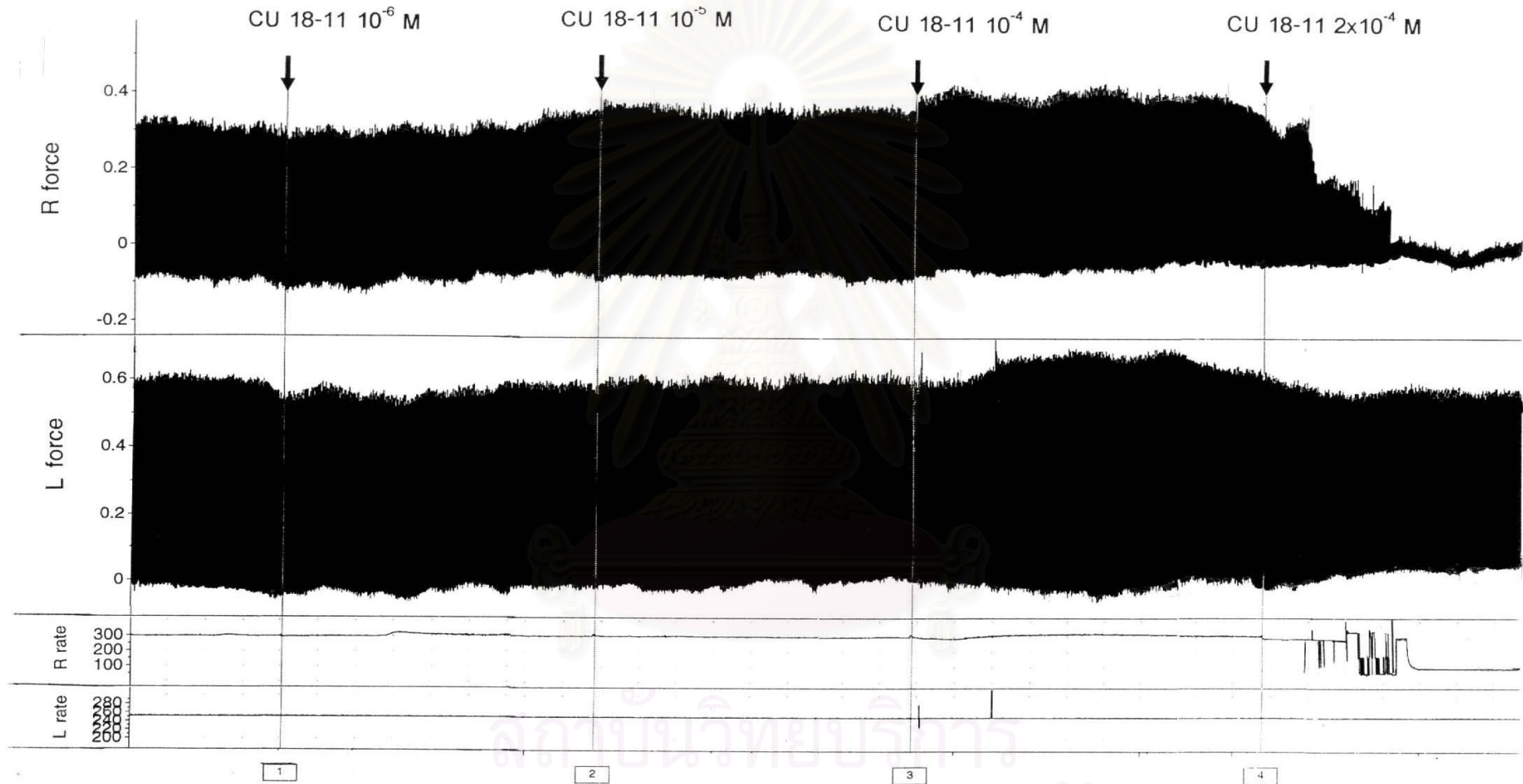
สารสังเคราะห์ CU 18-13 เมื่อให้ครบทั้ง 4 ขนาด ทำให้เกิด cardiac arrhythmias และหัวใจหยุดเต้นในหนู 3 ตัว โดยหนูตัวที่ 1 จะเกิด cardiac arrhythmias ภายหลังให้สารครบประมาณ 1.5 นาที และหัวใจหยุดเต้นในนาทีที่ 2 หนูตัวที่ 2 จะเกิด cardiac arrhythmias ภายหลังให้สารครบประมาณ 1 นาทีและหัวใจหยุดเต้นในนาทีที่ 2 หนูตัวที่ 3 จะเกิด cardiac arrhythmias ภายหลังให้สารครบประมาณ 2 นาทีและหัวใจหยุดเต้นในนาทีที่ 3 ดังแสดงในรูป 14



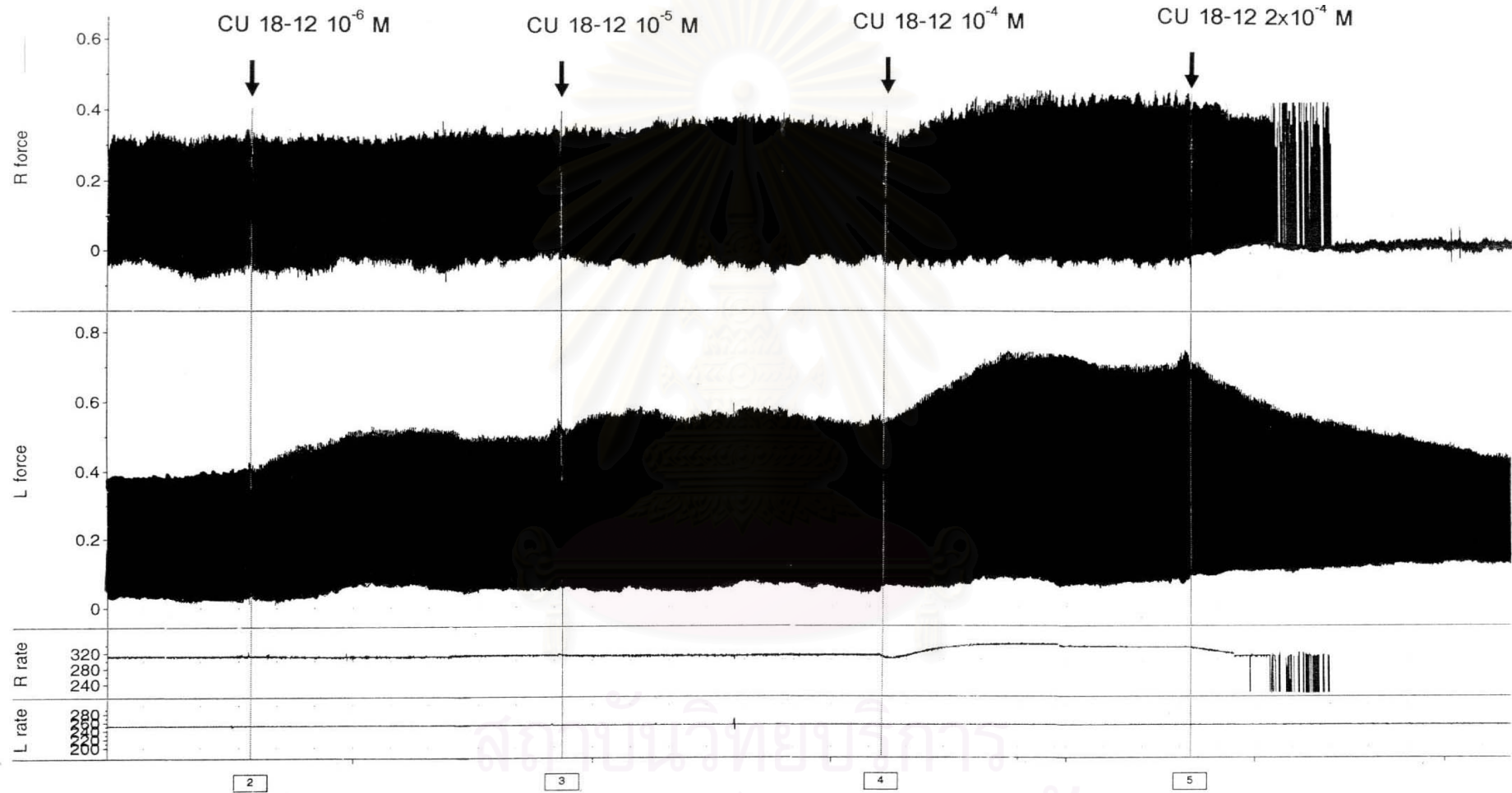
รูปที่ 10 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ DMSO แบบสะสมขนาด 10 µl



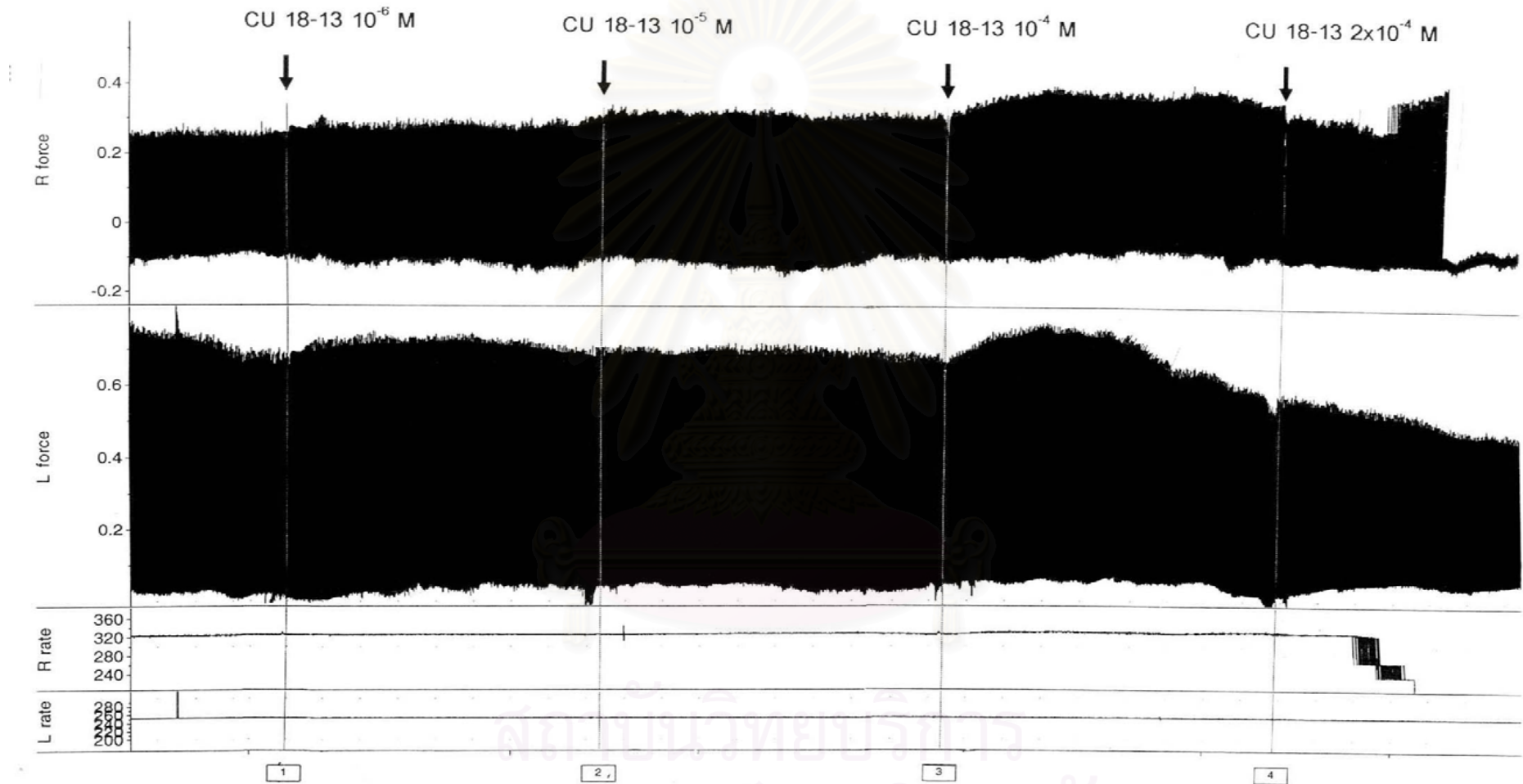
รูปที่ 11 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l



รูปที่ 12 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 แบบสะสมขนาด 10^{-6} M – 2×10^{-4} M



รูปที่ 13 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 แบบสะสมขนาด 10^{-6} M – 2×10^{-4} M



รูปที่ 14 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 แบบสะสมขนาด $10^{-6} M - 2 \times 10^{-4} M$

ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาเมื่อให้สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 หรือ CU 18-13) จะเพิ่มขึ้นโดยเป็นไปพร้อมกันกับอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่ลดลงและเกิด arrhythmias และหยุดเต้นในที่สุด ดังแสดงในรูป 12-14

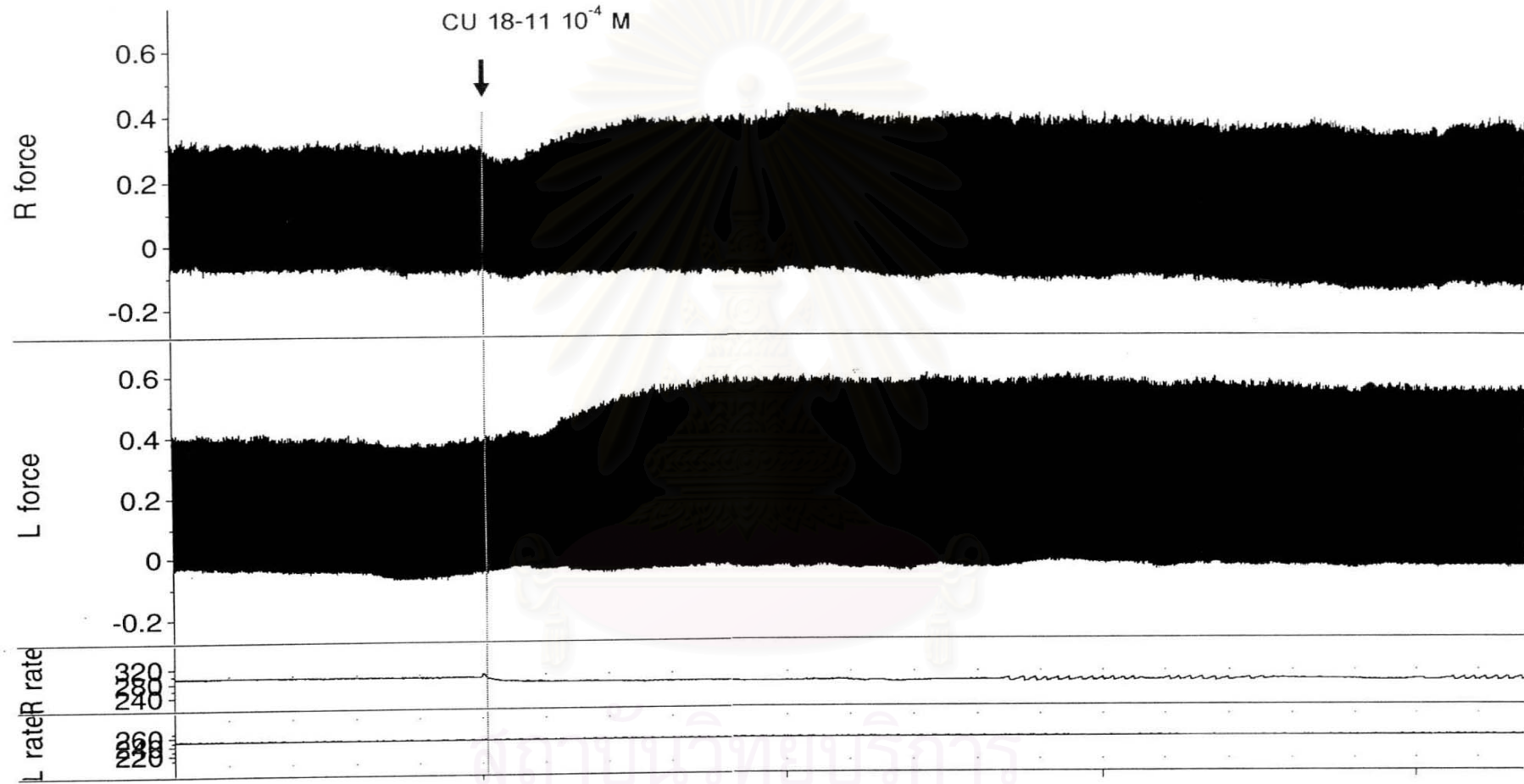
ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เมื่อให้สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 หรือ CU 18-13) ขนาด 10^{-6} M ถึง 10^{-4} M แต่เมื่อให้สารสังเคราะห์แบบสะสมครบทั้ง 4 ขนาดพบว่า แรงบีบตัวจะลดลง ดังแสดงในรูป 12 -14

จากผลการทดลอง อาจกล่าวได้ว่าสารสังเคราะห์ทั้ง 3 ชนิด (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ที่ขนาด 10^{-6} M ถึง 10^{-4} M มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายซึ่งแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาที่เพิ่มขึ้นเป็นไปพร้อมกันกับอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่ลดลง โดยสารสังเคราะห์ขนาด 10^{-4} M มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมากที่สุด ในขณะที่สารสังเคราะห์ขนาด 2×10^{-4} M มีผลลดแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายและทำให้หัวใจห้องบนขวาเกิด arrhythmias และหยุดเต้น ซึ่งสามารถกลับมาเต้นได้อีกเมื่อล้างสารสังเคราะห์ออก

1.2.2 ผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

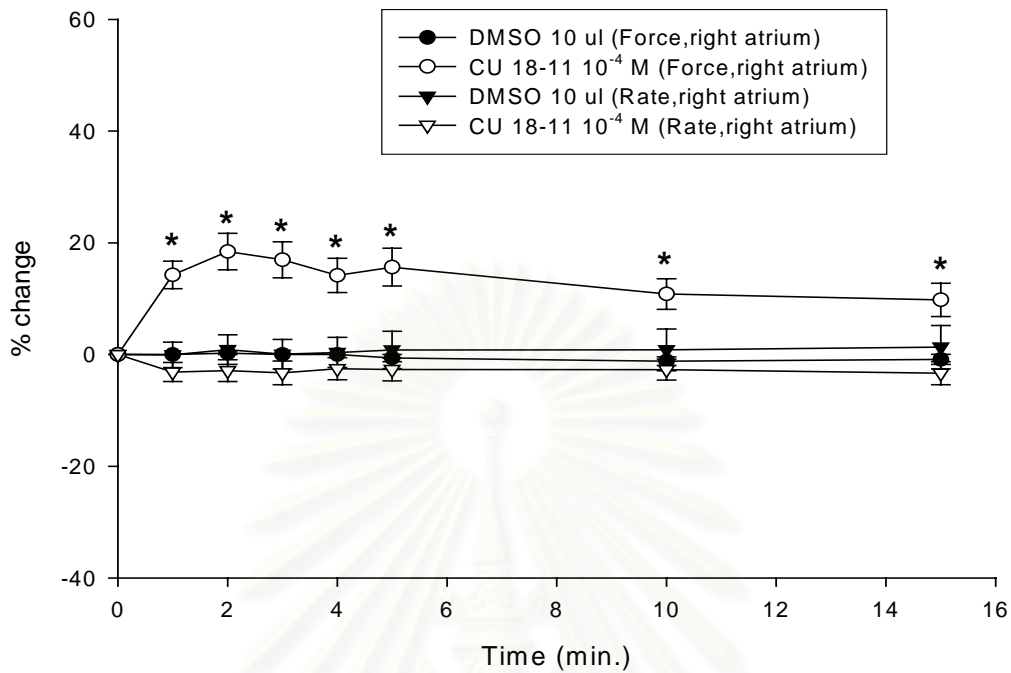
ภายหลังได้รับสารสังเคราะห์ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงในนาทีแรก (-3.12 ± 1.71 %) แล้วจึงเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 4 (-2.53 ± 1.98 %) หลังจากนั้นอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงเรื่อยๆจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาทีที่ 15 (-3.33 ± 2.06 %) ซึ่งแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ดังแสดงในรูป 15 กราฟที่ 1 ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (14.26 ± 2.46 %) และเพิ่มขึ้นอีกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 2 หลังจากนั้นแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะค่อยๆลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาทีที่ 15 (9.79 ± 2.98 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1-5 , 10 และ 15 ดังแสดงในรูป 15 กราฟที่ 1 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นทันทีจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีแรก (31.65 ± 3.45 %) ในนาทีแรก หลังจากนั้นแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะลดลงเรื่อยๆโดยมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (15.71 ± 3.73 %) ในนาทีที่ 15 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1-5 , 10 และ 15 ดังแสดงในรูป 15 กราฟที่ 1

เมื่อให้สารสังเคราะห์ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงเรื่อยๆตั้งแต่นาทีแรก (-6.99 ± 1.47 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-10.09 ± 3.51 %) และเพิ่มขึ้น

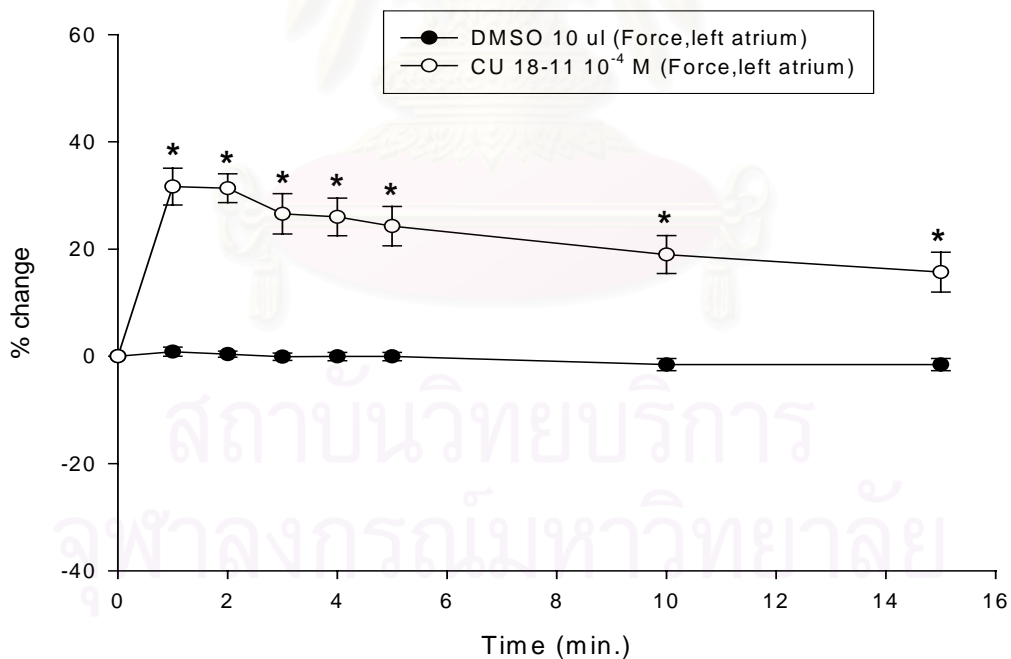


รูปที่ 15 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M

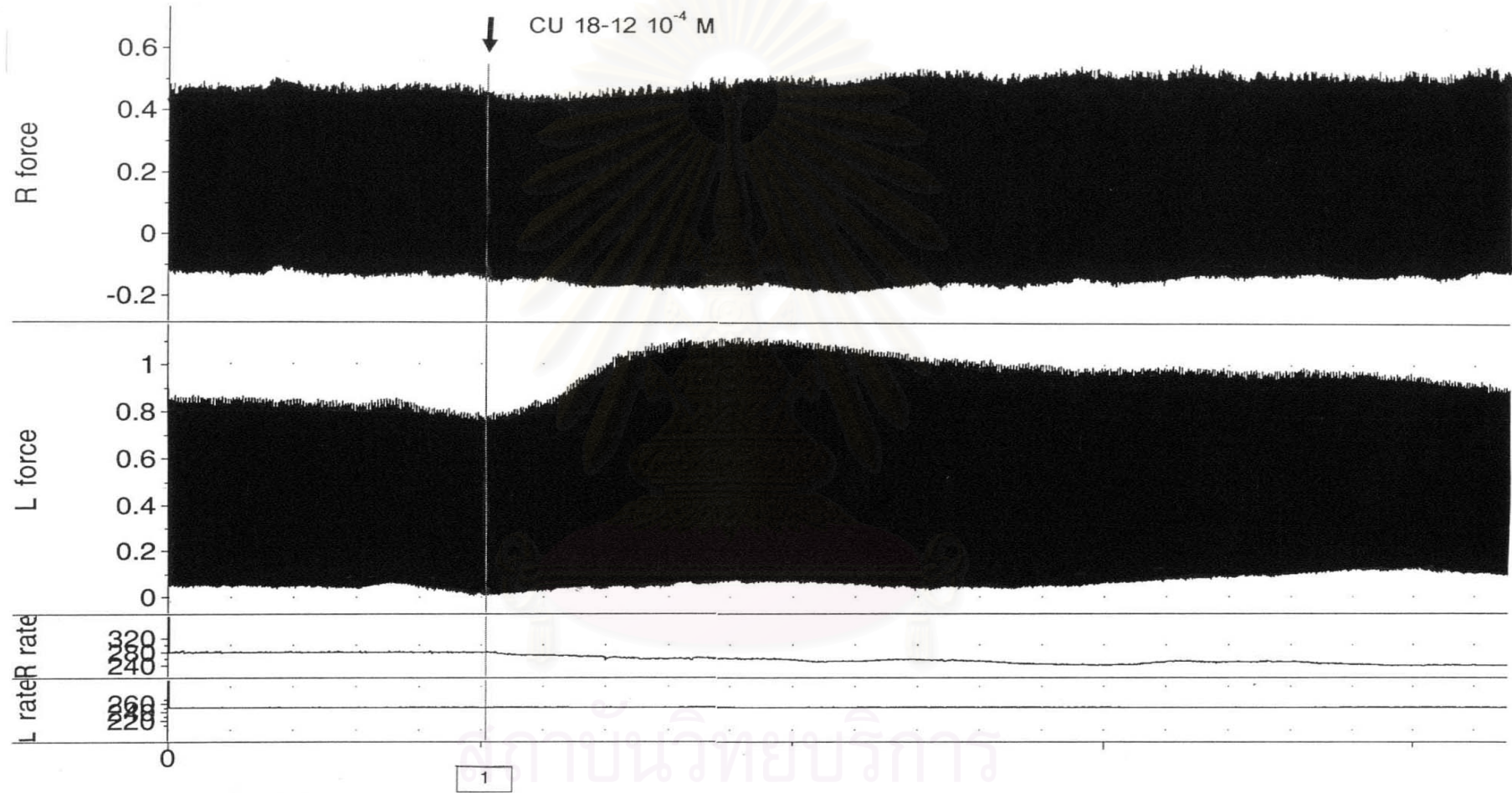
A



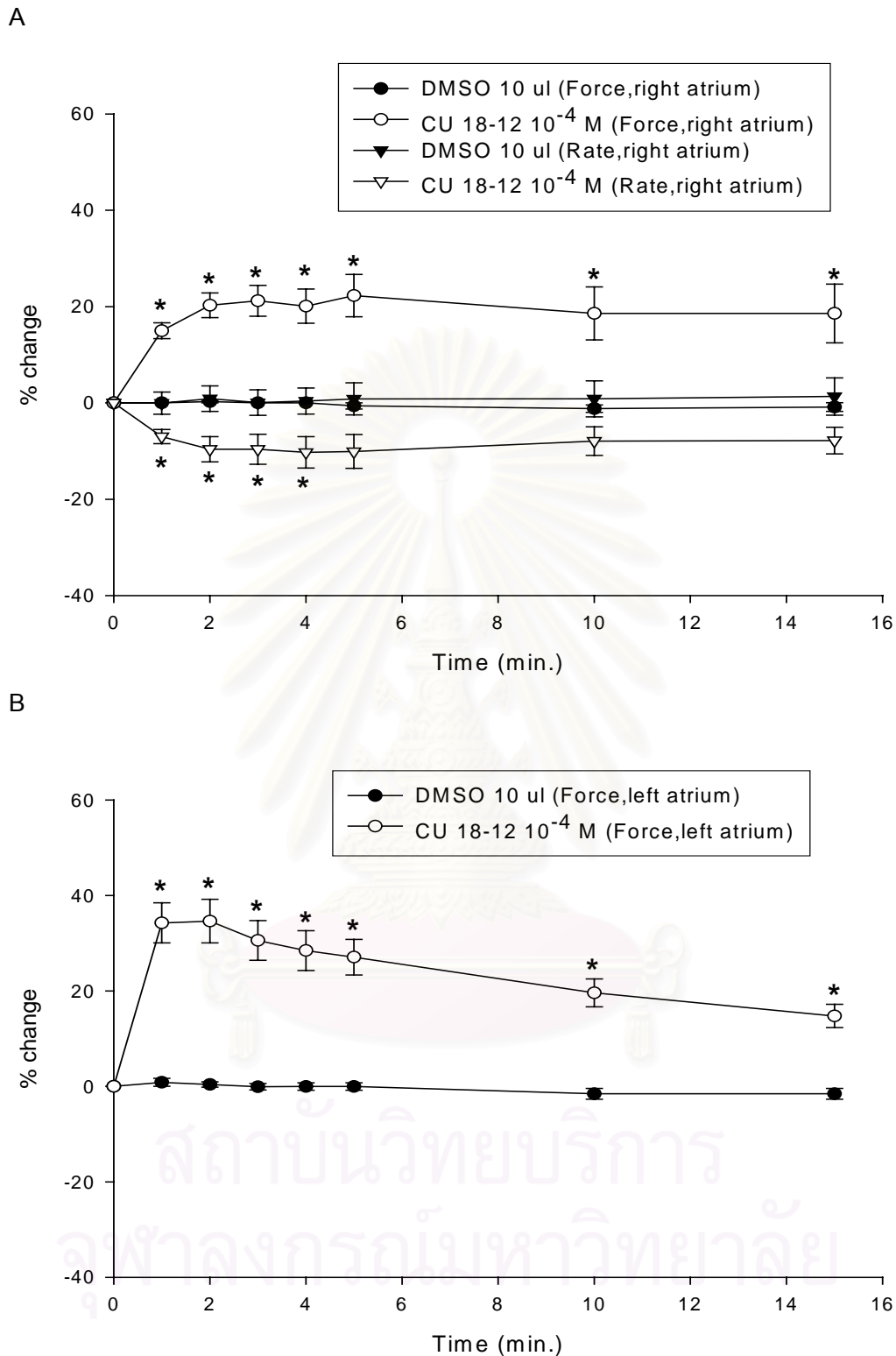
B



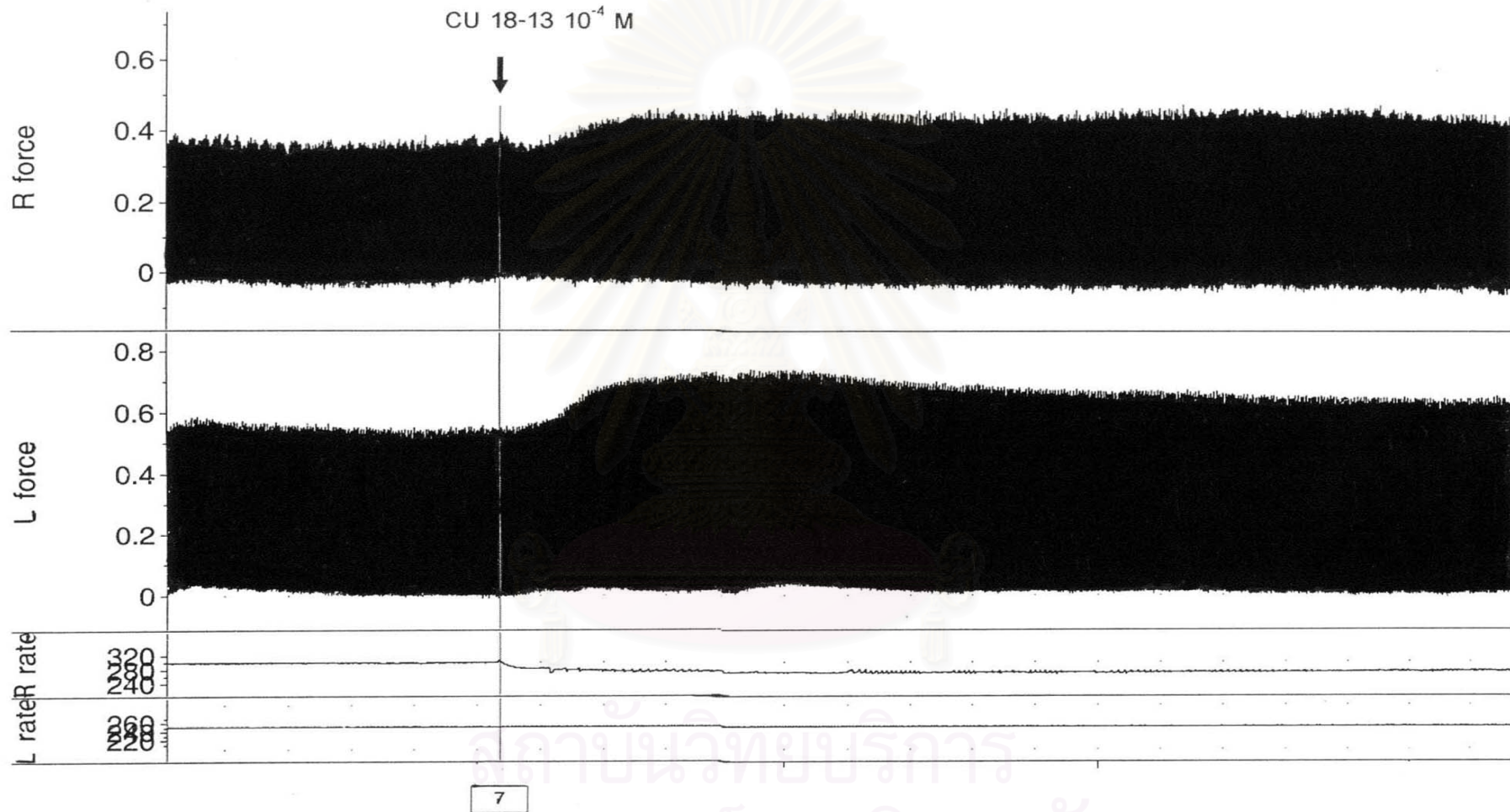
กราฟที่ 1 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (A) และซ้าย (B) เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)



รูปที่ 16 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M

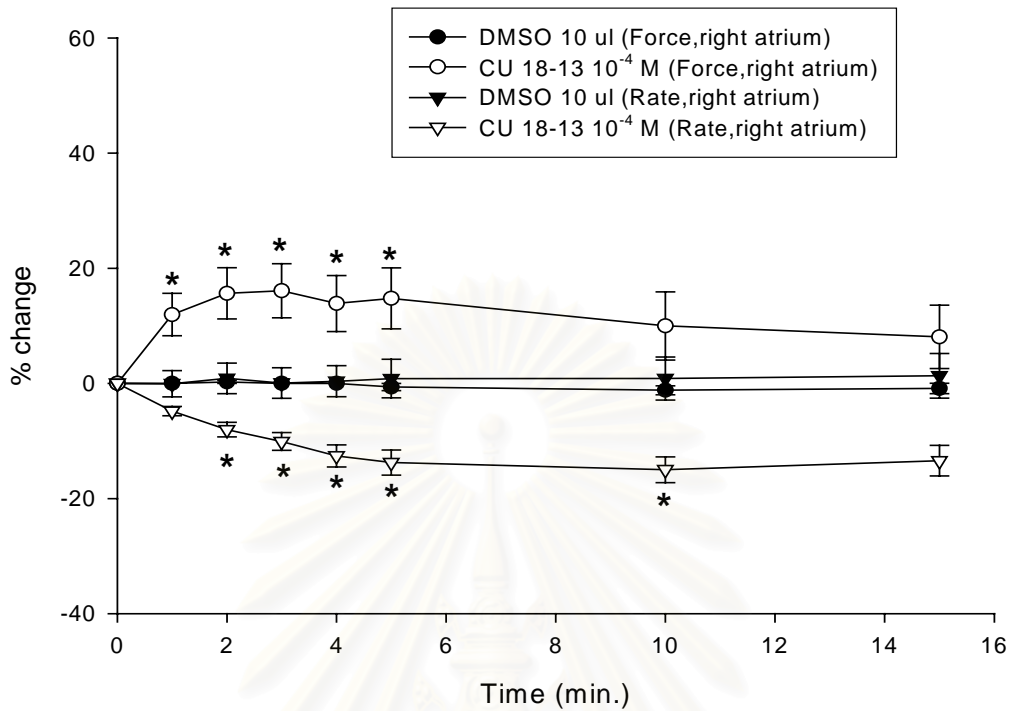


กราฟที่ 2 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (A) และซ้าย (B) เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-12 ขนาด 10⁻⁴ M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

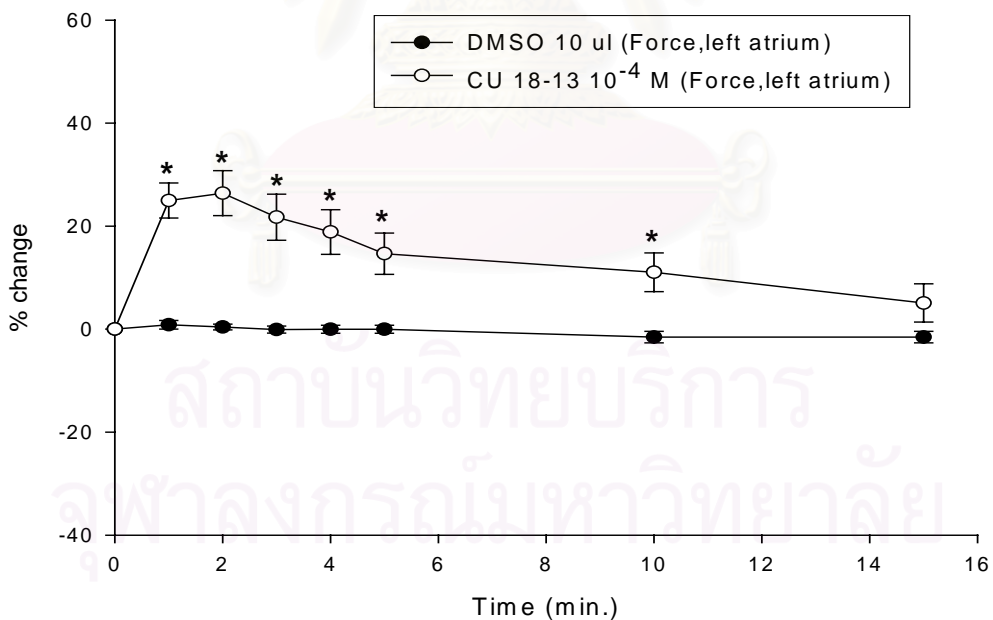


รูปที่ 17 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M

A



B



กราฟที่ 3 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (A) และซ้าย (B) เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-13 ขนาด 10⁻⁴ M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

เล็กน้อยในนาที่ที่ 10 และ 15 (-7.93 ± 2.98 % และ -7.81 ± 2.78 % ตามลำดับ) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1-4 ดังแสดงในรูป 16 กราฟที่ 2 ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก (14.98 ± 1.65 %) และเพิ่มขึ้นอีกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (22.28 ± 4.41 %) ในนาที่ที่ 5 จากนั้นแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะค่อยๆลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (18.57 ± 6.11 %) ในนาที่ที่ 15 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1-5 ,10 และ 15 ดังแสดงในรูป 16 กราฟที่ 2 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นทันทีและมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 (34.62 ± 4.57 %) จากนั้นจะลดลงเรื่อยๆจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (14.75 ± 2.44 %) ในนาที่ที่ 15 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1-5 ,10 และ 15 ดังแสดงในรูป 16 กราฟที่ 2

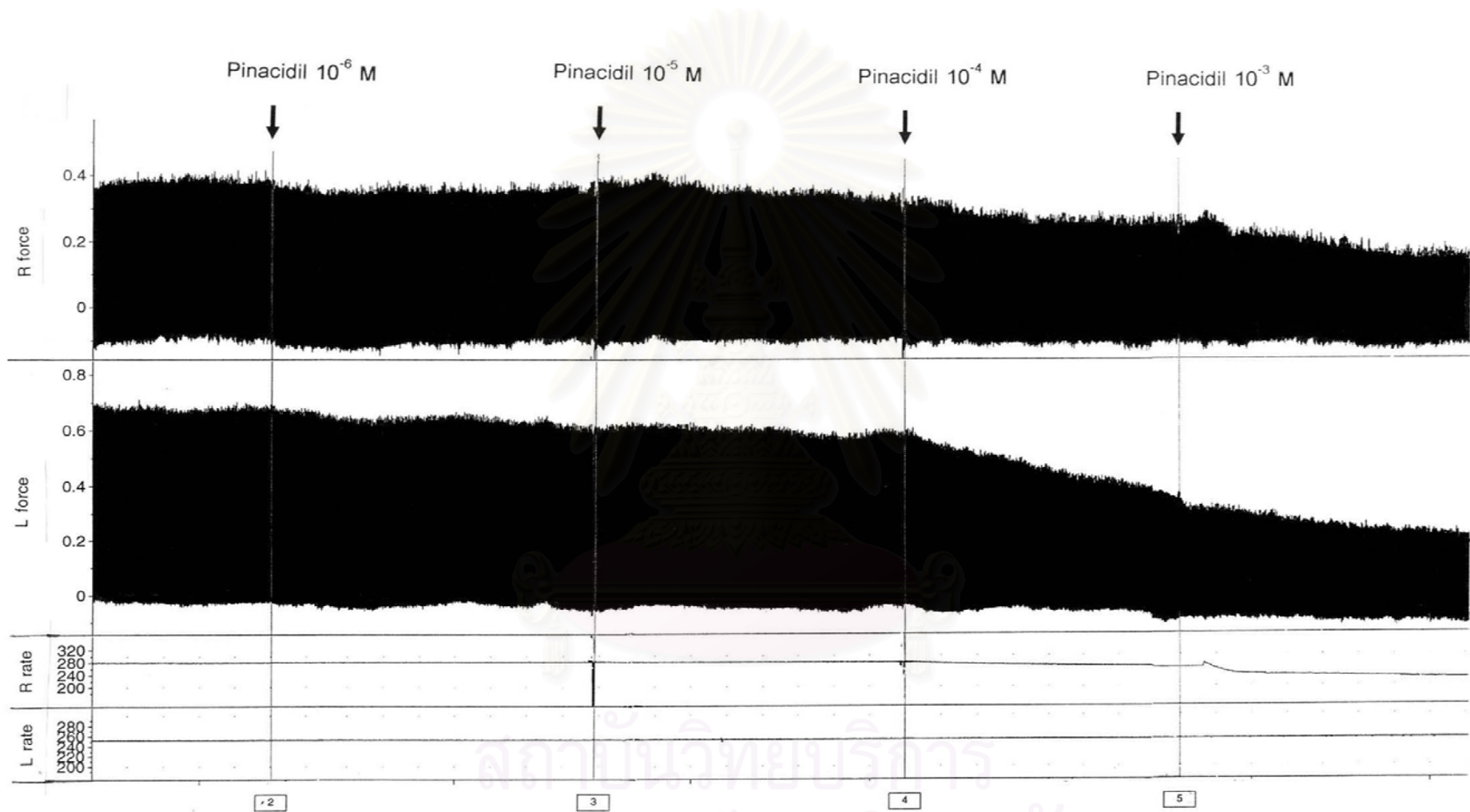
เมื่อให้สารสังเคราะห์ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงเรื่อยๆตั้งแต่นาที่แรก (-4.81 ± 0.80 %) จนถึงนาที่ที่ 15 (-13.41 ± 2.68 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 2-5 และ 10 ดังแสดงในรูป 17 กราฟที่ 3 ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก (11.96 ± 3.69 %) และเพิ่มขึ้นอีกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (16.10 ± 4.68 %) ในนาที่ที่ 3 หลังจากนั้นจะค่อยๆลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาที่ที่ 15 (8.07 ± 5.50 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1-5 ดังแสดงในรูป 17 กราฟที่ 3 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นทันทีและมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 (26.40 ± 4.36 %) จากนั้นจะลดลงเรื่อยๆจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (5.07 ± 3.72 %) ในนาที่ที่ 15 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1-5 และ 10 ดังแสดงในรูป 17 กราฟที่ 3

จากผลการทดลอง สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 , CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายและไม่ทำให้เกิด cardiac arrhythmias ดังนั้นในการทดลองต่อไปจึงเลือกใช้สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13)ขนาด 10^{-4} M เป็นตัวเปรียบเทียบ (control)

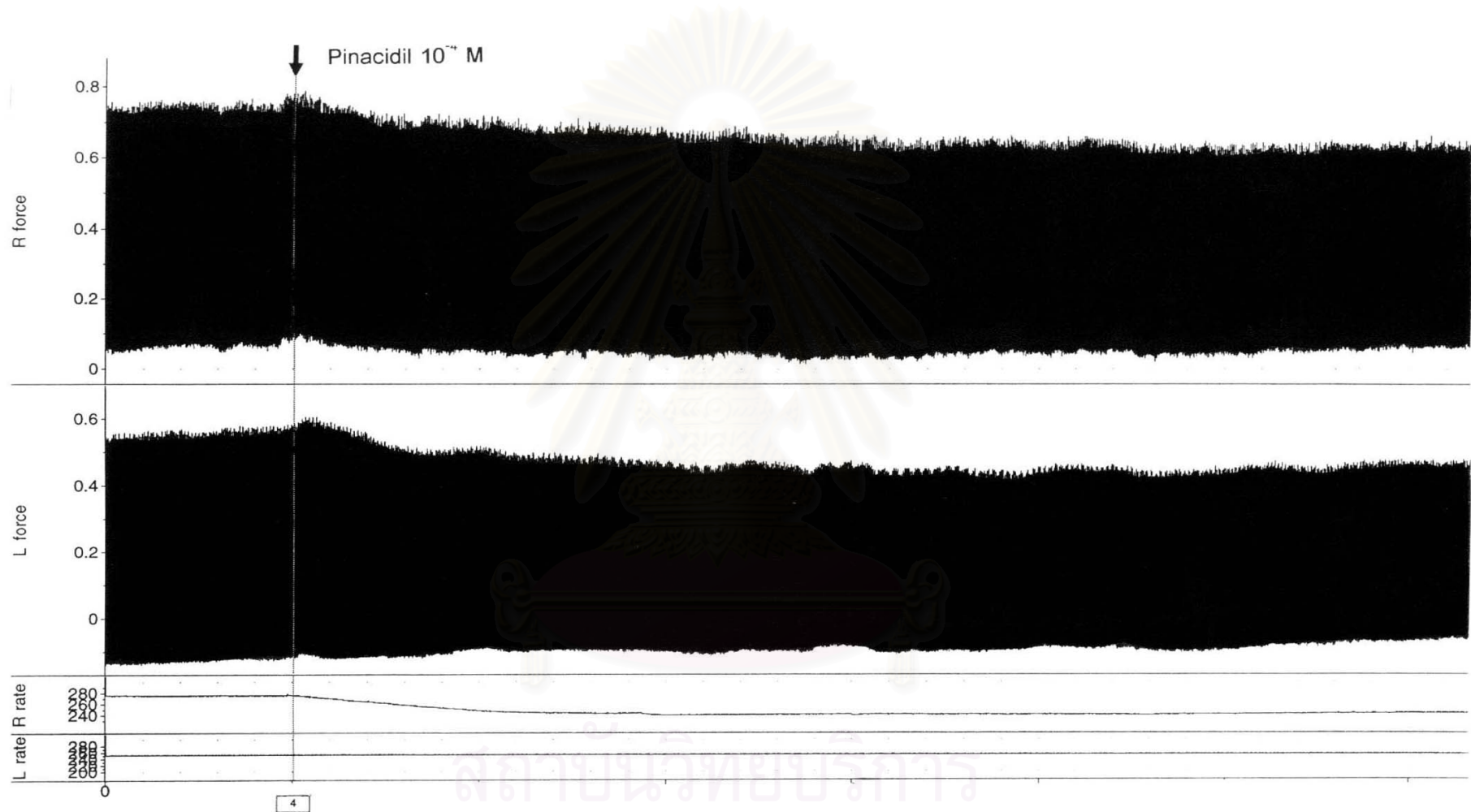
1.3 ผลของ pinacidil , TEA , glibenclamide และ verapamil ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

1.3.1 ผลการศึกษา cumulative dose ของ pinacidil และผลของ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

จากการทดลองเมื่อให้ pinacidil แบบสะสม ขนาด 10^{-6} M ถึง 10^{-3} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงเรื่อยๆตามความเข้มข้น (0.07 ± 1.08 % , -1.44 ± 1.06 % , $-8.77 \pm$

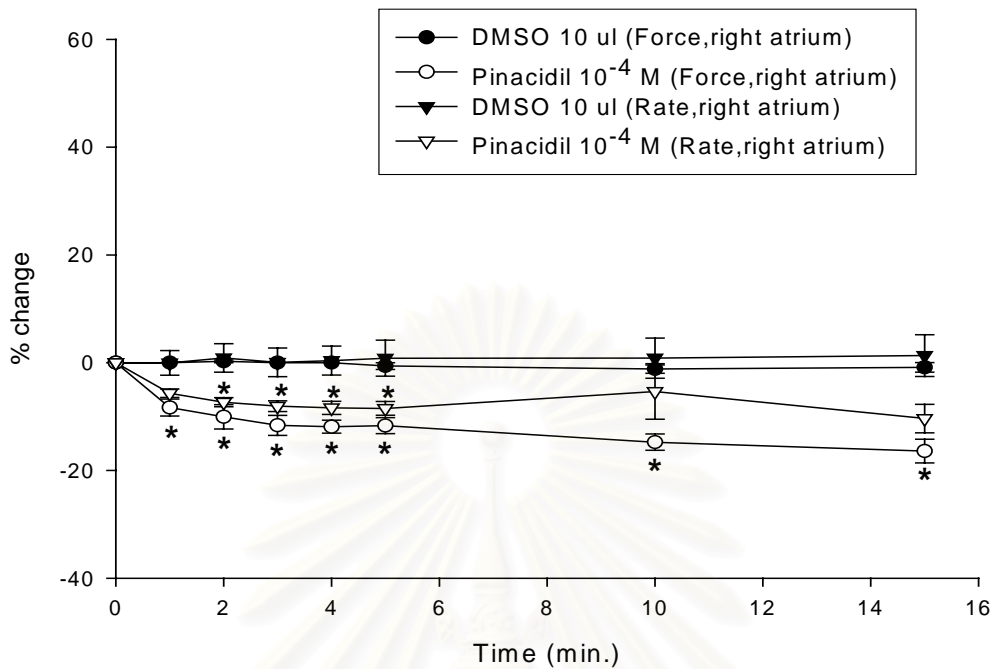


รูปที่ 18 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil แบบสะสมขนาด 10^{-6} M – 10^{-3} M

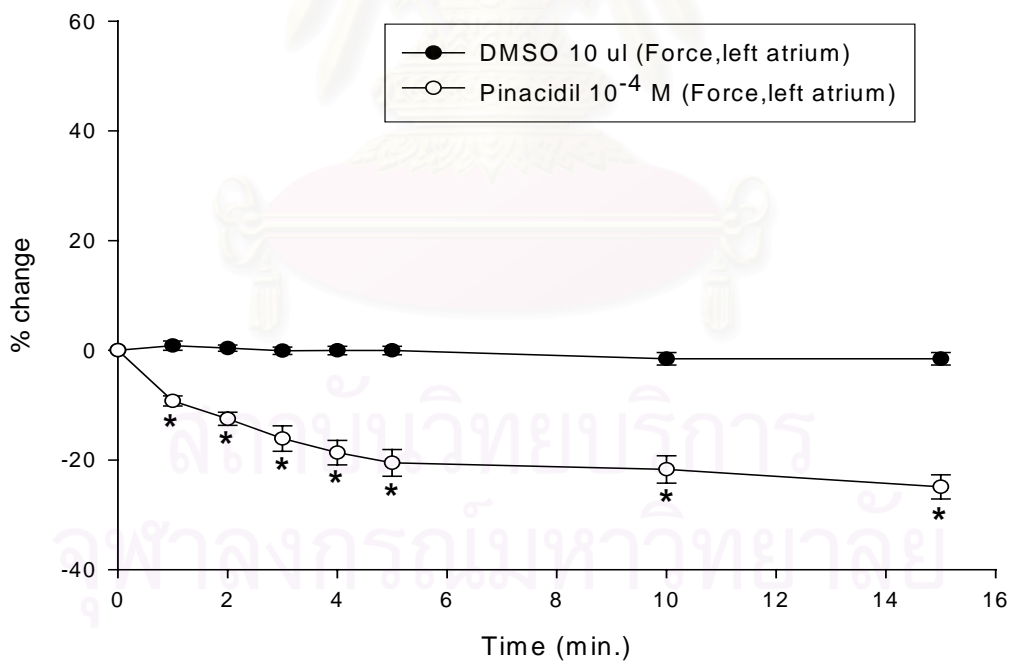


รูปที่ 19 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M

A



B



กราฟที่ 4 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (A) และซ้าย (B) เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10⁻⁴ M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

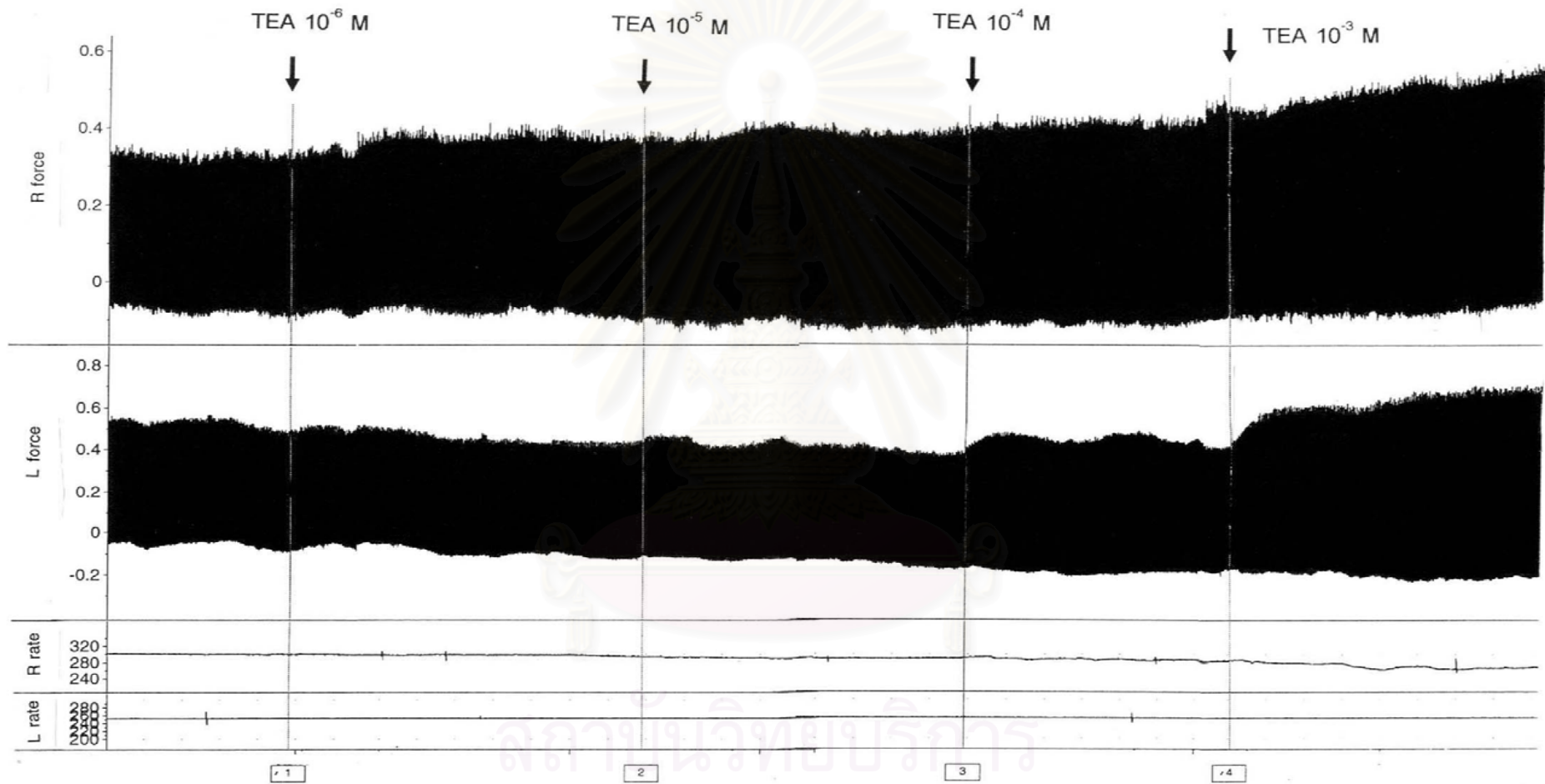
1.37 % และ -22.41 ± 3.46 % ตามลำดับ) เช่นเดียวกับแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ลดลงเรื่อยๆตามความเข้มข้น เมื่อให้ขนาด 10^{-6} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายลดลง (3.78 ± 0.44 % และ -5.64 ± 0.74 % ตามลำดับ) เมื่อให้ขนาด 10^{-5} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายลดลง (-9.44 ± 1.54 % และ -11.71 ± 1.33 % ตามลำดับ) และเมื่อเพิ่มขนาด 10^{-4} M และ 10^{-3} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายยังคงลดลง (-18.16 ± 2.61 % , -22.50 ± 3.45 % และ -25.14 ± 7.45 % , -36.66 ± 3.86 %ตามลำดับ) ดังแสดงในรูป 18

เมื่อให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-5.66 ± 0.79 %) จนถึงนาทีที่ 15 (-10.36 ± 2.63 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 2-5 ดังแสดงในรูป 19 กราฟที่ 4 เช่นเดียวกับแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-8.31 ± 1.58 % และ -9.23 ± 0.93 % ตามลำดับ) และค่อยๆลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาทีที่ 15 (-16.40 ± 2.19 % และ -24.90 ± 2.22 %ตามลำดับ) ซึ่งแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ลดลงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1-5 , 10 และ 15 ดังแสดงในรูป 19 กราฟที่ 4 จากผลการทดลองพบว่า pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นขนาดที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่เหมาะสมและไม่ทำให้เกิด cardiac arrhythmias จึงนำมาใช้ในการทำการศึกษาคือต่อไป

1.3.2 ผลการศึกษา cumulative dose ของ TEA และผลของ TEA ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ TEA แบบสะสม ขนาด 10^{-6} M ถึง 10^{-3} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเมื่อให้ขนาด 10^{-6} M ถึง 10^{-5} M (0.05 ± 0.39 % และ 0.87 ± 0.54 %ตามลำดับ) แต่เมื่อให้ขนาด 10^{-4} M และ 10^{-3} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวากลับลดลง (-0.13 ± 1.07 %และ -6.94 ± 2.13 % ตามลำดับ) ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้น เมื่อให้ขนาด 10^{-6} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเพิ่มขึ้น (7.69 ± 1.31 % และ 5.44 ± 0.98 % ตามลำดับ) เมื่อให้ขนาด 10^{-5} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเพิ่มขึ้น (9.73 ± 1.40 % และ 7.33 ± 1.12 % ตามลำดับ) และเมื่อเพิ่มขนาด 10^{-4} M และ 10^{-3} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายยังคงเพิ่มขึ้น (19.66 ± 1.11 % , 16.53 ± 1.58 % และ 29.63 ± 3.12 % , 23.82 ± 2.31 %ตามลำดับ) ดังแสดงในรูป 20

เมื่อให้ TEA ขนาด 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงเรื่อยๆตั้งแต่นาทีแรก (-2.66 ± 1.53 %) จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาทีที่ 15 (-4.13 ± 2.30 %)ซึ่งแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับDMSO ดังแสดงในรูป 21 กราฟที่ 5 ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก(15.29 ± 2.38 %)และเพิ่มขึ้นอีกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุด (16.79

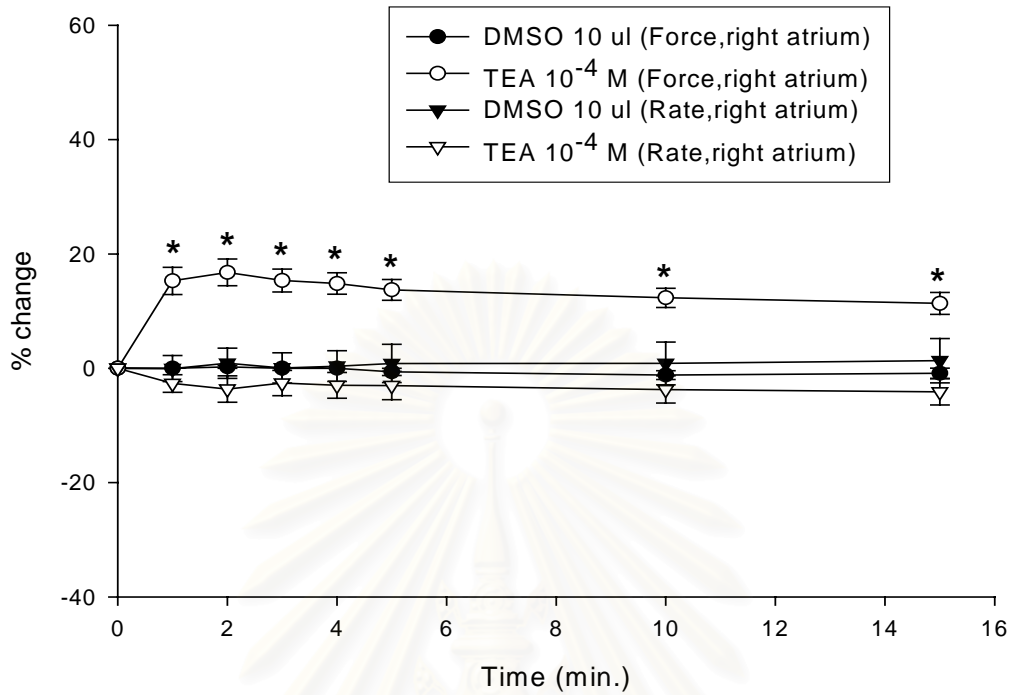


รูปที่ 20 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA แบบสะสมขนาด 10^{-6} M - 10^{-3} M

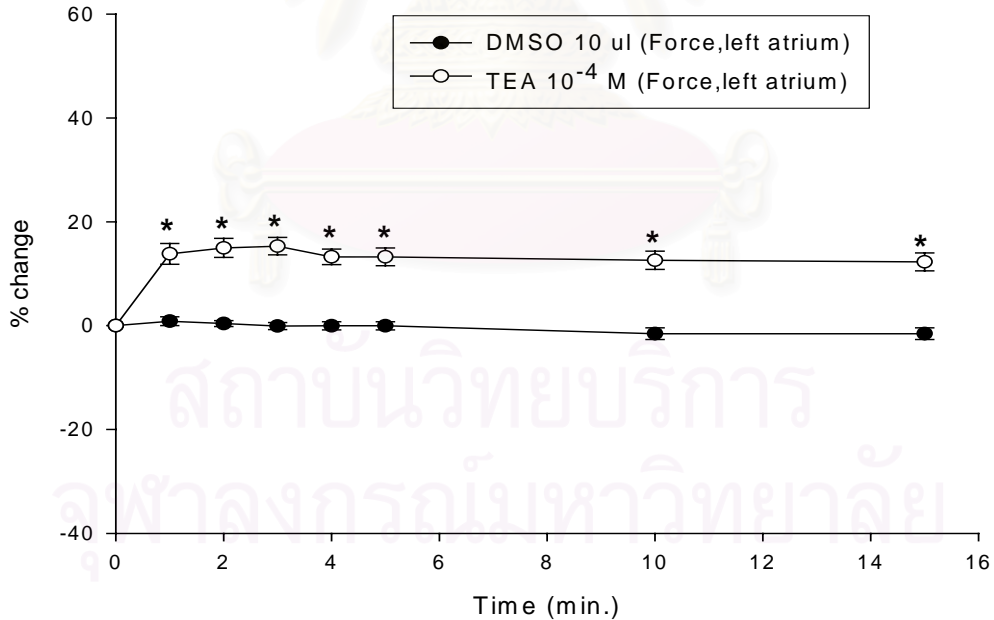


รูปที่ 21 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M

A



B



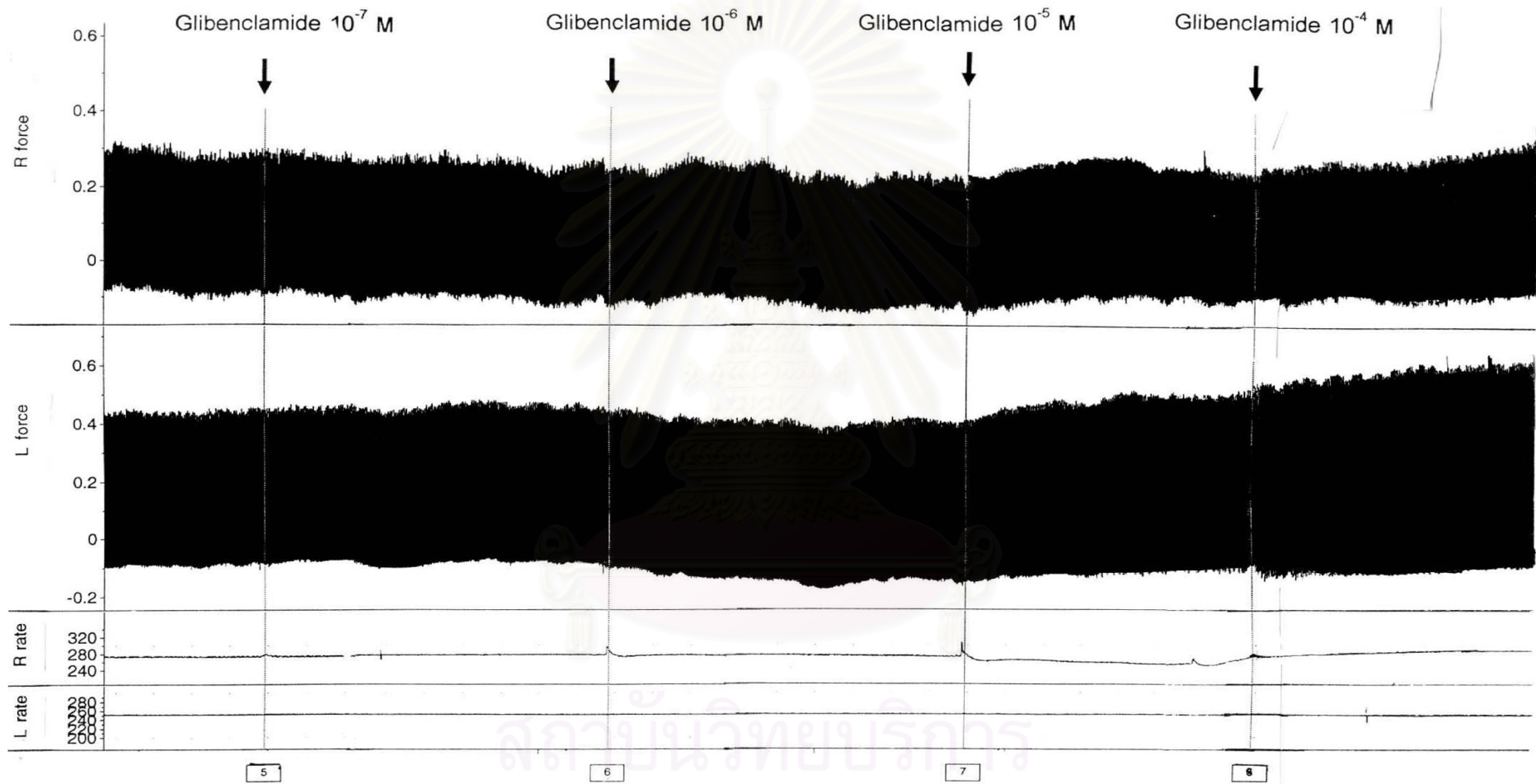
กราฟที่ 5 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (A) และซ้าย (B) เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10⁻⁴ M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

± 2.32 %) ในนาที่ที่ 2 หลังจากนั้นจะค่อยๆลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาที่ที่ 15 (11.35 ± 1.91 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1-5, 10 และ 15 ดังแสดงในรูป 21 กราฟที่ 5 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นทันทีและมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 3 (15.31 ± 1.68 %) จากนั้นจะลดลงเรื่อยๆจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุด (12.28 ± 1.73 %) ในนาที่ที่ 15 ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1-5, 10 และ 15 ดังแสดงในรูป 21 กราฟที่ 5 จากผลการทดลองพบว่า TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นขนาดที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่เหมาะสมและไม่ทำให้เกิด cardiac arrhythmias จึงนำมาใช้ในการทำการศึกษาต่อไป

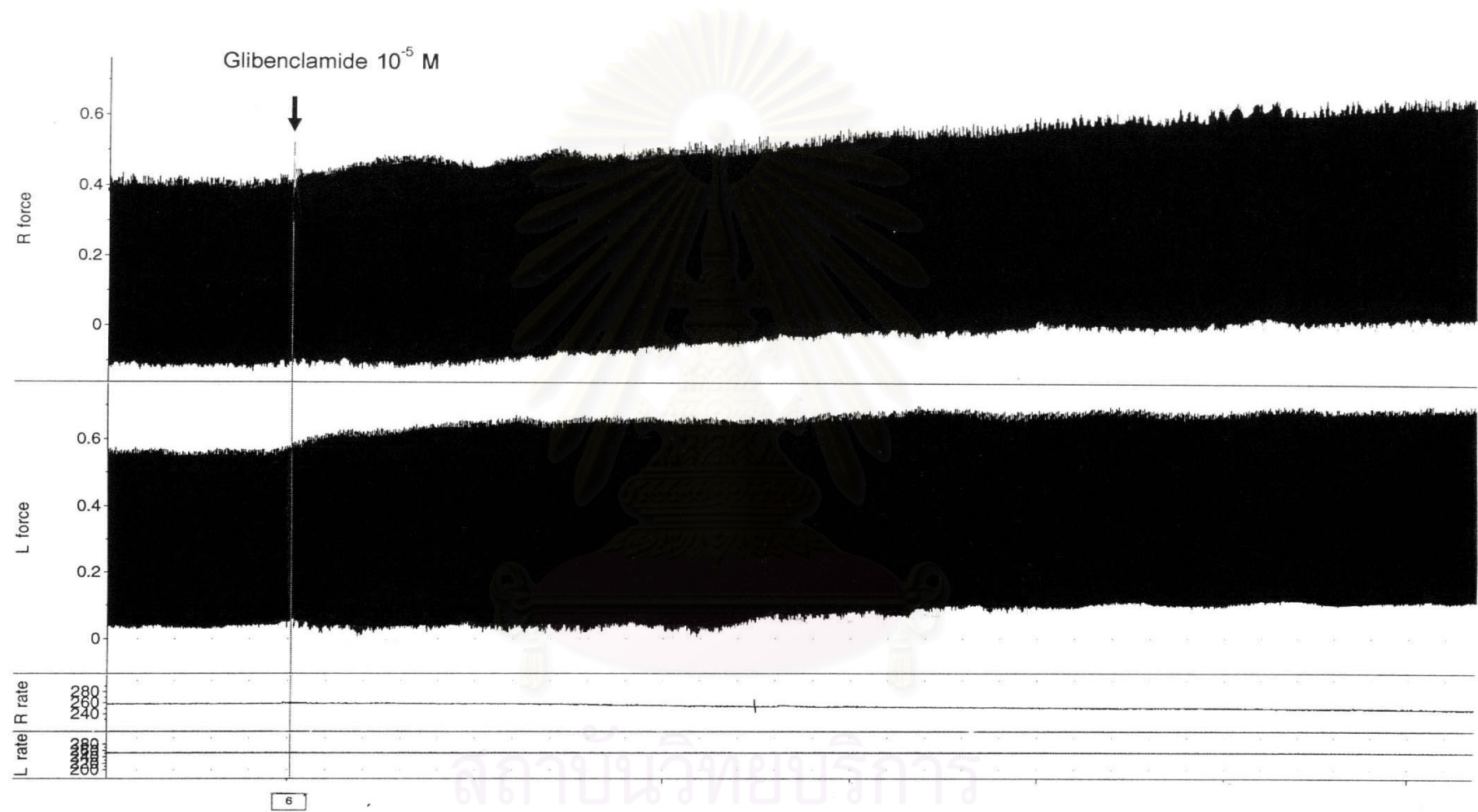
1.3.3 ผลการศึกษา cumulative dose ของ glibenclamide และผลของ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ glibenclamide แบบสะสม ขนาด 10^{-7} M ถึง 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงเรื่อยๆตามความเข้มข้น (-0.93 ± 0.59 %, -0.96 ± 0.77 %, -1.60 ± 1.02 % และ -8.66 ± 1.02 % ตามลำดับ) ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้น เมื่อให้ขนาด 10^{-7} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเพิ่มขึ้น (2.69 ± 1.89 % และ 2.66 ± 0.93 % ตามลำดับ) เมื่อให้ขนาด 10^{-6} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเพิ่มขึ้น (2.96 ± 1.68 % และ 5.22 ± 0.92 % ตามลำดับ) และเมื่อเพิ่มขนาด 10^{-5} M และ 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายยังคงเพิ่มขึ้น (11.27 ± 2.05 % , 11.18 ± 2.31 % และ 16.43 ± 2.80 % , 15.32 ± 2.64 % ตามลำดับ) ดังแสดงในรูป 22

เมื่อให้ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงเรื่อยๆตั้งแต่นาทีแรก (-1.88 ± 1.31 %) จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาที่ที่ 15 (-4.84 ± 2.08 %) ซึ่งแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ดังแสดงในรูป 23 กราฟที่ 6 ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก (9.08 ± 1.53 % และ 10.74 ± 1.04 % ตามลำดับ) และเพิ่มขึ้นอีกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 (11.63 ± 1.15 % และ 11.38 ± 1.29 % ตามลำดับ) หลังจากนั้นจะค่อยๆลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาที่ที่ 15 (6.80 ± 0.90 % และ 7.10 ± 1.38 % ตามลำดับ) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1-5, 10 และ 15 ดังแสดงในรูป 23 กราฟที่ 6 จากผลการทดลองพบว่า glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นขนาดที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่เหมาะสมและไม่ทำให้เกิด cardiac arrhythmias จึงนำมาใช้ในการทำการศึกษาต่อไป

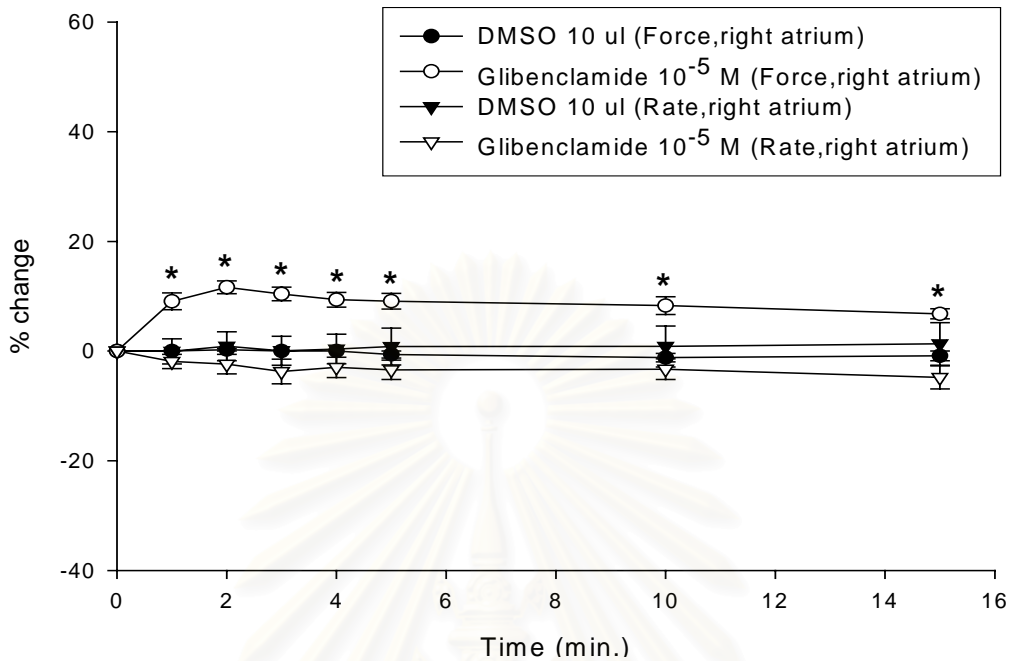


รูปที่ 22 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide แบบสะสมขนาด 10^{-7} M – 10^{-4} M

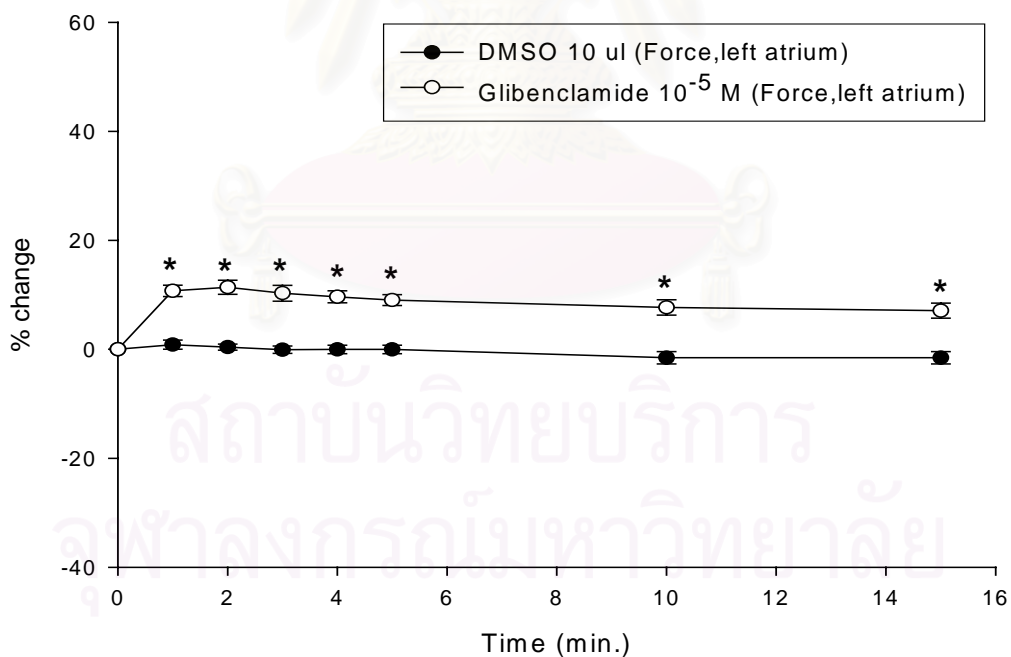


รูปที่ 23 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M

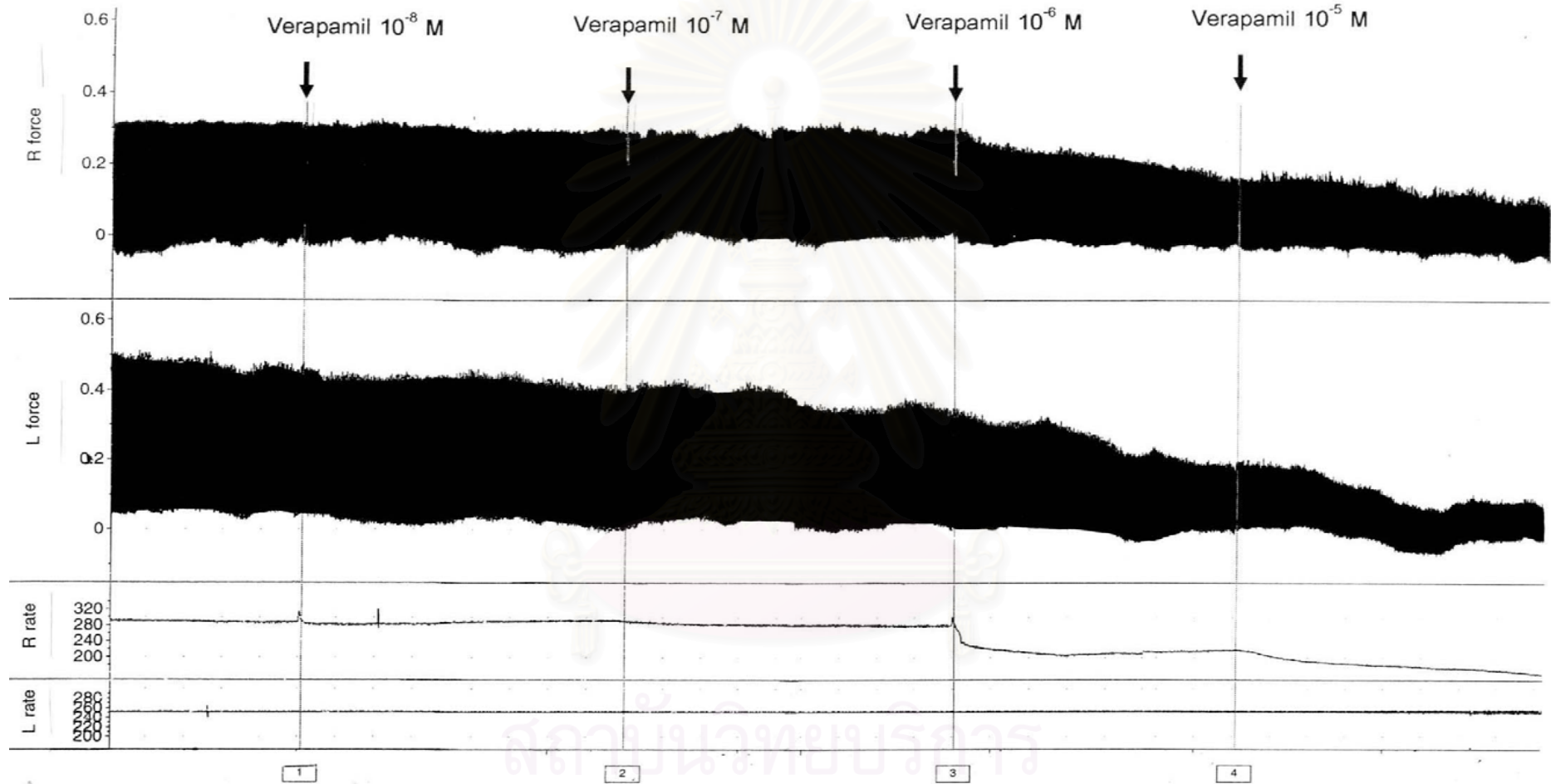
A



B



กราฟที่ 6 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (A) และซ้าย (B) เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10⁻⁵ M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

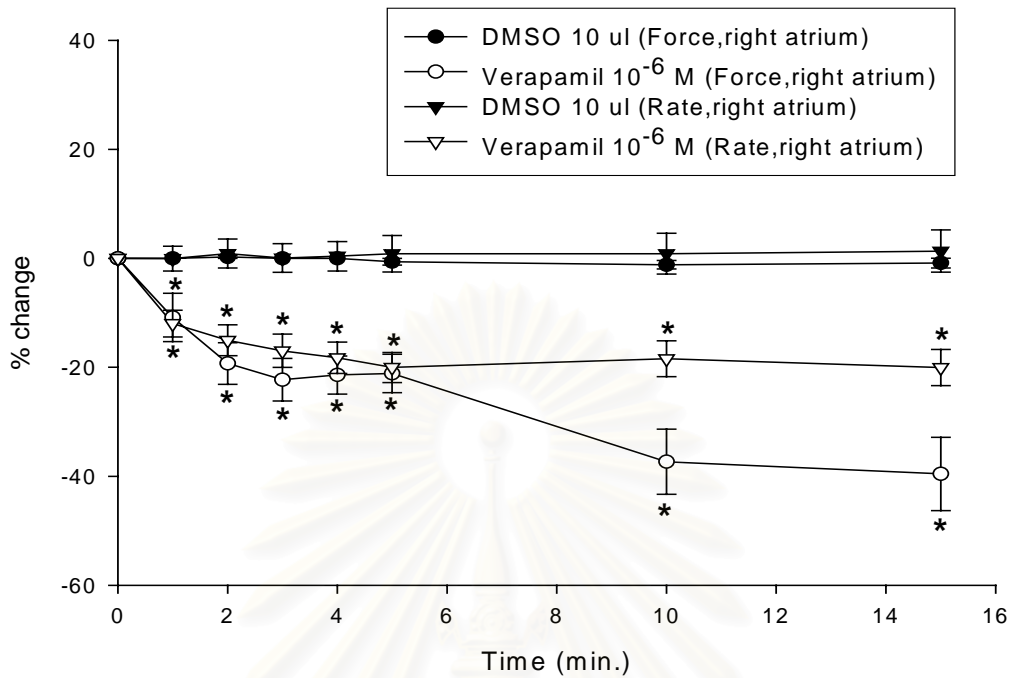


รูปที่ 24 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ verapamil แบบสะสมขนาด 10^{-8} M – 10^{-5} M

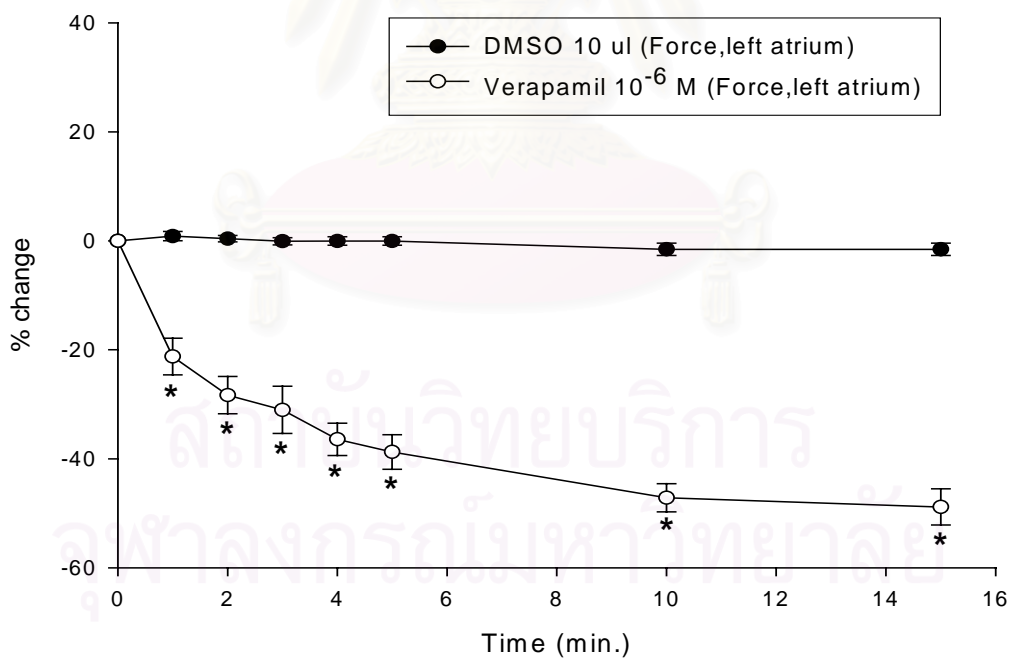


รูปที่ 25 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ verapamil ขนาด 10⁻⁶ M

A



B



กราฟที่ 7 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (A) และซ้าย (B) เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10⁻⁶ M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

1.3.4 ผลการศึกษา cumulative dose ของ verapamil และผลของ verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

จากการทดลองเมื่อให้ verapamil แบบสะสม ขนาด 10^{-8} M ถึง 10^{-5} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงเรื่อยๆตามความเข้มข้น (-2.52 ± 1.40 %, -8.11 ± 2.28 %, -16.79 ± 3.42 % และ -36.20 ± 2.72 % ตามลำดับ) เช่นเดียวกับแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ลดลงเรื่อยๆตามความเข้มข้น เมื่อให้ขนาด 10^{-8} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายลดลง (-3.61 ± 2.28 % และ -10.17 ± 1.52 % ตามลำดับ) เมื่อให้ขนาด 10^{-7} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายลดลง (-17.53 ± 2.07 % และ -18.84 ± 1.65 % ตามลำดับ) และเมื่อเพิ่มขนาด 10^{-6} M และ 10^{-5} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายยังคงลดลง (-32.00 ± 4.08 % , -49.32 ± 5.16 % และ -65.10 ± 3.10 % , -75.61 ± 4.49 % ตามลำดับ) ดังแสดงในรูป 24

เมื่อให้ verapamil ขนาด 10^{-6} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-11.97 ± 2.45 %) จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาทีที่ 15 (-20.04 ± 3.32 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1-5 , 10 และ 15 ดังแสดงในรูป 25 กราฟที่ 7 เช่นเดียวกับแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-10.85 ± 4.44 % และ -21.24 ± 3.37 % ตามลำดับ) และค่อยๆลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาทีที่ 15 (-39.56 ± 6.72 % และ -48.83 ± 3.32 % ตามลำดับ) ซึ่งแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ลดลงมีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1-5 , 10 และ 15 ดังแสดงในรูป 25 กราฟที่ 7 จากผลการทดลองพบว่า verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นขนาดที่มีผลต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่เหมาะสมและไม่ทำให้เกิด cardiac arrhythmias จึงนำมาใช้ในการทำการศึกษาคต่อไป

2. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ต่อการทำงานของหัวใจผ่าน \square - adrenoceptor

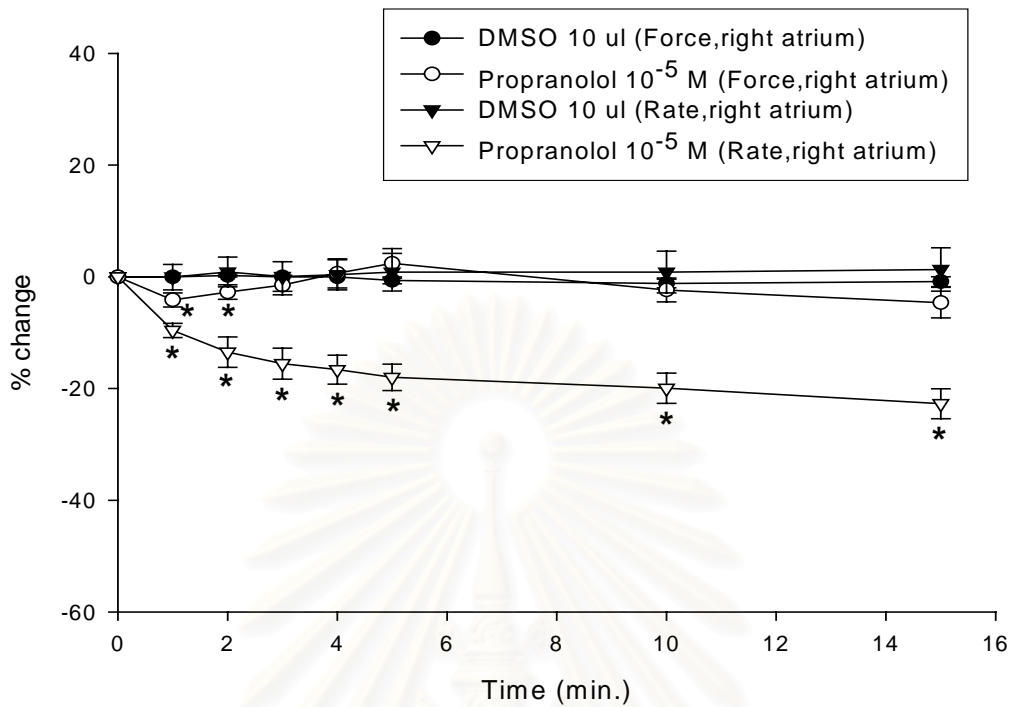
2.1 ผลของ propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-9.59 ± 1.28 %) จนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาทีที่ 15 (-22.71 ± 2.67 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1-5 , 10 และ 15 ดังแสดงในรูป 26 กราฟที่ 8 ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาลดลงทันทีในนาทีแรก (-4.14 ± 1.25 %) และค่อยๆเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 5 (2.42 ± 2.64 %) หลังจากนั้นแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาทีที่ 15 (-4.61 ± 2.74 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาทีที่ 1-2 ดังแสดงในรูป 26 กราฟที่ 8 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M จะลดลงทันทีในนาที

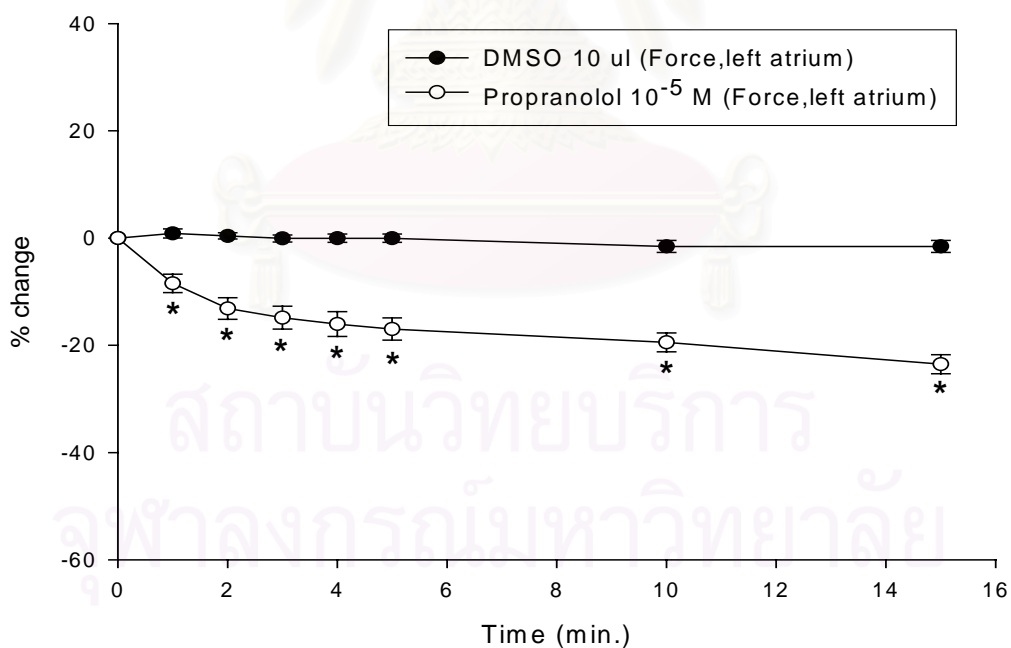


รูปที่ 26 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M

A



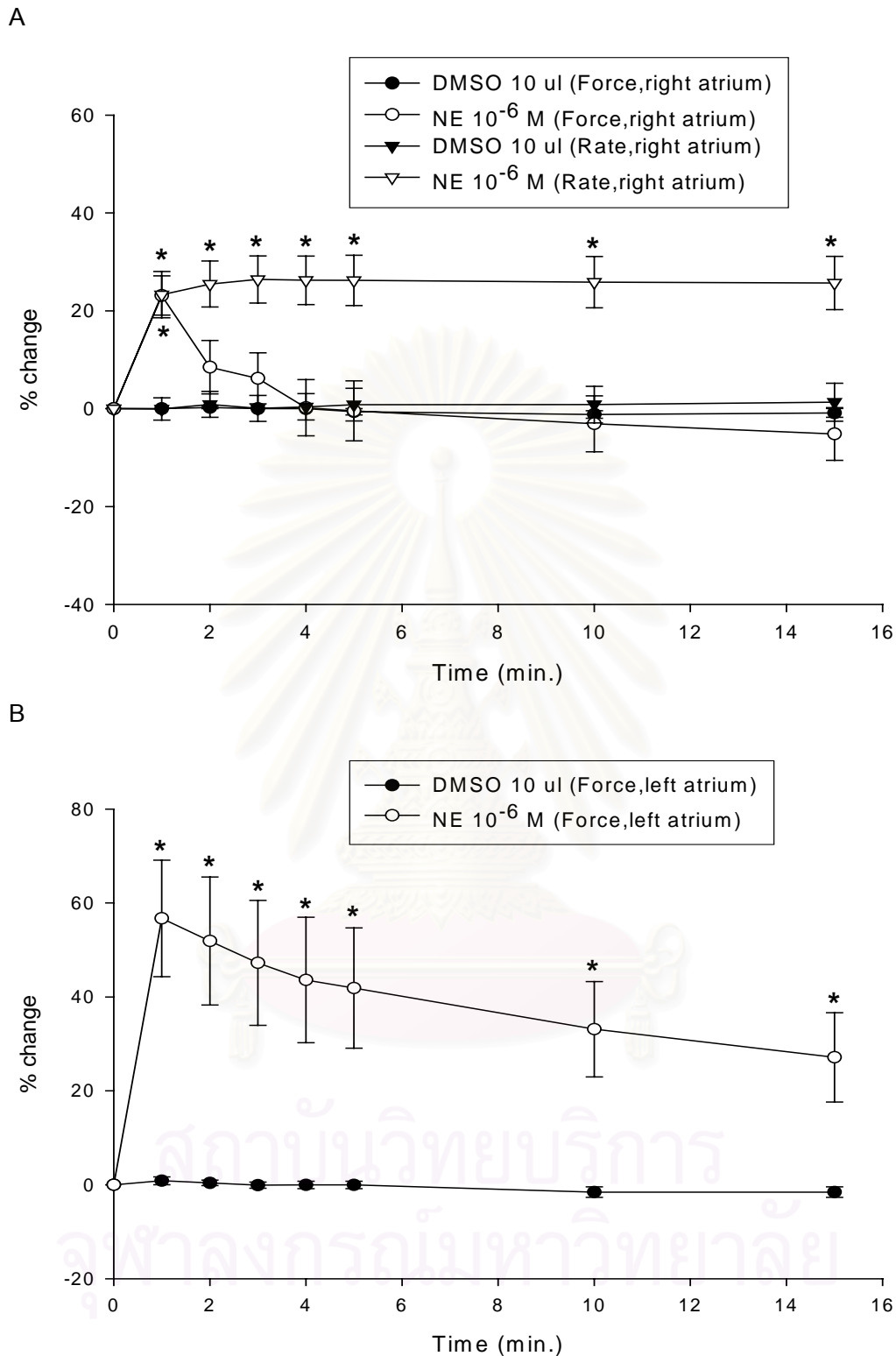
B



กราฟที่ 8 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (A) และซ้าย (B) เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)



รูปที่ 27 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ NE ขนาด 10^{-6} M



กราฟที่ 9 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (A) และซ้าย (B) เมื่อได้รับ DMSO ขนาด 10 μ l เปรียบเทียบความแตกต่างกับกลุ่มที่ได้รับ NE ขนาด 10^{-6} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8) เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มโดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

แรก (-8.45 ± 1.73 %) และมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาที่ที่ 15 (-23.52 ± 1.79 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1-5 ,10 และ 15 ดังแสดงในรูป 26 กราฟที่ 8

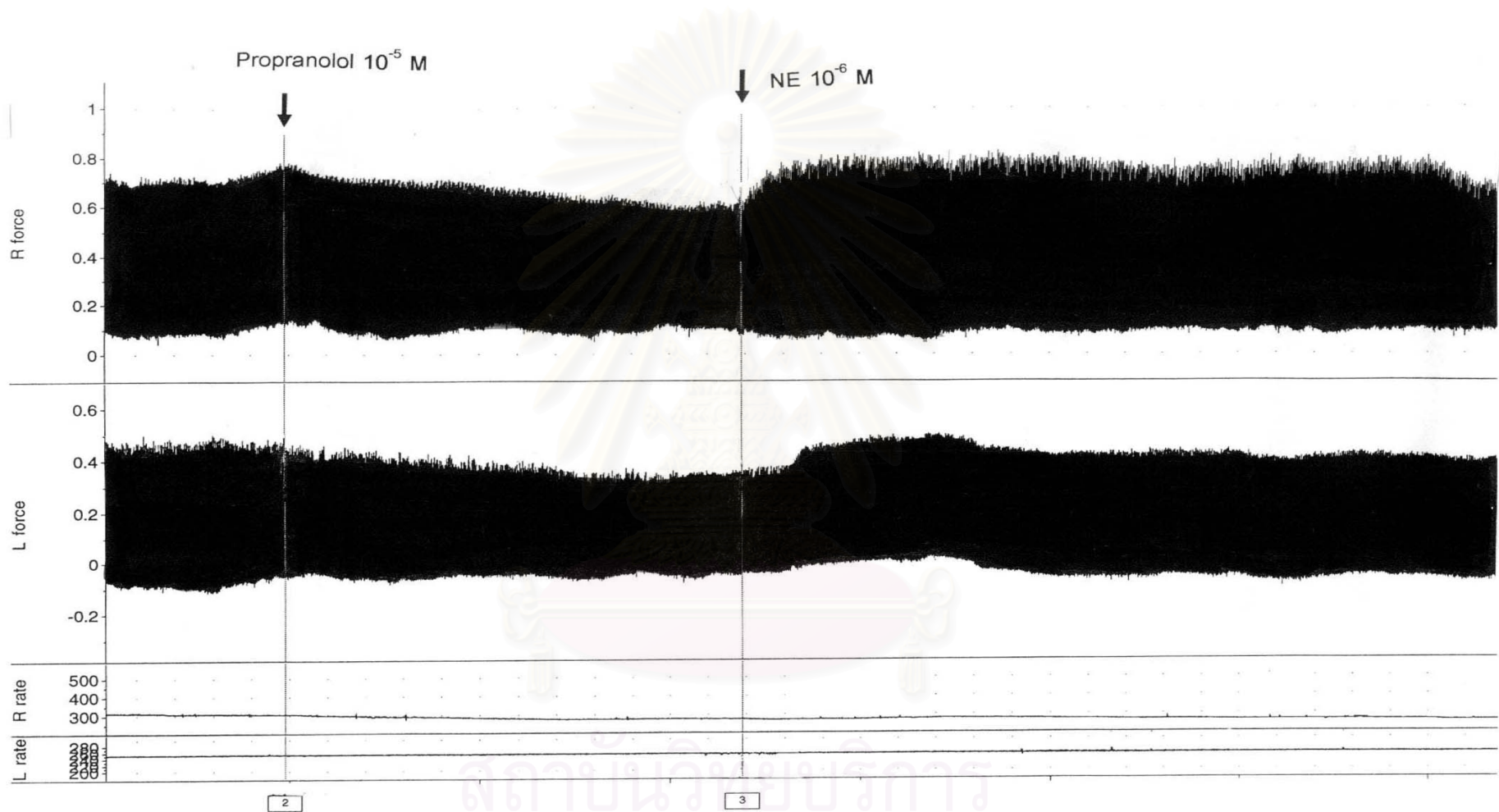
2.2 ผลของ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ NE ขนาด 10^{-6} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรก (23.30 ± 4.73 %) จนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 15 (25.70 ± 5.45 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1-5 ,10 และ 15 ดังแสดงในรูป 27 กราฟที่ 9 ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นสูงสุดทันทีในนาที่แรก (23.14 ± 4.01 %) หลังจากนั้นจะค่อยๆลดลงจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาที่ที่ 15 (-5.15 ± 5.38 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1 ดังแสดงในรูป 27 กราฟที่ 9 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายหลังได้รับ NE ขนาด 10^{-6} M จะเพิ่มขึ้นทันทีและมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่แรก (56.71 ± 12.40 %) จากนั้นจะลดลงเรื่อยๆจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาที่ที่ 15 (27.14 ± 9.49 %) ซึ่งแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($P < 0.05$) ในนาที่ที่ 1-5 , 10 และ 15 ดังแสดงในรูป 27 กราฟที่ 9

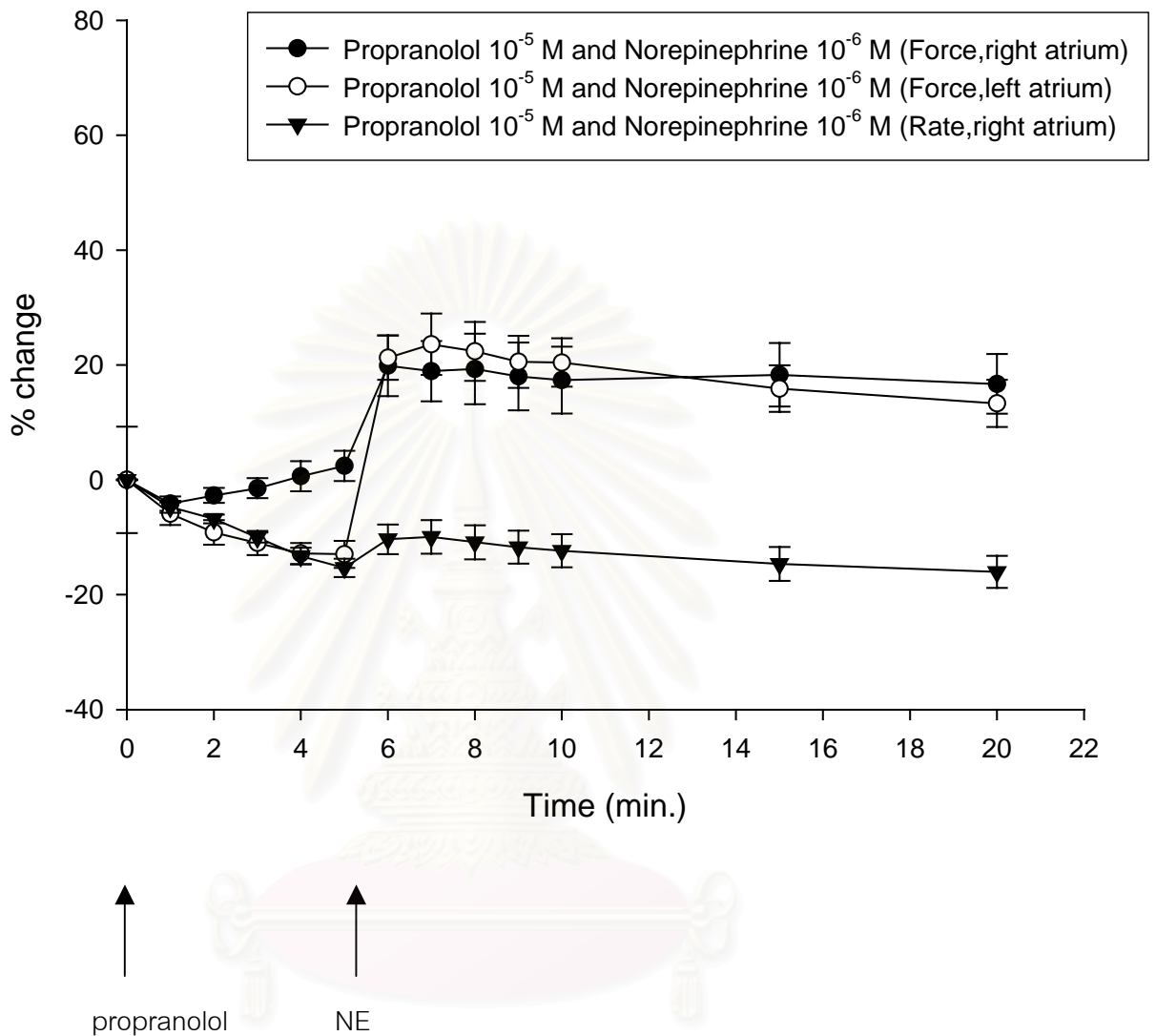
2.3 ผลของ norepinephrine ขนาด 10^{-6} M ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-4.71 ± 1.04 %) จนถึงนาที่ที่ 5 (-15.32 ± 1.60 %) และเมื่อให้ NE ขนาด 10^{-6} M ในช่วง 2 นาทีแรกอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นเล็กน้อย (-9.96 ± 2.91 %) และลดลงเรื่อยๆจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาที่ที่ 15 (-16.03 ± 2.80 %) ดังแสดงในรูปที่ 28 กราฟที่ 10,11 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาลดลงในนาที่แรก (-4.14 ± 1.25 %) ภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาที่ที่ 5 (2.42 ± 2.64 %) และเมื่อให้ NE ขนาด 10^{-6} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก (19.87 ± 5.29 %) จนถึงนาที่ที่ 15 (16.68 ± 5.20 %) ดังแสดงในรูปที่ 28 กราฟที่ 10,11 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M จะลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-5.90 ± 1.96 %) จนถึงนาที่ที่ 5 (-12.97 ± 2.35 %) และเมื่อให้ NE ขนาด 10^{-6} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก (15.63 ± 2.69 %) จนถึงนาที่ที่ 15 (10.46 ± 3.42 %) ดังแสดงในรูปที่ 28 กราฟที่ 10,12

จากการทดลองพบว่า propranolol ขนาด 10^{-5} M สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย NE ขนาด 10^{-6} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ NE เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 11,12

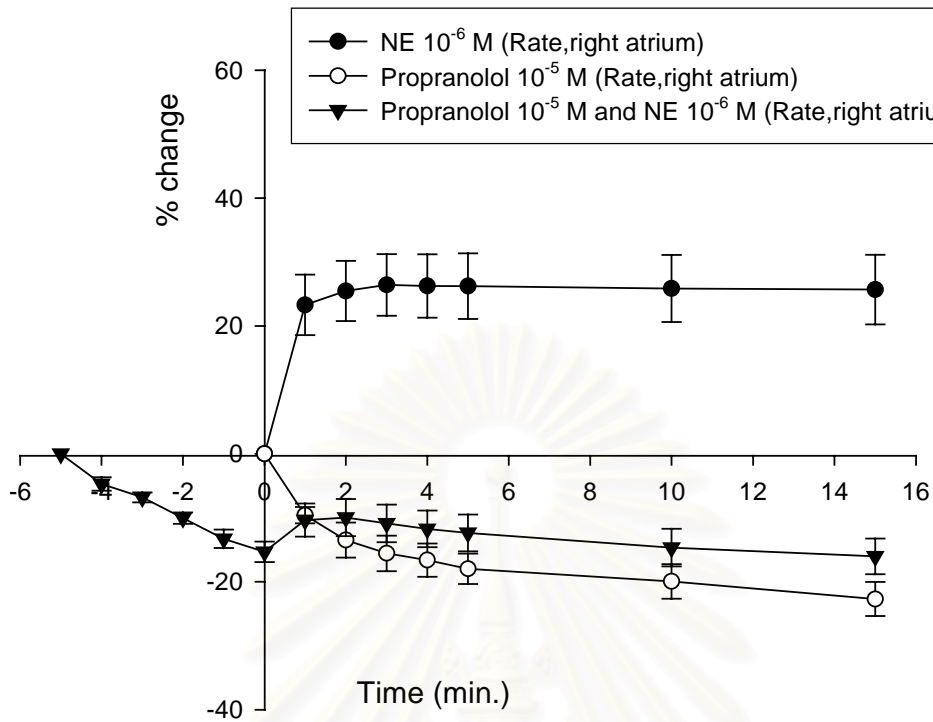


รูปที่ 28 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10⁻⁵ M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ NE ขนาด 10⁻⁶ M

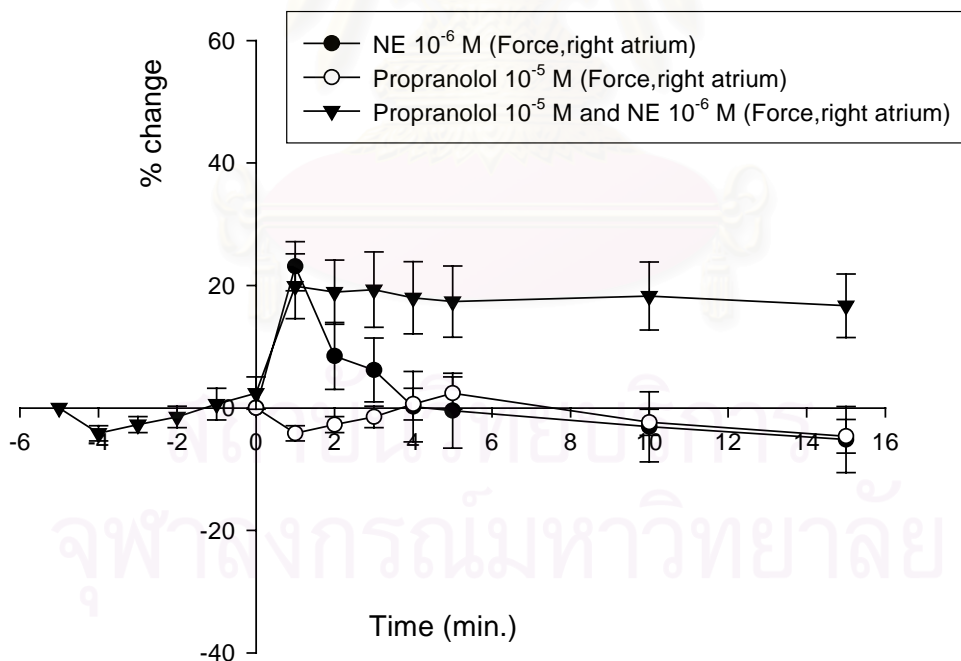


กราฟที่ 10 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ NE ขนาด 10^{-6} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

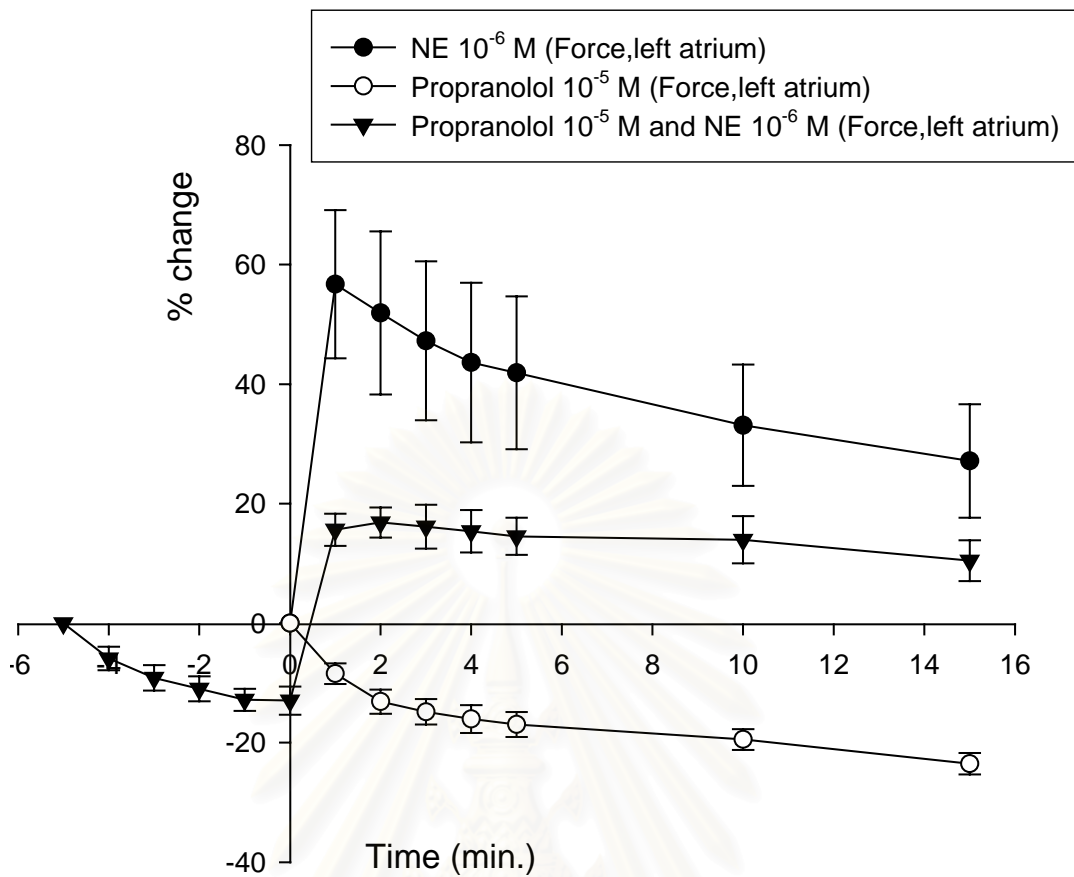
A



B



กราฟที่ 11 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ NE ขนาด 10^{-6} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ NE ขนาด 10^{-6} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 12 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ NE ขนาด 10^{-6} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ NE ขนาด 10^{-6} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

2.4 ผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

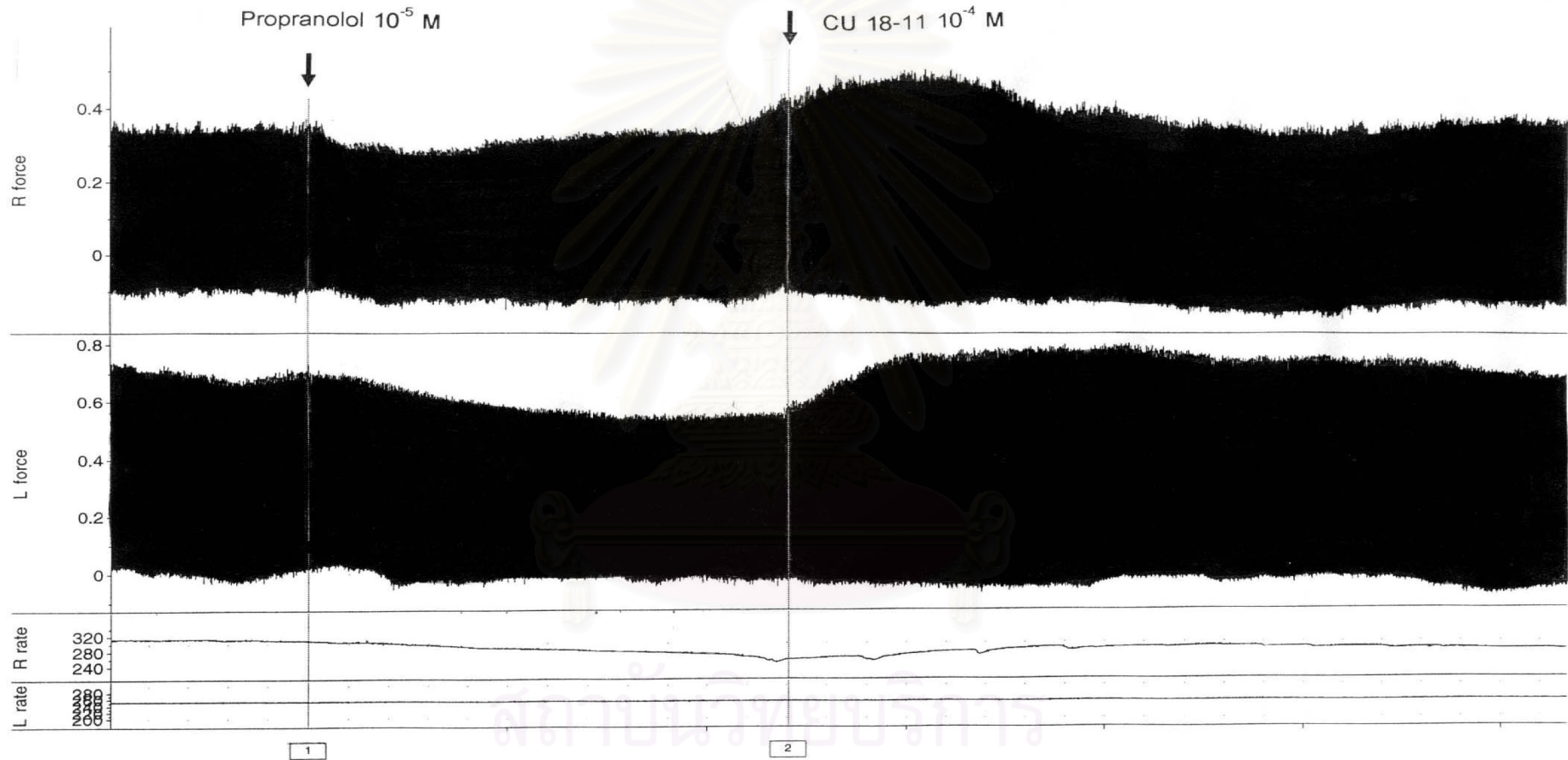
2.4.1 ผลของ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-6.28 ± 1.67 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-14.20 ± 1.64 %) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นจนถึงนาทีที่ 5 (-7.64 ± 1.50 %) และลดลงเรื่อยๆในเวลาต่อมา (-10.33 ± 1.85 %) ดังแสดงในรูปที่ 29 กราฟที่ 13,14 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาลดลงในนาทีแรก (-5.75 ± 1.85 %) ภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีที่ 4 และ 5 ($1.81 \pm 3.55\%$ และ $1.60 \pm 2.89\%$) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก ($19.27 \pm 3.34\%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดใ้ในนาทีที่ 2 ($21.27 \pm 3.42\%$) จากนั้นจะลดลงจนถึงนาทีที่ 15 ($0.68 \pm 4.89\%$) ดังแสดงในรูปที่ 29 กราฟที่ 13,14 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M จะลดลงตั้งแต่นาทีแรกจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดนาทีที่ 5 ($-16.96 \pm 2.08\%$) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรกและมีค่าเฉลี่ยสูงสุดใ้ในนาทีที่ 2 ($16.08 \pm 4.56\%$) จากนั้นลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15 ($0.50 \pm 7.17\%$) ดังแสดงในรูปที่ 29 กราฟที่ 13,15

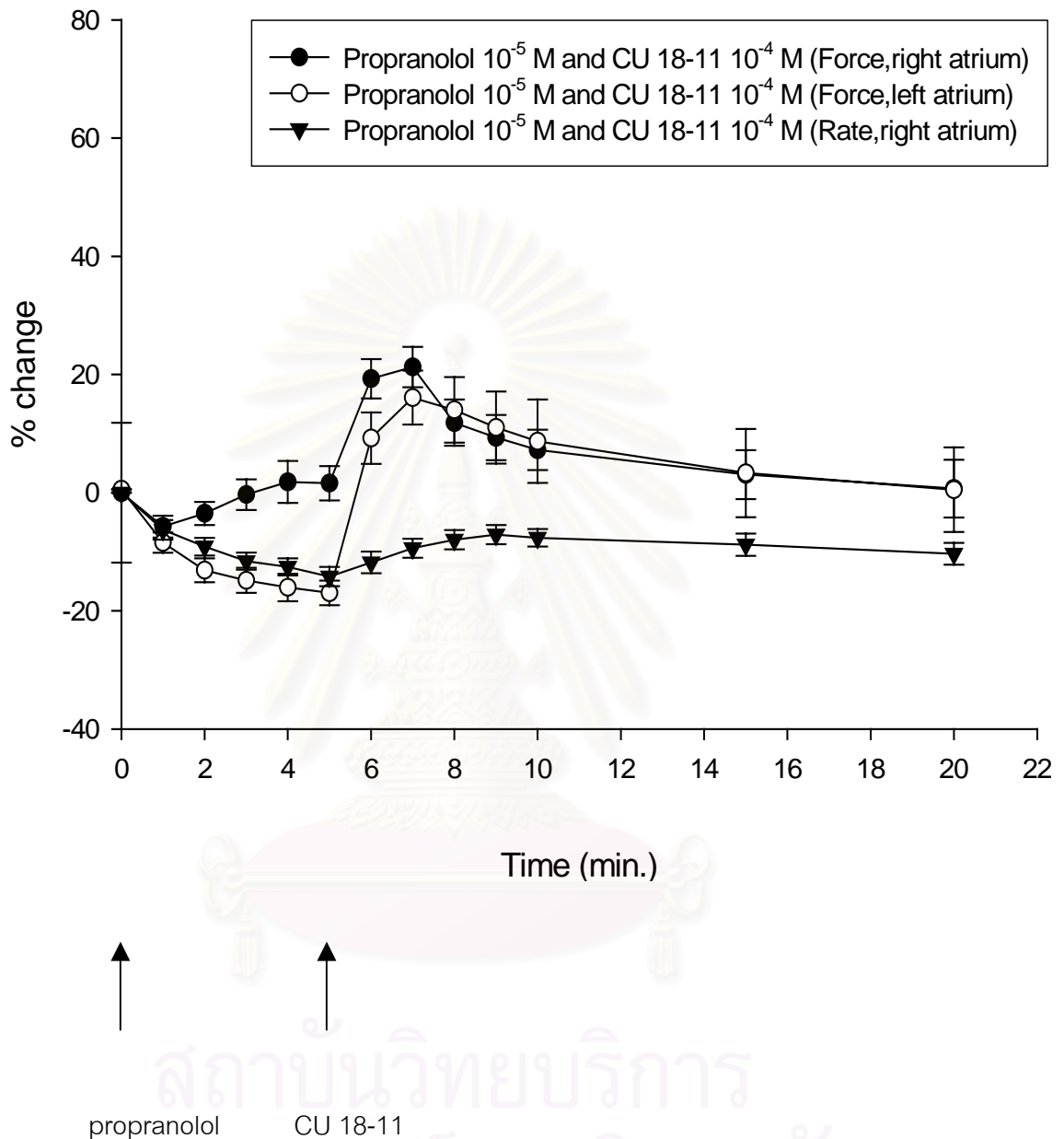
จากการทดลองพบว่า propranolol ขนาด 10^{-5} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 14,15

2.4.2 ผลของ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

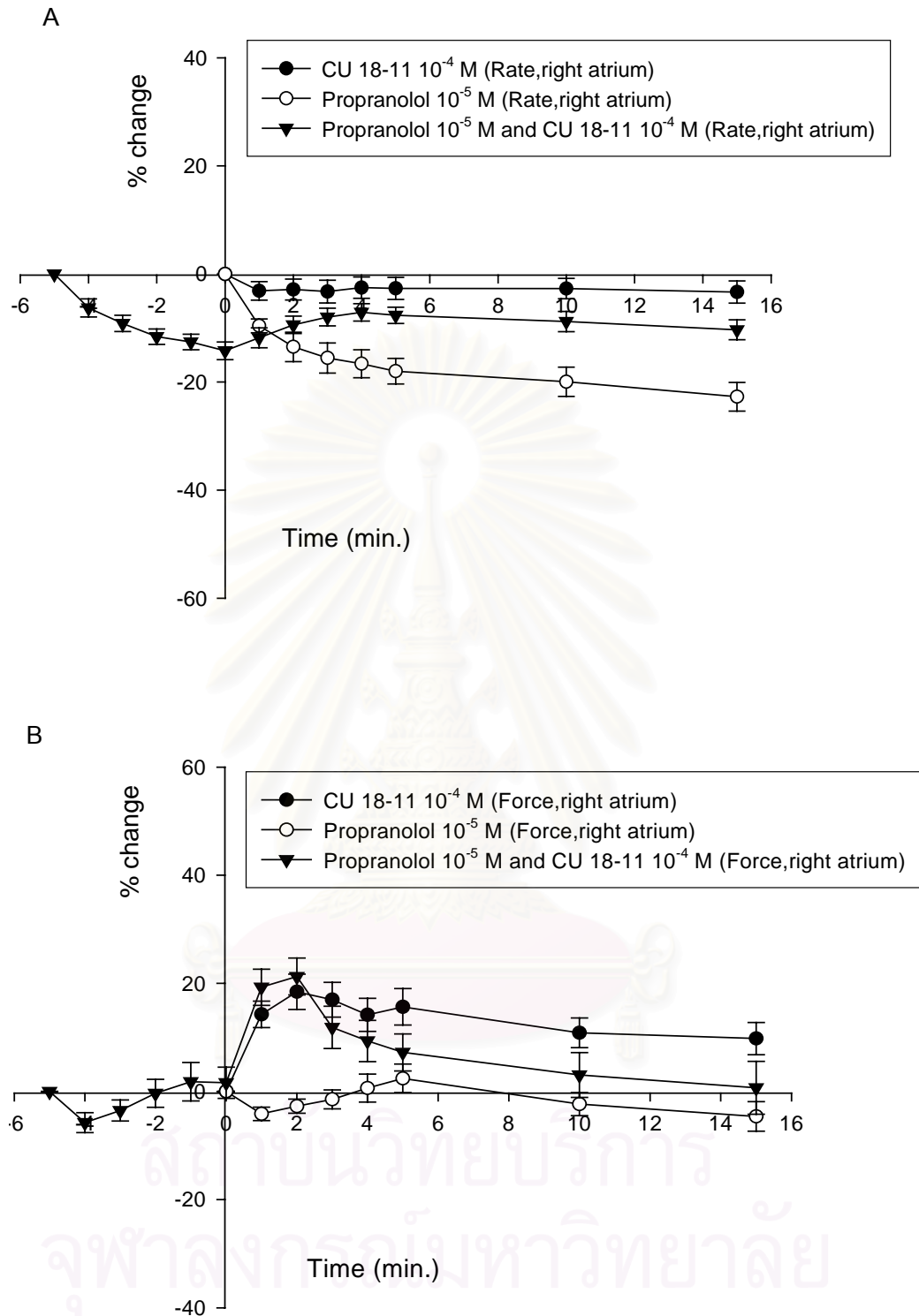
เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-5.95 ± 1.49 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-14.60 ± 1.78 %) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวายังคงลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15 (-23.48 ± 2.89 %) ดังแสดงในรูปที่ 30 กราฟที่ 16,17 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาลดลงในนาทีแรก (-4.45 ± 2.31 %) ภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีที่ 4 และ 5 ($-3.88 \pm 2.55\%$ และ $-3.54 \pm 2.28\%$) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก ($16.99 \pm 4.19\%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดใ้ในนาทีที่ 3 ($24.80 \pm 6.27\%$) จากนั้นจะลดลงจนถึงนาทีที่ 15 ($15.26 \pm 6.57\%$) ดังแสดงในรูปที่ 30 กราฟที่ 16,17 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังจากได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M จะลดลง



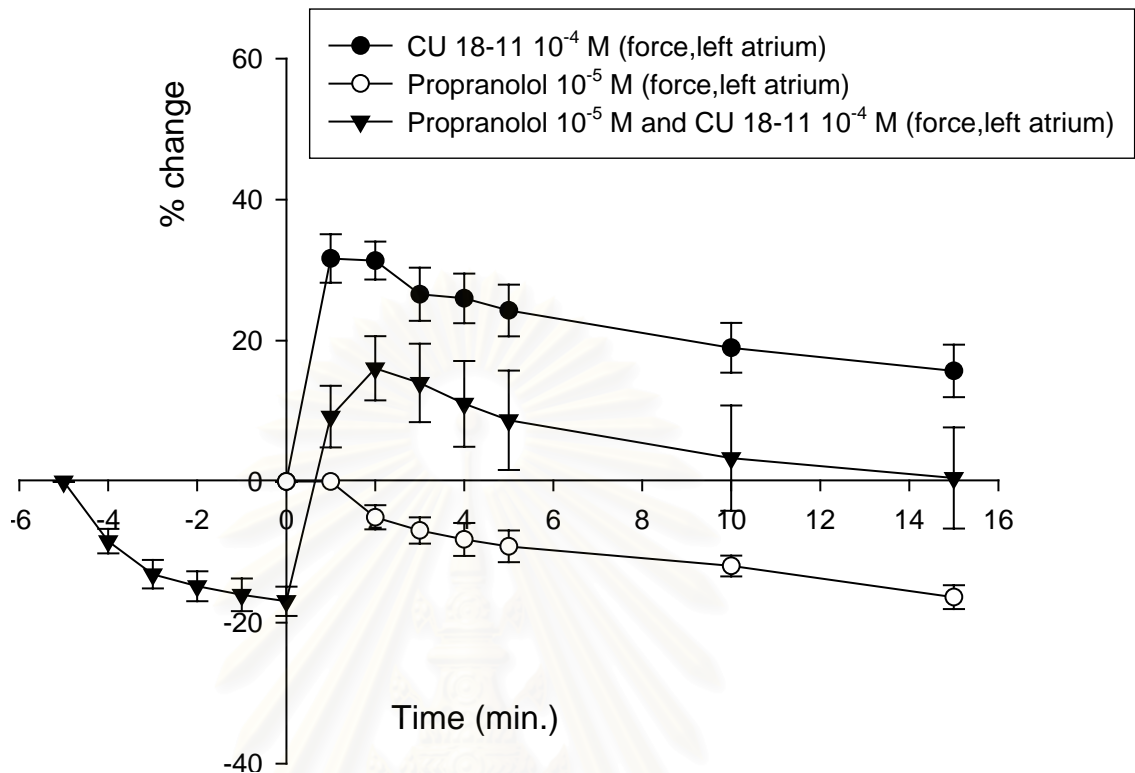
รูปที่ 29 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M



กราฟที่ 13 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

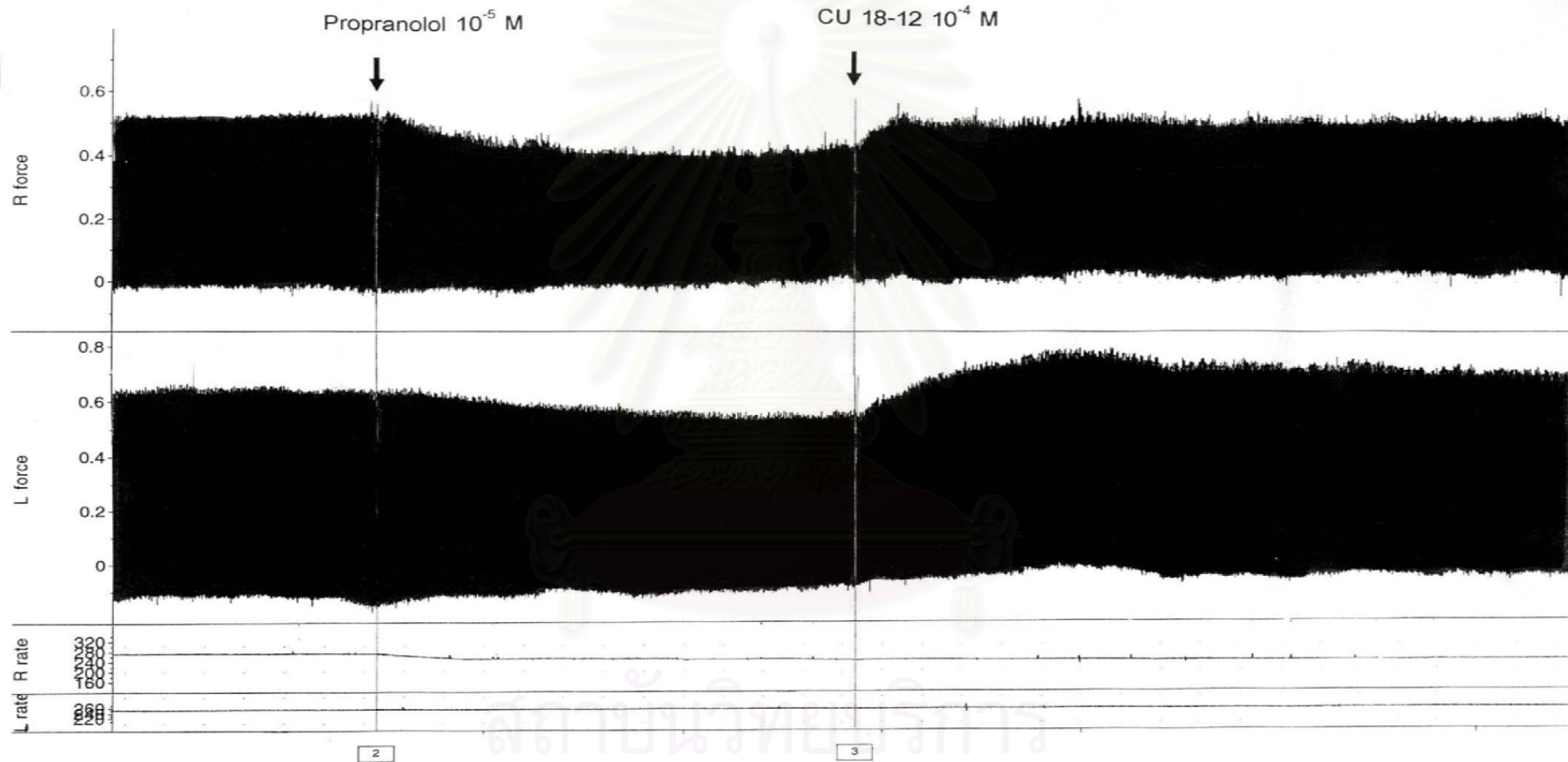


กราฟที่ 14 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

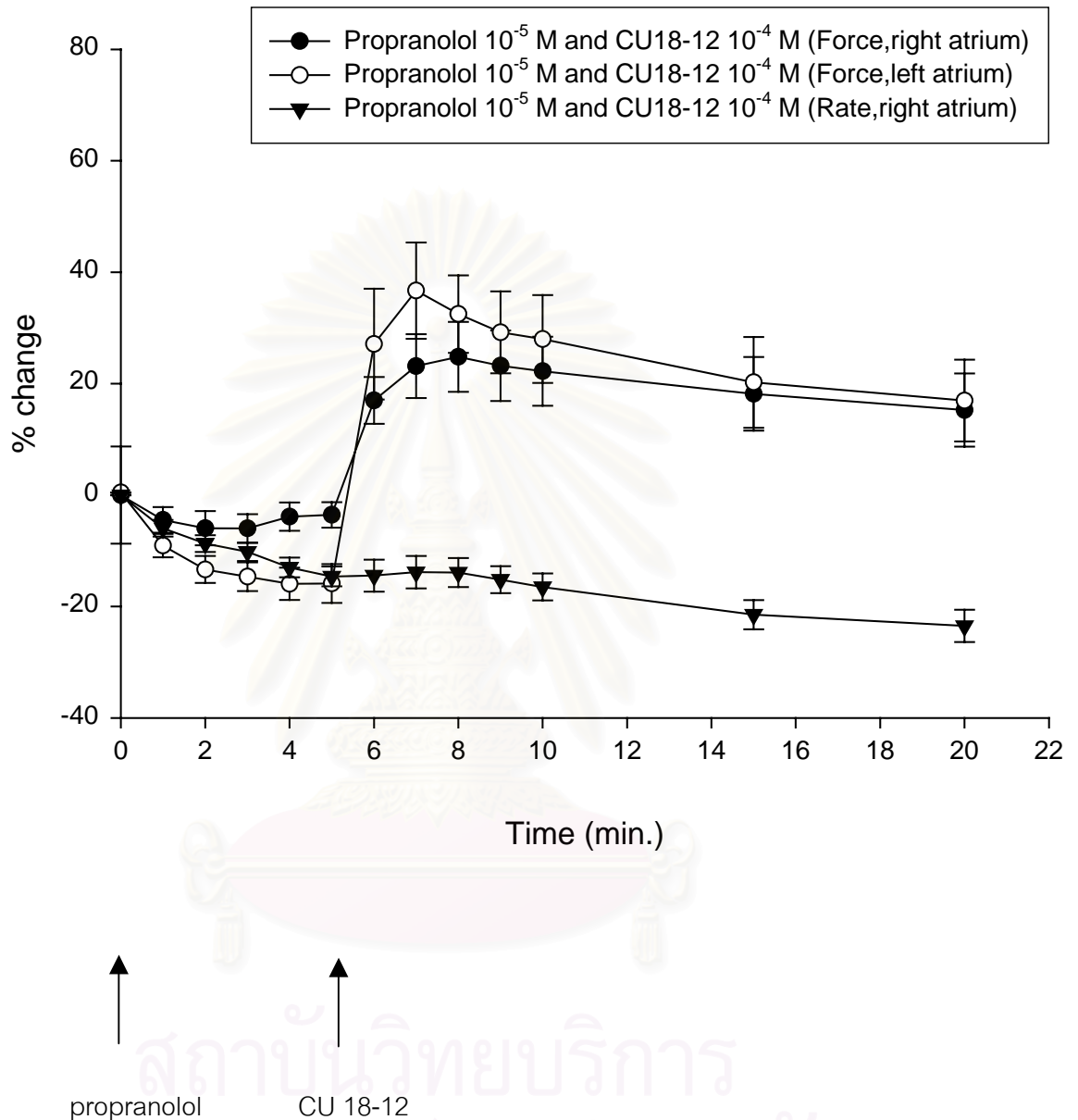


กราฟที่ 15 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

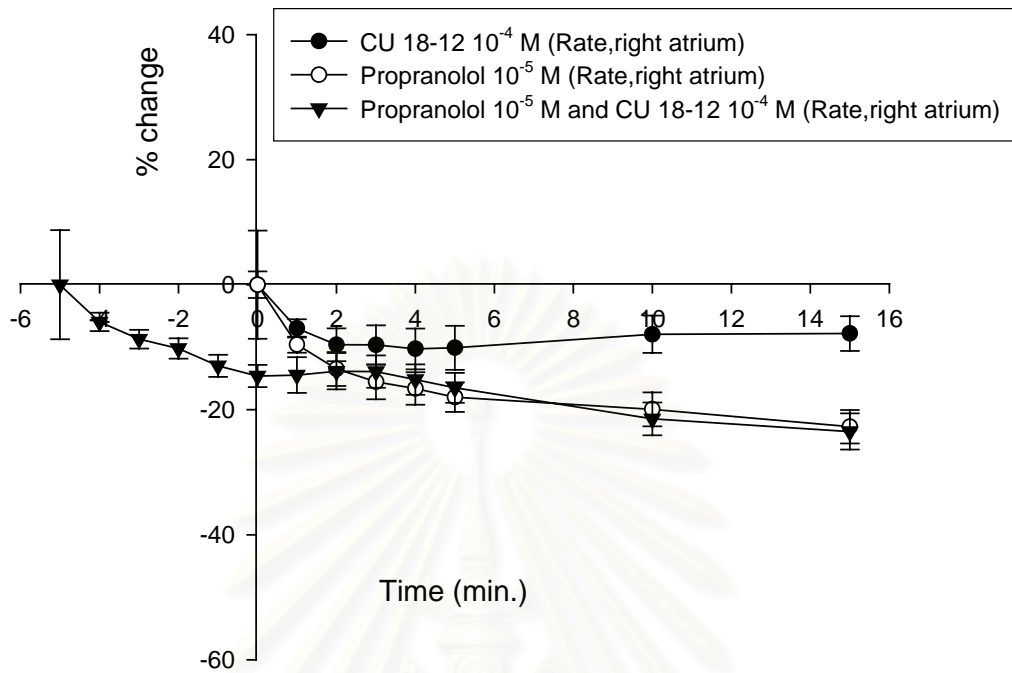


รูปที่ 30 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M

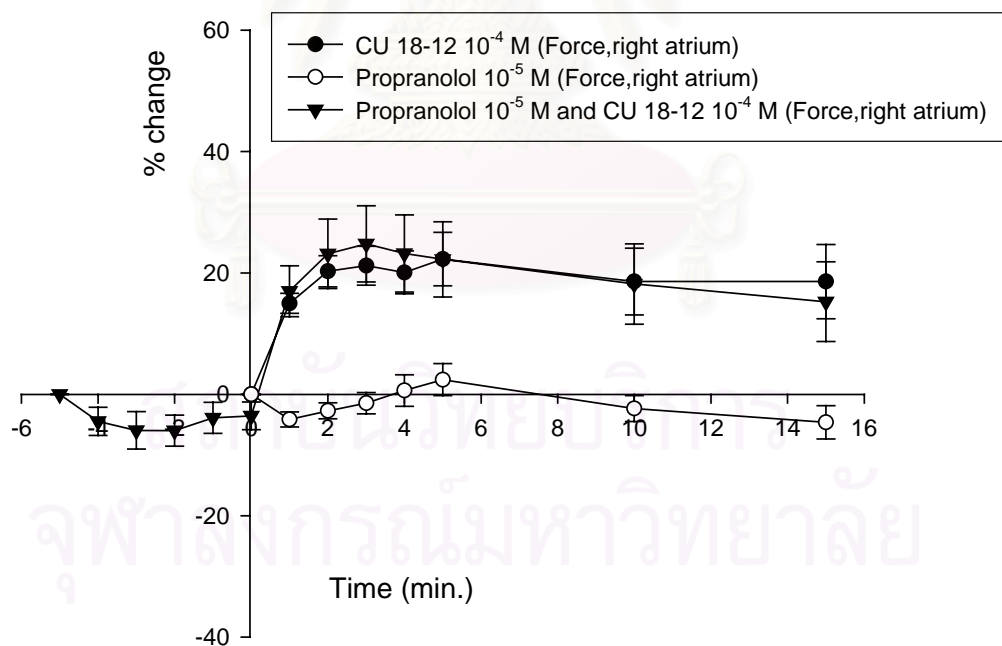


กราฟที่ 16 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

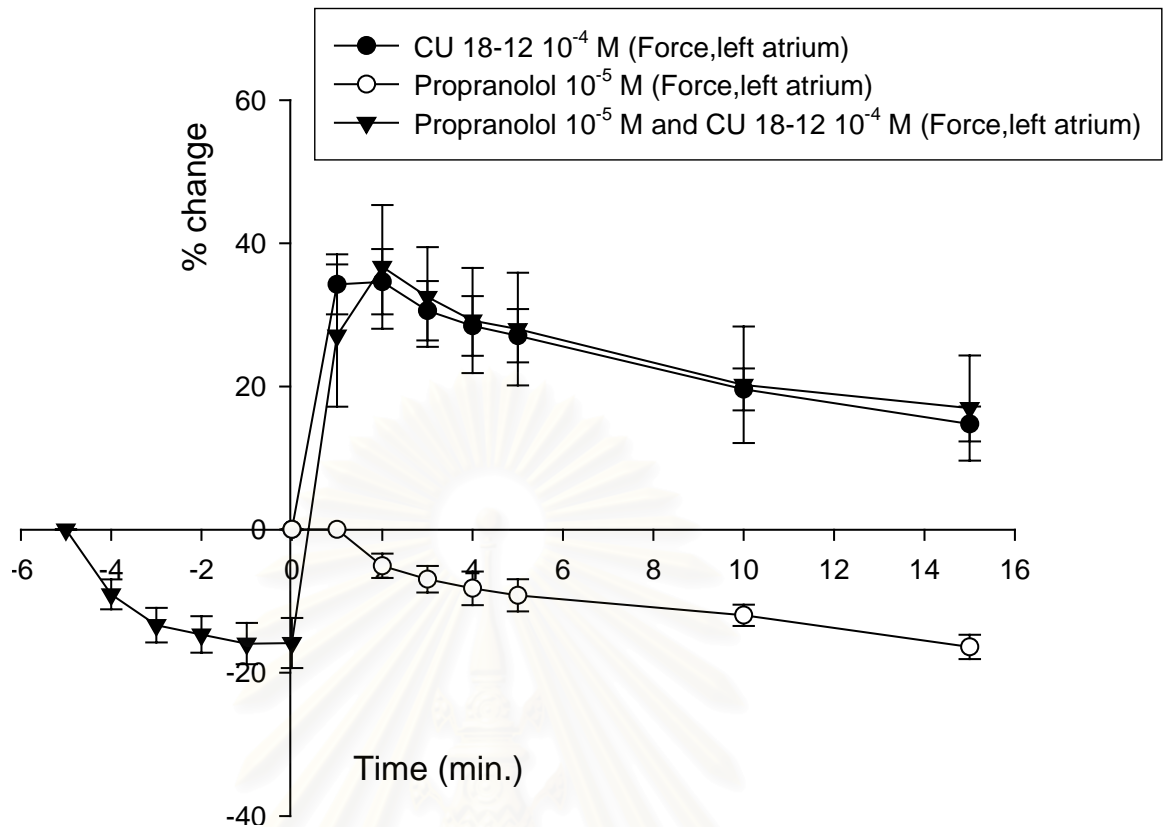
A



B

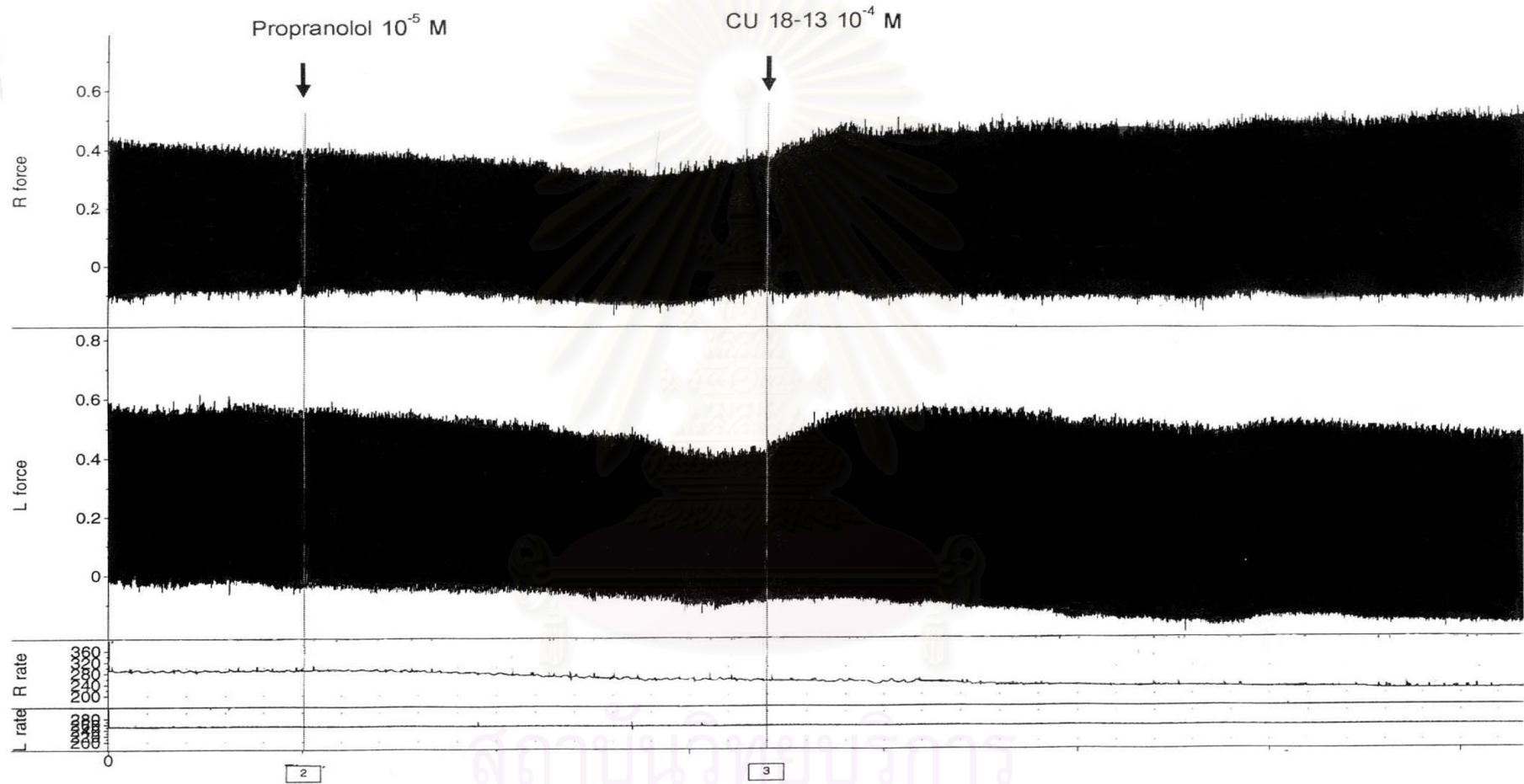


กราฟที่ 17 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

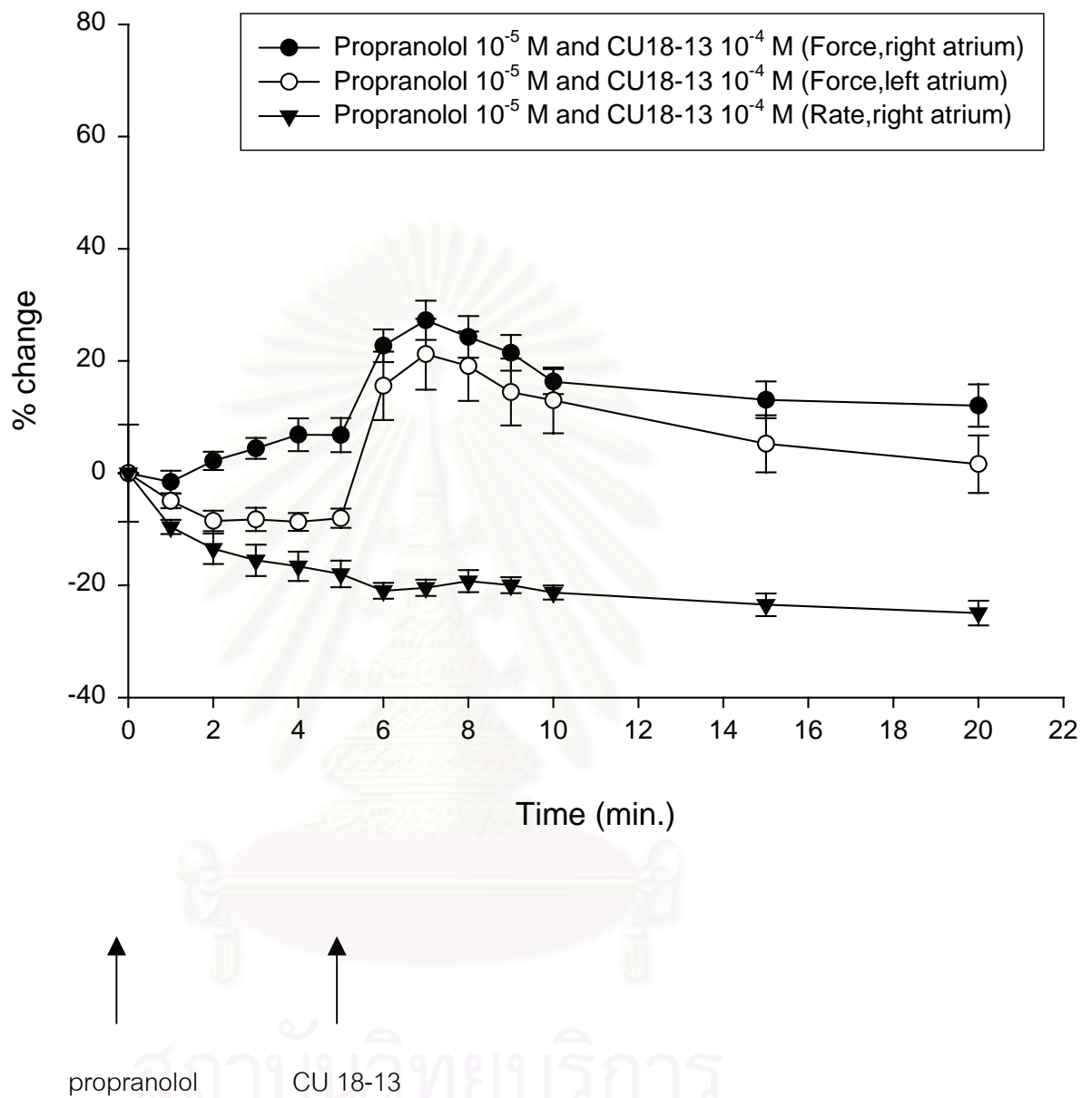


กราฟที่ 18 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

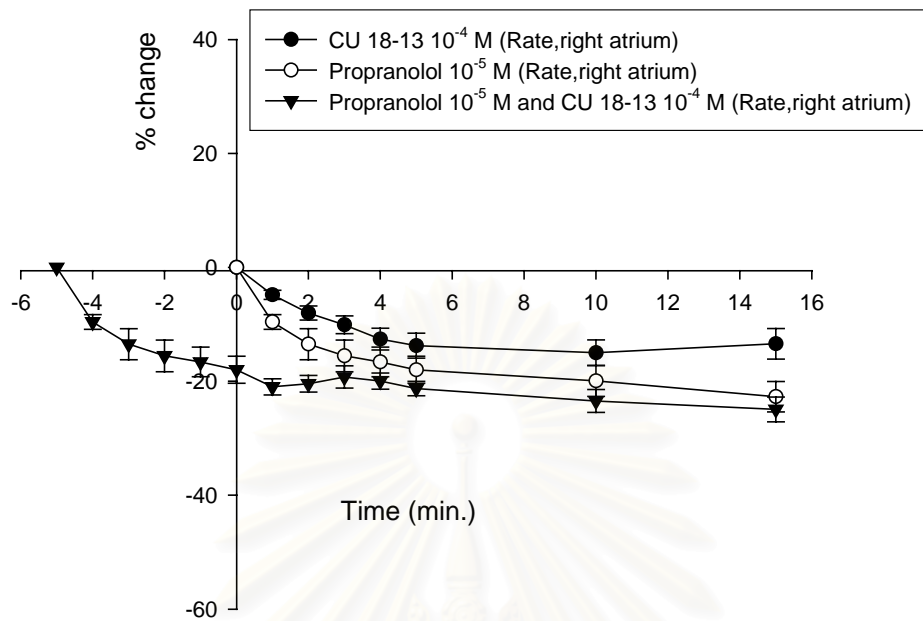


รูปที่ 31 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^5 M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^4 M

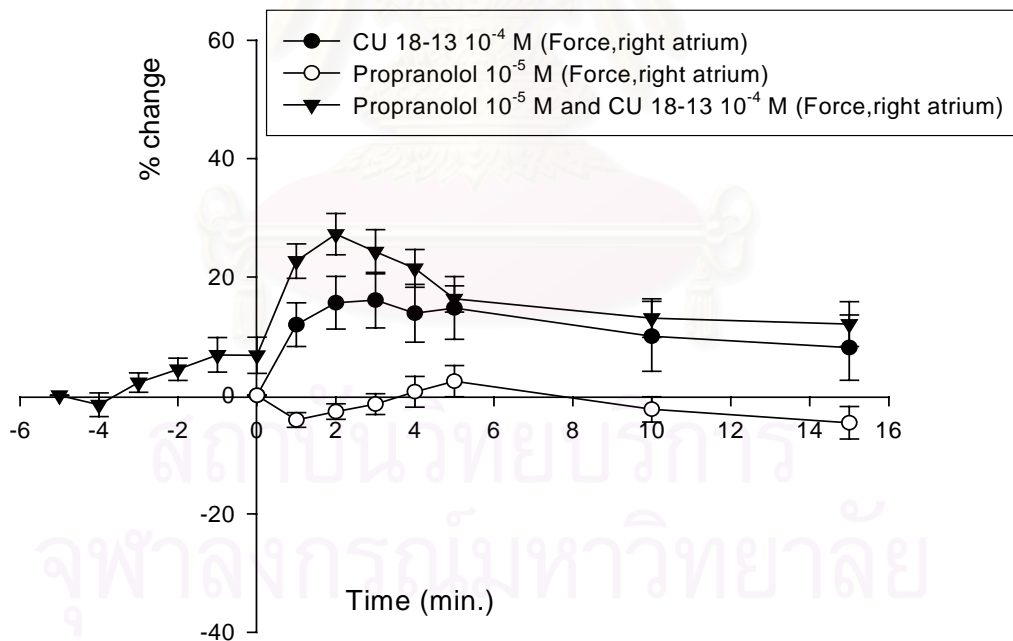


กราฟที่ 19 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

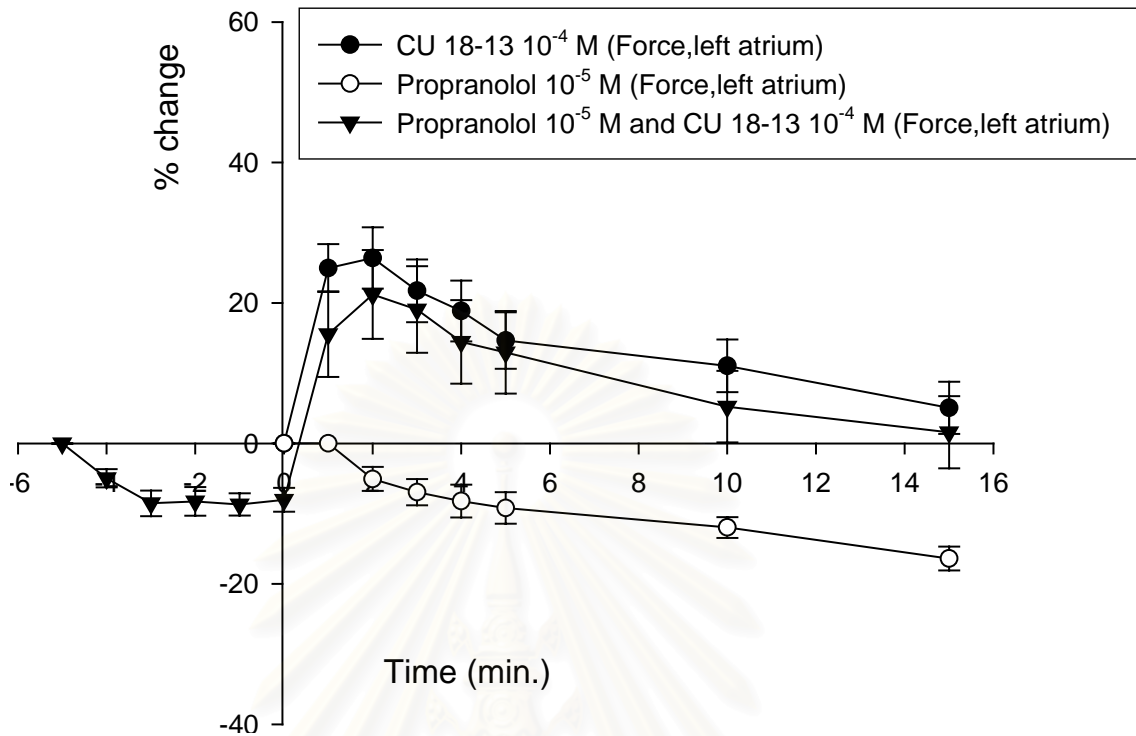
A



B



กราฟที่ 20 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 21 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

ตั้งแต่นาทีแรกจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดนาที่ที่ 4 ($-15.93 \pm 2.90\%$) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรกและมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 ($36.70 \pm 8.64\%$) จากนั้นลดลงเรื่อยๆจนถึงนาที่ที่ 15 ($16.96 \pm 7.34\%$) ดังแสดงในรูปที่ 30 กราฟที่ 16,18

จากการทดลองพบว่า propranolol ขนาด 10^{-5} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 17,18

2.4.3 ผลของ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

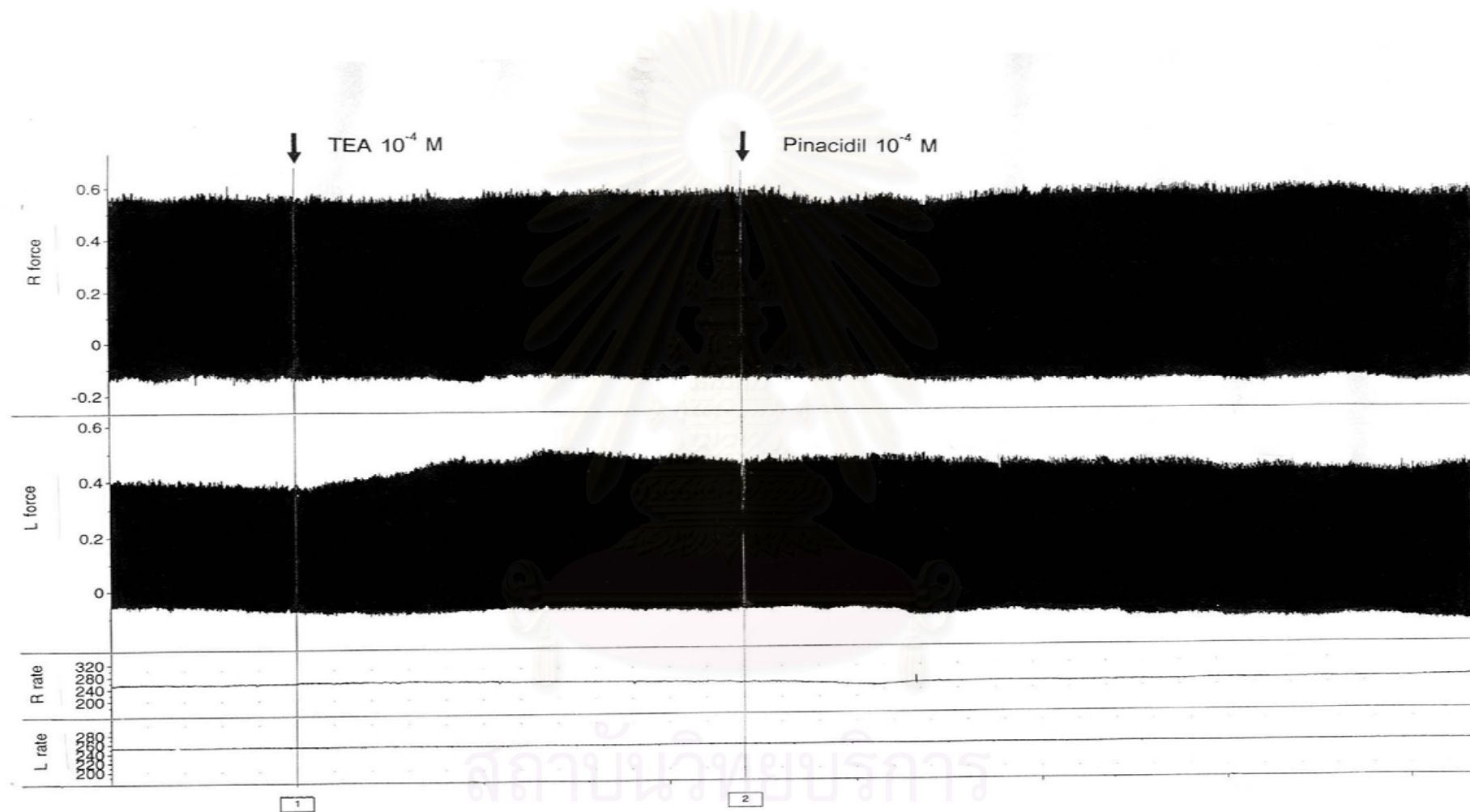
เมื่อให้ propranolol ขนาด 10^{-5} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงตั้งแต่นาทีแรก ($-9.59 \pm 1.28\%$) จนถึงนาที่ที่ 5 ($-17.98 \pm 2.37\%$) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวายังคงลดลงเรื่อยๆจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาที่ที่ 15 ($-24.94 \pm 2.19\%$) ดังแสดงในรูปที่ 31 กราฟที่ 19,20 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาลดลงในนาที่แรก ($-1.57 \pm 2.00\%$) ภายหลังได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M จากนั้นเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 4 ($6.85 \pm 2.93\%$) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก ($22.71 \pm 2.91\%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 ($27.25 \pm 3.49\%$) จากนั้นจะลดลงจนถึงนาที่ที่ 15 ($12.06 \pm 3.79\%$) ดังแสดงในรูปที่ 31 กราฟที่ 19,20 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ propranolol ขนาด 10^{-5} M จะลดลงตั้งแต่นาทีแรกจนมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดนาที่ที่ 4 ($-8.68 \pm 1.58\%$) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรกและมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 ($21.21 \pm 6.32\%$) จากนั้นลดลงเรื่อยๆจนถึงนาที่ที่ 15 ($1.59 \pm 5.14\%$) ดังแสดงในรูปที่ 31 กราฟที่ 19,21

จากการทดลองพบว่า propranolol ขนาด 10^{-5} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 20,21

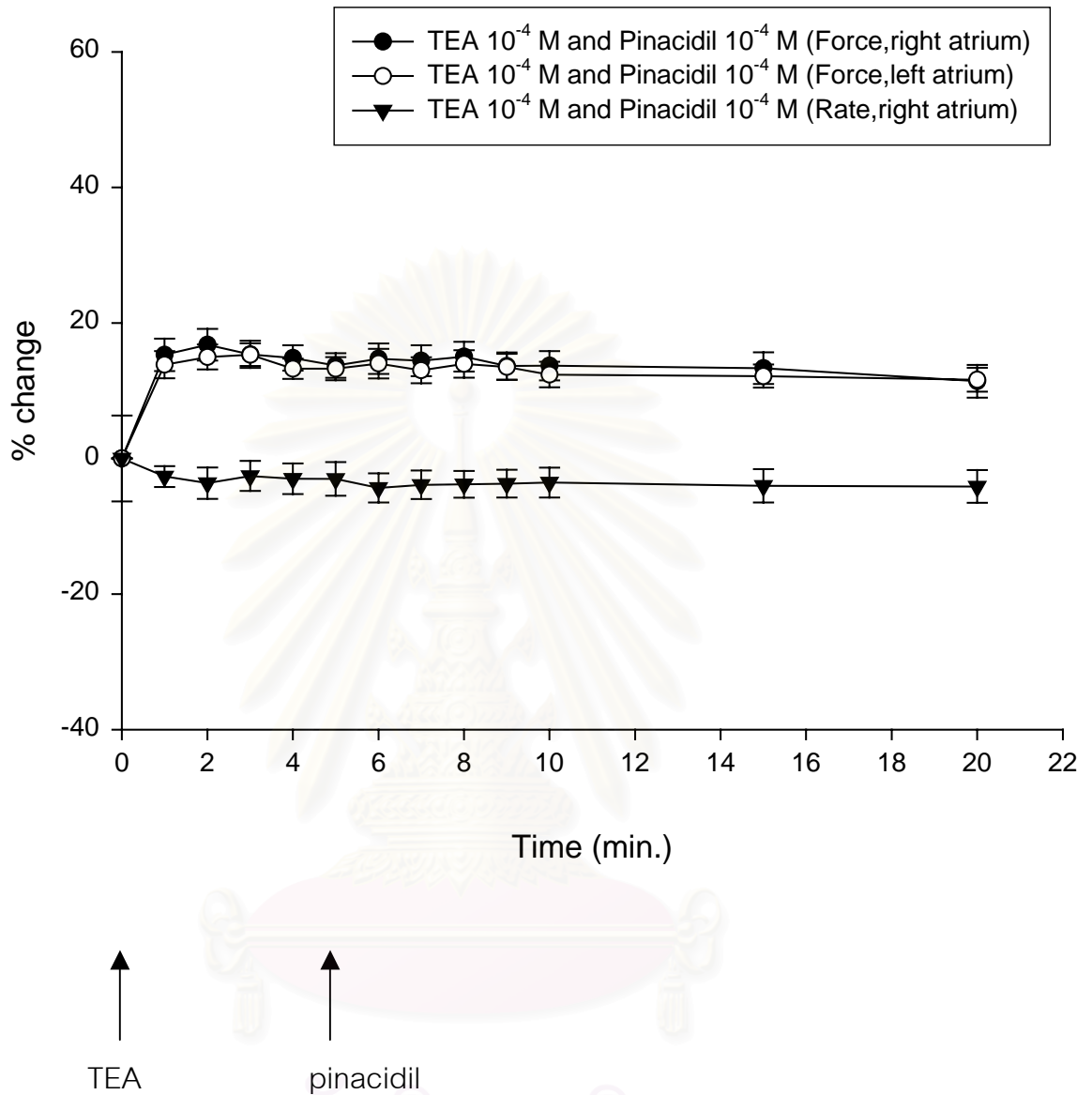
3. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อการ K^+ channels

3.1 ผลของ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ TEA ขนาด 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงตั้งแต่นาทีแรก ($-2.66 \pm 1.53\%$) จนถึงนาที่ที่ 5 ($-3.01 \pm 2.50\%$) และเมื่อให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวายังคงลดลงเรื่อยๆจนถึงนาที่ที่ 15 ($-4.13 \pm 2.42\%$) ดังแสดงในรูปที่ 32 กราฟที่ 22,23 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นในนาที่แรก ($15.29 \pm 2.38\%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 ($16.79 \pm$

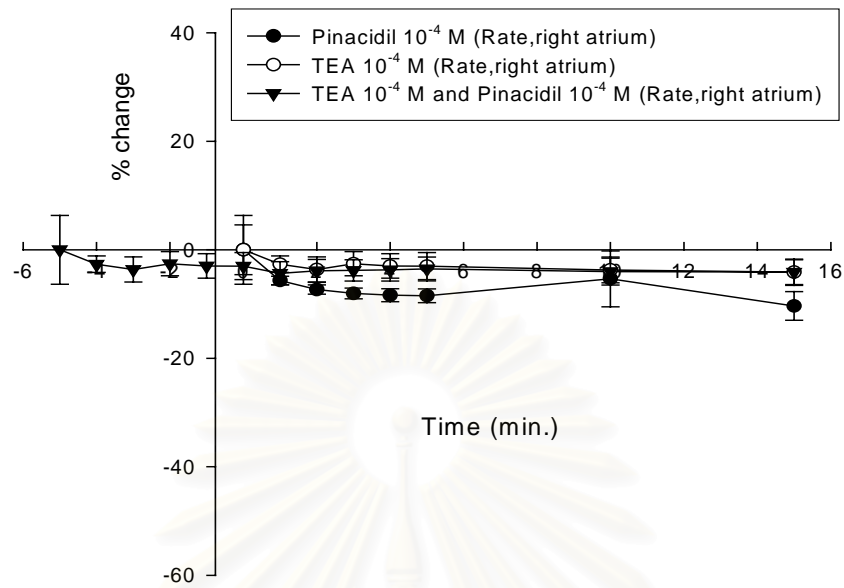


รูปที่ 32 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M

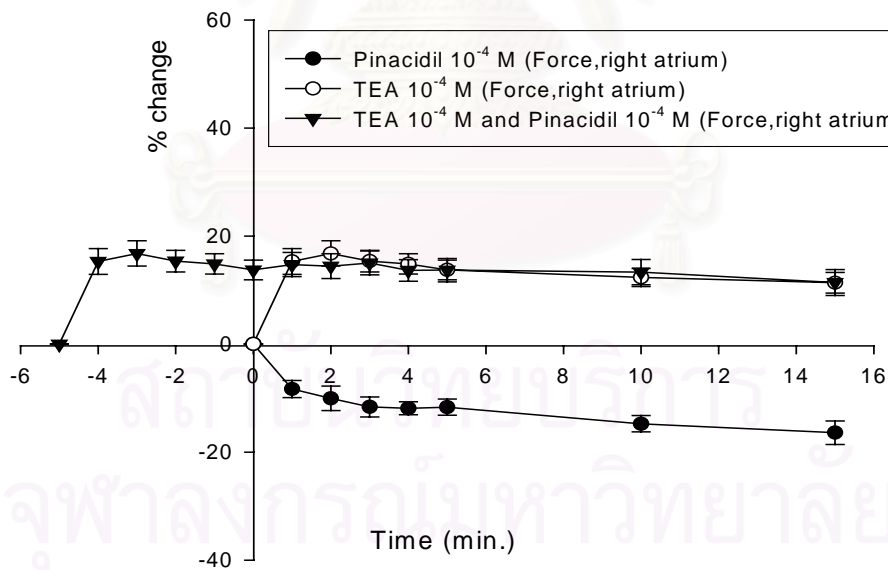


กราฟที่ 22 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

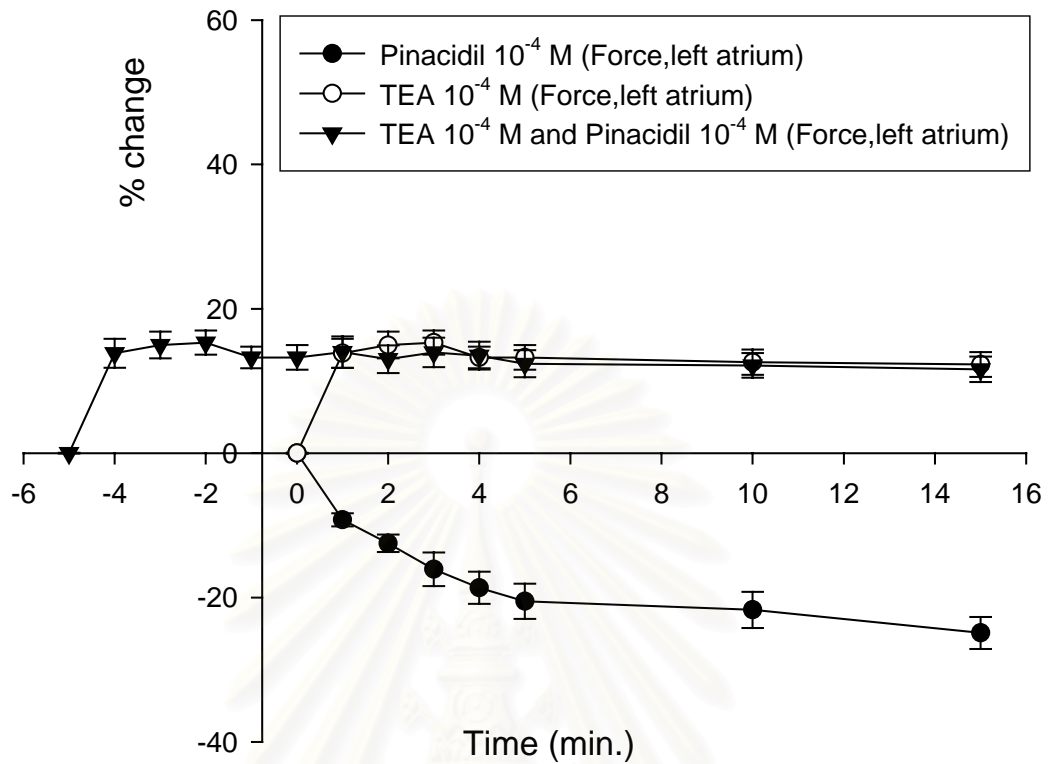
A



B



กราฟที่ 23 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 24 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

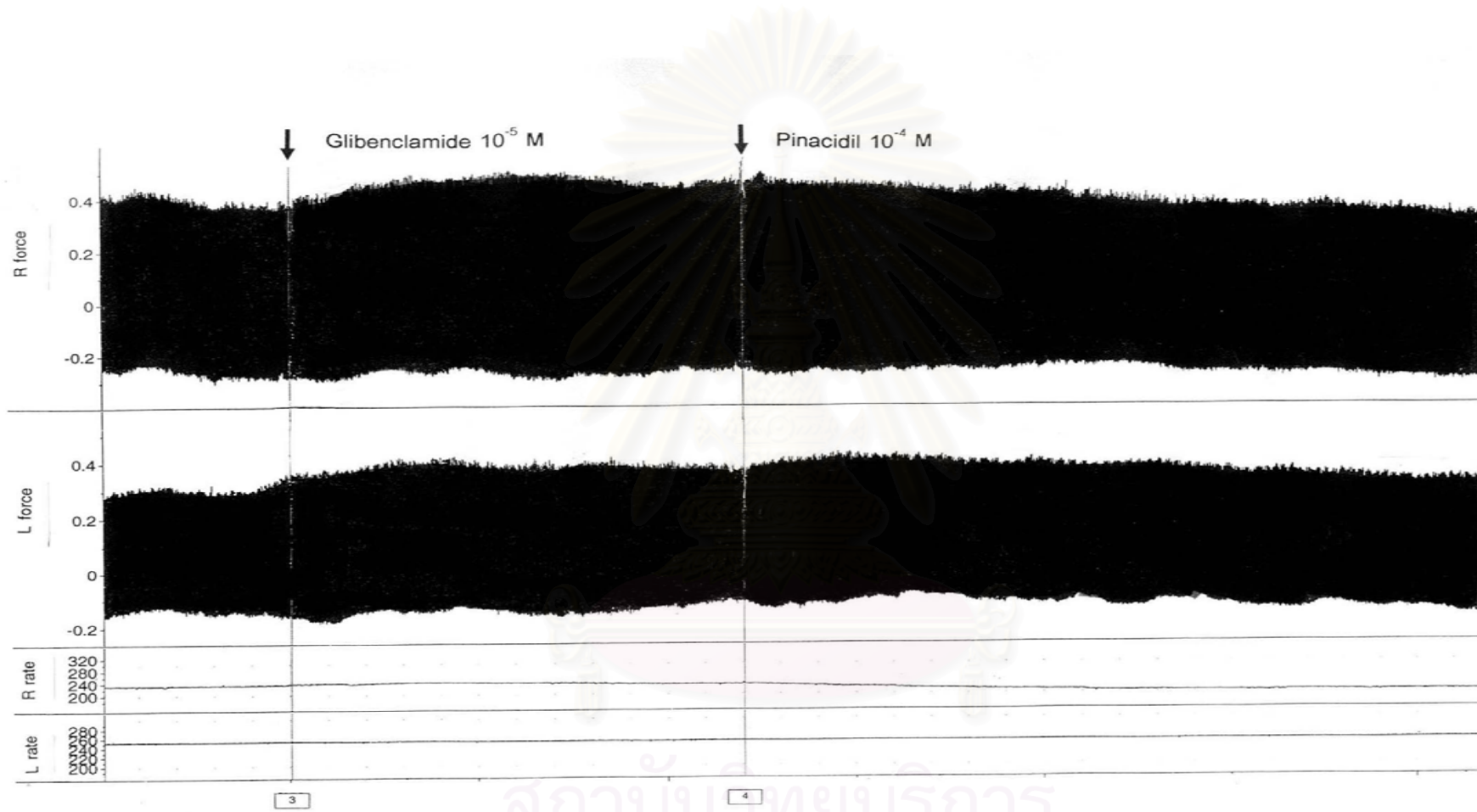
2.32%) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 5 ($13.71 \pm 1.81\%$) และเมื่อให้ Pinacidil ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 3 ($15.02 \pm 2.20\%$) และลดลงเรื่อยๆจนต่ำสุดในนาที่ที่ 15 ($11.40 \pm 2.41\%$) ดังแสดงในรูปที่ 32 กราฟที่ 22,23 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรก ($13.84 \pm 2.01\%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 3 ($15.31 \pm 1.68\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 5 ($13.26 \pm 1.70\%$) และเมื่อให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก ($14.00 \pm 2.19\%$) จากนั้นลดลงจนต่ำสุดในนาที่ที่ 15 ($11.61 \pm 1.76\%$) ดังแสดงในรูปที่ 32 กราฟที่ 22,24

จากการทดลองพบว่า TEA ขนาด 10^{-4} M สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ถูกกดด้วย pinacidil ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 22,24

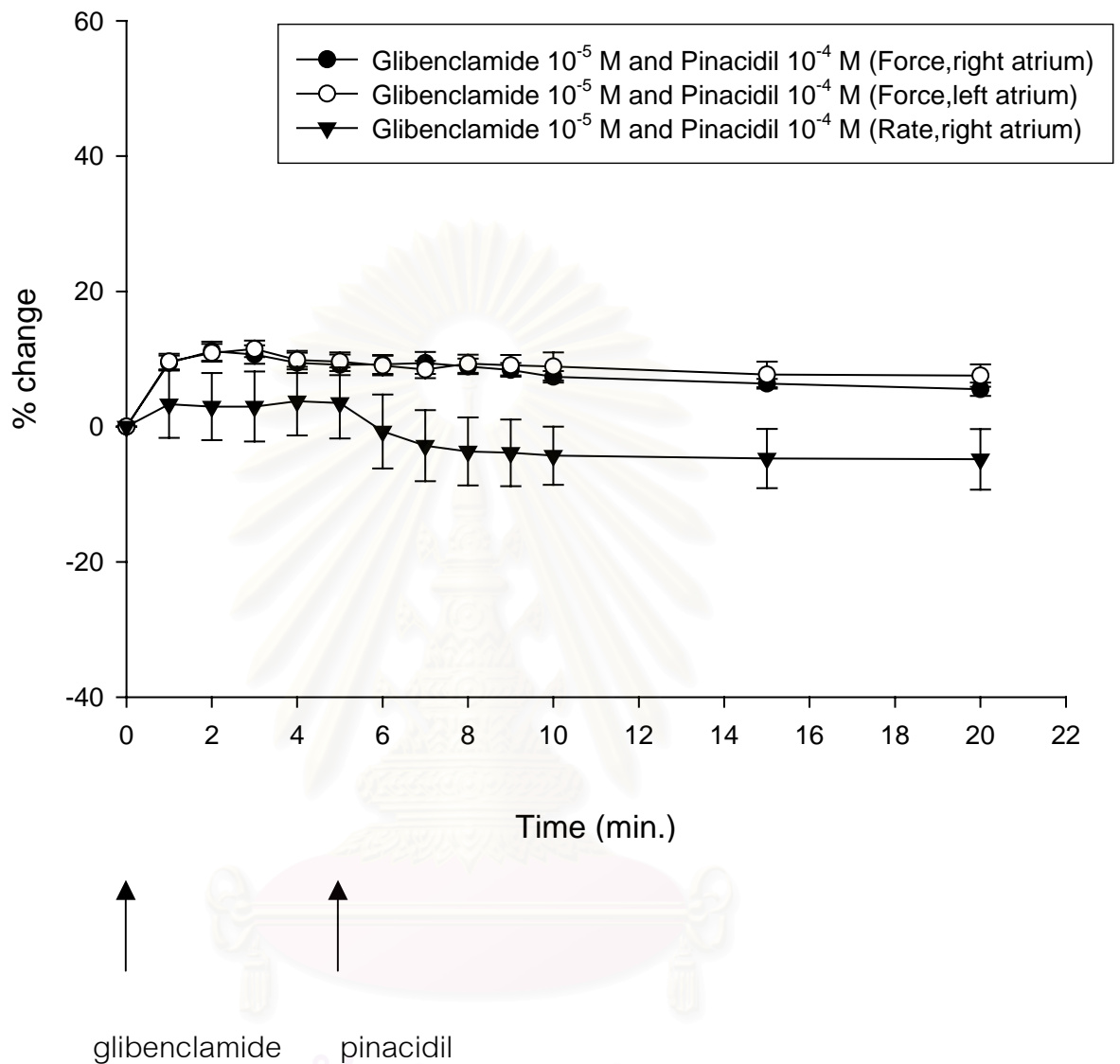
3.2 ผลของ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว ร่วมกับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรก ($3.32 \pm 4.98\%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 4 ($3.77 \pm 5.07\%$) และเมื่อให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงเรื่อยๆในนาที่แรก ($-0.71 \pm 5.45\%$) จนต่ำสุดในนาที่ที่ 15 ($-4.83 \pm 4.47\%$) ดังแสดงในรูปที่ 33 กราฟที่ 25,26 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M จะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 ($11.16 \pm 1.40\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 5 ($9.15 \pm 1.53\%$) และเมื่อให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงในนาที่แรก ($3.88 \pm 2.14\%$) จากนั้นเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจนถึงนาที่ที่ 10 ($4.24 \pm 0.96\%$) และลดลงจนต่ำสุดในนาที่ที่ 15 ($2.17 \pm 1.17\%$) ดังแสดงในรูปที่ 33 กราฟที่ 25,26 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M จะเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรกและมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 3 ($11.50 \pm 1.22\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 5 ($9.61 \pm 1.39\%$) และเมื่อให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก ($4.27 \pm 0.78\%$) จากนั้นเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาที่ที่ 8 ($4.41 \pm 1.20\%$) และลดลงจนถึงนาที่ที่ 15 ($3.72 \pm 0.54\%$) ดังแสดงในรูปที่ 33 กราฟที่ 25,27

จากการทดลองพบว่า glibenclamide ขนาด 10^{-5} M สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ถูกกดด้วย pinacidil ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 26,27

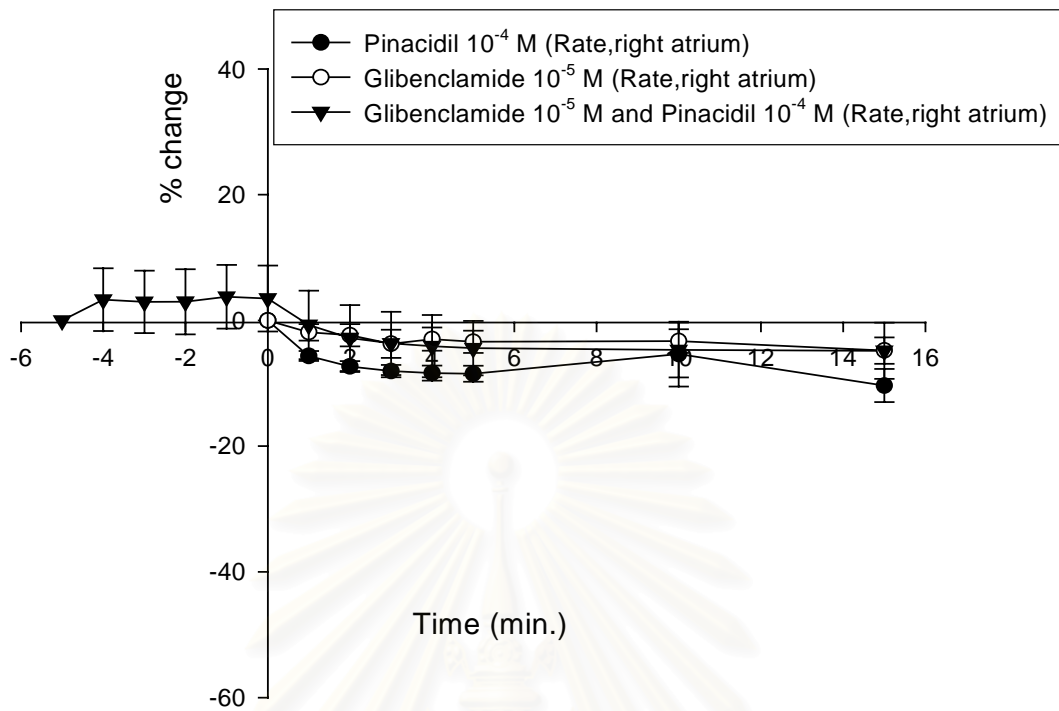


รูปที่ 33 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide ขนาด 10^5 M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ pinacidil ขนาด 10^4 M

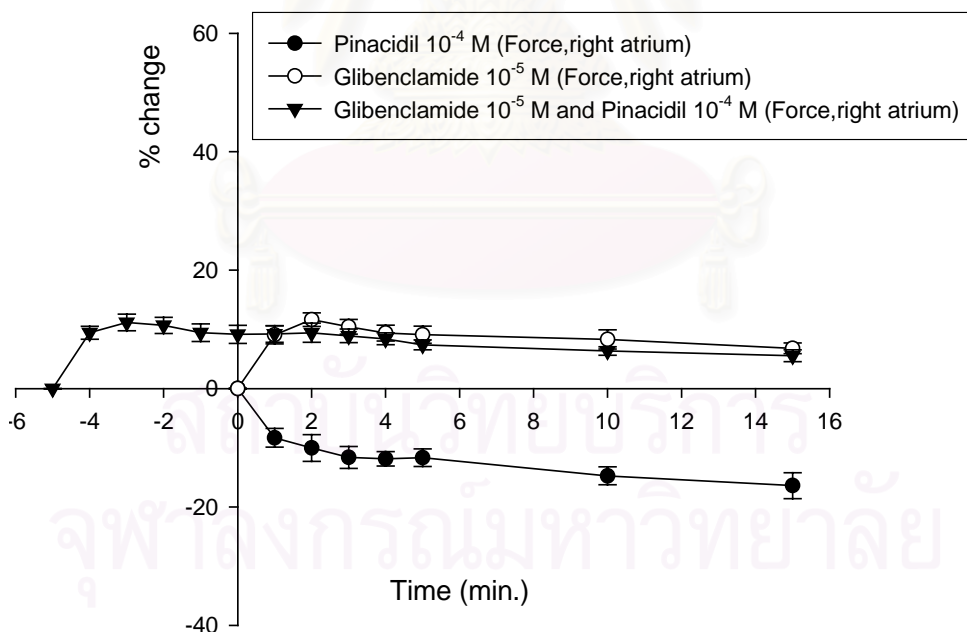


กราฟที่ 25 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

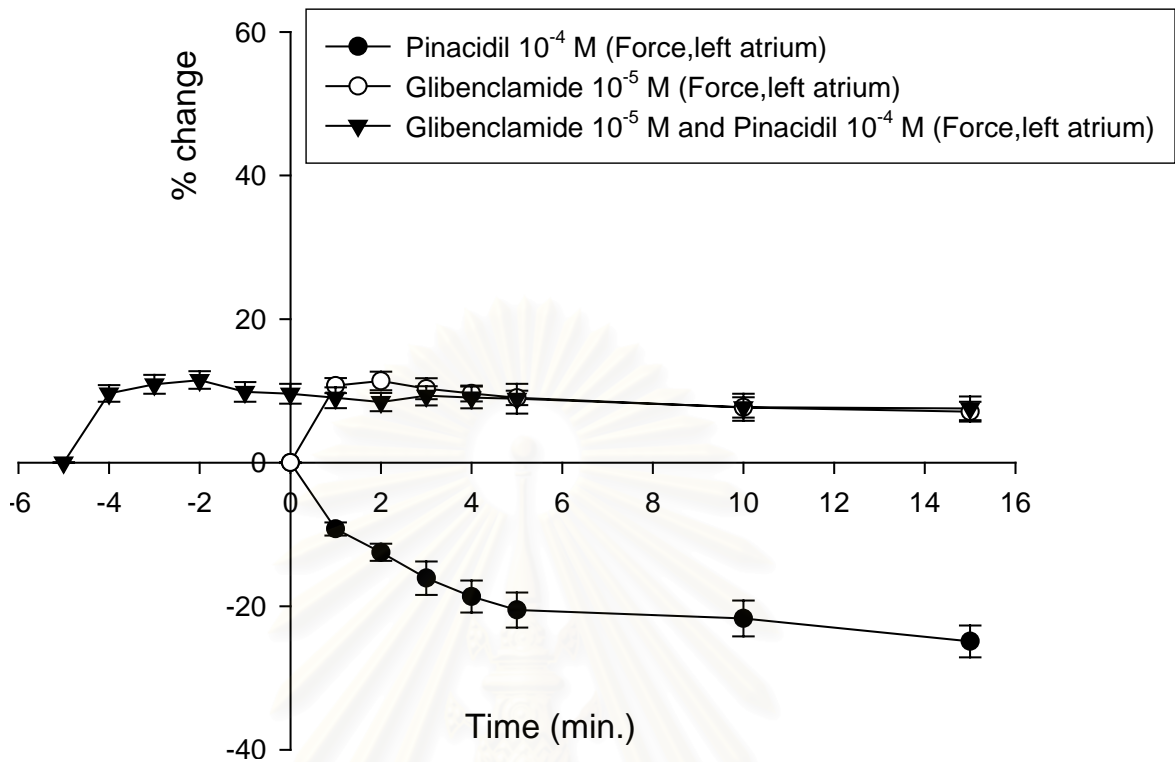
A



B



กราฟที่ 26 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 27 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย $\text{Percent change} \pm \text{SEM}$ (n=8)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.3 ผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

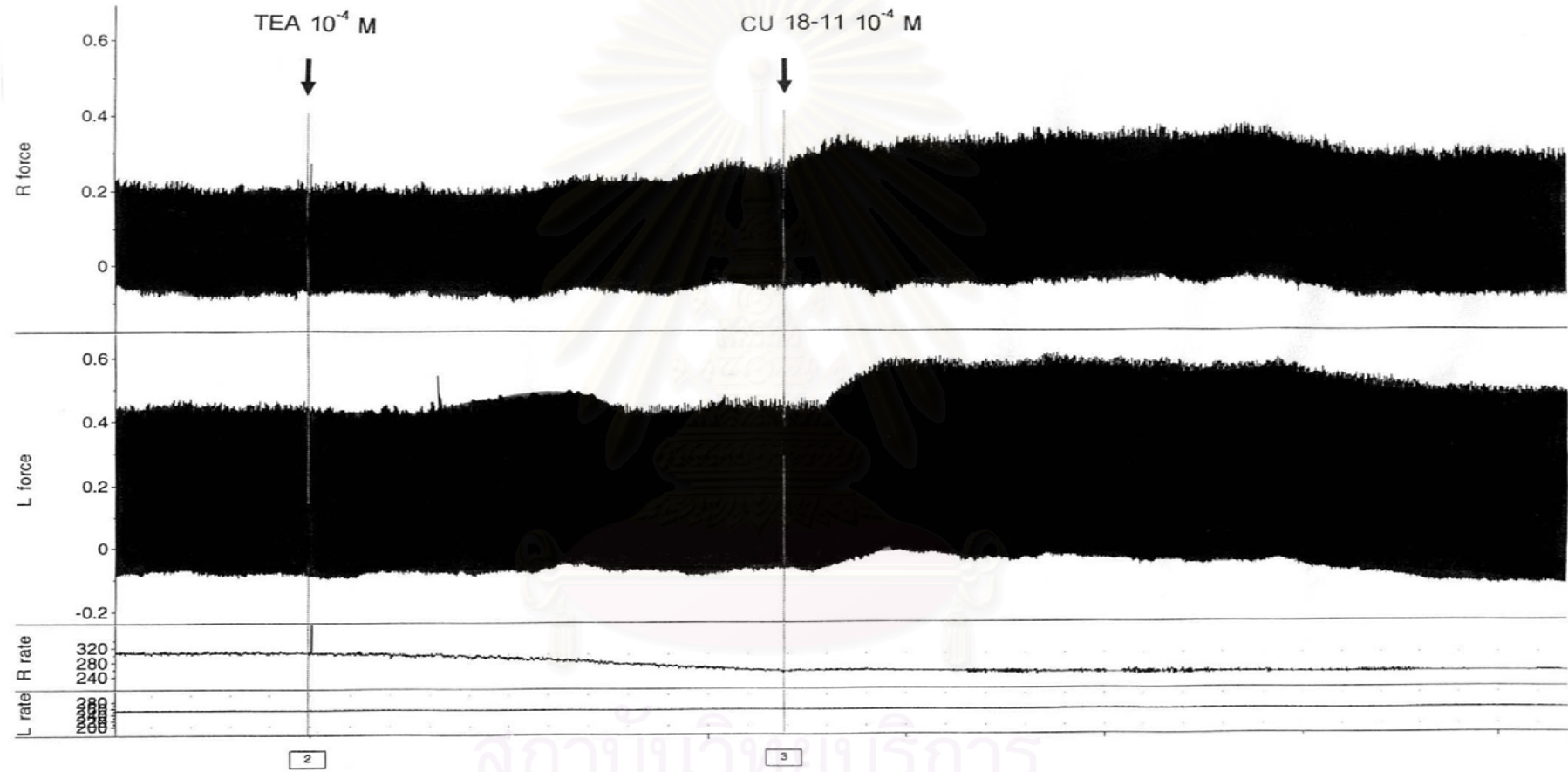
3.3.1 ผลของ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ TEA ขนาด 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงตั้งแต่นาทีแรกจนถึงนาทีที่ 3 ($-4.19 \pm 1.14\%$) จากนั้นเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีที่ 4 และ 5 (-3.66 ± 1.21 และ -3.56 ± 1.30 ตามลำดับ) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15 ($-6.43 \pm 1.65\%$) ดังแสดงในรูปที่ 34 กราฟที่ 28,29 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นในนาทีแรก ($12.06 \pm 1.29 \%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 2 ($14.83 \pm 1.61\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาทีที่ 5 ($12.26 \pm 1.45\%$) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 3 ($19.84 \pm 2.53\%$) และลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15 ($16.84 \pm 4.27\%$) ดังแสดงในรูปที่ 34 กราฟที่ 28,29 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรก ($11.74 \pm 1.14 \%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 3 ($13.21 \pm 1.68\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาทีที่ 5 ($10.97 \pm 1.82\%$) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรกและมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 2 ($32.64 \pm 2.24\%$) จากนั้นลดลงจนต่ำสุดในนาทีที่ 15 ($17.67 \pm 2.78\%$) ดังแสดงในรูปที่ 34 กราฟที่ 28,30

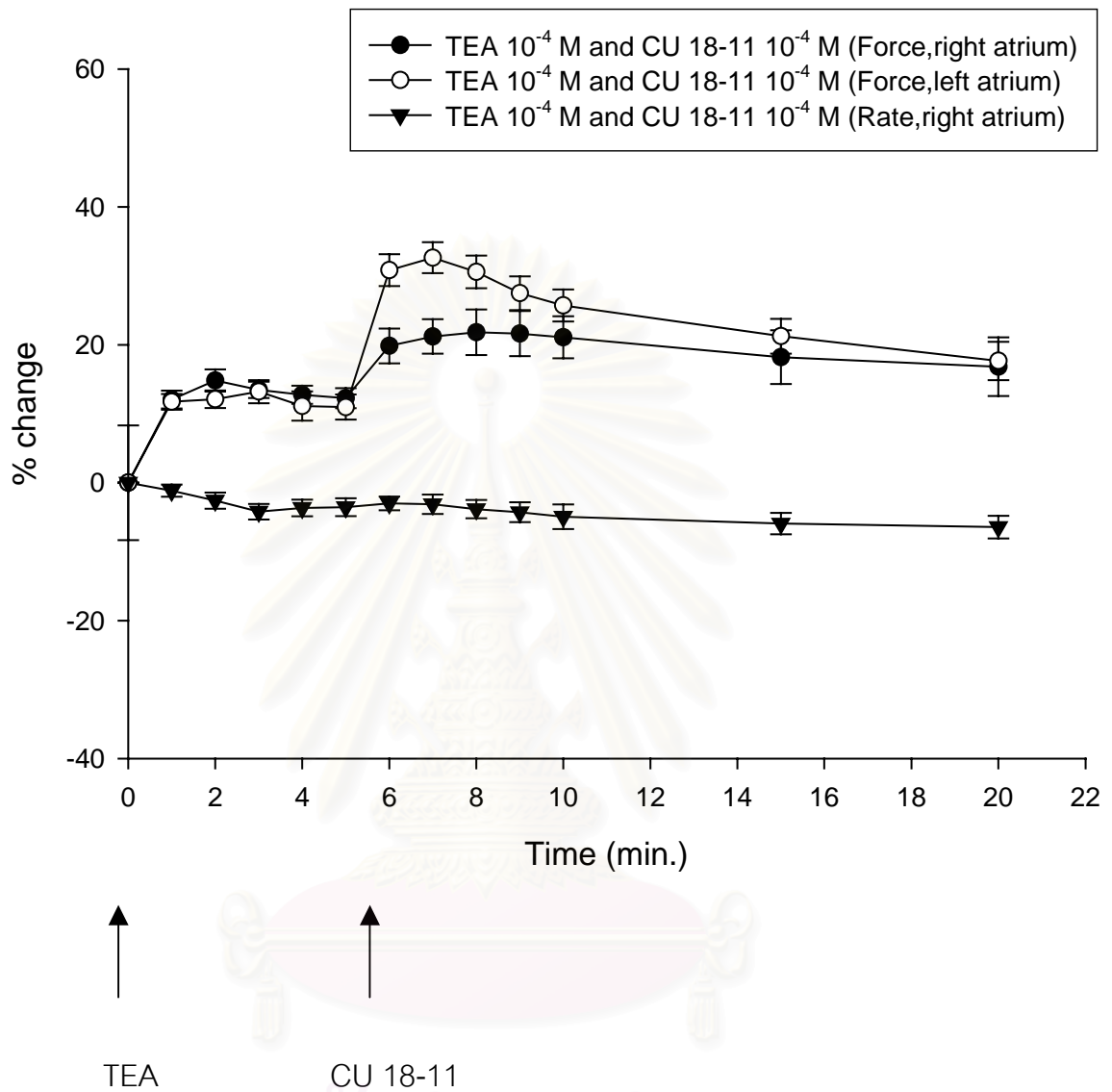
จากการทดลองพบว่า TEA ขนาด 10^{-4} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-11 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 29,30

3.3.2 ผลของ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ TEA ขนาด 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงตั้งแต่นาทีแรกจนถึงนาทีที่ 3 ($-4.19 \pm 1.71 \%$) จากนั้นเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีที่ 4 และ 5 (-4.04 ± 1.90 และ -3.96 ± 2.07 ตามลำดับ) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15 ($-6.59 \pm 2.59\%$) ดังแสดงในรูปที่ 35 กราฟที่ 31,32 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นในนาทีแรก ($15.01 \pm 2.06 \%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 3 ($14.88 \pm 2.44\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาทีที่ 5 ($14.88 \pm 2.44\%$) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีแรก ($30.68 \pm 2.05\%$) และลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15

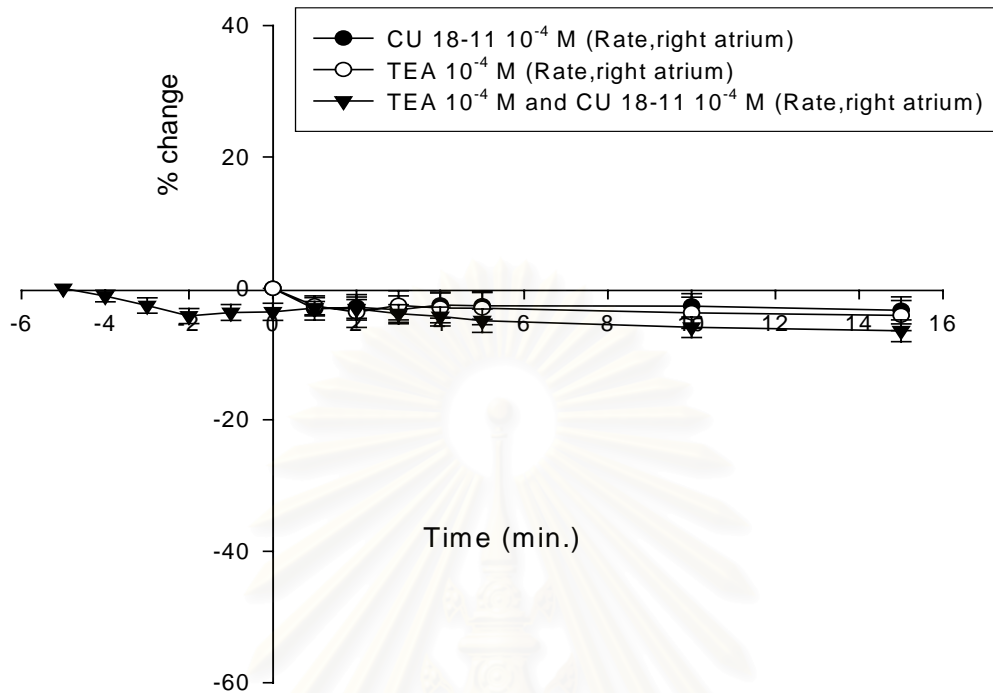


รูปที่ 34 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M

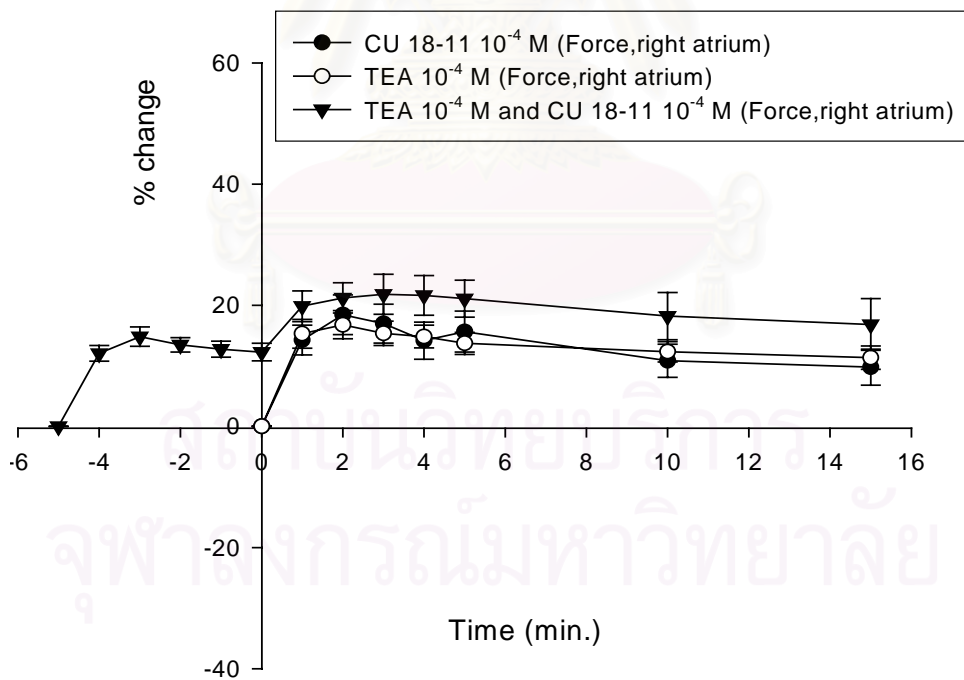


กราฟที่ 28 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

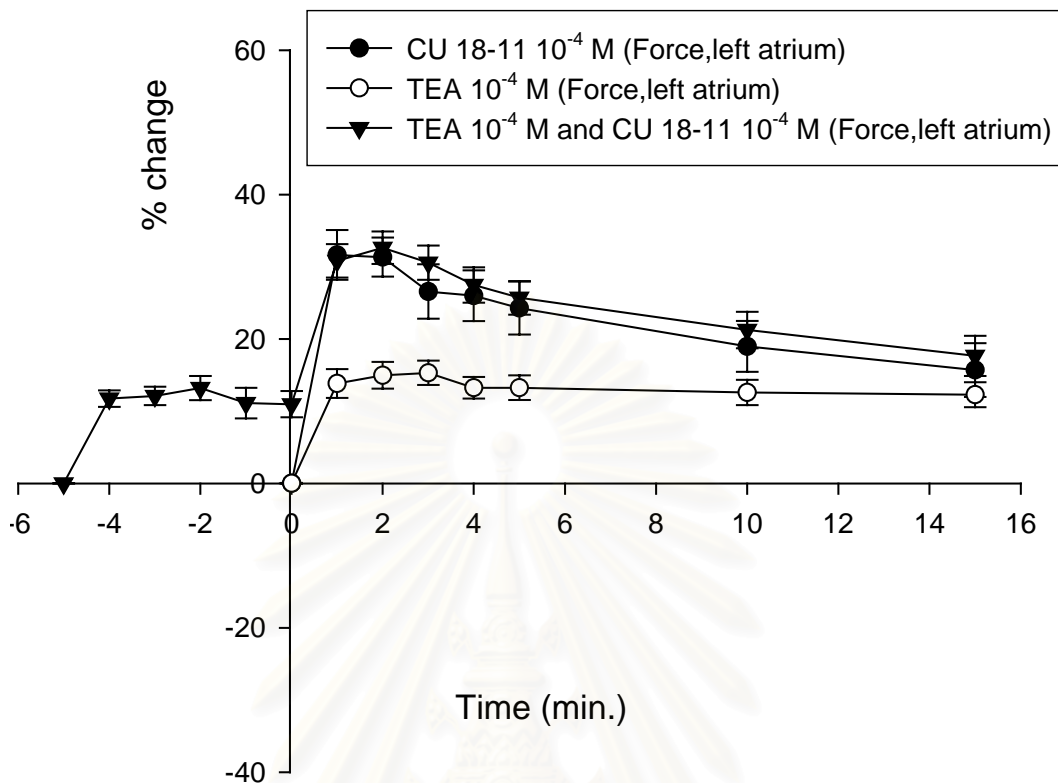
A



B

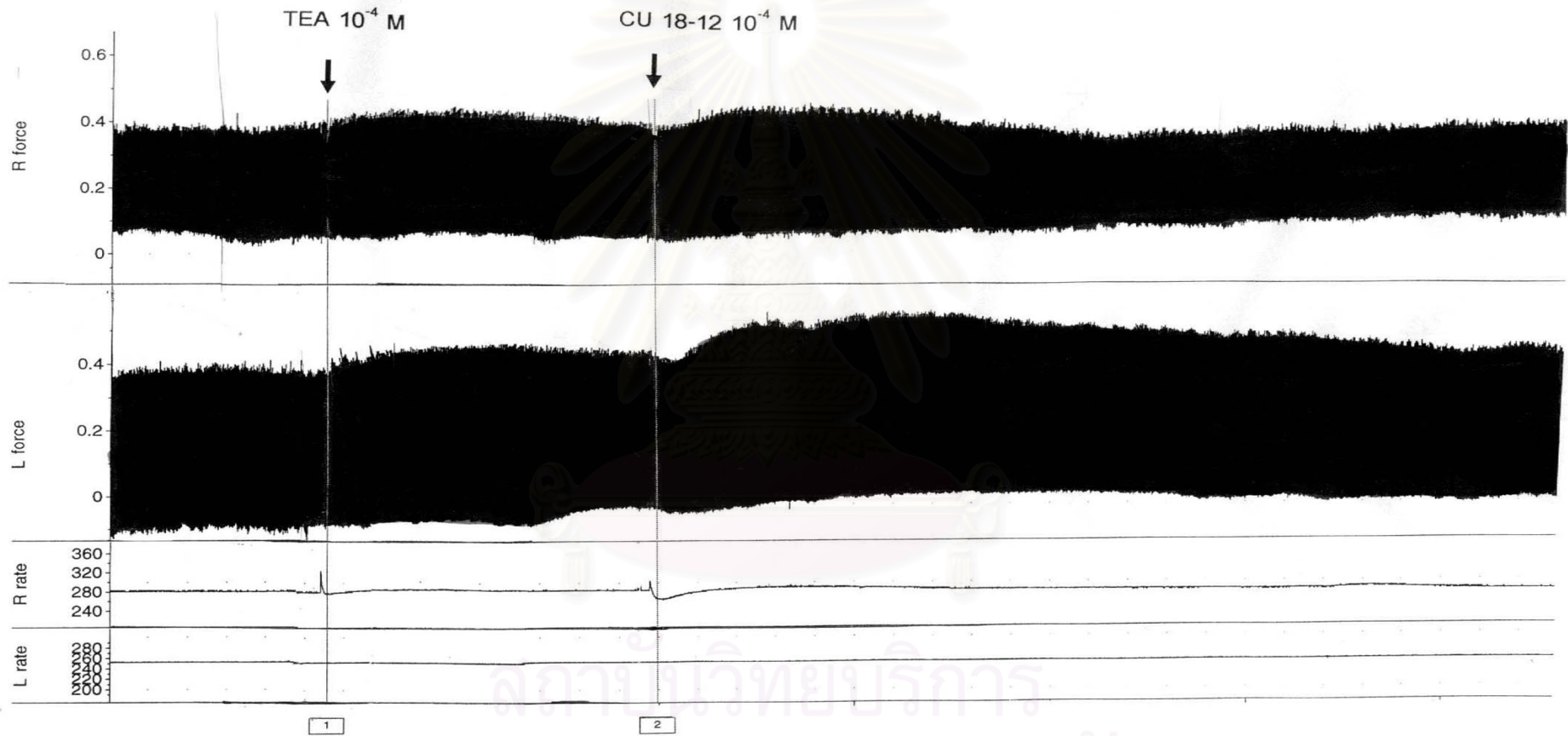


กราฟที่ 29 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

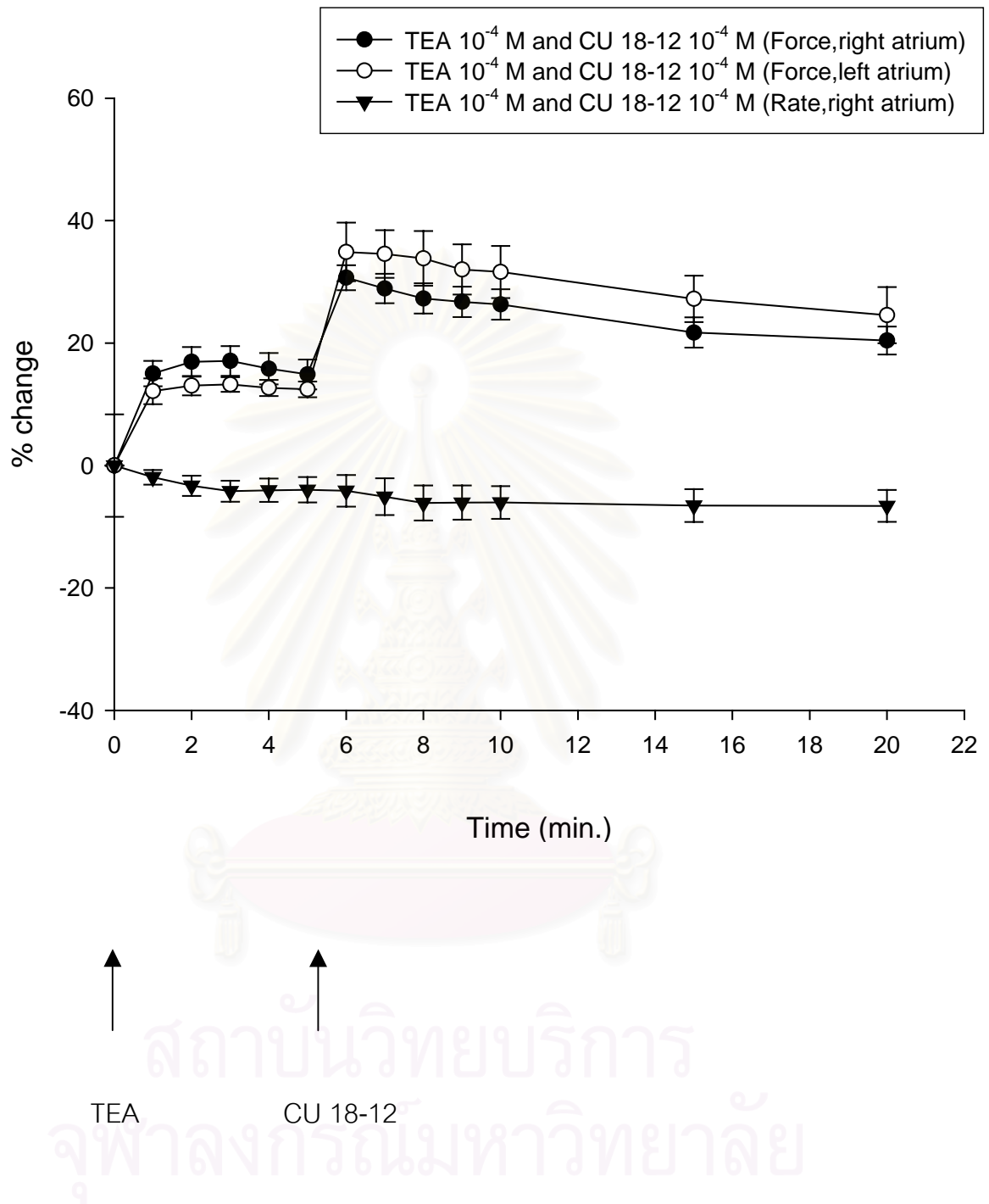


กราฟที่ 30 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

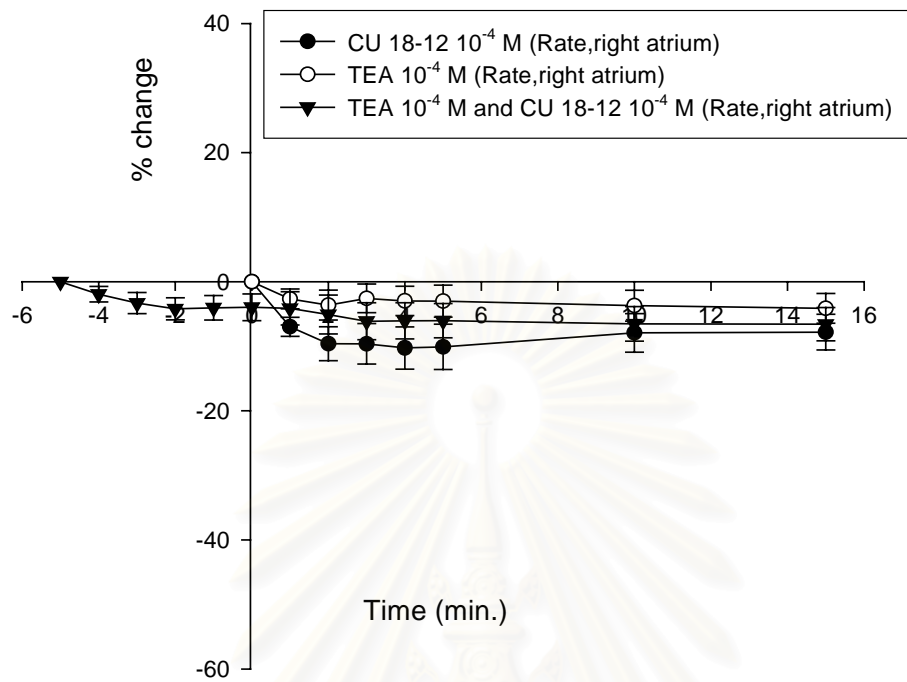


รูปที่ 35 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M

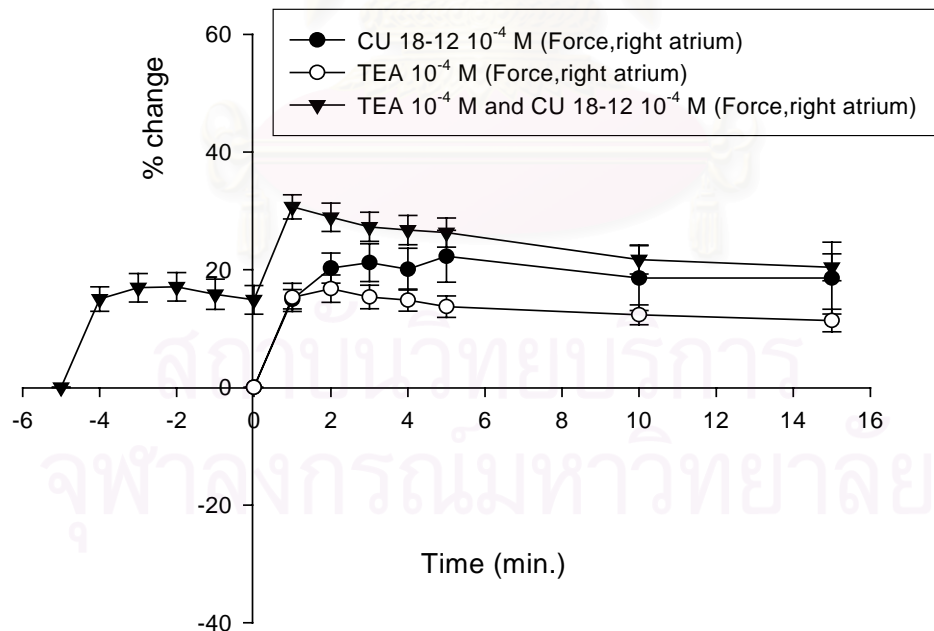


กราฟที่ 31 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

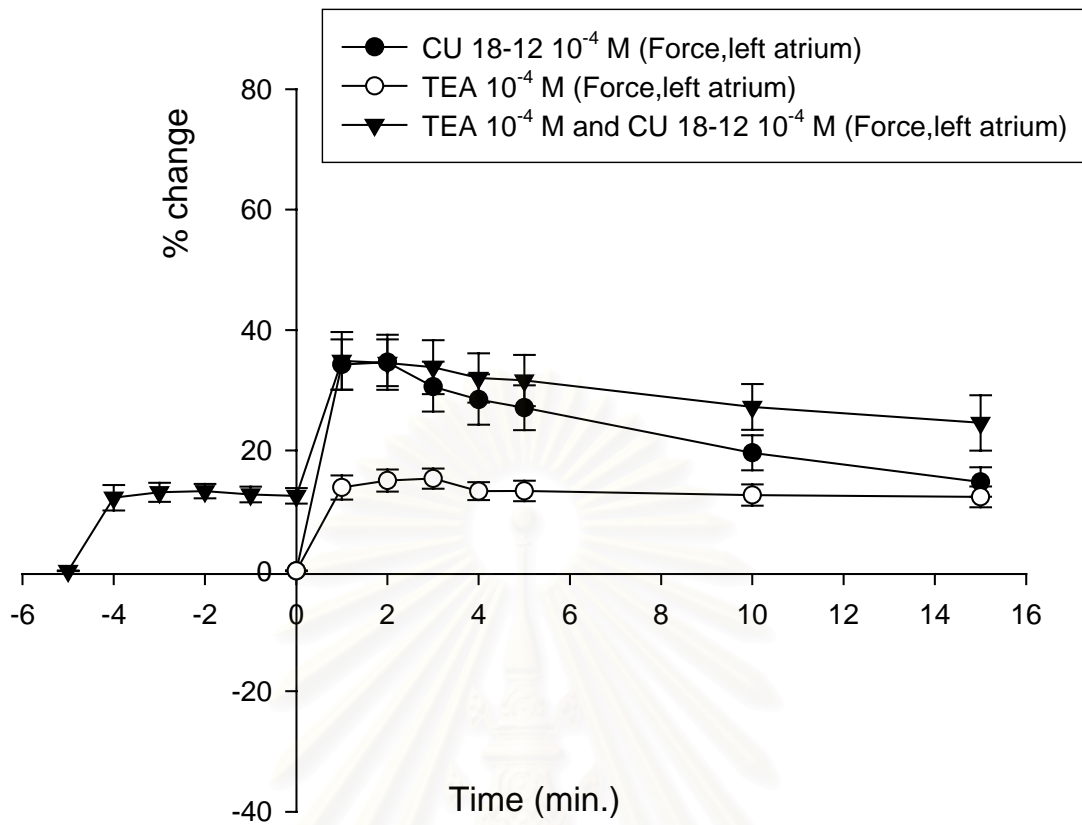
A



B



กราฟที่ 32 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 33 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

($20.41 \pm 2.29\%$) ดังแสดงในรูปที่ 35 กราฟที่ 31,32 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรก ($12.13 \pm 2.11 \%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 3 ($13.29 \pm 1.20\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 5 ($12.44 \pm 1.28\%$) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่แรก ($34.87 \pm 4.79\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 15 ($24.56 \pm 4.58\%$) ดังแสดงในรูปที่ 35 กราฟที่ 31,33

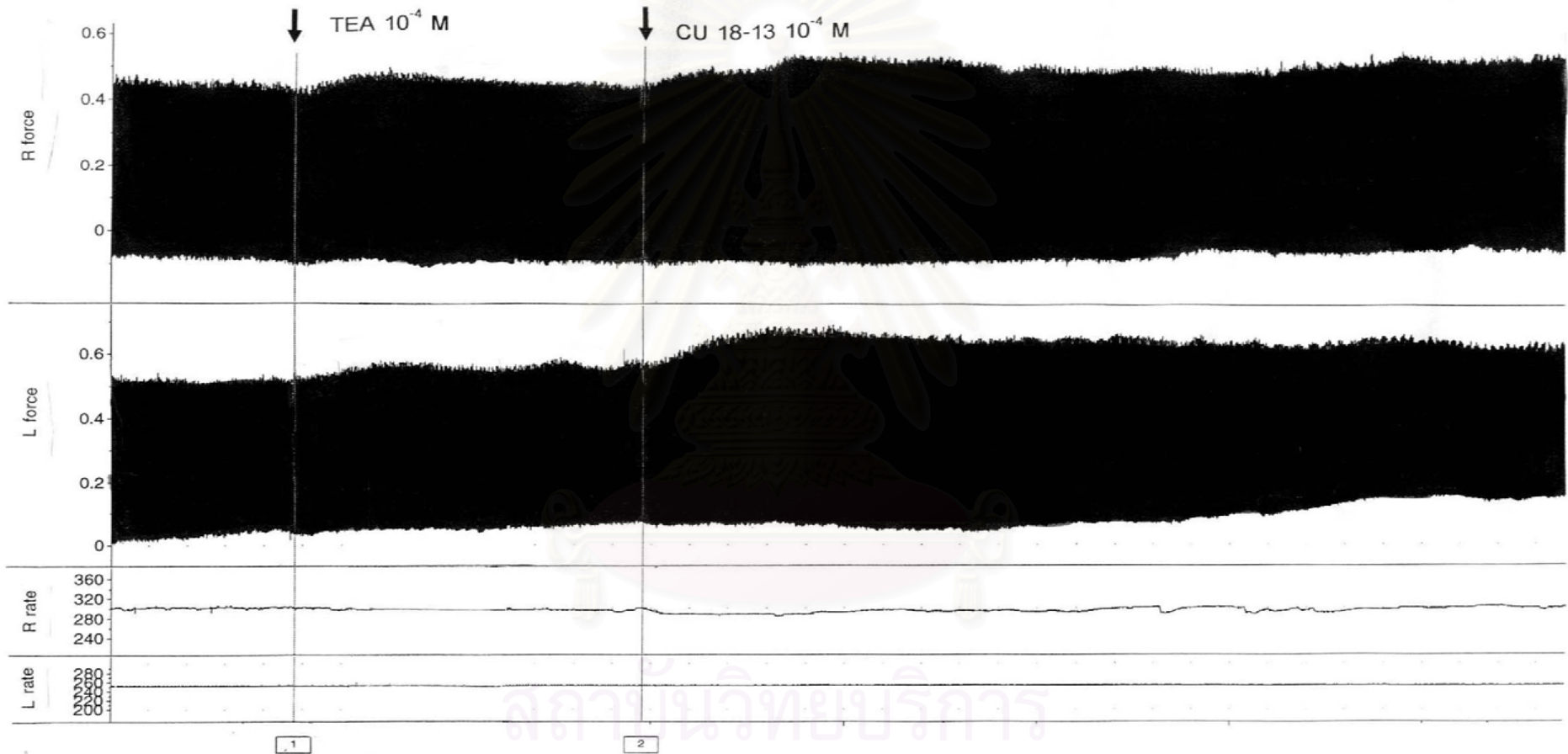
จากการทดลองพบว่า TEA ขนาด 10^{-4} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-12 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 32,33

3.3.3 ผลของ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

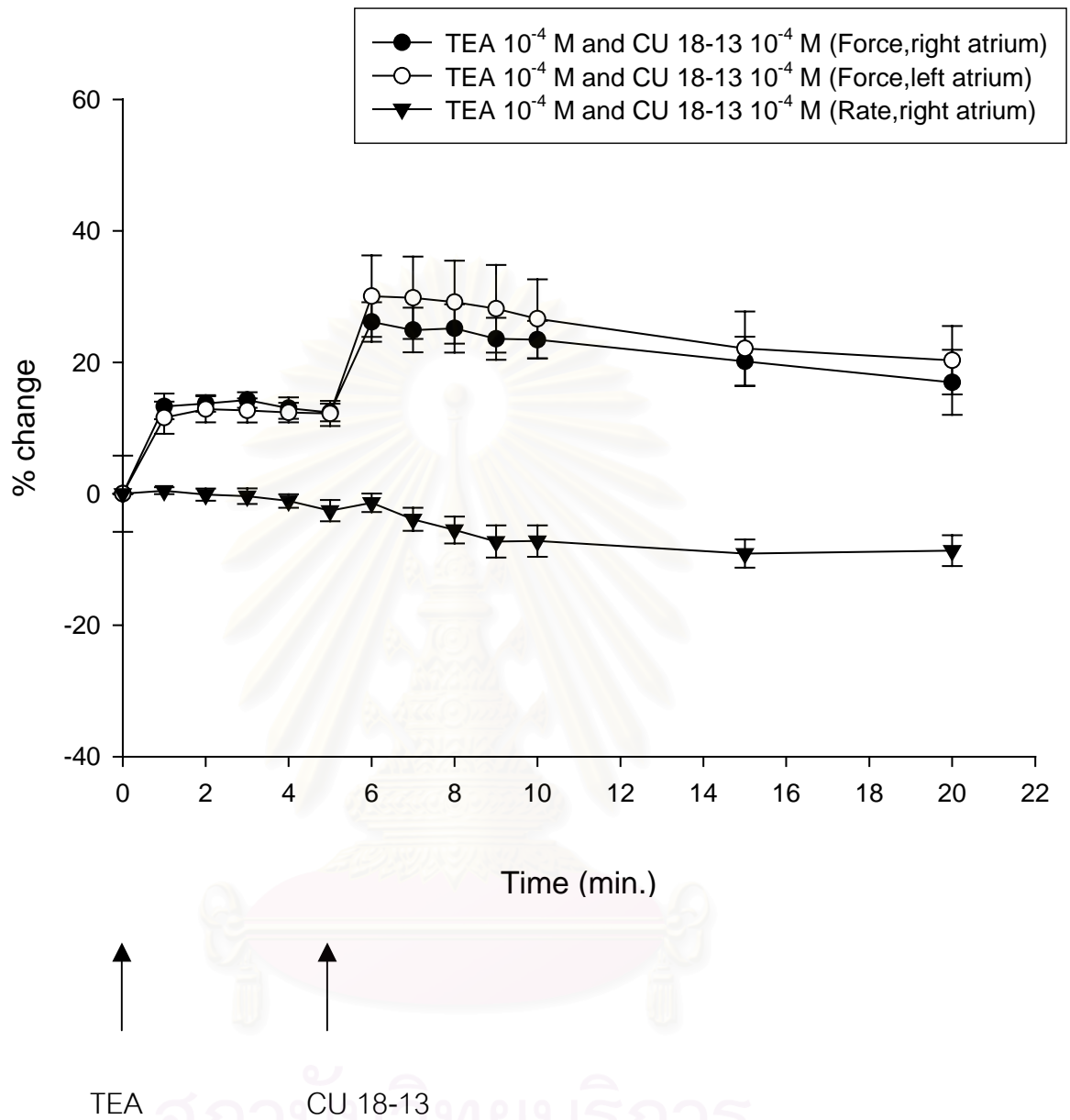
เมื่อให้ TEA ขนาด 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาที่แรก ($0.47 \pm 0.52 \%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 5 ($-2.58 \pm 1.62\%$) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาที่แรก ($-1.37 \pm 1.41\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 15 ($-8.66 \pm 2.35\%$) ดังแสดงในรูปที่ 36 กราฟที่ 34,35

ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นในนาที่แรก ($13.29 \pm 1.95 \%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 3 ($14.26 \pm 1.17\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 5 ($12.36 \pm 1.33\%$) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่แรก ($26.14 \pm 3.01\%$) และลดลงเรื่อยๆจนถึงนาที่ที่ 15 ($16.94 \pm 4.95\%$) ดังแสดงในรูปที่ 36 กราฟที่ 34,35 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M จะเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรก ($11.57 \pm 2.44 \%$) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 ($12.87 \pm 1.98\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 5 ($12.21 \pm 1.92\%$) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาที่แรก ($30.06 \pm 6.22\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 15 ($20.31 \pm 5.21\%$) ดังแสดงในรูปที่ 36 กราฟที่ 34,36

จากการทดลองพบว่า TEA ขนาด 10^{-4} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-13 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 35,36

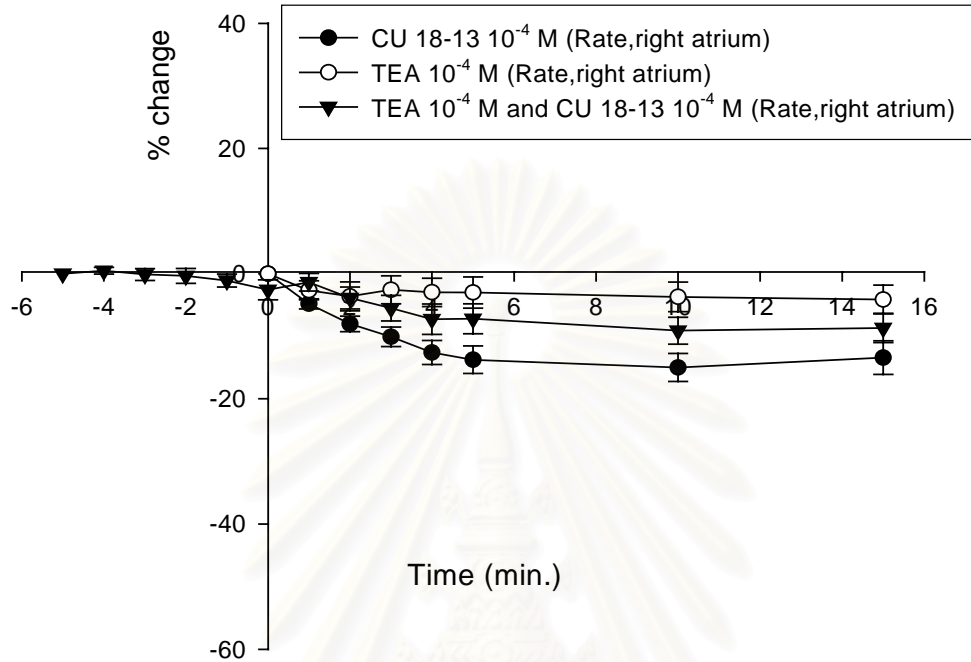


รูปที่ 36 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M

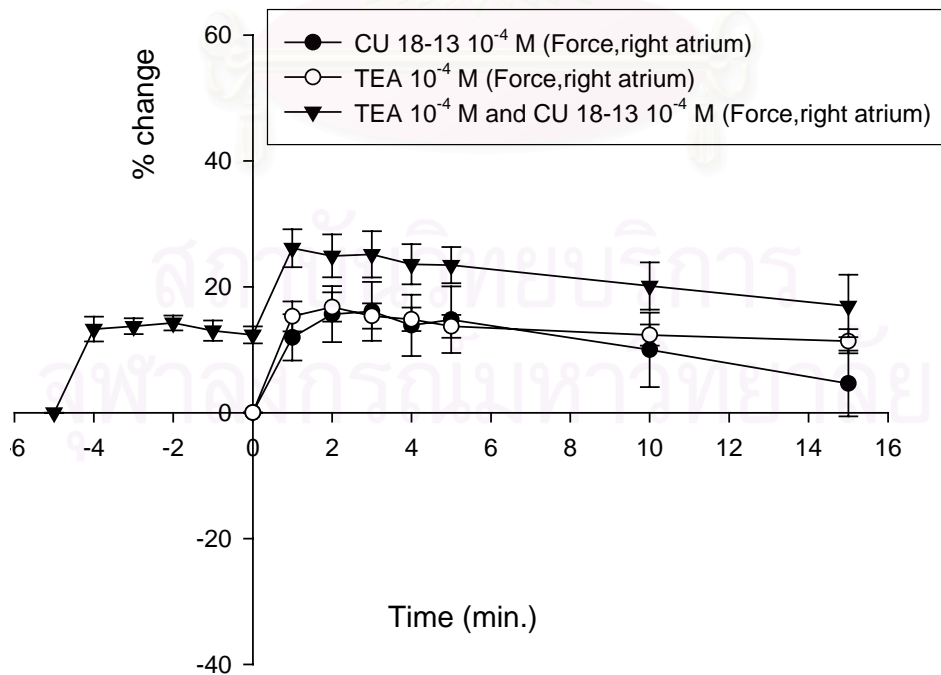


กราฟที่ 34 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

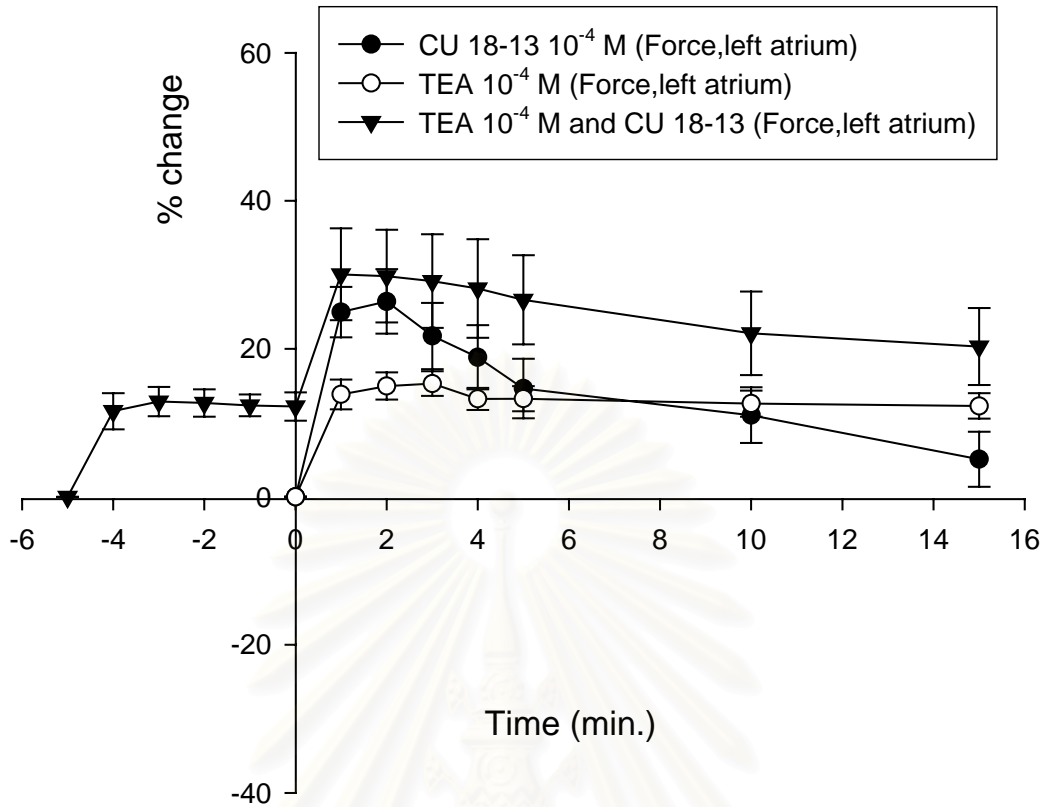
A



B



กราฟที่ 35 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 36 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ TEA ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

3.4 ผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

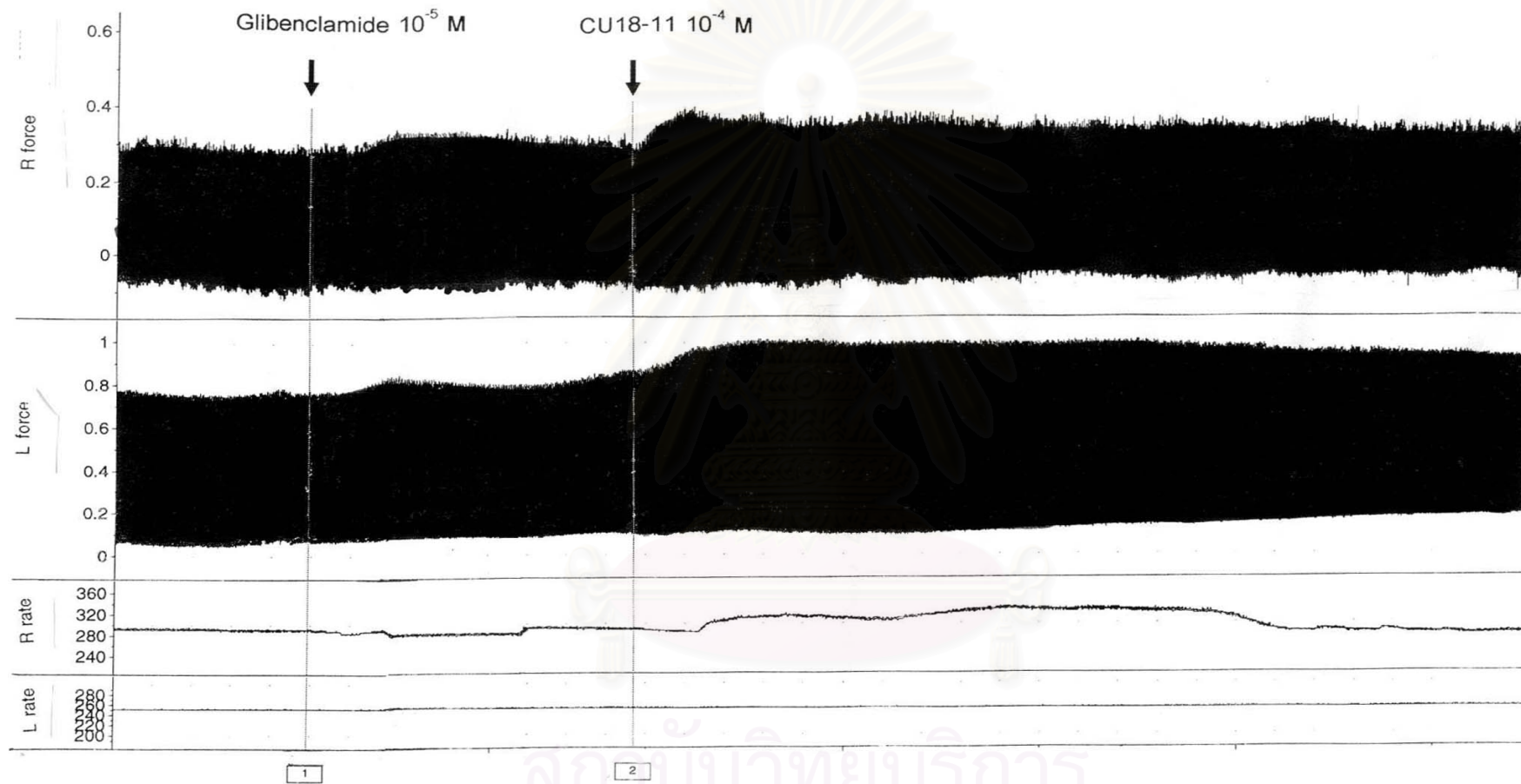
3.4.1 ผลของ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นในนาทีแรก (0.20 ± 1.70 %) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาทีที่ 5 (-0.65 ± 1.52 %) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรกจนถึงนาทีที่ 4 (1.83 ± 2.88 %) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาทีที่ 15 (0.10 ± 2.48 %) ดังแสดงในรูปที่ 37 กราฟที่ 37,38 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M จะเพิ่มขึ้นในนาทีแรก (9.87 ± 0.93 %) และนาทีที่ 2 (10.97 ± 0.75 %) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาทีที่ 5 (9.12 ± 1.38 %) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 3 (18.05 ± 2.13 %) และลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15 (11.88 ± 1.39 %) ดังแสดงในรูปที่ 37 กราฟที่ 37,38 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M จะเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรก (10.94 ± 1.60 %) และนาทีที่ 2 (12.57 ± 1.71 %) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาทีที่ 5 (19.52 ± 1.32 %) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (31.81 ± 4.06 %) จากนั้นลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15 (14.69 ± 2.14 %) ดังแสดงในรูปที่ 37 กราฟที่ 37,39

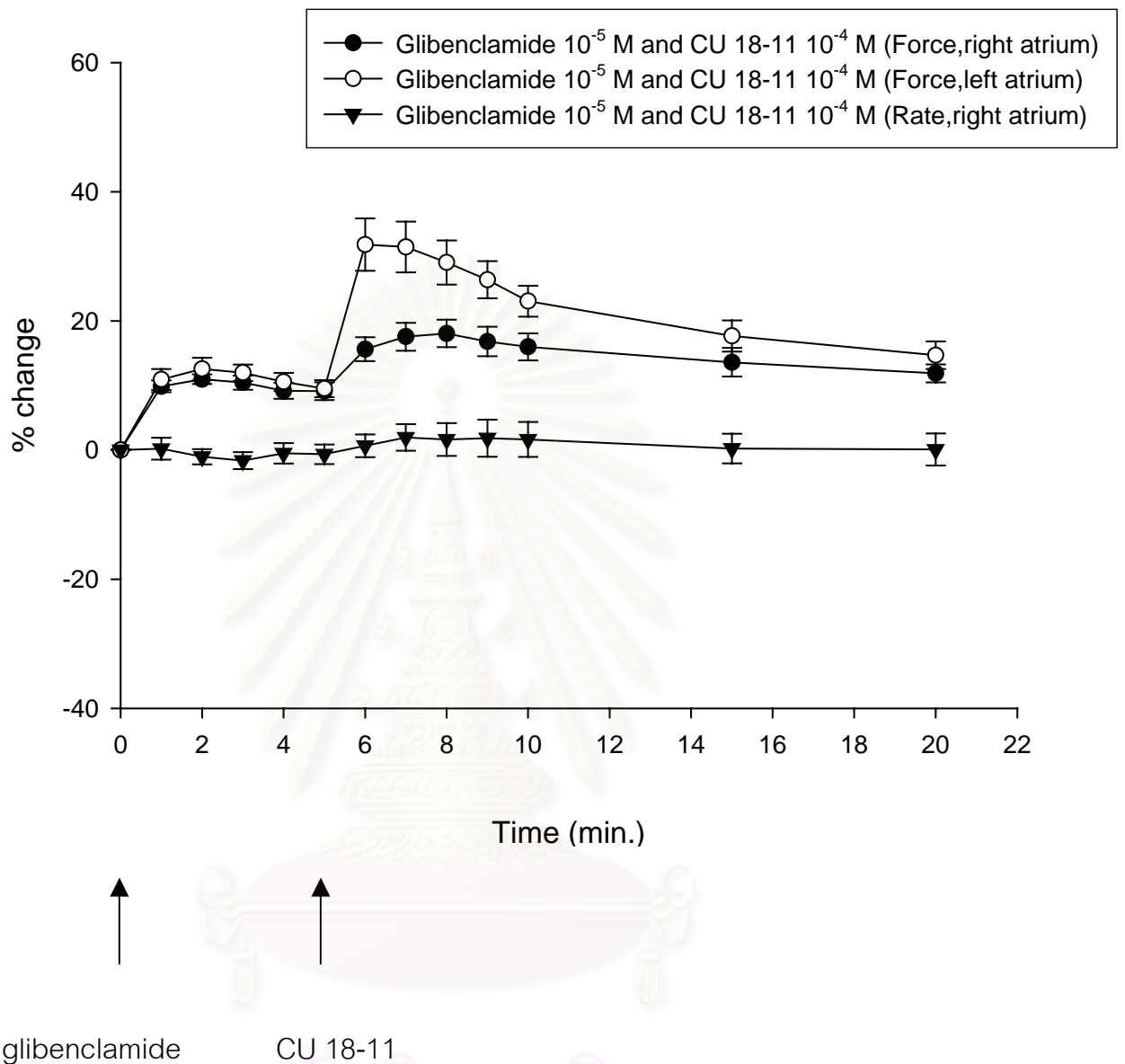
จากการทดลองพบว่า glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-11 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 38,39

3.4.2 ผลของ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

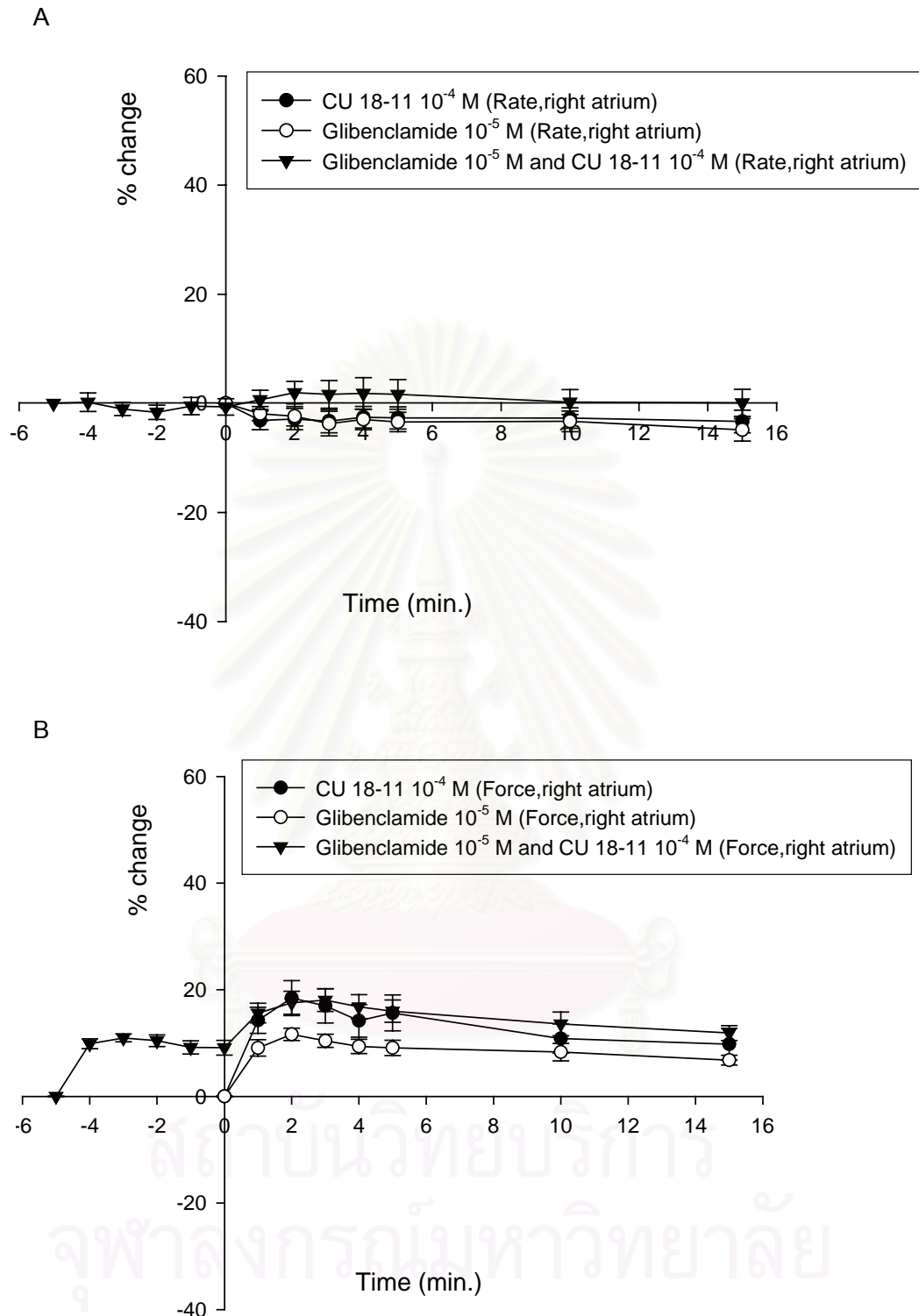
เมื่อให้ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-1.88 ± 21.31 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-3.40 ± 1.78 %) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรกจนถึงนาทีที่ 15 (-2.39 ± 1.22 %) ดังแสดงในรูปที่ 38 กราฟที่ 40,41 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M จะเพิ่มขึ้นในนาทีแรก (9.42 ± 1.37 %) และจนถึงนาทีที่ 3 (10.66 ± 1.04 %) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาทีที่ 5 (9.03 ± 1.47 %) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 4 (24.92 ± 4.15 %) และ



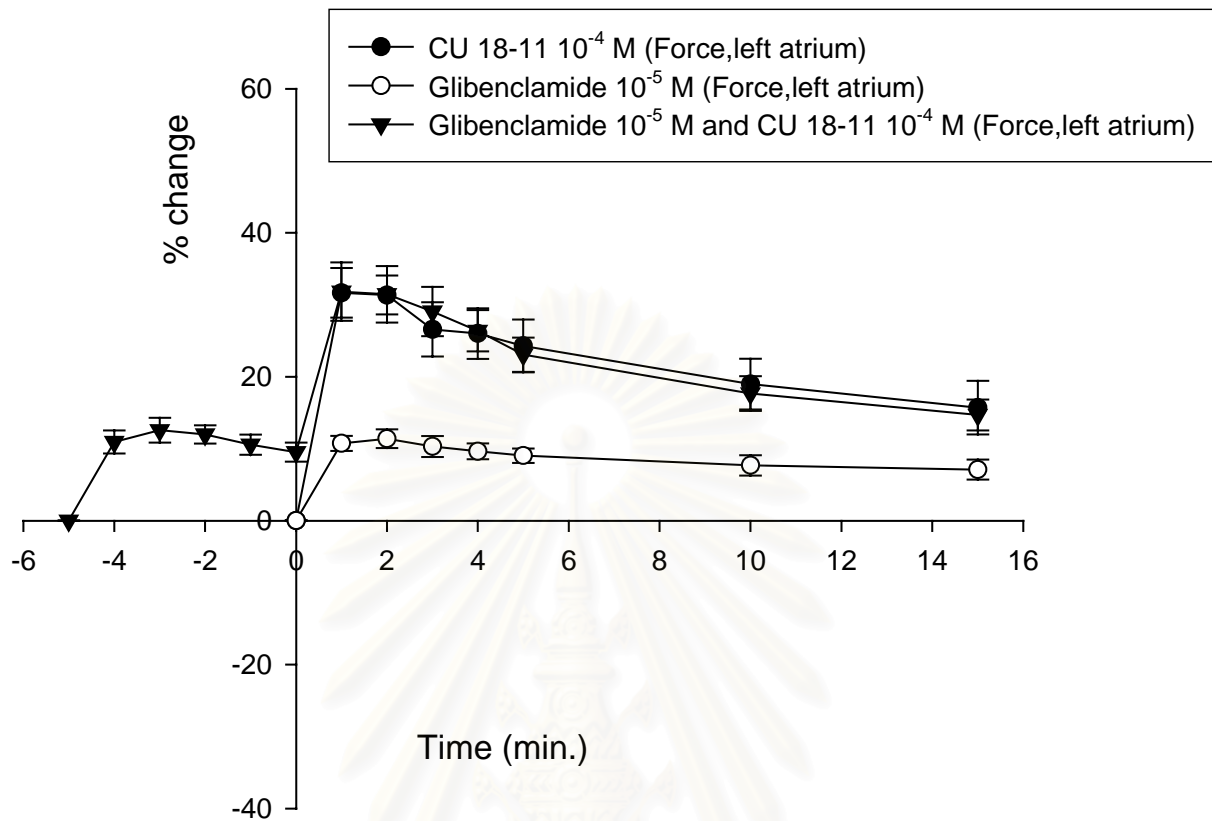
รูปที่ 37 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide ขนาด 10^5 M เป็นเวลา 5 นาทีก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^4 M



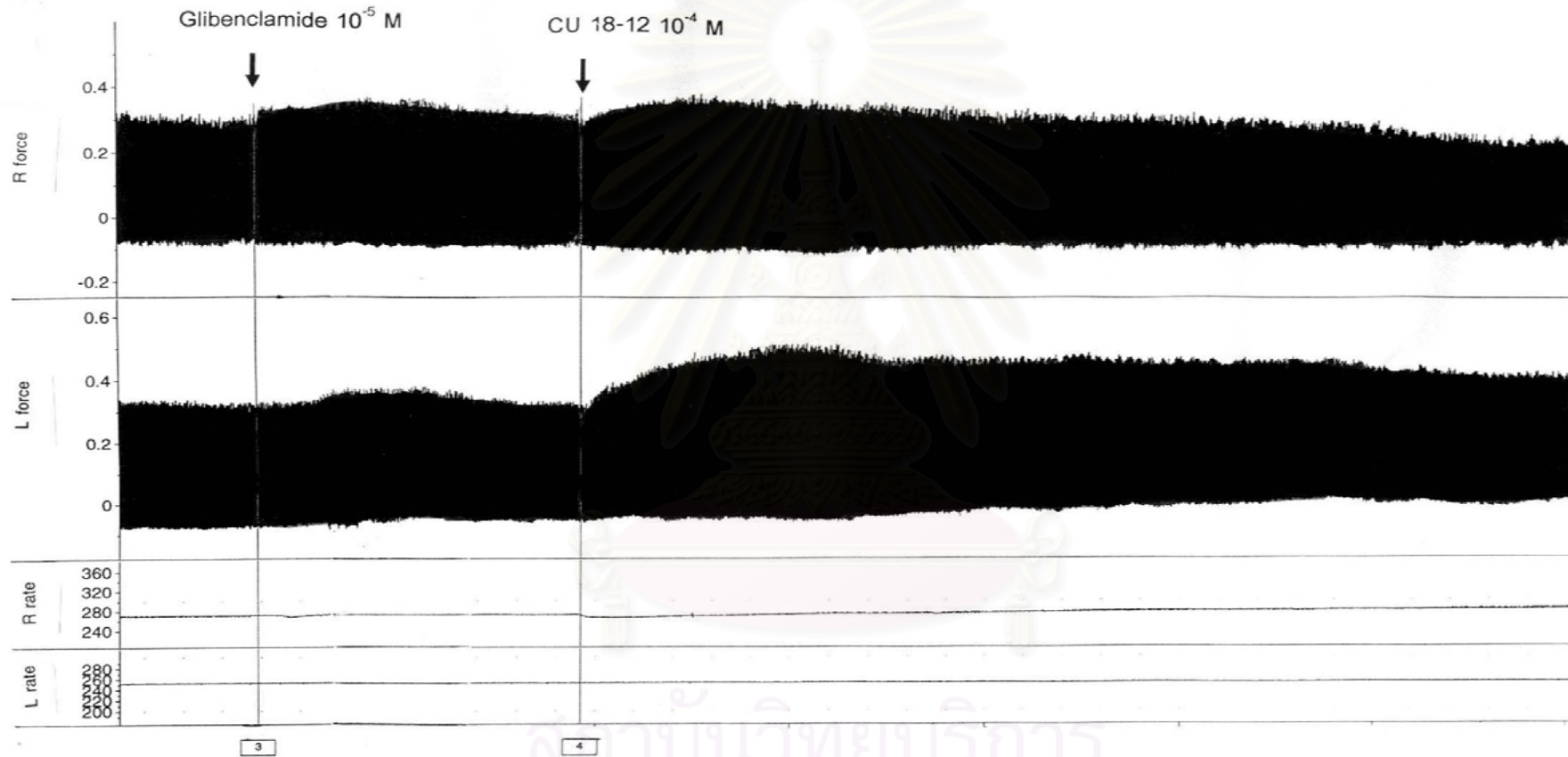
กราฟที่ 37 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



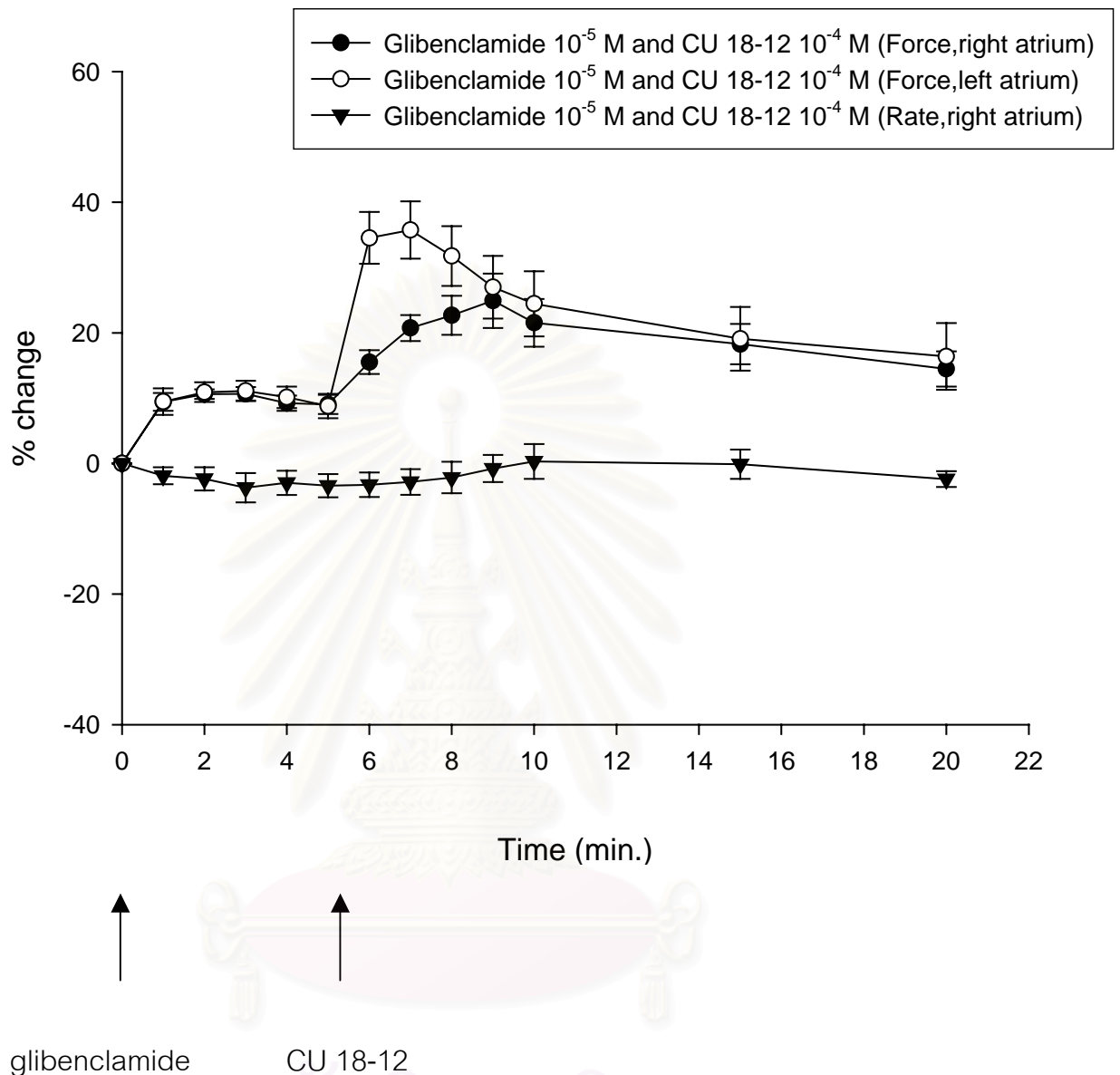
กราฟที่ 38 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 39 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

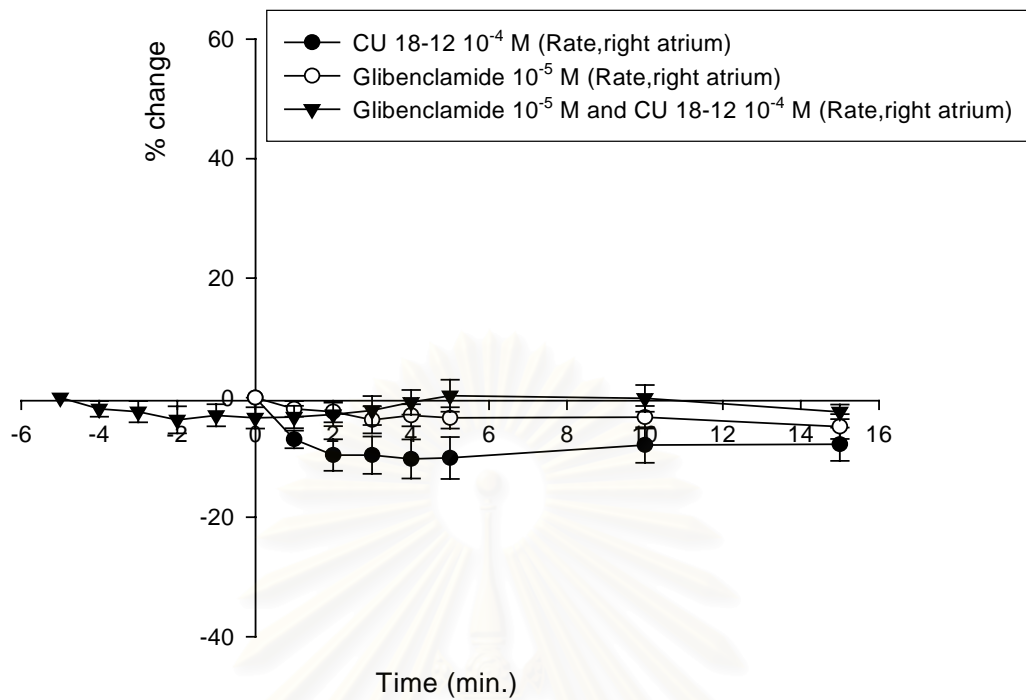


รูปที่ 38 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide ขนาด 10^5 M เป็นเวลา 5 นาทีก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^4 M

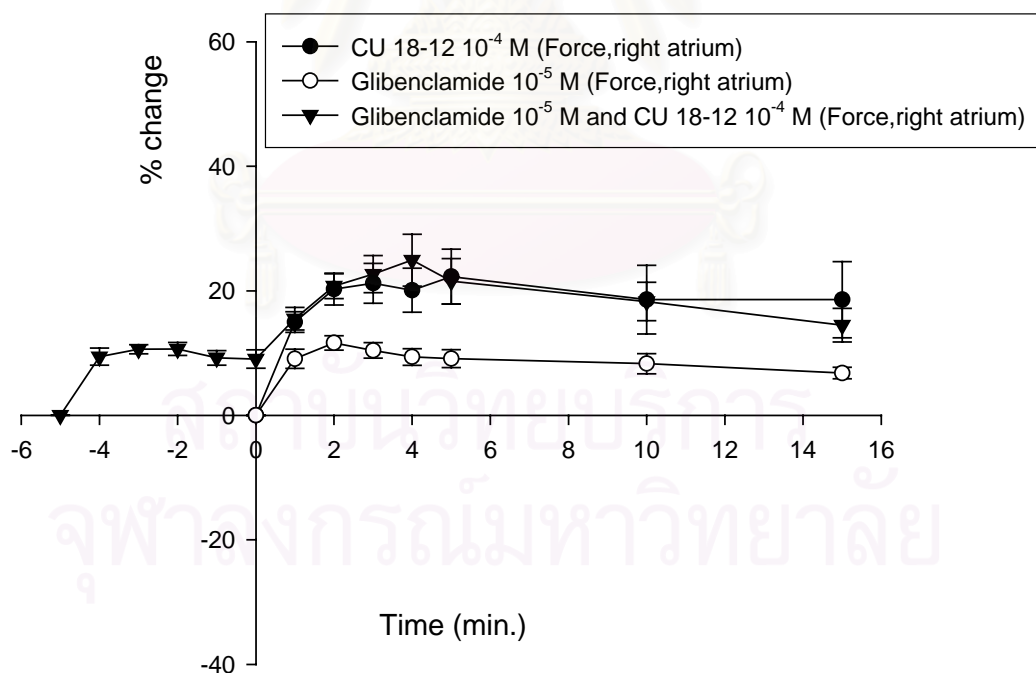


กราฟที่ 40 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

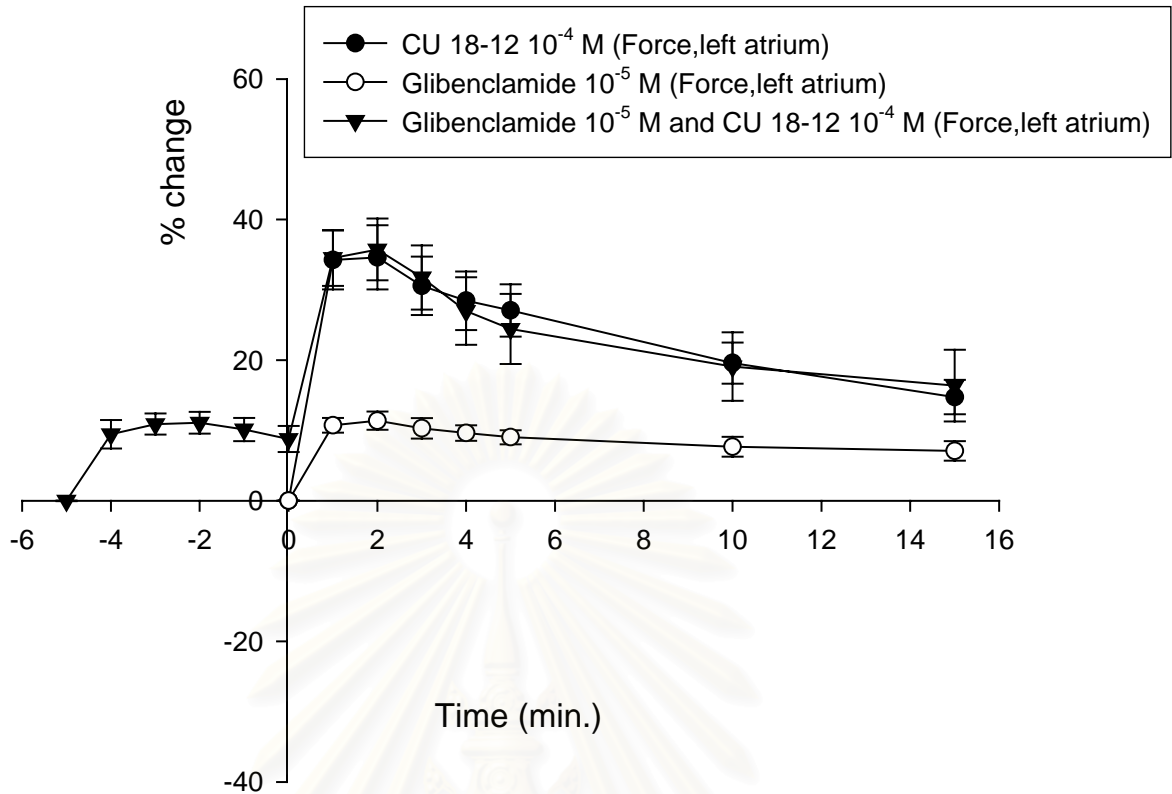
A



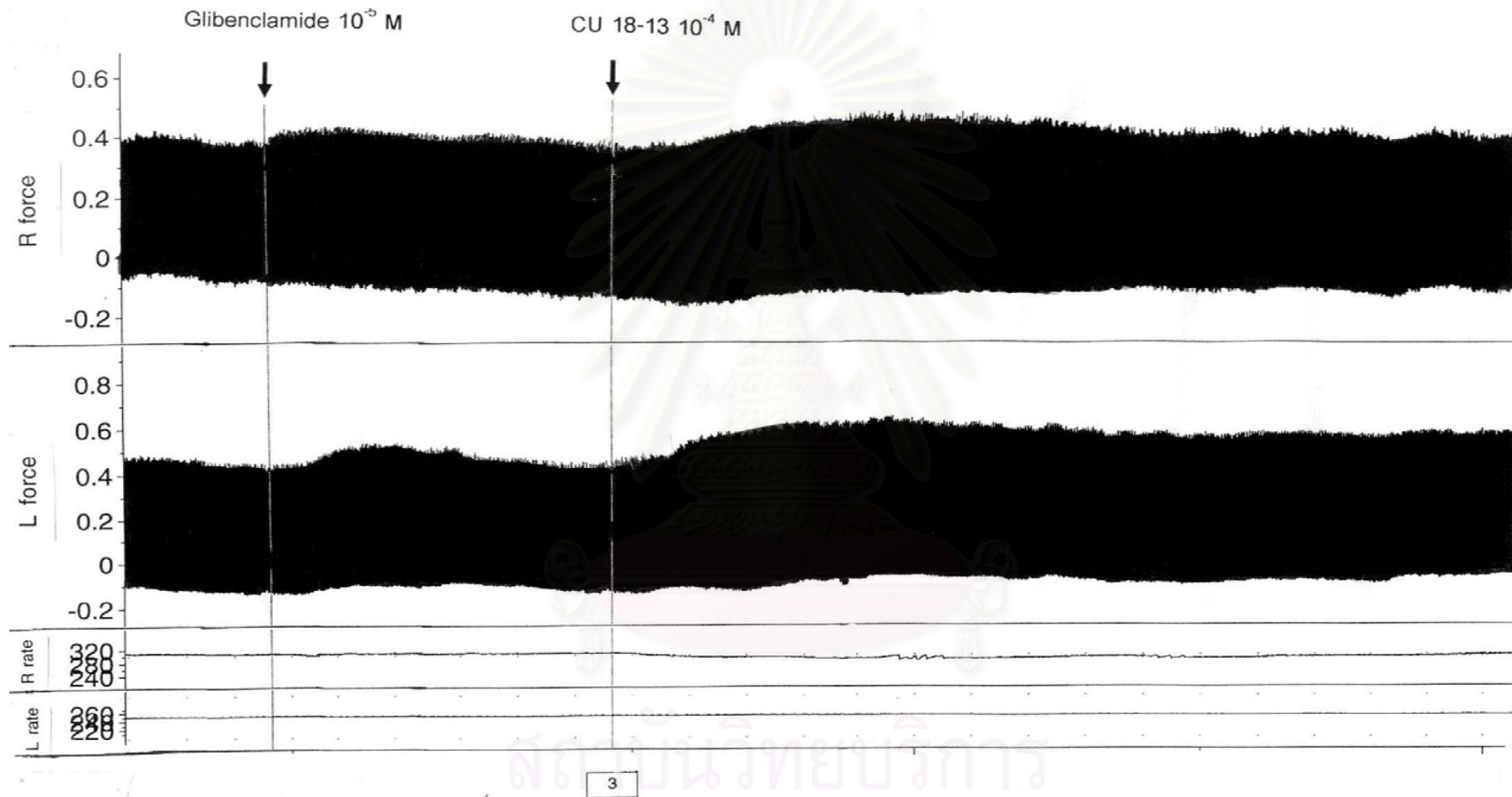
B



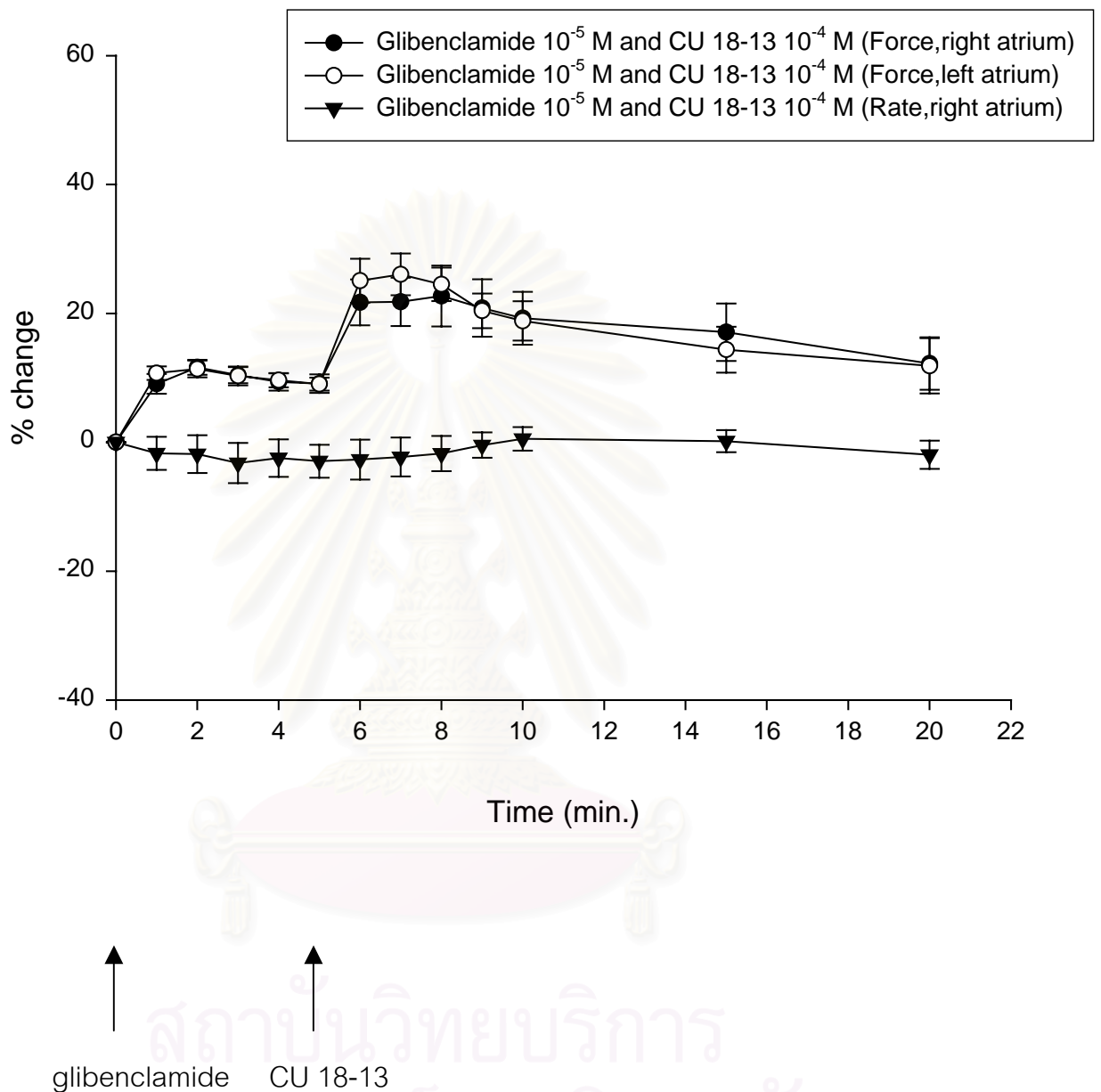
กราฟที่ 41 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 42 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย \pm SEM (n=8)

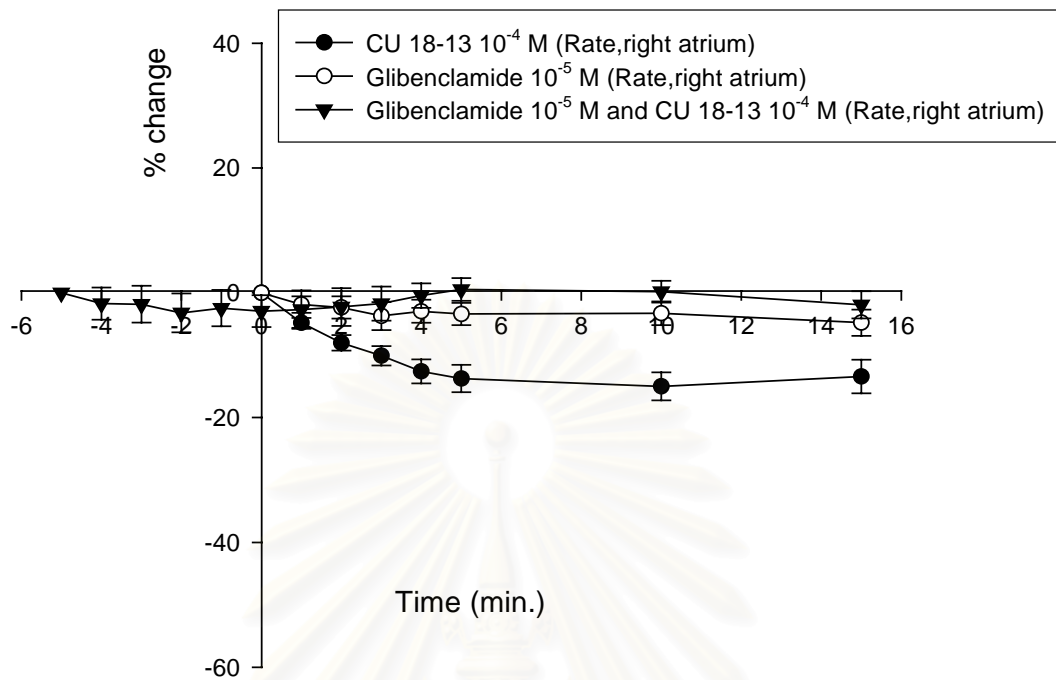


รูปที่ 39 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M

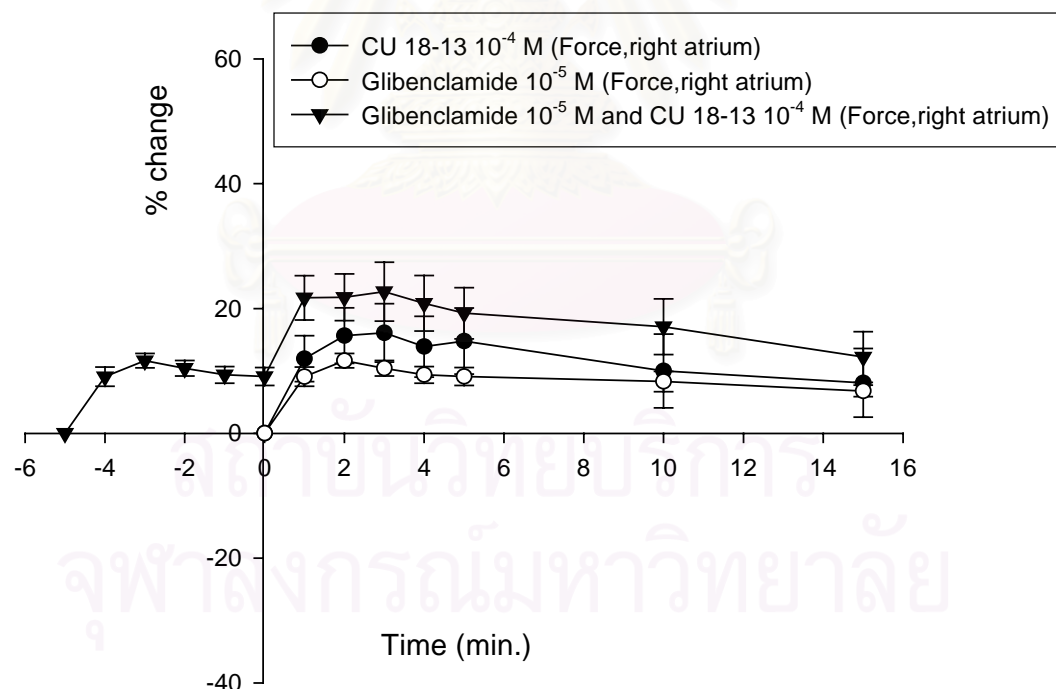


กราฟที่ 43 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

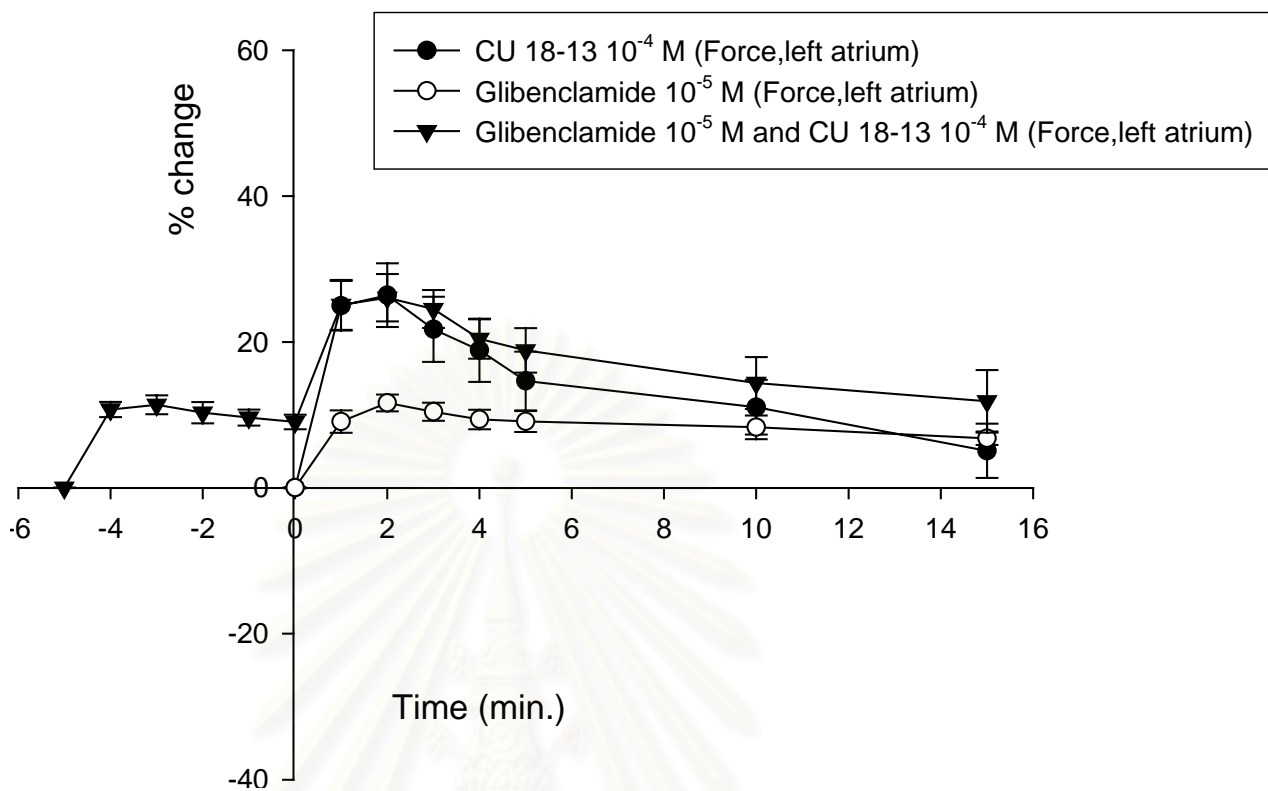
A



B



กราฟที่ 44 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 45 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M และกลุ่มที่ได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

ลดลงเรื่อยๆจนถึงนาที่ที่ 15 ($14.48 \pm 2.69\%$) ดังแสดงในรูปที่ 38 กราฟที่ 40,41 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M จะเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรก ($9.46 \pm 2.03\%$) จนถึงนาที่ที่ 3 ($11.10 \pm 1.55\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 5 ($8.78 \pm 1.86\%$) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 ($135.75 \pm 4.39\%$) จากนั้นลดลงจนถึงนาที่ที่ 15 ($16.38 \pm 5.11\%$) ดังแสดงในรูปที่ 38 กราฟที่ 40,42

จากการทดลองพบว่า glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-12 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 41,42

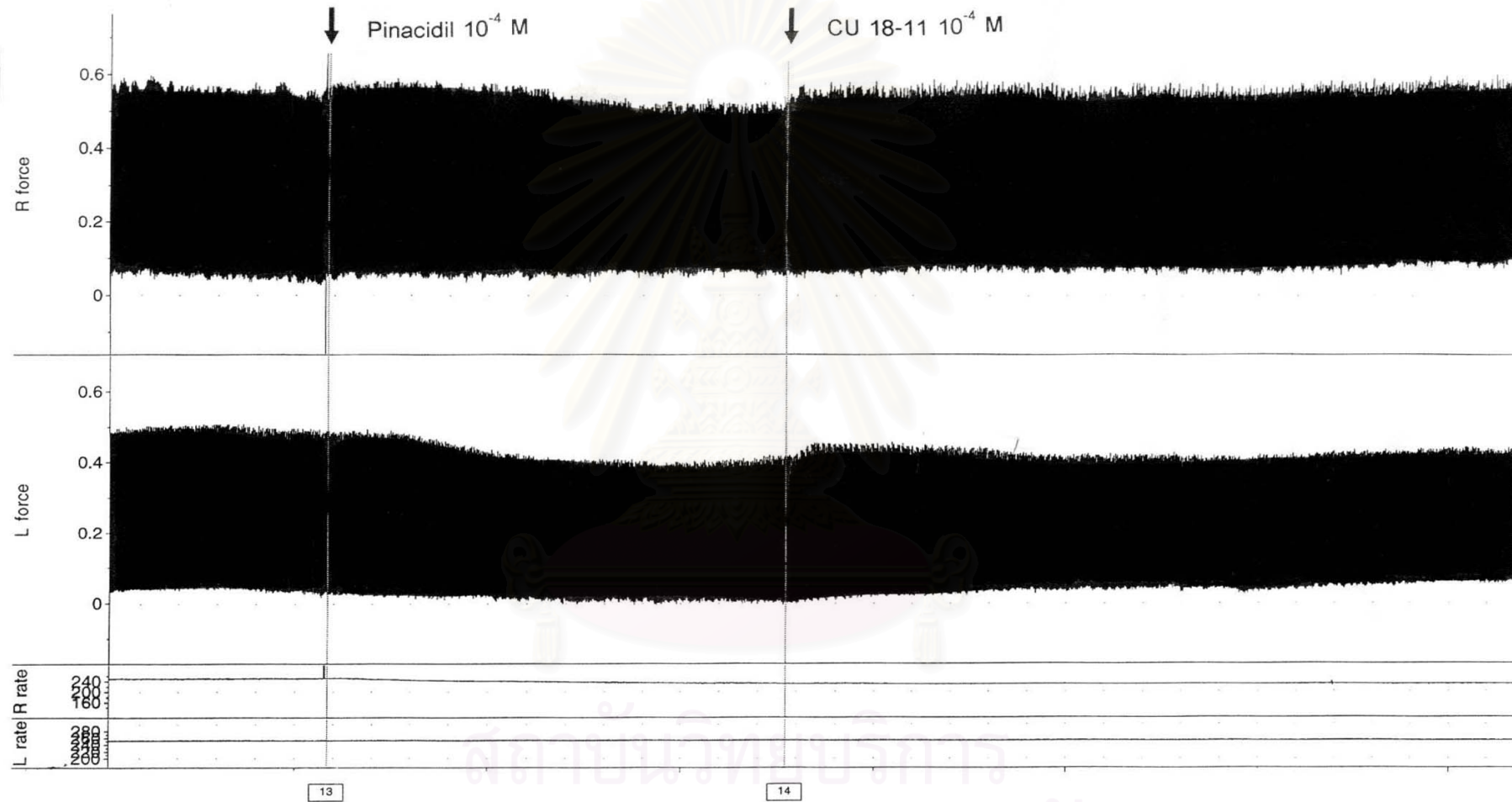
3.4.3 ผลของ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงตั้งแต่นาทีแรก ($-1.72 \pm 2.57\%$) จนถึงนาที่ที่ 5 ($-2.94 \pm 2.55\%$) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจนถึงนาที่ที่ 10 ($0.18 \pm 1.73\%$) และกลับลดลงในนาที่ที่ 15 ($-1.93 \pm 2.18\%$) ดังแสดงในรูปที่ 39 กราฟที่ 43,44 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M จะเพิ่มขึ้นในนาที่แรก ($9.08 \pm 1.53\%$) จนถึงนาที่ที่ 2 ($11.63 \pm 1.15\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 5 ($9.09 \pm 1.44\%$) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 3 ($22.70 \pm 4.70\%$) และลดลงเรื่อยๆจนถึงนาที่ที่ 15 ($12.22 \pm 4.06\%$) ดังแสดงในรูปที่ 39 กราฟที่ 43,44 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M จะเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรก ($10.74 \pm 1.04\%$) จนถึงนาที่ที่ 3 ($10.30 \pm 1.45\%$) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 5 ($9.03 \pm 1.01\%$) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 ($26.06 \pm 3.25\%$) จากนั้นลดลงจนถึงนาที่ที่ 15 ($11.86 \pm 4.30\%$) ดังแสดงในรูปที่ 39 กราฟที่ 43,45

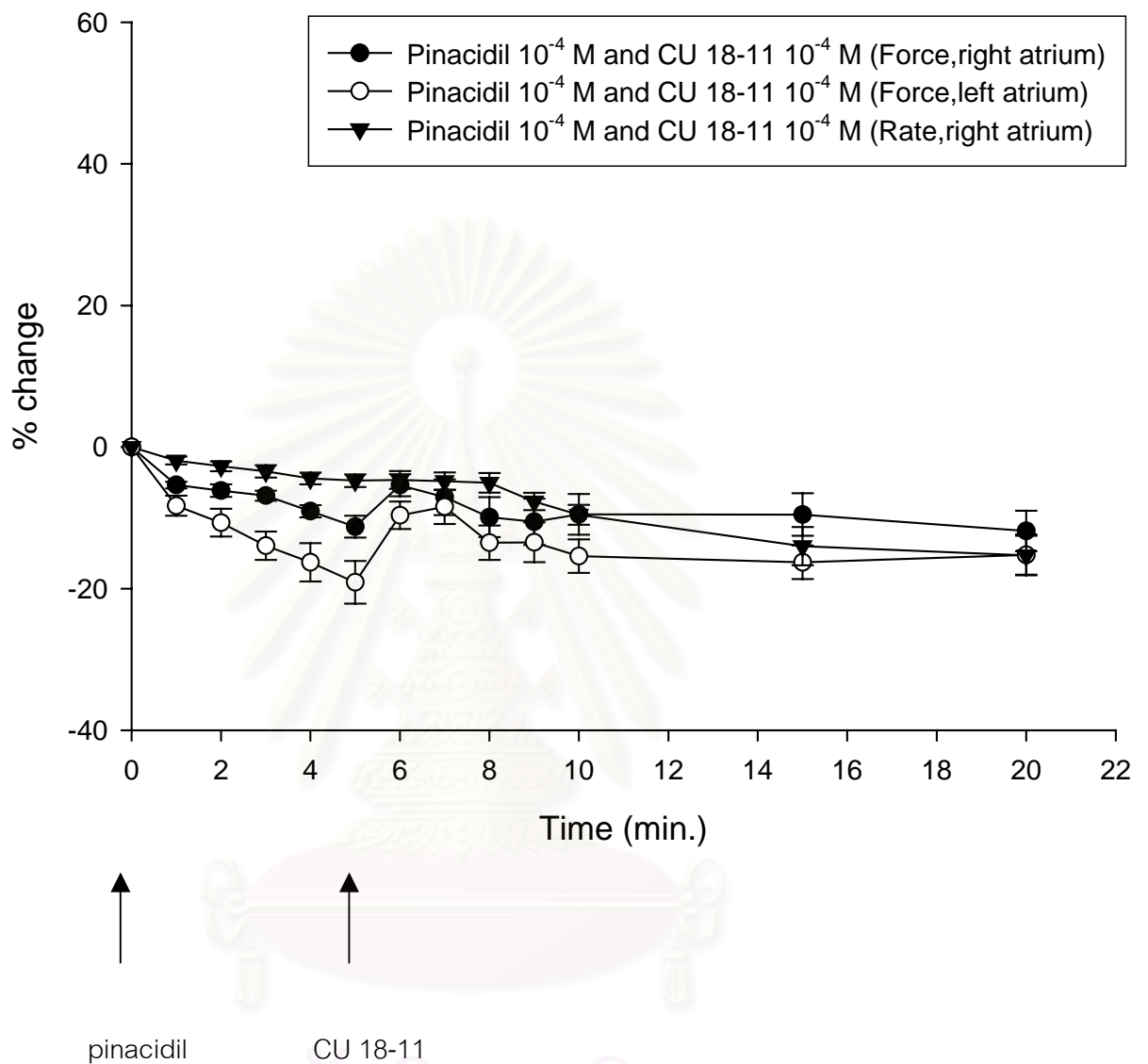
จากการทดลองพบว่า glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-13 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 44,45

3.5 ผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

3.5.1 ผลของ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

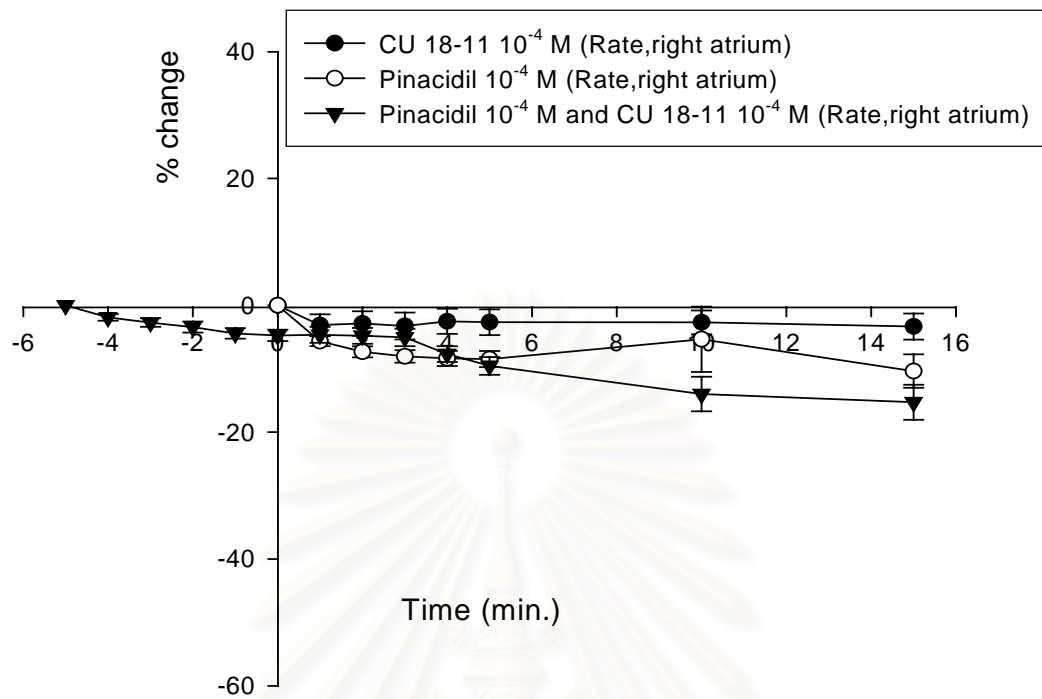


รูปที่ 40 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M

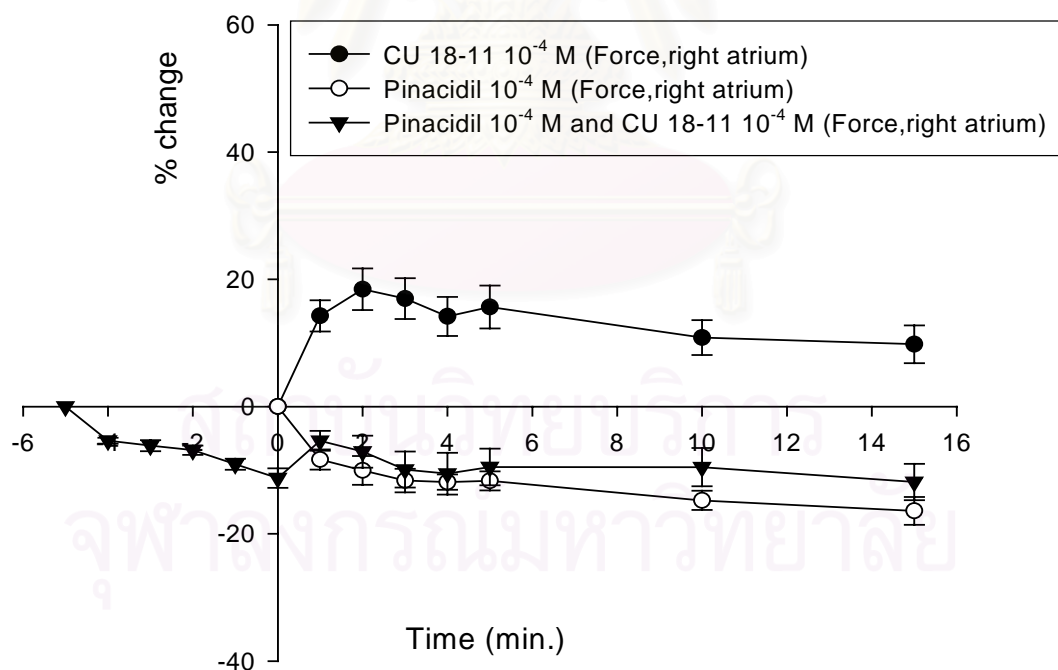


กราฟที่ 46 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

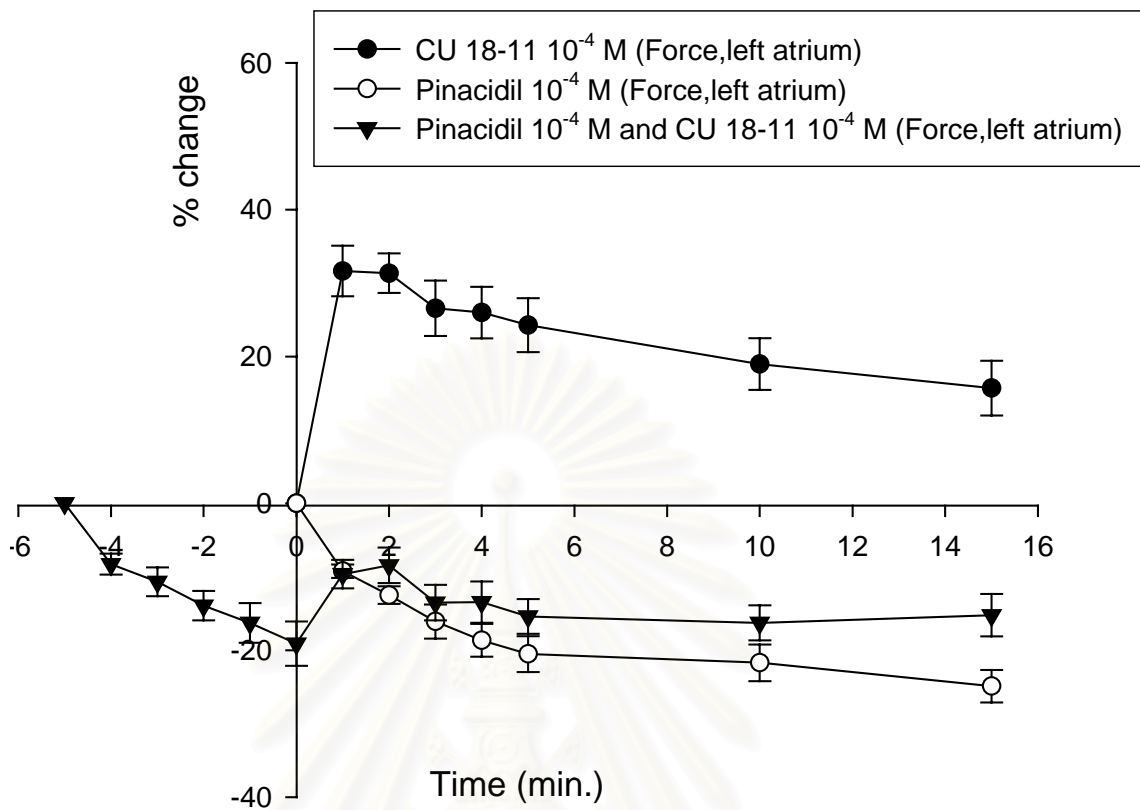
A



B



กราฟที่ 47 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 48 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

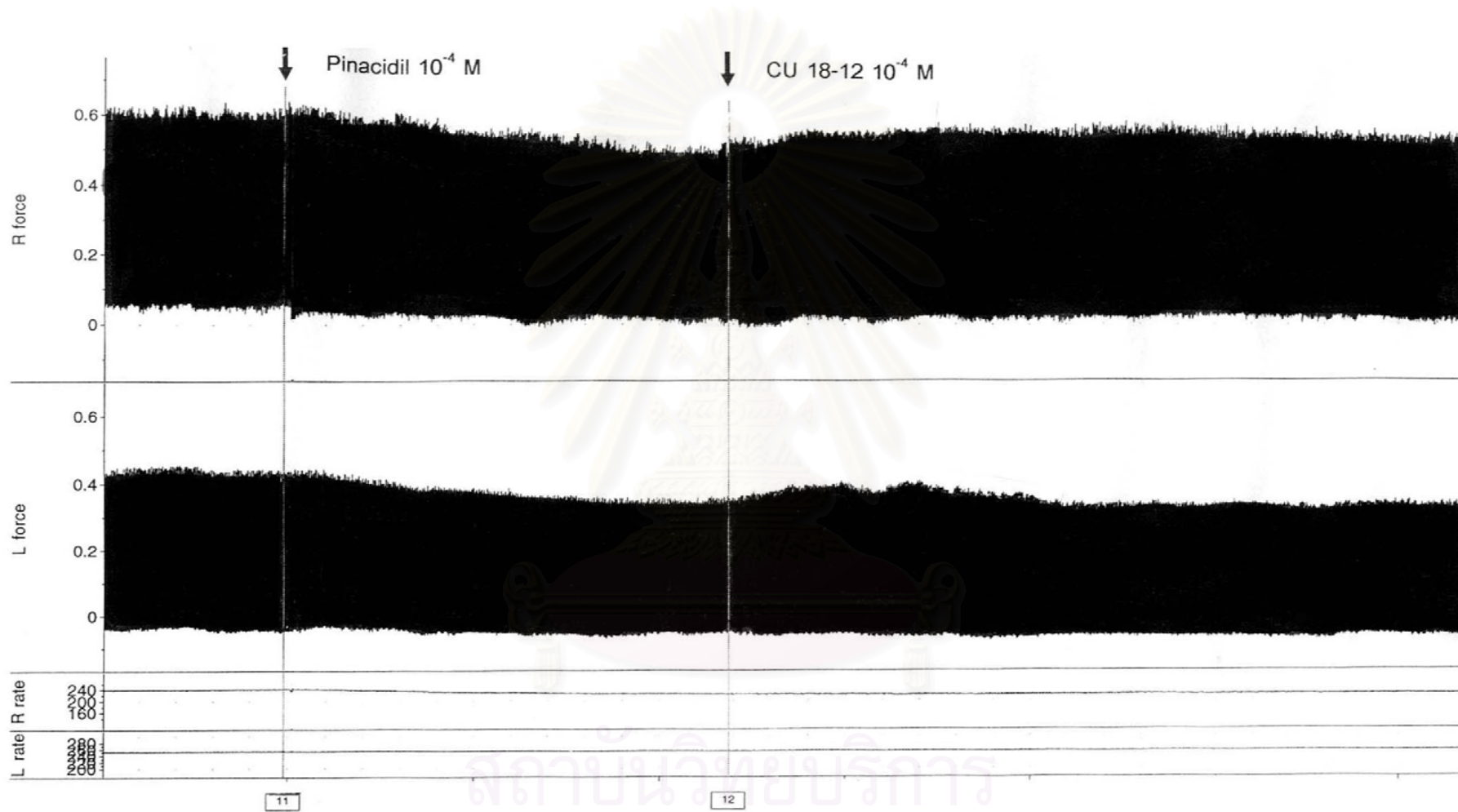
เมื่อให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงในนาทีแรก (-1.90 ± 0.55 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-4.74 ± 0.89 %) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีแรก (-4.64 ± 1.26 %) จากนั้นค่อยๆลดลง จนถึงนาทีที่ 15 (-15.28 ± 2.76 %) ดังแสดงในรูปที่ 40 กราฟที่ 46,47 เช่นเดียวกับแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ลดลงในนาทีแรก (-5.36 ± 0.47 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-11.25 ± 1.53 %) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นในนาทีแรก (-5.39 ± 1.56 %) และลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15 (-11.85 ± 2.86 %) ดังแสดงในรูปที่ 40 กราฟที่ 46,47 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M จะลดลงในนาทีแรก (-8.28 ± 1.42 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-19.10 ± 3.01 %) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นทันทีในนาทีแรก (-9.63 ± 1.92 %) และนาทีที่ 2 (-8.43 ± 2.43 %) จากนั้นลดลงจนถึงนาทีที่ 15 (-15.22 ± 2.89 %) ดังแสดงในรูปที่ 40 กราฟที่ 46,48

จากการทดลองพบว่า pinacidil ขนาด 10^{-4} M สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-11 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 47,48

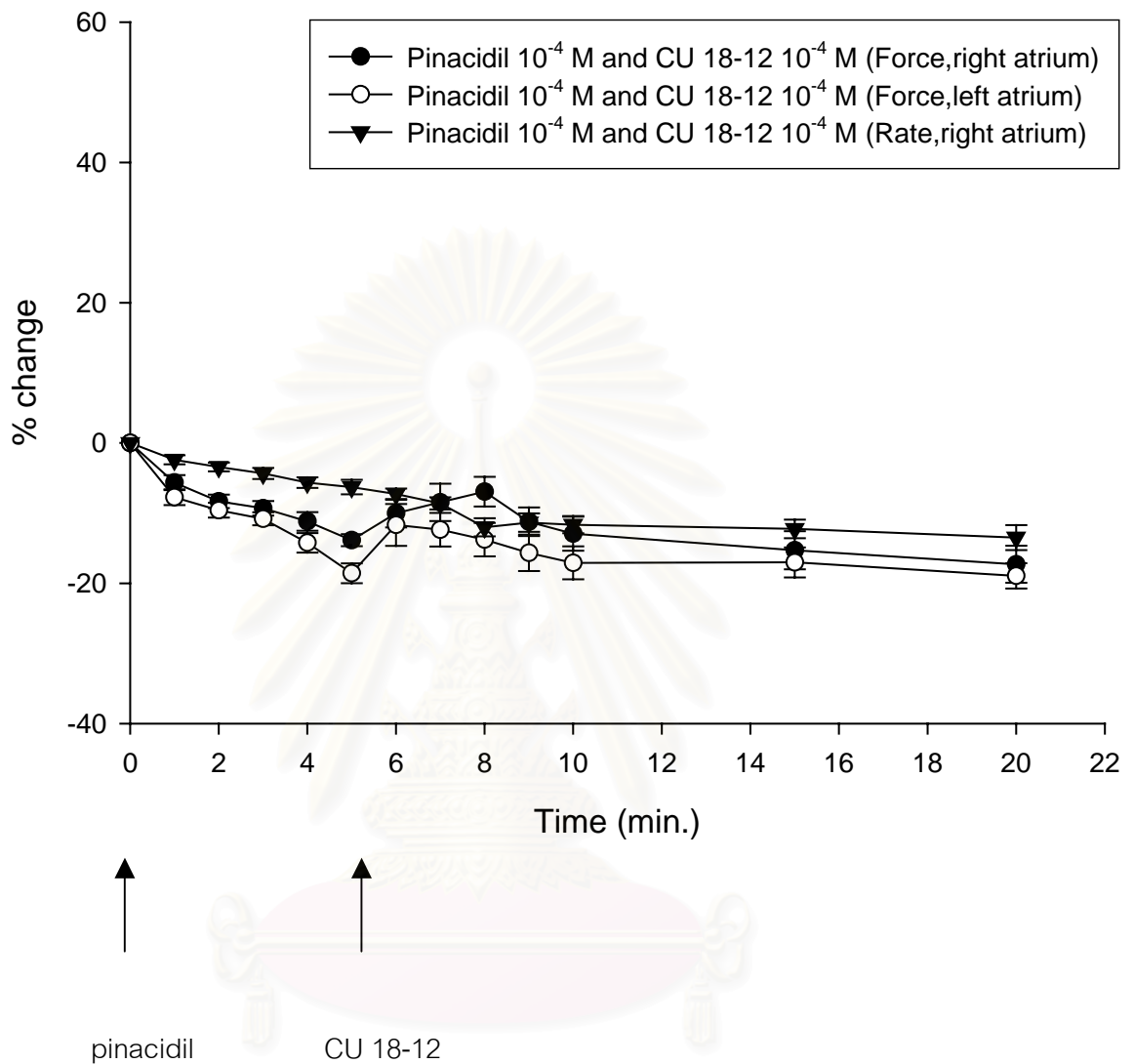
3.5.2 ผลของ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-2.39 ± 0.64 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-6.28 ± 1.03 %) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวายังคงลดลงตั้งแต่นาทีแรกจนถึงนาทีที่ 15 (-13.49 ± 1.77 %) ดังแสดงในรูปที่ 41 กราฟที่ 49,50 ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M จะลดลงในนาทีแรก (-5.63 ± 1.07 %) และจนถึงนาทีที่ 5 (-13.84 ± 0.84 %) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นในนาทีแรก (-10.02 ± 2.03 %) ถึงนาทีที่ 3 (-6.94 ± 2.12 %) และลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15 (-17.28 ± 2.65 %) ดังแสดงในรูปที่ 41 กราฟที่ 49,50 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M จะลดลงในนาทีแรก (-7.72 ± 1.13 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-18.57 ± 1.42 %) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นในนาทีแรก (-11.68 ± 2.99 %) จากนั้นลดลงจนถึงนาทีที่ 15 (-18.93 ± 1.80 %) ดังแสดงในรูปที่ 41 กราฟที่ 49,51

จากการทดลองพบว่า pinacidil ขนาด 10^{-4} M สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-12 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 50,51

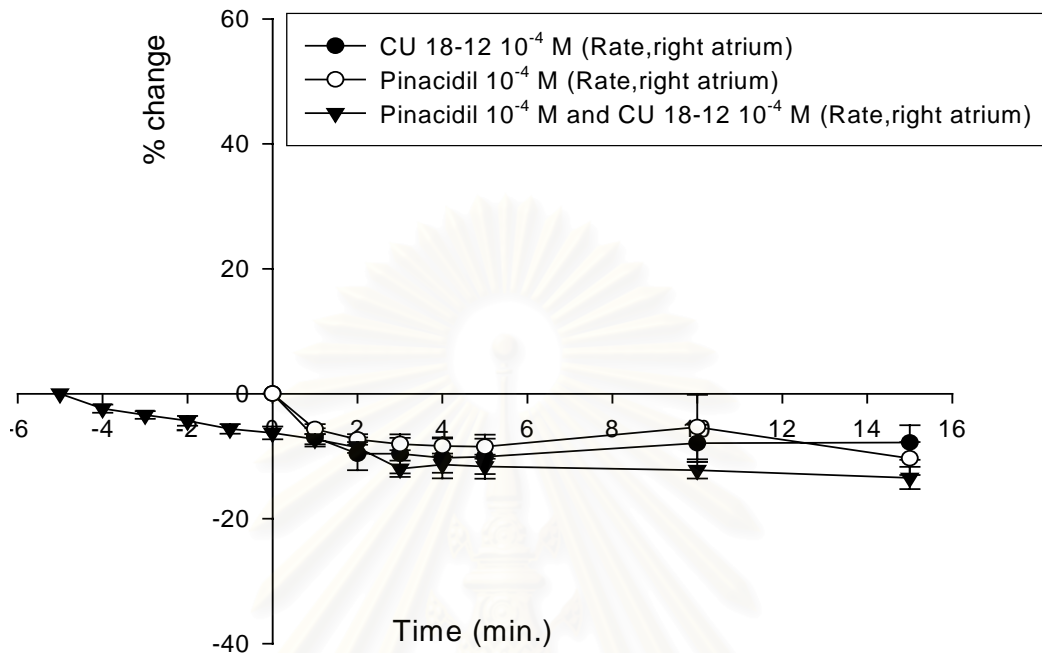


รูปที่ 41 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M

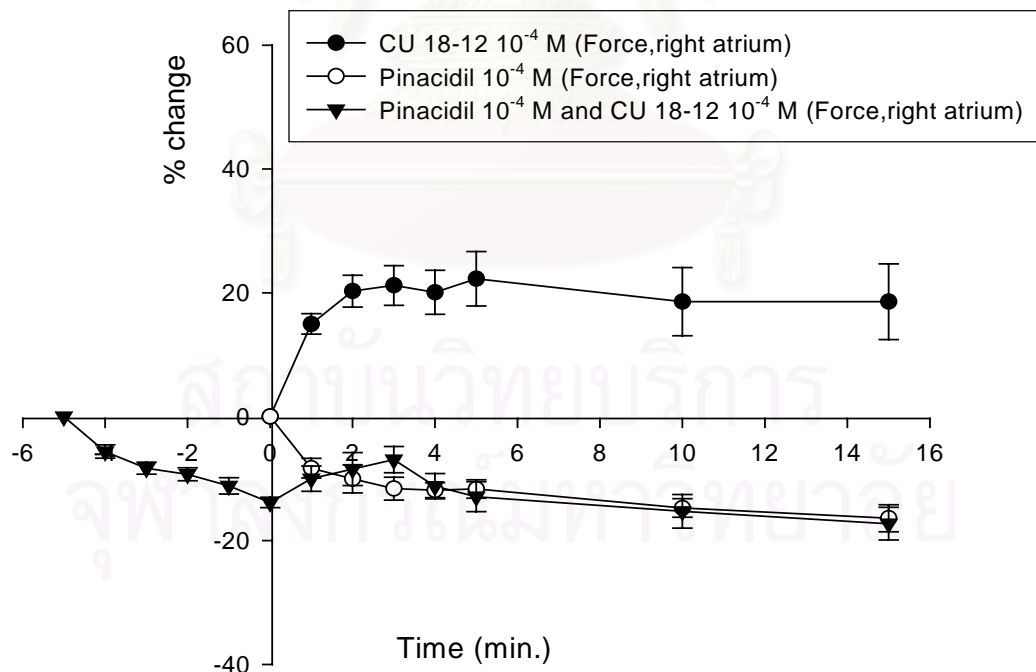


กราฟที่ 49 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

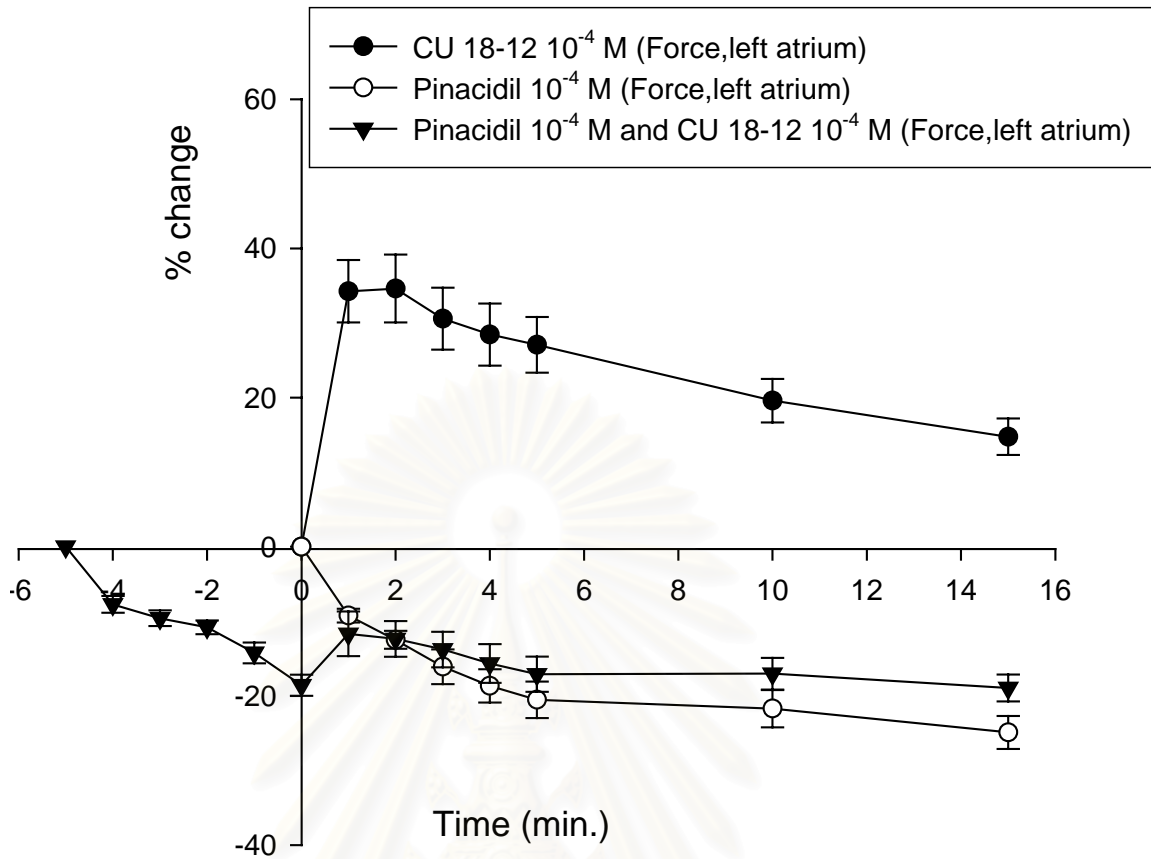
A



B

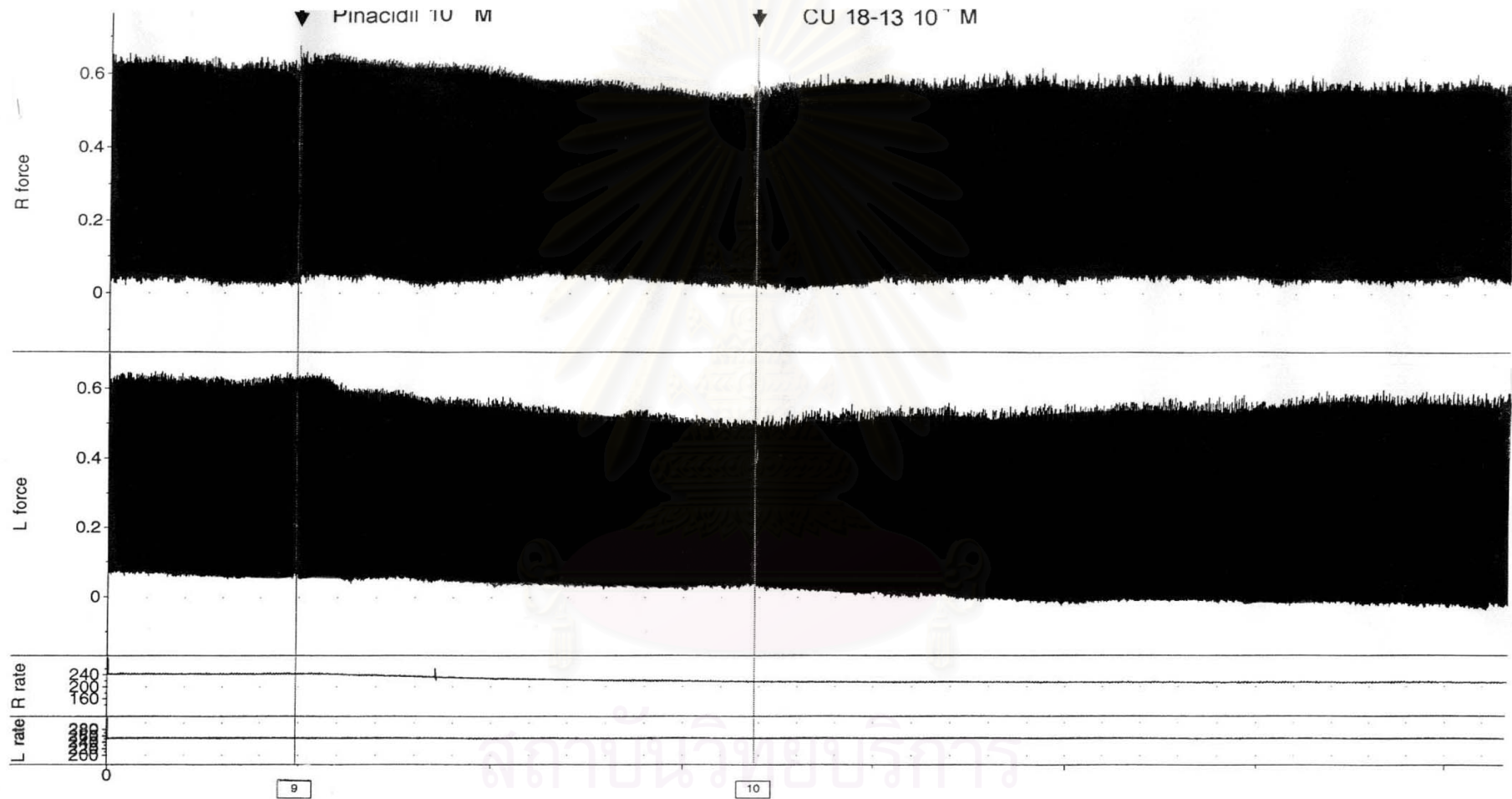


กราฟที่ 50 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

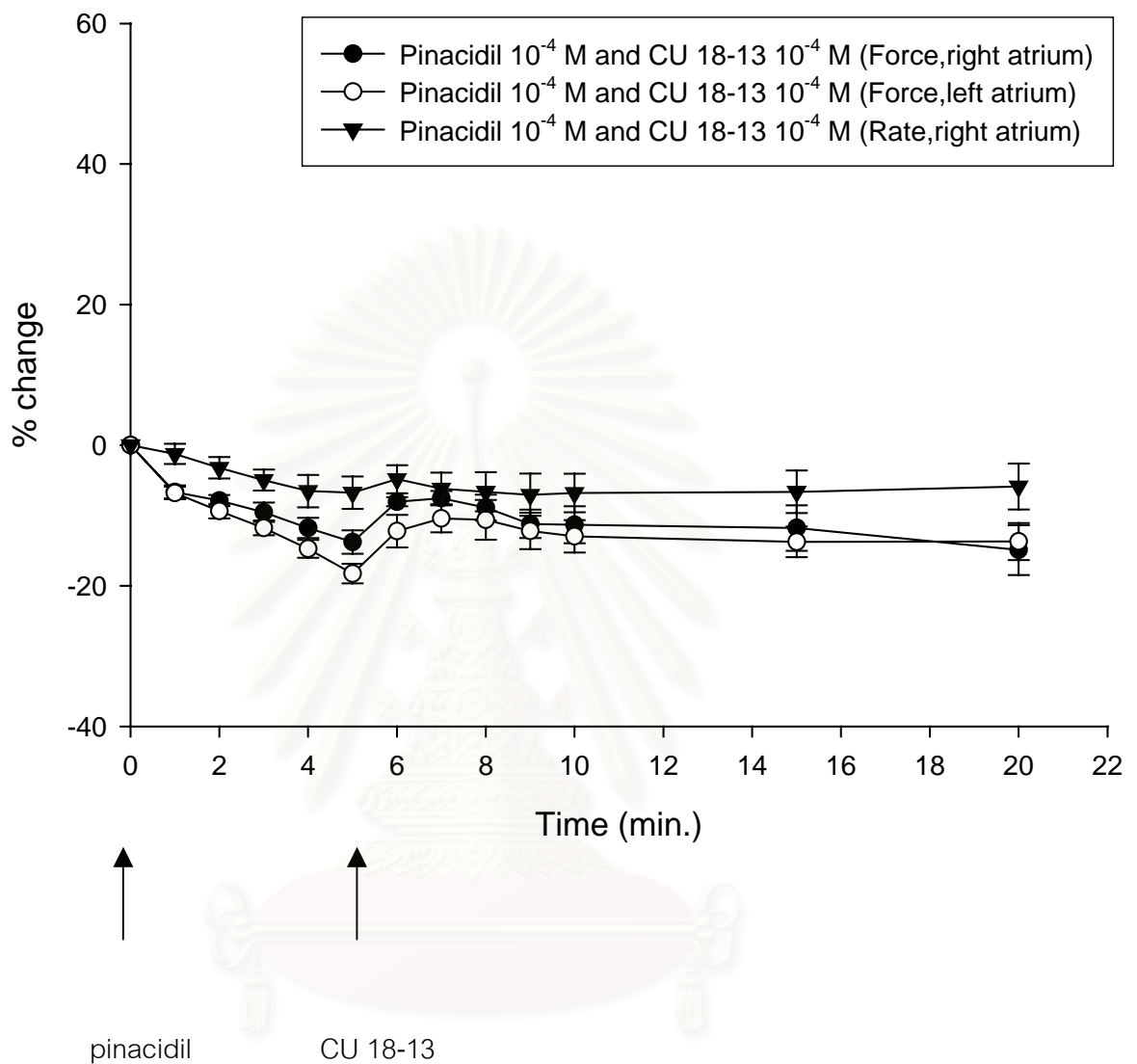


กราฟที่ 51 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

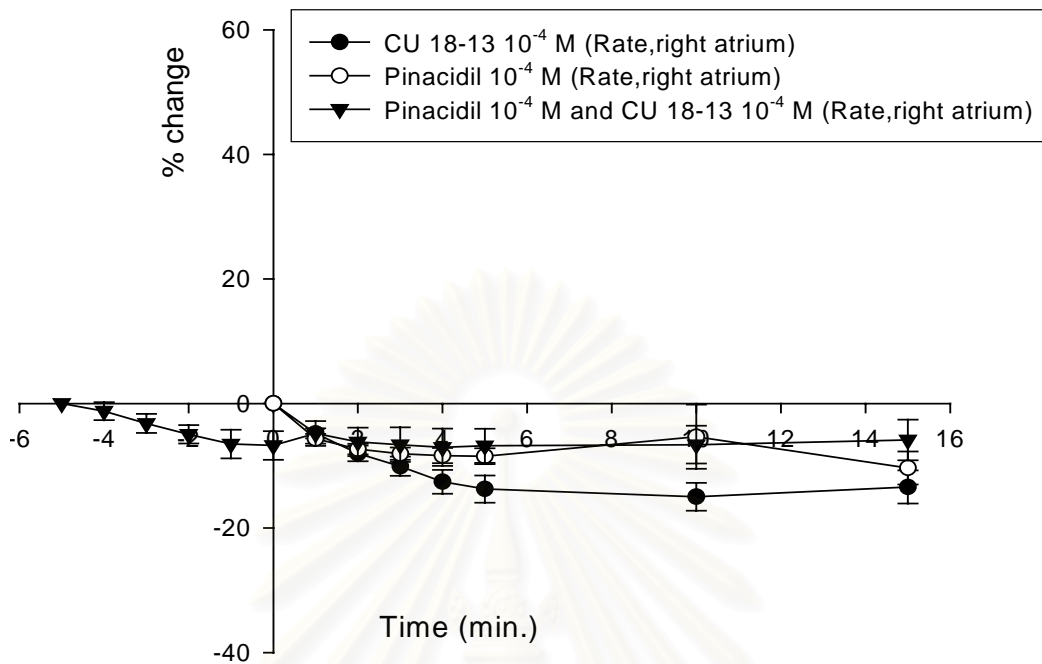


รูปที่ 42 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M

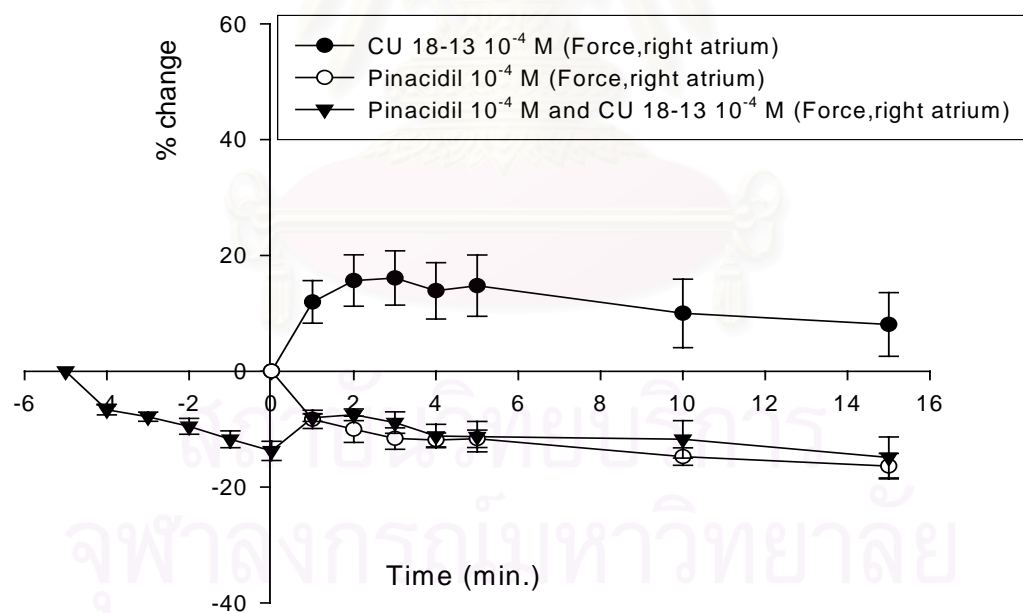


กราฟที่ 52 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

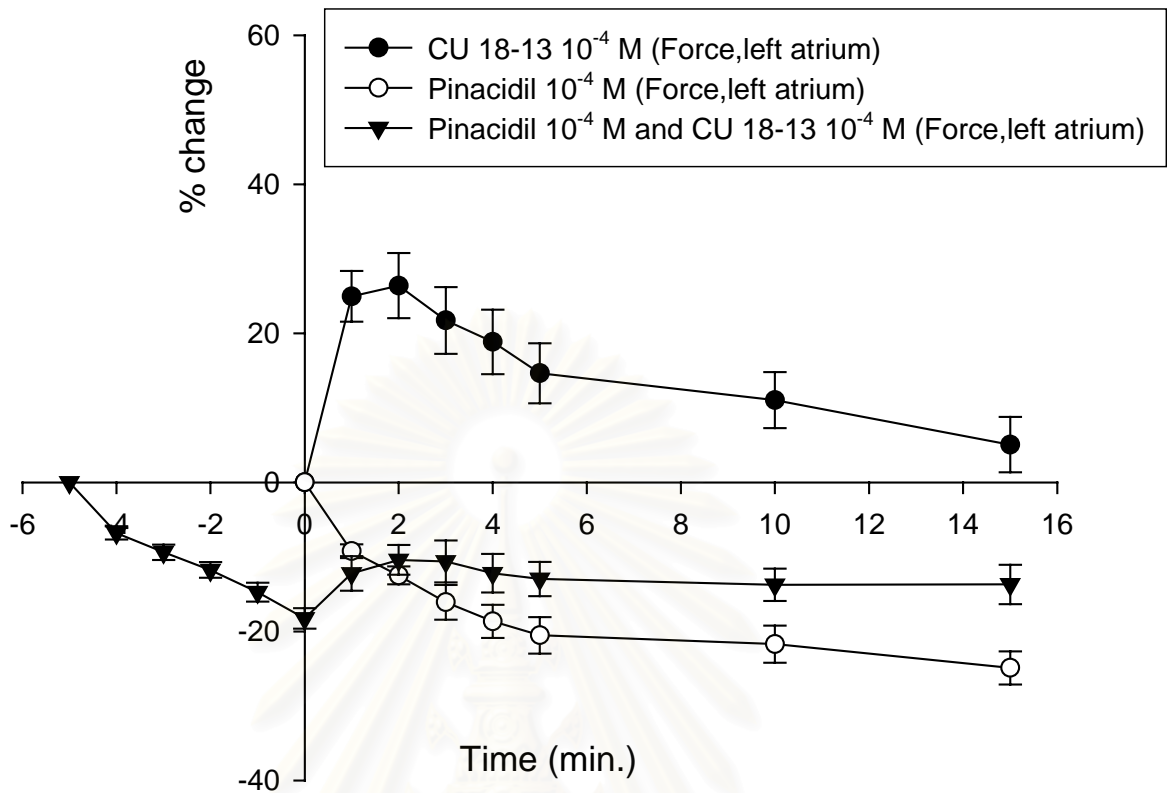
A



B



กราฟที่ 53 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 54 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M และกลุ่มที่ได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

3.5.3 ผลของ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ pinacidil ขนาด 10^{-4} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาจะลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-1.24 ± 1.45 %) จนถึงนาที่ที่ 5 (-6.75 ± 2.30 %) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีแรก (-4.83 ± 1.99 %) และกลับลดลงจนถึงนาที่ที่ 4 (-7.04 ± 3.00 %) จากนั้นเพิ่มขึ้นเรื่อยๆจนถึงนาที่ที่ 15 (-5.86 ± 3.28 %) ดังแสดงในรูปที่ 42 กราฟที่ 52,53 ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M จะลดลงในนาทีแรก (-6.64 ± 0.93 %) จนถึงนาที่ที่ 5 (-13.76 ± 1.67 %) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นในนาทีแรก (-8.03 ± 0.65 %) ถึงนาที่ที่ 2 (-7.52 ± 1.02 %) และลดลงเรื่อยๆจนถึงนาที่ที่ 15 (-14.90 ± 3.54 %) แสดงในรูปที่ 42 กราฟที่ 52,53 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ pinacidil ขนาด 10^{-4} M จะลดลงในนาทีแรก (-6.79 ± 0.90 %) ถึงนาที่ที่ 5 (-18.25 ± 1.39 %) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายเพิ่มขึ้นในนาทีแรก (-12.21 ± 2.31 %) และนาที่ที่ 2 (-10.40 ± 2.00 %) จากนั้นลดลงจนถึงนาที่ที่ 15 (-13.69 ± 2.65 %) ดังแสดงในรูปที่ 42 กราฟที่ 52,54

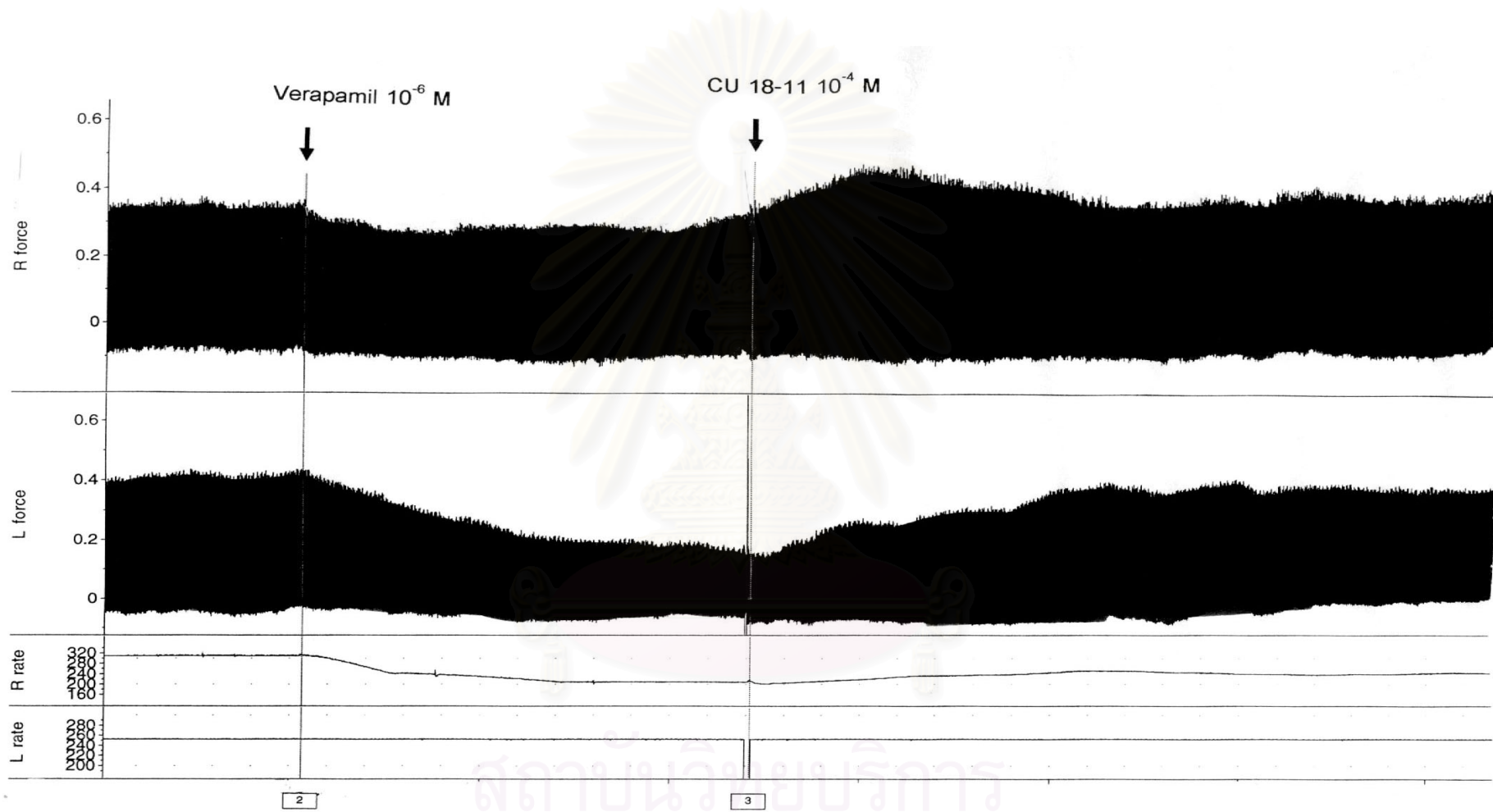
จากการทดลองพบว่า pinacidil ขนาด 10^{-4} M สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-13 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 53,54

4. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ extracellular calcium

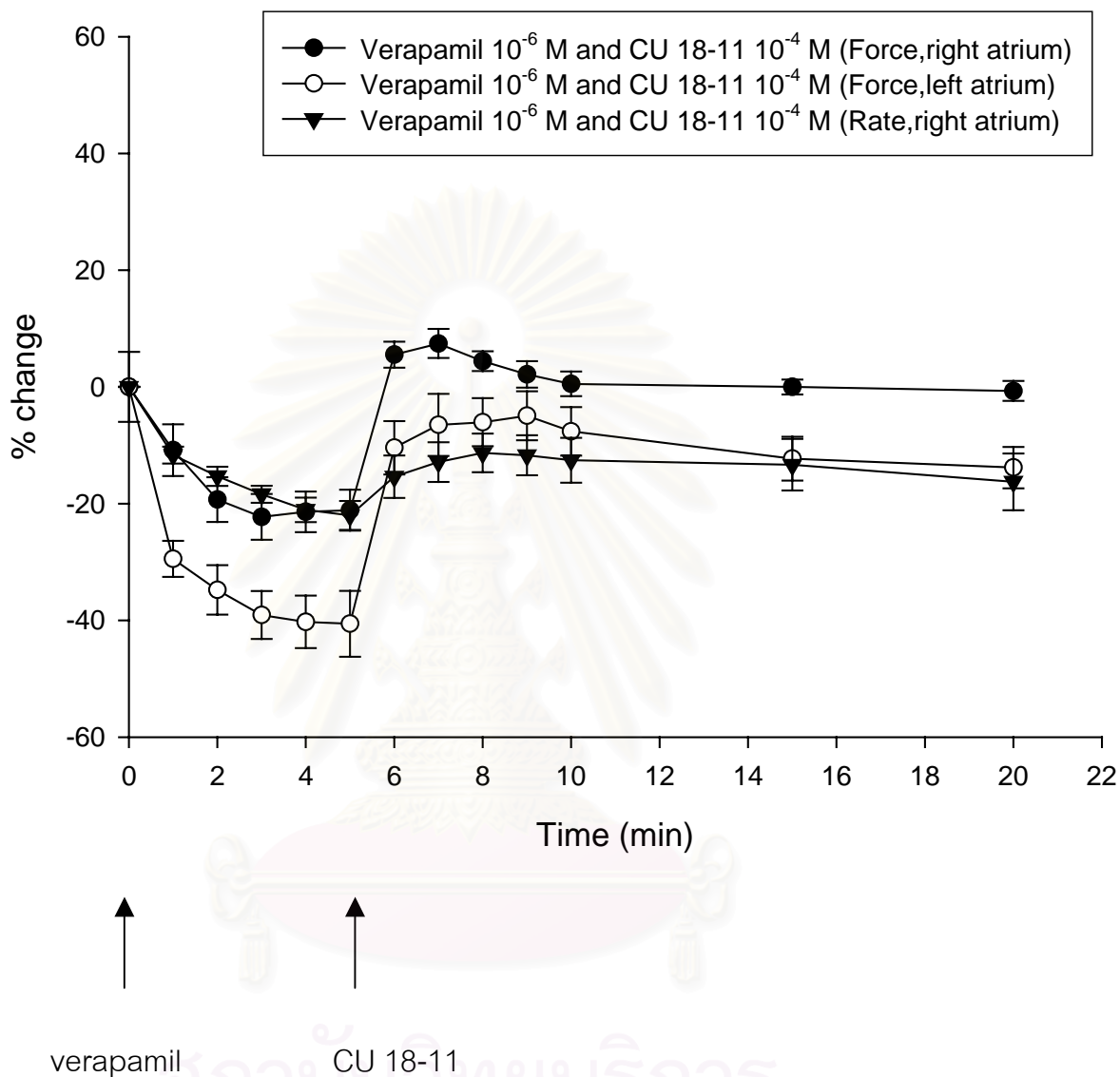
4.1 ผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

4.1.1 ผลของ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ verapamil ขนาด 10^{-6} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-11.69 ± 1.45 %) จนถึงนาที่ที่ 5 (-22.02 ± 2.48 %) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นในนาทีแรกจนถึงนาที่ที่ 3 (-11.31 ± 3.33 %) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาที่ที่ 15 (-16.27 ± 4.88 %) แสดงในรูปที่ 43 กราฟที่ 55,56 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M จะลดลงในนาทีแรก (-10.85 ± 4.44 %) และมีค่าเฉลี่ยต่ำสุดในนาที่ที่ 3 (-22.28 ± 3.91 %) จากนั้นเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจนถึงนาที่ที่ 5 (-21.12 ± 3.52 %) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาที่ที่ 2 (7.43 ± 2.48 %) และลดลงเรื่อยๆจนถึงนาที่ที่ 15 (-0.70 ± 1.72 %)แสดงในรูปที่ 43 กราฟที่ 55,56 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลัง

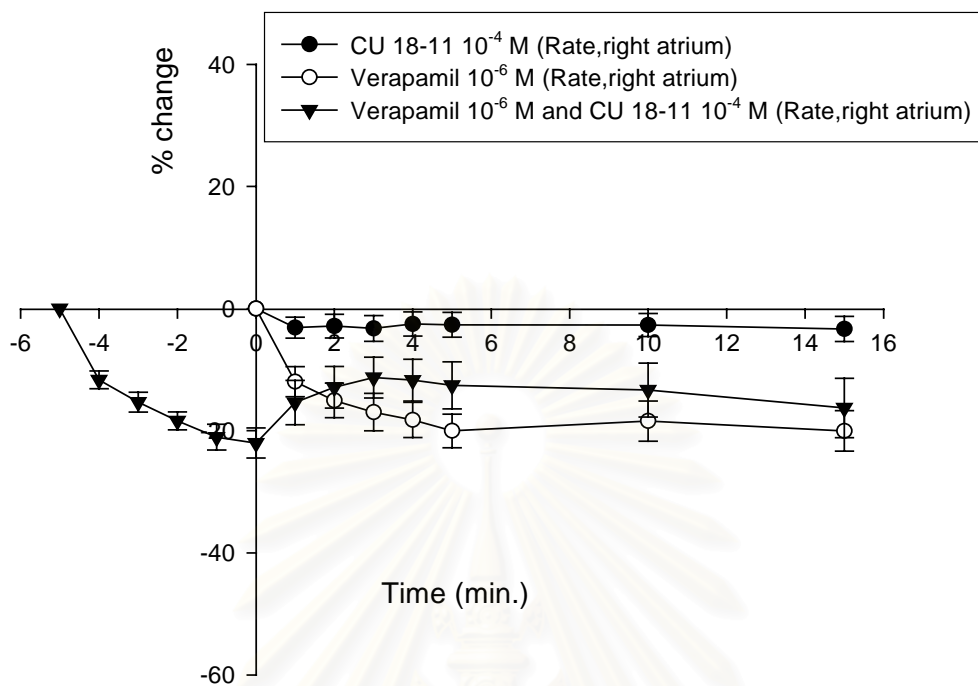


รูปที่ 43 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M

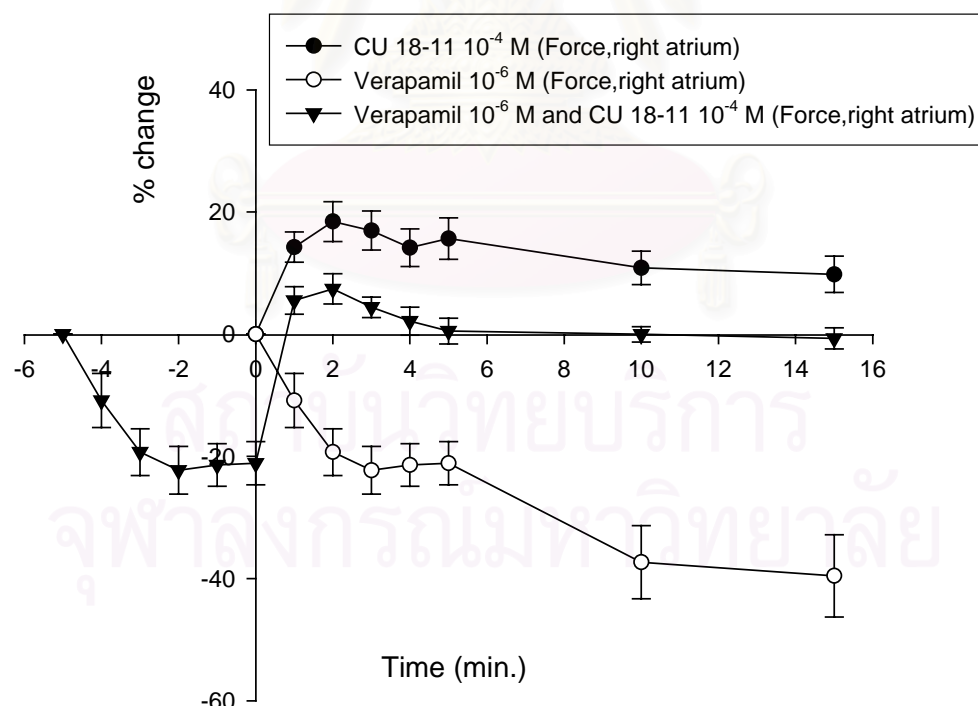


กราฟที่ 55 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n=8)

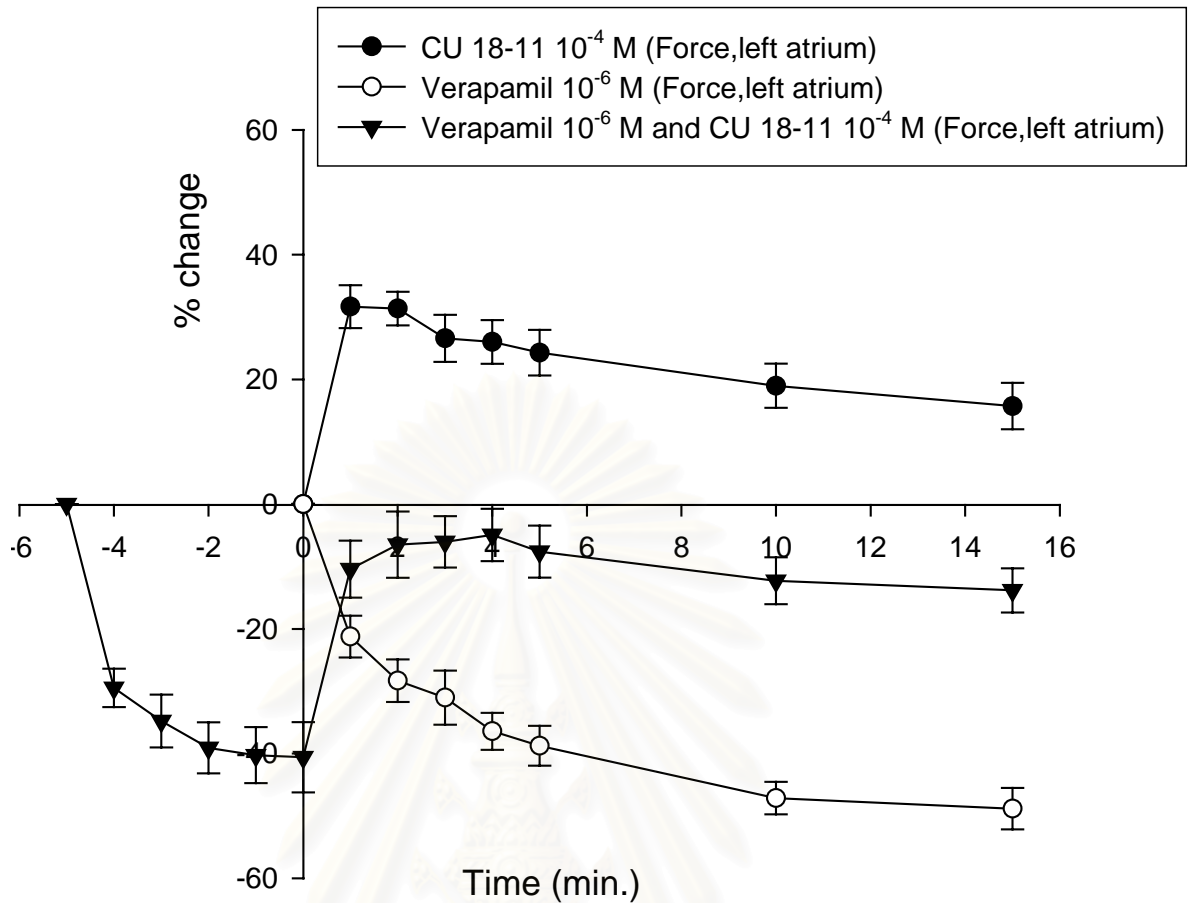
A



B



กราฟที่ 56 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M และกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 57 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M และกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M จะลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-29.46 ± 3.09 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-40.59 ± 5.63 %) และเมื่อให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M แรงแบบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นในนาทีแรก (-10.44 ± 4.57 %) และมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 4 (-4.94 ± 4.20 %) จากนั้นลดลงเรื่อยๆ จนถึงนาทีที่ 15 (-13.83 ± 3.54 %) ดังแสดงในรูปที่ 43 กราฟที่ 55,57

จากการทดลองพบว่า verapamil ขนาด 10^{-6} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงแบบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-11 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 56,57

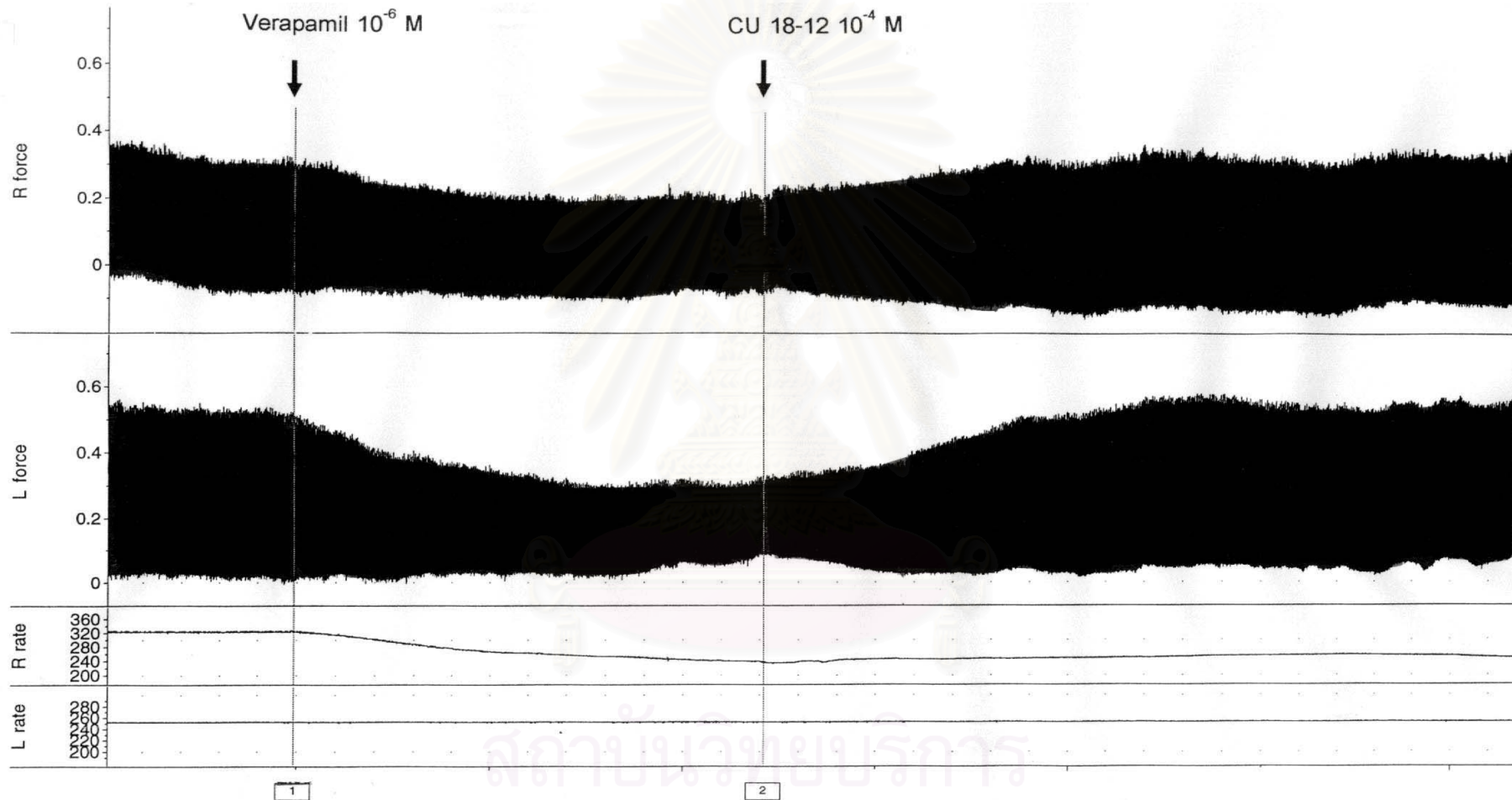
4.1.2 ผลของ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ verapamil ขนาด 10^{-6} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงในนาทีแรก (-11.39 ± 1.86 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-24.71 ± 1.07 %) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นตั้งแต่นาทีแรกจนถึงนาทีที่ 3 (-16.11 ± 4.56 %) จากนั้นจะลดลงจนถึงนาทีที่ 15 (-20.81 ± 5.14 %) ดังแสดงในรูปที่ 44 กราฟที่ 58,59 ในขณะที่แรงแบบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M จะลดลงในนาทีแรก (-14.17 ± 3.26 %) จนถึงนาทีที่ 3 (-20.75 ± 5.41 %) และเพิ่มขึ้นเล็กน้อยจนถึงนาทีที่ 5 (-20.10 ± 6.49 %) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แรงแบบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 3 (16.49 ± 3.83 %) และลดลงเรื่อยๆ จนถึงนาทีที่ 15 (9.79 ± 6.74 %) ดังแสดงในรูปที่ 44 กราฟที่ 58,59 และแรงแบบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M จะลดลงในนาทีแรก (-21.24 ± 3.37 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-38.74 ± 3.18 %) และเมื่อให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แรงแบบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 3 (9.65 ± 5.48 %) จากนั้นลดลงเรื่อยๆ จนถึงนาทีที่ 15 (2.44 ± 4.71 %) ดังแสดงในรูปที่ 44 กราฟที่ 58,60

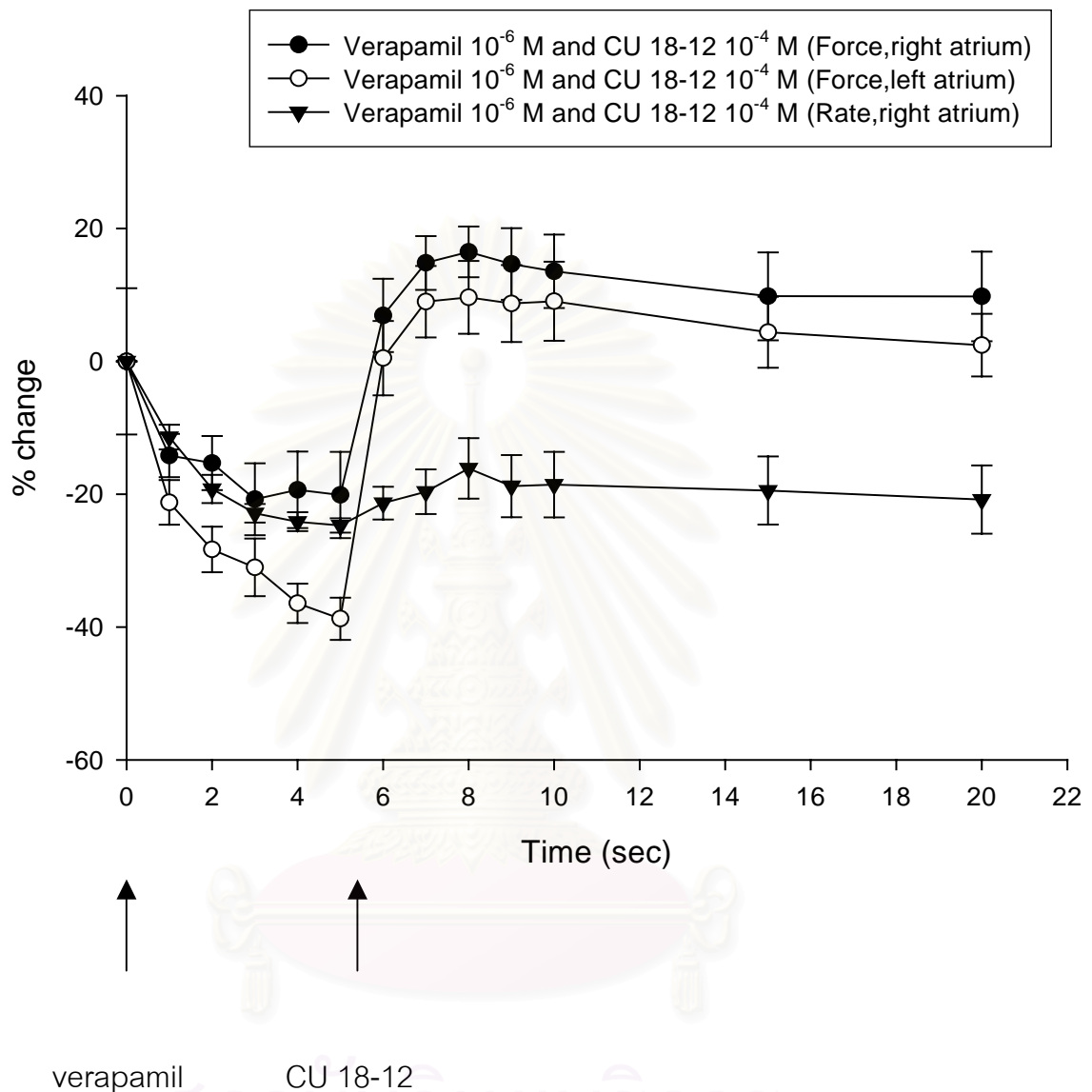
จากการทดลองพบว่า verapamil ขนาด 10^{-6} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงแบบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-12 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 59,60

4.1.3 ผลของ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ร่วมกับ verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว

เมื่อให้ verapamil ขนาด 10^{-6} M พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงในนาทีแรก (-11.97 ± 2.45 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-20.02 ± 2.75 %) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเพิ่มขึ้นในนาทีแรก (-18.45 ± 2.69 %) และกลับลดลงจนถึงนาทีที่ 3 (-19.08 ± 2.60 %) จากนั้นค่อยๆ เพิ่มขึ้นจนถึงนาทีที่ 15 (-17.84 ± 2.27 %) ดังแสดงใน

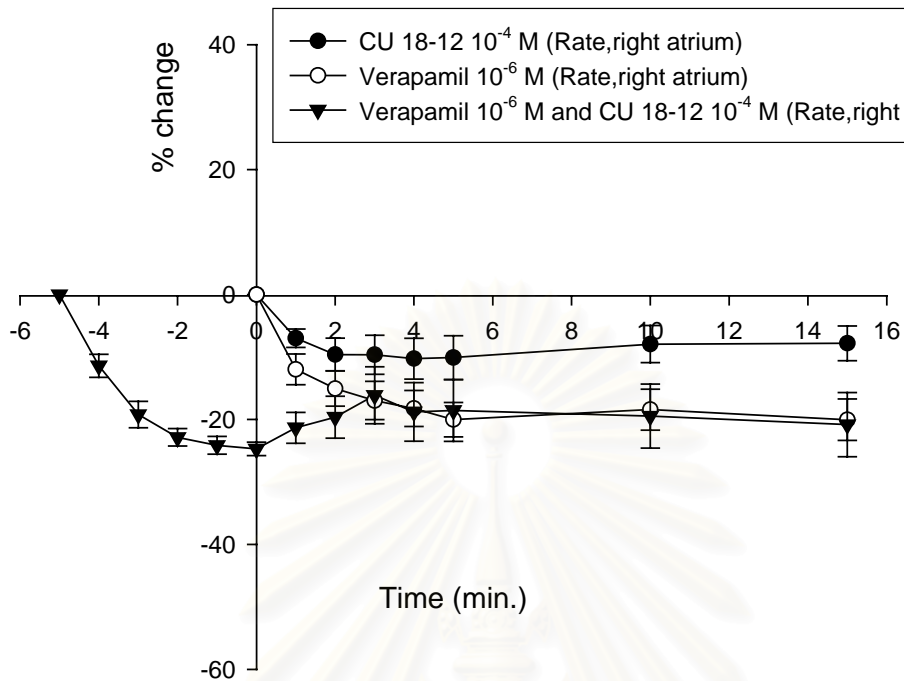


รูปที่ 44 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M

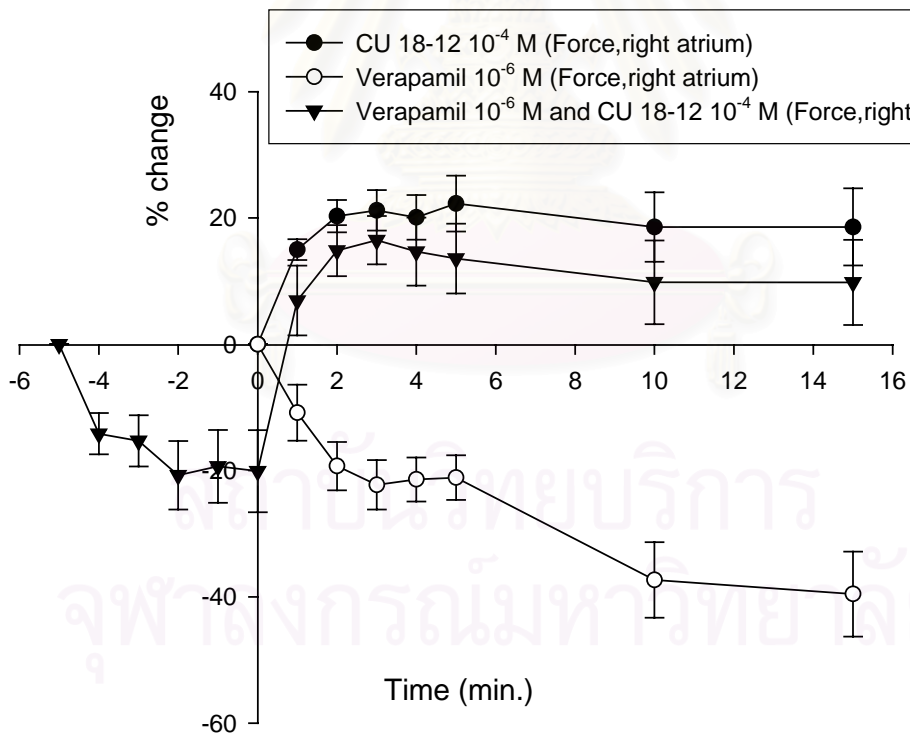


กราฟที่ 58 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n=8)

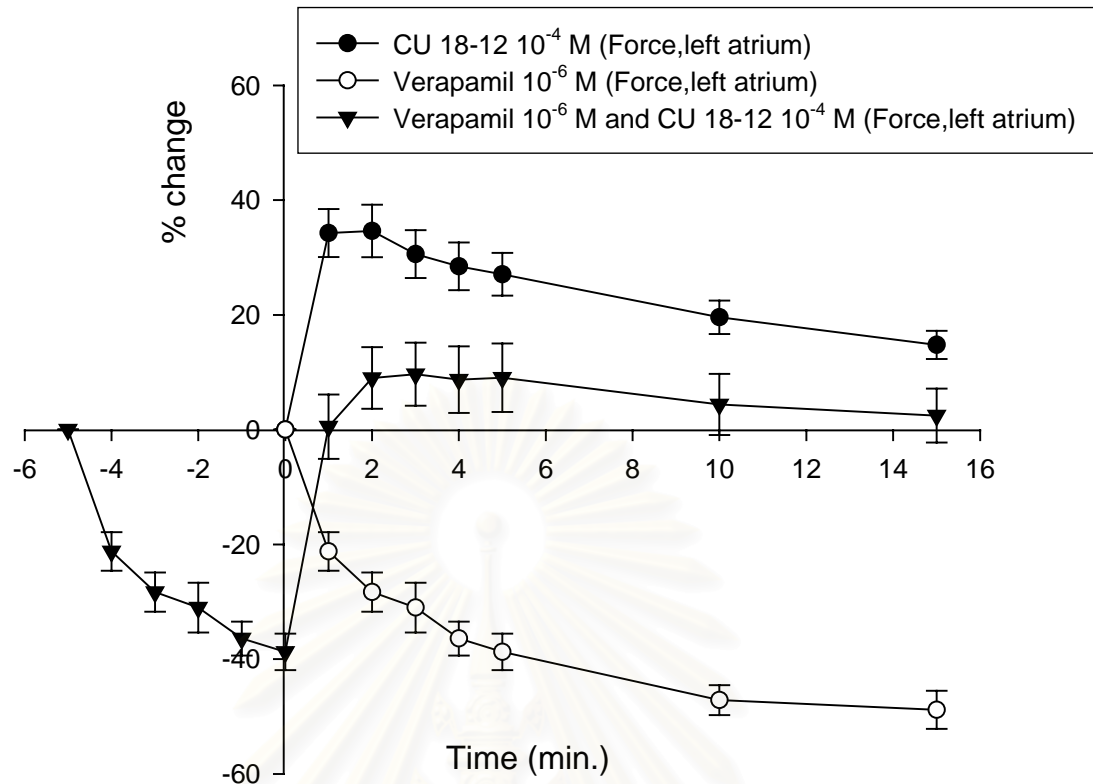
A



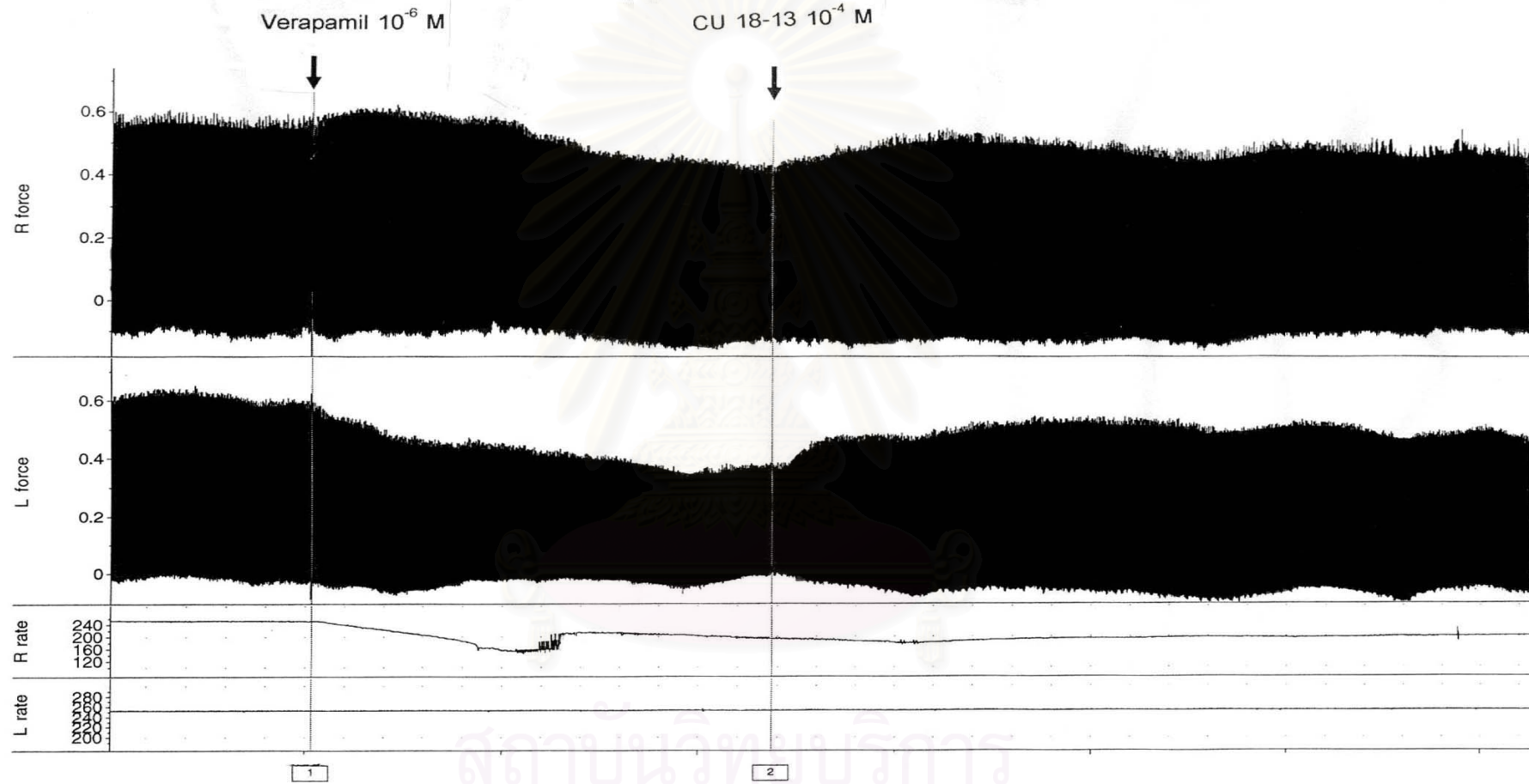
B



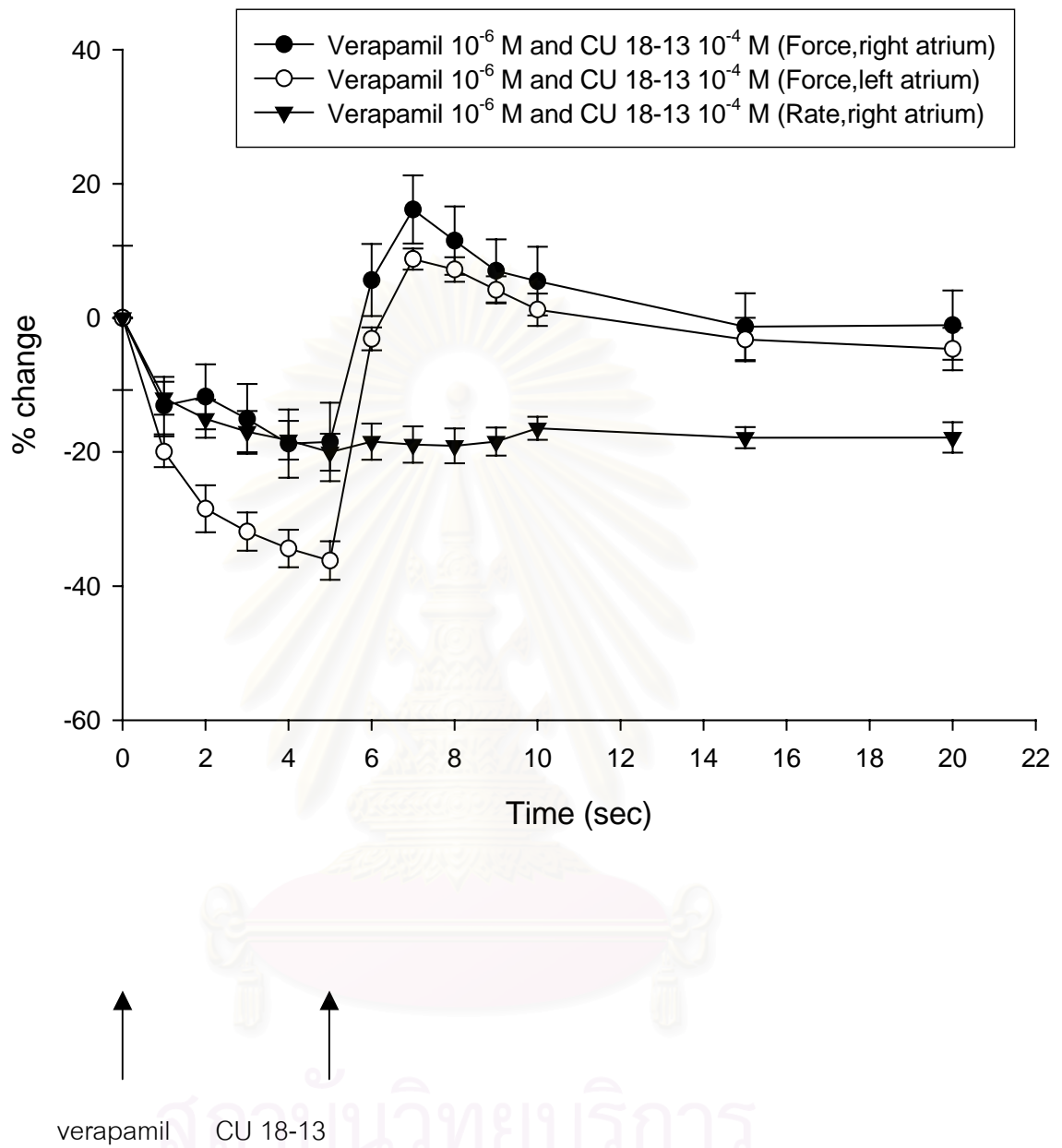
กราฟที่ 59 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M และกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 60 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M และกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

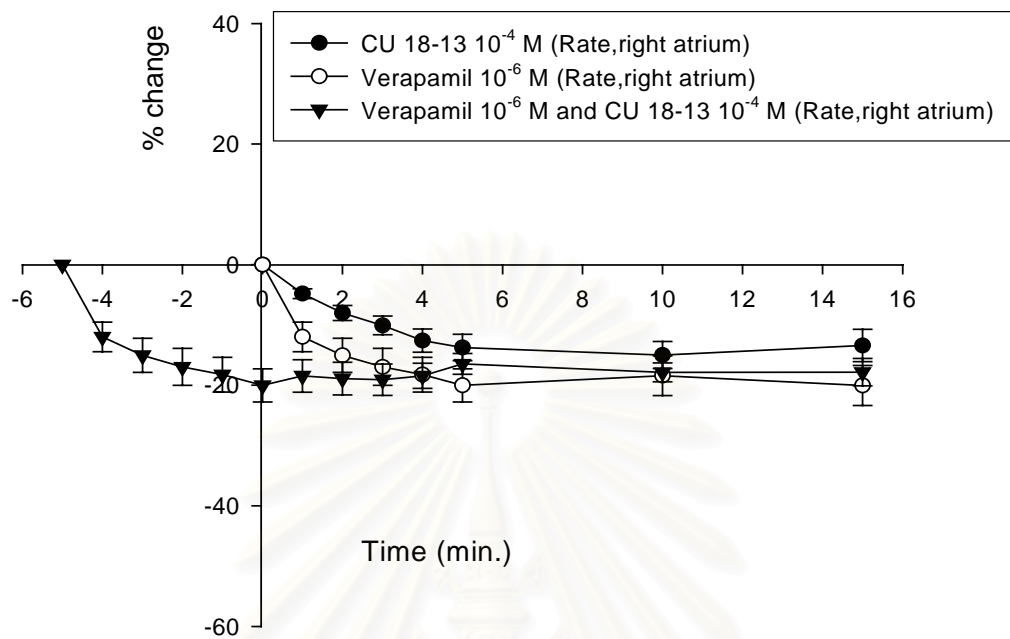


รูปที่ 45 แสดงอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ verapamil ขนาด 10^6 M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^4 M

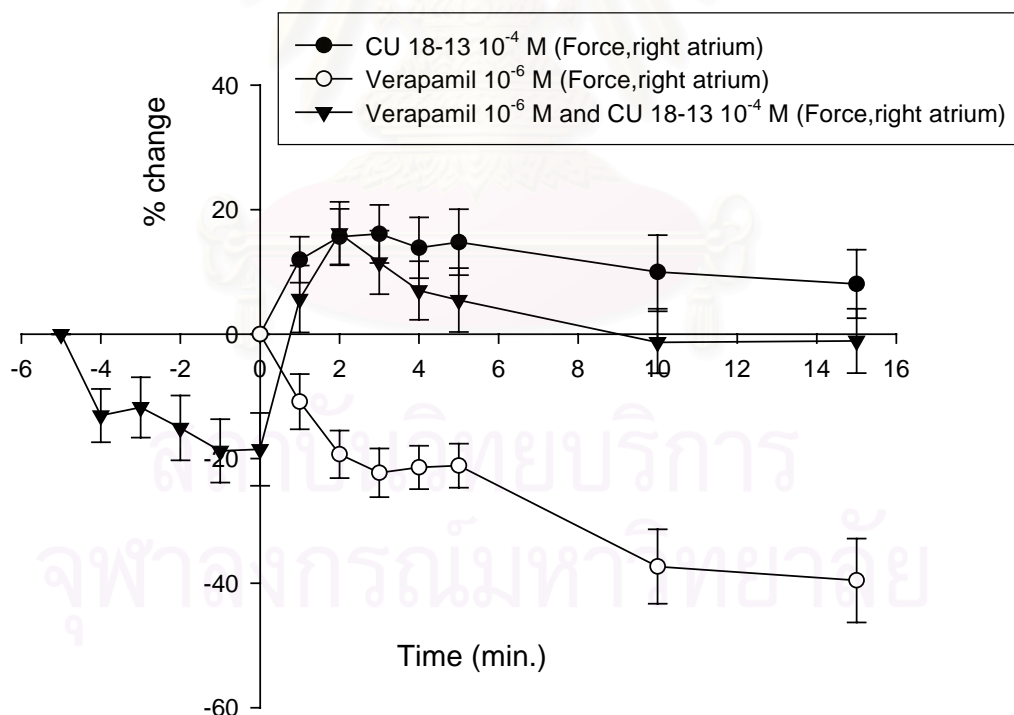


กราฟที่ 61 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตรากระตุ้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย เมื่อได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แสดงค่าเฉลี่ย Percent response \pm SEM (n=8)

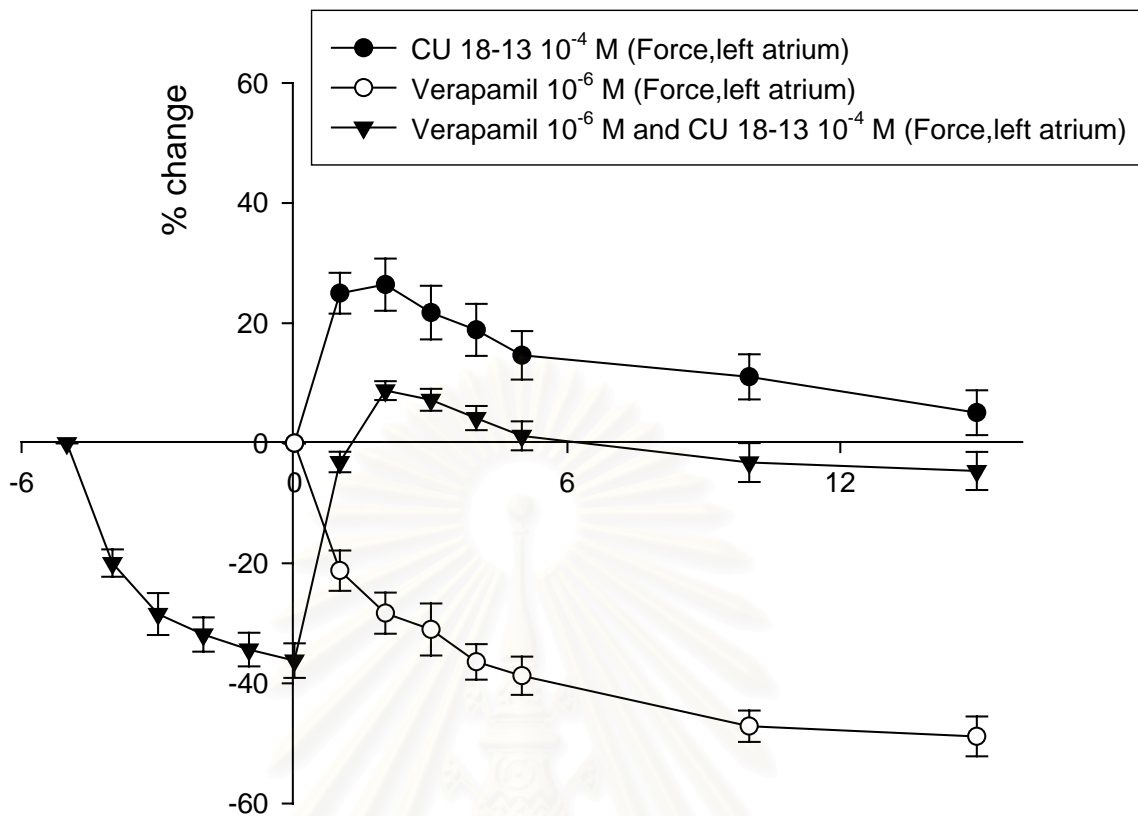
A



B



กราฟที่ 62 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้น (A) และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา (B) เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M และกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)



กราฟที่ 63 แสดงเปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย เมื่อได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M และกลุ่มที่ได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นเวลา 5 นาที ก่อนให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ซึ่งแสดงค่าเฉลี่ย Percent change \pm SEM (n=8)

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 45 กราฟที่ 61,62 ในขณะที่แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาภายหลังได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M จะลดลงในนาทีแรก (-13.07 ± 4.28 %) และเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในนาทีที่ 2 (-11.76 ± 4.84 %) จากนั้นค่อยๆลดลงจนถึงนาทีที่ 5 (-18.50 ± 5.85 %) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาจะเพิ่มขึ้นจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 2 (16.18 ± 5.08 %) และลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15 (-1.08 ± 5.17 %) ดังแสดงในรูปที่ 45 กราฟที่ 61,62 และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายภายหลังได้รับ verapamil ขนาด 10^{-6} M จะลดลงตั้งแต่นาทีแรก (-19.97 ± 2.29 %) จนถึงนาทีที่ 5 (-36.20 ± 2.89 %) และเมื่อให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นในนาทีแรกจนมีค่าเฉลี่ยสูงสุดในนาทีที่ 2 (8.76 ± 1.58 %) จากนั้นลดลงเรื่อยๆจนถึงนาทีที่ 15 (-4.64 ± 3.17 %) ดังแสดงในรูปที่ 45 กราฟที่ 61,63

จากการทดลองพบว่า verapamil ขนาด 10^{-6} M ไม่สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วย CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-13 เพียงอย่างเดียว ดังแสดงในกราฟที่ 62,63

5. ศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่มีผลต่อ Intracellular calcium ใน SR

5.1 ผลของ caffeine ต่อการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า

จากการทดลองในหนูขาวปกติ 9 ตัว พบว่าเมื่อหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที (จากรูป 46,47 นำมาหาอัตราส่วน PRC)

อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ caffeine (T_1 / T_{SS}) มีค่าเฉลี่ย 1.29, 1.41, 1.49, 1.49, 1.46, 1.42, 1.47, 1.34, 1.28 และ 1.35 ตามลำดับ

อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ caffeine (T_1 / T_{SS}) มีค่าเฉลี่ย 1.04, 1.04, 1.00, 1.02, 1.00, 1.00, 1.01, 1.03, 1.05 และ 1.01 ตามลำดับ

จากการทดลองพบว่าอัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ caffeine (กลุ่มทดลอง) มีค่าน้อยกว่าอัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ caffeine (กลุ่มควบคุม) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในช่วงหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5 วินาที จนถึง 60 วินาที ดังแสดงในกราฟที่ 64

5.2 ผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11, CU 18-12 และ CU 18-13) ต่อการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR ของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า

จากการทดลองในหนูขาวปกติ 9 ตัว พบว่าเมื่อหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที (จากรูป 48,49,50 นำมาหาอัตราส่วน PRC)

อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ CU 18-11 (T_1 / T_{SS}) มีค่าเฉลี่ย 1.32, 1.40 , 1.46, 1.45, 1.42, 1.47 , 1.42 , 1.35 ,1.36 และ 1.30 ตามลำดับ

อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ CU 18-11 (T_1 / T_{SS}) มีค่าเฉลี่ย 1.12, 1.16, 1.16, 1.11, 1.15, 1.33, 1.33, 1.41, 1.23 และ 1.46 ตามลำดับ

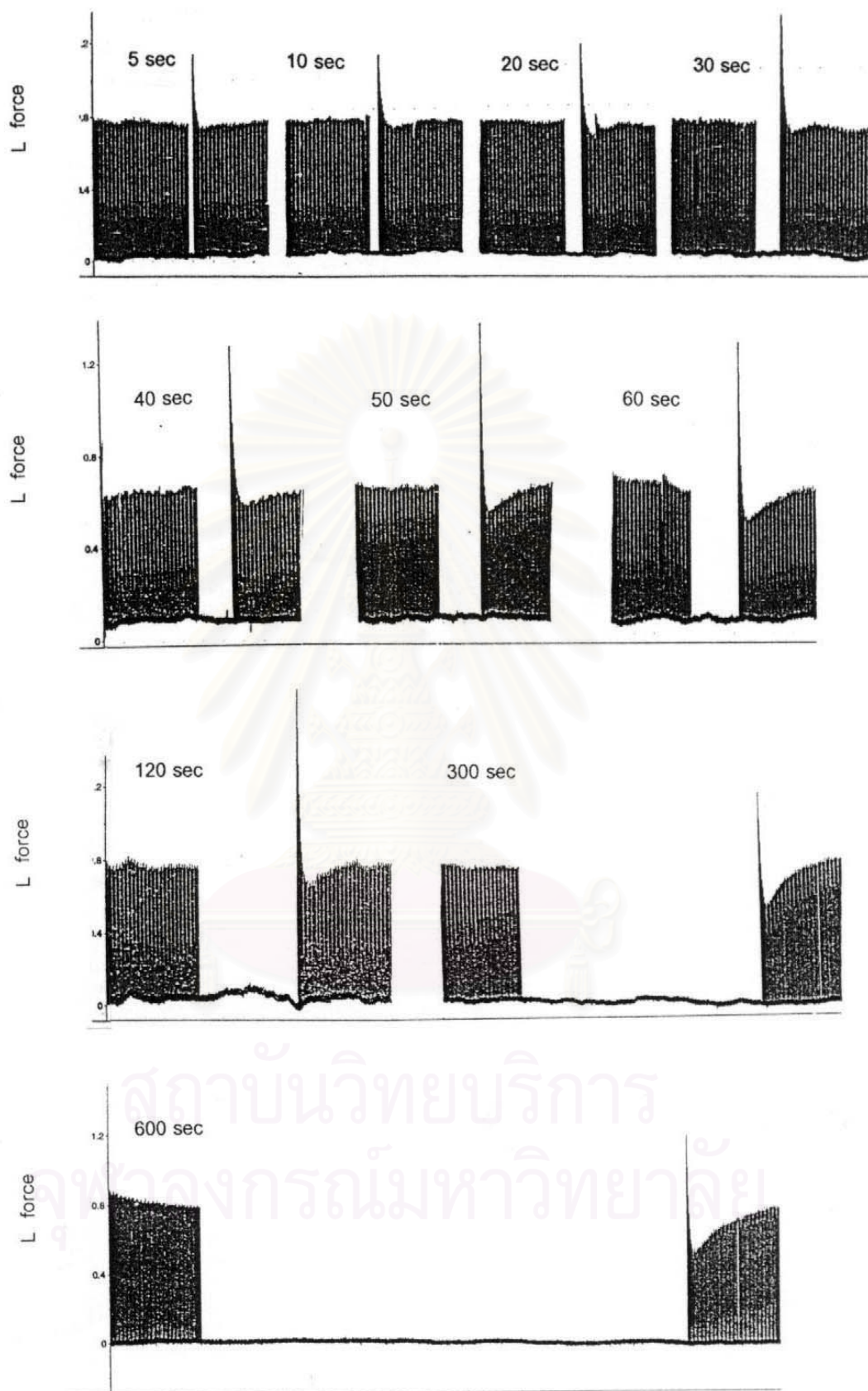
อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ CU 18-12 (T_1 / T_{SS}) มีค่าเฉลี่ย 1.27, 1.44 , 1.46, 1.48, 1.44, 1.40 , 1.42 , 1.43 ,1.46 และ 1.44 ตามลำดับ

อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ CU 18-12 (T_1 / T_{SS}) มีค่าเฉลี่ย 1.12, 1.20, 1.23, 1.27, 1.27, 1.34, 1.46, 1.41, 1.40 และ 1.39 ตามลำดับ

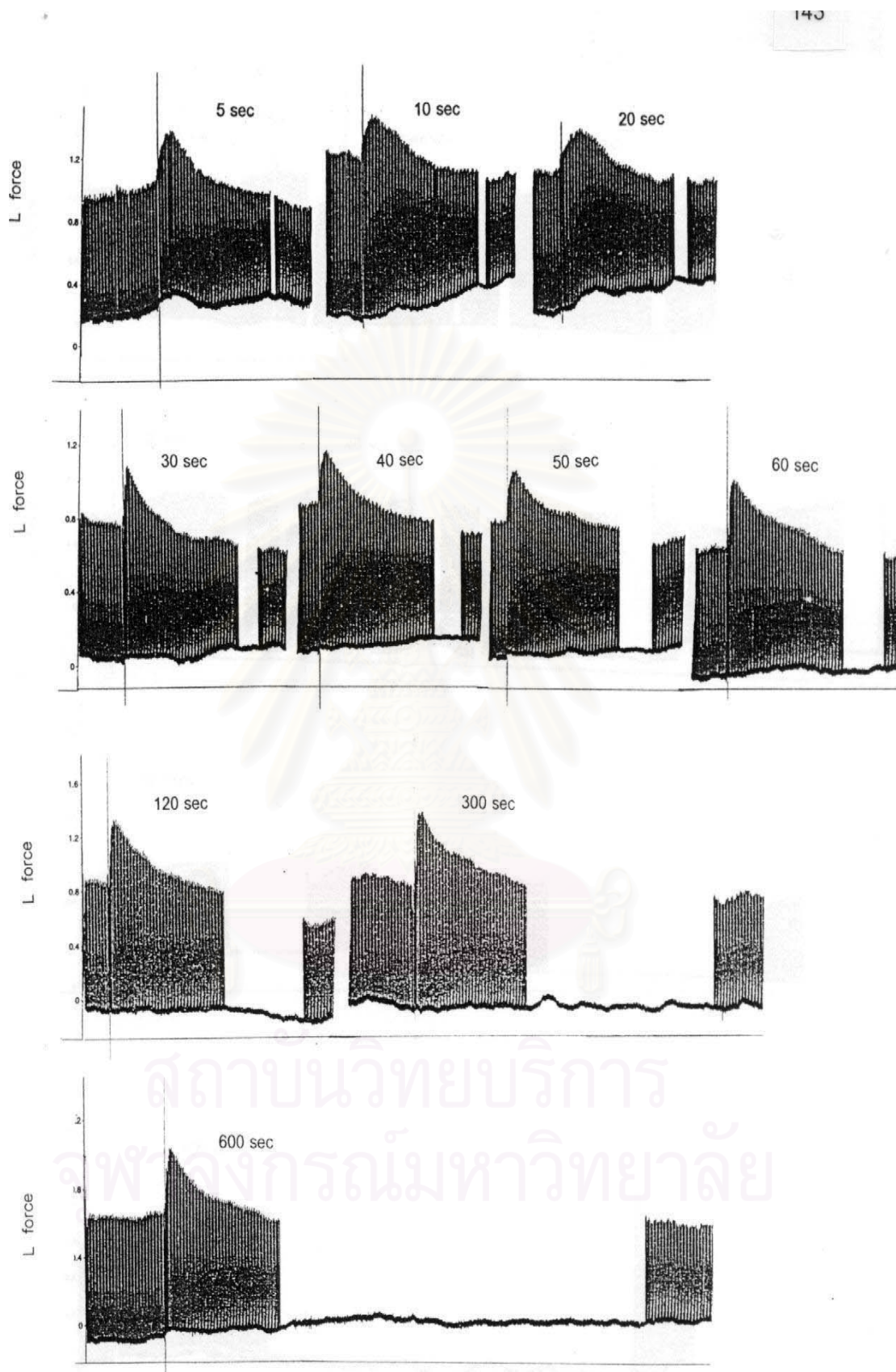
อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ CU 18-13 (T_1 / T_{SS}) มีค่าเฉลี่ย 1.29, 1.43 , 1.49, 1.51, 1.48, 1.45 , 1.39 , 1.35 ,1.35 และ 1.35 ตามลำดับ

อัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ CU 18-13 (T_1 / T_{SS}) มีค่าเฉลี่ย 1.15, 1.25, 1.28, 1.30, 1.21, 1.33, 1.42, 1.30, 1.23 และ 1.24 ตามลำดับ

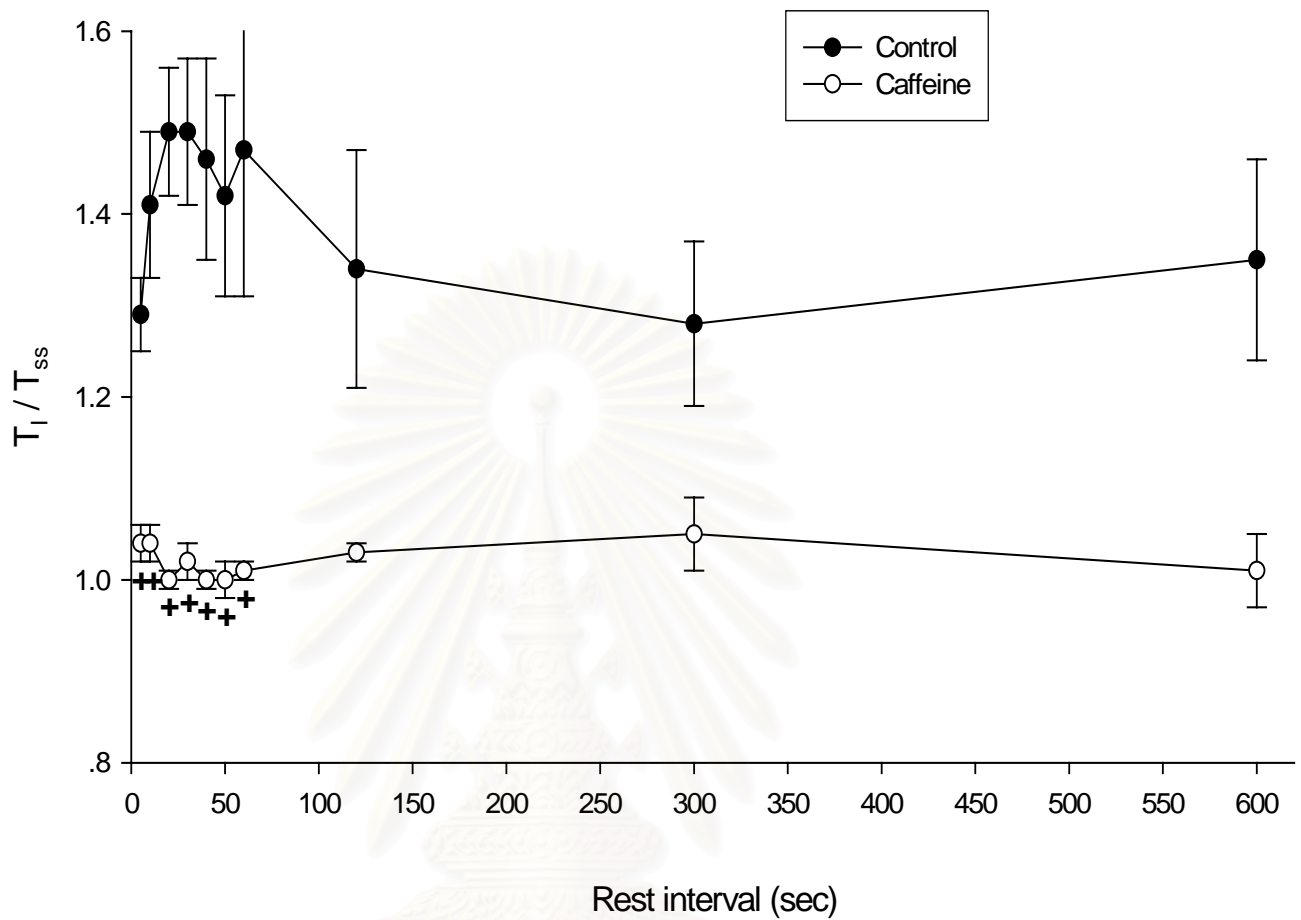
จากการทดลองพบว่าอัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ สารสังเคราะห์(CU 18-11 , CU 18-12 หรือ CU 18-13) (กลุ่มทดลอง) มีค่าน้อยกว่าอัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ สารสังเคราะห์ (กลุ่มควบคุม) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในช่วงหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5 วินาที จนถึง 40 วินาที ดังแสดงในกราฟที่ 65 - 67



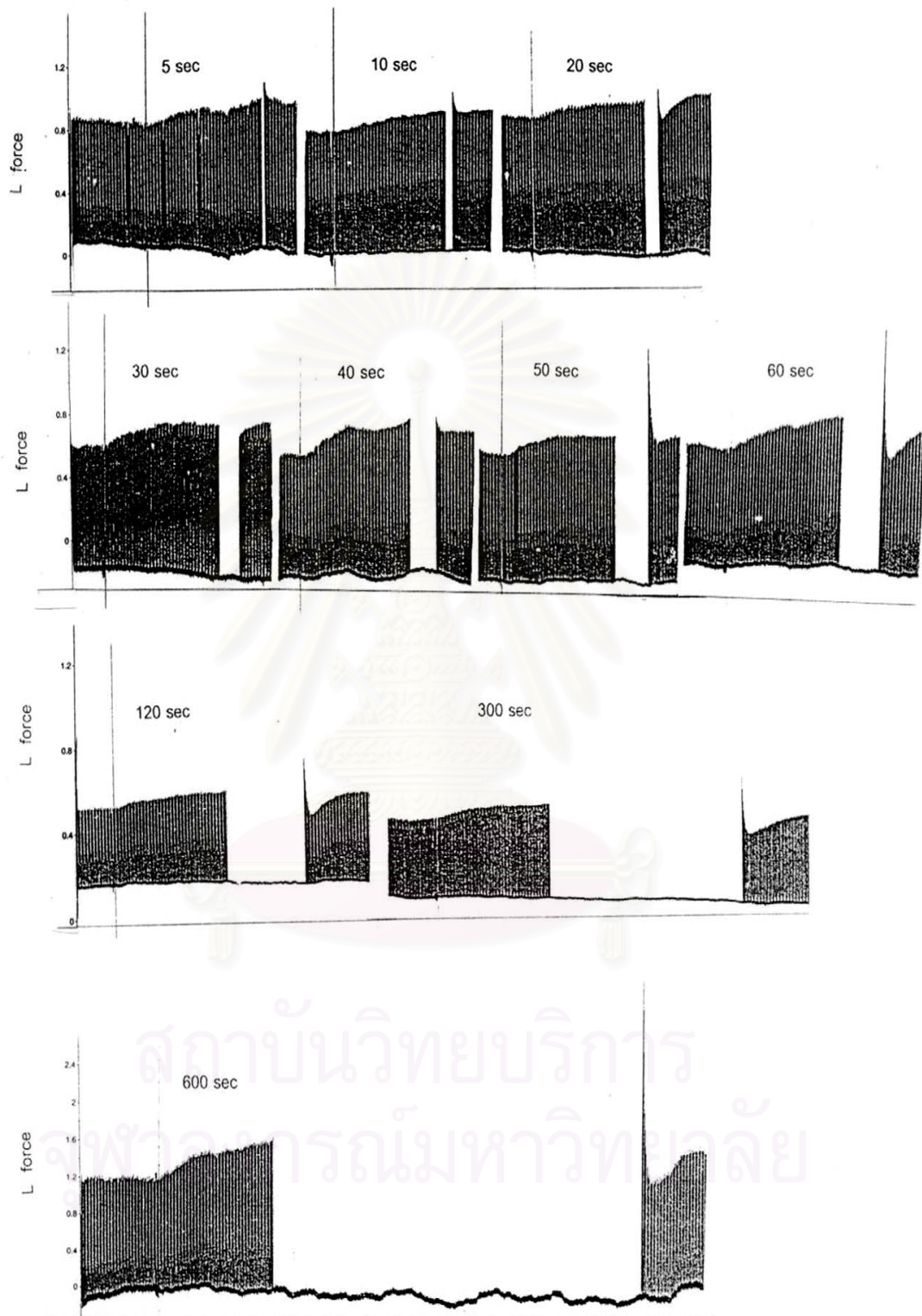
รูปที่ 46 แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที ก่อนให้ caffeine หรือสารสังเคราะห์



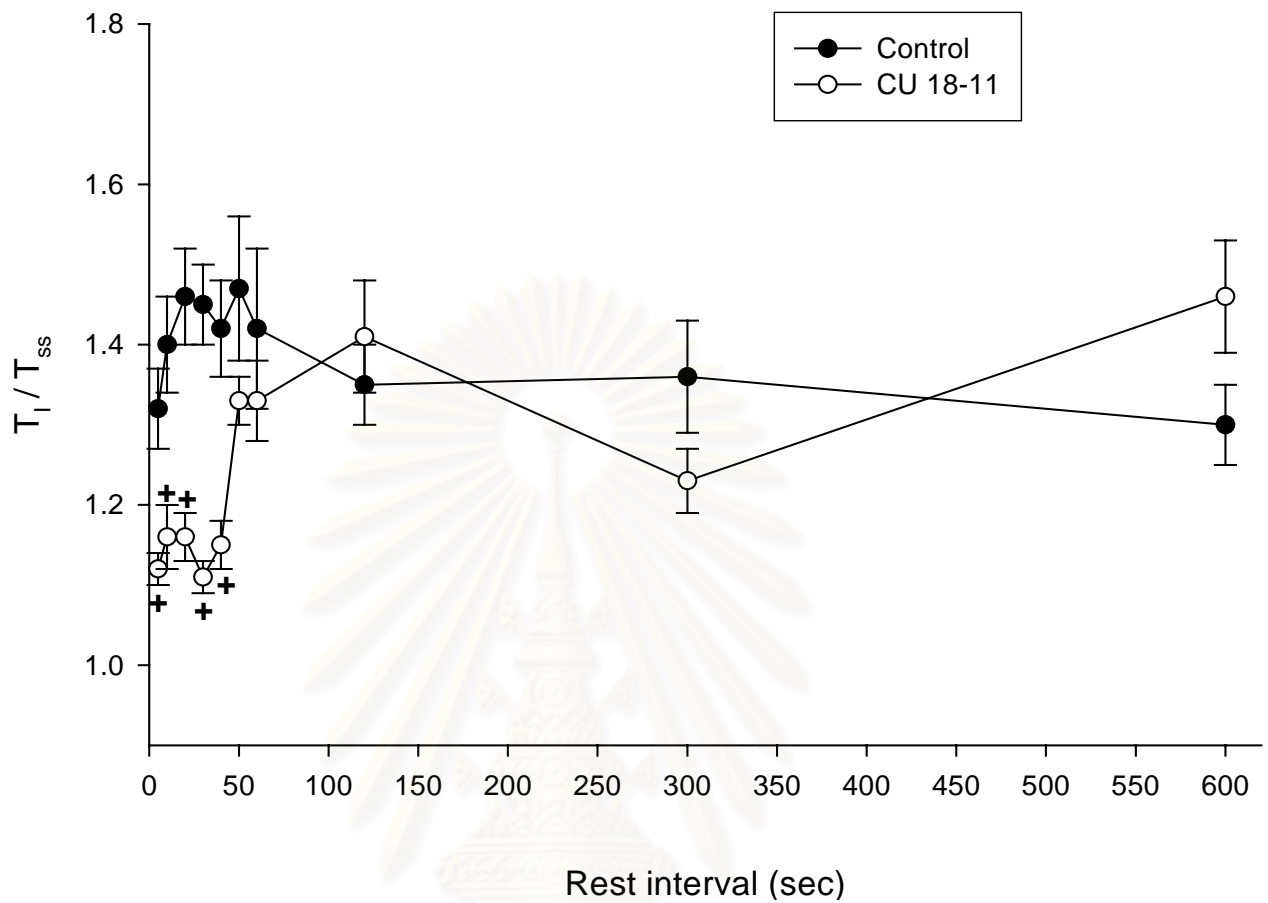
รูปที่ 47 แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังจากหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที หลังให้ caffeine ขนาด 10^{-2} M



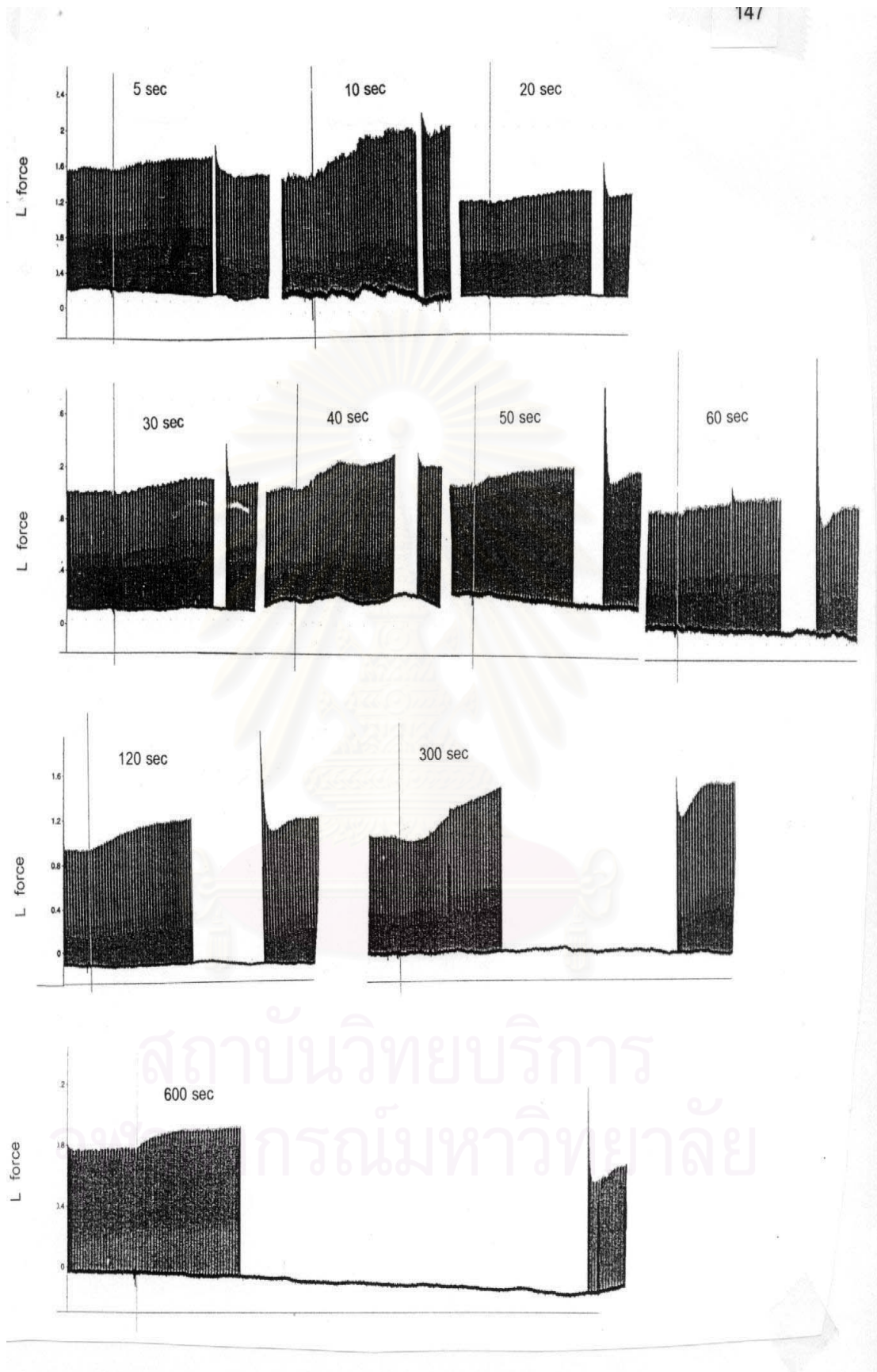
กราฟที่ 64 แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300 และ 600 วินาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้าหลังจากได้รับ caffeine ขนาด 10^{-2} M เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ caffeine ซึ่งแสดงค่า mean \pm SEM (n=8) และใช้ Student's Paired t-test ในการเปรียบเทียบ + แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)



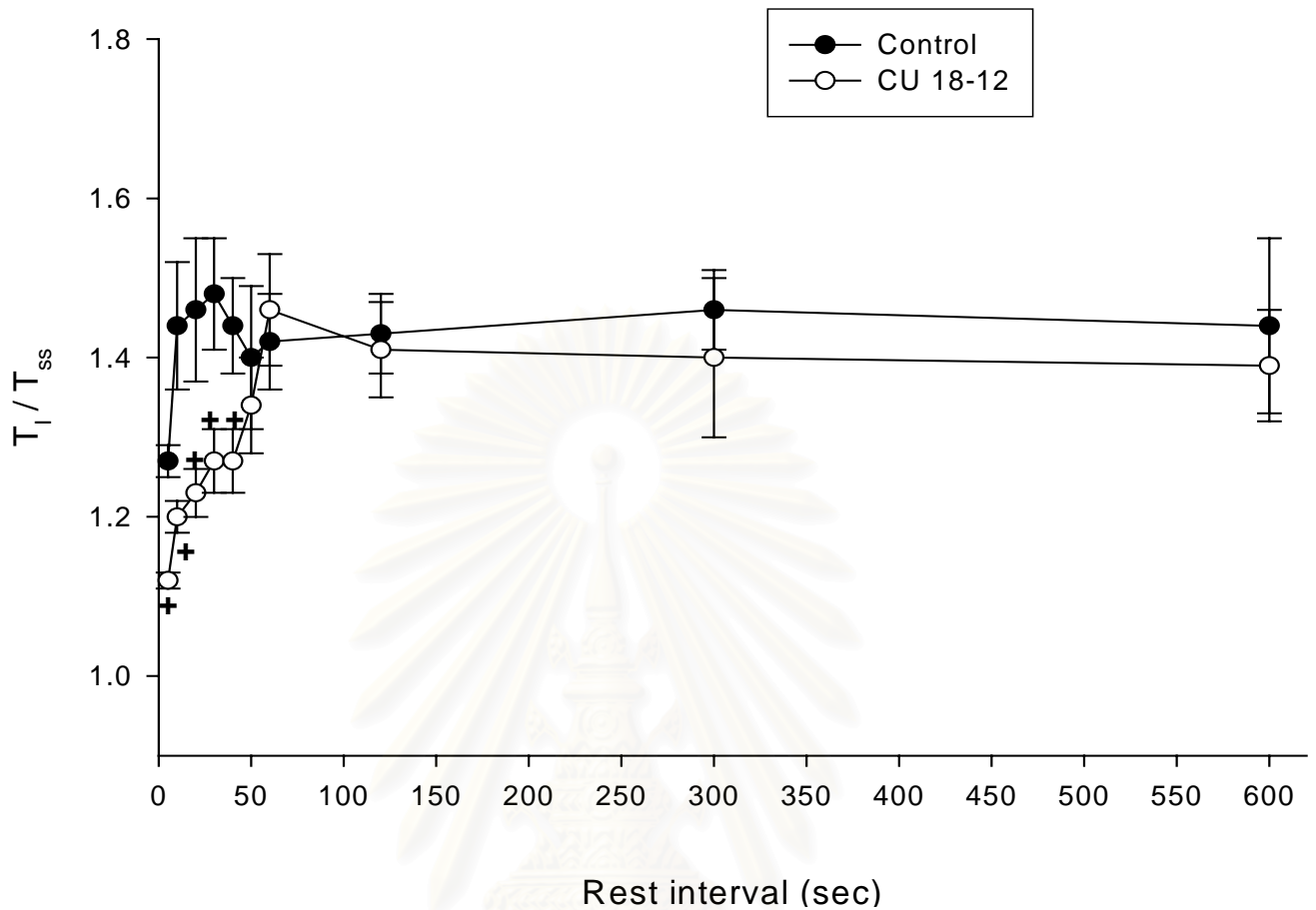
รูปที่ 48 แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที หลังให้ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M



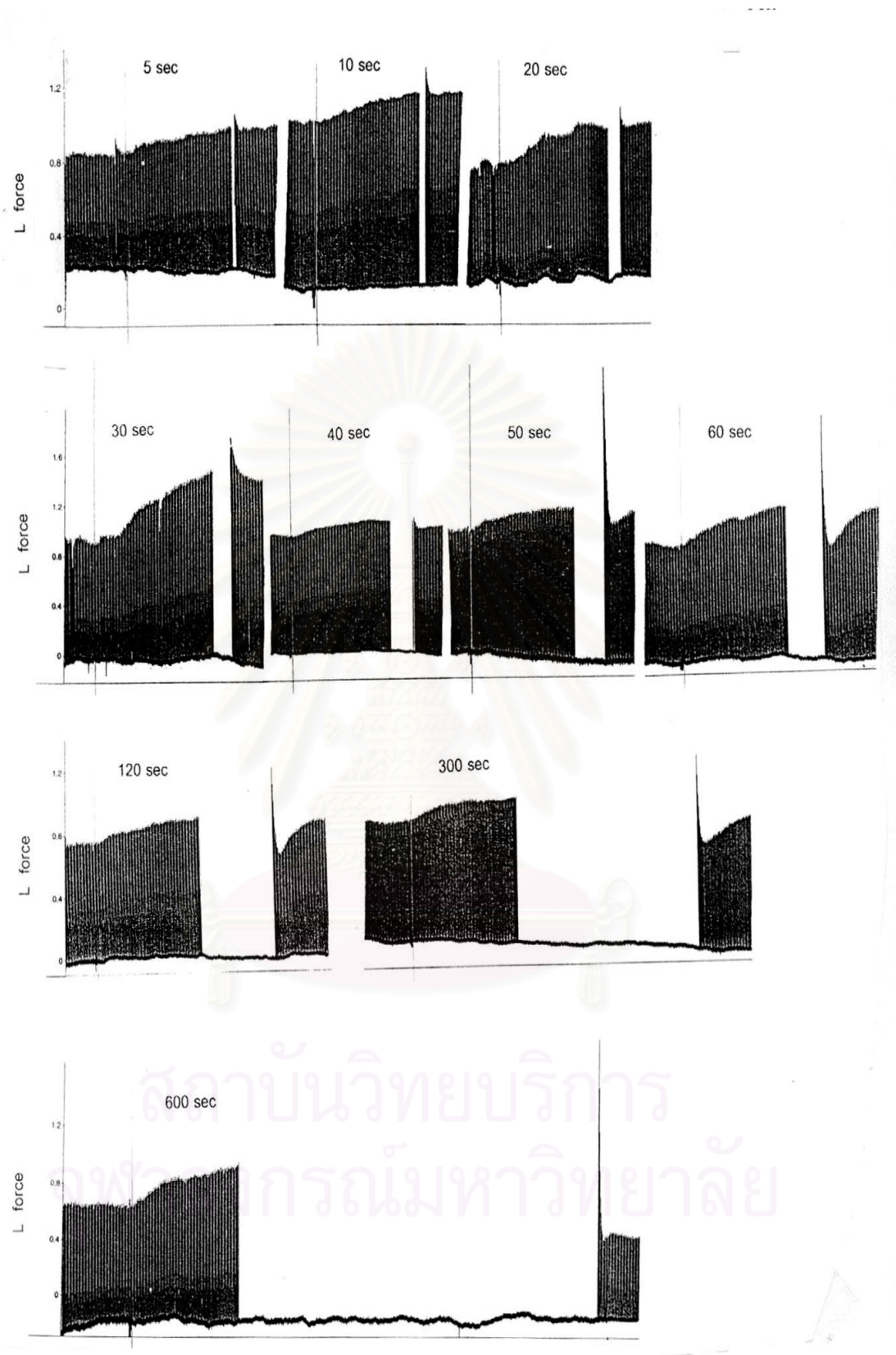
กราฟที่ 65 แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300 และ 600 วินาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้าหลังจากได้รับ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ CU 18-11 ซึ่งแสดงค่า mean \pm SEM (n=8) และใช้ Student's Paired t-test ในการเปรียบเทียบ + แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)



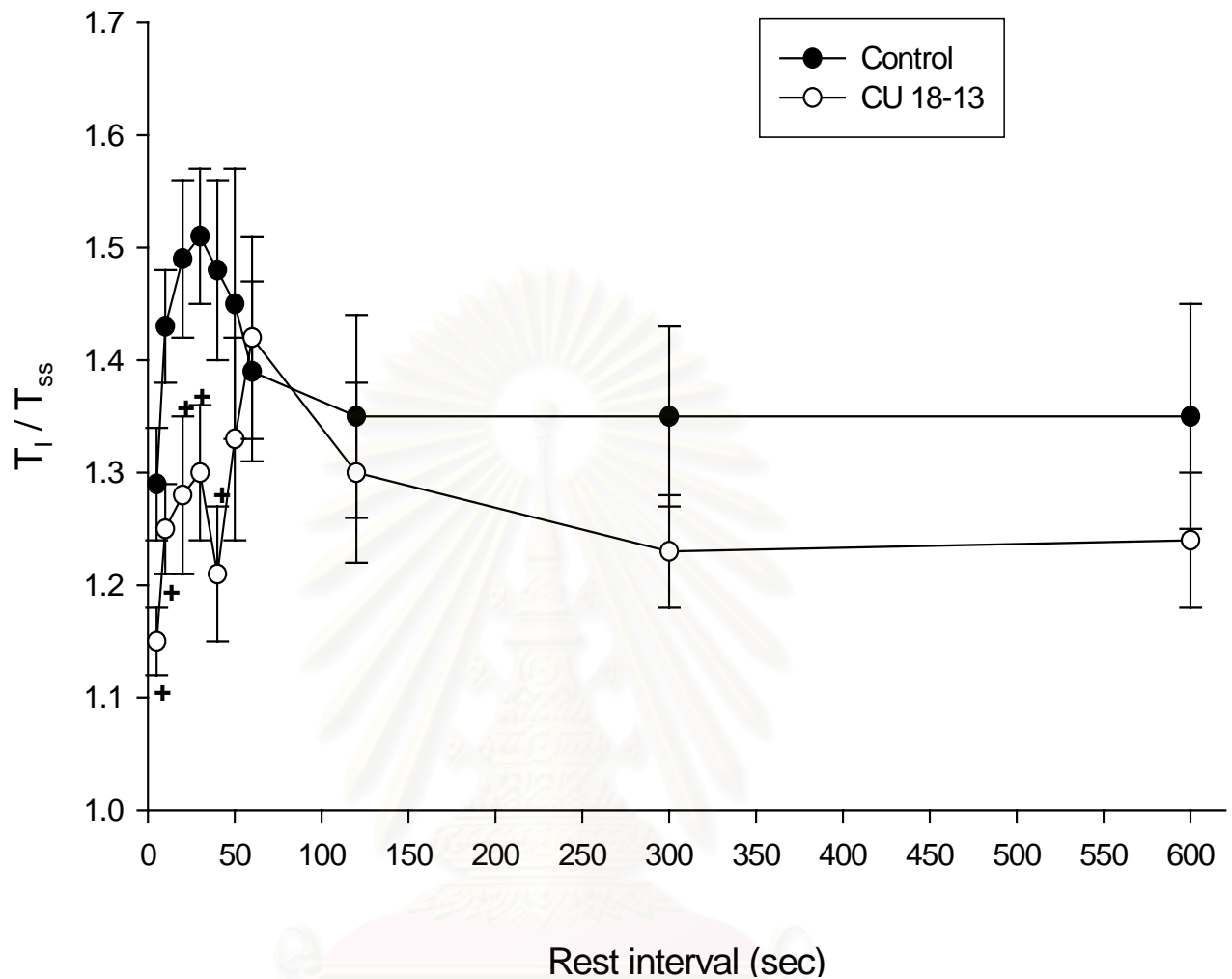
รูปที่ 49 แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที หลังให้ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M



กราฟที่ 66 แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300 และ 600 วินาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้าหลังจากได้รับ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ CU 18-12 ซึ่งแสดงค่า mean \pm SEM (n=8) และใช้ Student's Paired t-test ในการเปรียบเทียบ + แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)



รูปที่ 50 แสดงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300, 600 วินาที หลังให้ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M



กราฟที่ 67 แสดงอัตราส่วนระหว่างแรงหดตัวครั้งแรกของหัวใจห้องบนซ้ายหลังหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 120, 300 และ 600 วินาที ต่อแรงหดตัวของหัวใจห้องบนซ้ายก่อนหยุดกระตุ้นไฟฟ้าหลังจากได้รับ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างจากอัตราส่วนก่อนให้ CU 18-13 ซึ่งแสดงค่า mean \pm SEM (n=8) และใช้ Student's Paired t-test ในการเปรียบเทียบ + แสดงค่าที่แตกต่างจากช่วงควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$)

บทที่ 5

สรุปผลการวิจัย และอภิปรายผล

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ได้ศึกษาผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ต่อการทำงานของหัวใจผ่าน β - adrenoceptor , ผลที่เกี่ยวข้องกับ K^+ channels และ Ca^{2+} channels ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว รวมทั้งศึกษาผลต่อการเปลี่ยนแปลงของแคลเซียมใน SR ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนซ้ายที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า

เนื่องจากการทำงานของหัวใจโดยปกติ เมื่ออัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นจะมีการปรับตัวโดยแรงบีบตัวของหัวใจจะลดลง เพื่อรักษาสมภาวะการทำงานของหัวใจให้คงที่ (Craig and Stitzel.,1994) ดังนั้นเพื่อป้องกันผลแทรกซ้อนที่อาจเกิดขึ้นระหว่างอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจในการทดลองจึงทำการแยกหัวใจห้องบนขวาและซ้ายออกจากกันและกระตุ้นหัวใจห้องบนซ้ายด้วยไฟฟ้า ให้มีอัตราการเต้นคงที่ประมาณ 250 ครั้งต่อนาที

จากการทดลองพบว่า การให้ DMSO 99.5 % (v/v) เป็น cumulative และ single dose ขนาด 10 μ l ไม่มีผลทำให้อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเปลี่ยนแปลงอย่างเด่นชัด เมื่อให้สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) แบบสะสมขนาด 1×10^{-6} - 2×10^{-4} M พบว่ามีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย โดยสารสังเคราะห์ขนาด 10^{-4} M มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมากที่สุด ในขณะที่สารสังเคราะห์ขนาด 2×10^{-4} M มีผลลดแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายและทำให้หัวใจห้องบนขวาเกิด arrhythmias และหยุดเต้นภายหลังได้รับสารประมาณ 2-5 นาที แต่เมื่อ wash out สารสังเคราะห์ หัวใจห้องบนขวาสามารถกลับมาเต้นได้อีก จากการทดลองอาจกล่าวได้ว่าสารสังเคราะห์ขนาด 2×10^{-4} M มีผลต่อการนำไฟฟ้า (conduction) ของหัวใจทำให้หัวใจห้องบนขวาเกิด arrhythmias และหยุดเต้น ส่วนหัวใจห้องบนซ้ายมีการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าทำให้ไม่พบการเกิด arrhythmias และหัวใจหยุดเต้นขณะบันทึกผลการทดลองแต่อาจเกิดขึ้นได้ถ้าระยะเวลาสั้น และเมื่อทำการศึกษาค้นคว้าผลของสารสังเคราะห์แบบ single dose ขนาด 10^{-4} M พบว่า CU 18-11 ไม่มีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเปลี่ยนแปลงอย่างเด่นชัด เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($p > 0.05$) แต่เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($p < 0.05$) , CU 18-12 และ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M มีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($p < 0.05$) และเมื่อเปรียบเทียบผลของสารสังเคราะห์ทั้ง 3 ชนิดต่อการ

ทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาวพบว่าแตกต่างอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ CU 18-12 มีผลต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมากที่สุด จะเห็นได้ว่าสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M มีผลต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายอย่างเด่นชัดและไม่พบการเกิด cardiac arrhythmias ดังนั้นในการทดลองต่อไปจึงเลือกใช้สารสังเคราะห์ขนาด 10^{-4} M

จากการศึกษาผลของ pinacidil , TEA , glibenclamide และ verapamil ต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายโดยทำการศึกษาแบบ cumulative และ single dose เพื่อหาขนาดของสารทดสอบที่เหมาะสม พบว่า pinacidil และ TEA ขนาด 10^{-4} M , glibenclamide ขนาด 10^{-5} M และ verapamil ขนาด 10^{-6} M เป็นขนาดที่เหมาะสมเพื่อใช้ในการทดลองต่อไป

การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารสังเคราะห์ CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13 ต่อการทำงานของหัวใจ ว่าออกฤทธิ์ผ่าน β - adrenoceptor หรือไม่ โดยใช้ propranolol ซึ่งเป็น β - adrenoceptor blocker และ NE ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้น α และ β - adrenoceptor เป็นตัวช่วยยืนยันความถูกต้องว่า propranolol สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจที่กระตุ้นด้วย NE ได้ จากการทดลองผลของ propranolol ขนาด 10^{-5} M พบว่า มีผลลดทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($p < 0.05$) และผลของ NE ขนาด 10^{-6} M ที่เพิ่มทั้งอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจอย่างเด่นชัดแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ DMSO ($p < 0.05$) และเมื่อให้ propranolol ร่วมกับ NE พบว่า propranolol ขนาด 10^{-5} M สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจที่กระตุ้นด้วยของ NE ขนาด 10^{-6} M ได้เนื่องจากอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจลดลง เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ NE เพียงอย่างเดียว

ผลการให้ propranolol ร่วมกับ สารสังเคราะห์ CU 18-11 พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่ถูกกดด้วย propranolol มีการปรับตัวเพิ่มขึ้นเมื่อให้ NE แต่อัตราการเต้นยังคงลดลงเมื่อเทียบกับก่อนให้สารและเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ CU 18-11 เพียงอย่างเดียวพบว่าอัตราการเต้นที่ลดลงนั้นไม่แตกต่างกัน ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเมื่อให้ propranolol ร่วมกับ CU 18-11 พบว่าแรงบีบตัวของหัวใจที่ถูกกดด้วย propranolol มีการปรับตัวเพิ่มขึ้นเมื่อให้ CU 18-11 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ propranolol เพียงอย่างเดียว แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ CU 18-11 เพียงอย่างเดียว แม้ว่าแรงบีบตัวของหัวใจที่เพิ่มขึ้นเมื่อให้ propranolol ร่วมกับ CU 18-11 มีค่าน้อยกว่าแรงบีบตัวของหัวใจที่ได้รับ CU 18-11 เพียงอย่างเดียว ทั้งนี้เนื่องจากแรงบีบตัวของหัวใจจะถูกกดด้วย propranolol ก่อนให้ CU 18-11 แต่ propranolol ไม่สามารถยับยั้งผลของ CU 18-11 ได้แรงบีบตัวของหัวใจจึงเพิ่มขึ้น

ผลของ propranolol ร่วมกับ CU 18-12 หรือ CU 18-13 พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลง แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับสารสังเคราะห์หรือ propranolol เพียงอย่างเดียว และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่ถูกกดด้วย propranolol มีการปรับตัวเพิ่มขึ้นเมื่อให้ CU 18-12 หรือ CU 18-13 ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ propranolol เพียงอย่างเดียว แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ CU 18-12 หรือ CU 18-13 เพียงอย่างเดียว ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่าแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นจากผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ไม่น่ากระตุ้นผ่าน β - adrenoceptor

การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ต่อการทำงานของหัวใจที่เกี่ยวข้องกับ K^+ channels โดยใช้ TEA ที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น K^+ channels แบบไม่เฉพาะเจาะจง , glibenclamide ที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น K_{ATP} channels และ pinacidil ซึ่งเป็น K^+ channels openers จากการทดสอบผลของ pinacidil ร่วมกับ TEA หรือ glibenclamide พบว่า อัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างเด่นชัดเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ TEA หรือ glibenclamide อย่างเดียว แต่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ pinacidil เพียงอย่างเดียว แสดงว่า TEA ขนาด 10^{-4} M และ glibenclamide ขนาด 10^{-5} M สามารถลดฤทธิ์การกดแรงบีบตัวของหัวใจที่เกิดจาก pinacidil ขนาด 10^{-4} M ได้

จากการให้สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ร่วมกับ TEA หรือ glibenclamide พบว่า TEA และ glibenclamide ไม่มีผลเสริมฤทธิ์กับสารสังเคราะห์ เนื่องจากอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่ลดลงและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับสารสังเคราะห์เพียงอย่างเดียว

เมื่อให้สารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ร่วมกับ pinacidil พบว่า pinacidil สามารถยับยั้งผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่กระตุ้นด้วยสารสังเคราะห์ได้ ดังนั้นจึงกล่าวได้ว่า แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นจากผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) น่าจะเกี่ยวข้องกับการปิดของ K^+ channels

การหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจมีความเกี่ยวข้องกับแคลเซียม พบว่าแคลเซียมมีบทบาทสำคัญในกระบวนการ excitation – contraction coupling (Cooke KL. And Snyder PS., 1998) เมื่อกล้ามเนื้อหัวใจถูกกระตุ้นให้เกิดการหดตัว แคลเซียมจากภายนอกเซลล์จะเคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ผ่านทาง Ca^{2+} channels และกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ (SR) แคลเซียมที่เพิ่มขึ้นจะจับกับ troponin C ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการหดตัว ดังนั้นการศึกษาผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจจึงได้นำยากลุ่ม Ca^{2+} channels blocker คือ verapamil ที่ออกฤทธิ์ปิดกั้น

L - type Ca^{2+} channel ชัดขวางไม่ให้มีการเพิ่มของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์และทำให้แคลเซียมที่หลังจาก SR ลดลงมีผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจมีการหดตัวลดลง

จากการให้ verapamil ร่วมกับสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) พบว่า อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่ถูกกดด้วย verapamil มีการปรับตัวเพิ่มขึ้นเมื่อให้สารสังเคราะห์ แต่อัตราการเต้นยังคงลดลงเมื่อเทียบกับก่อนให้สาร และเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับสารสังเคราะห์เพียงอย่างเดียวพบว่าอัตราการเต้นที่ลดลงนั้นไม่แตกต่างกัน ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเมื่อให้ verapamil ร่วมกับสารสังเคราะห์ พบว่าแรงบีบตัวของหัวใจที่ถูกกดด้วย verapamil มีการปรับตัวเพิ่มขึ้นแตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับ verapamil เพียงอย่างเดียว แต่ไม่แตกต่างจากกลุ่มที่ได้รับสารสังเคราะห์เพียงอย่างเดียว แม้ว่าแรงบีบตัวของหัวใจที่เพิ่มขึ้น เมื่อให้ verapamil ร่วมกับสารสังเคราะห์มีค่าน้อยกว่าแรงบีบตัวของหัวใจที่ได้รับสารสังเคราะห์เพียงอย่างเดียว ทั้งนี้เนื่องจากแรงบีบตัวของหัวใจจะถูกกดด้วย verapamil ก่อนให้สารสังเคราะห์แต่ verapamil ไม่สามารถยับยั้งผลของสารสังเคราะห์ได้แรงบีบตัวของหัวใจจึงเพิ่มขึ้น แสดงให้เห็นว่าแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่เพิ่มขึ้นจากผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ไม่น่าจะเกี่ยวข้องกับกลไกการผ่านของแคลเซียมจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ผ่าน L - type Ca^{2+} channel

การศึกษาผลต่อการเปลี่ยนแปลง Intracellular calcium ใน SR ได้นำรูปแบบการวิจัยของ Yamato และคณะ (1996) ซึ่งได้นำการศึกษาผลของ Caffeine ต่อ Intracellular calcium ใน SR โดยใช้ papillary muscle ของหัวใจห้องล่างหนูขาวที่กระตุ้นด้วยไฟฟ้า แล้วหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าเป็นเวลา 5 - 600 วินาที อัตราส่วนของ T_r/T_{ss} จะแปรผันตามปริมาณของแคลเซียมที่ปลดปล่อยจาก SR ถ้าอัตราส่วน T_r/T_{ss} มากแสดงว่ามีแคลเซียมปลดปล่อยจาก SR มาก แต่ถ้าอัตราส่วน T_r/T_{ss} น้อยแสดงว่ามีแคลเซียมปลดปล่อยจาก SR น้อย ผลการทดลองของ Yamato และคณะ พบว่า caffeine มีผลในการเพิ่มการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR และจากการศึกษาโดยประภาศรี, 2540 พบว่าการทดสอบสารที่มีผลต่อแคลเซียมอิสระภายในเซลล์โดยใช้หัวใจห้องบนซ้ายแทน papillary muscle ของหัวใจห้องล่างได้ผลการศึกษาคลายคลึงกันจึงสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในการทดสอบสารที่มีผลต่อแคลเซียมอิสระภายในเซลล์โดยใช้หัวใจห้องบนซ้ายแทน

จากการศึกษาผลของ caffeine และสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ต่อการเปลี่ยนแปลง Intracellular calcium ใน SR พบว่า caffeine มีผลในการเพิ่มการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR โดยดูจากอัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกหลังให้ caffeine (กลุ่มทดลอง) มีค่าน้อยกว่าอัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ caffeine (กลุ่มควบคุม) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในช่วงหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5 วินาที จนถึง 60 วินาที เช่นเดียวกับผลของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) พบว่าอัตราส่วนของแรงหดตัว

ครั้งแรกหลังให้ สารสังเคราะห์ (กลุ่มทดลอง) มีค่าน้อยกว่าอัตราส่วนของแรงหดตัวครั้งแรกก่อนให้ สารสังเคราะห์ (กลุ่มควบคุม) แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ในช่วงหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5 วินาที จนถึง 40 วินาที จากผลการทดลองอาจกล่าวได้ว่าสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) มีผลต่อการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR เหมือน caffeine ในช่วงหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5 วินาที จนถึง 40 วินาที แต่เมื่อหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 50 - 600 วินาที พบว่าภายหลังหยุดกระตุ้นด้วยไฟฟ้าแรงหดตัวของหัวใจยังสามารถเพิ่มขึ้นได้อีกจนกระทั่งใกล้เคียงกับกลุ่มควบคุมก่อนให้สารสังเคราะห์ ทั้งนี้อาจเป็นเพราะสารสังเคราะห์มีการหมดฤทธิ์ไปหรือเมื่อหยุดกระตุ้นเป็นเวลานานทำให้มีแคลเซียมจากภายนอกเข้าไปเก็บสะสมใน SR มากขึ้น

จากการศึกษาวิจัยในครั้งนี้สรุปได้ว่าสารสังเคราะห์ (CU 18-11) ขนาด 10^{-4} M ไม่มีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาเปลี่ยนแปลงอย่างเด่นชัด แต่มีผลทำให้แรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเพิ่มขึ้น ส่วนสารสังเคราะห์ (CU 18-12 และ CU 18-13) ขนาด 10^{-4} M มีผลทำให้อัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลดลงและเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย และเมื่อเปรียบเทียบผลของสารสังเคราะห์ทั้ง 3 ชนิดต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูพบว่าแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ CU 18-12 มีผลต่อการทำงานของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายมากที่สุด จากผลการทดลองอาจกล่าวได้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ของสารสังเคราะห์ (CU 18-11 , CU 18-12 และ CU 18-13) ไม่ผ่าน β - adrenoceptor และ L - type calcium channel แต่น่าจะเกี่ยวข้องกับการปิดของ K^+ channel และมีส่วนหนึ่งไปเพิ่มการหลั่งแคลเซียมจาก SR ในช่วงแรกของการเพิ่มแรงบีบตัว

เป็นที่ทราบกันดีว่าการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจยังมีกลไกอีกหลายอย่างที่เกี่ยวข้องเช่น การเพิ่มปริมาณ cAMP หรือการยับยั้งเอนไซม์ phosphodiesterase (PDE) ซึ่งต้องมีการศึกษาในระดับต่อไป แต่ไม่น่าจะผ่านทางเอนไซม์ Na^+ / K^+ ATPase เนื่องจากสารพวก cardiac glycosides เช่น digitalis จะไม่มีผลกระตุ้นแรงบีบตัวของหัวใจหนูขาวมากเหมือนกับหัวใจหนูตะเภาเนื่องจากหัวใจหนูขาวมีเอนไซม์ Na^+ / K^+ ATPase อยู่ น้อยมาก (Aker and Brody, 1978)

รายการอ้างอิง

ภาษาไทย

- กุลยา สายชุ่มอินทร์. ผลของ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของลำไส้เล็ก หลอดเลือดแดงใหญ่ที่แยกจากกระต่ายและหลอดเลือดแดงใหญ่และท่อนำสุจิที่แยกจากหนูขาว. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ,2541.
- คณิตา ยิ้มศรีใส. การเปรียบเทียบผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวและผลของ CU 763-16-04 ต่อหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ,2542.
- เฉลิมเกียรติ สงคราม. การสังเคราะห์อนุพันธ์ของวัลโปอิคแอซิดที่ใช้ไฟรดอกซินเป็นไปรมอยเอที. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชเคมี บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ,2539.
- ปทุมมาศ พี่ชพร. ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-08, CU 18-10 และ CU 18-11 ต่อการเคลื่อนที่เข้าออกของแคลเซียมในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวที่แยกจากกาย. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ,2539.
- ประภาศรี ชังชมแก้ว. ผลของแคฟไซซิน เรเซอปีน และอ้วเบนต่ออัตราการเต้นและแรงหดตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายของหนูขาวและหนูตะเภา. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ,2540.
- วิฑูรย์ แต้ตั้ง และชัยพร บุญวรรณ. การสังเคราะห์และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของอนุพันธ์ของเอซิลอะมิโนไพริดีนและเอซิลอะนิลีน. วิทยานิพนธ์เภสัชศาสตร์บัณฑิต สาขาวิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ,2543.
- สุนิสา ดันตีสุมชัย. ผลของ CU763-10-01 ต่อความดันโลหิตและการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ ท่อนำสุจิและหลอดลม. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ,2540.
- อังกาบ แสนยันต์. ผลของ CU 763-16-04 ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว. วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต ภาควิชาสรีรวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ,2545.
- อุรารัตน์ ศักดิ์สิทธิ์วิวัฒน์. ผลของ CU 763-10-01 ต่อกล้ามเนื้อเรียบที่แยกจากสัตว์ทดลอง.

วิทยานิพนธ์ปริญญาโทมหาบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ,2539.

ภาษาอังกฤษ

- Abuzeid, H., Gomma ,and Henry, J. 2001. Potassium channel openers in myocardial ishaemia. Drugs 61 : 1705-1710.
- Akbarali, H. I., and Giles, W. R. 1993. Calcium and calcium-activate chloride currents in rabbit oesophageal smooth muscle. J.Physiol. 460 : 117-133.
- Akera, T., and Brody,T.M. 1978. The role of Na^+ / K^+ ATPase in the inotropic action of Digitalis. Am.Soci.Pharmacol.Exp.Ther. 29 : 187-220.
- Cook, N. S. 1988. The pharmacology of potassium channel and their therapeutic potential. TIPS : 21-28.
- Davies, M. P., Mc Currie, J. R., and Wood, D. 1990.Relaxant effects of pinacidil on the longitudinal muscle of the rat ileum. Br. J. Pharmacol. 101 : 559P.
- Fabiato, A., and Fabiato, F. 1977. Calcium release from the sarcoplasmic reticulum. Cir.Res. 40 :119-129.
- Horowitz, A., Giles, W. R., and Luft. F. C. 1996. Mechanism of smooth muscle contraction. Physiological Reviews 76 :967-1003.
- Huupponen, R. 1987. Adverse cardiovascular effects of sulfonyleurea drugs : clinical significance. Med.Toxicol. 2 : 190-209.
- Karaki, H. 1997. Calcium movements, Distribution, and Function in smooth muscle. Physiol.Rev. 49 : 243-301
- Katzung, B. G. 1998. Basic&Clinical pharmacology. 6th ed. London : Appleton Lange.
- Khan, S. A., Higdon, N. R., and Meisheri, K. D. 1998. Coronary vasorelaxation by nitroglycerine : involvement of plasmalemmal calcium-activated potassium channels and intracellular calcium stores. J.Pharmacol.Exp.Ther. 284 : 838-846.
- Lau, W. M. 1992. Effects of potassium channel blockers on the negative inotropic responsea induced by cromakalim and pinacidil in guinea pig atrium. Pharmacology 45 : 9-16.
- Minneman, K. P. 1988. α_1 -Adrenergic receptor subtypes,inositol phosphates,and sources of cell Ca^{2+} . Pharmacol.Rev. 40 : 87-119.

- Neal, M.L. 1997. Medical Pharmacology at a Glance. 3rd ed. Australia : Blackwell science Ltd.
- Nelson, M. T. Patlak, J. B., Worley, J. F., and Standen, N. B. 1990. Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. Am.J.Physiol. 259 :c3-c18.
- Piper, I., Hescheler, J., and Gallasch, M. 1990. Effects of several potassium channel openers and glibenclamide on the uterus of the rat.Br. J. Pharmacol.101:901-907.
- Quayle, J. M., Nelson, M. T., and Standen, N. B. 1997. ATP-sensitive and Inwardly Rectifying Potassium channels in smooth muscle. Physiological Reviews 77 :1166-1216.
- Rang, H. P., Dale, M. M., and Ritter, J. M. 1999. Pharmacology. 4th ed. London : Churchill Livingstone.
- Robert, M. B., and Matthew, N. L. 1992. Cardiovascular physiology. London : Mosby.
- Satoh, E., Yanagisawa, T., and Taira, N. 1990. Specific antagonism by glibenclamide of negative inotropic effects of potassium channel openers in canine atrial muscle. Jpn .J. Pharmacol. 54 : 133-141.
- Steinberg, M. I., Ried. C., and Loutoree, R. 1991. Chiral recognition of pinacidil and its 3-pyridyl isomer by canine cardiac and smooth muscle : antagonism by sulfonylureas. J. Pharmacol. Exp.Ther. 256 : 222-229.
- Stiles, G.L., Caron, M.G., and Lefkowitz, R.J. 1984. β -adrenergic receptor : biochemical mechanism of physiology regulation. Physiol. Rev. 64 : 661-703
- Tomita, T., and Lino, S. 1994. Ionic channel in smooth muscle. Pharmacology of smooth muscle :35-36.
- Yamanoue, T., Brum, J. M., and Estafanous, F. G. 1994. Vasodilation and mechanism of action of propofol in porcine coronary artery. Anesthesiology 81 : 443-451.
- Yamato, T., Aomine, M., Noto, H., Ikeda, M., and Ohta, C. 1996. Capsaicin does not inhibit the intracellular calcium handling process in rat ventricular papillary muscle.Gen.Pharmac. 27 : 105-108.
- Zucchi, R., and Ronca-Testoni, S. 1997. The sarcoplasmic reticulum calcium channel ryanodine receptor :modulation by endrogenous effectors,during and disease states. Pharmacol. Rev. 49 :1-41.



ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 2 ผลของDMSO ขนาด10 ul เปรียบเทียบกับผลของสารสังเคราะห์(CU 18-11, CU 18-12 และCU 18-13)ขนาด 10^{-4} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

Time	Force , Right atrium (Gm.)				Rate , Right atrium (BPM)			
	DMSO	CU 18-11	CU 18-12	CU 18-13	DMSO	CU 18-11	CU 18-12	CU 18-13
Control	0.41 ± 0.02	0.42 ± 0.03	0.40 ± 0.01	0.43 ± 0.03	280.00 ± 11.36	306.88 ± 8.82	290.88 ± 2.13	297.25 ± 4.16
1 min.	0.41 ± 0.02	0.47 ± 0.02 + *	0.46 ± 0.01 + *	0.48 ± 0.03 + *	278.63 ± 8.87	298.00 ± 12.67	270.50 ± 4.28 + *	283.00 ± 5.14 + *
2 min.	0.41 ± 0.03	0.49 ± 0.02 + *	0.48 ± 0.01 + *	0.49 ± 0.04 + *	280.88 ± 8.10	298.75 ± 13.03	262.88 ± 7.60 + *	273.38 ± 5.21 + *
3 min.	0.41 ± 0.02	0.48 ± 0.02 + *	0.49 ± 0.02 + *	0.50 ± 0.03 + *	278.88 ± 9.41	297.50 ± 13.07	262.75 ± 8.71 + *	267.25 ± 5.86 + *
4 min.	0.41 ± 0.02	0.47 ± 0.02 + *	0.48 ± 0.02 + *	0.49 ± 0.03 + *	279.88 ± 10.06	299.75 ± 12.99	260.88 ± 9.06 + *	259.88 ± 7.08 + *
5 min.	0.41 ± 0.02	0.48 ± 0.02 + *	0.49 ± 0.02 + *	0.49 ± 0.03 + *	280.75 ± 9.69	299.38 ± 13.15	261.38 ± 9.74 + *	256.38 ± 7.39 + *
10 min.	0.41 ± 0.02	0.46 ± 0.02 + *	0.48 ± 0.03 + *	0.47 ± 0.04	281.13 ± 11.96	299.13 ± 12.37	267.63 ± 7.92 + *	252.75 ± 7.91 + *
15 min.	0.41 ± 0.02	0.45 ± 0.02 + *	0.48 ± 0.03 + *	0.46 ± 0.03	282.63 ± 12.97	297.25 ± 12.99	268.00 ± 7.39 + *	257.13 ± 7.56 + *

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยก่อนและหลังให้สารโดยใช้ Student's Paired t-test + แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มกับ DMSO โดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 ผลของDMSO ขนาด10 ul เปรียบเทียบกับผลของสารสังเคราะห์(CU 18-11, CU 18-12 และCU 18-13)ขนาด 10^{-4} M ต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

	DMSO	CU 18-11	CU 18-12	CU 18-13
Control	0.51 ± 0.03	0.47 ± 0.03	0.48 ± 0.02	0.52 ± 0.04
1 min.	0.51 ± 0.03	0.62 ± 0.04 + *	0.64 ± 0.02 + *	0.65 ± 0.05 + *
2 min.	0.51 ± 0.03	0.61 ± 0.04 + *	0.64 ± 0.02 + *	0.66 ± 0.06 + *
3 min.	0.51 ± 0.03	0.59 ± 0.04 + *	0.62 ± 0.02 + *	0.63 ± 0.05 + *
4 min.	0.51 ± 0.03	0.59 ± 0.04 + *	0.61 ± 0.02 + *	0.62 ± 0.05 + *
5 min.	0.51 ± 0.03	0.58 ± 0.03 + *	0.61 ± 0.02 + *	0.59 ± 0.04 + *
10 min.	0.50 ± 0.03	0.55 ± 0.03 + *	0.57 ± 0.02 + *	0.58 ± 0.04 + *
15 min.	0.50 ± 0.03	0.55 ± 0.03 + *	0.55 ± 0.02 + *	0.56 ± 0.02

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยก่อนและหลังให้สารโดยใช้ Student's Paired t-test + แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มกับ DMSO โดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

ตารางที่ 4 ผลของDMSO ขนาด10 ul เปรียบเทียบกับผลของPinacidil ขนาด 10^{-4} M, TEA ขนาด 10^{-4} M และGlibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้น และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

Time	Force , Right atrium (Gm.)				Rate , Right atrium (BPM)			
	DMSO	Pinacidil	TEA	Glibenclamide	DMSO	Pinacidil	TEA	Glibenclamide
Control	0.41 ± 0.02	0.48 ± 0.06	0.48 ± 0.03	0.45 ± 0.04	280.00 ± 11.36	276.50 ± 4.59	296.50 ± 6.34	286.75 ± 11.08
1 min.	0.41 ± 0.02	0.44 ± 0.06 + *	0.55 ± 0.03 + *	0.49 ± 0.04 + *	278.63 ± 8.87	260.88 ± 5.06 +	288.25 ± 5.10	281.50 ± 11.93
2 min.	0.41 ± 0.03	0.44 ± 0.06 + *	0.56 ± 0.03 + *	0.50 ± 0.04 + *	280.88 ± 8.10	256.25 ± 5.09 + *	285.13 ± 5.68	280.38 ± 13.01
3 min.	0.41 ± 0.02	0.43 ± 0.06 + *	0.55 ± 0.03 + *	0.50 ± 0.04 + *	278.88 ± 9.41	254.25 ± 5.19 + *	288.25 ± 5.49	276.50 ± 13.33
4 min.	0.41 ± 0.02	0.42 ± 0.05 + *	0.55 ± 0.03 + *	0.49 ± 0.04 + *	279.88 ± 10.06	253.38 ± 5.72 + *	287.00 ± 5.29	278.63 ± 12.97
5 min.	0.41 ± 0.02	0.42 ± 0.05 + *	0.54 ± 0.03 + *	0.49 ± 0.04 + *	280.75 ± 9.69	253.13 ± 5.96 + *	286.88 ± 5.92	277.13 ± 11.96
10 min.	0.41 ± 0.02	0.41 ± 0.05 + *	0.54 ± 0.03 + *	0.49 ± 0.04 + *	281.13 ± 11.96	261.13 ± 13.05	284.88 ± 5.87	277.13 ± 10.96
15 min.	0.41 ± 0.02	0.40 ± 0.05 + *	0.53 ± 0.03 + *	0.48 ± 0.04 + *	282.63 ± 12.97	247.75 ± 8.08 +	283.63 ± 5.49	272.50 ± 9.85 +

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยก่อนและหลังให้สารโดยใช้ Student's Paired t-test + แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มกับ DMSO โดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

ตารางที่ 5 ผลของDMSO ขนาด10 ul เปรียบเทียบกับผลของPinacidil ขนาด 10^{-4} M, TEA ขนาด 10^{-4} M และGlibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

	DMSO	Pinacidil	TEA	Glibenclamide
Control	0.51 ± 0.03	0.54 ± 0.04	0.48 ± 0.05	0.47 ± 0.03
1 min.	0.51 ± 0.03	0.49 ± 0.04 + *	0.53 ± 0.05 + *	0.52 ± 0.03 + *
2 min.	0.51 ± 0.03	0.47 ± 0.03 + *	0.54 ± 0.05 + *	0.52 ± 0.03 + *
3 min.	0.51 ± 0.03	0.45 ± 0.03 + *	0.54 ± 0.05 + *	0.51 ± 0.03 + *
4 min.	0.51 ± 0.03	0.44 ± 0.03 + *	0.53 ± 0.05 + *	0.51 ± 0.03 + *
5 min.	0.51 ± 0.03	0.43 ± 0.03 + *	0.53 ± 0.05 + *	0.51 ± 0.03 + *
10 min.	0.50 ± 0.03	0.42 ± 0.03 + *	0.53 ± 0.05 + *	0.50 ± 0.03 + *
15 min.	0.50 ± 0.03	0.41 ± 0.03 + *	0.53 ± 0.05 + *	0.50 ± 0.03 + *

และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มกับ DMSO โดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยก่อนและหลังให้สารโดยใช้ Student's Paired t-test + แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

ตารางที่ 6 ผลของDMSO ขนาด10 ul เปรียบเทียบกับผลของ Verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย ที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

Time	Force , Right atrium (Gm.)		Force , Left atrium (Gm.)		Rate , Right atrium (BPM)	
	DMSO	Verapamil	DMSO	Verapamil	DMSO	Verapamil
Control	0.41 ± 0.02	0.39 ± 0.02	0.51 ± 0.03	0.47 ± 0.04	280.00 ± 11.36	291.63 ± 10.77
1 min.	0.41 ± 0.02	0.35 ± 0.02 + *	0.51 ± 0.03	0.37 ± 0.03 + *	278.63 ± 8.87	257.75 ± 14.83 + *
2 min.	0.41 ± 0.03	0.32 ± 0.02 + *	0.51 ± 0.03	0.33 ± 0.02 + *	280.88 ± 8.10	249.00 ± 15.62 + *
3 min.	0.41 ± 0.02	0.31 ± 0.02 + *	0.51 ± 0.03	0.32 ± 0.02 + *	278.88 ± 9.41	243.13 ± 15.36 + *
4 min.	0.41 ± 0.02	0.31 ± 0.02 + *	0.51 ± 0.03	0.29 ± 0.02 + *	279.88 ± 10.06	239.25 ± 14.57 + *
5 min.	0.41 ± 0.02	0.31 ± 0.02 + *	0.51 ± 0.03	0.28 ± 0.02 + *	280.75 ± 9.69	233.88 ± 13.81 + *
10 min.	0.41 ± 0.02	0.25 ± 0.03 + *	0.50 ± 0.03	0.25 ± 0.02 + *	281.13 ± 11.96	237.88 ± 13.68 + *
15 min.	0.41 ± 0.02	0.24 ± 0.03 + *	0.50 ± 0.03	0.24 ± 0.02 + *	282.63 ± 12.97	233.13 ± 13.59 + *

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยก่อนและหลังให้สารโดยใช้ Student's Paired t-test + แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มกับ DMSO โดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

ตารางที่ 7 ผลของDMSO ขนาด10 ul เปรียบเทียบกับผลของ Verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ
ห้องบนขวาที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

	DMSO	NE	Propranolol	DMSO	NE	Propranolol
Control	0.41 ± 0.02	0.46 ± 0.04	0.46 ± 0.05	280.00 ± 11.36	296.75 ± 7.44	295.63 ± 8.65
1 min.	0.41 ± 0.02	0.56 ± 0.04 + *	0.44 ± 0.05 + *	278.63 ± 8.87	367.38 ± 20.41 + *	267.38 ± 9.14 + *
2 min.	0.41 ± 0.03	0.49 ± 0.05	0.45 ± 0.05 *	280.88 ± 8.10	373.88 ± 20.60 + *	255.38 ± 10.02 + *
3 min.	0.41 ± 0.02	0.49 ± 0.05	0.45 ± 0.05	278.88 ± 9.41	376.63 ± 20.70 + *	249.00 ± 8.84 + *
4 min.	0.41 ± 0.02	0.46 ± 0.04	0.46 ± 0.04	279.88 ± 10.06	376.25 ± 21.25 + *	245.75 ± 7.81 + *
5 min.	0.41 ± 0.02	0.45 ± 0.05	0.46 ± 0.04	280.75 ± 9.69	376.25 ± 21.76 + *	241.75 ± 7.19 + *
10 min.	0.41 ± 0.02	0.44 ± 0.04	0.44 ± 0.04	281.13 ± 11.96	375.38 ± 22.18 + *	236.00 ± 8.29 + *
15 min.	0.41 ± 0.02	0.43 ± 0.04	0.43 ± 0.03	282.63 ± 12.97	375.00 ± 22.92 + *	227.88 ± 8.24 + *

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยก่อนและหลังให้สารโดยใช้ Student's Paired t-test + แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มกับ DMSO โดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 8 ผลของ DMSO ขนาด 10 ul เปรียบเทียบกับผลของ NE ขนาด 10^{-6} M และ Propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย ที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

Time	Force , Left atrium (Gm.)		
	DMSO	NE	Propranolol
Control	0.51 ± 0.03	0.61 ± 0.06	0.57 ± 0.03
1 min.	0.51 ± 0.03	0.90 ± 0.05 + *	0.52 ± 0.03 + *
2 min.	0.51 ± 0.03	0.87 ± 0.03 + *	0.50 ± 0.03 + *
3 min.	0.51 ± 0.03	0.84 ± 0.03 + *	0.49 ± 0.03 + *
4 min.	0.51 ± 0.03	0.82 ± 0.03 + *	0.48 ± 0.03 + *
5 min.	0.51 ± 0.03	0.81 ± 0.03 + *	0.47 ± 0.03 + *
10 min.	0.50 ± 0.03	0.77 ± 0.04 + *	0.46 ± 0.03 + *
15 min.	0.50 ± 0.03	0.74 ± 0.05 + *	0.44 ± 0.03 + *

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยก่อนและหลังให้สารโดยใช้ Student's Paired t-test + แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยระหว่างกลุ่มกับ DMSO โดยใช้ Student's Unpaired t-test * แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 9 ผลของ NE ขนาด 10^{-6} M และ ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

	Time	Propranolol + NE			Propranolol + CU 18-11		
		Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)	Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)
Propra →	Control	0.46 ± 0.05	0.47 ± 0.05	300.38 ± 9.27	0.44 ± 0.04	0.57 ± 0.03	283.25 ± 11.85
	1 min.	0.44 ± 0.05	0.44 ± 0.05	286.13 ± 8.74	0.41 ± 0.04	0.52 ± 0.03	265.88 ± 13.32
	2 min.	0.45 ± 0.05	0.43 ± 0.05	279.88 ± 8.55	0.42 ± 0.03	0.50 ± 0.03	257.63 ± 12.43
	3 min.	0.45 ± 0.05	0.42 ± 0.04	270.00 ± 7.59	0.43 ± 0.03	0.49 ± 0.03	250.25 ± 10.65
	4 min.	0.46 ± 0.04	0.41 ± 0.04	260.13 ± 7.29	0.44 ± 0.03	0.48 ± 0.03	247.63 ± 10.94
	5 min.	0.46 ± 0.04	0.41 ± 0.04	254.00 ± 7.50	0.44 ± 0.03	0.47 ± 0.03	242.88 ± 10.68
NE หรือ สารสังเคราะห์ →	1 min.	0.53 ± 0.04	0.54 ± 0.05	268.50 ± 8.27	0.52 ± 0.04	0.62 ± 0.03	279.88 ± 12.06
	2 min.	0.53 ± 0.04	0.55 ± 0.05	269.75 ± 9.41	0.53 ± 0.03	0.66 ± 0.03	257.00 ± 12.99
	3 min.	0.53 ± 0.04	0.54 ± 0.05	267.13 ± 10.00	0.49 ± 0.04	0.64 ± 0.03	261.25 ± 13.67
	4 min.	0.53 ± 0.04	0.53 ± 0.04	264.63 ± 10.10	0.48 ± 0.04	0.63 ± 0.03	263.75 ± 13.81
	5 min.	0.52 ± 0.04	0.53 ± 0.05	262.75 ± 10.11	0.47 ± 0.04	0.61 ± 0.03	262.13 ± 13.35
	10 min.	0.53 ± 0.04	0.52 ± 0.04	256.00 ± 10.71	0.45 ± 0.04	0.58 ± 0.02	258.38 ± 12.14
	15 min.	0.52 ± 0.04	0.51 ± 0.04	251.75 ± 9.63	0.44 ± 0.04	0.56 ± 0.02	253.75 ± 11.12

ตารางที่ 10 ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-12 และ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ Propranolol ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

Time	Propranolol + CU 18-12			Propranolol + CU 18-13		
	Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)	Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)
Control	0.39 ± 0.04	0.45 ± 0.03	284.75 ± 8.73	0.53 ± 0.02	0.65 ± 0.05	295.63 ± 8.65
Propra → 1 min.	0.38 ± 0.05	0.41 ± 0.03	267.75 ± 9.18	0.52 ± 0.03	0.62 ± 0.04	267.38 ± 9.14
2 min.	0.38 ± 0.05	0.39 ± 0.03	259.75 ± 8.18	0.54 ± 0.03	0.60 ± 0.05	255.38 ± 10.02
3 min.	0.38 ± 0.05	0.39 ± 0.03	255.38 ± 7.72	0.55 ± 0.03	0.60 ± 0.04	249.00 ± 8.84
4 min.	0.38 ± 0.04	0.38 ± 0.04	247.13 ± 6.02	0.56 ± 0.03	0.59 ± 0.04	245.75 ± 7.81
5 min.	0.38 ± 0.04	0.38 ± 0.04	242.38 ± 5.16	0.56 ± 0.03	0.59 ± 0.04	241.75 ± 7.19
สารสังเคราะห์ → 1 min.	0.46 ± 0.05	0.56 ± 0.03	243.63 ± 11.16	0.64 ± 0.03	0.73 ± 0.03	233.25 ± 6.17
2 min.	0.48 ± 0.05	0.60 ± 0.02	245.50 ± 11.56	0.67 ± 0.03	0.77 ± 0.03	234.88 ± 6.47
3 min.	0.48 ± 0.04	0.59 ± 0.03	245.25 ± 10.81	0.65 ± 0.03	0.76 ± 0.04	238.13 ± 6.39
4 min.	0.47 ± 0.04	0.57 ± 0.03	241.63 ± 10.43	0.64 ± 0.03	0.73 ± 0.04	236.13 ± 5.76
5 min.	0.47 ± 0.03	0.57 ± 0.03	237.88 ± 10.36	0.61 ± 0.03	0.72 ± 0.04	232.63 ± 7.32
10 min.	0.45 ± 0.04	0.53 ± 0.03	223.50 ± 10.01	0.59 ± 0.03	0.67 ± 0.04	226.13 ± 8.27
15 min.	0.44 ± 0.04	0.52 ± 0.03	217.50 ± 9.83	0.59 ± 0.03	0.65 ± 0.04	221.38 ± 6.96

ตารางที่ 11 ผลของ Pinacidil ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ Glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวา และซ้ายที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

	Time	Pinacidil + TEA			Pinacidil + Glibenclamide		
		Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)	Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)
	Control	0.48 ± 0.03	0.48 ± 0.05	296.50 ± 6.34	0.49 ± 0.01	0.44 ± 0.02	317.88 ± 11.86
TEA หรือ	1 min.	0.55 ± 0.03	0.53 ± 0.05	288.25 ± 5.10	0.54 ± 0.02	0.48 ± 0.02	324.38 ± 2.60
Glibenclamide	2 min.	0.56 ± 0.03	0.54 ± 0.05	285.13 ± 5.68	0.55 ± 0.02	0.48 ± 0.02	323.25 ± 2.49
	3 min.	0.55 ± 0.03	0.54 ± 0.05	288.25 ± 5.49	0.54 ± 0.02	0.49 ± 0.02	323.13 ± 2.86
	4 min.	0.55 ± 0.03	0.53 ± 0.05	287.00 ± 5.29	0.54 ± 0.02	0.48 ± 0.02	325.75 ± 2.90
	5 min.	0.54 ± 0.03	0.53 ± 0.05	286.88 ± 5.92	0.54 ± 0.02	0.48 ± 0.02	324.75 ± 3.35
Pinacidil	1 min.	0.55 ± 0.03	0.54 ± 0.05	283.13 ± 5.87	0.51 ± 0.01	0.46 ± 0.03	311.25 ± 3.92
	2 min.	0.55 ± 0.03	0.53 ± 0.05	284.50 ± 5.78	0.51 ± 0.01	0.45 ± 0.02	304.75 ± 4.24
	3 min.	0.55 ± 0.03	0.54 ± 0.05	284.75 ± 5.35	0.51 ± 0.01	0.46 ± 0.02	302.25 ± 3.80
	4 min.	0.54 ± 0.03	0.53 ± 0.05	285.00 ± 5.50	0.51 ± 0.01	0.45 ± 0.02	300.88 ± 3.28
	5 min.	0.54 ± 0.03	0.53 ± 0.05	285.50 ± 6.11	0.51 ± 0.01	0.45 ± 0.02	300.38 ± 2.82
	10 min.	0.54 ± 0.03	0.53 ± 0.03	284.00 ± 6.54	0.51 ± 0.01	0.45 ± 0.02	299.38 ± 2.67
	15 min.	0.53 ± 0.03	0.53 ± 0.05	283.75 ± 6.70	0.50 ± 0.01	0.45 ± 0.02	298.88 ± 2.41

ตารางที่ 12 ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-11 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ Glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

	Time	CU 18-11 + TEA			CU 18-11 + Glibenclamide		
		Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)	Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)
	Control	0.48 ± 0.04	0.54 ± 0.03	280.50 ± 8.31	0.46 ± 0.02	0.49 ± 0.03	283.75 ± 7.63
TEA หรือ	1 min.	0.54 ± 0.04	0.60 ± 0.04	277.00 ± 7.27	0.51 ± 0.03	0.55 ± 0.03	284.00 ± 7.38
Glibenclamide	2 min.	0.55 ± 0.04	0.60 ± 0.03	272.75 ± 6.36	0.52 ± 0.03	0.55 ± 0.02	280.75 ± 8.18
	3 min.	0.54 ± 0.04	0.61 ± 0.03	268.38 ± 6.76	0.51 ± 0.03	0.55 ± 0.03	278.88 ± 7.32
	4 min.	0.54 ± 0.04	0.60 ± 0.03	270.00 ± 7.65	0.51 ± 0.02	0.54 ± 0.02	282.25 ± 8.37
	5 min.	0.54 ± 0.04	0.60 ± 0.03	270.25 ± 7.56	0.51 ± 0.03	0.54 ± 0.02	281.75 ± 7.98
CU 18-11	1 min.	0.57 ± 0.04	0.70 ± 0.03	271.88 ± 7.55	0.54 ± 0.03	0.65 ± 0.04	285.38 ± 8.19
	2 min.	0.58 ± 0.04	0.71 ± 0.03	271.38 ± 7.28	0.54 ± 0.02	0.65 ± 0.04	289.13 ± 9.06
	3 min.	0.58 ± 0.04	0.70 ± 0.03	269.50 ± 7.61	0.55 ± 0.02	0.64 ± 0.03	288.13 ± 9.65
	4 min.	0.58 ± 0.04	0.68 ± 0.03	258.13 ± 7.02	0.54 ± 0.03	0.62 ± 0.03	288.63 ± 10.39
	5 min.	0.58 ± 0.04	0.67 ± 0.03	266.50 ± 8.32	0.54 ± 0.03	0.61 ± 0.03	288.00 ± 9.53
	10 min.	0.56 ± 0.04	0.65 ± 0.03	263.75 ± 8.10	0.53 ± 0.03	0.58 ± 0.03	284.00 ± 8.33
	15 min.	0.55 ± 0.04	0.63 ± 0.02	262.25 ± 8.01	0.52 ± 0.03	0.57 ± 0.03	283.50 ± 8.33

ตารางที่ 13 ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ Glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

	Time	CU 18-12 + TEA			CU 18-12 + Glibenclamide		
		Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)	Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)
	Control	0.41 ± 0.02	0.47 ± 0.03	290.50 ± 8.37	0.48 ± 0.03	0.52 ± 0.05	286.75 ± 11.08
TEA หรือ	1 min.	0.47 ± 0.02	0.52 ± 0.04	284.50 ± 6.82	0.52 ± 0.03	0.56 ± 0.05	281.50 ± 11.93
Glibenclamide	2 min.	0.47 ± 0.02	0.53 ± 0.04	280.25 ± 5.98	0.53 ± 0.03	0.57 ± 0.05	280.38 ± 13.01
	3 min.	0.47 ± 0.01	0.53 ± 0.04	277.63 ± 5.71	0.53 ± 0.03	0.57 ± 0.05	276.50 ± 13.33
	4 min.	0.47 ± 0.02	0.53 ± 0.04	277.88 ± 4.86	0.52 ± 0.03	0.57 ± 0.05	278.63 ± 12.97
	5 min.	0.47 ± 0.02	0.53 ± 0.04	278.00 ± 4.58	0.52 ± 0.03	0.56 ± 0.05	277.13 ± 11.96
CU 18-12	1 min.	0.53 ± 0.02	0.62 ± 0.03	277.38 ± 5.20	0.55 ± 0.03	0.69 ± 0.05	277.50 ± 12.10
	2 min.	0.52 ± 0.02	0.62 ± 0.04	274.13 ± 3.76	0.57 ± 0.03	0.69 ± 0.05	278.75 ± 12.29
	3 min.	0.52 ± 0.02	0.62 ± 0.03	271.25 ± 4.06	0.58 ± 0.02	0.67 ± 0.05	280.38 ± 12.02
	4 min.	0.51 ± 0.02	0.61 ± 0.03	271.50 ± 4.28	0.59 ± 0.02	0.64 ± 0.05	284.13 ± 10.80
	5 min.	0.51 ± 0.02	0.61 ± 0.03	271.63 ± 4.25	0.57 ± 0.02	0.63 ± 0.05	287.00 ± 10.93
	10 min.	0.49 ± 0.02	0.59 ± 0.03	270.25 ± 4.97	0.56 ± 0.02	0.60 ± 0.05	285.75 ± 9.92
	15 min.	0.49 ± 0.02	0.58 ± 0.03	270.13 ± 4.53	0.54 ± 0.02	0.59 ± 0.04	279.50 ± 9.64

ตารางที่ 14 ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ TEA ขนาด 10^{-4} M หรือ Glibenclamide ขนาด 10^{-5} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว (n=8) (Mean + SEM)

Time	CU 18-13 + TEA			CU 18-13 + Glibenclamide		
	Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)	Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)
Control	0.43 ± 0.02	0.47 ± 0.03	275.63 ± 5.81	0.45 ± 0.04	0.47 ± 0.03	285.00 ± 7.50
TEA หรือ Glibenclamide →						
1 min.	0.48 ± 0.02	0.52 ± 0.03	276.75 ± 4.71	0.49 ± 0.04	0.52 ± 0.03	280.38 ± 11.42
2 min.	0.48 ± 0.02	0.53 ± 0.03	275.00 ± 4.53	0.50 ± 0.04	0.52 ± 0.03	280.38 ± 13.01
3 min.	0.49 ± 0.02	0.53 ± 0.03	274.25 ± 3.56	0.50 ± 0.04	0.51 ± 0.03	276.50 ± 13.33
4 min.	0.48 ± 0.02	0.52 ± 0.03	272.25 ± 3.95	0.49 ± 0.04	0.51 ± 0.03	278.63 ± 12.97
5 min.	0.48 ± 0.02	0.52 ± 0.03	268.13 ± 4.73	0.49 ± 0.04	0.51 ± 0.03	277.13 ± 11.96
CU 18-13 →						
1 min.	0.54 ± 0.03	0.60 ± 0.02	271.25 ± 4.76	0.54 ± 0.03	0.58 ± 0.03	277.50 ± 12.10
2 min.	0.53 ± 0.02	0.60 ± 0.02	264.50 ± 4.77	0.54 ± 0.03	0.58 ± 0.03	278.75 ± 12.29
3 min.	0.53 ± 0.02	0.60 ± 0.02	260.00 ± 5.45	0.54 ± 0.03	0.58 ± 0.03	280.38 ± 12.02
4 min.	0.52 ± 0.02	0.59 ± 0.02	255.13 ± 6.27	0.53 ± 0.03	0.56 ± 0.02	284.13 ± 10.80
5 min.	0.52 ± 0.02	0.58 ± 0.02	255.25 ± 5.94	0.53 ± 0.03	0.55 ± 0.02	287.00 ± 10.93
10 min.	0.51 ± 0.02	0.56 ± 0.02	250.13 ± 5.97	0.52 ± 0.03	0.53 ± 0.03	285.75 ± 9.92
15 min.	0.49 ± 0.03	0.56 ± 0.02	251.25 ± 5.97	0.50 ± 0.03	0.52 ± 0.03	279.50 ± 9.64

ตารางที่ 15 ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-11 และ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ Pinacidil ขนาด 10^{-4} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ
ห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว(n=8) (Mean + SEM)

	Time	CU 18-11 + Pinacidil			CU 18-12 + Pinacidil		
		Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)	Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)
Pinacidil →	Control	0.47 ± 0.04	0.51 ± 0.05	274.88 ± 7.73	0.50 ± 0.04	0.53 ± 0.04	282.88 ± 7.15
	1 min.	0.45 ± 0.03	0.47 ± 0.04	269.50 ± 6.97	0.47 ± 0.04	0.49 ± 0.04	276.25 ± 7.95
	2 min.	0.44 ± 0.04	0.45 ± 0.04	267.25 ± 6.92	0.46 ± 0.04	0.48 ± 0.04	273.25 ± 7.27
	3 min.	0.44 ± 0.03	0.44 ± 0.04	265.25 ± 6.93	0.45 ± 0.03	0.48 ± 0.04	270.50 ± 6.59
	4 min.	0.43 ± 0.03	0.42 ± 0.04	262.50 ± 6.76	0.44 ± 0.04	0.46 ± 0.04	266.88 ± 6.85
CU 18-11 , CU 18-12 →	5 min.	0.42 ± 0.03	0.41 ± 0.04	261.63 ± 6.77	0.43 ± 0.03	0.44 ± 0.03	265.00 ± 6.64
	1 min.	0.45 ± 0.03	0.46 ± 0.05	261.75 ± 6.26	0.45 ± 0.03	0.47 ± 0.03	262.13 ± 6.25
	2 min.	0.44 ± 0.03	0.47 ± 0.05	261.13 ± 5.29	0.45 ± 0.03	0.47 ± 0.03	258.38 ± 6.05
	3 min.	0.42 ± 0.03	0.44 ± 0.05	260.38 ± 4.80	0.46 ± 0.03	0.46 ± 0.03	248.88 ± 7.20
	4 min.	0.42 ± 0.03	0.44 ± 0.05	253.38 ± 6.01	0.44 ± 0.03	0.45 ± 0.02	250.63 ± 6.53
	5 min.	0.43 ± 0.03	0.43 ± 0.05	248.63 ± 8.04	0.43 ± 0.03	0.44 ± 0.03	249.75 ± 5.98
	10 min.	0.43 ± 0.03	0.43 ± 0.05	236.63 ± 10.77	0.42 ± 0.03	0.44 ± 0.03	248.13 ± 6.57
	15 min.	0.41 ± 0.03	0.43 ± 0.04	233.50 ± 11.91	0.41 ± 0.03	0.43 ± 0.03	244.63 ± 7.47

ตารางที่ 16 ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ Pinacidil ขนาด 10^{-4} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้าย ที่แยกจากหนูขาว(n=8) (Mean + SEM)

	Time	CU 18-13 + Pinacidil		
		Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)
Pinacidil →	Control	0.51 ± 0.04	0.52 ± 0.04	282.38 ± 6.91
	1 min.	0.47 ± 0.04	0.48 ± 0.04	278.50 ± 5.56
	2 min.	0.47 ± 0.04	0.47 ± 0.03	272.88 ± 5.08
	3 min.	0.46 ± 0.04	0.46 ± 0.03	268.00 ± 5.34
	4 min.	0.45 ± 0.03	0.44 ± 0.03	263.38 ± 6.23
	5 min.	0.44 ± 0.04	0.42 ± 0.03	262.63 ± 5.62
CU 18-13 →	1 min.	0.47 ± 0.04	0.46 ± 0.04	268.13 ± 5.21
	2 min.	0.47 ± 0.03	0.46 ± 0.03	264.13 ± 4.79
	3 min.	0.46 ± 0.04	0.46 ± 0.04	262.63 ± 4.96
	4 min.	0.45 ± 0.04	0.45 ± 0.03	261.25 ± 4.88
	5 min.	0.45 ± 0.03	0.45 ± 0.03	262.00 ± 3.87
	10 min.	0.45 ± 0.04	0.45 ± 0.03	262.38 ± 4.23
	15 min.	0.43 ± 0.03	0.45 ± 0.04	264.38 ± 4.64

ตารางที่ 17 ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-11 และ CU 18-12 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ Verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ
ห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว(n=8) (Mean + SEM)

Time	CU 18-11 + Verapamil			CU 18-12 + Verapamil		
	Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)	Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)
Control	0.39 ± 0.02	0.48 ± 0.02	289.63 ± 5.99	0.54 ± 0.04	0.47 ± 0.04	292.50 ± 11.02
Verapamil → 1 min.	0.35 ± 0.02	0.34 ± 0.02	256.13 ± 8.38	0.46 ± 0.03	0.37 ± 0.03	259.63 ± 12.41
2 min.	0.32 ± 0.02	0.31 ± 0.02	245.50 ± 7.96	0.45 ± 0.04	0.33 ± 0.02	237.13 ± 13.06
3 min.	0.31 ± 0.02	0.29 ± 0.02	236.13 ± 5.01	0.42 ± 0.04	0.32 ± 0.02	225.88 ± 10.29
4 min.	0.31 ± 0.02	0.28 ± 0.02	228.25 ± 5.77	0.43 ± 0.04	0.29 ± 0.02	221.75 ± 8.90
5 min.	0.31 ± 0.02	0.28 ± 0.02	225.38 ± 6.27	0.42 ± 0.04	0.28 ± 0.02	219.75 ± 7.00
CU 18-11, → 1 min.	0.41 ± 0.02	0.42 ± 0.02	244.13 ± 8.47	0.57 ± 0.05	0.46 ± 0.02	229.50 ± 8.91
CU 18-12 2 min.	0.42 ± 0.03	0.44 ± 0.02	251.25 ± 6.86	0.62 ± 0.05	0.50 ± 0.03	234.13 ± 10.22
3 min.	0.41 ± 0.02	0.45 ± 0.02	255.63 ± 5.53	0.62 ± 0.04	0.51 ± 0.03	243.75 ± 11.86
4 min.	0.40 ± 0.02	0.45 ± 0.02	254.38 ± 5.75	0.61 ± 0.04	0.50 ± 0.03	236.50 ± 13.55
5 min.	0.39 ± 0.02	0.44 ± 0.02	251.88 ± 7.42	0.60 ± 0.04	0.50 ± 0.03	237.13 ± 14.32
10 min.	0.39 ± 0.02	0.42 ± 0.02	249.50 ± 9.21	0.58 ± 0.04	0.48 ± 0.03	234.25 ± 14.19
15 min.	0.39 ± 0.02	0.41 ± 0.02	241.00 ± 11.14	0.58 ± 0.04	0.48 ± 0.03	229.75 ± 13.04

ตารางที่ 18 ผลของสารสังเคราะห์ CU 18-13 ขนาด 10^{-4} M เมื่อให้ร่วมกับ Verapamil ขนาด 10^{-6} M ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว(n=8) (Mean + SEM)

	Time	CU 18-13 + Verapamil		
		Force,right(Gm.)	Force,left(Gm.)	Rate,right(BPM)
Verapamil →	Control	0.46 ± 0.06	0.50 ± 0.03	291.63 ± 10.77
	1 min.	0.43 ± 0.06	0.40 ± 0.04	257.75 ± 14.83
	2 min.	0.43 ± 0.05	0.36 ± 0.04	249.00 ± 15.62
	3 min.	0.41 ± 0.05	0.34 ± 0.03	243.13 ± 15.36
	4 min.	0.39 ± 0.04	0.33 ± 0.03	239.25 ± 14.57
	5 min.	0.40 ± 0.05	0.32 ± 0.02	233.88 ± 13.81
CU 18-13 →	1 min.	0.51 ± 0.06	0.48 ± 0.03	238.63 ± 14.31
	2 min.	0.56 ± 0.05	0.54 ± 0.04	237.63 ± 14.98
	3 min.	0.54 ± 0.05	0.53 ± 0.03	237.00 ± 14.65
	4 min.	0.52 ± 0.05	0.52 ± 0.03	238.75 ± 13.46
	5 min.	0.51 ± 0.05	0.50 ± 0.03	244.13 ± 12.14
	10 min.	0.48 ± 0.05	0.48 ± 0.03	240.00 ± 11.52
	15 min.	0.48 ± 0.05	0.47 ± 0.03	239.88 ± 12.05

ตารางที่ 19 แสดงอัตราส่วน TI / TSS ก่อนและหลังการให้ Caffeine หรือ CU 18-11 , CU 18-12 , CU 18-13 และหยุดกระตุ้นไฟฟ้าเป็นเวลา 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60 , 120, 300 และ 600 วินาที ซึ่งแสดงค่า mean + SEM (n=8)

Rest Interval	Post-rest contraction (PRC)							
	Control	Caffeine	Control	CU18-11	Control	CU18-12	Control	CU18-13
5 sec.	1.29 ± 0.04	1.04 ± 0.02 +	1.32 ± 0.05	1.12 ± 0.02 +	1.27 ± 0.02	1.12 ± 0.01 +	1.29 ± 0.05	1.15 ± 0.03 +
10 sec.	1.41 ± 0.08	1.04 ± 0.02 +	1.40 ± 0.06	1.16 ± 0.04 +	1.44 ± 0.08	1.20 ± 0.02 +	1.43 ± 0.05	1.25 ± 0.04 +
20 sec.	1.49 ± 0.07	1.00 ± 0.01 +	1.46 ± 0.06	1.16 ± 0.03 +	1.46 ± 0.09	1.23 ± 0.03 +	1.49 ± 0.07	1.28 ± 0.07 +
30 sec.	1.49 ± 0.08	1.02 ± 0.02 +	1.45 ± 0.05	1.11 ± 0.02 +	1.48 ± 0.07	1.27 ± 0.04 +	1.51 ± 0.06	1.30 ± 0.06 +
40 sec.	1.46 ± 0.11	1.00 ± 0.01 +	1.42 ± 0.06	1.15 ± 0.03 +	1.44 ± 0.06	1.27 ± 0.04 +	1.48 ± 0.08	1.21 ± 0.06 +
50 sec.	1.42 ± 0.11	1.00 ± 0.02 +	1.47 ± 0.09	1.33 ± 0.03	1.40 ± 0.09	1.34 ± 0.06	1.45 ± 0.12	1.33 ± 0.09
60 sec.	1.47 ± 0.16	1.01 ± 0.01 +	1.42 ± 0.10	1.33 ± 0.05	1.42 ± 0.06	1.46 ± 0.07	1.39 ± 0.08	1.42 ± 0.09
120 sec.	1.34 ± 0.13	1.03 ± 0.01	1.35 ± 0.05	1.41 ± 0.07	1.43 ± 0.05	1.41 ± 0.06	1.35 ± 0.09	1.30 ± 0.08
300 sec.	1.28 ± 0.09	1.05 ± 0.04	1.36 ± 0.07	1.23 ± 0.04	1.46 ± 0.05	1.40 ± 0.10	1.35 ± 0.08	1.23 ± 0.05
600 sec.	1.35 ± 0.11	1.01 ± 0.04	1.30 ± 0.05	1.46 ± 0.07	1.44 ± 0.11	1.39 ± 0.07	1.35 ± 0.10	1.24 ± 0.06

เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยก่อนและหลังให้สารโดยใช้ Student's Paired t-test + แสดงค่าที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

น.ส. สิริรัตน์ สุชาวรินทร์ เกิดเมื่อวันที่ 19 ธันวาคม 2522 สำเร็จการศึกษาปริญญาตรี
วิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาชีววิทยา มหาวิทยาลัยมหิดล ปีการศึกษา 2544 และศึกษาต่อระดับ
ปริญญาโท วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สหสาขาเกษตรวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2544



สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย