

การตอบสนองด้านการหดตัวของกล้ามเนื้อกระดูกหนูขาวต่อ  
ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

นางสาว วริษฐา สุขพานิช  
นางสาว วิภา ธรรมทินโน

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร  
ปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต  
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล  
พ.ศ. 2551

CONTRACTILE RESPONSE OF RAT ISOLATED UTERINE  
SMOOTH MUSCLE TO NON-STEROIDAL ANTI-  
INFLAMMATORY DRUGS

MISS WARISTA SUKPANICH  
MISS VIPA THAMMATINNO

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT  
OF THE REQUIREMENT FOR  
THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY  
FACULTY OF PHARMACY  
MAHIDOL UNIVERSITY

โครงการพิเศษ  
เรื่อง การตอบสนองด้านการหัตถ์ของกล้ามเนื้อดลูกหนูขาวต่อยาต้านอักเสบ  
ที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

.....  
(นางสาววิษุสา สุขพานิช)

.....  
(นางสาววิภา ธรรมทินโน)

.....  
(รศ.ดร.จงกล เทียงดาห์)  
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....  
(รศ.ดร.นงลักษณ์ สุขวานิชย์ศิลป์)  
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

## บทคัดย่อ

### การตอบสนองด้านการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดหูหนวก ต่อยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

วริษฐา สุขพานิช, วิชา ธรรมทินโน

อาจารย์ที่ปรึกษา: จงกล เทียงดาห์, นางลักษณีย์ สุขวานิชย์ศิลป์

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

คำสำคัญ: การหดตัว, กล้ามเนื้อหลอดหูหนวก, ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์

ยากลุ่มต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) เป็นยาที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในปัจจุบันในการรักษาอาการปวดและอักเสบจากสภาวะต่างๆ โดยกลไกการออกฤทธิ์คือยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-1 (COX-1) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) ไม่ให้เปลี่ยน arachidonic acid เป็น prostaglandins และ leukotrienes ยาในกลุ่ม non-selective NSAIDs จะมีฤทธิ์ยับยั้งทั้ง COX-1 และ COX-2 ซึ่งมีผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหาร จึงได้มีการพัฒนายาในกลุ่ม selective COX-2 inhibitors ที่มีความจำเพาะเจาะจงในการยับยั้ง COX-2 มากขึ้นเพื่อลดอาการข้างเคียงที่มีต่อระบบทางเดินอาหาร และมีแนวโน้มในการนำยาเหล่านี้มาใช้มากขึ้น ซึ่งนอกเหนือจากข้อบ่งใช้เดิมแล้ว ยังมีประโยชน์ในการนำมาใช้ในทางสูติรีเวช ดังนั้นการศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของยา NSAIDs ที่มีระดับความจำเพาะเจาะจงต่อ cyclooxygenase ที่ต่างกันคือ ibuprofen (non-selective COX inhibitor) และ celecoxib (selective COX-2 inhibitor) เพื่อดูผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดหูหนวกในระยะ estrus ที่ถูกกระตุ้นด้วย agonist 2 ตัว ที่ submaximal dose คือ acetylcholine (ACh) และ oxytocin จากนั้นทดสอบฤทธิ์ของ ibuprofen ที่ความเข้มข้น  $10^{-9}$  M ถึง  $10^{-3}$  M และ celecoxib ที่ความเข้มข้น  $10^{-9}$  M ถึง  $10^{-4}$  M พบว่าทั้ง ibuprofen และ celecoxib มีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดหูหนวกที่เกิดขึ้นจากการกระตุ้นด้วย ACh และ oxytocin โดยมีค่า  $IC_{50}$  (ความเข้มข้นของ NSAIDs ที่สามารถยับยั้งการหดตัวได้ 50%) ที่แตกต่างกัน พบว่า  $IC_{50}$  ของ ibuprofen และ celecoxib ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดหูหนวกที่ถูกกระตุ้นด้วย ACh มีค่าเท่ากับ  $2.14 \times 10^{-4}$  M และ  $8.09 \times 10^{-6}$  M ตามลำดับ ส่วนกล้ามเนื้อหลอดหูหนวกที่ถูกกระตุ้นด้วย oxytocin พบว่า ibuprofen และ celecoxib มีค่า  $IC_{50}$  เท่ากับ  $1.14 \times 10^{-4}$  M และ  $1.96 \times 10^{-6}$  M ตามลำดับ แสดงว่า celecoxib มีความแรงในการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดหูหนวกได้ดีกว่า ibuprofen

## Abstract

### Contractile response of rat isolated uterine smooth muscle to non-steroidal anti-inflammatory drugs

Warista Sukpanich, Vipa Thammatinno

**Project advisor:** Chongkol Tiangda, Nongluck Sookvanichsilp

Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

**Keyword:** Contractile response, rat isolated uterine smooth muscle, non-steroidal anti-inflammatory drugs

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used in the treatment of inflammatory conditions. The mechanism of action of NSAIDs is the inhibition of the cyclooxygenase-1 (COX-1) and cyclooxygenase-2 (COX-2) isoenzymes, which catalyzes arachidonic acid to prostaglandins and leukotrienes. It is postulated that the anti-inflammatory efficacy of NSAIDs is attributable to COX-2 inhibition and the gastrointestinal (GI) toxicity is due to COX-1 inhibition. Since the non-selective NSAIDs block both isoforms COX-1 and COX-2 and have significant side effect on the GI tract, this has led to the development of the new anti-inflammatory agents, the selective COX-2 inhibitors, which have less GI side effect. These drugs also provide beneficial effect in obstetric and gynecological conditions. The objective of this special project is to study the effect of two NSAIDs which have different specificity in inhibition of cyclooxygenase, ibuprofen (non-selective COX inhibitor) and celecoxib (selective COX-2 inhibitor) on rat uterine smooth muscle contraction in estrus state which is induced by the submaximal doses of two agonists, acetylcholine (ACh) and oxytocin. Ibuprofen at concentrations of  $10^{-9}$  M to  $10^{-3}$  M and celecoxib at concentrations of  $10^{-9}$  M to  $10^{-4}$  M are tested against the submaximal doses of ACh and oxytocin. Both ibuprofen and celecoxib exhibit inhibitory effect on uterine smooth muscle contraction induced by the two agonists at different  $IC_{50}$  values (the concentrations of NSAIDs that can inhibit the contractile response by 50%). The  $IC_{50}$  of ibuprofen and celecoxib against ACh induced uterine contraction are  $2.14 \times 10^{-4}$  M and  $8.09 \times 10^{-6}$  M, respectively while  $IC_{50}$  of ibuprofen and celecoxib against oxytocin are  $1.14 \times 10^{-4}$  M and  $1.96 \times 10^{-6}$  M, respectively. This study shows that celecoxib exhibits higher potency than ibuprofen in inhibition of rat uterine contraction induced by ACh and oxytocin.