

Thesis Title Investigation of the Effect of Pentobarbital at
Myoneural Junction in the Rat
Name Miss Nuanjan Janmahasatien
Thesis for Master of Science in Pharmacology
Chiang Mai University, 1980

Abstract

A wide range doses of pentobarbital was studied qualitatively and quantitatively in both rat phrenic nerve-hemidiaphragm and sciatic nerve-gastrocnemius preparations, in situ. It was found that pentobarbital produced a biphasic action on myoneural junction. Low concentrations of pentobarbital, in in vitro study produced only twitch potentiating effect; in relatively higher doses a complete neuromuscular blockade was observed. In the in vivo study all doses of pentobarbital injection produced initial twitch potentiation and a slight increase in muscle tension at the same time, then followed by neuromuscular blockade.

The twitch potentiation produced by pentobarbital was significantly synergized by tetraethylammonium (TEA) but not neostigmine. The potentiation of neurally-evoked twitch produced by pentobarbital was not significantly different from that of the directly-evoked twitch. It would be postulated that the twitch potentiating effect of pentobarbital was partially due to the action on the nerve

terminal and the direct action on muscle. It would be proposed that the mechanism of twitch potentiation of pentobarbital was an increase of acetylcholine (ACh) release at the motor nerve terminal.

The mechanism of neuromuscular depression produced by pentobarbital was also studied. The pentobarbital-induced neuromuscular blockade was significantly synergized by d-tubocurarine, a nondepolarized neuromuscular blocking agent, and also synergized by succinylcholine, a depolarized neuromuscular blocking agent. The time needed to reach a complete neuromuscular blockade produced by Ca^{++} -deficiency and high- Mg^{++} conditions, which were proposed to be due to an inhibition of transmitter release, were accelerated by pentobarbital. The neurogenic post-tetanic potentiation (PTP) was not affected by pentobarbital while the ACh-contraction, in vitro and ACh-contraction in chronically denervated muscle, were significantly inhibited by pentobarbital. The neuromuscular blockade of pentobarbital was partially and insignificantly antagonized by TEA. The twitch depressive action of pentobarbital was primarily due to its neuromuscular blocking effect. The mechanism of this neuromuscular blockade was proposed to be 1) reduction of ACh release at the motor nerve terminal 2) desensitization at the motor endplate, like TEA 3) depolarized block like succinylcholine 4) decrease sensitivity to the endplate 5) d-tubocurarine-like action by reduction of ACh release at the motor nerve terminal and decrease ACh action at the postsynaptic action. It would be proposed that primary site of neuromuscular blockade was postsynaptic. However the direct action on nerve should not be avoided.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์

การศึกษาผลของเพนโทพามิทิลต่อบริเวณส่วนต่อปลาย

ประสาทและกล้ามเนื้อลายในหนูขาว

ชื่อผู้เขียน

นางสาว นวฉัตร จันทรมหเสถียร

วิทยานิพนธ์

วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชา เกษตรวิทยา

มหาวิทยาลัย เชียงใหม่ ๒๕๒๓

บทคัดย่อ

ในการวิจัยนี้ได้ศึกษาการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของเพนโทพามิทิลที่ส่วนต่อของปลายประสาทและกล้ามเนื้อลาย โดยใช้ส่วนของเส้นประสาทพรีนิกซ์ที่ต่อกับกล้ามเนื้อกระบังลมซึ่งตัดออกจากตัวสัตว์ทดลอง และส่วนของเส้นประสาทไซอะดิกซ์ที่ต่อกับกล้ามเนื้อในตัวของตัวสัตว์ทดลอง วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อศึกษาจุดที่เข้าไปออกฤทธิ์และกลไกการออกฤทธิ์ของยา นอกจากนี้ได้เปรียบเทียบการออกฤทธิ์ของเพนโทพามิทิลกับยา มาตรฐานที่ใช้ทางการแพทย์เพื่อทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว คือทูโบคูรารีน และ ซัคซินิลโคลีน และได้ศึกษาผลของยานี้ต่อปรากฏการณ์ซึ่งเกิดขึ้นที่บริเวณส่วนต่อของปลายประสาทและกล้ามเนื้อ เพื่อเป็นแนวทางในการบอกกลไกการออกฤทธิ์ได้ละเอียดยิ่งขึ้น

จากผลการวิจัยพบว่า เมื่อเติมเพนโทพามิทิลขนาดต่างๆกันคือประมาณ ๐.๒-๑๖ มิลลิโมลลงในน้ำยา Krebs' ที่หล่อเลี้ยงเส้นประสาทพรีนิกซ์ซึ่งต่อกับกล้ามเนื้อกระบังลม พบว่าการออกฤทธิ์ดังนี้คือ เพนโทพามิทิล ขนาด ๐.๒ มิลลิโมล ทำให้เพิ่มความสูง (amplitude) ในการหดตัวของกล้ามเนื้อ (twitch potentiation) เล็กน้อย ยานี้ในขนาด ๐.๕ และ ๑ มิลลิโมลออกฤทธิ์เริ่มด้วยการเพิ่มความสูงในการหดตัวของกล้ามเนื้อ แล้วตามด้วยการลดการหดตัวของกล้ามเนื้อ (twitch depression) เมื่อใช้ขนาดสูงขึ้น (๒-๑๖ มิลลิโมล) พบว่าเพนโท-

บามีพิลทำให้การหดตัวของกล้ามเนื้อลดลงเร็วขึ้นและลดลงจนไม่สามารถหดตัวได้อีกต่อไป แสดงว่าเกิดการสกัดกั้นการนำส่งสัญญาณที่บริเวณส่วนต่อปลายประสาทและกล้ามเนื้ออย่างสมบูรณ์ (complete neuromuscular blockade) เช่นเดียวกับยามาตรฐานที่ฆ่าให้กล้ามเนื้อคลายตัว

ฤทธิ์ที่เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อโดยเห็นโทบามีพิลสามารถเสริมฤทธิ์กับเตตระเอซิลแอมโมเนียม (TEA) ซึ่งเป็นยาที่กระตุ้น excitable cells ได้ แต่การออกฤทธิ์นั้นของเห็นโทบามีพิลไม่เสริมฤทธิ์กับนีโอสตีคมีน ซึ่งเป็นยาที่ห้ามการทำงานของเอ็นไซม์โคลีนเอสเตอเรส จากการทดลองคาดว่า การเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อที่เกิดจากเห็นโทบามีพิลนั้นสืบเนื่องมาจากการกระตุ้นที่บริเวณปลายประสาททำให้มีการหลั่งของอะเซทิลโคลีน (ACh) เพิ่มขึ้น และการออกฤทธิ์นี้อาจเกิดรวมไปกับผลโดยตรงของเห็นโทบามีพิลต่อกล้ามเนื้อคลายตัว

จากการทดลองในสัตว์ตัวทดลองโดยใช้ส่วนเส้นประสาทไขอะตีกคอกกับกล้ามเนื้อของ พบว่าเห็นโทบามีพิลขนาด ๒๐-๔๐ มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว ๑ กิโลกรัม สามารถสกัดกั้นการนำส่งสัญญาณที่ปลายประสาทและกล้ามเนื้อโดยทำให้เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อมาก่อนเช่นเดียวกัน

การสกัดกั้นการนำส่งสัญญาณที่บริเวณส่วนต่อปลายประสาทและกล้ามเนื้อเป็นผลเนื่องมาจากการออกฤทธิ์ที่ปลายประสาทรวมทั้งผลที่มีต่อบริเวณรับสัญญาณของกล้ามเนื้อคลาย (motor endplate) การออกฤทธิ์โดยลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเนื่องจากเห็นโทบามีพิลสามารถเสริมฤทธิ์กับทีบูโบคุราวันและซัคซินิลโคลีน นอกจากนี้ยังเสริมฤทธิ์กับการลดการหดตัวที่เกิดจากภาวะขาดแคลเซียม หรือภาวะที่มีแมกนีเซียมมากเกินไป เป็นผลให้เกิดการสกัดกั้นการนำส่งสัญญาณที่บริเวณอย่างสมบูรณ์ได้เร็วกว่าการทดลองที่ไม่มีเห็นโทบามีพิล จากการวิจัยนี้ยังพบว่า เตตระเอซิลแอมโมเนียม (TEA) สามารถต้านฤทธิ์การสกัดกั้นการนำส่งสัญญาณที่บริเวณส่วนต่อ

ปลายประสาทและกล้ามเนื้อของเพ้นโทนามิทัส ไคบางแต่ไม่คอยคืนก็ เมื่อเพิ่มขนาดของ
 เตตระเอทิลแอมโมเนียมให้สูงขึ้น เพื่อต้านฤทธิ์ เพ้นโทนามิทัส ปรากฏว่าทำให้การหดตัว
 ของกล้ามเนื้อลดลงเร็วยิ่งขึ้นด้วย การลดการหดตัวของกล้ามเนื้อที่เกิดจากเพ้นโทนามิทัส
 ไม่สามารถแก้ไขด้วยนีโอสติคมีน

เพ้นโทนามิทัสในขนาดที่ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อสามารถห้ามหรือลดการออกฤทธิ์
 ของอะเซทิลโคลีนได้ ทั้งในการทดลองที่ไขสันหลังและเส้นประสาทพรีนิกตอกับกล้ามเนื้อกระ
 บังลม และการทดลองที่ไขสันหลังของกล้ามเนื้อที่ตัดเส้นประสาทไขอะตีกออกแล้วซึ่งทำ
 ในตัวสัตว์ทดลอง เพ้นโทนามิทัสไม่สามารถยับยั้งการเกิด post-tetanic potentia-
 tion (PTP) ซึ่งเป็นปรากฏการณ์ซึ่งเกิดขึ้นที่ปลายประสาท และเชื่อว่าเป็นผลเนื่อง
 มาจากเพิ่มการหลั่งอะเซทิลโคลีน (ACh) ออกจากบริเวณนี้อาจกล่าวได้ว่ากลไกออก
 ฤทธิ์ของเพ้นโทนามิทัสที่สกัดกั้นการนำส่งสัญญาณที่บริเวณนี้อาจเนื่องมาจากลดการหลั่งของ
 ACh ที่บริเวณปลายประสาทรวมทั้งลดการออกฤทธิ์ของ ACh ที่ motor endplate
 อย่างไรก็ตาม เพ้นโทนามิทัสอาจมีผลไปกดเส้นประสาทโดยตรงด้วย ดังที่พบในการทดลอง
 ใช้น้ำเพ้นโทนามิทัสลดความสูง (amplitude) ของ action potential ของ
 เส้นประสาทไขอะตีกได้ การออกฤทธิ์ของเพ้นโทนามิทัสต่อบริเวณส่วนต่อปลายประสาท
 และกล้ามเนื้ออาจคล้ายกับยาที่ทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว โดยมีฤทธิ์เด่นชัดที่ motor
 endplate ซึ่งคาดว่าเป็นผลเนื่องมาจากลดความไว (sensitivity) ของบริเวณ
 นี้รวมกับการต้านฤทธิ์ของ ACh หรืออาจเรียกว่าเกิด desensitization ขึ้นที่
 motor endplate

การวิจัยนี้อาจเป็นประโยชน์ในค่านิเวศวิทยาพื้นฐานและวิทยาศาสตร์การแพทย์
 เพื่อเป็นหลักอธิบายปัญหาบางอย่างในทางการแพทย์ และเทคนิคต่างๆที่ใช้ในการวิจัยนี้
 อาจเป็นประโยชน์ในการวิจัยและการสอนทางด้านเภสัชวิทยาของระบบประสาทและ
 กล้ามเนื้อ.