

ผลของเทอร์เฟนาดีนต่อการหดตัวของหลอดเลือดที่แยกจากไตและหัวใจของสุกร



นายชูเกียรติ เพียรชนะ

ศูนย์วิทยทรัพยากร

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาดำเนินหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชวิทยา

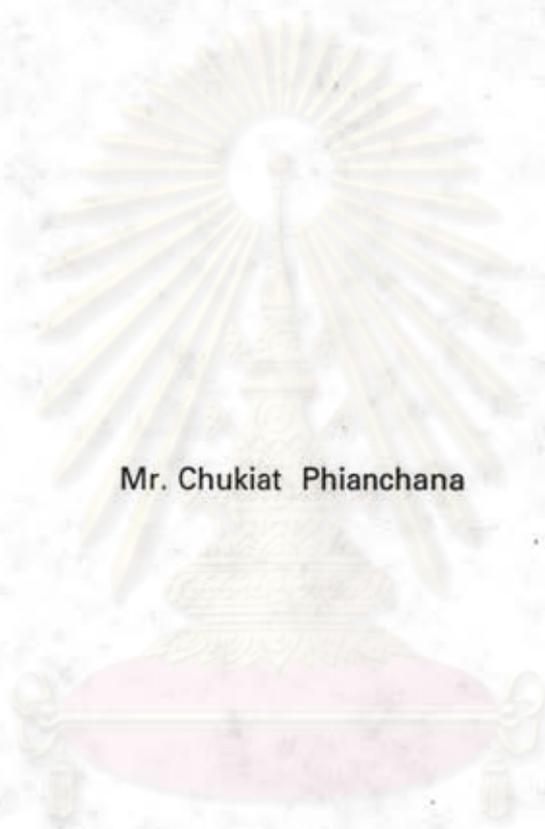
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538

ISBN 974-631-445-9

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

EFFECTS OF TERFENADINE ON THE CONTRACTION OF ISOLATED PORCINE
RENAL AND CORONARY ARTERIES



Mr. Chukiat Phianchana

ศูนย์วิทยทรัพยากร
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

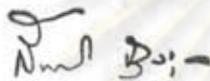
1995

ISBN 974-631-445-9

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของเทอร์เฟนาดีนต่อการหดตัวของหลอดเลือดที่แยกจากไตและ
หัวใจของสุกร
โดย นายชูเกียรติ เพียรชนะ
ภาควิชา เกษษวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์



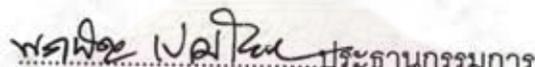
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทมหาบัณฑิต



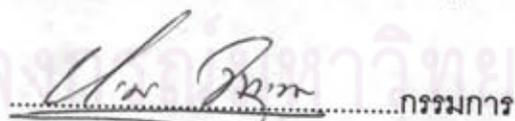
.....คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

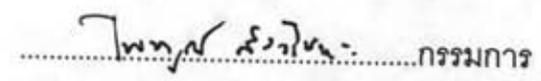
(รองศาสตราจารย์ ดร.สันติ ดุงสุวรรณ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์


.....ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน)


.....อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์)


.....กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.ประกร จุฑะพงษ์)


.....กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ไพฑูรย์ สังวรินทะ)

พิมพ์ต้นฉบับบทคัดย่อวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

ชูเกียรติ เพียรชนะ : ผลของเทอร์เฟนาดีนต่อการหดตัวของหลอดเลือดที่แยกจากไตและหัวใจของสุกร (EFFECTS OF TERFENADINE ON THE CONTRACTION OF ISOLATED PORCINE RENAL AND CORONARY ARTERIES) อ.ที่ปรึกษา : รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปการณ, 91 หน้า. ISBN 974-631-445-9

การศึกษาผลของเทอร์เฟนาดีนต่อการหดตัวของหลอดเลือดที่แยกจากไตและหัวใจของสุกร พบว่าเทอร์เฟนาดีนขนาด 2×10^{-5} โมลาร์ สามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดไตที่กระตุ้นด้วย NE, 5-HT, histamine, BaCl_2 ในสารละลาย Ca^{2+} , HCO_3^- -free Krebs Henseleit, และ CaCl_2 ในสารละลาย potassium depolarizing และยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ ซึ่งกระตุ้นด้วย Ach, 5-HT, histamine, BaCl_2 ในสารละลาย Ca^{2+} , HCO_3^- -free Krebs Henseleit, และ CaCl_2 ในสารละลาย potassium depolarizing ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) และเป็นแบบ noncompetitive antagonism เทอร์เฟนาดีนขนาด 2×10^{-5} โมลาร์ สามารถเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดไตและหลอดเลือดหัวใจที่ได้รับการชักนำให้หดตัวโดย KCl (100 mM) ในสารละลาย Ca^{2+} , HCO_3^- -free Krebs Henseleit ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) จากผลการทดลองแสดงว่าเทอร์เฟนาดีนมีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดไตและหลอดเลือดหัวใจ โดยกลไกหนึ่งนอกเหนือจากการต้านฮิสตามีนที่ฮิสตามีน-1 รีเซพเตอร์ คือ รมกวนการเคลื่อนที่ของแคลเซียมผ่านทาง potential-operated calcium channel (POC) และอาจเป็นไปได้ที่เทอร์เฟนาดีนรบกวนการเคลื่อนที่ของแคลเซียมผ่านทาง receptor-operated calcium channel (ROC) ด้วย อย่างไรก็ตามเทอร์เฟนาดีนอาจยับยั้งการเคลื่อนที่ของโปแตสเซียม ออกสู่ภายนอกเซลล์ จึงทำให้หลอดเลือดหดตัวเพิ่มขึ้นในสภาวะ depolarization ที่ปราศจากแคลเซียมภายนอก



ศูนย์วิจัยทางการแพทย์

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชาเภสัชวิทยา
สาขาวิชาเภสัชวิทยา
ปีการศึกษา 2537

ลายมือชื่อนิสิต
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

#C675516 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEY WORD: TERFENADINE/ PORCINE RENAL ARTERY/ PORCINE CORONARY ARTERY
CHUKIAT PHIANCHANA : EFFECTS OF TERFENADINE ON THE CONTRACTION OF
ISOLATED PORCINE RENAL AND CORONARY ARTERIES. THESIS ADVISOR : ASSO.
PROF. PRASAN DHUMMA-UPAKORN, Ph.D. 91 pp. ISBN 974-631-445-9

The present study investigates the effects of terfenadine on the contraction of isolated porcine renal and coronary arteries. Terfenadine 2×10^{-5} M significantly inhibited the contraction of renal artery induced by NE, 5-HT, histamine, BaCl_2 in Ca^{2+} , HCO_3^- -free KHS, and CaCl_2 in potassium depolarizing solution and the contraction of coronary artery induced by Ach, 5-HT, histamine, BaCl_2 in Ca^{2+} , HCO_3^- -free KHS, and CaCl_2 in potassium depolarizing solution in noncompetitive manner. Terfenadine (2×10^{-5} M) increased KCl (100 mM) induced-contraction of renal and coronary arteries in Ca^{2+} -free KHS. Besides to the antihistaminic effect at H_1 -receptor, these results suggested that the mechanism of action of terfenadine may involve the interfering of Ca^{2+} influx via POC and ROC. However, terfenadine may inhibit K^+ efflux due to its increase in contraction induced by KCl in Ca^{2+} -free condition.



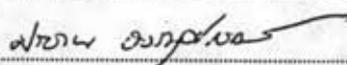
ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชวิทยา.....

สาขาวิชา.....เภสัชวิทยา.....

ปีการศึกษา.....2537.....

ลายมือชื่อนิสิต.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....



กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาวิจัยนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ประสาน ธรรมอุปกรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษา ให้ความรู้ คำแนะนำ ตลอดจนให้ความช่วยเหลือทุก ๆ ด้าน ทำให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.พรเพ็ญ เปรมโยธิน หัวหน้าภาควิชา เภสัชวิทยา ที่กรุณาอำนวยความสะดวกแก่ผู้วิจัยในเรื่องการใช้สถานที่ เครื่องมือ และ อุปกรณ์ต่าง ๆ ในการทำวิจัยครั้งนี้ และกรุณาเป็นประธานกรรมการในการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร.ประกร จุฑะพงษ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ ตลอดจนแนวคิดเพิ่มเติม ทำให้งานวิจัยนี้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น

ขอขอบพระคุณ ภก. อาจารย์ วิเชียร ลีลาสง่าลักษณ์ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือด้านเครื่องมือ และเอกสารประกอบในการทำวิทยานิพนธ์ และ ภก. อาจารย์ ธวัชชัย แพชมัด ที่ให้ข้อแนะนำและความช่วยเหลือ ตลอดการทำวิจัย

ขอขอบพระคุณ คุณชาติสยาม เพียรชนะ ที่กรุณาให้ความช่วยเหลือทำสื่อ ประกอบการนำเสนอวิทยานิพนธ์ครั้งนี้

ขอขอบพระคุณ ภญ. บุญราศรี คล้าชื่น, เภสัชกรกลุ่มงานเภสัชกรรมทุกท่าน และผู้อำนวยการโรงพยาบาลพระจอมเกล้า จังหวัดเพชรบุรี ที่ให้โอกาสลาศึกษาต่อในครั้งนี้

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้ทุนอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์ในครั้งนี้

สุดท้ายผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา และมารดา ที่ได้ให้กำลังใจในการทำวิจัยครั้งนี้ จนสำเร็จไปด้วยดี

ชูเกียรติ เพียรชนะ



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูปภาพ.....	ฎ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฒ

บทที่

1 บทนำ

Terfenadine

- สูตรโครงสร้างและคุณสมบัติทางเภสัชวิทยา.....	1
- เภสัชจลนศาสตร์.....	2
- การใช้ Terfenadine ในการรักษาโรค.....	5
- อาการข้างเคียงและอาการอันไม่พึงประสงค์.....	6
- ขนาดและวิธีการบริหารยา.....	7
- การศึกษาทางพิษวิทยา.....	8
กลไกการหด-คลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ.....	9
ยากลุ่ม Calcium antagonist.....	14
วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	20
ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	20

2 อุปกรณ์และวิธีดำเนินการวิจัย

สัตว์ทดลอง เครื่องมือ และสารเคมี.....	22
---------------------------------------	----

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
วิธีดำเนินการวิจัย	
- การเตรียมหลอดเลือดโต.....	24
- การเตรียมหลอดเลือดหัวใจ.....	24
- การแขวนหลอดเลือดเพื่อทำการทดลอง.....	26
- ศึกษาผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดโต เมื่อได้รับการกระตุ้นโดยสารมาตรฐานกระตุ้นการหดตัวแบบสะสม.....	26
- ศึกษาผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อได้รับการกระตุ้นโดยสารมาตรฐานกระตุ้นการหดตัวแบบสะสม.....	28
- ศึกษาผลของ terfenadine ในการต้านการหดตัวของหลอดเลือดโต เมื่อกระตุ้นด้วย calcium chloride ในสารละลาย potassium depolarizing.....	29
- ศึกษาผลของ terfenadine ในการต้านการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อกระตุ้นด้วย calcium chloride ในสารละลาย potassium depolarizing.....	29
- ศึกษาผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดโต เมื่อกระตุ้นด้วย barium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} , HCO_3^- -free Krebs Henseleit.....	30
- ศึกษาผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อกระตุ้นด้วย barium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} , HCO_3^- -free Krebs Henseleit.....	31
- ศึกษาผลของ terfenadine ในการต้านการหดตัวของหลอดเลือดโต เมื่อได้รับการชักนำให้หดตัวด้วย potassium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} -free Krebs Henseleit.....	31
- ศึกษาผลของ terfenadine ในการต้านการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อได้รับการชักนำให้หดตัวด้วย potassium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} -free Krebs Henseleit.....	32
การวิเคราะห์ข้อมูล.....	32

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
3 ผลการทดลอง	
ผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดไต เมื่อได้รับการกระตุ้นโดย	
สารมาตรฐานกระตุ้นการหดตัว	
- เมื่อกระตุ้นด้วย noradrenaline.....	34
- เมื่อกระตุ้นด้วย serotonin.....	38
- เมื่อกระตุ้นด้วย histamine.....	38
ผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อได้รับการกระตุ้นโดย	
สารมาตรฐานกระตุ้นการหดตัว	
- เมื่อกระตุ้นด้วย acetylcholine.....	43
- เมื่อกระตุ้นด้วย serotonin.....	46
- เมื่อกระตุ้นด้วย histamine.....	46
ผลของ terfenadine ในการต้านการหดตัวของหลอดเลือดไต เมื่อกระตุ้นด้วย	
calcium chloride ในสารละลาย potassium depolarizing.....	51
ผลของ terfenadine ในการต้านการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อกระตุ้นด้วย	
calcium chloride ในสารละลาย potassium depolarizing.....	55
ผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดไต เมื่อกระตุ้นด้วย	
barium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} , HCO_3^- -free Krebs Henseleit.....	59
ผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อกระตุ้นด้วย	
barium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} , HCO_3^- -free Krebs Henseleit.....	62
ผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดไต เมื่อได้รับการชักนำให้	
หดตัวด้วย potassium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} -free Krebs Henseleit.....	65
ผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อได้รับการชักนำให้	
หดตัวด้วย potassium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} -free Krebs Henseleit.....	65

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
4	
อภิปรายและสรุปผลการทดลอง	
อภิปรายผลการทดลอง.....	69
สรุปผลการทดลอง.....	79
รายการอ้างอิง.....	82
ประวัติผู้เขียน.....	91



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1 แสดงอาการอันไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับ terfenadine เทียบกับยาหลอก.....	7
2 แสดงคุณสมบัติของ potential-operated calcium channels 4 ชนิด	11
3 แสดงขนาดใช้ยา (dose), onset of action และค่าครึ่งชีวิตของยาในกลุ่ม calcium channel blockers.....	17
4 แสดงอาการอันไม่พึงประสงค์ของยาในกลุ่ม calcium channel blockers.....	19
5 แสดงส่วนประกอบของสารละลาย standard physiological ที่ใช้ใน การทดลอง.....	27



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูปที่	หน้า
1 แสดงสูตรโครงสร้างของ terfenadine.....	2
2 แสดงการ metabolism ของ terfenadine ในร่างกายมนุษย์.....	4
3 แสดงกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} อีสรีระภายในเซลล์.....	10
4 แสดงกลไกการหด-คลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ.....	13
5 แสดงสูตรโครงสร้างของยาในกลุ่ม calcium channel blockers.....	15
6 แสดงการจัดเครื่องมือ organ bath สำหรับทดลองกับ isolated organ.....	23
7 แสดงตำแหน่งของหลอดเลือดแดงที่แยกจากหัวใจ และไตของสุกร.....	25
8 แสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response เมื่อกระตุ้น หลอดเลือดไตด้วย NE.....	35
9 กราฟแสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response curve ของ NE ในหลอดเลือดไตที่แยกจากสุกร.....	37
10 แสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response เมื่อกระตุ้น หลอดเลือดไตด้วย 5-HT.....	39
11 กราฟแสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response curve ของ 5-HT ในหลอดเลือดไตที่แยกจากสุกร.....	40
12 แสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response เมื่อกระตุ้น หลอดเลือดไตด้วย histamine.....	41
13 กราฟแสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response curve ของ histamine ในหลอดเลือดไตที่แยกจากสุกร.....	42
14 แสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response เมื่อกระตุ้น หลอดเลือดหัวใจด้วย Ach.....	44
15 กราฟแสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response curve ของ Ach ในหลอดเลือดหัวใจที่แยกจากสุกร.....	45

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปที่	หน้า
16	แสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response เมื่อกระตุ้น หลอดเลือดหัวใจด้วย 5-HT.....47
17	กราฟแสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response curve ของ 5-HT ในหลอดเลือดหัวใจที่แยกจากสุกร.....48
18	แสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response เมื่อกระตุ้น หลอดเลือดหัวใจด้วย histamine.....49
19	กราฟแสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response curve ของ histamine ในหลอดเลือดหัวใจที่แยกจากสุกร.....50
20	แสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response เมื่อกระตุ้น หลอดเลือดไตด้วย calcium chloride ในสารละลาย potassium depolarizing.....52
21	กราฟแสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response curve ของ calcium chloride ในสารละลาย potassium depolarizing ในหลอดเลือดไต ที่แยกจากสุกร.....53
22	กราฟแสดงผลของ verapamil ต่อ cumulative dose-response curve ของ calcium chloride ในสารละลาย potassium depolarizing ในหลอดเลือดไตที่แยกจาก สุกร.....54
23	แสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response เมื่อกระตุ้นหลอดเลือด หัวใจด้วย calcium chloride ในสารละลาย potassium depolarizing.....56
24	กราฟแสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response curve ของ calcium chloride ในสารละลาย potassium depolarizing ในหลอดเลือดหัวใจที่แยกจาก สุกร.....57
25	กราฟแสดงผลของ verapamil ต่อ cumulative dose-response curve ของ calcium chloride ในสารละลาย potassium depolarizing ในหลอดเลือดหัวใจที่แยกจาก สุกร.....58

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปที่	หน้า
26	แสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดไตด้วย barium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} , HCO_3^- -free Krebs Henseleit.....60
27	กราฟแสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response curve ของ barium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} , HCO_3^- -free Krebs Henseleit ในหลอดเลือดไตที่แยกจากสุกร.....61
28	แสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดหัวใจด้วย barium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} , HCO_3^- -free Krebs Henseleit.....63
29	กราฟแสดงผลของ terfenadine ต่อ cumulative dose-response curve ของ barium chloride ในสารละลาย Ca^{2+} , HCO_3^- -free Krebs Henseleit ในหลอดเลือดหัวใจที่แยกจากสุกร.....64
30	แสดงผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดไต เมื่อกระตุ้นการหดตัวโดย KCl 100 mM ในสารละลาย Ca^{2+} -free Krebs Henseleit.....66
31	แสดงผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดหัวใจ เมื่อกระตุ้นการหดตัวโดย KCl 100 mM ในสารละลาย Ca^{2+} -free Krebs Henseleit.....67
32	กราฟแสดงผลของ terfenadine ต่อการหดตัวของหลอดเลือดไต และหลอดเลือดหัวใจ ที่แยกจากสุกร เมื่อกระตุ้นการหดตัวโดย KCl 100 mM ในสารละลาย Ca^{2+} -free Krebs Henseleit.....68

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

Ach	acetylcholine
BaCl ₂	barium chloride
Ca ²⁺	calcium ion
CaCl ₂	calcium chloride
DAG	diacylglycerol
ER	endoplasmic reticulum
ETOH	ethanol
5-HT	5-hydroxytryptamine (serotonin)
IC ₅₀	concentration producing 50% inhibition
IP ₃	inositol-1,4,5-trisphosphate
K ⁺	potassium ion
KCl	potassium chloride
LD ₅₀	median lethal dose
M	molar
mcl.	micro litre
MLCK	myosin light chain kinase
mM	millimolar
mmHg	millimetre mercury
NE	noradrenaline
PIP ₂	phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate
PLC	phospholipase C
POC	potential-operated calcium channel
ROC	receptor-operated calcium channel
SE	standard error
SR	sarcoplasmic reticulum
VOC	voltage-operated calcium channel