

| | |
|-----------------|--|
| ชื่อวิทยานิพนธ์ | การตอบสนองของตัวรับอะครีเนอร์จิกเบต้าที่หัวใจและหลอดเลือดยา อิพินเฟรินและซัลบูตามอล ขณะที่ไม่มีและมีขาด้านตัวรับอะครีเนอร์จิก และ ความสัมพันธ์กับระดับโคเคนในเนื้อเยื่อหัวใจ หลอดลม และพลาสมาในหนู ตะเภาะที่ได้รับโคเคนติดต่อกันเป็นเวลานาน |
| ผู้เขียน | นาง ซอพียะห์ นิมะ |
| สาขาวิชา | เภสัชวิทยา |
| ปีการศึกษา | พ.ศ. 2550 |

บทคัดย่อ

มีการศึกษามากมายที่ได้รายงานเกี่ยวกับการทดลองให้สารโคเคนทั้งแบบที่ศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในร่างกาย (*in vivo*) ทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ซึ่งก่อให้เกิดการตอบสนองแบบไวเกินของตัวรับอะครีเนอร์จิกต่อสารแคททีโคลามีน โดยการทดลองครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาระดับความไวเกินของตัวรับอะครีเนอร์จิกชนิดเบต้า-1 ที่หัวใจและเบต้า-2 ที่หลอดเลือดต่อสารแคททีโคลามีน (อิพินเฟริน) และสารที่ไม่ใช่แคททีโคลามีน (ซัลบูตามอล) ซึ่งแบ่งการศึกษาเป็น 2 ส่วน ดังนี้

ในส่วนที่หนึ่งศึกษาการตอบสนองของตัวรับเบต้า-1 และเบต้า-2 ต่อยาอิพินเฟรินและยาซัลบูตามอลในเอเตรีย และหลอดเลือด ของหนูตะเภาะที่ได้รับยาโคเคนซึ่งฉีดเข้าทางช่องท้องติดต่อกัน ขนาด 2.5 มก/กก/วัน วันละ 2 ครั้ง (เช้าและเย็น) เป็นเวลา 14 วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับการฉีดน้ำเกลือขนาด 1 มล/กก/วัน วันละ 2 ครั้ง (เช้าและเย็น) เป็นเวลา 14 วัน หลังหยุดให้ยาเป็นเวลา 24 ชม. ผ่าตัดเอาส่วนหัวใจและหลอดเลือดมาศึกษา ผลการตอบสนองของหัวใจจากอัตราการเต้นและแรงในการบีบตัวของเอเตรีย และผลจากการคลายตัวของหลอดเลือดที่ได้รับการชักนำให้หดตัวด้วยยาคาร์บาโคลขนาด 1 มก/มล. เมื่อได้รับยาอิพินเฟรินและซัลบูตามอล แล้วนำมาบันทึกลงในกราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการตอบสนองของยา หาค่าขนาดของยาที่ทำให้เกิดการตอบสนองร้อยละ 50 ของการตอบสนองสูงสุด ($[D]_{max50}$) และคำนวณหาค่า pD_2 (ค่าลบล็อก $[D]_{max50}$) ของยาทั้งสองชนิด

ผลการทดลองพบว่าค่า pD_2 ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงความสามารถในการตอบสนองของหัวใจและหลอดเลือดต่อยาอิเฟนิเฟรินและซัลบูตามอล ในกลุ่มที่ได้รับโคเคนจะมีค่าสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และมีการเลื่อนของเส้นกราฟที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดยาและการตอบสนองต่อยาไปทางซ้าย 7-13 เท่าเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ส่วนการคำนวณหาค่าอัตราส่วนของ $[D]_{max 50}$ ของกลุ่มควบคุมกับกลุ่มที่ได้รับโคเคน ซึ่งเป็นค่าที่แสดงถึงระดับของการตอบสนองที่ไวเกินพบว่ามีค่าสูง ซึ่งแสดงว่ากลุ่มที่ได้รับโคเคนมีการตอบสนองของตัวรับยาเพิ่มขึ้น นอกจากนี้การศึกษาในส่วนการตอบสนองของตัวรับยาอะดรีเนอร์จิก ขณะมีโพรพราโนลอลซึ่งเป็นสาร ยับยั้งตัวรับยาทั้งชนิดเบต้า-1และเบต้า-2 พบว่าทั้งกล้ามเนื้อหัวใจและหลอดเลือดในกลุ่มที่ได้รับโคเคนยังคงมีการตอบสนองต่อยาอิเฟนิเฟรินเพิ่มขึ้นมากกว่ากลุ่มควบคุม โดยมีค่า pA_2 ที่แสดงถึงความสามารถในการต้านฤทธิ์ของอิเฟนิเฟรินในกลุ่มที่ได้รับโคเคนสูงกว่ากลุ่มควบคุมเล็กน้อยแต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ซึ่งแสดงว่าโคเคนทำให้โพรพราโนลอลมีความสามารถในการจับกับตัวรับเบต้าเพิ่มขึ้นเล็กน้อย

การศึกษาในส่วนที่สองพบว่า การตอบสนองที่ไวเกินของตัวรับยาเบต้าไม่สัมพันธ์กับระดับยาโคเคนในพลาสมาและในกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดที่วัดโดย HPLC มีค่า 5.08 ± 0.63 นาโนกรัม/มล และ 2.80 ± 0.41 นาโนกรัม/กรัมตามลำดับ แต่จากการศึกษาของ Trendelenburge และคณะ (1972) ที่ทำการศึกษาในเนื้อเยื่อนิโคติเตติงของแมวพบว่าระดับความเข้มข้นของโคเคนที่สามารถยับยั้งการเก็บกลับนอร์อิเฟนิเฟรินเข้าสู่ปลายประสาทมีค่ามากกว่า 10^{-7} โมลาร์ (30.34 นาโนกรัม/มล.) นอกจากนี้ Reiffenstein และ Triggle (1974) ศึกษาในหลอดเลือดแดงสายสะดือพบว่าความเข้มข้นของโคเคนขนาด 3×10^{-7} - 3.3×10^{-5} โมลาร์ (100-1000 นาโนกรัม/มล.) ไม่สามารถยับยั้งกระบวนการเก็บกลับได้ จากการทดลองครั้งนี้ระดับความเข้มข้นที่ตรวจพบในพลาสมาอยู่ในระดับต่ำกว่าระดับที่จะสามารถยับยั้งกระบวนการเก็บกลับได้ นอกจากนี้การตอบสนองที่ไวเกินต่อยาซัลบูตามอลที่พบในการศึกษาในครั้งนี้ไม่น่าจะเกิดจากกลไกก่อนซินแนปส์ เพราะซัลบูตามอลไม่ถูกเก็บกลับเข้าสู่ปลายประสาท แต่น่าจะเกิดจากกลไกทางด้านหลังซินแนปส์ อย่างไรก็ตามในการทดลองนี้ไม่สามารถหาความสัมพันธ์ระหว่างปริมาณโคเคนที่ตรวจพบในเอเตรียและเวนทริเคิลกับปริมาณโคเคนที่สามารถยับยั้งการเก็บกลับเข้าสู่ปลายประสาทที่รายงานโดยผู้อื่นได้

จากการทดลองสรุปได้ว่า การตอบสนองที่ไวเกินของตัวรับยาทั้งเบต้า-1และเบต้า-2 จากการได้รับโคเคนน่าจะเกิดจากกลไกหลังซินแนปส์ ซึ่งความไวเกินของตัวรับยาที่เกิดขึ้นในเอเตรียอาจเกิดจากการที่โคเคนทำให้แคลเซียมไอออนเข้าสู่เซลล์โดยผ่านทางช่องทางแคลเซียมชนิดแอล หรืออาจทำให้มี

การเปลี่ยนแปลงของตัวรับยาหรือกระบวนการที่เกิดขึ้นภายในเซลล์ที่นำไปสู่การตอบสนองต่อยา ดังที่ Premkumar (1999) ได้ศึกษาไว้ อย่างไรก็ตามการเพิ่มความไวของตัวรับยาในหลอดลมอาจจะเกิดจาก กลไกที่โคเคนในขนาดสูงไปยับยั้งกระแสไอออนบวกที่ไม่จำเพาะ การยับยั้งดังกล่าวมีผลทำให้แคลเซียม เข้าสู่เซลล์น้อยลงและเสริมฤทธิ์อิพิเนฟรินและซัลบูตามอลในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมคลาย ตัวตามที่ Premkumar (1999) ได้ศึกษาและเสนอแนะไว้

Thesis Title Responsiveness of Cardiac and Tracheal β -adrenoceptors to Epinephrine and Salbutamol in the Absence or Presence of β -adrenoceptor Antagonist and Their Correlation with Both Tissues and Plasma Cocaine Levels of Chronic Cocaine-Treated Guinea-Pigs

Author Mrs. Sawpheedya Nima

Major Program Pharmacology

Academic Year 2007

ABSTRACT

It has been well known that cocaine administered either acutely or chronically in *in vitro* or *in vivo* induce supersensitivity of adrenoceptors to catecholamines. This study aimed at investigation of the degree of supersensitivity of α_1 - and α_2 -adrenoceptors, using the responsiveness of isolated atria and trachea of chronic cocaine-treated guinea-pig to epinephrine and salbutamol as the models of the study.

The thesis was divided into two parts. The first part was the studying on the responsiveness of α_1 - and α_2 -adrenoceptors to epinephrine and salbutamol using isolated atria and trachea. Guinea-pigs were treated with cocaine HCl 2.5 mg/kg, or 0.9% NaCl 1ml/kg, i.p., twice daily for 14 days. Atria and trachea were isolated at 24 hr after cocaine cessation. The responses of isolated atria were recorded as increase in rate and force of contraction and the relaxation of carbachol-induced contraction of trachea to epinephrine and salbutamol. The concentration-response curves were then constructed, $[D]_{max50}$ and pD_2 values of both drugs were determined.

The results showed that pD_2 values, which indicate the responsiveness of atria and trachea to exogenously administered epinephrine and salbutamol, of the cocaine-treated groups were significantly higher than those of the control groups ($p < 0.05$). The $[D]_{max50}$ ratios (control/cocaine-treated), which indicate the degree of supersensitivity to epinephrine and salbutamol in atria and trachea were in the same range. The concentration-response curves of cocaine-treated groups were shifted to the left by 7-13 folds compared to the control groups. Similarly, in the presence of

propranolol, a nonselective β -adrenoceptor antagonist, the isolated guinea-pig atria and tracheas of all cocaine-treated groups were still more sensitive to epinephrine than those of saline-treated groups. The pA_2 values of propranolol on the antagonism of positive inotropic, chronotropic, and tracheal relaxation of epinephrine of chronic cocaine-treated groups (8.31-8.42) were significantly higher than those of corresponding control groups (8.12-8.30) ($p < 0.05$). The results suggested that cocaine might increase in the affinity of propranolol to both β -adrenoceptors.

In the second part, the responsiveness of β -adrenoceptors was not correlated with cocaine levels in plasma, cardiac, and smooth muscle of tracheal tissues, after 24 hours of cocaine cessation. The cocaine levels in plasma and tracheal smooth muscle determined by HPLC were 5.08 ± 0.63 ng/ml and 2.80 ± 0.41 ng/g, respectively. Trendelenburge *et al* (1972) reported that the level of cocaine that caused neuronal uptake of [3 H]-norepinephrine in cat nictitating membrane was higher than 10^{-7} M (30.34 ng/ml). Reiffenstein and Triggle (1974) reported that the concentration of cocaine which could not block the uptake process of catecholamine were 3.3×10^{-7} - 3.3×10^{-5} M (100-1000 ng/ml). Since the plasma level of cocaine obtained in this study was much lower than those level enable to block reuptake. Moreover, the supersensitivity to salbutamol in this study is unlikely to be due to the presynaptic mechanism of cocaine because it is not a substrate for neuronal uptake. Thus the observed supersensitivity to salbutamol is likely to be due to postsynaptic mechanism of cocaine. The level of cocaine in atria and ventricle obtained in this study could not be correlated with those determined by others.

It is proposed that the supersensitivity of cardiac α_1 - and tracheal α_2 -adrenoceptors demonstrated in this study was due to postsynaptic mechanism. The supersensitivity occurred in the atria might be due to increase in Ca^{2+} influx through L-type calcium channels or produce receptor or post-receptor modification by cocaine as suggested by Premkumar (1999). However, the supersensitivity in the trachea might be due to the inhibition of nonselective cation currents which occurred with higher concentration of cocaine as suggested by Premkumar (1999). The inhibition might reduce Ca^{2+} influx and potentiated the relaxing effects of epinephrine and salbutamol.