

อิทธิพลของแคลิเซซินที่มีต่อการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคหัวใจ  
ในหัวใจห้องบนที่แยกจากหนูขาว



นางสาวรัชณี นัยวัฒน์กุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาชีววิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2527

ISBN 974-563-850-1

009382

17091469

THE INFLUENCE OF CAPSAICIN ON THE ACTIONS OF CARDIAC  
DRUGS ON ISOLATED RAT ATRIA

Miss Rachanee Naiwatanakul

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science  
Interdepartment of Physiology  
Graduate School  
Chulalongkorn University

1984

Thesis Title            The Influence of Capsaicin on the Actions of  
                                 Cardiac Drugs on Isolated Rat Atria

By                            Miss Rachanee Naiwatanakul

Department              Interdepartment of Physiology

Thesis Advisor          Associate Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D.  
                                 Associate Professor Prasan Dhamma-Upakorn, Ph.D.



---

Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University  
in Partial Fulfillment of the Requirement for the Master's Degree.

.....*Supradit Bunnag*..... Dean of Graduate School  
(Associate Professor Supradit Bunnag, Ph.D.)

Thesis Committee

.....*Ayus Pichaicharnarong*..... Chairman  
(Professor Ayus Pichaicharnarong, Ph.D.)

.....*Prakorn Chudapongse*..... Member  
(Associate Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D.)

.....*Prasan Dhamma-Upakorn*..... Member  
(Associate Professor Prasan Dhamma-Upakorn, Ph.D.)

.....*Bungorn Chomdej*..... Member  
(Associate Professor Bungorn Chomdej, Ph.D.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	อิทธิพลของแคปไซซินที่มีต่อการออกฤทธิ์ของยารักษาโรคหัวใจในหัวใจ ห้องบนที่แยกจากหนูขาว
ชื่อนิสิต	นางสาวรัชณี นัยวัฒน์กุล
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. ประกร จุฑะพงษ์ รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปการณ
สหสาขาวิชา	สรีรวิทยา
ปีการศึกษา	2527



บทคัดย่อ

แคปไซซินในขนาด 0.2, 2 และ 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีฤทธิ์กระตุ้นในช่วงเวลาสั้น ๆ ต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา และแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากหนูขาว แคปไซซินในขนาดสูงจะก่อกวนอัตราการเต้นและแรงบีบตัวหลังจากการกระตุ้นชั่วคราว การให้ propranolol หรือ propranolol ร่วมกับ methysergide หรือการให้ reserpine กับสัตว์ทดลองก่อน ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์การกระตุ้นหัวใจห้องบนขวาของแคปไซซินได้ เมื่อทำการศึกษาถึงผลของแคปไซซินต่อฤทธิ์ของยารักษาโรคหัวใจสามชนิด คือ propranolol, verapamil และ procainamide พบว่า verapamil และแคปไซซินเท่านั้นที่มีปฏิริยาต่อกันอย่างเด่นชัด โดยที่ฤทธิ์ในการก่อกวนอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของ verapamil (0.05 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) สามารถถูกต้านได้โดยแคปไซซินในขนาดต่ำมากคือ 0.2 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แคปไซซินยังสามารถต้านฤทธิ์ของ verapamil ได้ถึงแม้ว่าจะให้ verapamil ก่อนแคปไซซิน 5 นาที หรือให้ verapamil หลังจากฤทธิ์การกระตุ้นหัวใจของแคปไซซินลดลงเกือบหมดแล้ว การให้ reserpine กับสัตว์ทดลองก่อนไม่สามารถลดผลของแคปไซซินในการต้านฤทธิ์ของ verapamil ได้ procainamide ในขนาด 5 และ 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีผลลดฤทธิ์ของ verapamil ที่มีต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจได้เช่นกัน ผลการทดลองนี้ชี้แนะว่า 1) แคปไซซินไม่ได้กระตุ้นหัวใจห้องบนโดยไปปลดปล่อย catecholamines หรือ serotonin จากแหล่งเก็บในหัวใจ 2) แคปไซซิน

และ procainamide ลดฤทธิ์ของ verapamil ได้ โดยอาจไปขัดขวาง และ/หรือไปแข่งขัน  
กับ verapamil ในการจับกับ binding site ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น hydrophobic และ  
3) อาจจะมีปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ต่อกันของยาได้ เมื่อคนไข้โรคหัวใจที่ใช้ยา verapamil  
รับประทานอาหารที่มีพริกเป็นจำนวนมาก

Thesis Title            The Influence of Capsaicin on the Actions of  
                              Cardiac Drugs on Isolated Rat Atria

Name                      Miss Rachanee Naiwatanakul

Thesis Advisor        Associate Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D.  
                              Associate Professor Prasan Dhumma-Upakorn, Ph.D.

Interdepartment      Physiology

Academic Year        1984



#### ABSTRACT

Capsaicin at three doses, 0.2, 2 and 10  $\mu\text{g/ml}$ , was found to produce brief stimulation of the rate and isometric tension by isolated rat right and left atria respectively. With high dose (10  $\mu\text{g/ml}$ ) this initial stimulation was followed by depression of both the rate and contractile force. The capsaicin-induced cardiac stimulation was not significantly affected by propranolol, propranolol plus methysergide, and reserpine pretreatment. Of the three cardiac drugs studied viz., propranolol, verapamil and procainamide, striking drug interaction was observed between capsaicin and verapamil. The negative chronotropy and inotropy mediated by verapamil (0.05  $\mu\text{g/ml}$ ) was reduced by capsaicin at dose as low as 0.2  $\mu\text{g/ml}$ . Capsaicin still retained this antagonizing activity when verapamil was added either after most of the capsaicin-evoked cardiac stimulation had declined, or 5 min before capsaicin. Reserpine pretreatment did not prevent the capacity of capsaicin to reverse verapamil action. Procainamide (5 and 10  $\mu\text{g/ml}$ ) also significantly mitigated verapamil action on the

rate and isometric force. It is concluded that a) capsaicin stimulates the rate and contractile force by mechanism not involving catecholamines and serotonin release from intra-cardiac stores; b) capsaicin and procainamide presumably attenuate verapamil effect by interfering with and/or competing for the hydrophobic verapamil binding site; and c) untoward drug interaction may occur when verapamil-treated cardiac patients are on diet containing large quantity of hot pepper.



#### ACKNOWLEDGEMENT

I would like to express my deepest gratitude to my advisors, Dr. Prakorn Chudapongse and Dr. Prasan Dhamma-Upakorn, for their kind advice, guidance, keen interest, and constant encouragement throughout this study.

I am also indebted to Dr. Pavich Tongroach and the staff of the Department of Physiology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University, for experimental work.

My appreciation is extended to Miss Parimongkol Wongchuengam for her help, sincerity and friendship.

Finally, I am extremely grateful to my parent and every member in my family for their love and continuous help.

This study was supported in part by a fund from the Faculty of Graduate Studies, Chulalongkorn University.



CONTENTS



	Page
THAI ABSTRACT .....	iv
ENGLISH ABSTRACT .....	vi
ACKNOWLEDGEMENT .....	viii
CONTENTS .....	ix
LIST OF TABLES .....	x
LIST OF FIGURES .....	xi
ABBREVIATIONS .....	xiii
CHAPTER	
I. REVIEW OF THE LITERATURE .....	1
II. MATERIALS AND METHODS .....	16
A. Animals .....	16
B. Isolated Atrial Preparations .....	16
C. The Organ Bath Chambers .....	17
D. Reserpine Pretreated Rats .....	17
E. Drugs .....	17
F. Statistical Analysis .....	18
III. RESULTS .....	19
IV. DISCUSSION AND CONCLUSION .....	41
REFERENCES .....	46
VITA .....	54

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Quantitative analyses of the capsaicin-induced reversal of verapamil action on right atrial rate .....	33
2	Quantitative analyses of the capsaicin-induced reversal of verapamil action on left atrial isometric force .....	34



LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Effect of different doses of capsaicin on the rate and isometric force of isolated rat atria .....	20
2	Effect of propranolol and reserpine pretreatment on the response of isolated rat atria to capsaicin .....	21
3	Effect of propranolol plus methysergide on the response of isolated rat atria to capsaicin .....	22
4	Antagonism of the verapamil-induced negative chronotropy and inotropy by capsaicin at the concentration of 0.2 $\mu\text{g/ml}$ .....	24
5	Antagonism of the verapamil-induced negative chronotropy and inotropy by capsaicin at the concentration of 2 $\mu\text{g/ml}$ .....	25
6	Antagonism of the verapamil-induced negative chronotropy and inotropy by capsaicin at the concentration of 10 $\mu\text{g/ml}$ .....	26
7	Effect of reserpine pretreatment on the capsaicin-induced reversal of verapamil action on the rate and isometric force .....	28

Figure		Page
8	Modification of the verapamil-induced negative chronotropy and inotropy by prior addition of 0.2 µg/ml capsaicin .....	29
9	Modification of the verapamil-induced negative chronotropy and inotropy by prior addition of 2 µg/ml capsaicin .....	30
10	Modification of the verapamil-induced negative chronotropy and inotropy by prior addition of 10 µg/ml capsaicin .....	31
11	Antagonistic action of capsaicin, added 15 min after verapamil, on the verapamil-mediated negative chronotropy and inotropy .....	35
12	Antagonistic action of capsaicin, added 5 min after verapamil, on the verapamil-mediated negative chronotropy and inotropy .....	36
13	Effect of procainamide with and without capsaicin on the rate and isometric force of isolated rat atria .....	37
14	Reduction of verapamil action on the rate and isometric force by 5 µg/ml procainamide .....	39
15	Reduction of verapamil action on the rate and isometric force by 10 µg/ml procainamide .....	40

#### ABBREVIATIONS

°C	=	degree celsius
Fig	=	Figure
gm	=	gram
kg	=	kilogram
µg	=	microgram
µM	=	micromolar
mg	=	milligram
ml	=	millilitre
mM	=	millimolar
msec	=	millisecond
min	=	minute
sec	=	second
ppm	=	part per million
5-HT	=	5-hydroxytryptamine
%	=	percent