

Thesis Title The Pharmacological Study of Cimetidine on Myoneural
Junction and Cardiovascular System in Rat.

Name Miss Somsorn Chongrak

Thesis For Master of Science in Pharmacology,
Chiang Mai University, 1985

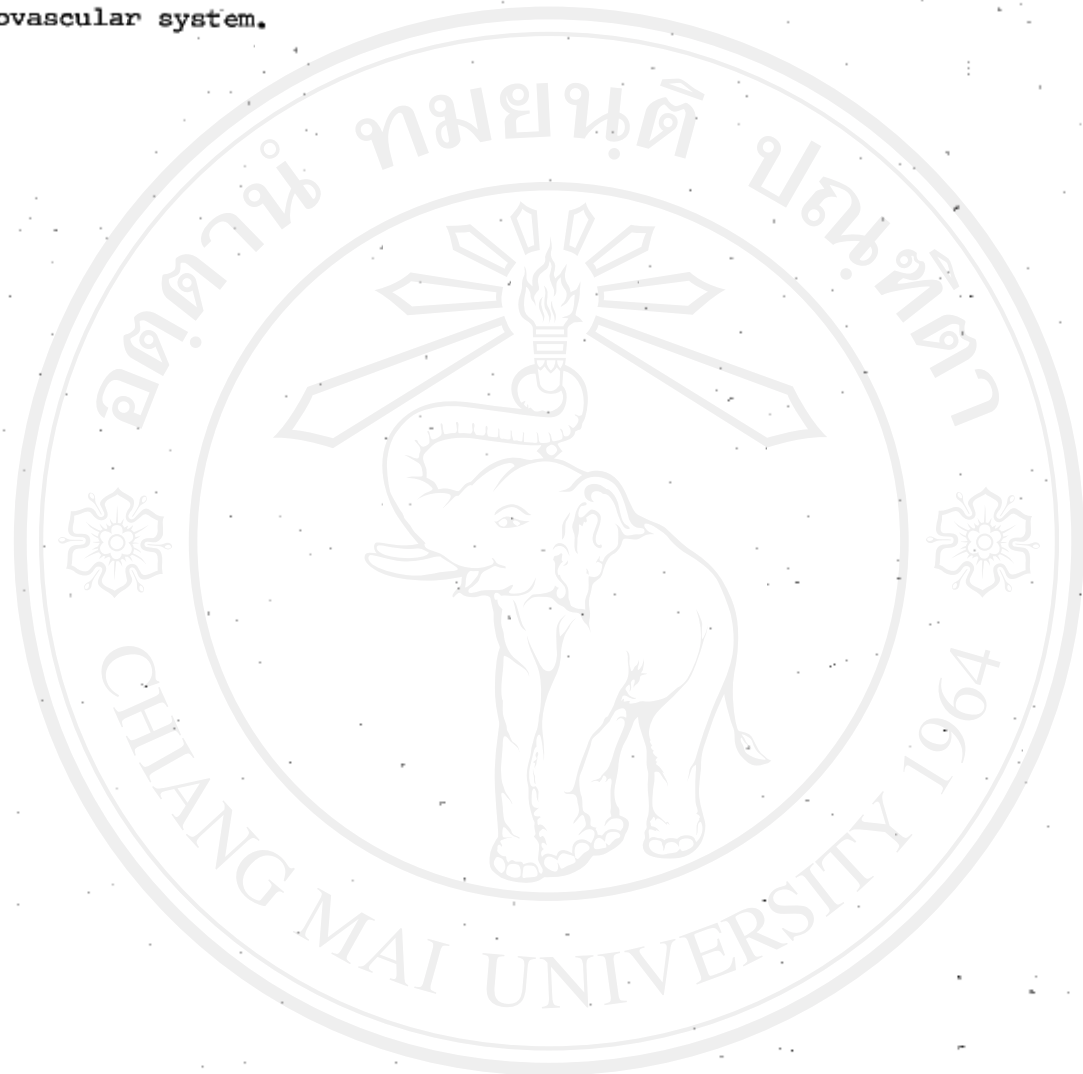
Abstract

Cimetidine is clinically used in the treatment of peptic ulcer by inhibition of gastric acid secretion. It is classified as a histamine H₂ receptor antagonist, the drug acts by reversible competitive antagonism mainly at the H₂ receptor in gastric mucosa. Pharmacological effects other than inhibition of gastric secretion needed to be more investigated. In this study, cimetidine in a wide range of doses were tested for the effects on cholinergic mechanisms; neuromuscular transmission and cardiovascular system which had not been reported. Cimetidine (25-300 mg/kg body weight) produced a transient twitch potentiation and followed by a marked twitch depression in rat sciatic nerve-gastrocnemius muscle preparations in situ. This drug in the concentrations of 2.0×10^{-3} - 8.0×10^{-3} M also produced twitch depression in the isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparations. It was found that the neuromuscular blockade induced by cimetidine was synergized by succinylcholine, pancuronium and hemicholinium. The blockade was not antagonized by neostigmine, tetraethylammonium and calcium. Cimetidine

itself could produce a slight increase of muscle tension as ACh does and the drug abolish the twitch amplitude of ACh contracture in denervated gastrocnemius muscle preparations. From the results, it was proposed that cimetidine probably had a SCh-like property without direct depressive effects on skeletal muscle and peripheral nerves. Cimetidine probably also decreased ACh sensitivity at the postsynaptic site of myoneural junction. The twitch potentiation produced by the drug in rat sciatic nerve-gastrocnemius muscle preparation probably was due to anti-cholinesterase property and direct effect on skeletal muscle.

Cimetidine also exerted its effect on cardiovascular system. It would be markedly shown that cimetidine produced a decrease in heart rate, decrease in arterial blood pressure and these effects were enhanced by exogenous ACh which was proposed to be due to anti-cholinesterase property of cimetidine. The initial decrease in force of atrial contractility and followed by a prolonged increase in force of contractility were produced by cimetidine. The increase in heart rate and force of atrial contractility produced by histamine were antagonized by chlorpheniramine, but only the positive chronotropic effect of histamine was counteracted by cimetidine. Cimetidine could antagonize negative inotropic effect produced by cholinergic agonist, ACh; and the drug also enhanced the positive inotropic effect of histamine in the same preparation of isolated rat atria. It was shown that the chronotropic effect of rat atria was possibly mediated by both H_1 and H_2 receptors; the inotropic effect was partly mediated by H_1 receptor.

It was proposed in this study that cimetidine influenced cholinergic mechanisms on both neuromuscular transmission and cardiovascular system.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของไซเมทรินต่อบริเวณปลายประสาท-
กล้ามเนื้อลาย และระบบไหลเวียนโลหิตในหนูขาว

ชื่อผู้เขียน นางสาวลลมลลมร จงรักษ์

วิทยานิพนธ์ วิชาเภสัชกรรมมหาบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา
มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 2528

บทคัดย่อ

ไซเมทรินเป็นยาในกลุ่มต้านฤทธิ์อัสตามีน หรือที่เรียกว่า H_2 receptor antagonist ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งกรดในกระเพาะอาหาร กลไกการออกฤทธิ์คือแย่งที่กับ H_2 receptor ที่เยื่อกระเพาะอาหาร นอกจากการยับยั้งการหลั่งกรดแล้ว ไซเมทรินยังออกฤทธิ์ต่อระบบอื่น ๆ อีกด้วยการศึกษา cholinergic mechanisms ของไซเมทรินทั้งที่ตำแหน่ง nicotinic และ muscarinic ที่บริเวณปลายประสาท-กล้ามเนื้อลายและระบบไหลเวียนโลหิตตามลำดับ ทั้งนี้ยังไม่เคยมีรายงานมาก่อนจากการทดลองพบว่าไซเมทรินขนาด 25-300 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทำให้เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อลายมาก่อนช่วยและตามด้วยการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย แสดงว่าไซเมทรินสามารถทำให้กล้ามเนื้อลายคลายตัวได้ ในการทดสอบการออกฤทธิ์ของยาในส่วนของเส้นประสาทพรีแกงลิออนกล้ามเนื้อกระบังลมของหนูขาว พบว่าไซเมทรินในขนาด 2.0×10^{-3} - 8.0×10^{-3} โมลาร์ สามารถยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อลายได้ การลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากไซเมทรินเสริมฤทธิ์กับ succinylcholine, pancuronium และ hemicholinium การลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายนี้ไม่สามารถต้านฤทธิ์ได้โดย neostigmine, tetraethylammonium และแคลเซียม. ไซเมทรินสามารถเพิ่ม muscle tension ได้เล็กน้อยคล้ายกับ ACh นอกจากนี้ยังสามารถลดความถี่ของการหดตัว (contracture) ที่เกิดจาก ACh. ดังนั้นในการศึกษานี้อาจคาดได้ว่าไซเมทรินกวดการทำงานที่บริเวณปลายประสาท-กล้ามเนื้อลายคล้ายกับ SCh โดยไม่มีผลกดโดยตรงที่กล้ามเนื้อลาย

หรือเส้นประสาทเลย กลไกการออกฤทธิ์ของไซเมธิดินอาจเนื่องมาจาก depolarized neuromuscular blockade และอาจลดความไวของ ACh ได้ ซึ่งคาดว่าไซเมธิดินออกฤทธิ์เด่นที่ postsynaptic membrane ของบริเวณปลายประสาท-กล้ามเนื้อ นอกจากไซเมธิดินกีดการทำงานของบริเวณปลายประสาท-กล้ามเนื้อหรือให้กล้ามเนื้อคลายตัวในหลอดทดลอง และในตัวสัตว์ทดลองแล้ว ยังพบว่าไซเมธิดินสามารถกระตุ้นการทำงานของกล้ามเนื้อได้อีกด้วย ซึ่งอาจเป็นผลเนื่องมาจากคุณสมบัติยับยั้งการทำงานของ เอ็นไซม์โคลีนเอสเตอเรส และผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อ

การศึกษามลของไซเมธิดินต่อหัวใจและระบบไหลเวียนโลหิต พบว่าอัตราการเต้นของหัวใจและความดันโลหิตลดลง. ไซเมธิดินเสริมฤทธิ์กับ ACh ทำให้ความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ไซเมธิดินลดแรงบีบตัวของห้องต้นหัวใจ (atrium) เล็กน้อยและตามด้วยการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจส่วนน้อยอย่างชัดเจน

ฮิสตามีน (histamine) เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจ การออกฤทธิ์นี้สามารถต้านฤทธิ์ได้โดย chlorpheniramine. ไซเมธิดินสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจและสามารถต้านฤทธิ์ฮิสตามีนได้ นอกจากนี้ยังสามารถต้านฤทธิ์การลดแรงบีบที่เกิดจาก ACh ได้ ไซเมธิดินเสริมฤทธิ์กับฮิสตามีนในการเพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจอย่างเห็นได้ชัด. จะเห็นว่าอัตราการเต้นของหัวใจนอกจากถูกควบคุมโดยระบบประสาทอัตโนมัติแล้วยังพบว่ายาที่ออกฤทธิ์ต่อฮิสตามีนรีเซพเตอร์ มีอิทธิพลต่อการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของหัวใจด้วย

ในการศึกษานี้แสดงว่าไซเมธิดินมีอิทธิพลต่อ cholinergic mechanisms ทั้งสองแห่ง คือที่บริเวณปลายประสาท-กล้ามเนื้อและระบบหัวใจและไหลเวียนโลหิต