

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : MRG5480108

ชื่อโครงการ : การใช้หนูตะเภาที่สลบเป็นสัตว์ต้นแบบเพื่อทดสอบความปลอดภัยของยาทางด้านจังหวะการเต้นของหัวใจ ความแรงในการบีบตัวของหัวใจ และเวลาในการคลายตัวของหัวใจ

ชื่อนักวิจัย : อ.น.สพ.ดร.อนุศักดิ์ กิจถาวรรัตน์

E-mail Address : akijawornrat@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ : 15 มิถุนายน พ.ศ. 2554 – 14 มิถุนายน พ.ศ. 2556

กระบวนการประเมินความปลอดภัยของยาในปัจจุบันยังคงตระหนักถึงผลของยาใหม่ๆ ที่อาจโน้มนำให้เกิดภาวะหัวใจเสียจังหวะ ในขณะที่ความรู้และเข้าใจเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของความสามารถในการหดตัวและคลายตัวของหัวใจที่เป็นผลจากยาใหม่ๆ ที่อาจก่อให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในทางคลินิกนั้นยังมีอยู่น้อย ดังนั้นการศึกษาครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินผลของสารเคมีต่างๆ ที่มีต่อการทำหน้าที่ของหัวใจห้องล่างพร้อมๆ กับประเมินผลของสารเคมีนั้นๆ ต่อภาวะหัวใจเสียจังหวะในหนูตะเภาที่วางยาสลบด้วยโซเดียมเพ็นโทบาบิทอล หนูตะเภาทั้งหมด 29 ตัวได้ถูกวางยาสลบและต่อกับเครื่องมือต่างๆ เพื่อบันทึก คลื่นไฟฟ้าหัวใจ ความดันเลือดแดง และความสัมพันธ์ระหว่างความดัน-ปริมาตรของหัวใจห้องล่างขวา หลังจากทำการบันทึกที่จุดเริ่มต้น หนูตะเภาจะได้รับ vehicle และยาแบบเพิ่มความเข้มข้น (chromanol จำนวน 8 ตัว, milrinone จำนวน 6 ตัว, metoprolol จำนวน 7 ตัว, และ nicorandil จำนวน 8 ตัว) โดยทั่วไปยาทั้งสี่ชนิดเปลี่ยนแปลงคลื่นไฟฟ้าหัวใจ ความดันเลือดแดง ความสามารถในการหดตัวและคลายตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายอย่างที่เราจะเป็นโดยการเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นอยู่กับปริมาณความเข้มข้นของยาที่ได้รับ แสดงให้เห็นว่าดัชนีทางด้าน electrophysiology และ mechanic สามารถตรวจบันทึกได้อย่างแม่นยำในหนูตะเภาที่สลบ ดัชนีที่ใช้ในการตรวจความสามารถในการหดตัวของหัวใจได้ถูกประเมินโดยเปรียบเทียบกับค่าดัชนีมาตรฐาน preload recruitable stroke work พบว่า contractility index มีประสิทธิภาพในการทำนายความสามารถในการหดตัวของหัวใจ ในขณะที่อัตราส่วนระหว่าง end-diastolic volume ต่อ end-diastolic pressure สามารถใช้เป็นดัชนีชี้วัดความสามารถในการคลายตัวของหัวใจที่ดี

คำหลัก : หนูตะเภา ความสามารถในการบีบตัวของหัวใจ ความสามารถในการคลายตัวของหัวใจ ภาวะที่ทำให้หัวใจเสียจังหวะ ความปลอดภัยของยา

Abstract

Project Code : MRG5480108

Project Title : Use of the anesthetized guinea pig to identify proarrhythmic, inotropic, and lusitropic liabilities of test articles

Investigator : Anusak Kijawornrat, D.V.M., Ph.D.

E-mail Address : akijawornrat@gmail.com

Project Period : June 15, 2011 – June 14, 2013

Meanwhile proarrhythmic liability of new compounds remains a major concern of preclinical safety evaluation, there is little knowledge on how changes of inotrope and lusitrope observed preclinically translate to patients in the clinic. This study was aim to evaluate the effects of various compounds on ventricular function simultaneously with a potential proarrhythmic liability in the pentobarbital anesthetized guinea pigs. Twenty nine male guinea pigs were anesthetized with sodium pentobarbital and instrumented to measure electrocardiograms, systemic arterial pressure, and left ventricular pressure-volume relations. After baseline measurement, all animals were given intravenous infusion of vehicle and two escalating concentration of chromanol 293B (n=8), milrinone (n=6), metoprolol (n=7), and nicorandil (n=8) with 10 minutes of each concentration. Generally, all known compounds produced expected changes of electrocardiograms, systemic arterial blood pressure, left ventricular inotrope and lusitrope in a dose-dependent manner suggested that both electrophysiological and mechanical parameters may be monitored accurately in anesthetized guinea pigs. Several myocardial contractility indices were assessed and compared to a gold standard of inotrope, preload recruitable stroke work. Contractility index is a favorable predictor of myocardial contractility while the ratio of end diastolic volume/end diastolic pressure appears to be the best indicator of lusitrope in anesthetized guinea pigs.

Keywords : guinea pigs, inotrope, lusitrope, proarrhythmias, safety pharmacology