

Thesis Title The Pharmacological Study of Verapamil
 on the Skeletal Muscle Contractile Res-
 ponses in Albino Rats

Name Mr. Suriya Satrabhaya

Thesis for Master of Science in Pharmacology
 Chiang Mai University 1986

Abstract

Verapamil is a calcium antagonist. A wide range of doses of the drug were studied in isolated rat phrenic nerve hemidiaphragm and rat sciatic nerve gastrocnemius *in situ* preparation. The purpose of this investigation was to observe the pharmacological activities of the drug on skeletal muscle contractile response. Verapamil 0.01 - 0.08 mM decreased the twitch amplitudes of both neurally- and directly-evoked contractile responses without impairment of transmission of peripheral nerves. The possible sites of the depressive effect of verapamil should be due to blockade of myoneural junction and direct skeletal muscle.

Verapamil synergized the neuromuscular blocking action of pancuronium, succinylcholine, and hemicholinium. The drug could inhibit ACh contracture in chronically denervated rats. The post-tetanic potentiation (PTP) was also

abolished by verapamil. The drug was found to inhibit the twitch potentiation of Tetraethylammonium, (TEA), which is believed to increase ACh release from motor terminal. In this study, the depressive effect of verapamil could be partially antagonized by calcium chloride, but not by neostigmine and other anti-curare agent, TEA. The mechanism of action of verapamil on neuromuscular transmission was proposed to be

- 1) interference with ACh release from motor nerve terminal
- 2) decreasing the endplate sensitivity of ACh.

Verapamil could inhibit direct muscle PTP. The twitch potentiation produced by caffeine in curarized directly-evoked twitch was also inhibited by verapamil. It would be proposed that besides the depressive effect on neuromuscular transmission, verapamil probably exerts its direct effect on skeletal muscle contraction. The direct effect of the drug on skeletal muscle could be somehow inhibition of calcium in excitation-contraction process in skeletal muscle cell.

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

Copyright© by Chiang Mai University

All rights reserved

ชื่อ เรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาทาง เภสัชวิทยาของ เวอราปามิล ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลายในหนูขาว

ชื่อผู้เขียน นาย สุริยา สาดตราภัย

วิทยานิพนธ์ วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สาขาวิชา เภสัชวิทยา มหาวิทยาลัย เชียงใหม่ 2529

บทคัดย่อ

เวอราปามิล เป็นยาในกลุ่มต้านฤทธิ์แคลเซียม (Calcium Antagonists) การศึกษาฤทธิ์ของ เวอราปามิล ต่อความแรงในการหดตัวของกล้ามเนื้อของหนูขาวโดยการกระตุ้น เส้นประสาทพรีนิคพบว่า เวอราปามิล ขนาด 0.01-0.08 มิลลิโมลาร์ (mM.) ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อดังกล่าวได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยไม่เกิดการเปลี่ยนแปลงต่อ ความสูง (amplitude) และ รูปร่าง (figure) ของกระแสประสาท (nerve action potential). นอกจากนี้ เวอราปามิล ยังสามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อกระบังลมได้โดยตรง ซึ่งฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อ ในกรณีที่ทำกรกระตุ้นผ่าน เส้นประสาทพรีนิคนั้น แตกต่างจากกรณีที่กระตุ้นกล้ามเนื้อโดยตรง อย่างมีนัยสำคัญ จึงคาดว่า เวอราปามิล ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อลายโดยการออกฤทธิ์ที่ บริเวณส่วนต่อระหว่างปลายประสาทและกล้ามเนื้อลาย (neuromuscular junction NMJ), และที่ มอเตอร์เอนด์เพลท (motor endplate) ซึ่งมีอะเซทิลโคลีนรีเซพเตอร์ (ACh receptor) ผั่งตัวอยู่ ทำให้มีการตอบสนองต่อ อะเซทิลโคลีน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ, และที่ เซลล์กล้ามเนื้อลายโดยตรง. นอกจากนี้ยังพบว่า เวอราปามิล เสริมฤทธิ์กับยาในกลุ่มที่ออกฤทธิ์กดบริเวณ มอเตอร์เอนด์เพลท เช่น ซัคซินิลโคลีน (Succinyl-

choline), แพนคิวโรเนียม (Pancuronium) และ เฮมิโคลิเนียม (hemicholinium). จากการศึกษาที่คาดว่า เวอราปามิล ออกฤทธิ์ที่บริเวณ ปลายประสาทมอเตอร์ (motor terminal) โดยพบว่า เวอราปามิล ยับยั้งการเกิด Post tetanic potentiation หรือ PTP ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้น ในส่วนของ ปลายประสาทมอเตอร์ และยังพบการยับยั้งการเกิด PTP ในกล้ามเนื้อ โดยตรงได้. นอกจากนี้ เวอราปามิล ยังยับยั้งฤทธิ์การเพิ่มการหดตัวของยาเตตระเอทิลแอมโมเนียม (Tetraethylammonium, TEA) ซึ่งเชื่อว่ามีฤทธิ์เพิ่มการหลั่ง อะเซทิลโคลีน (ACh) จากปลายประสาทมอเตอร์. จากการศึกษาฤทธิ์กวดการหดตัวของกล้ามเนื้อโดยตรง โดยใช้กล้ามเนื้อกระบังลมที่ตัดเส้นประสาทพรีนิคออกแล้ว พร้อมกับการให้ยาหย่อนกล้ามเนื้อ เพื่อยับยั้งการนำส่งกระแสประสาทผ่านส่วนต่อระหว่างปลายประสาทกับกล้ามเนื้อ (NMJ) พบว่า เวอราปามิล สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อกระบังลมนี้ได้ นอกจากนี้ยังยับยั้งฤทธิ์การเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อที่เกิดจาก คาเฟอีน (caffeine) ได้.

ฤทธิ์ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อ เนื่องจาก เวอราปามิล นั้น แคลเซียมคลอไรด์สามารถต้านฤทธิ์ดังกล่าวได้เพียงในระยะแรก และ เป็นการต้านฤทธิ์เพียงบางส่วนเท่านั้น และไม่สามารถ ต้านฤทธิ์โดยยากลุ่ม anti-curare เช่น นีโอสติคมีน (neostigmine), หรือ TEA.

จากการศึกษาที่พอจะสรุปได้ว่า เวอราปามิล สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อลายของหนูขาวได้ซึ่งคาดว่า เป็นการออกฤทธิ์ที่ บริเวณส่วนต่อระหว่างปลายประสาทกับกล้ามเนื้อ, อาจออกฤทธิ์ที่บริเวณ มอเตอร์ เอนด์ เพลท, และ ภายใน เซลล์ของกล้ามเนื้อลายโดยตรง

กลไกการออกฤทธิ์ของ เวอราปามิล นั้นอาจเกิดจากการยับยั้งการไหล ของประจุ แคลเซียม เข้าสู่ปลายประสาทมอเตอร์ เป็นเหตุให้ขบวนการหลั่ง อะเซทิลโคลีนถูกรบกวนและ/หรืออาจเปลี่ยนแปลงการตอบสนองของ motorendplate ต่อ ACh และ/หรือ ยับยั้งการหลั่งประจุแคลเซียม ออกจากแหล่งเก็บภายใน เซลล์ของกล้ามเนื้อ เมื่อเกิดการ depolarization, หรืออาจจะ รบกวนขบวนการทางเคมีภายใน เซลล์ที่อาศัยประจุแคลเซียม เป็นตัว เร่งปฏิกิริยา.